

全球首例 T 细胞疗法治疗乙肝相关肝癌获临床试验突破

● 本报记者 张思玮 ● 干玎竹

近日,记者从北京协和医院获悉,该院肝脏外科副主任(主持工作)杜顺达教授团队为一名乙肝相关肝癌的晚期患者进行了特异性 T 细胞免疫治疗并长期随访观察。据悉,这是全球首例乙肝特异性 T 细胞疗法在晚期肝癌患者中的临床应用。研究显示,患者对该治疗的耐受性良好,肿瘤靶病灶部分缓解。相关研究成果发表于《临床和分子肝病学》,并被选为当期封面论文。

据了解,由乙型肝炎病毒(HBV)感染诱发的肝细胞癌占中国肝癌总数的85%以上。乙肝病毒感染人体后,病毒DNA会整合进宿主基因组,可导致宿主细胞基因组不稳定表达病毒相关致癌基因,诱发炎症、氧化应激等反应,引起肝细胞异常再生等情况,最终导致肝细胞癌。

目前,临床上大部分肝癌患者被发现时已是中晚期,只有20%~30%的患者能接受根治性手术,术后五年复发率高达50%~70%。中晚期和复发的肝癌患者往往很难手术,需要放化疗、介入、靶向、免疫等综合性治疗,但疗效往往不尽如人意。

杜顺达表示,此项研究使用的乙



论文被选为杂志当期封面。

肝表面抗原(HBsAg)特异性 T 细胞受体(TCR)T 细胞疗法(研发代号:SCG101)是指从患者体内分离出 T 细胞,经过一定的技术处理后扩增出大量能特异性识别 HBsAg、抗肿瘤活性增强的 T 细胞,再回输到患者体内。

研究人员表示,乙肝相关肝癌中有超过85%的癌细胞存在乙肝病毒DNA整合,会持续表达 HBsAg,可以被 SCG101 识别。SCG101 可以定向杀伤乙

肝相关肝癌细胞,达到治疗肿瘤的目的;同时还可以杀伤被乙肝病毒感染的肝细胞,最大程度减少乙肝相关肝癌的复发。

此前,SCG101 在实验室表现出显著的抗肿瘤和抗病毒活性,先后获得了美国食品药品监督管理局、国家药品监督管理局以及新加坡卫生科学管理局等批准,用于乙肝相关肝癌的临床试验。

在充分知情同意及医院伦理委员会审核通过后,北京协和医院肝脏外科研究团队为一名罹患乙肝相关肝癌、无法手术的晚期患者输注了单剂 SCG101 并持续随访 6.9 个月,这期间患者没有接受其他抗肿瘤治疗。

研究发现,患者对治疗的耐受性良好,虽短暂出现过肝功能受损等不良事件,但损伤均可逆转。在输注后第 28 天,研究者观察到,患者体内的肿瘤靶病灶相比基线缩小 66%,已达到世界卫生组织“改良实体肿瘤疗效评价标准”(mRECIST)定义的“肿瘤部分缓解”标准。在输注后第 4 个月,肿瘤靶病灶相比基线进一步缩小 74.5%,另一处病灶则完全消失。随访结束时,肿瘤超过 6.9 个

月没有进展,呈现持续缓解状态。

并且,从输注后第 3 天起,患者的乙肝病毒血清学标志物——HBsAg 开始下降。输注前,患者的 HBsAg 为 557.96IU/mL,输注后第 7 天降至 1.3IU/mL,第 28 天继续降至 0.08IU/mL,在随访期间均保持在低于 1IU/ml 的水平(HBsAg 阴性)。输注后第 3 个月,患者接受肝活检。取样标本中未检测到 HBsAg 表达,提示患者体内的乙肝表面抗原阳性肝细胞已经被百分百清除。在输注后 7 天,患者体内出现了干细胞样记忆性 T 细胞高比例扩增,并长期续存,在随访结束时仍可检测到。这提示,机体已形成特异性记忆 T 细胞亚群,将持续维持 SCG101 疗法的抗肿瘤和抗病毒效应。

杜顺达表示,SCG101 疗法在单次给药后能够消除乙肝病毒阳性肝细胞并实现持续的肿瘤控制,给中晚期或复发的乙肝肝癌患者带来了新的疗法和希望。不过,该疗法的有效性和安全性仍须进行更深入、更大规模的临床研究。

相关论文信息:<https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0058>

研究揭示果糖促进结肠癌新机制

本报讯 中国科学院大连化学物理研究所研究员朴海龙与中国科学院生物物理研究所研究员卜鹏程、温州医科大学教授沈贤团队合作,发现果糖能够抑制 M1 型肿瘤相关巨噬细胞(M1-like TAMs)的极化,进而促进结肠癌的发生和发展。该研究揭示了果糖发挥功能的新机制,阐明了果糖可以作为调控巨噬细胞极化的信号分子。相关成果近日发表于《细胞-代谢》。

果糖是最常见的食品甜味添加剂,广泛应用于含糖饮料、糖果和烘焙食品的加工。过量摄入果糖与肥胖、糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的发生密切相关。流行病学研究结果表明,摄入过量果糖会增加罹患结肠癌的风险。然而,果糖在结肠癌进展中的功

能和机制尚不清楚。

这项研究发现果糖抑制了 M1-like TAMs 的极化。研究人员分析表明,与果糖主要的代谢细胞——肝细胞相比,巨噬细胞中果糖的代谢速率极其缓慢,提示果糖可能通过己糖激酶 HK2 而不是其下游代谢产物抑制 M1-like TAMs 的极化。研究人员进一步发现,果糖能够显著减少线粒体相关内质网膜的形成,并降低细胞质基质和线粒体中 Ca²⁺ 的浓度。

该研究揭示了果糖作为信号分子,通过抑制 M1-like TAMs 极化促进结肠癌发生和生长的新功能,丰富了果糖调控细胞活性的作用机制。

(孙丹宁)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.10.002>

廖秦平:20 年攻关,只为守护女性“门户”健康

(上接第 7 版)

“HPV 分型众多,能够使人致病的约有三四十种,这其中每种分型的致病性不尽相同,不同国家患者易感染的 HPV 分型也不尽相同,只有分型检测才能了解我国 HPV 感染的真实情况。”廖秦平介绍,在我国人群中 HPV 感染率约为 13.1%~18.8%,其中高危型 HPV 感染率为 12.95%~17.1%,低危型 HPV 感染率约为 3.28%。HPV16、HPV52、HPV58、HPV33、HPV31、HPV18 是我国 HPV 感染率排名靠前的分型。

“近几年,HPV 感染备受关注,但是感染 HPV 并不等于宫颈发生了高级别病变或宫颈癌,因此公众不必过度恐慌。同时,基于我国高危 HPV 感染率呈现青春期和围绝经期的双峰现象,希望这两类人群尤其提高预防和筛查意识。”廖秦平说。

从医四十余年,廖秦平在深耕妇科肿瘤领域的同时,不断向女性下生殖道感

染领域“拓荒”,这引发了一些同道的不解。每当这时,她都会说:“感染和肿瘤是有联系的,感染是短期内的发病,而肿瘤常常是感染持续到一定阶段的结果。”

从肿瘤到感染,背后映射出的是社会现状的变化,是治疗关口前移的理念进步,也是提升全生命周期生活质量的人本思想写照。

廖秦平说:“随着国民寿命的延长,现在女性从性成熟到绝经的时间和从绝经到生命末期的时间相差无几,所以我们不仅要关注生育年龄期女性的健康问题,还要重视中老年女性的身心健康,减少她们的妇科疾病,提高其生活质量。”

年近古稀的廖秦平,如今依然工作在临床、教学和科研一线,依然是同事口中的“病房虫”。她不知道自己哪一天会退休,但无论是否身居临床一线,她都会致力于女性生殖道感染的科普教育工作,致力于守护女性“门户”的健康。