

“神药”地位再添新证

《柳叶刀》:高危人群服用阿司匹林可降低结直肠癌风险

■本报记者 张楠

法国导演吕克·贝松说:电影不是济世良药,只是一片阿司匹林。但事实上,阿司匹林早已被称作“神药”——它在临床上对多种病症都有着不凡表现,全球每年大约消耗掉1500亿片阿司匹林。

自从1897年被合成出来后,阿司匹林的用处越来越多,从最初的解热镇痛消炎,到抗血栓、预防心血管疾病。至今,人们还在不断发现它的新功能。

《柳叶刀》近期在线发表的一篇研究文章,为阿司匹林的抗癌潜能再添新证。研究显示,在有遗传倾向的高危人群中,服用阿司匹林可将结直肠癌风险减半,而且这种预防效果可维持10~20年。

至此,阿司匹林“神药”地位再添“实锤”。

新研究随访期长

文章显示:每天服用600 mg阿司匹林,持续两年,可显著降低林奇综合征患者患结直肠癌的风险,并且这种保护作用至少能够持续20年。

该成果来自一项名为CAPP2(预防息肉肉协同行动2)的国际多中心试验,以林奇综合征患者为研究对象。

林奇综合征曾被称为遗传性非息肉病性结直肠癌,很明显,这种疾病和结直肠癌风险密切相关。患者携带的MLH1、MSH2、MSH6、PMS2等基因突变,会导致DNA错配修复缺陷。虽然在全部结直肠癌病例中,与林奇综合征相关的比例只有约3%~5%,但70%~90%的林奇综合征患者会患上结直肠癌。

“林奇综合征患者带来的数据具有统计意义。”研究负责人、英国纽卡斯尔大学教授约翰·伯恩介绍,在1999年~2005年间,研究团队在全球16个国家和地区纳入了861名平均45岁的林奇综合征患者。

“这项研究对受试者癌症结局的随访超过10年,而对英语、芬兰语和威尔士语地区的随访长达20年,使这项成果更有价值。”首都医科大学附属北京安贞医院药事部副主任药师石秀锦告诉《中国科学报》。

随访期间,阿司匹林组有9%患上了结直肠癌,安慰剂组为13%。与安慰剂组相比,阿司匹林组结直肠癌风险降低35%。考虑到林奇综合



征患者往往会在同时出现多个原发灶,进一步统计数据显示,出现结直肠癌原发灶的风险降低42%。

研究团队认为,阿司匹林对癌症的预防作用需要多年后才能显现出来,同时具有强大的遗留效应。这项试验中,在患者开始服用阿司匹林的第五年,两组间的癌症发病率差异才开始变得明显,随着时间的推移,这种差异的统计学效力也越来越强。

“神药”出身柳树

作为医药史上三大经典药物之一,这种不起眼的白色小药片“出身”柳树。

1758年的英国,疟疾肆虐。一位牧师在咀嚼柳树皮时发觉,其味道与对抗疟疾的特效药金鸡纳树皮几乎完全一样。

尽管后来的医学研究证明,柳树皮中的有效物质只能起到退烧等缓解疟疾症状的作用,并不能真正杀死疟原虫,但正是这里里程碑式的

咀嚼,才有了其后提炼、分离得到的水杨酸。进而,德国医药巨头拜耳公司才有可能制成乙酰水杨酸,也就是人们今天熟知的阿司匹林。

随着在临床上的不断应用,医学界逐渐发现,阿司匹林还可以治疗风湿痛,预防心血管疾病,降低心肌梗死和中风的发病风险,甚至对静脉曲张、肺癌、肺癌、乳腺癌、白内障、偏头痛、不孕症、疱疹、阿尔茨海默氏症均有防治作用。

其中,阿司匹林最为常见的一种功效就是镇痛,尤其对慢性钝痛效果明显。

研究人员表示,其镇痛机制在于,细胞膜破裂产生的“伤口”会释放出花生四烯酸,后者在一定条件下将转变为前列腺素,而前列腺素能使肌体对各种刺激产生的疼痛更敏感。阿司匹林通过阻止花生四烯酸向前列腺素的转变,从而干扰了疼痛的“升级”。这一发现对镇痛研究和镇痛药的开发具有历史意义。

其实,早在1988年,澳大利亚墨尔本大学的研究人员就揭示了阿司匹林对结直肠癌患者

的保护作用,随后越来越多的研究人员开始探索阿司匹林的癌症预防特性。

适用人群、剂量须严格把控

尽管阿司匹林功能强大,但首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科主任药师袁锁中在接受《中国科学报》采访时的第一句和强调最多的就是:“阿司匹林用处太多,不同的用处剂量不同。一定要仔细遵医嘱!”

业内有玩笑称,如果阿司匹林再晚一点发现,可能也就不会有它的横空出世:作用太多,不可能为其每一个适应症去做临床试验,从而顺利通过药审。

事实上,由于有很强的出血风险及其他不良反应,其用药剂量和适用人群有很多限制条件。

在CAPP2成果的评论文章中,美国哈佛医学院教授马修·尤尔格伦和安德鲁·陈认为,该成果可能也反映了老年人群在生物学效应上有所不同,反之,成年早期可能有一个预防用药的最佳窗口,短期服用阿司匹林就能最大程度提高获益,降低风险。

因为在著名的ASPREE(阿司匹林减少老年人事件)试验中,70岁及以上的老年人群每天服用100 mg低剂量阿司匹林,在4.7年随访期间出血事件明显更多,而且尽管对新发癌症无影响,但阿司匹林组癌症死亡率更高。而在CAPP2试验中,患者整体更年轻,出血或其他严重不良事件都很少见,同时与安慰剂组相比,相关风险没有增加。

考虑到高剂量阿司匹林可能会增加出血和胃溃疡风险,CAPP3试验开展了一项评估每天100 mg、300 mg和600 mg等3种不同剂量药物的防癌效果研究。

此外,石秀锦认为,阿司匹林对于林奇综合征患者以外的结直肠癌预防效果也有待研究。

并且,林奇综合征还与子宫、卵巢、膀胱、输尿管、胆道等多个部位的癌症有关。而在CAPP2试验中,有36人在随访期间发生了林奇综合征相关的其他癌症,阿司匹林与安慰剂的差异不显著。因此,石秀锦建议,应研究将阿司匹林作为结直肠癌靶向药物开发的可能性。

相关论文信息:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30366-4)

药效如何? 菌群更有“发言权”

■本报见习记者 田瑞麟

当患者服用抗生素后,肠道菌群通常都会发生变化,进而影响药物对人体的效果。近日,美国普林斯顿大学的研究人员开发出一种系统评估肠道菌群转化或代谢口服药物的方法,打开了人们对同种药物有不同反应的“黑箱”。相关研究发表在《细胞》杂志。

“闷声干大事”的肠道菌群

普林斯顿大学的研究人员首先收集了21份匿名捐献者的粪便样本,并将每个个体的细菌种类分类。研究人员发现,这些捐献者的肠道内部都存在一个特别的菌群,部分细菌可以通过现在的实验室培养系统生长。

随后,研究人员选取了美国食品药品监督管理局批准的575种药物,通过生化和分析化学相结合的方法观察这些药物与培养的细菌发生的代谢反应。

研究发现,有57例肠道菌群可以改变经过有效分析的438种药物,其中有80%是之前研究中未曾发现的。

该研究的共同第一作者、普林斯顿大学分子生物学博士生Bahar Javdan表示,“每个人的肠道菌群都是独特的。我们观察到三类主要药物,分别是所有微生物都能代谢的药物、被某些微生物代谢的药物以及不受任何微生物代谢影响的药物。”

研究结果显示,肠道菌群对口服药物的不利改变可以有两种:一是把药物转化成不活跃的状态,降低药物的疗效,二是把药物转化成有毒的形式,从而有可能引起副作用。

从“单一”走向“整体”

过去,人们常常忽略肠道菌群对药物的作用,认为后者进入肠道后就会直接被吸收,不与肠道菌群发生作用。近年来,研究人员越来越关注肠道菌群与药物之间的“交流”作用。

“药物进入身体后的生物学过程分为直接过程和间接过程,主要存在三种形式,一是肠道菌群直接参与药物成分的代谢,二是肠道菌群改变机体状态之后间接影响药物成分在体内的作用过程,三是药物促发肠道菌群产生出别的物质作用于机体。”南京医科大学第二附属医院药病中心主任张发明告诉《中国科学报》,“一般来说,好的菌群干好事,坏的菌群干坏事。”

实际上,耶鲁大学和瑞士苏黎世联邦理工学院的-一个研究小组去年也开展了针对肠道微生物影响药物效果的实验。

不同的是,这项研究是观察不同菌株分别与271种临床药物的作用情况,检验了单一-种类的肠道细菌是如何代谢口服药物的。

而最新的研究是观察整个肠道菌群与药物之

间的作用机制,新的框架可以同时评估一个人的整个肠道微生态。“这是一个医学与生物学相互作用的案例,这些菌群中的细菌相互影响着关联谱。如果不是在一个菌群中进行研究,我们永远观察不到这一点。”该报告的共同第一作者、普林斯顿大学Lewis-Sigler整合基因组学研究所研究生Jaime Lopez说。

张发明认为,这两种不同形式的研究“各有优点。研究单一细菌与药物的相互作用便于工业生产,但这意味着研究方式可能又回到了上个世纪微生物研究的‘老路’——研究单一微生物”。

不过,张发明也强调,单一细菌培养相对简单,而同时模拟培养多种细菌和微生物则相对较难。从单一的认知走向对群体的认知,可以更好得到整体价值。“所以说,把对单一细菌的实验认知应用到人体未必是正确的,因为人体的环境太复杂了。”

研究人员在报告中指出:“只有在混合菌群而非单独分离的实验中,才能鉴定出作用于同一药物的微生物组员的最终结果,否则除非测试所有成对和更高阶排列。”

但是,这并不代表对单一菌株的研究是无用的。张发明认为,“移植菌群的疗效大于服用单一菌株,研究单一菌株则更容易讲清楚道理。”

对于这两种实验方式,普林斯顿大学的研究人员评价道:“我们认为这两种方法是互补的,在针对这些经过优化的、特征明确的菌群选择药物的同时,提供了药物代谢的个性化视图。两种方法相结合,将成为科学界进一步研究新发现的药物与微生物相互作用的机理细节和药物后果的宝贵资源。”

“革命性”的创新

无论是对单一细菌还是菌群的研究,最终都将落地到实际应用,为开发针对个人肠道菌群药效更好的个性化药物提供参考。

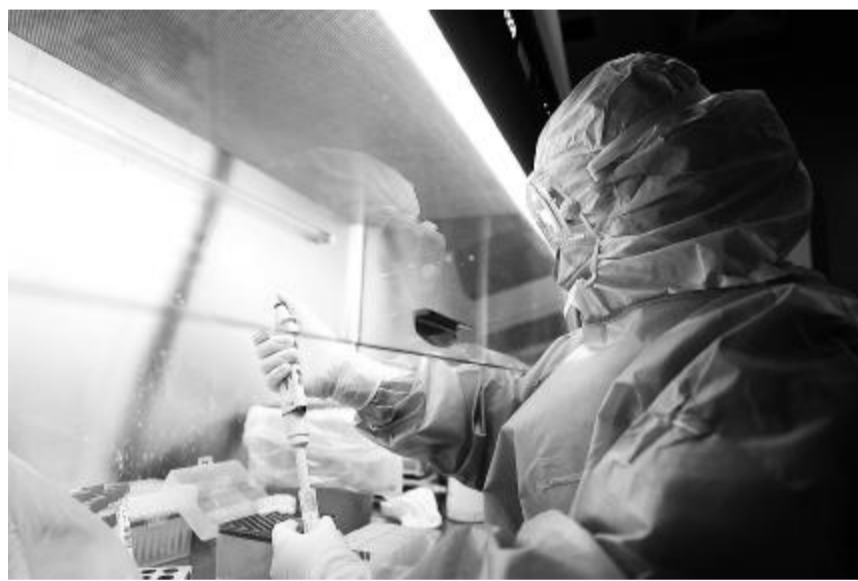
研究人员表示,基于微生物的药物代谢研究可以通过小鼠模型得到展示,这是适应人类药物开发方法的第一步。

据了解,这种框架对于发现新药非常重要,还可以在临床试验期间帮助更好地分析测试药物的毒性和功效。

“无论是传统化学药物,还是风头强劲的生物制药,都已开始重视靶向肠道菌群的研究和开发,未来一定会有很多重要发现。”张发明表示,近年来,粪菌移植作为重建肠道菌群、促进药物疗效和减少药物损伤的高效方式备受关注,“相信这个领域的发现和也将是革命性的”。

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

直击·新冠肺炎



北京天坛医院距离新发地市场仅3.5公里,是该市场周边唯一一家三甲综合医院。近期随着大量发热患者、有新发地市场接触史的患者短时间内涌入,确诊患者数量不断攀升……为此,北京天坛医院两个PCR实验室全速运转,准确筛查出多名新冠肺炎患者。图为该院医务人员正在进行标本检测。卢国强、岳朴摄

钙和白蛋白有助防止新冠肺炎患者转为重症

本报讯 美国梅奥医学中心研究人员7月1日在《胃肠病学》杂志发表的一项研究表明,如果患者在患病早期保持血液中较高的钙和白蛋白水平,可能有助于防止新冠肺炎(COVID-19)患者发展为重症或死亡。

论文作者、亚利桑那州梅奥医学中心胃肠科医生Vijay Singh表示,COVID-19患者临床特征和尸检结果与因其他疾病引起不饱和脂肪酸释放、造成器官衰竭而死亡的患者,非常相似。

新冠病毒受体在脂肪细胞和胰腺细胞上,而这些细胞会分泌酶来分解脂肪。Singh解释道:“在这种情况下,脂肪分解过程产生的不饱和脂肪酸会消耗掉血清钙和白蛋白,剩下的不饱和脂肪酸则损害重要器官,最终导致患者死亡。”

研究人员表示,在感染COVID-19后尽早为患者补充血清钙和白蛋白,并在患病期间继续保持其正常水平,可能有助于结合和中和不饱和脂肪酸,防止

器官衰竭,同时让患者有时间对抗和清除感染。

Singh表示,碳酸钙可以帮助维持正常的血清钙水平,它是很容易买到的非处方药物,而白蛋白通常在医院经静脉注射到体内,价格与普通抗生素大致相当。

“可以看出摄入饱和脂肪对人们具有保护作用。”Singh说,一定要在感染COVID-19的早期补充钙和白蛋白,这可能有助于预防不饱和脂肪酸引起的损伤,并且几项临床试验结果表明,较晚补充钙和白蛋白不再有效。(沈春蕾)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.057>

“大多数消化道癌症在早期并无明显症状,很容易被患者忽视,最终发展成晚期。但从既往的临床经验看,通过对消化道癌症的早筛查、早诊断、早治疗,患者的5年生存率可超过90%。”近日,在第七届301论健暨第九届全国体检中心主任高峰论坛上,中国工程院院士李兆申表示,提高消化道癌症生存率、提升患者的生存质量,关键在于早筛查、早诊断、早治疗。

国家癌症中心发布的最新一期全国癌症统计数据显示,肺癌高居我国癌症发病与死亡人数之首,消化道癌(主要为结直肠癌、胃癌)占据“半壁江山”。

“各地体检机构应规范地、有针对性地开展癌症早筛工作,逐步建立符合中国国情的体检人群早筛防控策略,减轻国家晚期癌症的沉重医疗负担。”解放军总医院第二医学中心健康管理研究院主任曾强表示,癌症早筛关口前移,需要充分发挥临床与居家两个场景的优势。

结直肠癌早筛的“优势”

结直肠癌一直被认为是最适合进行早筛的癌症。“因为从肠上皮一个小小的增生到出现息肉,再发展成为癌症,至少需要10年的时间,给了我们相对充足的时间去发现、去治疗。”浙江大学医学院附属第二医院院长助理宋震亚表示,近年来,结直肠癌在我国常见恶性肿瘤中发病率升高较快,6年间升高34.93%,年均增长达到6.17%。其中,发病率男性高于女性,城市高于农村,东部沿海高于中西部地区。

山东第一医科大学第三附属医院院长徐忠法曾经为结直肠癌早筛算过一笔经济账:一例早期结直肠癌,只需采用内镜黏膜下剥离术(ESD)即可治疗,人均住院天数为5天,相关医疗费用在1.05万元。但如果是一例IV期结直肠癌,通常需要进行手术+化疗+靶向用药等手段治疗,人均住院天数为140天,相关医疗费用至少在30万元。

采访中,宋震亚提到一种应用多靶点粪便FIT-DNA联合检测技术,该技术综合了基因突变、甲基化和便隐血检测技术等,具有无创无痛、非侵入性、可居家操作等服务优势,在保证特异性的前提下,大幅提高灵敏度,在发现肠道息肉及进展期腺瘤方面优势显著。

新技术依从性更高

就在前不久,中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会、诺辉健康与爱康集团联合发布的《中国体检人群结直肠癌及癌前病变白皮书》提供的数据对此给予了印证。该数据基于7.5万体检报告形成,通过癌症居家早筛体检模式,利用多靶点粪便FIT-DNA联合检测技术,将肠癌高风险人群肠镜依从率提升至29.38%。相比于国家城市癌症早诊早治项目既往14%的肠镜依从率数据,提升逾1倍。

并且,多靶点粪便FIT-DNA联合检测技术在筛选结直肠癌的高危人群、提升肠镜依从率的表现上,得到多项临床研究的验证。

一项由中国健康促进基金会支持的研究项目《粪便DNA检测技术在体检人群结直肠癌筛查中的应用》显示,公立医院的体检中心使用多靶点粪便FIT-DNA联合检测技术开展肠癌筛查,肠镜依从率达到60.53%,远远高于国家癌症中心城市早诊早治项目(14%)和民营体检机构(29.38%)。

该项目共收集了国内多家体检中心的1万个受检者数据,排除其他干扰因素,最终入组人数为3906人,男女比例为1.62:1。结果显示,使用多靶点粪便FIT-DNA联合检测技术的阳性人群检出率为11.31%,其中男性高于女性,年龄越大阳性率越高。

宋震亚强调,“公立医院体检机构在结肠癌筛查项目中采用多靶点粪便FIT-DNA联合检测技术,更具有临床价值与社会意义。”

医讯

河北医大三院为百岁老人实施股骨头置换术

本报讯(记者高长安 通讯员任少辉)记者从河北医科大学第三医院获悉,该院不久前成功为一位101岁股骨头骨折患者实施了人工股骨头置换术。术后,患者已能进行坐起、床边站立、行走等康复锻炼,于6月30日出院。

该老人右股骨颈骨折,被家人送入河北医大三院时已出现肺部感染、心力衰竭、贫血等并发症。中国工程院院士、河北医大三院教授张英泽团队对老人进行全面充分评估,先给予抗感染、纠正心力衰竭、营养支持等综合治疗,待其病情得以好转后,再与家属商议进行手术。

高龄一直被视为骨折手术的“禁区”。老年人骨折后容易诱发各种并发症,导致脏器功能衰竭,手术风险较高。早在2012年,张英泽就在河北医大三院创建了全国首家老年骨科病区,除骨科医护人员外还配备内科医生和护士。该病区采用骨科、内科、麻醉科等多学科共同管理患者模式,尽早为适合手术患者完成手术,缩短术前等待时间,确保患者尽快康复。据悉,该病区年均手术量为1200余台。

居家筛查为癌症早筛提速

■本报记者 张思玮