

蛋白质组学精准打击“癌症之王”

■本报记者 李惠钰

胰腺癌是一种恶性程度较高的消化系统肿瘤，因其极低的存活率和极短的生长期而被称为“癌症之王”。据统计，胰腺癌的 5 年生存率不足 10%，而且预后极差。

此前，对于胰腺癌的诊断缺乏有效手段，既没有有效的靶向药，也没特异的标志物可辨认，患者被确诊时，通常就已经进入中晚期，且大部分已经发生转移扩散。胰腺癌的早期诊断和靶向治疗，一直是科学家攻关的方向。

好消息是，中美科学家终于联手找到了胰腺癌的“致命弱点”。日前，南方科技大学化学系副教授田瑞军团队联合美国索尔克研究所癌症中心主任东尼·亨特团队在《自然》杂志发表研究论文。他们开发并应用整合蛋白质组学策略，发现了介导胰腺癌细胞和星状细胞之间信号传导的关键因子白血病抑制因子（LIF），并系统地验证了其作为胰腺癌治疗靶点和生物标志物的可行性。

“基于该项研究开发的整合蛋白质组学分析策略，为更好地理解肿瘤微环境中的细胞间信号传导网络提供了新颖的系统水平研究工具，为探寻胰腺癌治疗和诊断的分子靶标提供了重要可靠的线索。”田瑞军对《中国科学报》说。

被“保护”的胰腺癌

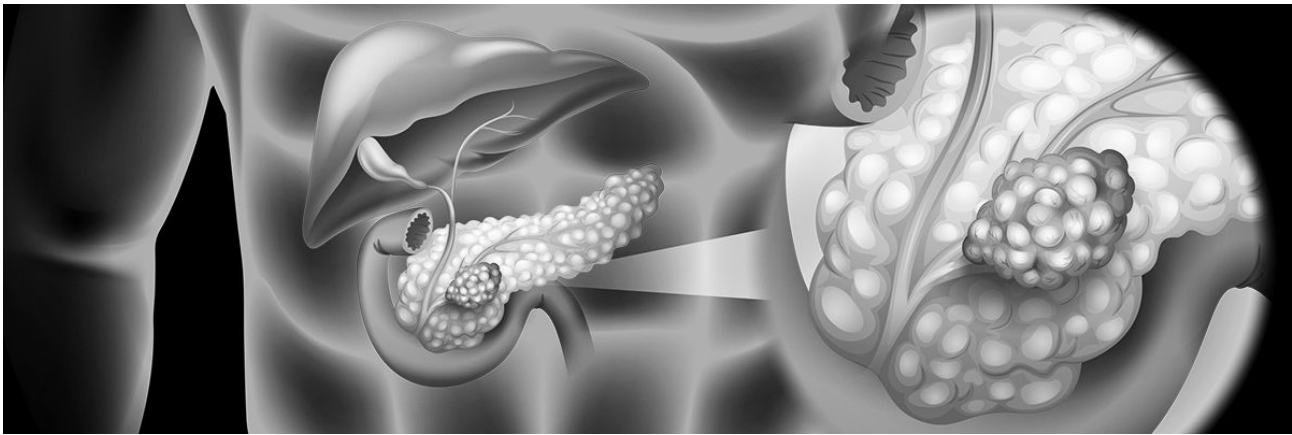
胰腺癌通常在早期不会引起可识别的症状，往往当它扩散到身体其他部位时才会被诊断出来，因此确诊的患者大多是胰腺癌晚期，这也是胰腺癌生存率普遍低下的主要原因。

为什么胰腺癌如此隐秘？原来胰腺癌细胞一直被包裹在一个“保护层”中。田瑞军解释道，胰腺癌细胞被大量的间质细胞及其分泌的胞间基质所包裹。这些间质细胞形成厚厚的屏障，既保护癌细胞免受化疗药物和免疫监控的攻击，从而产生严重的耐药性，又掩盖了很多癌细胞的信号和生理副反应，从而大大减弱了其生理性症状，增加了疾病的检测难度。

研究者发现，胰腺肿瘤微环境的间质细胞层主要由星状细胞（PSC）组成，其在胰腺癌发生发展过程中不断增多，晚期胰腺肿瘤中的占比可高达 90%，从而形成了明显的肿瘤组织纤维化，以致胰腺癌肿瘤形貌显白色且坚硬。学术界一直认为，这一特殊的肿瘤微环境特征可能是导致胰腺癌无有效靶向性药物、无有效临床标志物和高度耐药性的罪魁祸首。

另外，星状细胞的激活始于胰腺癌发生的早期，故而潜在地可以成为临床检测提供灵敏且丰富的蛋白因子。尽管星状细胞与癌细胞间相互作用的重要性已被证实，但是具有显著生理性功能的介导这一胞间通信的分泌因子尚未被发现。

在项目启动伊始，研究者获得了来源于胰腺癌病人的星状细胞系，期望通



“他们开发并应用整合蛋白质组学策略，发现了介导胰腺癌细胞和星状细胞之间信号传导的关键因子白血病抑制因子（LIF），并系统地验证了其作为胰腺癌治疗靶点和生物标志物的可行性。

过蛋白质组学策略寻找介导胰腺癌星状细胞和癌细胞间信号传导的关键性分泌因子。

找到潜在治疗靶点

研究者曾一度猜测星状细胞通过特定的信号蛋白与肿瘤细胞交流，但不知道具体是哪些蛋白质。在最新的研究中他们发现，被激活的星状细胞分泌一种叫作 LIF 的信号蛋白，它向肿瘤细胞传递刺激信号。

据田瑞军介绍，他们首先开发了应用于研究肿瘤微环境中细胞间信号转导的整合蛋白质组学分析策略，通过系统地集成磷酸化蛋白质组学、分泌蛋白质组学和蛋白相互作用组学策略，对源于星状细胞的分泌因子及其作用于癌细胞引起的胞内信号转导通路的变化进行了系统解析，发现转录因子 STAT3 的磷酸化激活是癌细胞内最显著的分子变化，而星状细胞分泌的 LIF 是导致这一分子事件的最关键旁分泌因子。

为了准确地评估 LIF 在胰腺肿瘤微环境中的生理功效，研究者还在胰腺癌小鼠模型中通过遗传学手段选择性敲除 LIF 的受体膜蛋白 LIFR，以阻断 LIF 对癌细胞的潜在效应。这种方式可以减缓胰腺肿瘤的恶性发展，从而延长小鼠的存活时间，并可增强化疗药“吉西他滨”的疗效。研究者又进一步开发了针对 LIF 的特异性拮抗性单克隆抗体，结合吉

西他滨或进一步联合白蛋白紫杉醇及顺铂疗法，同样可以显著延长 KPC 小鼠的存活。

“目前，市场上仍没有一种药物是针对胰腺癌的有效靶向治疗药物。本研究结果中，从 KPC 小鼠模型的实验结果来看，联合使用我们的 anti-LIF 拮抗性单克隆抗体药物以及吉西他滨，比单独使用吉西他滨更能显著性地延长 KPC 小鼠的存活时间。”田瑞军说。

更为重要的是，通过采用中美多中心和多种类型检测手段（靶向性质谱 + 高灵敏度酶联免疫分析）相结合的方式，研究者对大量临床组织样品的分析发现，与其他常见实体瘤相比，LIF 的癌特异性高表达具有明显的胰腺癌特异性。同时，病人血液中的 LIF 变化水平与药理反应的病理分析结果高度一致，由此证明其作为胰腺癌生物标志物的可行性。

在多年与胰腺癌斗争的过程中，目前唯一获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准的胰腺癌生物标志物是一种名为 CA19-9 的多糖。田瑞军表示，将来可以使用 CA19-9 和 LIF 这两种生物标志物的组合，更好地预测疾病阶段和治疗效果，抗 LIF 抗体治疗可以与其他治疗方法结合使用来治疗胰腺癌。

期待临床试验获突破

值得关注的是，基于本研究发现的 LIF 在胰腺癌中的关键性作用，加拿大 Northern Biologics 公司将胰腺癌纳入其被 FDA 批准的 LIF 拮抗性单克隆抗体 I 期临床试验，并将胰腺癌作为重点适用病症进行测试。

Northern Biologics 公司近期公布的 I 期临床试验数据表明，针对 LIF 的拮抗性单克隆抗体药物对癌症病人没有显著的毒副作用，但胰腺癌病人的获益情况需要等待进一步的临床试验结果才能判断，目前的临床前和临床试验数据没有发现潜在的临床问题或风险。

田瑞军表示，目前针对 LIF 的拮抗性单克隆抗体有两种，其识别 LIF 及其受体膜蛋白复合物的位点不同。他们也正在积极推动另外一株针对 LIF 的拮抗

性单克隆抗体的人源化等后续临床前试验，期望能够为胰腺癌的治疗提供更多的靶向性药物选择。

“胰腺癌肿瘤微环境极为复杂，我们坚信里面有众多互补性的细胞间信号转导通路有待发现，我们发现的从星状细胞作用到癌细胞的 LIF-LIFR 通路只是其中一种。”田瑞军表示，目前他们正在采用整合蛋白质组学分析策略，并联合华中科技大学附属同济医院胆胰外科主任秦仁义团队，系统地解析胰腺癌肿瘤微环境中的细胞间信号转导网络，目前已经发现成千上万种潜在的受体膜蛋白—分泌配体蛋白复合物，预期从其中发现更多新的胰腺癌治疗新靶点和生物标志物。

基因组学曾一度给胰腺癌早期诊断和靶向药物开发带来希望，但经过几十年的努力，基因组学在早期诊断标记物和药物开发方面始终没有临床运用方面的突破。免疫相关药物和靶向药物，如 PD-L1 等虽然在多个肿瘤中取得成功，但对胰腺癌仍不敏感。秦仁义表示，蛋白质组学的出现，特别是近年来各种新的蛋白质组学策略，如磷酸化，分泌蛋白和蛋白相互作用组学，给胰腺癌早期诊断标记物和靶向药物开发带来了新的希望。

“胰腺癌的蛋白质组学筛选是一项系统工程，应该发挥多学科合作的优势。与国外相比，我国具有大量的临床样本。”秦仁义透露，华中科技大学同济医院胆胰外科已经和南方科技大学蛋白质组学团队进行临床和基础研究平台融合，正在进行大样本的胰腺癌、IPMN 和正常患者胰腺组织和血清样本的筛选，旨在建立中国人特征性的胰腺癌蛋白质组数据库，开发新的临床诊断标记物和药物治疗靶点。这些工作对提升我国胰腺癌诊治水平具有重要意义。

“由于蛋白质是几乎所有已知药物的分子靶点，且是最重要的疾病标志物之一，我们相信系统地整合蛋白质组学、基因组学以及代谢组学等的多组学研究也会是未来胰腺癌分子机理系统水平研究的热点方向。”田瑞军说。

相关论文信息：
DOI:10.1038/s41586-019-1130-6

新知

“肿瘤转移复发的原因极为复杂，既与肿瘤的生物学特性和肿瘤病理分期有关，也和肿瘤病人自身的免疫功能状态有关。”复旦大学附属肿瘤医院麻醉科教授缪长虹在接受《中国科学报》采访时强调，保护病人围手术期免疫功能，降低肿瘤复发转移风险，麻醉学科绝不应该“缺位”。

肿瘤是全球危害人类健康的主要疾病，即便已经接受根治手术的肿瘤病人，仍有可能出现术后复发和远处转移。

过去，包括外科医生和病人在内的大多数人都以为，在术前到出院的短短几天内，麻醉方式、麻醉药物及麻醉管理为主体的麻醉综合策略，并不能影响病人的免疫功能。

但是，现在这个观念已经需要更新了。

缪长虹团队研究揭示，不同的麻醉方式和麻醉药物的选择、围手术期禁食时间长短等都可以影响病人的抗肿瘤免疫功能，进而影响病人长期预后。他们还提出了减轻手术创伤应激抑制免疫功能的具体治疗靶点，形成了一整套针对肿瘤病人的围手术期麻醉综合策略。

这一研究成果于 5 月 15 日获上海市科技进步奖一等奖。

缪长虹告诉记者：“围手术期对肿瘤免疫功能来说，不仅是脆弱时期，而且是很重要的治疗窗口期，在这一时期对肿瘤病人进行保护，可以取得事半功倍的效果。”

历经十年攻关，从基础研究、技术创新到临床实践，缪长虹团队最终提出了围手术期——这一肿瘤转移复发的关键时期，具有保护病人抗肿瘤免疫功能的围手术期麻醉综合策略，形成了独树一帜的麻醉“上海方案”，并进一步阐明其保护作用的具体机制，为加快病人术后恢复乃至改善病人中长期预后提供了理论依据和临床指导。

对此，国际期刊《麻醉》（Anesthesia）为缪长虹教授团队研究成果配发述评，称赞该项研

究，并表示“这一新的发现所带来的看似简单的临床改进，可能会拯救成千上万人的生命”。

缪长虹解释，该成果围绕手术全过程，从病人决定接受手术治疗开始，到手术治疗直至康复出院，包含手术前、手术中及手术后的一段时间。

该研究团队在国际上率先提出，在围手术期可通过采用联合麻醉及镇痛方式减少肿瘤病人术后转移复发的新观点，并发现该方式可通过降低肿瘤微环境中促血管生成因子 VEGF-C 和白介素（IL）-6 的水平，减少 T 细胞免疫向 Th2 型漂移等机制减轻手术创伤应激对病人抗肿瘤免疫的抑制作用，从而改善病人远期预后。

同时，研究人员同时提出保护肿瘤病人抗肿瘤免疫功能的麻醉药物选择和围术期禁食策略。他们在国际上首次发现全凭静脉麻醉中的关键药物“丙泊酚”可以作用于 NMDA 受体，通过 CAMKII-ERK 通路抑制肿瘤细胞的有氧糖酵解作用，从而降低肿瘤细胞的恶性潜能，并在国际上首次提出了通过围手术期禁食抑制 M2 型巨噬细胞极化，改善病人抗肿瘤免疫功能并减少肿瘤转移的新方法。

缪长虹表示，研究人员在国际上首次报道了 MFHAS1、COL11A1 等作用于抗肿瘤免疫系统并参与调节肿瘤恶性进程的治疗靶点，并提出手术创伤可以通过程序性死亡受体 -1（PD1）通路抑制 T 细胞免疫功能的新机制，为保护病人抗肿瘤免疫功能提供了新线索。

多吃核桃可降“抑郁”

日前，美国加州大学洛杉矶分校的一项最新研究称，在一项流行病学研究中，他们对全国健康和营养调查研究（NHANES）中关于食用核桃和抑郁症之间的关联数据进行了分析，并得出结论称，与不食用核桃的消费者相比，食用核桃的消费者患抑郁症的风险降低 26%，食用其他坚果的消费者患抑郁症的风险降低 8%。相关研究发表在《营养》杂志上。

研究发现，核桃消费者大约每天吃 24 克核桃，他们的大脑精力较为充沛，很少产生绝望情绪，注意力更加集中，积极乐观，很少发生抑郁。并且，男性和女性在坚果摄入量对抑郁症控制方面保持一致。

与其他树木生长的坚果相比，核桃有一种独特的脂肪酸结构，其主要含有多元不饱和脂肪，包括大量植物欧米加 -3- 亚麻酸，这比其他坚果含量更高。

“每六分之一的成年人在一生某个时期会患抑郁症。对我们而言重要的是找到低成本干预措施，例如：改变饮食习惯，既容易实现，又可能有助于降低抑郁症发病率。”此项研究的负责人 Lenore Arab 博士说：此前人们发现核桃对于心血管和认知健康具有积极作用，目前我们发现核桃和抑郁症之间存在某种联系，这将为核桃纳入健康饮食计划提供另一个理由。（杨艳）

相关论文信息：DOI: 10.3390/nu11020275

资讯

健康科普书需要“四有”作者

本报讯 “并不是所有的人都适合写科普书。”前不久，在第六期中华医学会北京分会医学科普训练营上，北京和睦家医院原药师门诊经理冀连梅说，撰写科普书作者要做到“四有”：第一，有专业、讲证据，能与时俱进地更新自己的知识；第二，有态度，要对传递出去的信息负责任；第三，有逻辑，文章一定要条理清晰、逻辑严谨；第四，有温度，善于同患者共情。

随着移动互联网以及短视频的发展，当今社会已经进入了“人人都是麦克风”时代。“每个人都有机会把自己的声音传播出去，只要你执着地耕耘，以公众需求为导向，帮助公众解决实际问题，一定能建立自己的品牌。”冀连梅说，一本好的科普读物不仅仅需要优质的内容，还需要“包装”好。

比如，书的封面要足够吸引读者，因为人们的目光一般只停留在书上 3 秒钟；书名也要仔细打磨，但绝对不能“标题党”。当然，还可以找一些大咖或名人给书作序，以提升

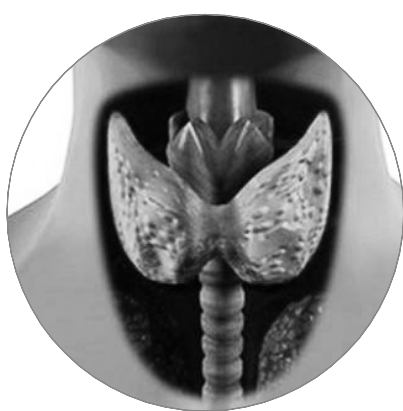
书的传播力。中国科协科普传播首席专家范志红认为，做科普与搞学术并不是相互对立，两者可以相互促进。

“做科普可不是一个简单的事情。科普首先带一个‘科’字，也就是说它的科学性、准确性都是第一位的。”范志红说，科普作家要把科学性、趣味性、可操作性结合在一起，将科学道理解释清楚。

当然，一本书畅销与否因素有很多，有些因素可控，有些因素不可控，而专业的编辑要帮助作者来提升可控因素。

人民卫生出版社健康传播中心公卫与预防医学部策划编辑周宁指出，在可控因素里，每位作者都有自己擅长的方面。这时候就需要专业编辑进行评估选题，再根据市场数据分析这个选题在已有图书市场中销量如何，再决定是否撰写。“作者一定要主动联系医学编辑，并且要初步了解出版流程，比如版权、著作权等问题。”

（张思玮）



守护好颈部“生命腺”

■本报记者 李惠钰

结构、形态的局部改变，可能由多种病因引起。

“甲状腺结节不一定是病，人人都可能会有甲状腺结节。”昆明医科大学第二附属医院副院长罗志勇表示，甲状腺器官非常脆弱，饮食中含碘量过于丰富或补充不足、环境辐射增多、工作压力增加等因素，都可能导致甲状腺结节。

随着人们生活方式的改变与疾病早期诊断技术的推陈出新，甲状腺结节的检出率也不断攀升。但罗志勇表示，绝大多数的甲状腺结节都属于良性，每 6~12 个月定期检查、随访即可，不必过于担忧。但是仍有 5%~15% 甲状腺结节为恶性，也就是甲状腺癌，需要进行进一步诊疗。

罗志勇强调，一般查出来的甲状腺结节 95% 都是良性，但如果是儿童、男性，或者单个结节突然出现质硬、表面不光滑等，就要引起警惕。

那么，甲状腺结节怎么办？为防止癌变，有许多人会选择手术治疗切除结节。但罗志勇强调，甲状腺结节可防、可治、可控，是人体重要的内分泌器官，必须慎重手术，只有在体积过大导致呼吸、吞咽困难，结节蔓延到胸腔或者高度怀疑是恶性肿瘤的情况下，才可以选择手术治疗。

“甲状腺结节的高发应该得到公众的重视，但也不用过分紧张。如果在体检中发现结节，患者应该主动前往正规医院进行全套甲状腺功能检测，全面的检测不仅可以及时判断结节的良恶性，也能够帮助临床整体评估甲状腺功能，让之后的随访和治疗都有据可依。”昆明医科大学第一附属医院甲状腺疾病诊治中心主任程若川强调说。

定期检测，早诊早治

由于甲状腺癌早期通常无明显症状，很难被患者觉察，所以专家建议有甲状腺癌家族史、放射史、结节迅速生长、结节不规则、淋巴结病理性肿大、吞咽与呼吸困难及持续性声嘶与发音难等危险因素的患者都应重视甲状腺功能的定期检测，早诊早治。

目前，常见的甲状腺检查指标有三类：甲状腺功能指标——甲状腺素（TT4）、游离甲状腺素（FT4）、总三碘甲状腺原氨酸（TT3）、游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、促甲状腺激素（TSH）；甲状腺抗体指标——抗甲状腺球蛋白抗体（TgAb）、促甲状腺激素受体抗体（TRAb）、甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb），以及甲状腺肿瘤指标——甲状腺球蛋白（Tg）、甲状腺球蛋白抗体（TgAb）、癌胚抗原（CEA）、降钙素（Ctn）。

程若川表示，TSH 水平与甲状腺结节良恶性密切相关。随着 TSH 水平增加，甲状腺癌发生率呈上升趋势。因此，指南推荐所有甲状腺结节患者常规检测 TSH 水平。此外，目前临床上通常将甲状腺抗体 TgAb 和 TPOAb 的联合检测作为结节的风险评估以及诊断自身免疫甲状腺疾病的主要依据，并且可应用于甲状腺癌的诊断和监测，以及孕期和产后甲状腺炎的筛选。

而随着医学技术的进步，血清肿瘤标志物在甲状腺癌的鉴别、诊断、治疗、监测及随访中的临床价值日益凸显。Tg 和 Ctn 是目前临床上最常用的甲状腺癌血清标志物，分别应用于分化型甲状腺癌（DTC）和甲状腺髓样癌（MTC）的诊