

医学参考报

泌尿外科学专刊

Urology

第三期 NO.03

执行主编简介



贺大林 教授

主任医师、教授、博士研究生导师，现任武汉大学医院管理研究所副所长、陕西省泌尿外科疾病临床医学研究中心主任、西安交通大学泌尿外科研究所所长。国家重点学科（泌尿外）学科带头人，国家卫生健康委员会有突出贡献中青年专家。

学术兼职：中国医促会泌尿外科学主任委员、中国抗癌协会泌尿外科分会常委、中国研究型医院学会泌尿外科分会副主任委员、陕西省医师协会医院管理研究分会会长。担任《现代泌尿外科杂志》主编、《泌尿外科杂志（电子版）》副主编，《Asian J Andrology》、*Frontiers of Medicine*、《中华医学杂志》等10余种杂志编委。

导 读

晚期肾细胞瘤免疫联合疗法新进展——KEYNOTE-426的健康相关生活质量分析

2版

延胡索酸水合酶缺陷型肾癌基因组测序及治疗

3版

去势抵抗性前列腺癌的染色质图谱——分子分型和治疗靶点

4版

异常剪接变异体在肾透明细胞癌中的研究

5版

非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测临床实践指南（2021版）

6版

增强膀胱癌化疗效果的新策略

7版

高功率半导体蓝激光手术系统创新研制之路——贺大林 西安交通大学第一附属医院

8版

泌尿外科学专刊第一届编委会编委简介

（按姓氏笔画排序）

主任医师、教授、硕士研究生导师，现任四川省人民医院机器人微创中心主任。四川省医学会医用机器人和医学智能化专委会主任委员、四川省医师协会医学机器人和人工智能分会会长、中华医学会泌尿外科学分会机器人学组副组长、中国医师协会泌尿外科医师分会数字与人工智能学组副组长等。全省首位突破2 000例达芬奇手术医生，已完成机器人手术近3 000例。首创“超微创”“改良（免特殊PORT）机器人单孔前列腺癌根治术（保留NVB）”技术，已开展近300例次。发表论文多篇，最高IF>20（EU）。主持多项科研项目，主/参编专著5部、参编指南1部。



王东

主任医师、博士研究生导师，首批齐鲁卫生与健康领军人才，现任青岛大学附属医院泌尿外科副主任、西海岸院区泌尿外科二病区主任。擅长泌尿系肿瘤诊疗和腹腔镜手术。任《中国医学前沿杂志》《现代泌尿外科杂志（电子版）》编委。以通讯作者或第一作者发表论文80余篇（SCI 16篇）。获山东省科技进步二等奖2项（均第1位）、山东医学科技三等奖1项（第1位）、烟台市科技进步奖二等奖2项（1项第1位）、华夏医学科技奖二等奖1项（第3位）。主编、副主编人卫著作4部，主持或参与国家自然科学基金4项、省市级自然科学基金及重点研发项目3项。



王科

重庆医科大学附属第一医院泌尿外科主任医师、硕士研究生导师，现任重庆医科大学附属第一医院泌尿外科结石医疗组组长，重庆医科大学附属第一医院合川医院泌尿外科主任（挂职）。任CUA第二、三届全国青年委员，CUA国际交流委员会委员，中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会结石学组学术委员，重庆市医师协会泌尿外科医师分会第一届委员会结石专业委员会副主任委员，重庆市中西医结合学会泌尿专委会结石学组副组长等。



尹志康

宁夏医科大学总医院泌尿外科主任医师、教授、硕士研究生导师，现任宁夏医科大学总医院心脑血管医院副院长。中华医学会器官移植学分会青年委员、中国抗癌协会泌尿男性生殖系肿瘤专业委员会青年委员、中国医师协会泌尿外科医师分会肾上腺性高血压外科协作组委员等。擅长泌尿系统疾病及男科疾病的诊治。任《现代泌尿外科杂志》等杂志审稿专家。主持国家自然科学基金项目2项。主持的“实验外科手术学”课程获批2020年省级一流本科课程。主/参编专著教材5部，发表核心期刊论文10余篇。



卢冠军

现任安徽医科大学第二附属医院泌尿外科主任医师、教授、博士研究生导师，青年皖江学者、中山大学&美国安德森肿瘤中心联合培养博士，中华医学会泌尿外科分会肿瘤学组青年委员、中国抗癌协会泌尿男生殖肿瘤委员会微创学组委员、中国抗癌协会安徽省泌尿男生殖肿瘤委员会委员等。国家自然科学基金评审专家，安徽省青年领军骨干人才，安徽医科大学“青年拔尖”人才，首届“肾斗士”全国泌尿外科手术视频大赛总冠军。擅长泌尿系肿瘤及畸形的微创诊治。主持国家自然科学基金项目2项、安徽省青年人才基金3项、省部级基金3项、校院级基金多项。



毕良宽

现任北京和睦家医院泌尿外科副主任医师、副教授。2008—2009年获得英国NHS工作许可证，2012年成为首位荣获欧洲泌尿外科协会青年学者奖的中国泌尿外科医生。先后担任中国医疗保健国际交流促进会腔镜内镜外科分会秘书长、北京医学会泌尿外科学分会青年委员会副主任委员、中华医学会泌尿外科学分会基础研究学组委员等。任《中华医学杂志（英文版）》《英国泌尿外科杂志中文版》等期刊编委。获多项国家及省部级科研专项资助，发表多篇SCI及核心期刊论文，参编专著3部，荣获北京市优秀人才奖（A类）。



王伟

现任武汉大学中南医院泌尿外科副主任护师，亚洲泌尿外科护理学会委员、中国医师协会泌尿外科分会护理协作组委员、中国性学会护理专业分会委员、中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会秘书、武汉市护理质控中心基护操作师资培训班特聘教师等。发表论文10余篇，实用新型专利1项，参编专著3部。被中国文明办、国家卫生健康委授予“中国好医生、中国好护士”抗疫特别人物称号。获全国卫生系统护士岗位技能竞赛银奖、湖北省护士岗位技能竞赛个人全能金奖，获“湖北省女职工建功立业标兵”“抗疫模范”“十大抗疫院感卫士”等荣誉。



王婷

主任医师，现任中国人民解放军总医院第七医学中心泌尿外科主任。中华医学会泌尿外科分会结石学组委员、中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会委员、国际尿石症联盟专家委员会委员、北京市泌尿外科专委会委员兼机器人学组秘书、北京市泌尿外科医师协会理事、北京市抗癌学会泌尿男生殖肿瘤专委会委员。



艾星

副教授、副主任医师，新疆医科大学及石河子大学医学院硕士研究生导师。美国安德森肿瘤中心访问学者，新疆维吾尔自治区“天山青年计划”青年博士科技人才，新疆维吾尔自治区人民医院“优秀中青年学术骨干”、泌尿肿瘤学科骨干。在疆内率先构建基于“互联网+”的前列腺癌规范化诊疗模型、建设诊疗一体化平台等。长期担任新疆喀什地区莎车县人民医院泌尿外科名誉主任，在基层医院开展免费手术、讲课及技术帮扶。主持并完成多项省级青年、面上、人才及团队项目。近6年发表论著10余篇，其中SCI 10篇。



史振峰

现任海口市人民医院泌尿外科主任医师、教授、博士研究生导师。中华医学会泌尿外科学分会第十、十一届委员会青年委员，中华医学会泌尿外科分会基层学组委员，中国中西医结合学会泌尿外科分会转化医学学组委员等。以第一或通讯作者发表论文46篇（SCI 11篇）。主持国家自然科学基金项目1项、海南省科技厅课题2项、海南省卫生厅课题2项、海口市科工信局课题1项。获中南大学医疗新技术成果二等奖1项、海南省科技进步三等奖1项、海口市科技进步二等奖1项。参编著作2部，参译著作3部。荣获2019年海口市优秀医师、2020年海口市优秀学科带头人、2020年海南省拔尖人才。



吕蔡

晚期肾细胞癌免疫联合疗法新进展

——KEYNOTE-426 的健康相关生活质量分析

【据《European Urology》2022年6月报道】题：KEYNOTE-426的健康相关生活质量分析：派姆单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌（德国蒂宾根大学 作者Jens Bedke等）

基于以往的KEYNOTE-426 Ⅲ期临床试验发现，派姆单抗联合阿昔替尼治疗较舒尼替尼单药治疗显著改善了患者的总生存期、无进展生存期和客观缓解率，基于此，美国食品药品监督管理局和欧洲药监局批准派姆单抗联合阿昔替



尼用于晚期肾细胞癌的一线治疗。健康相关生活质量（HRQoL）是衡量癌症患者整体健康状况的重要指标，近期有关研究表明，与舒尼替尼单药治疗相比，联合免疫治疗使患者的HRQoL和疾病相关症状得到改善或维持，这为联合免疫治疗对HRQoL和患者报告结局（PROs）的积极影响提供了初步证据。为进一步研究派姆单抗联合阿昔替尼治疗能否改善或维持晚期肾细胞癌患者的HRQoL，德国蒂宾根大学的Jens Bedke博士等人基于KEYNOTE-426 Ⅲ期临床试验，评估了派姆单抗联合阿昔替尼治疗与舒尼替尼单药治疗对于晚期肾细胞癌患者HRQoL的差异，研究结果于2022年6月发表于《欧洲泌尿外科杂志》上。

该研究受Merck Sharp & Dohme公司资助，属于随机、开放标签、Ⅲ期研究。2016年10月24日至2018年1月24日期间，KEYNOTE-426纳入了861例新确诊或复发的Ⅳ期肾透明细胞癌患者，所有患者在随机分组前未接受过全身治疗，按1:1比例随机分配进入派姆单抗联合阿昔替尼治疗组（派姆单抗：静脉注射200 mg，3周1次；阿昔替尼：口服5 mg，每日2次）或舒尼替尼治疗组（口

服50 mg，前4周每日1次、后2周停药、6周为一周期）。依据国际转移性肾细胞癌联合数据库评分的风险组（有利、中等或不良风险）和地理区域（北美、西欧或世界其他地区）进行分层随机分组。

KEYNOTE-426的主要结局指标（总生存期和无进展生存期）及安全性和耐受性在既往研究中曾有报道，本研究中与PROs相关的指标是症状恶化时间（TDD），包括恶化确认时间（TTcD）和第一次恶化时间（TTfD），采用癌症

治疗-肾脏症状指数-疾病相关症状量表（FKSI-DRS）、欧洲癌症治疗研究组织生活质量量表（EORTC QLQ-C30）和欧洲生命质量学会多维健康量表（EuroQoL EQ-5D-3L）进行评估。3种量表由患者在其他研究程序开始之前以电子方式完成，顺序如下：FKSI-DRS、EORTC QLQ-C30和EuroQoL EQ-5D-3L，其中派姆单抗联合阿昔替尼组在每个周期的第1天进行PROs评估，舒尼替尼组在每个周期的第1天和第29天进行PROs评估。因此，大多数派姆单抗联合阿昔替尼组的PRO评估是在治疗期间进行的，而大多数舒尼替尼组的PRO评估是在2周的非治疗期后直接进行的。

在参与实验的患者中，完整分析人群包括完成EORTC QLQ-C30和EuroQoL EQ-5D-3L问卷的429例派姆单抗联合阿昔替尼治疗患者和423例舒尼替尼单药治疗患者，完成FKSI-DRS问卷的人数分别为派姆单抗联合阿昔替尼治疗组429例和舒尼替尼单药治疗组422例。对收集到的数据进行主要分析、cLDA分析和TTD分析，结果如下：FKSI-DRS量表中，派姆单抗联合阿昔替尼治疗组与舒尼替尼单药治疗组的基线相比，整体改

善率更好或者没有差异，相较舒尼替尼组改善-0.79%（95%CI -7.2~5.6）；在QLQ-C30量表中，相较舒尼替尼组改善7.5%（95%CI 1.0~14）；EQ-5D VAS量表中，相较舒尼替尼组改善9.9%（95%CI 3.2~17）。对于TTcD和TTfD，QLQ-C30量表的组间并未观察到差异（TTcD：*HR*=1.0，95%CI 0.82~1.3；TTfD：*HR*=0.82，95%CI 0.69~0.97）；EQ-5D VAS量表结果相似（TTcD：*HR*=1.1，95%CI 0.87~1.3；TTfD：*HR*=0.98，95%CI 0.83~1.2）；观察FKSI-DRS量表发现组间TTfD没有明显差异（*HR*=1.1，95%CI 0.95~1.3）。

该研究结果显示，两种不同治疗

方式的组间HRQoL结果一般没有差异。结合以往研究结果，与舒尼替尼单药治疗相比，派姆单抗联合阿昔替尼治疗显著改善了患者的总生存期、无进展生存期和客观缓解率。同时早期关于KEYNOTE-426疗效和安全性的研究结果表明，派姆单抗联合阿昔替尼治疗在保持患者HRQoL的同时具有有益的临床效果，因此这些数据将进一步支持派姆单抗联合阿昔替尼治疗作为晚期肾细胞癌患者的标准一线治疗药物。

（西安交通大学 刘晓芮
西安交通大学第一附属医院 刘博 编译
西安交通大学第一附属医院
李磊 审读）

公益广告



接种新冠病毒疫苗是有效防护手段，要积极配合疫苗接种。任何一款疫苗都不能百分之百的预防感染，接种疫苗之后，仍要继续做好个人防护。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导
中国健康教育中心 制作

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社 长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞 副社长：周 赞

社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮 编：100055 总 机：010-63265066
网 址：www.yxckb.com

泌 尿 外 科 学 专 刊

主 编：王行环
副 主 编：（按姓氏笔画排序）
马 鑫 王志平 王坤杰 牛远杰 刘志宇 贺大林
徐 华 徐万海
常务编委：（按姓氏笔画排序）
王少刚 刘 明 刘同族 李 磊 李恭会 肖民辉
吴 松 张 勇 张 骞 苟 欣 罗俊航 祖雄兵
郭剑明 曹晓明 龚 侃 章小平 程 帆 傅 斌
曾宪涛 薛 蔚

编 委：（按姓氏笔画排序）
王 东 王 伟 王 科 王 婷 尹志康 艾 星
卢冠军 史振峰 毕良宽 吕 蔡 朱育春 肖恒军
吴 芃 吴文起 余 斌 张 鹏 郑 松 胡卫国
徐 彬 曾 光 蒲小勇
编辑部主任：曾宪涛
本期执行主编：贺大林
主编助理：曹 越 黄 笛
投 稿 邮 箱：urology@jnewmed.com

延胡索酸水合酶缺陷型肾癌基因组测序及治疗

【据《European Urology》2022年6月报道】题：延胡索酸水合酶缺陷型肾癌患者基因组测序及对免疫检查点抑制剂联合酪氨酸激酶抑制剂的疗效研究（上海交通大学附属仁济医院泌尿外科 作者徐云泽等）

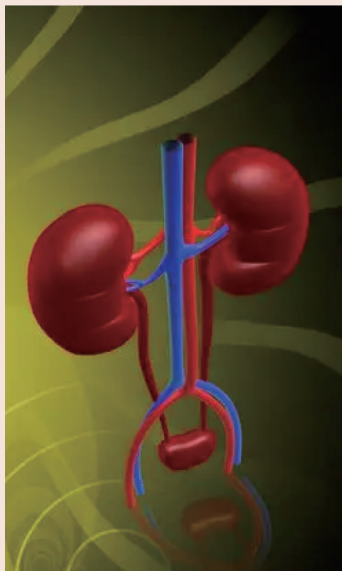
延胡索酸水合酶（fumarate hydratase, FH）缺陷型肾细胞癌患者通常表现为遗传性平滑肌瘤病合并肾细胞癌综合征（hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC），患者通常存在FH基因的胚系突变或者体细胞FH等位基因的丢失。由于这类疾病的发病率通常很低，尽管对此类疾病开展了多项临床研究，但对于晚期FH缺陷型肾癌患者仍没有标准化的治疗方案。美国国家综合癌症网络指南推荐贝伐单抗联合厄洛替尼一线治疗（Beva/Erlo）可作为一种治疗选择。近期各大临床指南都推荐采用免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）联合酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）用于肾脏透明细胞癌的一线治疗，但ICI/TKI联合治疗对于FH缺陷型肾癌的疗效尚不清楚。此外，目前对FH缺陷型肾癌的分子生物学、病理学机制、系统治疗的疗效以及患者的预后情况都不甚清楚，需要深入研究。

近期，来自上海交通大学附属仁济医院泌尿外科的研究人员联合中国15家大型三甲医院，收集了2008年6月至2021年10月77例FH缺陷型肾癌病例，所有病例均通过DNA测序发现其存在胚系或体细胞FH基因缺陷，从而得到确诊。对上述病例进行了多中心回顾性分析，探索了病例的临床特征、分子生物学表达谱、功能成像特点以及治疗结局。

研究发现，70例（91%）患者存在FH胚系突变（gFHd肾癌组，又称为HLRCC相关肾癌组），7例患者存在FH体细胞突变（sFHd肾癌组）。gFHd肾癌组患者确诊的中位年龄为40岁（32~53岁）、sFHd肾癌组为47岁（28~52岁）。gFHd肾癌组患者中有45例（64%）为男性、sFHd肾癌组患者中有5例（71%）。gFHd肾癌组患者的肿瘤中位直径为7.0（5.0~10.0）cm、sFHd肾癌组为7.7（3.0~12.3）cm。gFHd肾癌组患者的中位随访时间为26.0（18.0~46.0）个月、sFHd肾癌组为21.0个月

（19.0~59.5）个月；整体队列的中位生存时间为66.0个月。70例HLRCC相关肾癌患者中有5例（7.1%）既往存在皮肤平滑肌瘤病史，25例女性患者中有24例（96%）患者既往有子宫肌瘤病史。

在本研究患者中，最常见的病理学形态为乳头状，占所有病例的86%（66/77）。另外，64例（83%）表现为两种混合的病理学形态，39例（51%）表现为三种或以上的病理学形态。采用免疫组化法检测70例（91%）患者的细胞程序性死亡配体-1表达情况，结果发现，45例（64%）肿瘤组织为阳性，27例（39%）肿瘤浸润性淋巴细胞为阳性。



70例HLRCC相关RCC患者胚系测序结果发现FH基因存在55个变异体，包括11个插入/缺失突变、32个错义突变、5个无意义突变、1个同义突变、3个剪接位点突变及3个外显子缺失。对57例患者的原位肿瘤组织进行了全外显子测序，结果发现以下基因突变的频率较高：NF2（6/57，11%）、CDH1（6/57，11%）、PIK3CA（6/57，11%）及TP53（5/57，9%）。进一步分析发现，以下信号通路的基因突变频率较高：PI3K/AKT信号通路（16/57，28%）、细胞周期调控通路（13/57，23%）、RAS信号通路（12/57，21%）、DNA损伤修复通路（10/57，18%），以及Hippo信号通路（10/57，18%）。体细胞染色体拷贝数检测显示，FH缺陷型肾癌患者染色体拷贝数缺失常见于染色体1p、5q、9p、9q、12q及15q；染色体拷贝数增加见于染色体1q、2q、7p、10q、12q、17q及19p。

对67例患者的一线系统治疗情况进行回顾性分析，

应答率包括Beva/Erlo联合治疗组18%（12/67），TKI单药治疗组43%（29/67），ICI/TKI联合治疗组39%（26/67）。67例患者的总体客观缓解率（objective response rate, ORR）为19%（13/67），疾病控制率（disease control rate, DCR）为72%（48/67）。最佳ORR为27%（7/26），见于ICI/TKI联合治疗组；Beva/Erlo联合治疗组的ORR为25%；TKI单药治疗组的ORR为10%（3/29）。ICI/TKI联合治疗组的DCR最高，为85%（22/26），Beva/Erlo联合治疗组为67%（8/12），TKI单药治疗组为62%（18/29）。研究发现，与Beva/Erlo联合治疗组相比，ICI/TKI一线联合治疗组患者的总生存期更长（HR=0.19），无进展生存期也更久（HR=0.22）。

总之，该研究是目前有关晚期FH缺陷型肾癌基因组测序、临床特征描述、治疗方案及疗效总结最大的一项队列研究。其中包括57例患者的基因组测序数据，发现了许多信号通路的基因突变及异质性失调。此外，在70例HLRCC相关肾癌患者中，发现了55个FH变异体，其中40个FH变异体为首次报道。HLRCC相关肾癌患者的病理类型，按照形态学特点，传统上划归为乳头状肾细胞癌Ⅱ型，因此很难从病理学形态上得到确诊。本研究中，研究者认为如果从病理学特点上发现肿瘤组织呈乳头状或囊管状排列，且同时具有多种不同的生长形态时，需进一步排除FH缺陷型肾癌的可能性。确诊的方法是通过免疫组化检测不到肿瘤组织中FH的表达，但可以检测到肿瘤组织S-（2-琥珀酰）-半胱氨酸（2SC）呈强阳性。另外，研究者通过对67例患者的临床一线系统性治疗数据进行回顾性分析，证实了ICI/TKI联合治疗组患者的生存获益明显优于Beva/Erlo联合治疗组及TKI单药治疗组，提示对于晚期FH缺失型肾癌患者而言，“靶免联合治疗”可能为最佳的一线治疗方案。本研究的主要局限在于研究本身属于回顾性分析，因此其结果尚不足以改变该疾病的诊疗指南，将来有必要开展前瞻性的队列研究，以进一步深入探索。

（西安交通大学第一附属医院 朱国栋 编译
西安交通大学第一附属医院 贺大林 审读）

肾谱系因子 PAX8 控制肾癌致癌信号

【据《Nature》2022年6月报道】题：肾谱系因子PAX8控制肾癌致癌信号（英国剑桥大学 作者Saroor A. Patel等）

基因突变如何导致组织特异性肿瘤表型，仍然是肿瘤生物学中一个最基本但尚未完全明了的问题。对于一个组织中的细胞自发突变（体细胞突变）引起的肿瘤，以及由存在于全身细胞中的遗传性突变（胚系突变）引起的肿瘤，均已被证实具有组织特异性。例如，BRCA1和BRCA2基因的胚系突变会对DNA修复造成重大破坏，但它们导致的肿瘤主要起源于乳房和卵巢；同样，BRAF突变与皮肤黑色素瘤有关，APC突变则是结肠癌的标志，而基因VHL的丢失是透明肾细胞癌（ccRCC）的特征。多数肿瘤驱动基因中的体细胞突变仅可在少数肿瘤类型中检测到，具有遗传特性的肿瘤易感性等位基因常以组织特异性方式与肿瘤发生风险密切相关。介导正常细胞分化及状态的转录网络可能在肿瘤发生过程中扮演关键作用。肿瘤细胞的存活和增殖通常需要谱系转录因子（TFs），例如在黑色素瘤中扮演关键作用的转录因子SOX10。此外，ccRCC中最常见的VHL功能缺失性突变在其他类型肿瘤中极为罕见，VHL的功能缺失可以介导缺氧诱导因子HIF1A和HIF2A的稳定，进而激活其下游转录程序。然而，对于谱系因子和遗传改变之间的特殊相互作用是否可影响肿瘤组织特异性致癌程序仍不清楚。

2022年6月8日，来自英国剑桥大学的Sakari Vanharanta团队在Nature杂志上发表了一篇题为“The renal lineage factor PAX8 controls oncogenic signalling in kidney cancer”的文章，研究者通过体外模型、功能基因组学和对临床标本的研究，证明了肾脏谱系转录因子配对盒基因8（paired

box 8, PAX8）是导致ccRCC两种基因改变（染色体11q13.3处的胚系突变rs7948643和VHL的体细胞失活）的致癌信号传导所必需的，突出显示了转录谱系因子与体细胞和遗传性基因改变间的组织特异性肿瘤风险。

研究者首先以两种转移性ccRCC细胞系（OS-LM1和786-M1A）作为研究模型，对介导其生长及增殖的TFs进行基于公共平台的CRISPR-Cas9及RNAi数据库筛选，发现两个因子PAX8和HNF1B在ccRCC细胞系中表现出很强的特异性。进一步通过内源蛋白的快速免疫沉淀质谱分析（RIME）寻找与HIF2A相互作用的核复合物，PAX8被证实为与HIF2A核相互作用组的成员之一。此外，HIF2A和PAX8组成的复合物中的89个蛋白为染色质重塑（SWI/SNF复合物）或mRNA加工等过程中具有重要功能的核蛋白。对ccRCC异种移植肿瘤进行ChIP-seq分析也显示HIF2A和PAX8在染色质上具有较高频率的共定位。

研究者进一步在786-M1A HIF2A-/-细胞中通过强力霉素依赖性过表达重新引入外源性HIF2A，进而通过RNA-seq技术分析不同时间点HIF2A抑制的转录组学效应，21个靶向HIF2A结合增强子的构建体在肿瘤中被耗尽，其中16个提示HIF2A和PAX8结合。其中，增强子E11:69419与ATAC-seq肿瘤数据集中最强的ccRCC特异性开放染色质区域之一重叠，在ccRCC中明显激活，而在乳头状RCC（pRCC）中并没有激活。增强子E11:69419的两侧是MYEOV和CCND1基因，CCND1基因编码细胞周期蛋白D1（cyclin D1），这是一种在多个肿瘤中被激活的正细胞周期调节因子，激活后可显著促进肿瘤的增殖潜能，其表达受VHL-HIF2A信号通路控制。CRISPRi介导的E11:69419抑制导致这两种基因的下调，类似地，

下转第4版 >>>

去势抵抗性前列腺癌的染色质图谱——分子分型和治疗靶点

【据《Science》2022年5月报道】
题：去势抵抗性前列腺癌的染色质图谱——分子分型和治疗靶点（美国威尔康奈尔医学院 作者Ekta Khurana等）

前列腺癌经初始雄激素剥夺疗法（ADT）治疗后，疾病往往继续进展为去势抵抗性前列腺癌（CRPC），即使应用二代雄激素受体（AR）抑制剂，也同样会发生治疗抵抗并最终进展为不依赖于AR的转移性、致死性肿瘤。但是，CRPC中的分子机制研究由于缺乏患者疾病谱系基因所定义的衍生模型而受到限制。

鉴于此，美国威尔康奈尔医学院Ekta Khurana研究团队在*Science*杂志发表题为“Chromatin profiles classify castration-resistant prostate cancers suggesting therapeutic targets”的研究论文，开发了由患者活检产生的类器官生物库，发现了有别于雄激素依赖性前列腺癌和神经内分泌前列腺癌的新表征的第三种前列腺癌亚型，称为干细胞样（SCL）前列腺癌，且AP-1与YAP/TAZ和TEAD蛋白的相互作用会促进CRPC-SCL肿瘤的致癌生长。研究对CRPC样本进行分子分类，揭示了药物靶点，可能用于指导治疗决策。

研究团队对35个转移性前列腺癌模型进行了ATAC-seq（转座酶可访问染色质测序）测定，分析得到了四个分子亚

型。结合RNA-seq数据命名了四个亚型分别为：CRPC-AR，富含AR特征；CRPC-WNT，富含Wnt信号；CRPC-NE，富含神经内分泌（NE）特征，与病理学分类一致，并具有高表达的NE标志物，包括SYP、CHGA和DLL3；CRPC-SCL，由干细胞样（SCL）样本组成，这一类型在之前的研究中并没有被确定。这种亚型的样本富含乳腺干细胞特征，肿瘤干细胞标志物CD44和TACSTD2（TROP2A）高表达。此外，相对于CRPC-AR，其他三组均富含前列腺基底干细胞特征。

分析四个亚型的基因组和转录组

特点发现，与CRPC-AR相比，AR阴性/低表达样品中RB1缺失显著富集，而PTEN和TP53改变没有统计学差异。这表明AR非依赖性CRPC的预后较差，是由于RB1缺失而非PTEN和TP53改变。值得注意的是，虽然24个样本中有11个在AR阴性/低表达样本中表现出TP53和RB1的损失，但只有3个是明显的NEPC样本，说明AR信号减弱不一定会诱导神经内分泌表型。这进一步强调了转录组和表观遗传分析在定义CRPC亚型中的重要性。

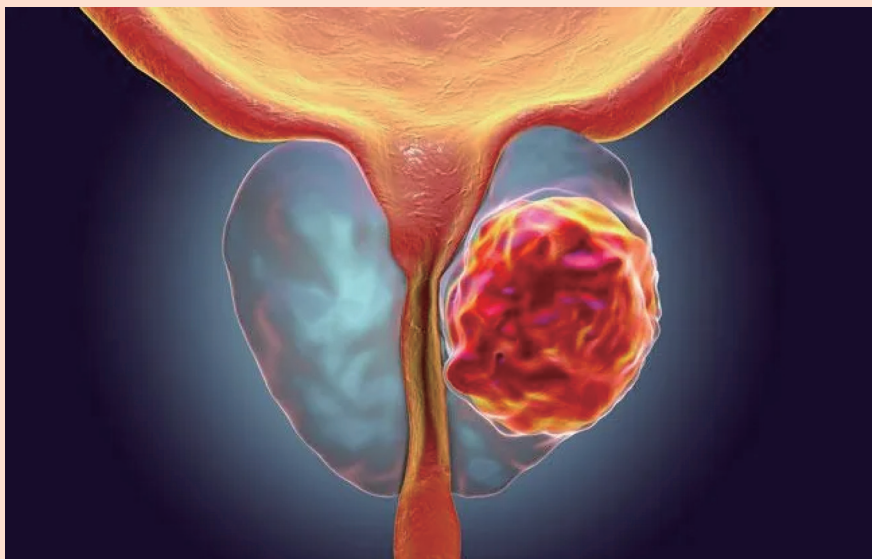
研究团队根据来自SU2C和WCM队列的366例CRPC患者RNA-seq数据把每

个患者分配到四个亚型中。发现CRPC-SCL的患者比例仅次于CRPC-AR。与其他组相比，CRPC-AR患者显示出AR扩增富集，并且具有更高的AR表达和AR评分。与其他患者相比，CRPC-NE患者具有更高的SYP表达和NE评分，且他们的基因型富含RB1深度缺失。根据组织学分析，该类别中的大多数患者也被诊断为具有NE特征的小细胞癌、NEPC或腺癌。CRPC-WNT患者显示AXIN2表达升高和Wnt通路成分突变富集。正如预期的那样，与其他患者相比，CRPC-SCL患者中干细胞标志物CD44的表达增加。同时发现ARSI治疗对CRPC-SCL患者的效果较差。

随后，他们通过实验发现CRPC-SCL的特异性转录因子FOSL1（AP-1家族基因）的过表达会导致在CRPC-AR特异性开放的染色质位点上的染色质可及性降低，而对CRPC-SCL的特异性位点恰恰相反，进一步指向谱系转化。

综上，该研究使用了多种类器官和PDX的生物库以生成CRPC的染色质可及性和转录组图谱。此外，在四个亚型分组中，CRPC-SCL构成了第二大的CRPC患者组。本研究依据转录组特征将CRPC患者分层为四种亚型的方法可能为后续的临床决策提供信息。

（西安交通大学第一附属医院 邢梓轩 编译
西安交通大学第一附属医院 李磊 审读）



<<< 上接第3版

PAX8和HIF2A的抑制也能显著降低CCND1的表达。

GWAS全基因组关联分析确定了与人类RCC风险密切相关的常见遗传变异中，最重要遗传变异是染色体11q13.3上的rs7105934，这种遗传风险单倍体型包含E11:69419，同时也涵盖了连锁的SNP rs7948643和rs7939721。其中，rs7948643正好位于增强子E11:69419中PAX8的结合位点，此处的等位基因T显示出比C更高的亲和力，即保护性等位基因C能抑制PAX8的结合，从而降低肿瘤正向驱动基因CCND1上游的E11:69419活性。此外，PAX8下调可显著减少E11:69419处的HIF2A结合，而HIF2A的消耗却不影响PAX8的结合。

研究者还发现，PAX8可正向调节HNF1B的表达，外源性过表达PAX8或HNF1B可回复由PAX8消耗引起的ccRCC细胞增殖抑制。结合全基因组CRISPR-Cas9筛选进一步确定了在PAX8及HNF1B均表达降低的细胞中显著下调的基因，仅HNF1B和MYC符合筛选标准，而在上调的基因中没有显示出任何可抑制ccRCC增殖的相关基因。此外，多数文献已表明，HNF1B本身是ccRCC的一个分子标志之一，MYC的表达则与肾癌向二级部位的扩散有关，表明PAX8可能在驱动转移方面有关键

作用。另一方面，在正常肾脏上皮细胞中耗尽PAX8，导致HNF1B和MYC的表达减少；而正常肾脏上皮细胞和癌细胞的增殖减少，与VHL和HIF2A的存在无关。这些结果表明，当VHL存在时，PAX8、HNF1B和MYC的表达可能是肾脏系细胞一个进化上的保守特征。

综上所述，这项研究发现rs7948643是一种常见的遗传变异，与染色体11q13.3上最重要的肾癌风险基因座rs7105934密切相关，属于增强子E11:69419内的PAX8结合位点，PAX8在rs7948643结合的差异是与该基因座相关的ccRCC而非pRCC风险增加的原因。这项工作从控制遗传和体细胞遗传改变与发育谱系因子之间相互作用的机制出发，确定了ccRCC的风险因素。鉴于此，Vanderbilt大学医学中心Emily N. Arner等，以及Louise Stone（*Nature Reviews Urology*的主编之一）分别在*Nature*和*Nature Reviews Urology*上高度评价了该研究的生理及临床意义。基于PAX8可促进癌基因CCND1和MYC的表达，且小鼠肾脏可以耐受PAX8的遗传及功能性失活，提示PAX8可能是ccRCC中具有临床潜在应用前景的治疗靶点。

（西安交通大学第一附属医院
曾津 编译
西安交通大学第一附属医院
郭鹏 审读）

新冠病毒——健康之敌
疫苗接种——预防武器

中宣部宣教局 国家卫生健康委员会宣传司 中国疾病预防控制中心 中国健康教育中心

异常剪接变异体在肾透明细胞癌中的研究

【据《European Urology》2022年6月报道】题：复发性异常剪接变异体在肾脏透明细胞癌蛋白质基因组学、表观遗传学及临床诊治中的应用（美国佛罗里达州莫菲特癌症中心研究所 作者Andrew Chang等）

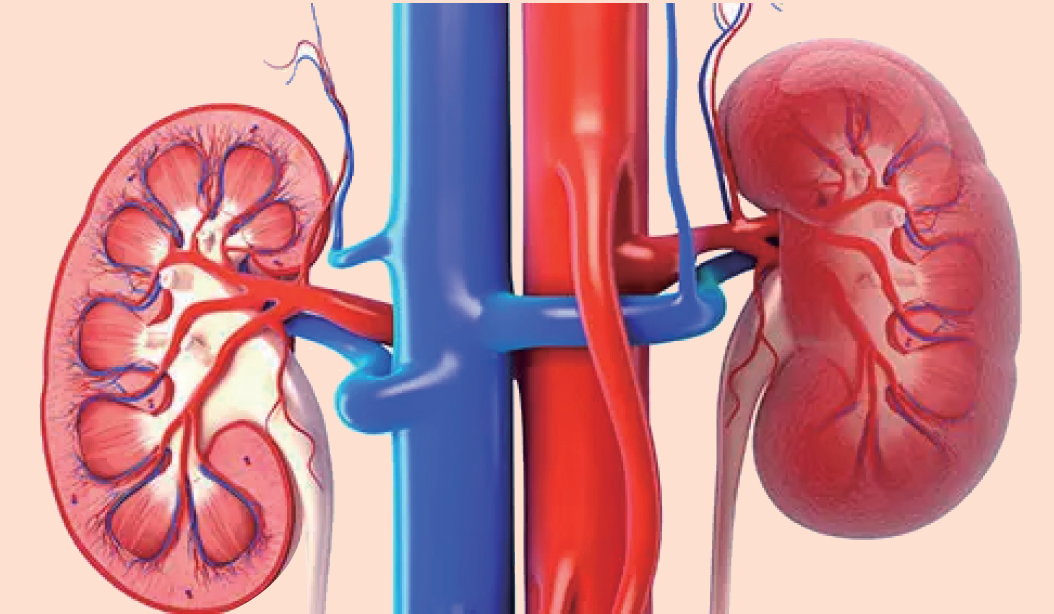
选择性mRNA剪接被认为是人类基因表达多样性的关键驱动因素。然而，在疾病状态下（例如癌症），可以出现转录组学改变，表达新的、未知的mRNA剪接亚型。这些异常的剪接变异体（splice variants, SVs）常具有功能性，如导致癌症发展或演进。一个突出的例子就是ARV7，它是可转录为具有高活性的雄激素受体的SVs，可用于预测转移性前列腺癌对靶向雄激素治疗出现抵抗。SVs被认为可能是一类新的驱动肿瘤发病及演进的生物标志物，以及治疗的靶点。但是，对于肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）相关的SVs研究仍然十分有限。来自美国佛罗里达州莫菲特癌症中心研究所的研究者对ccRCC细胞株的RNA-seq数据进行筛选，选择其中高表达的16个SVs，并利用分子生物学、蛋白质组学及表观遗传学技术对这16个SVs的特点进行了描述，建立了一个独特的，基于SVs的ccRCC患者的预后风险评分系统。

研究者首先利用肿瘤细胞系百科全书（Cancer Cell Line Encyclopedia, CCLE）中的RNA-seq数据，筛选出ccRCC细胞独特的新的外显子结合位点。然后利用基因型组织表达数据库（Genotype-Tissue Expression Project）对候选SVs序列在正常组织中的表达进行分析，同时利用癌症基因组数据库（The Cancer Genome Atlas, TCGA）、癌症综合照护数据库（Total Cancer Care, TCC）、临床肿瘤蛋白质组学分析与协作数据库（Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium, CPTAC）对这些SVs在原发肿瘤组织中的表达进行分析。所有数据库中均包含患者的临床病理学、基因组及生存数据；表观遗传学数据包含在TCGA及CPTAC数据库中。采用Kruskal-Wallis检验、配对t检验、Spearman相关

检验、单变量Cox回归模型对SVs检出，以及SVs表达与ccRCC患者术后生存之间的关系进行统计学分析。结果共筛选出16例ccRCC中高表达的SVs（表1）。

研究认为DNA甲基化与异常剪接之间存在一定关联，研究者进一步利用TCGA及CPTAC数据库中的人群队列对SVs表达与全基因甲基化水平进行了分析。结果发现，TCGA数据库队列中，ccRCC的高甲基化状态与FGD1-SV、MCCC1-SV、MVK-SV、MVKbeta-SV、PARN-SV以及SLC15A4-SV高表达有关。研究者又对数据库中单基因特定的DNA甲基化状态进行研究，发现EGFR-SV、HPCAL1-SV、RNASET2-SV的表达水平与基因特异性CpG岛甲基化呈负相关。

此外，研究者采用单变量Cox回归模型在TCGA及TCC数据库队列中，分析SVs的检出及表达水平与ccRCC患者术后生存结局之间的关系，发现PDZD2-SV、COBLL1-SV及PTPN14-SV的检出与ccRCC患者较长的生存期有关；MCCC1-SV及PARN-SV的高表达与ccRCC患者不良预后有关。接下来，研究者采用LASSO Cox回归分析法，做出了基于5个SVs（RNASET2、FGD1、PDZD2、COBLL1及PTPN14）的生存风险评分系统。该评分系统在多个数据库的队列人群检验中，显示出预测能力的一致性。研究者还利用该评分系统，将CPTAC数据库中的ccRCC患者划分为低危、中危及高危组，并对其进行蛋白质组学



及磷酸化蛋白质组学分析，结果发现，可调控HIF-1 α 剪接的剪接协同因子RBM4（一种可抑制内含子及外显子剪接的RNA结合蛋白）蛋白表达水平在高危患者组明显低于中、低危患者组，此外，还发现剪接协同因子RBM5的磷酸化水平在高危患者组中明显低于中、低危患者组。

总之，该研究采用生物信息学技术发现了ccRCC中富集的16个SVs，并进一步发现SVs表达与患者性别、复发性基因组突变、DNA甲基化等密切相关。最后，研究者基于SVs建立了与ccRCC预后生存期相关的风险评分系统。该研究遇到的第一个难题在于如何从肿瘤组织的RNA-seq数据中挑选出属于癌细胞特征性的SVs。为克服这一难题，研究者利用癌细胞株数据库这一严格管理的模型系统进行了SVs的筛选。另一个挑战在于这些异常的SVs是否存在生物学意义或临床相关性。针对这一问题，研究者从两个维度来解决，首先，对检出SVs的意义进行相关分

析。其次，对SVs的表达水平进行定量检测并对其意义进行分析。结果发现，SVs的检出及其表达水平与患者的临床病理学特点、基因组学及表观遗传学参数之间具有较强的相关性。研究认为，转录后组蛋白修饰及DNA甲基化可以通过控制DNA转录及剪接因子，发挥调控基因的表达的作用。研究还发现，变异SVs常伴随DNA甲基化的改变。EGFR-SV、HPCAL1-SV和RNASET2beta-SV的检出及高表达与基因特异性CpG岛的甲基化程度减低相关。值得注意的是，CpG岛的甲基化与ccRCC患者的预后直接相关。最后，研究者通过蛋白质组学及磷酸化蛋白质组学分析发现，SVs评分高危的ccRCC患者组中，基因剪接因子RBM4及磷酸化RBM5的表达水平均明显低于中、低危组患者。这一发现与之前的报道类似，即RBM4的表达水平与肿瘤患者预后较差相关。RBM5被认为是一种抑癌基因，在正常组织中通常处于磷酸化状态。这两个基因

的表达下调通常被认为是原发实体肿瘤出现远处转移的分子生物学标志物之一。

综合全文，研究者采用了一种新的管状筛查策略，首先从癌细胞株的RNA-seq数据入手，获得了16个独特的ccRCC特异性SVs；然后再采用生物信息学数据库对这些SVs的特性进行验证，发现其中的一些SVs与ccRCC的分子生物学及表观遗传学性状密切相关；最后基于SVs建立一套预测ccRCC患者预后的风险评分系统，并将其在来自不同数据库中的队列人群进行验证。该研究建立了一套新的发现并验证疾病相关SVs的策略，可能有助于发现与疾病进展相关的新的分子生物学标志物，将来有必要研究变异SVs对于肿瘤治疗应答的相关机制，并将其在临床上作为预测肿瘤复发或转移的分子生物学标志物进行深入研究。

（西安交通大学第一附属医院
朱国栋 编译
西安交通大学第一附属医院
贺大林 审读）

表 1 肾透明细胞癌中富集到的 16 个常见 SVs（代表 15 个基因）

剪接变异体	剪接变异体基因座	基因名	基因链	可变剪接分类
PTPN14	1:214638300-214649697	ENSG00000152104;PTPN14	-	A5
HPCAL1	2:10529703-10536960	ENSG00000115756;HPCAL1	+	A5
COBLL1	2:165561615-165577187	ENSG00000082438;COBLL1	-	A5
MCCC1	3:182756923-182757100	ENSG00000078070;MCCC1	+	A5
SYNPO	5:150019047-150027505	ENSG00000171992;SYNPO	+	A5
PDZD2	5:31995744-32000244	ENSG00000133401;PDZD2	+	A5
RNASET2-beta	6:167369679-167370715	ENSG00000026297;RNASET2	-	A5
EGFR	7:55259222-55259411	ENSG00000146648;EGFR	+	A5
FAM107B	10:14664173-14709632	ENSG00000065809;FAM107B	-	A3
MVK	12:110032624-110032832	ENSG00000110921;MVK	+	A5
MVK-beta	12:110032708-110032832	ENSG00000110921;MVK	+	A5
SLC15A4	12:129299615-129307792	ENSG00000139370;SLC15A4	-	A5
KDELCL1	13:103444486-103445690	ENSG00000134901;KDELCL1	-	ES
PARN	16:14576684-14605072	ENSG00000140694;PARN	-	A5
GAL3ST1-gamma	22:30953388-30959216	ENSG00000128242;GAL3ST1	-	Alt exon usage
FGD1	X:54497920-54500960	ENSG00000102302;FGD1	-	A5
A3= 替代 3'- 拼接位点；A5= 替代 5'- 拼接位点；Alt exon usage= 交替外显子；ES= 外显子跳跃				
^a loci are based on reference genome sequence hs37d5				

非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测临床实践指南（2021版）

【据《Mil Med Res》2022年8月报道】题：非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测临床实践指南（2021版）（作者中国医师协会泌尿外科医师分会、中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会）

非肌层浸润性膀胱癌（non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC）是最常见的膀胱癌类型，其在全球范围内发病率高，造成了巨大的疾病负担。经尿道膀胱肿瘤切除术（transurethral resection of bladder tumor, TURBT）是NMIBC的主要治疗方式，但术后复发率和疾病进展率较高，术后治疗和监测是NMIBC管理的重要部分。2018年，中国医师协会泌尿外科医师分会、中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会发布了《中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南（2018年标准版）》。考虑到近年来NMIBC相关治疗和监测的新研究陆续被发表，同时中国部分地区县级医疗机构存在医疗资源相对有限的问题，该团队成立了由临床泌尿

外科和循证医学专家组成的工作组，在综合最新研究证据的基础上并考虑各级医疗机构医疗资源可及性等因素对该指南进行了更新。

该团队设计了NMIBC治疗与监测临床实践指南临床问题调查问卷，对112名各级医疗机构的泌尿外科医师进行问卷调查，并根据调查结果对临床问题进行删减或修改，最终确定了24条临床问题。新版指南的制定以WHO发布的指南制定手册为一般原则，使用欧洲泌尿外科协会的分级标准进行证据及推荐意见分级推荐。通过检索医学数据库、指南制定专业协会和专著中关于NMIBC管理的相关证据或内容，最终形成了29条推荐意见，包括22条强推荐、7条弱推荐，涵盖TURBT手术治疗、TURBT术后化疗、TURBT术后卡介苗（BCG）免疫治疗、BCG与化疗联合治疗、原位癌治疗、根治性膀胱切除术、NMIBC复发治疗，以及随访与监测8个领域。

TURBT手术治疗相关临床问题涉及TURBT的适应证、不宜优先选用TURBT的指征、首次TURBT的切除范围、行荧光或窄谱光成像引导下TURBT的指征、二次TURBT的指征，以

及二次TURBT与首次TURBT的时间间隔。

TURBT术后化疗相关临床问题涉及术后即刻膀胱灌注化疗的禁忌证、术后即刻膀胱灌注化疗对复发风险的影响、低危患者术后膀胱灌注化疗方案、膀胱灌注化疗常用药物及剂量、提高膀胱灌注化疗疗效的措施，以及膀胱灌注化疗的不良反应处理。其中，该指南推荐：除术后即刻膀胱灌注化疗禁忌证外，所有NMIBC患者术后均应在24 h内行即刻膀胱灌注化疗（证据级别：1a，推荐等级：强推荐）。常用灌注化疗药物建议使用吉西他滨、吡柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、多柔比星、表柔比星等。在安全用药范围内且患者耐受的情况下，推荐使用足剂量进行膀胱灌注化疗（证据级别：1a，推荐等级：强推荐）。

TURBT术后BCG免疫治疗相关临床问题涉及BCG灌注治疗的禁忌证、BCG灌注治疗与膀胱灌注化疗的疗效比较、BCG灌注治疗的剂量、BCG灌注治疗的方案、BCG灌注治疗的时间、BCG灌注治疗失败后的治疗方案，以及BCG灌注治疗不良反应的处理。其中，该指南

推荐：对高危患者，推荐膀胱内BCG灌注治疗（证据级别：1a-1b，推荐等级：强推荐）；对中危患者，推荐膀胱内灌注化疗，或BCG灌注治疗（证据级别：1a-1b，推荐等级：弱推荐）。对高危患者，建议使用标准剂量BCG（证据级别：1a，推荐等级：强推荐）；对中危患者，建议剂量不少于标准剂量的1/3（证据级别：1b，推荐等级：弱推荐）。中高危患者推荐BCG诱导加维持灌注治疗（证据级别：1a，推荐等级：强推荐）。对高危患者，建议行1~3年的标准剂量BCG维持灌注治疗（证据级别：1b，推荐等级：强推荐）；中危患者可行1年BCG维持灌注治疗，最终选择应综合考虑患者的复发和进展风险、不良反应及医疗条件（证据级别：1b，推荐等级：强推荐）。

对于NMIBC患者的随访与监测，该指南推荐：低危患者于手术后第3个月行首次膀胱镜检查，后于第12个月行膀胱镜检查，其后第2~5年，每年行1次膀胱镜检查（证据级别：4，推荐等级：强推荐）。中危患者于术后第3个月行首次膀胱镜检查及尿细胞学检查，后于第6个月、9个月、12个月、18个月、

24个月行膀胱镜检查及尿细胞学检查，第3~5年，每年1次膀胱镜检查及尿细胞学检查；第1年内需完成基线上尿路影像学检查和腹部、盆腔影像学检查（证据级别：4，推荐等级：强推荐）。高危患者每3个月行膀胱镜检查及尿细胞学检查；第3~5年，每半年行1次膀胱镜检查及尿细胞学检查；第6年以后，每年行1次膀胱镜检及尿细胞学检查；除第1年内需完成基线上尿路影像学检查和胸部、腹部、盆腔的影像学检查外，还应该在第12个月时及之后每1~2年进行上尿路影像学检查，持续10年（证据级别：4，推荐等级：强推荐）。

此外，该指南还对BCG和化疗联合治疗是否优于单用BCG灌注治疗、原位癌患者BCG膀胱灌注治疗是否优于灌注化疗、根治性膀胱切除术的手术适应证、复发NMIBC患者BCG灌注治疗是否优于灌注化疗等临床问题进行了推荐。

该指南综合了最新的临床证据，并考虑了包括县级医院在内不同级别医疗机构的诊疗现状，对NMIBC的治疗监测能够起到促进作用。

（武汉大学中南医院 李绪辉 编译
武汉大学中南医院 曾宪涛 审读）

肠道菌群通过雄激素合成促进去势抵抗性前列腺癌的发生

【据《Science》2021年10月报道】题：肠道共生菌通过雄激素生物合成促进前列腺癌内分泌治疗抵抗（南瑞士肿瘤研究所 作者Pernigoni等）

雄激素剥夺疗法（ADT）仍然是晚期前列腺癌患者的主要治疗方法。然而，在最初的良好治疗反应后，患者往往会对ADT产生耐药性，从而导致肿瘤进展。去势抵抗性前列腺癌（CRPC）一般预后不良，急需探索对CRPC患者崭新的治疗手段或者延缓激素敏感性前列腺癌（HSPC）进展为CRPC的方法。

微生物群由宿主和宿主的微生物组成，通常彼此相互影响，这种关系被描述为共生关系。微生物可通过释放毒素直接影响肿瘤或通过细菌代谢物影响肿瘤细胞。除此之外，微生物还可通过促进炎症反应和塑造肿瘤免疫应答反应来促进肿瘤进展。越来越多的证据表明，微生物群对化疗和免疫检查点抑制剂的抗肿瘤活性十分重

要，而通过对微生物群的调节可能会增强癌症患者的治疗反应。只有少数相关研究探讨了肠道菌群在前列腺癌发生和发展中的作用，鉴于肠道菌群在癌症中的作用，该研究提出了一个有趣的科学假设：前列腺癌患者的肠道菌群可能参与宿主体内的激素代谢过程，从而影响前列腺癌的生长。

首先，为了阐明肠道菌群对CRPC进展的影响，研究者使用了两种小鼠模型：TRAMP-C1异体移植瘤模型和Pten^{pc-/-}前列腺敲除小鼠，初步探究了肠道菌群与CRPC进展间的关系，研究者对小鼠进行了手术去势处理（CTX），去势后小鼠先进入去势敏感阶段（CS），此时肿瘤体积迅速减小，随后进入去势抵抗阶段（CR），此时肿瘤体积逐渐变大。但是，当给予小鼠联合使用多种广谱抗生素（ABX）消耗肠道菌群后，处于CR阶段的肿瘤生长速度显著变缓，

这预示肠道菌群可能会影响前列腺癌的进展。这些数据在LNCaP异种移植瘤和LuCaP35患者源性异种移植瘤（PDX）模型的体内实验中也得到了验证。

其次，研究者假设ABX改变了小鼠肠道菌群。为了验证这一点，对假手术和阉割Pten^{pc-/-}小鼠的粪便DNA进行16S核糖体DNA（rDNA）测序，结果提示，在CR和CS小鼠中都富集了特定的微生物物种，尤其是在CR阶段的去势小鼠中活泼瘤胃球菌和产酸拟杆菌的相对丰度显著增加。研究者通过粪菌移植（FMT）进一步证实了来自CR小鼠的菌

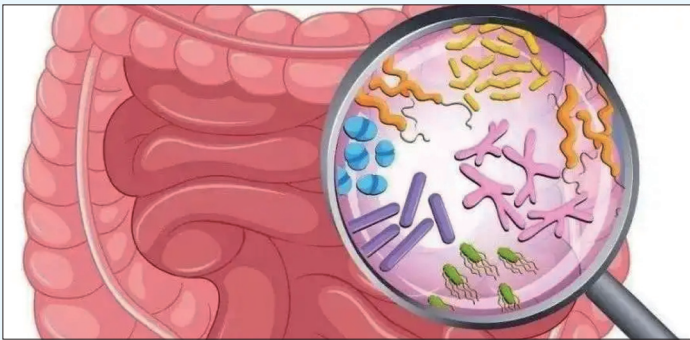
群和活泼瘤胃球菌都会促进肿瘤的生长，而来自野生型小鼠的菌群则会抑制CRPC的发展。考虑到肠道菌群会影响宿主的代谢反应，异常的肠道菌群可能会通过影响宿主的代谢来调控肿瘤的进展，基于此种猜测，研究者对接受或不接受抗生素治疗的Pten^{pc-/-}小鼠血清进行了非靶向代谢组学测序，发现在抗生素处理的CTX小鼠中，脱氢表雄酮和睾酮水平均降低。

接下来，研究者评估了在CR小鼠肠道中富集的细菌是否能够合成雄激素类固醇。为了证明这一点，研究者检测了在雄激素生物合成

途径的代谢物组中的胆固醇（雄激素合成途径的前代谢物）、孕烯醇酮、羟基孕烯醇酮、皮质醇和醛固酮水平。利用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）分析了细菌物种在体外将这些化合物转化为途径的其他中间体的能力，有趣的是，发现只有活泼瘤胃球菌和产酸拟杆菌细菌能将孕烯醇酮和羟孕烯醇酮转化为包含脱氧表雄酮和睾酮在内的下游途径的代谢产物。

更进一步，研究者假设在CTX小鼠中循环的孕烯醇酮可以通过肠-肝循环到达肠道，并在肠道菌群中代谢为脱氢表雄酮和睾酮。因此，研究者通过静脉注射氘标记的孕烯醇酮（D）到CTX的Pten^{pc-/-}小鼠。该底物转化为下游代谢物的过程可通过LC-MS/MS检测，结果发现，经过抗生素处理的小鼠中，带氘标记的脱氧表雄酮和睾酮的循环浓度显著低于未经过抗生素处理的小鼠。由此可

下转第7版 >>>



增强膀胱癌化疗效果的新策略

【据《Journal of Advanced Research》2021年11月报道】题：改善膀胱癌化疗的新策略：当前知识和未来展望（中国广州中山大学中山纪念医院、中国广东省泌尿疾病临床研究中心 作者Sen Liu等）

膀胱癌是泌尿系统最常见的癌症，化疗是晚期和转移性膀胱癌的一线治疗策略，但这种治疗的客观缓解率并不令人满意，患者5年生存率低，对化疗药物的耐药性也使膀胱癌的治疗效果受到限制。新研究表明，靶向治疗结合化疗比单纯靶向治疗或化疗疗效更好，而新发现的癌细胞靶点和肿瘤微环境的各种功能，也催生了新的药物和方案，推动了膀胱癌的化疗增敏。该研究综合阐述了化疗药物与其他药物相结合的治疗方案，如免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）、靶向药物和抗体偶联药物（antibody–drug conjugate, ADC）等，以及纳米药物和其他化疗增敏药物。

ICIs包括PD-1和PD-L1抑制剂，已被批准为局部晚期或转移性尿路上皮癌传统化疗后的二线治疗，目前正在评估其是否能提高铂类化疗的疗效，而两种ICI联合治疗是膀胱癌免疫治疗的最新研究。在一项多中心研究中，报道了伊匹单抗（ipilimumab）与纳武单抗（nivolumab，另一种PD-1抑制剂）联合治疗在铂预处理的转移性尿路上皮癌患者中具有持续的抗肿瘤活性，不同剂量的总体客观缓解率（ORR）为26.9%~38.0%，为联合免疫治疗和化疗治疗转移性尿路上皮癌提供了可行的思路。

此外，化疗药物和靶向药物的结合可以提高膀胱癌的疗效。在多西紫杉醇中加入VEGFR-2抑制剂雷莫芦单抗已被评估用于治疗局部晚期或转移性疾病在基于铂的化疗中或化疗后进展的患者，但对于未经选择的铂类难治性晚期尿路上皮癌患者，其实际益处受到限制。贝伐单抗是一种抗血管内皮生长因子的重组单克隆抗体，添加到GC中，在Ⅱ期试验确定其应答率为72%，完全应答率为19%，它还与MVAC化疗联合用于局部晚期膀胱癌的新辅助治疗。另一种有前景的靶向药物西妥昔单抗（表皮生长因子受体抑制剂）已在Ⅱ期试验中与GC联合治疗晚期尿路上皮癌，但其与更多的不良反应相关。

基于与癌细胞表面抗原结合的特异性抗体，ADC可以精确传递细胞毒素或抑制癌细胞。其中，Enfortumab vedotin（EV）已被FDA批准用于膀胱癌治疗，目前正在局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中与ICIs和（或）化疗药物联合进行评估。第二种获准用于膀胱癌治疗的ADC是Sacituzumab govitecan（SG），在最新的Ⅱ期临床试验中，纳入了113例接受无效ICI治疗或化疗的晚期/转移性尿路上皮癌患者，SG治疗显示ORR为27%，无进展生存期（PFS）中位数为5.4个

月，总生存期（OS）中位数为10.9个月，6%的参与者因治疗相关不良事件而终止治疗。此外，人表皮生长因子受体2（Her2）在包括膀胱癌在内的许多实体瘤中表达，靶向Her2被研究已久，而抗Her2 ADC也正在临床试验中进行探索和评估，并且已经得到了一些有利的研究数据。

除了上述策略，在临床前研究中也发现不少有前景的化疗增敏策略。近年来发现的新表型，如癌症干细胞、炎症途径等，已显示出在动物模型中使膀胱癌细胞对化疗耐药性敏感的潜力。癌症干细胞（CSC）是以自我更新和分化为特征的肿瘤起始细胞，保留了癌细胞的异质性。据报道，肿瘤干细胞在化疗压力下存活方面具有优势，这是化疗耐药的主要原因之一。靶向CSCs可能是一种有前景的改善化疗反应的方案，最近已在临床前研究中进行了评估。Tatokoro等人基于CD44（CSCs的标志物）阳性细胞分离出CSCs，并发现它们比非CSC亚组对顺铂更具耐药性。而关于靶向炎症途径相关研究，Kurtova等人揭示了一种新机制，其中化疗诱导的炎症阻碍了化疗耐药性，化疗有效诱导细胞凋亡，然后释放前列腺素E2（PGE2），化疗相关的PGE2将重新填充的CSC从静止的标记保留池释放到细胞分裂中，这类似于创伤修复期间正常干细胞的动员。对应此机制，COX2/sEH的双重抑制策略也显示出增强化疗药物抗肿瘤疗效的潜力，如最近的一项研究报告，PTUPB是一种抑制COX-2和sEH的化合物，通过促进凋亡和消除MAPK/ERK和PI3K/Akt途径的激活，增强了膀胱癌细胞系中顺铂的疗效，并改善了患者来源的异种移植植物对GC的反应。

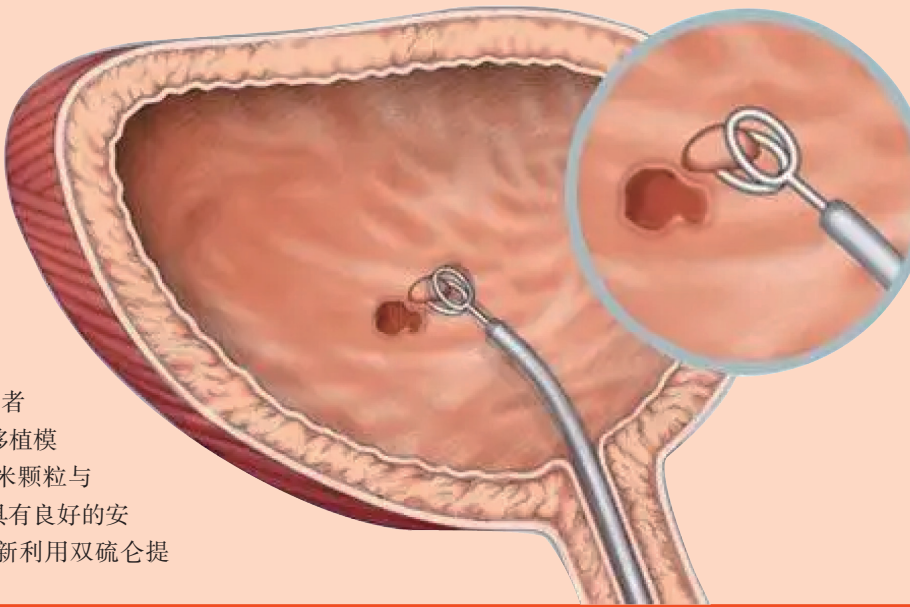
此外，新发现的化疗耐药传统表型的调节机制，包括药物代谢、DNA损伤修复途径等，也已在体内得到验证，并提供了新思路。化疗药物的转运体和代谢酶降低了有效药物浓度，暗示了其对于化疗敏感性的潜在影响。Kita等人对药物进行了高通量筛选，以确定化疗敏感性相关化合物，并明确了抗酒精中毒药物双硫仑通过影响顺铂外排转运体ATP7A的定位来提高顺铂的疗效。在患者衍生和基于细胞的异种移植模型中，已证明双硫仑纳米颗粒与顺铂具有协同效应，并具有良好的安全性，为临床实践中重新利用双硫仑提

供了基础。从靶向DNA损伤修复角度，顺铂通过驱动DNA损伤诱导细胞毒性效应，而PARP作为一种DNA修复酶参与DNA损伤修复过程。因此，PARP抑制剂导致DNA双链断裂，通常在细胞周期的晚期S或G2期通过同源重组修复机制修复，这在部分其他类型的肿瘤中显示出有利的结果。然而，很少有研究评估在基于顺铂的化疗中加入PARP抑制剂能否显著改善膀胱癌的治疗，这可能是未来提高化疗疗效的方向。

此外，纳米药物的研究也可能帮助提升化疗效果。新型药物递送系统，包括纳米颗粒和脂质体，已被设计用于优化癌症治疗中的药代动力学，从而通过直接靶向癌细胞和调节肿瘤微环境来提高抗肿瘤效果。最近的一项研究报告了吉西他滨纳米颗粒和顺铂纳米颗粒通过靶向癌相关成纤维细胞联合作为抗肿瘤治疗的显著效果。与单个GC相比，组合的GC纳米颗粒显示出更强的肿瘤生长抑制作用和更低的毒性。不过，纳米药物仍然面临着肝脏和脾脏的免疫清除，渗透和渗透至基质的功效，以及靶细胞中的内吞和扩散等挑战。

所有种类的药物只对一部分患者有效，而迄今为止，患者的反应只能在应用治疗药物后确定。因此，治疗膀胱癌的挑战之一是在给药之前确定对某种药物敏感的特定人群。考虑到治疗剂压力下肿瘤变化的特点，验证模型的建立，包括患者来源的异种肿瘤移植物和类器官，对于药物筛选和验证的发展至关重要。膀胱癌是一种异质性疾病，只有发现其治疗的关键靶点，才能解决现有药物不敏感这一难题。因此，精确靶向和模型有效验证后的鉴定策略适用于目前和未来的大多数药物。

（西安交通大学 吴佳倩 编译
西安交通大学第一附属医院 范晋海 审读）



<<< 上接第 6 版

见，在小鼠CR菌群中富集的物种参与体内外雄激素代谢，这种代谢能够维持激素依赖性前列腺癌的生长。

最后，为了验证上述研究结果，研究者利用鸟枪法全基因组（WGM）测序，进一步分析了HSPC患者（ $n=19$ ）和转移性CRPC患者（ $n=55$ ）的肠道菌群差异。与HSPC患者相比，在CRPC组中可观察到瘤胃球菌属和拟杆菌属成员的富集，这与在小鼠模型中的分析结果一致。

其中共生菌鲁米菌球菌属DSM_100440、鲁米菌球菌属OM05_10BH、前庭链球菌和梭状芽孢杆菌VE202_14与患者临床结局呈负相关，预示着这些患者生存率较差。

此外，研究者还根据不同的ADT方案对mCRPC患者进行了分层（例如阿比特龙和恩杂鲁胺组），结果发现，使用恩杂鲁胺而非使用阿比特龙的患者出现了鲁米诺球菌属家族的扩增。进一步对HSPC和CRPC患者的肠

道菌群进行KEGG通路分析，显示CRPC患者的类固醇激素生物合成通路丰度增加。为了进一步评估CRPC患者肠道菌群中富集的细菌是否具有合成雄激素的能力，研究者对CRPC菌群中富集的9种细菌进行了体外分析，证实甾体激素生物合成途径相关基因也同样显著富集于这些CRPC患者。

最后，研究者还使用了对ADT敏感的CP50和对ADT不敏感的CP50C两种患者来源的类

器官模型，检测了瘤胃球菌属DSM_100440对宿主的影响，结果显示，瘤胃球菌属仅能刺激CP50中AR靶基因的转录，但在CP50C中不刺激AR靶基因的转录。使用CYP17A1抑制剂阿比特龙能抑制脱氧表雄酮和睾酮中孕烯醇酮的细菌转化。为了研究人类CRPC微生物群是否能够促进体内肿瘤生长，研究者还对hHSPC或hCRPC患者的粪便进行了FMT实验，与小鼠FMT结果一致，与CTX中的

hCRPC-FMT相比，hHSPC-FMT限制了肿瘤的生长。

综上所述，该研究证实了肠道微生物可以促进雄激素代谢来影响前列腺癌生长、内分泌治疗抵抗和疾病转归。遗憾的是，其尚未完全阐明微生物群干预激素影响肿瘤生长的具体机制，这可能是未来研究重点关注的方向。

（西安交通大学第一附属医院 吴开杰 编译
西安交通大学第一附属医院 贺大林 审读）

高功率半导体蓝激光手术系统创新研制之路

——贺大林 西安交通大学第一附属医院

1960年，工程师Theodore Maiman按下休斯（Hughes）实验室里的一个开关，从红宝石晶体里射出了一束光，人类历史上第一束激光就此诞生了。随后不久激光就开始应用于医学研究及治疗。激光技术的发展不仅为生命科学开辟了新的研究途径，而且为临床诊断治疗提供了全新的手段，开辟了一门新兴学科——激光医学。激光医学作为激光应用的一个重要领域，发展非常迅速，逐步走向成熟。近年来，临床上逐渐出现了各类激光医疗器械，例如钬激光、铥激光、红激光等，但这些设备不仅存在笨重、噪声大、制冷要求高、需特殊电源、价格昂贵、切割精准度低等缺点，而且设备或相关核心部件基本靠进口，使得其很难在国内大范围推广。

2016年开始，西安交通大学第一附属医院贺大林教授团队和美国激光医学科学家合作，开始寻求一种更优的激光手术设备解决方案。经分析各波长光的特性发现，蓝光和绿光通过血液及软组织吸收产生热能，而红外光通过水吸收产生热能，所以蓝光和绿光一样，都具有较高的气化切割效率。当时，国内市面上已经有企业生产绿激光手术设备，该设备主要用于气化切割良性前列腺增生（benign prostatic hyperplasia, BPH），但其切割效率不如临床指南推荐的经尿道前列腺增生电切术（transurethral resection prostate, TURP）。

自2014年Shuji Nakamura等人发明的蓝色二极管激光获得诺贝尔发明奖以来，国际上还没有使用蓝激光进行人体组织凝固、气化等的研究。因此，贺大林教授研究团队首先开发了一种自制的450 nm蓝色二极管原型激光系统，能够在450 nm的中心波长传输高达30 W的光学能量。新型蓝色二极管激光器件体积小，约为 $(2.34 \times 10^{-2} \text{ m}^3)$ ，质量<20 kg。而常规绿色激光

仪器重达180 kg，体积达到了 $(4.88 \times 10^{-1}) \text{ m}^3$ 。新型半导体蓝激光器具具有体积小、质量轻、可靠性高的优点，使用220 V的民用电源不需水冷却，弥补了绿激光设备的诸多缺点与不足（图1）。



图1 30W 高功率蓝激光手术系统的整机

这是世界上首台高功率蓝色二极管激光器，大大提高了国内激光医学领域高端半导体激光医疗设备的研制水平。这也是世界上第一次关于450 nm蓝激光作用于机体组织的气化深度及凝固深度和坏死程度的实验研究。在这项研究中，确认了450 nm蓝色激光在膀胱组织中的组织气化及凝固能力。初步结果表明，450 nm蓝色激光与生物组织作用时精确，并

且对邻近组织的热损伤较小，这与532 nm绿色激光相似。因此，将450 nm蓝色激光应用于腔道内浅表性疾病的治疗是安全的，与532 nm绿色激光相比，也充分显示了蓝色二极管激光器结构和性能的诸多优势（图2）。

接下来，在该设备的多中心注册临床研究中，以经典的经尿道膀胱肿瘤电切术（transurethral resection of bladder tumor, TURBT）为对照，评价了蓝激光手术系统对人膀胱肿瘤组织气化、切割和凝固止血的有效性和安全性。该临床试验采用随机、多中心、不完整设盲、平行对照设计、非劣效检验的方法，于2018年8月20日至2019年12月23日在上海交通大学医学院附属仁济医院、四川大学华西医院、武汉大学中南医院、复旦大学附属中山医院、西安交通大学第一附属医院共招募180例受试者。试验结果显示，蓝激光无论是在切除效果、止血效果上，还是在不良事件发生率上，均与TURBT

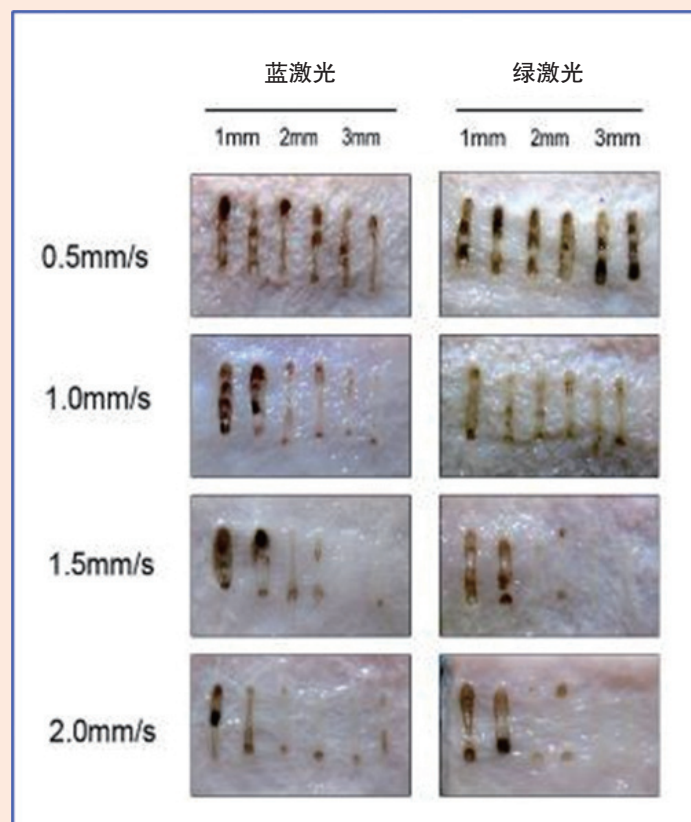


图2 不同切割速度下蓝激光与绿激光设备切割比格犬膀胱组织的实物对比

无统计学差异，显示出了其优异的性能。该设备已于2021年获批国家三类医疗器械注册证书，正式上市。

与此同时，贺大林教授团队进一步研发出了更高功率的130W蓝激光手术设备，该设备由多个高功率蓝色二极管激光器模块耦合而成，具有更高的气化、切割效率。对比应用450 nm蓝激光、532 nm绿激光及1470 nm半导体激光体外切割人前列腺组织，使用步进机移动速度2 mm/s，光纤紧贴前列腺组织表面。结果证实，同等功率下，蓝激光的气化切割效率最高。基于此，团队进一步改进技术，成功研制出了全球首创的“200 W蓝激光手术系统”（图3），已经通过设备检测检验、临床试验，并顺利获得



图3 200W 高功率蓝激光手术系统的整机

国家药监局颁发的三类医疗器械证。经过省内外几家医院临床实践表明，该设备治疗老年前列腺增生症具有气化效率高、手术时间短、凝固止血可靠、适应证广、易学好掌握等诸多优势（图4）。临床专家一致评价：“200 W蓝激光手术系统是目前市场上气化效率高、手术速度快、安全性高、易学好掌握的前列腺增生症微创治疗设备，值得向县级医院广泛推广，有望使老年男性前列腺增生症手术治疗实现日间化”。

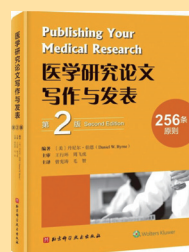
蓝激光医疗设备的成功研制，为其在医学其他领域的应用也提供了新的研究方向。例如光生物物理疗法在医学领域的发展也有多年的发展，但并没有被广泛应用，基于此，贺大林教授团队已初步对其在肿瘤光动力诊疗（PDD-PDT）领域的应用做了基础研究和验证。证实了相比于红光，蓝光对卟啉类光敏剂激发能力更强，从而使得PDT的作用效果更强，这可能成为肿瘤诊疗领域的新技术。由此可见，蓝激光设备作为我国国产自主知识产权的创新高端手术设备，将拥有更广阔的应用空间。

（西安交通大学第一附属医院 吴开杰 报道）



图4 200 W 蓝激光手术系统在各级医院首次使用现场记录

注：术者分别为西安交通大学第一附属医院杜岳峰教授（A）、宁波市第一医院钱君海教授（B）、中南大学湘雅医院祖雄兵教授（C）、浙江省人民医院黄邦高教授等（D）



《医学研究论文写作与发表（第2版）》——诺贝尔生理学或医学奖得主推荐，美国医学院校经典参考书

不论是上学还是工作，学医之人总会烦恼一件事——论文！规划设计、数据收集与分析、撰写、编辑、投稿、发表……真难！医学人迫切需要一位化难为易的好帮手！由丹尼尔·伯恩（Daniel W. Byrne）所著的《Publishing Your Medical Research》一书被诺贝尔生理学或医学奖得主Gertrude B. Elion推荐：“这是一本卓越的、编写出色的指导用书，涉及临床试验的设计、数据的分析和高质量文稿的框架搭建。无论新手还是专家都会从它的内容中得到很多有用的建议。”近日，由曾宪涛、毛智等主译，王行环、周飞虎主审的《医学研究论文写作与发表（第2版）》正式发布，期待能对医学等相关领域研究者有所帮助！