

# 西北大学在肝癌早期诊断领域取得进展

本报讯 近日,西北大学化学与材料科学学院樊海明教授团队在肝特异性纳米对比剂与磁共振肝胆成像研究方面取得重要进展,相关成果以 *Hepatocyte-targeting Nanoparticle for Enhanced Hepatobiliary Magnetic Resonance Imaging* 为题,发表于 *Nature Biomedical Engineering* 杂志。该工作不仅为设计兼具高亲和性与高特异性的纳米对比剂提供了新策略,而且为肝癌早期发现提供了新的影像诊断工具。

肝癌是全球最常见的高致命性肝脏恶性肿瘤。我国肝癌发病人数居世界首位,且5年总体生存率仅14.1%,防治形势十分严峻,因此肝癌的早期诊断是提升其生存率和改善预后的关键。与其他癌症不同,肝癌是唯一可通过影像进行临床诊断的恶性肿瘤,而核磁共振肝胆成像被认为是目前最灵敏的肝癌影像诊断手段,其中肝细胞特异性对比剂的灵敏度和特异性决定了增强磁共振成像对早期肝癌的诊断效果。然而,目前临床应用的肝细胞特异性对比剂信号增强低、特异性和亲和力不足,难以满足早期肝癌精准诊断的需求。

近期研究发现,小于5nm的超小铁氧体有望构建高性能肝细胞特异性纳米对比剂,然而,已报道的超小氧化铁对比剂受到小尺寸可控制备难、纳米对比剂弛豫增强理论发展滞后的限制,难以优化其性能。

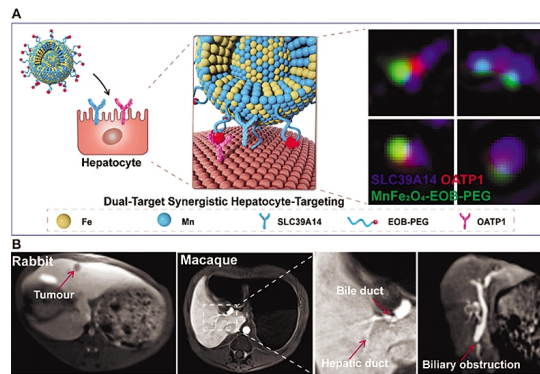
针对上述难题,樊海明团队通过系统深入研究,首次提出了动态同步热分解法,实现了高单分散、尺寸可控的超小铁氧体纳米材料宏量制备,并以此构建了超小锰铁氧体 T1 纳米对比剂。该对比剂通过偶联靶向肽,实现了对活体小鼠乳腺癌

全身转移瘤高分辨磁共振显像,有效检出亚毫米级肿瘤病灶(0.4mm)。

该团队进一步揭示超小铁氧体纳米颗粒核/壳的准顺磁新结构,阐明了该结构导致的内外球 T1 弛豫协同增强机制,完善了超小纳米对比剂弛豫增强理论,特别是发现了超小锰铁氧体纳米对比剂表面锰离子可与肝细胞表面 SLC39A14 蛋白特异性结合实现肝部增强成像,为其构建高性能肝细胞特异性对比剂奠定了重要基础。

在前期系列研究的基础上,研究人员设计出新型、双靶点的肝细胞特异性准顺磁超小锰铁氧体纳米对比剂。该对比剂可通过与肝细胞的 SLC39A14 和 OATP1 两种受体高效结合,特异性靶向肝细胞,并利用两个受体均在正常肝细胞高表达、肿瘤细胞低表达的特点实现了早期肝癌微小病灶的精准影像检出。

猴、猪等大动物实验肝胆成像结



肝细胞特异性 MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-EOB-PEG 纳米对比剂设计、开发及磁共振肝胆成像。受访者供图

果显示,与临床 Gd-EOB-DTPA 相比,该对比剂可使肝对比度增强 5.8 倍,并可清晰分辨 0.5 毫米的肝管。同时肝实质和胆管显像速度也提升了 2 倍以上,显著减少了患者检测时间,提高了检查效率。活体肝癌成像结果显示,该对比剂可将微小肝癌病灶(<0.5cm)的检出率从 48% 提高至 92%,并可清晰判断胆梗阻位置与梗阻程度,有望用于无创胆管成像。该研究双靶点设计的新型肝细胞特异性准顺磁纳米对比剂为肝癌早期发现提供了新的影像诊断工具。

据悉,西北大学博士张欢、四川大学华西第二医院教授郭应坤和中山大学附属第三医院副教授焦举为该研究论文的共同第一作者,樊海明为独立通讯作者,同时新加坡国大杨潞龄医学院教授 Boon-Huat Bay 也参与了该研究工作,并在论文修改与生物医学实验中给予指导与帮助。(丁思月)

## 研究揭示神经系统疾病致病机理

本报讯 中国科技大学生命科学与医学部教授许超、张凯铭与西班牙分子生物学中心教授 Encarna Martínez-Salas 合作,利用单颗粒冷冻电镜技术解析了人源 Gemin5 基因产物羧基端结构域的三维结构——十聚体,揭示了 Gemin5 羧基端结合 mRNA 并调控其翻译的分子机制。相关成果近日在线发表于《自然-通讯》。

Gemin5 基因缺陷导致神经系统疾病的发生。许超解释说:“Gemin5 的两个部分分别通过结合不同类型的 RNA 执行不同的生物学功能。前一部

分结构与 RNA 剪切相关,后一部分的结构则与 RNA 翻译功能有关。”

2016 年,许超课题组揭示了 Gemin5 氨基端 WD40 结构域识别小核 RNA(snRNA)的机制。此次研究中,课题组利用冷冻电镜技术解析了 Gemin5 羧基端的三维结构,发现 Gemin5 羧基端通过疏水作用形成十聚体。这种由双五聚体组成十聚体的结构在 RNA 结合蛋白质中首次被发现。

研究还发现,Gemin5 羧基端十聚体形成对结合 mRNA 是必需的;G5C 十聚体通过带正电的表面与带负电的

RNA 以静电方式相互作用。

“简单来说,人体内的 Gemin5 基因发生突变,如果 Gemin5 十聚体被破坏或者静电表面不存在了,就不能再结合 RNA,这样就损害了 Gemin5 调控神经发育的功能,从而导致神经系统疾病的发生。”许超进一步分析。

此次工作为进一步研究 Gemin5 缺陷导致神经系统疾病的机理,以及 Gemin5 独立于 SMN 复合物的生物学功能提供了结构基础。(王敏)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32883-z>

本报讯 近日,北京大学第一医院肿瘤转化研究中心张宁教授团队与北京大学生物医学前沿创新中心(BIOPIC)张泽民教授团队、北京大学人民医院肝胆外科朱继业教授团队合作,在《自然》发表了肝癌免疫微环境异质性图谱,首次以单细胞精度系统揭示肝癌的免疫微环境分型,并深入解析肿瘤相关中性粒细胞异质性及其促肿瘤机制。这些成果为肝癌乃至实体瘤的基础研究和临床诊疗提供了关键信息。

“该研究首次在肝癌领域实现了基于单细胞测序技术的百万数量级单细胞分析。如此大规模的数据量使得我们首次在单细胞精度定义了肝癌的免疫微环境系统分型。这一分型极大加深了我们对于肝癌免疫微环境的认知,对肝癌精准免疫诊疗意义重大。”论文通讯作者张泽民告诉记者。

论文通讯作者张宁指出,他们运用临床样本与小鼠肝癌模型相结合的策略对中性粒细胞进行功能探究,不仅证明了物种之间中性粒细胞类群的保守性,更为开发基于中性粒细胞的免疫治疗靶点奠定了理论基础,并取得初步结果。研究成果预示,针对肿瘤相关中性粒细胞的干预,有望大幅增加免疫检查点有效治疗的患者人群。

研究者利用单细胞转录组测序技术,对百例肝癌临床样本进行了详细刻画,成功解析出肝癌免疫微环境的 89 个细胞亚群。这一研究首次发现了此前从未报道的 11 种中性粒细胞亚群,是目前世界范围内最全面的肝癌免疫图谱。

中性粒细胞是一类非常脆弱的细胞,先前的肝癌单细胞研究均未捕获到这一类细胞。本研究成功捕获到 3 万多个中性粒细胞,成功鉴定出 6 个肿瘤相关中性粒细胞群,并发现两个中性粒细胞亚群可能通过不同的机制促进肿瘤生长。(崔雪芹)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05400-x>

## 科学家绘制迄今最全面肝癌免疫图谱