

# 口服类肿瘤疫苗正在走进现实

近日,在《自然》子刊上发表的一项研究中,我国学者通过对大肠杆菌进行基因工程改造,设计了一种细菌衍生的口服类肿瘤疫苗,该疫苗在小鼠多种癌症模型中显示出抗肿瘤疗效。

什么是口服类肿瘤疫苗?口服类肿瘤疫苗有哪些优势,能解决患者什么问题?上述研究团队负责人之一、中国科学院国家纳米科学中心研究员聂广军作出解答。

**口服类疫苗优势明显但开发难度大**

“小时候吃的糖丸疫苗,实际上就是一种针对脊髓灰质炎的口服类疫苗。”聂广军说,有研究论文报道,目前科学家正在研发的口服新冠疫苗已经在动物实验中初步获得显著效果。

相比于注射类疫苗,口服类疫苗主要有3方面优势。

首先,口服类疫苗激活的免疫反应程度可能更强。“注射类疫苗

一般只能通过注射部位周边的引流淋巴结进行免疫刺激,这个范围相对有限。而肠道实际上含有有机体70%左右的免疫细胞,是体内最大的免疫器官之一。假如能够通过口服疫苗的方式,对肠道内的免疫细胞进行刺激,这样激活的免疫反应会非常强。”聂广军说。

其次,口服类疫苗可以激活黏膜免疫,刺激机体产生一种特殊的抗体IgA,这种抗体主要分布在黏膜部位,比如消化道、呼吸道。聂广军告诉记者:“黏膜免疫其实是身体形成的针对病原微生物的一道防线,因此对通过肠道或呼吸道侵入的病原微生物,防范作用更强,黏膜免疫正是注射类疫苗所缺乏的。”

再者,口服类疫苗在实际应用方面也有一定优势。“相比于注射,口服方式要方便许多,普及接种速度更快,人们的依从性更高,而且也不需要专业人员进行接种,对社

会资源的消耗会低很多。”聂广军说。

聂广军介绍,其课题组长期关注利用纳米技术和生物技术开发治疗肿瘤的新方法,因此在口服类疫苗技术体系方面,他们选择了肿瘤疫苗作为突破口。

**制造“细菌机器人”克服两大挑战**

聂广军说,口服类疫苗研发主要有两大挑战:一是疫苗需要克服复杂的消化道环境。胃酸以及各种消化食物的酶等可能导致疫苗在抵达肠道前就被降解了。二是疫苗需要通过肠道上皮屏障。疫苗的主要成分是抗原,也就是蛋白质,蛋白质这种物质很难有效透过上皮屏障,因而也就无法激活分布在上皮屏障之下的免疫细胞。

如何克服这些挑战呢?答案是制造“细菌机器人”。

聂广军介绍,研究团队将大肠杆菌进行了基因改造,经过基因改

造的大肠杆菌能在肠道内自己产生并分泌一种带有肿瘤抗原的囊泡——细菌外膜囊泡(OMV),OMV就像卡车一样,会把载有的肿瘤抗原带到肠道上皮屏障下的免疫细胞附近,从而将这些肿瘤抗原传递给免疫系统,激活体内的抗肿瘤免疫反应。聂广军团队把这种按照他们的设计在体内自主工作的大肠杆菌称为“细菌机器人”。

“细菌机器人”是口服类肿瘤疫苗的核心组成,它们能在肠道内不断产生带有肿瘤抗原的OMV。这一方面会引起机体免疫反应抵御肿瘤,但另一方面,不断的免疫刺激也会导致免疫耗竭和耐受。

为消除这个隐患,研究者给肿瘤抗原基因加了一个“响应性开关”,有了这个开关,“细菌机器人”只有在阿拉伯糖(一种糖类物质)存在的情况下,才进行肿瘤抗原基因的表达。这样,就可以通过口服阿拉伯糖的方法对“细菌机器人”

的肠道内行为进行控制,让它不至于失控。在动物模型实验中,研究人员在小鼠口服“细菌机器人”24小时后,会给小鼠喝一些“糖水”。

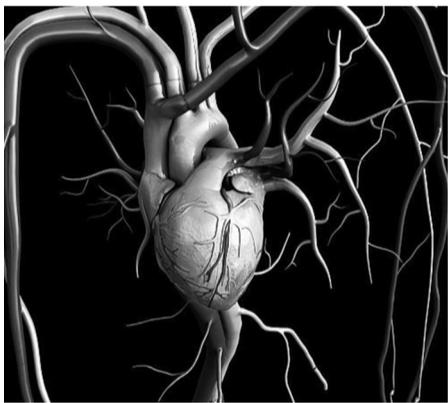
采用口服“细菌机器人”的方式在肠道原位产生带有肿瘤抗原的OMV,不仅解决了上皮屏障难以逾越的问题,也克服了复杂消化道环境带来的困难。

“不过,这些‘细菌机器人’在肠道内的存活时间是有限的。”聂广军说,据他们观察,在口服72小时后,这些“细菌机器人”就会被排泄掉或被降解掉;此外,没有阿拉伯糖这种糖类物质存在,“细菌机器人”就和肠道内的其他共生细菌一样。

“从动物实验来看,这种基于‘细菌机器人’的口服类肿瘤疫苗,没有明显副作用。在人体内的情况还需要进一步验证。”聂广军说。

据《科技日报》

## 健康科普



《中国心血管健康与疾病报告2020》显示,我国心血管病患病率处于持续上升阶段,患者人数达3.3亿。在众多心血管病中,急性心梗最让人猝不及防且杀伤力强。多数患者发病时会感到剧烈而持久的胸骨后或心前区疼痛,休息和含服硝

酸甘油或速效救心丸也无法缓解。但也有研究发现,42.4%~45%的心梗患者缺乏典型的胸痛症状,甚至没有胸闷,从而导致这部分人耽误了治疗。之所以会出现无痛性心梗,与几个因素有关。

一是年龄。老年人的痛阈增高、耐受力增强,心梗后心脏收缩功能受损,心排量降低,脑组织缺氧,会进一步导致疼痛敏感度降低。

二是冠脉慢性狭窄及侧支循环形成。冠脉慢性狭窄引起的反复心肌缺血,会造成人体“心肌缺血预适应”,使心肌对更长时间缺血的耐受性增强,能减弱疼痛症状。研究发

## 有些人的心梗没痛感

现,急性心梗前有心绞痛病史者,侧支循环较无心绞痛病史者更好,慢性冠脉狭窄与其他正常冠脉血管存在一定的灌注压力阶差,有助促进心肌血管新生和侧支循环建立,一旦狭窄血管因血栓等出现急性闭塞,因有侧支循环供血,减少了心梗程度,也会导致患者无胸痛。

三是糖尿病。糖尿病对身体的伤害之一就是神经病变,而身体的各部分包括心脏都布满神经,糖尿病患者心脏自主神经病变会导致心肌缺血的敏感性,使疼痛传递中断,进而导致对疼痛耐受性增高。

四是心脏伴随症状及严重并发症。心梗后伴随症状表现更为突出,如上腹部不适、出汗、恶心、呕吐、烦躁不安,会使很多人误以为是

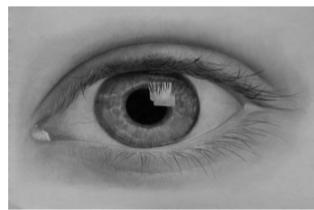
中暑或食物中毒,尤其是并发休克、严重心衰、严重心律失常、脑卒中时,其疼痛被并发症的严重症状掩盖,造成无痛的假象。

五是心梗部位。无痛性心梗多为后壁、下壁梗死,有痛者多见前壁梗死。另外,小的分支血管闭塞导致的心梗因供血范围局限,胸痛也不明显。

因为缺乏典型的胸痛等症状,无痛性心梗容易被患者忽视,不能及时就医,甚至造成严重的不良后果。与无心梗者相比,隐匿性心梗患者发生心衰的风险增加35%;无痛性心梗发生猝死的风险是普通人群的2.65倍,白人、男性、年轻的无痛性心梗患者出现猝死的风险相对更高。

据《生命时报》

## 早防早筛 构筑清晰“视”界



本报讯(通讯员 陈炜 记者 范旭光)“45岁以后,很多人认为视力下降是正常的,实际上,可能是老花和白内障同时找上门。”中国医师协会眼科学分会常委、爱尔眼科医院集团白内障学组组长张劲松教授近日指出,老花眼降低了阅读、娱乐的视觉质量,白内障也是常见的致盲性眼病。

“老花还是白内障,一检便知。对于出现视力下降的老年朋友,应及早检查,排除眼病,评估用眼需求,在医生的专业建议下选择提高视觉质量的解决方案。”

张劲松介绍,根据患者不同的适应证情况及差异化的诊疗需求,应量身定制个性化手术治疗方案,让广大老年眼病患者解决白内障问题的同时,一并解决老花眼问题,从此拥抱高品质晚年生活。

需要注意的是,糖尿病视网膜病变在中老年人群中较为常见。

目前,我国糖尿病患者总人数约为1.298亿,而糖尿病视网膜病变在糖尿病人群中的患病率高达24.7%~37.5%,因病变早期无明显症状,易被忽视,一旦症状发生,患者往往已错过治疗时机。

“眼底一张照,眼病早知道。对于家里患有糖尿病的长辈,我们要提醒他们关注眼底疾病,定期到专业眼科医院做眼底检查,构建起‘早预防、早发现、早诊断、早治疗’4道防线和综合防治体系,为糖尿病患者构筑清晰‘视’界。”爱尔眼科医院集团眼底病学组组长彭绍民教授表示。

## 疑问医答

### 咳嗽为什么不能吃甜的

读者问:当孩子咳嗽时,中医大夫接诊完后会告知家长,患儿不要吃甜食,这里的甜食包括了甜点、软饮料、糖果、冰淇淋、蛋糕等,甚至一些甜的水果,这是为什么呢?

专家解答:

原因一:高糖会刺激咽喉。甜食含有糖分过高,过高的糖分会刺激我们的咽喉部产生不适,刺激咳嗽增多,会影响患儿进食、睡眠和活动。

原因二:甜食不利于排痰。咳嗽常伴有痰液,脾为生痰之源,甜食容易碍滞脾胃,使脾胃运化水湿的功能受到影响,则水湿凝聚成痰,痰液上聚于肺脏,就出现痰鸣滴漉,迁延不愈,对于咳嗽能力差的小儿可能会出现痰堵气道而窒息的危险情况。

有些止咳药为何越喝越咳?

上面两点也为我们解释了为什么一些患儿在服用一些止咳化痰的成药后咳嗽反而加剧,因为小儿服药困难,为改善口感,止咳化痰类的成药经常以糖浆的形式存在。因此患儿在咳嗽期间,我们建议饮食要清淡,少吃或不吃甜食,这对于患儿的咳嗽是大有帮助的。 据《羊城晚报》

## 走6米超过10秒 当心肌肉萎缩

肌肉萎缩症是指横纹肌营养不良,肌肉纤维变细甚至消失等导致的肌肉体积缩小。据统计,约80%的癌症病人会发生严重的肌肉萎缩或“恶病质”,导致病人生活质量下降,对化疗难以耐受。

肌肉萎缩的发生,主要因为癌友普遍存在营养摄入不足和缺乏肌肉锻炼的问题。手术、放疗、药物等治疗方式会引起病人不同程度的厌食、恶心、呕吐和腹泻等消化道副反应,而癌症的高代谢使体内糖、脂肪、蛋白质等消耗过大。营养失衡,消耗大于摄入,必然导致全身性消瘦和广泛性肌肉萎缩。此外,癌症病人因病痛长期卧床,缺乏肌肉锻炼,会导致肌肉发生废用性萎缩。而且,位于或者转移至神经系统的肿瘤也可能致使神经源性肌肉萎缩的发生。

不同类型的不同部位的癌症,出现肌肉萎缩的早晚、概率不尽相同。甲状腺癌、肾上腺癌和脑垂体肿瘤可直接影响人体代谢水平,往往较早出现肌肉萎缩;来源于消化道的癌症,如肝癌和胰腺癌,和位于消化道的癌症如食管癌、胃癌、肠道肿瘤等,因消化吸收功能直接

受损,因此比皮肤癌等癌种更容易发生肌肉萎缩;位于脊柱、骨盆和下肢的恶性肿瘤,因患者长期卧床,不仅发生废用性肌肉萎缩时间更早,还可能存在更为严重的神经损害性肌肉萎缩。

发生肌肉萎缩后,一开始不明显,但可影响人的平衡能力、步速、肌力及耐力。因此,癌症病人自己也可以通过简易机体功能测试、体重指数、四肢周径测量等简单方法进行初步自查。例如一般人的步速是0.9米/秒,若低于0.6米/秒,多半存在肌肉萎缩的情况。因此,可以自测行走6米所用时间,如果超过10秒,就应怀疑肌肉萎缩并做进一步检查诊断。

对于癌症病人来说,避免肌肉萎缩,通过有效治疗达到癌症的全面控制,才可能从根本上解决问题。生活中,癌友也要注意以下问题,尽可能“防”住肌肉萎缩。

加强营养摄入。癌症病人每日应摄入足量富含糖、脂肪、蛋白



质的食物。如果有糖尿病等疾病,则须同时服用相应的药物;如果存在厌食,可服用一些提振食欲的药物;如果因消化道手术或者消化腺功能受损等原因难以通过进食补充营养,则需要选择静脉高营养。

进行肌肉锻炼。进行适当的运动,可有效防止废用性肌肉萎缩的发生。建议能够独立行走的癌友,每天在近距离范围内活动30分钟左右;如果是无法下床活动的患者,可进行床上的肌肉锻炼,包括主动的肌肉收缩和借助于器械的被动运动;如果已经不幸发生瘫痪,则应在医生指导下进行肌肉按摩或者肌电刺激治疗。

据《健康报》

## 医生提醒