

# 能杀死所有实体瘤的“抗癌神药”来了？

## 专家称 AOH1996 距离确证人体有效还很远

◎本报记者 陈曦

近日，“抗癌神药”AOH1996 引发热议。据了解，8月1日《细胞·化学生物学》在线发表了美国癌症治疗和科研机构希望城市的科研成果。该文章表示，科学家们开发出了一种口服小分子靶向化疗药物 AOH1996。在临床前研究中，该研究药物能杀死所有实体瘤。

目前临床上还没有能杀死所有肿瘤的泛实体瘤抗癌药物，因此这项研究成果引起了人们极大的关注。天津医科大学第二医院肿瘤科主任医师王海涛表示，该研究药物能抑制多种实体瘤的数据仅限于细胞实验阶段，尚未进入临床试验。一般90%的研究药物会在临床试验的路上败下阵来。因此现在说 AOH1996 是“抗癌神药”还为时尚早。

### 能干扰癌细胞自我修复

AOH1996 是一款处于研究阶段的用来遏制肿瘤细胞增殖的口服小分子增殖细胞核抗原(PCNA)抑制剂。

为何 PCNA 可以成为抗癌靶点？“癌细胞的快速增殖会使细胞内部产生复制和转录之间的冲突(TRC)，即负责基因表达和基因组复制的两个关键细胞机器在相同的基因组位置上产生相互碰撞，这是造成内源性 DNA 双链断裂和基因组不稳定的主要原因。”王海涛介绍，癌细胞的这项特征也被应用于许多抗癌策略中，类似 DNA 损伤修复抑制剂，就是通过抑制修复癌细胞损伤的 DNA，从而达到消灭癌细胞的目的。PCNA 是一种存在于所有真核细胞中的蛋白质，在 DNA 合成和修复中发挥了关键作用，因此也被视为一个潜在的抗癌靶点。

研究人员在多种癌细胞系和几种正常对照细胞中测试了 AOH1996，他们发现 AOH1996 可以干扰细胞修复 TRC，以转录依赖性方式诱导癌细胞产生 DNA 双链断裂，同时不中断健康干细胞的生周周期，因此该药物能够选择性地杀死癌细胞。

“这种抗癌原理使得 AOH1996 作用的肿瘤范围比较广，同时它又具备一定的靶点，可以更精准地打击肿瘤，而不是像传统化疗那样‘杀敌一千自损八百’。”王海涛表示。

### 真正的考验还在临床试验

“虽然大家对 AOH1996 充满期待，但是 AOH1996 距



离临床应用还很远。”王海涛指出，AOH1996 目前尚处于临床前研究，从进入临床后到获批上市一般还需要 8—10 年的时间。

临床前的研究主要通过模型和动物实验，进行药代动力学以及药物安全性和药物毒理学研究。然而无论多么严谨的医学理论和药物治疗模型都有可能现实中无法实现。“人体的生态环境非常复杂，对细胞和动物模型有效，并不代表对人有效。”王海涛说，因此通过了临床前研究，只能说是见到了曙光，真正的考验还在临床试验中。

I 期临床主要观察人体对新药的耐受程度和药代动力学；II 期临床是通过小范围的患病人群，初步研究药物的安全性和有效性；III 期临床一旦有效，III 期临床试验就会扩大试验样本，更广泛地考察新药对人体的有效性、安全性以及使用过程中合并用药等问题。

这个过程不仅时间长，而且“翻车”风险非常高。

“而且泛实体瘤抗癌药物研发最大的难度还在于，虽然理论上讲泛实体瘤抗癌药物可以杀灭所有肿瘤，但是在不同癌种中其效能差异非常大。”王海涛说。

虽然研发难度不小，但科学家们依旧对泛实体瘤抗癌药物的研发充满热情。比如，2017 年 5 月，美国食品药品监督管理局(FDA)批准帕博利珠单抗(K 药)用于高度微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)的多种实体瘤患者，有效率接近 40%左右；2019 年，FDA 宣布批准恩曲替尼上市，治疗 NTRK 基因融合的多肿瘤；2020 年，FDA 又批准 K 药“不限癌种”的高肿瘤突变负荷(TMB-H)的新适应症。

王海涛表示，虽然目前还不能称 AOH1996 为“抗癌神药”，但其针对的 PCNA 靶点却是个创新。因为在此前，该蛋白被认为是不可成药的。目前，该研究药物已进入 I 期临床试验，并且科学家们已经验证了该药物独特的作用机制，通过该机制抑制转录复制冲突的方案可能为选择性杀死癌细胞开辟新的途径。

# 基层医疗机构是慢阻肺病防治主战场

◎本报记者 李禾

慢性阻塞性肺疾病(COPD)简称慢阻肺病，是严重影响我国国民健康的公共问题之一，是《健康中国行动(2019—2030 年)》明确的重点防治疾病。据《中国成人肺部健康研究》，我国有近 1 亿名慢阻肺病患者，20 岁及以上成人慢阻肺病患病率为 8.6%，40 岁及以上人群患病率高达 13.7%。

为切实提高公众慢阻肺病知晓率，促进慢阻肺病早发现、早诊断、早治疗，近日，慢阻肺病高危人群早期筛查与综合干预项目 2023 年度全国启动与培训会在北京召开。作为项目负责人，中国工程院副院长、中国工程院院士、中国医学科学院院长王辰说，相较于其他慢病，慢阻肺病在“促防联控治康”方面短板更为突出，因此国家拿出专项经费支持对慢阻肺病高危人群进行早期筛查与综合干预，这是在呼吸疾病领域首次设立的高危人群专项筛查。

什么是慢阻肺病？该病的致病因素有哪些？我国在慢阻肺病防控方面取得了哪些成果？带着这些问题，科技日报记者采访了相关专家。

### 成我国第三大致死疾病

慢阻肺病是气道或肺泡异常导致的，以气流受限为特征的一种肺部疾病，主要症状

为呼吸困难、咳嗽、咳痰等，该疾病可以预防和治疗。根据世界卫生组织数据，全球每年约有 300 万人患上慢阻肺病。慢阻肺病也是我国第三大致死疾病，年死亡人数超过 100 万人，仅次于心脑血管疾病和癌症。

温州医科大学附属第一医院副院长黄晓颖在接受记者专访时表示，慢阻肺病从发病到有明显症状一般要经过 5—10 年。黄晓颖强调，慢阻肺病是一种高致残性疾病，但在患病初期，患者可能表现为无症状或非特异性症状，等到病情严重才会被发现，因此慢阻肺病又被称为“沉默的杀手”。

早期的慢阻肺病患者会出现慢性咳嗽、咳痰和感染等症状，这样的症状比较常见，容易被误诊为感冒、扁桃腺炎等。但是随着病情的进展，活动后呼吸困难是慢阻肺病的标志性症状。“慢阻肺病加重后还会引发其他疾病，比如心脏病、动脉粥样硬化、心血管病、心律不齐、呼吸衰竭等。”黄晓颖说。

慢阻肺病与吸烟、职业粉尘、空气污染、感染等导致的异常炎症反应有关。在儿童时期，各种原因所致的肺发育不良或肺功能下降，也可能导致在成年后患上慢阻肺病。此外，长期吸入二手烟、细颗粒物污染等环境因素，以及遗传因素等也与慢阻肺病发病密切相关。

“具有慢性呼吸道症状、慢性呼吸系统疾病史，暴露在二手烟、粉尘、室内使用污

染燃料等危险因素中，儿童期有严重呼吸系统感染，有慢性呼吸系统疾病家族史等，只要满足其中任何一项的人，均可被列为慢阻肺病高危人群。”黄晓颖说，研究还发现，与慢阻肺病最相关的遗传风险因素是导致  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏的 SERPINA1 基因突变。“当然这是相当罕见的，还有其他一些遗传变异情况也与肺功能降低、慢阻肺病风险上升相关。”黄晓颖说。

### 知晓、诊断和合理治疗率低

深圳市人民医院呼吸疾病研究所所长陈荣昌教授说，作为《健康中国行动(2019—2030 年)》要求重点防治的疾病，慢阻肺病在我国的患病率和病死率居高不下，防控形势极为严峻。

当前，社会对于慢阻肺病的认知较低，慢阻肺病公众知晓率不足 10%，仅有不足 3% 的慢阻肺病患者知道自己患有慢阻肺病。慢阻肺病的早期症状容易被忽视，多数患者在确诊时已造成较重的危害。临床统计，在我国仅有 35% 的慢阻肺病患者得到及时诊断，不到 25% 的患者接受了合理治疗。

黄晓颖说，慢阻肺病起病隐匿，这给临床早期识别和诊断带来困难，漏诊率和误诊率高。在临床诊疗方面，肺功能检查虽是诊断慢阻肺病的“金标准”，但在我国的应用普及率还有待提高。

2002 年，一项研究对我国 159 家医疗机构进行调查，发现肺功能检测开展率在三级医院为 69.2%，二级医院为 23.9%，而一级及未定级医院仅为 6.9%。2012 年，再次对我国医疗机构进行的调查分析，也得出了与十年前相似的结果。这时，虽然开展肺功能检测项目的医疗机构增多，但仍以三级医院为主，基层医院开展情况欠佳。

“总体来看，国内进行肺功能检查应用的医疗机构数量少、缺乏相关技术人员现状，限制了慢阻肺病早期筛查的开展。”黄晓颖说。

近日，中国医学科学院北京协和医学院人群医学及公共卫生学院、国家呼吸医学中心、中日友好医院、海德堡大学、哈佛大学等单位的科学家在《柳叶刀·全球健康》合作发表研究论文。该研究量化了 2020 年以后的 30 年内，全球 204 个国家或地区慢阻肺病对

经济发展造成的损失。研究估计，在 2020 年至 2050 年间，如果维持现状，不加大对慢阻肺病防控的投入，全球慢阻肺病给宏观经济发展带来的损失为 4.3 万亿美元。

### 全链条防治慢阻肺病

黄晓颖说，当前，慢阻肺病筛查、防治和管理都面临巨大的压力。加强早期筛查和诊断是科学、合理地防控慢阻肺病的重要手段，不仅可提高诊断率，对患者未来急性加重风险的评估、提高生活质量和预期寿命也具有重要意义。

近年来，我国政府对慢阻肺病的筛查和早期诊断也越来越重视。《“十三五”卫生与健康规划》强调，将肺功能检查纳入 40 岁以上人群常规体检。

为推动慢阻肺病的分级诊疗，由中日友好医院、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、全国呼吸专科联合体联合启动的中国慢阻肺病规范化分级诊疗推广项目已开展 3 年，涵盖全国 29 个地市。该项目以地市区县为单元，整体纳入了基层及二级、三级医疗机构，在各地卫健委支持下，建立慢阻肺病分级诊疗体系和模式，致力于推动慢阻肺病人群的筛查、早期干预和分级管理。

“慢阻肺病的首诊主要发生在基层，基层是建立慢阻肺病防治体系的重要抓手和主要战场。”陈荣昌指出，应尽快将慢阻肺病纳入基本公共卫生服务项目，提升公众疾病知晓率。同时，亟须加强基层医疗卫生机构呼吸疾病体系建设，督促基层医疗机构配备便携式肺功能仪，迅速普及肺功能检查，同时开展培训，提高基层医务人员预防、诊断、控制、治疗等能力，从而真正实现慢阻肺病防治水平的提升。

中国疾病预防控制中心慢病中心主任吴静说，慢阻肺病的防治是一个全链条，如果总结成 10 个字的话，就是“防筛诊治康，知行管保控”。“防”是预防，“筛”是筛查，“诊”是诊断，“治”是治疗，“康”是康复，这是最基本的五点。更深入地说，需要“知”，就是要知晓；“行”是要有行动，比如主动去检查；“管”是慢阻肺病不能光靠治，还应加强慢病的健康管理；“保”是医保；“控”是人群的防控。“全链条、全周期的慢阻肺病管理是非常重要的系统工程，必须要全社会的共同努力”。吴静说。

## 医线传真

### 我科研团队发现 防治非酒精性脂肪肝新策略

科技日报讯(通讯员 衣晓峰 孙理 记者 李丽云)8月7日，科技日报记者获悉，中国工程院院士、哈尔滨医科大学药理学教授杨宝峰团队首次发现类泛素化分离蛋白 1(CAND1)能够抑制非酒精性脂肪肝的发生发展，增强 CAND1 的功能有望成为非酒精性脂肪肝治疗的新策略。相关研究成果近日在线发表于《自然·通讯》。

据介绍，非酒精性脂肪肝是指不是由酒精滥用和病毒性肝炎、自身免疫性肝炎等因素所导致的脂肪肝，主要表现为肝组织内脂肪聚集和堆积的肝脏病变。脂肪肝的病变过程包括肝细胞脂肪变性、胰岛素抵抗、出现炎症甚至肝脏纤维化。由于经济发展和人们饮食结构和生活习惯发生变化，非酒精性脂肪肝的发病率和患病率正在全球范围内迅速扩大，严重危害人类健康。非酒精性脂肪肝主要分为两个阶段，即单纯型非酒精性脂肪肝脂肪变性和非酒精性脂肪肝炎症。非酒精性脂肪肝在终末阶段可演变为肝硬化和肝癌，患者需要接受肝移植手术来延续生命。

当前，没有专门针对非酒精性脂肪肝的药物获批上市。因此，进一步揭示非酒精性脂肪肝发病的机制，锁定新的调控分子，对靶向新药的研发具有重大临床意义。

在多项国家自然科学基金资助下，杨宝峰及其团队成员潘振伟、吕延杰、钟翔宇等多位专家经过多年潜心探索，首先证实 CAND1 与非酒精性脂肪肝的演化过程密切相关。在这项研究工作的最初阶段，研究人员在非酒精性脂肪肝基因表达数据库中，筛选出候选基因 CAND1，发现在非酒精性脂肪肝患者的肝脏以及高脂肪饮食喂养的脂肪肝小鼠的肝脏中，CAND1 的信使核糖核酸与蛋白水平均相对减少。为深入探寻 CAND1 功能，科研团队还构建了肝脏特异性过表达及敲除 CAND1 的转基因小鼠模型，发现肝细胞特异性敲除 CAND1 会加重高脂饮食诱导的小鼠肝损伤，而肝细胞特异性过表达 CAND1 可逆转其病理改变。

研究团队还发现，CAND1 对雌性小鼠和雄激素受体阴性细胞系脂质积累同样具有调节功能，专家猜测可能还有其他途径调节 CAND1 表达。

该研究表明，CAND1 与非酒精性脂肪肝发生关系密切，增强 CAND1 的功能将是防治非酒精性脂肪肝的有效策略。下一步，科研团队将基于这一策略筛选研发非酒精性脂肪肝的小分子治疗药物。

### 自供电酶联微针贴片 或可促进糖尿病患者伤口愈合

科技日报讯(记者 顾满斌)8月7日，科技日报记者从兰州大学获悉，该校口腔医学院范增杰教授、刘斌教授团队联合美国康涅狄格大学孙陆逸教授团队，提出通过自供电酶联微针(MN)贴片促进糖尿病患者伤口的愈合并阻止瘢痕形成的新策略。相关研究成果近日发表在《科学进展》上。

高血糖、细菌感染以及长期炎症等病理特征是导致糖尿病患者伤口难以愈合的主要原因。此外，与其他伤口一样，糖尿病患者的伤口在愈合后往往伴随着瘢痕形成，这也是目前临床尚未解决的难题之一。

该研究针对糖尿病患者伤口的病理特征，充分利用微针贴片所具备的微创、无痛、自固定等技术优势，结合生物燃料电池所具有的可以利用糖为燃料、生物相容性良好、产生电流稳定且持久等特性，创新性地设计并制造了一种自供电的酶联 MN 贴片。该贴片由阳极和阴极 MN 阵列组成，其中分别包含了被 ZIF-8 纳米颗粒包裹的葡萄糖氧化酶(GOX)和辣根过氧化物酶(HRP)。通过该 MN 贴片中的酶促级联反应，可以有效降低糖尿病患者伤口的局部高血糖，同时产生稳定的微电流，以促进糖尿病患者伤口的快速愈合。

研究结果表明，使用该 MN 贴片治疗糖尿病患者的伤口(创面面积 1 平方厘米)后，可以在 3 周内实现糖尿病患者伤口的快速、完全愈合，且有效阻止瘢痕的形成。这得益于该 MN 贴片的降糖、抗菌、抗炎和生物电刺激的协同作用。因此，该研究提出了一种促进糖尿病患者的伤口快速愈合、防止瘢痕形成的有效方法，有望改变糖尿病患者的伤口难愈合的现状。

### 雨水浸泡后谨防皮肤感染

◎本报记者 张佳星

皮肤作为人体的第一道防线，是最先感受高湿、高温的器官。在过去几天的大雨中，不少人频繁接触雨水，有人皮肤上多了一些不知名的小红点。

频繁雨水浸泡和长期闷热潮湿对皮肤会产生哪些影响呢？科技日报记者日前连线采访了中国医学科学院皮肤病医院执行院长陆前进教授。

“皮肤的屏障功能可以抵挡各种各样的外界伤害。”陆前进表示，这些伤害不仅有机械、物理、化学来源的，还有来自病原微生物的，比如细菌、病毒、真菌的感染。

“皮肤长时间被雨水浸泡可能会出现皮肤皱缩、皮肤颜色苍白，这是由于角质层过度水合导致的。”陆前进解释，过度水合的状态可能导致皮肤屏障破坏、菌群紊乱。

雨水中的有害物质和微生物会在皮肤状态失衡时乘虚而入。“长时间被雨水浸泡未正确处理可能会出现红疹、瘙痒等不适，手指、足趾间更容易出现浸渍、糜烂并可能继发感染。”陆前进提醒公众，下雨过后的积水中存在大量病原菌、致敏和有害物质，应尽量避免与污水的积水接触。

陆前进介绍，如果不得已涉水，首先在涉水时应尽量穿防水长筒靴、佩戴防水手套，并尽量每隔 1 小时离开积水进行除水。在及时更换衣物、保持清洁干燥的同时，还应用清水或生理盐水进行冲洗，擦干后可适当涂抹润肤露以保持皮肤屏障功能。

陆前进特别提醒，如果涉水遇到意外造成皮肤损伤，应及时用络合碘进行消毒，外用莫匹罗星软膏等；对于红肿渗液者，可外用 3% 硼酸湿敷。如果初步处理后效果仍不理想，建议及时就医。

本版图片由视觉中国提供



医生向市民普及慢阻肺病知识，帮助人们提高对慢阻肺病的认识。