

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【新英格兰医学杂志】

曲妥珠单抗德鲁替康治疗HER2阳性胃癌患者疗效显著

日本国立癌症研究中心东医院 Kohei Shitara 团队探讨了曲妥珠单抗德鲁替康治疗 HER2 阳性胃癌患者的疗效。相关论文 5 月 29 日发表于《新英格兰医学杂志》。

曲妥珠单抗德鲁替康是一种抗体-药物偶联物,由抗 HER2(人类表皮生长因子受体 2)抗体、可裂解四肽基连接剂和细胞毒性拓扑异构酶 1 抑制剂组成。该药物可能对 HER2 阳性晚期胃癌患者有效。

在这项开放标签、随机、II 期临床试验中,研究组比较了曲妥珠单抗德鲁替康与化疗治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者的效果。研究组招募了 187 例确诊为 HER2 阳性的胃或食管交界处腺癌患者,在先前接受至少两种药物治疗(包括曲妥珠单抗)后仍有疾病进展。将其按 2:1 随机分组,其中 125 例接受曲妥珠单抗德鲁替康治疗,62 例接受医生选择的化疗。根据独立中央评估,主要终点是客观缓解。

曲妥珠单抗德鲁替康组中 51% 的患者客观缓解,显著高于化疗组的 14%;中位总生存期为 12.5 个月,显著长于化疗组的 8.4 个月。最常见的 3 级及以上不良事件是嗜中性白血球数量减少(曲妥珠单抗德鲁替康组为 51%,化疗组为 24%)、贫血(分别为 38% 和 23%)和白细胞计数减少(21% 和 11%)。由独立委员会判定,共有 12 例患者患有曲妥珠单抗德鲁替康相关的间质性肺炎或肺炎(9 例患者为 1-2 级,3 例为 3-4 级)。曲妥珠单抗德鲁替康组中发生 1 例药物相关死亡,化疗组中未发生。

总之,与标准疗法相比,曲妥珠单抗德鲁替康治疗 HER2 阳性胃癌患者中可显著改善缓解率和总体生存率。骨髓抑制和间质性肺炎是明显的毒副作用。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>

【英国医学杂志】

孕早期口服氟康唑增加胎儿先天畸形风险

美国布列根和妇女医院与哈佛医学院 Yanmin Zhu 团队,对孕早期口服氟康唑胎儿发生先天畸形的风险进行研究。《英国医学杂志》近日发表了这项成果。

研究组进行了一项基于人群队列研究。对 2000 年—2014 年美国医疗补助数据中有关生育保险的一部分进行了分析,招募末次月经 3 个月前或更久以及产后不足一月的妇女,并招募 3 个月以上的婴儿。

1969954 例妊娠的研究队列包括 37650 例(1.9%)孕早期口服氟康唑的女性和 82090 例(4.2%)在孕早期服用唑类药物的女性。每 1 万例口服氟康唑和唑类药物的孕妇中,其胎儿发生肌肉骨骼畸形的风险分别为 52.1 和 37.3,发生椎干部畸形的风险分别为 9.6 和 8.3,发生唇腭裂的风险分别为 9.3 和 10.6。

肌肉骨骼畸形倾向评分精细分层后的校正相对危险度为 1.30,椎干部畸形为 1.04,唇腭裂为 0.91。根据氟康唑的累积剂量,150mg 氟康唑的校正后肌肉骨骼畸形、椎干部畸形和唇腭裂相对危险度分别为 1.29、1.12 和 0.88;150-450mg 氟康唑分别为 1.24、0.61 和 1.08;450mg 以上的氟康唑,分别为 1.98、2.30 和 0.94。

总之,孕早期口服氟康唑与唇腭裂或椎干部畸形无关,但与肌肉骨骼畸形有关。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1136/bmj.m1494>

【免疫】

抑制转录因子 HIF-1 α 可增强 NK 细胞活性

德国海德堡大学 Adelheid Cerwenka 课题组利用单细胞 RNA 测序发现,抑制转录因子 HIF-1 α 能够增强 NK 细胞活性。该研究日前在线发表于《免疫》。

研究人员通过使用单细胞 RNA 测序定义了小鼠肿瘤浸润性自然杀伤(NK)细胞的转录图谱。NK 细胞中 Hif1a 的条件缺失导致肿瘤浸润 NK 细胞中肿瘤生长减少,激活标志物、效应分子的表达升高以及 NF- κ B 途径的富集。NF- κ B 激活和 Hif1a^{-/-} NK 细胞增强的抗肿瘤活性需要髓样细胞的白介素 18(IL-18)。

利用 HIF-1 α 抑制剂进行扩增培养可增强人类 NK 细胞的反应。HIF1A 的低表达与人肿瘤浸润 NK 细胞中 IFNG 的高表达有关,实体瘤中丰富的 NK-IL18-IFNG 标记与患者总体生存期增加相关。因此,抑制 HIF-1 α 可释放 NK 细胞的抗肿瘤活性,从而用于癌症治疗。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.001>

【癌细胞】

抗 CD40 通过同型转换产生有效抗肿瘤活性

英国南安普敦大学医学院 Mark S.Cragg 研究团队发现同型转换将抗 CD40 拮抗剂转换为激动剂,从而激发有效的抗肿瘤活性。相关论文近日在线发表于《癌细胞》。

研究人员发现用于治疗自身免疫性疾病的临床相关拮抗剂,可以通过同型转换将 hlgG2 转化为具有显著抗肿瘤活性的强效 Fc γ R 非依赖性激动剂。与此前报道的抗 CD40 单克隆抗体的强激动剂相比,这种拮抗剂可以更加有效地转化为超级激动剂。这种转化取决于 hlgG2 铰链独特的二硫键结合特性。该研究揭示了 hlgG2 通过同型转换将拮抗剂转化为激动剂以治疗癌症的转化能力。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.04.013>

首张肿瘤微生物图谱绘制完成

未来或可优化癌症治疗

本报讯 细菌无处不在。据《新科学家》报道,研究人员针对肿瘤内部微生物的首次全面调查发现,不同类型癌症中都存在细菌的身影。但目前尚不清楚它们是否有助肿瘤生长。

肿瘤像一个微生物聚居的社区,细菌、真菌和其他微生物生活其中。此前,研究人员在肠道肿瘤和其他经常暴露于微生物的身体组织中发现了细菌。然而,对于细菌在其他癌症,如骨髓、脑癌和卵巢癌中的存在情况却知之甚少。

为了更全面地了解肿瘤细菌情况,以色列魏茨曼科学研究所 Ravid Strausman 和同事从 4 个国家 9 个医疗中心的骨髓、脑癌、卵巢癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌或肺癌的患者身上,采集了 1000 多个肿瘤样本进行分析。

他们在所有癌症类型的肿瘤中都发现了不同程度的细菌。其中超过 60% 的骨髓、乳腺癌和胰腺癌肿瘤中的细菌 DNA 检测呈阳性,但在黑色素瘤中只有 14%。

肿瘤标本共检测出 528 种细菌。每一种类型的肿瘤中混合存在多种细菌,其中乳腺癌肿瘤中含有的细菌种类最多。

Strausman 说,目前尚不清楚为什么不同的细菌会出现在不同的肿瘤中,但暴露于含有致癌因素的环境可能是其中一个原因。例如,研究发现吸烟者的肺肿瘤中往往含有分解烟草化学物质的细菌。

对于细菌在肿瘤中所扮演的角色目前尚无

定论。Strausman 表示,细菌可能有助于肿瘤生长,也可能它们只是“发现”肿瘤更容易侵入。如果细菌确实在肿瘤发展中起作用,人类也许可以通过操纵肿瘤微生物群来治疗癌症。

此外,Strausman 认为改变肿瘤细菌也可能改善患者对现有癌症疗法的反应。其团队发现,特定的细菌会改变肿瘤对免疫治疗的反应。“因此,我们预想,更好地理解肿瘤细菌和肿瘤免疫之间的相互作用,能够在未来优化免疫治疗。”Strausman 说。

研究人员日前在《科学》杂志上报告了这一发现。相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.aay9189>

科学此刻

激活神经元抑制疼痛

美国科学家发现,老鼠大脑中的一个小区可以深刻控制动物痛觉。

有点出乎意料的是,这个大脑中枢能够关闭疼痛,而不能开启疼痛。它位于一个疼痛中心区域——杏仁核,这里通常被认为是负面情绪和反应的“大本营”,比如战斗或逃跑反应以及常见的焦虑。

“人们相信有一个缓解疼痛的中心位置,这就是安慰剂起作用的原因。”该论文资深作者、杜克大学医学院神经生物学杰出教授王帆(音译)说,“问题是,哪个部位是可以停止疼痛的大脑中枢。”

“以前的大多数研究都集中在疼痛会刺激哪些区域。”王帆说,“但是有很多区域在处理疼痛,你必须将它们全部关闭才能停止疼痛。而这个中心可以自行关闭疼痛。”

这项工作是在王帆实验室早期研究的后续,即全身麻醉时被激活而非被抑制的神经元。在 2019 年的一项研究中,作者发现全身麻醉通过激活大脑视觉核促进慢波睡眠。但睡眠和疼痛是分开的,这是引出新发现的一个重要线索,该发现近日在线发表于《自然—神经科学》。

研究人员发现,全身麻醉还会激活杏仁核中部的一组抑制性神经元,他们将其称为“CeA₁ 神经元”(CeA 代表“中央杏仁核”;ga 表示全身麻醉激活)。相对人类,老鼠的中央杏仁核较大,但王帆表示没有理由认为人类控制疼



图片来源:Stock image

痛的系统与此不同。

研究小组利用该实验室首创的技术追踪老鼠被激活的神经线路,发现 CeA₁ 与大脑的许多不同区域相连。“这令人惊讶。”王帆说。

通过给老鼠轻微的疼痛刺激,研究人员可以绘制出所有疼痛激活的大脑区域。他们发现,至少有 16 个大脑中枢处理疼痛感觉或情感方面的信息,并接收来自 CeA₁ 的抑制输入。

“疼痛是一种复杂的大脑反应。”王帆说。它包括感觉辨别、情感和自主(非自愿神经系统)反应。通过抑制大脑许多区域的所有这些过程来治疗疼痛非常困难。激活一个能自然向这些痛觉处理区域发送抑制信号的关键节点会更有效。

研究人员使用一种光遗传学技术,利用光激活大脑中的一小部分细胞。他们发现,通过激活 CeA₁ 神经元,可以扼制老鼠在感到不舒服时表现出的自我照顾行为。当灯被打开以激

活抗疼痛中枢时,舔爪子或擦脸的行为“完全消失”了。

“效果太显著了。”王帆说,“它们会立即停止舔爪子或擦脸。”

当科学家抑制这些 CeA₁ 神经元的活动时,老鼠的疼痛反应再次变得强烈。他们还发现,低剂量的氯胺酮(一种麻醉药物,能保留感觉,但会阻断疼痛)会激活 CeA₁ 中枢,没有它就无法起作用。

王帆说,研究人员正在寻找能激活这些细胞来抑制疼痛的药物,进而作为未来潜在的止痛药。

“我们尝试做的另一件事是对这些细胞进行排序。”她说。研究人员希望在这些特殊细胞中找到一种罕见或独特的细胞表面受体基因,它能使一种非常特殊的药物激活这些神经元并减轻疼痛。(冯维维)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41593-020-0632-8>

史前火山喷发引发生物大灭绝



2.5 亿年前火山喷发释放出的汞足以毒死陆地和海洋中的生物。图片来源:Getty

本报讯 2.5 亿年前,火山爆发产生的汞污染了地球,造成历史上最严重的物种灭绝。这一事件在全球形成的岩石汞含量都很高。这种汞被认为是西伯利亚火山在大灭绝期间喷发的大量熔岩的结果。

加拿大卡尔加里地质勘探局的 Stephen Grasby 和同事试图了解这些汞排放是如何影响古代地球的。研究人员模拟了火山活动高峰期(持续 30 万年)的汞排放量和喷发元素的过程。

根据研究小组的模型,汞在空气中飘浮,

然后落入海洋,或者落在陆地上最后被冲进海里。汞含量可能已经达到陆地和海洋正常水平的 450 倍以上。地球上所有的动物都会接触到有毒元素。

在近日发表于《地质学》期刊的文章中,作者表示,这些汞含量的峰值可能有助于解释全球范围内的物种灭绝,超过 90% 的海洋物种和 70% 的陆地物种都因此灭绝了。(晋楠)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1130/G47295.1>

习近平:构建起强大的公共卫生体系 为维护人民健康提供有力保障

(上接第 1 版)

习近平强调,要把增强早期监测预警能力作为健全公共卫生体系当务之急,完善传染病疫情和突发公共卫生事件监测系统,改进不明原因疾病和异常健康事件监测机制,提高评估监测敏感性和准确性,建立智慧化预警多点触发机制,健全多渠道监测预警机制,提高实时分析、集中研判的能力。要加强实验室检测网络建设,提升传染病检测能力。要建立公共卫生机构和医疗机构协同监测机制,发挥基层哨点作用,做到早发现、早报告、早处置。要健全突发公共卫生事件应急预案体系,分级分类组训卫生应急队伍,覆盖形势研判、流行病学调查、医疗救治、实验室检测、社区指导、物资调配等领域。要强化基层卫生人员知识储备和培训演练,提升先期处置能力。要深入开展卫生应急知识宣教,提高人民群众对突发公共卫生事件认知水平和预防自救互救能力。各级党委和政府要建立健全定期部署重大疫情防控等卫生健康工作机制,做到指令清晰、系统有序、条块畅达、执行有力。

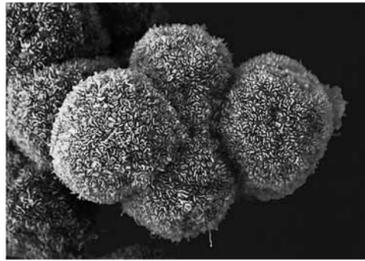
习近平指出,这次新冠肺炎患者救治工作,我们坚持人民至上、生命至上,前所未有调集全国资源开展大规模救治,不遗漏一个感染者,不放弃每一位病患,从出生不久的婴儿到 100 多岁的老人都不放弃,确保患者不因费用问题影响就医。要统筹应急状态下医疗卫生机构动员响应、区域联动、人员调集,建立健全分级、分层、分流的重大疫情救治机制。要全面加强公立医院传染病救治能力建设,完善综合医院传染病防治设施建设标准,提升应急医疗救治储备能力。要以城市社区和农村基层、边境口岸城市、县级医院和中医院为重点,完善城乡三级医疗服务网络。要加强国家医学中心、区域医疗中心等基地建设,提升重大传染病救治能力。习近平强调,爱国卫生运动是我们党把群众路线运用于卫生防病工作的成功实践。要总结新冠肺炎疫情防控斗争经验,丰富爱国卫生工作内涵,创新方式方法,推动从环境卫生治理向全社会健康管理转变,解决好关系人民健康的全局性、长期性问题。要全面改善人居环境,加强公共卫生环境基础设施建设,推进城乡

环境卫生整治,推进卫生城镇创建。要倡导文明健康绿色环保的生活方式,开展健康知识普及,树立良好饮食风尚,推广文明健康生活习惯。要推动将健康融入所有政策,把全生命周期健康管理理念贯穿城市规划、建设、管理全过程各环节。各级党委和政府要把爱国卫生工作列入重要议事日程,探索更加有效的社会动员方式。

习近平指出,中西医结合、中西药并用,是这次疫情防控的一大特点,也是中医药传承精华、守正创新的生动实践。要加强古典医籍精华的梳理和挖掘,建设一批科研支撑平台,改革完善中药审评审批机制,促进中药新药研发和产业发

展。要提升中医药服务体系,提高中医院应急和救治能力。要强化中医药特色人才建设,打造一支高水平的国家中医药防治队伍。要加强中医药工作的组织领导,推动中西医药相互补充、协调发展。

习近平强调,要有针对性地推进传染病防治法、突发公共卫生事件应对法等法律修改和制定工作,健全权责明确、程序规范、执行有力的疫情防控执法机制,进一步从法律上完善重



超过 60% 的胰腺肿瘤的细菌 DNA 检测呈阳性。图片来源:SCIENCE PHOTO LIBRARY

世卫组织:新冠病毒“毒性”并未减弱

据新华社电 世界卫生组织卫生紧急项目技术负责人玛丽亚·范凯尔克霍弗 6 月 1 日表示,新冠病毒的传染性和致病性并未减弱,加强防控措施仍是防止疫情扩散的关键。

当天在日内瓦世卫组织总部召开的新闻发布会上,对于有报道称新冠病毒“毒性”有所减弱的观点,范凯尔克霍弗表示,传染性和致病性是考量病毒的两项主要指标,从现有数据来看,新冠病毒这两项指标均未发生变化。

她说,防控措施的实施有助于抑制病毒的传播,这些措施包括持续检测、追踪和隔离患者及其密切接触者,动员全社会参与,做到早发现、早治疗等,这些才是减弱病毒破坏力的关键。她警告,如不采取积极行动,新冠病毒会继续感染人,且有 20% 的感染者会发展成重症。

世卫组织卫生紧急项目执行主任迈克尔·瑞安补充说,世界面临的依然是一个“杀手”病毒,每天仍有几千人因此死去,无数工作人员正在为抑制其传播付出努力。

他表示,总体来说,全球各地实施的防控措施成功降低了人们接触到病毒的数量和频率,所以这实际上是防控做得更好了,而不是病毒本身变弱了。当前人们不应抱有侥幸心理,还需继续执行防控措施。

世卫组织首席科学家苏米娅·斯瓦米纳坦在记者会上介绍,全球科学家一直在分享新冠病毒基因序列信息,持续监测病毒发生的变异及其影响,目前尚未发现任何与病毒传染性或致病性相关的变异。(陈俊侠 李叶)

刚果(金)宣布新一轮埃博拉疫情暴发

据新华社电 金沙萨消息:刚果(金)卫生部长隆贡多 6 月 1 日说,该国西北暴发了新一轮埃博拉疫情,这是自 1976 年以来刚果(金)第 11 次发生埃博拉疫情。

隆贡多当天在新闻发布会上说,实验室检测结果表明赤道省首府姆班达卡发现了埃博拉病毒阳性病例。世界卫生组织总干事谭德塞当天也通过社交媒体确认了刚果(金)发生埃博拉新疫情,并透露日前已有 6 名感染者,其中 4 人已死亡。

刚果(金)正处于政府计划宣布第 10 轮埃博拉疫情结束的倒计时阶段。隆贡多表示,卫生部门未发现新的疫情与第 10 轮疫情之间有联系。

刚果(金)第 10 轮埃博拉疫情始于 2018 年 8 月,2019 年 7 月世卫组织宣布刚果(金)埃博拉疫情构成国际关注的突发公共卫生事件。截至今年 5 月 29 日,刚果(金)在第 10 轮疫情中累计报告确诊病例 3463 例,死亡 2280 例。(王松宇)

大新发突发传染病防控措施,明确中央和地方、政府和部门、行政机关和专业机构的职责。要普及公共卫生安全和疫情防控法律法规,推动全社会依法行动、依法行事。

习近平指出,科学技术是人类同疾病斗争的锐利武器,人类战胜大灾大疫离不开科学发展和技术创新。要加大卫生健康领域科技投入,集中力量开展核心技术攻关,发挥新型举国体制的优势。要深化科研人才发展体制机制改革,完善战略科学家和创新型科技人才发现、培养、激励机制,吸引更多优秀人才进入科研队伍,为他们脱颖而出创造条件。

习近平强调,这次疫情发生以来,我们秉持人类命运共同体理念,积极履行国际义务,密切同世界卫生组织和相关国家的良好合作,主动同国际社会分享疫情和病毒信息、抗疫经验做法,向 100 多个国家和国际组织提供力所能及的物质和技术援助,体现了负责任大国的担当。我们要继续履行国际义务,发挥全球抗疫物资最大供应国作用,共同构建人类卫生健康共同体。

丁薛祥、刘鹤、孙春兰、杨洁篪、张又侠、黄坤明、蔡奇、王勇、肖捷、赵克志、何立峰出席座谈会。中央和国家机关有关部门主要负责同志,全国人大常委会议工委、中央军委办公厅主要负责同志,专家学者代表等参加座谈会。