

# 血检，捕捉肿瘤的踪迹

■本报记者 袁一雪

近日，在芝加哥召开的“2016 美国临床肿瘤学会年会”发布的一项研究称，大规模基因组分析表明，利用血液检测筛查癌症、监测癌症发展演变可达到与传统组织活检同样的效果。这项技术有助医生更好地确立诊疗方案，有望成为常规活检的一种可靠替代选项。

癌症血液检测是通过分析血液中的游离肿瘤脱氧核糖核酸(ctDNA)片段，对患者进行早期筛查、诊断并监测癌症发展演变。研究人员表示，这种技术成本低、易操作，并可避免传统侵入性组织活检所带来的痛苦。在这项迄今最大规模有关癌症的基因组分析研究中，研究人员对 1.5 万名癌症患者的血液样本进行了分析，样本涉及 50 个癌症种类。

## 从血液检测诊断肿瘤

这并非第一次有人提出用血液检测癌症。早在 1977 年，研究人员就已发现癌症患者的血液循环中存在游离的癌细胞脱氧核糖核酸片段(ctDNA)。“这种 DNA 片段携带致癌的基因突变等异常特征，包括基因碱基替换、缺失、插入、重排、拷贝数异常、甲基化异常等。但直至近年才确认，外周血中游离的肿瘤细胞 DNA 片段来自于肿瘤组织中发生凋亡、坏死的肿瘤细胞以及肿瘤细胞分泌的外泌体。”苏州大学唐仲英血液学研究中心教授王建荣在接受《中国科学报》记者采访时表示。因此，ctDNA 可望用作便捷的标志物，直接通过血液检测来诊断、监测癌症的发生、发展。

不过，想要精准地捕捉血液中的 ctDNA 并非易事。“因为正常细胞的 DNA 也会进入血液循环，因此，外周血中肿瘤 ctDNA 只占外周血总 ctDNA 量的 1%以下，有的甚至不到 0.01%。”王建荣解释说，“特别是，癌症早期患者血液中肿瘤 ctDNA 的水平极其低，而且，不同类型癌症，甚至同类型癌症的不同患者血液中所含的肿瘤 ctDNA 量也不一样，因此，血液检测癌症技术上并非轻而易举。”

尽管困难重重，但随着技术手段的不断创新，医学检测环节也迎来新的阶段。目前，对于已知致癌突变位点的检测，一般采用数字聚合酶链式反应(dPCR)、珠乳扩增技术(BEAMing)、标记扩增深度测序(TAM-Seq)以及癌症个体化深度测序(CAPP-Seq)；而对于未知致癌突变位点的检测，则可采用全基因组测序、外显子测序、RNA(核糖核酸)末端平行分析法以及全基因组甲基化测序。



王建荣进一步介绍道，其中 dPCR 技术是将一个标准的聚合酶式反应分配到大量微小的反应器中，扩增结束后再通过阳性反应器的数目“数出”目标序列的拷贝数，这种方法虽然灵敏度比较高，但是“只能检测已知的突变位点，通亮低”。相比较之下，BEAMing 则结合了 dPCR 与流式技术，对肿瘤组织先进行单格测序定义肿瘤组织的基因突变，再利用 BEAMing 技术测定血样标本中肿瘤 DNA 的突变情况，比 dPCR 灵敏度更高。而 CAPP-Seq 则利用定制化的基因突变位点库作为筛选器，对样本进行靶向捕获后再进行超深度测序，其对肿瘤的 ctDNA 检测灵敏度更高，特异性更强。

“总体而言，外周血中肿瘤 ctDNA 的检测准确率取决于肿瘤类型、肿瘤发展阶段和检测手段这三个因素，即肿瘤类型不同、肿瘤发展阶段不同、肿瘤 ctDNA 检测方法不同，能达到的相应的检测准确率也不同。”王建荣表示。

## 并非是所有肿瘤的“放大镜”

尽管血液筛查癌症的方法相对简单，患者的痛苦也比较小，但是并非所有的癌症都可以

被这类方法检测出。其主要原因是目前检测低浓度 ctDNA 的技术能力所限。通常，“同一类型癌症的早、中、晚期，血液中肿瘤 ctDNA 水平是递增的，但是，不同类型癌症和同一类型癌症的不同病患间，ctDNA 的变化趋势未必相同。”王建荣进一步阐述。

所以，判断是否得了癌症以及癌症已发展到何阶段，既取决于测出的血液中肿瘤 ctDNA 相对水平的高低，也取决于采用何种检测方法，更取决于所检测的癌症类型。比如，非实体肿瘤，如血癌，在血液循环中有大量的血癌细胞 DNA 片段，因此，最容易检测其 ctDNA。但对于实体肿瘤的检测难度较大。目前只有部分癌症类型做过一定规模的检测研究。一般而言，ctDNA 含量在癌症晚期或转移性肿瘤中较高，而在早期或非转移性肿瘤中含量较低。因此，原发癌检出率较低，转移癌、复发癌检出率较高，癌症分期越高，检出率也越高。

2014 年 2 月 19 日，一篇被选为美国科学杂志子刊《科学转化医学》封面故事的研究称，肿瘤脱落血液中的某些 DNA 片段有潜力用于早期癌症非侵入性筛查，监测治疗效果，以及帮助解释某些癌症抵抗治疗的原因。同时，这些来自约翰霍普金斯大学 Kimmel 癌症中心

的研究人员还发现，在 640 例患者中，ctDNA 可检测超过 75%的晚期胰腺癌，还有卵巢癌、结直肠癌、膀胱癌、胃癌、乳腺癌、黑色素瘤、肝癌以及头颈癌。然而，在原发性脑、肾、前列腺癌和甲状腺癌的可检测率却不到 50%。此外，在 206 例转移性结直肠癌患者中，对源自 KRAS 基因突变的 ctDNA 检出率达 87.2%、检测特异性达 99.2%。而对髓母细胞瘤、转移性肾癌、前列腺癌或甲状腺癌患者血液中肿瘤 ctDNA 的检出率不到 50%，对脑胶质瘤患者的检出率更低，不到 10%。“这些研究结果表明，不同类型癌症血液检测结果可靠性不同，特别是对脑瘤的检出率很低，可能原因在于血脑屏障的存在阻碍了脑胶质瘤细胞及其 DNA 进入外周血液。”王建荣解释说。

所以，综合考虑各种因素，只有采用定量和定性两种方法结合，才能更准确地反映肿瘤的存在和严重程度。当然，利用目前的血液检测技术获得的 ctDNA 的检测结果，如果再结合肿瘤生物学其他方面的诊断结果，如免疫标记、蛋白质组学、激酶组学、肿瘤微环境等检测数据，则诊断结论更为可靠。

## 有望 2019 年实现癌症早期诊断

值得关注的是，现在的血液检测癌症的方法并非“最终形态”，由于目前技术手段的不成熟，所以有些想法尚未实现。王建荣认为，这一新的诊断检测手段还需要做显著的改进，还需要更多的临床验证，特别是通过多中心临床研究进行验证。随着检测技术的进一步发展，检测方法的进一步规范，在不久的将来可望用于肿瘤的早期诊断。所以，“基于目前的技术成熟程度，既要看到其较原有肿瘤检测技术在敏感性和特异性上的优势，又要看到目前这一技术尚不能凭其单一检测来检查所有无症状的癌症，除非检测方法有质的突破”。

近日，国际测序巨头 Illumina 公司联合比尔·盖茨、亚马逊创始人和 CEO 杰夫·贝索斯等投资人，已筹集 1 亿美元以上资金组建了专司血液检测癌症的研发企业 Grail，并聘任美国国家癌症研究所前所长理查德·克罗斯纳领衔该研发企业，确立了宏大目标，计划用三年时间，通过对成千上万人体样本的超大规模检测研究，实现对常见癌症的血液检测早期诊断。经过起步年的研发准备，Grail 计划在 2017 年进入大规模临床试验，目标是 2019 年推出通用的癌症检测方法，实现常见癌症的早期诊断。

# 3D 打印技术开启人工椎体时代

■本报记者 张思玮 通讯员 仰东萍

6 月 12 日早 8 点，北京大学第三医院骨科病房。

患者袁先生是一名恶性脊椎肿瘤，此时他正平躺在手术室接诊车上，进行术前准备。

但他并不知道，这台手术将会在中国乃至世界的医学探索之路上留下浓墨重彩的一笔——世界首个 3D 打印多节段胸腰椎植入物，将在他的脊柱上完成长达 19 厘米的大跨度支撑，以替代被彻底切除的五节椎体。

而这在以往是不可想象的。

## 前所未有的难题

患者袁先生所患为脊索瘤，恶性肿瘤长在胸椎和腰椎上，侵犯范围非常广，胸椎 10、11、12 和腰椎 1、2，共五节脊柱均受到了侵蚀。这种情况，从医学上来说，除了通过手术把肿瘤切干净外，别无他法。

这是一个罕见的疑难病例，手术本身难度不言而喻，可以切除五节脊椎的医生、医院，在世界上也寥寥无几。

“我们要使椎管内的脊髓和神经、血管等重要结构要保持完好的功能。但是，切除后，不要说功能，连可依附的椎椎结构都将不复存在。要对其结构、功能进行重建。最大的问题是将五节脊椎拿掉后，如何支撑？”患者的主刀医生、北京大学第三医院骨科主任刘忠军遇到了前所未有的难题。

目前，脊椎的固定技术大致分为“前方”和“后方”两种。后方的固定即便范围较大目前也能找到有效方式。因此医生对这个患者已经进行的一期手术时，切除了五节病变脊椎后方的结构，并采用椎弓根内固定技术在病变节段相邻上、下端的正常脊椎上拧入螺钉，将这些螺钉用金属棒连接固定便有了不错的强度，允许病人起床活动。

现在，前方的问题变成了老大难。将五节椎体完全拿掉本就需要超出常人的胆略，拿掉椎体后的大跨度支撑几乎没有现成方案。

“以往钛网填入自体或异体碎骨是作为椎体间支撑的最常用器材，填充的碎骨与相邻的骨头长到一起后，可以实现骨融合，完成稳定结构的重建。但用这种方法实现 19 厘米的大跨度支撑显然不现实，而钛网一旦移位，还可能压迫脊髓，导致患者瘫痪。况且，呈圆柱状的钛网与脊柱 S 形的生理曲线也不匹

配。”刘忠军告诉《中国科学报》记者。

## 世界首例

天无绝人之路，3D 打印技术的出现，让医生与患者都多了一个选择。

“我们可以利用金属 3D 打印技术，依照患者的解剖结构，制造出一枚与五节椎体形态与长度相仿的人工椎体。”刘忠军介绍说，将人工椎体其放到切除病变后的相邻椎体之间，能起到可靠的连接和支撑功能。

同时，利用金属 3D 打印人工椎体在结构上还可以任意设计。“我们专门设计了其与后方内固定结构之间的连接，这种前后连成一体的装置使稳定性大大增强，在力学性能上可以说是质的飞跃。有了这样的固定方式，术后很早期患者就可以下床活动。”刘忠军说。

而更特殊的优势是人工椎体被制成微孔结构，形状像海绵一样，着类似骨头中的骨小梁。“有了这种‘骨小梁’，相邻正常椎体的骨细胞可以长入其中，最终两者融为一体，从而实现骨整合。”

可喜的是，这一技术孵化的产品——3D 打印人工椎体已经获得 CFDA(国家食品药品监督总局)批准。这标志着在 3D 打印植入物领域，我国已居世界领先水平。中国制造未来将造福更多患者。

据了解，获得注册的人工椎体产品，属于直接植入人体的三类骨科植入物，为我国监管等级最高的医疗器械产品。该产品是由北京大学第三医院骨科和北京爱康宜诚医疗器材股份有限公司合作开发研制。



▲刘忠军为病人实施手术。  
▶3D 打印多节段胸腰椎植入物

其实，2015 年，该团队研制的 3D 打印人工髋关节产品就曾为我国首个获得 CFDA 注册批准的 3D 打印人体植入物。

作为研发团队负责人的刘忠军，早在 2009 年，便将 3D 打印技术引入骨科领域，经过跨学科、跨领域合作，历经多年的研制及临床观察，终于在他们手中诞生了世界首例 3D 打印人工椎体。

而目前，经 CFDA 注册批准的 3D 打印人体植入物我国仅此两项。

## 期待国产化

试想，如果没有此技术，面对这类患者时，医生也许只能如实相告：抱歉，我们现在还无法为您找到理想的治疗方式，这个手术我们还做不了。而对患者及其家庭来说，无疑是一个难以接受的悲剧。

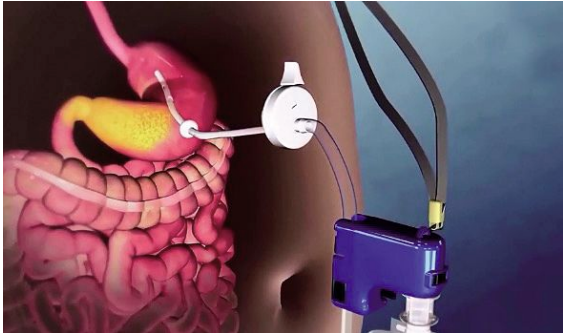
“利用 3D 打印技术按照患者的解剖结构，完成脊椎结构重建，完成内固定。装上这样一枚从形状到功能都与人体原本解剖结构相近的人工脊椎，患者最终可以挺起脊梁，像常人一样，正常工作、正常生活。”刘忠军说。

6 个多小时后，袁先生被推出手术室。由于术中出血量少，生命体征平稳，术后他未被推进 ICU，而是直接回到了普通病房。

袁先生只是众多需要救治的患者之一。刘忠军期望，更多的患者能够享受到新技术带来的福利，特别是产品国产化后也将打破国外产品对高端市场的垄断，大大降低价格，为患者节约大笔医疗支出。这对推动整个 3D 打印产业链的发展具有里程碑式意义。

## 趣味科学

# 不怕吃多，『排』出就好



为了减肥，地球人可谓想尽了办法。近期，美国食品与药物监管局批准上市一款能帮助人们在饭后排泄部分胃部食物至厕所的仪器——它主要由一根管道构成，通过简易的外科手术将其移植到胃中，管道的末端有着一个紧贴皮肤的阀门。可以形象理解为，在胃上直接装了一个排泄阀门，部分经胃消化后的食物直接排出，而不经肠道道的吸收，进而达到减肥的目的。

听起来是不是有点异想天开？但事实上，这款清胃设备已经在欧洲部分国家开售。但获准销售对象只有严重超胖人群——指的是身体质量指数(BMI 指数)超过 35kg/m² 的人群。

在正常情况下，这款设备是保持关闭状态的。但是在进食后，人们通过阀门让其与另一条管道连接起来，用于排掉三分之一部分消化的食物。超过这个数值的食物不能被排出，因为其内部管道末端被放置的位置比大部分胃部消化物更高。

这家总部在美国宾夕法尼亚的生产厂商 Aspire Bariatrics 声称：“使用者需要很彻底地咀嚼食物并且吃得慢些，以防止 6 毫米宽的管道堵塞，这本身能帮助使用者减少过度进食。”

Aspire Bariatrics 的首席执行官 Kathy Crothall 说：“你可能进食一些固体块状物。如果一个病人不认真地咀嚼食物，那么它们不能被排出体外。”

除此以外，这款叫 AspireAssist 的设备阀门拥有一个安全防护功能：病人每天只能使用三次而且最多使用 6 周。超过这一期限后，它将停止工作，并且部分零件必须要更换。

至于减肥效果，在一次共 171 人参与的试验中，使用这款设备并接受生活方式咨询辅导的参与者在一年后减掉了 14%的体重，而只接受生活方式咨询辅导的参与者只减去了 5%的体重。

这家公司声称植入这款设备的病人需要接受血液测试，用于检验电解液水平。因为当人们频繁发病时，电解液水平可能会发生错乱。

在这次试验中，使用这款设备的参与者反映了消化不良、恶心、呕吐等副作用。此外，使用这款设备还存在其他风险：在人们移除设备后，胃部与腹壁之间的永久性缝隙可能裂开。

一名位于英国绍斯波特的全科医师 David Unwin 质疑道：“我认为虽然这款设备让人们获得更强的身体控制感，但是令人担心的是像大多数当今的治疗一样，它并没有从根本上解决肥胖问题。”

众所周知，仅仅通过饮食减重并保持身材是极其困难的。据统计，64%至 95%的节食者最终恢复到原来体重水平，甚至比以前更重。目前最成功的肥胖治疗方法仍是肠胃搭桥手术，它通过重新连接肠道，减少肠道对食物的吸收。其他不常见的治疗方法包括起搏器移植、通过刺激脑胃间神经、抑制进食胃口。还有一款可胀大的气球状设备，通过移植至胃中，让人们更具饱腹感。

(北绛整理)

## 酷品

### 带熨烫功能的自动叠衣机

升级的懒人叠衣机来啦。这款名为 FoldiMate 的自动叠衣机不仅能够将衣服叠得整整齐齐，还可以在叠衣服前先用高温蒸汽进行熨烫，如果你要衣服有点香味或柔软一点，还可以添加柔顺剂和香薰。这台机器每次可以处理 10~15 件衣服，但是目前只适合正常衣物，像被单、毯子或内衣、袜子这类太大或太小的东西不适用。



### 带 LED 灯的轻薄书签

这款 LED 灯书签由日本一家工作室与东京大学德盛商业投资公司共同设计，薄膜上印有导电油墨电路，两端有薄纽扣锂电池和两颗 LED 灯，将纽扣电池扣在一起，LED 灯就会发光，方便阅读又不会影响到其他人。



### 模块化智能手表

智能模块化是指按需选择自己需要的功能进行组合，现在手表推出了智能模块化功能。这款智能手表拥有 6 个功能模块，分别是电池模块、可编程按键模块、闪光灯模块、GPS 模块、心率传感器模块，还有一个更高级的模块集成了温度、气压、湿度测量功能。

当然，需要什么模块可以自由选择。此外，它还拥有骁龙 400 处理器、512MB 内存、4GB 存储空间、400mAh 锂电池，能够支持 IP67 级别防水防尘，并且能与 Android 4.0 以上的安卓设备和 iPhone 4S 以上的 iOS 设备配对连接。



### 骨传导耳机墨镜

Zungle 不仅是一款炫酷时尚的墨镜，其眼镜腿内藏有音频接收和播放装置，通过骨传导技术不用佩戴耳机也能清晰地听到音乐，让你时刻保持激情和对环境的敏感。此外，你还可以用它接听 / 拨打电话哦。整个眼镜仅重 45g，超轻而且不易滑落。



### 户外太阳能音箱

想在野营时也有音乐陪伴，不妨考虑一下这款太阳能蓝牙音箱。它功能强大，不仅耐冲击、防尘、防水，还能在 1 米深的水中浸泡 30 分钟也丝毫没有问题，甚至可以浮在水面播放音乐。而且，它采用太阳能充电，35 分钟即可充满，还可以随时为手机等智能设备充电。



### 运动必备贴身袜

户外攀岩、徒步登山时最需要的装备之一或许就是一双抓地牢、贴脚的鞋。Skinners 是一双专业运动袜，在多种情况下可替代鞋使用。采用莫代尔材料编织，鞋底外层铺满了凹凸不平的塑料颗粒，提供强大抓地力和摩擦，最重要的是让你获得无鞋般的亲肤感，运动表现更上一层楼。



栏目主持：原鸣