

载药囊泡治疗技术为胆管癌患者带来“生机”

■本报记者 张思玮

胆管癌是临幊上一种比较难治的恶性肿瘤，通常发现时即为晚期。而即便经过治疗后，患者的预后效果也不佳，比如晚期肝门部梗阻型胆管癌患者生存期仅为3~6个月。

相关数据显示，在美国，胆管癌每年新发病例约1万人，亚洲人群胆管癌发病率约为十万分之三，其中，中国是世界上胆管癌发病率最高的国家之一，发病率逐年上升。

诸多临床医生认为，胆管癌的恶性程度虽比胰腺癌略低，但因其解剖位置特殊，位于胆汁引流和肝功能正常运转的关键位置，且瘤体“外壳”坚硬，加上胆管癌尤其是肝门部胆管癌患者对放化疗基本不敏感，一旦失去手术机会，即面临“无药可医”的局面。

不过，《自然—生物医学工程》近日刊发的中国医学科学院基础医学研究所黄波团队联合南开大学附属天津南开医院王西墨团队的一项研究成果，为胆管癌的治疗打开了“一扇门”。该研究不仅展示了载药囊泡治疗技术对胆管癌病人治疗的有效性和安全性，还详细阐明了治疗机理。

载药囊泡技术的新突破

细胞囊泡于上世纪中叶被发现，并一直被认为是细胞产生的废弃物，未得到深入研究。

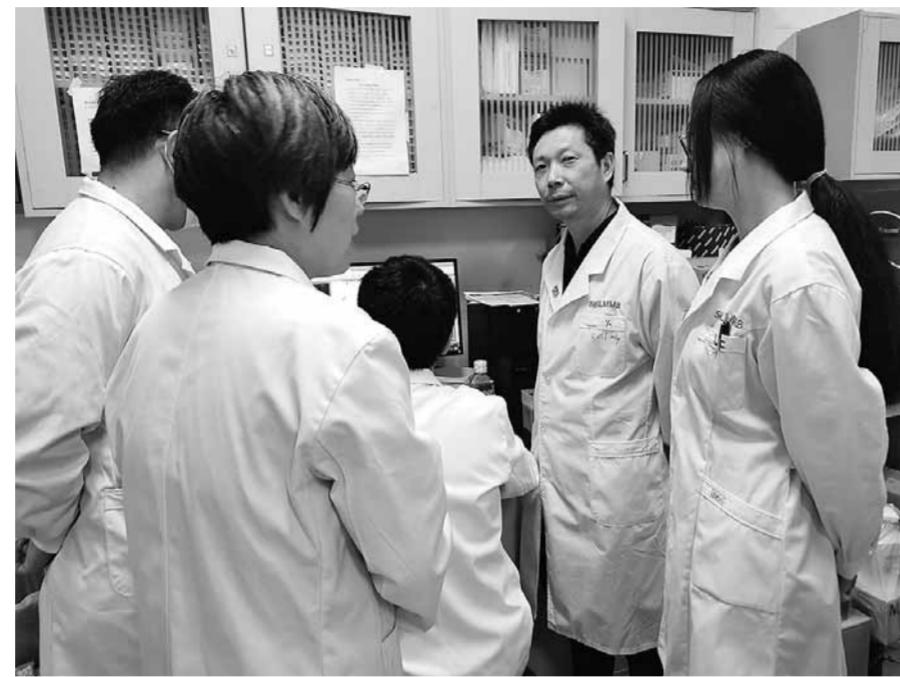
十几年前，黄波团队就对细胞囊泡在肿瘤和免疫方面进行了开创性研究。他们将化疔药物包裹其中以研究对肿瘤治疗效果，最后证明了载药囊泡作为一种治疗手段，能够高效杀伤肿瘤细胞，并将研究成果发表在《自然—通讯》上。

随后，该团队相继在《细胞研究》《生物材料》上发表研究成果，进一步证实载药囊泡优先杀伤耐药的肿瘤种子细胞。

“在上述研究的基础上，我们于2011年即开展载药囊泡的临床试验，用于治疗癌症胸水和癌性腹水，结果均显示该技术安全有效，特别是对癌症胸水，效果理想。”该论文通讯作者之一黄波在接受《中国科学报》采访时说。

基于以上临床试验，黄波团队提出采用载药囊泡治疗梗阻性胆管癌的构想，并于2014年起与南开医院合作，开展载药囊泡治疗胆管癌的临床试验。

“因晚期肝门部胆管癌患者生存质量极差，对这类患者采用超声引导下的经皮肝穿胆道引流(PTCD)方式，将包裹甲氨蝶呤的载药囊泡经引流管注入到胆管癌梗阻部位上方的胆管腔内，通过封闭引流



黄波(右二)与团队人员讨论

管，使载药囊泡充分杀伤胆管癌细胞，从而有望产生治疗效果。”黄波说。

临床研究结果显示，约30%患者影像学显示胆道梗阻发生变化，约50%患者首次疗程黄疸症状减轻、肝功能好转，排便颜色可由陶土色转为黄色，大部分患者饮食状况、生活质量均得以改善。在安全性方面，患者血常规、肝肾功能均无明显变化，无腹痛、恶心、呕吐等其他不适症状，安全性表现良好。

实为一种免疫疗法

“尽管胆管癌细胞几乎对所有化疗药物以及放疗均不敏感，但在上述临床试验中，所含化疔药物仅作为临床常规用药剂量几百分之一的载药囊泡却能达到较好临床治疗效果。”黄波说。

其背后的机理是什么呢？

黄波团队研究发现，载药囊泡能够使胆管癌细胞像吹气球一样，不断胀大直至爆裂，此为一种炎症性细胞死亡形式，称为细胞焦亡，其导致细胞内容物全部释放进而引发强烈的炎症反应。

“胆管癌细胞高表达一种细胞打孔蛋白GSDME的前体，载药囊泡能够将GSDME从前体状态转化为具有活性形式的癌细胞，使它们能够为载药囊泡所接触，被杀灭即所谓的焦亡。胆管癌细胞的焦亡，则进一步刺激中性粒细胞，使得后

一、中国医学科学院基础医学研究所副研究员刘玉英告诉《中国科学报》。

不过，胆管癌组织坚硬致密，胆管癌细胞四周均由一层致密的网状结构成分(医学上称为细胞外基质)包裹着。载药囊泡是如何克服网状结构的阻碍，从而接触到癌细胞，进而杀伤它们的？

令人意想不到的是，其背后的机理却是免疫。

黄波告诉记者，载药囊泡治疗其实是一种免疫疗法，但与当前的PD-1抗体、CAR-T细胞(均是利用T细胞杀伤肿瘤细胞)免疫疗法不同，载药囊泡利用中性粒细胞达到抗肿瘤免疫治疗的效果。

人体内数量最庞大的免疫细胞就是中性粒细胞，其在血液中循环流动，寿命仅为7~9个小时。正常机体每天死亡的中性粒细胞在10亿数量级以上，一旦有病原体入侵，成千上万的中性粒细胞会聚集到感染部位，将病原体清除，同时又不可避免地对周围的细胞外基质成分产生破坏。

该团队研究发现，载药囊泡到达胆管癌瘤体上方的胆管腔时，大量的中性粒细胞被募集，进而对胆管癌细胞周围的基质进行破坏，裸露出一个一个的癌细胞，使它们能够为载药囊泡所接触，被杀灭即所谓的焦亡。胆管癌细胞的焦亡，则进一步刺激中性粒细胞，使得后

者也对癌细胞进行攻击，此即为免疫细胞杀伤肿瘤细胞。

那么，载药囊泡又是如何招募中性粒细胞的？黄波团队证实了两条途径：首先载药囊泡包含UDPG(尿苷二磷酸葡萄糖)，其次载药囊泡含有补体C5(一种血清蛋白质)，两者均能够直接趋化中性粒细胞。

另外，胆管癌细胞焦亡时所释放的致炎因子，亦能有效吸引中性粒细胞。这样通过多种途径招募的中性粒细胞均能实现对胆管癌细胞的二次杀伤。

“正是由于载药囊泡独特的作用机制，既有化疔药物的部分作用，又有生物载体的特性，加之动员机体免疫大军中性粒细胞，并巧妙利用胆管癌部位极为狭小的空间，最终对梗阻型胆管癌有不同寻常的疗效。”刘玉英说。

期待能够造福患者

“载药囊泡治疗胆管癌技术已展现良好的安全性和有效性，这项原创的新技术，让胆管癌腔道腔内治疗实现了‘0’到‘1’的突破，随着后续样本量的扩大和方案的逐步优化升级，未来有望成为胆管癌治疗方案，改变当前胆管癌缺乏有效治疗手段的临床格局。”该论文主要研究者之一王西墨做出了上述评价。

并且，载药囊泡治疗技术作为一项自主创新的技术，此前已在恶性胸腔积液、恶性腹水、梗阻性食道癌等领域逐步开展临床研究，其对恶性积液的治疗机理，同样涉及中性粒细胞。

据黄波介绍，载药囊泡经引流管注射进入癌性胸腹水后，能够快速、有效清除积液中的癌性细胞。但癌性胸腹水又是如何快速消退的呢？其诀窍还是中性粒细胞。载药囊泡促使中性粒细胞释放一种DNA—组蛋白黏性复合体，该复合体如同贴膏药一样，黏附于受损的血管壁，从而有效抑制液体从血管中漏出。《癌症免疫学研究》近日将会刊发此项成果。

“载药囊泡技术安全、高效杀肿瘤的机制已被阐明，其科学性、前沿性和创新性获得了国际学术界认可。”黄波希望该技术在今后能有更大突破，早日服务于临床，造福患者。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41551-020-0583-0>

<https://doi.org/10.1038/ncomms2282>

<https://doi.org/10.1038/cr.2016.53>

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.02.025>

||新知

海藻共附生微生物药用天然产物研究获进展

本报讯(记者朱汉斌 通讯员

诸晗宁)近日，记者从中国科学院南海海洋研究所获悉，该所热带海洋生物资源与生态重点实验室和广东省海洋生物重点实验室的科研人员，对我国南海永兴岛附近低潮带珊瑚礁来源的腔室藻进行了多年的共附生微生物代谢产物研究，并在新颖天然产物和药物先导物发现方面取得重要进展。

礁栖海藻是珊瑚礁生物群落的重要组成部分。海藻共附生微生物与宿主相互依存，通过产生活性代谢产物构建化学防御体系，帮助宿主抵抗捕食者和致病微生物，维护珊瑚礁生态系统平衡。这些微生物代谢产物往往结构新颖、活性独特，是新型药物先导化合物的宝贵来源。

研究人员从拟盘多毛孢菌SCSIO41403中分离鉴定26个次生代谢产物，其中新化合物17个，包括具有COX-2抑制活性的二苯甲酮类新化合物和7个烯炔对苯二酚类新化合物。

活性筛选发现新颖的烯炔对苯二酚糖苷pestalotioloquinoside C对肝X受体α具有较好的激活作用，在高胆固醇血症、动脉粥样硬化等代谢类疾病中具有潜在药用价值。

南海海洋研究所刘永宏、周雪峰团队通过活性筛选和化学排查策略，从腔室藻共附生真菌中筛选出4株具有潜在化学防御功能的活性菌株。对其中赭曲霉Jcm1F17进行优化和放大发酵，在先前发现罕见硝基苯酯倍半萜化合物基础上，进一步挖掘获得硝基苯酯倍半萜衍生物和足量药物先导化合物。他们与南方医科大学合作，通过体内外模型筛选发现其中NS4可显著抑制RANKL诱导的破骨细胞生成以及骨吸收功能，并阐明作用机制，揭示其在治疗骨质疏松和骨破坏疾病中的药用价值。相关研究在线发表于《英国药理学杂志》。

研究人员从旋孢腔菌SCSIO41401无海盐发酵物中分离发现多个抗肾癌活性的新颖艾

里莫芬烷型倍半萜。在含海盐培养基中，该菌新产生4个螺环γ内酰胺类化合物，他们与南方医科大学合作筛选发现新化合物螺圆孢素X对包括耐药株在内的多株甲型流感病毒具有显著抑制活性。机制研究表明，螺圆孢素X作用于病毒感染早期，作用靶标为不易耐药的RNA聚合酶PB2-cap结合域。该研究发表于《天然产物杂志》。

研究人员在LC-MS导向下，从青霉菌SCSIO41402发酵物中快速定向分离获得两个骨桥新颖的sorbicillinoid类化合物，其中sorbicillifuran B为自然界首例枯草芽孢杆菌骨架，具有抑制HL-60多细胞增殖活性。

研究人员从拟盘多毛孢菌SCSIO41403中分离鉴定26个次生代谢产物，其中新化合物17个，包括具有COX-2抑制活性的二苯甲酮类新化合物和7个烯炔对苯二酚类新化合物。活性筛选发现新颖的烯炔对苯二酚糖苷pestalotioloquinoside C对肝X受体α具有较好的激活作用，在高胆固醇血症、动脉粥样硬化等代谢类疾病中具有潜在药用价值。

据悉，该研究为礁栖海藻化学防御物质和珊瑚礁生态系统中化学功能物质的认知增加了新的维度，为海洋生物资源的深度开发利用和海洋创新药物研发奠定基础。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1111/bph.15179>
<https://doi.org/10.1021/acs.jn.atprod.0c00050>

磷脂表面分子手性精确调控淀粉样蛋白纤维化

本报讯(记者刘万生 通讯员

王雪)近日，中科院大连化物所研究员卿光焱团队和研究员李国辉团队合作，设计和制备了一对手性氨基酸修饰的磷脂分子，并构筑了手性磷脂表面，实现了对β-淀粉样蛋白(Aβ)纤维化过程的精确调控。相关成果发表在《化学科学》上。

阿尔茨海默病(AD)是痴呆症最常见的形式，也是全球公共卫生挑战之一，目前AD发病机理尚不清楚。研究表明，细胞膜在AD的发生和发展过程中(尤其是Aβ的聚集和沉积)中起着至关重要的作用。因此，研究细胞膜对Aβ聚集的影响是十分必要的。以往的研究已经报道了磷脂膜的组成、亲疏水性、电荷、曲率、脂筏等对淀粉样蛋白形成的影响。

李国辉团队通过详细分子动力学模拟，清晰揭示了Aβ(1~40)的成核和伸长过程。这两种手性脂质不仅具有良好生物相容性，而且在挽救淀粉样纤维化诱导的细胞毒性方面具有明显的手性差异性，其中D-脂质体使得神经细胞存活率更高。

李国辉团队通过详细分子动力学模拟，清晰揭示了Aβ(1~40)与手性磷脂膜的结合位点、结合方式以及驱动力。该研究将以往基于人造手性表面的研究，扩展到真实的手性磷脂表面，为从手性生物界面的角度理解淀粉样变性的关键过程提供了更深入、更真实的视角。

同时，鉴于脂质体优异的生物相容性，脂质体与非天然D-氨基酸的结合作为淀粉样蛋白抑制剂，在AD早期预防和治疗中具有很好的应用前景，为脂质体类抑制剂的发展提供了一个方向。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1039/D0SC02212H>

||医讯

中国生物公司与山西省共同开展疫苗研究开发

本报讯(记者程春生)日前，

山西省与中国生物技术股份有限公司(以下简称中国生物公司)签署合作协议，双方将共建疫苗联合研究开发中心和疫苗临床研究基地。

据了解，双方拟在人用疫苗及其他产品的接种、使用、临床效果评价、流行病学调查、不良反应监测，以及新发突发传染病防控、临床研究行业指南制定等方面发挥各自优势，不断推进新

还等什么，赶紧运动吧！

《柳叶刀·全球健康》刊文称，充分运动每年至少避免390万人早亡

■本报见习记者 田瑞颖

“东”有华佗“动以祛病”，“西”有希波克拉底“运动是人类最好的医生”。但现实中，却总有很多人以各种理由“远离”运动。

据世界卫生组织(WHO)公布的数据，2016年，全球超过1/4的成年人(约14亿人)缺乏运动。而据《健康中国2020》战略研究报告显示，我国18岁及以上居民中从不锻炼的人数比例竟高达83.8%。

众多研究表明缺乏运动与增加死亡风险相关。WHO2017年发表媒体通报表示：“运动不足是目前全球第四大死亡风险因素；与运动充足者相比，运动不足者死亡风险增加20%至30%。”

近日，英国剑桥大学博士Tessa Strain团队转变角度，从运动降低过早死亡风险的正面角度研究发现，全球范围内，充分运动每年至少让390万40岁~74岁的人因运动避免了过早死亡。该研究成果发表于《柳叶刀·全球健康》。

全球性的公共卫生问题

Strain团队表示：“很多研究指出不健康的生活方式会引起疾病和死亡负担，但鲜有围绕健康生活方式避免疾病和死亡负担的正面研究。这是首次在全球范围内评估运动量对预防过早死亡影响的正面研究。”

研究团队收集了WHO2016年发布的全球168个国家在2001年~2016年间体育活动患病率和全因死亡率的数据。为避免新生儿并发症及老年疾病死亡对研究结果的影响，研究人员将受试者的年龄限定在40岁~74岁。他们认为，这是最有能力运动且不易引发过早死亡的年龄段。

研究人员以WHO推荐的“每周至少进行150分钟中等强度有氧运动，或75分钟高强度运动，或同等强度的运动组合”作为研究“运动”的定义标准。

为了解运动量与降低过早死亡风险之间的关系，研究人员使用了“人群预防分数”(PFP)的概念。因为PFP能反映受试人群中因运动所预防的死亡比例。

研究结果显示：保守而言，在全球范围内，运动预防了15%的过早死亡，男性运动预防分数(16%)高于女性(14.1%)。也就是说，运动每年至少使390万人避免过早死亡，其中获益女性达150万人，男性达250万人。

Strain团队还发现，不同收入水平地区的运动预防分数也不同。非洲的运动预防分数最高，为16.6%，美洲最低，为13.1%。“低收入国家的运动预防分数(17.9%)高于高收入国家(14.1%)。而在我国，运动预防了18.3%的过早死亡。也就是说，每年101.65万40岁到74岁的人因运动避免了过早死亡。

研究团队还发现，不同收入水平地区的运动预防分数也不同。非洲的运动预防分数最高，为16.6%，美洲最低，为13.1%。“低收入国家的运动预防分数(17.9%)高于高收入国家(14.1%)。而在我国，运动预防了18.3%的过早死亡。也就是说，每年101.65万40岁到74岁的人因运动避免了过早死亡。

运动有益，但是应该如何运动呢？2018年，美国卫生与公众服务部发布第二版运动指南(以下简称指南)强调：

成年人每周至少进行150分钟的中强度有氧运动或75分钟的高强度有氧运动，或者二者的组合量；同时，还应进行每周两次以上的健身运动。

研究团队发现：随着年龄增长，符合指南推荐的运动受试者比例下降，且多为年轻、男性、未婚、不吸烟、体重指数健康和患慢性病较少的人。

“满足指南推荐的运动量不仅能降低全因死亡风险，还可以降低心血管疾病、流感染和肺炎、慢性下呼吸道感染、肾炎等疾病的风险。”Strain团队发现有氧运动和健身训练都达到指南建议标准，对特定疾病死亡风险降低的影响更为显著。

但是对于肾炎、肾病综合征等肾病，仅有氧运动达标对死亡风险的降低率(52%)略高于其他两组人群[仅健身训练达标人群(29%)与有氧运动和健身训练都达标人群(48%)]。

“此研究在国际合作基础上，利用美



国全国健康数据库中48万人群，采用队列研究设计，随访时间长，结果外推性好，检验因果关系能力强。”席波