



视觉中国供图

研究人员发现,5SM可显著改善成年大鼠心肌梗后的心脏功能,减少心脏纤维化面积,并可通过激活乳酸信号和mTOR通路,促进心肌细胞代谢由氧化磷酸化向糖酵解转换,最终诱导心肌细胞增殖和分裂。

## 诱导心肌细胞“一分为二” 小分子组合或圆心脏再生梦

◎本报记者 代小佩

心血管疾病严重威胁人类健康。其中,心肌梗塞(心梗)会导致心肌细胞大量死亡,而残余的心肌细胞再生能力有限,最终会导致心脏纤维化和心力衰竭。促使心肌细胞再生,成为心梗患者

### 直面哺乳动物心脏再生的世界性难题

对于严重的心梗,临床上一般有两种应对方法,一是植入支架,把堵塞的血管打通,促使血液流到梗死区域,从而缓解心肌缺血的症状;二是服用起保护心脏作用的药物。“但这两种方法都无法挽回因心梗而丢失的心肌细胞,严重的心梗患者3—5年内的死亡率高达50%。”熊敬维说。

“在过去的20多年里,全球在治疗心梗药物研发方面没有太大进展。”熊敬维在接受科技日报记者采访时称,研发治疗心梗的药物成本高,成功率低,很多大型药厂都把这个项目砍掉,因此大量心梗患者的临床需求一直未被满足。

面对这种困境,外界对心脏再生医学抱有很大期待。

能不能让受损的心脏再生?这个问题至今没有答案。熊敬维表示,心脏再生领域存在许多未解决的问题。如提高成年哺乳动物内源性心肌细胞增殖对心脏再生至关重要,但成年哺乳动物内源性心肌细胞增殖率很低;又如,内源性心脏干细胞有利于促进心脏再生,但还没有找到成年哺乳动物的内源性心脏干细胞;再如,利用胚胎干细胞可在体外生产心肌细胞再移植到体内,但其效率低且易引起心律失常甚至致死。

### 找到诱导心肌细胞增殖的小分子组合

2016年,随着新一批博士生入组及新技术的丰富,熊敬维把萦绕在心头多年的目标提上日程——找到能诱导哺乳动物心肌细胞分裂的“小分子”。

第一步工作是筛选,从成千上万个化学小分

恢复健康的关键。

近日,北京大学未来技术学院熊敬维教授、北京大学化学与分子工程学院雷晓光教授、复旦大学赵世民教授团队合作,在《细胞干细胞》期刊发表了一项研究,该研究在国际上首次报告了5个小分子的组合可有效促进成年大鼠心脏再生,并在治疗心梗中发挥一定作用。

解决心脏再生这一世界性难题,成为很多生物医学科学家的梦想。

此前,有研究人员发现特定的基因和小核酸可促进成年哺乳动物心肌细胞再生,但这种促进心肌细胞再生的机制存在两个问题:一是将基因和小核酸递送入人体的过程中所使用的病毒载体可能产生副作用,存在安全风险;二是这些基因或小核酸递送到心脏后表达不可控,有产生肿瘤的风险,最终会导致动物死亡。也有研究报道单个化学小分子在治疗心梗方面有一定作用,但其治疗效率很低。此外,还有人通过基因编辑把心脏内的其他细胞(如纤维细胞)转化成心肌细胞,这种手段在体外效率很高,但在动物体内效率却很低。

能不能开辟出其他路径?熊敬维长期研究斑马鱼,这种低等动物有着人类所没有的“超能力”——斑马鱼的心脏受损后在一到两个月内可完全恢复,这是因为斑马鱼的心脏在受损过程中,会让一部分心肌细胞分裂,即一分为二,这就是“再生”。

受到斑马鱼启发,熊敬维琢磨:包括人类在内的哺乳动物可不可以像斑马鱼一样,通过心肌细胞分裂让受损的心脏再生?

子中筛选出符合条件的小分子。

“过去的化学小分子文库比较有限,现在已相当完备。有的文库反映小分子的结构多样性,有的侧重于小分子的成药性。”熊敬维介绍,他们的目标小分子,不仅要能促进心肌细胞再生,还要有

较好的成药性,即具有能进入临床I期试验的ADME(吸收、分布、代谢和排泄)性质和安全性,以便于后期围绕这些小分子开展药物研发工作。

他们选择的成药性较好的化学小分子文库中含有1.1万个分子,如果手动筛选,工作量非常大。为解决这个问题,研究团队利用雷晓光建立的一套高通量筛选系统进行筛选。为了“锁定”促使心肌细胞一分为二的小分子,研究团队采用了双荧光细胞周期报告系统FUCCI(标记有丝分裂S-G2-M期)和MADM(显示胞质分裂),FUCCI报告系统很灵敏,符合条件的分子会被迅速标记出来,MADM系统可进一步验证小分子促进细胞一分为二的效果。

“高通量筛选系统和敏感的报告系统提高了筛选效率,原来要3年才能做完的事,如今一年或半年就够了。”熊敬维表示。

最终,研究团队经过6轮筛选找到了13个候选小分子。“但是,这13个小分子只能有效诱导心肌细胞进入细胞周期,不能诱导其发生一分为二的胞质分裂过程。后来,我们就想把候选的单个小分子进行组合后再验证其效果,但13个小分子

### 心梗患者有望用上小分子组合化学药

这项研究成果首次在国际上发现促进心脏再生的小分子药物组合,揭示了心脏再生领域新的细胞和分子机制,有望找到治疗心梗的候选小分子药物。

熊敬维表示:“有一个很重要的发现就是,我们找到的这些小分子并不通过目前主流认为的Yap通路和MAPK通路起作用,而是通过改变心肌细胞的代谢起作用,这和以前研究发现的”

对于这项研究成果,中国医学科学院阜外医院心血管疾病国家重点实验室研究员聂宇评价道:“这项研究成果意义重大,这是国际上第一个通过化合物组合诱导心肌细胞原位增殖的研究成果。利用化合物促进心脏再生是大家所期待的一种方式,因为安全性更高。”

熊敬维表示,接下来,研究团队要进一步研究这些小分子发挥作用的机制,同时,基于这项理论成果研发出一些新技术,为开发治疗心梗的药物

组合数太多,我们的策略是首先验证两两组合的效果。”上述研究论文并列第一作者、北京大学博士生郑丽霞说。

郑丽霞介绍,基于两两组合的效果他们进一步结合数学模型预测增殖效果最佳的小分子组合,并通过体内外实验验证发现由盐酸去氧肾上腺素、巴瑞克替尼、去氢骆驼蓬碱(VO-Ohipic trihydrate)和AZD3965组成的小分子组合5SM,可以成功诱导成年大小鼠的心肌细胞重新进入细胞周期并发生胞质分裂。

在完成体外实验后,还必须验证小分子组合5SM在体内的药效。郑丽霞介绍,因为体内与体外的给药方式、给药剂量和给药频率会有所差异,因此他们多次试验,调整给药方式,最终攻克了难题,证明了5SM在体内同样可以发挥作用。

研究人员发现,5SM可显著改善成年大鼠心梗后的心脏功能,减少心脏纤维化面积,并可通过激活乳酸信号和mTOR通路,促进心肌细胞代谢由氧化磷酸化向糖酵解转换,最终诱导心肌细胞增殖和分裂。

提供新思路和新策略,并开展临床药物研发工作。

“我们已经知道了这5个小分子中哪个发挥的作用最大,我们想在另外的4个小分子中找一两个发挥辅助作用,并据此研发新的药物。如果在大鼠和猪实验中证明有效,我们会推动开展临床试验,争取在两年内申请到国家药监局的相关批文。如果顺利的话,估计5—8年后,我们有望看到心梗患者在治疗中用上小分子组合化学药物。”熊敬维对此充满期待。

此外,这项研究成果将给其他领域的再生医学研究带来一些启示。熊敬维称,这些小分子组合可能会对神经元再生、肾脏再生、骨骼肌再生等其他领域再生问题的研究提供借鉴。“我认为,其启示作用体现在两方面:首先,要促进没有或还没有找到成年干细胞的实体器官再生,可以考虑采取让细胞一分为二的再生策略;其次,可以借鉴这5个分子发挥作用的关键信号通路。”熊敬维说。

### 医线传真

## 慢性复发性药物性肝损伤 有了更规范、安全的治疗方案

科技日报讯(韩琳 戴欣 记者张强)如何安全有效地治疗慢性复发性药物性肝损伤?疗效显著的激素类药物又该如何安全用药?近日,科技日报记者从解放军总医院第五医学中心获悉,由邹正升、赵景民、肖小河分别带领的3个研究团队通力合作,在国际上首次建立规范、有效且安全的慢性复发性药物性肝损伤糖皮质激素治疗方案,构建了慢性复发性药物性肝损伤从预测到治疗的完整诊疗体系,极大地降低了患者的复发率。目前,该成果已在线发表于国际权威杂志《消化药理学与治疗学》上。

生活中,人们常常闻“激素”色变,但在慢性复发性药物性肝损伤的非常规治疗手段中,糖皮质激素因其具有改善毛细胆管的炎症,阻止或延缓肝损伤的作用,已被国际上多部指南提及,但尚缺少明确规范的治疗方案。治疗时,医生面临着糖皮质激素该不该用,用多大剂量,什么时候停药,能不能解决病情复发甚至恶化等问题。而患者也陷入了不用糖皮质激素病情会加重,用了糖皮质激素会有副作用的两难境地。

基于中心每年治疗10余万肝损伤患者的庞大的临床资源库,该中心科研团队2016年在国际上首次提出慢性复发性药物性肝损伤48周糖皮质激素递减治疗方案,并展开了严格的随机对照试验。通过近7年研究,经国内外多方权威专家评价,该治疗方案最终被证实可显著降低慢性复发性药物性肝损伤的复发率,且无明显副作用。该中心科研团队将糖皮质激素变为慢性复发性药物性肝损伤的治疗利器之一。

该研究首次明确提出了慢性复发性药物性肝损伤的临床类型,为未来利用糖皮质激素的治疗提供了可行性方案及标准。下一步,该中心科研团队将继续探索慢性复发性药物性肝损伤的深层机制,并优化治疗方案,有望彻底解决病情反复给患者带来的各种痛苦。

## 乳腺癌诊疗 应注重提高保乳率

◎本报记者 代小佩

今年的4月15日—21日是第28届全国肿瘤防治宣传周。在常见的恶性肿瘤中,乳腺癌严重威胁女性健康。世界卫生组织国际癌症研究机构发布的2020年全球最新癌症负担数据显示,乳腺癌成为全球发病率第一的癌症,2020年我国女性乳腺癌新发病例数高达42万例,死亡12万例。我国乳腺癌患者发病高峰在45—55岁,早于西方国家。

谈起乳腺癌治疗,传统观念是做全乳房切除术。“但实际上,同全乳房切除术相比,保乳手术创伤小、对患者心理和生活影响更小。如果病人适合保乳手术,建议把保乳手术作为优选的手术治疗方案。”中国工程院院士徐兵河说。

然而,目前我国乳腺癌患者保乳率不足20%,而欧美国家这一比例高达60%—80%。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员吴昊认为,目前,我国提高乳腺癌患者保乳率的时机已经成熟。“一方面,随着患者对生活质量要求的提高,选择保乳手术的患者比例上升。另一方面,开展保乳手术所需的多学科保障水平也已提升,多学科合作是安全有效实施保乳手术的重要保证。”他说。

在临床上,医生要强调保乳手术的适应症或禁忌症。徐兵河表示:“相对来说,病灶比较局限,肿瘤不是很大(或肿瘤大小与乳房大小的比例合适),以及病人能较好地接受后期必要的辅助治疗,就比较适合保乳手术。要注意的是,保乳手术不能残留肿瘤。”“也有些乳腺癌患者不能保乳,如炎性乳腺癌患者,或病灶广泛存在且分散分布的患者,以及术后表面切缘反复呈阳性的患者。”吴昊表示,乳腺癌患者是否保乳,一定要在医患共同分析讨论病情后作出合理决策。

除了提高乳腺癌患者的保乳率,在近日启动的“赋能专科建设 共筑健康中国——乳腺癌科学化管理促进项目”上,多位乳腺癌专家指出,要重视新辅助治疗在乳腺癌系统性治疗中的作用。最新数据显示,我国乳腺癌治疗中开展新辅助治疗的比例仅为17%,低于欧美国家的40%—80%。吴昊在接受采访时呼吁,让更多乳腺癌患者有机会接触到新辅助治疗,或进入一些新辅助治疗相关的临床研究,使更多患者享有临床获益。

徐兵河补充道,目前国内晚期乳腺癌治疗方案多,通过规范化治疗让晚期乳腺癌患者用上更好的药物,提高晚期乳腺癌治疗的规范性、可及性,以及患者生存质量,是治疗晚期乳腺癌最重要的目标。



视觉中国供图

## 不起眼的细菌竟是肿瘤转移重要帮凶

◎本报记者 刘园园

近日,科技日报记者从西湖大学获悉,该校生命科学学院蔡尚研究员团队在《细胞》期刊在线发表最新研究论文,首次证实乳腺癌组织中存在多种独特的“胞内菌”,并揭示了它们在肿瘤转移定植过程中所起的关键作用。

这项研究鉴定了肿瘤微环境中长期被忽视的新成分,揭示了影响肿瘤转移的新因素,为临床控制肿瘤转移提供了全新的视角。

### 胞内菌影响的不是肿瘤生长

2020年左右,有研究发现,细菌也是癌症本身

的组成部分,存在于广泛的癌症类型中。这些细菌绝大多数存在于细胞质内,被称为胞内菌。

那么,胞内菌在肿瘤发生、发展的过程中扮演着什么样的角色?2017年起,蔡尚团队基于经典的小鼠自发乳腺癌模型,构建了严格的肿瘤菌群研究体系,对这一问题启动了专项研究。

蔡尚介绍,当时胞内菌还是一个未被证实的猜想。胞内菌在肿瘤细胞内的含量很低,研究团队不断改进检测和染色方法,终于观察到小鼠肿瘤里的细菌定位,并通过高分辨率的电镜清晰地看到了细菌存在于肿瘤细胞的细胞质内。

下一步,研究团队对这些胞内菌的功能进行了探索。一个简单的思路是:清除这些细菌,看看肿瘤会发生什么变化。

“结果显示,清除肿瘤菌群之后,肿瘤重量并

没有受到影响,但肺转移显著下降。这表明,肿瘤菌群很可能影响的不是肿瘤的生长,而是转移过程。”蔡尚说。

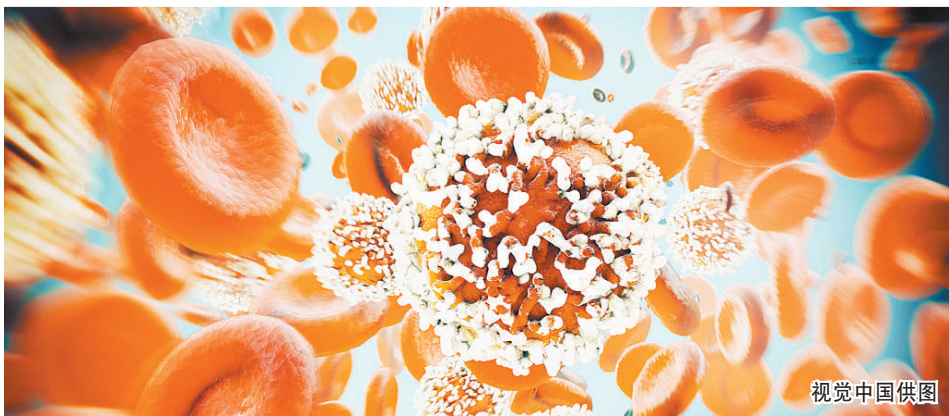
### 胞内菌可促进肿瘤细胞转移

基于此发现,研究团队提出假设:肿瘤组织中的胞内菌会和肿瘤细胞一起迁移到达远端器官并影响转移。也就是说,肿瘤细胞里的细菌会跟着肿瘤细胞一起跑到身体的其他部位。

为了验证这个假设,他们对原位肿瘤、肉眼可见的肺转移灶,含有微小转移灶的肺组织以及正常的肺和乳腺组织进行细菌16S测序。

“分析结果显示,早期肺转移的细菌可能仍带有原位肿瘤的菌群特征,而随着肿瘤的生长、扩

西湖大学生命科学学院蔡尚研究员团队发现:胞内菌入侵肿瘤细胞后,会通过特定的信号通路来重塑肿瘤细胞骨架,帮助肿瘤细胞抵抗血管里的压力,避免其在转移过程中受到损伤。



视觉中国供图

为什么胞内菌可以促进肿瘤细胞转移?

“事实上,在转移过程中,肿瘤细胞没有我们想象中的那么威力无边,血管里的血压会对它造成损伤。”蔡尚说。

他补充说,其团队研究发现,胞内菌入侵肿瘤细胞后,会通过特定的信号通路来重塑肿瘤细胞骨架,帮助肿瘤细胞抵抗血管里的压力,避免其在转移过程中受到损伤。

这就解释了,为什么拥有胞内菌的肿瘤细胞“跑到”远端器官的能力更强。

最后,研究团队从小鼠回归到人体,收集了配对的乳腺癌病人的肿瘤组织、癌旁组织和淋巴结组织,分析各自菌群的组成。

“结果显示,小鼠乳腺癌组织和人乳腺癌组织具有相同的微生物谱和动态变化。这表明,人乳腺癌菌群可能在人类癌症发生和进展中起着相似的作用。”蔡尚说。