

# 研究发现肝癌代谢异常机制并提供诊治新策略

**本报讯** 近日,美国《国家科学院院刊》刊登了中国医学科学院北京协和医学院教授张宏冰团队与上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心研究员郑亮团队一项关于肿瘤细胞代谢异常与肝癌发生的研究成果。该成果揭示了致癌的连环蛋白 $\beta 1$  ( $\beta$ -catenin) 激活的丝氨酸/苏氨酸激酶2 (AKT2)- 氨甲酰磷酸合成酶2、天冬氨酸转氨酰化酶、二氢乳糖酶 (CAD) 介导的嘧啶合成是肝癌的可靶向致命弱点, 为肝癌的精准治疗带来新希望。

乙型肝炎病毒 (HBV) 是肝癌重要诱发因素, 中国曾有高达 10% 的 HBV 携带者, 肝癌已经成为我国第四大常见恶性肿瘤, 占世界一半以上的病例。肝癌具有发生隐匿、恶性程度高、发展迅速、预后差等特点。由于对肝癌的病理

机制不甚明确, 缺乏有效的靶向治疗, 肝癌是仅次于胰腺癌的致死率第二高的恶性肿瘤, 在我国是仅次于肺癌的第二大肿瘤致死病因, 严重危及人民生命, 亟须发现治疗靶点, 开发新药物, 从而进行个体化治疗。

肝脏是机体主要的代谢器官, 原癌基因或抑癌基因的致癌突变会改变代谢, 以满足不受抑制的细胞增殖和肿瘤对营养和生长的需求。

$\beta$ -catenin 编码基因 (CTNNB1) 是儿童最常见的肝脏恶性肿瘤—肝母细胞瘤和成人肝脏恶性肿瘤—肝细胞肝癌中突变频率最高的原癌基因, 肿瘤蛋白 53 编码基因 (TP53) 则是肝癌中最常见突变的抑癌基因。

为此, 研究团队探索了  $\beta$ -catenin 功能获得性突变在肝癌发生中的作用和病理机制, 发现突变活化的  $\beta$ -catenin

不仅引发肝脏肿瘤, 而且加剧了 TP53 缺失或乙型肝炎病毒感染介导的肝癌发展, 揭示了促进嘧啶从头合成是  $\beta$ -catenin 突变细胞系和肝脏的主要代谢异常。致癌  $\beta$ -catenin 刺激 AKT2 转录, 然后 AKT2 激活嘧啶从头合成限速酶 CAD, 促进核苷酸合成。抑制  $\beta$ -catenin/AKT2 刺激的嘧啶合成轴特异抑制  $\beta$ -catenin 突变细胞增殖和肿瘤形成。因此, 靶向  $\beta$ -catenin、AKT2 和 / 或嘧啶合成可治疗  $\beta$ -catenin 突变型肝癌和其他肿瘤。

张宏冰表示, 未来有望通过基因测序, 筛选出  $\beta$ -catenin 基因突变的患者, 对其开展安全、有效的靶向治疗。这不仅使肝癌患者受益, 还让含有同样基因突变的其他器官肿瘤患者获得异病同治的效果。

据悉, 此项研究工作得到了中国医



张宏冰(左)与论文第一作者刘芳铭讨论药物抑制效果。受访者供图

学科学院医学与健康科技创新工程、国家自然科学基金等项目的资助。张宏冰和郑亮为论文共同通讯作者, 中国医学科学院北京协和医学院助理研究员刘芳铭博士、盖晓晨博士为论文的共同第一作者。

(吕静)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1073/pnas.2202157119>

## 孙振兴: 脊椎转移瘤需综合治疗

● 本报记者 张思玮

“脊椎转移性肿瘤不是单纯的局部性病灶, 而是影响全身的系统性疾病, 所谓‘牵一发而动全身’。对于它的诊治是棘手的, 治疗目的主要包括缓解疼痛、持久控制局部肿瘤、保留神经功能、加强脊柱稳定性和提高生活质量等, 当然还要考虑治疗的收益与风险比、期望生存期等。”近日, 清华大学附属北京清华长庚医院神经外科主任医师孙振兴在接受记者采访时表示, 脊椎转移性肿瘤常常侵害骨质, 破坏脊椎稳定性, 造成病理性骨折, 还会压迫神经根和脊髓产生神经系统症状, 比如剧烈疼痛、感觉和运动功能障碍、胃肠道和膀胱等内脏器官功能障碍等, 严重影响患者的生活质量。

临床上, 最常见发生转移的肿瘤包括乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、肾癌、前列腺癌等, 其中骨转移性肿瘤排名第三, 而脊椎转移瘤最常见。据统计, 在恶性肿瘤早期或中期患者中, 大约有 20%~40% 的病人可能面临脊椎转移的风险, 这其中又有 20% 的病人因脊髓和神经受压迫而产生症状。

而在恶性肿瘤终末期患者中, 有将近 70% 的病人会转移到脊椎, 其中 90%~95% 会累及椎体和 / 或椎管内结构。

据孙振兴介绍, 目前临床上针对脊柱转移性肿瘤的治疗主要采用 N O M S 框架评价系统。其中, 手术仍是脊柱转移肿瘤的首选治疗方案, 尤其对于脊柱稳定性被破坏、硬脊膜外肿瘤压迫脊髓和神经根, 这是其他治疗方法所不能替代的。手术原则是脊髓和神经减压(减瘤)和恢复脊柱稳定性。

“脊髓减压手术的目的是神经功能的保护和修复, 防止神经功能损害进一步加重。”孙振兴说。

此前有研究表明, 对于存在脊髓受压的患者, 不论有没有神经功能障碍的临床表现, 及早接受减压手术比单纯放疗者更能够“缓解疼痛, 延长总生存期, 保留更好的运动功能, 保留肠和膀胱功能”。

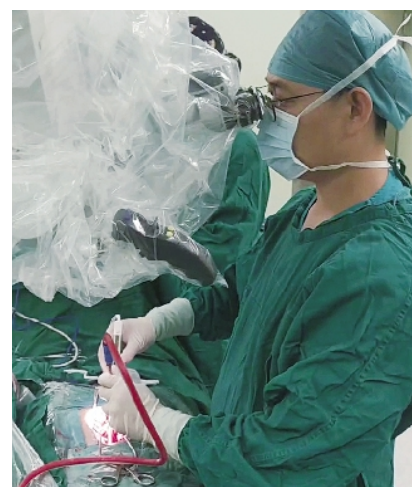
而恢复脊柱稳定性可以纠正患者脊柱畸形, 防止脊柱病理性骨折和脊柱塌陷, 促进下地活动, 提高患者生活质量等。

“随着手术逐渐趋向于精准化和微创化, 患者围手术期风险已经大大降低, 特别对于术前状态欠佳的患者应考虑微创手术。”孙振兴说。

此外, 体外放疗对脊柱转移性肿瘤患者的远期运动功能保留和缓解疼痛有积极作用, 但放疗效果也会因肿瘤性质而存在差异。对放疗敏感的肿瘤主要是血液组织来源肿瘤 (如淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤) 和部分实性肿瘤 (如乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和神经内分泌瘤和精原细胞瘤); 而绝大多数实性肿瘤是对放疗不敏感的 (如肾细胞癌、结肠癌、小细胞肺癌、甲状腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤和肉瘤)。

立体定向放射治疗也为脊柱转移瘤患者带来了新希望。有统计表明其局部肿瘤控制率达 88%, 而这不受肿瘤性质影响。除稳定持久的作用和良好的局部肿瘤控制的优点, 立体定向放射治疗的放射毒性相对更小, 产生的并发症少且轻。

除了手术、放疗, 免疫治疗、化疗、靶向治疗、激素治疗等治疗效果虽尚不



孙振兴正在为患者做手术。

受访者供图

明确, 但目前有些肿瘤治疗中有一定效果。此外, 国外还采用术中单次放疗、术中瘤腔内植入放射源和射频消融等治疗策略。

“因此, 脊椎转移性肿瘤的治疗应该是手术辅助以放疗、化疗、免疫治疗等的综合治疗。”孙振兴说, 对于脊柱转移性肿瘤的治疗, 患者和医生都应该以积极态度面对, 特别是随着科技和医疗水平的不断进展, 综合治疗一定会给病人带来更多的收益。