



视觉中国供图

近日,《自然·医学》创刊26年来首次在封面推荐了中国创新药物研究成果——特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发/转移性鼻咽癌研究。在今年6月召开的2021年美国临床肿瘤学会年会上,该研究初次亮相即入选主会场“重磅研究摘要”,被认为是本年度最重要、有望改变临床诊疗实践的研究成果之一。

我国创新药物研究成果首获《自然·医学》封面推荐 鼻咽癌治疗“中国方案”或改写全球标准

◎本报记者 马爱平

9月15日,由中山大学肿瘤防治中心主任徐瑞华教授牵头的特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发/转移性鼻咽癌研究(JUPITER-02研究)成果,以封面推荐形式刊登在国际顶尖期刊《自然·医学》杂志,这也是《自然·医学》创刊26年来首次在封面上推荐中国创新药物研究。徐瑞华为本文的通讯作者,中山大学肿瘤防治中心麦海强教授

和陈秋燕教授为文章的共同第一作者。

“这已经不是这项‘中国学者+本土创新药’组合的第一次‘C位出道’。在今年6月召开的全球顶级肿瘤领域学术大会——2021年美国临床肿瘤学会年会上,JUPITER-02研究初次亮相即入选主会场‘重磅研究摘要’,被认为是本年度最重要、有望改变临床诊疗实践、具有轰动性的研究成果之一。JUPITER-02研究成为美国临床肿瘤学会官方记录中首个人选全体大会的中国创新药物研究。”徐瑞华说。

利单抗一线治疗鼻咽癌的Ⅲ期JUPITER-02研究在中国大陆、中国台湾、新加坡等地启动。

麦海强表示:“这个研究之所以要在不同的地方同时开展,是因为东南亚国家鼻咽癌从病理分型来说,大概95%都是未分化型的非角化性癌,这种癌症的发生跟遗传背景、病毒感染,包括一些生活方式是很密切的,通过开展多中心研究,一方面有利于病例的收集,另一方面研究结果也更容易得到通用性的推广。”

基于以上研究,今年2月,特瑞普利单抗获得国家药品监督管理局批准,用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者的治疗,成为全球首个获批鼻咽癌适应症的免疫治疗药

物。同月,国家药品监督管理局受理了特瑞普利单抗联合化疗用于晚期一线未接受过系统性治疗的复发或转移性鼻咽癌新适应症的上市申请。

“新药的适应症开发往往充满挑战,要将风险变成机遇,就需要前期有大量的生物标记物研究和转化医学研究,帮助寻找合适的瘤种和适用人群,奠定大样本研究成功的基础。”陈秋燕说。

这项研究的时间是2018年11月到2019年10月,患者治疗以及后续的随访均处于疫情期间,这也给研究带来了非常大的挑战。“我们所有的研究者都与患者进行了密切的沟通,对每个患者的病情都做了充分的了解,提前对患者进行了安排,使得这项研究顺利进行,得以高质量地完成。”陈秋燕表示。

为高发肿瘤研发“中国方案”

徐瑞华介绍:“鼻咽癌是一种侵袭性强的恶性肿瘤,特别是对于复发或转移性鼻咽癌患者,虽然含有铂化疗作为一线标准方案,但是患者治疗后中位无进展生存期只有7个月左右,一旦进展,二线开始无标准治疗,中位总生存期在1年左右。据统计,2020年全球确诊鼻咽癌新发病例数超过13万,其中近半数发生在中国,尤其是中国南方地区如广东、广西等,其余约30%发生在东南亚地区。”

“复发和转移是鼻咽癌治疗失败的主要原因。GP(吉西他滨联合顺铂)化疗方案是目前复发或转移性鼻咽癌患者的一线标准治疗方案,但疗效有限。”徐瑞华说,“这是临床需求急需被满足的领域,但由于发病区域相对集中,海外特别是欧美国家并不重视这个瘤种的药物研发,新药研发长期处于停滞状态,患者处于无创新药物或替代

药物可用的状态。”

为中国高发肿瘤研发“中国方案”,徐瑞华团队等自2016年起就开始探索新兴免疫疗法与传统化疗相结合的创新型临床方案。

“我们在研究初期,通过查阅文献,列出了免疫治疗可能对其有效的肿瘤,做了一个篮子研究设计,其中就把鼻咽癌列为一个重要的疾病。”徐瑞华介绍。

在组织开展大量分子标志物分析后,研究人员惊喜地看到,鼻咽癌组织PD-L1表达水平极高,同时含有大量浸润淋巴细胞。以往也有研究观察到与鼻咽癌密切相关的EB病毒(EBV)可诱导癌细胞表达高水平PD-L1。这些都在提示,鼻咽癌是一种病毒诱导的,拥有较强免疫原性,可能适合免疫治疗的瘤种。

现,特瑞普利单抗免疫治疗对鼻咽癌取得了比较好的疗效。所以,研究人员又进行了Ⅱ期免疫单药二线及后线治疗研究。

随着后线治疗积极的结果在更大的样本中得到验证,研究团队又将药物推向了更早的一线治疗。在对临床方案设计、患者筛选和管理、疗效评估等一系列科学问题进行深入探讨后,2018年7月,特瑞普

创新方案让本土新药走向国门

JUPITER-02研究——这项由中国研究者主导、应用本土新药、针对国人高发肿瘤开展的研发,取得了突破性的成果。

“特瑞普利单抗联合GP化疗方案一线治疗复发/转移性鼻咽癌有望改写全球治疗标准。”徐瑞华表示,值得一提的是,JUPITER-02研究是一项在中国、美国两地注册的Ⅲ期临床试验。该研究中纳入的鼻咽癌患者均为亚洲人,其病理类型主要是非角化性癌,为亚洲主要病理亚型。随后,美国食品和药物管理局(FDA)基于JUPITER-02研究的临床证据,授予特瑞普利单抗第二项突破性疗法认定。

今年3月,基于FDA授予的突破性疗法认定,君实生物宣布向FDA滚动提交特瑞普利单抗治疗复发或转移性鼻咽癌的生物制品许可申请,特瑞普利单抗成为首个向FDA提交上市申请的国产抗PD-1单抗。

徐瑞华说:“中国临床肿瘤学在过去10年发生了跨越式的发展。越来越多的中国临床研究成果得到世界权威学术平台的高度认可,中国肿瘤药物的研发同样走到了世界前列,这也证明了中国专家同样能够给世界同道带来指引和方向。随着中国科技创新实力的提升,会有越来越多的中国方案能够引领世界癌症治疗的标准。”

多中心研究验证治疗效果

特瑞普利单抗是我国批准上市的首个国产以PD-1为靶点的单抗药物,由君实生物研发生产。由于鼻咽癌癌细胞会表达高水平PD-L1,因此研究人员决定尝试将特瑞普利单抗用于鼻咽癌的治疗。

起初研究团队只是在Ⅰ期试验的第二阶段即Ib/Ⅱ期进行了小样本量的探索性研究。研究发

人工智能3D打印技术 解决骨科手术“看不见、打不准、拿不稳”难题

◎本报记者 刘志伟 通讯员 宁亚飞

人工智能3D打印技术目前已在骨科手术中得到了较为广泛的应用。解决了骨科手术“看不见、打不准、拿不稳”的难题,术前医生可以根据3D打印出的全真模型进行手术入路的精准定位,合理规划手术方案,在手术过程中操作轻松、得心应手。

彭昊

武汉大学人民医院骨科主任

髌骨是髌骨重要的组成部分,56岁的张阿姨由于患了髌骨肿瘤,连最爱的广场舞也跳不动了。近日,武汉大学人民医院骨关节外科副教授周建林团队利用人工智能3D打印技术,打印出张阿姨的髌骨缺损全真模型,并通过定制导航“导航”手术,为她精准实施了肿瘤切除。术后5天,张阿姨已能下地行走。

传统的骨科手术仅仅根据影像学结果及手术医生的临床经验实施,不仅操作不够精准,而且创伤大、手术时间长,操作稍有不恰当就可能引起并发症。而且医生凭经验判断肿瘤边界,过多切除会增大损伤关节正常组织的风险,造成不必要的伤害;切除不够则无法彻底清除肿瘤,导致骨病组织残留,致使骨强度降低,病人除了会继续疼痛外,二次手术治疗也将加大医生的操作难度。此外,传统手术过程中需要反复进行影像透视以判断切除程度,而高频次的射线照射会对病人身体造成损害。

周建林表示,国内有医生通过对股骨远端肿瘤患者进行术前CT扫描采集数据,将数据导入计算机中,利用计算机CAD软件建模,在模型上模拟手术,再依据肿瘤边界利用3D打印制作的手术切除模板,在术中引导骨肿瘤切除。术后患者

随访数据显示,患处无复发、感染及断裂等现象发生。运用这一方法,不仅可以提高手术的精确性,还可以让手术时长减少一半多。

此次,周建林团队也采用了同样的方法。他们在手术前对张阿姨的髌骨按照1:1的比例进行重建,并借助人工智能3D打印技术打印出全真模型,设计好肿瘤切除路径方案,并成功实施髌骨骨质病损切除+髌骨修补术,在空腔内植入人工骨材料同种异体骨。

术后X光片显示,髌骨肿瘤全部被精准刮除,术后检查髌骨关节活动度无异常,手术效果达到预期目标。

周建林团队此次运用的人工智能3D打印技术在打印过程中可以进行自主学习,分析打印问题,改善模型质量,缩短打印时间,更快捷地构建出更精确、真实的模型。目前这种技术已经开始运用于医疗器械、医疗模型、康复器械等的制造。

武汉大学人民医院骨科主任

受试人群,这个阶段主要是看药物的疗效如何,并继续观察药物安全性;Ⅲ期会进一步扩大受试人群,在更多受试者身上观察药物疗效,如果与对照组相比效果明显,研究人员会根据Ⅲ期的研究结果提交上市申请,经过药监局审核后,药物就可以上市了。

无进展生存时间:指肿瘤患者从接受治疗开始,到观察到疾病进展或者死亡之间的这段时间。

彭昊指出,人工智能3D打印技术目前已在骨科手术中得到了较为广泛的应用。解决了骨科手术“看不见、打不准、拿不稳”的难题,术前医生可以根据全真模型进行手术入路的精准定位,合理规划手术方案,在手术过程中操作轻松、得心应手。



视觉中国供图

医线传真

胰腺癌靶向治疗取得新进展

科技日报讯(记者刘志伟 通讯员蒋朝朝)9月20日,记者从华中农业大学获悉,该校理学院陈浩教授、汪圣尧教授领衔的“先进材料与绿色催化”科研团队与国家纳米科学中心王浩教授团队合作,针对“癌症之王”胰腺癌设计了一种多肽-半导体杂化生物信号处理器(BSP),用于胰腺肿瘤光声成像和线粒体靶向声动力治疗。相关研究成果近期在《今日纳米》杂志在线发表。

在癌症治疗中,通过半导体纳米材料将辐射或非辐射的能量转化为活性氧物种(ROS)从而诱导肿瘤细胞凋亡是一种有效的方法。胰腺癌细胞的氧化还原状态及其对ROS的敏感度通常与正常细胞不同。由于代谢和信号异常,胰腺癌细胞中氧化状态远高于正常细胞。线粒体作为肿瘤细胞ROS氧化应激并维持氧化还原平衡的关键,被认为是胰腺癌细胞的致命弱点。因此,有针对性地破坏肿瘤线粒体打破癌细胞氧化还原平衡,已被证明是癌症治疗的有效策略。为此,陈浩、汪圣尧带领的科研团队与王浩团队合作,研究设计并开发合成了一种用于胰腺肿瘤光声成像和线粒体靶向声动力治疗的纳米器件。

半导体材料作为现代信息社会的基础材料,是各种光、电、信号的优良接收器和转换器。在该研究中,科研人员设计合成的BSP,由富含氧空位的氮化镓半导体纳米片和两种靶向肽PTP和CRK杂化而成,其中PTP多肽能特异性识别胰腺癌细胞表面的凝集素-1,而CRK肽是线粒体蛋白p32的靶向肽,能促进BSP与线粒体紧密结合。由于富含氧空位,BSP具有良好的近红外吸收及优良的光声成像能力,而BSP表面靶向多肽赋予了BSP识别病理环境特殊蛋白信号的能力。

通过进一步的体外和体内实验研究表明,BSP集多肽分子的蛋白信号识别能力和半导体材料的物理信号转换能力为一体,能够准确识别胰腺癌蛋白信号,靶向胰腺癌细胞线粒体,从而有效实现对胰腺癌的光声成像和声动力治疗,为胰腺癌诊疗智能器件的开发提供了新的思路。

肠道菌群结构

影响低碳饮食减重效果

科技日报讯(记者龙跃梅 通讯员李诚斌)9月21日记者获悉,华南应用微生物国家重点实验室、广东省科学院微生物研究所研究员谢黎辉团队联合南方医科大学珠江医院内分泌代谢科教授陈宏、孙嘉研究发现了影响低碳水化合物饮食(LCD)减重效果的决定因素。该研究论文在《微生物波谱》杂志上发表。

在全球范围内,超重、肥胖人群数量呈快速增长趋势,肥胖及其并发症不仅严重影响个人生活质量,也给社会和家庭带来沉重的经济负担。LCD是减重治疗的一种饮食干预模式,然而在不同的研究中,LCD干预的减重效果存在较大差异,目前尚无足够证据解释这种异质性的现象。

通过开展前瞻性、随机对照临床研究,结合高通量测序和生物信息学大数据分析,研究人员发现肠道菌群结构是超重、肥胖人群短期LCD减重效果的决定因素。此外,该研究通过构建基于肠道菌群结构预测LCD减重效果的人工神经网络模型,也为临床医学体重管理和干预提供了全新的策略和方法。



视觉中国供图

亚抑菌浓度抗生素

或可致细菌毒力变化

科技日报讯(通讯员李春梅 记者雍黎)9月22日,记者从陆军军医大学新桥医院获悉,近日,埃及综合性SCI新期刊《前沿研究杂志》刊发了一篇名为《亚抑菌浓度抗生素处理后的金黄色葡萄球菌毒力变化》的论文,为业界重新思考抗生素的分子信号作用提供了思路。这是陆军军医大学新桥医院与陆军军医大学基础医学院“推进基础—临床融合发展”的成果。

该论文系统阐述了亚抑菌浓度抗生素对金黄色葡萄球菌形态结构、毒力因子表达、细菌的黏附与入侵、生物被膜形成和小菌落等五方面的影响,最终引起宿主免疫反应异常,疾病发展的改变、金黄色葡萄球菌毒力变化的变化、物质相关性感染以及持续性感染的改变,不仅拓展了对该研究方向的认知,同时让业界重新思考抗生素的分子信号作用。

据了解,2018年12月,陆军军医大学新桥医院和陆军军医大学基础医学院签署了“推进基础—临床融合发展”备忘录,双方在学科平台、人才培养、教学工作、科技创新等方面开展合作,有效推进基础—临床深度融合,着力提升各自学科水平和育人质量。