

“发射”一枚可精准袭击肿瘤的“超级核弹” 中国肝癌治疗迎来“钇时代”

■本报记者 张思玮

“此次手术成功不仅标志着我国在中晚期肝癌局部治疗有了‘核武器’，还意味着我国肝癌患者在国内外就可以接受国际先进的选择性体内放射治疗。”10月10日，在中国大陆首例特许准入钇[⁹⁰Y]树脂微球临床治疗手术成功实施发布会上，中国工程院院士、北京清华长庚医院院长董家鸿表示，手术成功不是最终目的，患者长期高质量生存才是终极目标。

此前，在位于海南乐城国际医疗旅游先行区的博鳌超级医院，董家鸿团队联合相关专家于9月28日为一位晚期肝癌患者实施了钇[⁹⁰Y]树脂微球治疗。目前，患者恢复良好，已经出院。

数据统计显示，中国每年肝癌新发病例达40万例，约占全球肝癌新发病例47.6%。多数患者发现时已是中晚期，仅有20%~30%的肝癌患者可以通过手术切除，且5年内复发率仍高达60%~70%。

“介入治疗将成为中晚期肝癌患者的优选选择，而钇[⁹⁰Y]树脂微球选择性内放射治疗/选择性内放疗（SIRT）是完美融合介入和精准内照射治疗的一个典范。”此次手术的操作者之一、海南省肿瘤医院介入科主任牛惠敏说。

有效控制中晚期肝癌

据了解，钇[⁹⁰Y]是一种高能纯β放射性同位素，不释放γ射线。钇[⁹⁰Y]树脂微球是由含有钇[⁹⁰Y]的生物相容性树脂微球构成，微球直径为20~60μm。

“将钇[⁹⁰Y]树脂微球经过肝动脉导管注射到肝肿瘤后，微球会停留在肿瘤的微血管中，释放高能β射线，能近距离杀灭肿瘤细胞，对正常肝组织和周围环境几无影响。”牛惠敏表示，钇[⁹⁰Y]作用时间约11天，树脂微球本身则是永久性植入。

2002年，钇[⁹⁰Y]树脂微球获得美国食品和药品监督管理局批准上市，是全球首个正式获批的钇[⁹⁰Y]放射性微球。目前，它已经在全球超过50个国家和地区累计治疗超过10万人次，其安全性和有效性已经得到验证。

“通过医生精准输注钇[⁹⁰Y]树脂微球，可实现对中晚期肝癌的有效控制，部分病例可望获得降期治疗效果，从而为肝切除或肝移植等治愈性手术创造机会。”董家鸿表示，钇[⁹⁰Y]树脂微球就像一枚可精准袭击肿瘤的“超级核弹”，其在我中国肝癌治疗史上具有里程碑意义。

并且，钇[⁹⁰Y]树脂微球单用或与生物、免疫、靶向等其他综合治疗方式联用，可为广大的肝癌患者带来更为显著的临床获益。

多项研究证实效果良好

据北京清华长庚医院肝胆胰外科副



董家鸿院士（前排中）正在指导中国大陸首例特許准入钇[⁹⁰Y]树脂微球临床治疗肝癌手术。

“钇[⁹⁰Y]树脂微球经过肝动脉导管注射导入肝肿瘤后，会停留在肿瘤的微血管中，释放高能β放射线，近距离杀灭肿瘤细胞，对正常肝组织和周围环境几无影响。”

主任冯晓彬介绍，该治疗方法的首例患者是陆军军医大学西南医院肝胆外科收治的一名34岁巨大肝癌患者，既往有乙肝病史，经缜密检查被诊断为原发性肝癌（CNLC IIIa期），已不符合肝癌肝移植标准，同时因预留肝体积不足40%，也无法常规手术切除。

此后，经海外专家和国内多学科诊疗/多学科会诊（MDT）专家多轮研讨，最终一致认为，该患者进行钇[⁹⁰Y]树脂微球治疗是最佳选择。

“整个手术过程完成得非常漂亮，微导管精准地插到患者肝脏肿瘤的靶血管，顺利地吧钇[⁹⁰Y]树脂微球注射到肿瘤血管内部。手术过程中病人生命体征平稳，无不良反应，整个手术不到一个小时，患者术后6小时就可下床自由活动。”北京清华长庚医院肝胆介入科副主任医师张琳告诉《中国科学报》。

特别值得一提的是，患者术前检查的甲胎蛋白指标高达180466ng/ml。治疗后24小时该指标已经降到141000ng/ml。甲胎蛋白作为诊断原发

性肝癌特异性的标志物，正常参考区间是0~7ng/ml。

“甲胎蛋白降幅这么高、这么快，在肝癌治疗过程中非常少见，这说明钇[⁹⁰Y]树脂微球治疗发挥了很好的作用。”牛惠敏在接受《中国科学报》采访时表示，他们将定期对患者进行复查与随访。

其实，为了证实钇[⁹⁰Y]树脂微球在临床上的效果，国内外专家们已经开展过多项钇[⁹⁰Y]树脂微球的临床试验工作。比如，钇[⁹⁰Y]树脂微球与索拉非尼对照研究显示，钇[⁹⁰Y]树脂微球相对索拉非尼有较好的临床获益，总体缓解率提升了7%~15%，且副作用更少，患者生活质量提高。

此外，还有临床专家建议，钇[⁹⁰Y]树脂微球可和索拉非尼贯续治疗或者联合治疗晚期原发肝癌患者。针对结直肠癌肝转移，多项随机对照研究也表明，联合肝动脉或全身化疗，钇[⁹⁰Y]树脂微球显示出强效的肿瘤控制能力，提升肿瘤可切除率，且不影响患者生活质量。

“先行先试”催生医疗创新高地

其实，针对核技术在医疗卫生应用，就在今年6月，国家八部委联合发布了《医用同位素中长期发展规划（2021—2035）》，这是我国首个针对核技术在医疗卫生应用领域发布的纲领性文件。

“这也充分肯定了核医学在重大疾病早期诊断、微小病灶的精准清除以及合理诊疗方面具有独特的作用。”中华医学会核医学分会主任委员李思进在接受《中国科学报》采访时表示，作为全球创新型放射性同位素药物，钇[⁹⁰Y]树脂微球在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区的落地就像一个引擎，必将推动我国核医学的长远发展和深刻变革。

据了解，此次钇[⁹⁰Y]树脂微球的落地，涉及6个行业（医疗机构、特药生产、物流运输、海关保税、环保控评、卫健及药械监管）、8个学科（肝胆外科、移植外科、肝胆肿瘤、肝胆介入、放射治疗、核素医学、重症监护、麻醉手术），并有来自海内外5支专家团队的深度参与。

对此，董家鸿表示，只有药物一患者一专家三条主线在同一时间线上严丝合缝、同一流程条上紧密连接，才能让诊疗过程的多个“不可控”具有“确定性”。

采访中，记者了解到该项目创立初期，国家的创新药械相关政策中还未包括放射类药物。为此，海南博鳌乐城先行区管理局、海南省药监局、海南省卫健委、海口海关以患者为中心，并积极地与董家鸿团队反复论证流程，最终实现了我国首个放射性微球药械组合的资质审批和特许准入。

此外，9月15日，海南省药监局、海南省卫健委、海口海关联合印发了《为进一步优化监管服务支持海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区高质量发展若干措施的通知》（琼药监〔2021〕70号），其中第四条明确指出“对于境内外管理属性不一致的临床急需进口药品医疗器械，按境外批准的属性管理”。

“此次钇[⁹⁰Y]树脂微球特许准入落地博鳌乐城，正是海南自贸港政策红利的一次有力证明。”海南博鳌乐城先行区管理局党委书记、局长顾刚表示，借助乐城“先行先试”的政策，加速推进国际创新药械在中国的首例应用，是乐城在推动中国大健康事业中承载的重要使命。此次引入国外已上市的钇[⁹⁰Y]树脂微球治疗肝脏恶性肿瘤，对于积累临床数据，提升我国肿瘤临床诊疗水平具有积极意义。

海南省药品监督管理局二级巡视员吴焕开表示，钇[⁹⁰Y]树脂微球的特许准入，为我国核素药械监管机制开辟了一条新模式，提供政策新依据。“相信在特许政策的驱动下，全球的新技术、新理念、新药械将更好地造福我国患者。”

新知

近日，复旦大学公共卫生学院教授阙海东、陈仁杰课题组通过一项随机交叉对照研究，首次采用多组学检测技术，探索了交通相关空气污染暴露对人体的负面影响，结果发现交通污染可引发外周血多条通路紊乱而致病。该研究是国内第一个采用随机交叉对照设计方法，探索交通污染急性暴露对人体健康效应的多组学研究，首次从基因—蛋白—代谢物水平上，全面地揭示了交通污染所致人体外周血生物活性物质的变化，为探索交通污染暴露所致机体健康效应的作用机制提供了丰富的支持性证据，也为未来探索交通污染暴露对人体健康效应的影响及机制研究提供了新的方向和思路。相关研究论文发表于《有害物质杂志》。

据悉，大气污染对人体健康的负面影响已引起广泛重视，与交通相关的空气污染是大气污染的重要组成部分。然而，交通污染对人体健康影响的作用机制尚不清楚，需进一步探索。

为此，研究人员设计了随机交叉对照方法，志愿者以随机顺序先后暴露于交通污染较重的路口以及远离交通污染的公园4小时。暴露结束后1小时内，采集外周血，随机挑选35对样本，进行外周血分泌转录组、蛋白质组和代谢组检测。结果表明，在暴露期间，马路组中细颗粒物（PM_{2.5}）、超细颗粒物（UFP）、黑炭（BC）、二氧化氮（NO₂）以及一氧化碳（CO）的平均浓度分别约为公园组各污染物浓度的2~4倍。

研究证实，交通污染急性暴露引起各组学中数千个物质出现显著性改变。数据变异分析模型结果显示，交通污染急性暴露后，马路组和公园组中样本出现明显分离的趋势。采用线性混合效应模型筛选各组学差异化合物结果证实，各组学中合计筛选到3635个差异物质，包括3449个mRNA（携带遗传信息、可为进一步指导蛋白质合成提供所需信息的一类单链核糖核酸）、58个蛋白质和128个代谢物。后对这些差异mRNA进行通路分析，发现这些差异基因所富集的通路主要与免疫应答、炎症反应、心血管相关信号通路以及代谢反应等通路有关。

同时，该研究发现交通污染还导致了生长因子信号通路的紊乱，包括生长激素信号、血小板衍生生长因子信号、转化生长因子—β信号通路紊乱等。而生长因子信号通路紊乱会影响免疫系统以及造血系统功能；血小板衍生生长因子信号紊乱使动脉粥样硬化风险增加。

阙海东表示，交通污染暴露是一种急性暴露，通常并不会导致一些特异性疾病的发生。但这些结果提示交通污染暴露可能会导致机体一系列信号通路的紊乱，从而引起健康风险的增高，为探索交通污染对人体健康的影响提供支持性证据。

（孙国根 黄辛）
相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127359>

医讯

牙周炎治疗有了新策略

本报讯 牙周炎是世界范围内流行最广泛的慢性病之一，发病率随年龄增长而增加。慢性牙周炎疾病往往会导致组织逐渐受损和牙齿脱落，严重的甚至会造成全身性疾病。然而，传统的手术干预和抗生素治疗对于多种口腔病原体引起的牙周炎慢性疾病效果不佳。

近日，天津大学材料科学与工程学院教授吴水林团队设计了一种二维卟啉金属有机框架复合纳米片，并通过掺入聚乙二醇基质得到一种可注射软膏黏附于病灶处，利用光动力加离子疗法用于牙周炎治疗。

光动力抗菌治疗由于具有快速高效杀菌的特点有望成为牙周炎临床治疗的潜在替代方案。该研究以光动力抗菌治疗思路为基础，选取可降解性的二维卟啉金属有机框架作为光敏剂，并通过在材料表面修饰超薄三氧化二铁增强了其光催化活性，在特定波长（660 nm）光照射下，可以产生更多的活性氧分子，进而提高了其抗菌性能。该材料遇水可缓慢释放出金属铜离子，铜离子可以促进血管的生成，因而其具有很好的组织修复功效。在活性氧分子与释放铜离子的协同作用下，该材料对多种口腔病原体表现出了广谱抗菌活性（均大于99%）。其用于牙周炎治疗具有快速抗菌性能、减轻炎症反应和改善血管生成三种功效。

（陈彬）

新药使乳腺癌患者死亡风险降72%

本报讯 DESTINY-Breast03 头对头 III 期试验的阳性结果于近日表明，阿斯利康与第一三共合作的一种治疗乳腺癌的靶向 HER2 抗体偶联药物 Enhertu（简称 DS8201），显示出优于恩美曲妥珠单抗（T-DM1）的无进展生存期（PFS），疾病进展或死亡风险比 T-DM1 降低了 72%。恩美曲妥珠单抗为 HER2 靶向抗体偶联药物，目前批准用于治疗既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2 阳性不可切除和 / 或转移性

粥样硬化等心血管疾病发生风险增高；转化生长因子-β信号通路的紊乱参与许多疾病的发展过程，扮演抑制或促进疾病的双重角色，包括组织纤维化、粥样动脉硬化、糖尿病等。

研究人员同时分析了交通污染暴露对外周血蛋白质出现显著性改变，交通污染急性暴露引起多个心血管代谢病相关蛋白变化，比如，与公园组相比，马路组髓过氧化物酶升高7.35%，C反应蛋白升高13.84%，纤溶酶原激活物抑制劑-1升高29.90%。而髓过氧化物酶以及C反应蛋白通常反映的是炎症作用，这两个指标的升高提示交通污染会导致炎症反应的发生，纤溶酶原激活物抑制劑-1的升高会引起动静脉血栓、出血和凝血异常。

通路富集分析结果显示，这些差异蛋白质主要与急性期反应、免疫应答、凝血与补体激活等通路有关。同时，该研究发现，交通污染暴露后共引起128个代谢物出现显著变化，与公园组相比，马路组中93个代谢物明显升高，35个代谢物明显降低。这些代谢物主要与氨基酸代谢、葡萄糖代谢以及脂肪酸代谢有关。

阙海东表示，交通污染暴露是一种急性暴露，通常并不会导致一些特异性疾病的发生。但这些结果提示交通污染暴露可能会导致机体一系列信号通路的紊乱，从而引起健康风险的增高，为探索交通污染对人体健康的影响提供支持性证据。

（孙国根 黄辛）
相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127359>

搭建干细胞体外培养的“阳光房”

■本报记者 袁一雪 通讯员 吴军辉

干细胞是人体发育过程中以及成体后体内存在的一类细胞，具有自我复制，多向分化等特点，常用于生长发育、疾病发生、药物筛选等科学研究。此外，干细胞还可以用于疾病治疗，特别是新冠肺炎疫情暴发以来，干细胞，尤其是间充质干细胞被应用于重症以及危重症的救治研究中。

只是干细胞获取比较困难，数量也极其有限。为了获取足够数量用于治疗的干细胞，必须进行体外扩增。然而，随着扩增代数的增加，干细胞的生物学功能会逐渐减弱，这使得能够应用的干细胞可用代次有限，导致干细胞资源稀缺，难以满足庞大的市场需求，而其高昂的成本也极大地限制了干细胞产业发展。因此急需一套解决干细胞数量严重短缺问题的方案。

为此，南开大学生命科学学院教授杨军课题组，在二十余年持续研究的基础上，开发出一套可以模拟体内微环境的干细胞仿生赋能系统，有效解决了目前干细胞体外培养效率低、费用高、安全性差、代际功能减损等问题。目前，以课题组成员为骨干的学生创新创业团队“奇府”，正致力于将这一研究成果推向市场。

直击干细胞体外培养痛点

研究人员介绍说，目前的干细胞培养系统存在四大痛点：增殖能力不足，细胞产量低；功能丢失，治疗效果差；干细胞纯度低，安全风险大；细胞资源稀缺，生产成本低。简言之，现有的培养系统极易造成培养的干细胞存在不够用、不好用、不敢用和用不起的问题。

“这是由于一般的干细胞扩增使用

的培养表面不能很好地仿生体内微环境导致的。”“‘奇府’团队负责人、南开大学生命科学学院博士陈国强解释，在多细胞生物中，没有一个细胞是孤立状态，细胞间的相互作用尤为重要。如果把干细胞培养环境比作‘房子’，细胞间相互作用就是一根重要的‘支柱’，没有这根‘支柱’，‘房子’就摇摇欲坠。

那么，如何构建体外微环境呢？研究人员以干细胞仿生培养材料入手，全面优化配套培养体系。

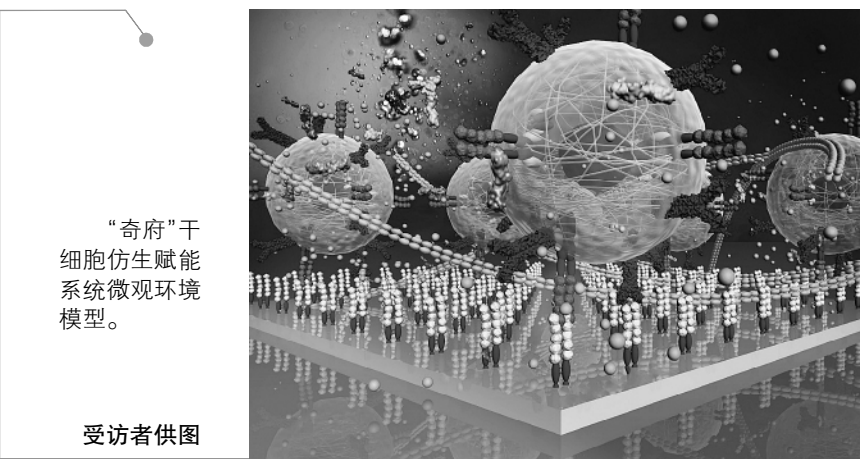
首先，研究团队筛选多种细胞间相互作用蛋白，分析其基因以及蛋白序列，随后选择几种基因利用基因工程技术构建融合蛋白基因，通过生物合成技术稳定批量制备人工基质蛋白产品，最后利用纳米涂层技术在传统材料表面形成人工基质蛋白涂层实现表面功能改性。

构建干细胞“生存之家”

研究人员通过先进基因工程技术制备的核心产品，其基质成分明确稳定，量产纯度>95%，且为人源蛋白，能够更好地调控人源干细胞，且更为安全。同时，该干细胞赋能体系大规模构建细胞间相互作用的核心蛋白，很好地在培养平面上实现了体内微环境的仿生，从而使细胞功能得以维持。

此外，研究人员通过细胞间相互作用蛋白仿生调控干细胞生长微环境，缩短干细胞增殖周期的同时延缓干细胞衰老，使可用的干细胞数量大大增加，扩大了干细胞的生产规模，降低了干细胞的生产成本且减少了患者等待的时间。

“我们的培养技术补齐了最后一根‘支柱’，仿生干细胞微环境，在体外构建了干细胞生存之家，而且还是一个温暖



舒适的‘阳光房’，达到高效增殖、安全使用、功能提升和成本降低四大效果。”陈国强说。

“为了实现最好的干细胞培养效果，我们进行培养体系各组份详细优化，从培养基质的成分配比、作用时间到培养基的选择以及细胞消化液组成都进行了数百次以上的尝试。”该项目研究成员秦政介绍。

力图实现精准调控

干细胞扩增技术成熟后，研究人员开启了针对干细胞不同用途赋能体系的开发。干细胞的行为受到其所处微环境的影响，要想让干细胞发挥指定的功能，需通过微环境对其进行精准调控。

为实现这一目的，研究人员通过查阅各种疾病以及发生发育相关论文，不断优化培养体系，先后开发出心肌修复、血管再生、免疫调节以及关节修复等4种干细胞赋能体系。在相应疾病模型小

鼠试验中，相较于传统基质表面培养的干细胞，被“赋能”的干细胞具有更加显著的治疗效果。

截至目前，该干细胞仿生赋能系统涉及的相关技术现已获得十余项国内外发明专利，发表科技论文100余篇。基于领先的仿生构建技术和良好的实验效果，研究人员还将研究成果积极向产品转化，将人工基质蛋白及其配套的培养体系简化组合形成了简单易用的试剂盒产品。

“目前，我们的团队已与国内干细胞生产企业和相关医疗机构达成良好的合作关系，将产品提供给合作单位进行试用，得到了很好的评价反馈。未来，我们希望通过市场化的方式，将‘奇府’系列产品规模化推入市场，真正助力我国的干细胞研究和应用。”

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/adhm.201600114>
<https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100690>
<https://doi.org/10.1039/C6TB00765A>