

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

胆管癌是临床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,他们将化疗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,用于治疗癌性胸水和癌性腹水,结果均显示该技术安全有效,特别是对癌性胸水,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型胆管癌的想法,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,所含化疗药物仅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 GS-DME 从前体状态转化为具有活性形式的打孔蛋白分子,进而在胆管癌细胞表面打孔,引发细胞焦亡。”该论文通讯作者之

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,胆管癌瘤组织坚硬致密,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,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础进行破坏,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,既有化疗药物的部分作用,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,让胆管癌胆道腔内治疗实现了‘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,载药囊泡肿瘤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、高效杀伤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药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节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,帮助宿主海藻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。

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重策略,从腔节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 Jcma1F17 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,通过体外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》。

研究人员从旋胞腔菌 SC-SIO41401 无盐盐发酵物中分离发现多个抗胃癌活性的新颖艾

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菌素 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,螺圆孢菌素 X 作用于病毒感染早期,作用靶标为不易产生耐药的 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 SC-SIO41402 发酵物中快速定向分离获得两个骨架新颖的 sorbicillinoid 类化合物,其中 sorbicillifuran B 为自然界首例赭毒素拼合骨架,具有抑制 HL-60 细胞增殖活性。

研究人员从拟盘