

“由于人口基数大和老龄化趋势明显，我国前列腺癌的年死亡人数已接近5.2万人，是美国前列腺癌的年死亡人数的两倍。因此，如何降低我国前列腺癌死亡率成为迫在眉睫的问题。”前不久，复旦大学附属肿瘤医院泌尿系肿瘤多学科综合诊治团队首席专家叶定伟在接受《中国科学报》采访时表示，前列腺癌是我国男性发病率位列第六的恶性肿瘤，也是近年来发病率增长最快的恶性肿瘤之一。

可喜的是，近日，叶定伟研究团队首次揭示了中国前列腺癌患者DNA修复相关基因胚系变异特征，填补了我国在高致死性前列腺癌研究领域的空白，为精准治疗高致死性前列腺癌提供了有利条件。相关研究成果近日发表于《欧洲泌尿科学》。

个体差异性大

“与其他恶性实体肿瘤相比，前列腺癌具有巨大的个体差异。”叶定伟告诉记者，尽管大多数前列腺癌“相对温和”，但是其中也潜藏着一部分凶猛类型。

既往研究表明，携带胚系DNA修复基因致病突变的前列腺癌恶性程度高，且对现行治疗方法反应不佳，致死率高，这种类型被称为高致死性前列腺癌。而对该类型前列腺癌的攻关，势必有利于降低前列腺癌的整体死亡率。

随着肿瘤学领域中TOPARP-A、TR1-TON2以及TOPARP-B等多项研究结果的公布，业内专家证实了高致死性前列腺癌患者也可从针对性的靶向治疗获益。

但遗憾的是，我国在该领域的研究相对滞后。目前，我国前列腺癌患者基因变异特征，特别是最受关注的DNA修复相关基因胚系变异比例及其与西方患者差异的研究长期处于空白阶段。

为了突破这一瓶颈，叶定伟研究团队近年来基于大样本中国前列腺癌人群，绘制出了中国前列腺癌患者胚系DNA修复基因突变谱。研究人员发现，中国转移性前列腺癌患者中胚系DNA修复基因突变率为12%，早期局限性前列腺癌患者中胚系DNA修复基因突变率为8.1%。此外，该研究还证实，虽然中西方前列腺癌发病率差异较大，但我国患者中胚系DNA修复基因突变的高致死性前列腺癌比例与欧美人群相仿。

防治须从精准入手

“这项研究结果对于中国前列腺癌的精准防治策略具有重要指导意义。”叶定伟表



叶定伟(右一)正在进行前列腺癌手术。

探索一条前列腺癌精准诊治之路

■本报记者 张思玮 黄辛

“叶定伟研究团队首次揭示了中国前列腺癌患者DNA修复相关基因胚系变异特征，填补了我国在高致死性前列腺癌研究领域的空白，为精准治疗高致死性前列腺癌提供了有利条件。”

示，胚系DNA修复基因突变是可遗传的突变，可导致发生前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤的风险增加。因此，明确中国前列腺癌患者胚系DNA修复基因突变谱并准确识别突变携带者，对建立家庭的预防策略、

早诊早治、防治前列腺癌以及相关恶性肿瘤有重要意义。

另一方面，通过早期识别，有助于找到疾病“发展凶猛”的突变携带者，使其有机会参加PARP抑制剂、免疫治疗等多项

个体定制的临床试验，进而让每个高度恶性的患者从临床即获得最佳的精准治疗，而不是在“标准方案”治疗下等待疾病的进展。

特别是随着第二代测序技术(NGS)在前列腺癌诊疗中愈加广泛地应用，前列腺癌精准诊治策略已使越来越多的患者受益。现有的研究表明，对于同源重组修复缺陷的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCR-PC)患者，可从奥拉帕利和铂类化疗药物中获益；针对免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1抗体，未经筛选的前列腺癌患者受益有限，然而错配修复缺陷及高度微卫星不稳定型前列腺癌患者则可接受PD-1抑制剂帕博利珠单抗治疗。

除提示药物敏感性，NGS基因检测对于驱动基因突变患者发病风险的预估也有重要作用。如何利用NGS精准定位使前列腺癌患者获益的同时避免过度检测，以及针对突变基因进行解读提供后续诊疗建议，进而为中国前列腺癌患者制定个性化的治疗方案，这是每位临床医师面临的重要问题之一。

精准诊治模式有待推广

为此，2018年，中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组组织专家撰写了《中国前列腺癌患者基因检测专家共识》，以规范并促进NGS基因检测在前列腺癌诊疗中的应用。

“除大量的科学研究，我们还需要大量的临床时间来将前列腺癌精准治疗策略落到实处。”叶定伟强调。

据悉，复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科精准医学门诊去年已经正式开诊。至此，泌尿肿瘤的精准医学模式正式与患者“面对面”。每个星期五的上午，复旦大学附属肿瘤医院泌尿系肿瘤多学科团队的多名资深肿瘤遗传咨询师，面向所有泌尿系肿瘤患者或者对遗传性泌尿系统肿瘤有疑问的患者、家属，提供泌尿系肿瘤相关的精准治疗和遗传咨询。

“本次有关中国前列腺癌患者DNA修复相关基因胚系变异特征的最新研究，既是对《中国前列腺癌患者基因检测专家共识》的最佳实践，也是精准医学门诊工作的升华。”叶定伟说，“前列腺癌精准诊治模式的推广需要全国各地泌尿外科领域专家的共同参与，我们也致力于将该模式变得可推广、可复制，让每位前列腺癌患者都能享受到精准化的健康管理及医疗服务。”

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.004>

资讯

2019北京国际胸外科论坛召开

本报讯 7月27日，2019北京国际胸外科论坛暨第四届中意胸外科微创论坛、北京胸外科微创技术创新进展学习班在北京开幕。

北京市医院管理中心主任潘苏彦在致辞中肯定了宣武医院胸外科在全国率先建立肺癌诊疗一体化中心(以下简称中心)的做法。她表示，该中心成立的目标是建立肺癌早期筛查、线上教育/咨询、基因/免疫精准检测、临床治疗决策支持系统、MDT会诊中心以及患者院外管理等多角度、全方位的服务体系，使医院、医生、患者的有效互联，最终实现肺癌治疗规范化、个体化、精准检测、系统评价的全程管理。

宣武医院胸外科主任张毅表示，目前国内肺癌整体诊治水平已与国外持平，特别在肺癌微创手术方面已处于国际领先地位。“但肺癌的发病机制仍不明确，我们只有提升早期肺癌的诊断水平，才能获得更好的治疗效果。”他建议，40岁以上人群，每年应该做一次低剂量螺旋CT，并去专业机构进行咨询。(张思玮)

全国首例颌扣型人工角膜临床试验手术在山东实施

本报讯 近日，记者从山东省眼科医院获悉，该院院长史伟云成功为一位重度角膜盲患者实施了全国首例颌扣型人工角膜临床试验手术，患者在揭开纱布后，重见一个“崭新”的世界。

据统计，我国目前有角膜盲患者400万人，并且每年以10万人的速度递增。目前，使角膜盲患者恢复视力的主要办法是角膜移植，但我国每年人体角膜器官捐献移植数量不足5000例，远不能满足临床的需求，角膜盲几乎成为了“绝症”。因此，研发替代人体角膜的人工角膜成为国际医学界热门的课题。

在我国，虽然尚未有一款完全由人造材料合成的人工角膜上市，但国内眼科专家早已组成了研究团队，对人工角膜开展了20多年的研究，获得了丰硕的研究成果。(廖洋 赵英佐)

人工智能和数据挖掘助力精准质子治疗

本报讯 近日，武汉大学医学物理研究团队首次在国际上提出了通过基于机器学习和神经网络结构的方法来重建质子在体内射程与剂量分布，从而保障精准质子治疗。相关论文发表在《医学与生物物理》期刊上。

据了解，该团队独创地利用神经网络的结构，有效地提取出正电子素活度分布和剂量分布的关联特征，进而获得在人体内部的“布拉格峰”和三维剂量分布。相比传统的验证方法，基于人工智能的机器学习与数据挖掘技术在特征提取、模型普适性、抗噪能力和端到端预测等方面都更具优势。

该研究利用质子在病灶内诱导的核信号来进行放射治疗的监测，有效地解决了质子治疗过程中射程和剂量不确定性的难题。(温才妃)

相关论文信息：<https://doi.org/10.088/1361-6560/ab3564>

特发性肺动脉高压也能手术治疗

■本报记者 廖洋 通讯员 毕乙贺

孩子得了特发性肺动脉高压这种疾病怎么办?通常临床给出的治疗建议是:终生服药。这种病无法根治,生活质量极低,最终还可能因心衰离世。

近日,来自青岛妇女儿童医院的一则消息,为这类患儿带来了“生的曙光”。青岛市妇女儿童医院心脏介入科教授泮思林团队成功为一名特发性肺动脉高压的13岁患儿进行了经皮肺动脉去神经术(PADN),这也是全国首例儿童接受此类手术,且同类治疗病例在世界范围内也十分罕见,开启了我国治疗特发性肺动脉高压的新篇章。

预后差、无法根治

肺动脉高压就是肺循环的高血压,特发性指病因不明确。人体有两套循环:一套是体循环,另一套叫肺循环。体循环的压力过高就是高血压,而肺循环压力过高就是肺动脉高压。

血液在身体里流动靠的是心脏这个“泵”,分配给肺循环的“泵”是右心室。正常情况下肺循环的阻力是很小的,所以右心室的先天构造就是比较小,不能“吃苦耐劳”的。而一旦肺循环阻力变大,肺动脉压力增高,负责肺循环工作的右心室每次就要花更大的力气去完成任务。刚开始右心室会通过增大壁厚“疲劳工作”来代偿,但随着病情加重右心室会越来越“力不从心”,最终发展成右心衰竭。

据泮思林介绍,目前,关于特发性肺动脉高压的发病机制仍不明确且存在很大争议,主要涉及肺血管持续收缩、肺血管平滑肌增生、炎症反应与免疫反应、肺基质改变、原位血栓形成、遗传易感因素等,当然,也不能排除先天性发育不良的可能。

泮思林告诉记者,特发性肺动脉高压是一种少见疾病,估计发病率为每年每百万人两例,多见于女性,与成人相比,儿童特发性肺动脉高压患者的肺动脉压力、肺血管阻力和心脏指数更高。

目前,医学界一直认为特发性肺动脉高压是一种预后较差、不能根治的疾病,只能通过服用专门的药物进行缓解,但这只是“缓兵之计”。如果不进行心肺联合移植手术治疗,患者最终只能面临因为右心衰竭而离世的结局。特别对儿童来说,预后比成人差,未经治疗者平均存活时间仅为10个月左右。

此次实施手术的患儿术前表现



泮思林正在进行手术

出易疲劳、活动耐力下降等症状,不能和其他孩子一样正常玩耍。不甘心让孩子“等死”的父母,带着孩子来到了青岛市妇女儿童医院心脏中心找到了泮思林。

消融定位是难点

接诊后,泮思林团队想治好患儿,但面临的却是运用何种手术手段治愈疾病的难题。记者了解到,目前,针对“特发性肺动脉高压”尚无特效方法,主要的治疗通常是三种:一是基础治疗,运用强心利尿和抗凝治疗,改善右心功能和预防血栓形成;二是靶向药物治疗,用常见的前列环素类药物、内皮受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5抑制剂等,可单一或联合靶向药物治疗;三是终末期患者可进行心脏移植或心肺联合移植等。整体治疗措施以缓解临床症状、改善心功能和延缓肺动脉高压进程为目的。

泮思林介绍,该疾病在国际、国内的治疗原则基本一致,但是欧美国家对特发性肺动脉高压警惕意识强,随访规范,数据相对完善。由于国内医疗水平不均衡性,治疗时机多延迟,且由于治疗费用和依从性差等问题,数据多不完整,患者也未得到规范的治疗和随访。

在仔细结合孩子病情并翻看大量文献后,泮思林认为,可以运用“经皮肺动脉去神经术”来解决这一难题。经皮肺动脉去神经术(PADN)是一种新型的微创介入导管介入治疗,是利用肺血管受到交感神经系

统调节,交感神经激活导致肺血管张力增加,肺血管顺应性降低,从而增加肺动脉压的原理,利用射频消融术消除即加热损伤阻断血管内膜的交感神经,失去神经支配的肺动脉张力降低,使得原本“紧绷”的血管“疲塌软化”起到治疗效果。

虽然找到了解决的途径,但泮思林依然面临种种困难,这一手术目前在国内仅有几例成功案例且都是给成人手术,儿童手术领域仍是空白,在国际上也基本没有可借鉴的资料。要成功救治患儿,泮思林团队就要做“吃螃蟹”者。

此外,缺乏应用于儿童的合适医疗器材、消融定位难度更大等也成为了手术的“拦路虎”。

为了解决这些问题,泮思林带领团队成员改良了原有射频消融导管,详细地制定手术方案。

7月11日上午,泮思林亲自为患儿实施了手术。手术持续一个多小时,克服了重重困难,最终获得成功。术后第二天,患儿各项指标就达到出院标准,康复出院。

据悉,这是国内首例经皮肺动脉去神经术治疗儿童特发性肺动脉高压,也是国内治疗儿童特发性肺动脉高压的重要开端。多位行内专家知晓后,第一时间向泮思林表示祝贺,并认为这是儿童肺动脉高压治疗领域创造性的进步。

“此次手术结合生理解剖特点,并在射频消融的三维标测系统引导下进行定位,将来拟根据临床经验和需求,设计、发明适合儿童的医疗器材,解决当前难题。”泮思林说。

新知



迷你机器人让清洁护齿更容易

最近,美国宾夕法尼亚大学一个由工程师、牙医和生物学家组成的研究团队研发出了一种微型清洁机器人,它能够巧妙地摧毁对细菌起到保护作用的生物膜。这项研究是由宾夕法尼亚大学牙医学院的Hyun(Michel)Koo和工程与应用技术学院的Edward Steager共同负责的,研究结果发表在《机器人科学》上。

Koo声称:“这项研究是多学科协同努力的结果。我们借助了微生物学家、临床科学家以及工程师的经验,尽可能地设计出了最先进的微生物消除系统。这对于其他遭遇抗药生物膜困扰的生物医学领域来说是非常重要的。处理牙齿上的生物膜,无论是消费者还是专业人士都需要付出大量的精力。我们希望能够改善治疗方案并且减少治疗的难度。”

生物膜能够出现在生物体或者物体的表面,比如说牙齿、关节、水管、植入物以及尿管等。无论是什么形式的生物膜,它们难以清除的特点都众所周知,而且黏性基质能够保护其中的细菌免受抗菌剂的清理。

在之前的研究中,Koo和同事们已经探索了多种方法,并且在分解生物膜方面取得了一定成绩。其中一种策略就是使用含有氧化铁的纳米粒子作为催化剂,激活过氧化氢释放自由基来杀灭细菌并摧毁生物膜。

牙医学院的研究团队意外发现工程与技术学院的团队在研发一种机器人平台,他们使用了类似的氧化铁纳米粒子作为机器人的构建模块。工程师们借助磁场操控机器人的运动,从而实现了机器人操控的自由性。

最终,两个研究团队合并成为一个跨学院的研究团队共同设计、优化并测试了两种类型的机器人系统,他们称之为接触式除菌机器人(简称CARs),它能够降解和去除生物膜。第一种机器人系统是将氧化铁纳米颗粒悬浮在溶液中,然后通过磁铁引导,以类似于耕犁的方式去除表面的生物膜。第二种机器人系统需要将纳米颗粒注入到三维形式的凝胶模具中。它们能够通过瞄准和摧毁那些堵塞封闭管道的生物膜。

两种类型的机器人系统都能有效地分解基质和杀死细菌,并以很高的精确度清除基质碎片。无论是生长在玻璃表面还是封闭玻璃管上的生物膜,这种机器人都通过了测试。之后,研究人员尝试了一种更具临床意义的应用:去除人类牙齿上那些难以触及部位生物膜。这些机器人不仅能够降解和清除牙齿表面的细菌生物膜,还能够清除牙齿难以接近的部分之一牙缝中的细菌生物膜。

“现有的生物膜处理方法是无效的,因为它们无法同时做到降解保护基质、杀死嵌入其中的细菌,并从物理上清除生物降解产物。这些机器人可以同时做这三件事,而且非常有效,不会留下任何生物膜的痕迹。”Koo声称,通过清除生物膜残留物,让生物膜重新生长的几率大大降低。

研究人员设想将这些机器人精确地引导到它们需要去的任何地方来去除生物膜,比如说导管内部、水管内部以及难以触及的牙齿表面。Steager说:“我们通常都把机器人视作一种自动系统,它根据主动收集的信息采取行动。这种情况下,机器人的运动可以根据微型摄像机或其他医学成像技术收集的生物膜图像来进行。”(邱成刚)

相关论文信息:<https://robotics.sciencemag.org/content/4/29/eaaw2388>

中国合格眼视光医师缺口近30万

本报讯 “目前中国合格的眼视光医师只有3万不到,缺口近30万。”7月26日,在青岛举行的2019视觉健康创新发展国际论坛暨2019全国眼视光学术大会上,中华医学会眼科学分会视光学组副组长、中南大学爱尔眼科学院教授杨智宽表示。

暑假一到,各个医院的眼视光门诊人满为患,来检查视力、配制眼镜的孩子和家长挤满了医院的走廊。而即使是非寒暑假期间,这种情形也不少见。

据2016年世界卫生组织公布的数据,中国近视患者人数已高达6亿,高居世界第一,而到2020年,这一数字将增长至7亿。杨智宽介绍说,如果参照发达国家的近视患病人口和医师比例数字,中国至少需要30余万名眼视光医师。

据悉,眼视光学主要针对眼球的光学属性进行干预,包括提供初级眼保健、验光配镜、接触镜验配、近视眼防治、双眼视觉异常治疗、低视力诊治等,而眼科主要针对眼科疾病进行治疗,二者存在交叉,但又有明显的区别。

杨智宽表示:“眼视光专业与眼科专业面对患者人群不同,知识体系构成和专业技术方向有差异,决定了无法由眼科医师去完成本该由眼视光医师完成的工作。”

在学科知识体系构成上,眼科医师需要掌握的相关解剖、生理和常见疾病知识外,亦需要高等数学、物理学以及生物医学工程等相关知识。

截至2019年,我国具有5年制眼视光医学本科教育资质的高等院校共19所,具有4年制理工类眼视光专业教育资质的高等院校共29所,加上3年制眼视光技术的专科培养院校,每年培养学生约5000余人。

杨智宽强调,眼视光行业未来的发展,必须从“规划行业准入,提高行业门槛,标准化行业出口”入手,培养高端的眼视光人才。“多年来,由于行业门槛低,我国眼视光行业执业水平参差不齐。我们呼吁要规范眼视光行业标准,大力培养跨学科复合人才的同时,也要形成多元化眼视光人才培养体系,以满足人们不同层面的眼健康需求。”(肖洁)