

如何科学选择减重药物? 四川大学华西医院李舍予副教授团队高质量循证解答

11月23日,四川大学华西医院内分泌代谢科李舍予副教授接过一份沉甸甸的荣誉,他和团队的研究论文《超重或肥胖成人的减重治疗:基于随机对照试验的系统评价和网状Meta分析》在第三届川渝科技学术大会暨四川科技学术大会上荣获优秀论文一等奖。

这并不是该研究论文首次获得关注和认可。该研究成果作为“原始研究”发表于医学领域顶级学术期刊《柳叶刀》后,在国内外引起强烈反响。



董沙沙

论文题目:超重或肥胖成人的减重治疗:基于随机对照试验的系统评价和网状Meta分析
论文作者:石清阳 汪洋 李静 田浩明 李舍予
获奖等级:一等奖

帮助更多人意识到超重或肥胖的严峻性

近段时间,李舍予的行程安排得满满当当,除了门诊、会诊等日常工作,国内外学术会议、科研活动中也充斥着忙碌的身影,但谈及他的专业领域知识,他还是抽出自己本就不多的休息时间不厌其烦地与大家交流分享。

李舍予介绍,在过去的三十年间里,我国超重和肥胖的患病率在不同年龄段均呈现出快速上升趋势,2型糖尿病、心血管疾病、慢性疼痛、恶性肿瘤、抑郁、痴呆等一系列因肥胖引发的疾病在未来二三十年都会不可避免地越来越深地影响人们的健康。

即使近年来全世界都提高了对超重或肥胖的关注度,但超重或肥胖的预防和治疗仍然面临着客观挑战。李舍予提到,人类目前对肥胖的认识还很局限。而客观上我国医疗体系中最为缺乏的是肥胖专业的临床医生、营养师、运动处方师等从业人员,他们均在肥胖治疗领域起着至关重要的作用。药物

减重作为一种替代方案,市场需求是巨大的。但非常多超重或肥胖的人们在寻求减重时,往往没办法接受到专业医生的指导,以至于很多减重药物只是起始于人云亦云。

因此在知晓自己获奖后,李舍予认为,借此次大会举办的契机,能够让更多人清楚我国超重或肥胖问题的现状,进而提早预防、正确治疗。

系统比较国内外潜在的减重药物

如何正确治疗超重或肥胖?李舍予这样回答:“生活方式干预是减重治疗的基石。但很多人难以长期坚持健康的生活方式,这也是超重和肥胖如此常见的原因之一。超重和肥胖的人由于自身体重原因,可能因膝盖痛等问题很难合理运动。减重代谢手术虽然是目前最为可靠的减重手段,但其创伤性在社会被深深的误解,选择手术的人数仍远低于需要手术的人。因此在很多场景下,减重药物还是有其临床价值的。”

基于此,李舍予及其团队对全球获批的八类减重适应症或有潜在



李舍予主持学术交流活动

减重作用的药物进行了临床研究,其中包括芬特明-托吡酯、纳曲酮-安非他酮、胰高血糖素样肽-1受体激动剂(以下简称GLP-1受体激动剂)、奥利司他、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂、二甲双胍、左旋肉碱和普兰林肽。

“我们团队采用证据合成方法学对PubMed、Embase、Cochrane Library(CENTRAL)数据库截至2021年3月23日的文献进行了全面检索,分析了49810名超重或肥胖成人接受不同减重药物治疗后的疗效与安全性,纳入了针对超重和肥胖的成年人在生活方式干预的基础上比较任意一种或多种减重药物,报告了体重下降百分比或绝对值(或治疗前后体重),干预时间大于等于12周的随机对照试验。”李舍予介绍道。

值得一提的是,研究过程中,李舍予团队首次将每一种GLP-1

受体激动剂纳入网状Meta分析进行比较。该探索性分析结果显示,干预1年后,司美格鲁肽可在生活方式干预的基础上进一步降低11.4%的体重,可额外帮助51.5%的患者达到至少5%的体重下降,该减重效果不仅优于其他的GLP-1受体激动剂,甚至可能优于芬特明-托吡酯而成为减重效果最佳的单品药物。

研究结果显示,芬特明-托吡酯和GLP-1受体激动剂的减重效果最佳,其中GLP-1受体激动剂中的司美格鲁肽减重效果最为突出,甚至超过芬特明-托吡酯成为减重效果最佳的单品药物。在生活方式干预的基础上,加用芬特明/托吡酯可以平均减少约8%的体重,48%和43%的成人因为使用该药物体重下降超过5%和10%。在GLP-1受体激动剂中,在生活方式干预基础上连续使用1年司美格

鲁肽体重平均额外下降12.5%,超过一半的使用者因用药体重下降超过5%或10%。在不良反应方面,每1000人使用1年芬特明/托吡酯会有61人出现不良反应而放弃用药,而司美格鲁肽则是44人。

为医生和患者选择减重药物提供理论依据

与此同时,李舍予团队还通过频率框架随机效应模型网状Meta分析进行证据合成,采用GRADE评价系统(文献评价系统)对证据质量进行评价,并计算绝对效应量,采用基于最小有临床意义差值的最小背景化框架对减重药物的疗效和安全性进行分类和排序。其中的证据合成部分为回答国内指南专家成员共同制定的临床问题,系统地比较了国内外潜在的减重药物,并进行了定量评价,为治疗超重或肥胖提供更科学的指导,科学回答了全球最亟待解决的健康问题之一。

对此李舍予表示,临床医生和患者可以将该研究结果提供的直观信息作为“理论依据”,快速选择最合适的减重药物。

“如果用烹饪来比喻这项研究,那么这篇论文只是完成了烹饪前的准备工作,并不是制作完成了一道可食用的美味佳肴。”李舍予说,下一步,他和团队将结合患者情况及其价值观偏好,拟进一步完成可用于指导临床医生药物选择的临床实践指南。

DNA 和红细胞膜组团可用于治疗癌症? 林云锋团队研发抗癌新药有望治疗HER2阳性乳腺癌

今年2月,国家癌症中心发布了最新一期全国癌症统计数据,2020年中国女性新发乳腺癌42万人,登顶首位,乳腺癌已成为女性健康的“头号杀手”。HER2阳性乳腺癌是乳腺癌中极具侵袭性的一类,凶险程度高,病情发展快。在临床治疗中,抗体药物偶联物(ADC)在治疗HER2阳性乳腺癌时表现出良好的靶向性和杀伤力。然而,传统ADC药物生产成本高、药副毒性大,迫切需要开发出成本效益高、抗肿瘤作用强但副作用较小的新型药物。

第三届川渝科技学术大会暨四川科技学术大会上,获评优秀论文一等奖的四川大学华西口腔医院林云锋团队的研究论文“Biomimetic Nanoerythro-some-Coated Aptamer-DNA Tetrahedron/Maytansine Conjugates pH-Responsive and Targeted Cytotoxicity for HER2-positive Breast Cancer”(《红细胞膜包裹HApt-DNA四面体/美登素偶联药物对HER2阳性肿瘤的抑制作用探究》)提出了一种新型药物“PEOz-erythro-some@HTD”,有望在降低HER2阳性肿瘤治疗成本的同时,显著提升抗肿瘤作用,对今后治疗HER2阳性乳腺癌表现出巨大的潜力。



杨晓慧

论文题目:Biomimetic Nanoerythro-some-Coated Aptamer-DNA Tetrahedron/Maytansine Conjugates: pH-Responsive and Targeted Cytotoxicity for HER2-positive Breast Cancer
论文作者:林云锋 马文娟 杨雨婷 刘志强 张陶
获奖等级:一等奖

有望降低抗癌药物生产成本

PEOz-erythro-some@HTD是如何制备的?林云锋团队采用靶向HER2的DNA-适配体修饰的DNA四面体(HApt-tfNA)作为药物递送系统,并将其与美登素(DM1)相结合,历时2年,在开发出靶向性HApt-DNA四面体/DM1偶联物(HApt-tfNA@DM1,HTD,HApDC)的基础上,通过与仿生膜伪装相结合制备而成。

“简单来说就是,我们以DNA为基础制备出了一种新型ApDC化疗药物,并利用仿生膜结构延长了该药物在体内的循环时间。”论文第一作者马文娟解释道。

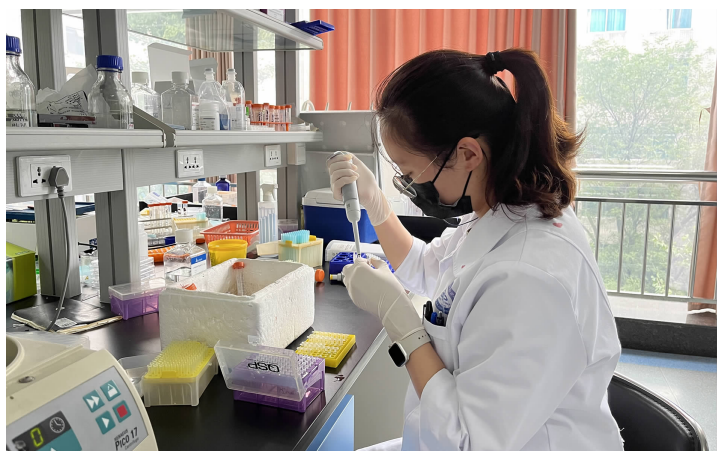
相较于市面上流通的ADC药物,PEOz-erythro-some@HTD在生产成本上具有巨大的优势。

存在,是比较容易获取的。从这个角度来说,药物的生产成本相对较小。”马文娟说,“此外,我们的药物递送系统,在一定程度上也能够降低生产成本。不过,更值得注意的是,它能够显著提高载药量,增加化疗药物的毒性,对HER2阳性肿瘤表现出更高的杀伤力。”

“纳米机器人”给药足,送达准

据介绍,尽管现有的ADC药物载体比高达6:1~8:1,但ADC除了成本昂贵外,在临床使用过程中出现过许多与药物相关的不良反应,其中不乏比较严重的事件。而以DNA为基础的化疗药物(ApDC)与之相比,表现出更高的生物安全性,并且DNA适配体被证实对相应的肿瘤具有良好的靶向性,能够实现化疗药物的精准递送。不过,传统ApDC的药物载体比为1:1,增加ApDC中化疗药物的搭载量是一个亟待解决和突破的问题。

该团队制备的药物递送系统,首次将DNA四面体和化疗药物单体DM1进行了偶联,得到了出乎意料的效果。与传统的ApDC相比,药物载体比倍增至3:1,载药量增加了3倍。“我们在研究DNA四面体纳米结构的时候,发现它有一个突出的特点,具有许多修饰点和



马文娟做实验

修饰方式。我们可以通过不同的修饰点和药物修饰的方式把药物搭载上去,并且用DNA四面体纳米结构搭载药物,可以极大增加药物载体比。”马文娟说,DNA四面体是一种简单而又牢固的金字塔结构,制备简单产率高,尺寸以及动态性均可调整,具有高度的机械刚性和稳定性,“以此作为药物的递送系统是非常合适的,这就好比为化疗药物配置了一名灵活又稳重的‘纳米机器人’。并且,我们还为它配置了一顶靶向HER2的DNA-适配体‘帽子’,使它具备双向性,有望在保障药物剂量的同时,实现化疗药物的精准送达。”

给药物穿“隐身衣”增加半衰期

该团队在研究中发现,DNA药物也存在一个显著性的缺点——半衰期短。“其实这个问题一直存在,因为DNA材料的特殊性,它在体内代谢较快,容易被非特异性摄取,从而药物作用效果将大打折扣,在靶点组织中的渗透性和聚集

性也相对较差。”马文娟说。

为解决这一问题,林云锋团队创新性地将红细胞膜与人体脂质相结合制备出了一种仿生的、具有肿瘤微环境响应的杂交膜材料,用以包裹新制备出的ApDC药物。“红细胞膜上有许多的自体蛋白,虽然我们将红细胞膜与人体脂质进行了结合,但这些自然性质和成分仍保留在了仿生膜中。”马文娟解释,药物被该杂交膜材料包裹后,在被体内巨噬细胞识别的时候,会释放“不要吃我”的信号,巨噬细胞会认为是“自体细胞”,进而不会清除,从而药物在体内的循环时间就能延长,即药物的半衰期变长。

“这就像是给药物穿上了一件‘隐身衣’,有了这件‘隐身衣’,假如说以前药物在体内循环100圈就没有了,现在我们能让它体内循环1000圈。”马文娟说,药物在体内的循环时间越长,在肿瘤组织聚集的可能性就越大,抗肿瘤效果就越好。

据介绍,药物半衰期越长,对药物剂量的依赖就越低,给药次数也能相应地减少,对患者而言,治疗成本和治疗痛苦都能够得到一定的缓

解。并且,该仿生杂交膜中的pH响应机制对肿瘤微环境敏感,既可以靶向运输药物,又能在肿瘤微环境的刺激下释放药物,药物攻击精准性和杀伤力有望进一步提高。

在对免疫缺陷鼠的实验模型中,由杂交仿生膜和HTD相结合制备的PEOz-erythro-some@HTD表现出了比其他药物制剂更好的HER2阳性乳腺癌抑制作用。

“PEOz-erythro-some@HTD是新型药物递送技术和新型生物材料结合的一次大胆且成功的尝试,过去关于HER2阳性乳腺癌的研究更多是针对一个方面进行攻关。”谈起此项研究,马文娟说:“我们团队另辟蹊径,从药物递送和新型药物两方面进行了同时攻关,虽然目前的研究还只是初步阶段,但效果也很明显,希望可以为今后的研究提供更好的借鉴。”

据介绍,林云锋团队的研究迈出了基于DNA的药物和仿生细胞膜材料在癌症治疗和其他潜在生物应用中的开发和应用的至关重要的一步。他们研发的新药能够准确靶向地将DM1转移到HER2阳性的乳腺癌细胞中,显示出良好的生物安全性和显著的抗肿瘤作用。

此外,尽管林云锋团队这项新药的研发仅围绕HER2阳性乳腺癌展开,但在治疗HER2阳性卵巢癌、胃癌等也具备一定的参考价值。

对于下一步的计划,该团队表示将继续攻关,围绕HER2阳性乳腺癌的新药研发继续开展研究,最终实现临床转化。同时,他们也将继续探究PEOz-erythro-some@HTD在其他HER2阳性癌症中的作用,力争取得更多突破,为癌症患者带去福音。