发现肝细胞癌精准治疗潜在新靶点

我国人类蛋白质组学研究取得新突破，对肝癌治疗意义大

新华社北京3月2日电（记者陈芳、胡喆）近日，生命科学研究领域再传喜讯！我国科学家通过国际权威期刊《自然》杂志上线发表了关于早期肝细胞癌蛋白质组研究领域取得突破的论文，**发现了肝细胞癌精准治疗的潜在新靶点**。

什么是蛋白质组学？这次发现有何重大科学价值？对于接下来的临床治疗和药物研发又意味着什么？记者第一时间来到国家蛋白质科学中心·北京，采访了论文团队的科学家们。

我国科学家团队通过“中国人类蛋白质组计划”，对以肝癌为代表的多种人体肿瘤进行了全面深入的蛋白质组分析，初步创立了中国主导的蛋白质组学驱动的精准医学

相对基因组学驱动的第一代精准医学而言，蛋白质组学驱动的精准医学属于第二代精准医学，蛋白质组学对早期肝癌治疗性靶标的发现与验证开启了精准医学的新阶段

研究发现，SOAT1的一种小分子抑制剂“阿伐麦布”在肝癌患者的人源肿瘤异种移植模型上表现出良好的抗肿瘤效果，表明“阿伐麦布”有望成为治疗预后较差肝细胞癌患者的潜在靶向治疗药物

蛋白质组学

破译生命天书的“解码神器”

蛋白质是遗传信息表达的“最后一公里”，蛋白质组是构成生物系统与执行生命过程的功能性实体，是人体表型（生理与病理状态）的直接物质基础。

蛋白质组学这一概念提出于1995年，**是继基因组学研究之后生命科学领域又一重要研究方向**。

论文通讯作者、军事科学院副院长贺福初院士告诉记者，蛋白质组研究对象比基因组更加复杂，对实验设备、技术水平、数据挖掘能力等多方面都有着比基因组学更大的挑战。

近年来，以色谱和质谱技术为核心的蛋白质组学技术的发展，驱动了蛋白质组学研究在深度和广度上的快速增长。

论文通讯作者、军事科学院军事医学研究院研究员钱小红表示，通过前期积累，我国在蛋白质组表达谱分析的技术能力上**已达到国际先进水平**，在2009年的国际蛋白质组标准物质评估中，蛋白质组学国家重点实验室的技术能力，位居全球前列。

“蛋白质组学国家重点实验室团队，发展了高效的蛋白质组预分级和检测策略，达到12小时内完成人类8000个基因产物的质谱检测，为目前世界上速度最快的蛋白质组鉴定方法之一。”钱小红说。

在上述技术积累基础上，科技部首次整合973计划、863计划、国际合作计划，历经数年论证，由军事科学院军事医学研究院蛋白质组学国家重点实验室牵头，**于2014年正式启动“中国人类蛋白质组计划”**。

据介绍，2018年项目结题时，已完成构建早期肝细胞癌及癌旁组织、弥漫性胃癌及癌旁组织、肠型胃癌及癌旁、肺腺癌及癌旁、胰腺导管腺癌及癌旁、食道鳞癌及癌旁、结肠腺癌及癌旁、肾透明细胞癌及癌旁等疾病组织的深度覆盖蛋白质表达谱，数据量达到45.6TB，在高置信度水平上，定量鉴定人类表达蛋白质15553种，并获得疾病组织信号网络调控蛋白表达变化规律，实现潜在分子标志物和候选靶标的深入发掘。

发现新靶点

“癌中之王”的破解之法

肝癌，常被人称为“癌中之王”。2018年的全球肿瘤统计数据显示，肝癌在全球范围内的发病率高居恶性肿瘤的第五位，致死率居第二位。

“如何准确**识别出这群预后较差的早期肝癌患者，并提供有效的靶向治疗**，是当今世界肝癌早诊早治剩下的‘硬骨头’。”论文通讯作者、复旦大学附属中山医院院长樊嘉院士说。

此次论文研究，科研人员根据101例早期肝细胞癌及配对癌旁组织样本的蛋白质组数据，将目前临床上认为的早期肝细胞癌患者，分成三种蛋白质组亚型，而不同亚型的患者具有不同的预后特征，术后需要对应不同的治疗方案。

论文第一作者、军事科学院军事医学研究院研究员姜颖介绍，**第一类患者仅需手术**，要防止过度治疗；第二类患者则需要手术加其他的辅助治疗；而第三类患者占比30%，术后发生复发死亡的危险系数最大。

科研人员发现，在第三类患者的蛋白质组数据里，胆固醇代谢通路发生了重编程，其中候选**药靶胆固醇酯化酶**的高表达具有最差的预后风险。**通过抑制候选药靶——胆固醇酯化酶SOAT1，能减少细胞质膜上的胆固醇水平**，有效抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。

开启制药性

为发展新药提供重要基础

肝癌是对各种组织学上不同类型的原发性肝脏肿瘤的统称，主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌、肝母细胞癌等。其中，肝细胞癌约占原发性肝癌的90%左右。

自2007年到2017年，**针对肝细胞癌的化疗药物就只有索拉菲尼**一种，这对于此类病人来讲是极度匮乏的。

近年来有几类药物在肝细胞癌临床三期研究中已取得良好效果。此外，免疫疗法中的PD-1抑制剂中也有已进入治疗肝细胞癌三期临床实验研究的。

樊嘉表示，虽然新型药物在临床中的应用为肝细胞癌患者带来了希望和曙光，但这些药物均是针对中晚期肝癌病人使用的靶向药物，有限的药物种类和疗效并不能满足肝细胞癌患者的临床需求。

“为了改善肝细胞癌患者的生存情况，进一步扩大受益人群，**亟须发展新的肝细胞癌药物干预靶点，尤其是早期治疗策略**。”贺福初说。

我国科学家团队另辟蹊径，通过“中国人类蛋白质组计划”，对以肝癌为代表的多种人体肿瘤进行了全面深入的蛋白质组分析，初步创立了中国主导的蛋白质组学驱动的精准医学。

贺福初表示，相对基因组学驱动的第一代精准医学而言，蛋白质组学驱动的精准医学属于第二代精准医学，蛋白质组学对早期肝癌治疗性靶标的发现与验证开启了精准医学的新阶段。

此次，研究人员通过进一步研究发现，SOAT1的一种**小分子抑制剂“阿伐麦布”**在肝癌患者的人源肿瘤异种移植模型上表现出良好的抗肿瘤效果，表明**“阿伐麦布”有望成为治疗预后较差肝细胞癌患者的潜在靶向治疗药物**。

研究团队还首次发现胆固醇代谢途径重编程与肝细胞癌之间的直接联系，证实**胆固醇酯化酶在肝癌发生中的重要意义**。

“借助患者群蛋白质组学海量数据，我们发现胆固醇酯化酶可用于早期肝癌的分型、预后及靶向治疗，其蛋白质的高表达在头颈癌、胃癌、前列腺癌、肾癌和甲状腺癌中均和患者的较差预后正相关，**为发展新型抗癌药物提供了重要基础**。”贺福初说。

（参与采写：李洋）

我绘出人类最准确『RNA修饰』地图

进一步研究或将揭示基因性状与人类某些重大疾病关联作用

新华社南京3月1日电（记者眭黎曦）记者从位于苏州的西交利物浦大学获悉，由该校生物科学系孟佳博士带领的科研团队，近期实现了对全转录组RNA分子m6A修饰的最精准预测，相当于**绘制了人类迄今为止最精准的m6A表观转录修饰地图**。进一步研究或将揭示基因性状与人类某些重大疾病的关联作用。相关研究成果已于近日发表在生物信息领域知名期刊《核酸研究》（Nucleic Acids Research）上。

据介绍，“RNA**修饰**”指的是发生在RNA分子上的生物化学修饰，可以在不改变RNA分子序列信息的情况下改变其特性，并调控基因信息的表达。“目前已知的RNA修饰有100多种，其中m6A修饰是含量最高的一种。”孟佳解释道。

“最近，**已有研究表明m6ARNA甲基化修饰的酶在白血病、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌等疾病中发挥着关键作用**。”孟佳介绍道。

孟佳指出，在RNA修饰领域，西交利物浦大学团队是第一个应用35种组学信息进行预测的科研团队。“过去的研究只考虑序列信息，预测的准确率是80%，在此基础上我们加入了35种其他组学信息，使准确性提升到90%，这是一个比较大的突破。”孟佳补充道。

据研究团队成员、西浦生物科学系博士生陈鲲淇介绍，在绘制m6A表观转录组地图的过程中，该团队运用机器学习的技术，通过已有的特征，训练出预测模型，该工作为未来人类RNA修饰领域的研究工作提供了更为可靠的参考信息。

日允许在动物体内培育人体器官

仍禁止将『人兽混合胚胎』移植到人类子宫

新华社东京3月2日电日本文部科学省日前修改了有关规定，允许在动物体内培育人体器官，以扩大利用动物培育移植用人体器官的相关研究。

日本《朝日新闻》2日报道，按照先前规定，日本研究人员可以将人类诱导多能干细胞（iPS细胞）等细胞注入动物胚胎，以培养“人兽混合胚胎”，但培养时间不得超过14天；而按照修改后的新规定，**研究人员可将“人兽混合胚胎”移植到动物体内并让其产出幼崽**。

不过，**修改后的规定仍禁止将“人兽混合胚胎”移植到人类子宫，并禁止产出的幼崽交配繁殖**。

报道介绍说，比如现在研究人员可以将具有分化潜力的人类iPS细胞注入不能形成胰脏的猪胚胎中，再将胚胎移植到猪的子宫里，获得拥有人类胰脏的小猪。

据报道，东京大学的一个研究小组正计划向学校的伦理审查委员会申请进行相关研究，并表示将在保证透明的同时慎重开展研究。

关爱耳朵　从小做起

▲3月1日，在河北省邯郸市广平县广平小学，医生为学生讲解爱耳护耳知识。

3月3日全国爱耳日到来之际，各地开展宣传教育活动，增强人们的爱耳护耳意识。　**新华社发（程学虎摄）**

中年时勤动手脑 老年时有助防痴

新华社北京3月2日电瑞典哥德堡大学一项新研究表明，**中年时期积极进行体力和脑力活动，有助降低罹患老年痴呆症的风险**。

哥德堡大学研究人员近日发表在美国《神经学》杂志上的一篇论文说，他们对800**名瑞典女性**进行了长达44年的跟踪调查，这些女性刚参与研究时平均年龄为47岁，并被按照参与脑力和体力活动的情况打分及分组。

该研究中，脑力活动包括阅读和写作等智力活动、听音乐会和参加合唱团等艺术活动以及做针线活等手工活动。44%的参与者被划分到脑力活动水平较低的低分组；56%的人被划分到高分组。对体力活动，则分为活跃组和不活跃组。每周进行4小时以上步行、骑单车等低强度运动，或每周有规律地进行高强度运动如跑步、游泳等，或参与竞技运动，被划分到活跃组。按此标准，17%的参与者被视为不活跃；82%的人被视为活跃。

研究期间，共有194位参与者得了老年痴呆症，其中102人罹患由脑变性疾病引起的阿尔茨海默病，27人罹患脑血管供血障碍所致的血管性痴呆症，还有41人是以上两种情况同时存在的混合型痴呆症。

研究发现，在排除了高血压、抽烟和糖尿病等风险因素后，**脑力活动高分组**女性比低分组女性罹患阿尔茨海默病的**风险低**46%，罹患老年痴呆症的总体风险低34%；而**体力活动活跃组**的女性比不活跃组女性罹患血管性痴呆症的风险低52%，罹患混合型痴呆症的**风险低**56%。

“这些结果表明，中年时开展这些（体力和脑力）活动，有助于预防老年痴呆症和保持认知健康，”论文作者、哥德堡大学的詹娜·纳雅尔在一份声明中写道，“这很令人兴奋，因为人们可以很容易地把这些活动融入自己的生活，而且不用花很多钱。”

糖友使用胰岛素 注射不当疗效差

新华社天津3月1日电（记者毛振华）近年来，糖尿病的发病率及患病率呈逐年上升趋势。天津泰达国际心血管病医院内分泌科主任葛焕琦提醒，患者在使用胰岛素注射治疗时，**在注射剂量、注射部位选择等方面应注意规范，避免影响疗效**。

作为糖尿病治疗的重要手段之一，胰岛素的使用在我国已经相当广泛。葛焕琦表示，临床发现相当部分患者胰岛素使用并不规范，这会在一定程度上影响治疗效果。

首先在胰岛素注射部位选择上，葛焕琦说，按吸收速度依次排列为腹部、臂部、大腿外侧、臀部。**腹部吸收最快，也是最佳选择**。长、短效胰岛素在注射时间上也是有区别的。其中，短效门冬起效快，餐前注射即可进餐；长效甘精作用久，睡前注射。

“在使用剂量上一定要谨遵医嘱，不能自行随意用药。”葛焕琦说，用药期间要保证规律饮食、适量运动，以预防低血糖。规律检测血糖并记录数据，便于随诊和治疗。

胰岛素在储存上也是有讲究的。未开封的在2摄氏度到8摄氏度环境下冷藏保存，不要冷冻。开封后25摄氏度以下常温保存，有效期为开启后28天。葛焕琦还提醒，**每次注射要更换部位**，针孔之间距离至少1厘米，避开硬结与疤痕，以免影响吸收效果。

在科学治疗外，葛焕琦建议每个人都要注意控制体重，改善饮食结构；管理好情绪，避免长期处于紧张、焦虑的精神状态；减少熬夜等不良生活习惯。通过生活中方方面面的注意，尽可能远离糖尿病的困扰。

《麻省理工学院技术评论》评出最新十大突破性技术

定制癌症疫苗或能有效阻止多种癌症发生

新华社北京电（记者张莹）全球知名科技评论期刊《麻省理工学院技术评论》2月27日发布2019年“全球十大突破性技术”，**灵巧机器人、核能新浪潮、定制癌症疫苗、人造肉汉堡**等入选。

这份期刊的中文版官网当天发布公报说，今年是该杂志创刊120周年，“全球十大突破性技术”榜单也与过去稍有不同。本届评选邀请到微软公司创始人比尔·盖茨担任客座评选人，全程参与评选工作。入选的10项技术包括灵巧机器人、核能新浪潮、早产预测、肠道显微胶囊、定制癌症疫苗、人造肉汉堡、捕获二氧化碳、可穿戴心电仪、无下水道卫生间、可流利对话的人工智能助手。

“我希望我参与选出的技术，不仅是2019年的关注焦点，更能为整个科技史留下浓重的一笔。”盖茨在为榜单所作序言中说。

今年榜单中多项技术与生命科学有关。据介绍，由德国“生物新技术公司”与美国“基因泰克公司”合作研发的**定制癌症疫苗正处于临床试验的关键阶段**，它能通过识别各肿瘤的特异性突变，激发人体的天然防御能力，从而对癌细胞进行针对性破坏。**如果效果真如预期，将能有效阻止多种癌症的发生**。

核能新浪潮则关注能源发展。该杂志认为，在减少碳排放和限制气候变化的努力方面，核能的作用正变得越来越不可或缺。新型核裂变反应堆到21世纪20年代中期有望实现大规模应用，而核聚变反应堆仍需至少10年时间。

自2001年起，《麻省理工学院技术评论》每年发布“全球十大突破性技术”，关注技术的商业应用潜力以及对人类社会和生活的重大影响，也被认为是投资和技术应用领域的风向标。实用型量子计算机、可回收火箭、对抗性神经网络、石墨烯晶体管、精确编辑植物基因等技术曾出现在近几年的榜单中。

盖茨认为，在未来几年，治疗慢性病技术将会成为榜单的一大主题，不仅包括新药，还有能帮关节炎患者保持灵活的机械手套、能帮重度抑郁患者得到所需治疗的手机应用等创新。

“如果把眼光放得再远一些，比如展望一下20年后的技术榜单，我希望上榜的几乎都是以提升人类福祉为目标的技术。”盖茨说。