

研究人员提出贫血治疗新策略

本报讯 假尿苷修饰是细胞中最常见的 RNA 修饰形式,常被称为第五碱基,在 mRNA 疫苗生产中得到了广泛应用,其异常水平与多种人类疾病,包括线粒体肌病、乳酸酸中毒和环形铁粒幼细胞性贫血综合征 (MLASA) 有着密切的关系。尽管如此,假尿苷修饰对红细胞发育、分化的具体影响尚未明确,对 MLASA 也缺乏有效的治疗手段。

近日,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)主任医师施均、研究员袁卫平、副研究员初雅婧联合团队在 *Blood* 在线发表研究,首次揭示了 tRNA 假尿苷修饰调控线粒体氧化磷酸化-mTOR 通路影响红细胞生成的重要基础理论,并在临床验证了 mTOR 通路抑制剂改善 MLASA 红细胞生成、纠正贫血的新策略。

该研究立题源于一例临床收治伴 MLASA 的患者。该患者经遗传性血液

病相关基因测序后,被发现携带一种未报道过的假尿苷合成酶 PUS1 基因纯合突变。通过构建携带该突变的 MLASA 患者源性诱导多能干细胞 (iPSCs)、CRISPR-Cas9 原位修复株,并建立相应的 Pus1 突变小鼠模型,研究团队系统揭示了 MLASA-iPSCs 和 MLASA 小鼠红系造血分化异常的关键机制是线粒体功能障碍和蛋白质合成受损。突变体 PUS1 导致线粒体部分 tRNA 假尿苷修饰丧失、丰度下降,进而导致线粒体氧化磷酸化复合物 Complex III 亚基翻译下降。补充与呼吸链或血红素合成相关的线粒体补充剂不能很好地促进红细胞分化。进一步通过联合 RNA 测序、翻译组测序和蛋白质组分析发现,mTOR 信号通路存在大量异常活化。通过 mTOR 抑制剂雷帕霉素可以促进 MLASA-iPSCs 的红系分化,并在 MLASA 小鼠模型中观察到治疗效果。

更重要的是,临床使用雷帕霉素

治疗显著改善了 MLASA 患者的贫血表型。患者用药一个月后血红蛋白水平显著提升并摆脱了输血依赖,持续用药一年疗效仍得以维持。该研究成功实现了从“临床治疗需求—基础研究理论—药物靶点发现—临床治疗验证”的完整研究闭环。这一发现不仅为理解线粒体 tRNA 假尿苷修饰在调控红细胞生成中的关键作用提供了新的见解,也为异常蛋白质翻译导致贫血的患者提供了新的治疗策略。

该研究负责人施均表示:“此工作不仅揭示了线粒体中假尿苷修饰在红细胞生成过程中的新角色,而且为治疗 MLASA 和其他可能与线粒体功能障碍相关的贫血症提供了新的治疗途径。期待未来能够将这些发现转化为更为广泛的临床贫血治疗实践,为患者带来福音。”

(陈祎琪)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1182/blood.2023022004>

国产手术机器人辅助结直肠癌根治性切除术安全有效

本报讯 前不久, *Surgical Endoscopy* 杂志发表了北京协和医院基本外科等团队的一项国产手术机器人与达芬奇机器人系统 Xi 在机器人辅助结直肠癌根治性切除术的前瞻性、多中心、非劣效的随机对照临床试验 (RCT) 研究结果。研究证明,国产手术机器人在结直肠癌根治性切除术中的安全性和有效性方面与达芬奇机器人系统 Xi 相当。

据悉,该研究对标了国际公认的先进机器人手术设备,通过严谨的研究设计、严格的患者筛选和规范的研究实施,以非劣效的研究成果证明了国产手术机器人在临床应用疗效上体现国际一流水平,为国产手术机器人得到国际认可并进行推广提供了高级别循证医学证据。

作为常见的消化道恶性肿瘤,结直肠癌的外科手术切除是首选的治疗手段。随着精准外科理念的不断深

入和医疗设备的不断创新,结直肠癌手术经历了从开放手术到腹腔镜手术再到机器人辅助腹腔镜手术的演变。手术机器人因良好的视野、灵活的机械臂操作,在结直肠癌的外科手术治疗中获得广泛的关注和应用。此外,有研究报告指出,机器人手术相较于传统腹腔镜手术在肿瘤学方面具有更好的结果,术后恢复更好。

此前,国产手术机器人泌尿外科手术中的安全性和有效性已经得到了验证,而该研究则是首次将其应用于结直肠癌患者。该研究由北京协和医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、重庆医科大学附属第一医院三家单位联合发起,以 1:1 的比例随机分配使用国产手术机器人与达芬奇机器人系统 Xi,三家医院的结直肠外科领域专家分别为肖毅教授、王贵玉教授和魏正强教授,他们共在 2022 年 7 月—2023 年 5 月完成了 100 例

入组结直肠癌患者的机器人手术。

研究比较了两种手术系统的中转率、Docking 时间、机器人腔内操作时间、术中失血量等手术指标,同时比较患者术后首次排气时间、术后并发症发生率。研究结果表明,100 例患者的手术均由机器人完成,两种系统在 Docking 时间、机器人腔内操作时间、术中失血量、术后首次排气时间和术后并发症的发生率等方面均无统计学差异,术后病理结果证明两组的淋巴结获取数目、标本切缘亦无统计学差异。

据悉,为进一步科学评价国产手术机器人与达芬奇机器人系统 Xi 用于机器人辅助结直肠癌根治性切除术的安全性和有效性,研究团队将继续随访患者以评估手术的远期疗效。

(阚宇轩)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1007/s00464-024-10682-5>

科学家发现有『返老还童』功效的『焕活因子』

本报讯 南京大学生命科学院教授张辰宇、陈熹、王延博,医学院教授方雷等人发现,年轻血浆中的小细胞外囊泡具有显著延长寿命、恢复整体生理功能以及逆转与年龄相关的退化的能力。近日,相关研究成果发表于《自然-衰老》。

研究团队聚焦于直径小于 200 纳米的小细胞外囊泡,将年轻小鼠或人类的小细胞外囊泡重复注射给老年小鼠,探索它们的“返老还童”作用。通过体内和体外模型,该研究进一步阐明了年轻的小细胞外囊泡在逆转与年龄相关损伤和退行性变化中的关键作用的分子基础。

具体来说,来自年轻血浆的小细胞外囊泡可在分子、线粒体、细胞和生理水平上对抗预先存在的衰老。将年轻的小细胞外囊泡静脉注射到老年小鼠体内可延长其寿命,减轻衰老表型,并改善与年龄相关的多个组织的功能衰退。每周向 20 月龄的老年雄性小鼠注射年轻的小细胞外囊泡,可使其中位寿命延长至 1031 天。其中最长寿的小鼠存活了 1266 天,相当于人类的 120 岁至 130 岁。这一延长寿命的效果超过了热量限制饮食、二甲双胍及烟酰胺的效果。

研究团队通过定量蛋白质组学分析发现,经过年轻的小细胞外囊泡治疗后,老年组织的蛋白质组发生了显著变化,这些变化与代谢过程密切相关。从机制上说,年轻的小细胞外囊泡通过其携带的 miRNA 货物在体外和体内刺激线粒体稳态关键调节因子 PGC-1 α 的表达,从而改善线粒体功能并减少老年组织的线粒体缺陷。

这项研究证明,年轻血浆中的小细胞外囊泡及其包裹的 miRNA 在分子、线粒体、细胞和生理水平上抵消了已经存在的衰老,其通过刺激 PGC-1 α 表达和增强线粒体能量代谢来逆转退行性改变和与年龄相关的功能障碍。年轻的小细胞外囊泡作为“焕活因子”,可以稳定地发挥“返老还童”的功效,而不具有毒性或免疫原性。因此,小细胞外囊泡可作为一种多功能工具,帮助衰老组织恢复活力。

(温才妃)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00612-4>