

# 三阴性乳腺癌“寻药记”

■本报记者 张思玮

“乳腺癌作为危害女性身心健康的第一大恶性肿瘤,在我国呈逐年上升趋势。乳腺癌的疾病分型多种多样,其中三阴性乳腺癌是临床研究的难点和热点。”近日,在一场“耀你精彩,乳腺癌防治与药物科技创新”的活动中,北京大学人民医院乳腺中心主任王殊表示,乳腺癌整体生存情况较其他癌症要好,但三阴性乳腺癌预后很差。

寻找三阴性乳腺癌治疗创新药物和新的治疗方案,成为医生与患者共同的期盼。

## 最难啃的“硬骨头”

目前,临床上判定三阴性乳腺癌主要依靠病理报告,患者的雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)表达均为阴性时即可确诊。

“此型乳腺癌具有多见于年轻女性、复发率高、侵袭性高三大特征,是乳腺癌中最难啃的‘硬骨头’。”王殊告诉《中国科学报》,三阴性乳腺癌目前约占所有乳腺癌类型的10%~20.8%。据此比例估算,我国2020年新发患者数约为4万~8万。

更麻烦的是,由于三阴性乳腺癌肿瘤缺乏足够的雌激素受体及HER2受体表达,内分泌疗法或HER2靶向治疗基本无效。

目前,化疗仍然是三阴性乳腺癌的主要治疗方式。对于早期三阴性乳腺癌患者,术后以蒽环类化疗药物和紫杉醇类化疗药物为基础的辅助化疗是其标准的治疗方案。此外,最近还有研究在传统化疗基础上联合铂类、卡培他滨的辅助



每年十月是世界乳腺癌防治月,十月第三个周五(10月15日)是“粉红丝带关爱日”。图片来源:视觉中国

化疗方案,取得了一定成效。

但化疗药物疗效有限,且毒性较大,患者很难长期获益。

“对三阴性乳腺癌的有效治疗刻不容缓,在传统治疗方法效果有限的情况下,创新药物的作用越发重要,靶向药物和免疫药物已经初见端倪。”王殊说,近些年,一种被称为“生物导弹”的抗体药物偶联物ADC给三阴性乳腺癌患者带来曙光。

## ADC药物的独特效能

所谓的ADC药物是一类通过特定的连接子将靶标特异性的单克隆抗体与高杀伤性的细胞毒性药物偶联起来的靶向生物药剂,它以单抗为载体将小分子细胞毒性药物以靶向方式高效地运输至目标肿瘤细胞中。

“ADC药物就像是一种定位精确的‘生物导弹’,药物的靶向性来自其中抗体部分,毒性大部分来自其小分子细胞毒性药物部分。抗体部分与毒性药物部

分通过连接物互相连接。抗体部分与肿瘤细胞表面的靶向抗原结合后,肿瘤细胞会将ADC内吞。之后ADC药物会在溶酶体的作用下分解并释放出活性的细胞毒性药物,破坏DNA或阻止肿瘤细胞分裂,起到杀死肿瘤细胞的作用。”解放军总医院肿瘤医学部主任医师王涛说。

2000年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了首个ADC药物——Gemtuzumab bozogatamicin的上市,主要用于治疗急性髓性白血病。此后,第三代ADC药物DS-8201的问世,打开了HER2乳腺癌治疗的新格局。

“这主要得益于ADC药物在保留小分子细胞毒性药物肿瘤杀伤特性的同时,有效地降低了其脱靶带来的毒副作用。”王涛说。

## 创新药物为治疗带来曙光

值得一提的是,在ADC药物中,戈沙妥珠单抗(sacituzumabgovitecan-hziy)

日益引起国内外专家的广泛关注,其针对的靶点(在多种上皮癌中均有表达的蛋白Trop-2)。

2020年4月23日,FDA宣布批准戈沙妥珠单抗上市,用于治疗接受过至少两种系统治疗(其中至少一种为针对转移性疾病的治疗)的不可切除的局部晚期或者转移性三阴性乳腺癌。戈沙妥珠单抗成为全球首个且目前唯一一个获批的针对Trop-2靶点的ADC药物。

最近,该创新药还获得了韩国食品药品监督管理局授予的孤儿药资格认定,用于治疗至少接受过两线或以上既往治疗的局部不可切除晚期或者转移性三阴性乳腺癌(至少其中之一为转移性疾病)成年患者。

2020年10月,戈沙妥珠单抗被纳入2020版《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南》。今年5月,戈沙妥珠单抗获得中国国家药品监督管理局上市许可申请受理并被纳入优先审评品种,用于治疗接受过至少两种系统治疗(其中至少一种为针对转移性疾病的治疗)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌。今年9月,该药被美国国家综合癌症网络(NCCN)乳腺癌临床实践指南更新为晚期转移性三阴性乳腺癌二及以上治疗的首选方案之一。

云顶新耀肿瘤/免疫领域首席医学官时阳认为,戈沙妥珠单抗有望成为转移性三阴性乳腺癌患者新的治疗选择,将为三阴性乳腺癌的精准治疗带来福音。

据了解,目前海南自由贸易港博鳌乐城全球特药险已将戈沙妥珠单抗作为海外特药纳入了8月上线的2021版药品清单。该药也被纳入了2021年7月26日发布的“北京普惠健康保”。



近日,“基于视网膜影像的人工智能高危慢病筛查管控试点研究与示范应用”项目在山东第一医科大学附属青岛眼科医院正式启动。图为公众在使用人工智能设备进行检查。

山东第一医科大学附属青岛眼科医院供图

# 击败“记忆杀手”的“纳”希望

■本报记者 倪伟波

阿尔茨海默病(AD)是以认知功能下降为特征的一种常见的神经退行性疾病。作为重大公共卫生问题,它正在悄然影响着全球每一个家庭。据国际阿尔茨海默病协会近日发布的《2021年世界阿尔茨海默病报告》显示,全世界有5500多万人患有认知症,预计到2030年,这一数字将达到7800万。

遗憾的是,面对不断增长的发病人群,科学家对这种复杂疾病的病因仍所知甚少,针对该疾病的预防和治疗也收效甚微。

近日,来自天津大学和天津医科大学总医院的科研人员研发了一种可高效穿过血脑屏障的抗氧化多靶点纳米药物,为击败“记忆杀手”带来了希望。相关研究成果在线发表于《The Innovation》。

## 以大脑内氧化应激为突破

阿尔茨海默病的发病机制非常复杂,研发有效的治疗药物依然是该疾病治疗的难点。虽然目前已经有一些药物对症状治疗阿尔茨海默病,例如通过抑制乙酰胆碱水解、清除Aβ沉积或者阻止神经纤维缠结聚集,但是这些药物在改善该疾病症状上非常有限,且临床预后不佳。

因此,科研团队将目光聚焦到更深层次更基础的阿尔茨海默病发病机制。“结合近年来的研究,我们注意到氧化应激在阿尔茨海默病病程的发生发展中处于关键地位。”天津大学生命科学学院纳米生物医学研究所所长常津向《中国科学报》表示。

一方面,大脑活动对氧气的需求大,线粒体在耗氧供能过程中会产生大量活性氧自由基,而阿尔茨海默病患者脑内的线粒体功能失调会导致自由基大量积累,产生氧化应激,引起脂质过氧化和DNA损伤;而机

体自身的抗氧化酶含量会随阿尔茨海默病进展降低。另一方面,阿尔茨海默病患者脑内逐渐积累的Aβ以及失调的金属离子等病理机制都会加重氧化应激。换句话说,在早期的阿尔茨海默病患者脑内即可观察到氧化损伤标志物的出现,且随着病情加重含量逐渐升高,这表明氧化应激是阿尔茨海默病的早期事件,并随着该疾病的发展而逐渐恶化。

“氧化应激可与其他发病机制相互作用并贯穿病程始终,最终导致学习和记忆能力的下降。因此,我们选择对抗氧化应激作为突破口,进行高效抗氧化剂的开发研究。”常津说。

## 高效穿越血脑屏障

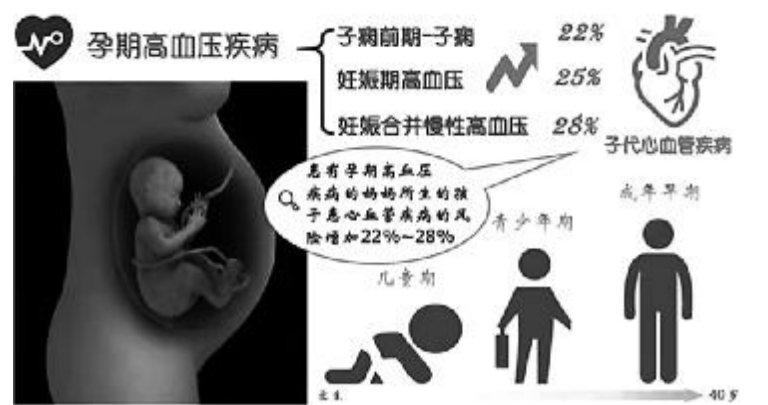
由于阿尔茨海默病发病机制比较复杂且相互影响,又涉及多种通路,单一靶点的药物治疗忽略了机制间的相互作用,强制激活或抑制某一靶点又可能会带来副作用,很难有效控制阿尔茨海默病的进展。

而抗氧化剂在对抗氧化应激的同时会对其他相关发病机制产生积极的影响,且作用效果相对温和,具有提高疗效、减轻副作用的优点。因此,抗氧化剂介导的多靶点纳米药物研发便成为科研人员的首选。

然而,“已有的抗氧化药物在对阿尔茨海默病上面临的最大难题就是,无法穿过血脑屏障进入大脑。”常津告诉记者。

血脑屏障是血液系统与脑组织之间存在的天然屏障,在保护中枢神经系统免受外界损害的同时限制了大多数药物的大脑转运,包括已有的抗氧化药物在内的几乎98%的药物分子都难以穿过血脑屏障。另外,为数不多的能入脑的药物由于缺乏靶向性,不能高效聚集在AD的脑病变部位,也就无法在病变部位达到有效作用浓度,从而导致疗效不佳。

## 新知



孕期高血压疾病可能导致子代患心血管疾病的风险增加示意图。课题组供图

复旦大学公共卫生学院教授余勇夫、秦国友课题组的一项纳入2491340人的大样本人群的队列研究表明,与未患有妊娠期高血压疾病的母亲的子代相比,患有妊娠期高血压疾病的母亲其子代患有心血管疾病的风险将增加23%。该成果近日发表于《美国公共科学图书馆—医学》。

孕期高血压疾病和子代心血管疾病健康一直是世界医学界关注的重大问题。近几十年来,心血管疾病在儿童、青少年和成年早期的人群中的发病率一直呈现上升趋势。除了传统的心血管疾病危险因素,如肥胖、缺乏运动、血脂异常等,胚胎期间的不良因素暴露也是增加心血管疾病风险的重要因素。然而,长期来关于母亲妊娠高血压和子代儿童期、青少年时期和成年早期的心血管疾病之间的关联的证据非常有限。

为此,余勇夫、秦国友课题组进行了一项基于大样本人群的队列研究,以探索母亲妊娠期高血压疾病与子代从出生到成年早期(40岁以下)早发性心血管疾病之间的关系,以及母亲的心血管疾病或糖尿病史是否会进一步增加风险,并评估了这些关联是否会因于病前期的发病时间和严重程度而发生。子病前期是妊娠期高血压疾病的一种类型,指妊娠20周以后,孕妇出现血压升高和蛋白尿、头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等症。子病是指于子病前期发展成更为严重的症状,出现抽搐或昏迷。但病因至今尚不清楚,可导致严重的母儿并发症。

研究结果表明,与未患有妊娠期高血压疾病的母亲的子代相比,除患有妊娠期高血压疾病的母亲其子代患有心血管疾病的风险增加了23%外,如果母亲患有子病前期一子病、妊娠期高血压,或妊娠合并慢性高血压,其子代发生心血管疾病的风险将分别增

加22%、25%和28%。在某些心血管疾病亚型中也观察到类似的关联,例如高血压病和心肌梗死。

同时,研究人员还发现,母亲患有妊娠期高血压疾病伴有糖尿病史或心血管疾病史的子代会分别增加56%和67%的早发性心血管疾病风险。子病前期的发病时间和严重程度也会影响子代心血管疾病风险,而母亲患有早发性子病前期所生的后代心血管疾病风险最大。

妊娠期高血压疾病会在妊娠早期开始对胎盘的发育产生不良影响,导致胎儿在缺血缺氧的环境中发育。这些异常的宫内发育环境会引起子代心血管系统结构和功能的不佳变化,从而影响子代心血管系统的发育,增加日后心血管疾病发生的风险。

余勇夫表示,对于妊娠期高血压疾病要加强管理,正确评估整体母儿情况,积极降压、预防抽搐及复发、有指征地利尿、纠正低蛋白血症。同时对孕妇和胎儿要积极检测,以预防和尽早治疗并发症,适时终止妊娠。对于子代,要加强出生后健康监测和心血管疾病危险因素评估,定期筛查。

(孙国根 黄辛) 相关论文信息: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003805>

# 孕期高血压将增加子代心血管疾病风险超23%

## 医讯

### 新技术开辟呼吸道黏膜防护新途径

本报讯 近日,天津大学医学工程与转化医学研究院研发了一种可吸入式纳米喷雾技术,对呼吸道黏膜进行免疫保护,阻断病毒通过呼吸道途径侵入机体。实验对比数据显示,这种可吸入式纳米喷雾技术和肌肉与皮下注射相比,能诱导相近的免疫球蛋白G(IgG)抗体产生,更重要的是,该技术能激活呼吸道黏膜免疫,使呼吸道黏膜具有更强的保护作用,有望为预防呼吸道病毒提供新的借鉴。

据介绍,新冠病毒主要通过呼吸道进行传播。呼吸道黏膜是防止呼吸道病毒入侵的第一道屏障,激活黏膜免疫以保护机体免受病毒感染至关重要。天津大学研发团队通过构建仿病毒纳米颗粒开发了一种新型纳米喷雾技术,该仿病毒颗粒包含的“衣壳”由可高效结合肺巨噬细

胞的表面活性脂质体组成,解决了常规呼吸道接种时,疫苗难以进入机体的缺陷,仿病毒颗粒的“核心”为免疫佐剂,“刺突”蛋白的结构完全模拟了新冠病毒的尺寸、结构和感染方式,可更加高效地激活机体的呼吸道黏膜免疫,以获得更好的抗新冠病毒感染效果。

动物实验结果表明,吸入式接种相较于肌肉注射和皮下注射可更有效地激活呼吸道黏膜免疫,使呼吸道黏膜中具有更高滴度的分泌型免疫球蛋白A(SIgA),以有效中和入侵的病毒并阻止其通过呼吸道进入机体。由于其成分清晰、简单,该技术具有较好的安全性和普适性。喷雾接种方式也更加安全舒适,易于被受试者接受。这种可吸入的纳米喷雾技术有望为预防呼吸道病毒提供新的途径。(赵晖 陈彬)

### 第十六届全国胃癌学术会议在沪举行

本报讯 日前,第十六届全国胃癌学术会议在上海以线上线下相结合的方式召开。大会以“创新、规范、合作、发展”为主题,邀请了国内外300余名胃癌领域专家进行学术报告和研讨,共有3000余名学者参会。

我国是胃癌大国,每年有50万人确诊胃癌,将近40万人死于胃癌。胃癌与遗传、环境、饮食、生活习惯等因素息息相关,虽然发病率居高不下,但令人欣慰的是,随着医学技术和健康意识的提升,早期胃癌诊断率正在不断提升。近年来,我国在胃癌研究和治疗中取得了很多进展,也为全球胃癌防治工作做出了诸多探索。大会上,包括《局部进展期

胃癌围手术期中国专家共识》《提高口服营养补充依从性临床管理实践的专家共识》《Elsevier胃癌与食管结合部癌围手术期治疗临床路径(中国版)》在内的三大专家共识同期发布,将提升我国胃癌治疗水平提供规范操作“纲领”。

据悉,大会共开设了33个主题专场,内容涵盖了胃癌的早诊、外科、内科、放疗、基础病理、影像、新药研究、护理等学科。此外,还增设了“临床前药物与研究发起的临床研究专场”“实体瘤细胞治疗论坛”等专场,增加国内外胃癌领域学界的交流,助力推动胃癌基础研究及临床治疗的转化。

(李东)

### 第五届中国医学人文大会在京召开

本报讯 近日,由中国医师协会、中国医师协会人文医学专委会、白求恩精神研究会及《中国医学人文》杂志共同主办的第五届中国医学人文大会在北京召开。此次会议采用线上线下相结合的方式,以“百年华诞同筑梦 医惠担当践初心”为主题,旨在系统总结并大力弘扬广大医务人员逆行而上、舍己救人、大爱无疆的医学人文精神;着眼长远,研究谋划“十四五”时期卫生健康发展,推进健康中国建设和医院健康可持续发展。

此次大会的主题报告有“医学为什么让人文”“敬畏生命与尊严”“向死而生 白衣无悔”“党

的旗帜与毛泽东卫生思想”“弘扬百年文化 赋能高质量发展”等。6个平行论坛包括百年名院论坛、书香医院论坛、安宁疗护与生命文化论坛、叙事医学论坛、赤脚医生精神论坛、肿瘤心理社会支持论坛。

此外,会议还发布了中国医学人文好书榜,并筹备了“百年华诞同筑梦 医惠担当践初心”——医院人文文化建设工程。同期,还召开《中国医学人文》杂志第三届编委会成立会议、《中国毕业后医学教育》杂志第二届编委会成立会议和《手术》电子杂志第一届编委会成立大会。

(冯春磊)



常津(前排右一)与PTCN课题组成员讨论实验结果。

受访者供图

因此,研发一种可高效穿过血脑屏障的抗氧化多靶点纳米药物,根据差异化的氧化应激水平调节给药策略,才有可能实现阿尔茨海默病的预防与治疗。

基于这样的思路,经过几年的艰苦探索,常津领衔的天津大学研究团队联合天津医科大学总医院研究团队终于构建了一种可高效穿过血脑屏障的抗氧化多靶点纳米药物PTCN。

## 实验验证“捷报”连连

为了验证新型纳米药物PTCN的具体效果,研究团队展开了一系列的实验。天津医科大学总医院医学影像科助理研究员窦岩告诉《中国科学报》,他们首先通过体内外实验证明了PTCN具有两大功能。一是小鼠脑微血管内皮细胞体外实验证实,转铁蛋白介导的转胞吞途径在PTCN穿过血脑屏障中起到关键作用,同时生物电镜等技术证实PTCN在大脑海马区有效富集。二是体内外特异性荧光成像证明,刚果红可引导PTCN与淀粉样蛋白聚集特异性结合,发挥普鲁士蓝纳米颗粒的抗氧化作用,有效清除活性氧。

然后,研究团队通过细胞实验证实PTCN具有较低的细胞毒性,而且PTCN预处理和后处理均能显著降低氧化应激并提高细胞存活率,发挥抗氧化应激和神

经保护作用。

在小鼠体内研究方面,研究团队根据不同病程的氧化应激水平设计梯度给药策略,针对早期和晚期分别进行预防和与治疗实验。行为学和脑磁成像结果显示,PTCN可有效改善阿尔茨海默病模型小鼠的认知障碍并抑制大脑海马区萎缩。

最后,蛋白质免疫印迹结果显示,PTCN在阿尔茨海默病治疗全程均可改善氧化应激、线粒体功能障碍和突触损伤。在早期,PTCN会显著抑制炎症并轻度抑制神经元凋亡,而在晚期,PTCN会更显著地抑制神经元凋亡。

“这是一种基于传统生物材料的新组合药物,具有良好的生物安全性。”常津指出,通过PTCN梯度给药策略能实现阿尔茨海默病的早期预防和晚期治疗,PTCN有望发展成为临床个性化药物,同时具有防治其他氧化应激相关疾病的潜力,例如帕金森氏症、缺血性脑中风、渐冻症等。

“我们目前仅从氧化应激对其他发病机制的宏观作用结果进行了评估,而对于通过何种途径调节其它机制缺乏更详尽的分子水平探究。接下来,我们将围绕氧化多靶点纳米药物在小鼠体内的代谢分布、阿尔茨海默病作用机制通路以及临床转化开展深入研究。”常津表示。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100160>