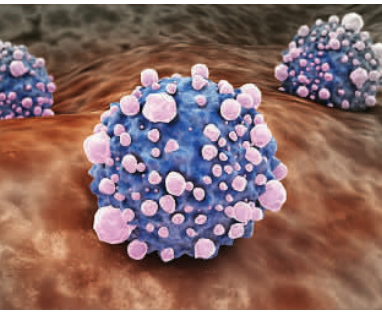


抗击难治性肿瘤的新武器——“篮子试验”



■秦保东 焦晓栋 臧远胜

快速进步的肿瘤治疗方法使得晚期肿瘤患者的生存期不断延长，但作为临床医生，在临床工作中常会遇见肿瘤患者“人还活着，药却没了”的尴尬局面，他们都是所谓的“难治性肿瘤”患者。这类患者主要包括两类，一类是常见的肺癌、胃癌、肠癌等经过标准多线治疗后肿瘤无法控制、病情继续发展的患者；另一类是少见的恶性肿瘤，因缺乏大规模的临床试验数据的支持，无标准治疗药物推荐的患者。临床上对难治性肿瘤患者的临床治疗策略选择常常举步维艰，如何为这类患者寻找到有效的治疗方案已成为当前肿瘤临床实践中的一个难点，而“篮子试验”有望成为突破难治性肿瘤治疗瓶颈的利器。

什么是“篮子试验”呢？简言之，就是将针对某个特定分子靶点的药物比喻为篮子，将带有这种相同靶点的不同肿瘤放进同一个篮子里进行临床试验。“篮子试验”是肿瘤治疗历史上的一个重大突破。既往所有肿瘤的治疗都是按照肿瘤的部位和形态特征来进行治疗。而“篮子试验”打破了肿瘤部位和形态特征的框架，只要携带特定的靶点，无论组织来源是哪里，都选择相同的针对特定靶点的药物进行治疗。

一个月前，美国食品药品监督管理局（FDA）批准帕姆单抗（一类肿瘤免疫治疗药物）用于治疗所有带有 MSI-H 或 dMMR 这一特定分子生物学标记物的所有实体瘤患者。这个消息一经公布，立刻刷爆了肿瘤专科医生的朋友圈。这个药物的批准正是基于一项包括 15 个瘤种共 149 例患者的“篮子试验 ”研究结果。以往 FDA 批准的药物仅仅是某一个抗肿瘤药物，用于治疗某一个或某一类肿瘤，而此次 FDA 批准的是帕姆单抗用于所有带有上述生物学标记的实体瘤患者，这是 FDA 批准的首个广谱抗肿瘤药物，也是当前获批的第一个不依据肿瘤类型或仅按照分子生物学标记物为指引的药物，其体现的正是 “篮子试验”中异病同治的精髓。

除此之外，其实取得成功的“篮子试验”还有很多。最具代表性的是针对 BRAFoma（指带有 BRAF V600E 突变的实体瘤）的“篮子试验”，研究者纳入了 122 例携带 BRAF 基因突变的结肠癌、非小细胞肺癌、胆管癌、甲状腺癌等，所有患者入组时均处于难治状态，给予针对 BRAF 基因突变的靶向药物威罗菲尼治疗，在 19 位多线治疗后失败的非小细胞肺癌患者中，42%患者肿瘤显著缩小，66%患者生存时间超过一年；同样在 14 例带有 BRAF 突变的少见肿瘤中，43%患者肿瘤经治疗后显著缩小，其中 1 例患者肿瘤完全消失。另一项著名的“篮子试验”是 MyPathway 研究，该研究在 129 例携带 Her2、BRAF、Hedgehog、EGFR 基因突变的 12 个瘤种的难治性肿瘤患者中给予 FDA 批准的相应靶向药物，研究结果显示一位患者获得肿瘤完全消失，28 位患者肿瘤缩小 30%以上，40 例病情稳定。这些临床研究均证实“篮子试验”的异病同治的精髓在难治性肿瘤治疗中具有无限的应用前景。

“篮子试验”的开展正是基于“不同瘤种在肿瘤发生、发展过程中存在很多相同的信号通路激活或及分子靶点突变”这一肿瘤生物学特征，为临床难治性肿瘤的治疗提供了新的方向。尤其对于某些少见恶性肿瘤，“篮子试验”更突显出其优势。笔者所在科室就曾接诊过一名在校医科大学生，身患罕见软组织肿瘤，常规诊疗措施束手无策时通过“篮子试验”的理念找到了肺癌的治疗靶点，大胆采用治疗肺癌的药物，服药后肿瘤明显缩小，进而通过手术完整切除，现已重返校园。

总之，“篮子试验”只是一个形象的比喻，在肿瘤精准治疗时代，“篮子试验”为这些难治性肿瘤患者提供了接受分子靶向治疗的机会。相信随着技术的进步和药物的发展，不断涌现的“篮子试验”的研究结果将改变难治性肿瘤的临床治疗策略。尽管难治性肿瘤会面临“山穷水尽疑无路”的窘境，但是“篮子试验”可能带来“柳暗花明又一村”的希望。

（作者均为上海长征医院肿瘤科医生，臧远胜为肿瘤科主任）



病毒性肝炎：距消除还有多远？

如果将时间回拨到 1925 年 7 月 28 日，在纽约的布鲁克林，一个律师家庭迎来一个男孩的诞生，为他取名 Baruch Samuel Blumberg（巴鲁克·塞缪尔·布隆伯格）。他在 38 岁那年发现了乙型肝炎病毒，而在 51 岁那年，他因这一发现获得了诺贝尔生理学或医学奖。

流行病学调查显示：全球高达 1/3 的人口曾感染过这一病毒，其中 3.5 亿人发展为慢性感染者。正是乙型肝炎病毒的发现拉开了病毒性肝炎病原学诊断、治疗和预防的序幕。为纪念布隆伯格在肝炎领域的杰出贡献，2010 年，世界卫生组织（WHO）决定从 2011 年开始将他的生日作为世界肝炎日。

■缪晓辉

导致肝脏发炎的病因很多，包括药物（化学物质）、酒精、自身免疫、肝脏内过度脂肪沉积和嗜肝病毒。其中，嗜肝病毒导致的肝炎最为多见，这就是常说的病毒性肝炎。

什么叫嗜肝病毒

在可以损害人类肝脏的病毒中，有五种病毒特别喜欢肝脏，一旦感染人体，就直奔肝脏而去，并在肝细胞里寄生、繁殖，进而诱发机体的免疫系统损害肝脏。病毒或被清除（急性肝炎），或绕过免疫系统而永久“定居”下来成为慢性肝炎。久而久之，还会导致肝硬化和/或肝癌，少数人还有可能出现重型肝炎，病死率很高。

甲、乙、丙、丁、戊型肝炎，这五种型别的病毒性肝炎已经为大家熟知，但这看似简单地按序号排列起来的五种肝炎，各自间的差异非常大。有些肝炎可以与它们保持距离或远离，有些却很难。

如何远离肝炎病毒

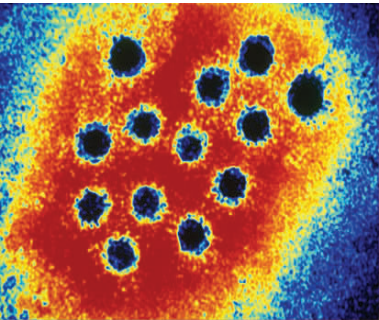
本文介绍的“远离”有两层含义，一是预防肝炎病毒感染，即采取各种措施不被肝炎病毒侵入体内，进而不患肝炎；二是应对已感染的病毒，即采取正确、积极而有效的抗病毒治疗措施，清除或抑制病毒，从而消除肝脏的炎症，肝炎也就远离了。五种肝炎病毒中，丁型肝炎病毒很古怪，它寄生在乙肝病毒的壳（表面抗原）内，实际上没有多大致病性，在此不重点介绍。

先说远离病毒感染。这个“远离”显然是指预防工作。说到预防就得说病毒的传播途径。患甲型和戊型肝炎是典型的“病从口入”，而乙型和丙型肝炎，一定是通过血液途径传播的。

大多数情况下，甲型肝炎病毒是通过病毒污染的食物进入人的胃肠道，然后进入血液，最终到达肝脏。主要预防措施有二。

一是注意个人卫生。不吃可能被病毒污染的食物，这是很有效和没有代价的防御方法。1988 年上海市甲型肝炎大流行，导致 33 万人同期患甲型肝炎，直接原因就是生食了被甲肝病毒污染的一种贝壳类动物——毛蚶。甲肝全年都会流行，每年开春之后，就有一个甲肝流行的高发时间段。就笔者的经验而言，凡患甲肝者，仔细询问病史，都会被告知在过去的一个月左右时间内吃过不干不净的东西。实际上，甲型肝炎并不是一个难以预防的疾病。管好嘴巴，“吃货们”管好自己的所谓爱好，不光顾无证饮食摊，患甲肝的风险可降低一半以上。

二是注射疫苗。2008 年，我国已经将甲肝疫苗列入扩大计划免疫的疫苗之一，也就是说，孩子出生之后将被“自动”注射甲肝疫苗。这种疫苗是由甲肝病毒的灭活或减毒体制备的，对人体很安全。减毒疫苗注射一针即可，灭活疫苗注射



第一针之后的半年还得注射一次。成人大多数被甲肝病毒感染过，检测一下血液中是否有甲肝病毒抗体，如果抗体是阳性的，就不必注射了。

戊型肝炎也属于急性肝炎，与甲型肝炎有些相似，但不完全相同，至少在传播途径上很相似。戊型肝炎病毒主要也是通过粪-口途径传播，人在吃了含有病毒的不洁食物后被感染，但更有可能是由于粪便污染水源之后导致大流行，这在欠发达国家或地区比较多见，在中国也长年有散发流行。值得注意的是，在发生洪灾之后，多会出现水系统破坏，地下水道的污水泛出，不仅几无净水可饮，还可能污染自来水系统，所以，预防重点就在饮水。眼下天气极度炎热，不久后就是台风季，洪涝灾害会接踵而至，大家在旅游，或特殊情况下遇到无净水可饮的时候，一定要倍加小心。非常遗憾，戊型肝炎疫苗的有效性还远不及甲型肝炎疫苗，现有的戊肝疫苗主要用于 16 岁以上人群，对于有高风险者，比如养殖业从业者、疫区旅行者、部队官兵等，建议注射疫苗，可起到一定保护作用。

免疫接种：阻断九成母婴垂直传播

乙型肝炎，一直是国人的一大心病，但是经过医学科学家的多年不懈努力，近年来乙型肝炎也已经成为可预防的疾病。需要再次明确的是，乙型肝炎病毒一定是通过血液途径传播的，注射、输血、拔牙和文身都可以传播乙肝病毒，而日常生活中接触和工作接触等，一定不是传染乙肝病毒的途径。

目前针对乙肝病毒感染的主动预防措施包括三个方面：一是新生儿的免疫接种，即儿童出生时就注射乙肝疫苗，然后在第一个月和第六个月各接种一次，这就是免疫接种的所谓 0、1、6 计划；对于患有乙肝的母亲，或乙肝表面抗原阳性的母亲，新生儿还应该在其出生后 12 小时内注射乙肝免疫球蛋白。新生儿接种对于阻断母婴垂直传播已经取得了惊人的效果，超过 90% 的母婴垂直传播可以被阻断。二是高危成人接种乙肝疫苗。所谓高危，就是指工作原因，比如医务人员，不良嗜好者，如同性恋、静脉吸毒者，不仅容易遇上乙肝病毒感染者的血液，更容易“体液-血液-血液”接触，故为高危，有必要接种乙肝疫苗。其他任何成人，只要体内乙肝病毒表面抗体是阴性的，那么愿意接种都是可以的，但并非必须，实际上，成年人后天患慢乙肝

的机会不大。三是慢性乙肝病毒感染者的积极抗病毒治疗，目的是减少乙肝病毒的存量。

善变的丙肝：药物治疗不再是奇迹

丙型肝炎，其传播途径也是“体液-血液-血液”途径，家庭成员之间的传播也很明显，包括母婴或父婴之间的传播。根据笔者经验，凡是最终确诊为丙型肝炎的患者，追问其病史，有超过三分之二者可以追溯到注射、输血、有创检查等情况。由于丙型肝炎病毒特别容易变异，无论科学家们如何努力，迄今没有制成可供预防丙型肝炎病毒传播的疫苗。不过，既然已知其传播途径，那么从血液的源头入手，丙肝也应视为可预防。当前，除了类似于乙肝的“高危人群”或“高危行为”易于患丙肝外，非法采血和献血仍然是重要的传播丙肝的方式。各级政府在这种非法行为方面已经卓有成效。好消息是：丙型肝炎是可以治愈的传染病，目前有多种药物可供选择，疗效不断刷新纪录，不断接近 100%，因此若干年后，丙肝病人的群体将大大下降，传染的可能性也就不断变小。

提醒大家注意的是，这里说的是“远离肝炎”，不要简单地理解为“远离肝炎病人”。如果是“远离肝炎病人”那可就是对一个群体的歧视了。急性病毒性肝炎病人，会得到医院的暂时隔离；慢性肝炎，不通过接触传播疾病。即使在急性期对他们的“离”，也只是一时性的。

甲肝急性期后：不再成为传染源

甲型肝炎是急性自限性肝炎，也就是说可以自愈，而且不会转化为慢性，所以，一旦过了急性期，甲肝病毒就不再成为传染源，病人的肝脏炎症也就不复存在，自然地也就“远离”了炎症。戊型肝炎也属于急性肝炎，但有极少数感染者有可能会转变为慢性，不过病情多不严重，炎症轻微，导致肝硬化者甚少。

慢性乙型肝炎患者，是一定要治疗的，而且一定要抗病毒治疗，否则肝脏的炎症就会持续存在，久而久之，炎症的不断积累，肝损害就逐渐加重，在 10 余年时间，发展为肝硬化和肝癌的概率就会分别超过 30%和 15%左右！这是一组不容乐观的数据，所以远离肝脏炎症何其重要！读者朋友一定有困惑：为何不把乙肝治好，而仅仅说“远离”？道理很简单，因为目前还达不到“治好”的水平，抗病毒药物可能有效地抑制病毒复制，说得通俗点，就是把病毒压趴下，只要病毒不复制了，肝脏的炎症就减轻甚至消失了，随后可能发生的肝硬化或肝癌等也就可以避免了，这即是“远离”炎症的好处。对此，我们应该欢欣鼓舞了，这看起来不过是一个小小的进步。

（作者为上海长征医院教授）

求医问药

你有医学健康疑问，我们邀请医学专家来解答。

chenq@whb.cn

问 高温天老年糖尿病人易发病？

答 陈蕊华

上海浦东新区人民医院内分泌科医生

高温天气，糖尿病老年人更容易发病的主要原因如下：

1、水分丢失增加

这里的丢失包括高糖引起的多尿、多汗、以及腹泻引起的失水。高糖引起多尿。天气炎热，皮肤出汗增多，许多老年人因为节俭，舍不得开空调、电扇，使得皮肤失水进一步加剧。进食不洁食物或受凉引起的腹泻也可导致肠道失水增多。

2、水分摄入减少

老年人对口渴的反应更不敏感，虽然已经缺水，但是仍未及时补充，就容易引起脱水。我们很多病人甚至在抢救醒来了，在医生三令五申下还是不愿喝水，一天只喝 500 毫升左右。

3、进食增多

现在正是西瓜、荔枝、水蜜桃等多种水果上市的季节，老人就如小孩一样管不住自己的嘴，会大量进食水果甜食。当然，“甜蜜的事业”带来的后果是血糖的异常波动。

4、自行停药或减药

夏天由于胃口减退，出汗多，会出现这样的现象——血糖低下来了。这时候很多人以为自己血糖很好不需要服



药了，或者畏惧低血糖就擅自停药（这里的药包括口服降糖药和胰岛素）。这时候就会导致体内血糖显著升高，引起高糖高渗。

5、感染

天热会引起感冒、发烧、胃肠炎、尿路感染等一系列疾病，有些长期卧床的老年人还容易发生肺炎，这时候一个感染就会诱发高渗综合征。高渗综合征的病死率较高，危害巨大，需要早期鉴别和就医。治疗上一般主要采取以下方式：口服及静脉大量补液，静滴胰岛素，补钾，抗感染，去除诱因和加强护理，预防并发症。

如何预防血糖异常波动？

做到以下八点，便可以有效预防。具体如下：

- 1、定期自我监测血糖，保持良好的血糖控制状态。
 - 2、老年人渴感中枢不敏感，要保证充足的水分摄入，鼓励主动饮水。每日进餐以外的饮水量需保证在 2000 毫升以上（如有水肿则在医生指导下饮水）。
 - 3、不随便停药减药，在医生指导下调整降糖药。
 - 4、糖尿病患者发生呕吐、腹泻、烧伤、严重感染等疾病时要保证供给足够的水分。
 - 5、尽量呆在环境温度 30℃以下的地方，以避免高温引起的脱水和中暑。
 - 6、定期观察老人皮肤黏膜情况，发现有干燥说明有脱水，需及时补水。
 - 7、每日进食水果不超过 200 克，牛奶不超过 250 毫升，不用饮料代替淡水。
 - 8、如果老人出现反应迟钝、口渴、精神萎靡、恶心、呕吐、乏力、头晕等症状，需及时就医。
- 糖尿病高渗综合征，这个老百姓不怎么了解的糖尿病并发症，一旦发生，危害巨大。需要我们早期加以预防。注意补水，及时就医，科学防治就能长保安康。

问 孩子门牙缝宽怎么办？

答 于方

上海市口腔医院儿童口腔科医师

上中切牙萌出的时间仅次于上颌第一恒磨牙，是前牙弓中首先替换的恒牙。上中切牙间隙发生的原因是复杂多样的，除生理性间隙外，异常的上中切牙间隙最多见于上中切牙区多生牙，其次是上唇系带附着异常。当孩子出现门

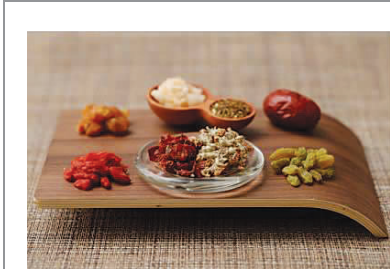
牙缝宽的情况，应及时带孩子到医院对症处理。此外，引起上中切牙间隙者多同时伴有其他错颌畸形，针对不同病因，选择治疗时机和方法，有利于发育中的牙弓得以排列整齐，同时也有利于儿童的颜面美观和心理健康。

食疗药膳

嗓音疾病的防与治

■郭裕

喉咙是司饮食、行呼吸、发声音的器官。而喉咙部的隐痛、干燥、声音嘶哑是嗓音疾病的主要症状。如果不及时治疗，不注意保养，持续一段时间以后，可由急性迁延为慢性，给人们的工作、学习、生活都带来很大的不便。



★八宝茶

【组成】橄榄 2 枚，枸杞 3 克，银耳 3 克，胖大海 2 枚，柿霜 2 克，乌梅 2 枚，绿茶 1 克，冰糖 10 克。
【制作方法】将以上食品放入大杯中，用沸水冲入，加盖泡五分钟以后，将茶水倒入小杯中饮用，不限次数。
【功用及适应症】养阴生津，利咽开音。对津液不足，不能上润咽喉所致的咽喉干燥、作痒、声音嘶哑等适宜。同时，用嗓较多的人如能经常饮用，有保健预防作用。



★菊花麦冬茶

【组成】杭菊花 2 克，麦门冬 3 克，绿茶 1 克，甘草 2 克。
【制作方法】将以上食物放入水中，用沸水冲入，加盖泡五分钟以后饮用。不限次数。
【功用及适应症】养阴清热，生津利咽。对上呼吸道感染迁延慢性咽喉炎出现的咽喉干燥，隐痛不适较为适宜。长期饮用，有保健预防作用。



★百合绿豆汤

【组成】百合 20 克，绿豆 20 克，冰糖适量。
【制作方法】以上食物加水同煮，汤沸后用文火煨半小时，候温饮汤食百合与绿豆，每日一次，连服数日。
【功用及适应症】清肺润肺，滋阴生津。对肺虚伤津出现的咽喉干燥疼痛较为适宜，更是盛夏酷暑不可多得的饮食佳品。

（作者为上海市中医医院耳鼻喉科主任医师）