

## 研究揭示人工阴道菌群形成过程

**本报讯** 近日，北京协和医院妇产科主任朱兰团队与华大生命科学研究院等联合在《自然-通讯》在线发表论著，阐述了 MRKH 综合征患者接受腹膜法人工阴道成形术后新阴道菌群的形成过程，为改善这类患者的阴道菌群提供了重要科学依据。

女性阴道中栖息着的大量微生物，被称为阴道菌群。阴道菌群是人体重要的菌群之一，而乳杆菌被认为是健康育龄女性阴道菌群中的关键成员，对维持阴道健康、抵御病原体入侵至关重要，与女性及子代的健康和疾病密切相关。

MRKH 综合征是一种罕见的先天

性女性子宫阴道发育不全疾病。人工阴道成形术是 MRKH 综合征的重要治疗方法之一。医生通过在患者的尿道和膀胱与直肠之间分离造穴，使用腹膜、肠道或生物补片等材料进行铺衬，创建人工阴道。人工阴道提供了一个独特的模型，让研究者有机会从全新视角解析成年女性的阴道菌群从无到有的形成及演化过程，进而帮助研究者更好地了解阴道菌群的建立机制。

结果显示，人工阴道在初建时几乎处于一个空白的生态位，邻近区域如阴道浅凹和肛门区域的微生物成为了人工阴道的“种子库”。手术后，随着时

间的推移，人工阴道内环境发生了动态变化，阴道浅凹作为新阴道的开口部位，其鳞状上皮细胞不断向上扩展，逐步覆盖最初的腹膜组织，形成与正常女性阴道相同的结构组织。人工阴道的营养条件也经历了从“极度贫瘠”到类似于绝经期的“较贫瘠”再到育龄期女性的“充足”的状态转变。

在“种子库”的影响和环境选择的共同作用下，阴道菌群不断发生变化。研究发现，术后 14 天的人工阴道菌群表现出更多的随机特征，个体差异较大，一些耐药菌明显增殖。术后 3 个月，微生物群逐步向正常阴道菌群结构发展，类似于健康绝经期女性

的状态，乳杆菌较少、多种厌氧菌共存。随着营养条件的逐渐改善，人工阴道开始接近健康育龄女性的状态，乳杆菌含量逐步增加，并在术后 2~4 年演变为类似于术前阴道浅凹菌群的稳态结构。

研究还发现，健康女性中最重要的益生菌之一——卷曲乳杆菌在人工阴道中的定植主要是源于术前阴道浅凹部位。这提示，术前或术后早期引入卷曲乳杆菌，可能有助于促进该益生菌的定植，并有利于术后尽快形成健康稳定的阴道菌群。

(陈祎琪)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-024-52102-1>

1038/s41467-024-52102-1

## TRPS1 基因是结肠癌肝转移的关键

**本报讯** 近日，中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科主任医师赵宏、蔡建强、应建明及副主任医师黄振课题组在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 上发表文章，报道在解析结肠癌肝转移机制上取得了进展。该研究通过单细胞全外显子测序技术，揭示了结肠癌肝转移灶形成进化模式，并鉴定了 TRPS1 基因突变在结肠癌肝转移中的关键作用。这一发现不仅深化了对结肠癌转移过程的理解，也为未来的精准治疗提供了新的潜在靶点。

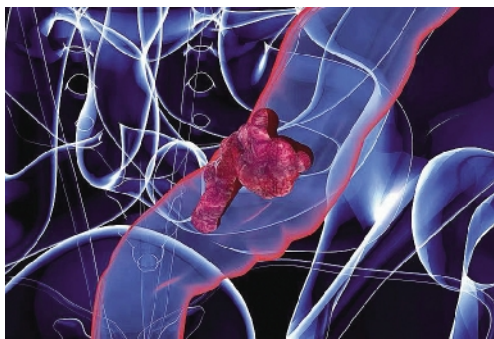
研究表明，约 50% 的结肠癌患者最终死于肝脏转移。尽管科学家对结肠癌的克隆进化已有一定研究，但对于肝转移的起源及其机制仍存在争议。有研究认为，肝转移由单个循环肿瘤细胞引发，而有关乳腺癌动物模型的研究则指出，由多个肿瘤细胞组成的细胞簇可能更具转移潜力。

该研究对一位晚期 IV 期结肠癌患者的原发肿瘤、单发的肝转移灶以及转移淋巴结的 150 个单细胞进行了全外显子测序分析。结果显示，肝转移和淋巴结转移均直接源自原发肿瘤的同区域，但肝转移较淋巴结转移展现出更为显著的基因异质性。通过进一步的基因组分析，研究团队发现，该肝转移

病灶来自原发肿瘤的多克隆肿瘤细胞群而非单个细胞或单克隆。这一结果首次在人体中证实了肝转移更容易由循环肿瘤细胞簇引发，颠覆了以往认为转移由单个循环肿瘤细胞引起的观点。

该研究的另一重要发现是 TRPS1 基因的 R544Q 突变在肝转移中起到了关键推动作用。在对原发肿瘤和转移肿瘤的比较分析中，研究团队发现 TRPS1 基因的这一位点突变在肝转移细胞中显著富集，并通过上调 ZEB1 基因的表达，激活上皮-间质转化过程，显著增强了癌细胞的侵袭和迁移能力。体外实验结果显示，携带 TRPS1 R544Q 突变的细胞比野生型细胞表现出更强的侵袭性和迁移能力。动物实验进一步证实了携带 TRPS1 突变的肠癌细胞系能在小鼠体内形成更广泛的转移灶，明显缩短了小鼠的生存时间。

研究还发现，TRPS1 基因突变与结肠癌患者的病理分期密切相关，突变患者预后较差。这表明，TRPS1 突变可能是预测结肠癌患者预后和治疗效果的重要生物标志



图片来源：视觉中国

物。研究团队表示：“未来有望开发针对 TRPS1 突变的靶向疗法，从而更有效地抑制结肠癌肝转移。”

随着肿瘤异质性研究的不断深入，研究团队指出，肝转移的形成过程比预想的更为复杂。不同的肿瘤细胞亚群之间存在显著的遗传差异，这种异质性导致了肝转移肿瘤对治疗的反应各不相同。因此，未来的结肠癌治疗应更加注重患者的个体差异，通过基因检测和分子分析，制定个性化的治疗方案。

研究团队表示，该研究不仅揭开了结肠癌肝转移的部分奥秘，也为临床医生提供了新的治疗思路和潜在靶点。接下来他们将深入研究 TRPS1 基因的促转移机制，并开发药物，争取尽快将这一研究成果转化为临床应用。

(陈祎琪)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01960-8>

**本报讯** 近日，中国科学院大连化学物理研究所研究员刘心昱、许国旺团队与郑州大学第一附属医院教授李向楠合作，基于功能代谢组学策略，整合毛细管电泳-飞行时间质谱的代谢组学分析和分子生物学手段，揭示了表皮生长因子受体(EGFR)突变型肺腺癌的嘌呤代谢重塑及其作用机制，有望为 EGFR 突变型肺腺癌提供新的治疗策略。相关成果发表于《实验与临床癌症研究杂志》。

EGFR 突变是导致肺腺癌恶性肿瘤的重要原因。代谢重编程是癌的重要标志，嘌呤代谢是肿瘤进展和耐药的关键代谢途径。然而，嘌呤代谢在 EGFR 突变型肺腺癌中的作用尚不清楚。

团队通过代谢组学研究发现，EGFR 突变型肺腺癌具有异常活跃的嘌呤代谢。进一步功能研究揭示，突变的 EGFR 上调了嘌呤补救合成通路中的次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶的表达，从而促进 EGFR 突变型肺腺癌的嘌呤代谢和肿瘤发生。随后，团队通过深入的机制研究，阐明了突变的 EGFR 通过蛋白稳定性增加转录因子 HIF-1 $\alpha$  的表达。此外，团队还发现，HPRT1 抑制剂联合 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，通过抑制细胞增殖诱导 DNA 损伤和细胞凋亡，从而抑制肿瘤生长。

该研究表明，干预肿瘤的嘌呤代谢可能成为临床治疗 EGFR 突变型肺腺癌的新靶点。

(孙丹宁)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1186/s13046-024-03184-8>

突变型肺腺癌有望迎来治疗新策略