

第 62 期

2018 年 3 月 30 日

生物产业信息 E-讯刊



深圳市生命科学与生物技术协会

深圳市艾卫德创客发展促进中心

广东生物医药产业技术创新联盟

深圳市体外诊断产业技术创新战略联盟

目录

一、新药上市.....	2
二、临床试验进展.....	3
三、投融资讯.....	4
四、政策法规.....	4
1. 卫计委、医改办撤销 药品监督管理局成为二级局.....	4
2. CFDA、卫计委等回复一致性评价、二次议价等政策两会代表建议.....	6
3. 李克强：2018 继续提高公卫补助.....	8
4. 国家正式发文：推行高值耗材两票制.....	10
五、科研进展.....	11
1. Nature 重磅：超 1/4 的常用非抗生素类药物会影响肠道微生物！.....	11
2. Science 重大突破！单细胞测序平民化，测一个细胞仅需一美分，一次能测上千个细胞！.....	12
3. Nat Commun：突破！个性化免疫疗法或可对抗一系列癌症！.....	13
4. JNCI：重磅消息！非那雄胺可以预防男性患前列腺癌长达 16 年！.....	14
5. Molecular Cell：震惊！常用关节补充剂竟会促进黑素瘤细胞生长！.....	15

一、新药上市

商品名	通用名	企业	适应症	批准单位	时间	备注
TaiMed Biologics	Trogarzo	中裕新药、药明生物	全新的抗逆转录病毒疗法（10年来首款创新 HIV 疗法）	美国 FDA	2018年3月	美国 FDA 在 2018 年批准的首款创新生物药。
Canaglu	canagliflozin	田边三菱制药	适用于 2 型糖尿病（T2D）患者的治疗	美国 FDA	2013年3月	中国台湾继日本之后由田边三菱商业化推出 Canaglu 的第二个市场。
Ontruzant	trastuzumab	默沙东	适用于 Herceptin 的全部适应症，包括：早期乳腺癌、转移性乳腺癌、转移性胃癌。	欧盟	2017年11月	是瑞士制药巨头罗氏品牌药 Herceptin 的生物仿制药
尼达尼布		勃林格殷格翰	用于治疗特发性肺纤维化（IPF）的靶向药	CFDA	2018年3月	尼达尼布是全球首个治疗特发性肺纤维化的创新靶向药物
Trogarzo			治疗多药耐药艾滋病	美国 FDA	2018年3月	
Cidine	酒石酸西尼必利，希笛尼	卫材	适用于轻度至中度功能性消化不良的患者，改善早饱、餐后饱胀不适、腹部胀气症状。			将打破中国促胃动力领域 17 年没有新药上市的局面。
Prevymis	letermovir, MK-8228	默沙东	用于巨细胞病毒（CMV）血清反应阳性的异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）成人受者（R+），用于预防 CMV 的重新激活及感染疾病	欧盟委员会（EC）	2018年3月	2017 年 11 月在美国获批，美国在过去 15 年来用于预防和治疗 CMV 感染的首个新药。

二、临床试验进展

药品名	企业	适应症	临床试验结果
CLS-TA (3期临床试验)	Clearside Biomedical	治疗非传染性葡萄膜炎黄斑水肿患者	47%的 PEACHTREE 临床试验患者接受脉络膜上皮 CLS-TA 治疗后, 获得 15 个字母或更多的视力改善。
Hetlioz (3期临床)		用于倒时差难	相较服用安慰剂的对照组, 服用 20mg Hetlioz 的实验组志愿者, 其总睡眠时长在 2/3 的试验天数里增加了 60.3 分钟, 得到了显著改善, 达到了预先设定的临床终点。
Dolutegravir (3b期临床)		用于抗逆转录病毒药物初治 (ART-naive) 的 HIV/肺结核 (TB) 共感染成人患者	在正接受基于利福平 (rifampin) 的 TB 疗法治疗的 HIV/TB 共感染成人患者中, 每日 2 次 50mg 剂量 dolutegravir 在与 2 种核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI) 联合用药时具有高的抗病毒疗效, 同时耐受性良好。
Biktarvy (3期临床)		用于 HIV-1 成人感染者的治疗	该研究达到了主要终点, 三合一单片 Biktarvy 与三药方案 ABC/DTG/3TC 相比具有统计学上的非劣效性, 药物相关不良事件 Biktarvy 略低于 ABC/DTG/3TC, 同时 Biktarvy 未表现出治疗耐药。
Bempedoic acid (3期临床)	Esperion	降低胆固醇	研究抵达了主要终点, LDL-C 降低 28% ($p < 0.001$)。Bempedoic acid 组的 LDL-C 从基线降低 23%, 而安慰剂组的 LDL-C 增加 5%。Bempedoic acid 组的 hsCRP 也显著降低 33%, 而安慰剂组增加了 2% ($p < 0.001$)。除此之外, 这项研究观察到 bempedoic acid 有较好的安全性和耐受性。
Mavacamten (3期临床)	MyoKardia	治疗症状性、梗阻性肥厚性心肌病	来自 PIONEER-HCM 研究的数据表明, 大多数患者的最佳每日给药量在 5 到 15 毫克之间。
HTX-011 (3期临床)	Heron Therapeutics	显著缓解疼痛并减少阿片类药物使用的局部给药	在这两项 3 期研究中均抵达了所有主要和关键次要终点, 证明在其术后 72 小时内可以显著减少疼痛及阿片类药物的使用。

三、投融资讯

序号	企业	领域	领头机构	融资金额	投资阶段
1	上海鸚远生物技术有限公司	生物工程	景旭创投/九州通/礼来亚洲基金/松禾资本/先锋医疗投资	USD6 千万	A 轮
2	华领医药技术(上海)有限公司	生物技术/医疗健康	F-Prime Capital Partners/通和资本/Mirae Asset Capital、/毓承资本	USD1.2 亿	E 轮
3	上海黑焰医疗科技有限公司	医疗设备	国药资本上海	非公开	A 轮
4	宁波酶赛生物工程有限公司	生物工程	达晨创投/东方富海	非公开	天使轮
5	杭州康晟健康管理咨询有限公司	生物技术/医疗健康	天亿投资	RMB1 亿	B 轮
6	上海脊近完美健康管理咨询中心	医疗服务	动域资本	RMB 数千万	Pre-A 轮
7	上海药明巨诺生物科技有限公司	医疗服务	淡马锡投资/药明康德/元明资本/中航资本	USD9 千万	A 轮
8	GeneData	医疗服务	华生壹康基金	非公开	种子轮
9	科济生物医药(上海)有限公司	生物工程	非公开	USD6 千万	B 轮

四、政策法规

1. 卫计委、医改办撤销 药品监督管理局成为二级局

国务院机构改革方案提请十三届全国人大一次会议审议。根据该方案，改革后，国务院正部级机构减少 8 个，副部级机构减少 7 个，除国务院办公厅外，国务院设置组成部门 26 个。其中，与医药圈息息相关的卫计委、食药总局、医改办三大部门被撤销，组建国家卫生健康委员会、国家市场监督管理总局、国家医疗保障局！

组建国家卫生健康委员会

方案提出，将国家卫生和计划生育委员会、国务院深化医药卫生体制改革领导小组办公室、全国老龄工作委员会办公室的职责，工业和信息化部的牵头《烟草控制框架公约》履约工作职责，国家安全生产监督管理局的职业安全健康监督管理职责整合，组建国家卫生健康委员会，作为国务院组成部门。其主要职责是，拟订国民健康政策，协调推进深

化医药卫生体制改革，组织制定国家基本药物制度，监督管理公共卫生、医疗服务、卫生应急，负责计划生育管理和服务工作，拟订应对人口老龄化、医养结合政策措施等。

保留全国老龄工作委员会，日常工作由国家卫生健康委员会承担。民政部代管的中国老龄协会改由国家卫生健康委员会代管。国家中医药管理局由国家卫生健康委员会管理。

不再保留国家卫生和计划生育委员会。不再设立国务院深化医药卫生体制改革领导小组办公室。

组建国家市场监督管理总局

方案提出，将国家工商行政管理总局的职责，国家质量监督检验检疫总局的职责，国家食品药品监督管理总局的职责，国家发展和改革委员会的价格监督检查与反垄断执法职责，商务部的经营者集中反垄断执法以及国务院反垄断委员会办公室等职责整合，组建国家市场监督管理总局，作为国务院直属机构。其主要职责是，负责市场综合监督管理，统一登记市场主体并建立信息公示和共享机制，组织市场监管综合执法工作，承担反垄断统一执法，规范和维护市场秩序，组织实施质量强国战略，负责工业产品质量安全、食品安全、特种设备安全监管，统一管理计量标准、检验检测、认证认可工作等。

考虑到药品监管的特殊性，单独组建国家药品监督管理局，由国家市场监督管理总局管理。市场监管实行分级管理，药品监管机构只设到省一级，药品经营销售等行为的监管，由市县市场监管部门统一承担。

将国家质量监督检验检疫总局的出入境检验检疫管理职责和队伍划入海关总署。保留国务院食品安全委员会、国务院反垄断委员会，具体工作由国家市场监督管理总局承担。国家认证认可监督管理委员会、国家标准化管理委员会职责划入国家市场监督管理总局，对外保留牌子。

不再保留国家工商行政管理总局、国家质量监督检验检疫总局、国家食品药品监督管理总局。

组建国家医疗保障局

为完善统一的城乡居民基本医疗保险制度和大病保险制度，不断提高医疗保障水平，确保医保资金合理使用、安全可控，统筹推进医疗、医保、医药“三医联动”改革，更好保障病有所医，方案提出，将人力资源和社会保障部的城镇职工和城镇居民基本医疗保险、生育保险职责，国家卫生和计划生育委员会的新型农村合作医疗职责，国家发展和改革委员会的药品和医疗服务价格管理职责，民政部的医疗救助职责整合，组建国家医疗保障局，作为国务院直属机构。其主要职责是，拟订医疗保险、生育保险、医疗救助等医疗保障制

度的政策、规划、标准并组织实施，监督管理相关医疗保障基金，完善国家异地就医管理和费用结算平台，组织制定和调整药品、医疗服务价格和收费标准，制定药品和医用耗材的招标采购政策并监督实施，监督管理纳入医保范围内的医疗机构相关服务行为和医疗费用等。同时，为提高医保资金的征管效率，将基本医疗保险费、生育保险费交由税务部门统一征收。

需要说明的是，本次大会已经审议通过了宪法修正案。根据宪法修正案有关规定，设立国家监察委员会。为此，不再保留监察部、国家预防腐败局，监察部、国家预防腐败局并入国家监察委员会。

原文出处：http://www.cnr.cn/chanjing/jiankang/20180315/t20180315_524165451.shtml

2. CFDA、卫计委等回复一致性评价、二次议价等政策两会代表建议

一致性评价、两票制、招标、二次议价等相关内容，有些是一直被两会期间讨论的话题，有些是这两两年来的热点，那么关于一致性评价 2018 年能否完成，CFDA 的回答是什么？招标会不会取消，卫计委的回答是什么？二次议价接下来会如何，卫计委的回复是什么？“两票制”落地，后续政策会如何，发改委的回答是什么？

1、一致性评价会不会在 2018 完成？

今年是完成一致性评价的大限，对于近 3 年批准的药品已经达到一致性的要求产品，CFDA 给出的回复是，生产企业经评估满足现行仿制药质量和疗效一致性评价技术指导原则要求的，可向食品药品监督总局提出免于参加一致性评价的申请。而对于调整药物临床试验机构的管理，CFDA 的回复是需要按程序报请全国人大对《中华人民共和国药品管理法》相关条款进行修改后实施。

从回复来看，一致性评价是按照既定的规划实施，在时间上卡的比较紧。但截至目前总共发布两批一致性评价产品，而 289 目录产品并不多，所以 2018 年能否完成一致性评价还是一个比较尴尬的事实。而另一方面，通过一致性评价后，后续相关政策对接也是存在诸多问题，这都将成为今年医药界两会值得深度探讨的问题。

2、招标双信封制会不会取消？

两会代表杨耀忠在去年两会曾提出《关于放弃使用双信封制进行药品招标采购的建议》，该建议在 2017 年 8 月份获得卫计委的回复。

回复表示，当前，药品供应保障制度建设处在关键时期，面临诸多新情况、新问题。一方面，我国药品生产流通领域涉及利益主体多、环节复杂、成本高、效率低，大部分利润都

消耗在流通环节。一些批发企业只倒票，不卖药；个别不法药商控制原料销售，人为哄抬价格。另一方面，部分药品价格偏高是群众看病贵的主因之一。很多重要专利药物市场被外国企业占据，且多为价格昂贵的自费药品，患者负担沉重。

下一步，坚持药品回归临床价值的理念，以药品供应保障制度建设为主线，进一步完善国家药物政策体系，进一步推进体制机制改革创新，积极协调相关部门落实药品管理法律法规和“两票制”，从生产、流通、使用全流程发力，大力整顿生产流通使用秩序，不断加强药品临床应用管理，将不同环节按照一个共同的方向联动起来，形成政策合力。坚持完善药品集中采购政策，坚持集中带量采购原则，鼓励跨区域和专科医院联合采购，探索集中招标、价格谈判、市场撮合等多种方式，推动理顺市场交易价格形成机制。

而对于完善“药品集中招标采购”方面，孙飘扬等 5 位代表提出了《关于完善药品集中招标采购制度的建议》，卫计委回复称，药品采购工作作为医改腾笼换鸟的重要内容，政策性和综合性强，与药品研发、注册、生产、采购、配送、使用、价格、报销、结算、质量安全等因素相关，同时也对上游环节发挥作用。按照“健康中国 2030”规划纲要、“十三五”深化医药卫生体制改革规划和“十三五”卫生与健康规划，我们将会同相关部门，在坚持分类采购基础上，共同落实医疗机构药品、耗材采购的主体地位，建立药品出厂价格信息可追溯机制，按照政府调控和市场调节相结合的原则，完善药品价格形成机制，不断完善药品供应保障政策体系。

对于基药招标，政协委员、益佰制药董事长窦启玲在去年的提案是《关于基本药物招标采购的提案》，从回复内容来看，与对上述孙飘扬等 5 位代表的回复基本相同。

“药品采购工作是一项对现有利益格局进行重大调整的系统工程。”这是卫计委在对相关提案的回复中明确的表态。事实也确实如此。整体看来，对于药品招标采购的争议主要集中在二次议价以及实施细则如双信封制和一品双规上，这也是一直以来参与招标的企业呼声最强烈的问题。

3、二次议价接下来会如何？

政协委员戴皓去年两会的提案是《关于解决药品集中采购“二次议价”问题的提案》，该提案在 2017 年 8 月获得卫计委的回复。

对此，卫计委表示，在 2016 年 9 月至 10 月，其办公厅组织开展公立医院药品集中采购工作调研评估，也发现相关配套政策相对薄弱，药品政府定价取消后，医保有关改革措施尚未出台，药品集中采购独自承担降低药价或维持药价稳定的责任，部分地方出现设置限价标准、追求最低价等现象。

为了改变这一现状，2017年6月，国务院办公厅印发《关于进一步深化基本医疗保险支付方式改革的指导意见》。此外，人社正在研究制定医保药品支付标准的政策，总体思路是通过建立合理的机制，鼓励医疗机构主动降低药品采购价格，引导药品价格合理形成。

而对于“二次议价”接下的动作，卫计委表示，其将会同相关部门，在坚持分类采购基础上，共同落实医疗机构药品采购的主体地位，强化药品价格行为监管，推进建立药品出厂价格信息可追溯机制，按照政府调控和市场调节相结合的原则，完善药品价格形成机制，不断完善药品供应保障。

从卫计委的回复来看，二次议价似乎并不成为一个问题，概括来说就是“一个不存在，一个不允许”。在回复中：“省级平台超过80%的药品实行集中挂网，公立医院使用的绝大部分药品由供需双方直接议价采购，不存在二次议价；对通过谈判、定点生产、省级双信封招标等方式形成的采购价格，不允许二次议价。”但略显尴尬的是，恰恰是“不存在、不允许”的二次议价在实际招标中让诸多参与企业无可奈何。

4、两票制下一步如何执行？

在2017年两会，有代表提出《关于进一步完善医改方案中医院药品采购两票制方案的提案》，该提案在2017年9月，获得国家发改委的回复。回复称，“两票制”是深化医药卫生体制改革、促进医药产业健康发展的重大举措。

对于接下来，发改委的回复显示，“将推动各地以建立规范有序、协同配合、保障供应的药品流通政策环境为重点，积极创新监管方式，运用信息化等便捷手段推动落实‘两票制’。”

在就下一步两票制如何执行方面，回复还称，注重加强临床药学服务和医院药学补偿机制建设，积极鼓励市场主体创新高效的方式落实“两票制”，注意防范企业分化组合带来市场的不确定性和药品供应保障可持续的风险。

众所周知，大部分省份的“两票制”实施方案已经出台，而2018年将会是两票制全面落地执行之年。国家版正式“两票制”相关文件也将会在今年出台，从回复的角度来看，“两票制”执行将是一个“硬”执行状态，不会在各地开口子。

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6718383.html>

3. 李克强：2018 继续提高公卫补助

李克强总理在《政府工作报告》中提出：继续提高国家基本公共卫生服务经费补助标准。

在《政府工作报告》中针对“实施健康中国战略”部分共有297字，这其中就有一句和我们基层医生息息相关的好消息——继续提高基本公共卫生服务经费人均财政补助标准。

公卫补助提高，也意味着 2018 年我们基层公卫人员的收入又将继续提高了。纵观历年的公卫补助，可以发现补助标准是在逐年提高。

2014 年，国家基本公共卫生服务经费财政补助为 35 元；2015 年，基本公共卫生服务经费财政补助是 40 元；2016 年，基本公共卫生服务经费财政补助是 45 元。2017 年，国家基本公共卫生服务经费财政补助提高至 50 元。

我们可以看到近年来的公卫经费都是以每年提高 5 元的速度增长，按照这个趋势，2018 年公卫补助将有望达到 55 元，当然地方财政充盈的省市或将更高。

国家基本公共卫生服务经费再提高，所有从事一线公卫预防的卫生人员一定都很振奋，但振奋过后又有点“空欢喜”的感觉，因为公卫补助年年提高，但据大家反映如数到手的金额却很少。

以村医为例，如 2017 年国家基本公共卫生服务经费是人均 50 元，按照公卫有关规定，村医通常承担 40% 左右的任务，并给予相应补助，那么村医在完成任务的情况下所得的人均公卫补助为： $50 \times 40\% = 20$ 元。如果所管辖区有 1000 个居民，那么村医一年公卫补助 $= 1000 \times 50 \times 40\% = 20000$ 元。

而实际情况是，管理 1000 居民的村医也很少能拿到 2 万元的经费，于是大家把原因都归结为上级单位克扣、截留，虽然我们不能否认有这种个别现象出现，但也不能以偏概全，因为国家基本公共卫生服务经费是专款、专向使用，很少有单位敢挪用这块经费。

但没能如数拿到公卫补助的却大有人在，这里面有很多原因，比如单位公卫服务没有达标，没有拿到全额；比如乡村两级均摊了公卫服务中产生的成本费用；当然还有一个原因就是存在各级财政配套资金不到位的现象，导致公卫经费的总额不能达到国家标准。

据业内人士了解，2017 年国家基本公共卫生服务经费县里规定是按每人 50 元核算，但有的地方各级财务的配套资金不一定到位，迫于还须给下面基层医疗机构分配资金的压力，只能下调标准，这也是无奈之举。

除此之外对于考核不合格的省份上面也会少拨经费，甚至动辄上亿元，并要求省份在不影响下面工作的前提下，自己想办法填补这个缺口，这也可能变成层层削减；也有地方领导更注重经济，对预防的偏重可能会少一点，当然因地制宜，不一概而论了。而这一切都说明一个问题，公卫配套资金不到位现象确实存在，而资金不到位，公卫补助标准提高再多都是枉然。

但从今年起，这种因财政资金配套不到位，导致基层公卫人员补助降低的现象将会大大改善。因为年初国务院办公厅关于印发《基本公共服务领域中央与地方共同财政事权和支出

责任划分改革方案的通知》国办发〔2018〕6号文件，讨论的就是基本公共卫生服务领域的投入资金中央和地方如何分配的事。

文件明确指出，国家要加强基本公共服务项目预算管理：中央财政要根据国家基础标准、分担比例等因素，优先足额安排并提前下达、及时拨付共同财政事权分类分档转移支付。地方财政要完整、规范、合理编制基本公共服务项目预算，保证资金及时下达和拨付，完善基本公共服务项目预算管理流程，加大预算公开力度。

原文出处：http://www.china.com.cn/lianghui/news/node_8002944.shtml

4. 国家正式发文：推行高值耗材两票制

国家卫计委官网刊出《关于巩固破除以药补医成果持续深化公立医院综合改革的通知》（国卫体改发〔2018〕4号）。

该《通知》由国家卫计委、财政部、人社部、发改委、中医药管理局、国务院医改办联合印发，定下了2018年及以后深化医改的重点领域和关键环节。

其中，《通知》明确提出，要逐步推行高值医用耗材购销“两票制”。

这也是继9部委联合印发的《2016年纠正医药购销和医疗服务中不正之风专项治理工作要点》中提出要在医改试点省和试点城市实行耗材“两票制”之后，国字号文件再次提出要实行耗材“两票制”。

时隔近2年，国家再提耗材“两票制”，且是以“国卫体改”的名义下发通知，这意味着耗材“两票制”自今年起就要全国大范围推开了。

药品之后，耗材“两票制”板上钉钉！

《通知》明确，耗材“两票制”的推行范围为高值耗材，按照此前国家卫生部的界定，也即将针对血管介入类、非血管介入类、骨科植入、神经外科、电生理类、起搏器类、体外循环及血液净化、眼科材料、口腔科、其他等十大类高值医用耗材实行“两票制”。

再结合《通知》内容“公立医院综合改革国家级示范城市、示范县（市、区、旗）要加大改革力度，在重点领域和关键环节先行先试、率先突破。”，高值耗材“两票制”的逐步推行，是要在医改示范城市和示范县先行实行的。

截至目前，国家一共公布了一批国家级示范城市名单、两批国家级示范县名单。公立医院综合改革国家级示范城市共有15个，公立医院综合改革国家级示范县（区、市、旗）共有30个，示范市、县遍布全国各省，且绝大多数还尚未推行耗材“两票制”。但根据国家《通知》，也都需要赶紧行动起来，成为全国表率。

再加上此前就已推开或明确要推行耗材“两票制”的陕西省、安徽省、青海省、武汉市、韶关市、大庆市、太原市、长治市等地区，耗材“两票制”的推行就要全国遍地开花，并最终逐步推行成为药品一样的全国各地必须推行。

此外，除了耗材“两票制”，国家《通知》还提出，2018 年全国各地需要推行以下重要医改工作：

- 1、继续控制医疗费用的不合理增长，且 44 家“国家队”的委局属管大医院也要纳入控费范围；
- 2、同比 2017 年，耗占比再降低；
- 3、医保支付方式改革，国家要统一确定 100 个以上的病种；
- 4、高值耗材要探索实行打包收费，制定统一医疗服务价格；
- 5、实行高值医用耗材集中采购。

这几项医改任务，都直指医用耗材的采购降价和控制使用。

国家《通知》可见，2018 年医改，医用耗材将成为重要的“开刀对象”，业内也都需要做好迎接大挑战、大冲击的准备了。

原文出处：http://med.sina.com/article_detail_103_1_43038.html

五、科研进展

1. **Nature 重磅：超 1/4 的常用非抗生素类药物会影响肠道微生物！**

人类使用的药物中有 1/4 会抑制肠道微生物的生长。这些药物会引起抗生素类似的毒副作用，可能会导致抗生素耐药性。

该研究团队筛查了 1000 余种市售药物对人类肠道的 40 余种代表性细菌的影响，结果发现超过 1/4 的药物（923 种中的 250 种）至少影响 1 种微生物的生长。EMBL 的 Peer Bork、Kiran Patil、Nassos Typas 和 Georg Zeller 领导了这项研究。

人类肠道包含大量的细菌，被总称为肠道微生物。在过去十年里，肠道微生物的组成会影响人类健康已经成为共识。而此前已知抗生素会影响这些微生物，例如会引起胃肠道副作用。最近发现一些常用的非抗生素类药物也会引起肠道微生物组成的改变，但是这个现象的全貌还不清楚，而现在这项研究是首个系统探索市售药物与人体肠道微生物的直接相互作用的研究。不仅是抗感染药物，而是所有种类的药物都会抑制不同类型细菌的生长。

这项研究也强调了此前未注意到的风险：服用非抗生素类药物也可能导致抗生素耐药性，而这与微生物耐受人类药物和抗生素的机制有大量重叠。

“能够继续探索药物-肠道微生物相互作用使我们很兴奋，因为这将帮助我们明白为什么病人不同时间对相同药物的反应可能不同。” Georg Zeller 说道。每个人都携带独特的肠道微生物，我们所有人都携带不同的肠道微生物，甚至同一种细菌的不同菌株。这些菌株具有不同的功能，包括对药物的反应性不同。因此许多药物-微生物相互作用可能具有个性化，这也就打开了针对个人肠道微生物的个性化药物疗法的大门。

原文出处：

Athanasios Typas et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria, Nature (2018). [nature.com/articles/doi:10.1038/nature25979](https://doi.org/10.1038/nature25979)

2. Science 重大突破！单细胞测序平民化，测一个细胞仅需一美分，一次能测上千个细胞！

来自艾伦学院和华盛顿大学的科学家们开发出了一种廉价的高级技术可以检测成百上千个细胞的基因表达。这项基于配位的转录组测序技术（Split Pool Ligation-based Transcriptome sequencing, SPLiT-seq）是一项可延展的用于表征单个细胞 RNA 水平的技术，可用于鉴定脑部疾病及其他组织中的不同细胞类型。

“研究任何的多细胞生物系统，我们都需要明白它的基本组件——细胞。”艾伦学院科学家 Bosiljka Tasic 说道。“大脑包含很多不同形状和大小的细胞，但是现在却没有一种方法可以表征它们并进行分类。在单细胞水平鉴定 RNA 是一种鉴定细胞的方法，但是现有的技术太昂贵，且需要特殊的设备。由于 SPLiT-seq 可以通过任何实验室的基础设备完成，因此它将广泛应用于单细胞转录组学研究。”

过去开发的测序技术需要在进行基因标记之前分离单个细胞。而采用 SPLiT-seq 就不需要再分离细胞了。取而代之的是，细胞本身就被作为一个自身 RNA 的分离器。研究人员可以同时大量细胞进行 RNA 标记，这个过程需要重复多次，以保证每个细胞都具有一组独特的组合标签。这使得研究人员可以同时大量的细胞进行基因表达的测序，并将它们进行分类。

“在这个项目中，我们使用 SPLiT-seq 对正在发育的小鼠大脑和脊髓中超过 150000 个细胞进行了测序，我们发现了许多特殊细胞类型的新的分子标记物。”华盛顿大学电气工程系合成生物学家、Paul G.Allen 计算科学和工程学院 Georg Seelig 教授说道。“我们的实验成

本为每个细胞一美分。SPLiT-seq 显著降低了实验室进行单细胞测序的障碍，同时不需要昂贵的特殊设备。”

“任何疾病，包括阿尔兹海默症和帕金森，都起始于某些细胞的功能异常。”Tasic 说道。“探索是哪些细胞以及哪些基因出错将帮助我们更深入地了解这些疾病的起因及进程，有利于我们开发新的治疗方法。”

原文出处：

Georg Seelig et al. Single-cell profiling of the developing mouse brain and spinal cord with split-pool barcoding. *Science*, 2018; eaam8999 DOI: 10.1126/science.aam8999

3、Nat Commun: 突破！个性化免疫疗法或可对抗一系列癌症！

一项路德维格癌症研究所的研究显示卵巢癌对个性化免疫疗法很敏感，而卵巢癌很耐受目前的免疫疗法。这项研究由路德维格癌症研究所主任 Alexandre Harari 和 George Coukos 领导完成，显示卵巢癌组织中本身就含有高度活化的杀伤性 T 细胞，可以杀死感染细胞以及癌细胞。这项研究展示了他们如何找到这些细胞、并将它们选择性地扩增以用于个性化的、基于细胞的免疫疗法。

Harari、Coukos 及其同事在《Nature Communications》上报道了他们的发现：尽管是低突变负荷肿瘤，但是上皮卵巢癌中仍然有可以特异性识别和杀伤癌细胞的 T 细胞浸润。

癌细胞通常携带大量突变，表达异常蛋白，可以将癌细胞暴露在免疫系统之下。杀伤性 T 细胞可以识别这些抗原中的微小的突变——肿瘤表位。但是就算是同一种癌症，每个病人的肿瘤表位都不相同。因此科学家们在开发靶向这些癌症抗原的疗法中遇到了瓶颈。

为了解决这个问题，研究人员已经开发出了一种先进的手段，直接从病人体内提取出 T 细胞，并筛选扩增那些对病人肿瘤活性最高的 T 细胞，最后再回输到病人体内。这个方法通常依赖于血液中提取 T 细胞，而不是肿瘤中的肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）。

但是从血液中提取 T 细胞进行的 T 细胞免疫疗法在实体瘤中并没有很好的效果。此外，在使用 TILs 进行相关实验时，科学家们发现这些细胞在扩增的时候会显著的衰弱。

“为了解决这些问题，我们开发出了一种新方法，可以高效鉴定高度反应性的 TILs 并扩增它们。”Harari 说道。“这使得我们可以比较 TILs 与来自外周血的淋巴细胞靶向肿瘤表位的能力。”研究人员发现使用他们的方法从卵巢癌中分离出的杀伤性 T 细胞可以更好地识别肿瘤表位。更重要的是研究人员发现使用他们的方法可以从 90% 的卵巢癌病人肿瘤组织中获得 TILs。

原文出处:

Sara Bobisse et al, Sensitive and frequent identification of high avidity neo-epitope specific CD8+ T cells in immunotherapy-naive ovarian cancer, Nature Communications (2018). DOI: 10.1038/s41467-018-03301-0

4. JNCI: 重磅消息! 非那雄胺可以预防男性患前列腺癌长达 16 年!

根据一项发表在《Journal of the National Cancer Institute》上的 SWOG 临床实验分析结果, 使用非那雄胺可以在长达 16 年的时间里防止男性患前列腺癌, 这是此前纪录的两倍。

一种新的研究策略使得这项研究成为可能——将国家老年人医疗保险公布的数据和临床试验数据(在这项研究中, 数据为 SWOG 进行的里程碑式研究)结合。这项 SWOG 研究也叫作前列腺癌预防试验(PCPT), 旨在确定非那雄胺(一种用于治疗前列腺肿大和男性型脱发的药物)是否可以防止超过 55 岁的男性患前列腺癌。这项研究在 1993-1997 年间招募了 18882 名男性。当研究人员在 2003 年发现非那雄胺可以将前列腺癌风险降低 25%时, 就停止了这项实验。SWOG 领导者、CHRISTUS Santa Rosa 医院卫生系统的 Ian Thompson 博士是这项 PCPT 研究的主席。

Joseph Unger 博士是 SWOG 的一名来自福瑞德哈金森肿瘤研究中心的生物统计学家和健康服务研究人员, 他使用这项研究的数据回答了一个关于癌症预防和治疗很大的问题。在 SWOG 同事 Dawn Hershman 博士的帮助下, Unger 已经在近十年来使用二手数据进行了一系列研究, 如国家老年人医疗保险数据、美国人口普查数据、国立癌症研究所监视、流行病学和最终结果(SEER)项目数据。

在这项研究中, Unger 想知道非那雄胺的保护作用是否可以超过 7 年(PCPT 研究追踪的时间)。要回答这个问题就需要重启旧研究、重新联系病人并进行额外的追踪, 这是一个昂贵而耗时的项目。但是 Unger 选择了另外一条途径: 与联邦医疗保险与医疗补助服务中心达成协议, 获取了来自国家老年人医疗保险的数据。

通过使用 PCPT 研究的病人信息, Unger 将这些病人与他们于 1999-2011 年间参与医保的信息联系在一起。他们惊讶的发现他们成功将 PCPT 研究中 75%的病人的信息进行了匹配。他们创造了一个算法挑选出了国家老年人医疗保险数据中的前列腺癌诊断信息, 并检测这些诊断随时间的变化。研究人员发现 3244 个参与 PCPT 的参与者被诊断出患前列腺癌的时间比对照组平均晚了 16 年, 他们还发现使用非那雄胺的 PCPT 参与者在 16 年里因前列腺癌死亡的风险降低了 21%。

原文出处:

Joseph M Unger et al.Using Medicare Claims to Examine Long-term Prostate Cancer Risk of Finasteride in the Prostate Cancer Prevention Trial.JNCI: Journal of the National Cancer Institute, djy035, <https://doi.org/10.1093/jnci/djy035>

5. Molecular Cell: 震惊! 常用关节补充剂竟会促进黑素瘤细胞生长!

根据一项在细胞和小鼠模型上进行的研究,硫酸软骨素(一种口服的增强关节的补充剂)可以促进一种黑素瘤的生长。

约一半的黑素瘤中存在一个叫做 B-raf 基因的特殊突变 (V600E)。Jing Chen 博士及其同事发现硫酸软骨素会促进携带 V600E 突变的黑素瘤细胞生长,但是并不促进其他不携带这个突变的黑素瘤细胞生长。携带 V600E 突变黑素瘤的小鼠在服用硫酸软骨素后和在人体上具有相似的效应。服用硫酸软骨素的 V600E 突变小鼠也会对威罗菲尼产生耐药性,而这是一种常用于治疗 V600E 阳性黑素瘤病人的 B-raf 抑制剂。

尽管还没在人类流行病学研究中得到确认,但是这些发现也给与了肿瘤学家以及黑素瘤风险升高的病人一些警示:要注意这种饮食补充剂的潜在风险。硫酸软骨素是软骨的结构组分之一,常被推荐与其他化合物如葡萄糖胺等一起用于治疗骨关节炎。

很可能某些肿瘤中携带 V600E 突变的病人服用硫酸软骨素后加速了癌细胞的生长,或者是 V600E 阳性的病人很可能由于服用硫酸软骨素而导致复发的风险增加。Chen 说道,他是埃默里大学 Winship 癌症研究所血液病学和医学肿瘤学教授。

他指出华盛顿州进行的一项大型研究发现硫酸软骨素和前列腺癌及肺癌风险都无关,但是研究人员没有检测遗传背景。

与 Chen 教授一起工作的讲师 Ruiting Lin 博士在评估不同的代谢酶以确定它们是否是驱使 B-raf 黑素瘤生长所必须的因子是发现了这些效应。Lin 在做实验的时候,硫酸软骨素葡萄糖醛酸转移酶 (CSG1cA-T, CSG) 进入了她的视野。CSG 对于形成硫酸软骨素高分子很重要。

Chen 说他和 Lin 都很惊讶他们筛出了 CSG:“我们不得不回到文献以确认细胞确实会吞噬硫酸软骨素。”这项关于硫酸软骨素促进黑素瘤细胞生长的研究揭示了细胞内的一个信号的角色,而这个角色是科学家们此前不熟悉的。研究人员发现只有聚合物形式(而不是被消化后的形式)的硫酸软骨素会影响 B-raf 黑素瘤,他们在文章中也称这是一个谜。

尽管他们的文章已经发现 CSG 是一个抗癌药物靶标,但是目前并没有可以抑制这个酶的化合物。同时潜在的抑制剂还需要检测其潜在的副作用:关节痛或者是结缔组织的退化等。

Chen 说很可能 CSG 与其他癌基因一起发挥了作用。他的实验室此前还发现低碳的生酮饮食也可以加速 V600E 黑素瘤细胞的生长。

原文出处:

Jing Chen et al.The Dietary Supplement Chondroitin-4-Sulfate Exhibits Oncogene-Specific Pro-tumor Effects on BRAF V600E Melanoma Cells.Molecular Cell (2018). DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.010