

# 伊马替尼耐药的“关键先生”找到了

■本报记者 秦志伟

伊马替尼的问世,使胃肠间质瘤(GIST)患者的5年生存率由20年前的15%提高至现在的65%,它也因此迅速成为GIST靶向治疗的“一线明星”。但其成长之路同样遭遇了瓶颈,即几乎所有患者最终都面临耐药的问题,这也意味着治疗的失败。

虽然患者伊马替尼耐药后,还有后续的治疗方案,如二线的舒尼替尼和三线的瑞卡非尼等,但治疗效果并不理想,甚至有副作用。“如果不尽快找到伊马替尼耐药胃肠间质瘤的进攻弱点,胃肠间质瘤患者的5年生存率很难突破65%。”中国科学院上海营养与健康研究所研究员王跃祥告诉《中国科学报》。

显然,这项工作很急迫,特别是医生、患者及家属都期待伊马替尼耐药后有更佳治疗方案。

为此,王跃祥课题组从功能基因组学视角出发,研究首次证明CDK1是伊马替尼耐药胃肠间质瘤的进攻弱点,并阐明CDK1细胞周期外的新功能及底物,提出CDK1驱动胃肠间质瘤的治疗策略,为克服伊马替尼耐药提供了新的策略及临床前实验数据。研究成果近日发表于《癌症研究》。

## 伊马替尼耐药之痛

胃肠间质瘤是胃肠道最常见的一种肿瘤,可发生于胃肠道的任何部位,其中60%发生在胃,30%发生在小肠。虽然目前已证实大部分胃肠间质瘤不会长大,但一旦到了晚期,患者对放疗不敏感,存活率较低。

对于胃肠间质瘤患者来说,2002年是一个特别重要的时间点。这一年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准伊马替尼(商品名:格列卫)上市。伊马替尼使胃肠间质瘤患者的预后得到了显著改善,其所获得的成就与以往相比有了长远的进步,因而成为了肿瘤靶向治疗的标杆。

伊马替尼也被看成“从0到1”的重大突破。据王跃祥介绍,获得美国FDA“重大突破”的认可和走快速审批的“绿色通道”是抗肿瘤药物取得重大突破的两个标志。

伊马替尼问世得益于1998年胃肠间质瘤研究取得的重大进展,即发现胃肠间质瘤的肿瘤细胞起源于胃肠道肌间神经丛周围的Cajal细胞,且高度表达CD117及CD34。进一步研究发现,大多数胃肠间质瘤的肿瘤细胞中的KIT基因存在功能获得性突变,这种突变即为胃肠间质瘤发病过程的关键因素。

《中国科学报》记者了解到,胃肠间质瘤死亡的主要原因是肿瘤复发转移,对于不可切除、转移或复发的晚期胃肠间质瘤患者,国内外治疗指南均推荐伊马替尼作为一线治疗药物。

“伊马替尼还用于术前辅助治疗,缩小肿瘤细胞,以便后续的手术治疗。”王

跃祥说。

虽然伊马替尼能为约80%的无法切除或转移的胃肠间质瘤患者提供近3年的肿瘤控制时间,但研究发现,约80%的患者会在2年内出现继发耐药。王跃祥介绍,耐药分为原发耐药和继发耐药。前者是指患者在接受伊马替尼治疗后6个月内出现耐药,占到10%~20%;后者是患者接受伊马替尼治疗6个月后出现耐药,约占80%。

“胃肠间质瘤患者一旦发生耐药,容易引起多发耐药,即转移到不同身体部位的肿瘤都会产生耐药。”王跃祥补充道。

当伊马替尼耐药后,常用的靶向治疗药物是二线舒尼替尼、三线瑞卡非尼等以及四线治疗方案。然而,伊马替尼耐药后的其他治疗方案并不理想。例如,舒尼替尼是目前伊马替尼一线治疗失败后胃肠间质瘤患者的二线酪氨酸激酶抑制剂药物。有文献指出,与伊马替尼相比,舒尼替尼的不良反应相对较大,如心脏病、难以控制的高血压和甲减症状等。

问题根源还要回到伊马替尼耐药胃肠间质瘤本身,王跃祥课题组从“源头”出发并开始研究。

## 有趣的“第2位”

当然,并不是只有王跃祥课题组研究伊马替尼耐药胃肠间质瘤,这一问题也是间质瘤基础研究和临床研究领域公认的热点和难题。

“但以往研究倾向于从结构基因组学视角出发,我们换了一个策略,从功能基因组学视角出发。”王跃祥向《中国科学报》表示,前者是以全基因组测序为目标,而后者则是通过识别某个基因在生物模型中的作用以发现新功能。

于是,王跃祥课题组根据伊马替尼耐药胃肠间质瘤的发生特征,建立了一系列激酶抑制剂敏感/耐药的胃肠间质瘤模型,通过全基因组系统筛选伊马替尼耐药胃肠间质瘤的潜在进攻弱点。

当筛选到所有必需基因前2位中的第2位时,研究人员非常开心。

“对晚期和早期胃肠间质瘤的多组学测序数据分析,在3个胃肠间质瘤队列中发现CDK1在约30%的晚期胃肠间质瘤中高表达,在早期GIST中几乎不表达。”论文第一作者、王跃祥课题组博士生芦晓晶告诉《中国科学报》。

“这项研究工作的不足之处是,只有约30%的晚期胃肠间质瘤,还有70%没找到。”王跃祥承认。因此,该课题组使用最新方法,找出另外70%。

如果排在第2位的CDK1可起到很好的效果,排在第1位基因岂不更重要?

“的确重要。”王跃祥向记者解释道,但这个基因目前并没有相应的靶向药物,“暂时先放一放”。



王跃祥(右一)和课题组成员观察试验结果。受访者供图

“伊马替尼能为约80%的无法切除或转移的胃肠间质瘤患者提供近3年的肿瘤控制时间,但研究发现,约80%的患者会在2年内出现继发耐药。”

越研究越有趣,王跃祥课题组又对CDK1开展了体内、体外功能实验,进一步证明CDK1高表达的胃肠间质瘤呈现CDK1依赖,敲除CDK1抑制体内体外细胞生长和成瘤,促进细胞凋亡和衰老。

就这样,伊马替尼耐药胃肠间质瘤的“关键先生”被证明是CDK1。

## 老蛋白仍有新功能

CDK1蛋白并不是一个新蛋白,与其他CDK蛋白一样,通常认为它具有调节细胞周期的功能。但随着研究的不断深入,CDK1更多的细胞周期外的新功能被发现。例如,最近发现CDK1调控表观遗传的调节因子,维持干细胞中特定的表观遗传特征。

王跃祥不否定CDK1调节细胞周期的功能,“但在胃肠间质瘤内,它并不是通过调节细胞周期发生作用的”。

王跃祥课题组进一步研究CDK1,又有了新的发现。

“激酶CDK1直接结合其底物AKT并磷酸化473位丝氨酸和308位酪氨酸,从而促进胃肠间质瘤的增殖和进展。”王跃祥告诉记者,该分子机制解释了晚期胃肠间质瘤中AKT高度磷酸化的原因。

虽然敲除CDK1可促进细胞凋亡

和衰老,但这并不是目前可行的治疗方法,也不是王跃祥课题组继续研究CDK1的初衷。

于是,该课题组又研究了CDK1的小分子抑制剂RO-3306。研究结果证明,该小分子抑制剂在CDK1高表达的胃肠间质瘤中显著抑制细胞增殖,而对CDK1不表达的胃肠间质瘤细胞则无影响。

“在动物模型中,CDK1抑制剂显著抑制肿瘤生长,证明CDK1抑制剂具有抗伊马替尼耐药胃肠间质瘤的活性。”王跃祥说。而这样的结果为克服伊马替尼耐药提供了新的策略及临床前实验数据。

“在这项研究中,无论是机制研究部分还是功能探索方面,实验设计均很有说服力。”中国医学科学院肿瘤医院深圳医院研究员高静表示,但在精准治疗时代,假如采用CDK1抑制剂开展临床研究,是否可用CDK1表达进行患者筛选以及筛选的标准是什么?伊马替尼耐药前后CDK1表达是否有变化?

这些问题也是王跃祥课题组需要继续攻关的。同时,该课题组也想弄清楚胃肠间质瘤是怎么形成的、何时长大等一系列科学问题。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3580>

## 新知

有这样一些基因突变,它们能让年轻健康的女性更容易患上围产期心肌病(PPCM)。PPCM是一种罕见的疾病,特征是患者在妊娠最后一个月到产后五个月期间容易出现心力衰竭、心力衰竭,甚至死亡。4月20日,相关论文刊登于《循环》。

世界范围内,每2000名分娩妇女中就有一名患有PPCM,其中大约1/3会终生伴有心力衰竭,大约5%的患者会在几年内死亡。

此次,新研究揭示了另外4种以前未发现与PPCM相关的基因变异。而且该研究发现,相关基因图谱与非缺血性扩张型心肌病(DCM)患者的基因图谱高度相似。

美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院教授Zoltan P. Arany说:“这项研究首次提供了PPCM广泛的遗传和表型图谱,对于理解PPCM和DCM之间的相互关系具有重要意义。我们发现心衰是PPCM的一个重要风险因素,这表明正在开发的DCM方法也适用于PPCM患者。”

在这项研究中,宾夕法尼亚大学研究人员回顾性地分析了近470名患PPCM女性的数据,并查看了临床信息和DNA样本。然后,他们对

67个基因进行了测序,其中包括一个名为TTN的基因。该基因能产生一种控制心肌细胞收缩和泵血的大蛋白质。分析结果显示,10.4%的抽样患者显示TTN基因的缩短变异,相比之下,参考人群中只有1.2%的人显示TTN基因的缩短变异。研究人员还发现,在抽样患者中,另外3个先与PPCM无关但与DCM相关的基因,短变异体的比例也过高。

研究人员希望该研究能推动相关治疗的改变,并允许医生遵循类似的、已经建立起来的用于DCM患者的基因检测实践和咨询指南,以及基因特异性治疗原则。

研究人员表示,未来需要进一步研究的是,对于某些具有特定基因易感性的女性来说,怀孕是如何引发这种疾病。(唐一尘)

相关论文信息: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.052395>

## 医讯

### 可穿戴设备助力瑞丽精准防疫

本报讯 近日,云南瑞丽市暴发疫情,北京微芯区块链与边缘计算研究院(以下简称微芯院)快速响应,连夜组织人员派专车配发5000台智能体温计并部署远程精准测温平台。

通过大数据AI体温特征匹配,开展风险实时筛查,以支持49个隔离点防疫工作。

据悉,微芯院研发的可穿戴式智能体温计是目前全球最小、最精准的可穿戴连续智能测温设备,一次充电

可以连续实时测温10天以上,测温精度达0.05℃。同时,微芯院已建立起全国最大的新冠连续体温特征库,在实时连续监测人体体温数据的同时,后台智能筛查平台利用人工智能等分析技术,对连续体温信号进行特征提取与分类,基于体温智能异常报警、多级责任单位跟进反馈的闭环筛查体系,更进一步精准锁定重点人群,从而对重点人群进行持续的体温异常监测及疑似新冠病毒筛查。(郑金武)

### 患者仅23分钟就“走完”放疗全流程

本报讯 近日,“All-In-One”智能一站式放疗方案在复旦大学附属肿瘤医院(浦东院区)迎来首个肿瘤术前辅助放疗患者。患者仅耗时23分钟便“走完”放疗全流程,而以往至少需要等待3-15天。

据悉,这是由复旦大学附属肿瘤医院放疗治疗中心与联影公司携手打造的全球首个“一站式”放疗方案,让第一次接受放疗的肿瘤患者在同一台机器上就可以完成放疗模拟定位、影像采集、靶区勾画、制作计划、复位、计划质控和拍摄验证

片、正式放疗等8个流程。“放射治疗利用射线的电离辐射作用来达到杀灭肿瘤细胞的目的,是恶性肿瘤的核心治疗手段之一。约70%的恶性肿瘤患者在整个多学科综合治疗的过程中需要接受放疗,放疗也被患者通俗地称作‘照亮’。”该院放疗治疗中心主任章真表示,这是应用放疗平台+人工智能技术打造的全新肿瘤治疗模式,标志着肿瘤放疗2.0时代开启,同时为解决我国放射治疗质量的同质性提供了新的解决方案。(王懿辉)

### 中山医院内镜团队创手术患儿最小纪录

本报讯 前不久,在2021上海国际消化内镜研讨会上,两名仅6月龄和10月龄的患者吸引了与会者的注意,原来他们都是“G-POEM手术”的受益者。G-POEM手术是一种最新的内镜微创治疗技术,即胃镜下幽门括约肌切开术。复旦大学附属中山医院内镜中心主任周平红运用该技术创下了手术患儿年龄最小(出生23天)和体重最轻(3.2公斤)的世界纪录。

据悉,该团队于2019年2月20日成功开展了第一例小儿患者手术,该患儿出生只有40天,体重4.5公

斤。至今该团队已经完成21例患儿手术,并全部成功,没有一例转外科手术,手术时间也从最初的2小时到目前最短14分钟。周平红表示,在过去十多年中,该院内镜团队不断创新消化内镜切除技术,从内镜黏膜下剥离术,到内镜黏膜下隧道技术,直至内镜经消化道腔外手术,现已完成了经内镜保胆取石、经内镜腹腔镜切除等众多经自然腔道内镜外科手术(NOTES)。真正使内镜治疗从消化道管内逐步走向了腔外手术,做到“由表及里、由内而外、无孔不入”。(冯颖)

### 山西医大一院推动医联体建设

本报讯 近日,山西医科大学第一医院举办了医联体建设推进会暨对口支援县域医疗集团签约仪式。该院副院长徐勇指出,要在优质医疗资源下沉、合作模式、托管方式、专科联盟、双向转诊、畅通绿色通道等方面不断探索,进一步推进医联体建设。

远程医疗对提高边远地区诊断与医疗水平,实现优质资源可及性具有重要意义,可全方位助力医

联体健康发展。该院院长徐钧表示,加强医联体建设,推进优质医疗资源下沉,做实分级诊疗,是大势所趋。山西医大一院坚持医改方向,全面深化公立公立医院改革,积极探索并实践医联体建设发展模式,始终以推进优质医疗资源下沉、促进患者下转、缓解群众看病就医工作为重点,充分利用智慧医疗建设,共同推动和提升全省的医疗服务能力。(李清波 程春生)

### 前列腺肿瘤手术实现日间化

本报讯 近日,记者从上海交通大学医学院附属仁济医院获悉,该院副院长、泌尿科主任薛蔚领衔的前列腺肿瘤诊治团队在国内首创经直肠高能聚焦超声日间手术,为两例前列腺肿瘤患者实施了局灶治疗,效果良好,患者次日全部出院。

据薛蔚介绍,高能聚焦超声治疗为低侵袭性治疗的一种,与其他低侵袭性治疗方式(冷冻、不可逆电穿孔)相比,它的优势在于完全无伤口、无

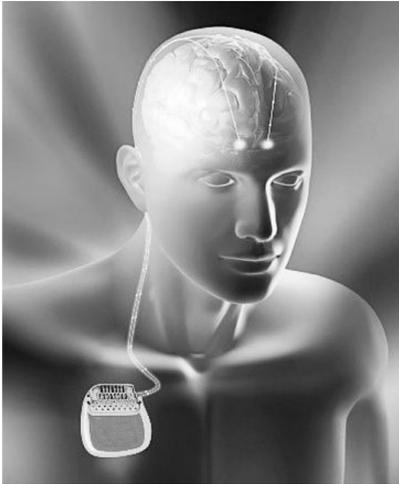
创伤,患者恢复快,住院时间短,能够保留男性的性功能和尿控,术后生活质量高,非常适合肿瘤范围尚小、高龄基础疾病多的患者。此类手术的难点及关键点在于肿瘤定位及术前规划。为了解决定位问题,该院引入磁共振和超声融合靶向穿刺技术,并与上海交通大学电信学院合作,建立并开展了3D打印技术让治疗区域靶向精准。(黄辛)

# 科学诊疗 不再害“帕”

■本报记者 李惠钰

“脑深部电刺激,俗称脑起搏器,通过植入大脑中的微电极,发射电脉冲刺激脑深部的特定核团,进而达到控制患者运动症状的目的,是外科治疗领域具有里程碑意义的技术。”

## 脑起搏器工作原理示意图。



帕金森病就是老年痴呆、神志不清、肌肉萎缩、霍金得的病?调查显示,中国帕金森病患者人数居世界第一,但大部分人对该疾病的认知却近乎空白。

而即便确诊了帕金森病,大多数患者也没有采取科学的诊疗手段。“不少患者开始正规的药物和手术治疗时,实际上已经延误了最佳的治疗时机。”前不久,在一场帕金森病的科普活动上,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科教授张建国遗憾地说。

## 九成不了解 四成被误诊

帕金森病是因脑内黑质部位出现结构急剧退化,不能产生神经传导物质“多巴胺”而导致,使脑部指挥肌肉活动的能力受限,大大阻碍了患者的活动能力,降低生活质量。

解放军总医院老年神经内科主任王振

福表示,帕金森病的病因始终是“未解之谜”,可能是年龄、遗传、环境等因素共同作用的结果。

随着老龄化社会的到来,帕金森病患者逐年增多,同时还有年轻化的趋势。有数据显示,10%左右的帕金森病患者发病年龄早于50岁。

“我国是人口大国,有超过300万帕金森病人,65岁以上中老年人发病率为1.7%,患病人数占全球患者总数的三分之一。预计到2030年,患病人数将达到近500万人,几乎占到全球帕金森患病人数的一半。”王振福说。

然而,面对庞大的患病人群,国内帕金森病仍处于“认知度低、就诊率低、诊断率低”的“三低”状态。一项调查显示,90%的社会大众不了解帕金森病,其中50%人群认为帕金森病就是霍金所患的“渐冻症”,甚至有近六成非神经内科领域医务工作者也对帕金森病不了解。

“尽管我们神经科医生有很多,但以帕金森病为主要专业的专家并不是很多。”北京医院神经内科教授陈海波坦言,帕金森病是不可根治的疾病,因症状的相似,帕金森病很容易与其他疾病混淆。

## 脑起搏器手术成首选疗法

“帕金森病是一种慢性进展性疾病,每位患者都需要终身治疗、全程管理,在专业医师的指导下,在不同的阶段采用合适的治疗方案,更好地改善症状,提高生活质量。”张建国说。

“所以我们对患者强调‘早发现、早治疗’,早期诊断明确后就应该采取药物治疗,当疾病进展到3-5年,药效出现减退或症状波动,患者就可以考虑脑起搏器(DBS)手术治疗。”张建国说。

所谓DBS疗法,即脑深部电刺激,俗称脑起搏器,通过植入大脑中的微电极,发射电脉冲刺激脑深部的特定核团,进而达到控制患者运动症状的目的,是外科治疗领域具有里程碑意义的技术。该疗法全球临床应用超30年,治疗的安全性和有效性得到公认,目前也是帕金森病治疗的首选外科疗法。

王振福表示,DBS疗法需要神经内外科的密切配合,有必要建立一支DBS团队对患者进行全面评估,针对患者个体判断是否适合手术、手术风险与近远期疗效以及确定最佳手术靶点等。

首都医科大学宣武医院神经内科副教授毛薇也表示,帕金森病治疗需要“内外”结合。目前,国内很多医院积极开展多学科诊疗,组建神经内科、功能神经外