

生命奥秘

LifeOmics

2018年6月刊 总第106期

血液



时间疗法

树蛙爬树的秘密

无奇不有
生命世界
解读生命
走进科学

目录 : CONTENTS

专 题 — 血液

前言	01
一、概述	02
二、输血困境	03
1. 输血：好坏存疑	03
2. 血液供应：暗藏杀机	06
3. 人造血：应对“血荒”的终极武器	12
三、未来展望	20
1. 诊断：血液检测前沿	20
2. 神经科学：血浆大有可为	26
3. 基因治疗：克服镰状细胞贫血症	30
4. 刑事学：藏在血液里的答案	36

下一期（2018年7月刊）预告：肌萎缩侧索硬化症

下一期《生命奥秘》将以《肌萎缩侧索硬化症》为专题。肌萎缩侧索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis, ALS）是一种毁灭性的疾病，人们至今对其病因知之甚少，无法找到有效的治疗方法。但是，尽管如此，研究人员的不断努力让该病患者逐渐看到了希望。本专题主要介绍了疾病遗传研究和流行病学研究揭开ALS的神秘面纱的过程、即将面世的新药和其它疗法，以及从可为疾病提供资金资助的ALS冰桶挑战活动中获得的经验和教训。

热点

时间疗法	43
------------	----

百态

树蛙爬树的秘密	49
信息素扰乱蜜蜂的认知	52



专题

血液

特约编辑：张洁，女，博士在读，
研究方向：神经生物学

前言

血液在人体中扮演着至关重要的角色，它是身体运输物质的载体。一旦血液系统发生故障，后果将非常严重，甚至致命。同时，输血也是常用的临床手段，全球每年的输血量达到1.08亿单位，挽救了数以百万计的生命。因此，血液是许多生物医学研究，例如血液相关疾病和人造血研究的中心。本专题将深入探讨输血安全、人造血，以及血液在多个领域的应用。

一、概述

或许对于生命而言，血液比身体其它任何部分都重要得多。血液将能量、营养物质和必需的生物分子运送到身体的各个部分。鉴于此，生活中我们常用带“血”的字眼来形容重要的东西：亲缘关系最近的家人，被称为血亲；努力付出的结晶，叫心血；惨痛代价，叫做血泪……

本专题旨在介绍与血液有关的突出问题。

生物医学工程师正在研究可以替代真实血液的人造血。有了这些人造血，就可去除输血环节，从而避免因血液被污染或输血而产生的不良反应。尽管目前研究人员已经取得了令人印象深刻的进展——特别是干细胞在这方面的

应用——但距离人造血大规模进入临床还需要数年，甚至数十年。

血液在疾病治疗方面的潜力不容小觑。作为镰状细胞病潜在疗法的基因编辑已展示出巨大的潜力。给患者输入特殊的血浆似乎也有助于缓解他们的阿尔茨海默氏病。

血液能告诉我们很多“故事”，复杂的血液检测有望提供更多的生物信息，例如是否有脑损伤、感染或（通过液体活检）癌症；血液也可以通过其它方式给我们提供启示——法医科学家正在完善血溅模式分析，以期为刑事案件件的侦查提供帮助。

二、输血困境

1. 输血：好坏存疑

数年来，医生通过输血的方式挽救了无数患者的生命。现在是时候重新思考输血的本质了。



二战期间，俄罗斯西部前线的野战医院进行输血的情形。

若要获得监管机构的批准，治疗方法就必须接受严格的实验室检测、动物研究和临床试验，以确定其安全性和有效性。

然而，作为一种有数百年历史，每天都被大规模应用于急诊和重症监护室的疗法——输

血——一直未经过验证。直到20年前，研究者才就该疗法展开大规模的研究。

19世纪初，医生通过输血拯救了一名分娩后大出血的妇女。这是首例记录在案的人——输血案例。自此，输血成了重症监护治疗的主

流疗法。

但输血在很多情况下并不是最佳的选择。首先，某些病患输血与否，并没有什么不同。而且，输入的血液本身——除了会产生感染或排斥风险——可能也会对身体的免疫和生理产生负面影响。澳大利亚墨尔本蒙纳士大学（Monash University）输血医学专家Erica Wood表示，人们长期以来一直在输血，但是事实上并没有证据指出正确的输血方式是怎样

的。

目前已有30多项涵盖一系列患者群体和医疗情景的临床试验。这些试验通过检测患者血液中血红蛋白的水平，评估最危急情况下的输血效果。结果显示，当患者的血红蛋白水平降至9-10克/分升，或7-8克/分升以下时，输血组和未输血组在多项指标，如死亡率、中风、败血症、肾衰竭、肺炎或伤口感染上并没有差异。

“重新思考输血的必要性”

1999年，研究人员对危重病人进行了输血实验，并开始反思输血阈值。当时人们担忧输血会传播疾病，而且成本也会日益增加。该项研究涉及加拿大838名重症监护病人，结果显示只有当患者的血红蛋白水平降至7克/分升，而不是20世纪40年代以来10克/分升的标准时，输血才不会增加不良预后的风险。

患者进入重症监护病房30天内，无论是在血红蛋白较高或较低时接受输血，对所有病因造成的死亡率都无甚影响。事实上，在更严格的阈值下接受输血的患者在住院期间死亡率反而更低，并且器官功能障碍水平略有改善。

新泽西州罗格斯大学罗伯特·伍德·约翰逊医学院（Robert Wood Johnson Medical School at Rutgers University）的内科医生Jeffrey Carson指出，1999年的加拿大临床试验标志着输血医学的转折。如果你不输血，就不会受输血副作用的影响了。如果输血并没有改善病情，那就没有必要浪费血液。

Wood表示，临床医生现在正在关注为什么有人，例如患有严重贫血症的急诊病人可能需要血液，以及如何直接解决这个问题。她还指出，很多人都可以接受静脉注射铁离子治疗，而不需要输血治疗。如果我们给患者输入其他人的红细胞，尽管可能暂时可以增加血红

蛋白，但这些红细胞并不会长时间存活——而且还没有解决根本问题，那就是缺铁。

重新评估输血这一举动也在慢慢改变外科手术。悉尼医学院（Sydney Medical School）的血液学家James Isbister指出，目前大多数输血的目的都是发挥预防作用。医生其实并不清楚输血解决的是什么问题。

为了不在手术后通过输血来预防贫血的发生，临床医生希望在下刀之前就能确定并解决患者的贫血问题，而且通过采取措施尽可能减少手术中失血。

Isbister认为，事实上大部分输血替代品都是良好的临床药物。输血不应该是一个默认的操作，医生需要找出真正的病因，并解决它。

输血的确能够拯救部分人的生命，这包括由于创伤或分娩而大量失血的人群；那些患上了影响红细胞的疾病，如镰状细胞性贫血或地中海贫血的人群；骨髓已被化疗破坏殆尽的人群。纽约州罗切斯特大学医学中心（University of Rochester Medical Center）病理学家Majed Refaai承认，很多时候我们确实需要通过血液来挽救生命。但Refaai反对单纯为提高患者的血红蛋白水平而进行输血。

“ 输血的阈值问题 ”

越来越多的研究者认同Refaai的看法。事实上，在世界范围内，包括美国、澳大利亚、英国和欧洲在内的大部分地区的输血指南对阈值的界定越来越严格了。但以严格的阈值和较低的红蛋白水平为标准，可能并不适合所有患者。Carson就指出，心脏病发作或正在接受心脏手术的患者就不适用于这一标准。他还表示，一项关于接受心脏手术的病人的试验表明，更严格的输血阈值实际上与死亡率轻微增加有关。考虑到心脏病发作是由为心脏肌肉提供血液和氧气的动脉发生梗阻而引起的，因此通过输血来增加血液供应将有助于减少心脏损伤。Carson指出，心脏中氧代谢的本质就是提取红细胞携带的大部分氧气——红细胞的氧气含量比身体其它器官都高得多。

Carson等人进行了一项试点研究，其中有110位患者因心脏病发作而接受治疗。当以10克/分升或更高水平的血红蛋白作为输血阈值时，治疗效果更好。他们现在正在开展包含

3500名受试者的后续研究。脑损伤的患者或许可以从输血治疗中受益，毕竟脑部对氧气和血供的减少非常敏感。

其中一类可能从较高的输血阈值中受益的疾病是血液癌症：白血病、骨髓瘤和淋巴瘤。蒙纳士大学（Monash University）血液学家Zoe McQuilten表示，这类需要定期输血的患者与其他经常作为输血试验受试者的急性病患者有很大差别。这些血液癌症患者不需要长期住院，生活相对正常——只需要定期输血。但是现在的指南却要求这类病人的输血阈值与重症监护病人的相同。即将到来的可行性研究将有望通过采取不同的方法来解决这个问题。McQuilten还提到，她们要求降低血液癌症患者接受输血的阈值门槛，提高这类需要长期输血的患者的生活质量，而不是探讨对于危重病人来说，限制性阈值是否与相对宽松的阈值一样安全。

“ 严防输血副作用 ”

还有一个长期存在的问题，即输血是否完全是良性的。除了潜在的感染问题和严重的免疫反应外，输血本身可能也会带来伤害。

Refaai认为，血液本质上是一种“液体”器官，输血相当于风险伴随的器官移植。越来越多的证据表明，在相同的情况下，面临相同风险、接受同一手术的患者不输血的治疗效果反而更好。例如，输血与患者感染风险的增加有关。对此，McQuilten表示，这可以通过铁假说来解释。铁假说认为，在输血后的头几个小时内，相比新鲜的血细胞，较老的红细胞更可能被分解，这可能会导致血红蛋白和铁从损

伤的细胞释放到细胞外空间，以至于反而促进了细菌的生长。

另一个问题是储存条件可能会对血液产生不利影响。含有红细胞的血液制品的保质期通常是42天。但是，莫奈什大学（Monash University）澳大利亚和新西兰重症监护研究中心（Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre）的资深护理医师和主任Jamie Cooper表示，红细胞在储存过程中可能会发生结构和生物化学上的变化，从而对受体带来不良影响。例如，储存后的红细胞不再是圆形、平滑和柔软的圆盘形状，较老的红细

胞变得更加硬，变成锯齿状。**Cooper**等人担心这些锯齿状的红细胞在微循环中循环不良。这对休克的重症患者来说是非常麻烦的事情，因为休克后人体的微循环会发生很多变化。

让事情变得更加复杂的是，相比于存放时间较短的血液，极度新鲜的血液也可能会增加患者外部感染的风险。**Cooper**指出，血液储存时间可能会有一个“甜蜜点”：血液经过该段时间的储存，可以最大化减少输血造成的外部感染。血液里的红细胞就像基安蒂酒一样，

需要酝酿一段时间，才能得到最好的风味。

几项大型研究给接受输血的患者随机分配了新鲜血液或存储相对较长的血液，但是研究结果并不一致。**Cooper**认为，血液存储时间对输血结果的影响可能非常微小，所以需要开展大规模的试验。这非常重要，因为安全的输血行为非常关键。鉴于输血的频率以及接受输血的病人的身体状况，我们要确保输血不存在不确定性。如果输血对你来说是不好的，甚至是一点点的不好，我们都应该更谨慎。

2. 血液供应：暗藏杀机



图为波多黎各一位抱着小头症患儿的母亲。小头症的诱因可能是母亲感染了寨卡病毒。

当血液供应可能带来感染时，公共卫生官员必须作出审慎的决定，以减少输血感染的风险。

2016年3月，波多黎各血站的工作人员在整理了手套、纱布、针头和收集袋后，开始拒绝人们来献血。尽管寨卡病毒（Zika virus）与巴西婴儿小头症发病率飙升之间的联系不是很明显，但公共卫生官员认为这种蚊媒病毒可以通过血液传播，并且要在血液中检测是否携带了这种病毒并非一件易事。

美国的献血中心要求近期去过寨卡病毒感染地区的捐献者待上一个月再来献血。但在蚊子已携带了病毒的波多黎各，血站无法分辨出谁感染了病毒，谁没有感染病毒——高达80%的寨卡病毒感染者不会发病。因此，负责确保美国血液供应安全的FDA建议，如波多黎各等寨卡病毒感染已成为常见问题的地区，血站应该停止收集血液。

例如在波多黎各最大的血库Banco de Sangre de Servicios Mutuos，尽管血液制品已经经历过其它致病物质的检测，并进行了加工和标记，但是工作人员仍不得不处理掉1500袋红细胞、血浆和其它血液制品。对此，血库首席运营官Jose Alsina表示，这是一个充满挑

战的时刻。他们想要弄清楚血库该如何运营。

尽管发达国家的血液供应非常充足，而且也非常安全，但情况并非总是如此。在20世纪60年代，因输血而感染乙肝病毒的风险约为30%。在20世纪70年代末和80年代初，美国约一半血友病患者感染了HIV。自此，血液制品都需要接受严格的筛选试验，以大大降低因输血而造成的感染风险。但在保持血供不受病原体威胁上，卫生部门的工作仍有待改进。

在寨卡病毒等威胁突然出现，然而没有相应筛选检测技术的情况下，公共卫生官员必须尽最大努力找到保护这些血供的方法。即使病原体并非骤然爆发，筛查试验也需要数年才能研发成功。在某些情况下，要检测出传染因子并非易事。尽管某些技术不仅可以检测出血液中的病原体，还能使这些病原体失活，但是目前这种系统仅被批准用于某些血液成分，如血小板和血浆。

这些限制意味着公共卫生官员必须做出艰难的选择。公众对血液供应风险的容忍度很低，而某些病原物的检测又非常困难。

“新出现的感染”

寨卡病毒危机显示了这种情况的复杂性。在波多黎各停止采集血液后不到一个月，FDA就宣布可以检测血样中的寨卡病毒RNA了。该测试允许Servicios Mutuos和受寨卡病毒影响的其它血库再次开始接受献血。

与此同时，美国未受影响地区的血库仍然拒绝接收近期曾前往寨卡病毒传播地区的捐助者的血液。2016年8月下旬，FDA发布了新的指导意见：献血中心需要检测每个血样中是

否含有寨卡病毒。根据北美最大的独立采血中心网络——美国血液中心（America's Blood Centers）的首席医疗官兼代理首席执行官Louis Katz的说法，美国血库在进行寨卡病毒筛选的第一年，测试了超过1000万单位的血液样本，费用大约为1.37亿美元。

这笔钱花得是否有价值是一个备受争论的问题。马里兰州银泉市生物制品评估与研究中心（FDA Center for Biologics Evaluation and

Research) 主任Peter Marks指出, 当时寨卡病毒在美国传播的程度存在很大的不确定性。更重要的是, 有证据表明, 病毒可以通过性传播, 并且可以在男性精液中保存数周。鉴于此, 在全美进行统一的寨卡病毒筛选测试是非常有必要的。

但是很多血站员工认为对每份血液样本进行筛查是反应过度了。在一份联合声明中, 美国血库协会(American Association of Blood Banks)、美国红十字会(American Red Cross)和美国血液中心(America's Blood Centers)共同表示此举“完全不合理”。华盛顿州西雅图西北部血库(Bloodworks Northwest)的首席执行官James AuBuchon指出, 在美国太平洋西北地区并没有发现传播寨卡病毒的蚊子, 因此寨卡病毒在那里传播的风险很小。我们并不能仅凭一个婴儿因寨卡病

毒得了小头症, 就浪费大量人力、物力, 甚至数百年来进行一个无意义的筛查。

而且, 事实上, 经由蚊子传播的大部分疾病, 通常并不会通过血液传染其他人。美国马里兰州盖瑟斯堡红十字会(American Red Cross)科学事务副总裁Susan Stramer表示, 虽然有数十万只蚊子携带病毒, 但只有少数因输血造成病毒感染的案例。对于寨卡病毒来说, 只有4位患者因接受输血而感染了这种病毒——而且他们都未表现出症状。Katz指出, 由于大家都很怕接受输血后会感染寨卡病毒, 生下来的宝宝会有小头症, 所以FDA才会要求对血液进行寨卡病毒测试。其实这是很不明智的。

Marks表示, FDA将在未来几个月重新审视这个问题。如果他们可以预知现在才获得的信息, 当时可能就会改变策略。



这几只来自克萨斯州达拉斯县的蚊子都携带了寨卡病毒。

“ 巴贝西虫

寨卡病毒并不是FDA唯一密切关注的、新出现的病原体。另一种对血液供应的威胁相对缓慢，并逐渐蔓延到美国东北部和中西部的病原体是巴贝西虫（*Babesia microti*）。巴贝西虫寄生在壁虱上，会感染红细胞，并导致疟疾样疾病——巴贝西虫病。有巴贝西虫病史的人不能献血。而且与寨卡病毒一样，许多感染者只会出现轻度症状或根本没有症状。鉴于血库不会经常筛查巴贝西虫，因此这种虫成为美国最常见的可通过输血传播的寄生虫。自1979年到2009年，美国有近200人因输血而感染了巴贝西虫，其中有至少27人死亡。Stramer指出，对于输血的安全性来说，巴贝西虫可能是人们最大的担忧之一。实际上，2009年，Stramer、Katz和输血传播疾病委员会的其他成员已将巴贝西虫确认为最危险的病原体。然而，由于血液筛查的利润率远远低于药物的利润率，所以目前只有少数公司在努力研发巴贝西虫的筛查方法。

马萨诸塞州Imugen生物技术公司对巴贝西虫的测试很感兴趣。2012年，Imugen与美国红十字会合作测试了两种检测方法——一种检测抗巴贝西虫的抗体，另一种直接检测寄生虫本身。两年里，美国红十字会从康涅狄格州、马萨诸塞州、明尼苏达州和威斯康星州的捐助者中抽取了将近9万个血液样本，并去除了巴贝西虫检测为阳性的所有血液制品。因为输入了未受筛查的血液，29人因此感染了巴贝斯虫病。而输入了经受筛查的血液的人群，

则没有一例发病。Stramer等人继续测试美国某些州收集的一些血液，并发现于2017年7月筛选的375,000个单位的血液都没有这种寄生虫。

去年，诊断公司Oxford Immunotec收购了Imugen和Immunetics——另一家开发巴贝西虫筛查测试的公司。2017年8月，美国红十字会开始使用西班牙制药公司Grifols开发的另一种检测方法来筛选巴贝西虫——这是临床试验的一部分，以测试该筛查的性能。位于瑞士巴塞尔的卫生保健公司Roche也正在开发巴贝西虫筛查技术。

但目前FDA尚未批准使用任何巴贝西虫筛选试验，也未发布任何筛选相关指南。鉴于此，红十字会不会对收集的每个单位的血液进行检测——即使在巴贝西虫感染盛行的州也是如此。进行巴贝西虫筛查意味着每单位血液成本需增加约20美元，这意味着成本增加了大概7%-10%。对此，Stramer指出，并非所有医院都愿意支付这笔费用。

2010年，FDA血液制品咨询委员会（Blood Products Advisory Committee）建议FDA在部分地区推行血液筛查。但是，当委员会在2015年再次会面时，他们建议在全美50个州都开展血液巴贝西虫筛查。Stramer预计，FDA只会要求某些地区进行筛查，但是制定这样的指南可能更加棘手。Katz提出，该如何确认某个地区的巴贝西虫感染率足够高，从而应该开展相应的筛查？

棘手的测试

其它可由输血传播的病原体，如朊病毒（prion）——一种被认为会诱发致命神经退行性疾病克雅氏病（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）的蛋白质更为罕见，并且检测难度更大。

朊病毒有两种形式，一种折叠正确，对人体无害；另一种折叠错误，可以充当感染因子，引起正常的朊病毒也发生错误折叠，形成连锁反应。异常朊病毒在大脑中聚集在一起，会引起强烈的神经损伤。典型的CJD可能是遗传的，也可能是自发发生的。但是，1996年，英国研究人员首次报道指出，一些人因为喝了携带朊病毒的牛奶（来自患了疯牛病的牛）而患了变异型CJD（variant CJD, vCJD）。

与典型的CJD不同，vCJD似乎可以通过输血传播。2003年12月，研究人员确定了第一例因输血而患上vCJD的病人。不久之后，又有两名受血者患上了这种疾病。两人接受的血液来自同一名捐献者。因此，有三名受血者患上了vCJD，第四名感染者死亡时淋巴组织被检测出含有异常的朊病毒。

研究人员多年来一直致力于研发vCJD的血液筛查测试。但是由于错误折叠的朊病毒的含量远低于正常的病毒蛋白，相关检测也非常复杂。伦敦大学学院（University College London）英国医学研究委员会朊病毒研究所（UK Medical Research Council Prion Unit）的研究人员于2011年开发了首个血液朊病毒检测技术。该检测以朊病毒与金属结合的亲和力为研究切入点，并正确鉴定了71%的感染样品。2016年，两个研究小组发表了更敏感的检测方法。由休斯敦德克萨斯大学健康科学中心（University of Texas Health Science Center）的神经学家Claudio Soto领导的一个研究小组设计了一种扩增错误折叠朊病毒的方法。该方法可模仿人体发生的连锁反应，能更

容易被检测出来。这种技术准确鉴别出了14例vCJD血液和153例正常血液。此外，一组来自法国和英国的研究人员使用了类似的方法，但他们的的方法更先进——在两名患者出现临床症状之前一年多便可发现vCJD。

对此，英国国家卫生局血液和移植局（UK National Health Service Blood and Transplant）的输血医学专家Patricia Hewitt表示，这些检测方法看起来非常有前途。然而，尚不清楚这些方法在一个健康的大型人群中表现如何，例如它是否能正确检出感染vCJD，但尚未出现疾病症状的个体。Hewitt还指出，法国和英国的研究均设法在两批样本中鉴别vCJD，但“数据太少”了——受vCJD感染的血液样本非常少，全世界只有不到250人得了vCJD，验证检测的难度很大。

Hewitt认为需要进行确认分析，因为所有的筛查都会有很多假阳性。AuBuchon则指出，当该方法试图检测诸如vCJD的疾病时，后续确认尤为重要，否则血库可能会通知健康个体，指出他们患上的可能是一种致命的、无药可治的，并且可能几年之内都不会表现出症状的神经退行性疾病，这种失误想想就可怕。

尽管开展筛查试验是可行的，但是目前人们还不清楚是否有科学依据或政治意愿来筛选vCJD。在20世纪90年代，所有曾接受输血的个体变异型朊病毒都有可能感染了变异型朊病毒，随后英国政府开始要求血库清除白血细胞——朊病毒的载体。自此，再没有任何与输血相关的vCJD病例的报道。

但是，Soto认为至少有些国家仍然希望进行这项检测。Soto成立了一家位于休斯敦，名为Amprion的公司，以实现其研究团队创建的筛选方法和技术的商业化。Soto表示法国政府对此非常感兴趣。

“ 历史清白 ”

使用一系列独立的检测方法来筛选捐献的血液中的病原体需要花费大量的人力和财力。现在可能已出现了一个更简单的方法，可以检测解决潜在的致病原了。至少有两家公司正在研究病原体减少系统（**pathogen-reduction systems**），该系统可以一次性消除大部分传染性病原体。理论上，这样的系统可以清除未知的以及已知的病原体。对此，**Marks**表示，奇妙之处在于，它能帮助患者免受未知病原体的影响。在像寨卡病毒或埃博拉病毒（**Ebola virus**）疫情爆发之类的情况下，这种方法的意义尤为重大。

2014年，**FDA**批准了一种用于清除血小板和血浆的病原体减少系统，该系统名为**INTERCEPT**。它由加州**Cerus of Concord**公司开发，依赖于一种能与**RNA**和**DNA**结合的、被称为**amotosalen**的分子。**Cerus**的首席医疗官**Richard Benjamin**指出，当暴露于紫外线，**amotosalen**就会在核酸链之间产生交联，有效地关闭细胞内的所有转录和翻译。鉴于血小板、血浆和红细胞没有**DNA**或**RNA**，所以**INTERCEPT**不会影响这些血液组分，但又能使病原体失活。不过，目前还没有证据显示**INTERCEPT**对朊病毒有效。

波多黎各的血库因为对寨卡病毒的担忧而停止采血，两周后，**Alsina**在**Servicios Mutuos**采用了**INTERCEPT**系统处理血液样本。尽管还需从其他州获取红细胞和血浆，但有了**INTERCEPT**，血库就可以重启血小板收集工作了。对此**Alsina**等人松了一口气，因为血小板的保质期只有5天，所以从其它地区调取非常困难。

位于科罗拉多州雷克伍德的医疗设备公司**Terumo BCT**已经开发出了一种名为**Mirasol**的病原体减少系统。该技术依靠维生素核黄素和紫外线来抑制病原体。**Terumo BCT**在欧洲销

售针对血小板、血浆和全血的**Mirasol**产品，并于2017年推出了首个美国临床试验系统。同时，**Cerus**也将**INTERCEPT**应用于红血球。5月，**Terumo BCT**公司与**Servicios Mutuos**合作，在波多黎各启动该系统的第三阶段临床试验。

病原体减少系统不仅可以降低部分筛查成本，还可以解决感染问题。在收集过程中，一些血小板会被细菌污染，而接受含有细菌的血小板的患者可能会发生严重感染。为了降低这种风险，美国大多数采血中心都会对每批血小板开展抽样检查。然而，有些细菌能避开检测，并且接受血小板输血的患者中，每100,000人就有1人患上了败血症。

INTERCEPT和**Mirasol**均已在欧洲获得批准，但其用途因国而异。**Katz**指出，美国采集的血小板中只有大约一半可以通过目前的平台进行进一步处理。例如，血小板的浓度不能太低，否则系统将无法工作。另外，若需对每单位血小板进行病原体减少处理，那么相应的成本将增加10%-20%。医院并不乐于支付这笔钱。根据**Cerus**的说法，目前只有约60家医院正在输注经过病原体减少处理的血小板。

FDA正在研究如何减少细菌感染风险。2016年，该机构发布了指导草案，其中概述了两种可能的策略：用病原体减少技术治疗血小板，或在医院进行快速检测，以期在血小板输注前检测细菌。**Katz**表示，我们要为输血安全采取措施这一点是毫无争议的，问题在于干预的范围。**Katz**提出了第三种策略。英国的采血中心通过推迟血小板的取样检查来降低感染率。通常血小板在收集后24小时采血中心才会采集样本以进行相应的检测，但英国的采血中心会等待36-48小时再取样，此时细菌更可能被检测到。他们允许医院将血小板的保质期延长至7天，而不是传统的5天。该策略将输血相

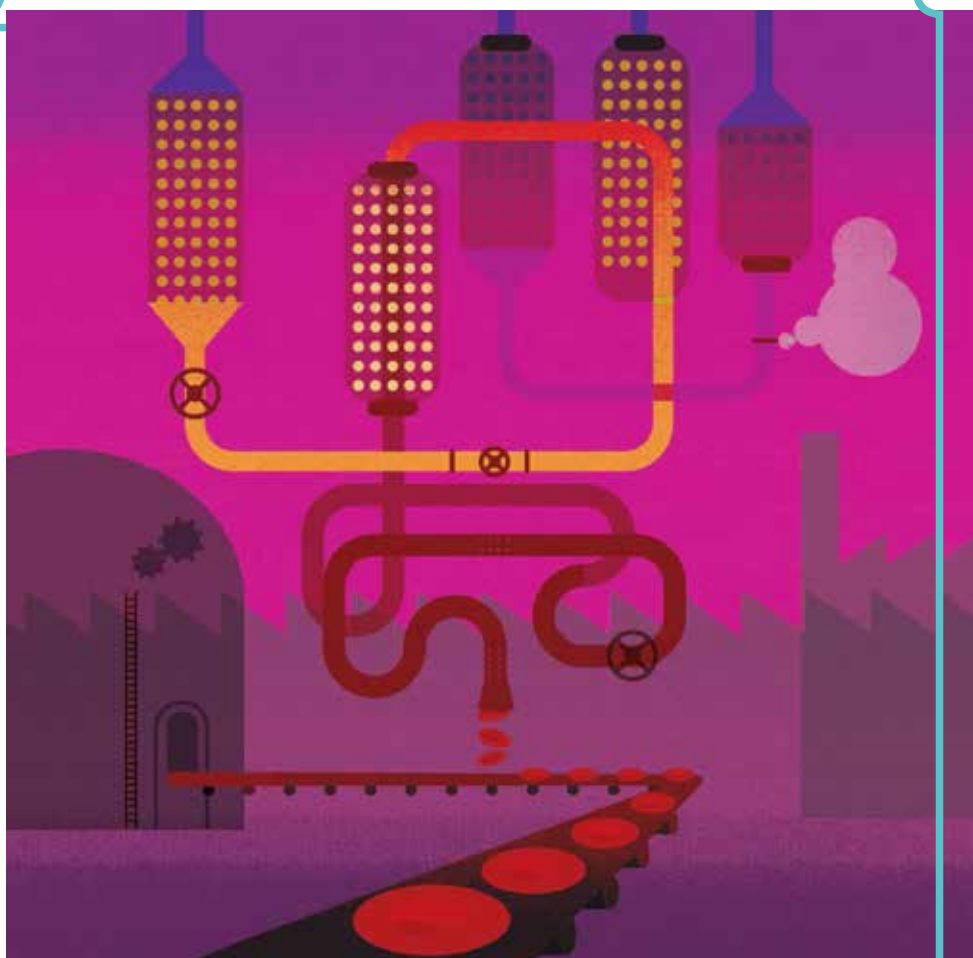
关的细菌传播数量减少了90%。

FDA尚未发布最终指导意见，Katz也不确定FDA最后会做出怎样的决定，但他认为应该让更多的人参与这样的决定。他表示，他们在

输血医学方面做了所做的事情性价比并不高。

对于Katz来说，一切都可归结为一个问题：多安全才是足够安全？这是一个应该由社会，而不仅仅是监管机构和献血中心来回答的问题。

3.人造血：应对“血荒”的终极武器



干细胞和人造血液替代物都可以缓解人们对献血的依赖。

每一年，全球约13,000个血站合计采集超过1.1亿个单位的血液。虽然这些血液足以填满20个奥林匹克规格的游泳池，但仍然远远不能满足对全血或成分血的医疗需求。为了填补这一空白，一群积极进取的干细胞生物学家和生物工程师希望能够在实验室内研发安全、可靠和无限量的血液替代品。

据马萨诸塞州马尔堡Astellas Pharma公司的干细胞治疗先驱、再生医学负责人Robert Lanza介绍，目前这些技术还不够成熟，不足以和真实的血液媲美。他打趣道，血站工作人员暂时还是不会失业的。但在不久的将来，在输注真实血液难以实现的情况下，如战争时期，或给有特定宗教信仰的人输血时，人造血液制品或许可以被批准使用。依靠重编程干细胞制造的血液成分也可能有助于减轻输血中心的供血压力，也可避免因献血而造成的感染。此外，需要骨髓移植的患者可能不再需要寻找合适的供体，直接接受人造血液制品移植就可以了。

加州大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles）戴卫·格芬医学院（David Geffen School of Medicine）的麻醉学家Jonathan Jahr指出，随着人口老龄化造成的供血减少和需求增加，全球将会出现巨大的血液危机。很多人造血液产品可以在血液缺乏或者输血难以实现的情况下，填补关键缺口。

血小板可能是第一种由成体细胞重编程产生的干细胞——诱导多潜能干（induced pluripotent stem, iPS）细胞——生产的、已进入广泛临床试验的血液制品。部分原因在于，人造血小板可以满足巨大的医疗需求，例如可应用于器官移植、癌症治疗或防止出血。

血小板供不应求的一个原因是它们非常难以储存。血小板必须在室温储存以保持其形状

和功能，这意味着它们只有5天的保质期。鉴于此，血库不得不忍痛丢弃过期的血小板。如果出现意外的需求高峰，如大规模伤亡灾难或公共卫生紧急情况，或公众献血意愿下降，那么医院可能会出现血小板急缺的状况。

值得一提的是，在其它环境中使用iPS细胞还需要考虑安全问题。监管机构之所以一直不愿批准iPS细胞衍生物的临床试验，主要是因为担心重编程过程会使细胞具有致癌性。但宾夕法尼亚州费城儿童医院（Children's Hospital of Philadelphia）的血液学家Mortimer Poncz表示，使用来自iPS细胞的血小板就不必担忧这个问题。正如他所说，因为血小板不含细胞核，所以它们不包含突变和肿瘤形成所需的DNA。如果任何含有核的细胞碰巧污染了血小板生产线，那么生产商就可以选择一种不影响血小板功能的解决方案——使用X射线照射产品。辐射可以杀死含有细胞核的细胞，但不会影响血小板。

由于血小板不具有致癌性，所以目前已有多家公司，包括日本京都的Megakaryon公司和法国巴黎的PlatOD公司开始经营使用iPS细胞技术制造替代血小板的业务。Lanza指出，血小板是首个理想的、可对人体进行临床试验的iPS疗法。

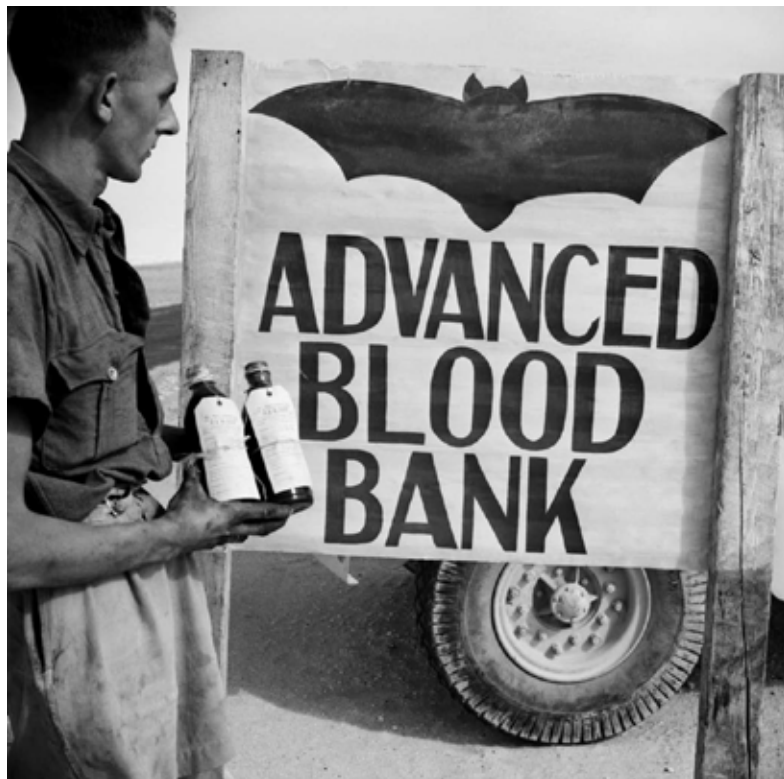
但是通过iPS生产血小板并非一件易事。科学家需要将iPS细胞转变成巨核细胞（megakaryocyte，血小板的“母细胞”，通常存在于骨髓中），然后“哄骗”这些巨核细胞分化形成前血小板细胞（proplatelet）。前血小板细胞的边缘会形成泪珠状突起，这些突起最后会脱落，形成血小板。

大约10年前，日本Megakaryon公司的干细胞科学家Hiromitsu Nakauchi和Koji Eto带领的团队首次成功地从人类多潜能干细胞诱导得到功能性血小板。实践证明，分化出巨核细胞

相对简单，但一个这样的巨核细胞通常只能产生两到三个血小板，而一个天然的巨核细胞却能产生数千个血小板。

虽然研究人员不断改善方案，但大规模生产血小板还是困难重重。马萨诸塞州波士顿Platelet Biogenesis公司的联合创始人

Jonathan Thon表示，这个领域的一大瓶颈是，我们无法让巨核细胞产生足够多的血小板，进而出售血小板。” Platelet Biogenesis公司计划对来自iPS细胞的血小板进行临床测试。



二战期间，英国在埃及设立的一个血库。

“合成血小板”

也许更简单的替代方案是直接合成血小板。北卡罗来纳州立大学（North Carolina State University）的生物工程师Ashley Brown用一种包含血纤维蛋白（参与血液凝固的主要蛋白质之一）的水凝胶制造了一个血小板类似

物。在创伤性损伤的大鼠模型中，这些血小板类似物的止血速度比真实血小板快100多倍。然而，Brown提醒，她还没有在任何大于大鼠的动物身上测试过这些合成血小板的凝血能力。一旦在猪之类的大型动物上试验，情况就

可能会非常不同，可能会出现一些常意想不到的结果。

马里兰大学（University of Maryland）的聚合物工程师Erin Lavik在大鼠和猪身上测试凝血性纳米粒子时，也碰到了这个难题。该实验在大鼠身上大获成功，但在尚未发表的实验中，人造血小板在猪身上引发了迅速的免疫反应，造成血管扩大，最后导致出血增加，而非伤口愈合。

虽然波士顿布莱根妇女医院（Brigham and Women's Hospital）的血小板生物学家Joseph Italiano肯定了研究人员在开发这些血小板类似物上付出的努力，但他认为，即使这些血小板模拟物被证明是安全的，也不一定能拥有真实血小板的全部功能。在过去十年中，科学家已经逐渐意识到，血小板的作用远远不止防止失血，它们还参与了组织再生、血管重塑和免疫应答等过程。与Thon共同创立Platelet Biogenesis的Italiano指出，事实上，血小板参与的生理过程可能多于它们不参与的过程，而且因为人们还没有完全理解血小板的多种功能，因此模拟它们并非易事。

在加拿大不列颠哥伦比亚大学（University of British Columbia）获得博士学位后，Thon于2008年加入Italiano的实验室。在那里，他的研究方向是延长血小板的保质期。但他对现有的以供血为基础的血小板储存系统已经失去了信心，相反他决定致力于在实验室中培养血小板。Thon专注于开发一种微流体装置。相比培养皿中的巨核细胞，该微流体装置中的每个巨核细胞都能产生更多的血小板。

正如Thon在2014年所报道的，他放置于芯片上的生物反应器由硅树脂模制备的微小通道组成，这些通道可模拟骨髓受到的一些剪切应力及其一些生理特征。在该反应器中，每个iPS细胞衍生的巨核细胞可产生约30个血小板，产量比Megakaryon公司或PlatOD公司高3-8倍。Thon在2017年8月离开布莱根妇女医院，随后加入Platelet BioGenesis团队进行全职研究。

Thon和同事专注于从两个方面改善血小板系统。一是生物反应器本身的改进。据该公司的血小板生物学家Lea Beaulieu称，该反应器经历了四次重大升级。现在，他们正在尝试创建一个可以重复使用的模块。Beaulieu提出的最新迭代方法可以精确绘制硅板上的精细通道。二是在该生物反应器中根据需要培养不同的细胞——这需要选择一种非常活跃的起始细胞系。Platelet Biogenesis的干细胞生物学家Brad Dykstra花了9个月来评估三种临床级别的iPS细胞系在实验室中制备血小板的潜力。他认为每个细胞系都有自己的个性。当时Dykstra通过在显微镜下移动组织培养板，来观察成长阶段的细胞团块。这些细胞团的形状大致类似于澳大利亚的地图。这种细胞系在制造巨核细胞方面最为有效，而来自另一细胞系的巨核细胞则能产生更多的前血小板细胞。第三种细胞系则表现不佳。

当决定使用哪种iPS细胞系和生物反应器时，Thon必须在巨核细胞质量和数量之间进行选择。他希望在2018年初在动物身上进行测试，而临床试验将在几年后进行。Thon表示，到现在为止，他们总算赶上了进度。

“ 红细胞

继实验室制备出血小板之后，红细胞可能是下一个目标。科学家的目标是由通用供体产生这些携氧细胞，从而让输血时不再需要配型。人造红细胞可以消除血源性感染（当病原体出现，而缺乏相应的检测情况下，这是个大问题）的风险。

然而，即使研究人员能成功地诱导分化出成熟的红细胞，大部分的培养方案仍然需要进一步改善——生产商用的红细胞所需规模要足够大，且成本要足够低。正如英国爱丁堡苏格兰国家输血服务中心（**Scottish National Blood Transfusion Service**）医疗主任**Marc Turner**所指出的那样，目前人们还无法低成本地扩大红细胞的生产规模。**Turner**是**Novosang**联盟的负责人，该联盟的宗旨是利用iPS大规模生产红细胞。**Turner**表示，目前他们还不具备这个能力。事实上，距离这个目标还十分遥远。

在一袋捐献的血液中，红细胞的数量远远超过了血小板的数量，这意味着任何替代品都必须廉价且高效。捐赠的红细胞可以在冰箱中储存长达6周（甚至可通过冷冻来储存更长的时间），这使得血库和医院都能够灵活地管理红细胞库存。

约翰霍普金斯大学医学院（**Johns Hopkins University School of Medicine**）的干细胞生物学家**Linzhao Cheng**表示，虽然捐献而来的红细胞廉价且丰富，但他的目标在于红细胞的其它医疗应用。**Cheng**的一个项目是与埃默里大学医院血库（**Emory University Hospital Blood Bank**）的医疗主任**John Roback**合作，采用镰状细胞贫血症患者的干细胞培育个性化的红细胞。

研究人员之所以关注这类血液疾病，是因为这类患者对供体血液制品的免疫反应率很

高。在所有接受输血的人群中，估计有2%-5%的个体会对红细胞表面不匹配的蛋白产生抗体。对于镰状细胞病患者来说，患者群体以非洲裔为主，但治疗用的血液制品往往来自于白人，因此不必要的免疫反应更为常见，几乎每三分之一的接受输血的患者就会发生这种情况。

很多镰状细胞贫血症的患者需要定期输血，以改善其血液的携氧能力，但人们只能找到几个相容的供体。对此，**Roback**表示，对于这样的患者，即使价格昂贵，个性化的、相容性好的红细胞来源也可能具有成本效益。来自iPS细胞的红细胞可以显著提高治疗贫血的能力。

一种更便宜的替代品是携氧的血液替代品。尽管对于患有镰状细胞病的患者来说，基于细胞的产品会更有效，但在某些情况下，缺乏活细胞的人造血可能更受医生青睐。例如，在战场上，超过90%的可能存活，但最后死亡的情况是由于不受控制的失血造成的，血液替代物可以暂时向身体组织输送氧气，并有助于恢复休克中的伤亡，这可挽救很多人的生命。重要的是，这种产品可以长期保持稳定，且不需冷藏。

华盛顿大学医学院（**Washington University School of Medicine**）正在开发人造红细胞的小儿重症医生**Allan Doctor**指出，我们真正需要的，是可以在环境温度下冷冻干燥且可储存的产品。偏远地区的垂危病人，宗教上反对输血的人或城市中的救护车需要的也是这样的产品——起码在患者到达医院前确实如此。**Doctor**解释，医生只需将其与水混合，摇匀并注射即可。此外，这些产品还可以在游船、火星和潜艇等任何地方使用。

“ 多种方案 ”

Doctor创立了一家名为KaloCyte的公司来开发可冷冻干燥的血液替代品。这种名为ErythroMer的血液替代品具有一个聚合物外壳，里面包裹着大量的血红蛋白——血液中的氧结合蛋白，和一种促进氧气释放的小分子。重要的是，ErythroMer的外壳允许氧气通过，同时减缓一氧化氮的扩散。一氧化氮是一种可被血红蛋白吸收的信号分子，它会引起血管收紧和痉挛——一些未包封的血红蛋白类氧载体（haemoglobin-based oxygen carrier, HBOC）存在这个问题，以致在临床试验中失败（文末背景知识1）。

在2017年8月召开的组织输氧国际协会（International Society on Oxygen Transport to Tissue）年会上，Docotr和伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校（University of Illinois at Urbana-Champaign）的合成化学家、ErythroMer的共同发明人Dipanjan Pan报告称，在出血性休克的大鼠模型中，ErythroMer能快速稳定血氧水平，并清除血液中的一氧化氮，不过速度慢于正常的红血球。对此，Doctor指出，他们非常乐观地认为这是一个突破。理论上说，血液替代领域的最大突破——可能会导致终结献血——将是采用患者自身组织诱导造血干细胞。这种突破虽具有个性化，但原始的血细胞可以产生血液的所有成分，包括红细胞、血小板，以及白细胞。如果可以通过患者的皮肤或其它健康组织来生产造血干细

胞，那么很多需要骨髓移植的患者将不再需要寻找供体。

今年，美国的两个研究小组的成果大大推动了实验室生产造血细胞的进程。由波士顿儿童医院干细胞生物学家George Daley领导的研究小组开发了一种将人类iPS细胞转化为具有血液干细胞所有特征的细胞的方法。然而，这些细胞的基因表达谱与真正的血液干细胞并不完全一致，实验室生长的细胞的造血能力也不如脊髓或脐带中的造血干细胞。Daley认为，这些是“疲倦”的造血干细胞。

纽约市威尔康奈尔医学中心（Weill Cornell Medicine）干细胞科学家Shahin Rafii等人通过从小鼠中分离出的细胞，成功地诱导出了造血干细胞。华盛顿州西雅图Fred Hutchinson癌症研究中心（Cancer Research Center）的细胞治疗研究员Hans-Peter Kiem与Rafii团队合作，现在正在使用相同的方法来测试使用新生猕猴的脂肪细胞能否制备造血干细胞。据Rafii实验室的研究员Raphael Lis表示，他们成功地在培养皿中制作了少量的猕猴造血干细胞。现在，他们正努力扩大规模。

今年晚些时候，Rafii等人计划在去除这只猴子的骨髓后，重新将约50万个实验室生长的造血干细胞移植到其体内。如果这些细胞能够存活，自我更新，并产生健康的免疫细胞和血液中的所有其它成分，同时没有不必要的副作用，那么下一步便可以开展人体试验了。

背景知识1:

血液替代品最根本的问题



HbO₂ Therapeutics公司生产Hemopure（一种携氧药）的场景。

携氧血液替代物的临床研发历史非常坎坷。第一批进入后期临床试验的氧气转运体HemAssist被发现可以增加严重或病危患者的死亡率。而另一项实验性治疗PolyHeme被用于无意识的患者时，引发了一场道德风暴。

但是，对血红蛋白类携氧载体（haemoglobin-based oxygen carriers, HBOC）研究最大的打击来自2008年的一项荟萃分析。该报告指出，血液替代物显著增加了死亡和心脏病发作的风险。这一发现给所有携氧血液替代物蒙上了阴影。加州大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles）的麻醉师Jonathan Jahr表示，这个发现把整个行业的进展拖慢了10年。而马里兰大学医学院（University of Maryland School of Medicine）的麻醉学家兼生理学家Colin Mackenzie则表示，该项荟萃分析存在严重缺陷。

发表该报告的杂志编辑收到了大量来信，它们的内容都是抨击该荟萃分析的作者不合理地将来自五种不同的HBOC的随机试验汇集在一起，而未考虑每个HBOC具有的不同特性，并针对不同的研究人群，采用不同对照组进行测试这一事实。据新闻报道，美国海军的一份内部报告批评了FDA拒绝同意进一步测试一个主要的HBOC。值得注意的是，Jahr和Mackenzie发现，通过简单地将HemAssist（该分析中涉及的一种HBOC）从该荟萃分析中删除，该分析的结论就完全不同了。也就是说，并非所有HBOC都是危险药物，只有一种早就被放弃的产品比较危险。

但该报告已产生了负面影响。2009年，开发PolyHeme产品的位于美国埃文斯顿的Northfield实验室（Northfield Laboratories）申请破产。当时另一位主要的HBOC开发商——马萨诸塞州剑桥的Biopure公司也是如此。一位俄罗斯企业家以400万美元抢购了Biopure的资产，成立了OPK Biotech公司。然而，不到5年，该公司也面临财务困境，后被出售，最终成为总部位于宾夕法尼亚州苏代顿的HbO₂ Therapeutics

公司。

HbO₂首席执行官兼联合创始人Jerry Kowalski表示，HbO₂正在全力向世界各地的诊所分发其HBOC产品。该产品名为Hemopure，是一种牛血红蛋白制剂，已被批准在南非使用。目前已有2000多人使用过该产品。在美国和欧洲，该产品的动物版本被批准用于治疗狗畜。Kowalski希望于2018年在美国启动一项3期临床试验，以测试Hemopure在治疗不愿或不能接受输血的贫血患者（例如耶和华见证会成员或对输血产生免疫反应的镰刀贫血病患者）上的潜力。基于人类、牛或甚至沙蠅（*Arenicola marina*）血红蛋白的HBOC也可能很快问世。

FDA的血液替代品专家Abdu Alayash表示，鉴于他们对HBOC复杂的化学原理理解越来越深，因此可以基于这些理解来尝试降低HBOC的毒性。尽管人们对该技术的商业兴趣已逐渐减弱，但少数公司仍然坚持开发红细胞替代品。对此，新泽西州South Plainfield的Prolong制药公司的首席执行官兼首席科学家Abraham Abuchowski认为，这是一个巨大的商机。该公司正在开展一种名为Sanguinate的氧气转移剂的临床2期试验。Abuchowski指出，有很多临床情况需要这样的产品。

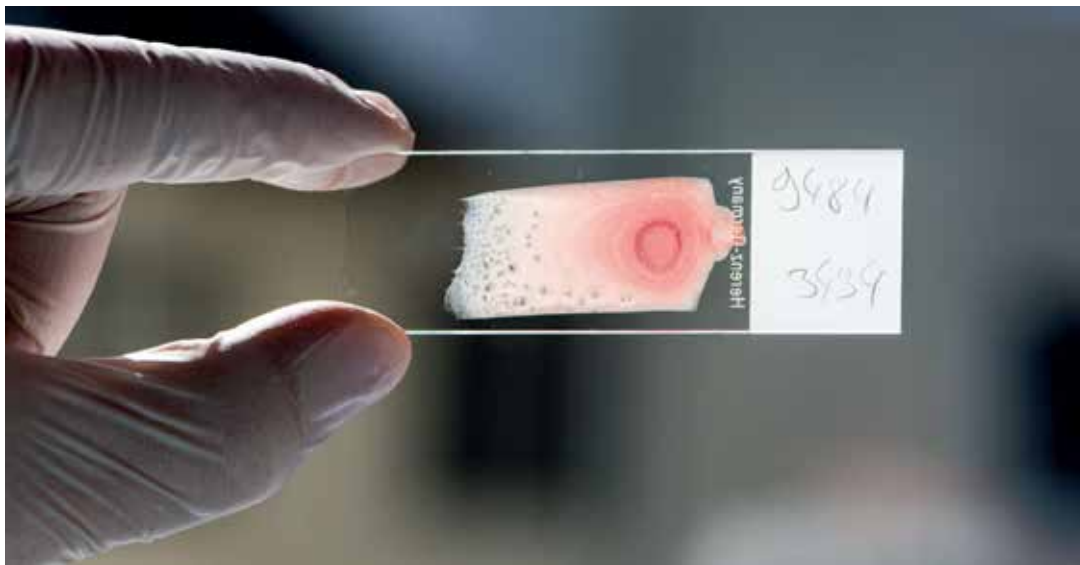
资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



三、未来展望

1. 诊断：血液检测前沿



目前血液测试涵盖的范围不断扩大，远远超出了传统基于血液的诊断范围。

得益于技术的不断进步，我们今后有望通过血液检测来诊断脑损伤、感染和癌症。

未来可能会出现这样一种画面，体育明星头部受击后无需立刻离开赛场，只需进行简单的血液测试便可揭示其脑部损伤的严重程度，并告知他的教练，这名选手是否可以继续比赛。随着血液检测技术的进步，这将有望成为现实。事实上，血液检查的益处可能远远不止于运动领域，它还有可能为普通大众提供健康状况的早期评估。

通过采几滴血，我们不仅可以诊断脑部损伤，还可以诊断精神疾病、癌症（参见文末“更多阅读1：无创检测癌症”）和隐蔽的感染。鉴于血液丰富且易于提取，所以血液检查可能会取代或优于很多侵入性的、昂贵的或有风险的检测。在某些情况下，血液诊断技术可能会比目前的诊断方法早几十年就能获得诊断（如精神疾病和癌症的诊断）结果，从而减少

患者的焦虑时间。

美国国家癌症研究所（US National Cancer Institute）的血液学家和淋巴瘤专家 Mark Roschewski 指出，尽管几十年前他们就知道血液中有许多信息可以帮助临床医生做出决定，但问题在于获取这些信息的难度非常大，而且若要以一种准确的、可重复的和及时的方式来提取信息，那么难度就更无法估量了。

随着我们对疾病发展的理解不断加深，新的血液测试的研发速度也越来越快。技术进步使研究人员能够同时扫描血液样本中的许多生物学指标或生物标记物，同时也为新疗法的研究提供了助力。毕竟新的生物标志物意味着新

的治疗靶标，从而吸引更多的制药公司进入快速增长的靶向治疗市场。

然而，随着血液检测变得更加准确和全面，人们越来越担忧健康数据的大规模激增现象。达特茅斯健康政策和临床实践研究所（Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice）的学术医师、《少用药，更健康》（*Less Medicine, More Health*）一书的作者 H. Gilbert Welch 指出，预测健康人群未来疾病发生的检测真是太多了。这是信息时代，我们总认为更多的数据会提供更明确的答案，但将数据与有用的知识区分开来真的非常重要。

探索大脑

随着我们对免疫系统对各种刺激源发生响应，并释放因子到血液中这一现象理解的加深，以及检测这些因子的能力的加强，血液检测开始具有检测大脑损伤的能力。

加州斯坦福大学（Stanford University）计算免疫学家 Purvesh Khatri 指出，他们开始意识到，免疫系统比他们以前想象的还要灵敏和敏感，这就是为什么血液正在成为疾病诊断的窗口。美国国立卫生研究院（US National Institutes of Health）神经科学家 Jessica Gill 表示，不仅免疫分子可以指示疾病，受伤的神经系统所释放的蛋白质也可以成为脑科学的检测窗口。目前，Gill 正在开发诊断创伤性脑损伤的血液测试方法。她的研究始于一种常见的困境：大约三分之一的美国军事人员在参加战斗时至少会受到一次此类伤害，但医生却无法区分由脑损伤引起的精神症状和由焦虑症/创伤后应激障碍引起的精神症状。磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）可以诊断脑损伤，但这种诊断只有在脑部极度损伤

时才能获得正确的结论。正如 Gill 所说，即便你进行了 MRI 扫描，但如果你有 5 名放射科医师，那么你将永远不会得到统一的意见，除非损伤很严重。大多数创伤性脑损伤或脑震荡都非常轻微，很难用现有的神经影像学方法来检出。

在寻找更好的诊断生物标志物时，Gill 注意到了一种名为 tau 的蛋白质，它在脑损伤后以极低的水平在血液中积累。为了确定 tau 是否也能表明轻度或老年脑损伤，Gill 转而采用了一种使用附着于抗体的弱磁珠与蛋白质结合的方法。据称，随附的自动分析系统——由马萨诸塞州的卫生保健公司 Quanterix 开发的 Simoa 系统——比以前的基于抗体的检测方法敏感 1000 倍，并且能够检测浓度低至 0.02 皮克/毫升的 tau 蛋白。Gill 指出，当他们检测 tau 蛋白时，就像在奥运会规格大小的游泳池里寻找沙粒，但这些沙粒意义重大。5 年前他们还无法做到这一点。

2015 年，Gill 夫妇带领的团队使用 Simoa

系统对多名有多次创伤性脑损伤和震荡后并发症的军人进行检测，结果发现他们大脑中tau蛋白的浓度增加了。她指出，与其它研究一起，这些结果表明，反复损伤后大脑的退行性病变将持续数年。因此，tau或其它生物标志物的血液测试可以最终确定患者是否需要接受后续检测和护理。如果tau聚集导致创伤性脑损伤后出现慢性症状，那么这种研究可能会推动以tau为靶标的干预措施的研发。

阿尔茨海默氏病的早期诊断是血液检测的另一个重要目标。大脑的正电子发射断层扫描显示，β淀粉样蛋白可能在疾病症状出现之前就已积累了20多年。目前研究人员正在寻找符合相同模式的生物标志物，而相关研究还会将脑损伤和2型糖尿病与阿尔茨海默氏病风

险的增加联系起来，从而为寻找生物标志物提供线索。

澳大利亚爱迪考文大学（Edith Cowan University）的神经生物学家Ralph Martins指出，得益于可同时快速评估多种生物标志物——包括与阿尔茨海默氏病相关的tau——的检测方法，科学家已鉴定出了约100种可能作为阿尔茨海默氏病诊断标记物的分子。Martins表示，其中20个看起来很有希望。他认为，当这份名单缩减至8个时，阿尔茨海默氏病的血液检查将开始普及，只是现在还没有找到最好的阿尔茨海默氏病生物标志物组合。相比检测β淀粉样蛋白要花费数千美金，血液检查则便宜得多，所以好处非常明显，而且还可以检测多种指示物。



Simoa的单分子免疫阵列。

“ 血液和精神健康

伦敦国王学院（King's College London）的生物精神病学家Carminé Pariante表示，精神健康也将从未来的血液测试中获益。他正在进行血液测试，以便能对抑郁症患者开展个性化治疗。这个想法源于过去十年收集的、显示抑郁症与炎症有联系的证据，以及三分之一的抑郁症患者服用常规抗抑郁药物无效的事实。

在2016年的一项研究中，Pariante等人检索了已发表的数据，确定了血液中炎症（白细

胞介素-1β和巨噬细胞移动抑制因子）的两种生物标志物。当这两个因子超过一定水平，研究人员就能准确识别对抗抑郁症药物无反应的抑郁患者。Pariante表示，在研究人员开发预测性测试之前，他们仍然需要更好地了解特定水平的生物标志物是什么意思，以及个体间有哪些差异。但是，Pariante的研究结果表明，由于血液检测可以尽早做出诊断，从而可以帮助患者避免数月的痛苦。Pariante指出，目

前，如果抑郁病人去看初级保健医生或精神科医生，医生都会开出许多抗抑郁药中的一种，这些抗抑郁药或多或少是有效的，但是没有办法确定哪一种对该病人有效。他的研究小组是几个正在研究如何通过血液检测，找出抑郁症生物标志物的团队之一。抑郁患者可能吃了半年的抗抑郁药，但毫无疗效，有的只是副作用。

这些强调抑郁症生化基础的研究正在促使制药公司对精神健康重燃兴趣，而且抑郁症患者也对此有所耳闻。有病人给Pariente写信，指出原来抑郁症不只是心理出了问题，身体也出了问题。这确实表明，我们甚至不应该将心理和身体健康分开讨论。

“ 感染检测

随着科学家对免疫响应理解的加深，他们将数据共享和血液测试结果结合起来，这将大大推动感染学研究。Khatri表示，这些发展可以挽救生命，并减少不必要的抗生素使用。他的团队一直在挖掘公共数据库，包括由国立卫生研究院（National Institutes of Health）和欧洲生物信息学研究所（European Bioinformatics Institute）维护的数据库，以发现与感染原因相关的基因表达模式。这些模式可以作为生物标记物来诊断可能患病或被感染的人群。

2015年，他们发现了396个在细菌或病毒性呼吸道感染患者身上表现出异常活动模式的基因。他们还发现了一种独特的基因表达模式，可将流感与其它病毒性疾区别开来。一项后续研究确定了7个可用于区分细菌感染与病毒感染的基因，并在一组96名危重症儿童中进行了准确性测试。该团队还确定了3个基因，它们可被用于区分活动性结核病、潜伏期结核病、另一种疾病或根本没病。Khatri表示，与其它检测结核病的方法相比，该检测方法非常准确。其它方法依赖于检测粘液中的细菌DNA，因此不适用于幼儿和无法吐出足够痰液而又需要接受检测的患者。然而，血液检测就不存在这种问题。

在其它研究中，Khatri的研究小组发现了可用于区分疟疾、病毒或细菌感染的基因表达

模式。他们已经开发了一种包含11个基因的检测方法，可以将患有脓毒症（一种由细菌感染引起的全身性、通常致命的炎症形式）的患者与那些因非感染性原因，如血块或创伤性损伤而产生炎症反应的患者区分开来。该试验能够在患者出现症状的3天前诊断出感染迹象，从而能够比目前使用的实验室培养方法提早5天诊断败血症。Khatri指出，由于基因表达模式在症状出现之前就已经发生了变化，因此这种血液检测技术可以通过预测谁将对疫苗产生响应，或通过识别已感染但无症状的人群，来帮助对抗疾病的传播。他们在2015年的一项研究中，使用血液测试成功区分了被流感病毒感染但无症状，以及无感染但有症状的人群。Khatri指出，目前的快速血液检测技术准确率不到70%，这意味着如果每年美国的流感病人有2500万，并且都接受这个测试，那么大约750万人会被误诊。不过，如果没有实现广泛的数据共享，就不可能利用血液检测诊断感染。目前已有超过100万个人类基因表达“目录”，即转录组谱可供免费查询。将血液分析的创新技术与这些大规模数据库相结合可以带来巨大的好处。Khatri表示，适当使用血液测试，能够推动精准医学的发展。

科学家发现，很多疾病（诸如骨关节炎、自闭症和心脏病等）的生物标志物都存在于血液循环中，一些科学家正在开发可以提早诊断

多种疾病的综合性筛查工具。2014年，来自亚利桑那州立大学（Arizona State University）和加州圣地亚哥的NextVal公司的研究人员设计了一个平台，该平台使用微阵列对体积小于1微升的血液进行多达33万种蛋白的检测。该方法能够分辨6种癌症和6种传染病，包括莱姆病和百日咳。

在其它研究中，斯坦福大学医学院（Stanford University School of Medicine）的研究人员正在使用质谱流式细胞术——使用重金属离子标记抗体，并通过质谱检测它们的技术——研究免疫系统的细胞。该方法一次可检测的目标分子数目远多于其它方法。目前，这一技术主要专注于发现生物标志物，但以后情况可能会发生改变。斯坦福大学免疫学家Holden Maeker指出，他们的最终目标是设计一个测试，该测试能告诉用户其免疫系统的工作表现：癌症风险、心血管疾病风险，或者免疫相关的其它疾病风险。归根结底，炎症和免疫相关的疾病可能比我们想象的还要多。

总部设在帕洛阿尔托的健康技术公司Theranos为相关领域的科学家敲响了警钟：开展血液检测的困难在于研发成本和研发速度。Theranos公司在血液检测上投入了巨资，但其技术还未能实现。即使生物标志物检测技术有所改进，其测试结果也具有不确定性，部分原因在于生物标志物是根据健康或身体状况极度不佳的人群之间的差异而提出的——但大多数人处于这两种状态之间，因此很难寻找具体的分界线。虽然血液检测能够提供有用的信息，但人们并不一定会减少对侵入性后续检测的需求。

Welch指出，针对前列腺癌的PSA（前列腺特异性抗原）血液检测是一个完美的警示故事。在研究人员将PSA定义为前列腺癌的生物标志物后，早期检测中的错误检测结果让很多正常男性不得不接受进一步活检，这不但费钱费时，还败坏心情。Welch表示，预测未来会得的疾病，可能会使该疾病发生的时间提前。真相是，预测未来实非易事。

百态 · 频道

www.LifeOmics.com



更多阅读1：无创检测癌症

在将从血液中识别的信息应用于检测时，其中最引人注目的应用之一是能够通过血液中循环的肿瘤DNA的痕迹来检测并监测癌症。

2016年，FDA批准了第一个可用于临床的“液体活检”。该项目旨在检测非小细胞肺癌患者中*EGFR*基因的两种常见突变。马萨诸塞州波士顿Dana-Farber癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute）的胸部肿瘤科医生Geoffrey Oxnard指出，阳性结果可以改变整个治疗过程，使临床医生更快地使用适当的治疗方法。表皮生长因子受体突变检测试剂盒可以在市场上买到，并已在全球范围内使用。

液体活检已经改变了Oxnard对患者的治疗方式。常规的组织活检是侵入性的，并且经常发生取得的组织量不足以进行检测的情况，并且只能取得肿瘤的一部分，但事实上肿瘤的遗传组成是不断变化的，单纯检测部分组织并不能获知所有变化情况。同时，活检也可能需要数周才能获得结果。而液体活检却可以快速生成关于整个肿瘤的信息。Oxnard表示，现在，当你有一位不吸烟的晚期肺癌患者时，你就可以安排他两天后接受血液活检，并马上开始靶向治疗。2016年，Oxnard的研究小组发现，血液检查与基于组织的活检结果一样，可用于鉴别患有*EGFR*突变的人群，但阴性结果仍需要通过标准活检来进一步确认。由于抽血非常简单，所以液体活检可以对患者进行反复监测，这可以揭示癌症中的遗传变化和耐药性的出现。

液体活组织检查的可行性在2015年得到了提升，因为研究人员偶然在怀孕妇女的血液中检测到了无细胞肿瘤DNA——提示该妇女发生了肿瘤转移。这些发现燃起了学界和业界通过血液测试检查肿瘤的兴趣。美国国家癌症研究所（US National Cancer Institute）的淋巴瘤专家Mark Roschewski指出，方便快捷的新一代测序技术使得检测微量的循环肿瘤DNA越来越成为可能，这些DNA仅占血液中DNA的0.001%。

研究人员的长期目标是通过液体活检提供初步诊断。当一个肿瘤在计算机断层扫描中显示为1厘米时，它包含了约10亿个癌细胞，这表明当这些细胞或其DNA以可检测的水平进入血流时，我们就可以对癌症进行早期检测。目前，液体活检是最有希望揭示癌症基因组成的方法，部分原因是因为血液中有更多的、可用于检测的肿瘤DNA。例如，2017年在英国开展TRACERx研究的科学家使用血液检查来查看非小细胞肺癌手术后患者的复发早期迹象，相比于传统的计算机断层扫描成像技术，前者能够提前1年检测到复发迹象。

技术成熟为检测操作提供了无限可能性。Oxnard表示，我们需要的是能检测低浓度循环肿瘤DNA的技术，这将实现新发和复发癌症的早期诊断——只要研究人员能将这些结果应用于患者护理。尽管现在技术还未成熟，但未来可期。

2.神经科学：血浆大有可为



血浆是血液的液体成分，可能是阿尔茨海默氏病的新疗法。

血浆疗法可以使阿尔茨海默氏病和衰老大脑受益。

血浆似乎和阿尔茨海默氏病的治疗毫无关系。但是神经科学家越来越意识到，大脑和循环系统之间的联系似乎比以前猜想的要复杂得多。每天有超过1000升的血液流经成年人的大脑，血浆中的柠檬色液体成分在塑造神经细胞赖以生存的生化环境中起到了非常重要的作用。

目前，两支队伍正在研发基于血浆的阿尔茨海默氏病新疗法。

第一个团队主要关注蛋白质之间的简单相互作用。2004年，V́ctor Grífols Roura了解到，血浆白蛋白能与 β 淀粉样蛋白——被认为是阿尔茨海默氏病的根源——结合。当时是西班牙Grífols卫生保健公司总裁的Grífols Roura认识到，他的公司在血浆医学方面的经验说不定能用于开发阿尔茨海默氏病的新疗法。

第二个团队没有特定目标。当Grífols

Roura开始关注白蛋白时，加州斯坦福大学（Stanford University）的神经科学家Tony Wyss-Coray几乎同时进行了一次无偏见的调查，研究随着年龄的增长和阿尔茨海默氏病的发展，大脑接触的血液物质是如何变化的。他的目标不是孤立地研究衰老大脑，而是与其它衰老的器官一同研究。

十多年后，一项让阿尔茨海默氏病患者接受治疗血液疾病的手术的临床试验数据显示，Grífols的想法可能是对的。同时，Wyss-Coray领导的一系列研究表明，随着生物体年龄的增长，血浆中循环的信号分子的变化对大脑健康的影响很大。

既然Grífols已经证实了Wyss-Coray研究中的一个主要假设，那么今后的研究趋势可能是两种方法的结合。

“新血浆”

白蛋白占血浆总蛋白质含量的一半以上，在平衡血液含水量方面起着至关重要的作用。它同时也是一种海绵状载体蛋白，长期以来被认为能结合、并灭活许多在血浆中运输的蛋白质和代谢物。1996年，马萨诸塞州波士顿哈佛医学院（Harvard Medical School）的研究人员发现， β 淀粉样蛋白能被白蛋白结合并灭活。

β 淀粉样蛋白的聚集会形成斑块，遍布在阿尔茨海默氏病患者大脑中。虽然斑块形成的确切后果仍在争论中，但大多数研究人员认为 β 淀粉样蛋白的异常加工是该疾病发展的基础——而且 β 淀粉肽可能甚至会直接损伤神经元。一个被广泛提出的假设是，减少脑中 β 淀粉样蛋白的水平会减缓、甚至阻止阿尔茨海默氏病的发展。

哈佛大学的研究表明，白蛋白和 β 淀粉样蛋白之间的相互作用是血液中几乎不含任何游离的 β 淀粉样蛋白的主要原因。Grifols公司的临床血液学家Antonio Páez现在还能记起Grifols Roura要求研发人员认真研读这篇文章，并进一步深入研究的情形。他们很快发现，血浆和脑脊液中的 β 淀粉样蛋白水平处于平衡状态，这意味着血液中 β 淀粉样蛋白的浓度应该能直接影响大脑中 β 淀粉样蛋白的浓度。

该公司在血浆去除术方面有非常丰富的经验。该手术需要取患者全血，分离有形成分（如各种血细胞），然后与同型新鲜冻血浆或白蛋白混合，再回输给患者。20世纪70年代以来，医生一直在使用血浆去除法来治疗因血浆中有问题的成分而引起的疾病，最常见的是去除自身免疫性疾病背后的循环抗体。Grifols公司的科学家推断，从阿尔茨海默氏病患者身上移除血浆，清除结合了 β 淀粉样蛋白的白蛋白，并混入不携带 β 淀粉蛋白的白蛋白，可以

减少患者血液中的 β 淀粉样蛋白。这样大脑中的 β 淀粉样蛋白通过脑脊髓液进入血浆，被新鲜白蛋白结合并灭活。如果血浆置换可以降低大脑中 β 淀粉样蛋白的水平，那么也许它可以治疗阿尔茨海默氏病。

2012年，伦敦玛丽皇后大学（Queen Mary University）的生物化学家John Viles发现，白蛋白对 β 淀粉样蛋白的亲合力足以阻止新斑块的形成——这支持了Grifols公司研发人员的猜测。Páez与巴塞罗那ACE基金会的Mercè Boada合作进行的一项对7名阿尔茨海默氏病患者进行血浆置换术的小型研究表明，该手术的耐受性良好。因此他们紧接着展开了一个包含42名患者的2期试验。那些被随机分配到治疗组的患者接受了混合5%白蛋白溶液的18次血浆交换，而对照组的患者则接受了精心设计的假手术。在为期5个月的治疗过程和后续6个月的随访期间，研究者会监测参与者的 β 淀粉样蛋白的水平和他们的认知功能。

这些研究证实血浆置换改变了血浆和脑脊液中 β 淀粉样蛋白的含量。但是，目前研究者还无法完美地解释一些问题。Viles表示，理论上，通过血浆清除大脑中的 β 淀粉样蛋白是可行的，但部分数据有点令人惊讶。如果白蛋白能够帮助身体清除 β 淀粉样蛋白，我们就应该能看到大脑中 β 淀粉样蛋白的减少，但事实上，它反而增加了。

Páez也承认，部分数据与原始的Grifols模型并不相符。他提出，脑脊液中 β 淀粉样蛋白水平的升高可能反映了可溶性肽离开神经元，转移到血浆的现象，这个想法还需要进一步证实。Páez还指出，在其它降低 β 淀粉样蛋白的策略试验中，血浆中 β 淀粉样蛋白的水平也存在类似的起伏。

Viles表示，更有意思的是，血浆置换确实对患者的认知功能有影响。2期试验的结果

表明，参与者获得临床效益。Páez对此保持谨慎，强调2期试验规模比较小，不足以证明实验组和对照组在认知和其它神经心理学指标上有差异。但语言技能和记忆测试的结果非常喜人，因此Grifols及其在西班牙和美国的学术合作者开展了更大规模的3期试验。

“ 年轻血液

Wyss-Coray最初对血液和痴呆的研究于2007年发表。在该研究中，他通过分析18种血浆蛋白的水平，可以准确预测血浆来自阿尔茨海默氏病患者，还是来自正常人。这很有趣，但还是不能解答一个问题——血液成分的改变是阿尔茨海默氏病的因，还是果。

解决这个因果关系难题的实验来自斯坦福大学（Stanford University）附近的实验室——生物工程师Irina和Michael Conboy通过手术连接了一对小鼠——一只年轻小鼠和一只年老小鼠。他们使用装置（20世纪50年代发表的论文中曾提到过）将两只小鼠的循环系统结合在一起，这样年老小鼠就暴露在了年轻小鼠的血液中，而年轻小鼠则暴露于年老小鼠的血液中。Conboy等人证明，这种换血方法使年老小鼠的肌肉恢复了活力。基于此发现，Wyss-Coray要求他实验室的博士后，现在就职于旧金山加州大学（University of California）的神经科学家Saul Villeda给两只小鼠换血，然后检查它们的大脑功能。

Villeda发现，虽然年老小鼠的大脑确实恢复了活力，但年幼小鼠的大脑健康状况却出现了严重问题。而且简单地给年幼小鼠注射年老小鼠的血浆还有其他负面影响。进一步的研究表明，给年老小鼠注射年轻小鼠的血浆确实有

Páez对此非常兴奋，他提出了关于血浆置换如何起作用的另一个观点——我们去除的可能是其它与阿尔茨海默氏病有关的物质，只是目前不知道是何种物质。他的这个想法源自Wyss-Coray的研究工作。

相反的效果——能提高年老小鼠大脑海马神经元的新生率，提高神经元的突触功能，改善记忆功能。这些实验共同证明，年轻血浆中的循环因子有益于大脑，而老年血浆则给大脑和认知带来负面影响。

媒体对这项研究大肆报道，夸张地称其为返老还童的吸血鬼疗法。夏洛特维尔弗吉尼亚大学（University of Virginia）的神经免疫学家Jonathan Kipnis认为，这种关注是值得的。这项工作的重要性毫无疑问，尽管他怀疑其进入临床可能遥遥无期。

Wyss-Coray和Villeda试图更全面地认识“返老还童”机制，因此确定了一些在其中起作用的分子。2016年，Wyss-Coray的实验室表明，年轻的血浆提高了老年痴呆症小鼠的认知功能。Wyss-Coray和Villeda还在2014年探索了这种方法的临床可能性，他们共同创立了一家名为Alkahest的公司，来开展此项工作。

到目前为止，位于加州圣卡洛斯的Alkahest公司进行了一项小型1期临床试验，研究向18名阿尔茨海默氏病患者每周输注一次年轻血浆的安全性和可行性。他们顺便也对患者的认知功能进行了测试。Wyss-Coray提醒，相关数据仍处于分析阶段，但该试验可能规模太小而无法发现临床效益。



白蛋白是血浆的主要组成蛋白质。

“ 强强联手

然而，年轻血浆对衰老动物的潜在修复作用只是Wyss-Coray和其他研究人员工作中的一个方面。这些研究同时也表明，年老血浆对大脑有负面影响，这表明老年人可能会因替换掉血浆而受益。最初在斯坦福大学（Stanford University）进行换血并检测肌肉功能试验，现就职于加州大学伯克利分校（University of California, Berkeley）的Conboy夫妇也支持这一理论。Grifols公司在其血浆置换试验中也提到了这种可能性。

Páez表示，虽然Grifols公司的研究人员在这项工作的基础上将年老和年轻的小鼠相连，但他们并不认为这与Grifols公司的研究直接相关。然而，当Wyss-Coray和Villeda在2014年公布了年轻血浆的有益效果时，Grifols公司联系了Alkahest。不到一个月，两家公司就开始商量合作。

Páez指出，当时Alkahest“不知道有人打算通过血浆置换来治疗阿尔茨海默氏病”。据Wyss-Coray回忆，许多阿尔茨海默氏病研究人员认为Grifols公司的想法“纯属无厘

头”，而另一些研究人员则认可Grifols公司的想法。因为血浆置换替换掉了患者的旧血浆，Wyss-Coray表示，也许Alkahest公司实际上检验了Wyss-Coray等人的假设。

2015年3月，Grifols公司以3750万美元的价格收购了Alkahest公司45%的股份，并在这项研究上增加投入了1250万美元。

从长远来看，Grifols公司和Alkahest公司都没有将年轻人的全血浆作为阿尔茨海默氏病相关痴呆的潜在疗法。相反，Páez指出，他们正在调查血浆中的哪些物质能起到返老还童的作用，哪些物质能改善痴呆。

Wyss-Coray试图进一步了解年轻血浆的影响，而Grifols公司的3期白蛋白替代试验已完成了参与者招募，并计划在2018年初进行最终评估。虽然许多有希望的阿尔茨海默氏病药物都在第3期试验搁浅了，这包括目标是降低 β 淀粉样蛋白水平的药物，但是，如果血浆置换的健康效应得到证实，那么通过添加促进大脑健康的血浆蛋白则可以进一步提高其治疗价值。

到目前为止，所有治疗阿尔茨海默氏病的尝试都以失败告终，这些以血浆为基础的治疗方法能否成功还是未知之数。但脑部疾病治疗

的发现往往源于偶然。鉴于阿尔茨海默氏病的发病率和严重性，我们希望至少这个研究方向是正确的。

3. 基因治疗：克服镰状细胞贫血症



刚果民主共和国金沙萨地区的一家医疗机构可以为镰状红细胞性贫血提供治疗。

临床试验可能会很快测试出基因编辑是否可以治愈一种血红蛋白异常疾病。

Matthew Porteus还记得自己第一次治疗镰状细胞病（sickle-cell disease）患者的情形。病人是名年轻女子，她四肢发生剧烈的疼痛。这种由血管阻塞引起的疼痛在镰状细胞病患者中很常见。

一看到她有这样的症状，Porteus就知道她患病的准确原因了——负责编码血红细胞的携氧蛋白——血红蛋白的基因发生了点突变。但除了缓解疼痛之外，他和其他医生几乎无能为力。Porteus指出，他们知道镰状细胞病是

由哪种基因、哪种细胞引起的，但医生们能做的只是水化治疗和疼痛控制。他非常清楚他的病人和患有这种疾病的其他患者会继续经历疼痛，积累器官损伤，并需要不断看医生。

为了改变这种现状，Porteus开始进入血液学领域，且研究镰状细胞病。现在他和其他研究人员想从根本上治疗这种疾病。他们希望在病人儿童时期，进行骨髓提取，并对其中的干细胞进行基因编辑，修改编码血红蛋白的基因，然后将骨髓再移送回病人体内。他们希望

通过一次尽管有些复杂的治疗来免除病人一生的痛苦，让他们能正常上学、上班，不用经历器官损伤和疲劳地往返于医院。现已是加州斯坦福大学（Stanford University）儿科血液学家的Porteus指出，为了实现长期治愈，我们必须修复干细胞。这种修复有望让患者（如他遇到的那个女病人）无需多次求医。

为了解决这个问题，研究人员开始尝试基因编辑技术CRISPR。2016年，几个团队已经修改了镰状细胞病患者造血干细胞（所有血细胞的前体细胞）中的血红蛋白相关基因，并且其中一些团队已经将这些编辑过的细胞成功移

植到小鼠体内。

少数实验室和公司正在申请对这些基于CRISPR的疗法进行临床试验。为了使其适用于镰状细胞病，研究人员必须采用两种还没有在实验室得到充分验证其安全性的技术——基因编辑和干细胞治疗。这些试验很可能是基因编辑的临床可行性和实用性的早期测试。加州大学伯克利分校创新基因组学研究所（Innovative Genomics Institute at the University of California）生物医学科学主任Jacob Corn表示，他们希望这是一个良好的开端：提示CRISPR也可以治疗其它疾病。

“ 分子疾病 ”

对于血液科医生来说，没有有效的镰状细胞病治疗方法这一事实让人非常沮丧，因为这种疾病发生率较高，并且几十年来学界对它的理解还算比较深刻。

1949年，Linus Pauling等人首次报道了血红蛋白缺陷，他创造了“分子疾病”（molecular disease）这个术语来形容镰状细胞病。8年后，一位研究人员发现了编码 β -珠蛋白（ β -globin，成人中两种血红蛋白亚基之一）的基因突变的位置和性质。随后，科学家发现，该位点的一个腺嘌呤碱基被胸腺嘧啶替代。血红蛋白分子本身由四部分组成：两个 β -珠蛋白亚基和两个 α -珠蛋白亚基。当个体 β -珠蛋白基因的两个拷贝都发生镰状细胞突变时，红细胞中的血红蛋白就会聚合，使红细胞变形成特有的镰状。

大约10%的镰状细胞病患者能够与健康的家庭成员配型成功，并获得骨髓移植。然而，手术过程非常艰苦：患者在移植前必须接受化疗以消除自己的骨髓。让人稍觉安慰的是，儿童骨髓移植的成功率达90%。

如果研究人员能够用基因编辑技术修复患

者的干细胞，然后将修饰的细胞移植回去，那么将有更多的患者能够获得治疗。目前科学家正在开发两种此类方法（图“使用CRISPR进行基因编辑”），并且这两种方法在过去一年的小鼠研究中大获成功。

第一种方法旨在纠正 β -珠蛋白基因中的致病突变；第二种方法鼓励生产胎儿血红蛋白——人类在子宫中使用的血红蛋白形式。胎儿血红蛋白由不含 β -珠蛋白的亚基组合而成，它比成人血红蛋白的携氧能力更强，可帮助胎儿吸收母亲血液中的氧气。然而，大多数人在出生后，胎儿血红蛋白便停止产生了，转而产生含有 β -珠蛋白的血红蛋白。研究人员发现，那些没有表现出严重症状的镰状细胞病患者都携带了一种成年后也可产生胎儿血红蛋白的突变。对此，马萨诸塞州波士顿哈佛医学院（Harvard Medical School）的儿科医生和干细胞生物学家Vijay Sankaran指出，胎儿血红蛋白是疾病严重程度的关键调节因子之一。

如果医生可以编辑患者的造血干细胞——修复 β -珠蛋白突变，或重新开始产生胎儿血红蛋白——然后将它们移植回骨髓，那么患者

就不需要再寻找合适的骨髓捐献者，这样将会有更多患者可能会获得治愈。

美国马里兰州贝塞斯达国家心脏、肺和血液研究所（US National Heart, Lung, and

Blood Institute）的血液学家John Tisdale表示，现在是我们真正集中精力治疗这种疾病的时候了。所有的工具都齐备了



镰状细胞病中的红细胞形状特殊，呈细长的镰刀状。

“ 基因编辑

Porteus指出，理想的方法是修复致病突变。尽管修复或替换 β -珠蛋白基因并不是一个新想法，但研究人员发现CRISPR技术更易于操作，并且他们已在小鼠模型中取得早期成功。

CRISPR所需的材料很容易获得。研究人员只需要一种能切割DNA的酶（如核酸内切酶Cas9）和指导酶切割感兴趣基因的向导RNA分子便可。研究人员提供含有正确血红蛋白基因片段的DNA序列，引导细胞进行定向修复，这种方法被称为同源定向修复。相比于让细胞自行对切割处进行修复，同源定向修复发生错误的概率要低得多。

Porteus表示，要将DNA递送至细胞并不容易。如果通过电场短时间打开细胞膜，直接

将DNA片段送入细胞，那么DNA很快就会被降解，因为细胞会感觉到有外来物入侵，并迅速将其降解。为了解决这个问题，Porteus的研究小组从基因治疗中获得了灵感：他们使用病毒递送装载了DNA的质粒。

2016年11月，该团队在实验室中成功使用病毒方法编辑了镰状细胞病患者的造血干细胞。Porteus指出，他们可以修正40%-70%的细胞基因。但是将这些患者的造血干细胞移植到免疫系统受抑制的小鼠体内后，能被修正的细胞数目却大幅减少：在这些被移植到小鼠骨髓的人类细胞中，只有10%会产生健康的血红蛋白。

另一个团队（加州大学几个校区的研究人员）则选择使用不同的递送策略。他们在细胞

中引入了单链向导DNA，这个过程不会引发破坏性机制。在2016年10月发表的论文中，他们指出，基因编辑过的细胞能被成功移植回小鼠体内，并产生正常的红细胞。

这两个团队正在与FDA合作设计和规划临床试验。但是在他们试图治疗儿童镰状细胞病之前，必须先成年人身上测试基因编辑过程。对此，Donald Kohn表示，目前他们没有任何证据提示，基因编辑可能对人有效。Kohn是加州大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles）的儿科医生和干细胞研究人员，兼加州大学CRISPR技术治疗镰状细胞病项目的负责人。

在美国的另一边，两家以CRISPR为主营业务的创业公司——CRISPR Therapeutics和Editas Medicine正在采取一种或许风险较小的方法——干扰调节胎儿血红蛋白的基因。这两家公司都希望利用基因编辑技术来增加胎儿血红蛋白的产量。

促进胎儿血红蛋白的产生比修复 β -珠蛋白基因简单，因为它不需要同源性定向修复，只需借助基因编辑酶来切割目的基因。切割步骤完成后，细胞的DNA修复机制会自行将切断的DNA链重新结合在一起，并且将引入错误片段以确保该基因失活。这种方法可以用来破坏BCL11A（胎儿血红蛋白表达的一个抑制因子）基因，从而使经编辑的细胞产生胎儿血红蛋白。

蛋白。

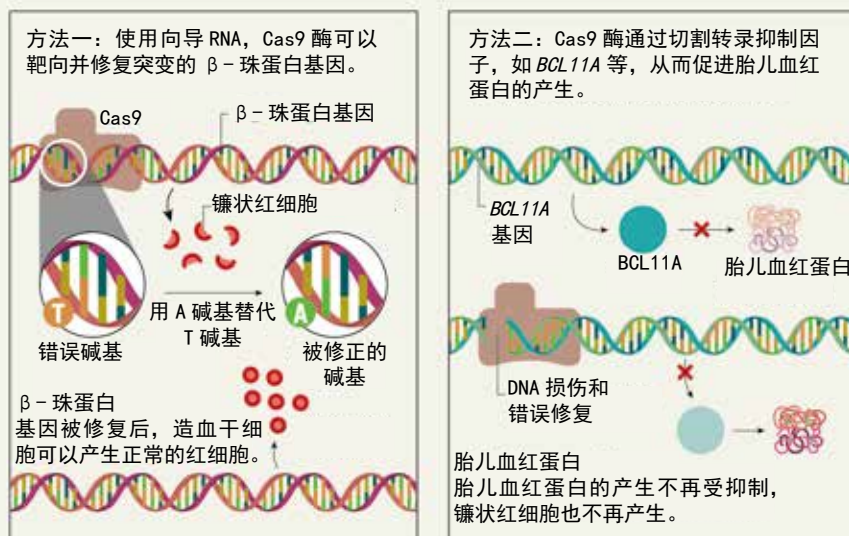
CRISPR Therapeutics的总裁Samarth Kulkarni指出，公司之所以选择这种方法，是因为这种编辑技术比修改 β -珠蛋白基因简单。镰状细胞病和另一种血红蛋白病症， β 地中海贫血（ β -thalassaemia）是该公司的主要临床目标，Kulkarni希望该领域的成功能为CRISPR进入临床铺平道路。

目前CRISPR Therapeutics正在探索5个与抑制胎儿血红蛋白有关的、包括BCL11A在内的基因家族。在6月的欧洲血液学协会（European Hematology Association）年会上，该公司展示了正常人类造血干细胞被移植到小鼠上的成果。据他们报道，他们成功编辑了超过80%的细胞中的目标基因，在被移植到免疫系统受到抑制的小鼠身上后，这些细胞能存活到研究结束，也就是20周。2018年，该公司计划在欧洲开展临床试验，并首先针对 β -地中海贫血患者，因为这种病在欧洲更常见。

同时，Editas Medicine在5月的美国基因与细胞治疗学会（American Society of Gene and Cell Therapy）年会上展示了他们关于胎儿血红蛋白基因的研究成果。镰状细胞病患者的造血干细胞在经过基因编辑后，产生的红细胞合成的胎儿血红蛋白比未编辑的细胞多25%，并且经过编辑的细胞能成功地被移植到小鼠体内。

使用 CRISPR 进行基因编辑

借助 CRISPR-Cas9 基因编辑技术，科学家以两种方式试图治疗镰状细胞病。



未知问题

科学家和临床医生对这些结果一方面感到非常兴奋，另一方面也不无担忧。有人担心，对干细胞生物学和基因修复的分子细节理解的不充分，将会减慢这些工作的临床转化。其他人则担心这些疗法的价格过于高昂。

通过基因编辑来治疗镰状细胞病的技术有好几种，并不局限于 CRISPR。Kohn 指出，即便是干细胞疗法，也会带来很多问题。虽然干细胞疗法比 CRISPR 更早问世，但它非常不成熟，而且还存在很多问题。他继续补充，真正的造血干细胞非常稀少，而且很脆弱。要对这些干细胞进行操作并非易事，因为它们处于休眠状态，不会生长或分裂。一旦开始生长，它们就会分化成具有某种功能的细胞，继而失去干细胞特性。为了确认是否编辑了正确的细胞，不会造成脱靶效应，研究人员必须对细胞进行测试，而这需开展长期的细胞体外培养工

作。这意味着给了干细胞更多的时间来丢掉自己的分化成特定细胞类型（例如红细胞）的潜能，即失去多潜能性。虽然骨髓移植过程不会出现这种情况，因为捐献的干细胞不会长时间存留在体外，但基因编辑过程要将造血干细胞放在培养皿中培养，这时它们还是很容易就会分化。

另一个不确定因素是基因编辑后的干细胞被回输至体内后，会如何在骨髓中定植，以及它们会维持多久。在小鼠研究中，移植的干细胞可以存活数月。但目前尚未有试验研究被移植的细胞需要存活多久才能在人体中产生治疗效果。

参与加州大学（University of California）镰状细胞病研究项目的 Corn 指出，他的研究小组正在开展小鼠实验，以研究经基因编辑的细胞在小鼠体内的存活时间。为

了更接近人体数据，他们将同一批细胞从一只小鼠移植到另一只小鼠，反复几次，以确保即便如此细胞仍然有效，并且没有副作用，例如形成肿瘤。

为了更加真实地评估基因编辑技术及其在人体中的潜力，**Tisdale**计划在灵长类动物中测试基因编辑对镰状细胞病的治疗效果。他表示，小鼠模型往往会高估成功率，重要的是要证明有多少比例的基因编辑细胞能长期存活。**Tisdale**基于之前镰状细胞病成人骨髓移植的研究推断，至少需要20%的基因编辑细胞定居在骨髓中，如果无法达到这个比例——如迄今在小鼠研究中发现的那样——那么基因编辑能否治愈患者就还值得怀疑。

关于基因编辑的基础知识还有很多问题。**Corn**表示，我们需要开展更多关于DNA修复的基础研究。他担心基因编辑涉及太多反复试错，认为研究人员不仅需要找到什么是有效的，还要搞清楚为什么有效。微小的变化似乎会对下游产生很大的影响：为了使基因编辑过程成功，必须在DNA双链的某一条链上进行编辑，同时必须对每件设备的设置进行微调，并且必须准确执行实验方案中的每一个步骤。**Corn**指出，他的团队和其他一些团队已经开始深入研究这些步骤。

即使临床试验获得成功，并且患者得到了治愈，基于基因编辑的镰状细胞病疗法仍然可能是昂贵的。与大量生产、可以给予多人的药物不同，细胞治疗必须针对每位患者单独进行，并且需要在设施严格控制的超净条件下进行。但**Kulkarni**认为，虽然基因编辑治疗价格昂贵，但其带来的益处完全可以抵消这个缺点。因为基因治疗不仅可以提高患者的生活质

量和寿命，还能避免患者未来在移植手术、姑息治疗和治疗器官损伤上的花费。他认为，以此衡量，一次性花一大笔钱进行基因治疗是值得的。基因编辑治疗不会便宜，但政府会找到合适的支付方式。

Sankaran指出，大多数患有血红蛋白疾病的人都生活在发展中国家，无力支付高昂的诊疗费用。世界卫生组织（**World Health Organization**）估计，由于疫苗、抗生素和安全输血相对缺乏，非洲镰状细胞病患者的中位生存期不到5年。虽然我们在基因编辑方面取得了成功，但是很多患者仍然无法从中受益。

然而**Sankaran**还是希望这项工作能造福于贫困患者。在开发各种基于基因的策略来治疗镰状细胞疾病的过程中，研究人员正在学习很多关于这种疾病的基本生物学原理，患者的需求也开始受到重视。**Sankaran**表示，这可能也有助于开发比细胞疗法更容易的、可以大规模生产的小分子药物。马萨诸塞州波士顿大学（**Boston University**）干细胞生物学家**George Murphy**对此表示赞同，他认为病人真正需要的是新药。

毫无疑问，临床医生对镰状细胞疾病研究的增加感到非常兴奋，因为这意味着新疗法的诞生。而**Porteus**则十分期待未来有一天，可能是十年后的一天， he可以和同仁讨论不同基因编辑方法在治疗这些疾病方面的相对优势。

Sankaran指出，虽然很难预测哪些疗法会有效，哪些会无效，以及将面临的挑战，但作为一名临床医生，看着这么多研究如火如荼地展开，他很激动。“毕竟我们做得越多，学到的就越多，离新疗法也会越来越远。”

4. 刑事学：藏在血液里的答案



虽然血迹模式可以帮助犯罪现场调查人员了解真相，但同时也会带来错误信息。

法医科学家使用血迹分析来重建暴力犯罪情形。一些研究正在为这些看似主观的侦探手段提供科学依据。

2000年9月28日，来自美国印第安纳州的前国家骑警David Camm在打完篮球回家后，在车库里发现了死去的妻子和两个孩子（一个5岁，一个7岁）。他们身上都有枪伤。警方将带有8个小点血迹的Camm的T恤带走作为证据，并将它交给了犯罪现场分析师Robert Stites。Stites指出，枪支在射击时，其中一名受害者的血溅到了T恤上——这意味着，枪击发生时，Camm在犯罪现场。10月1日，警方指控Camm谋杀。

Camm争辩T恤上的血迹是他抱着一个家人时沾染上的，但陪审团仍然认定他有罪。他被判处195年有期徒刑。

评估血迹重建暴力犯罪情形的分析方法名为血溅形态分析（bloodstain pattern analysis, BPA）。BPA可用于确定受害者的位置和体态、凶器以及受害者被击中的角度和力度。但是，2009年，美国国家科学院（*US National Academy of Sciences*）发表的一份报告抨击了包括BPA在内的法医科学中使用的许多技术。作者指出，“总体而言，血迹分析师的观点过于主观，不够科学”，他们的报告让BPA相关研究激增。对此，加州大学尔湾分校（University of California, Irvine）法医心理学研究员Niki Osborne也表示，这给人们敲响了警钟。

“ 兔子实验 ”

19世纪后期，波兰的医生兼研究人员Eduard Piotrowski为了解读犯罪现场，首次研究了血迹飞溅模式。他用白纸覆盖了房间的各个角落，并打死了一些兔子，然后观察兔子的血液如何飞溅。Piotrowski的研究结果之一是，兔子通常在被打第二次时才会出现血液飞溅的现象。在接下来的几十年中，研究人员认为，通过测量受害者血液飞溅的角度，他们可以确定犯罪者的大致位置和姿势，并计算受害

者受到攻击时的位置。

然而，尽管过去一个世纪取得了很大进展，但BPA依然严重依赖于法医调查人员的经验，而不是基础科学知识。正如新西兰基督城环境科学与研究学院（Institute of Environmental Science and Research）的法医科学家Michael Taylor表示，很多人在研究BPA的基础科学知识，因为该学科的大多数人都聚焦在案件分析上。

“ 偏见的问题 ”

当Camm于2002年接受审判时，检察官指出了Camm的多次外遇——这促使印第安纳州上诉法院在2004年裁定陪审团对Camm存有偏见。随后法庭推翻了Camm的定罪。一年后，当警方重审此案时，他们仔细检查了Camm的7岁儿子身体下的一件运动衫。他们发现运动衫上的DNA属于Charles Boney——一名前罪犯，他曾因武装抢劫案而服刑。后来，Boney作为谋杀案同伙被判处225年有期徒刑。

Camm的二审在2006年举行，当时多名BPA专家出庭作证，但意见不一。Camm的法律团队指出，Stites未能完成BPA的入门课程，并且他之前从未独立进行过血迹分析。但是其他BPA专家支持Stites的证词，认为CammT恤上的血迹是枪杀发生时近距离粘上的。对此，Camm法律小组带来的分析师声称，血迹是在谋杀发生后才粘上的。几年后，在2014年的澳大利亚阿德莱德法医科学家座谈会上，专家们解释了转移血迹和喷溅血迹之间的相似点，但对Camm来说，这些分析来得实在是太晚了。二审时，陪审团再次判定Camm有罪，并判其终身监禁，不得保释。与此同

时，一些密切关注该案件的人开始质疑Camm是否真的有罪以及BPA的准确性。

BPA的核心是血迹的大小、形状、位置和分布。但是当血迹形态不清晰时又该如何判断呢？Taylor从国家科学院报告（Academy of Sciences report）中得到了启示，开始调查目前实践中BPA的可靠性。他的发现令人不安。

为了调查BPA在解释硬表面血迹模式方面的准确性，Taylor等人从北美、欧洲、澳大利亚和新西兰招募了27位BPA专家。使用捐赠的人血，Taylor的团队通过改变图案的类型和空间范围以及血液着陆的表面，创建了400多个样本血迹。比如，为了模仿从不同武器飞出的血液，团队成员挥舞着一把浸满血液的扳手或一把轻轻涂上了血液的刀子。每位分析师收到了15或16个样本，并被要求确定是什么原因导致了出现了这种血溅模式。

但分析师很少一无所知地进入一个犯罪现场。Taylor项目的合作者Osborne指出，在BPA分析里，地板上的身体，房子内的混乱程度都会提供一些信息，你不能盲目操作。为了模仿这种实景，研究人员为每个样本提供了一

段情景描述，这些信息可能会使分析师偏向正确或错误的答案。

在一个情景描述中，警方在一家夜总会外面的黑暗巷子里发现了一名23岁男子的尸体。他们在俱乐部的门上发现了血迹。该俱乐部的老板表示，他没有看到这场袭击，他出门时，发现该男子已经死亡了。他告诉警方，血迹是由于受害者咳血造成的。换句话说，这段情景描述引导专家将这种血溅模式归因于咳嗽的血液。

Taylor的研究小组发现，平均而言，分析

师的错误率达到13%。当情景描述提供正确的引导时，错误率下降到8%；当情景描述提供错误引导时，错误率飙升至20%。

该项研究尚未发表，Taylor团队认为降低错误率的一种方法是让两名经验丰富的BPA专家共同解读结果。先让一名专家去犯罪现场收集信息，并得出结论；然后让另一名专家在没有任何额外信息的情况下查看犯罪现场的照片。Taylor指出，如果他们的答案是一致的，那就没有问题。但如果存在差异，那么就需要进一步探索了。

“ 量化BPA

在2017年6月波兰Jachranka国际血溅分析师协会（International Association of Bloodstain Pattern Analysts）的一次会议上，来自英国格林威治大学（University of Greenwich）的法医科学家Jennifer Guest展示了她在模仿由动脉伤口——电影制片人最喜爱的血淋淋的伤口——造成的血迹模式上的成果。Guest指出，目前，有经验的分析师都会尽全力判断从动脉喷出的血液的飞溅模式，那么伤口的大小对血液飞溅模式有影响吗？受害者穿的衣服呢？在判断站立在离受害者约两米远，且身上有血迹的人是无辜旁观者还是谋杀嫌疑人时，这些信息至关重要。

鉴于此，Guest正在开发一种真实的人体皮肤和组织模型，以让分析师测试特定伤口造成的血溅模式。目前她的团队正在与一家制造合成血管的公司合作。这些合成血管尺寸不一，并能嵌入到合成皮肤和皮下脂肪垫中。Guest在人体模型上切出一个深至动脉的伤

口，然后使用泵推动血液喷出。

Guest指出，动脉创口形成的血迹往往很大，并且能体现心脏的跳动。这项工作仍处于前期，但这些初步结果表明，这种人造模型可以复制那些特征性的血迹模式。

与Guest一样，很多研究者都在努力量化血液飞溅模式。研究人员希望最终能将整个观察和解读过程自动化。

Taylor指出，要使BPA自动化，需要重新评估BPA术语。据他解释，用于描述血迹模式的术语，如飞溅和转移，与造成这些模式的创口的原因相互重叠。一个客观的系统将首先描述模式，然后解释结果。为此，新西兰奥克兰大学（University of Auckland）在Taylor的指导下研究BPA的研究生Ravishka Arthur一直致力于定义和衡量血迹模式的特征，包括垂直度、颜色强度和血液产生的角度。Arthur表示，这些数值都可以在自动化系统中体现。

“BPA的限制”

受Camm案例启发，一些研究人员研究了转移时沾染和高冲击力飞溅模式之间的相似之处。结果他们发现血从织物上滴下来时可能会遗留一些小液珠，当这些液珠与另一块织物接触时（比如用力拥抱时），在另一块织物上会产生几乎相同的图案。

对此，并未参加Camm案件和上述研究的Stephen Michielsen认为这并不令人意外。Michielsen是罗利北卡罗来纳州立大学（North Carolina State University）的一名聚合物科学家。织物包含一系列纱线，制造工艺多种多样。而旨在将汗水从身体出汗部位吸走的运动服装也可将血液转移到意想不到的位置。一旦织物被买回家，人们就会用不同的洗涤剂洗涤它们，然后可能会多次穿着这些衣物，继而再次洗涤，从而导致衣服中的纤维磨损。Michielsen表示，如果血液滴落在坚硬的非吸收性表面上，那么我们的分析就会比较准确，而当血液滴在吸收性表面上，比如任何类型的衣服或鞋子上——那么BPA结果就不那么可靠

了。

事实上，当Taylor将他的BPA可靠性研究扩展到纤维织物时，平均样本错误率跃升到了23%。Michielsen指出，虽然他们一直试图从任何血迹中获得更多的信息，但问题是，他们知道的并不多。

2009年，印第安那州最高法院要求Camm案件再次重审——这一次，因为起诉方暗示Camm性骚扰过自己的女儿，导致陪审团对他有偏见。在2013年Camm的第三次审判中，他的T恤上的血迹再次受到人们的质疑。曾经负责“911事件”受害者DNA身份鉴定的法医科学家Robert Shaler指出，这些血迹数量太少了，他们无法从中得出可靠的结论，因此质疑之前的BPA分析结果的严谨性。Michielsen表示，Camm案的证据几乎全部来自BPA，但纺织品很复杂。

这一次，陪审团终于判定Camm无罪。但至此，他已经在监狱里度过了13个春秋。

原文检索：

BIANCA NOGRADY. (2017) Too much of a good thing. *Nature*, 549: S22-S23.

CASSANDRA WILLYARD. (2017) In the blood. *Nature*, 549: S19-S21.

ELIE DOLGIN. (2017) DOING WITHOUT DONORS. *Nature*, 549: S12-S15.

EMILY SOHN. (2017) Frontiers in blood testing. *Nature*, 549: S16-S18.

LIAM DREW. (2017) The power of plasma. *Nature*, 549: S26-S27.

KATHERINE BOURZAC. (2017) Erasing sickle-cell disease. *Nature*, 549: S28-S30.

SUJATA GUPTA. (2017) Written in blood. *Nature*, 549: S24-S25.

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

高安全性 • 高滴度

AAVPrime™ 腺相关病毒颗粒

定制包装服务范围：ORF cDNA, shRNA, CRISPR sgRNA, SaCas9



产品优势



高滴度：纯化型 AAV 病毒滴度可达 10^{14} GC/ml (genome copies/ml)



适用性广泛：广泛适用于多种分裂及非分裂宿主细胞 / 组织



低细胞毒性：AAV 为非整合型病毒，不对宿主细胞基因组产生负面影响。



生物安全级别高：对人体无致病性



低免疫原性：进行活体实验时，实验动物免疫反应小

主要适用组织

血清型	视网膜	神经元	脑	肺	心脏	肝脏	肌肉	肾脏	胰腺
AAV-1		√			√		√		√
AAV-2	√	√	√			√	√	√	
AAV-3	√			√		√	√		
AAV-4	√	√	√				√		
AAV-5	√	√		√					
AAV-6				√	√	√	√		
AAV-7	√	√				√	√		√
AAV-8	√		√			√	√		
AAV-9			√	√	√	√	√	√	√
AAV-10		√		√	√	√	√		
AAV-DJ	广泛适用多种细胞的体外实验								
AAV-DJ/8	广泛适用活体实验，提高在非肝源细胞的感染效率								

AAV 对照 颗粒选择

GFP, IRES-GFP, LacZ, CRE, mCherry, FLuc, GLuc

AAV 克隆可选启动子

CMV, EF-1 α , CAG, CBh, CAMKII α , hSYN, MHC

AAVPrime™ 腺相关慢病毒颗粒

应用：可用于基因过表达，敲低，敲除的体内或体外实验

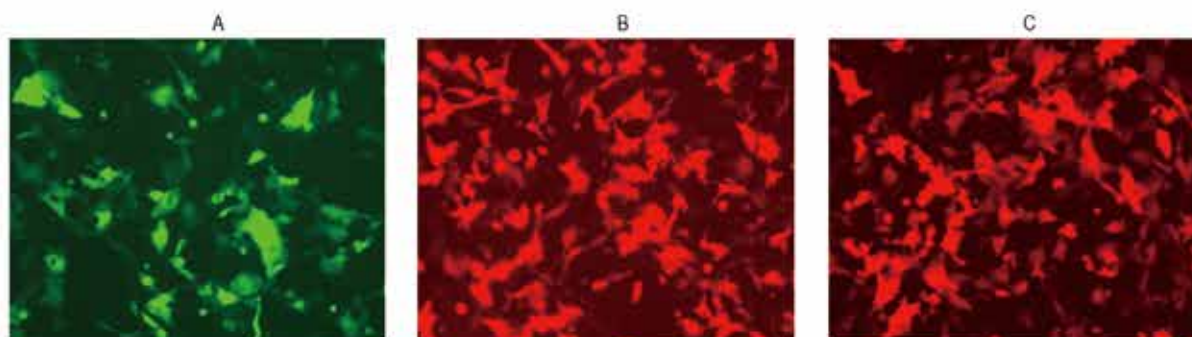


图 1. AAVPrime™ 预制 AAV 病毒（标准型）- 荧光报告基因表达。于 24 孔板中，使用 0.5 μ L 标准型 AAV 病毒感染 HT1080 细胞 (ATCC)，各 AAV 病毒分别表达 eGFP(A)、RFP(B)、mCherry(C)。感染后，使用荧光显微镜观察荧光蛋白表达情况。（曝光时间：400 ms）

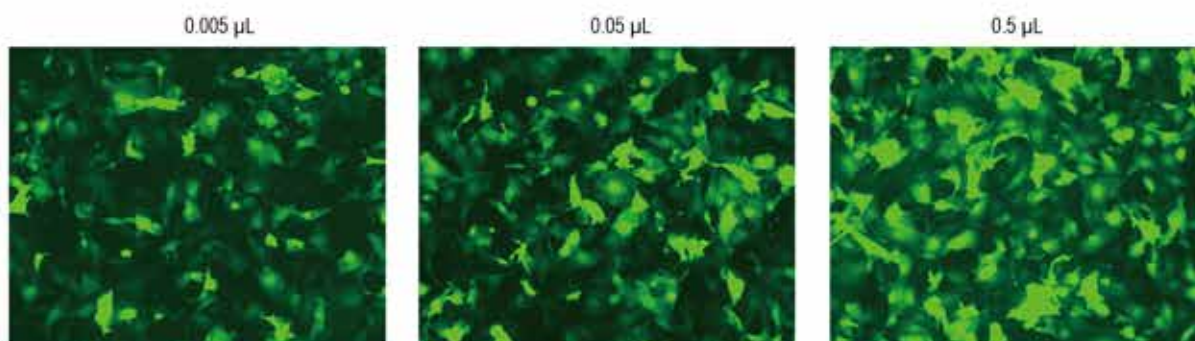


图 2. AAVPrime™ 预制 AAV 病毒（纯化型）- eGFP 表达。于 24 孔板中，使用上图所示用量的纯化型 AAV 病毒感染 HT1080 细胞 (ATCC) 表达绿色荧光蛋白 eGFP。感染后，使用荧光显微镜观察荧光蛋白表达情况。（曝光时间：400 ms）

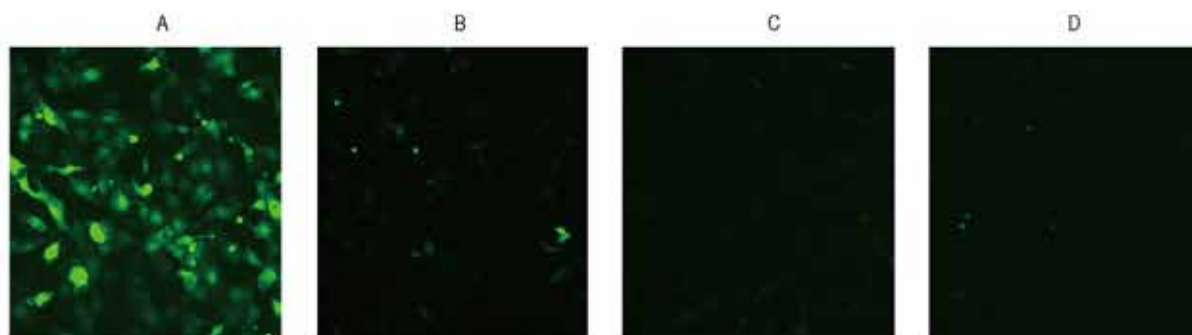


图 3. 于 24 孔板中，同时用标准型的表达绿色荧光蛋白 AAV（AAV-2-eGFP）和敲除绿色荧光蛋白的 AAV（AAV-2-shRNA）感染 HT1080 细胞 (ATCC)，选用不同的 MOI 值，3000:0(A); 3000:1500(B); 3000:3000(C) and 3000:6000(D). 感染 48 h 后用荧光显微镜观察荧光蛋白表达情况。（曝光时间：400 ms）



扫一扫，关注官方微信

The background features a series of flowing, wavy blue lines that originate from the top left and curve towards the bottom right, creating a sense of movement and depth. The lines vary in opacity, with some appearing as solid blue and others as lighter, translucent washes. The overall color palette is a range of blues, from deep cerulean to very light sky blue, set against a plain white background.

热点

时间疗法



时间疗法（Chronotherapy）指的是在特定时间用药的一种治疗策略。尽管临床试验已经发现了时间疗法的巨大潜力，不过还不足以克服临床上面临的种种挑战。

对于9年前参加的那次临床试验，Carole Godain还记忆犹新。那时只要她按下一个蓝色按钮，就会被注射一次化疗药物（chemotherapy drug），接下来如果亮起了一盏绿灯，就说明注射成功了一一药物已经进入了她的血管。当然，每次注射的时间都是要记录的，那都是晚上10点钟。

当时所有人都认为，Godain剩下的时间不多了。她患上的是结肠癌，第一次治疗以失败告终。最后一次影像学检查又发现，她的肝脏里出现了27个转移灶。于是，来自法国图尔的心理医生决定让她到法国维勒瑞夫的Paul Brousse医院（Paul Brousse hospital in Villejuif）接受一种最新疗法的治疗。这种治疗方案是在每天的特定时间给药，他们认为这会增强药物的疗效，也可能会减少药物的毒副作用。

Godain表示，她当时很想去试试，万一有效呢。

如今，已经43岁的Godain体内已经完全没有肿瘤细胞了。她的主治医生Francis Lévi表示，虽然这种痊愈的病例非常罕见，但还是有越来越多的证据让更多的人对Godain接受的这种时间疗法（chronotherapy）产生了兴趣。

科研人员经过四十多年的研究，终于揭示了人体生物钟（circadian clock）对药物疗效和多种疾病（比如哮喘和癫痫）的影响作用的奥秘。研究发现，现如今销量最好的那些药物，比如治疗烧心（heartburn）和阳痿（erectile dysfunction）的药物，如果在特定的时间使用，会取得更好的疗效。如今，Lévi还在英国Warwick医学院（Warwick Medical

School in Coventry, UK) 工作, 带领一个课题组参与法国国家健康与医学研究院 (French national bio-medical research agency) 的一个项目。据Lévi介绍, 当你使用一种药物的时候, 你肯定知道应该用多少。不过他们的研究发现, 知道什么时候用, 比知道用多少更重要。

然而, 出于种种原因, 被称作时间医学 (chronomedicine) 的时间疗法还处在医学临床实践和药物研发工作的边缘地带。直到大约十年前, 科学家还不能解释这种生物钟背后的分子机制, 而临床数据也不尽一致, 比如Lévi参与过的几个早期临床试验结果都非常好, 但是后期的大规模临床试验却没能得到那么好的试验结果——绝大部分患者都没有Godain那么幸运。

美国梅奥医学中心 (Mayo Clinic in Rochester, Minnesota) 的肿瘤医生Axel Grothey认为, 目前时间疗法主要面临两大挑战: 首先, 我们还需要更多更明确的数据来证明时间疗法的疗效; 其次, 我们还需要证明这种疗法是可行的。Grothey认为, 时间疗法对

于肿瘤治疗是不切实际的。据Grothey介绍, 到他们病房来做化疗的预定流程和电影院订票的流程差不多, 下午4点通常都会爆满。

不过Lévi等人还是非常乐观。全球性非营利组织——Ludwig癌症研究所 (Ludwig Institute for Cancer Research) 的科研负责人Chi Van Dang已经注意到, 随着我们对生物钟了解和认识的加深, 以及大量出现的、旨在调节人体生物钟的技术和研究, 表明科研界对时间疗法又逐渐表现出了兴趣。Lévi认为, 这些工作有助于我们解释在临床试验中观察到的各种现象, 并帮助我们让时间疗法变得更加可行。Dang去年9月在由美国国家癌症研究所 (US National Cancer Institute, NCI) 举办的一个研讨会上做了主题演讲。作为全世界最大规模的肿瘤研究资助机构, 美国国家癌症研究所在几个月前就已经号召大家研究生物节律对疾病进展以及治疗疗效的影响作用了。Dang指出, 他个人认为, 已有证据表明, 时间疗法的确有效, 我们不应该忽视这种治疗策略。我们需要的是如何更加智慧地解决面临的种种问题。

“时间守望者”

2017年, 迎来了时间疗法相关论文发表的一个小高潮。恰在美国国家癌症研究所那个研讨会结束后一周, 2017年诺贝尔生理及医学奖颁给了三位在生物钟领域做出杰出贡献的科学家。生物钟是一个非常了不起的系统。我们下丘脑 (hypothalamus) 里的这个中枢计时器精密控制了几乎每一个人体组织器官里的“时钟”, 控制着大量基因的开启和关闭, 而其中有很多基因就与药物作用有关。这些基因对于肿瘤尤其重要, 因为它们都与细胞周期、细胞增殖、细胞死亡和DNA损伤修复有关, 而肿瘤

细胞里的所有这一切都出现了问题。

有一些, 但不是所有肿瘤, 也依赖生物钟生存, 科研人员正在努力破解这些肿瘤的生物节律。美国华盛顿大学医学院 (Washington University School of Medicine in St. Louis) 的神经肿瘤学家Joshua Rubin等人就在打算开展神经胶质母细胞瘤 (glioblastoma) 时间疗法临床试验时意识到, 需要了解这种肿瘤细胞的行为与时间之间的关系。于是, 他们对取自患者体内的肿瘤细胞进行了遗传学改造, 使这种细胞可以在生物钟基因每一次开启时表达荧

光蛋白，发出荧光。然后他们对细胞进行了观察。**Rubin**等人发现，这些肿瘤细胞是处于规律的动态变化之中的，荧光一会出现，一会消失，然后又出现，又消失。有了这些基础发现之后，**Rubin**等人开始在肿瘤细胞的不同细胞周期对细胞进行药物刺激。结果他们发现，在关键生物钟基因**Bmal1**基因每一天的表达高峰时使用替莫唑胺（**temozolomide**）的疗效最好。**Rubin**推测，如果患者能够按照这种规律用药，那么临床疗效一定会有所改善。目前他们团队正在对小鼠模型开展实验，以验证这个假设。同时，**Rubin**等人也正在对二十多名患者开展临床试验，以查看一天之内哪个时间用药效果更好。

这是世界上首例针对神经胶质母细胞瘤的时间疗法临床试验，也是美国目前唯一在开展中的、与肿瘤有关的生物钟试验。美国之前开展的几个临床试验都表明，时间疗法对卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌等肿瘤都可能有一定的疗效。不过据2016年的一项调查显示，在全世界正在开展的数万个临床试验项目中，只有1%的临床试验涉及时间因素。

即便如此，还是有一些研究人员对时间疗法非常感兴趣，主要是因为这种治疗方案非常简单。美国加州大学圣地亚哥分校（**University of California, San Diego**）的神经肿瘤学家**Jeremy Rich**就表示，如果我们只需要调整用药时间，就能够更好地帮助患者，让他们的寿命更长、生活质量更高、治疗的副作用更小，这多么了不起！而且这些临床结果都是非常直观的，比如人体内的激素水平就有明显的昼夜节律性。早在上世纪六十年代末，科学家就发现，使用甲强龙（**methylprednisolone**）这种人工合成激素治疗关节炎和哮喘是非常安全的，前提是在早上用药。这是因为下丘脑的反馈调节机制在早上是最难受到干扰的。美国西雅图弗雷德·哈金森癌症研究中心（**Fred Hutchinson**

Cancer Research Center）的神经外科医生**Eric Holland**也表示，这种生物节律对放疗同样有影响。**Holland**发现，肾上腺皮质激素（**corticosteroids**）会降低放疗对肿瘤患者的疗效，小鼠动物实验也发现，在一天的某个时间做放疗，效果最好。

Lévi等人曾经招募186名结肠癌患者做过一个随机试验，他们对比了时间疗法和临床标准治疗的疗效——这是迄今为止被引用最多的一篇肿瘤时间疗法论文。结果他们发现，在时间治疗组里，超过一半的患者都与**Godain**一样，获得了不错的疗效；而在标准治疗组里，只有29%的患者治疗后有效。在今年1月发表的一篇论文里，研究人员发现，298名在下午接受心脏手术的患者随后出现持续重大心脏损伤（**sustaining major heart damage**）的几率只有另外298名在早上接受心脏手术的患者的一半。而且为了排除手术医生这个影响因素，给这两组患者做手术的都是同样的医生。

不同疗法的最佳时间都不一样。英国伦敦**Francis Crick**研究所（**Francis Crick Institute in London**）的内科医生**Akhilesh Reddy**就指出，心脏手术的这个研究结果也可以推广到其它外科手术，因为每一个器官里关键酶的表达高峰，都出现在不同的时刻。**Dang**等人发现，对于放疗，则是早上的效果比下午更好，而化疗的最佳时间，则因不同的肿瘤和不同的患者而各异。**Lévi**等人认为，这正好可以解释为什么有一些时间疗法临床试验并没有取得特别好的试验结果。比如**Lévi**还负责了另外一个，迄今为止规模最大的时间疗法临床试验。该试验一共招募了564名结肠癌转移患者，分两组来比较时间疗法和传统化疗的疗效有何差异。最终发现，这两组患者的存活时间并没有明显差别。不过将患者按照性别分组之后再来看，就发现男性患者的提早死亡（**earlier death**）风险降低了25%，而女性患者的提早死亡风险却增加了38%。

为什么会出现这种性别上的差异，目前还不得而知，不过Lévi等人也做了一些推测。在2017年9月发表的这篇文章里，Lévi等人提出，男性患者对一天中提早4~7个小时使用某一种化疗药物的耐受度比女性患者更高，这可能是男性患者疗效更好的其中一个原因。Lévi等人还认为，女性患者用药后表现出的毒副作用更强，这可能也是男性患者疗效更好的另外一个原因。

年龄是另外一个会影响每个人的生物节

律的因素。人体的生物钟在青春期会发生改变，我们在十几岁时会喜欢熬夜、晚睡，随着年龄的增长，又会慢慢变回来。Lévi发现，差不多有一半的患者都有相似的生物规律。四分之一的患者生物钟调早了一些，他们是“早起的百灵鸟（morning larks）”，还有四分之一的患者生物钟则推迟了一些，他们是“夜猫子（night owls）”。由此可见，没有一种时间疗法是适用于所有人的。

“ 解决时间问题 ”

美国西北大学芝加哥Feinberg医学院（Northwestern University Feinberg School of Medicine in Chicago）睡眠医学（sleep medicine）主任Phyllis Zee表示，时间疗法有非常大的潜力，但是还需要可实际使用的生物标志物，来帮助临床医生确定在何时治疗才能取得最佳的疗效。Zee指出，这些生物标志物就是帮助时间疗法走进临床的两条腿，不过它们目前还没有准备好。

Lévi一直在研究如何更好地了解一个个体的生物节律。据Lévi介绍，Godain在开始时间治疗之前，在身上绑了一个手表一样的设备，来跟踪记录她每天的生物节律。结果发现，Godain有非常规律的睡眠，Lévi认为这可能是让Godain彻底康复的秘诀。Lévi等人现在又有了更加精密的仪器来研究生物钟，其中包括温度传感器采集的体温数据、消化道检测结果、血液和唾液检测结果等其它数据。美国宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania in Philadelphia）的一个课题组正在将可穿戴设备和智能手机app采集的数据，以及生理标本等信息整合起来，以尽可能地明确每一个个体的生物钟，从而预测最适合每一个个体的时间

疗法。

从某种角度来看，时间疗法也是一种个体化治疗（individualize treatments）。美国弗吉尼亚科技公司（Virginia Tech in Blacksburg）的分子生物学家Carla Finkelstein就认为，在个体化医疗领域里加上时间疗法这个新成员后，一定会出现巨大的改变。而我们现在已经有了非常坚实的分子基础，这一切才刚刚开始。

不过让时间疗法走进我们的生活，还存在很多困难和挑战。比如成本问题和便捷性问题就很重要。法国里尔大学（University of Lille in France）的分子药理学家Bart Staels就是前面提到的那个心脏外科手术研究的主要负责人，他承认，如果一天里只能在下午开展心脏外科手术，是完全不现实的。不过医生可以挑选出那些高危的、有很多并发症的患者，将他们优先安排在下午进行手术。也许将来医生还可以给即将接受心脏外科手术的患者使用某种药物，人工形成一个“时差（jet lags）”，让患者的心脏“误以为”手术是在下午进行的。

英国曼彻斯特大学（University of Manchester, UK）的内分泌专家David Ray认

为，制药公司并不太欢迎时间疗法。因为很难让患者在考虑时间的情况下用药。据WHO统计，在慢性病患者人群中，只有大约一半的患者有比较好的依从性。而且，一旦采用了时间疗法，医药监管部门可能会要求制药公司修改说明书，明确指出如果错过了用药时间，可能会带来什么危害等。所有这些，对于一向谨小慎微的制药公司来说，都不是好消息。甚至他们还需要花费大量的时间和金钱，开展时间治疗相关的临床试验，这无疑又增加了一倍的成本。对于已经上市多年的药物，制药公司更是缺乏动力去支持时间疗法。

Ray等人表示，他们还非常关注制药公司目前大力开发长效制剂（每天用药一次，甚至每周用药一次）的新趋势。他们认为，这些长效制剂可能带来其它后果。比如，如果让作用于 α 肿瘤坏死因子的某种药物一直维持在一个水平，可能会损坏机体的免疫系统。在治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis）等疾病时，其实每天抑制 α 肿瘤坏死因子的作用只需要4~5个小时就足够了。

美国宾夕法尼亚大学研究生物节律的生物学家（circadian biologist）John Hogenesch则认为，如果关注时间疗法，其实最终可以帮助制药公司节省成本。据他介绍，如果在临床试验工作中考虑时间这个因素，可以提高信噪比，得到更好的试验结果。Ray也认为，如果这样操作，在药物开发工作中被“枪毙掉”的候选药物里，90%的药物也许都是有效的。

Rubin等人计划在美国继续开展下一阶段的临床试验。据他们介绍，届时他们会在替莫唑胺（temozolomide）时考虑时间因素。与此同时，欧洲的科研人员则正在使用便携式设备，记录数千名患者一天内的血压情况，来验证夜间服用降压药效果最好的理论。今年2月发表的一篇论文显示，与早上服用降压药相比，夜间服药可以将心梗（heart attacks）、中风（strokes），以及其它主要心血管事件（major cardiovascular events）的发生风险降低67%。西班牙Vigo大学（University of Vigo, Spain）附属医院的医生Juan Crespo Sabarís也参加了这个试验，据他介绍，西班牙的医生都已经开始建议患者在夜间服用降压药了。这是一项非常简单、低成本的时间治疗。

对于Lévi这样的时间治疗大牛来说，现在就是时间治疗的最佳时机。不过由于各个临床试验的结果不太一致，以及在实际操作上面临一些困难，很多人还是持谨慎的态度，尤其在治疗肿瘤时更是如此。Grothey表示，很多时候，我们需要全面地再考量一下时间疗法，多收集一些数据，再下结论。也许这只是肿瘤治疗史上的又一个小插曲。大约20年前，他刚刚接触肿瘤治疗时，时间治疗也曾经火过一阵子。但是后来就没人再提了，因为实际操作起来太麻烦。他们当时还没有那个技术手段。现在可能有所改进吧。

原文检索：

Lynne Peeples. (2018) TIME TRIALS. *Nature*, 556: 290-292.

Eason/编译

The background features a series of overlapping, flowing blue lines that curve from the top left towards the bottom right, creating a sense of movement and depth. The lines vary in opacity, with some appearing as solid blue and others as lighter, more ethereal washes.

百态

树蛙爬树的秘密



一只白氏树蛙（White's tree frog）正在一根粗糙的圆管上攀爬。

你知道吗？做出一款可重复使用的自洁式黏胶，并可在潮湿环境下适用于绝大多数介质，是很多材料工程师的梦想。但其实，这个梦想早就被一种能力超群的蛙类实现了。它们之中的好几个科别都在树上生活，进化出了穿不坏的粘性趾蹼，神奇吧？所以，早在20世纪90年代初，英国格拉斯哥大学（University of Glasgow）的Jon Barnes就对这种小型两栖动物产生了浓厚的兴趣，至今仍在孜孜不倦地研究对其进行研究。他发现，这种树蛙依靠脚趾分泌的薄液层附着在光滑的表面，然后通过剥离的方式使脚与表面分离。它们就是通过重复使用这种自洁脚趾的方法来维持在树上的最佳状态。其实，不少其它物种也同样擅长类似的攀高活动，却无需借助这种粘性的帮助。那么树蛙是不是也有别的秘密武器呢？于是，Barnes

计划观察树蛙是否也能利用抓握力进行攀爬，并希望了解物体表面的直径是否会对树蛙的抓握能力产生影响。

Barnes与同样来自格拉斯哥大学的Iain Hill，以及南京航空航天大学（Nanjing University of Aeronautics and Astronautics）的访问学者Benzheng Dong、Aihong Ji组队，测试了白氏树蛙（White's tree frogs, *Litoria caerulea*）和古巴树蛙（Cuban tree frogs, *Osteopilus septentrionalis*）在有机玻璃管上攀爬的能力。有机玻璃管的直径分为三等：最粗的120mm（模拟粗壮的树枝，此宽度下树蛙的腿无法环绕圆柱）、中等的44mm（模拟中等大小的树枝，树蛙可将其用前肢抱住），和最细的13mm（模拟较粗的嫩枝，树蛙可用脚盘绕）。结果证明，两种树蛙都是出

色的攀登者。据Barnes回忆，古巴树蛙能迅速地爬上最细的圆管，平均速度约为 14cm s^{-1} ；也能轻快地爬上中等粗度的圆管，平均速度约为 13cm s^{-1} ；还能沉稳地爬上最粗的圆管，平均速度为 12cm s^{-1} 。

为了迫使树蛙放弃使用脚上的粘性结构，只用抓握力进行攀爬，研究小组为玻璃管包上了一层砂纸。结果，两种树蛙拼命挣扎，还是没法抓住最粗的圆管。Barnes表示，当时，基本上所有的树蛙都想要抓住砂纸管的表面，但还是很快就掉落在研究者的手中。对于中等粗细的砂纸管，两种树蛙都只有四次设法爬了上去，而它们总能抓住最细的砂纸管——用脚趾盘绕圆管，轻而易举地爬上去。

那么，树蛙到底是如何使用脚上的粘性结构附着在光滑表面上的呢？Barnes、Hill和Thomas Endlein对此进行了分析，结果使他们深感意外：随着圆管粗度的增加，这些娇小的

攀登者对其关节下结节和脚趾上的粘性结构的使用率也不断增加。研究小组解释，树蛙在攀爬玻璃平板时，几乎用不着关节下结节产生的附着力。但随着圆管粗度的增加，树蛙的关节下结节所贡献的附着力竟然不断增加，最粗的圆管上的印迹仅占有所有足迹的25%，而中等粗细的圆管却占了57%。

因此，树蛙能够运用组合策略在环境复杂的树木栖居地上活动：它们既会用脚趾上的粘性结构附着在光滑的表面，也会用灵活的脚趾抓住过于粗糙的表面，并在纤细的光滑表面上同时使用两种策略组合。总之，树蛙能根据表面直径和材质的变化来产生应答，从而决定攀爬的方式，这证明它们具备面对环境挑战的适应能力。下一步，Barnes计划做出新一代的万能攀爬机器人，使它们能像树蛙一样灵活地攀爬。

原文检索：

Hill, I. D. C., Dong, B., Barnes, W. J. P., Ji, A. and Endlein, T. (2018). The biomechanics of tree frogs climbing curved surfaces: a gripping problem. *J. Exp. Biol.* 221, doi:10.1242/jeb.168179.

文佳/编译

信息素扰乱蜜蜂的认知



信息素是某种具有刺激性的信息，它可以警告擅自闯入领地者退避三舍，也能吸引方圆数英里的异性前来约会。你肯定想不到的是，这种气味信息还可能会提高动物的智力！法国图卢兹大学（University of Toulouse）的Martin Giurfa和巴黎第十三大学（University Paris XIII）的Patrizia d' Ettore就是这么猜测的。他们认为，信息素可能会影响某种动物对某种经验的反应度。Giurfa曾经对昆虫记忆的形成有过长期的专业研究，深知蜜蜂就是验证这个新理论的理想对象。最近，Giurfa、d' Ettore及其学生Natacha Rossi发现，蜜蜂

在经过轻微的电击之后，会把刺伸出来发挥防御作用。于是，他们决定开展一项试验，以观察信息素成分是如何改变蜜蜂的反应度的。

研究者小心地为每只蜜蜂缚上细线，并对它们实施一组极轻微的电击，同时记录蜜蜂是否伸出尾刺进行防卫。这样，他们就为蜜蜂建立了对轻微电击的反应。随后，研究小组给予蜜蜂15分钟或24小时的暂停期，之后将它们移到一个玻璃容器中，使之分别吸入信息素所含三种成分中的一种：香叶醇（geraniol，用于吸引工蜂）、2-庚酮（2-heptanone，用于排斥异族蜜蜂侵入领地）和乙酸异戊酯

(isopentyl acetate, IPA, 用于激发蜜蜂产生激烈攻击行为)，然后再次用轻微电击进行反应度测试。

结果，经过两组快速连续电击（间隔15min）的蜜蜂很快就产生了惰性，在第二组测试中的反应度有所下降。而暴露在IPA中（促发防卫性蜇刺行为）的蜜蜂在第二组测试中的反应似乎仍能达到最初的水平，研究者对此感到满意。此外，所有的信息素都在24小时的电击暂停期之后起效，但结果却大相径庭：曾沐浴在香叶醇中的蜜蜂不怎么会伸出尾

刺（也就是变得温和了），而吸入2-庚酮（具有排斥性）的蜜蜂则对轻微电击的反应度不变（仍然过激）。

Giurfa等人表示，这个发现强调了信息素对动物不同的行为具有潜在的调节能力。他们由此推断，信息素改变了蜜蜂对某种经验的认知，但会不会是这种化学信息物质改变了蜜蜂伸展尾刺的能力呢？不排除有这种可能性。三位研究者还提出，信息素可能会影响蜜蜂及其它动物的经验获取能力。

原文检索：

Rossi, N., d' Ettore, P. and Giurfa, M. (2018). Pheromones modulate responsiveness to a noxious stimulus in honey bees. *J. Exp. Biol.* 221, doi:10.1242/jeb.178426..

文佳/编译

A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people, with the top layer having one person, the middle layer having two, and the base having three. The people are wearing dark clothing. The sky is filled with soft, white clouds. The overall tone of the image is motivational and collaborative.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

The background of the image is a solid teal color with a faint, light-colored grid pattern. Overlaid on this are three abstract molecular structures. Each structure is composed of numerous small, light-blue spheres (nodes) connected by thin, light-blue lines (edges). The structures are arranged in a way that suggests a complex, interconnected network. One structure is in the upper left, another in the upper right, and a larger one in the lower right.

www.LifeOmicS.com
www.LifeOmicS.com