

生物产业动态

2022年 第八期

(总第一百六十七期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

| | |
|---|-----------|
| 国际动态 | 1 |
| 盘点 细胞疗法对多种疾病安全有效，细胞时代已经到来？ | 1 |
| CELL REP MED：科学家有望开发出治疗儿童白血病的新型低毒性疗法 | 9 |
| FDA 提前 4 个月批准！首个 HER2 低表达乳腺癌靶向疗法诞生 | 10 |
| NAT COMMUN：酒精或许会以一种我们想象不到的方式来改变机体的肠道微生物组 | 11 |
| 国内动态 | 13 |
| 国内首个自主研发 CSF-1R 抑制剂获突破性疗法认定 ,用于治疗不可手术切除的腱鞘巨细胞瘤 | 13 |
| 全球首个治疗中枢神经系统炎症性疾病的 CAR-T 在中国获批 IND | 15 |
| 新款国产二价 HPV 疫苗“沃泽惠”在四川区域全线上市！ | 16 |
| 支持生育！国家卫健委推动辅助生殖技术进医保，多省市积极响应！ | 17 |

国际动态

盘点 | 细胞疗法对多种疾病安全有效，细胞时代已经到来？

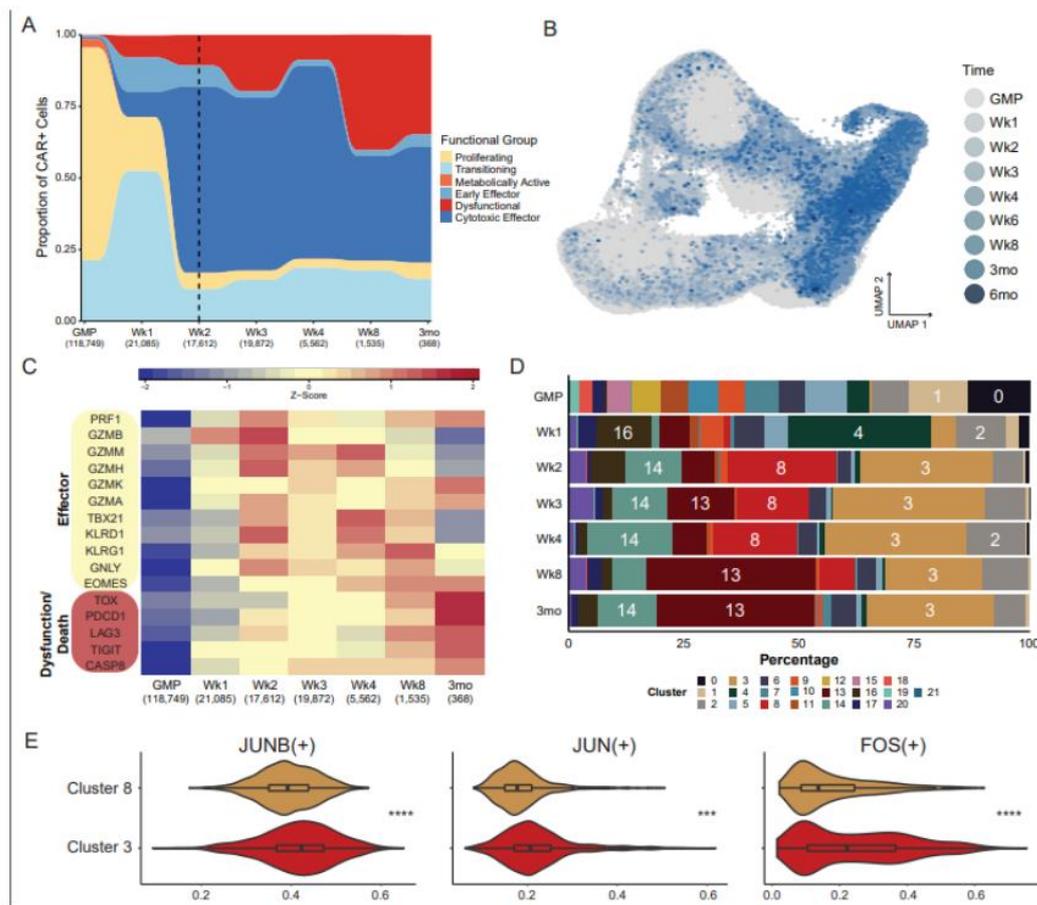
随着细胞免疫治疗的蓬勃发展和临床试验的井喷，各种新兴的细胞药物给肿瘤治疗领域带来了质的飞跃。截止 2022 年 4 月 15 日，全球肿瘤免疫治疗在研管线中有 2756 种细胞治疗药物，相比 2021 年的 2031 种细胞疗法药物，有 36% 的增长。

近期科学家们在相关研究领域取得的新进展，如下：

【1】Cancer Discov: 构建单细胞框架，有可能改善 CAR-T 细胞疗法

在一项新的研究中，来自美国圣犹大儿童研究医院的研究人员证实在某些情况下，可以在治疗前预测杀死癌症的嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）的长期表现。该研究提供了一个独特的基于细胞测序的框架来衡量和改善 CAR-T 细胞免疫疗法的性能。相关研究结果于 2022 年 7 月 6 日在线发表在 Cancer Discovery 期刊上。

CAR-T 细胞通过利用患者的免疫系统识别和杀死癌细胞而发挥作用。这种免疫疗法已被证明对治疗儿童和成人白血病和淋巴瘤有效，但该疗法有时会失败或随着时间推移而减弱。研究人员利用实验室中的先进技术，在准备用于治疗的全部 CAR-T 细胞中，发现了一小部分 CAR-T 细胞在输注给急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿时产生了大部分持久的抗癌活性。他们创建的这种方法框架可作为改进其他 CAR-T 细胞疗法的模板，为驾驭这些免疫疗法的复杂性提供指导。



随着时间的推移，效应基因和功能失调基因的表达与 CAR-T 细胞亚群的动力学相关。

研究者 Paul Thomas 博士说：“这是一个令人惊讶的发现。似乎是输注前 CAR-T 细胞产品中的少数细胞实际上对患者的抗肿瘤反应有贡献。”

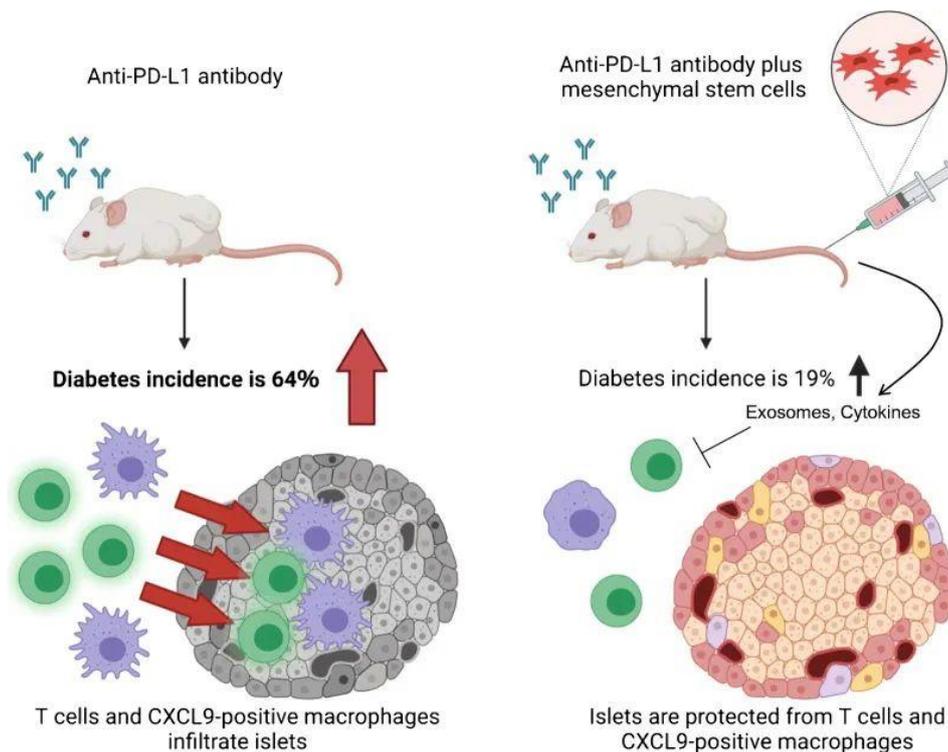
【2】Diabetologia: 干细胞疗法或能保护癌症患者机体抵御癌症疗法所产生的严重副作用

目前免疫检查点抑制剂已被广泛用于治疗多种类型癌症，然而，其所引发的一种严重副作用就是 1 型糖尿病。近日，一篇发表在国际杂志 Diabetologia 上题为“Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade”的研究报告中，来自日本大阪大学等机构的科学家们通过研究发现，干细胞疗法或能保护机体抵御诸如上述严重副作用的发生。

抑制 PD-1/PD-L1 之间的相互作用或许会引发机体免疫系统发生多种改变，最明显的是会导致胰腺中朗格汉斯岛中免疫细胞(尤其是巨噬细胞)的大量积累，

从而干扰胰岛素的产生。

研究人员通过给予小鼠纯化的PD-L1单克隆抗体,通常不会造成1型糖尿病,随后他们向小鼠注射人类脂肪细胞衍生的MSCs并分析胰腺分泌物中的免疫细胞。结果发现,利用抗PD-L1抗体抑制PD-1/PD-L1之间的相互作用或许会使得小鼠模型的糖尿病发病率为64%,而给予小鼠模型MSCs时其发病率则为19%。进一步研究结果表明, MSCs可能是通过诸如外泌体等因子保护胰腺细胞抵御免疫系统的攻击。



Created with BioRender.com

综上,该研究证实了MSC的移植疗法或能有效预防与免疫检查点癌症疗法相关的糖尿病的发生,因此其或许有望作为一种新型的辅助细胞疗法从而帮助改善癌症患者的生活质量。

【3】Nat Commun: 新型免疫增强疗法或能增强CAR-T细胞疗法来治疗人类血液癌症

刺激遗传修饰的T细胞来攻击癌细胞的细胞免疫疗法的进展如今已经彻底改变了特定血液癌症的疗法,目前FDA已经批准了6种诸如此类的CAR-T细胞疗法来治疗特定类型的白血病、淋巴瘤和多种黑色素瘤。然而,一些患者机体的肿瘤对这些疗法并没有反应,而且很多最初表现良好的患者后来出现了癌症的复发。

近日，一篇发表在国际杂志 Nature Communications 上题为“A long-acting interleukin-7, rhIL-7-hyFc, enhances CAR-T cells expansion, persistence and anti-tumor activity”的研究报告中，来自华盛顿大学医学院等机构的科学家们通过研究发现，当输注了这些遗传修饰的 T 细胞后，利用一种名为白介素 7 (IL-7) 的免疫增强蛋白的额外疗法或许会促进抗癌 CAR-T 细胞数量增加并能更加有效地杀灭肿瘤细胞。

这项研究报告中，研究人员进行的临床试验调查了一种长效的遗传修饰的 IL-7 与靶向作用 CD19（一种 B 细胞抗原）的 CAR-T 细胞疗法一起用于治疗复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者的效果。

医学博士 John F. DiPersio 说道，很多研究人员正在尝试利用不同的策略来增强 CAR-T 细胞治疗血液癌症的功能，研究人员对 IL-7 非常感兴趣，因为他们知道 IL-7 是 T 细胞扩张的一种主要的驱动子，当机体患病时，其就会制造 IL-7 来增加 T 细胞的数量，当在 CAR-T 细胞疗法后给予携带肿瘤的免疫缺陷小鼠一种长效作用的 IL-7 后，研究人员观察到这些 CAR-T 细胞相比未接受 IL-7 的小鼠而言会扩张一万多倍，这些 CAR-T 细胞也会持续更长时间，且会明显增加机体的抗肿瘤活性。

【4】J Neurosci: 新型干细胞疗法或有望治疗人类脊髓损伤

创伤性脊髓损伤 (SCI, traumatic spinal cord injury) 是一种导致年轻人永久性神经系统残疾的主要原因。近日，一篇发表在国际杂志 The Journal of Neuroscience 上的研究报告中，来自曼尼托巴大学等机构的科学家们通过研究开发了一种基于干细胞的疗法，其或有望帮助开发治疗人类脊髓损伤的新型再生疗法。

研究人员发现，受损脊髓组织中存在一类抑制性分子，其或会潜在限制干细胞移植的成功率，当在移植阶段治疗性地阻断这些分子的功能时，这种疗法或许就会导致干细胞生存率的增加，并能在受损的脊髓中产生合适的神经细胞，而这是当前干细胞疗法开发所面临的重大挑战，而研究人员所提出的这一策略或许能让大鼠在行走时获得更多的重量支撑和协调能力。

【5】Nat Commun: 基于细胞疗法治疗糖尿病的新突破

血糖平衡主要由胰腺“朗格汉斯岛”调节，它是由几种类型的内分泌细胞组

成。这些胰岛的大部分是由 α -和 β -细胞组成的，在血糖水平变化时分别释放胰高血糖素和胰岛素来定义。产生具有稳定功能身份的替代细胞对于开发基于细胞的治疗至关重要。生产胰岛素分泌替代细胞以治疗糖尿病的努力需要可靠的工具来评估胰岛细胞身份。为了更全面地了解定义细胞类型身份的因素，目前，基因组分析工具已被证明是一种非常有价值的定义细胞身份的工具。

近日，来自瑞士日内瓦大学的研究学者在 Nat Commun 上发表了一篇题为“Generation of human islet cell type-specific identity genesets”，通过一个共同的标准化管道来定义了不同类型的胰岛细胞的转录组特征谱。

在该研究中，研究人员进行了一项元分析，研究了 7 个已发表的人类胰岛单细胞转录组数据集（共 54 个供体）的单体激素 α 、 β 、 γ 和 δ 细胞的硅纯化群体，生成了细胞类型的特定基因组，探索了基于最终细胞类型分配的整体胰岛组成，获得了人胰腺中 GCG / INS 双激素细胞的转录组学特征。接下来，利用成对比较的方式将每种胰岛细胞类型直接与其他细胞类型进行比较，定义了人类胰腺 α 、 β 、 γ 和 δ 细胞的身份基因。

为了定义胰岛中不太常见的细胞类型，他们生成了一个包含人类胰岛单细胞转录组图谱的数据集，这些胰岛富集了 γ ， δ 和 ϵ 细胞组分。该数据集为不太常见的人类胰岛细胞类型提供了不寻常的表征，并称为 $\gamma \delta \epsilon$ 丰富数据集。随后，他们根据整合来自七个已发表数据集的差异表达而产生的身份基因，生成了最佳基因集，准确定义了胰岛细胞类型特异性身份。

对数据集评估后发现，该胰岛细胞类型特异性基因组在综合灵敏度和特异性方面的表现优于先前发表的细胞类型特异性身份基因列表，且该基因组在受控条件下的 GSEA 分析从未失败，这与 Lawlor 和 Xin 数据集中的 γ 和 δ 细胞身份基因组不同，后者在所有条件下都失败了。最后，他们发现，胰岛细胞类型特异性基因组有助于评估和表征分化、转化和疾病期间胰岛细胞特性的动态变化。

【6】Science 子刊：将溶瘤病毒与 CAR-T 细胞疗法相结合可改善对实体瘤的治疗

在一项新的研究中，来自梅奥诊所的研究人员设计了一种将嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法与一种溶瘤病毒相结合的免疫治疗技术，更有效地靶向和治疗实体瘤。相关研究结果发表在 2022 年 4 月 13 日的 Science

Translational Medicine 期刊上。

这种组合疗法涉及将一种溶瘤病毒加载到经基因改造后寻找癌细胞表面抗原的 CAR-T 细胞中。作为天然存在的病毒，溶瘤病毒可以感染和分解癌细胞。它们或者在癌细胞中天然复制得很好，或者可以经过改造后选择性地靶向癌细胞。这项新的研究表明 CAR-T 细胞可以将溶瘤病毒递送到实体瘤中。然后，溶瘤病毒可以渗透到肿瘤细胞中，进行复制，使肿瘤细胞爆裂开，并刺激一种强大的免疫反应。

论文通讯作者、梅奥诊所癌症中心基因与病毒治疗项目共同负责人 Richard Vile 博士解释说：“这种方法允许肿瘤被溶瘤病毒和 CAR-T 细胞杀死。此外，当溶瘤病毒被递送时，它将肿瘤变成一个极具炎症性的环境，然后患者自身的免疫系统会看到并开始攻击。”

【7】Nat Aging: 细胞再生疗法可以安全地逆转小鼠衰老

在一项新的研究中，来自美国沙克生物研究所和 Genentech 公司的研究人员证实他们可以通过将中老年小鼠的细胞部分地重置到更年轻的状态，安全有效地逆转它们的衰老过程。相关研究结果于 2022 年 3 月 7 日在线发表在 Nature Aging 期刊上，论文标题为 “In vivo partial reprogramming alters age-associated molecular changes during physiological aging in mice”。

研究者总结道，相比于短期部分重编程，由 OSKM(Oct4, Sox2, Klf4 与 c-Myc) 因子介导的长期部分重编程才是真正能起到抗衰老、年轻化效果的治疗手段。然而，为何在全身诱导 OSKM 却只能在部分器官中得到响应，以及从 DNA 甲基化水平的逆转如何传递到代谢组水平的变化，最后得到年轻化效果，还有待于进一步研究。

有趣的是，研究者还指出，对 OSKM 因子的响应具有性别差异。在本研究中发现，雌性小鼠的皮肤组织中 OSKM 介导的年轻化效应比在雄性小鼠中的更明显。对该现象的进一步解释有助于人们开发新一代的延缓衰老以及年轻化的治疗方法。

【8】Nat Med: 2 期临床试验表明 CAR-T 细胞疗法 axi-cel 有效治疗高危大 B 细胞淋巴瘤

在一项名为 ZUMA-12 的 2 期、多中心、单臂临床试验中，来自美国德克萨斯

大学 MD 安德森癌症中心等研究机构的研究人员发现基于嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法 axicabtagene ciloleucel (axi-cel) 的一线治疗在高危大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 患者中取得了较高的完全缓解率。

相关研究结果于 2022 年 3 月 21 日在线发表在 Nature Medicine 期刊上, 论文标题为 “Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial”。这项研究由吉利德公司旗下的 Kite Pharma 资助。

在接受 axi-cel 治疗的 40 名患者中, 89% 出现客观缓解, 78% 出现完全反应。12 个月的估计总生存率为 91%。在数据截止点, 中位随访 15.9 个月后, 73% 的患者有持续缓解。虽然中位缓解期、无事件生存期和无进展生存期未达到, 但是 12 个月的估计值分别为 81%、73% 和 75%。

论文通讯作者、德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心淋巴瘤与骨髓瘤教授 Sattva Neelapu 博士说, “现有的 LBCL 治疗方法包括六个月的化疗。这些新的研究结果提供了证据表明 axi-cel 可能在一次治疗中提供有效的反应, 并消除患者接受其他疗法的需要。”

【9】重磅！科学家进行全球脊髓损伤干细胞疗法临床试验！

近日, 来自日本庆应义塾大学的科学家们表示, 他们已经成功将干细胞移植到了一名脊髓损伤的患者机体中, 而这是科学家们在全球进行了首例此类临床试验。目前并没有有效的疗法来治疗因严重脊髓损伤所致的瘫痪, 脊髓损伤仅在日本就影响着超过 10 万人的健康。

为此, 研究人员就想通过研究来阐明是否利用诱导多能干细胞就能帮助治疗脊髓损伤, 诱导多能干细胞是通过刺激成熟的、专业的细胞回归到幼年状态而产生的; 随后研究人员能诱导其成熟为不同类型的细胞, 本文研究中, 研究人员就使用了诱导多能干细胞所衍生的神经干细胞。

该临床试验的第一步是将超过 200 万个诱导多能干细胞衍生的细胞注射到上个月进行手术的患者脊髓中, 研究者 Masaya Nakamura 表示, 这或许是一项巨大的进步, 在该疗法投入使用之前我们还有许多工作需要完成; 而该研究的初始阶段旨在证实这种干细胞移植策略的安全性。

进行这项临床试验的患者将会由一个独立的委员会进行为期三个月的监测,

从而决定是否该研究能够安全地继续进行，以及其他患者是否也能接受干细胞的移植；目前研究人员希望能观察到是否干细胞的移植能够改善患者的神经性功能和生活质量。本文研究人员在 2019 年获得了政府对该试验的批准，但由于 COVID-19 疫情影响，受试者的招募工作暂时被搁置了。

【10】Mol Cancer Therap: 科学家发现一种 CAR-T 细胞疗法治疗人类实体瘤的新型潜在靶点

目前，嵌合抗原受体 T 细胞疗法（CAR-T）已经在治疗特定血液癌症上取得了重大成就，使得患复发性/难治性疾病的患者能够存活更长时间且变得更加健康，但在临床研究中，细胞疗法实际上并未成功治疗实体瘤患者，部分原因是缺乏在重要组织中未表达的肿瘤靶点。

近日，一篇发表在国际杂志 *Molecular Cancer Therapeutics* 上题为“Olfactory Receptor OR2H1 is an effective target for CAR T cells in human epithelial tumors”的研究报告中，来自 Moffitt 癌症研究中心等机构的科学家们识别出了一种名为 OR2H1 的 CAR-T 细胞新型潜在靶点，其或有望帮助抑制肺癌和卵巢癌的生长。

CAR-T 细胞疗法的关键在于对患者机体的 T 细胞进行遗传修饰，这些细胞能通过一种名为血浆分离置换法（apheresis）的过程进行收集，随后并运送到实验室中，在实验室中细胞就会被修饰从而含有能识别癌细胞表面特殊标志物的 T 细胞受体，这种新修饰的 T 细胞（CAR-T 细胞）在输注回患者机体之前会被刺激进行生长和繁殖，而 CAR-T 细胞表面的受体能充当 GPS 的角色，寻找癌细胞表面的特殊标志物；目前已经有多种 CAR-T 细胞疗法获批用于治疗白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者，但目前并没有获批用于治疗实体瘤的 CAR-T 细胞疗法。

目前研究人员正在努力研究识别肿瘤生物标志物，从而促进 CAR-T 细胞疗法更加有效地治疗实体瘤，研究者的目标就是寻找一种能在肿瘤细胞中表达但并不在正常细胞中进行表达的标志物，从而来减少潜在的不必要的副作用的出现；研究者 Jose Conejo-Garcia 表示，我们重点研究了名为嗅觉受体的蛋白家族，其会在鼻腔中进行表达，并促进嗅觉感知；在实验期间，研究者发现，OR2H1 蛋白还会在多种实体瘤中进行表达，包括 4%的肠癌样本到 69%的胆囊癌样本等。重要的是，在所有被检查的正常组织中，OR2H1 仅在睾丸中被发现了，这或许就表明，

这种靶向作用 OR2H1 的疗法或许对正常细胞的影响很小。

Cell Rep Med : 科学家有望开发出治疗儿童白血病的新型低毒性疗法

白血病是 15 岁以下儿童最常见的癌症类型之一，每年在英国超过 650 例儿童和年轻人都会被诊断为白血病。近日，一篇发表在国际杂志 Cell Reports Medicine 上题为“hiPSC-derived bone marrow milieu identifies a clinically actionable driver of niche-mediated treatment resistance in leukemia”的研究报告中，来自纽卡斯尔大学等机构的科学家们通过研究利用合成性的人类骨髓细胞或有望帮助开发治疗白血病儿童的安全且有害的新型疗法。

过去几十年的研究进展极大地改善了白血病患者的生存率，如今这一比率已经超过了 80%，然而，对疗法耐受性和疗法所带来的毒性作用依然是临床上研究人员所面临的主要挑战，目前他们迫切需要开发出新方法来进一步降低白血病患者的死亡率和生命损失，并预防在癌症疗法中所使用的药物所产生的改变生活质量的副作用。

这篇研究报告中，研究人员通过联合研究开发了一种有望解决这些挑战的创新性策略，然而目前的研究尚处于初级阶段，相关研究在未来几年内或许有望帮助开发新型抗癌疗法，从而减轻患者的副作用并改善其治疗效率。通过使用一种此前用于治疗白血病的低毒性药物并将其与地塞米松（一种用于癌症患者治疗的药物）结合后，研究人员发现，这种组合性疗法或能有效杀灭白血病细胞，且并不会引发任何额外的毒性作用。

为了测试这种新型治疗方法，研究人员利用人类干细胞制造出了一种人工骨髓，从而研究白血病细胞及其周围环境（称之为癌症生境）之间的相互作用，重要的是，利用人类相关的可持续新方法来调查癌症生物学和随之而来的疗法或有望帮助取代在癌症研究中所使用的动物模型。研究者 Deepali Pal 表示，我们开发了一种新的方法学或非动物方法来替代并减少癌症研究中动物模型的使用，研究结果表明，这种由合成性人类骨髓细胞所组成的新的方法学或能促使我们以一种临床相关的方式来研究患者机体所衍生的白血病细胞。

此外，研究人员还研究了白血病细胞如何与周围的骨髓细胞相互作用，同时

还检测了一种潜在的新型低毒性疗法在治疗白血病中的功效，研究人员旨在继续开发诸如此类人类相关的可持续技术来限制在医学研究中使用动物，从而找到更为安全和温和的抗癌疗法。综上，本文研究结果提供了一种概念验证的起点来帮助开发靶向作用生境介导的癌症依赖性的改进型潜在的更为安全的治疗性策略。

FDA 提前 4 个月批准！首个 HER2 低表达乳腺癌靶向疗法诞生

美国 FDA 批准 Enhertu (fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki, T-DXd, DS-8201) 新适应症，用于治疗无法切除或转移性 HER2 低表达 (HER2-low) 乳腺癌患者。

第一三共在 7 月 25 日宣布 FDA 授予该申请优先审评资格，FDA 此次通过实时肿瘤学审评 (RTOR) 和奥比斯计划 (Project Orbis) 批准 Enhertu，比预定的日期提前了 4 个月。FDA 指出，这是首个获批用于 HER2 低表达乳腺癌亚型患者的疗法，该亚型是新定义的 HER2 阴性乳腺癌亚型。

此项批准主要基于 III 期试验 DESTINY-Breast04 的数据，这些数据最近在美国临床肿瘤学会 (#ASCO22) 年会的主席全体会议上进行公布，同时还发表在《新英格兰医学杂志》上。DESTINY-Breast04 结果表明，trastuzumab deruxtecan 表现出优于化疗的无进展生存期和总生存期获益。

具体来说，在 HR+ 和总人群中，T-DXd 组的 mPFS 分别为 10.1 和 9.9 个月，mOS 分别为 23.9 和 23.4 个月，显著优于对照组。

探索性终点方面，在 HR- 人群中，T-DXd 组和 TPC 组的 mPFS 分别为 8.5 和 2.9 个月 (HR=0.46)；T-DXd 组和 TPC 组的 mOS 分别为 18.2 个月和 8.3 个月 (HR=0.48)。

安全性方面，中位治疗持续时间，T-DXd 组和 TPC 组分别为 8.2 个月和 3.5 个月；最常见的与治疗中止相关的不良事件，T-DXd 组为 ILD/肺炎 (8.2%)，TPC 组为外周感觉性神经病变 (2.3%)；最常见的与剂量降低相关的不良事件，T-DXd 组为恶心和疲乏 (4.6%)，TPC 组为中性粒细胞减少症 (14.0%)。

特殊药物相关不良反应——ILD/肺炎，T-DXd 组和 TPC 组分别为 12.1% 和 0.6%。左心室功能障碍，T-DXd 组和 TPC 组分别为 4.3% 和 0.5%。

总体来说，DESTINY-Breast04 研究达到了主要和次要终点，所有亚组均能

获益，包括 HER2 IHC 各水平组以及既往接受过 CDK4/6 组，没有发现新的安全性信号。

第一三共/阿斯利康也分别于 6 月 22 日和 6 月 27 日向欧盟 EMA 和日本 PMDA 提交 Enhertu 治疗 HER2 低表达 (IHC1+或 IHC2+/ISH-) 乳腺癌患者的上市申请，该申请已得到 EMA 确认并由 EMA 人用药品委员会 (CHMP) 开始科学审查程序。

乳腺癌是全球最常见的癌症，也是癌症相关死亡的主要原因之一，其中大约 20% 为 HER2 阳性乳腺癌。HER2 表达目前定义为阳性或阴性，可通过 IHC 检测 (测量癌细胞中 HER2 蛋白含量) 和/或 ISH 检测 (癌细胞中 HER2 基因的拷贝数计数) 确定。HER2 阳性癌症定义为 IHC 3 +、IHC 2 +/ISH +，HER2 阴性癌症目前定义为 IHC 0、IHC 1 + 或 IHC 2 +/ISH-。在所有乳腺癌患者中，约半数的肿瘤为 HER2 低表达，HER2 IHC 评分为 1 +，或 HER2 IHC 评分为 2 + 联合 ISH 检测阴性，该表达水平不适合目前的 HER2 靶向治疗。HER 2 低表达发生在激素受体 (HR) 阳性和 HR 阴性疾病中。

HER2 检测已广泛用于转移性乳腺癌以确定适当的治疗策略。HER2 低表达的靶向治疗可能会是延迟转移性乳腺癌患者疾病进展和延长生存期的方法。目前，接受内分泌 (激素) 治疗后出现进展的 HER2 低表达 HR 阳性肿瘤患者的治疗选择仍然有限。对于 HR 阴性患者，很少有可用的靶向治疗选择。

据估计，2022 年美国新确诊 287850 例女性乳腺癌病例。其中约 80%-85% 以前被认为是 HER2-亚型 (包括 HR+和三阴性乳腺癌)，这意味着肿瘤不会过度表达或产生过多的 HER2 蛋白拷贝。在这一比例的乳腺癌诊断中，大约 60% 以前被归类为 HER2 阴性亚型的患者现在可以被认为是 HER2 低。在今天的批准之前，HER2 低的患者接受内分泌治疗或化疗。

Nat Commun : 酒精或许会以一种我们想象不到的方式来改变机体的肠道微生物组

长期饮酒是诱发肝脏损伤和死亡的主要原因，在美国每年大约有 3 万名个体会因酒精性肝脏疾病 (比如肝硬化) 而死亡，过度饮酒的负面影响之一就是其会对肠道微生物组产生不利影响，尽管这种情况到底是如何发生的，研究人员目前尚未阐明，因为机体所摄入的大部分酒精都是通过口腔和胃部吸收的，并不会到

达肠道中。

近日，一篇发表在国际杂志 Nature Communications 上题为“Acetate reprograms gut microbiota during alcohol consumption”的研究报告中，来自加利福尼亚大学等机构的科学家们通过研究就对上述问题进行了解答，即肠道微生物群的重编程或许是由肝脏中所产生的乙酸盐扩散到肠道中所引起的，同时其会在肠道中成为支持细菌生长的碳源。

研究者 Karsten Zengler 博士表示，你可以认为这有点像在花园里倾倒肥料，其所导致的结果就是引起不平衡的生物性增长的爆发，从而使一些菌群受益，而不会让其它菌群受益。乙酸盐是一种在细胞代谢中所使用的营养物质，其在机体的食欲调节、能量消耗和免疫反应中均扮演着关键角色，在适度水平下其能促进机体的总体健康，包括从改善机体心脏功能到增强红细胞的产生以及记忆功能等；如果水平过高的话就会引起与疾病相关的代谢改变，包括癌症等。

在这项最新研究中，研究者 Zengler 及其同事利用一种特殊分子来喂食小鼠，这种分子能在啮齿类动物的肠道中被分解为三种乙酸盐，研究者指出，动物肠道中的微生物群能被额外的乙酸盐所改变，而其方式类似于他们在给小鼠喂食酒精时所观察到的情况，但对动物的肝脏却并不会产生任何损伤效应。

> Nat Commun. 2022 Aug 8;13(1):4630. doi: 10.1038/s41467-022-31973-2.

Acetate reprograms gut microbiota during alcohol consumption

Cameron Martino ^{# 1 2 3}, Livia S Zaramela ^{# 1}, Bei Gao ^{# 4}, Mallory Embree ⁵, Janna Tarasova ¹, Seth J Parker ⁵, Yanhan Wang ⁴, Huikuan Chu ⁴, Peng Chen ⁴, Kuei-Chuan Lee ⁴, Daniela Domingos Galzerani ¹, Jivani M Gengatharan ^{5 6}, Asama Lekbua ¹, Maxwell Neal ¹, Rob Knight ^{1 2 5 7}, Hidekazu Tsukamoto ^{8 9}, Christian M Metallo ^{5 6}, Bernd Schnabl ^{10 11 12}, Karsten Zengler ^{13 14 15}

Affiliations + expand

PMID: 35941112 PMID: PMC9359997 DOI: 10.1038/s41467-022-31973-2

[Free PMC article](#)

图片来源: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35941112/>

研究者表示，长期饮酒往往与肠道中抗菌分子的表达水平下降有关，患酒精相关肝病的个体通常在其肠道中会出现细菌过度生长的状况，这些研究发现就表明，微生物的乙醇代谢或许并不会明显促进机体肠道微生物组的失衡，而且乙酸盐所改变的微生物组也并不会在肝脏损伤过程中扮演着重要角色。研究者认为，

实际的情况或许要比以前假设的更为复杂，其不像更多的乙醇等于微生物组的改变那么简单，因此，微生物组的失衡往往等于很多肝脏疾病，尽管这一研究发现并不能转化为即将到来的肝脏疾病的新疗法，但其或许有助于划定乙酸盐对微生物群落的影响，并能帮助完善未来的研究设计。

这些研究结果非常重要，因为其或许能使得研究超越微生物组的改变是否与乙醇的摄入有关之间的关系，并能帮助识别出对酒精摄入的有害影响存在因果关系的细菌，而并不是摄入或疾病所产生的副作用。综上，本文研究结果表明，乙醇或许并不能被肠道微生物群直接代谢，而与乙醇相关的肠道微生物群的变化或许是乙酸盐水平升高的副作用，对这些乙酸盐影响效应的去趋势化或许对于理解引起酒精相关肝脏疾病的肠道微生物群的变化至关重要。

国内动态

国内首个自主研发 CSF-1R 抑制剂获突破性疗法认定 ,用于治疗不可手术切除的腱鞘巨细胞瘤

“弥漫性腱鞘巨细胞瘤对正常组织破坏性强，破坏范围广，手术往往很难切除干净，复发率非常高，严重影响患者肢体功能和生活质量。目前，在一项我国原研的药物 ABSK021 正在进行的临床试验中，我们研究中心几乎所有患者都看到了疗效。该药物对于外科手术无法彻底切除并获得良好治疗效果的腱鞘巨细胞瘤患者而言，意义巨大。”四川大学华西医院骨科周勇副教授在接受采访时表示。

周勇副教授所说的 ABSK021，是创新药企和誉医药自主研发的高选择性 CSF-1R 小分子抑制剂。目前，该药物已被中国国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）认定为突破性治疗药物，用于治疗不可手术切除的腱鞘巨细胞瘤，这也是首个由中国公司独立自主研发并推进临床的高选择性 CSF-1R 抑制剂。

据了解，腱鞘巨细胞瘤分为局限性和弥漫性，发病率大约百万分之四十三，其中弥漫性占了约十分之一，属于一种罕见疾病。虽然腱鞘巨细胞瘤为良性肿瘤，但因为早期症状隐匿，患者就医较晚，往往就医时肿瘤巨大侵袭范围广泛，难以进行彻底切除。并且该肿瘤对放化疗无效，故而复发率和致残率非常高。

“目前对于这种情况，外科手术已经走到了瓶颈”，周勇副教授介绍，“第一，肿瘤往往侵犯包裹肢体的重要血管神经，并广泛侵犯正常组织，手术切除过程中血管神经损伤风险很高，可能出现肢体缺血性坏死或神经损伤后肢体功能丧失；第二，瘤体往往侵犯了肢体的关节滑膜、关节腔隙、软骨、骨骼、肌肉、肌腱，包裹血管神经，即使分期进行多次手术切除，复发率依然很高。反复复发不仅导致患者肢体疼痛和严重功能障碍，甚至因正常结构破坏殆尽，最终截肢。而这个疾病多发于青中年，正是大多数人事业生活刚刚步入正轨的黄金时段，疾病对患者生理和心理的影响巨大，患者的治疗需求非常高，所以迫切需要创新疗法。”

研究表明，过量表达的 CSF1 是引起腱鞘巨细胞瘤的主要原因，阻断 CSF1/CSF-1R 通路为药物系统性治疗 TGCT 提供了全新的选择。当前，和誉医药 ABSK021 用于治疗腱鞘巨细胞瘤已在美国完成临床 1a 期剂量爬坡试验，当前正在中国与美国同步开展 Ib 期多队列扩展阶段研究。

“目前 ABSK021 正处于临床试验当中，我们中心也入组了不少病例。在我们中心入组的患者中基本上都能看到明显的疗效，并且没有严重的药物副作用发生。当然最终结果还要等待完整的数据统计分析”。

周勇副教授举例说，“有一个膝关节弥漫性腱鞘巨细胞瘤多次复发的患者，入组时已无法行走，乘坐轮椅而来，在经过临床试验两个疗程之后，肿瘤明显缩小，患者已经行走自如。另一个髋关节巨大的腱鞘巨细胞瘤患者，入组前患侧肢体较对侧明显粗了一大圈，在一个周期的用药后，患者肿瘤明显缩小，两侧肢体基本上一样粗细，效果非常明显。所以，根据目前的临床试验展现的良好治疗效果和安全性，我们非常希望这个药能尽快惠及广大患者。”

目前，国内尚无针对无法手术的腱鞘巨细胞瘤患者的治疗药物上市，而此次 ABSK021 获得突破性疗法认定是基于临床 Ib 期试验在腱鞘巨细胞瘤患者中的优异研究结果，有望加速临床研究和药物上市。值得一提的是，突破性疗法认定是 CDE 对创新药物审评的四种加快程序之一，有严格的认定标准。在药物临床试验期间，用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病且尚无有效防治手段，或与现有治疗手段相比，有充分证据表明具有明显临床优势的创新药或改良型新药，可申请 CDE 突破性治疗药物程序。

全球首个治疗中枢神经系统炎症性疾病的 CAR-T 在中国获批 IND

临床阶段生物技术公司驯鹿生物宣布国家药品监督管理局（NMPA）审评中心（CDE）已正式审批通过其全人源 BCMA 自体 CAR-T 细胞注射液（伊基仑赛注射液）的新增扩展适应症——抗体介导的视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）的临床试验申请（IND），受理号为：CXSL2200233，CXSL2200234。这是全球首个 CAR-T 在 NMOSD 疾病领域的 IND 获批。

此前，伊基仑赛注射液相继获 NMPA 授予“突破性治疗药物”认定及获 FDA 授予“孤儿药”认定，用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。2022 年 6 月，伊基仑赛注射液治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的新药上市申请获 NMPA 正式受理并纳入优先审评。

国家药品监督管理局药品审评中心
CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA

当前位置：信息公开 >> 临床试验默示许可

查询条件：驯鹿

| 序号 | 受理号 | 药品名称 | 申请人名称 | 适应症 | 注册分类 |
|----|-------------|---------|---------------------------|-----------------------|------|
| 1 | CXSL2200234 | 伊基仑赛注射液 | 南京驯鹿生物医药有限公司;南京驯鹿生物医药有限公司 | AQP4-IgG阳性的视神经脊髓炎谱系疾病 | 1 |
| 2 | CXSL2200233 | 伊基仑赛注射液 | 南京驯鹿生物医药有限公司;南京驯鹿生物医药有限公司 | AQP4-IgG阳性的视神经脊髓炎谱系疾病 | 1 |

视神经脊髓炎（NMO）是中枢神经系统急性或亚急性炎性脱髓鞘性疾病，是一种抗体介导的神经系统特发性炎症性疾病。NMO 谱系疾病（NMO spectrum disorder, NMOSD）是以血清中存在 NMO-IgG 抗体为标志，涵盖了 NMO 及 NMO 相关疾病。NMOSD 首次发病见于各年龄阶段，以青壮年居多，中位数年龄为 39 岁，亚裔人口聚居区是 NMOSD 的高发地区，中年女性为该疾病高发人群，根据 Frost & Sullivan 报告，2021 年中国 NMOSD 患病人数约 4.93 万人，世界范围内患病人数约 17.3 万人。

AQP4-Ab 是 NMOSD 最重要的致病性抗体，大量的基础研究和临床研究均证实该抗体可以导致动物和人类中枢神经系统出现病理损伤，其诊断特异性可高达 90% 以上。NMOSD 患病人群 AQP4-Ab 阳性率在 40%~90% 之间。NMOSD 为高复发、高

致残性疾病，90%以上患者为多时相病程，约60%的患者在1年内复发，90%的患者在3年内复发，多数患者遗留有严重的视力障碍和或肢体功能障碍、尿便障碍。

此次新适应症申请是基于伊基仑赛注射液的一项研究者发起的临床研究（IIT）临床数据。该研究入组的受试者为至少使用一种免疫抑制剂治疗一年以上，但症状控制欠佳的NMOSD患者。研究的主要目的是评价伊基仑赛注射液治疗NMOSD受试者的安全性、耐受性、初步的疗效，以及药代/药效动力学相关指标。截至2022年3月20日，12例受试者接受了伊基仑赛注射液回输，其中 0.5×10^6 CAR-T/kg 剂量组3例受试者、 1.0×10^6 CAR-T/kg 剂量组9例受试者。

研究数据初步显示 0.5×10^6 CAR-T/kg 与 1.0×10^6 CAR-T/kg 剂量组伊基仑赛注射液均在难治性NMOSD受试者中展示出可靠的安全性，所有的细胞因子释放综合征（CRS）均为1-2级，未观察到免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）。

有效性方面，所有受试者均在回输后观察到扩展致残状态量表（EDSS）评分的改善。其中50%受试者视力改善，67%受试者行走能力改善，75%受试者直肠膀胱功能改善。中位随访5.5个月后，11/12（92%）例受试者未观察到任何疾病复发表现。

驯鹿生物CEO兼CMO汪文博士表示：“自体免疫性疾病领域是仅次于肿瘤领域的第二大药物市场，驯鹿生物是国际上最先开展CAR-T在自身免疫性疾病领域研究的公司之一，我们的靶向BCMA的CAR-T疗法在针对复发难治NMOSD这一并发症严重、可能致盲、瘫痪的自体免疫性疾病获得的IIT数据具有里程碑意义。NMOSD的现有治疗只能延缓一定时间内的复发次数，但对感觉、神经、运动系统的功能恢复作用不大。BCMA-CART疗法不但能够降低致残评分，而且能够改善感觉、神经、运动系统功能。这为BCMA-CART治疗由浆细胞产生的自身抗体而导致的一大类自体免疫性疾病提供了里程碑意义的概念验证。此次的IND顺利获批，为我们推动CAR-T疗法从恶性肿瘤领域向自免领域拓展以及产品落地增加了动力。驯鹿生物会尽快启动和完成临床试验，为中国NMOSD患者带去新的希望。”

新款国产二价HPV疫苗“沃泽惠”在四川区域全线上市！

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤，在我国，宫颈癌高居女性生殖系统恶性肿

瘤发病率和死亡率第一位，且近年来其发病有年轻化的趋势，而接种 HPV 疫苗是预防宫颈癌最有效、最安全且最经济的手段，尽早接种疫苗，采取正确的防控措施，对有效预防宫颈癌尤为重要。

近期，由玉溪泽润生物研发的新款国产二价 HPV 疫苗“沃泽惠”在四川区域全线上市，货量充足，预约即可接种。该疫苗接种对象为 9—30 岁女性，其中 9—14 岁女性需接种两针，15—30 岁女性需接种三针，接种价格为 329 元一针（不含接种服务费）。与进口疫苗相比，国产二价疫苗具有同等的安全性和有效性，价格更实惠，解决了此前疫苗短缺、难预约、经济负担重等难题。

宫颈癌是女性高发的恶性肿瘤，与人乳头瘤病毒 HPV 感染密切相关。在我国，约 84% 的宫颈癌由 HPV 16、HPV18 型引起，所以预防宫颈癌的重点在于预防高危型 HPV 16、HPV18 型的感染，二价 HPV 疫苗可有效预防 HPV16、18 型所导致的宫颈癌及癌前病变。针对民众关心的二价与多价宫颈癌疫苗如何选择的问题，中疾控专家表明，不需要盲目等待更多、更贵的“价”位，二价 HPV 疫苗对国内人群的感染预防率更高，可有效预防宫颈癌。

多项研究显示，女性在初次性行为前接种 HPV 疫苗是预防宫颈癌的最好方法，青春前期即 9~14 岁是 HPV 疫苗的最佳接种年龄，能取得更好的保护效果，且越早接种保护效果越好

支持生育！国家卫健委推动辅助生殖技术进医保，多省市积极响应！

2022 年 8 月 16 日，国家卫健委等 17 部门发布《关于进一步完善和落实积极生育支持措施的指导意见》。《意见》明确：要加强生殖健康服务，指导推动医疗机构通过健康教育、心理辅导、中医药服务、药物治疗、手术治疗、辅助生殖技术等手段，向群众提供有针对性的服务，提高不孕不育防治水平。推进辅助生殖技术制度建设，健全质量控制网络，加强服务监测与信息化管理；《意见》要求：指导地方综合考虑医保（含生育保险）基金可承受能力、相关技术规范性等因素，逐步将适宜的分娩镇痛和辅助生殖技术项目按程序纳入基金支付范围。这也是国家卫健委首次明确要将辅助生殖技术项目按程序纳入医保基金支付范围。



| | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|
| 首页 | 机构 | 新闻 | 信息 | 服务 | 互动 | 专题 |
|----|----|----|----|----|----|----|

首页 > 信息 > 信息公开

| | | | |
|------|----------------------|------|----------------|
| 索引号 | 000013610/2022-06712 | 主题词 | |
| 主题分类 | | 文号 | 国卫人口发〔2022〕26号 |
| 发布机构 | 卫生健康委员会 | 发布日期 | 2022-08-16 |

关于进一步完善和落实积极生育支持措施的指导意见

国卫人口发〔2022〕26号

图 1 文件发布（图源：国家卫健委官网）

辅助生殖技术进医保：北京先试先行，多省市积极响应

2021 年，上海、河北、河南、天津、贵州、安徽、陕西、山西等 12 个省市都发布了《人类辅助生殖技术应用规划(2021-2025 年)》(简称《规划》)。各省市都在《规划》中表示，要增加人类辅助生殖服务机构的数量。其中，四川省规划新增机构数最多，达 20 家；其次是安徽省、陕西省、江苏省等均规划新增不超过 10 家。

2022 年 2 月 21 日，北京市医疗保障局发文，规范调整本市公立医疗机构 63 项医疗服务价格项目，同时明确基本医疗保险和工伤保险报销政策，其中对体外受精胚胎培养等 53 项辅助生殖技术项目进行了统一定价。在规范调整医疗服务项目价格的同时，将门诊治疗中常见的宫腔内人工授精术、胚胎移植术、精子优选处理等 16 项涉及人群广、诊疗必需、技术成熟、安全可靠的辅助生殖技术项目纳入医保甲类报销范围。

| | |
|-------------------|---------------------|
| [主题分类] 卫生、体育/应急管理 | [文文字号] 京惠保发[2022]7号 |
| [有效性] | [发布日期] 2022-02-21 |
| [废止日期] | [成文日期] 2022-02-11 |
| [实施日期] 2022-03-26 | [发文机构] 北京市医疗保障局 |

北京市医疗保障局 北京市卫生健康委员会 北京市人力资源和社会保障局关于规范调整 部分医疗服务价格项目的通知

[打印本页] [关闭网页]

分享 收藏 打印

各区医疗保障局、卫生健康委员会、人力资源和社会保障局，北京经济技术开发区社会事业局，各有关医疗机构：

为进一步完善本市医疗服务价格政策，现就规范调整部分医疗服务价格项目有关事项通知如下。

- 一、规范调整本市公立医疗机构63项医疗服务价格项目，同时明确基本医疗保险和工伤保险报销政策（详见附件1），其中项目价格为最高指导价，下浮幅度不限。
- 二、同步废止13项现行相关医疗服务价格项目（详见附件2）。
- 三、各公立医疗机构要严格按照价格政策规定和临床诊疗规范向患者提供服务并收取费用，不得收取未列明的费用。各公立医疗机构要建立健全内部价格管理制度，严格执行自身价格行为；严格执行医疗服务价格公示制度，在经营场所显著位置通过多种方式公示医疗服务项目、价格及服务规范等内容，落实好住院费用清单、明码标价等相关规定。
- 四、市、区各有关部门要各司其职，落实责任。要积极开展政策宣传解释，密切关注政策执行情况，跟踪政策实施效果；要切实加强对医疗机构的监督管理和医德医风教育，规范医务人员服务行为，不断提高服务质量；要指导医疗机构加强内部成本核算和成本控制，主动做好经费工作，及时解决医患矛盾。
- 五、国家或本市卫生行政主管部门禁止临床使用的医学诊疗技术，不适用本市各项价格政策。

本通知自2022年3月26日起执行。此前文件与本通知不一致的，以本通知为准。政策执行过程中出现的新情况、新问题，各医疗机构应及时报告有关部门。

附件：1.部分医疗服务价格项目表
2.废止项目表
3.相应医疗服务项目中部分可收费医用耗材的基本医疗保险和工伤保险报销政策

北京市医疗保障局 北京市卫生健康委员会
北京市人力资源和社会保障局
2022年2月11日

图 2 北京市医疗保障局发文（图源：北京市医疗保障局官网）

近期，浙江省卫生健康委在关于省政协十二届五次会议第 245 号提案的答复时提到，积极推动辅助生殖技术纳入医保。针对辅助生殖技术费用高、部分家庭负担重等问题，将“辅助生殖技术纳入医保”作为 2022 年“浙有善育”改革重要配套支持政策，加大研究推进力度。浙江省医疗保障局在《关于支持“浙有善育”促进优生优育工作的通知（征求意见稿）》中提出，将制定人工授精和试管婴儿等治疗不孕不育的辅助生殖相关技术医疗服务价格，按照国家相关规定，适时将其纳入生育保险支付范围。

湖南省医保局也在官方平台上回复称，在诊疗项目方面，湖南省将尽快出台相关管理办法，在科学测算、充分论证的基础上，将逐步探索将医保能承担的技术成熟、安全可靠、费用可控的治疗性辅助生殖技术按程序纳入医保支付范围。

试管婴儿解决不孕不育难题，医保纳入有望推广行业发展

近年来，不孕不育人群日益增多，健全辅助生殖技术服务体系十分重要。数据显示，我国结婚登记女性的年龄占比中，35 岁及以上非最佳育龄妇女的占比逐年增加。根据央视去年 9 月报道，我国育龄夫妇的不孕不育率已经攀升至 12%~18%。

不过，辅助生殖尤其是试管婴儿的技术昂贵。来自广州、去年通过试管婴儿技术生了一对双胞胎的张女士说，常规试管婴儿技术一个周期的花费大概 3 万元，如果有其他问题，还要调理等，或者一次不成功，需要重复做，花费就更大了。

“我身边通过辅助生殖技术生娃的，主要就是运用试管技术，有的人前后花了 30 万元。对不少人来说经济负担较大。”

人口专家、广东省人口发展研究院院长董玉整表示，目前由于婚育年龄推迟、生活方式不健康、饮食不合理等因素，导致不孕不育比例比较高。辅助生殖技术纳入医保，是针对目前不孕不育人群所占的比例相对较高这一严峻现实而推出的措施。此次发布的《意见》是进一步落实中央积极生育政策的重要举措，同时也是释放一个重要信号，各地结合自己的实际情况，尽可能帮助这些人群实现生育孩子的愿望。接下来各地推进力度将加快。辅助生殖花费比较大，做辅助生殖的人条件也不同，因此也不可能全部纳入医保。未来各地要制定一定的标准和细则，明确哪些能纳入哪些不能纳入。

平安证券表示目前我国试管婴儿单周期平均花费约为 3.5 万元-4.5 万元(不包括三代)，进入医保能覆盖 8000 元-11000 元。部分辅助生殖项目进入医保提高了患者的可及性，有望推动需求端的快速释放，渗透率有望快速提升，从而推动行业发展。

银河证券研报显示，我国辅助生殖市场渗透率较低，提升空间广阔。2018 年我国约有 56.8 万名患者接受辅助生育服务，仅占同年 4780 万名不孕夫妇的 1.2%。统计数据显示，我国 2018 年的辅助生殖渗透率仅为 7%，远低于美国同期的 30.2%。未来随着人们对辅助生殖技术的认知加深、人均可支配收入提高、鼓励生育的政策放开等，我国辅助生殖的渗透率有望持续提升。

中泰证券预计，2030 年国内 IVF 取卵周期数达 203 万，市场规模达 1069 亿元，较目前尚有 2-3 倍空间。