

# 食管癌新辅助治疗显著提高晚期癌症患者生存率

● 本报记者 张双虎 ● 黄辛

复旦大学附属中山医院胸外科谭黎杰、尹俊团队联合华大基因研究人员,采用 PD-L1 抗体免疫辅助治疗联合手术,显著改善了食管癌晚期患者治疗效果,并首次揭示了免疫治疗敏感人群的生物学特征,为食管癌治疗开辟了新途径。7月24日,相关研究在《自然-医学》发表。

食管癌在我国是高发癌症,由于症状隐匿,大多数患者确诊时已处于中晚期,其中90%以上是食管鳞状细胞

癌,其5年相对生存率仅20%至30%。食管癌晚期患者直接手术效果不佳,以外科手术为主,结合放疗、化疗、免疫等手段的综合治疗,已成为局部晚期食管癌的标准疗法。

所谓新辅助治疗,是把原本手术后才进行的辅助治疗提前到手术前,一方面,使局部晚期肿瘤降期以获得更多根治的可能,另一方面,通过有效的辅助治疗,杀灭体内可能存在的微转移病灶,获得长期生存。

2019年开始,研究团队开展了阿得贝利单抗用于局部晚期可切除食管鳞状细胞癌新辅助治疗研究。入组的30名患者中,有25人完成了新辅助治疗和食管癌根治术,与放化疗患者相比,经过免疫药物新辅助治疗的患者具有较明显的生存获益,未出现症状显著或症状持续加重的不良反应,也没有出现手术延迟或增加并发症的情况。

放化疗过程中常出现的“脱发、

呕吐、食欲不振”以及其他副作用也得到缓解。数据显示,经过免疫药物新辅助治疗的患者,术后两年的生存率达到90%以上。

该研究证实了新辅助免疫治疗具有广泛应用前景,并通过多组学的转化医学研究首次揭示了免疫治疗敏感人群的生物学特征,为精准免疫治疗提供了重要依据。

相关论文信息:[https://doi.org/10.](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02469-3)

[1038/s41591-023-02469-3](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02469-3)

## 昆明理工大学成功构建人工合成人围着床胚胎模型

本报讯 近日,昆明理工大学团队首次绘制了人围着床胚胎的完整细胞图谱,并定义了不同细胞谱系及这些谱系间的互作关系。该研究论文在线发表于《细胞研究》。

在胚胎发育过程中,围着床阶段是

决定胚胎能否正常发育的关键时期。着床失败、妊娠丢失和胎儿出生缺陷,与围着床胚胎的异常发育密切相关。但医学界对其机制尚不清楚,一个重要原因是缺乏对相关阶段胚胎发育机制的了解。

由于围着床期胚胎位于母体子宫,尺寸较小,无法获得相关的材料开展研究,因此处于“黑匣子”状态。而且,涉及人的胚胎研究受伦理、胚胎数量和技术限制等制约,相关科研工作一直以来很难开展。

为此,研究人员利用人干细胞开发了一个新的人工合成胚胎,首次再现了人围着床胚胎的发育特征、三维结构和细胞谱系。借助这一人工合成胚胎,研究首次系统揭示了人围着床胚胎的发育动态、谱系特征、基因信号以及关键信号通路在不同谱系命运决定过程中的功能,极大地促进了人类对人围着床胚胎发育的理解。



图片来源:摄图网

此外,人工合成胚胎为进一步探索人胚胎着床后的谱系特化、信号互作和组织模式提供了一个全新模型,同时也为胚胎异常发育相关药物研发和毒理测试提供了一个全新平台。

同一时间,国际上其他4个团队也发表了人胚胎模型的工作。其中,来自英国剑桥大学团队、美国耶鲁大学团队和美国匹兹堡大学团队的3项工作获得的胚胎模型,缺乏典型的双胚盘、羊膜腔和卵黄囊结构;来自以色列魏茨曼科学研究所团队建立的胚胎模型具有典型的双胚盘、羊膜腔和卵黄囊结构,但效率仅为2.9%。而本研究的胚胎模型发育效率超过80%,为人早期胚胎发育、药物研发和毒理测试提供了重要的研究和筛选平台。

(李晨阳)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41422-023-00846-8>

本报讯 近日,华南师范大学生命科学院教授范瑞芳团队在双酚A诱导的神经毒性效应及机制方面取得新进展。相关研究论文在线发表于 *Journal of Hazardous Materials*。孟令雪为该论文第一作者,范瑞芳为通讯作者。

该研究发现低剂量环境内分泌干扰物双酚A暴露会影响幼龄期大鼠海马神经元的形态发育及神经递质稳态,进而影响其学习记忆能力,该影响可能是通过雌激素受体 GPER 途径介导的,并发现植物雌激素 EGCG 可以减弱双酚A暴露导致的不良神经毒性效应。

双酚A的脂溶性使其可穿过血脑-屏障进入大脑,对处于发育关键期的神经系统产生巨大威胁,因此各国相继禁止双酚A用于婴幼儿用品的生产。同时,目前关于双酚类化合物神经毒性的研究较为缺乏,其安全性评估严重滞后于工业生产和应用。

该研究通过体外和体内实验探究了双酚类化合物诱导神经发育毒性的机制及其有效的解毒措施。体外研究结果表明,双酚类化合物暴露影响了原代海马神经元的形态发生破坏了  $\gamma$ -氨基丁酸的合成和谷氨酸 /  $\gamma$ -氨基丁酸的平衡。低剂量双酚A诱导的神经元形态发育损伤可能是由 GPER 介导的。双酚S的

神经毒性弱于双酚A和双酚B。

在体内研究中,幼龄期大鼠暴露于低剂量双酚A会导致其大脑海马区发生氧化应激和炎症,破坏神经元形态发生和神经递质稳态,最终损害其空间记忆能力。与雌性大鼠相比,雄性大鼠对双酚A暴露更为敏感。体内和体外研究均表明,来源于茶叶的植物雌激素 EGCG 可减轻双酚A诱导的神经毒性。

综上,低剂量双酚A暴露会性别特异性地破坏幼龄期大鼠的神经发育,并进一步损害其学习和记忆能力,这可能是由 GPER 途径介导的。幸运的是,茶叶中的 EGCG 能有效缓解双酚A诱导的神经发育毒性,这为人类通过日常膳食途径拮抗环境双酚A暴露诱导的不良健康效应提供了很好的建议。

(朱汉斌)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132074>

双酚A诱导的神经毒性效应及机制研究获进展