



180度旋转束治疗室开启首批受试者治疗

## 瞄准肿瘤治疗前沿，质子装置国产化加速

◎本报记者 代小佩

近日，首台国产质子治疗示范装置180度旋转束治疗室在上海交通大学医学院附属瑞金医院启用，首批患者接受治疗。据悉，这台国产质子治疗装置日前已完成35例受试者的固定束治疗，还有几例受试者也将近期按计划完成治疗，旋转束

的临床试验预计在6月初完成。质子治疗是世界上最先进的肿瘤治疗手段之一，有治疗精准、副作用小、患者生活质量高等优点。但现阶段，我国质子治疗装置几乎完全依赖于进口。质子治疗的优势是什么？质子治疗装置研发面临哪些挑战？如何推动国产化？科技日报记者就此采访了相关专家。

### 同传统放疗技术相比更精准安全

目前，治疗肿瘤的主要手段包括手术、化疗和放射治疗等。质子治疗和常见的X线治疗都属于放射治疗手段。不同的是，X线治疗是用X射线照射肿瘤，而质子治疗是用质子束来照射肿瘤。

“在X线治疗中，由于X射线的剂量会随着进入人体的深度而衰减，因此临床上通常会从肿瘤的前方和后方同时照射几束X射线，从而提高到肿瘤区域的射线剂量。在这个过程中，肿瘤周围正常的人体组织细胞也会受到一定程度的照射，出现相应副作用。”北京大学第一医院放射治疗科主任高献书告诉记者，质子治疗有“肿瘤定向爆破神器”之称。在质子治疗中，质子束在到达肿瘤区域前其能量损失很少，在到达肿瘤区域时才将几乎全部能量释放掉形成峰值剂量来杀灭肿瘤。这样肿瘤区域附近的正常组织几乎完全不受损伤。“相比于X线治疗，质子治疗副作用大大减少。”他说。

临床经验表明，质子治疗对20多种类型的肿瘤的治疗优势明显，尤其是脑部、复发、儿童肿瘤。

### 高技术门槛导致设备主要依赖进口

为什么我国长期以来缺乏国产质子治疗装置？

“主要是因为技术门槛高、系统复杂、集成难度大。”赵振堂介绍，质子治疗装置是基于粒子加速器的大型尖端医疗设备，主要组成部分包括：最高治疗能量在200—235MeV的质子加速器，将质子束传输到照射系统的固定或旋转束流传输线，质子束照射系统，机器人治疗床，影像引导，呼吸门控等，以及治疗计划系统与治疗控制等软件系统。此外，质子治疗装置还包括辐射防护与安全联锁系统、肿瘤信息系统、质量控制设备等。

“研制质子治疗装置不仅要掌握多项高精尖技术，如质子加速器技术、照射质子束的位置和剂

量探测与控制技术、大型精密机械装备技术、图像引导技术、信息和软件技术等，而且还要将上述所有复杂技术系统进行高水平整合与系统集成。”赵振堂解释道。

除了技术复杂，质子治疗装置的研发过程也困难重重。在研发阶段，投入高、周期长是首要挑战。质子治疗装置研发过程中必须投入大量人力、物力、财力，且短期难见效益，一般机构难以承受并缺乏耐心，因此需要依托有实力的工程技术团队。在产业化阶段，又面临工程化、标准化难的问题。“比如，质子治疗装置必须具备非常高的安全性、可靠性、稳定性，至少能在全年提供每周5—6

天、每天十几个小时的临床治疗服务。相关系统必须能在自动受控下安全运行，遇到意外事件时及时停止。加速器必须有自诊断、报警功能，易损部件必须便于快捷维修。”赵振堂说。

“此外，质子治疗装置是医疗设备。作为医疗设备，除了要满足相应法规之外，还要满足临床医生使用要求，比如要具有可用性、便利性等。所以，在质子治疗装置的研制过程中，必须考虑临床需求。”高献书强调，质子治疗装置走出实验室后只有经受临床应用的“锤炼”才能找到成熟的应用场景。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

赵振堂告诉记者，自临床试验启动以来，首台国产质子治疗装置固定束与旋转束治疗室的治疗进展顺利，预计今年6月将按计划完成全部47例患者的临床试验治疗。

赵振堂说，质子治疗装置研发不是一蹴而就的事，甚至还存在一些风险，成功研制质子治疗装置需要长期技术积累，也需要相应的资金支持、机制保障等。

由于国产设备缺乏，长期以来，我国质子治疗装置主要依赖进口。国际上，比利时离子束应用公司、美国瓦里安公司和日本日立公司等高科技公司可提供整套装置。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

“目前国内尚未形成质子治疗装置产品，大部分还处于刚完成样机级别的研制或是样机优化的阶段。”赵振堂说。

## 80余家

近年来，质子治疗装置在我国呈现出强劲发展态势。截至目前，我国已批准质子治疗装置配置许可证16个，国内提出建设质子治疗平台需求的单位达80余家。

### 多种手段加速国产技术进步

“质子治疗装置庞大、制造成本和运维费用高，靠引进无法掌握设备核心技术，难以降低治疗费用。”高献书表示，质子治疗的费用为30万元左右，患者负担较大，这使得很多适用质子治疗的患者最终还是选择了X线治疗。

赵振堂表示：“要让质子治疗真正惠及国内患者，我国需要自主研制质子治疗装置，在研发过程中不断积累技术并创新发展。”

近年来，质子治疗装置在我国呈现出强劲发展态势。截至目前，我国已批准质子治疗装置配置许可证16个，国内提出建设质子治疗平台需求的单位达80余家。

赵振堂介绍，国内已有多家研究机构和高科技公司加入了研发质子治疗装置的行列。比如，中国原子能科学研究院和中国科学院等离子体物理研究所分别研制的超导回旋加速器已经出束，并正在进行治疗系统的研发和调试；华中科技大学、中核集团等也在开展质子治疗装置或设备的研发工作。

“随着质子治疗优越性不断展现，建设质子治疗中心的需求持续增加，临床需要与配置建设、技

术研发、人才需求之间的矛盾逐渐凸显。”赵振堂说。

为推进质子治疗装置国产化进程，赵振堂建议，要鼓励联合研发以及支持建立联合研发基地。高献书持有相同观点：“要汇聚优秀力量集中投入、集中攻关，最终解决质子治疗装置中的共性技术难题。分散投入不仅效率低还会造成资源浪费。”

赵振堂建议，要建立质子治疗装置相关的产业联盟和医疗联盟，加强本科和研究生相关专业教育，以及短期强化培训和中长期院内使用培训等，满足从研发、调试到运维全流程对技术人员、物理师、医生等不同层次、不同专业背景人员的需求。

专家还建议，要进一步加强质子治疗装置研发与临床应用的结合。高献书强调，在质子治疗装置的研发过程中，一定要有医院介入，如此才能在研制过程中不断优化功能和性能，满足患者治疗的实际需求。

赵振堂强调，要加强临床治疗技术的发展。多家质子中心逐渐投入运行，给联合开展各种临床治疗技术和适应症研究提供更多机会。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

“将来可考虑将部分癌种的质子治疗纳入医保，适度减轻百姓负担。”高献书表示。

### 医线传真

## 专家揭示乙肝免疫发病新机制

科技日报讯（戴欣 甄诚 记者张强）免疫治疗被认为是有可能实现乙肝功能性治愈的重要途径之一。然而，慢性乙肝的免疫学机制尚未得到深入阐明。近日，科技日报记者从解放军总医院第五医学中心获悉，该中心王福生院士牵头，联合北京大学生物医学前沿创新中心张泽民教授、任仙文研究员等，首次深度剖析了乙肝病毒感染不同阶段的肝脏和外周免疫微环境的特点，揭示了T细胞的动态变化规律和免疫互作网络，为实现乙肝治愈提供了重要线索。日前，相关论文在线发表于国际知名期刊《肠道》上。

我国乙肝病毒携带者约有7000万例，其中慢性乙肝患者2000万—3000万例。临床现有的药物（包括干扰素和核苷类似物）能够抑制病毒复制，降低乙肝相关肝硬化、肝癌的发生风险，但仅极少数患者可以实现功能性治愈，即达到乙肝表面抗原转阴。大量慢性乙肝患者需长期乃至终身抗病毒治疗，极大降低了患者的生活质量并给患者带来了沉重的经济负担。

该论文的并列第一作者、解放军总医院第五医学中心张超副研究员介绍，联合研究发现，尽管乙肝急性感染和慢性感染中均出现了T细胞功能耗竭，但表现为不同的动态特点和互作网络。其中急性感染期肝脏内可检测到更多来自外周效应细胞的迁移和转化，从而能够建立有效免疫并清除病毒；而在慢性感染中，T细胞与免疫抑制性巨噬细胞形成免疫负向调节网络，这可能促进了乙肝病毒的持续感染及肝组织病变。

据悉，该项研究系统解析了乙肝病毒不同感染阶段的免疫反应特征，揭示了乙肝免疫发病新机制，为理解乙肝病毒感染的免疫学应用提供了重要线索，将有助于开发更有效的治疗靶点和生物标志物。对乙肝病毒感染中T细胞免疫的关键节点进行干预，将是下一步临床功能性治愈探索的重要方向。

## 多发磨玻璃结节存在转移可能

科技日报讯（通讯员周东 李春梅 记者雍黎）近日，陆军军医大学新桥医院胸外科戴纪刚教授团队在《国际临床肿瘤学杂志》在线发表了题为《全外显子基因测序在鉴别多发磨玻璃结节早期肺癌的应用》的研究论文，针对多发磨玻璃结节早期肺癌发病机制进行了探索。该研究首次通过全外显子测序以及克隆进化分析证实：多发磨玻璃结节大部分是独立的多原发病灶，多中心起源，但少数存在转移。

肺磨玻璃结节是指影像学观察到的边界清楚或不清楚的肺内密度增高影，其病理结果涵盖不典型腺瘤样增生、原位腺癌、微浸润腺癌等早期浸润前病变，浸润性腺癌以及炎症、出血等各类良性病变。近年来随着低剂量CT在临床检查的广泛应用，同期多发磨玻璃结节的检出率呈上升趋势。30%以上的肺磨玻璃结节患者存在肺内多发的肺磨玻璃结节病变，而这一类患者通常预后较差。同时，关于多发磨玻璃结节的最佳治疗策略仍未达成共识，主要原因在于难以确定多发磨玻璃结节到底是肺内转移还是多灶性起源。

为了探究这一问题，该研究纳入了19例多发磨玻璃结节患者，收集每例患者两个以上组织样本，对共计60个组织样本进行了深度全外显子测序，其中78.3%的患者为微浸润腺癌，18.3%为原位腺癌。研究团队通过克隆进化分析发现其中2名患者可能存在早期肺内转移性肺磨玻璃结节。

该研究证实，在多发磨玻璃结节患者中，同时存在多源发肺癌和肺内转移的情况，而且原发灶和转移灶均为磨玻璃结节病变。该研究首次提出了克隆进化分析可作为鉴别肺内转移和多灶性起源的新方法。

## 降低核糖体蛋白质翻译功能对延缓衰老具有重要作用

科技日报讯（记者赵汉斌）健康长寿是内在遗传与外在环境因素共同作用的结果。近日，科技日报记者从中国科学院昆明动物研究所获悉，该所近期牵头的一项重要研究揭示了降低核糖体的蛋白质翻译功能对延缓衰老具有重要作用，这为前沿衰老理论提供了新证据。该研究成果近日发表在国际知名期刊《科学进展》上。

自2000年以来我国人口老龄化程度持续加剧，推进健康老龄化关乎国家经济发展和民生福祉。老人寿命长且无重大老年疾病，是人类健康老化的理想模式。此前的研究表明，长寿人群在基因组DNA层面携带长寿相关基因变异数量较少，这意味着长寿人群在基因表达调控层面可能潜藏有更多健康保护因子。中国科学院昆明动物研究所孔庆鹏研究员团队联合中南大学湘雅医院李吉教授团队及海南医学院蔡望伟教授团队，获得并分析了海南省陵水县和临高县长寿人群271例外周血白细胞转录组数据。研究人员分析发现，长寿老人“自噬—溶酶体”通路基因显著高表达，这与团队早期基于海南省澄迈、万宁等地长寿人群的研究结果一致。

研究人员在两批长寿人群中均发现长寿老人的核糖体通路基因显著低表达。进一步分析发现，长寿老人核糖体编码基因低表达的转录调控因子很可能是ETS1。随后，研究人员利用人真皮成纤维细胞等复制衰老细胞模型进行功能验证，发现敲降ETS1可降低核糖体编码基因表达，并延缓细胞衰老。因此该研究表明，降低核糖体的蛋白质翻译功能对延缓衰老具有重要作用。

核糖体是细胞中蛋白质翻译工厂和能量消耗工厂，核糖体功能降低已被证实可延长线虫、小鼠等动物寿命。此项研究首次揭示了ETS1调控的核糖体功能降低是人类健康老化的重要机制之一，补充了核糖体功能与人类寿命延长的证据链条。同时，长寿老人核糖体功能下降可能是机体应对老年时期由于线粒体损伤导致能量供应不足的重要方式，通过能量的重新分配，实现健康长寿。

## 治疗尿路感染顽疾的关键蛋白找到了

◎本报记者 陈曦 通讯员 吴军辉

尿路感染会引发多种严重疾病，具有感染人数多和反复感染的特点，是一种给患者带来终生痛苦的顽疾。研究发现，75%—95%的尿路感染是由尿路致病性大肠杆菌引起的，然而因其致病机制尚不清晰，在临床上，这一顽疾始终难以得到有效防治。

日前，南开大学科研团队的一项研究揭示了尿路致病性大肠杆菌致病过程中关键的囊泡逃逸环节的分子机制，并发现利用Accell siRNA技术干扰宿主磷酸盐转运蛋白PIT1可以有效抑制感染。这一发现为治疗尿路感染这一顽疾提供了新的思路。相关论文发表于国际学术期刊《细胞通讯》上。

### 囊泡逃逸环节的分子机制被发现

尿路感染是一种严重影响患者生活质量的多发性常见病，其发病率仅次于呼吸道和消化道感

染，即使在抗生素治疗后，仍有30%—50%的患者出现反复性发作。

尿路致病性大肠杆菌是引发尿路感染的“罪魁祸首”，它通过膀胱上皮细胞特有的梭状囊泡侵入膀胱上皮细胞。梭状囊泡在生理功能和免疫功能方面均具有胞吐的特征。胞吐是细胞内囊泡通过与细胞膜融合将内容物释放到细胞外的过程。

为避免被胞吐清除，尿路致病性大肠杆菌需要从梭状囊泡中逃逸进入细胞质，并在单克隆基础上大量复制形成含有上万个细菌以上的细胞内细菌群落，进而使得尿路致病性大肠杆菌在膀胱上皮细胞成功定植并引发疾病。抗生素难以渗透这些细菌群落，这也增强了该菌的耐药性。

“因此，尿路致病性大肠杆菌从梭状囊泡逃逸到细胞质中是其致病过程的关键环节，此前它的分子机制尚不清楚，这是我们这项工作的主要着力点和突破口。”论文通讯作者、南开大学泰达生物技术研究院教授冯露说。

南开大学研究团队利用细胞模型、小鼠模型以及分子生物学等技术手段，发现尿路致病性大

PIT1表达的上调，降低了梭状囊泡内的磷酸盐浓度，尿路致病性大肠杆菌感知梭状囊泡中的低浓度无机磷环境，表达PldA，破坏梭状囊泡膜，进而从梭状囊泡内逃逸到细胞质中。

肠杆菌可通过TLR4/NF-κB途径上调宿主细胞的磷酸盐转运蛋白PIT1的表达。PIT1位于梭状囊泡膜上，负责将磷酸盐转运到细胞质中。PIT1表达的上调，降低了梭状囊泡内的磷酸盐浓度，尿路致病性大肠杆菌感知梭状囊泡中的低浓度无机磷环境，表达PldA，破坏梭状囊泡膜，进而从梭状囊泡内逃逸到细胞质中。

### 干扰蛋白形成可抑制尿路感染

“我们的研究揭示了由宿主蛋白PIT1介导的尿路致病性大肠杆菌逃逸梭状囊泡这一细菌致病关键步骤的分子机制，通过体内敲降PIT1蛋白，就可以阻断膀胱上皮细胞中尿路致病性大肠杆菌逃逸梭状囊泡这一途径，抑制小鼠膀胱上皮细胞内细菌群落的形成，从而保护小鼠免受尿路致病性大肠杆菌的感染。”冯露说。

科研团队使用了敲降蛋白表达的Accell siRNA技术，证明了敲降蛋白表达的Accell siRNA技术由尿路致病性大肠杆菌引发的尿路感染的可行性。

《细胞通讯》刊发了美国贝勒医学院和斯坦福大学科学家撰写的评论文章。他们认为这一发现具有重要的理论创新性和应用价值，未来可以通过开发针对这一病原菌和宿主之间相互作用机制的小分子药物来治疗和预防尿路感染。