

鸡尾酒递药策略助力乳腺癌治疗

■本报记者 张晶晶

乳腺癌已成为严重威胁中国女性健康的恶性肿瘤之一。中国女性乳腺癌发病率在184个国家中居第160位,死亡率居第177位,均处于全球较低水平。但由于我国人口基数庞大,女性乳腺癌发病例数和死亡例数分别占全球发病和死亡的11.2%和9.2%,在世界范围位居前列。

3月23日,国家癌症中心发布了中国女性乳腺癌的最新数据。结果显示,2014年全国女性乳腺癌新发病例约27.89万例,占女性恶性肿瘤发病的16.51%,位居女性恶性肿瘤发病第一位。

近期,中国科学院上海药物研究所药物制剂中心设计了一种鸡尾酒递药策略,为有效改善乳腺癌治疗提供了新思路。相关论文于12月6日发表在《先进材料》上。

抗癌有了新希望

T细胞、B细胞、巨噬细胞,在人体免疫系统中都担任“杀手”角色,其中T细胞称作“头号杀手”。T细胞能够分清外来的感染源、组织以及自身的癌细胞,从而将它们直接杀死;有时候也会分泌淋巴激素“叫醒”其他免疫细胞,一起“杀敌”;而且“杀敌”之后还能及时收手,不会恋战,这种能力被称为“调节/抑制免疫”。

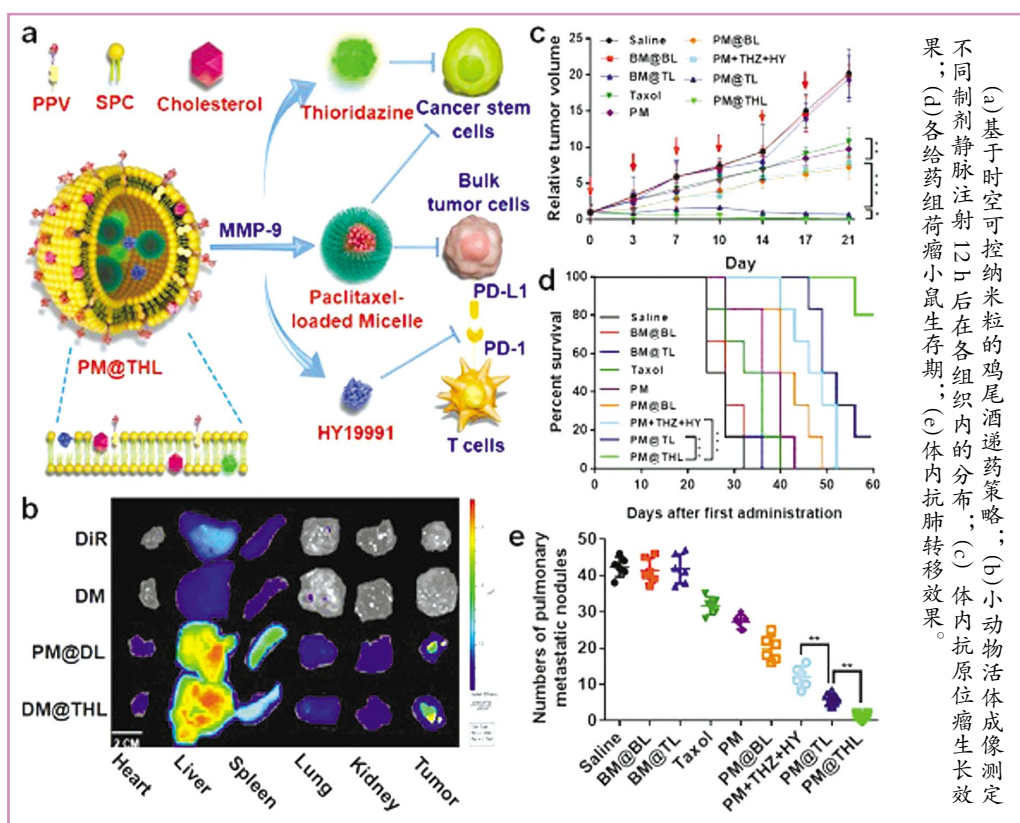
T细胞之所以能够及时收手,是因为存在一种“刹车”机制。当人体免疫系统启动,淋巴细胞充分活化后,细胞膜上会逐步表达一些特殊的“刹车”蛋白,给活化的淋巴细胞传入抑制性信号,让活化的免疫细胞逐渐静息下来,防止免疫系统过度活化造成免疫损伤。而PD-1就是T淋巴细胞膜上的一种重要“刹车”蛋白。

而“狡猾”的癌细胞则会产生一些特殊的蛋白,通过接触诱导T细胞产生各种“刹车”蛋白,其中就包括PD-1蛋白。当PD-1蛋白在淋巴细胞上提前表达,淋巴细胞就不能活化,发挥抗癌作用。

免疫学家研究发现,当用抗体把T淋巴细胞上的PD-1“刹车”阻断后,淋巴细胞就能恢复活力,重新启动杀伤肿瘤的能力。有人也因此将PD-1抗体称为癌症治疗的新希望。PD-1抗体药物自2014年上市以来,就成为国际上最受关注的抗癌药物。

“组合拳”对付癌症

结合上述成果发现,化疗与免疫治疗相结合



合逐渐成为癌症治疗的研究热点,中国科学院上海药物研究所博士研究生郎天群等在副研究员尹琦和研究员李亚平的指导下,开始探索肿瘤治疗的新策略。

“以往的化疗-免疫联合疗法往往忽略了针对肿瘤干细胞(CSC)的抑制作用。CSC对T细胞耐受,且在肿瘤组织中比例较高,传统化疗药物对CSC的靶向性差,所以此研究所设计的递药策略中兼顾了抗CSC的治疗。”尹琦说,鸡尾酒递药策略中搭载了上文提到的PD-1/PD-L1通路抑制剂,将化疗与免疫检查点阻断疗法相结合。

提到鸡尾酒治疗,很多人会联想到针对艾滋病的“鸡尾酒疗法”。该疗法由美籍华裔科学家何大一于1996年提出,是通过3种或3种以上的抗病毒药物联合使用来治疗艾滋病。这个方法的优点在于可以减少单一用药产生的抗药

性,最大限度地抑制病毒的复制,使被破坏的机体免疫功能部分甚至全部恢复,从而延缓病程进展,延长患者生命。

鸡尾酒疗法同样被应用于癌症治疗中。纳米粒子搭载不同成分的药物,像出租车一样将其送到身体各处。一旦到达肿瘤组织,不同药物会在不同位置释放,实现自己所承担的使命。这种方法安全高效,效果精准,并可实现不同药物间的协同增效作用。

此次报道的鸡尾酒递药策略也是基于这样的逻辑进行设计。尹琦解释说:“通过构建时空可控纳米粒(PM@THL),将针对普通肿瘤细胞和肿瘤干细胞的化疗与免疫检查点阻断疗法整合起来,PM@THL具有胶束-脂质体双层结构及酶敏感/酸敏感双重响应性,可有效将化疗药物紫杉醇、抗CSC药物疏利达嗪及PD-1/PD-L1小分子抑制剂HY19991搭载其

中,用于转移性乳腺癌的治疗。”

紫杉醇作为目前已发现的最优秀的天然抗癌药物,在临床上已经广泛用于乳腺癌、卵巢癌和部分头颈癌和肺癌的治疗。将紫杉醇包裹在粒径较小的胶束中,进入肿瘤细胞后在溶酶体酸性环境下释放,一方面杀伤癌细胞,另一方面诱导癌细胞释放肿瘤相关抗原,增加T细胞的浸润,而且以胶束的形式进入CSC可减少细胞对药物的外排作用。抗CSC药物疏利达嗪是一种抗精神病药物,被报道可通过拮抗CSC的多巴胺D2受体发挥CSC靶向的细胞毒作用,在肿瘤组织被释放出来,可通过自由扩散直接入胞。HY19991是PD-1/PD-L1通路的小分子抑制剂,同样在肿瘤组织的胞外空间释放,阻断T细胞的PD-1与癌细胞PD-L1的结合,恢复T细胞抗癌活性。

这种联合给药策略的好处犹如从3个不同部位攻击同一个敌人:一个人专门攻击头部,让其眩晕;一个人专门攻击腿部,让其站不稳;一个人专门攻击两边肋骨,让其疼痛难忍。相比单独打击某个部位,取性的可能性自然提高。即使某个部位的击打达不到理想状态,其他部位同样能发生作用,对整体治疗产生帮助,从而尽可能地达到消灭肿瘤,达到治愈癌症的目的。

乳腺癌治疗的新思路

进一步的实验结果显示:PM@THL粒径在100纳米左右,且不易被单核巨噬系统清除,药动学稳定性良好,递送至肿瘤组织部位时则解离为粒径为40~50纳米的胶束,有利于被肿瘤细胞摄取,同时达到时空释药目的。

如配图所示,在转移性乳腺癌小鼠模型中,PM@THL可有效增加肿瘤细胞内药物浓度,肿瘤抑制率达93.45%,肺转移抑制率达97.64%。同时,受试组小鼠的肿瘤组织中CSC比例降低,杀伤性T细胞浸润数目升高,动物生存期大幅延长,给药周期结束后再次接种肿瘤,其瘤体仍呈现持续下降趋势。

“该工作为防治乳腺癌转移与复发,进一步改善乳腺癌治疗效果提供了一种新思路。”尹琦表示,该工作要真正应用到临床上,还有很长的路要走,特别需要增强给药系统质量的可行性,目前该研究团队也正在向此迈进。

相关论文信息: DOI:10.1002/adma.201806202

药知道

边“跳舞”边传递纳米微粒

近日,美国印第安纳大学研究人员发现药物递送纳米微粒附着在目标分子的方式不同于它们相遇时的位置,就像舞蹈人员随着音乐不断改变舞姿。这项最新研究发表在不久前出版的《美国化学学会杂志》上。

研究负责人印第安纳大学布卢明顿艺术和科学学院化学系副教授于艳(音译)说:“在很多情况下,药物的有效性并不取决于它是否与细胞上目标受体结合情况,而是取决于它的结合强度。”

在这项研究之前,研究人员认为当粒子与细胞受体结合时,它们会减慢速度并陷入困境。于艳说:“但是我们也看到一些新的情况,当纳米微粒与受体结合在一起时,出现不同程度的旋转。”

这是之前从未见过的现象,因为如果纳米微粒的分子运动是以华尔兹舞蹈方式进行,那么科学家们就只能看到“一个舞者”。

为了操作这项研究,于艳和研究同事引入了“舞蹈伴侣”,这是两个纳米微粒——一个被染成绿色,一个被染成红色,它们在一起配对,形成了荧光显微镜下可见的单个成像标记物。这种“纳米探针”之后覆盖T淋巴细胞膜外层,T淋巴细胞是一种白血球细胞,它们对于人体免疫系统至关重要。

而两种不同颜色可使研究人员能够同时观察纳米微粒的“旋转运动”和“平移运动”。“我们发现纳米微粒是随机旋转和摇摆,之后采取环绕运动,最终形成有限旋转。对于这种较大范围旋转运动的观察,以及在不同时间点从一种形式过渡到另一种形式,都是全新的。”于艳说。

此外,研究人员还将这些不同运动与不同结合力度联系在一起,他们使用细胞膜对纳米微粒进行“伪装”,从而使这些纳米微粒不会像传统人工合成微粒一样被人体免疫系统作为外来物所排斥。同时,使用身体自身的细胞膜也消除了设计复杂表面结构的需要,因为纳米微粒已存在于现有细胞膜中。

于艳说:“监控伪装的T淋巴细胞上演的‘华尔兹舞蹈’,便于下一步研究工作中更好地理解药物递送纳米微粒对肿瘤细胞的靶向结合。”(刘奕洋)

相关论文信息: DOI:10.1021/acsnano.8b04880

艾滋病疫苗在动物实验激发强烈抗体反应

目前,斯克里普斯研究所最新研制一种新型候选艾滋病疫苗,它能够克服之前艾滋病疫苗的技术障碍,并在动物实验中激发强大的抗艾滋病病毒抗体反应。

这一最新艾滋病疫苗策略发表在近日出版的《科学进展》杂志上,该策略是基于艾滋病病毒包膜蛋白Env设计的,众所周知,Env是一种复杂、可变形的分子,很难在疫苗中产生,因此很难实现艾滋病疫苗的有效免疫。

然而,斯克里普斯研究所的科学家发现一种简洁、优雅的方法,可以将Env蛋白稳定在理想形状下,甚至适用于各种艾滋病病毒株。这种稳定的Env蛋白安装在类病毒颗粒上,可以模拟整个病毒。

首席研究员斯克里普斯研究所综合结构和计算生物学副教授Jiang Zhu说:“这种新方法是解决艾滋病疫苗设计长期存在问题的通用策略。”

由于Env蛋白在艾滋病病毒感染中起到至关重要的作用,而且是受感染宿主免疫系统接触最多的病毒蛋白,因此它一直是艾滋病疫苗设计工作的主要目标。该设计构思是将整个Env蛋白或者它的亚基在人体上接种,从而刺激产生Env蛋白结合抗体,希望这些抗体能够在未来接触病毒时避免艾滋病病毒感染细胞。

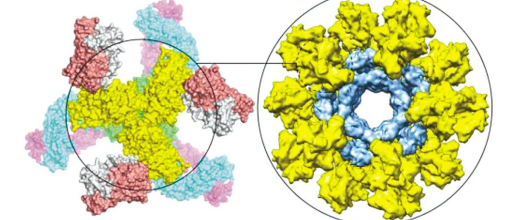
在艾滋病病毒株上,Env蛋白以3个紧密的三聚体从病毒膜上突出,这些复杂结构在感染细胞之前和之后呈现出完全不同的形状。但研究人员仍未能找到一种普遍适用性方法,将Env三聚体稳定在理想的感染前形态结构。

目前,Jiang Zhu和研究团队已经对30~40种不同艾滋病病毒株的Env蛋白进行了改造,在大多数情况下,它们都发挥了巨大的作用。

随后Jiang Zhu和同事进一步优化了疫苗策略,他们将稳定的Env三聚体(一次最多60个)与单个纳米颗粒连接起来,这些纳米颗粒模拟了整个病毒的球状结构。通过这种方式,疫苗分子虽然是人工合成的,并且缺乏病毒复制的遗传物质,但对免疫系统而言,它非常像一个真实的入侵病毒,能够刺激更强的免疫反应。

他们在实验老鼠身体上发现一个纳米颗粒等级的Env疫苗样本,仅在短短8周内形成,在实验室测试中,诱导出来的抗体成功中和了一种自然传播的艾滋病病毒株,而之前的候选疫苗通常无法抵抗这种艾滋病病毒株。(杨艳)

相关论文信息: DOI:10.1126/sciadv.aau6769



研究人员将稳定的Env三聚体与单个纳米颗粒连接起来,模拟了整个病毒的球状结构。

(本期图片除署名外均来自网络,稿费事宜请与编辑联系。E-mail:zhouban@stimes.cn)

北京航天总医院张晗:

健康管理须向精准个性化发力

■本报记者 张思玮

“体检不只是看有没有异常指标,更多地应该通过各项检查结果,对体检者的健康作出个性化、精准化的管理,尽量做到不发病、发小病、晚发病。”近日,北京航天总医院健康管理中心(以下简称中心)主任张晗在接受《中国科学报》采访时表示,每个人都应该有自己的健康档案,并由专业人士进行有效管理。

2016年,中共中央、国务院印发的《健康中国2030规划纲要》明确指出,伴随“健康中国2030”规划出台,“有病早治、无病预防”的健康理念逐渐深入人心,国民的健康意识也由“患病求医”向“健康管理”转变。

基于大健康领域持续升温,健康体检也逐渐“走俏”,越来越多的人试图通过体检来关注与监测自身健康。

不过,最近在中国企业领袖年会上,爱康集团董事长兼CEO张黎刚爆出行业“假体检”丑闻:护士假冒医生查看超声,甚至有抽了血没做检查就扔掉,直接出结果……这不禁让

人们对社会上各类体检机构的资质水平产生了质疑。

“做体检不能过分追求费用低,也不要选择千篇一律的项目,而是要根据自己健康状况,制定相应个性化的体检方案。”张晗建议,体检者应该选择综合医院或有资质、有经验的体检机构进行体检。

通常体检机构都会在基础体检项目之上,根据不同群体的需求,制定不同的检查项目,进行有针对性的检查,以发挥体检作用。目前,航天总医院健康管理中心,除了设有基础套餐,还有自选套餐包、备选项目等,并且设有普通体检区、住院体检区以及综合病房。其中,综合病房主要针对亚健康人群进行慢性疾病管理,满足高端人群的就医需求。

据介绍,仅今年1~10月,航天总医院健康管理中心通过常规体检就发现了41人罹患恶性肿瘤,为早期治疗提供了可能。

采访中,张晗特意向记者介绍了该中心在

血管健康管理方面的一些“利剑”。“我们通过血管内皮功能检测、动脉硬化检测、颈动脉超声检测、运动平板、脑血流动力学检测等手段,最大限度地预测血管性疾病发病风险,发现脑卒中、心血管事件提前预警。”

此外,该中心还与北京体育科研所专家合作,建立运动干预中心,进行检后运动干预;与广安门中医院合作,定期邀请专家提供中医咨询养生服务;还积极开展健康管理,聘请心理咨询师进行专业的报告解读,并与北京回龙观医院建立心理支持绿色通道,提供专家咨询指导及转诊服务。

“我们还为体检者采取‘三师共管’的模式进行体重管理。”张晗表示,所谓的“三师”即:医师、营养师、运动管理师。“我们还有易感基因检测项目,并提供专业的检测报告及遗传咨询服务,帮助受检者找到基因中影响健康的隐患。”

在细化慢病管理方面,该中心主要通过健康人群及慢性病高风险人群实施检测、评

估,结合体检后异常结果,进行人群分类,实现对慢性病规范管理和控制。“一旦体检发现异常结果,我们会第一时间通知体检者,并且通过绿色通道请专家会诊,明确诊断,转入相应的专科继续治疗。”张晗说。

除了日常体检工作,张晗还带领团队申请一些课题,以增加科室的科研能力。目前,该中心在研课题达13项。仅今年就新增合作参研科研课题6项,其中国家重点研发计划4项,比如《肺癌高危人群筛查一体检人群为基础的肺癌高危人群队列》《京津冀地区生活社区自然人群慢性病队列研究》《心脑血管疾病流行病学监测大数据采集、处理、分析技术及应用研究》等。

“未来,我们将在大肠癌粪便DNA无创检测、功能医学、睡眠中心建设等方面继续探索。”张晗说,随着互联网、大数据新技术在医疗领域的深耕细作,未来的健康管理会朝着科学、精准、个性、实用方向发展。

相关论文信息: DOI:10.1007/s00125-018-4769-x

新知

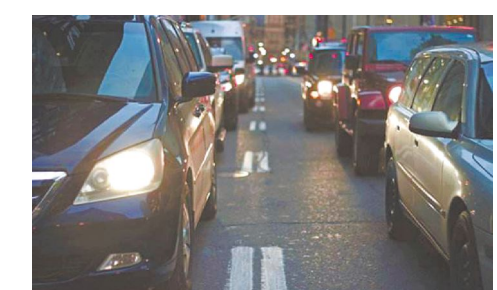
交通噪音越大越容易长胖

长期暴露在道路交通噪音环境下,可能会增加肥胖风险。这是西班牙巴塞罗那全球卫生研究中心(ISGlobal)的最新研究成果,相关论文发表在《国际环境》杂志上。

为了研究交通噪音与肥胖现象之间的关联性,研究者选取了3796名成年人,他们都参与了以人口为基础的瑞士SAPALDIA定群研究,并在2001~2011年至少接受了两次随访。该研究基于客观测量数据,例如:测试者的体重、身高、身体质量指数、腰围和腰部脂肪。这些数据连同瑞士SIRENE项目的交通噪音数据结合在一起进行分析。

报告第一作者、巴塞罗那全球卫生研究中心研究员Maria Foraster解释,暴露在最高等级交通噪音下的人群,出现肥胖风险的几率较大。“噪音等级每增加10分贝,生活在该环境的人群出现肥胖的概率将增加17%。”

研究方法和设计的选择是为了让作者从两个不同的角度分析数据。横断面分析用于研究特定时间的参与者人群,并检测更多的客观评测数据;而纵向设计可以让作者评估肥胖风险在研究期间是如何演变的,报告显示,超重与暴露在交通噪音环境有关。



Maria Foraster解释称,尽管我们的研究提供了额外的证据支持与交通相关的噪音会影响肥胖这一假设,但还需要更多的纵向研究来证实这种联系,并检查结果不一致的数据信息。

持续暴露在噪声污染环境已成为普通的公共健康问题。噪音会影响睡眠质量,改变人体荷尔蒙指数,升高血压。从长远看,这些影响可能会导致生理变化,这将解释长期暴露在与交通有关的噪音环境和心血管疾病之间的联系以及最近发现的糖尿病与肥胖症之间的联系。(杨艳)

相关论文信息: DOI:10.1016/j.envint.2018.09.057

照一照就能诊断糖尿病



据《新科学家》网站报道,研究人员已经发现一种快速检测糖尿病的方法,只需要用一种光照到一下皮肤,就能够了解测试者是否处于糖尿病或者心脏病的早期阶段。这种方法或许能够成为监测人们健康状况的一种方式。

这种方法原理是基于血液和其他体液中的葡萄糖能够自由附着在皮肤和其他组织中的诸多不同蛋白质上。荷兰格罗宁根大学的Bruce Wolfenbuttel称:“它们就像胶水一样。”这些糖化的蛋白被称为晚期糖基化终产物,简称AGE,它们会让组织变硬引发病变,比如血管壁变硬会导致人

们患上高血压。

AGE是随着年龄增长而自然发生的,但在糖尿病患者身上或者尚未确诊的早期糖尿病患者身上,AGE的积累速度会加快。目前,荷兰的Diagnostics公司已经研发出一种名为AGE雷达的小型手持设备,这种设备能够向皮肤上照射荧光并且对光线反射进行探测。

Wolfenbuttel的团队在荷兰进行了AGE测试,研究人员对大约7万名参与者进行了AGE测试,他们最初都没有糖尿病或者心脏病。4年后,AGE测试水平高的那部分参与者,患糖尿病或者心脏病的风险有所增加。“这表明这项测试能够作为这类健康问题的筛选方式,而且或许能够在超市等非医疗机构内进行。”

然而,对这种筛选持有怀疑态度的人称,在没有大规模的测试证实其实利大于弊之前,不应当采用这种测试方法。因为或许存在误诊,导致人们错误地服用药物。

相关论文信息: DOI:10.1007/s00125-018-4769-x