

上海科研团队在糖尿病治疗领域实现重大突破

再生胰岛功能性治愈1型糖尿病

据文汇报 上海科研团队在糖尿病治疗领域实现重大突破,在全球首次利用内胚层干细胞在体外形成再生胰岛,通过微创移植,使1型糖尿病患者彻底摆脱胰岛素。此举标志着糖尿病研究正从过去靠药物“控制”迈向“功能性治愈”,一个“再生胰岛移植治疗”的全新时代已然开启。

该研究由海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)殷浩教授团队联合中国科学院分子细胞科学卓越创新中心程新教授团队开展,相关成果近日在国际学术期刊《柳叶刀·糖尿病与内分泌学》发表。

这一重大突破意味着我国在该领域从“跟跑”走向“领跑”。基于相关自主知识产权开发的制剂,已获中美两国新药临床试验(IND)批文,临床试验正严谨有序开展,进展顺利。未来,随着技术进一步迭代,糖尿病有望实现全面治愈。

这项重大突破的诞生,除了团队的努力,也与上海这座城市的科学传承与创新土壤息息相关。据市科委介绍,在细胞和基因治疗(CGT)领域,上海聚焦张江细胞与基因产业园、浦江基因未来谷,已集聚超过200家前沿技术企业,占国内上下游产业链的三分之一。“十四五”以来,上海已有5款CGT产品获批上市,150多个在研项目进入临床阶段,多项关键指标位居全国前列。

中国原创,更安全更高效

我国拥有数百万1型糖尿病患者,由于其自身胰岛细胞被机体免疫系统异常攻击,导致功能衰竭,血糖难以控制,不得不终身依赖胰岛素。虽然传统胰岛移植方法对他们有效,但因为供体严重匮乏(本世纪以来,全球完成的此类移植不过数千例),对广大患者而言无异于杯水车薪。

由此,全球医学界都在关注一个前沿方向:能否借助新技术,实现胰岛组织的体外规模化再生?上海科研团队此次给出了极具原创性的中国方案。

要在体外大规模“造胰岛”,离不开干细胞这种“原材料”。此前国际上的通常方案,是以多能干细胞为源头。虽然这种干细胞可塑性最强,可通过科学的手段,诱导其发育为包括胰岛在内的各种功能性细胞或组织器官,但也因其“多能”,在漫长而复杂的分化过程中,容易混入其他非目标细胞,带来安全隐患。

殷浩和程新团队独辟蹊径,抛开多能干细胞,转而围绕内胚层干细胞建立了一套全球独创的再生胰岛技术体系。内胚层干细胞虽然技术挑

战极大,但优势明显:一是分化“潜能”明确,只能形成胰岛和肝脏组织;二是分化步骤精简,可将多能干细胞的10步压缩到2步,生产时间从40天左右缩短到14天;最重要的是,这种干细胞在体内不会无限增殖,可从根本上化解干细胞治疗的成瘤风险。

程新告诉记者,内胚层干细胞可利用自体或者异体血液细胞制备。其中,自体制备相当于为每个患者度身定制,耗时长,成本高;异体制备只需选出一位健康人,采集5毫升血液,就能在理论上构建出一个足够上千万人使用的内胚层干细胞“种子库”。

但问题随之而来:异体“种子库”再生的胰岛组织,是否会面临更强的免疫抑制?此次研究也初步找到了答案。

“首创”连连,临床实证“功能治愈”

殷浩和程新团队,此次共报告了3位1型糖尿病患者接受内胚层干细胞再生胰岛移植的情况,结果令人振奋。

3位患者分别为2女1男,都长期存在血糖控制不良,频发严重低血糖的情况。其中2位女性患者分别为30岁和15岁,都是10岁出头就确诊1型糖尿病;45岁男性患者则在2019年确诊。

2023年5月至2024年9月,作为国内乃至亚洲最大的胰岛移植机构之一,长征医院分别为他们进行了自体或异体再生胰岛移植。移植手术很简单,只需局部麻醉,然后用近似输液的方式,将再生胰岛制剂从患者肝脏门静脉输入,全程耗时不到半小时。手术后,3位患者的血糖控制显著改善。特别是男性患者,术后36周起就彻底脱离胰岛素,至今血糖平稳。另外2位女性患者的生活质量显著改善。

据介绍,这3个病例涉及多个“首创”,包括世界首例自体与中国首例异体再生胰岛移植治疗1型糖尿病、世界首例再生胰岛移植治疗儿童1型糖尿病。研究团队表示,临床结果在国际上首次证明,无论是自体还是异体来源的再生胰岛移植,均可在1型糖尿病患者中实现胰岛功能重建,从而长期改善患者的血糖水平,有效避免并发症的发生与进展。

此外,3位患者都采用了标准剂量的免疫抑制治疗,用来避免移植的再生胰岛被自身免疫攻击。由于免疫抑制剂量远小于大器官移植病人,再生胰岛移植患者基本可如常人一般生活、工作和学习。实际上,传统捐赠来源的胰岛移植也需配合免疫抑制疗法,其长期安全性早就经过了

大量病例验证。

一个意外发现是,30岁女性患者在术后6个月,自行停用了免疫抑制剂;虽然她移植的是自体来源的再生胰岛,但依然遭遇免疫攻击。尽管如此,这一突发情况也出人意料地证明:自体再生胰岛同样离不开免疫抑制药物,因此,更高效、成本更低廉的异体移植,应成为将来再生胰岛治疗糖尿病的主流模式。

加速成药,最快2029年有望上市

尽管目前的成果已足够瞩目,但科学家的雄心远不止于此。联合团队已锚定更高的目标——根治治愈,也就是让患者能在移植再生胰岛后,彻底摆脱免疫抑制剂。

程新告诉记者,目前他们正在紧锣密鼓地开展下一代技术研发,将利用基因编辑技术制造“通用型”再生胰岛,使它们不再被患者的免疫系统识别和攻击。此外,新技术还将为植入的细胞内置“安全组件”,让医生可在必要时“一键关闭”其功能,进一步提升疗法的长期安全性。

在实验室研究继续推进的同时,团队正努力让这一再生胰岛技术加速成为创新药物。据介绍,其开发的“异体人再生胰岛注射液”,是目前全球唯一同时获批中、美两国IND的再生胰岛药物。目前一期临床基本完成,即将衔接后续临床试验;如果一切顺利,预计最快有望在2029年左右获批上市。

程新透露,虽然现阶段目标是用再生胰岛治疗1型糖尿病,但未来完全可以通过拓展适应症的方式,造福人数更多的2型糖尿病患者。有统计显示,我国目前拥有全球规模最大的糖尿病患者,患者总量约1.4亿,其中1型糖尿病患者约占5%到10%。为了治疗糖尿病及其严重并发症,全国每年相关总经济负担超过1万亿元。可以预料,随着该项研究的不断推进,糖尿病给无数家庭和全社会造成的沉重负担,有望在未来持续减轻。

值得一提的是,程新所在的中国科学院分子细胞科学卓越创新中心,其前身之一中国科学院生物化学研究所等单位,曾在1965年在世界上首次人工全合成了结晶牛胰岛素。殷浩所在的长征医院,早在1976年就成功开展了首例肾脏移植。在此项研究中,双方团队“强强联合”迄今已有近二十年。

在全市层面,上海近年来坚持生物医药“研发+临床+制造+应用”全过程加速、全链条赋能,从各个环节不断推出新举措,构建良好政策环境,全力打造全球“创新药械最友好城市”。

■张懿



立生态环境法典 谱美丽中国新篇

牛群在河北省围场

满族蒙古族自治县御道口镇附近的一处“牧光互补”光伏发电场吃草(2024年7月25日摄)。

3月5日,备受关注的生态环境法典草案提请十四届全国人大四次会议审议。这将是继民法典后,我国第二部以“法典”命名的法律,标志着中国法治推进人与自然和谐共生现代化迈入新阶段。法典草案共1242条,分为五编,依次分为总则编、污染防治编、生态保护编、绿色低碳发展编、法律责任和附则编。

“十四五”时期,我国绿色低碳转型步伐加快,生态环境质量持续改善,美丽中国建设迈出重大步伐。

■新华社记者 杨世尧 摄

高危患者无进展生存期延长

中山方案破解肝内胆管癌复发,刊于《新英格兰医学》

据解放日报 中国科学院院士、复旦大学附属中山医院教授樊嘉、周俭,复旦大学附属中山医院教授施国明等针对治疗肝内胆管癌的创新研究——neoGOLP新辅方案,日前刊于国际医学顶刊《新英格兰医学》。这项研究从“临床痛点”出发诞生了全球治疗方案,是国际上第一个多中心(国内11家医院参加)、随机对照探索肝内胆管癌新辅助治疗的研究。

肝内胆管癌,是肝脏第二常见的原发性恶性肿瘤,约占所有原发性肝癌的10%—15%,又称“小癌王”。据统计,我国2018年肝内胆管癌新发人数约为3.9万至5.8万人,且发病率呈逐年上升趋势。肝内胆管癌发病隐匿,极易侵犯肝脏邻近器官和神经,发生淋巴结和远处转移,大部分病人确诊时通常已处于晚期,缺乏有效治疗方法。对于早期肝内胆管癌病人,手术切除治疗是最佳治疗方式。但即使行根治性切除术,超过一半病人术后仍出现复发,且非常容易“一复发就转移”,因此病人术后五年总体生存率仅25%—40%。

所谓新辅助治疗,是提高外科技术上可切除、伴高危复发因素的肿瘤病人R0切除率(根治切除率)、降低术后复发率的重要手段。但目前国际上尚缺乏新辅助治疗伴高危复发因素的肝内胆管癌的高级别证据。

研究团队历时五年,完成《新辅助GOLP方案在可切除、伴高危复发肝内胆管癌研究》的临床研究突破性成果。专家介绍,该研究探讨“GOLP新辅助创新方案”在高危复发肝内胆管癌的治疗价值,给高危复发的肝内胆管癌病人带来长期生存希望。

研究结果表明:GOLP方案新辅助治疗可切除、伴高危复发风险的肝内胆管癌病人可显著延长EFS(无疾病进展期),并展现出潜在的OS(总生存期)获益趋势,且耐受性良好,几乎所有病人手术过程安全可行。

据悉,该研究初步结果被2025年ESMO大会以最新突破摘要(LBA)口头报告形式录用,研究将复旦中山首创的“中国方案”发展成为“全球方案”。

■顾泳

心脏病发病有“窗口期”

据解放日报 近日一项国际研究追踪35年发现,心脏病患者在发病前12年就会出现活动量持续下降,尤其在发病前2年急剧减少的现象。心脏病发病也有窗口期?记者就此采访复旦大学附属中山医院心内科周达新主任医师,专家表示,心脏病发病都是缓慢的,十几年的窗口期确实存在。及时发现早期病变,及时干预,尤为重要。

一些症状确实是心脏病的急救信号。专家说,以早搏为例,一开始早搏次数不多,直至严重失常才发病;老年心脏病常见的主动脉瓣狭窄、二尖瓣返流等同样如此,疾病均是“从微到重”。心脏犹如汽车的发

动机,具有非常强大的代偿功能,一旦出现失代偿,功能就会急转直下。基于此,市民应该及时关注早期症状,不要发展到心脏失代偿的严重程度再就诊。

心脏病的早期症状包括心慌、心悸、气喘,尤其是体力活动后气喘、胸闷、心绞痛等。但部分症状也不典型,以心绞痛为例,典型症状是走路有压迫感,但有的不典型心绞痛表现为上腹部疼痛,甚至表现为牙痛。

随着人工智能时代的到来,如今人们比以往更能及早识别心脏病的早期病变,建议市民关注心脏病的“窗口期”,尽早检查,在疾病尚未发生(心脏功能尚未失代偿时)进行干预。

■顾泳

整合百万级病例、千余篇指南共识

红房子·启元AI大模型发布

据文汇报 推动AI在妇产医疗中的应用从单点智能走向系统智能,“红房子·启元”AI妇产科垂直大模型6日在复旦大学附属妇产科医院正式发布。记者获悉,该模型由复旦大学附属妇产科医院院长姜桦介绍,在底层基座上,模型基于异构算力与通义千问构建国产基座,具备多模态理解与推理能力,同时严格保障医疗数据安全可控。目前,基于该模型研发的“小红”AI患者助理已完成上海市首个医疗服务领域生成式AI备案。

“如果专科能力不能被结构化表达、不能被系统沉淀,AI再先进也只是工具。我们需要的,是可以沉淀专科能力的底座。”复旦大学附属妇产科医院院长姜桦介绍,在底层基座上,模型基于异构算力与通义千问构建国产基座,具备多模态理解与推理能力,同时严格保障医疗数据安全可控。目前,基于该模型研发的“小红”AI患者助理已完成上海市首个医疗服务领域生成式AI备案。

针对通用模型专业医学知识不

足、易出现“幻觉”等痛点,模型以高质量妇产专科数据为核心,整合百万级临床病例、千余篇指南共识、内部教学与专科资料,通过多层次、多维度技术处理,实现知识形态的跨越升级。

活动现场,医院牵头与19家泛长三角医疗机构、9家企业签署协议,正式组建全国首个妇产专科数智创新联盟——红房子数智创新联盟。该联盟将基于启元AI妇产科垂直大模型搭建起产学研用协同创新平台。

■李晨球