

肝癌转移的时空多组学演化图谱首次绘制

本报讯(记者 冷嘉)日前,复旦大学(附属中山医院)肝癌研究所樊嘉院士团队与上海科技大学张力焯团队等合作,于国际顶尖肿瘤学期刊《癌细胞》在线发表研究成果,在国际上首次系统刻画肝癌转移的时空演进全景图谱,揭示肝癌转移的复杂进化轨迹和克隆选择机制,为研发肝癌转移预测的新标志物和治疗新靶点提供宝贵数据与理论基础。

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,在我国尤为高发,每年新发病例和死亡病例均占全球近一半。手术切除是目前肝癌治疗的首选方式,但70%~80%的肝癌病人确诊时已发生肿瘤播散转移,为中晚期肝癌,失去手术机会;即使手术切除,肝癌术后5年转移复发率高达60%~70%。肝癌转移复发是影响病人长期生存的

主要原因,并已成为进一步提高肝癌整体疗效的瓶颈。目前肝癌转移肿瘤的基因突变和分子表达全景图谱仍极度缺乏,肝癌在转移过程中的克隆选择等演化规律尚不清晰,导致肝癌转移病灶的临床诊疗仍然缺乏足够的理论指导。全面深刻认识肝癌转移复发的内在机制,探索更有效的干预新策略,已成为进一步提高肝癌病人总体生存率的关键课题。

樊嘉院士领衔的这项研究,从复旦大学附属中山医院和天津肿瘤医院肝癌样本库2万多例肝癌手术病人中筛选出182例肝细胞癌患者,并对原发灶、转移灶和肝内复发灶手术切除样本回顾性多区域取样,最终共收集461个石蜡包埋组织,进行基因组、转录组、单细胞转录组、空间转录组和数字病理等多组学联合测序分

析,为肝癌转移异质性研究提供广泛的时空多组学数据。

研究者在空间和时间多维度构建肿瘤克隆演化树,结果提示:有多个遗传上独立发展原发灶的患者,其中只有最具转移潜力的单个原发肿瘤可发生癌细胞播散,从而生成所有转移灶;同一器官内或不同器官间的各转移灶之间可以相互播散。然而,当患者发生多次肝外转移时,后期出现的转移灶往往倾向于由原发肝癌直接播散。

研究团队进一步针对有多区域取样测序结果的转移灶样本,进行转移定植克隆模式的研究,分析发现约3/4的转移肿瘤为单克隆定植,剩下的1/4为多克隆定植。与单克隆转移灶相比,发生多克隆转移的病人疾病进展更快,预后更差,进一步分子机制研究发

现,缺氧信号通路活化可能是多克隆转移的关键驱动因素。

该研究通过建立生信算法,测算肝癌转移启动的分子时间,发现80%的肝癌转移播散启动于原发灶生长的早期。这一发现提示,肝癌手术前新辅助靶免治疗和手术后辅助靶免治疗,有助及时清除早期播散的微转移肿瘤细胞,进而降低手术后转移复发风险。

该研究提示,肝癌转移灶的瘤内异质性与原发灶相当,且高于已报道的结直肠癌和骨肉瘤转移灶的瘤内异质性。进一步对转移肿瘤的新抗原瘤内异质性分析,发现新抗原异质性更高的转移灶具有更弱的抗肿瘤T细胞免疫,病人预后更差。其背后机制可能是转移肿瘤细胞进化出抗原递呈缺陷的能力,以降低其免疫原性,进而抑制抗肿瘤T细胞免疫的活

化。因此,如何有效提高肝癌转移病灶的新抗原释放,增强免疫原性,是未来临床和基础研究中亟需解决的问题。

研究团队还发现,肝癌转移病灶较原发灶有更高的基因组不稳定性。结果提示体细胞拷贝数改变可能是驱动肝癌转移的关键基因事件,有望成为预测肝癌转移的新型生物标志物。

研究者对转移过程中亚克隆驱动突变的进化选择进行系统刻画,发现多种癌相关基因的亚克隆突变在转移的克隆选择过程中均被淘汰。结果也提示,肿瘤亚克隆在原发灶生长竞争以及在转移播散方面的竞争优势不完全一致,肿瘤亚克隆转移播散的优势,需要综合考虑其塑造和利用免疫微环境的能力,而非仅仅是肿瘤细胞“单兵作战”的转移能力。

24小时! 两名先心病患儿获救

本报讯(记者 吉双琦)近日,上海市儿童医院心胸外科团队在24小时内成功救治两名急性危重复先天性心脏病(简称“先心病”)患儿,手术取得圆满成功,患儿均恢复良好。

来自安徽的小玉玉(化名)出生后8小时内出现明显青紫和气急症状,当地诊断为复杂先心病,经上海市儿童医院新生儿科转运小组及时转运,全面检查后确诊为心下型

完全性肺静脉异位引流、房间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉高压。经心胸外科全面评估,朱宏斌主任医师和洪海筏主任医师为出生仅3天的小玉玉成功实施心下型完全性肺静脉引流纠治、房间缺损修补、及动脉导管结扎手术。目前患儿已痊愈出院。

同时,心胸外科又迎接一名同样危重凶险、需急诊手术的复杂先心病患儿。来

自浙江的小佳佳(化名),因发热月余在当地医院治疗无效,转至儿童医院心内科,被确诊为感染性心内膜炎伴主动脉瓣重度反流,更严重的是其赘生物有增大趋势,存在随时脱落、栓塞重要脏器的可能。当时,小佳佳已出现脸色苍白、烦躁不安等心衰表现。经心内科和心胸外科紧急联合会诊,决定立即施行主动脉瓣成形或置换术及心内赘生

物摘除术。

朱宏斌和沈立主任医师马不停蹄为小佳佳手术,术中发现其主动脉瓣有明显发育异常,瓣膜也完全被毁损,无法再行主动脉瓣成形术。朱宏斌当机立断,在完整摘除赘生物的情况下,为患儿切除病变的主动脉瓣,扩大发育偏小的主动脉瓣环,置换主动脉机械瓣。手术成功进行,患儿脱离危险。

专家提醒:早期干预儿童睡眠紊乱

本报讯(记者 吉双琦)人的一生有1/3时间在睡眠中度过,对于快速生长发育阶段的儿童而言,睡眠所占的比例更高,睡眠的时间更长。日前,国家儿童医学中心(上海)、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心发育行为儿科江帆教授、王广海研究员团队利用大型人群队列,开展儿童早期睡眠与情绪行为问题的相关性研究。

研究发现,持续存在或新发的睡眠问题,与情绪行为问题的发生密切相关。因此,如能有效缓解3~4岁学龄前儿童的睡眠问题,可能有利于其情绪行为问题的改善。研究团队提示,要高度重视年幼儿童的睡眠问题,尤其对于持续存在、干预效果不佳的患儿,家长

应积极寻求专业医生帮助。

健康良好的睡眠不仅能促进孩子的体格生长,还有助于孩子的脑发育、语言、认知及社会情绪发展。睡眠问题是儿科门诊中家长常见的就诊主诉之一,我国6岁以下儿童中患有或曾经患有睡眠问题的发生率约30%~40%。

同时,睡眠问题与儿童日间过度困倦、注意力不集中、多动、情绪行为问题密切相关。尽管已有一些临床研究项目以睡眠干预为突破口,拟打破睡眠问题与情绪行为问题的恶性循环,但在小年龄儿童中暂未获得理想效果。在学龄前阶段,随着脑发育不断完善成熟,儿童睡眠问题和情绪行为问题可能自然缓解,也有可能新发或者慢性迁延,两者关系错

综复杂、相互影响。其中,睡眠问题的动态发展变化与学龄前儿童情绪行为问题的关系一直未得到深入研究。

该研究率先揭示学龄前儿童中睡眠问题与情绪行为问题的动态发展变化规律,发现对于初入幼儿园时即有睡眠问题的儿童,其中50%在幼儿园毕业时睡眠问题仍然持续存在。当学龄前儿童存在持续性的睡眠问题或在这一阶段新发睡眠问题,会更容易导致新发情绪行为问题,且已有情绪行为问题会更难消退。

睡眠抵抗、睡眠焦虑、睡眠持续时间不足、异态睡眠问题的好转,与儿童情绪行为问题的好转密切相关。因此,早期预防和干预儿童睡眠紊乱,可能是预防和干预儿童情绪和行

为问题的有效、可推广策略。这些结果将为指导建立精准睡眠预防和干预体系、指导家长科学育儿、促进儿童睡眠和心理健康提供有力的科学依据。

据悉,江帆所在的教育部环境与儿童健康重点实验室长期关注儿童睡眠健康。今年5月,江帆团队与来自19家医疗机构的全国同道一起发表国内第一部6岁以下儿童睡眠循证指南,针对儿科医生和家长最关心的临床问题给出循证推荐意见。

目前,课题组团队进一步开展大规模婴幼儿睡眠的临床干预研究,同时利用上海脑科学与类脑研究中心上海交通大学脑智发育平台,深入研究睡眠及睡眠干预对婴幼儿脑智发育的影响及潜在神经机制。

本报讯(记者 冷嘉)近日,上海健康医学院联合上海市医学装备协会,成立上海市医学装备协会医疗器械监管科学分会。上海健康医学院医疗器械学院院长担任分会会长。

医疗器械是国家生物医药产业的重要支柱,当前正处于黄金发展的历史时期。随着新技术积极应用和新产品快速涌现,医疗器械的科学监管受到更大关注。目前,我国至今已成立9家医疗器械监管科学研究基地。

近年来,为满足科学监管的需要,我国推出一批监管新制度、新工具、新标准、新方法。上海市医学装备协会医疗器械监管科学分会成立后,将以医疗器械监管科学研究为己任,助推管理部门创新监管理念、革新监管制度、焕新监管工具,为管理部门科学监管提供智库支撑。

创新探索 助力医疗器械科学监管