新型光动力疗法：低X射线剂量下，高效消灭肿瘤

◎本报记者 金 凤 通讯员 周 伟

癌症是全球范围内严重危害人类健康的疾病，其发病率呈逐年上升趋势，光动力疗法成为近年来癌症治疗的研究热点。

近期，中国科学院院士黄维、南京工业大学安众福教授所带领的团队与厦门大学陈洪敏教授课题组合作，利用纯有机磷光闪烁体，实现了低X射线剂量下的高效光动力治疗。相关论文日前发表于国际学术期刊《自然·通讯》。

传统光动力疗法能量利用率较低

“光动力疗法是一种利用特定波长的光，照射肿瘤部位的光敏剂，在光的作用下，光敏剂会把能量传递给肿瘤组织周围的基态氧分子，生成活性氧，继而与肿瘤细胞发生氧化反应，最终杀死肿瘤细胞或者病变组织的方法。”论文的共同通讯作者安众福告诉科技日报记者。

“光动力疗法可以通过激光靶向癌细胞进行治疗，不易产生耐药性，毒副作用低，也可以避免对其他身体组织的伤害，近年来被广泛用于皮肤癌、食道癌等的治疗。”安众福说。

X射线诱导的光动力治疗是利用具有优异穿透能力的X射线，照射机体的深层肿瘤，使其产生活性氧物质，从而达到杀灭癌细胞的方法。这个方法结合了光动力治疗和放疗的优点，具有较好的应用前景。

目前常用的X射线诱导的光动力治疗技术多是将无机闪烁体和有机光敏剂结合起来，前者将X射线转换为可见光发射，再通过后者产生单线态氧，从而实现对肿瘤的杀伤。

“然而，传统的X射线诱导的光动力治疗技术需经过多重能量转移过程，能量利用率较低，使得在进行X射线光动力治疗时，所需的X射线剂量较高。”安众福解释。

有机磷光纳米闪烁体让肿瘤治疗事半功倍

针对这一难题，研究团队创造性地将有机磷光闪烁体和有机光敏剂合二为一，开发了一种在X射线辐照下，能直接产生单线态氧的有机磷光纳米闪烁体。

“常规的有机闪烁体是由碳氢氮氧等元素组成的纯有机分子，这些分子往往只能发荧光，75%的激子会被浪费，所以常规有机闪烁体对X射线的吸收转换较弱，杀灭癌细胞的效果较差。我们在一些芳香稠环分子上加入了重原子碘，这种结构可以减少激子耗散，大幅度提升激子利用率。”安众福说，引入了重原子的闪烁体，在X射线的照射下，会在激发态和基态之间，实现系间窜跃，从而发出磷光，而相对于荧光，磷光的发光寿命更长。而闪烁体的发光时间越长，就越能激发光敏剂与氧气相互作用，产生更多单线态氧，以杀灭肿瘤。

在实验中，研究团队将有机磷光纳米闪烁体植入患有乳腺癌的小鼠体内，当该闪烁体在肿瘤部位富集后，研究人员用X射线照射小鼠的肿瘤部位。用0.4戈瑞的X射线剂量仅仅照射一次，两周后观察发现，小鼠乳腺肿瘤几乎消失了。

“有机磷光闪烁体既可以直接吸收X射线，又可以作为光敏剂，这大大提高了X射线的能量转化效率，从而有效提升了X射线光动力治疗效果。”安众福介绍，传统X射线光动力治疗所需的剂量一般在1戈瑞以上，而他们在0.4戈瑞的低剂量辐照下，即可实现对小鼠乳腺癌的治疗，且对正常组织和细胞几乎无毒副作用。

“这一成果证明了有机磷光闪烁体在深层肿瘤治疗方面的应用潜力，有望为有机磷光闪烁体在生物医药和纳米技术等领域提供参考路径。”但安众福坦言，目前，这还只是在小鼠体内进行的实验，有机磷光闪烁体进入人体后是否能发挥同样的功效，还需在大型动物体内进行实验，并进行人体多期临床试验才能确定。

开发干细胞疗法、对细胞进行“重新编程”……

对抗衰老，人类一直在努力

◎实习记者 都 芃

近日，一部讲述高龄母亲照顾罹患阿尔茨海默病女儿的电影《妈妈！》在院线热映。影片除了对阿尔茨海默病进行了细腻描写外，更让人动容的情节是片中85岁高龄的母亲在得知女儿患病后，一改往日孱弱模样，开始通过加强锻炼等各种方式对抗着衰老。我们对衰老的了解有多少？当下我们是否能延缓甚至逆转衰老呢？

关于衰老科学界没有统一定义

探讨衰老，离不开一个最基础的问题，衰老的本质究竟是什么？面对这个问题，科学界也没有统一答案。北京生命科学研究所高级研究员董梦秋认为，从不同层面来看，不同研究领域对衰老都有着不同的定义、解释。虽然缺少一致、可量化的衰老定义，但董梦秋认为仍然可以对衰老进行大致描述。如果用一句话来解释，她认为衰老即意味着“复杂体系稳态逐渐变弱，导致死亡概率逐渐增加”。董梦秋进一步解释道，人体是一个极其复杂的系统，人体内部各器官之间，以及器官内部各个组织、细胞之间都维持着微妙的平衡。即使出现短暂的失衡状态如疾病等，人体也可以凭借强大的调节能力迅速恢复。而衰老则意味着，人体调节能力不断减弱，系统不稳定性增加。比如时常有人感慨，年轻时经过一个夏天晒黑的皮肤，到了冬天便会慢慢恢复至原有的肤色，但随着年龄增长，皮肤恢复能力下降，被长时间紫外线照射后加深的肤色便再难以恢复至最初的模样，这正是皮肤衰老的体现。

衰老是一个十分漫长的过程，在不知不觉中便已经启动。董梦秋认为，从死亡概率与年龄的关系来看，35岁以后人群死亡概率不断增加，可以说35岁的时候衰老便正式开始，但人体的生理机能在此之前已经开始下降。她表示，如果从人体器官来看，各个器官都有着不同的衰老时间。比如，肺活量从20岁起开始缓慢下降、皮肤25岁左右开始老化、男性30多岁开始脱发，无论男女40岁以后视力都开始显著下降，50多岁时听力则会明显下降。因此她也指出，不应以某个单一器官的衰老作为人体衰老的标志，“比如人体肌肉流失是衰老的重要标志，但肌肉还有可能通过加强锻炼而增强。”

如果从微观层面来看，对衰老的判断则更为复杂。董梦秋表示，目前尚没有绝对准确的衰老标志物，即使是在衰老研究领域广为人知的以DNA甲基化水平来衡量衰老程度的方式也存在缺陷。“不同研究者对于具体哪些位点的DNA甲基化与衰老有关也有不同的研究结果，所以很难找到一个准确的、公认的衰老标志。”董梦秋说。

为延缓衰老人类进行了各种尝试

在电影《妈妈！》中，85岁高龄的母亲通过锻炼等一系列方式对抗衰老，努力让身体重新恢复活力。而现实中，人类对于延缓乃至逆转衰老的努力也从未停止。

董梦秋团队向科技日报记者介绍，从现有研究来看，影响衰老进程的主要因素有遗传因素、环境因素、生活方式、心理因素以及随机因素等。如果从具有可操作性的实践层面来看，改善饮食、适度进行体育锻炼、保持良好社会关系等都有助于延缓衰老进程。如有相关研究团队进行的动物实验表明，在不引起营养不良的前提下，减少饮食摄入量30%，能够延长寿命约20%。此外，剑桥大学一项涵盖近1.5万人，平均时长达12.5年的跟踪随访调查数据显示，即便年轻时不怎么运动，中老年时期主动增加体力活动，也可以显著降低全因死亡率。

除了众所周知的“管住嘴，迈开腿”，是否还有更直接的办法可以对衰老进程施加影响？事实上，就实验动物的研究结果而言，办法不仅有，还很多。

如胰岛素信号通路和mTOR信号通路被证明能够调控多个物种的衰老，包括无脊椎动物和哺乳动物。董梦秋此前一项以线虫为模型的研究则进一步发现，胰岛素信号通路除了通过转录调节，还能够通过蛋白质磷酸化修饰调节蛋白质合成来影响线虫寿命。除了对上述信号通路进行研究，找到能够影响衰老进程的关键基因，同样也是衰老研究的重点。去年初，中国科学院与北京大学联合研究团队公布了一项历时6年多的研究，他们利用全基因组基因编辑筛选平台，锁定了一个影响衰老的关键基因KAT7。在自然衰老的动物模型上的研究证明，一旦使该基因失活即不表达，便可以使81%的小鼠寿命超过130周，大约相当于人类的80岁。而该基因未失活的小鼠，则只有27%能活过130周。

而在今年初，英国巴布拉汉研究所科学家在学术期刊《电子生活》上更是撰文称，其开发出一种名为“成熟期瞬时重编程”的新方法，可在不丧失人类皮肤细胞特殊功能的情况下逆转“衰老时钟”，让皮肤细胞“返老还童”30年。该方法将细胞内与年龄变化的相关因素移除，让细胞暂时“失忆”，并在随后对其进行“重新编程”，再使其重新发育为崭新的皮肤细胞。但研究人员也坦承，目前其仍未完全弄清楚“瞬时重新编程”取得成功的背后机制。

抗衰老研究大都处于动物实验阶段

从古代王侯将相到如今普罗大众，人类对于延年益寿的追求从未停歇，也不断梦想着能够找到长生不老的“灵丹妙药”。但事实是，这样的“神药”目前并不存在。董梦秋提醒道，目前绝大多数抗衰老研究都还停留在动物实验阶段，也尚未有合法批准的能够真正用于抵抗衰老的药物或疗法。

以当下市场中某些噱头十足的干细胞抗衰老疗法为例，干细胞由于具有自我更新和多向分化能力，且可以分泌多种细胞因子，因而在组织再生等领域具有良好的应用潜力，也被宣传为是延缓衰老的有力武器。但团队科研人员提醒道，虽然干细胞疗法在动物实验及临床前研究中表现出一定的治疗效果，但对于人类疾病而言，还需要等待临床试验结果。干细胞治疗用于延缓衰老更是有许多问题。“衰老是机体在整体水平上的系统性变化，不是单一组织的变化，而干细胞目前还无法同时针对所有组织细胞发挥治疗或起到延缓衰老的作用。”董梦秋表示。

> 从现有研究来看，影响衰老进程的主要因素有遗传因素、环境因素、生活方式、心理因素以及随机因素等。如果从具有可操作性的实践层面来看，改善饮食、适度进行体育锻炼、保持良好社会关系等都有助于延缓衰老进程。

北京生命科学研究所研究员王伟则从进化角度指出，虽然人类数千年来一直没有放弃对长生不老的追求，但从基因层面上来看，人类的寿命上限并没有发生太大变化。王伟认为，虽然人类在主观上希望能够延长寿命，但就生物进化规律来看，其结果并非一定如人所愿。他也认为，人类若想打破自身现有的寿命极限，仍然任重道远，需要科学家在衰老研究上探索更多领域，积累更多知识。

诱发小胶质细胞免疫反应，导致脑内I型干扰素过度分泌引起炎症

单纯疱疹病毒1型与阿尔茨海默病联系机制揭示

◎本报记者 叶 青
通 讯 员 李伟苗 李苏梅

阿尔茨海默病是一种起病隐匿的神经退行性疾病，发病原因尚未明确。目前临床上尚缺乏有效的治愈方法或药物。随着研究的深入，科学家在治疗该病的有效方法和药物方面不断取得新进展。

近日，暨南大学生命科学技术学院细胞系王一飞教授团队研究揭示阿尔茨海默病的小胶质细胞高表达Mamdc2基因，该基因促进了嗜神经病毒感染小胶质细胞诱导的先天性抗病毒免疫，为理解阿尔茨海默病和单纯疱疹病毒1型之间的联系机制提供了新线索。相关研究成果刊发在《感染病杂志》上。

小胶质细胞的免疫反应与阿尔茨海默病有关

2016年《柳叶刀》杂志公布的全球疾病负担研究显示，阿尔茨海默病在中国疾病负担中排名第八。“对于阿尔茨海默病的发病机理，目前全球仍不清楚。其治疗手段极其有限，药物研发也都失败了。”王一飞说。

人类单纯疱疹病毒（HSV）是人体中普遍存在的病原体，它包括单纯疱疹病毒1型和单纯疱疹病毒2型两种血清型。王一飞团队研究疱疹病毒已长达20余年。“原来大家认为疱疹病毒对人体的危害性不大，但近年来大量研究表明，单纯疱疹病毒1型感染在神经退行性疾病中起到一定的作用。”王一飞介绍。

“单纯疱疹病毒1型是与阿尔茨海默病密切相关的最常见的人类嗜神经病毒，其感染可引起单纯疱疹性脑炎，然而单纯疱疹病毒1型与阿尔茨海默病之间的联系机制仍不明确。”王一飞表示，“因此，阐明单纯疱疹病毒1型与阿尔茨海默病之间的作用机制具有十分重大的意义。”

据介绍，小胶质细胞作为中枢神经系统的巨噬细胞，是抵抗嗜神经病毒感染的关键防线。一旦单纯疱疹病毒1型感染小胶质细胞，小胶质细胞产生免疫反应，其过度分泌的脑内I型干扰素就可引发神经炎症，从而可能增加阿尔茨海默病发病的风险。

为阿尔茨海默病治疗提供新的研究思路和线索

王一飞团队通过分析阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞的单细胞转录组数据，筛选出阿尔茨海默病模型小鼠和单纯疱疹病毒1型感染小鼠小胶质细胞中均高表达的基因Mamdc2。

“这是一个关键基因。分子机制研究发现，Mamdc2通过其第一个MAM结构域与STING相互作用，增强STING的聚合，促进TBK1-IRF3信号通路介导的脑内I型干扰素的激活。”王一飞指出，这些结果表明Mamdc2通过调控STING的聚合促进小胶质细胞的抗病毒天然免疫反应。

“我们的研究阐明了Mamdc2的作用，表明Mamdc2是单纯疱疹病毒1型感染和阿尔茨海默病发病机制之间的可能联系。”王一飞阐释道，首先，通过分析单细胞测序数据，他们发现Mamdc2在阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞中高度表达，并进一步在单纯疱疹病毒1型感染的体内外感染模型中也发现Mamdc2高表达。“高水平的I型干扰素引发的炎症是阿尔茨海默病的常见症状。本研究表明高表达的Mamdc2可能介导I型干扰素的表达，从而引起炎症反应。”他表示。

简而言之，该研究发现了Mamdc2正向调节小胶质细胞对嗜神经病毒的抗病毒天然免疫反应，为研究嗜神经疱疹病毒感染时小胶质细胞I型干扰素炎症反应的调节机制提供了新的见解，阐明了Mamdc2调控小胶质细胞的抗病毒天然免疫反应的机制，并为全面解析单纯疱疹病毒1型和阿尔茨海默病之间的作用机制提供了新的思路和新的理论依据。

“此研究新发现并不是代表我们已找到了阿尔茨海默病的治疗方法，但它提供了新的研究思路和线索，相当于为阿尔茨海默病的治疗找到了一条新路径，该路径能否行得通，还需继续研究下去。”王一飞说。

医线传真

慢性鼻窦炎发病机制研究获进展

科技日报讯（王威清 干玎竹 记者代小佩）近日，北京协和医院耳鼻喉科吕威教授团队与中国医学科学院基础医学研究所免疫学系何维、张建民教授团队研究发现，ALOX15+巨噬细胞是影响和调节嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉（eCRSwNP）发生发展的关键，ALOX15有望成为治疗嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的新药物靶点。相关研究成果近日发表在《自然·免疫学》杂志上。

慢性鼻窦炎根据是否伴有鼻息肉，可以划分为慢性鼻窦炎不伴息肉（CRSsNP）、慢性鼻窦炎伴息肉（CRSwNP）；根据炎症机制，可以划分为嗜酸性慢性鼻窦炎（2型炎症）和非嗜酸性慢性鼻窦炎（非2型炎症）。而嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉是临床治疗中最棘手的亚型，患者常伴发过敏性鼻炎和哮喘，对糖皮质激素依赖度高，停药后易复发，内镜术后鼻息肉也易复发。

依靠单细胞转录组测序技术，该研究团队在全球首次建立了正常人、慢性鼻窦炎不伴鼻息肉、嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉及非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉人群的鼻黏膜免疫细胞、上皮细胞、间质细胞图谱。该研究团队在分子水平上发现了影响嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉病程进展和亚型分化的关键因素。

上述团队进一步研究发现，ALOX15+巨噬细胞是影响和调节嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病发生发展的关键。他们在嗜酸性鼻窦炎小鼠模型实验中发现，应用ALOX15抑制剂可有效降低细胞因子IL-4、IL-5、IL-13以及血液中IgE水平，缓解2型炎症，这提示ALOX15有望成为治疗嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的新药物靶点。

“血管素”有望成血管疾病治疗靶点

科技日报讯（记者雍黎 通讯员余骏逸 王琼）近日，陆军军医大学陆军特色医学中心（大坪医院）心内科曾春雨、吴庚泽教授团队成功寻找到血管内一个全新蛋白，并将其命名为“血管素”，并证实“血管素”能够通过“转录本—蛋白质双重作用”导致血管重构。该研究成果于近日在线发表在国际顶级心血管疾病基础研究期刊《循环研究》上。

血管重构及血管平滑肌细胞表型转换是动脉粥样硬化等血管疾病的主要病理过程，不仅可以导致高血压、冠心病、脑卒中，也是支架植入术后血管再狭窄的重要原因。尽管心血管、脑血管、内分泌、肿瘤等众多学科的科研工作者数十年攻关，但血管重构的面纱仍未完全揭开，严重影响了相关疾病的防治工作。

曾春雨、吴庚泽团队常年致力于高血压血管重构相关研究，在检测高血压大鼠主动脉基因表达时发现了一段在高血压重构的血管中表达量显著升高的长链非编码RNA（lncRNA）。通过临床标本、基因编辑动物和细胞水平的系列研究，该团队发现该lncRNA能够使血管平滑肌细胞功能发生改变，由健康的“收缩型”转变为不健康的“增殖型”。非编码RNA指不编码蛋白质的RNA。该团队发现的这一lncRNA或许具有编码蛋白质的能力。

通过严谨求证，该团队在国际上首次寻找到了“血管素”这一全新蛋白，并且证明了“血管素”可以和它的母本lncRNA协同作用，加重血管重构，加速高血压、冠心病、脑卒中等疾病的进展。该团队使用一系列方法在小鼠体内敲除“血管素”和它的母本lncRNA后，惊喜地发现小鼠的血管重构得到了有效抑制，血管增厚明显减轻，血管弹性恢复。

曾春雨表示，团队发现并命名的全新蛋白“血管素”有望成为治疗血管重构相关疾病的全新治疗靶点。

肾上腺意外瘤患者需进行恶性风险及激素水平评估

科技日报讯（记者雍黎 通讯员龙利蓉）近年来肾上腺意外瘤的发病率增加，不过如何应对一直困惑着医患。近日，科技日报记者从重庆医科大学附属第一医院获悉，该院内分泌科李启富教授团队在国际上首次解析和回答了肾上腺意外瘤的患病率、病因和临床特征，研究表明肾上腺意外瘤在普通人群中的患病率较低，绝大部分为良性。该研究论文近日在线发表于国际著名期刊《内科学年鉴》。

据了解，肾上腺是人体的内分泌器官，主要分泌糖皮质激素、盐皮质激素、性激素及儿茶酚胺等对生命活动十分重要的激素。肾上腺结节医学上称为肾上腺意外瘤。随着大众体检意识的提升及影像学技术的普及，肾上腺意外瘤的检出率相较以往有所增加。一项研究表明，肾上腺意外瘤的发病率在过去20年中增加了10倍。但在成人中肾上腺意外瘤的具体患病率、病因和临床特征一直不清楚。李启富团队的研究表明肾上腺意外瘤在普通人群中的患病率较低（1.4%），绝大部分为良性（>99%）、无功能结节（69.3%），其中皮质醇和醛固酮自主分泌是功能性结节的主要原因。

那么对于诊断出肾上腺意外瘤，患者该如何对待？李启富表示，肾上腺意外瘤患者都应评估其恶性风险和激素分泌水平。需要注意的是，功能性和良恶性是两个完全不同的概念，良性结节并不代表无激素过度分泌，某项激素水平高低也并不意味着肾上腺意外瘤为恶性。

在治疗上，不是所有的肾上腺意外瘤都需要被急迫地切除，决定是否手术治疗的最关键因素在于其性质。对于影像学上有恶性表现和明确的激素分泌性肾上腺意外瘤，才需要进行手术干预。上述研究显示，大多数体检发现的肾上腺意外瘤为良性且无功能，对人体无害，无需手术。

如果经专科医生评估后，初步认为肾上腺意外瘤为无功能的良性肿瘤，没有达到做手术的标准，也无需进行药物治疗，患者后期应该进行随访。对于初次评估为良性的肾上腺意外瘤，建议每1—2年复查一次肾上腺平扫CT，观察其有无大小变化，若最大直径增大超过20%，可考虑手术治疗。对于初次激素评估为无功能的肾上腺意外瘤，可不必反复进行激素测定，除非出现新的临床症状如高血压、低血钾等，可进一步复查肾上腺相关激素。

本版图片由视觉中国提供