

# 肿瘤耐药机制研究取得新突破

近日,中山大学附属第七医院何裕隆、张常华教授团队在《自然》杂志发表最新研究成果。研究首次揭示了一种DNA修复蛋白(NBS1)蛋白乳酸化修饰在肿瘤化疗耐药中的关键调控作用,解开了肿瘤糖代谢和耐药机制百年谜题。

“研究不仅揭示了肿瘤细胞如何通过糖代谢抵抗化疗,还筛选出一种能有效阻断肿瘤细胞产生耐药性的靶向药物,将对肿瘤诊断与治疗产生深远影响。研究还为肿瘤免疫治疗、肿瘤复发与转移等问题研究开辟了新视角,有望突破肿瘤化疗耐药的瓶颈。”张常华说。

肿瘤化疗是目前癌症临床治疗的一种常规手段,肿瘤患者在接受化疗、靶向药物治疗初期通常能取得很好的疗效。但伴随着疗程增加,肿瘤细胞会逐渐产生耐药性,治疗效果大打折扣。据张常华介绍,这是因为肿瘤细胞在受到化疗药物攻击时,会紧急启动“自我保护”机制,迅速升级防御系统,继续生长和扩散。

肿瘤细胞为何会具有如此强的自我修复和应变能力?肿瘤细胞的耐药机制何以破解?

100多年前就有科学家指出,肿瘤细胞与正常细胞不同,无论在有氧还是无氧环境下,它们都会通过糖酵解途径代谢,并产生大量乳酸。但百年来医学界一直无法解释清楚,肿瘤细胞为何会通过这种高消耗低产能的方式进行代谢。

2019年,一篇发表在《自然》杂志上的论文吸引了研究团队成员陈恒星博士的注意。该研究称,乳酸可以作为酰化修饰的供体,调控底物蛋白功能。一直以来,乳酸被视为一种“代谢废物”,并未引起过多关注,而这篇论文恰好指出乳酸并非毫无用处。这启发陈恒星思考“肿瘤细胞产生大量乳酸,到底是用来干什么”。

在此背景下,研究团队围绕三大关键科学问题开展研究:乳酸是否以乳酸化修饰的形式参与肿瘤进展过程?是否会在肿瘤化疗耐药过程中发挥重要作用,其具体机制是什么?能否通过干预乳酸化修饰逆转化疗耐药?

原来,肿瘤细胞在利用乳酸进行“自救”。历时四年,研究团队通过蛋白质组、代谢组和乳酸化修饰组学等开展实验论证。通过分析新辅助化疗敏感或耐药的胃癌肿瘤组织标本,发现在耐药肿瘤组织中,糖酵解通路显著上调,乳酸水平显著上升。研究结果显示,乳酸在肿瘤细胞中可通过促进乳酸化过程,增强肿瘤细胞DNA的损伤修复能力。当肿瘤细胞受到化疗的损伤时,它们可以快速修复受损的DNA,从而降低化疗的效果,导致耐药发生。这解答了肿瘤细胞有氧糖酵解功能作用这一困扰全球医学界的百年谜题。(蔡楠 樊雨晴)

## “冬病夏治”正当时



7月6日,在亳州市谯城区牛集镇郭楼村卫生服务站,医护人员正在为附近村民贴“三伏贴”。当日是农历二十四节气的中伏。牛集镇村民纷纷来到卫生服务站接受“冬病夏治”中医疗法,通过穴位贴敷方式防病治病。

通讯员  
武清海 摄

## 为什么会出现 先兆性偏头痛

偏头痛困扰着许多人,其原因是为什么?为什么人们总是一侧疼?据最新一期《科学》杂志报道,丹麦哥本哈根大学的研究人员发现了一种机制,即大脑中的蛋白质被运送到一组特定的感觉神经,这种前所未有的机制会导致偏头痛发作。

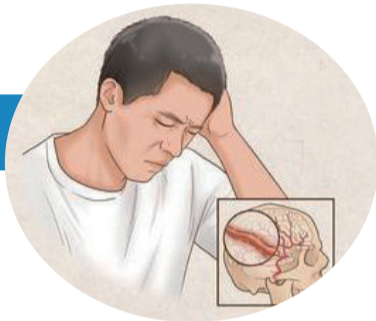
偏头痛的特征是头部的一侧头痛严重。在大约四分之一的偏头痛患者中,头痛发作之前会出现先兆症状,例如发作前5至60分钟出现暂时性视觉或感觉障碍。研究人员此次通过小鼠实验首次证明,在先兆性偏头痛发作期间,大脑释放的蛋白质会随着脑脊液流动,最终到达与头痛相关的疼痛信号神经并将其激活。

研究人员解释称,这些蛋白质会

激活头骨底部的一组感觉神经细胞体,即所谓的三叉神经节。在三叉神经节的根部,通常缺失阻止物质进入周围神经的屏障,这使得脑脊液中的物质能够进入并激活传递疼痛信号的感觉神经,从而引发头痛。

现在,研究人员已经确定了大脑和周围感觉神经系统之间沟通的主要渠道。这是一种以前未知的信号途径,对偏头痛的发生很重要,而且它也可能与其他头痛疾病有关。

研究还揭示了为什么偏头痛通常是单侧的。对大脑中蛋白质如何运输的研究表明,这些物质不会被运送到整个脑内空间,而是主要被运送到同一侧的感觉系统,这就是导致一侧头



痛的原因。

值得注意的是,研究人员确定的这组蛋白质包括CGRP,这是一种与偏头痛相关并已作为现有治疗靶点的蛋白质。这可能为新的治疗选择铺平道路。

虽然这项研究主要在小鼠身上进行,但研究团队还利用磁共振成像技术对人类三叉神经节进行了观察,结果显示信号途径的功能在小鼠和人类之间存在高度相似性。

(科技日报记者 张佳欣)

## 祸从口入 食管异物该如何是好

安徽省第二人民医院内镜中心 刘仁霞

食管异物在生活中比较常见,是一种常见的意外伤害,食管异物嵌顿多位于食管三个生理性狭窄的第一、第二狭窄处,通常是食管本身病变导致食管狭窄或嵌顿于食管中。成人食管异物常见于进食过程中误食,一般与进食的状态或者本身基础疾病有关,一旦发生食管异物,患者可能会感到咽部及颈胸部疼痛、吞咽困难、进食梗阻感甚至呕血等症状,严重时异物穿破食管形成颈间隙感染或纵膈脓肿,可引起呼吸困难、气胸、穿孔等,从而危及生命,因此发生食管异物及时采取正确的处理措施非常重要。消化内镜在食管异物的诊治中兼具双重作用。以下我们就围绕食管异物的处理进行论述,向大家科普相关的知识。

### 1. 常见的食管异物

枣核、假牙、骨头、食物团块、鱼刺、金属利器、玻璃、硬币、纽扣电池等。

### 2. 发生食管异物后的处理

当发生食管异物情况时,可以按照以下步骤进行处理:

#### 2.1 立即停止进食

一旦发现食管异物,应立即停止进食,以避免异物进一步损伤食管,造成食管黏膜损伤甚至穿孔、出血。

#### 2.2 评估情况

首先确定患者是否能够呼吸、说话或咳嗽。

如果异物卡在咽喉部时,鼓励患者轻咳,咳嗽可能帮助将异物排出。

如果患者不能呼吸或仅能发出很轻的声音,表明食道异物过大可能压迫气管,从而出现气道堵塞现象,如果异物损伤颈部组织,刺激喉返神经,引起声音嘶哑,尽快就诊,以免出现严重并发症。

### 2.3 及时就医治疗

食管异物及早就医,根据情况及时到耳鼻喉科、消化内科就诊,防止严重并发症的发生,详细询问病史,是否存在食管疾病史,完善相关检查,胸部CT可以确定异物的嵌顿位置、异物形状、大小及有无穿孔情况和大血管的临近关系,一般可根据患者食管异物情况的完善胃镜检查进一步明确诊断,明确诊断后进行内镜下治疗,可在胃镜下使用圈套器、异物钳、网篮等,大部分能够成功取出,另外针对部分严重情况或者异物处于特殊位置且无法进行内镜处理时需要采用手术治疗,以避免食管穿孔、器官损伤或者大出血风险。如果有不同程度的食管黏膜损伤、出血及穿孔存在,若病人发热则提示存在异物穿孔后纵膈感染,予以禁食、PPI及抗感染治疗。

### 3. 预防食管异物需要做好这些

#### 3.1 提高警惕

对于幼童和老年人要特别注意他们的饮食和生活习惯,避免在进食时嬉戏、含物玩

耍,以及饮食过快等不良习惯。

#### 3.2 缓慢进食

吃饭时应细嚼慢咽,特别是食管手术后造成食管狭窄的病人尤其注意,要充分咀嚼食物,使食物变得细小易于消化,降低食管异物的风险。尤其是吃带有骨刺、鱼刺等食物时更要仔细咀嚼,以防误咽。

#### 3.3 注意口腔卫生

老年人容易发生食管异物可能与口腔黏膜感觉反应迟钝,咀嚼功能退化,食管蠕动减慢有关,对于佩戴假牙的老人也应定期清洗假牙,保持口腔卫生,避免口腔感染和异物误吞。

#### 3.4 避免睡眠时佩戴假牙

老年人睡觉前应取出假牙,避免在睡眠过程中假牙松动脱落导致食管异物。

#### 3.5 健康教育

提高大家对食管异物的认识,增强防范意识,并且要重视儿童教育,教育小儿改正口含小玩物的不良习惯,以防不慎咽下,家长要密切关注孩子的行为,确保他们远离硬币、笔帽等小物品。

#### 3.6 及时到医院就诊

如有不适,如咽部疼痛、吞咽困难、进食梗阻感等症状应及时就医,尽早诊断和治疗。检查中可以借助压舌板口咽部视诊、电子胃镜检查等明确诊断,有助于采取针对性治疗措施。

### 4. 关于食管异物处理的错误行为,要注意避免

很多人在处理食管异物时会出现错误的行为,不仅无法实现现场处理效果,而且还可能会加重症状,以下一些错误行为需要注意避免:

#### 4.1 喝醋

有人认为喝醋可以软化鱼刺或骨头,从而使其容易排出。然而,醋酸可能刺激食管,使食管蠕动加快,异物越扎越深,加剧疼痛不适,并且醋对某些异物(如金属)无软化作用。

#### 4.2 咽食物

试图用饭团、馒头等食物将异物推下去是危险的,因为这可能导致异物进入食管更深的位置或损伤其他器官,导致严重并发症的发生,而且也可能导致食管异物取出的难度更大。

#### 4.3 对食管异物存在一定的侥幸心理

当出现食管异物的症状时,如吞咽困难、胸痛、恶心等应立即就医,部分患者存在侥幸心理一周后就诊,延误治疗可能导致严重并发症,如食管周围炎、脓肿、纵膈炎,出现穿孔、食管周围感染、出血等。

总之,通过以上处理和预防措施可以有效降低食管异物的发生风险。随着内镜技术的不断提高,内镜下取异物具有安全、快捷、经济、成功率高、病人痛苦小等优点,为患者免除外科手术之苦。