

脑卒中防治“短板”待补

■本报记者 李惠钰

脑卒中又称“脑中风”，是一种急性脑血管病，因其发病率高、复发率高、致残率高，成为我国的首要致死病因。有专家认为，如果不加以控制，中国第一个出现“井喷”甚至“海啸”的慢性病可能就是脑卒中。

尽管脑卒中危害巨大，但可防可治。早在2011年，原卫生部就成立了脑卒中筛查与防治工程委员会，致力于指导和推动全国脑卒中防治工作的开展；2015年，国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会又启动中国卒中中心建设，以卒中中心为牵引，建立区域的卒中救治网络，改变我国脑卒中发病后的高死亡率和致残率。

5月16至19日，2019年中国脑卒中大会在北京召开。会上，国家卫生健康委副主任、脑卒中防治工程委员会主任王贺胜在肯定我国脑卒中防治工作取得成效的同时也强调，脑卒中防治工作是健康中国建设的重要抓手，接下来要补齐卒中防治关键环节和短板，形成防治合力，医院更应该发挥公益性，做好防治关键适宜技术推广等工作。

会议期间还举行了我国第一部卒中中心白皮书《中国卒中中心报告2019》的预发布，同时也发布了《中国脑血管病影像指导规范》《中国重症脑血管病诊治指导规范》《中国脑卒中合理用药指导规范》，全面推进我国脑卒中防治工作再上新台阶。

防治工作快速推进

过去的一年，我国脑卒中防治工作取得明显成效。

中国工程院院士、国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会副主任、中华预防医学会会长王陇德总结道，2018年，我国国家脑卒中防治工作体系不断完善，省市两级区域防治工作体系建设快速推进；覆盖全国的卒中中心建设不断拓展，卒中防治关键适宜技术得到较大面积推广，城市卒中急救地图不断发布，“减少百万新发残疾工程”受到党中央、国务院高度重视。

今年是脑卒中防治工程委员会启动的第十个年头，截至2018年年底，委员会已完成202家高级卒中中心、108家高级卒中中心（建设中）、30家国家示范高级卒中中心的认证工作。目前，深圳、苏州、西安、沈阳、郑州等58个城市相继发布了城市卒中急救地图。

与此同时，脑卒中防治关键适宜技术也正在加快推广普及。全国1200多家医院数据显示，2018年开展静脉溶栓的医院数量由2010年的273家增长到



蒋志海制图

982家，增长2.6倍；开展取栓的医院数量由2010年的75家增长到459家，增长5.1倍。

另外，脑卒中主要危险因素控制率也显著增长。近期对项目地区80万名筛查对象的随访结果显示，和初次筛查相比，高血压的控制率从27.89%增长到50.61%，糖尿病控制率从44.87%增长到53.90%，血脂异常控制率从30.50%增长到39.38%。

王陇德介绍，在管理制度方面，我国已初步建立了国家、省级、地市级三级卒中防治协调机制，22个省份成立了省级卒中防治工作委员会；我国还组织专家编写指南规范，出版卒中中心报告、防治报告等卒中防治相关材料；组织开展队列研究和多中心临床研究，推动防治方案优化，解决临床实际问题。在信息化建设方面，我国也在打造全国统一的卒中登记平台，不断优化脑卒中防治管理数据平台，提升工作效能。

防治问题仍较突出

尽管我国在脑卒中防治工作上取得了一系列进展，但仍然存在很多问题。王陇德指出，最突出的表现就是部分卫生健康行政部门和医院对组织管理、技术培训、健康宣教等工作的相关要求落实不到位。

“一些地方的卫生行政部分医院重视程度不高，工作流于形式。重庆、上海等十个省市卫生健康行政部门还没有按照要求成立脑卒中防治工作委员会；部分医院没有认识到脑卒中的严重危害和防治工作的重要性，工作流于形式，适宜技术开展不理想，数据上报滞后，防治效果不佳。”王陇德说。

他同时表示，脑卒中的防治科普宣教

没有广泛开展，卒中防治知识知晓率偏低，多数地区脑卒中防治科普宣教及力度不大，普及面不广，针对面不大，缺少长期规划。大部分民众，尤其是农村地区群众，脑血管病防治知识缺乏。

卒中防治工作涉及公共卫生管理，尤其病理学、神经内外科急诊介入、影像超声、介入、康复、护理等多个学科，而我国还缺少国家级的脑卒中的专业学术组织，缺乏真正专注脑卒中防治及专家和工作人员，卒中防治的人才队伍建设进度滞后。

推广关键适宜技术

尤其值得重视的是，我国脑卒中防治还存在关键技术普及面不广、水平参差不齐、诊疗效果不佳等问题。王陇德强调，我国本应开展卒中急救关键适宜技术的部分医院却尚未行动；掌握关键适宜技术的医生多集中在城市和大型医疗机构，基层医院缺乏专业医务人员；基层人员技术水平有限，诊疗能力不足。

海军军医大学第一附属医院神经外科主任刘建民表示，脑卒中防治关键适宜技术具有规范化、标准化和可操作性，对于缺血性卒中，可实施静脉溶栓技术、急性大血管闭塞血管内再通、颈动脉支架植入术、颈动脉内膜切除术；对于出血性卒中，可实施颅内动脉瘤治疗技术、原发性脑出血外科治疗技术。

王陇德表示，未来我国将明确适宜技术普及阶段目标，第一阶段到2020年，原则上所有的三级综合医院和脑血管病专科医院都要规范开展溶栓和取栓技术，设立卒中中心的二级综合医院要常规开展溶栓技术；第二阶段到2022年，原则上所有的地市和30万人口以上的县，至少有

一家二级综合医院常规开展溶栓技术，卒中中心的二级综合医院常规开展取栓的比例达到20%；第三阶段到2025年，原则上二级综合医院均要常规开展溶栓技术，设立卒中中心二级综合医院常规开展取栓技术的比例要达到30%以上。

为普及静脉溶栓、动脉取栓等卒中救治关键适宜技术，国家卫生健康委脑防委正在积极推动完善技术培训考核体系，依托高级示范中心和实力较强的学术团体，成立培训和考核基地，针对各级医务人员实施分级分类培训，统筹开展各类技术培训和考核。

加强督查抓好落实

“推进脑卒中防治工作不仅是抓好医院内部管理的重要手段，还是分级诊疗制度建设的精准切入点，更是决胜全面建成小康社会的必然要求。这项工作有明确的任务指标，要加强督查，抓好工作落实。”王贺胜强调说。

王陇德表示，下一步国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会将全力推动各地卫生健康行政部门和各级医院抓落实，促整改，在继续实施好国家筛查与干预项目的基础上，以血管管控和卒中防治适宜技术推广为抓手，积极围绕“减少百万新发残疾工程”开展工作。

“血压控制不平稳是卒中发病的最主要原因。目前，我们对高血压的知晓率不到50%，控制率只有10%，大量的高血压病人没有控制好病情，而脑卒中年轻化的趋势也与中年人缺乏对血压的重视有关。”王陇德表示，为了更好地管控血压，“减少百万新发残疾工程”将开展“30岁以上公民知血压行动”，引导公民主动测量血压。

“接下来还要加快区域防控中心的建设，大力提升卒中防治管理成绩，促进技术的同质化，要广泛推动卒中急救地图设计与应用，着力打造‘卒中1小时黄金救治圈’。”王陇德说。

王贺胜也提出要坚持问题导向，进一步加大工作力度，着力补短板、强弱项，重点做好四方面工作：一是扎实做好脑卒中高危因素防治，强化早期干预；二是健全卒中分级诊疗体系，优化资源配置，推进基地医院和卒中中心建设，推动高级卒中中心牵头组建医联体专科联盟，充分发挥辐射带动作用；三是落实落细卒中中心建设的要求，提高医院管理水平；四是补齐卒中防治关键环节和短板，疾控机构、健康教育机构、基层医疗卫生机构等公共卫生机构与医疗机构优势互补，有效衔接，合力打造全方位、全周期健康服务模式。

新发现

多基因测试可“预言”乳腺癌患者是否化疗

由英国癌症研究所资助，伦敦玛丽女王大学开展的一项持续性研究发现，乳腺癌检测有助于医生对一些乳腺癌患者作出治疗决策。

这项检测能够成功预测化疗是否有利于治疗普通类型的乳腺癌(阳性雌激素受体、阴性HER2)，从而有助于指导癌转移高风险患者接受化疗，同时可以帮助癌转移低风险患者选择治疗方案，并让患者意识到潜在副作用。

这项最新研究发表在《乳腺癌研究与治疗》杂志上。研究表明，一种叫做EndoPredict的多基因测试法能够预测化疗是否对某些患者有效。伦敦玛丽女王大学、奥地利乳腺和结肠研究所、西班牙乳腺癌研究基金会的研究人员对3项大型临床试验进行了综合分析，涉及3746位女性患者，她们曾接受过激素治疗和化疗。

结果显示，EndoPredict多基因测试结果指数较高的患者，具有较高的癌转移风险。她们同时接受化学和激素疗法的效果较好，治疗10年后总体效果强于仅接受激素疗法的患者。

因此，这项研究说明，EndoPredict不仅是一种预后诊断测试，并且首次证实它对化疗法具有预测肿瘤能力。传统临床特征，比如肿瘤大小、等级和淋巴结受侵状况，可用于确定治疗方案。但这些临床特征尚不清楚女性是否能够接受高风险化

疗。EndoPredict检测可提供病情征兆和化疗受益方面的间接预测价值。

英国国家健康与临床优化研究所(NICE)向全球各地的肿瘤学家推荐多基因测试，帮助普通类型乳腺癌(阳性雌激素受体、阴性HER2)提供治疗决策方案。这项最新研究证实EndoPredict具有预测优势，使用该测试方法将更普遍地确定化疗法是否能有效治疗患者，从而为女性患者诊断乳腺癌带来益处。

该项研究的第一作者、伦敦玛丽女王大学博士 Ivana Sestaki 表示，使用 EndoPredict 检测能够评估癌转移风险，如果测试结果可以显示女性患者复发风险较低，那么就可以避免采取不必要的化疗法。

西班牙乳腺癌研究基金会主席 Miguel Martin 也表示，这项最新研究有助于临床医生为乳腺癌患者选择最佳辅助治疗，使患者避免化疗法，因为化疗法效果甚微，并且对患者身体造成损害。

Sestak 强调，确定哪些激素受体阳性、HER2-阴性女性患者接受标准的5年激素治疗之外，是否还需要接受化疗，这在临床治疗中是非常重要的。现在我们已证明 EndoPredict 能够预测化疗法益处，最终将帮助临床医生在辅助治疗中作出决策方案。

(杨艳) 相关论文信息: DOI: 10.1007/s10549-019-05226-8

药物诱导肝脏衰竭 现治疗新靶点

乙酰氨基酚是一种常用止痛药和退烧药的主要成分，但是美国居民服用后短期内会出现肝功能衰竭。目前，科学家对小鼠进行的实验表明，增加血小板反应蛋白-1含量的治疗方法，有助于肝脏从人体服用过量乙酰氨基酚导致功能衰竭状态中恢复过来。

该研究报告负责人 Matthew McMillin 博士称，目前有效解决乙酰氨基酚副作用的唯一方案是必须在严重肝损伤之前尽早治疗。“我们正在努力确定新的药物靶点，从而改善治疗方案，减少对肝移植的需求。”

Matthew McMillin 是美国德克萨斯大学奥斯汀分校助理教授，也是一名医疗保健系统的生物学家。最近，他在2019年实验生物学年会上发表了这项研究报告。

他们发现，因乙酰氨基酚中

毒而导致急性肝衰竭的小鼠比肝功能正常小鼠的血小板反应蛋白-1指数更高。当他们对体内缺少血小板反应蛋白-1的基因改良小鼠服用乙酰氨基酚时，发现与未基因改良的正常小鼠相比，前者肝损伤和肝功能丧失更为严重。同时，研究人员观察到没有血小板反应蛋白-1的小鼠肝脏再生功能受损，并且出现死亡细胞增多。

Matthew McMillin 说：“我们首次研究乙酰氨基酚毒性发作过程中血小板反应蛋白-1的状况，我们能够识别出乙酰氨基酚诱导肝损伤过程中细胞通信失效，从而导致更糟糕的结果。”

下一步，研究人员计划对乙酰氨基酚诱导急性肝衰竭小鼠患者进行检查，确定小鼠在实验中采用的血小板反应蛋白-1疗法是否适用于人类临床治疗。

(刘奕洋)

热点直击

生物3D打印让脉管能“呼吸”

■本报记者 李惠钰

生产功能性组织替代物最大的障碍之一，就是无法制造出复杂的脉管系统，从而将营养物质运送至人体组织中。

近日，美国多所大学组成的研究团队在《科学》杂志上发表最新研究成果。他们开发出一种新型生物3D打印技术，可快速生成有复杂内部结构的生物相容性水凝胶，用来模仿人体气管和血管等脉管系统，为未来人造功能性器官扫除一个重要的技术障碍。

3D打印刚刚进入公众视野时，有人认为这种技术只是一种噱头，打印出来的东西看起来并不高。但经过不断迭代升级，3D打印已经打破这种偏见。特别是在医学领域，这种技术有望为器官移植格局带来革命性的变化。

人造器官的一大突破

人体器官中包含独立的脉管网络，例如，肺中的气管和血管以及肝脏中的胆管和血管，这些相互渗透的网络在物理上和生物化学上是相互缠绕的，结构本身与组织功能密切相关。

为了应对多血管化这一挑战，科学家使用了一种全新的3D打印技术，该技术的核心被称为“组织工程立体光刻”的设备和相应的蓝光吸收剂。该系统应用增材制造原理，在水凝胶预溶液中添加蓝光吸收剂，使得吸收蓝光后凝固的水凝胶被限定在非常精

细的一层中。

首先，按照电脑设计，他们会将一个三维的复杂结构分解为多层二维打印的蓝图；其次，他们使用一种液体的水凝胶溶液按蓝图进行打印，并通过特殊的蓝光将其逐层固化。这样一层一层堆积起来，就有了一个三维的凝胶结构。研究人员称，这些打印出的结构性物质柔软、生物可兼容，且内部有着精细的结构(分辨率达10~50微米)。

在多种模型里，研究人员验证了这一3D打印系统的可行性。他们发现，这一打印的“血管结构”本身具有足够的硬度，不会因为血液流动而破裂。此外，还能承受对吸气和呼气的模拟。在测试中，研究人员欣喜地发现，当红细胞从这一系统打印出的“血管”中流过时，能够有效对呼吸的“肺部”中获取氧气，这与肺部附近的氧气交换如出一辙。

更关键的是，该系统可以在几分钟内生成具有复杂内部结构的生物相容性水凝胶。这使科学家们能够创造出复杂的脉管网络，模拟人体血液、空气和淋巴等物质的自然通道。

参与此项研究的美国华盛顿大学教授凯莉·史蒂文斯表示，“这项工作能让我们更好地了解，如果打印的组织能像健康组织一样‘呼吸’，它们在功能上是否也会更接近健康组织。这是一个重要的问题。生物打印的组织能多有效，直接影响到了它能否成功成为一种疗法。”

中国科学院物理研究所研究员刘雳宇评价道，这一技术最核心的突破在于对脉管等人体组织结构的功能的仿生。该技术不仅可以精确打印出与体内真实器官相仿的各种复杂的脉管网络



结构，且这一结构具有很好的力学支撑作用、弹性性能以及可以实现氧气的交换和营养物质的传递，从而为创建功能性组织器官替代物提供了可能。

植入人体仍面临挑战

刘雳宇告诉《中国科学报》，就目前来看，打印复杂脉管网络结构的主要难点在于，一是如何绘制出3D生物打印所需的细胞级精度的“生物图纸”；二是如何将复杂的“生物图纸”高精度地打印为实体模型；三是所用的3D生物打印材料应当具备一定的力学支撑性、弹性、通透性以及良好的生物相容性。四是最具有挑战性的，就是打印的结构要具有稳定、长期的功能性，这是模拟器官成功与否的最关键指标。

“当前，采用3D生物打印技术打印

的血管与真实血管在组成的多样性、结构的复杂性、功能的完备性等方面还存在许多不同，这也使得3D打印器官在耐用性、耐损性、免疫排斥性、功能仿生性等方面可能存在一些潜在的安全隐患。”刘雳宇指出。

对于美国这项最新研究，科研人员也坦言，他们接下来面临的挑战就是，必须确保生物打印的组织是可植入的，并在体内长时间保持活力。尽管如此，研究人员仍然相信这一挑战和其他挑战将在不久的将来得到解决。

“我们目前正在进一步优化参数和生物材料，我们的目标是制造具有足够机械稳定性的管状结构，以维持身体所需。”凯莉·史蒂文斯说。

在刘雳宇看来，3D打印技术要想在未来30至50年实现人造功能性器官的替代，仍需医学、信息学、工程学、生物学、材料学、物理学等相关领域的研究人员携手并进，共同攻克一系列复杂技术在整合过程中可能遇到的技术难题。

对于我国来说，3D生物打印技术方兴未艾，3D生物打印核心技术、3D生物打印设备和3D生物云计算平台等正处于蓬勃发展阶段，在相关科研团队的努力下，已经实现了人工血管、人体骨骼、体内支架等模型的3D打印。但是，刘雳宇也坦言，我国在打印精度、复杂程度以及功能仿生等方面与国际领先水平还存在一定的差距。

“虽然器官3D打印如同是技术界的珠穆朗玛峰，但考虑该技术突破后将为人类带来不可想象的生活乃至生命品质的改变，因此尽管挑战巨大，也是非常值得全世界的科研工作者的方向持之以恒努力的。”刘雳宇说。

“致癌恶魔”驯化有术

本报讯 “虽然p53原本是人体内功能强大的‘治癌天使’，但如果发生突变，它就从天使变成了‘恶魔’，转而促进肿瘤发生和转移。我们提出把‘致癌恶魔’——突变后的p53驯化成‘治癌天使’的‘改邪归正’癌症治疗策略。”5月23日，在上海交通大学医学院附属瑞金医院与安徽安科生物工程(集团)股份有限公司举行的PANDA项目科研转化签约仪式上，瑞金医院研究员卢敏表示，由他带领的“p53转化医学团队”潜心研发的抑癌蛋白p53靶向药物PANDA，将正式进入产品开发和临床试验阶段。

p53基因是人体重要的抑癌基因，它可以帮助正常细胞修复基因缺陷从而防止癌变发生，还可以使癌细胞凋亡从而治疗癌症。与传统化疗方法不同，靶向药物可以精准针对癌细胞中的突变基因，而不“误伤”正常细胞，因此具有高效、低毒的特点。

然而，目前世界上现有的靶向药物可针对基因突变在肿瘤患者中总体发现概率较低，只有约2%~13%的癌症患者有靶向药物可用。但人类癌症中p53突变的发生概率却高达约50%。

鉴于此，p53一直是科学家们研究的热点。但据不完全统计，当前美国食品药品监督管理局(FDA)已批准的80多个靶向药物几乎全都是肿瘤基因抑制剂，而无抑癌基因的复活剂面世。

“p53则是一个抑癌基因，靶

向药物的作用是复活其功能，而非抑制其功能。目前在针对p53靶向药物这一领域尚未有实质性进展。”卢敏表示，p53表面无靶向药物结合口袋，逻辑性研发p53靶向药物难度极大。

2015年初，卢敏团队创建了p53基础研究转化医学团队。团队逻辑性研发筛选获得高效的p53靶向小分子化合物PANDA，相比于全球十几支竞争团队研发只能恢复p53小于5%的活性的各个复活剂，PANDA可以恢复结构突变型p53大于80%的活性，包括热力学稳定性、蛋白折叠程度、转录活性、靶基因和靶蛋白诱导活性、抗肿瘤功能，且找到了p53上的PANDA结合口袋，并在原子水平看到突变的p53被复活后重新结合DNA。

采访中，记者了解到，目前卢敏团队已经将PANDA专利的非港澳台中国区研发权许可给安徽安科生物工程(集团)股份有限公司。

“药物转化是一条艰辛的道路，此次两家强强合作，是非常良好的开端，相信我们一定能在成果转化方面做得更加出色，为国家转化医学做出贡献。”中国工程院院士、国家转化医学中心(上海)主任陈赛娟指出。

瑞金医院院长瞿小蒙表示，今后医院不仅要注重临床发现问题，并通过科研手段来分析解决，更要加快从实验研究到临床转化的步伐，使我们的科研成果能实实在在地造福于人民。

(朱凡 唐文佳 黄辛)