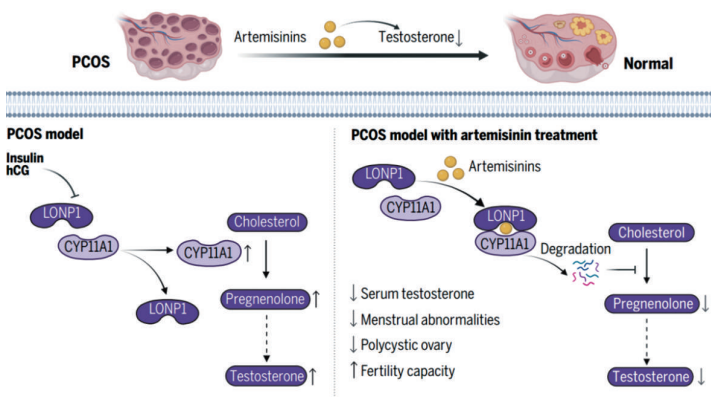


发现青蒿素类衍生物可治疗多囊卵巢综合征



▲ 青蒿素类衍生物抑制PCOS发生的分子机制

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)又称Stein-Leventhal综合征,由Stein和Leventhal于1935年首次报道。PCOS是最常见的生殖内分泌紊乱疾病之一,也是育龄期女性不孕的首要原因,全球发病率约为10%~13%。PCOS是一种高度异质性的疾病,可由环境和遗传共同诱导发病。雄激素升高是PCOS患者的典型症状之一,也是导致PCOS患者卵泡发育受损、排卵异常及子宫内膜病变的主要驱动因素,因此控制PCOS患者雄激素水平是治疗PCOS的主要策略。然而,目前PCOS发生以及高雄激素血症的发病机制尚不清楚,治疗手段十分有限,并且均为对症治疗,效果并不理想。

青蒿素是来源于黄花蒿的倍半萜内酯化合物,作为疗效稳定且副作用小的一线抗疟疾药物应用于临床。除了其经典的抗疟作用之外,近年来青蒿素类衍生物在治疗自身免疫性疾病、代谢性疾病及某些类型肿瘤方面展现出较大前景。复旦大学汤其群教授团队早期系统筛选了促进白色脂肪棕色化的小分子化合物,发现青蒿素类衍生物能够激活产热脂肪,降低肥胖小鼠体重并改善糖脂代谢(Cell Research, 2016)。

2024年6月13日,在汤其群教授带领下,复旦大学基础医学院团队联合复旦大学附属中山医院团队合作在《科学》(Science)杂志上在线发表了题为《青蒿素类衍生物可通过LONP1-CYP11A1互作治疗多囊卵巢综合征》(Artemisinins ameliorate polycystic ovarian syndrome by mediating LONP1-CYP11A1 interaction)的研究论文,发现青蒿素类衍生物能够显著改善PCOS的疾病表型。研究人员发现青蒿素能够靶向线粒体蛋白酶LONP1,促进LONP1与其底物CYP11A1的结合,加速CYP11A1的降解,抑制卵巢雄激素的合成,降低PCOS患者的雄激素水平,改善月经周期及卵巢多囊样变。

为了探究青蒿素对PCOS发生发展的影响,研究人员建立了PCOS样的大鼠及小鼠模型,并使用青蒿素类衍生物蒿甲醚处

理该模型,发现蒿甲醚能够显著抑制血清雄激素水平,改善动情周期,降低卵巢中囊状卵泡的数量,并且能够提高PCOS样大鼠的生育能力。雄激素的合成来源于胆固醇,在卵巢膜细胞中胆固醇经CYP11A1催化产生孕烯醇酮,并在HSD3B2、CYP17A1及HSD17一系列酶的催化下产生雄激素。研究人员使用青蒿素类衍生物蒿甲醚,青蒿琥酯及SM934处理卵巢膜细胞,发现青蒿素类衍生物能够剂量依赖的抑制细胞上清中雄激素水平。此外,雄激素合成过程中的上游激素包括孕烯醇酮,17 α -羟孕酮,孕酮等水平均受到青蒿素类衍生物抑制。

为了明确青蒿素抑制雄激素合成的机制,研究人员通过蛋白组学分析蒿甲醚处理的卵巢膜细胞中差异表达蛋白,发现CYP11A1表达下调最为显著。CYP11A1是雄激素合成的限速酶,催化胆固醇转变为孕烯醇酮。细胞研究发现青蒿素类衍生物能够剂量依赖的下调CYP11A1表达;在CYP11A1缺失的细胞中,青蒿素类衍生物不能进一步抑制雄激素合成,表明青蒿素通过抑制CYP11A1蛋白水平进而抑制雄激素合成。研究人员进一步发现,青蒿素类衍生物能够直接靶向并结合线粒体蛋白酶LONP1,发挥类似分子胶水的作用进而促进LONP1与CYP11A1的相互作用,增强LONP1降解CYP11A1。过表达LONP1能够模拟青蒿素类衍生物的作用,抑制雄激素的合成。

最后,研究人员开展了一项小型临床研究来评估青蒿素对PCOS患者的疗效,发现口服双氢青蒿素能够显著降低PCOS患者的血清雄激素水平,减少卵巢窦状卵泡数量,降低抗苗勒氏管激素(AMH)水平,并改善患者的月经周期。

综上所述,本研究揭示了青蒿素治疗PCOS的潜在效果,鉴定了青蒿素诱导的LONP1-CYP11A1互作在PCOS治疗方面的应用价值,为临床治疗PCOS及雄激素升高相关疾病提供了新的思路。

来源:基础医学院、附属中山医院

10cm 金属棒直插颅内,10小时接力救治

近日,华山医院复合手术室里面临又一场生死考验:一根超过10厘米的金属棒从伤者刘先生的鼻根部直插颅内复杂静脉结构海绵窦,紧紧“咬”住颈内动脉与多组重要颅神经。万幸的是,在华山医院神经外科领衔的多学科团队几近完美的救治下,经过10小时手术,异物被顺利取出,未造成任何神经功能损伤,35岁的刘先生终于转危为安。

开通绿色通道 优化手术方案

35岁的刘先生是浙江人,在车间打磨金属部件时,不慎被一根超过10厘米的金属棒从鼻根部直插进颅内,虽稍感疼痛,但无其他不适。家人紧急将他送到了当地医院,医生看到刘先生状态及头颅CT后,以为只是普通异物伤,计划手术治疗,在鼻根部切开小口,将金属棒直接拔出。

就在准备进手术室的时候,主刀医生看到了重建后的颅内血管CTA,不禁倒吸一口凉气:这根金属棒竟然不偏不倚,从颅内最复杂静脉结构之一的海绵窦正中穿过,压在大脑最主要的供血动脉颈内动脉旁!从图像上看,金属棒已经明显在动脉上

形成压痕,棒尾还有小钩子,钩在颈内动脉后方。

当地医生和家属沟通,告知手术风险巨大,建议转上级医院治疗。家属叫了救护车,直接送到了国家神经疾病医学中心、复旦大学附属华山医院急诊。

神经外科急诊医生接诊,完善基本评估及治疗措施后,第一时间汇报了神经外科急救中心吴雪海教授。

若不去除金属棒,伤者随时有刺破颈内动脉导致大出血可能,但若手术拔出,风险更大。吴教授提出:完善脑血管造影后,尽可能在神经内镜下进行异物取出手术。

手术方案最终明确。手术团队与麻醉、手术室护理及输血团队深入沟通,准备为刘先生放手一搏。

十小时接力手术 患者转危为安

手术当天,余果副教授先进行血管造影。重建的影像再次确认金属棒压迫颈内动脉。当BOT实验及加强实验证实“对侧血管代偿良好”时,整个团队都松了一口气:在万不得已的情况下,至少可以通过闭塞血管挽救患者生命。花玮教

授、吴雪海教授、朱侗明及张金森医生负责内镜下操作,朱巍教授全程指导。

内镜下逐步分离后,医生看到金属棒通过海绵窦的“安全三角”进入窦内,解释了为何患者尚未出现严重的症状。极其细致、缓慢拔除金属棒后,大量血液自破口内涌出,紧急压迫止血后进行血管造影,未见明确动脉破裂。治疗团队决定不再进行颈内动脉闭塞,尝试内镜下止血。为了更有效地止血,团队在内镜下逐步去除压迫物后,将常规的材料压扁揉搓成米粒大小的致密止血材料,替代填塞止血,最终成功止住破口的出血。手术结束后再次造影,未见动脉破裂及颈内动脉海绵窦瘘。再看时钟,已经十个小时过去了。

麻醉苏醒后,刘先生神志清楚,已经可以清晰地回答医生的问题,不仅成功地保住了性命,还成功地保住了神经功能。医疗团队随访造影后,排除了迟发性血管损伤的可能。

该伤者的救治,体现了华山医院对于高风险复杂颅内异物的救治能力及技术优势,更是医务人员“以患者为中心”的具体实践。文/朱侗明

全球报道不足40例,为9岁女孩点燃生命希望

晨晨是一名9岁女孩,因反复咳嗽、发热就诊,持续治疗一个月并无效果。经彩超检查,医生发现晨晨有“肝实质内混合回声,疑似肝脓肿”,腹部增强CT显示,晨晨“上腹部实质性占位8×6×5厘米,与肝脏、胰腺的分界不清。”这个结果犹如晴天霹雳,让晨晨的父母心急如焚。

今年3月,晨晨转入复旦大学附属儿科医院肿瘤外科治疗,PET-CT检查结果提示,晨晨“肝门区存在代谢活跃的占位,间质性肿瘤可能”。随后,肿瘤外科专家为晨晨施行腹腔镜下肿瘤活检术。术中发现,肿瘤来自于肝脏,约8×6×7厘米,上顶门静脉和肝动脉,下压下腔静脉,肿瘤周边血供丰富。活检术中冰冻提示小细胞恶性肿瘤。

晨晨的肿瘤不符合儿童典型肿瘤的表现,医生决定等正式病理报告出来,再决定下一步治疗方案。为减少等待时间、加快病情处理,针对晨晨的罕见肿瘤,儿科医院病理科快马加鞭,



查阅大量文献,最终确定晨晨所患肿瘤为PEComa(血管周上皮样细胞肿瘤)。

肿瘤外科治疗团队迎难而上,在多学科团队保障下,董浩然、李凯带领团队为晨晨施行手术。术中,医生仔细解剖了门静脉和肝动脉,保护了胆道,勇闯禁区。在第一肝门仅阻断15分钟的情况下,主刀团队顺利完成肝尾状叶肿瘤的切除,术中出血仅100毫升。

术后,晨晨转入重症监护病房进行监护,次日平安转回普通病房,她的体温和术前明显增高的炎症指标均逐渐恢复正常。术后7天,晨晨顺利出院。

5月的复查结果提示,晨晨的术区未见肿瘤复发,未见局部积液。自手术以后,晨晨再也没有发热,胃口睡眠均非常好,体重也有所增加。这一案例也为儿童肝脏PEComa等罕见病例的治疗提供了宝贵经验。文/李晨琰

结直肠肿瘤科普康复基地在沪成立

6月1日,在中国抗癌协会结直肠肿瘤整合康复专委会的指导支持下,“结直肠肿瘤科普

康复基地”成立并揭牌,该基地挂靠复旦大学附属肿瘤医院大肠外二科,旨在关注肠癌患者的

全程管理,倡导肠癌防治的“三早”理念,帮助肠癌患者更好回归社会。来源:附属肿瘤医院