

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第5卷 第10期 总第58期 2021年10月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源 编辑：徐静，喻爽

本期目录

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布..... 2

医学动态

- 1、JBC：需要对 CAR-T 细胞疗法进行改进来高效杀死实体瘤..... 6
- 2、Science 子刊：抑制 FAK 蛋白可使胰腺癌对化疗更敏感..... 8
- 3、Science 子刊：小分子化合物 MS67 有望治疗一种致命的儿童白血病..... 11
- 4、柳叶刀全球卒中报告：每 4 个 25 岁以上的人，就有 1 个会发生脑卒中..... 13
- 5、AMA：低剂量“神药”阿司匹林预防子痫及相关发病率和死亡率..... 18
- 6、PNAS：重大突破！开发出预防类风湿性关节炎的实验性疫苗..... 20
- 7、Blood:PKM2 促进中性粒细胞活化和脑血栓炎症:缺血性中风的治疗意义.....22
- 8、Blood: 巨核细胞转录因子 ARID3A 抑制白血病发病.....24
- 9、Nat Cancer：双靶向 CAR-T 细胞有望更高效治疗实体瘤..... 26
- 10、JCO Oncol Pract：科学家提出乳腺癌预防的新型策略..... 29

科研动态

青年基金申请心得体会..... 32

临床药物动态

Science 子刊：二甲双胍新用途！新研究表明..... 35

图书馆动态**最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布****(2021年10月版)**

尊敬的各位老师：

图书馆从最新出版的中文期刊中筛选出了《最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识》信息，供各位临床老师参考使用。

序号	篇 名	杂 志 名 称	年.卷(期):页码
1	(支)气管镜诊疗镇静/麻醉专家共识(2020版)	国际麻醉学与复苏学杂志	2021.42(8):785
2	中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)	国际内分泌代谢杂志	2021.41(4):388
3	美国母胎医学会《妊娠期肝内胆汁淤积症指南(2020版)》解读	实用妇产科杂志	2021.37(8):587
4	中期妊娠稽留流产规范化诊治的中国专家共识	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(9):928
5	昆士兰卫生组织《妊娠期糖尿病指南(2021年版)》要点解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(9):933
6	中国加速康复外科临床实践指南(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(9):961
7	中国腹腔镜技术考核与评价标准体系(CLSTA)	中国实用外科杂志	2021.41(9):993
8	吡啶菁绿分子荧光影像技术诊断原发性肝癌与术中导航操作诊疗规范(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(9):1002
9	子宫肉瘤病理诊断规范	中华病理学杂志	2021.50(9):987
10	前列腺癌规范化标本取材及病理诊断共识(2021版)	中华病理学杂志	2021.50(9):994
11	非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估专家共识	中华病理学杂志	2021.50(9):1002
12	中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版)	中华儿科杂志	2021.59(10):810

13	中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南（2021 版）解读	中华儿科杂志	2021.59(10):810
14	关于《人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识》的解读	中华妇产科杂志	2021.56(9):660
15	影像学技术在脊柱关节炎中应用的中国专家共识（2021 年版）	中华风湿病学杂志	2021.25(9):577
16	冠状动脉 MR 血管成像临床应用专家共识（第一版）	中华放射学杂志	2021.55(9):895
17	中国骨关节炎诊疗指南（2021 年版）	中华骨科杂志	2021.41(18):1291
18	2021 欧洲呼吸学会儿童和青少年支气管扩张症指南要点分析	中华结核和呼吸杂志	2021.44(9):787
19	宏基因组测序病原微生物检测生物信息学分析规范化管理专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(9):799
20	临床微生物学检验过程的生物安全风险 管理专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(9):808
21	国际牙外伤学会牙外伤治疗指南（2020 版）解读	中华口腔医学杂志	2021.56(9):833
22	乳牙牙髓病诊疗指南	中华口腔医学杂志	2021.56(9):840
23	婴幼儿龋防治指南	中华口腔医学杂志	2021.56(9):849
24	中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)	中华老年医学杂志	2021.40(8):943
25	预防老年人肌少症核心信息中国专家共识(2021)	中华老年医学杂志	2021.40(8):953
26	白塞综合征诊疗规范	中华内科杂志	2021.60(10):860
27	肾上腺意外瘤多学科管理专家共识	中华内分泌外科杂志	2021.15(4):325
28	孤立性远端深静脉血栓诊疗建议	中华普通外科杂志	2021.36(9):719
29	缺血性卒中基层诊疗指南（2021 年）	中华全科医师杂志	2021.20(9):927

30	世界卫生组织关于儿童身体活动和久坐行为指南解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(17):1281
31	线粒体糖尿病临床检验诊断专家共识	中华糖尿病杂志	2021.13(9):846
32	选择性颈脊神经根阻滞疗法中国专家共识(2021版)	中华疼痛学杂志	2021.17(4):344
33	妊娠期运动专家共识(草案)	中华围产医学杂志	2021.24(9):641
34	局部进展期胃癌围手术期治疗中国专家共识(2021版)	中华胃肠外科杂志	2021.24(9):741
35	中国小肠胶囊内镜临床应用指南(2021,上海)	中华消化内镜杂志	2021.38(8):589
36	《中国胆道结石双频双脉冲激光碎石专家建议》要点解读	中华消化内镜杂志	2021.38(8):615
37	中国炎症性肠病研究40年(1980-2020)	中华消化杂志	2021.41(9):577
38	中国磁控胶囊胃镜临床应用指南(精简版,2021年,上海)	中华消化杂志	2021.41(9):582
40	肝衰竭肝移植围手术期管理中国专家共识(2021版)	中华消化外科杂志	2021.20(8):835
41	减重与代谢外科加速康复外科原则中国专家共识(2021版)	中华消化外科杂志	2021.20(8):841
42	儿童颅缝早闭症诊治专家共识	中华小儿外科杂志	2021.42(9):769
43	欧洲儿科胃肠肝病和营养学会委员会及益生菌和益生元工作组关于益生菌与早	中华新生儿科杂志	2021.36(5):79
44	兰地洛尔临床应用中国专家共识	中华心力衰竭和心脏病杂志	2021.5(2):85
45	中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)	中华血液学杂志	2021.42(8):617
46	中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2021年版)	中华血液学杂志	2021.42(8):624
47	中国角膜屈光手术围手术期干眼诊疗专家共识(2021年)	中华眼科杂志	2021.57(9):644

48	中国伴年龄相关性调节不足屈光不正患者激光角膜屈光手术专家共识(2021年)	中华眼科杂志	2021.57(9):651
49	中国泪腺上皮性肿瘤诊疗专家共识(2021年)	中华眼科杂志	2021.57(9):658
50	2021 美国胸外科协会缺血性心肌病伴心力衰竭冠状动脉旁路移植术专家共识解读	中华医学杂志	2021.101(36):2825
51	弥漫性恶性腹膜间皮瘤诊治中国专家共识	中华医学杂志	2021.101(36):2839
52	中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识	中华医学杂志	2021.101(36):2850
53	中国儿童人呼吸道合胞病毒感染防治行动倡议	中华医学杂志	2021.101(36):2861
54	肺癌相关性咳嗽诊疗中国专家共识	中华医学杂志	2021.101(35):2751
55	《预防宫颈癌:WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读	中华医学杂志	2021.101(34):2653
56	抗肿瘤药物分级管理专家共识	中华肿瘤杂志	2021.43(9):897
57	钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂或胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗成人 2 型	英国医学中文版	2021.24(9):523
58	奥布替尼治疗 B 细胞淋巴瘤中国专家推荐临床应用指导原则(2021年版)	白血病、淋巴瘤	2021.30(8):455
59	鼻渊通窍颗粒治疗儿童鼻部炎症专家共识	中国实用儿科杂志	2021.36(8):561
60	《过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识》解读	中国实用儿科杂志	2021.36(8):565
61.	胆囊良性疾病外科治疗的专家共识(2021版)	中华外科杂志	网络优先发表

医学动态

1、JBC: 需要对 CAR-T 细胞疗法进行改进来高效杀死实体瘤

利用身体免疫系统的力量来对抗疾病的免疫疗法在治疗癌症方面正获得巨大的吸引力。在癌症免疫疗法中，最主要的是一种称为 CAR-T 的疗法，即嵌合抗原受体 T 细胞疗法。CAR-T 细胞疗法在治疗白血病等血癌方面取得了巨大的成功，特别是在儿童和年轻人中。但是用这种疗法来对抗包括皮肤癌在内的实体瘤已经证明要困难得多。

如今，在一项新的研究中，美国托马斯杰斐逊大学微生物学与免疫学教授 Yuri Sykul ev 博士及其同事们发现，为了有效地杀死黑色素瘤细胞，CAR-T 细胞需要靶细胞上大量的抗原，即过量表达的癌症相关分子。这些发现可能会导致更好的免疫疗法来治疗实体瘤。相关研究结果发表 2021 年 9 月的 Journal of Biological Chemistry 期刊上，论文标题为“Efficient killing of tumor cells by CAR-T cells requires greater number of engaged CARs than TCRs”。



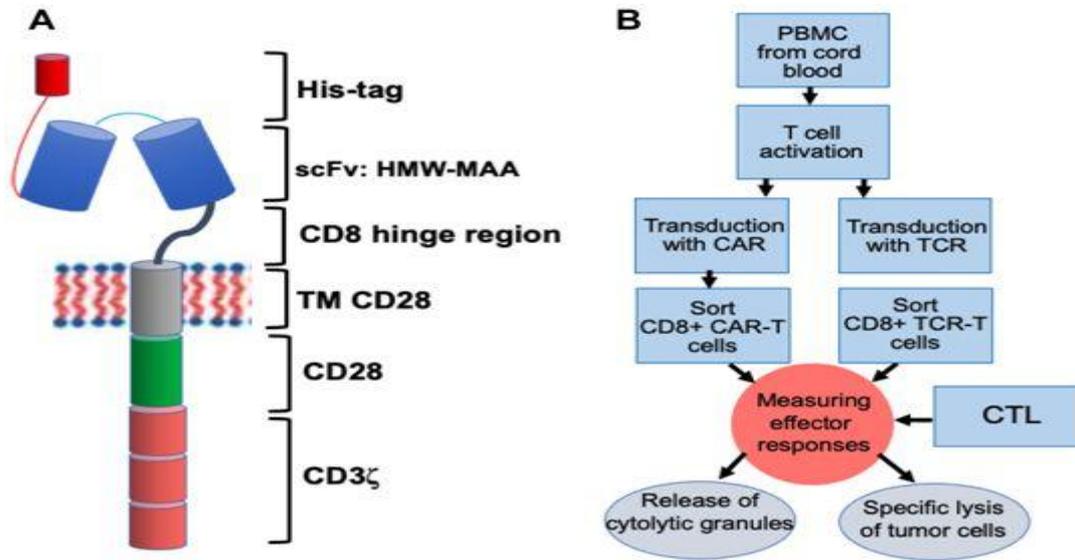
Sykulev 博士说，“CAR-T 细胞在杀死血癌细胞方面非常有用，但是我们发现它们需要大量的肿瘤相关抗原来杀死黑色素瘤，很可能还有其他实体瘤。”

CAR-T 细胞疗法从免疫系统的主力军---T 细胞---中汲取力量。T 细胞在启动免疫系统对感染的反应（包括杀死受感染的细胞）方面发挥着关键作用。CAR-T 细胞是经过基因改造的 T 细胞，在它的细胞表面上表达合成抗体的一部分，即抗体片段。这些抗体片段使 CAR-T 细胞能够识别并附着于肿瘤细胞表面上的特定蛋白。

为了构建出用于治疗的 CAR-T 细胞，这些作者从患者身上分离出 T 细胞并对它们进行基因改造，使之表达癌症靶向抗体。随后，他们在实验室中培养出数百万个这些经过基因改造的 T 细胞，再将它们输注回患者体内。CAR-T 细胞在患者体内继续增殖，如果一切按计划进行，它们会识别并杀死表达靶抗原的肿瘤。

虽然 CAR-T 细胞疗法在血癌患者中效果很好，但它在治疗包括黑色素瘤等皮肤癌在内的实体瘤方面并不成功。黑色素瘤是美国第五种最常见的癌症，也是最致命的皮肤癌类型。

在这项新的研究中，Sykulev 博士及其同事们设计了 CAR-T 细胞，使之识别黑色素瘤细胞表面上的一种称为高分子量黑色素瘤相关抗原（high-molecular weight melanoma associated-antigen, HMW-MAA）的抗原。黑色素瘤细胞在其细胞表面上表达不同数量的 HMW-MAA。



构建和测试 HMW-MAA 特异性 CD8+ CAR-T 细胞

图片来自 Journal of Biological Chemistry, 2021, doi:10.1016/j.jbc.2021.101033

当这些作者评估 CAR-T 细胞对黑色素瘤细胞的杀伤力时，他们观察到 CAR-T 细胞有效地清除了表达高水平 HMW-MAA 的黑色素瘤细胞，但没有清除那些 HMW-MAA 水平较低的黑色素瘤细胞。

Sykulev 博士及其同事们随后测试了另一种称为 TCR-T 细胞疗法的免疫疗法杀死靶细胞的效果如何。在 TCR-T 细胞疗法中，T 细胞经过基因改造后表达一种特定的 T 细胞受体（TCR）来识别和杀死靶细胞。TCR-T 细胞疗法的工作方式与 CAR-T 疗法类似，但它识别的靶分子与 HMW-MAA 不同。

当这些作者用 TCR-T 细胞治疗黑色素瘤细胞时，他们发现这种治疗很容易杀死肿瘤细胞，即使是在表达的靶分子同源肽-MHC 配体比 CAR-T 细胞检测靶细胞所需的 HMW-MAA 抗原少得多的黑色素瘤细胞系中，也是如此。这些结果表明，TCR 介导的癌细胞杀伤力比 CAR-T 细胞疗法所需的阈值低，尽管这两者（CAR 和 TCR）在 T 细胞表面上的存在水平相似。

这一比较显示 TCR-T 细胞治疗黑色素瘤的效果优于 CAR-T 细胞疗法。Sykulev 博士说，“事实证实，CAR-T 细胞在杀死作为靶细胞的肿瘤细胞方面不如 TCR-T 细胞好。”这种差异可能有助于使免疫疗法在治疗黑色素瘤等实体癌时更加有效。

Sykulev 博士说，“我们的研究为了解如何改进针对实体癌的 CAR-T 细胞疗法铺平了道路，特别是消除靶抗原分子水平低的实体瘤。”

原文出处: Nadia Anikeeva et al. Efficient killing of tumor cells by CAR-T cells requires greater number of engaged CARs than TCRs. *Journal of Biological Chemistry*, 2021, doi:10.1016/j.jbc.2021.101033.

2、Science 子刊：抑制 FAK 蛋白可使胰腺癌对化疗更敏感

在一项新的研究中，来自澳大利亚加文医学研究所的研究人员发现一种“激活”肿瘤微环境的新方法可能会提高化疗对一种最具侵略性的称为胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）的胰腺癌的疗效。具体而言，在临床前模型中，他们可以通过降低称为基质（stroma）的结缔组织的硬度和密度来增强这种癌症对化疗的反应，并将癌症扩散减少多达 50%。这项研究为一项将评估这种治疗方法对 PDAC 患者是否有效的临床试验铺平了道路。相关研究结果发表在 2021 年 9 月 29 日的 *Science Advances* 期刊上，论文标题为“*Intravital imaging technology guides FAK-mediated priming in pancreatic cancer precision medicine according to Merlin status*”。

Science Advances Current Issue First release papers Archive About

HOME > SCIENCE ADVANCES > VOL. 7, NO. 40 > INTRAVITAL IMAGING TECHNOLOGY GUIDES FAK-MEDIATED PRIMING IN PANCREATIC...

RESEARCH ARTICLE CANCER

Intravital imaging technology guides FAK-mediated priming in pancreatic cancer precision medicine according to Merlin status

KENDELLE J. MURPHY, DANIEL A. REED, CLAIRE VENNIN, JAMES R. W. CONWAY, MAX NOBIS, JULIA X. YIN, CECILIA R. CHAMBERS, BROOKÉ A. PEREIRA, VICTORIA LEE, ELYSSE C. FILIPE, MICHAEL TRPCESKI, SHONA RITCHE, MORGHAN C. LUCAS, SEAN C. WARREN, JOANNA N. SKHINAS, ASTRID MAGENAU, XANTHE L. METCALF, JANETT STOEHR, GRETEL MAJOR, ASHLEIGH PARKIN, ROMAIN BIDANEL, RUTH J. LYONS, ANAIS ZARATZIAN, MICHAEL TAYAO, ANDREW DA SILVA, LEA ABDULKHALEK, AUSTRALIAN PANCREATIC GENOME INITIATIVE (APGI), AUSTRALIAN PANCREATIC CANCER MATRIX ATLAS (APMA), ANTHONY J. GILL, AMBER L. JOHNS, ANDREW V. BIANKIN, JASWINDER SAMRA, SEAN M. GRIMMOND, ANGELA CHOU, JACKY G. GOETZ, MICHAEL S. SAMUEL, J. GUY LYONS, ANDREW BURGESS, C. ELIZABETH CALDON, LISA G. HORVATH, ROGER J. DALY, NIKOLAJ GADEGAARD, YINGXIAO WANG, OWEN J. SANSOM, JENNIFER P. MORTON, THOMAS R. COX, MARINA PAJIC, DAVID HERRMANN, AND PAUL TIMPSON

fewer Authors Info & Affiliations

SCIENCE ADVANCES · 29 Sep 2021 · Vol 7, Issue 40 · DOI: 10.1126/sciadv.abh0363

论文共同通讯作者、加文医学研究所癌症研究主题负责人 Paul Timpson 教授说，“通过使癌细胞对化疗更加敏感，我们希望提高胰腺癌患者的生存率。这项研究是一个强有力的例子，说明实验室中的前沿研究导致了与产业界的合作以及潜在的临床转化。”

治疗 PDAC 的新方法

PDAC 是一种侵袭性的胰腺癌，也是全世界最致命的癌症之一。尽管针对这种癌症的联合化疗方法取得了进展，但是它的 5 年生存率不到十分之一，如果这种癌症已经转移，则它的 5 年生存率低于 3%。

论文第一作者 Kendelle Murphy 博士说，“我们想尝试用一种独特的方法来改进化疗——靶向肿瘤周围的环境，使这种癌症对治疗更加敏感。”

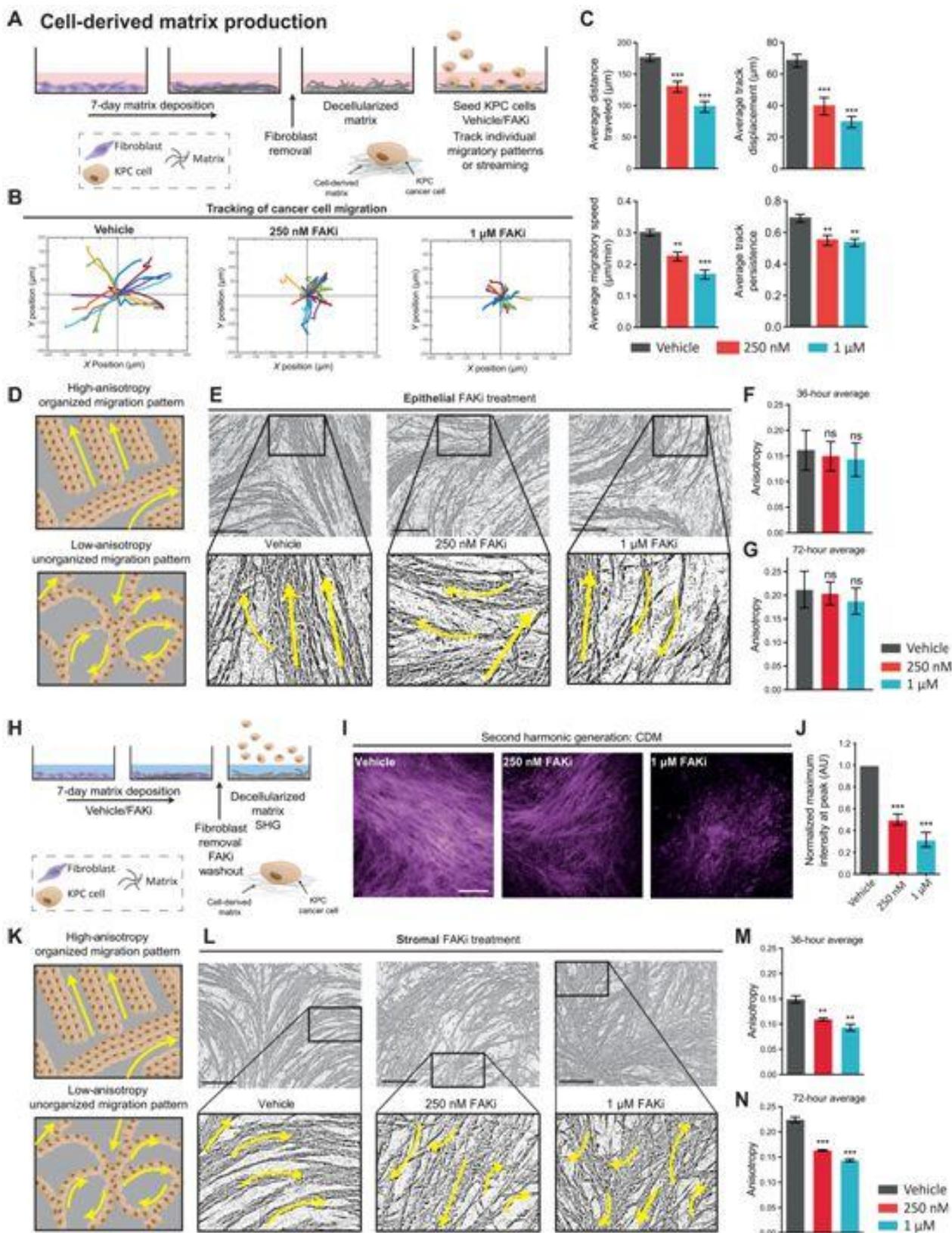
这些作者研究了 FAK——一种由胰腺癌产生的激酶蛋白，它增加了基质的硬度，帮助癌细胞生长、迁移和转移。他们利用最先进的活体成像技术揭示了小鼠模型中胰腺癌对治疗的反应，研究了使用一种实验性疗法阻断 FAK 是否能使癌细胞更容易被化疗摧毁。

Murphy 博士说，“当我们在实验模型中在化疗前给予靶向 FAK 的治疗时，我们看到了最大的好处。通过用 FAK 抑制剂对 PDAC 进行预处理，我们改变了癌细胞周围基质组织的硬度、数量和沉积。在较软的基质组织表面上，癌细胞变得停滞不前，使它们对化疗更加敏感。有效的是，我们正在增加这些癌细胞对化疗的脆弱性窗口，在我们的模型中减少胰腺癌的生长和扩散。”

一种确定谁将受益最大的方法

这些作者还发现，胰腺癌细胞中另一种叫做 Merlin 的蛋白的水平可能有助于确定哪些人将从 FAK 靶向治疗中获益最多。

论文共同通讯作者、加文医学研究所的 David Herrmann 博士说，“Merlin 是一种在胰腺癌患者中以不同水平产生的蛋白。我们发现，在我们的实验性胰腺癌模型中，低水平的 Merlin 导致我们靶向 FAK 的‘激活’组合方法更加有效治疗这种癌症。我们希望通过确定哪些肿瘤产生较少的 Merlin 蛋白，我们将能够确定哪些患者可能从我们的新组合方法中受益最多。”



上皮 FAK 抑制和基质 FAK 抑制对 KPC 癌细胞迁移的影响，图片来自 Science Advances, 2021, doi:10.1126/sciadv.abh0363。

这些研究结果将作为与总部位于澳大利亚墨尔本市的 Amplia Therapeutics 有限公司（下称 Amplia 公司）合作的一项新临床试验的一部分进行调查。该公司将于明年开始对它的 FAK 抑制剂 AMP945 进行 II 期临床试验，以确定该方法是否会对患者有效。

Amplia 公司首席执行官兼总经理 John Lambert 博士说，“对 Amplia 公司来说，能够与加文医学研究所在 FAK 生物学、癌症生物学和临床专业知识方面的丰富经验合作是令人激动的。这些临床前研究结果提供了重要的见解，验证了我们将 FAK 抑制剂 AMP945 推进到对胰腺癌患者进行 II 期临床试验的决定。”

Timpson 教授补充说，“PDAC 患者的生存率令人沮丧，几十年来基本没有变化。我们的方法是一个有希望的新的临床相关途径，可以改善目前的治疗方法，并有可能为患者带来真正的改变。”

原文出处: Kendelle J. Murphy et al. Intravital imaging technology guides FAK mediated priming in pancreatic cancer precision medicine according to Merlin status. *Science Advances*, 2021, doi:10.1126/sciadv.abh0363.

3、Science 子刊：小分子化合物 MS67 有望治疗一种致命的儿童白血病

在一项新的研究中，来自美国西奈山伊坎医学院和北卡罗来纳大学教堂山分校的研究人员开发出的一种新的小分子疗法有望治疗一种致命的儿童白血病。这种小分子疗法在体外和体内实验中都对一种急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia, AML）非常有效。相关研究结果发表在 2021 年 9 月 29 日的 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“A selective WDR5 degrader inhibits acute myeloid leukemia in patient-derived mouse models”。

Science Translational Medicine

Current Issue First release papers

HOME > SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE > VOL. 13, NO. 613 > A SELECTIVE WDR5 DEGRADER INHIBITS ACUTE MYELOID...

RESEARCH ARTICLE | CANCER

f t in

A selective WDR5 degrader inhibits acute myeloid leukemia in patient-derived mouse models

XUFEN YU, DONGXU LI, JITHESH KOTTUR, YUDAO SHEN, HUEN SUK KIM, KWANG-SU PARK, YI-HSIUAN TSAI, WEIDA GONG, JUN WANG, KYOGO SUZUKI, JOEL PARKER, LAJRA HERRING, H. ÜMIT KANISKAN, LING CAI, RINKU JAIN, JING LIU, ANEEL K AGGARWAL, GANG GREG WANG, AND JIAN JIN

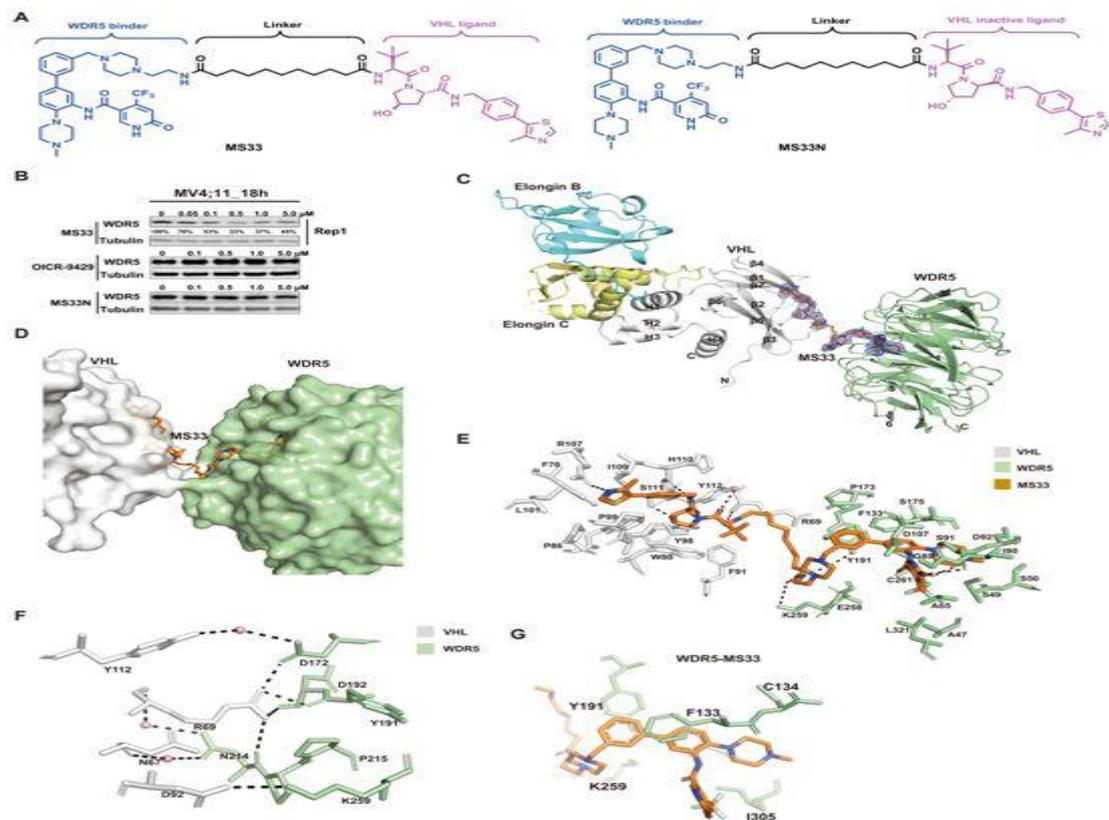
fewer Authors Info & Affiliations

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE • 29 Sep 2021 • Vol 13, Issue 613 • DOI: 10.1126/scitranslmed.abi1578

WDR5 蛋白会驱动发生混合系白血病重排 (mixed lineage leukemia rearrangement) 的 AML 细胞的增殖。这种类型的 AML 在儿童中更为常见, 对标准治疗的反应非常差, 预后也很糟糕, 直到现在还困扰着科学家们。在这项新的研究中, 这些作者发现这种称为 MS67 的小分子化合物导致 WDR5 蛋白的降解。

WDR5 在推动其他癌症 (如胰腺癌) 的增殖方面也起着重要作用, 因此这些作者认为, WDR5 小分子降解剂 (如 MS67) 也可能对治疗这些癌症有效。

论文共同通讯作者、西奈山伊坎医学院西奈山治疗学发现中心主任 Jian Jin 博士说, “这项研究首次证实, 对于治疗包括发生混合系白血病重排的 AML 在内的 WDR5 依赖性癌症, 利用药物选择性地降解 WDR5 蛋白一种比利用药物抑制或阻断 WDR5 更有效和优越的治疗策略。此外, MS67 是首个在体内表现出强大抗肿瘤活性的 WDR5 小分子降解剂。”



WDR5 降解剂 MS33 的设计及 VCB-MS33-WDR5 三元配合物的晶体结构

图片来自 Science Translational Medicine. 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abj1578

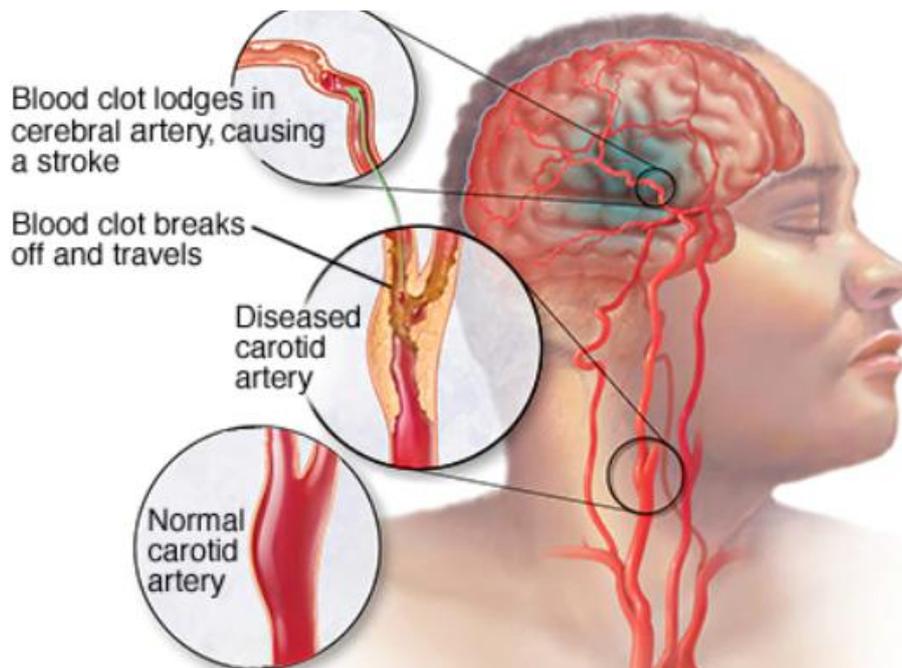
由 Jin 博士和论文共同通讯作者、北卡罗来纳大学教堂山分校的 Greg Wang 博士领导的一个研究团队发现了作为一种新型的、强效的和选择性的 WDR5 小分子降解剂, MS67 在体外和体内都能有效地抑制来自患者的这类 AML 细胞以及植入小鼠模型中的 AML 细胞的生长。通过开展一系列生化、生物物理、结构、细胞、基因组和体内研究, 他们证实相比于抑制而不是降解 WDR5 的疗法, MS67 是一种更优异的治疗剂。

原文出处: Xufen Yu et al. A selective WDR5 degrader inhibits acute myeloid leukemia in patient-derived mouse models. *Science Translational Medicine*. 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abj1578.

4、柳叶刀全球卒中报告：每 4 个 25 岁以上的人，就有 1 个会发生脑卒中

在今天（10月8日）的9时39分，神州大地将迎来“寒露”节气。正所谓“萧疏桐叶上，月白露初团”，祖国各地都在一夜间呈现出一派深秋景象。

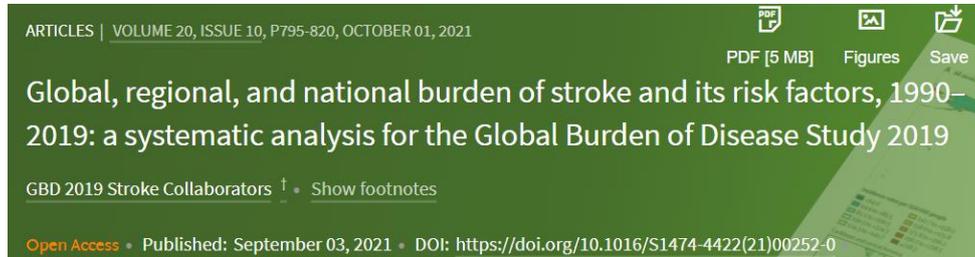
与此同时，寒露也代表深秋的到来，气候由凉爽逐渐转入寒冷。尤其是北方供暖地区昼夜及室内外的温差较大，容易诱发脑血管收缩、血压波动以及血管内斑块不稳定，因此是脑卒中的高发季节。卒中（俗称“中风”）是一种急性脑血管病，是由于脑血管突然破裂或阻塞导致血液不能供应大脑引起脑组织损伤的一组疾病，通常可分为缺血性（即脑梗死 IS）和出血性（包括脑出血 ICH 和蛛网膜下腔出血 SAH）两大类。



Mayo Clinic 卒中可导致肢体瘫痪、言语障碍、吞咽困难、认知障碍、精神情绪障碍等症状，具有高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率的“四高”特点。因此被我国疾病预防控制中心（CCDC）冠以人民生命健康的“头号杀手”的称号。

2017 年《全球疾病、伤害和危险因素负担研究》（GBD）表明，中风是世界第二大死亡原因、残疾的第三大主要原因（按伤残调整生命年[DALYs]衡量）。目前我国卒中带病生存者高达 1500 万。尽管卒中来势汹汹，但卒中是可防、可治的疾病，做好卒中中的一级预防是降低卒中发病率的根本措施。在此指导思想下，全球 1990 年

至 2017 年期间卒中的年龄标准化死亡率急剧下降。但在另一方面，卒中发病率的下降幅度却不明显，这表明卒中预防工作远不如治疗工作成功。为此，去年“世界卒中日”提出了“医体融合，预防卒中”的主题，倡导运动与医学防治相结合，更好地防治卒中。



DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

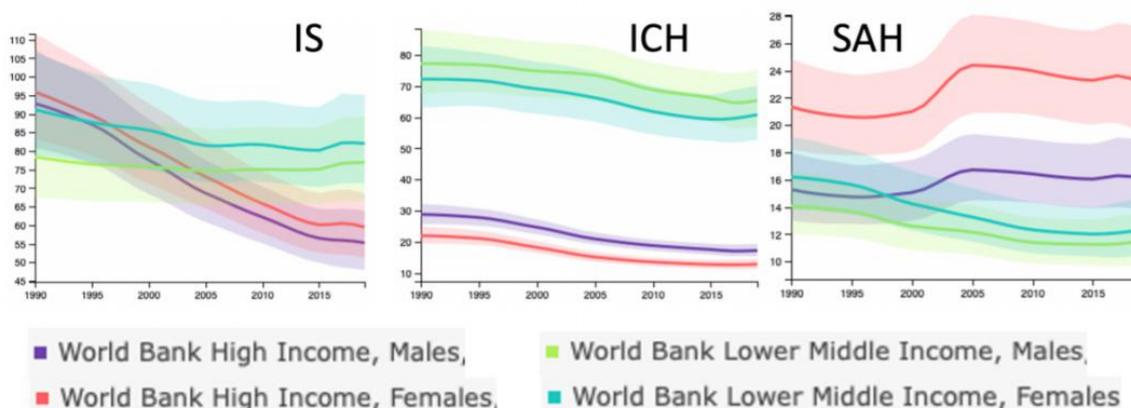
近期，GBD 2019 卒中合作组织在 Lancet Neurology 公布了 1990-2019 年全球、区域和国家中风负担及其风险因素。通过报告数据，我们可以看到近 30 年来世界卒中的发病趋势具有以下特点突出：

1) . **疾病负担持续不断加重：** 数据显示，从 1990 年到 2019 年，全球卒中事件的绝对数量增加 70.0%，卒中流行率增加 85.0%。同时，卒中相关死亡增加了 43.0%（而卒中 DALYs 增加 32.0%）。

尽管绝对数字有所增加，但 30 年间，年龄标准化率均有所下降：发病率、患病率分别下降 17.0%与 6.0%，死亡率与 DALYs 则分别下降 36.0%与 36.0%。

2) . **不同经济水平地区差异显著：** 根据世界银行（World Bank）收入水平分层，2019 年，低收入国家组的年龄标准化卒中相关死亡率是高收入国家的 3.6 倍，年龄标准化卒中相关 DALYs 率是高收入国家的 3.7 倍。

2019 年，所有卒中相关死亡中有 86.0%和 89.0%的卒中相关 DALYs 发生在低收入和中低收入国家。其中，北非、中东和东亚的年龄标准化发病率最高，特别是阿拉伯联合酋长国（208.2/10 万）和中国（144.8/10 万），最低的是大洋洲的新西兰（40.4/10 万），可见不同国家和地区间卒中相关疾病负担差异显著。



DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

1990-2019 年高收入国家和中低收入国家每 10 万人中男女 IS、ICH 和 SAH 的年龄标准化发病率。

3) . **发病趋于年轻化，男女差异引关注：** 全球范围内 70 岁以下的人群中，年龄特异性卒中患病率（22.0%[21.0-24.0]）和发病率显著增加（15.0%[12.0-18.0]），而 70 岁以上人群发病率和患病率却明显下降。另根据世界卫生组织（WHO）公布的数据，全球范围内，35 岁以下人群发生卒中占总数的 9.77%，每 4 个 25 岁以上的成年人中，就有 1 个人在其一生中会发生脑卒中，提示卒中发病逐渐年轻化，90 后发生卒中已不再是新鲜事。尽管中风相关死亡人数及年龄标准化发病率没有明显的性别差异，但男性在中风导致的 DALYs 绝对数量（7690 万）超过女性（6640 万），而女性中风事件（640 万）和流行数量（5640 万）的点估计值较男性更高（579 万，4500 万）。

此外，男性的年龄标准化死亡率（96.4/10 万 vs 73.5/10 万）与 DALYs 率（2024.3/10 万 vs 1531.3/10 万）也显著高于女性。

4) . **卒中危险因素应重视：** 2019 年，87.0%（84.2–89.8）的总卒中 DALYs 可归因于 GBD 2019 中归纳出的 19 个危险因素。对于 IS（85.7%）、ICH（88.7%）和 SAH（84.6%），上述危险因素组合的 DALYs 人群归因分数（PAF，指的是某个暴露取消，结局会减少的百分比）相似，提示近 9 成卒中事件可通过控制危险因素得以预防。

其中，导致中风 DALYs 的五个主要特定危险因素是高收缩压高（占有所有 DALYs 的 55.5%）、高 BMI（24.3%）、高空腹血糖（20.2%）、PM2.5 污染（20.1%）、吸烟（17.6%）。

A All strokes

	Global	Central Asia	Central Europe	Eastern Europe	High-income Asia pacific	Australasia	Southern North America	Latin America	Andean Latin America	Western Europe	Caribbean	Central Latin America	Tropical Latin America	North Africa and Middle East	South Asia	East Asia	Oceania	Central sub-Saharan Africa	Eastern sub-Saharan Africa	Southern sub-Saharan Africa	Western sub-Saharan Africa		
High systolic blood pressure	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
High body-mass index	2	2	2	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	4	5	4	2	4	3	2	3	
High fasting plasma glucose	3	3	3	5	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	2	6	2	3	3	4	3	4	
Ambient particulate matter pollution	4	4	6	7	13	5	12	6	9	3	6	4	7	4	3	2	12	5	5	9	4	5	
Smoking	5	5	4	3	6	2	4	4	4	4	8	4	6	4	6	6	3	5	4	8	7	5	9
Diet high in sodium	6	10	5	12	14	7	11	10	12	9	14	8	8	17	10	4	8	7	14	5	14	11	
Household air pollution from solid fuels	7	14	16	19	20	19	20	19	19	11	5	10	15	14	5	12	3	6	2	2	8	2	
High LDL cholesterol	8	8	7	4	5	6	6	9	5	5	7	7	6	5	11	8	11	9	10	12	7	8	
Kidney dysfunction	9	9	11	8	8	11	8	11	10	7	8	5	9	7	9	11	7	8	9	10	9	7	
Diet low in fruits	10	11	12	11	9	8	10	13	11	13	12	11	13	13	7	13	6	11	6	6	6	6	
Diet high in red meat	11	7	9	9	4	10	5	5	6	6	13	9	5	15	19	7	10	14	15	14	11	14	
Low temperature	12	6	8	6	10	9	7	8	7	10	19	15	19	8	17	9	15	20	16	15	12	20	
Alcohol use	13	12	10	10	7	12	9	7	8	15	9	13	10	20	15	10	14	13	11	11	10	10	
Lead exposure	14	17	18	18	16	17	18	17	18	16	11	12	16	10	8	14	17	16	12	13	15	13	
Second-hand smoke	16	15	13	14	18	14	16	14	17	18	17	17	17	12	14	15	13	15	18	16	16	16	
Diet low in vegetables	17	19	19	17	15	18	14	15	16	12	10	14	11	18	12	19	9	12	7	8	13	12	
Diet low in whole grains	18	13	14	13	17	16	15	16	15	17	18	18	18	9	18	16	16	17	17	18	19	17	
Low physical activity	19	18	17	16	12	15	17	18	14	19	16	19	12	11	20	18	18	18	19	20	17	18	
High temperature	20	20	20	20	19	20	19	20	20	20	20	20	20	20	19	16	20	20	19	20	19	15	

21 个 GBD 地区年龄标准化卒中相关 DALYs 的主要危险因素，数字显示了相应危险因素导致的 DALYs 数量的排名水平(1=最高, 15=最低)。DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

从 1990 年到 2019 年，全球年龄标准化卒中 PAF 增幅最大的是高 BMI，从 15.4% (8.2–24.2) 增加到 24.3% (15.7–33.2)，增幅 57.8%。换言之，仅将高 BMI 降低到理论最低暴露水平，2019 年卒中事件将减少近 1/4。

1990 年至 2019 年间，年龄标准化卒中 PAF 增加的其他风险因素包括高收缩压(从 52.0%到 55.5%，增加 6.7%)和高空腹血糖(从 14.4%到 20.2%，增加 40.3%)，提示高血压、糖尿病相关卒中一级预防工作仍十分严峻。大家都知道“时间就是大脑”这一概念，即在卒中发生后，对患者的救援每延迟 1 分钟，就有 190 万个脑细胞死亡。

那么，我们应该如何早期、快速识别卒中呢？

基于美国“FAST”卒中快速识别法，2017 年，由我国复旦大学和美国宾夕法尼亚大学的神经病学教授竭诚合作，提出了中国版的“中风 1-2-0”识别法，以便于迅速识别中风患者并即刻展开行动，相关论文发表在 Lancet Neurology 杂志上。



Zhao J, Liu R. Stroke 1-2-0: a rapid response programme for stroke in China. Doi: 10.1016/S1474-4422(16)30283-6. 其核心内容如下:

- 1) 看 1 张脸中风刚开始时，90%以上的病人会有口角歪斜、脸不对称的表现；
- 2) 查 2 只胳膊中风累及单侧大脑半球时，患者会突然出现一侧的肢体麻木无力、下垂；
- 3) (聆) 听语言突然说话不灵或吐字不清，甚至不会说话时应引起重视。如果有以上任何症状突然发生，立刻拨打急救电话 1-2-0，快速送往附近有中风救治能力的医院。

综上，卒中预防，刻不容缓。我们应积极对日常危险因素加以调整与干预，做到早防、早诊、早治，争取远离卒中，拒绝成为 1/4!

原文出处:

[1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795-820. doi:10.1016/ S1474-4422 (21) 00252-0.

[2] World Stroke Organization. Learn about stroke. <https://www.world-stroke.org/world-stroke>

5、AMA：低剂量“神药”阿司匹林预防子痫及相关发病率和死亡率

子痫前期是影响孕妇的最严重的健康问题之一。它是一种多系统的炎症综合征，通常是渐进式的，但病因不明确。在世界范围内，子痫前期是孕产妇发病和死亡的第二大原因。在美国，它是大约 4% 的妊娠的并发症，并导致产妇和婴儿的发病率和死亡率。子痫前期还占美国 6% 的早产和 19% 的医学指示性早产。



子痫前期的发病率和死亡率存在着种族和民族的差异。非西班牙裔黑人妇女患子痫前期的风险比其他妇女大，而且母婴发病率和围产期死亡率比其他种族和族裔群体高。在美国，非西班牙裔黑人妇女死于子痫前期的比率高于非西班牙裔白人妇女。

为了更新其 2014 年的建议，美国预防服务工作组（USPSTF）委托进行了一项系统性审查，以评估使用低剂量阿司匹林预防子痫前期的有效性。该研究选用有先兆子痫高风险的孕妇，且之前没有使用低剂量阿司匹林的不良反应或禁忌症。

Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality US Preventive Services Task Force Recommendation Statement

US Preventive Services Task Force

Article Information

JAMA. 2021;326(12):1186-1191. doi:10.1001/jama.2021.14781

有前次怀孕的子痫前期病史、1型或2型糖尿病、以及慢性高血压的人患子痫前期的风险最高。其他使人处于子痫前期高风险的情况包括多胎妊娠、使用辅助生殖技术受孕、自身免疫性疾病和肾脏疾病。其他与子痫前期风险增加有关的因素包括：无生育能力，怀孕前身体质量指数高，有子痫前期的家族史，以及产妇产龄大（35岁或以上）。此外，由于各种社会和健康方面的不平等，黑人患子痫前期的比例较高，而且出现严重并发症的风险也增加了。

What does the USPSTF recommend?	For pregnant persons: Prescribe low-dose (81 mg/d) aspirin after 12 weeks of gestation to persons who are at high risk for preeclampsia. Grade B See "How to implement this recommendation?" for definition of high risk.
To whom does this recommendation apply?	Asymptomatic pregnant persons who are at high risk for preeclampsia and have no prior adverse events with low-dose aspirin. See "How to implement this recommendation?" for definition of high risk.
What's new?	This recommendation is consistent with the 2014 USPSTF recommendation. It is strengthened by new evidence from additional trials demonstrating reduced risks of perinatal mortality with aspirin use.
How to implement this recommendation?	1. Assess Risk. Determine if a pregnant person is at high risk for preeclampsia when obtaining the patient medical history. Pregnant persons are at high risk for preeclampsia if they have 1 or more of the following risk factors: <ul style="list-style-type: none"> • History of preeclampsia • Multifetal gestation • Chronic hypertension • Pregestational type 1 or 2 diabetes • Kidney disease • Autoimmune disease (ie, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome) Combinations of multiple moderate-risk factors also may be used, such as nulliparity (having never given birth), obesity (ie, BMI >30), family history of preeclampsia (ie, mother, sister), maternal age 35 years or older, personal history factors (eg, low birth weight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, >10-year pregnancy interval), in vitro fertilization conception, and lower income. Black persons are associated with increased risk due to environmental, social, and historical inequities shaping health exposures, access to health care, and the unequal distribution of resources, not biological propensities. <p>2. Prescribe. If patient is at high risk for preeclampsia, prescribe low-dose aspirin (81 mg/d) after 12 weeks of gestation.</p>
How often?	Once daily after 12 weeks of gestation
What are other relevant USPSTF recommendations?	The USPSTF recommends that all women planning or capable of pregnancy take a daily supplement containing 0.4 to 0.8 mg (400-800 µg) of folic acid. This and other recommendations for pregnant persons are available at https://www.uspreventiveservicestaskforce.org
Where to read the full recommendation statement?	Visit the USPSTF website (https://www.uspreventiveservicestaskforce.org) to read the full recommendation statement. This includes more details on the rationale of the recommendation, including benefits and harms; supporting evidence; and recommendations of others.

使用阿司匹林预防子痫前期及相关发病率和死亡率

证据评估 USPSTF 得出中等程度的结论，即每日使用低剂量阿司匹林对降低子痫前期、早产、小胎龄/宫内生长受限以及子痫前期高危孕妇围产期死亡的风险有很大的净效益。

为此，USPSTF 建议妊娠 12 周后的子痫前期高危人群使用低剂量阿司匹林（81mg/d）作为子痫前期的预防用药。

原文出处：US Preventive Services Task Force. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;326(12):1186–1191. doi:10.1001/jama.2021.14781

6、PNAS：重大突破！开发出预防类风湿性关节炎的实验性疫苗

在一项新的研究中，来自美国托莱多大学和密歇根大学的研究人员开发了一种实验性疫苗，它显示出预防类风湿性关节炎---一种目前无法治愈的痛苦自身免疫性疾病---的重大前景。这一发现在总体上代表了类风湿性关节炎和自身免疫性疾病研究中的一个重大突破。相关研究结果近期发表在 PNAS 期刊上，论文标题为“14-3-3 ζ : A suppressor of inflammatory arthritis”。

14-3-3 ζ : A suppressor of inflammatory arthritis

Joshua Kim,  Krista Chun, Jenna McGowan, Youjie Zhang, Piotr J. Czernik, Blair Mell, Bina Joe, Saurabh Chattopadhyay, Joseph Holoshitz, and  Ritu Chakravarti

^aDepartment of Physiology and Pharmacology, College of Medicine and Life Sciences, University of Toledo, Toledo, OH 43614;

^bDepartment of Medical Microbiology and Immunology, College of Medicine and Life Sciences, University of Toledo, Toledo, OH 43614;

^cDepartment of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109

[- Hide authors and affiliations](#)

PNAS August 24, 2021 118 (34) e2025257118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2025257118>

Edited by Vishva M. Dixit, Genentech, San Francisco, CA, and approved July 15, 2021 (received for review December 8, 2020)

作为最常见的自身免疫性疾病之一，类风湿性关节炎是在身体的免疫系统攻击和破坏健康组织（尤其是手、手腕、脚踝和膝盖的关节内层）时发生的。一些估计表明，类风湿性关节炎影响高达 1% 的全球人口。

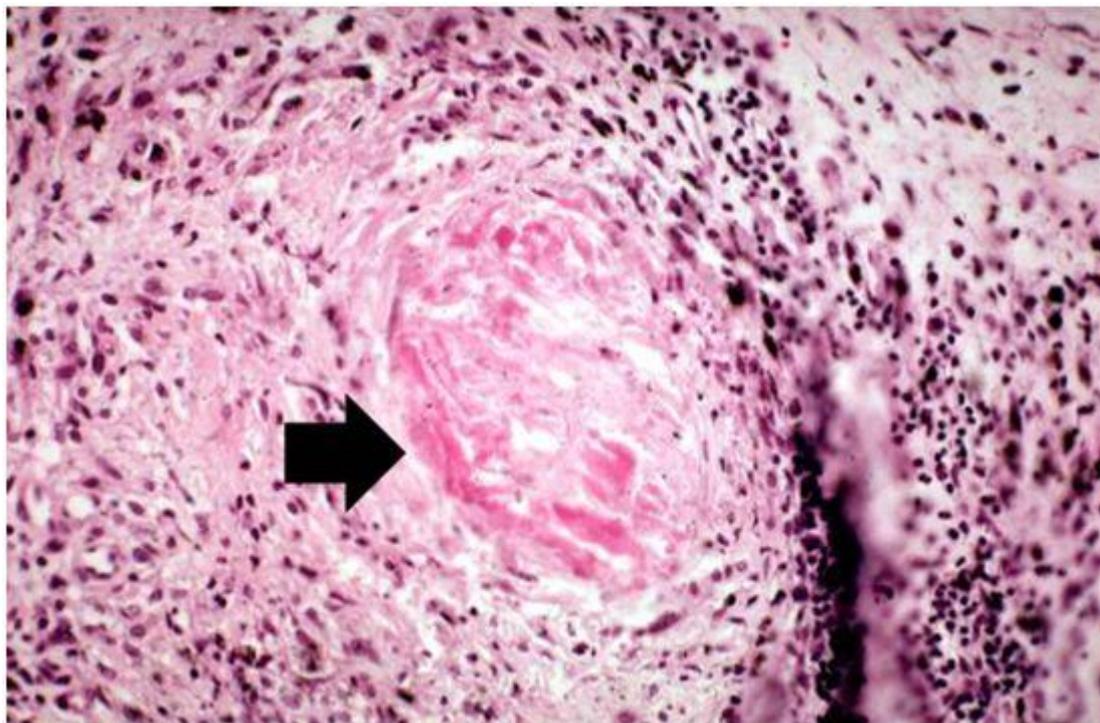
论文通讯作者、托莱多大学医学与生命科学学院助理教授 Ritu Chakravarti 博士说，“尽管它的发病率很高，但没有治疗方法，我们也不完全知道是什么原因导致了它的发生。几乎所有的自身免疫性疾病都是如此，这使得治疗或预防它们非常困难。如果我们能成功地将这种疫苗投入临床实践，这将是革命性的。”

Chakravarti 多年来一直在研究一种名为 14-3-3 ζ 的蛋白及其在包括主动脉瘤在内的免疫病症中的作用，此外还研究了一种与自身免疫性疾病有关的细胞因子：IL-17。基于他们之前的研究工作，Chakravarti 及其团队专注于将 14-3-3 ζ 作为类风湿性关节炎的潜在触发因素。

然而，这些作者发现情况恰恰相反。他们发现，通过基因编辑技术去除 14-3-3 ζ 蛋白但不能预防类风湿性关节炎，反而会在动物模型中引起严重的早发性关节炎。

根据 14-3-3 ζ 蛋白预防类风湿性关节炎的新理论，Chakravarti 团队利用在细菌细胞中产生的经过纯化的 14-3-3 ζ 蛋白开发了一种基于蛋白的疫苗。他们发现该疫苗促进了身体先天免疫系统的强烈、即时但持久的反应，从而提供了预防这种疾病的保护性作用。

Chakravarti 说，“令我们高兴的是，接受这种疫苗的动物的类风湿性关节炎完全消失了。有时候，没有比机缘巧合更好的方法了。我们碰巧碰到了一个错误的结果，但它却变成了最好的结果。这类科学发现在这个领域是非常重要的。”



类风湿性关节炎病例研究

图片来自 wikidoc.org

除了抑制关节炎的产生，该疫苗还明显改善了骨骼质量---这一发现表明免疫接种后应该有长期的好处。

目前，类风湿性关节炎主要用皮质类固醇、广泛的免疫抑制药物或较新的、更有针对性的生物制剂来治疗。这些药物靶向特定的炎症过程。虽然这些药物可以减轻疼痛并减缓这种疾病的进展，但它们也可能使患者更容易受到感染，而且在生物制剂方面，成本可能很高。

Chakravarti 说，“多年来，我们在治疗或预防类风湿性关节炎方面没有任何真正的重大发现。我们的方法是完全不同的。这是一种基于新型靶点的疫苗策略，我们希望它能够治疗或预防类风湿性关节炎。这方面的潜力是巨大的。”

这些作者已经为他们的发现申请了专利，并正在寻求制药行业的合作伙伴来支持安全性和毒性研究，希望开展临床前试验。

原文出处: Joshua Kim et al. 14-3-3 ζ : A suppressor of inflammatory arthritis. PNAS, 2021, doi:10.1073/pnas.2025257118.

7、Blood:PKM2 促进中性粒细胞活化和脑血栓炎症:缺血性中风的治疗意义

目前迫切需要进行脑保护干预，以改善再灌注治疗缺血性中风患者的不理想结果。作者发现，核丙酮酸激酶肌 2 (PKM2)，一种全身炎症的调节因子，在人类和小鼠缺血性中风发作后中性粒细胞中上调。因此，作者利用已存在共病的小鼠模型确定了 PKM2 在卒中发病机制中的作用。髓系细胞中 PKM2 的基因缺失限制了外周血中性粒细胞的炎症反应，并减少了脑缺血/再灌注后中性粒细胞胞外陷阱，提示 PKM2 促进了脑卒中中中性粒细胞的过度激活。

在细丝和自体凝块/rtPA 中风模型中，无论性别如何，在野生型或高脂血症小鼠中删除骨髓细胞中的 PKM2 可减少梗塞并增强长期感觉运动恢复。激光斑点成像显示髓系细胞特异性 pkm2 缺陷小鼠的局部脑血流改善，同时缺血后脑血栓炎症减少。机制上，PKM2 通过促进 STAT3 磷酸化调控外周中性粒细胞缺血后炎症。为了增强翻译意义，作者使用小分子抑制了 PKM2 核易位，发现中性粒细胞过度活化显著降低，并改善了中风后的短期和长期功能结果。



American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900,
Washington, DC 20036
Phone: 202-776-0544 | Fax: 202-776-0545
editorial@hematology.org

PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thrombo-inflammation: Therapeutic implications for ischemic stroke

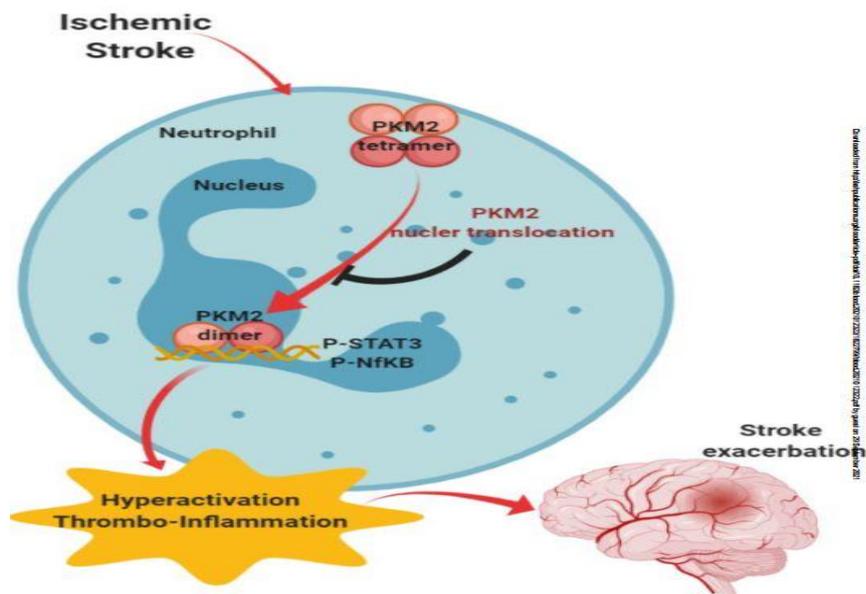
图片来源: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529778/>

目前，治疗急性缺血性中风的方法是使用重组组织纤溶酶原激活剂(rtPA)静脉溶栓和/或机械取栓。虽然这两种方法都是有效的，但它们都有局限性。例如，近 17-34%的脑卒中患者在使用 rtPA 后观察到早期动脉再闭塞和更不令人满意的长期结果，这表明静脉溶栓的疗效中等。而机械取栓则更为有效;有 50%大血管闭塞的急性脑卒中患者预后不佳。总之，这些局限性突出了对新型辅助治疗的迫切需要，这些辅助治疗可以有效地提高有限的卒中再灌注治疗的成功率。

由于缺血性脑损伤会因血栓和炎症(血栓炎症)而加重,因此改善中风结果的理想目标应该是抑制血栓炎症反应,而不存在明显的出血并发症风险。最近,糖酵解酶丙酮酸激酶肌2 (PKM2)不仅被认为是有氧糖酵解的关键调节因子,而且被认为是促炎介质(包括 IL-1 和 I L-6)的转录激活因子。丙酮酸激酶(PK)在哺乳动物中以 4 种不同的亚型(PKR、PKL、PKM1、PKM2)存在,由 2 个不同的基因 PKLR 和 PKM 编码。PKR 在红细胞中表达; PKL 在肝脏和肾脏中表达; PKM1 在具有高 ATP 需求的分化成人组织中表达,例如心脏、大脑和肌肉。PKM2 在许多组织中表达,包括脾脏、肺和所有的癌细胞系。在过去的几年里,PKM2 因其在活化的免疫细胞、平滑肌细胞和血小板中的上调而引起了广泛的关注。

与 PK 的其他异构体不同,PKM2 以四聚体和二聚体形式存在,由相同的单体组成,但具有不同的生物活性。除了在糖酵解中发挥作用外,PKM2 还具有蛋白激酶活性。在刺激下,二聚体 PKM2 转移到细胞核,PKM2 催化磷酸从 PEP 转移到目标底物上的丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基。已知二聚体 PKM2 可促进炎症巨噬细胞活化、自身免疫性脑脊髓炎以及过敏性呼吸道疾病。

中性粒细胞是最丰富的白细胞,是血液中最先对急性缺血性损伤作出反应的细胞之一,在中风加重中起着关键作用。然而,PKM2 是否在急性缺血性脑卒中时促进中性粒细胞过度活化,从而介导缺血性脑损伤尚不清楚。在本研究中,作者阐述了 PKM2 在缺血性卒中发病机制中的作用。为了加强这项研究的翻译意义,作者专门测量了性别、既往共病和两种再灌注形式(纤维机械闭塞和自体血栓/rtPA)的影响。



PKM2 促进中性粒细胞活化和脑血栓炎症:缺血性中风的治疗意义

图片来源: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529778/>

目前这项研究的优势在于，作者在两种不同的中风模型中，使用遗传和药理学方法确定了 PKM2 的作用，这两种模型分别在两性和有合并症的小鼠中进行。尽管我们的研究有优势，但也有局限性。首先，PKM2 在其他类型的细胞中表达，包括内皮细胞、单核/巨噬细胞、T 细胞和血小板。不能排除在其他类型的细胞中阻断 PKM2 核可能产生意想不到的不良生理副作用。

然而，作者推测，由于急性性质和单剂量治疗，这种情况不太可能发生。其次，其他研究小组此前的研究表明，巨噬细胞和 T 细胞在中风发病机制中发挥了重要作用。因此，巨噬细胞或 T 细胞来源的 PKM2 介导卒中结局的可能性不能完全排除。将这些研究扩展到其他物种，例如高血压大鼠，可能会进一步验证这些新发现的治疗潜力。总之，作者已经证明了 PKM2 在调节中性粒细胞过度活化和急性缺血性卒中中的机制作用。

原文出处: Nirav Dhanesha et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thrombo-inflammation: Therapeutic implications for ischemic stroke. *Blood* 2021 Sep 15; *blood*.2021012322. doi: 10.1182/blood.2021012322.

8、Blood: 巨核细胞转录因子 ARID3A 抑制白血病发病

鉴于造血干/祖细胞的可塑性，在急性髓系白血病发病过程中，多种分化途径必须被阻断，其分子基础尚不完全清楚。在这里，作者报告了 miR-125b 对转录因子 ARID3A 的转录后抑制是巨核细胞白血病 (AMKL) 发病机制中的关键事件。AMKL 常与 21 三体 and GATA1 突变(GATA1)有关，唐氏综合征儿童患此病的风险很高。作者发现，在这种情况下，染色体 21 编码的 miR-125b 与 Gata1s 协同驱动白血病发生。利用正向和反向遗传学，作者发现 Arid3a 是这种协同作用背后的主要 miR-125b 靶点。

作者证明，在正常的造血过程中，该转录因子与 GATA1 共同促进巨核细胞的分化，并介导 TGFβ 诱导的细胞凋亡和 SMAD2/3 复合物中的细胞周期阻滞。Gata1s 突变扰乱红细胞分化并诱导巨核细胞祖细胞增殖，而完整的 ARID3A 表达保证了巨核细胞分化和生长受限。在基因敲除时，这些肿瘤抑制功能被撤销，导致双巨核细胞/红细胞分化受阻，随后出现 AMKL。相反，恢复 ARID3A 表达可以缓解 AMKL 患者来源的异种移植中的巨核细胞分化阻滞。

Found 1 result for The megakaryocytic transcription factor ARID3A suppresses leuke...

Save

Email

Send to

Display options

> *Blood*. 2021 Sep 27; *blood*.2021012231. doi: 10.1182/blood.2021012231. Online ahead of print.

FULL TEXT LINKS

The megakaryocytic transcription factor ARID3A suppresses leukemia pathogenesis



ACTIONS

图片来源: <https://doi.org/10.1101/2021.04.26.440795>

急性髓系白血病(AML)是一种血液学恶性肿瘤,其特征是不成熟的祖细胞不受控制地增殖,阻止其分化为正常血细胞。鉴于造血干/祖细胞的可塑性,在 AML 发病过程中,多种分化途径必然被阻断,其分子基础尚不完全清楚。特别是,转录后基因调控在白血病分化阻滞中的作用尚不清楚。了解这些改变如何导致白血病转化,对于制定策略克服 AML 的分化阻滞和设计相关的治疗概念至关重要,该方法已成功应用于急性早幼粒细胞白血病。

急性巨核母细胞白血病(AMKL)是 AML 的一种侵袭性亚型。获得性 21 三体是 AMKL 2 的一个共同特征,唐氏综合征的儿童是发展这种疾病的高风险。唐氏综合征巨核母细胞白血病(mb - ds)的特征是造血转录因子 GATA1 的突变,它发生在胎儿热休克蛋白中,导致 n 端截断蛋白 GATA1 的独家表达,以下简称 GATA1 突变。

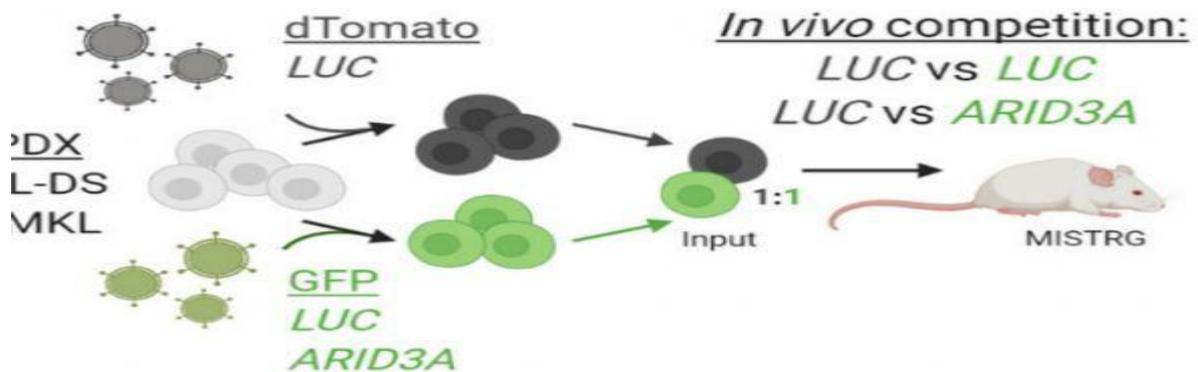
值得注意的是,ML DS 发病机制涉及从一种称为短暂异常骨髓增生(TAM)的短暂白血病逐步克隆进展,这种白血病发生在大约 30%的唐氏综合征新生儿中。今天,人们普遍认为 21 三体、胎儿起源和 gata1 之间的相互作用是导致 TAM 的必要和充分的因素,因为这些因素中没有一个单独导致类似 TAM 的表型,但不需要额外的事件/因素。

在胎儿发育过程中,GATA1s 诱导人和鼠巨核祖细胞的过度增殖,但保持其分化为正常巨核细胞的能力完好无损。同时,Gata1s 会导致小鼠胎儿贫血,并干扰正常的红细胞分化,在 Diamond-Blackfan 贫血患者中可以看到 Gata1s 突变。这些数据表明,红细胞和巨核细胞的分化途径都受到 GATA1s 和 21 三体之间的相互作用的干扰,这种联合导致 TAM 和随后的 ML-DS。尽管这个模型看起来很简单,但 21 号染色体上构成这种协同作用的因素仍然是一个谜。识别 21 号染色体上的致癌因子也将有助于破译其在除 ML-DS 以外的紊乱分化和白血病发生中的作用。

21 号染色体包含系统遗传保守的 miR 99a~125b 簇,它编码 mirna let-7c、miR-99a 和 miR-125b。三者共同转录为一个多顺反子,并在 TAM、ML-DS 和非 ds AMKL 中高表达。MiR-125b 最初是在 ML-DS21 和其他类型的 AML 中被描述为致癌 miRNA。然而,miRNA 三旋子在 TAM/MLDS 发病机制中的作用及其在紊乱分化中的作用仍是一个未决的问题。在这里,作者解决了 GATA1s 突变和 miR 99a~125b 簇之间的相互作用,并提出了 TAM/ML-DS 和 AMKL 实现双红细胞/巨核细胞分化阻滞的机制。

在此背景下,通过系统地解剖 miR-125b 靶标组(miR-125b 是该集群的主要致癌成员),作者建立了 ARID3A 作为转录激活剂,与 GATA1 共同促进巨核细胞分化。这些见解不仅

增强了人们对正常造血功能复杂调控的理解，还阐明了基因表达的转录后调节因子与已知的致癌驱动因子在白血病分化阻断过程中以及癌症发生和进展过程中的相互作用。



体内评价 ARID3A 修复体的实验设计

图片来源: <https://doi.org/10.1101/2021.04.26.440795>

总体而言，该工作通过对 TAM/ML-DS 中高度表达的 21 号染色体编码基因的功能解剖，帮助解释了白血病发生中 21 三体 and GATA1 突变之间的协同作用。虽然 21 号染色体上的其他因素，如 CHAF1B13 和 RUNX115 可能与白血病发生有关，但该研究结果可以扩展到具有获得性 21 三体和功能性 GATA1 干扰的非 ds AMKL。此外，作者举例说明了一个通用框架，可用于查询癌基因- mirna 在癌症中的相互作用，并为开发以 ARID3A 为中心的精细治疗方法提供基础。

原文出处: Oriol Alejo-Valle et al. The megakaryocytic transcription factor ARID3A suppresses leukemia pathogenesis. Blood 2021 Sep 27;blood.2021012231. doi: 10.1182/blood.2021012231.

9、Nat Cancer: 双靶向 CAR-T 细胞有望更高效治疗实体瘤

在一项新的研究中，来自美国北卡罗来纳大学教堂山分校的研究人员发现一种新开发的使用经过基因改造的 T 细胞来锁定和攻击癌细胞上的两种抗原的 CAR-T 细胞免疫疗法，对植入人类神经母细胞瘤组织的小鼠非常有效。这种双重靶向限制了肿瘤的重新生长，并防止神经母细胞瘤细胞躲避这些攻击性的 T 细胞。相关研究结果发表在 2021 年 9 月的 Nature Cancer 期刊上，论文标题为“Dual-targeting CAR-T cells with optimal co-stimulation and metabolic fitness enhance antitumor activity and prevent escape in solid tumors”。

Article | Published: 23 September 2021

Dual-targeting CAR-T cells with optimal co-stimulation and metabolic fitness enhance antitumor activity and prevent escape in solid tumors

Koichi Hirabayashi, Hongwei Du , Yang Xu, Peishun Shou, Xin Zhou, Giovanni Fucá, Elisa Landoni, Chuang Sun, Yuhui Chen, Barbara Savoldo & Gianpietro Dotti 

Nature Cancer 2, 904–918 (2021) | [Cite this article](#)

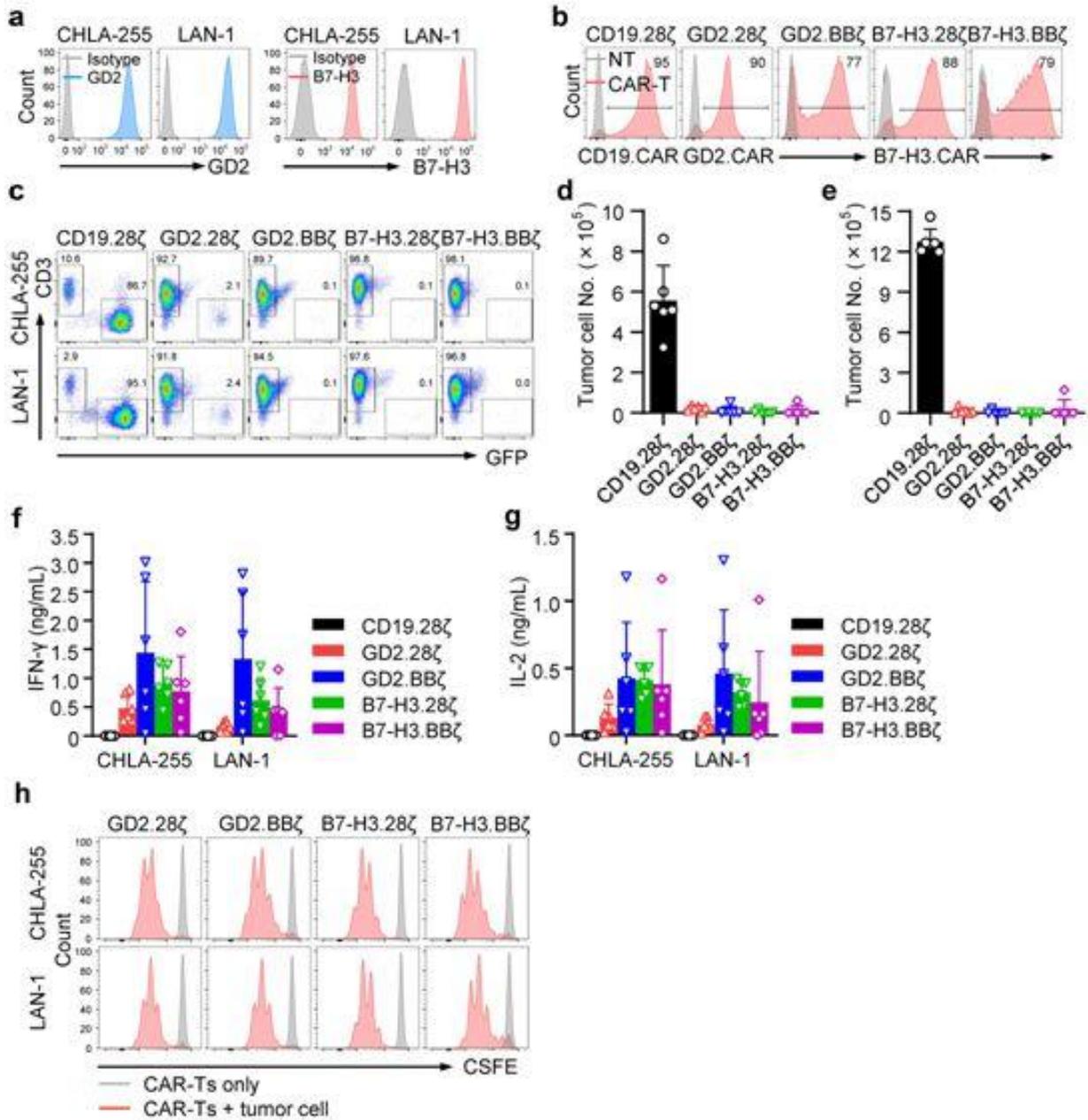
821 Accesses | 61 Altmetric | [Metrics](#)

神经母细胞瘤是一种未成熟神经细胞的癌症，主要发生在 6 岁以下的儿童身上。这种肿瘤通常在肾上腺顶部发现，但也可以在腹部、胸部、颈部、骨盆和骨骼中产生。在美国，每年大约有 500 到 1000 名神经母细胞瘤患者被诊断出来。

论文共同第一作者兼论文共同通讯作者、北卡罗来纳大学教堂山分校医学院博士后研究员 Hongwei Du 博士说，“肿瘤细胞的特点是抗原的混合表达，我们设计了双靶向 T 细胞，以最大限度地提高它们阻止肿瘤逃避免疫系统检测能力。此外，这些经过基因改造的 T 细胞也能够接收重要的信号，这在某种程度上是独特的，因为在让某些类型的免疫疗法克服实体瘤中发现的不友好的肿瘤环境方面一直存在许多挑战。”

这些作者使用了 CAR-T 细胞免疫疗法，这涉及从患者身上收集免疫系统中的 T 细胞，并在实验室中对它们进行基因再造，以便在将它们重新输注到患者体内时识别癌细胞表面上的靶标。

具体而言，这些作者将识别肿瘤细胞表达的两种抗原与两种关键的共刺激分子--- CD28 和 4-1BB---结合起来。CD28 是一种在早期激活后在 T 细胞表面上表达的蛋白质，而 4-1BB 参与 T 细胞的生存和记忆形成。在临床研究中，CD28 和 4-1BB 单独使用时，对血源性癌症患者同样有效。然而，CD28 和 4-1BB 共刺激的组合似乎对实体瘤至关重要。Du 的研究工作导致他们开发出有效传递这两种信号的方法。



GD2 特异性 CAR-T 细胞和 B7-H3 特异性 CAR-T 细胞在体外靶向神经母细胞瘤

图片来自 Nature Cancer, 2021, doi:10.1038/s43018-021-00244-2

这些作者首先在实验室中观察了神经母细胞瘤细胞，看它们对免疫细胞联合攻击的反应如何。鉴于实验室研究的积极结果，他们随后观察了植入神经母细胞瘤的小鼠，看看它们对经过基因改造后表达 CD28 和 4-1BB 的 T 细胞共同刺激的反应。的确，这些经过共刺激的 T 细胞对减少带有大量神经母细胞瘤的小鼠体内的癌症非常有效。

论文共同通讯作者、北卡罗来纳大学教堂山分校医学院微生物学与免疫学系教授 Gianpiero Dotti 博士说，“我们知道某些 CAR-T 细胞疗法对实体瘤患者是安全的，但到目前为止，这种治疗并没有导致我们希望看到的肿瘤消退程度。我们最终设计了一种策略，它同

时解决了实体瘤中最具挑战性的任务，比如产生能迅速消除肿瘤并持续控制肿瘤生长的 CAR-T 细胞。此外，我们的系统还能防止肿瘤复发。”

如果这种治疗方法在人身上和在小鼠身上一样有希望，这些作者说，靶向肿瘤细胞表达的三种、四种或更多的抗原可能会更加有效。他们将谨慎行事，因为过度刺激可能会成倍地增加副作用。为了应对这种情况，这些作者可以使用 Dotti、北卡罗来纳大学教堂山分校莱恩伯格免疫治疗项目助理主任 Barbara Savoldo 博士和其他人开发的“安全开关”技术来调节 CAR-T 细胞产生的刺激水平。

Dotti 说，“我们目前正在实施临床研究，以便探究几种潜在的靶标。如果这些研究证明这些疗法是安全的，我们就会进展到下一个合乎逻辑的步骤，即看看我们的疗法是否对一组靶标有效。”

原文出处：

[1] Koichi Hirabayashi et al. Dual-targeting CAR-T cells with optimal co-stimulation and metabolic fitness enhance antitumor activity and prevent escape in solid tumors. *Nature Cancer*, 2021, doi:10.1038/s43018-021-00244-2.

[2] Tiffany R. King-Peoples et al. Splitting signals drives CARs further. *Nature Cancer*, 2021, doi:10.1038/s43018-021-00257-x.

10、JCO Oncol Pract: 科学家提出乳腺癌预防的新型策略

预防乳腺癌的综合性方法包括个体化的风险评估以及实施降低风险的策略，其中包括改变生活方式、预防性的内分泌疗法、乳腺成像监测、遗传咨询和测试等，对于携带遗传性乳腺癌突变的人群而言，其或许应考虑进行风险降低的手术，包括乳房切除术或输卵管卵巢切除术等。最近的机构指南推荐使用预防性的内分泌药物，包括选择性的雌激素受体调节剂和芳香化酶抑制剂（AIs），这些药物被证明能减少有利的、激素受体阳性的癌症的进展，但并不会影响患者乳腺癌相关的死亡率。



图片来源：<https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.21.00551>

近日，一篇发表在国际杂志 *JCO Oncology Practice* 上题为“Reducing Breast Cancer Incidence and Mortality: Rethinking an approach to Risk Assessment and Prevention”的评论文章中，来自梅奥诊所癌症研究中心的研究人员通过研究表明，乳腺癌预防研究的进展会有望为改变乳腺癌风险以及潜在降低乳腺癌的发生率和患者死亡率创造新的创新性机会。

医学博士 Sandhya Pruthi 说道，对于医疗保健提供者而言，理解评估个人乳腺癌风险的好处是非常谨慎的，同时还应针对病人进行咨询以及实施风险降低的措施。基于证据的风险降低策略包括生活方式的改变、预防性的抗雌激素药物、对乳腺进行成像监测和遗传检测等；携带遗传性乳腺癌突变的高风险女性或许应考虑进行预防性的手术来降低其患乳腺癌的风险。

临床医生应该为其患者推荐个体化的风险评估，并未其干预提供咨询，这些干预措施包括从生活方式的调整到使用预防性（抗雌激素）药物或结合性的雌激素，研究者 Pruthi 说道，这些策略可能有利于减少预后良好的激素敏感性乳腺癌肿瘤，也可能会有利于预防非激素敏感型或预后不良的肿瘤。多年来，乳腺癌预防的研究都主要集中在利用抗雌激素药物来减少有利的激素敏感性乳腺癌的发病率，但关键是研究人员要重新分析并实施其它降低风险的策略，来预防不利的乳腺癌，即三阴性乳腺癌。

同时，研究人员还鼓励女性及其保健服务提供者考虑采取全面的方法来预防乳腺癌，包括进行风险评估、认识可修饰的生活方式因素，包括低脂膳食干预策略以及利用药物来降低其因乳腺癌死亡的风险。综上，这篇评论文章是基于两项大型的随机临床试验研究，

即女性健康倡议饮食修饰试验和女性健康倡议随机试验（在此前接受子宫切除术的女性中使用结合性雌激素），这两项临床试验都证实了能够减少女性因乳腺癌的死亡风险。

原文出处: Sandhya Pruthi,Dawn M. Mussallem,Lauren F. Cornell, et al. Reducing Breast Cancer Incidence and Mortality: Rethinking an approach to Risk Assessment and Prevention, *JCO Oncology Practice* (2021). DOI:10.1200/OP.21.00551

科研动态

青年基金申请心得体会

----立意小而精，创新是关键

2021年初秋，我如愿申请到了国家自然科学基金的青年基金。这对我一个初出茅庐的科技新人既是鼓励、也是鞭策。回想基金申请的整个历程，充满了艰辛和不易；而相对于自己的付出和努力，这个结果虽在意料之外，也在情理之中。

2020年是我第一次申请国家自然科学基金青年基金，当时我对这个基金的特点和要求并不完全熟悉。只能按照自己的理解撰写申请书，在规定的时间内提交，接着就是漫长的等待，结果名落孙山。当我看到专家的评审建议时，心中才茅塞顿开，清晰地认识到自己申请书的缺陷和短板。

今年，由于疫情的反复，我们在学校里过春节。期间正好送审文章的审稿意见回来，在这些反馈的审稿意见中，我看到了自己在文字表述方面的不足。这样我在后面的基金申请书上加强了文字方面的规范。

在我准备2021年的国家青年基金申请时，原计划基于去年的申请书，并做进一步地修改。后来我的导师了解了我的想法，他建议我不要延续去年的方向，因为自己的相关工作及文章见刊后，在专家评审的时候，是不利于课题立项的。

此时离提交申请书时间已经不多，但是自己还是决定换一个课题方向。经过将近一个月的资料查阅、调研、修改，完成了青年基金申请书的撰写，并最终幸运地得中。

这是自己总结经验教训、不断努力的结果，也是导师帮助、点拨的结果。为了让大家在青年基金的申请中少走弯路，我把自己在申请过程中的几点体会与大家分享一下。

第一、立意小而精

青年基金是对新入门的科研人员科研素养的考核，不需要宏伟的大目标，仅仅找一个较小的课题进行深入研究即可。很多专家也都建议青年基金的项目书不可贪多、贪大，只要将自己研究课题在某方面做进一步深挖即可。

然而，某些申请人往往会泛泛而谈（尤其刚开始接触国自然的年轻学者），生怕遗漏某个点，最后导致言之无物，没有重点。这样是不利于给评审专家留下好印象的。因此，青年基金的立意一定要小而精，以挖掘深度为主。

第二、要有创新性

申请书一定要有创新性，创新是整个申请书的灵魂，是显示“自己”与众不同的关键所在。创新性可以依靠调研和阅读大量文献来实现，这是需要下足功夫的。

我个人的经验是先搜集所在领域国内外顶尖课题组的工作，总结他们的研究方向，提炼关键问题，尤其是他们对未来该领域发展的期望。

然后与自己的研究内容相对比，找到融合点和切入点。当然这个创新性也需要反复琢磨，并不是能够一蹴而就的。

第三、要有研究基础

很多人认为青年基金可以看成是博士课题的延续，是有一定道理的。项目立项后能不能顺利完成是评审专家评估申请书的重要指标。因此延续博士的研究方向是非常有必要的。

以博士期间取得的研究成果作为项目的研究基础，既可以作为申请人科研能力的佐证，也可以成为专家评审人评判的一个依据。

试想若是尝试一个全新的领域，除非申请人对该领域有深刻的研究和理解，并且实验条件和基础平台能够提供足够支撑，否则很难打动评审专家。

第四、申请书要简洁美观，图文并茂最好

申请书的格式是给人的第一印象，第一印象好可以起到事半功倍的效果。申请书一定要整洁美观，层次分明，重点突出。在必要的地方可以加上图（当然图要美观），尤其是很难用文字说清楚的部分，采用图文并茂的方式，方便读者阅读和理解。

第五、反复修改，要找不同的人多提意见

申请书写完以后首先自己修改，修改到读起来顺畅满意为主。接下来是很重要的一步骤，就是找不同的人帮忙看申请书。如果身边有经验丰富的老师，一定要找他们。

虽然他们可能只是花了十几分钟甚至几分钟阅读，但是他们提出的问题往往是一针见血，大概率也是评审专家关注的问题。对于这些问题一定要好好思考，认真对待，反复修改。

在我修改好申请书以后，我立刻发给我的导师帮忙看，他很快就返回给我，提了几个关键性问题，这对于后续申请书的提升大有裨益。

随后，我还找了课题组的师弟师妹帮忙看，他们提出的问题更细节一些，有些可能是我自己写的时候也没想明白的。在和他们充分讨论并进行修改后，申请书的整个脉络就被梳理得更明晰了。

不管是经验丰富的专家还是初入科研的研究生，都可以作为我们申请书的“评审人”，

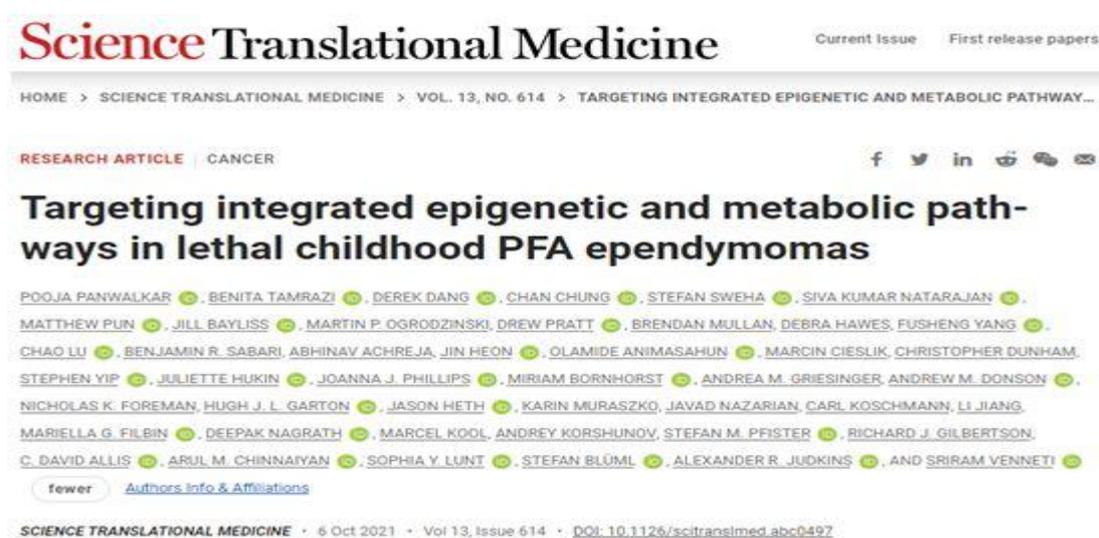
他们看得明白，读得顺畅可以作为最基本的要求。

以上是我对基金申请的一些感悟和体会，总之，国家自然科学基金的申请一定要严肃再严肃、认真再认真！预祝大家科研顺利，来年基金高中！

临床药物动态

Science 子刊：二甲双胍新用途！新研究表明

在一项新的研究中，来自美国密歇根大学等研究机构的研究人员发现作为一种通常用于治疗糖尿病的药物，二甲双胍（metformin）在实验室研究中有望治疗一种罕见的儿童脑瘤。相关研究结果发表在 2021 年 10 月 6 日的 Science Translational Medicine 期刊上，论文标题为“Targeting integrated epigenetic and metabolic pathways in lethal childhood PFA ependymomas”。



这些作者对 A 组后颅窝室管膜瘤（group A posterior fossa ependymoma, PFA 室管膜瘤）的新认识让他们找到了这种潜在的新治疗方法。根据 Cancer.net 的统计数据，这种具有普遍破坏性的肿瘤是室管膜瘤的一个亚群，约占儿童脑癌的 5%，每年在美国影响约 240 名儿童。

论文通讯作者、密歇根大学病理学系的 Sriram Veneti 博士说，“这种类型的肿瘤实际上挑战我们对癌症的基本理解。”这是因为大多数癌症已知是由基因突变或错误引起的。精确医学方法致力于识别这些突变，并用特定药物靶向它们。但是，大多数的 PFA 室管膜瘤缺乏这类驱动癌症的基因突变。

Veneti 补充道，“我们早在 2016 年就已发现，表观遗传变化实际上是这类肿瘤的主要驱动因素”，并指出表观遗传变化并不是 DNA 本身的永久性突变，而是细胞访问和读取 DNA 序列的方式发生变化。

Veneti 补充说，PFA 室管膜瘤与扩散型内因性脑桥神经胶质瘤（diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG）有许多表观遗传学上的相似之处。他说，“在这类肿瘤中，有一种非常

重要的表观遗传标记丢失，这几乎与我们在 DIPG 中看到的突变相同。”这类肿瘤也出现在同一个年轻群体的发育中大脑的类似部位。

Venneti 及其团队以前已发现 DIPG 中的关键突变改变了细胞的代谢，因此他们想知道在 PFA 室管膜瘤中过度表达的蛋白 EZHIP 是否也有同样作用。

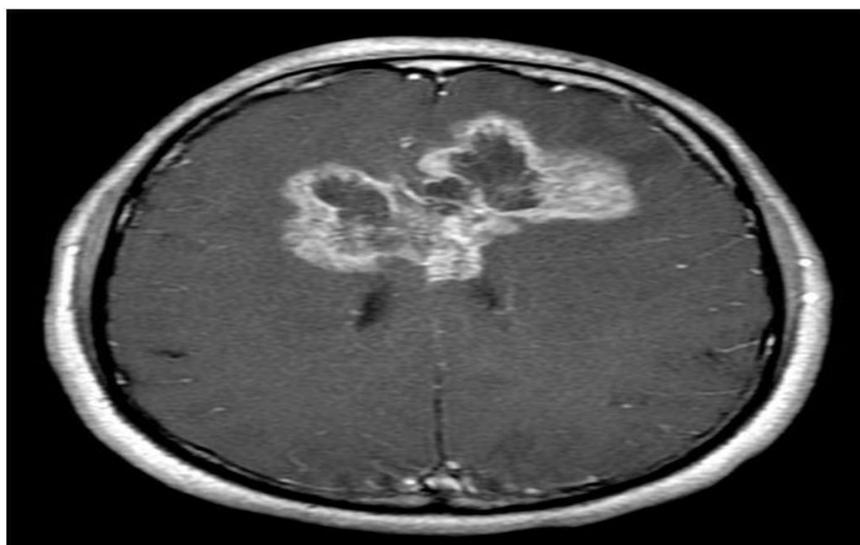
通过在肿瘤细胞和组织中进行一系列艰苦的实验，并对患者进行磁共振光谱扫描，他们发现答案是肯定的。PFA 室管膜瘤重新连接了先前与 DIPG 相关的两种代谢途径---糖酵解和线粒体三羧酸循环。

意外的发现：

鉴于驱动 PFA 室管膜瘤的代谢途径，当寻找抑制葡萄糖代谢的方法时，糖尿病是一个明显值得考虑的领域。这些作者决定看看一种常见的糖尿病药物--二甲双胍---如何影响 PFA 室管膜瘤细胞。Venneti 解释说，它不仅在成人和儿童中有着可靠的安全记录，而且还越来越多地被用于靶向肿瘤代谢的癌症临床试验。

他说，“我们尝试了一下，我们发现二甲双胍抑制了癌细胞的代谢，并杀死了一些 PFA 室管膜瘤中的细胞。而且，出乎意料的是，我们发现二甲双胍实际上降低了 EZHIP，即首先是导致这些表观遗传变化的蛋白。”

他补充说，“记住，突变不是驱动这些肿瘤的原因，表观遗传学变化是由 EZHIP 蛋白引起的。因此，这为治疗性地抑制这种积极导致这种肿瘤的异常蛋白提供了一个非常令人兴奋的可能性。”



脑瘤，图片来自 wikidoc.org。

与此同时，当二甲双胍被给予携带患者衍生 PFA 室管膜瘤的小鼠时，它降低了肿瘤代谢，缩小了肿瘤，并导致携带对二甲双胍敏感的 PFA 室管膜瘤的小鼠的生存时间延长。

这些作者报告说，一种 PFA 室管膜瘤细胞系对二甲双胍的耐药性能够被帕比司他（pa
nabinostat）克服，其中帕比司他是一种用于治疗其他脑癌的临床试验药物。

Venneti 说，下一步将是把这些实验室发现转化为临床试验。他指出，“二甲双胍已经被证明是足够安全的，可以用于针对其他儿童脑癌幸存者的临床试验，所以这给了我们一个很大的开端，可以迅速将这些发现从实验室转移到患者的临床试验中。”

原文出处: Pooja Panwalkar et al. Targeting integrated epigenetic and metabolic pathways in lethal childhood PFA ependymomas. *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc0497.