

# 我国学者首次发现胰腺癌潜在生物标志物

本报讯 胰腺癌是全世界最致命的实体瘤，大多数胰腺癌患者的预后效果差。尽管近几十年来这种破坏性疾病的综合治疗取得了很大进展，但因缺乏有效的生物标志物，胰腺癌预后仍不理想。

近日，青岛大学教授周岩冰团队在《癌症分子学》杂志发表题为《T IPE3 是胰腺癌中通过升高 RAC1 促进肿瘤进展的预后生物标志物》的研究论文，该研究表明 T IPE3 可能作为胰腺癌的生物标志物和分子靶点用于治疗胰腺癌。

当前，手术切除仍然是治疗胰腺癌的主要方法。然而，近 70%~80% 的胰腺癌患者被诊断为晚期或局部晚期，而切除肿瘤根治的可能性仅为 8%~12%。此外，根据切除预测预后是非常困难的。因此，探索能够预测胰腺癌患者预后效果的新型生物标志物具有关键临床价值。

据悉，TNFAIP8(肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8, 或 T IPE) 家族是肿瘤发生的关键调节因子。肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导的蛋白 8 样蛋白 3(T IPE3) 是 T IPE 家族中最新描述的成员，与 T IPE 家族的其他成员具有高度的结构同源性。T IPE3 被鉴定为一种脂质转移蛋白，可直接与 PtdIns(4, 5)P2(P I P2) 相互作用。T IPE3 主要存在于具有分泌功能的上皮细胞中，在细胞凋亡、细胞增

殖和信号转导中起关键作用。据报道，T IPE3 作为第二信使转运蛋白，参与了多种肿瘤的发生。

该研究选取了 171 名正常个体和 179 名胰腺癌患者，对他们 T IPE3 mRNA 的表达进行分析，发现与正常组织相比，胰腺癌组织中 T IPE3 mRNA 显著升高。回顾性队列中 188 个胰腺癌组织标本的 IHC 结果也表明，T IPE3 在胰腺癌组织中的表达增加。

之前的研究结果发现，使用回顾性队列和列线图分析 T IPE3 与胰腺癌的预后密切相关。该研究使用由 66 名胰腺癌患者组成的前瞻性队列进一步研究了 T IPE3 在胰腺癌中的表达及其临床意义。团队研究发现，T IPE3 在肿瘤组织中的表达升高，T IPE3 表达升高与淋巴结转移有关。随后，团队进行单变量和多变量分析，发现肿瘤分化差和 T IPE3 水平高与较差的生存率密切相关。值得注意的是，T IPE3 的高表达也被确定为前瞻性队列中胰腺癌患者的独立预后因素。

此外，团队观察到所有 8 种胰腺癌细胞 A SPC-1、M IA PaCa-2、CFPAC-1、PANC-1、BxPC-3、Capan-1、Patu-8988 和 SW-1990，都表现出中到高的 T IPE3 表达。具体而言，团队选择了两

种具有最高 T IPE3 表达的细胞系，即 A SPC-1 和 PANC-1，通过慢病毒转染 T IPE3-shRNA 进行基因敲低实验，结果证明了敲低和过表达效率。通过 CCK-8 法和 Transwell 法评价 T IPE3 对肿瘤细胞恶性行为的影响，结果显示，T IPE3 沉默减弱了胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力，而 T IPE3 过表达后胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力增强。该结果表明 T IPE3 促进胰腺癌的进展。

已有研究表明，RAC1 可参与肿瘤进展，尤其是胰腺癌的转移，T IPE 家族的其他成员通过与 RAC1 的相互作用发挥作用。研究团队在此基础上发现 RAC1 表达也与异种移植肿瘤组织中的 T IPE3 表达密切相关。这些结果表明 T IPE3 促进了胰腺癌中 RAC1 的表达。

周岩冰团队的研究使用追溯和前瞻性收集的胰腺癌患者队列，首次发现 T IPE3 通过上调 RAC1 发挥作用，以及 T IPE3 对于促进肿瘤进展和转移至关重要。该研究提出了用于胰腺癌患者风险分层和预后预测的潜在生物标志物，提示 T IPE3 有望成为治疗胰腺癌的靶点。

(廖洋 思润)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1186/s12943-022-01626-5>

## 上海交通大学医学院附属仁济医院 提供罕见亚型肾癌治疗新思路

本报讯 上海交通大学医学院附属仁济医院副院长薛蔚团队在《欧洲泌尿外科杂志》发表论文，介绍了进展期延胡索酸水合酶(FH)缺陷型肾癌患者应用免疫联合靶向治疗的新方案。该团队还在同期杂志针对联合治疗策略配发了述评。上述研究为罕见肾癌亚型患者治疗提供了新思路。

FH 缺陷型肾癌是 2022 年世界卫生组织新定义的一种罕见病理亚型的肾癌，其发病年龄偏早，侵袭性强，极易发生早期转移，患者预后不尽如人意，临床诊治策略亟待探索。

“此前采用现有系统治疗方案对进展期 FH 缺陷型肾癌患者进行治疗，效果有限且存有争议。”薛蔚说，“FH 缺陷型肾癌在临床表现和病情进展上有别于其他类型肾癌，这决定了在其筛查、诊断、治疗和随访等方面都需要特殊而全面的考虑，必须由专业团队负责这类患者的全程管理。”

在薛蔚带领下，仁济医院泌尿外科教授张进牵头开展了一项全国多中心回顾性研究，入组了来自全国 15 家临床医疗机构的 77 例患者。这是迄今全球范围内报道的最大队列，其中包括 70 例 FH 基因胚系突变的遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌患者及 44 个家系。

研究团队从国人独特的基因特征及临床表型研究中发现，病理联合基因检测可显著提高诊断准确度，免疫联合靶向治疗方案是未来的方向。此外，患者家系成员接受遗传咨询至关重要。在此基础上，仁济医院泌尿科正在开展一项前瞻性标记物探索实验，以期精准治疗提供更有力的证据。

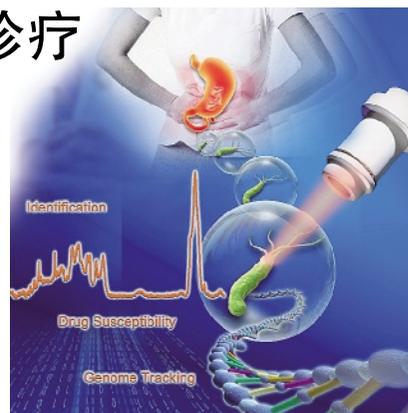
相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.05.029>

## 新技术实现幽门螺杆菌单细胞精准诊疗

本报讯 幽门螺杆菌是人类最常见的慢性感染细菌，全球约半数人口感染幽门螺杆菌，70% 以上的胃癌与幽门螺杆菌感染有关。中科院青岛生物能源与过程研究所、中国疾病预防控制中心传染病预防控制所(中国疾控中心传染病所)、青岛市立医院、青岛星赛生物等单位研究人员组成的联合团队，依托原创的临床单细胞拉曼药敏快检系统(CAST-R)，建立了单个细菌细胞精度、“鉴定一药敏一溯源”全流程一体化的幽门螺杆菌诊疗技术——CAST-R-HP，具有快速病原鉴定、精确药敏表型检测、基于单细胞全基因组支撑耐药机制研究与精准溯源等优势。相关研究成果近日发表于《临床化学》。

目前幽门螺杆菌耐药菌鉴定的临床金标准是内镜检查与细菌培养相结合的药敏检验。由于其生长条件苛刻，分离和培养胃活检标本中的幽门螺杆菌通常需 7~10 天，且难以考察临床样品中“原位”的病原多样性。表型药敏实验同样耗时很长，且技术要求高。基于基因型的药敏检测方法仅能预测部分已知耐药基因的突变，并存在不同程度的假阴性，因此目前临床医生主要依赖经验用药而非药敏结果指导下的精准治疗。但是，随着幽门螺杆菌耐药性的不断增加，经验治疗的根除失败率日益增加。

利用 CAST-R-HP，从临床样品到药敏结果的完整诊疗流程可缩短至 3 天，而且能在单细胞分辨率、全基因



幽门螺杆菌单细胞精准诊疗技术 CAST-R-HP。青岛能源所供图

组水平完成耐药机制研究与精准溯源。

下一步，研究人员将基于“微生物药敏单细胞技术临床示范网络”开发 CAST-R-HP 系统，拓展其应用，为建立单细胞精度的幽门螺杆菌诊疗与疾控体系奠定技术和装备基础。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac082>