

# 生命奥秘

## LifeOmics

2011年9月刊  
总第38期

**40年抗癌历程回顾：  
路虽远，行则至**

合成基因组学的新目标

老鼠求偶歌儿妙，喜获佳人芳心归

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

# 目录 | CONTENTS

## 专题译述

### 40年抗癌历程回顾：路虽远，行则至

#### 一、40年抗癌历程回顾

1. 耗费了900亿美元的抗癌大战简介 ..... 2
2. 美国几种主要肿瘤的发病率和死亡率情况 ..... 3
3. 抗癌战争40年大事记 ..... 5

#### 二、研发新型药物，开发新型诊断手段，挑战医药化学难题

1. 借助生物标志物准确判断患癌几率 ..... 8
2. 从肿瘤体细胞遗传学入手寻找抗癌治疗靶标 ..... 11
3. 挑战医药化学难题，设计新型抑制剂 ..... 13
4. 重新设计抗癌药物的临床试验：基因分型当先，随时监测 ..... 14
5. 开发新型筛查手段，降低癌症死亡率 ..... 17
6. 多种靶向药物联用对抗难治性肿瘤 ..... 21
7. 抗癌战争的下一步战略计划 ..... 27

#### 三、改变生活习惯，对癌症say NO

1. 改掉招来肿瘤的坏毛病 ..... 29
2. 菜篮子里的抗癌革命——吃出健康，远离肿瘤 ..... 33

#### 下一期（2011年10月刊）预告：丙型肝炎的现状与治疗前景展望

2011年5月，FDA批准了两款用于治疗丙型肝炎的新药。此举标志着治疗这种潜伏性疾病的时代的黎明已到来。下一期《生命奥秘》将介绍目前丙型肝炎的现状、相关治疗方法及其前景。希望大家联合起来，积极研发新药，在丙型肝炎病毒（HCV）压垮全世界的医疗卫生系统之前，在HCV给人类造成不可挽回的危机之前及时扼住它的喉咙。

## 热点话题

- 合成基因组学的新目标 ..... 39

## 生命百态

- 老鼠求偶歌儿妙，喜获佳人芳心归 ..... 51
- 水蜘蛛利用潜水钟在水下生存 ..... 53
- 蟑螂用三角步态行走江湖 ..... 54

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。  
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。  
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

# 专题译述

Worthy Issues

## 40年抗癌历程回顾：路虽远，行则至

### 前言

2011年是美国国家癌症法案（*National Cancer Act*）颁布的第40周年。该防治法的颁布对美国的癌症研究事业是一个巨大的鼓舞。而正值此时，全球著名刊物——美国的《科学》（*Science*）、《细胞》（*Cell*）和英国的《自然》（*Nature*）杂志则不约而同地先后刊登了与癌症相关的专题报道。

《科学》杂志比较全面地回顾了抗癌战争40年间发生的大事，指出90年代以来7种主要癌症，包括肺及支气管肿瘤、结直肠癌、女性乳腺癌等的死亡率都有下降趋势。此外，它还约请了一批当今活跃在癌症基础研究和临床治疗一线的研究专家和医生评价并介绍人类与癌症进行了40年的较量后，人们对癌症的认识及由此带来的在药物和临床治疗上可能的新进展。

《细胞》杂志指出，历经了多年的基础研究之后，科研人员们最近在肿瘤遗传学和医药化学方面取得的研究成果终于能够给癌症治疗带来一场革命了。这一切其实都源于对一种少见癌症进行研究时偶然得到的发现，这给整个临床研究都带来了革命，科学家们已经准备就绪，将最新的分子生物学研究成果应用到肿瘤治疗工作中。

《自然》的专题则着重强调癌症的预防策略，它指出对付癌症的最好方法是加强我们的预防措施，并尽最大努力，避免接触致癌物质。另外，它还告诉我们如何改掉招致肿瘤的坏毛病，吃出健康，远离肿瘤。

本期《生命奥秘》回顾了40年抗癌历程，介绍了新型的抗癌疗法，并指出如何改变生活习惯，对癌症say NO。我们希望，通过这些文章，能给癌症相关研究人员传递该领域的最新资讯，并指导读者健康饮食，远离肿瘤。

# 一、40年抗癌历程回顾

## 1. 耗费了900亿美元的抗癌大战简介

追溯历史，官方在公共媒体上还从来没有“抗癌大战（WAR ON CANCER）”的提法。直到1971年12月，美国总统Richard Nixon正式签署了《美国国家癌症法案》（*National Cancer Act*），各大媒体上才出现了“抗癌大战”的表述，各种相关报道和争论也由此而起。《美国国家癌症法案》许下了一个很大的承诺，同时也给予美国国立癌症研究院（U.S. National Cancer Institute, NCI）前所未有的自由度。该法案让我们相信抗癌大战最终会像登月计划一样取得成功。《美国国家癌症法案》对癌症相关科学研究意义重大，美国兰德公司（RAND Corporation）的医学历史学家及政策分析家Richard Rettig曾经写道：《美国国家癌症法案》的出台彻底扭转了美国国立癌症研究院科研预算逐年下滑的态势。

这种逆转起源于美国国会，随后在各种医疗健康运动的推动下不断得到加强，其中，Mary Lasker女士功不可没。她在20世纪70年代的努力最终促使美国民主党人将战胜癌症作为了一项事业。Nixon总统意识到抗击癌症将演变成为一场全世界人民共同参与的运动，所以也欣然接受了这项提议。《美国国家癌症法案》出台之后，美国国立癌症研究院的科研预算几乎一夜之间猛涨了23%，达到了2.33亿美元之多，而且之后一直保持每年50亿美元的增幅，不过最近几年通货膨胀的增幅更大。自1971年以来，美国国立癌症研究院已经在肿瘤科学研究以及肿瘤的防治工作中投入了900亿美元。

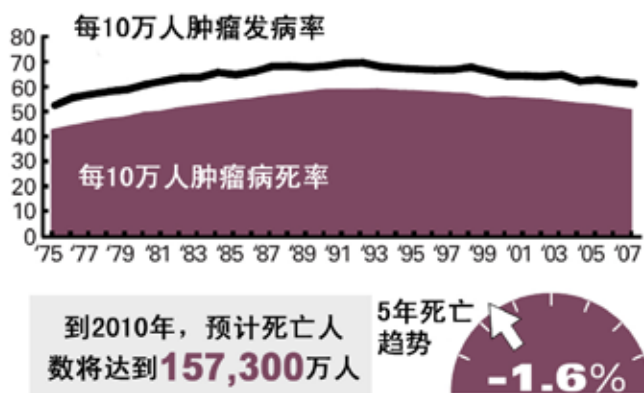
这的确是一场战争，战局千变万化。1986年，前国立癌症研究院的生物统计学家John Bailar曾经非常悲观地在《新英格兰医学杂志》（*The New England Journal of Medicine*）上撰文指出，自从抗癌大战开打15年以来，癌症的发病率和死亡率其实没有发生根本性的改变，他认为美国已经在这场大战中彻底失败。此文发表之后随即引起了一场争论，类似的言论也持续了很多年。2003年，时任美国国立癌症研究院主任的Andrew von Eschenbach却又设定了一个非常大胆而又美好的目标：在2015年彻底战胜癌症。这种大胆的预测又引来了一片批评和质疑之声。

不过，美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology）的执行会长Allen Lichter却不这么看，他认为如果抛开那些华而不实的宣言和号召，从事情的实际层面来看，这场抗癌大战的确取得了一定成果、挽救了不少生命，也给抗癌疗法带来了不少改进。不过，这场大战也的确在某些方面，比如胰腺癌、脑癌和肝癌等没能取得太大的进展。其实，据20世纪70年代就开始参加工作的肿瘤科医师Lichter介绍，自1990



年以来，美国的癌症致死率已逐年下降，癌症诊疗措施也较40年前得到了极大的改进。Lichter提到了治疗儿童白血病的辅助疗法（adjuvant therapy），即给病情已经得到缓解的患儿继续使用化疗药物，用以杀灭已经发生扩散的微小转移病灶。这种“疯狂的”疗法就是在吸取了60年代儿童白血病治疗经验之后取得的成果。其它诸如乳房保留术、显微手术、影像诊断技术、疾病管理、肿瘤分子学分析以及靶向药物治疗等技术也都是这场抗癌大战取得的战果。今天，肿瘤患者的生存时间比40年前大为延长，治疗水平也大为提高。Lichter承认，等待抗癌大战取得进展就好像看着时钟在一分一秒地走动般煎熬，但是无论如何，时钟都在不停地往前走。

## 2. 美国几种主要肿瘤的发病率和死亡率情况



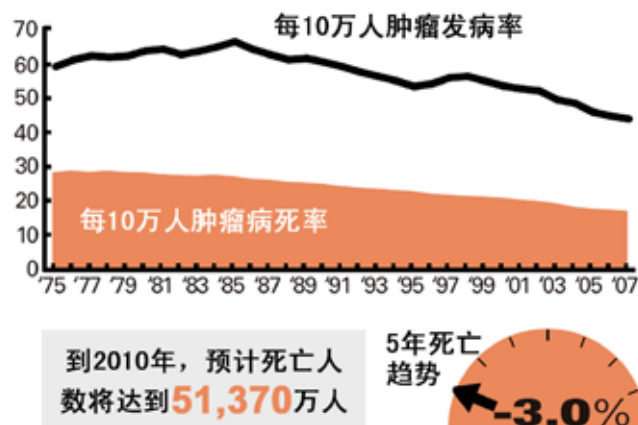
### 肺及支气管肿瘤的情况

好消息：从20世纪80年代初开始，美国男性的肺癌发病率就开始逐年下降，从90年代初开始，肺癌的死亡率也开始逐年下降。这都是预防工作——戒烟的成效。

坏消息：非洲裔美国人的肺癌死亡率远远高于白人的死亡率。近几年来，各个种族妇女的肺癌死亡率都在逐年攀升。

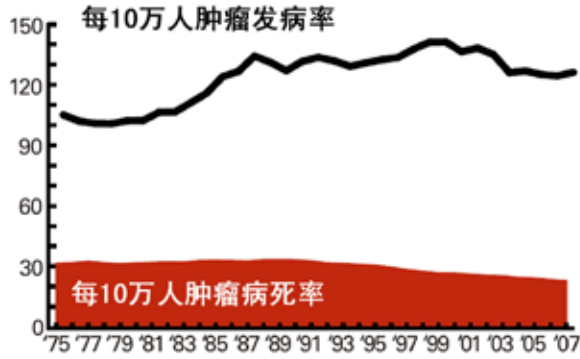
### 结直肠癌的情况

美国国立癌症研究院在2010年发布的《美国肿瘤情况年报》（*Annual Report to the Nation on the Status of Cancer*）中重点指出，在美国死亡率排第二位的结直肠癌的发病趋势开始下滑。改善饮食以及结肠镜筛查等早期诊断技术在其中起到了巨大的作用。美国国立癌症研究院根据模型预测，到2020年，结直肠癌的整体死亡率将下降50%。



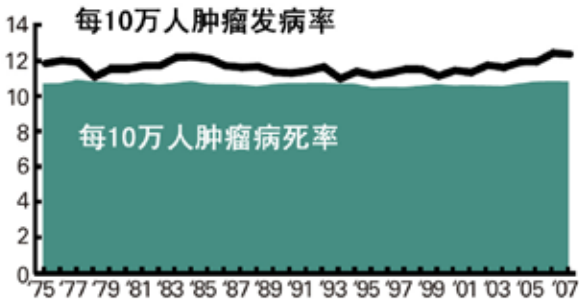
### 女性乳腺癌的情况

在20世纪80年代，各种族妇女乳腺浸润性癌的发病率猛增，到1999年达到了最高峰，这部分是由于诊断技术和治疗技术的提高所致。不过从1990年开始，乳腺癌的死亡率却逐年稳步下降，但是白人妇女的5年存活率一直都远远高于黑人妇女。



到2010年，预计死亡人数将达到**39,840**万人

5年死亡趋势 **-2.2%**



到2010年，预计死亡人数将达到**36,800**万人

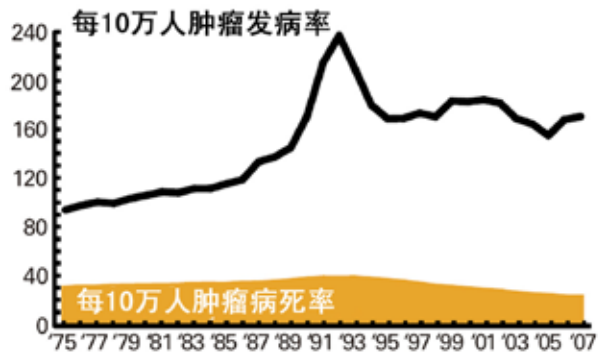
5年死亡趋势 **+0.6%**

### 胰腺癌的情况

在美国，胰腺癌的死亡率排第四，而且发病率和死亡率历年来一直都没能得到显著的控制，这部分是因为胰腺癌很难早期发现。胰腺癌患者在确诊之后的评价生存时间只有短短的6个月。

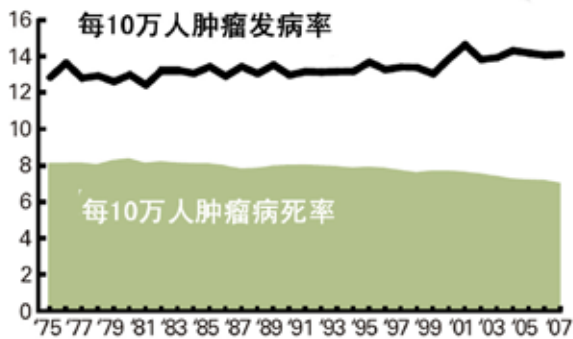
### 前列腺癌的情况

在美国男性人群中前列腺癌的发病率排第二位。在20世纪90年代初广泛开展前列腺特异性抗原PSA筛查之后，前列腺癌的发病率猛增。自从有了PSA检测，大部分患者都能得到有效的治疗。



到2010年，预计死亡人数将达到**32,050**万人

5年死亡趋势 **-3.3%**



到2010年，预计死亡人数将达到**21,840**万人

5年死亡趋势

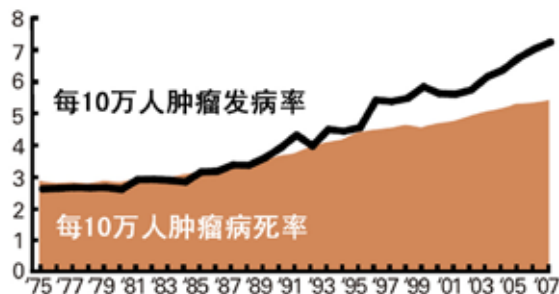


### 白血病的情况

四种主要白血病的死亡率都在缓慢地逐年下降，这主要得益于联合化疗方案。现在，儿童急性淋巴细胞白血病的存活率已经高达80%。

### 肝癌的情况

肝癌和胆管癌的发病率和致死率逐年攀升，这主要是因为乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染。其次，酗酒也是病因之一。因为肝癌很难手术根治，所以确诊之后存活时间都较短。



到2010年，预计死亡人数将达到**18,910**万人

5年死亡趋势



## 3. 抗癌战争40年大事记

1971年

美国总统Richard Nixon签署了《美国国家癌症法案》，挽救了美国国立癌症研究院。



1973年

美国国立癌症研究院启动肿瘤流行病学监控计划（Surveillance Epidemiology）和最终结果项目（End Results program），开始在美国收集肿瘤的相关数据。



续下文



## 接上文

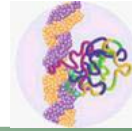
1978年

第一款生物抗癌药  $\alpha$  干扰素开始临床实验。  
美国食品与药品监督管理局允许他莫昔芬作为预防乳腺癌复发的药物上市。



1979年

科研人员们发现了p53蛋白，在多种常见肿瘤中都能发现突变的p53蛋白。关于p53的更多资讯，请至<http://www.lifeomics.com/mag/v27/index.php>。



1980年

Robert Gallo等科学家分离得到了致癌病毒——1型人类嗜T细胞病毒（human T-cell lymphotropic virus-1）。



1981年

出现了第一款可以预防肿瘤的疫苗——乙型肝炎病毒疫苗。



1983年

科研人员构建了几种严重联合免疫缺陷小鼠（severe combined immunodeficient mice），这些小鼠可以作为肿瘤研究的动物模型。



1985年

随机实验发现对于乳腺癌患者，肿瘤切除（lumpectomy）加上放疗的效果堪比乳房根治术。



1986年

生物统计学家John Bailar在《新英格兰医学杂志》上撰文宣称，抗癌大战失败。



1989年

Harold Varmus和Michael Bishop因为发现了第一个原癌基因Src获得了当年的诺贝尔奖。



1991年

类似于艾滋病协会的民间组织——美国乳腺癌协会（National Breast Cancer Coalition）成立。



1992年

美国食品与药品监督管理局批准人工合成的可用作乳腺治疗药物的紫杉醇衍生物Taxol上市。



1993年

美国国会要求在长岛地区开展乳腺癌环境致癌因素的研究，这项为期10年的研究没能得到任何有意义的发现。《科学》杂志将p53蛋白评选为当年的“年度分子”（Molecule of the Year）。



续下文

**1994年** 乳腺癌和卵巢癌的风险因子BRCA1基因克隆成功。次年，BRCA2基因也克隆成功。  
 

**1996年** 美国癌症协会和其他组织报告，美国总体肿瘤死亡率首次出现了持续性下降，在1991年至1995年间，共计下降了2.6%。  


**1998年** 美国食品与药品监督管理局批准单抗类药物曲妥单抗（trastuzumab），商品名赫赛汀（Herceptin），可以用于治疗HER2基因过表达的乳腺癌转移患者。  
诺贝尔奖得主James Watson告诉《纽约时报》，两年之内，阻断肿瘤的血液供应，即使用血管生成抑制（antiangiogenesis）能够彻底治愈癌症。  


**2001年** 美国食品与药品监督管理局批准伊马替尼（imatinib），商品名格列卫（Gleevec）可以用于治疗慢性髓细胞性白血病（chronic myelogenous leukemia）。《纽约时报》将格列卫誉为抗击肿瘤的“魔法子弹”。  


**2003年** 美国国立肿瘤研究院的院长Andrew von Eschenbach宣称将在2015年之前彻底终结癌症给人们带来的病痛和死亡。  


**2004年** 美国食品与药品监督管理局批准抗血管生成药物Avastin可以和其它化疗药物一起用于治疗结肠癌。大约有80%的儿童急性淋巴细胞白血病患者都能有5年，甚至更长时间的无瘤生存期。  


**2005年** 美国国立卫生研究院启动了肿瘤基因组图谱计划（The Cancer Genome Atlas），希望能够彻底弄清各种肿瘤细胞里的基因突变情况。  


**2006年** 美国食品与药品监督管理局批准用于预防HPV病毒感染的疫苗产品Gardasil上市，他们相信Gardasil能够帮助女性预防宫颈癌。  


**2007~2008年** 美国乳腺癌的发病率下降，这主要得益于筛查技术的改善和绝经后使用雌激素替代疗法的人数下降。  


**2009年** James Watson写道，现在是肿瘤遗传学的成果转化成为帮助我们认识肿瘤细胞对化疗药物的反应性以及肿瘤细胞代谢情况的时候了。  


**2010年** 美国国家肺癌筛查试验项目（National Lung Cancer Screening Trial）发现，螺旋CT扫描能够降低烟民们的肺癌死亡率。美国食品与药品监督管理局批准Provenge这种前列腺癌疫苗产品上市，用以治疗前列腺癌转移患者。该产品可以延缓患者的生命4个月，不过需要花费9.3万美元。  


**2011年** 特异性肿瘤靶向药物（targeted cancer drug）PLX4032出现，它能够延缓晚期黑色素瘤患者的生命。  


## 二、研发新型药物，开发新型诊断手段，挑战医药化学难题

### 1. 借助生物标志物准确判断患癌几率

在你拿起第一根烟之前，最好能够知道你是否会因此患上癌症。虽然我们大家都知道吸烟是导致肺癌的主要原因，但是实际上只有10~20%的烟民或者前烟民（即已经戒烟的烟民）真的会患上肺癌。这种巨大的反差数十年以来一直都是科研人员们非常热衷于探讨的问题。而且除了肺癌之外，其它很多癌症也都存在着这种反差情况。

肺癌是全世界致死率第一的癌症，所以它也是肿瘤防控工作的首要目标。如果要达到最好的防控效果，就需要针对患癌风险最高的人群开展管控工作。这时，我们就需要生物标志物（**biomarker**）的帮助。借助生物标志物能够发现患癌风险最高的个体，然后就能够有针对性地帮助他们改变生活方式，或者采取化学预防（**chemoprevention**）等措施进行癌症预防。即便不是出于预防的目的，我们也可以借助生物标志物的作用帮助癌症预防研究工作招募合适的志愿者，从而制定出更加合理的防癌措施。实际上，我们现在还没有一个非常清楚的定义以区分哪些生物标志物代表患癌风险，哪些生物标志物意味着已经患上了癌症。

一般来说，癌变都是一个长达几十年，至少也是好几年的漫长过程。科研人员们正在寻找血液、唾液、尿液或组织样品中那些即便发生细微变化也能够预示着癌症可能会发生的组份。在致癌信号通路被激活之前，我们可能会发现DNA修复机制出现了滞后，基因表达模式出现了改变，或者能够检测到机体对新生肿瘤组织出现了低水平的免疫反应等等。

不过这类研究也充满了争议。经常会出现这样的情况，在前期研究工作中表现非常好的生物标志物到了实际检测时就变得“不给力”了。实用的生物标志物应该是灵敏的（即能够检测到疾病的可能性有多大），灵敏度至少应该达到90%。另一个重要指标就是特异性（即真实的阳性率），也需要达到90%以上才具备临床实用价值。到目前为止，还没有哪个肺癌生物标志物能够达到双90%的要求，而我们手上仅有几个候选分子而已。

#### 1.1 基因表达模式的改变情况

Avrum Spira是美国波士顿大学（**Boston University**）的肺病专家，他使用支气管镜从健康吸烟人群和非吸烟人群的呼吸道中获取细胞样品，然后对这些细胞中数千个基因的表达情况进行了检测和比对分析。结果他发现在吸烟人群中，哪怕支气管镜检查正

常，但是这些烟民的呼吸道细胞基因组也会出现与炎症和细胞增殖相关的改变。然后 Spira 小组又将该研究结果与疑似肺癌的吸烟人群进行了比对，结果发现了 80 个基因信号可以用于早期肺癌的检测，敏感度达到 90%。Spira 将这组信号比作“煤矿里的金丝雀”（早期煤矿中没有检测设备，所以矿工们会携带一只金丝雀到煤矿中，因为金丝雀对甲烷和一氧化碳非常敏感，所以能够起到预警作用）。

但是，支气管镜检是一项侵入性的检查方式，所以 Spira 决定对更容易被检测到的气道部位开展“攻坚”。最近，Spira 在鼻腔和口腔上皮细胞中发现了异常的基因表达情况，这种异常信号和支气管细胞信号非常相似。因此，只需要通过简单的口腔拭子实验就能达到检测目的，非常适于大规模人群筛查操作。

Spira 与犹他州立大学（University of Utah）的基因组学专家 Andrea Bild 合作进行了更深入的研究，结果发现这些癌前病变背后的分子通路就是早就被人们熟知的，与肿瘤发生发展有关的信号通路——PI3K 信号通路。Spira 等人通过对健康吸烟者和轻中度异常吸烟者呼吸道细胞 PI3K 激酶活性的比对发现，PI3K 信号通路很有可能在癌变之前就已经被激活了，这意味着 PI3K 激酶很有可能能够作为预测肺癌发生的生物标志物。

PI3K 信号通路还可用于化学预防工作。早期实验表明使用能够降低 PI3K 激酶活性的药物能够促进高危吸烟人群气道内异常损伤的修复。

## 1.2 DNA 损伤情况

在我们的日常生活当中，DNA 分子经常会受到各种伤害。如果 DNA 损伤得不到有效的修复，那么就会发生突变，导致癌变。所以人体进化出了相应的机制，防止这种情况发生。OGG1 酶就能够通过切除受损碱基的方式对 DNA 进行修复（图 1）。以色列雷霍沃特魏茨曼研究院（Weizmann Institute）的生化学家 Zvi Livneh 和 Tamar Paz-Elizur 发现 OGG1 酶的水平也能够作为生物标志物预测个体罹患肺癌的风险。

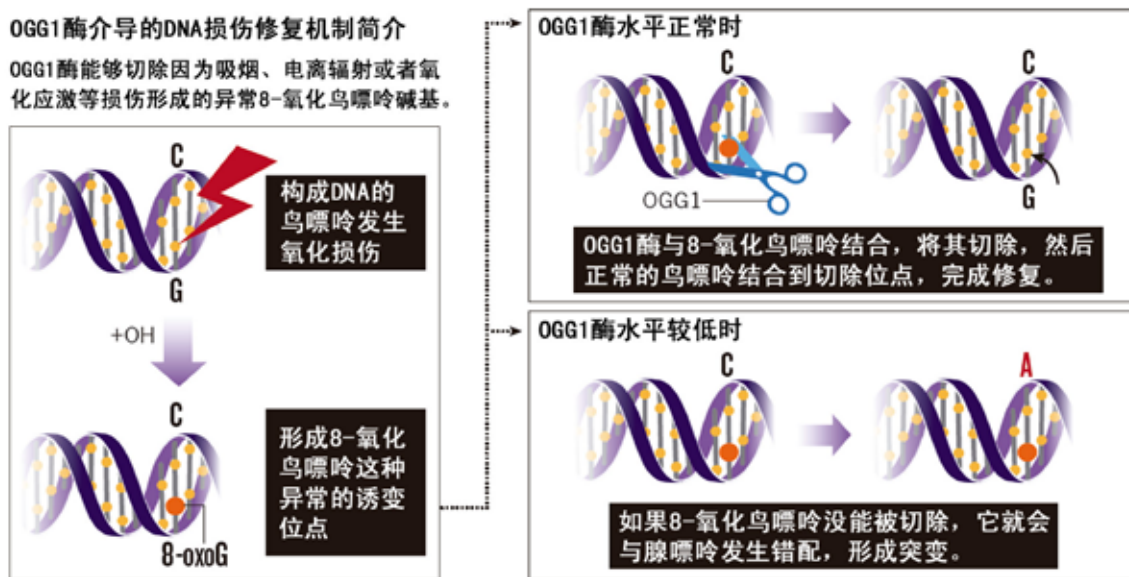


图 1 OGG1 酶介导的 DNA 损伤修复机制简介。



通过检测血液中OGG1酶的含量，Livneh和Paz-Elizur发现40%的肺癌患者体内OGG1酶的含量要低于健康人体内OGG1酶4%的含量。OGG1酶水平较低的健康吸烟者患上肺癌的几率要比OGG1酶水平正常的健康吸烟者高出5至10倍；如果与健康的非吸烟者相比，更是要高出120倍。而且该检测结果还能够用于其它癌症预测，比如OGG1酶水平较低的健康吸烟者患上头颈部癌症的几率要比OGG1酶水平正常的非吸烟者高出70倍。

OGG1酶只是众多DNA修复酶中的一个，我们相信其它DNA酶表达水平过低也与肿瘤发生有关。鉴于此，Livneh和Paz-Elizur又把目光投向了另外两个DNA修复酶——AAG和APE1。他们希望用这种“复合”预测方式能够更准确地预测患癌几率。他们现在正在进行验证工作，并计划于2011年年中公布实验结果。

不过，即便是使用再多的生物标志物，也不太可能通过一次检测就能判断出患癌风险有多大。Livneh指出，他们还在进行另一项研究——开发一种两步法检测技术，以用于肺癌的预防工作。在第一步里会用到Livneh他们发现的DNA修复酶生物标志物和其它实验室发现的另外五种生物标志物。这些生物标志物能够反映出基因表达的异常情况、DAP激酶（该酶与细胞凋亡有关）的水平，还包括能够反映抑癌系统受损情况的突变p53蛋白抗体、炎症标志物以及与肿瘤相关的突变基因等。Livneh相信这种组合检测方式要比单一生物标志物检测方式更好。经过第一步检测，筛选出的高危人群再接受螺旋CT扫描检查，这样能够为筛查工作节约大量的财力，同时也能达到很好的预防效果。

在癌症的初发阶段，人体通常都能够识别异常的癌变细胞，从而诱发机体的免疫反应，产生自身抗体。不过这种免疫反应通常都比较有限，而且到了后期，人体的免疫系统都会对肿瘤形成耐受，不再攻击肿瘤细胞。所以自身抗体也能够作为生物标志物，发现早期癌症。

美国华盛顿州西雅图市Fred Hutchinson肿瘤中心（Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle, Washington）的Samir Hanash通过对最终发展成肺癌的人群的癌症发生以前的体内自身抗体进行检测，发现了三种重要的自身抗原，它们分别是annexin-1、14-3-3 Theta和LAMR-1。到目前为止，这三种自身抗原在各种实验中都表现出非常高的特异性，但是非常遗憾的是，敏感性一直徘徊在60%左右。接下来Hanash需要做的就是找到其它自身抗原，并对这三种自身抗原进行补充，提高检测的敏感性。

如果能够找到更早期肿瘤的信号，那么检测效果会更好。Hanash通过妇女健康关爱行动（Women's Health Initiative）和临床医生健康研究行动（Physician's Health Study）获得了大量的血样，这些血样是在肺癌患者被确诊前8年采集到的。另外，Hanash还对已经戒烟的烟民和不吸烟者人群进行了筛查，寻找与肺癌相关的生物标志物。Hanash指出，研究发现，他们在吸烟人群中发现的血液生物标志物里绝大多数标志物也都可以用于不吸烟的人群。

尽管人们在近15年以来对生物标志物研究工作给予了巨大的支持，但到目前为止，获得的成果却非常少。按照加拿大多伦多大学（University of Toronto）临床生物化学家Eleftherios Diamandis的看法，主要原因之一就是实验设计方案太差，既缺乏可靠的检测终点，也缺乏精确的统计学分析。而且大多数人都只关注于发现能够用于指导临床治疗的生物标志物。实际上，按照Diamandis的观察，在临床工作中使用的生物标志物都不适合用于大规模人群筛查和早期诊断。

Diamandis认为之前的研究工作全都是误入歧途。人们把太多的注意力放在遗传分子标志物上（genetic marker），这些标志物就好像计算机里使用的数字信号一样，只能用“是”和“否”来判断癌症。如果使用代谢组学标志物（metabolomic biomarker）或蛋白质组学标志物（proteomic biomarker），那情况就完全不同了，因为这些标志物可以进行定量判断。不过这类标志物都非常“娇气”，它们在取样和储存过程中都会受到影响，各种良性疾病，甚至是饮食情况和用药情况也会对它们产生干扰。如果要获得特异性和敏感性都很高的定量生物标志物，工作的难点就在于会产生数据分析误差。Diamandis对此情况总结道，经常会出现很有潜力的生物标志物在实验时结果不可重复的情况，所以它们不适于临床应用，这一点都不奇怪。

George Poste是美国坦佩市亚利桑那州立大学（Arizona State University）复杂自适应系统研究部门（Complex Adaptive Systems Initiative）的负责人，他也认为生物标志物研究还因为这样或者那样的原因而没能走上正轨。Poste觉得部分原因在于，到最近为止，大多数的研究项目规模都太小，而且均一性太差，所以无法得到有意义的结论。缺乏标准化的样品采集和处理规范，使用细胞系而不是患者活检样品开展研究，缺乏足够的样本数，等等都是导致生物标志物研究失败的根源。而且Poste还认为我们应该鼓励科研协作，鼓励“大科学”的研究方法。同时政府和企业的科研经费也应该及时到位。

Poste列举了美国国立癌症研究院（US National Cancer Institute）的人类癌症生物银行项目（Cancer Human Biobank）和英国的生物银行项目作为成功的典范，说明“大科学”策略的重要性，也说明资金支持的重要性。Poste强调，癌症研究经费历来都将最大份额拨给了癌症治疗研究，而不是癌症预防研究。但是问题的关键在于我们该如何在早期肿瘤尚未发生扩散以前就“扼住它的喉咙”，这才是研究生物标志物的意义所在。Poste表示，如果人们能够在最初阶段就发现癌症，那么就能预防癌症发生。

## 2. 从肿瘤体细胞遗传学入手寻找抗癌治疗靶标

早期的肿瘤遗传学研究主要关注可遗传的肿瘤症状——与整个家族患癌易感性有关的单一种系突变（germline mutation）。这类研究一般都能发现一个非常清楚、很有说服力的致瘤因素，比如某个抑癌基因发生了突变，但这和肿瘤发生发展过程中细胞不断累积的体细胞突变（somatic mutation）是不同的。定向基因分型研究（directed genotyping study）就能够发现这些体细胞突变，比如染色体易位（chromosome translocation）、杂合性缺失（loss of heterozygosity pattern）等。这些突变都与很多肿瘤的复发有关，而且很有可能在肿瘤复发过程中起到了非常关键的作用。对癌基因、抑癌基因以及模式生物的功能研究就很容易证明单个基因突变对肿瘤发生发展究竟能够起到多大的作用。

不过，最终还是由英国Sanger中心（Sanger Center）和美国以及国际组织发起的

肿瘤细胞全基因组测序工作发挥了关键性的作用。由于肿瘤细胞全基因组测序工作的开展，科研人员们才得以对肿瘤细胞体细胞突变情况以及潜在的治疗靶点有一个全面的认识 and 了解。比如，发现**BRAF**基因和**PI3K**基因特异性突变与肿瘤复发率高相关的成果就来自肿瘤细胞全基因组测序工作。但是，通过肿瘤细胞全基因组测序发现的绝大部分突变通常都是肿瘤特异性的，很难发现多种肿瘤共有的突变情况。我们可以将这些突变按照功能通路进行大致分类，结果发现有用的治疗靶点绝大部分都集中在上皮细胞来源的肿瘤，即癌症，这在所有肿瘤中所占的比率达到**85%**。因此，尽管针对各种不同肿瘤的大型肿瘤基因组测序项目都还在进行之中，我们仍然相信只有对各种突变进行详细的生物学分析，才能够发现有效的药物作用靶点。

由于人体肿瘤细胞中各种突变的出现频率非常低，所以必须能够正确区分那些对致癌起到决定性作用的“司机突变（drivers mutation）”和没有太大致癌作用的“乘客突变（passengers mutation）”。当然，某种抑制剂对肿瘤患者的疗效才是能够评价该肿瘤与该抑制剂靶分子之间是否有关联的最有说服力的证据。比如，**EGFR**抑制剂对**EGFR**基因发生突变的肺癌患者表现出了非常好的疗效，这就足以证明这些突变的基因不会是无关紧要的“乘客突变”，它们应该是导致肺癌发生的“司机突变”。实际上，**EGFR**抑制剂能够让这种肺癌患者体内的肿瘤细胞出现大面积凋亡，这说明这些细胞都是依赖**EGFR**信号通路才得以生存的。

肿瘤细胞“癌基因上瘾（oncogene addiction）”的概念强调的是肿瘤细胞过度依赖某条信号通路，尤其是指整个细胞的信号通路网络全都依赖一条因为突变而被激活的主要信号通路，一旦这条主要通路被切断，肿瘤细胞就会死亡。但是发现这种主要信号通路，并据此开发出有效的抗癌药物却不像发现能够用**B-RAF**抑制剂来治疗黑色素瘤一样直接和简单。临床试验中，**B-RAF**抑制剂——索拉非尼（**sorafenib**）没能对黑色素转移瘤患者表现出很好的治疗效果曾一度让人们放弃用**V600E-B-RAF**作为黑色素瘤的治疗靶点，直到疗效更好、特异性更高的**B-RAF**抑制剂**PLX4032**的出现才挽回了人们的信心。在这个过程中，科研人员们逐渐意识到大量使用肿瘤来源的、对癌基因上瘾的细胞作为临床前模型能够有效地评价药物的疗效，同时还能很好地判断该靶点是不是属于“司机突变”。不过，单个细胞系的预测价值比较有限，但将这些细胞系综合起来进行研究时，它们就能很好地表现出人体肿瘤的遗传不均一性，以及对**EGFR**、**ALK**、**MET**、**FGFR**和**B-RAF**等抑制剂的敏感程度。

发现并确认抗癌靶标的临床前工作还需要**RNA**干扰技术的帮助，不过我们还没能利用该技术从肿瘤细胞基因组中筛选出有用的药物作用靶点。**RNA**干扰技术不是为某一个药物在整个人体肿瘤遗传多样性中发现能够匹配的靶点，而是主要针对某种肿瘤细胞系的整个激酶组（**kinome**）进行筛查。这方面的成功案例包括使用**RNA**干扰敲除方法搜寻新的药物作用靶点，消除肿瘤细胞对一线抑制剂药物的抗药性，以及搜索只有在某个特定遗传背景下才能表现出导致细胞死亡效应的“综合致死（**synthetic lethality**）”位点等。比如，**PARP**聚合酶抑制剂对**BRCA**基因发生突变的乳腺癌和卵巢癌的治疗效果源自对**DNA**修复途径的抑制，但这条修复途径只有在**BRCA**基因失活的情况下才能够发挥维持细胞存活的作用。总而言之，**RNA**干扰和药物筛选都是评价各种药物组合抗癌疗效所必须的技术手段，这些被评价的药物各自都能够阻断一条细胞信号通路，这些信

号通路都与肿瘤细胞的抗药性有关。肿瘤细胞抗药性与多种机制有关，其中包括在药物结合位点里出现了“第二突变（**additional or second site mutation**）”、相似信号通路被激活，或者药物诱导细胞进入休眠期等。要更好地解决这些问题需要对肿瘤细胞里错综复杂的信号网络有更深入的了解。



### 3. 挑战医药化学难题，设计新型抑制剂

现在，在抗癌靶向疗法的发展史里又新添了一名成员，那就是诺华制药公司生产的伊马替尼（**imatinib**），商品名格列卫（**Gleevec**）。这是一款用于治疗慢性髓细胞样白血病（**chronic myeloid leukemia, CML**）的药物。伊马替尼原型激酶抑制剂能够特异性阻断**ABL**激酶的活性，而**ABL**激酶在**BCR-ABL**基因发生融合时会持续性活化。1960年，科学家们首次发现了费城染色体并确认它就是**CML**的致病原因，后来在2004年又发现**BCR-ABL**融合基因是非常好的药物作用靶点。伊马替尼就是根据分子结构决定活性的理论对苯胺基嘧啶（**phenylaminopyrimidine**，该药物最初被确认对蛋白激酶**C**具有抑制作用）进行优化的结果。实际上，后来将伊马替尼用作**BCR-ABL**抑制剂很大程度上源于偶然因素，这是某些科研人员的意外之举。

伊马替尼的成功也打消了人们使用**ATP**类似物作为激酶抑制剂的顾虑。实验表明，这些激酶抑制剂能够有效地与**ATP**竞争胞内结合位点，它们能够选择性地与其它激酶催化亚单位相结合。另外，研究还发现在多种正常组织中表达情况各异的一大类细胞信号分子也非常有可能成为抗癌药物的作用靶点，这主要取决于各种肿瘤特殊的遗传敏感性。最初人们认为伊马替尼的作用主要是抑制与冠状内皮细胞增殖有关的**PDGFR**信号通路，后来意外发现伊马替尼能够抑制**ABL**和**c-KIT**激酶，这才在癌症治疗领域里掀起了一场革命性的风暴，而伊马替尼最初的抗**PDGFR**活性只能用于少数罕见的依赖**PDGFR**活性的白血病患者。伊马替尼的传奇故事广为流传，在制药企业里引发了连锁反应，现在已经彻底改变了整个癌症治疗行业的基础。

医药化学领域获得的大量投资都来自制药企业，这使得各种有效的药物设计策略以及选择性激酶抑制剂不断涌现。比如**PLX4720**就是基于创新型“片段筛选策略（**fragment-based screening**）”而生的一款新药，所谓片段筛选策略就是选择出对**V600E B-RAF**突变蛋白亲和力低的小分子片段，然后再根据结构进行合理的优化设计。另外，激酶的结构生理学信息也成了药物设计过程中不可或缺的一个重要组成部分，尤其是在结构基因组学协会（**Structural Genomics Consortium**）这类大规模组织不断为我们提供最新结构信息的今天更是如此。

虽然如此，但在药物开发过程中偶然性因素依然起到了主要作用。比如美国辉瑞公司研发的克里唑蒂尼（**crizotinib**）最初是用作**c-MET**抑制剂的，但偶然发现它具有**ALK**抑制活性，所以现在将克里唑蒂尼用于治疗依赖**EML4-ALK**的肺癌患者。不过，激酶抑制剂的开发工作也存在不少的困难，比如这类药物的毒副作用存在很大的种间差异（**interspecies variation**），而且我们很难区分其中哪些作用是抑制剂功能造成的



“正常”作用（on-target effect），哪些是非抑制剂功能带来的“副”作用（off-target effect）。尽管制药企业都投入了大笔的资金，但他们很少会为还没有得到充分生理学研究的激酶开发抑制剂药物。这就导致目前各大公司针对少数几种被研究的比较充分的激酶开发出了大量的抑制剂药物，但是缺乏拥有足够选择性的激酶抑制剂使得我们无法确认大部分激酶组（kinome）的药理学价值。虽然有大量像舒尼替尼（sunitinib）一样的例子能够证明肿瘤患者对“广谱的”激酶抑制剂的耐受性非常好，但最近开展的研究项目还是关注于高选择性的激酶抑制剂。这其中包括特异性针对黑色素瘤患者体内V600E B-RAF激酶的抑制剂，肺癌患者体内的EGFR抑制剂和CML患者中对伊马替尼药物抵抗的T315I-BCR-ABL激酶抑制剂等。

尽管针对尚未靶定的激酶也能够开发出很多潜在的抗癌药物，但是现在出现的一些抗癌新药已经开始不再“专注于”激酶了，其作用机制各异，包括针对蛋白转换和折叠调控分子的药物、针对磷酸酶的药物、针对染色质修饰酶的药物以及针对细胞代谢组学调控因子的药物等。不过，相互作用面积较大的转录因子和配体蛋白还依旧是一块硬骨头，目前很难针对它们开发相应的药物。从生物学的角度出发，在肿瘤发生时通常属于失活状态的抑癌基因是整个信号通路里所有具有综合致死效应的位点中唯一可用的药物作用靶点。另外，在所有肿瘤细胞中最为常见的致癌因素——K-RAS癌基因突变和抑癌基因p53的突变也都是定向靶向抗癌药物发挥作用的重大障碍。这个问题需要医药化学家们开发出新型药物来解决。

开发靶向分子抑制剂必须得在生物学和遗传学研究取得进展的大背景下进行才有可能取得成功。抑制剂的临床前筛查需要在某种合适的肿瘤细胞（即靶基因与该肿瘤具有生物学相关性）里对癌基因靶点的抑制效果进行评估。在可能的情况下，还需要尽早筛选出能够表征肿瘤对药物反应性的生物标志物，不要等到对整个临床试验进行回顾性分析时再做这个工作。和肿瘤细胞学研究一样，进行药物动物模型研究也非常有意义，可以通过能够模拟人体肿瘤的动物模型进行试验，优化用药剂量，获得准确的毒理学数据等。这些方法都标志着不考虑遗传背景，仅使用少数未注释的肿瘤细胞和异源移植小鼠模型进行试验的经典药物检测手段已经过时了。不过，由于进行大规模药物筛选的成本越来越高，所以在开展临床试验之前需要获得非常详细的药物、疾病和生物标志物等基本情况。



## 4. 重新设计抗癌药物的临床试验：基因分型当先，随时监测

越来越多的人开始认识到传统的抗癌药物临床试验设计思路不适合当下的抗癌药物开发现状。传统的抗癌药物临床药物试验一般分为三期，I期试验会对少数志愿者（这些人通常都是使用传统疗法治疗无效，愿意尝试使用药效未知的新药进行治疗的患者）进行试验，通过不断加大用药剂量的方法测定人体对药物的最大耐受剂量。然后就在更大规模的癌症患者（这些患者的基因型和生物标志物情况都是未知的）人群中进行II

期临床试验。这一期试验主要检测合适用剂量下药物的疗效。如果II期试验的结果较好，就进入了III期临床试验。在III期临床试验中会对更大规模的人群进行随机检测，会将被测新药（单独使用或者与其它药物联用）的疗效与目前标准疗法的疗效进行比较。如果III期试验取得了成功，那么就能获得FDA的批准，用于临床。

这种试验方法的成功率非常低，即便在实验室里能够取得很好的疗效，但是在未经选择的患者人群里效果不佳。这种临床试验除了耗费时间和精力之外，其设计前提就不适合目前开展的靶向抗癌药物。尤其是检测完全不表达某种生物标志物的癌症患者对药物的最大耐受剂量根本毫无意义，还不如预先挑选出表达某种生物标志物，可能会对这种抑制剂新药有反应的患者进行试验，检测治疗指数（therapeutic index）。传统的多中心临床试验方法需要招募大量未经筛选的患者作为志愿者，然后再对部分志愿者的肿瘤生物标志物进行回顾性分析。所以他们不会预先进行详细的基因分型筛选，也无法对少见肿瘤的疗效进行评估。由于药物在进行过基因分型筛选的患者人群中很早就能表现出非常好的治疗效果，所以针对像V600E突变黑色素瘤患者一样的肿瘤患者，是否有必要将他们随机分成两组，用疗效很好的PLX4032抑制剂药物和疗效不佳的细胞毒性化疗药物进行大规模临床试验的讨论就变得越来越强烈，甚至还开展了相应的伦理学讨论。基于上面讨论的种种原因，诞生了一种新的药物试验模型，这是一个如图2所示分为四期的临床试验模型，是一个从最开始就注重收集临床前信息，根据目标遗传学标志物招募志愿者参与试验的模型。



图2 新的抗癌疗法——根据每种肿瘤选定相应的特异性治疗方案。这是以肿瘤细胞基因分型为指导的新型抗癌疗法。患者体内的肿瘤组织标本会经过一系列仔细的生物标志物分析，包括免疫组化分析和DNA分析等。确定了生物标志物之后就能够据此发现与肿瘤相关的细胞信号通路，然后找出其中的薄弱环节，并根据之前的试验结果，选用对应的抗癌药物（通常都是口服的，毒副作用比较低的药物）进行治疗。通过重复的活组织检查或者非创伤性的PET扫描和循环肿瘤细胞检查等方式实时监控治疗效果，随时发现抗药性情况。

不过，不论对临床医生还是对制药公司来说，想要在临床试验方法和实验结果上取得改进都不容易。人群中存在多种癌症，每一种癌症都需要一个相应的药物，这也就意味着制药公司将不再能够依靠一种“明星药物”一统天下了。不过，像伊马替尼这种需要坚持每日服用，长期服用好几年的药物还是能够给制药企业带来非常可观的经济收益的。对于临床医生们来说，靶向抗癌疗法需要打破传统临床医学里的边界。I期临床试验人员和新药检测人员将不再不论肿瘤类型和具体情况，只知道关注那些无法治疗，身患“绝症”的肿瘤患者了。实际上，他们在进行早期药物试验的同时也已经开始了对患者的治疗工作，因为这些药物在基础研究过程中都对相应的癌症表现出了很好的治疗效果，所以在一定时间内也都会给参与试验的志愿者带来看得见的帮助。

最为重要的是，病理学家在新型的药物试验工作中也发挥了非常重要的作用，而不仅仅像过去那样只起到癌症组织学诊断的作用。现如今，病理学家们能够为肿瘤医生提供直接用于指导治疗工作的生物标志物信息。在某些情况下，这意味着病理学家会承担起预筛选的工作，为临床试验取得成功打下坚实的基础。比如对于非小细胞肺癌这类非常常见的肿瘤，也需要进行大量的基因分型工作才能决定用药方案，因为其中有10%的患者出现的是EGFR突变，4%的是EML4-ALK重排，MET、HER2以及B-RAF基因也分别有1%~2%的几率出现异常。在检测克里唑蒂尼（crizotinib）用于治疗EML4-ALK易位肺癌患者疗效的临床试验工作中，所有1500名志愿者经过初筛之后只发现82位患者是EML4-ALK易位的肺癌患者。这82名患者的试验结果表明，克里唑蒂尼用于治疗EML4-ALK易位肺癌的有效率高达90%，其中57%起效，33%的人病情得以稳定。

不过，最初在经过基因分型预筛选的临床试验中表现良好的上皮细胞肿瘤和黑色素瘤抗癌药物后来全都出现了抗药性，这的确是一个新的挑战。我们现在才对这种耐药机制有所了解，因为有些肿瘤细胞在药物作用靶点里又出现了“二次突变”，所以干扰了药物与靶点分子的结合；抑或是肿瘤细胞“进化”出了新的替代信号通路。针对上述情况，就需要在整个治疗过程中实时监控肿瘤细胞的基因分型情况，随时根据最新变化调整治疗方案。

在某些情况下，信号通路的反馈调控机制会激活其它的通路，所以需要联合使用其它的药物抑制这些旁路途径。比如，最初在临床实践中观察到mTOR抑制剂具有一定的抗癌功效，并因此而发现了胰岛素生长因子受体1（insulinalgrowthfactor1receptor,IGF-1R）在mTOR途径被抑制之后会代偿性激活。于是就有人对mTOR抑制剂联合IGF-1R抑制剂疗法进行了I期临床试验。实际上，这种联合用药疗法对于治疗乳腺癌非常管用。同样，联合使用PI3K抑制剂和ERK抑制剂也在K-RAS基因因为突变而活化的细胞模型临床前试验中表现出了很好的抗癌效果。还有很多其它类似的联合用药疗法正在进行临床试验检验。尽管这些疗法的抗癌效果都非常好，但是这些临床试验可能还是会带来一些管理上的麻烦，这是因为他们通常使用的都是尚未获得批准的新药，其中每一款药物都得先通过临床试验。

我们需要创造性地开发新型临床试验策略来解决各种靶向药物在临床应用中遇到的问题。除了需要借助生物分子标志物对用药人群进行预筛选之外，我们还需要疗效标志物，在用药早期就能快速检测药物的治疗效果，指导后续的监测操作。最有希望的方法包括对肿瘤灶进行多次重复活检，检测药物对靶分子的抑制程度；使用PET扫描或功能磁共振（fMRI）扫描对肿瘤灶进行功能成像；对循环肿瘤细胞的基因型和信号通路进行

分析。这些检测方法有可能于早期发现耐药情况，找出具体的耐药信号通路，指导后续的治疗（图2）。

肿瘤早期检测还能促进对试验药物的疗效进行动态的实时监测，可以据此及时调整临床试验策略。比如一款治疗乳腺癌的新药是在手术之前使用的，属于新佐剂疗法（**neo-adjuvant therapy**），我们可以在手术过程中实时评价这款新药的疗效。与传统试验策略里对大量乳腺癌术后患者进行长期随访的方式不同，这种新佐剂疗法可以在很小范围内对多种药物组合使用的疗效进行评价。这些新试验方法依赖各种生物标志物的帮助，比如监测细胞增殖和凋亡的分子标志物，或者能够检测出手术时不可见的肿瘤分子标志物，这些信息都有助于判断临床试验的结果，比如疾病是否痊愈或者整体存活率是否有所改善等。

## 5. 开发新型筛查手段，降低癌症死亡率

也许几年之后，当我们到医院进行常规体检时，只需要花费数分钟，往一个小机器里吹一口气，就足以发现早期肿瘤的蛛丝马迹了。又或者在抽血检查胆固醇水平时，还能够附带检查一下血液中是否含有肿瘤脱落细胞。一般来说，这些细胞都太小，无法检测到。以后，皮肤科医生面对痣时也不再需要进行细胞学活检，可能只需要用一种仪器看两眼就能马上说出这个痣是良性的还是恶性的了。

至少从目前来看，上述这些早期发现肿瘤的情景还都是科研人员们努力的目标。对没有表现出癌症症状的人群进行筛查，而不是对疑似患者进行诊断，这样能够提高早期癌症的发现几率，争取更大的治愈机会。这种筛查已经表现出了功效，降低了癌症患者的死亡率。美国癌症研究院（**US National Cancer Institute, NCI**）估计结肠镜检查能够降低结肠癌的致死率，至少能够降低**60%**。美国肺癌筛查项目组（**National Lung Screening Trial**，这是一个受**NCI**资助的项目，主要工作是在美国肺癌高危人群中筛查肺癌患者）最近发现对大量吸烟人群进行**CT**扫描至少能够让肺癌的死亡率降低**20%**。研究人员正在开发一套新的筛查方法，以便在将来某天能够补充甚至取代结肠镜检查、乳房**X**线检查、巴氏涂片等筛查手段。如果这些筛查手段的确能够降低癌症的致死率，同时也能减少医疗费用，那么它们就非常有可能成为常规的诊疗项目。

### 5.1 光学检查手段

很多科研人员都致力于对现有的检查手段进行改进，比如对内窥镜的改进。美国北卡罗莱纳杜克大学（**Duke University, North Carolina**）的工程师们就曾经设计过一套光学系统，对食道上皮细胞因为胃酸返流损伤而出现**Barrett**化生（**Barrett's esophagus**）的患者进行检查，以期能够发现癌前病变（**pre-malignant change**）。食道**Barrett**化生人群的食道癌发病风险要比普通人群高两倍以上。不过，杜克大学开发的系统不同于传统的食道镜，他们将这套新系统称作角解析低相干干涉测量法（**angle-**

resolved low-coherence interferometry)，该方法能够获得细胞表层以下的结构图像，可以获得光学活检（optical biopsy）的效果。这套系统的开发者之一Adam Wax介绍说，使用这套系统对食道上皮表面300微米以下的食道基层细胞进行检查是最具有诊断价值的。这套系统将一束红外线分散成两束，然后比较每一束入射光投射的距离，以此判断光线进入细胞的深度，进而测量反射光的反射角就能够计算出被照射结构的大小。这套系统的分辨率非常高，足以清楚区分一个普通大小的细胞核，即直径约10微米，而发生癌前病变的细胞核直径一般至少都有13微米大小。

据Wax介绍，这套新系统还能“指明方向”，可更有针对性地采集病变细胞进行病理检查，甚至在将来能够完全取代细胞活检方法。按照NCI的估计，美国每年大约有1.5万人死于食道癌。Wax等人希望通过这套新设备能够减少这个数字，就好像结肠镜检查给人们带来的帮助那样。现在Wax已经成立了一家名为Oncoscope的公司，为这套新设备进行临床试验筹集资金。

还有一种新的光学检查设备——光学CT（optical coherence tomography, OCT），它能够发现皮肤表层之下的非黑色素瘤皮肤癌，这是其它标准目视检查方法（visual exam）办不到的。Wax的设备能够对细胞结构进行精确的测量，OCT则能够为临床医生提供影像学资料。已经有眼科医生使用OCT技术对眼球内部进行检查，也有医生使用干涉测量法对细胞内部结构进行检测，帮助医生判断这些细胞是否正常。Michelson Diagnostics公司正在开发一款用于检查非黑色素瘤皮肤癌的手持式OCT设备。

Michelson Diagnostics公司开发的这款OCT产品名叫VivoSight，它不论从价格还是从功能上来说都和产科医生们使用的超声仪相当。McKenzie希望已经进入临床试验的VivoSight能够减少临床上非癌变皮肤病的活检数量，让细胞学活检的准确度更高。据McKenzie介绍，目前大约有80%接受了恶性葡萄胎（malignant mole）清除术的患者体内仍旧有癌变组织残留，需要再次进行处理。McKenzie希望VivoSight最终能够帮助医生们发现皮肤、结肠、宫颈等各处的病损。

## 5.2 纳米颗粒和分子技术

能够将癌前病变和癌变区分开来非常有意义，越早发现异常的细胞改变，就越接近癌症预防的目标。以色列海法市以色列技术研究院（Technion Israel Institute of Technology in Haifa）的化学工程师Hossam Haick设计了一套纳米传感器芯片，这个芯片能够对某几种肿瘤的生物标志物在肿瘤尚未真正形成几年之前进行检测。他设计这种芯片是基于以下理论：组织学研究发现，细胞在真正癌变之前就已经能够表达出特定的肿瘤标志物。

Haick的纳米传感器芯片能够探测出细胞释放入血液并随呼吸运动呼出体外的挥发性有机化合物，所以它是一种肿瘤呼吸分析仪（cancer breathalyzer）（图3）。这种芯片上大约有40个金纳米颗粒（gold nanoparticle），每一个纳米颗粒上都连接有各种分子，这些分子分别能够检测出乙醇、苯、烯烃等各种有机化合物。患者只需吹一口气就能完成检测。呼出的气体通过芯片，其中含有的各种挥发性有机化合物会与芯片上互补的纳米颗粒结合，产生信号。这些信号通过软件分析后就能知道患者患了哪种癌症，

处于哪一阶段。通过对各种已经确诊患者的检测，Haick得到了肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌的癌症信号谱。目前，Haick正在对卵巢癌、肝癌和胃癌进行检测，他还成立了一家公司来推广这项技术。

目前在癌症早期发现工作中存在的一大问题就是如何才能从那些还太小，以至于在依靠目前的筛查技术还无法探测到的肿瘤中发现癌变的迹象。Mehmet Toner是美国哈佛大学医学院（Harvard Medical School）麻省中心医院（Massachusetts General Hospital）的生物学工程师，他开发出了一种探测芯片，能够从循环血液里数十亿个血细胞中发现单个的肿瘤细胞（circulating tumour cell, CTC）。血样被注入芯片之后，芯片里装载的抗体就能够与肿瘤细胞表面的相应蛋白结合，这些抗体都结合在小磁珠上，所以肿瘤细胞被抗体结合之后就能很容易地利用磁体分离出来，进行下一步检测。据Toner介绍，他是和强生公司的子公司Veridex公司合作开发的这款芯片产品，经实际检验，该产品的检测敏感度远远高于目前现有的检测技术。

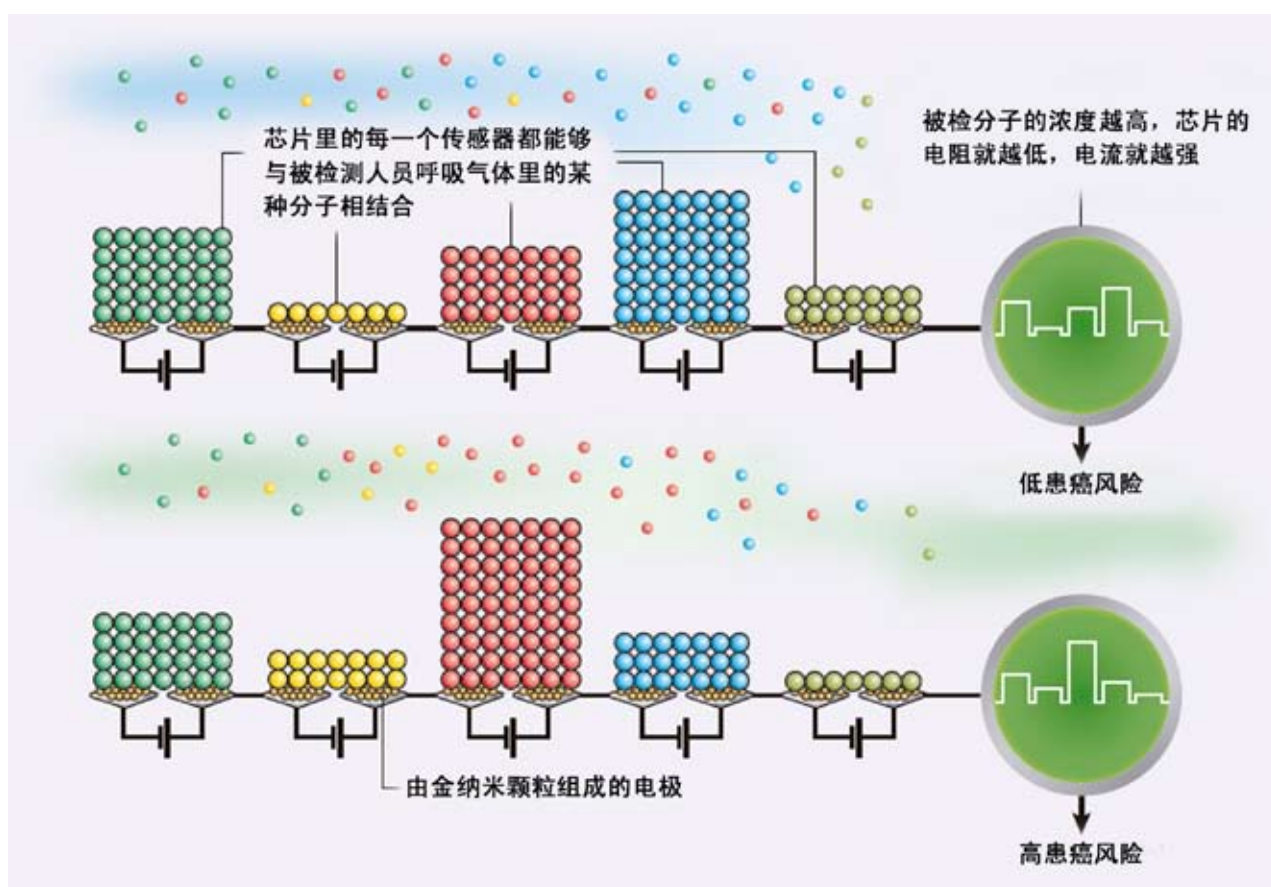


图3 肿瘤呼吸测试仪工作原理示意图。每个人的呼出的气体里都含有某些特殊的化学物质，比如乙醇、苯或烯烃等。当人们患上早期癌症之后，这些物质的浓度会发生改变，所以可以通过对呼出气体的检测来发现是否患上了癌症。

Toner认为，血液检测除了能够进行早期诊断之外还有其它优势，比如操作简单、成本低廉，这些优势都是结肠镜检查等其它手段无法比拟的。一般来说，医生只会建议50岁以上的人进行结肠镜检查，但是转而可以利用Toner他们开发的芯片产品进行预筛查，使某些人能够免受结肠镜检查之苦。而且，如果这款芯片能够检测出更多种类的癌症，它还将有可能应用到更年轻的人群当中。Veridex公司计划在未来两年内生产1-2万块这种芯片，在临床实际工作中进行“实战检验”，看看这些芯片的表现到底如何。不过，Toner也提醒说，目前我们还不清楚，这些循环血液里的单个肿瘤细胞是否真的会发展成致人于地的癌症。鉴于使用现有诊断技术只能够发现晚期癌症，所以使用太过敏感的检测手段反而有可能会引发不必要的恐慌。Toner说：“其实很有可能肿瘤每天都和我们在一起，只不过我们不知道。只有当肿瘤真正给我们带来麻烦之后，才能够被目前的诊断技术发现。”

### 5.3 搜寻关联性

实际上，这种风险被过度夸大的问题是目前所有早期诊断技术都面临的一大问题。斯坦福大学Canary中心肿瘤早期诊断部门的Sanjiv Sam Gambhir强调他们的目标不是要发现所有的早期肿瘤，而是要发现所有与早期肿瘤有关的病变。这就需要生物学家与工程师们通力合作，都必须了解检查结果的重要意义，也需要发现新的检测靶标，对检测技术进行进一步改良。比如，Gambhir就举例谈到预后生物标志物这种只见于最富侵袭力肿瘤患者的蛋白质。

Gambhir最擅长分子成像技术，即用各种方法标记结合了特异性生物靶标的分子，通常使用的都是放射性同位素标记，这可获得更为清晰的成像。Gambhir小组开发出了一种能够与肿瘤细胞结合的探针，但他们没有使用放射性同位素标记方法，而是使用了一种充气的微泡，这种微泡能够反射声波，所以在超声仪扫描下能够呈现非常明亮的图像。还有一种是基于拉曼散射原理(Raman light scattering)开发的诊断技术。所谓拉曼散射指的是某一频率的单色光经介质散射后出现其它频率的散射光，且散射光频率与入射光频率之差和散射介质的某两能级差相对应的现象。Gambhir将标记了金纳米颗粒的探针注入患者体内，然后用结肠镜来探测拉曼散射信号。使用这种方法能够提高结肠镜检查的灵敏度，非常适于发现结肠息肉，不过该方法容易遗漏扁平的癌前期病变。

虽然我们的最终目标是想开发出一种能够对普通人群进行筛查，发现早期恶变信号的诊断技术，但如果我们已经知道被检者身患癌症，那么就更容易判断出新技术是否可行、有效。所以，很多科研人员都是从比较容易的地方入手，比如针对癌症患者开发进行肿瘤分期的技术或者开发定位技术，来帮助提高病理活检的准确率。Toner指出，随着科技的进步，他们的诊断水平也将过去发现转移肿瘤到发现早期癌症，将来他们还将能够在大规模人群中发现尚未患上肿瘤，但是患病风险非常高的高危人群。一旦科研工作者们能够证实他们开发的新技术可以用于大规模人群筛查工作，医生就可以通过“预警机制”更及时地告诉病人坏消息，从而使坏消息不至于成为“最坏的消息”，而失去治疗的时机。



## 6. 多种靶向药物联用对抗难治性肿瘤

近十年来，我们开发抗癌药物的思路其实非常简单，就是针对肿瘤的发病机制进行研究，找出其中薄弱的一环，然后给予致命的一击。根据这一策略，我们取得了一系列的成果，能够在几乎不损伤健康组织的前提下抑制某些肿瘤细胞的生长。不过，这种靶向治疗方法比较像过山车，在快速到达顶点之后迅速下滑。实践证明，这类靶向抗癌药物在经历过最初的短暂辉煌之后，随着耐药性的出现都会逐渐失去治疗效用。肿瘤细胞在经历了短暂的（数周至好几个月时间不等）生长停滞之后很快又会恢复生长。

所以弄清楚肿瘤细胞产生耐药性的原因，开发出新型的、能够克服耐药性的疗法就成了肿瘤研究的热点。最近一项相关研究就是开发能够阻止转移性黑素瘤（metastatic melanoma，这是一种高度侵袭性疾病，目前还没有有效治疗手段）的抗癌药物。

2007年底，Roche公司和Plexxikon生物技术公司开始对一种用于治疗进展期黑素瘤的名为PLX4032的新药进行检测。当他们公布第一轮实验结果的时候，所有人都惊呆了。因为在某些志愿者体内居然找不到肿瘤细胞了，有80%的受试者病情出现了好转，这一令人振奋的消息让大家对靶向疗法充满了信心。美国纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC）的肿瘤研究人员Charles Sawyers回忆：“当时大家为这一成果大肆庆祝了一番。”Sawyers是靶向治疗领域的先驱，他和别人共同开发出了能够有效治疗慢性粒细胞白血病（chronic myelogenous leukemia, CML）的新药格列卫（Gleevec）。

但是大约7个月之后，PLX4032就让大家失望了。因为绝大部分服用了PLX4032的志愿者们发现，肿瘤细胞又开始生长了，其中很多人最终死于黑素瘤。去年秋天，几个科研小组经过努力发现，受到PLX4032药物“攻击”的黑素瘤细胞找到了新的途径以替代受到PLX4032药物阻断的信号通路，所以产生了耐药性。这些科研人员给复发的黑素瘤患者同时服用了一种新药，该药物可以通过另一种途径阻断肿瘤细胞重新建立起来的信号通路，希望这种双重打击能够奏效。目前实验还在进行之中。

表1 几种可能能够用于鸡尾酒配方的靶向抗癌药物

药物名称	治疗适应症	靶向攻击的靶点	平均存活期	可能和哪些药物配伍组成鸡尾酒配方
格列卫（Gleevec） 	慢性粒细胞白血病	BCR-ABL融合蛋白	17%的患者能够有平均5年的存活期	达沙替尼（dasatinib）或尼罗替尼（Nilotinib）+T315I抑制剂
易瑞沙（Iressa）、特罗凯（Tarceva） 	EGFR基因发生突变的非小细胞肺癌	EGFR受体蛋白	12个月	特罗凯+ T790M抑制剂+MET抑制剂或PI3K抑制剂
PLX4032 	BRAF蛋白发生V600E突变的黑色素瘤	BRAF蛋白	7个月	PLX4032+MET抑制剂



近几年来，各个科研小组报道了大量具有“神奇”疗效的抗癌新药，这些药物主要针对的都是具有某种特定基因突变的肿瘤。但实际情况是，这些药物虽然能够缩小实体瘤的体积，延长患者的存活时间，但它们都无法彻底根除肿瘤细胞。这其中的原因现在还不太清楚，所以英国剑桥Wellcome基金会桑格研究所（Wellcome Trust Sanger Institute）的肿瘤遗传学家Michael Stratton（Stratton的团队发现了好几处肿瘤细胞的遗传“弱点”）认为我们现在只不过仅一只脚迈进了成功的大门。

科学家们还在努力工作，理清头绪，确定下一步该干什么。从表面来看，答案似乎显而易见，找出肿瘤细胞的耐药机制，然后再按图索骥，开发出相应的、能够阻断耐药途径的新药不就行了吗？可即便我们有了这些新药似乎也还不够，科学家们希望能够设计出一种鸡尾酒配方，同时使用2种、3种或者更多种药物，从一开始就对肿瘤细胞进行“全面围堵”。这种鸡尾酒疗法已经在艾滋病治疗领域展现出威力，所以Sawyers他们相信，鸡尾酒疗法同样能够在抗癌领域大显身手。

不过，某种疗法能够起效并不意味着它能够达到治疗目的。科研人员们也承认，即便某种鸡尾酒抗癌疗法能够阻止肿瘤细胞生长，也不代表它就能让患者获得更长的病情缓解期。为了达到数年乃至更长时间的缓解期，科学家们还需要继续努力，根据患者体内不断“进化”的肿瘤细胞不断开发出更新、更复杂的鸡尾酒配方。

## 6.1 肿瘤细胞的耐药机制

这种靶向疗法的理论基础是科研人员们近30年来辛苦工作得到的肿瘤遗传突变信息。肿瘤细胞这种不受控制的疯长主要是因为肿瘤细胞膜上的一种异常蛋白质的作用。该蛋白可以向细胞核内传递一种以假乱真的生长信号，刺激肿瘤细胞增殖。在靶向治疗方法中，我们可以利用特异性抗体或者小分子药物阻断这种膜受体蛋白的活性，或者利用一种突变蛋白影响下游的信号通路，从而抑制肿瘤细胞生长，使其缩小、消亡。传统的化疗方法就和这种靶向治疗方法完全不同，化疗药物可以杀死体内所有的细胞，不论是正常的健康细胞还是突变的肿瘤细胞全部都是化疗药物的靶标，所以化疗方法的毒性特别大。

不过，由于肿瘤细胞从遗传学角度来看是千变万化的，所以耐药性似乎是不可避免的。一种靶向药物只能清除相应的肿瘤细胞，但是肿瘤组织中还存在很多其它携带“耐药基因”或者根本就不是这种药物靶标的肿瘤细胞。这些都是一种靶向药物无法应对的，哪怕只残留下极少一部分的肿瘤细胞，它们也会继续生长，并且占据优势，所以肿瘤病情会复发。美国加州大学圣地亚哥分校专门研究肿瘤进化课题的Carlo Maley认为：“每一种单一的靶向疗法都必然会导致耐药性发生。”

格列卫就是一个典型的例子，在慢性粒细胞性白血病患者人群中有95%的人都是因为出现BCR-ABL融合基因（即人体细胞第9号染色体上的ABL原癌基因与第22号染色体上的BCR基因相互易位形成的融合基因，又名费城染色体）而致病的。Novartis公司生产的格列卫是一种能够专一性阻断BCR-ABL融合蛋白活性的小分子药物。2001年5月，格列卫获准可以用于治疗慢性粒细胞性白血病，有很多人因此而受益，有些患者的生存期甚至已经超过了10年。不过仍旧有大约17%的患者出现了耐药性，他们的生存期都不到5年。

格列卫的开发人员声称他们也预料到了这一点。Sawyers等人发现，在这些出现耐

药性的患者当中大部分都是因为体内的BCR-ABL融合蛋白发生了突变，所以格列卫对他们无效。有些公司又陆续开发出了其它靶向药物，比如达沙替尼（dasatinib）和尼罗替尼（Nilotinib），它们能够阻断大部分导致慢性粒细胞性白血病复发的酶的活性。据Sawyers介绍，去年公布的一项实验结果表明达沙替尼和尼罗替尼这类药物的疗效非常好，足以代替格列卫成为慢性粒细胞性白血病的一线用药，它们可以让耐药性推迟好几年出现。

不过至今临床上还没有哪一种专门治疗慢性粒细胞性白血病的鸡尾酒疗法能够成为一线治疗方法。Sawyers认为原因之一就是鸡尾酒的配方还不够完善。有一种非常重要的突变BCR-ABL融合蛋白叫做T315I，现在还没有开发出T315I抑制剂。不过，已经有一款非常有潜力的T315I抑制剂进入了临床试验阶段。美国波特兰市俄勒冈健康与科学大学（Oregon Health and Science University, OHSU）的Brian Druker是格列卫的共同开发者之一，他认为还有一个原因是因为格列卫的临床表现很好，所以没有患者愿意当志愿者，参加鸡尾酒配方的临床试验。作为一名科研人员，Druker承认，他发现很难要求患者参加一项效果和格列卫差不多的疗法的临床试验工作，尤其是这项疗法对绝大多数人其实不会带来太大帮助的情况下。Druker说：“我能为了10位患者的利益要求其他90位患者这么做（参加临床试验）吗？他们只用吃一种药就足够了。”

俄勒冈健康与科学大学的Michael Heinrich还介绍说，格列卫对胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumor, GIST）这种比较少见的癌症的治疗效果也非常好。胃肠道间质瘤是一种因为PDGFR基因（又名KIT基因）发生突变而导致的肿瘤。不过KIT蛋白发生突变也会导致耐药性产生。有一种药物叫做舒尼替尼（sunitinib），它能够“对抗”几种突变的KIT蛋白，但解决不了所有的KIT突变蛋白。而且使用格列卫治疗胃肠道间质瘤的疗效非常好，患者生存期可以达到5年，而使用化疗药物只能达到15个月，所以制药公司都不愿意为胃肠道间质瘤患者开发鸡尾酒配方。

不过肺癌患者的处境就没这么乐观了。使用易瑞沙（Iressa）和特罗凯（Tarceva）的肺癌患者都表现出了耐药的情况，可这两种药物都是继格列卫之后取得巨大成功的靶向疗法成功典范（图4）。这类药物能够阻断肿瘤细胞膜表面受体EGFR的活性。在试验中发现，这类药物对非小细胞肺癌不起作用，但是对EGFR基因发生突变的患者起效，可惜这部分患者只占所有肺癌患者人群的10%左右，其中大部分都是妇女、亚洲人或者是从不吸烟者。这类患者接受EGFR抑制剂治疗之后有些人的肿瘤甚至会痊愈，不过大部分人在接受治疗一年之后都会出现耐药的情况。

与格列卫的情况一样，这类药物对新型的EGFR突变体，比如T790M突变体也是无能为力的，因为这类药物无法与突变EGFR蛋白很好的结合，大约有一半的患者都携带这种突变基因。美国波士顿麻省综合医院（Massachusetts General Hospital, MGH）的Jeffrey Engelman指出，有一些制药公司已经开始为这类突变蛋白开发了相应的药物，并且正在进行临床试验。肺癌细胞还可以通过另外一种途径逃避药物的攻击，它们通过表达另一种受体——MET来代替EGFR受体的功能，维持细胞生长。这类补偿通路都是肿瘤细胞产生耐药性的基础，不过去年从麻省综合医院跳槽到美国加利福尼亚州南圣弗朗西斯科市Genentech公司的Jeffrey Settleman认为这些问题都很好解决。

想要同时对付这两条耐药机制，有人就想到将EGFR受体抑制剂与MET受体抑制剂联用的法子，有一些制药公司也正是这么做的。Engelman介绍说最初的研究结果

比较混乱，有的研究发现有效，有的却又发现无效。美国纳什维尔范德比尔特—英格拉姆癌症中心（Vanderbilt-Ingram Cancer Center）的William Pao认为问题之一就在于这种鸡尾酒配方其实并没有靶向T790M突变蛋白。Pao对另一药物的早期临床试验结果更为乐观。这是一种已经获准上市的抗体类EGFR受体阻断剂药物——爱必妥（cetuximab）。临床试验发现，它对易瑞沙和特罗凯抵抗的肺癌患者疗效良好。而且在小鼠试验中还发现将爱必妥与其它药物联用可以有效缩小T790M突变肺癌肿瘤的体积。预计今年夏天可以公布初步的实验结果。

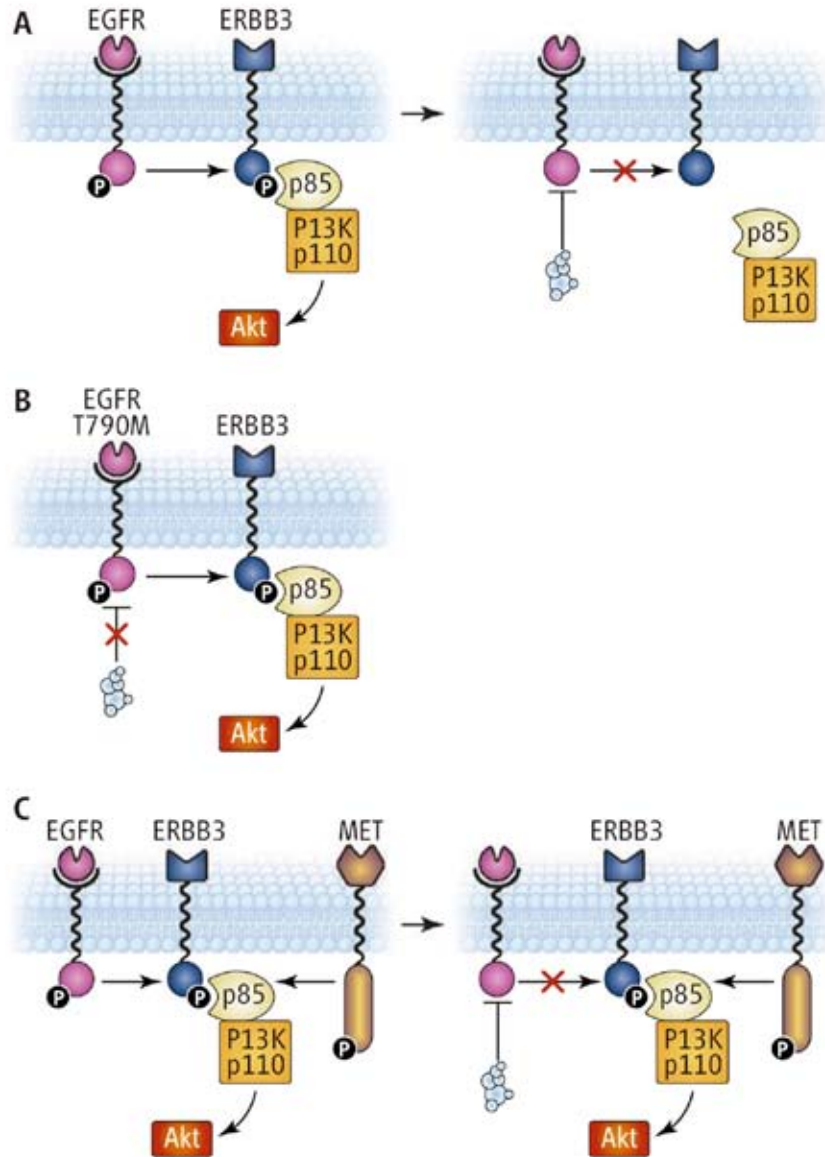


图4 肺癌细胞两条耐药途径图解。（A）图中浅蓝色球状骨针代表抗肺癌药物特罗凯，它可以阻断EGFR受体向下传递生长刺激信号。（B）特罗凯无法与T790M EGFR突变受体结合，所以不能发挥抗癌功效。（C）肿瘤细胞可以过表达另外一种受体MET蛋白，它可以代替EGFR的作用激活下游信号通路。

## 6.2 新的耐药机制

黑色素瘤对PLX4032产生耐药性的机制则要复杂得多。9年前，Stratton研究小组报道在进展期黑色素瘤患者人群中大约有一半的人都携带有同样的BRAF突变蛋白，之后，Plexxikon公司开始了PLX4032的研发工作。BRAF蛋白是肿瘤细胞生长信号通路里的关键分子。由于PLX4032能够特异性阻断BRAF突变蛋白的作用，所以它能够抑制肿瘤细胞的生长，而且只会抑制肿瘤细胞的生长，因此即使使用很高的剂量也不会带来严重的毒副作用（详见2009年12月18日《科学》（*Science*）杂志第1619页）。不过，麻省综合医院的Keith Flaherty（他同时也是这起临床试验的负责人之一）介绍说，服用PLX4032之后肿瘤会缩小，然而最终病情复发时却没有人感到惊讶。

然而，令科学家们吃惊的是在他们对耐药肿瘤组织进行活检之后发现，这些患者体内的BRAF蛋白并没有发生突变。相反，有好几个科研小组最近都报道，他们发现了三条黑色素瘤细胞里完全不同的耐药途径。这让大家非常失望。不过也有好消息。上述三条耐药途径中有两条都是通过同样的机制达到耐药作用的，即通过激活下游的MEK蛋白来补偿生长信号通路。纪念斯隆-凯特琳癌症中心的David Solit认为，这说明将BRAF抑制剂与MEK抑制剂联用将会达到很好的治疗效果。

不过，Flaherty认为上述研究成果并不足以说明肿瘤细胞的耐药机制，我们还需要开展更多的研究工作。他们希望开发出与PLX4032相似的BRAF抑制剂的葛兰素史克公司能够开展临床试验研究，并查看BRAF抑制剂与MEK抑制剂联用的效果如何。Sawyers相信这将会在短短数年之内明确鸡尾酒疗法究竟是否有效。另一种鸡尾酒配方是将PLX4032和另一种纪念斯隆-凯特琳癌症中心正在开发的免疫制剂联用（详见2010年10月22日《科学》（*Science*）杂志第440页）。

## 6.3 鸡尾酒疗法注意事项

其实在肿瘤研究历史上，鸡尾酒疗法并不是什么新奇的事物。不过我们今天谈到的鸡尾酒疗法与以往完全不同，因为如今的鸡尾酒配方都是专门针对肿瘤细胞的耐药机制，是一种非常理性的设计。尽管科研人员们全都跃跃欲试，想看看新配方的功效如何，但我们首先还需要解决一些问题。

首先是商业竞争的问题。有很多参与组成鸡尾酒配方的药物（它们抑制的信号通路都是最近才发现的）还都处于研发阶段。制药公司都不愿意同时对两种尚未获批上市药物的疗效进行检测，尤其是在其中一种药物是另外一家公司产品的情况下更是如此。Flaherty介绍说，制药公司尤其担心在联合用药情况下，竞争对手产品的副作用会殃及他们自己的产品。不过Flaherty说：“我的手下全都乐意看到这种情况发生，因为这对科研的意义很大，但是制药公司们可不这么认为。”

但是最近制药公司间的合作成果却让Flaherty等人受到了很大的鼓舞。比如2009年，Merck公司和AstraZeneca公司就达成了一项开创性的协议，他们决定共同开展临床试验，检验Merck公司的MEK抑制剂和PI3K/Akt抑制剂的功效。从那以后，更多的公司开始了这种合作项目。据美国宾夕法尼亚州北威尔士Merck公司的资深副总裁兼肿瘤部门的负责人D. Gary Gilliland介绍，制药公司们开展合作的初衷不仅是为了克服耐药性问题，他们还想验证一个更加激动人心的设想。该设想是指在细胞研究中早就发

现，如果将针对两条不同信号通路的药物联合使用，可能会起到意想不到的协同效应。Gilliland还对美国食品与药品监督管理局最近公布的管理草案给予了极高的评价，这份新草案给联合用药的临床试验工作提供了非常大的自由度。

Engelman提醒从事联合用药研究工作的科研人员还必须要面对一个现实，肿瘤细胞也是在不断进化的。Engelman科研小组在《科学 转化医学》（*Science Translational Medicine, STM*）杂志上发表过一篇文章，介绍了他们对非小细胞肺癌的研究成果，他们发现肿瘤细胞进化的情况非常复杂。Engelman小组对37例肺癌患者的活检标本进行了分析，这些患者都是对易瑞沙和特罗凯耐药，并且EGFR受体发生突变的患者。他们从这些活检标本中检出了已知的耐药突变，不过还发现了很多新的耐药突变，而且在所有样品中有30%是耐药机制未知的。有些肿瘤细胞甚至完全“进化”成了另外一种完全不同类型的肺癌，需要用完全不同的治疗方案进行治疗。同时他们还对三名患者的治疗过程进行了监控，在治疗过程中提取了多份样品进行检测，结果发现肿瘤细胞的确发生了改变。有些肿瘤细胞最开始出现了耐药突变，可后来这些突变却又消失了。Engelman指出，情况非常非常复杂，是现有的任何一种简单机制都无法解释清楚的。

鸡尾酒疗法还必须面对一个到目前为止还没有被探究得非常清楚的问题，即联合用药的风险问题，尤其是使用会影响到正常细胞信号通路的药物可能会带来严重的毒副作用。Engelman认为一旦出现了这种情况，患者只会耐受很短一段时间。Engelman认为还是主要服用一种药物，在中间歇性的联用其它药物，希望这种折中的方案能够奏效。根据Engelman他们在《科学 转化医学》杂志上发表的论文表明，临床医生们需要在整个治疗过程中不断的对患者进行组织活检，随时根据最新出现的情况调整鸡尾酒配方。Engelman认为这样可以将疗效维持数年之久。

Pao同意Engelman的观点，但同时指出，他们还需要反复进行试验才能搞清楚这个问题。不过Sawyers等人指出，这个问题的答案实际上非常清楚，自从上世纪六七十年代开始使用联合疗法以来，我们已经成功地战胜了小儿白血病、霍杰金淋巴瘤以及睾丸癌等多种肿瘤。

各大癌症中心已经开始在肿瘤患者治疗过程中常规开展组织活检，并对活检标本进行基因分型分析了。不过他们主要采用的都是非手术式的，侵入性较小的活检方式，比如穿刺活检等等。Engelman认为这是必须的，不能害怕多次活检，因为只有这样才能知道肿瘤细胞到底怎么样了。

肿瘤研究人员们承认，使用鸡尾酒疗法对抗肿瘤要比对抗艾滋病困难多了。美国马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University in Baltimore）肿瘤遗传学家Bert Vogelstein指出，肿瘤和HIV病毒完全不同。每一名癌症患者体内的肿瘤细胞都各不相同，这一点就和艾滋病的情况很不一样。即便是在同一名癌症患者体内，肿瘤细胞的遗传差异也非常大，要比一名艾滋病患者体内HIV病毒的基因型差异高出好几个



数量级。正因为如此，所以肿瘤细胞要比HIV病毒拥有丰厚得多的“耐药储备机制”，这其中有很多机制是我们今天还没有发现的。“不幸的是，我们体内有数十亿个肿瘤细胞已经准备好了耐药机制，但是我们每针对一条耐药机制开发一种新药平均就需要15年的时间。”Vogelstein说道。另外，Vogelstein等人还提到，为了彻底清除体内的肿瘤细胞，我们还需要在鸡尾酒配方中加入针对干细胞样肿瘤细胞的药物，因为这些肿瘤细胞是源源不断产生新生肿瘤细胞的“工厂”。

不过Vogelstein也承认，如果能够实现这一设想的话，将肿瘤变成一种可控的疾病是一件非常美妙的事情。联合用药方案的倡导者们都认为这一天一定会到来的。纪念斯隆-凯特琳癌症中心的Neal Rosen说：“在18个月以前，黑色素瘤还是完全不可控制的疾病，可现在呢？给我们一个机会吧。”



## 7. 抗癌战争的下一步战略计划

这场抗癌大战的胜负目前还难以判定。我们现在正处在关键的转折点上，过去近40年来的基础科研成果第一次有机会能够直接派上用场，投入到这场轰轰烈烈的大战之中。有些药物早期在某几种肿瘤细胞里获得的实验结果非常好，这也预示着这些药物将来在临床治疗中会取得比较好的效果。不过，我们不能将这些药物的临床转化工作看做是我们已经充分认识到了肿瘤致病机制和进展机制，找到肿瘤细胞致命弱点的依据。肿瘤生物学方面的基础研究工作绝对不能因此而放松下来。各种新发现还将继续展现出它们应有的光芒，帮助我们更好地认识肿瘤细胞的分子机制，比如曾被广泛研究的p53蛋白现在又发现在肿瘤代谢组学、染色质调控以及非编码RNA生物学等诸多领域里扮演了非常重要的角色。前面还有很多工作需要我们去发现，只有继续加大对基础科学研究的支持，才能最终赢得这场抗癌大战。



## 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](mailto:editor@lifeomics.com)

联系人：蔡小姐

# 三、改变生活习惯， 对癌症 say NO

日常生活中最简单的事情有时候可能会带来意想不到的好结果。

制药企业每年都会投入数十亿美元的资金开发高技术含量的抗癌药物，但是每年美国依旧有数百万人死于各种癌症。预防癌症发生可能是一个简单得多的方法。其实最有效的抗癌方法根本就不是什么高精尖的玩意，仅仅是戒烟和减肥就能起到非常好的防癌效果。我们很早就知道吸烟是一个癌症高危因素，最近又发现肥胖（超重）也是一个危险因子，这两大因素加起来几乎与超

过一半的肿瘤发病有关。但是，所有有过减肥经历的人应该都知道，戒烟和减肥这两样都是说起来容易做起来难。

英国伦敦大学学院（University College London, UCL）的流行病学家Michael Marmot指出，如果真要对肿瘤起到影响作用，那么卫生官员就需要搞清楚哪些因素是导致癌症发生的原因，仅仅只告诉公众肥胖和吸烟有害是远远不够的。这也就是说，我们需要找到新的方法，从而有效地帮助人们戒烟和减肥。我们需要修改政策，对公众进行引导，让不健康的生活方式变得更昂贵、更麻烦，让健康的生活方式能够变得更便宜、更方便，这样就能够起到比较好的效果。还可以采取医学干预的方式，比如有科研人员正在开发新的方法，比如尼古丁疫苗（nicotine vaccine）帮助烟民们戒烟。

## 1.1 少吃多动

最近这几十年来很多科研项目都在关注饮食因素与肿瘤的关系，结果发现进食量的多少似乎和进食的种类同样重要，而且如果暴饮暴食危害会更大。美国癌症协会（American Cancer Society, ACS）曾对90万人进行过长达16年的跟踪调查，结果发现体重指数与食道癌、结肠癌、肝癌、胆囊癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、宫体癌、宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌等各种癌症的致死率之间存在着明显的关联。2003年，美国癌症协会预测美国死于各种癌症的男性患者中有1/7是与超重有关，在女性患者中

## 1、改掉招来肿瘤的 坏毛病





这一比例更是高达1/5。

2003年以来，涌现出了大量的证据表明体重与肿瘤之间存在着密切的联系。其中由世界癌症研究基金会（World Cancer Research Foundation）和美国华盛顿特区癌症研究院（American Institute for Cancer Research in Washington DC）进行的研究最为全面。英国伦敦大学学院的Marmot也领导了一个由21名科学家组成的研究小组，对7000多例相关的研究项目进行了总结，他们也发现超重与各种癌症之间具有非常明确的直接联系。科研人员推荐，大家应该尽可能保持身材苗条和活跃的心态，同时应该尽可能避免饮用含糖饮料。

为什么超重会导致癌症？科研人员们目前还没有充分研究清楚。肥胖的致癌机制可能是与癌症的种类有关。比如，腹部脂肪堆积过多可能会压迫胃部，导致胃酸返流入食道，损伤食管，引发食道癌。雌激素是由脂肪细胞合成的，它在绝经后妇女的子宫内膜癌和乳腺癌致病过程中也起到了非常重要的作用。美国哈佛大学著名的营养学专家Walter Willet指出，超重妇女体内雌激素的循环水平大概是身材苗条的妇女的三倍。

肥胖还会使人体对胰岛素的敏感程度降低。机体为了补偿这种“损失”，会“迫使”胰脏分泌更多的胰岛素。胰岛素是一种非常强的生长因子，有研究人员推测过量的胰岛素会促使肿瘤细胞增生。糖尿病患者服用的降糖药物二甲双胍能够降低胰岛素水平，它似乎能够降低乳腺癌、胰腺癌等多种癌症的患病风险。不过，我们还不清楚二甲双胍的这种抗癌效应是否与降低胰岛素水平有关。

最近的研究证实了这种补偿机制，即通过减肥的确能够降低一个人的患癌风险。比如瑞典科研人员就对两组合共2000人的超重群体进行了跟踪研究，结果发现接受减肥手术（bariatric surgery）能够使妇女的患癌风险降低42%。另一项研究发现胃旁路术（gastric bypass）也有奇效，它能够使患癌风险降低24%，更是能够使癌症患者的死亡率降低46%。不过，上述这两个研究结论都只限于女性群体，不包括男性，这说明肥胖与乳腺癌和子宫内膜癌的关系更为密切。

有规律的运动也能降低患癌风险，而且这并不仅仅是因为运动能够减肥。加拿大卡尔加里大学（University of Calgary）的肿瘤流行病学家，同时也是一项人群健康研究负责人的Christine Friedenreich指出，他们一直都在研究经常锻炼对超重的的好处。有一种理论认为经常锻炼的人消化食物的速度会更快，而且经常锻炼的人的体内致癌物质通过结肠，与结肠粘膜接触的机会会更少。同样，身材苗条的人肺功能会更好，这也使他们肺部接触空气致癌物质的机会更少。激素也是一个影响因素。Friedenreich等人发现绝经后的加拿大妇女如果每周步行时间达到3个小时，那么她们体内雌激素的水平就会低于久坐不动的绝经后妇女。

## 1.2 健康政策的影响作用

为消费者提供更好的营养信息有助于帮助他们选择更营养的饮食，避免出现会增加患癌风险的肥胖问题。为了达到这个目的，Yale-Griffin预防研究中心（Yale-Griffin Prevention Research Center）的主任David Katz设计了一套算法，按照整体健康指标对各种食物进行了打分和排序。这套名为NuVal的算法对各种营养成分进行了评估，其中包括盐、维生素、饱和脂肪、纤维、糖、胆固醇、蛋白质以及卡路里等等，然后根据食物整体的营养价值给食物评分，满分为100分，得分越高说明该食物的营养价值更



由此可以看出，不论是征税还是提供健康食品补贴，都不能改变目前肥胖的现状。但是Katz认为，我们不能因为某一个方法不奏效就彻底否认它的作用。Katz将肥胖比喻成洪水，他认为每一项干预措施都是一个堵漏的沙包。Katz指出，没有哪一个沙包能够挡得住洪水，人们只有将很多沙包堵在足够多的、真正的缺口上才能抵御洪水的侵袭。

吸烟依旧是导致癌症患者死亡的第三大因素。尼古丁和绝大多数的食物有一个本质的区别，那就是成瘾性。因此，控烟和控制饮食在方法上会有一些不同，控烟需要医学手段干预。

目前大部分用于戒烟的非处方药，比如尼古丁贴片（nicotine patch）和尼古丁口香糖（nicotine gum）等都只是为戒烟者提供低剂量的尼古丁，帮助他们缓解戒断症状。另一种方法就是降低吸烟的成瘾性。比如，于2006年获准上市的Varenicline（商品名Chantix）就能够与人体大脑中的尼古丁受体部分结合，从而阻断尼古丁发挥作用，该药物同样也能部分激活尼古丁受体。Varenicline的作用机制就是让人们不通过吸烟的方式也能够得到足够的多巴胺刺激，从而减少对烟草的依赖程度。还有一种名为NicVax的戒烟疫苗已经进入了III期临床试验，它可以激活人体的免疫反应，对抗尼古丁的作用。美国明尼苏达州立大学Masonic癌症中心（University of Minnesota's Masonic Cancer Center）的烟草成瘾专家Dorothy Hatsukami（他同时也曾经领导过一个NicVax疫苗的临床试验项目）指出，当人们吸烟时，体内的抗体就会结合到尼古丁分子上。这种复合物分子太大，不能够通过血脑屏障，所以也就减少了脑内尼古丁的含量。

禁止吸烟管理条例对防癌的意义和作用更大。2009年，美国立法机构史无前例地授权FDA对烟草业进行监管。FDA现在禁止在烟草中加入除薄荷醇之外的任何一种调味料，而且还要求烟草生产商生产的每一款产品都要到FDA登记备案。美国法律还授权FDA限制烟草产品中尼古丁的含量。密歇根州立大学烟草研究协会（University of Michigan Tobacco Research Network）的主席，控烟专家Clifford Douglas认为，从理论上来说，FDA可以要求美国烟草制造商将尼古丁的含量减到非常低，低到无法产生成瘾性。这种法律限制能够产生巨大的影响力。如果我们要解决烟草流行的问题，就必须解决尼古丁的问题。地方政府也能够有所作为。世界各大城市都禁止在酒吧和餐馆里吸烟，有的城市限制得更严。2011年2月，美国纽约市政府议员们投票表决，禁止在公园、海滩和人行道上吸烟。

综上所述，我们应该让公众相信，实际上很多癌症都是可以避免的。虽然做到这一点目前来看还比较困难，正如Marmot说的那样：“我感觉大多数人都认为癌症是上帝或达尔文的意愿。”

## 2、菜篮子里的抗癌革命 ——吃出健康， 远离肿瘤



用某种食物来降低人类的患癌风险，这听起来好像很难做到。但是，通过目前正在开展的一些研究以及一些富有创意的烹饪方法似乎能够为我们指明食物抗癌的方向。

20年前，Paul Talalay试图寻找新型癌症预防方法。某一天，Talalay走进了一家食品杂货店。这次采购经历让这位约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的药理学及分子学家发现，叶菜（leafy vegetable）含有化合物——莱菔硫烷（sulforaphane）。Talalay等人使用小鼠细胞进行了一个简单的实验，结果发现莱菔硫烷能够极大地提高某些II期酶（phase II enzyme）的活性，而这些酶都是机体抗癌机制中非常重要的组成部分。后来，Talalay等人又发现给接触了致癌物的大鼠服用莱菔硫烷能够抑制肿瘤的生长。

不过，其他人可就没这么幸运，能够买到抗癌食品了。尽管科学家们在过去40年里开展了大量的科学研究，但我们还是不知道该吃什么来预防癌症，也不知道不该吃什么。有些食物在实验室研究中的表现可能很好，但最终经过统计学分析都没能发现显著的功效，所以我们只能在厨房里无所适从。

到了上世纪70年代中期，流行病学研究表明食用蔬菜和水果更多的人罹患某几种癌症的风险更低。这类研究成果公布之后，公共卫生机构就开始鼓励大家更多地食用新鲜食品。比如，在美国和英国，政府机构公布的推荐膳食建议里都建议大家每天食用5份蔬菜和水果。

后来流行病学家又开始进行大规模前瞻性研究（large-scale, prospective study），这是一种更有效的调查方式。它能发现更多的信息，但通常调查结果却比较奇怪，比如食用蔬菜水果与患癌风险之间可能有比较微弱的联系，或者前后矛盾的联系，甚至没有任何联系。2010年，英国牛津大学（University of Oxford）的流行病学家Tim Key刚刚结束了三十多个大型的研究项目，也完成了对最近20年来研究成果的荟萃分析（meta-analyses）。结果发现，至少在营养状况相对较好的西方国家里，增加蔬菜和水果的食用量并不会对预防癌症起到太大的影响作用。

其它食物的情况也和蔬菜水果差不多。比如，人们过去都认为高脂饮食会增加患乳腺癌的风险，但现在发现实际情况并非如此。早期的研究认为更多食用膳食纤维能够降低结肠癌的发病风险，但实际上这也不会奏效。

但是也的确像Talalay发现的那样，有一些食物里面的确含有抗癌物质。这些植物营养素（phytonutrient）包括在葡萄里发现的白藜芦醇（resveratrol）、在姜黄里发现的酸性黄（curcumin）等。已经有人利用这些植物营养素，比如莱菔硫烷和在大豆里发现的异黄酮类物质金雀异黄酮（genistein）开发防癌新药。

那么为什么发现具有防癌功效的食物会这么困难呢？科学家们经过研究之后找到了一些原因，其中既包括不同蔬菜种类之间的差异，也包括人体新陈代谢方面的差异。具体来说至少包含以下七个方面的因素（表1）。

表1 发现具有防癌功效的食物非常困难的原因

主要原因	表现
蔬菜具有不同功效	植物营养素通常都比较常见于辛辣、刺激的食物当中，比如洋葱和大蒜等；也常见于较苦的食物如芥末等；还可见于蘑菇等味道比较奇怪的食物当中。据美国西雅图Fred Hutchinson癌症研究中心的流行病学专家Johanna Lampe介绍，很多蔬菜和水果中植物营养素的含量都不高。非常不幸的是，西方人日常最爱吃的两种蔬菜和水果——苹果和土豆就属于这类缺乏植物营养素的食物。此外，Talalay发现不同种类的食物之间抗癌功效差别很大。最具抗癌功效的是十字花科蔬菜（cruciferous vegetable），比如卷心菜等，其中尤以西兰花（broccoli）中的有效成分——萝卜苷（glucoraphanin，萝卜苷是菜菔硫烷的前体物质）的功效最为突出。
西兰花头部（花蕊团）功效不同	Talalay指出，西兰花不是从食物中获取菜菔硫烷的最佳方式。各种不同的西兰花头部里萝卜苷的含量相差可以高达20倍。品种、生长条件、生长时节、运输路程以及其它因素都会影响萝卜苷的含量。Talalay等人发现西兰花种子里萝卜苷的含量要比西兰花高出10至100倍，而有一些西兰花种子里含有含量可预测的不同萝卜苷分子。实际上摄入萝卜苷的最佳方式就是使用3天龄的西兰花芽（broccoli sprout）。现在西兰花芽已经成为Talalay等众多科学家非常称心的研究工具了。他们利用它在实验室里开展研究，以在动物试验和人体试验里研究菜菔硫烷的防癌功效。而西兰花芽也已经成为一种新食物，Talalay就非常喜欢在实验室例会上用西兰花芽、圈饼和奶酪当点心。
个人基因组存在差异	即使食用大量植物营养素也并不能保证它们一定能够进入血液，达到一定程度的血“药”浓度。这可能是与个体的消化能力不同，参与消化过程的基因有差异有关。比如GSTM1基因能够影响人体对菜菔硫烷的代谢和排出速率。如果该基因发生变异，致使代谢水平增高，排泄加快，那么西兰花的防癌作用就越差。已经有农产品公司开发出了多种超级西兰花产品，这些超级西兰花里萝卜苷以及其它相关分子的含量都比较高，所以能够部分抵消GSTM1基因变异所带来的消耗作用。在所有能够影响植物营养素代谢水平的基因里，GSTM1基因是被研究得最充分的一个，不过还有更多的植物营养素代谢基因正被研究。如果有人携带了两个拷贝的UGT1A1变异基因，那么他体内II期酶的含量会比正常水平低30%~40%。有研究发现，如果这类人群食用卷心菜类食物和胡萝卜等食物，会起到更大的防癌效应，这可能是因为这些食物当中的植物营养素能够上调UGT1A1基因的活性，使其接近正常水平。
个体微生物组存在差异	有一些决定植物营养素作用的基因并不是人体本身编码的，而是来自人体微生物的。消化道微生物主要负责大豆植物营养素的代谢，它可将一种大豆异黄酮转变成另一种大豆异黄酮。所以两个人即便食用完全一样的大豆，进食的分量也完全一样，他们也会因为肠道微生物的差异得到完全不同的效果，不仅获得的大豆异黄酮的量会有差异，种类也会有所不同。在人群中大约有30%~50%的人体能够生成牛尿酚（equol），这是一种被大家公认最有抗癌功效的大豆异黄酮，但是有80%~90%的人体内生成的是O-去甲基安哥拉紫檀素（O-desmethylangolensin），这是一种抗癌活性比较低的物质。肠道微生物群的作用反映了饮食与遗传学之间复杂的相互作用。比如素食主义者相比非素食主义者体内更容易生成牛尿酚，韩裔美国妇女相比美国白人妇女体内更容易生成牛尿酚。
最开始食用的时间才是关键	对进食更多的豆制品，比如豆腐、日本豆面酱等食品的亚洲人群开展的流行病学研究发现，进食豆制品与亚洲人罹患乳腺癌风险较低的情况之间具有明显的关联效应。但是，进食大豆对与采用西方饮食习惯的人来说保护效应似乎不大。牛尿酚的生成率可能是导致东西方差异的部分原因，但有越来越多的证据显示，最开始食用豆制品的时间（年龄）才是决定豆制品防癌效果的关键。美国夏威夷大学癌症中心的流行病学专家Gertraud Maskarinec指出，在亚洲妇女人群中观察到豆制品的防癌效果更好，但这很有可能是因为在她们在很小的时候就开始吃豆制品，但白种人却并非如此。这个结论主要来自动物实验的结果。在大鼠实验中发现，饮食中越早给予，乳腺癌的发病率就越低，如果到成年之后再食用大豆则达不到任何保护效果。在人群中也能观察到这种现象，比如小时候在亚洲生活（当然从小就有食用豆制品的习惯），成年之后移民到美国的亚洲妇女患乳腺癌的风险就较低。

续下表

接上表

主要原因	表现层面
某些植物营养素很难吃到	<p>很多食物只含有极少量植物营养素，又或者很多植物营养素只存在于季节性蔬果食物当中。所以我们很难食用足够多的植物营养素以达到防癌效果。比如，很多草莓类植物中都含有大量的花青素（anthocyanins），这是一种抗氧化剂，它可能也具有其它的抗癌效应。英国诺维奇John Innes中心的植物生物学家Cathie Martin表示，草莓的问题在于价格太贵，而且是季节性水果，所以很多人没有办法吃到很多。Martin领导的科研小组对一种天然花青素含量很低的番茄进行了遗传改良，改良后的番茄在花青素含量水平上能够与蓝莓媲美。2008年，Martin小组通过试验发现这种名叫Del/Ros1N的深紫色番茄能够有效延缓一种易患肿瘤的小鼠体内肿瘤的生长。这种喂食Del/Ros1N番茄的小鼠要比喂食普通番茄或正常饮食的小鼠寿命更长。番茄和草莓的情况不同，番茄是世界上用量最大的食品农作物，它是非常受欢迎的、人们经常会食用的一种蔬果。现代化的农业技术已经可以让番茄在一年四季都生长。所以种植富含花青素的番茄有望成为一种简便易得的抗癌食品，不过紫色的匹萨酱可能还得让人们适应一段时间。Martin小组还培育了一种富含白藜芦醇（resveratrol）的番茄，这种番茄里白藜芦醇的含量要比红酒里高出一千倍。在实验室研究中发现白藜芦醇具有抗癌功效，但是红酒里白藜芦醇的含量非常低，如果想用大量饮用红酒的方式来补充白藜芦醇反而会得不偿失。Martin笑说：“我可不是要抢走人们的红酒杯。”不过，Martin还是认为她们的白藜芦醇番茄才是补充白藜芦醇的最佳方式。</p>
全面饮食最重要	<p>有些时候，只有全面饮食才能达到保护作用。这是约翰霍普金斯大学的环境健康专家Thomas Kensler在中国东部沿海的启东地区研究西兰花芽茶（broccoli-sprout tea）时得出的结论。他们发现启东地区人民肠道的微生物能够将西兰花芽茶里的萝卜苷转化成活性莱菔硫烷。Kensler指出，这（将西兰花芽茶里的萝卜苷转化成活性莱菔硫烷）存在很大的个体差异，有些人的转化效率非常高，可有些人的转化效率却又非常低。Talalay建议Kensler在西兰花芽茶里添加一些白萝卜（daikon radish），这有助消除个体差异性。白萝卜里含有一种黑芥子硫苷酸酶（myrosinase），它能够催化萝卜苷的转化反应。这一招非常有效，它也刚好说明了为什么从一种食物里提取抗癌物质是如此的困难，而且这些协同效应并不只在实验室里才会奏效。肠道微生物能够影响植物营养素的代谢过程，与此同时，食物里的膳食纤维和其它一些物质也会反过来影响肠道微生态系统。在传统的亚洲饮食里，不仅有豆制品这类很有益处的食物，同时也有绿茶这种含有丰富抗癌物质表没食子儿茶精（epigallocatechins）的饮品。不过，我们现在还不知道在这种均衡全面的膳食系统里，各种不同饮食之间是如何发挥相互作用，共同达到抗癌、防癌功效的。单靠全面饮食还远不能够降低患癌风险，但是的确为我们提供了一条很有价值的防癌思路。</p>

Kensler在中国研究多年之后开始对莱菔硫烷表现出了兴趣。在启东地区，每10个人里就会有一个患上肝癌，所以防癌工作意义重大。但是，当地群众又买不起价格昂贵的药物，还有一些人根本就不爱吃这些药。Kensler指出，他那时候才开始意识到，西方的医疗技术和方法并不能够在全世界通用。

西兰花芽茶可能对这些人更合适。Kensler表示，栽培西兰花芽茶更符合中国人的生活方式，饮用西兰花芽茶也更符合中国人的养生习惯。而且西兰花芽也能够作为一种普遍的食品，它和中国人普遍喜欢吃的豆芽非常相像。有些国家可能比较容易接受食用经过遗传改造的番茄，但是有些国家可能就对这种转基因食品非常反感，还有一些国家可能最喜欢食用纯化的植物营养素作为营养补充剂。Kensler又说，不论用哪种方式，只要能够达到补充植物营养素的目的就都是好方式。

那么我们究竟该吃哪些食物呢？眼下我们对这样的饮食建议都非常熟悉——“多吃蔬菜水果，多吃全谷类食品。”这么吃当然没有什么坏处，但是尽管我们大张旗鼓地开

展了这场健康饮食运动，然而与10年前相比，今天在美国却有更多的人没有能够做到“每日五蔬果”。还有其它一些因素也让科学家们研究食用蔬果与癌症患病率之间关系的工作变得更为复杂，更加难以发现因果关系。

目前还没有出现更好的饮食建议。Martin提醒说，今天社会上流传的大量饮食建议其实都非常不专业，比如大家都在说每日五蔬果，但没有几个人能够告诉你该吃哪五种蔬果。我认为饮食建议很快就该改为“吃那些紫色的蔬果，而且将来在给予饮食建议时还应该考虑到遗传基因的因素。我们应该知道如何使用益生菌（probiotics）等方法来调整肠道菌群，从而帮助食物发挥最大的抗癌功效。农业工作者们在生产过程中也应该更加关注农作物里植物营养素的含量，尽量种植植物营养素含量高的农作物。

Kensler指出，他们相信，将科学和食品工业结合起来，一定能够为人类提供真正健康、安全、有营养的食物。也许到了那个时候，我们就能够知道吃什么东西能够防癌了。

## 植物营养素



### 类黄酮物质花青素

**主要来源：**  
蔓越橘和其它草莓类植物

**可预防的肿瘤类型：**  
可预防各种肿瘤

**最佳预防效果：**  
从蔓越橘里提炼的类黄酮物质能够抑制8种不同肿瘤细胞的增殖。

**研究对象：**  
类黄酮物质对体外培养的人体肿瘤细胞系的影响作用。

**原文检索：**  
Ferguson, P. J. et al. J. Nutr. 134, 1529-1535 (2004).



### 异硫氰酸酯

**主要来源：**西兰花

**可预防的肿瘤类型：**  
乳腺癌

**最佳预防效果：**

最大食用量（大约每月食用1公斤）相比最低食用量（每月不到350克）可以降低40%的患病风险。

**研究对象：**女性人群

**原文检索：**

Ambrosone, C. B. et al. J. Nutr. 134, 1134-1138 (2004).



## 白藜芦醇

**主要来源:**  
红酒

**可预防的肿瘤类型:**  
大脑神经胶质瘤

### 最佳预防效果:

70%的实验动物如果每日摄入40mg/kg体重的白藜芦醇, 就能够获得长期生存。<sup>1</sup>

### 研究对象:

皮下接种了神经胶质瘤的大鼠

### 原文检索:

Tseng, S. H. et al. *Clin. Cancer Res.* 10, 2190-2202 (2004).



## 番茄红素

**主要来源:**  
番茄

**可预防的肿瘤类型:**  
前列腺癌

### 最佳预防效果:

最高食用量可以降低10~20%的患癌风险。<sup>1</sup>

### 研究对象:

男性人群

### 原文检索:

Etminan, M. et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13, 340-345 (2004).



## 大蒜

**主要来源:** 各种菜肴

**可预防的肿瘤类型:**  
结肠直肠癌

### 最佳预防效果:

最大食用量相比最低食用量可以降低30%的患病风险。<sup>1</sup>  
和对照组相比, 持续食用大蒜12个月能够使肠道息肉的体积缩小2/3。<sup>2</sup>

### 研究对象:

志愿者人群<sup>1</sup>, 与患有结肠癌前病变——结肠息肉的志愿者人群<sup>2</sup>

### 原文检索:

1. Fleischauer, A. T. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 1047-1052 (2000).  
2. Tanaka, S. et al. *J. Nutr.* 136, 821S-826S (2006).



## 姜黄

**主要来源:** 生姜、咖喱

**可预防的肿瘤类型:**  
结肠癌

### 最佳预防效果:

可以有效降低癌前病变(结肠息肉等)的发生数量, 降低率高达40%以上。<sup>1</sup>

可以有效降低癌前病变(结肠息肉等)的发生数量, 平均降低率高达60%, 还能缩小这些癌前病变的体积, 平均可以缩小50%。<sup>2</sup>

### 研究对象:

遗传学背景就易患结肠癌的小鼠,<sup>1</sup>发生了突变, 遗传学背景就易患结肠癌的志愿者人群。<sup>2</sup>

### 原文检索:

1. Perkins, S. et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11, 535-540 (2002).  
2. Cruz-Correa, M. et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4, 1035-1038 (2006).





原文检索:

ELIOT MARSHALL. (2011) Cancer Research and The \$90 Billion Metaphor. *Science*, 331: 1540.

ELIOT MARSHALL. (2011) Cancer Research and The \$90 Billion Metaphor. *Science*, 331:1540-1544.

Daniel A. Haber, Nathanael S. Gray, and Jose Baselga. (2011) The Evolving War on Cancer. *Cell*, 145:19-24.

Vicki Brower. (2011) Portents of malignancy. *Nature*, 471:s19-s21.

Neil Savage. (2011). Spotting the first signs. *Nature*, 471: s14-s15.

JOCELYN KAISER. (2011) Combining Targeted Drugs To Stop Resistant Tumors. *Science*, 331:1542-1545.

Cassandra Willyard. (2011) Breaking the cancer habit. *Nature*, 471:S16-S17.

Sarah DeWeerd. (2011) The omnivore's labyrinth. *Nature*, 471:s22-s24.



YORK、筱玥/编译

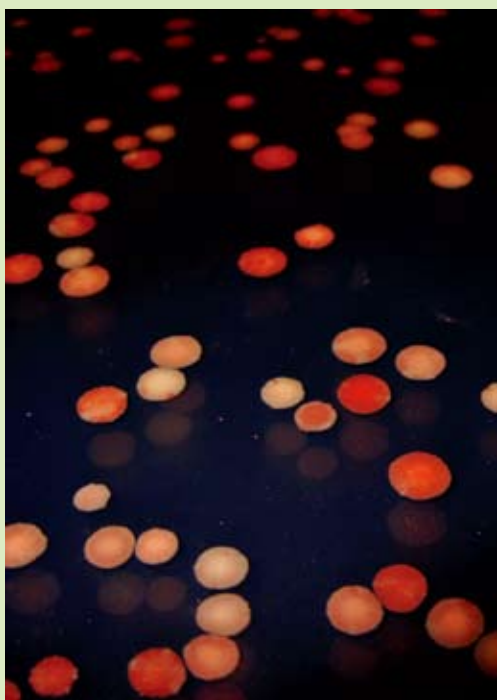


生命世界 无奇不有

www.LifeOmic.com

### 合成基因组学的新目标

生物学家们已经成功得到了第一个合成基因组，但他们还没能将这门技术商业化，也没有实现真正意义上的人工合成（设计）。如果要让合成基因组学技术达到商业化运作的要求我们还需要进行哪些努力呢？



图片说明：人工合成的能够“生产”番茄红素（在番茄中发现的一种抗氧化物质）的大肠杆菌克隆。

2010年5月，各大媒体的头条新闻都在报道同一条重大消息，世界上诞生了第一个人工合成生命。美国马里兰州罗克维尔（Rockville, Maryland）J. Craig Venter研究所（J. Craig Venter Institute）的科研人员首次成功地将化学合成的人工基因组植入去除了自身DNA的细菌当中，并且在几天之后，这个长达1Mb的人工基因组成功地“接管”了宿主细菌，开始行使正常的细胞功能。

美国马萨诸塞州波士顿哈佛大学医学院（Harvard Medical School in Boston, Massachusetts）的遗传学家George Church认为，将来有一天我们一定可以不用如现在般使用生化手段进行全基因组的遗传改造工作。科学家们完全有可能设计出新的遗传密码子（所谓遗传密码子指的是mRNA分子上3个相邻的核苷酸，他们三个一起共同决定20种天然氨基酸中的一个氨基酸，用于指导多肽链上氨基酸的合成顺序）。Church还指出，人工合成基因组技术不仅仅是一种生物学技术上的进步，它还

将彻底改变整个生物学发展的未来。不过，合成基因组学的现状可没有那么美好，在Venter研究所为他们的人工合成细胞举办一岁生日庆典时，他们都非常清楚，在合成基因组今后的发展道路上还会遭遇很多困难。

尽管新闻报道看起来让人激动万分，但是Venter研究所的这项工作其实还算不上真正意义上的人工合成生命，他们只不过是“拷贝”了一个生命。在这项工作中，他们扮演的角色其实更像是一名抄写员，而不是拥有很多灵感和新想法的作家。现在，合成生物学家们正在开展新的研究工作——改造DNA序列，以获得拥有更多特定用途的人工改造微生物，比如用于有毒废物降解的微生物、能够抗癌的微生物以及可以生产生物燃料的微生物等等，不过还很少有人能够一次改造十几个基因的。美国加利福尼亚州斯坦福大学（Stanford University in California）的合成生物学家Drew Endy指出，目前合成生物学研究还只能复制DNA序列，而不能创造新的DNA序列。人们可以对上百万的碱基进行编辑，但却没有人能够设计出长度超过一千个碱基的DNA序列。

美国马萨诸塞州波士顿大学（Boston University in Massachusetts）的生物医学工程师James Collins也指出，大部分人还只能对很短的DNA序列进行研究，这一方面是因为这里面还有很多值得研究的问题，另一方面则是因为目前的技术手段只能达到这样一个水平。我们对生物学的了解还太少，不足以帮助我们从头开始设计人工基因组。

如果要同时对十个以上的基因进行操作，而且将这种技术大面积推广开来，成为常规操作技术，还需要开发出更多的技术才行。将大片段DNA分子组合在一起是一件非常费时费钱的工作，而且针对基因的某个部分设计一个能执行具体功能的生物学组件也不是一件简单的事，更不要说对整个基因组进行大刀阔斧的改动了。将DNA分子植入细胞也不是那么容易的，想让植入的DNA分子在宿主细胞内成功“重启，发挥功能就更难了。由于人工合成的基因组离“完美”的标准还差老大一截，所以科研人员们需要通过各种方法对人工合成的基因组进行检测和调试。

没人期望合成基因组学能够马上看到成绩，实际上有很大一部分合成基因组学的研究工作是非常沉默、无聊的。Venter研究所花费了15年时间和4000万美元的代价才开发出了这套技术。早在2010年，已经有二十多位科学家发表了相关的研究论文。Venter研究所的创始人Craig Venter表示，其实合成基因组学就是一个需要从一开始就得反复进行调试的玩意。而整个工作过程中，99%的实验都是以失败告终的。这些失败的实验都非常费钱，并且不允许出错，哪怕在100万个碱基中只有1个碱基出错也会前功尽弃，让整个项目耽搁好几个月的时间。不算上人员和设备的投入，在人工合成细胞的工作当中光供实验使用的细胞材料就有4种，它们分别是提供原始基因组序列信息的蕈状支原体（*Mycoplasma mycoides*）、用于DNA片段扩增的大肠杆菌（*Escherichia coli*）、用于基因组合成的酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）以及最终作为基因组受体的山羊支原体（*Mycoplasma capricolum*）。毫无疑问，大部分的合成生物学家们可能从未想过人工合成出整个的基因组，他们最多也就是对某个或某几个基因动动脑筋。



## 1. 学习如何“撰写”新的基因组

合成生物学经常会从工程学那里吸收一些有用的东西，所以在合成生物学研究工作里不会对基因、调控网络或者生物合成途径太感兴趣，反而更关注“生物组件（part）”、“装置（device）”和“分子（module）”。

### 合成生物学关注的对象



## 生物工程杰作范例

Venter认为他们制备出的转基因细胞是人工合成细胞，他们在构建合成细胞的整个工作中使用到的技术囊括了从生物工程学到基础生物学等各个领域的多项技术。提供合成生物学试剂的美国New England Biolabs (NEB) 公司的首席科学官Richard Roberts认为，他们还可以利用合成生物学技术进行别的操作，比如可以改造64种遗传密码子，打造出新的、自然界中不存在的氨基酸，设计出新的生物。这就需要对生物体的整个基因组进行重写，还需要插入一些其它的“装置”，比如新的氨酰 tRNA合成酶等。Roberts指出，这些不是靠诱变剂或其它的遗传工程系操作所能够做到的。

首先，科研人员们还得继续钻研他们的老本行——生物学。继续开展的基因组测序和宏基因组学研究还在继续往各大数据库里填塞基因数据，里面很多数据我们都不知道有什么用处。即便是研究得还不太深入的也都是调控层面的问题。曾经开发出合成生物环路（synthetic biological circuit）的西班牙巴塞罗那欧洲分子生物学实验室基因组调控研究中心（Centre for Genomic Regulation-European Molecular Biology Laboratory, CGR-EMBL）系统生物学研究室的博士后Raik Grünberg认为，Venter的工作不仅代表了技术进步，同时也展示了生物科研人员们的无知。Grünberg指出，Venter的工作表明我们可以对细胞基因组进行写入操作，但现在的问题是我们不知道该往基因组中写入些什么东西。

还有一个问题是如何将理论付诸实践，在纸上设计一条信号通路很简单，问题是如何在细胞里实现这个设计，让它真的在细胞内发挥出功能。与电路图不同，生物学通路不是双向的，而是随机的。比如基因启动子的活性就不可能做到完全的“开”和“关”；操纵子序列也不会都是一样的。Collins表示，设计一套合成基因环路只需要几天或几个礼拜，但我们需要花好几个月的时间去实现这个设计。接下来就是长时间地开展被Collins称之为调试工作的研究。这才是最费时间的工作。不过辛苦的工作也会带来丰厚的回报（表1）。

表1 生物工程杰作范例

生物工程杰作 I	借助3个基因让细菌同步发光
生物工程师	Jeff Hasty (美国加州大学圣地亚哥分校)
机制	<p>三个基因都会被同一个小分子物质间接激活。激活之后一个基因负责小分子物质的合成，另一个基因负责它的降解，第三个基因则负责合成荧光蛋白让细菌发光。由于这些小分子物质可以在细菌胞体之间自由进出，所以所有的细菌能够同步发光。</p> 
生物工程杰作 II	改造大肠杆菌和酵母，让它们合成抗疟药青蒿素 (artemisinin) 的前体物质。
生物工程师	Jay Keasling (美国加州大学伯克利分校)
优势及背景	<p>这种快速、可靠的方法的生产成本只有传统的从青蒿植物 (sweet wormwood) 中提取天然青蒿素方法生产成本的十分之一，但却有望每年挽救50万疟疾患儿。而且由于微生物生长速度很快，远远快过植物的生长速度，所以这种方法几乎可以无限量地供应青蒿素。法国赛诺菲安万特制药公司 (Sanofi-aventis) 和美国人类健康研究所 (Institute of One World Health) 决定在明年推出人工合成的青蒿素产品。</p> <p>Keasling的这项成果可谓来之不易，他的课题小组在十年前就开始了这项工作，在美国比尔及梅林达·盖茨基金会 (Bill &amp; Melinda Gates Foundation) 提供的4300万美元经费的帮助下，Keasling实验室以及他2003年在美国成立的Amyris Biotechnologies公司一起努力，终于取得了成功——首先发现了一种我们以前不知道的酶，然后对十几种酵母细胞酶进行了改造，让它们不仅能够在大肠杆菌中正常工作，将化学物质合成为目的产物，而且能够让这些酶的活性保持在一个适当的水平，既不会合成过多的产物对细胞造成伤害，也不会浪费前体原料。</p>  <p>一支青蒿，可提取天然抗疟疾药物青蒿素。</p>
生物工程杰作 III	<p>专门建立了一个标准生物元件登记网站——<a href="http://partsregistry.org">http://partsregistry.org</a>以加快合成生物学研究工作的进度。</p>  <p><a href="http://partsregistry.org">http://partsregistry.org</a></p>
生物工程师	美国麻省理工学院
优势及背景	<p>该网站已收录了数千种生物元件。不过，对这些元件的相关注释工作还不太完善，所以有些元件并不像看上去那么好用。</p> <p>为了解决这个问题，合成生物学家Endy和美国加州大学伯克利分校的一帮生物工程学家于2009年12月利用美国国家科学基金的资助在爱莫利维尔市成立了国际高级生物技术开放实验室公司 (International Open Facility Advancing Biotechnology, 简称BioFab)。主要工作就是通过对生物组件进行优化以及开发出更快的遗传组件设计系统来为全世界的合成生物学科研究人员提供好用的组件。他们的目标就是开发出一套遗传调控元件，以精确控制蛋白质合成的速度和产量。BioFab公司现在可以提供350个启动子产品，这些启动子对蛋白质产量的调控作用大致可以分为10个等级。Endy认为能够为客户提供丰富的选择非常重要，因为多次使用同一序列会让遗传改造产物变得不稳定。他们正在检测这些启动子在同一个系统内会如何工作，以及在不同生长条件下的大肠杆菌胞内会如何工作。</p> <p>Endy等人的最终目标是构建一个巨大的“仓库”，然后在里面装满各种不同的生物组件。要达到这个目标，他们首先就得对各个组件的“表现”进行一番比较，然后从中挑选出最好的一个。接下来利用计算机对各个不同序列对基因表达水平的影响作用进行分析和评价，这还能反过来预测几种组件如果组合在一起会发生什么样的作用。不过，这种计算机模拟的作用也只能作为参考。美国加州大学伯克利分校的生物工程学家，同时也是BioFab公司的联合主任Adam Arkin指出，这些计算机模型的预测能力其实不怎么样。在实际应用过程中发现，在绝大部分工作中都需对计算机模型进行大量的修正。而且如果在模型中加入的组件越多，那么预测的结果就会越不靠谱。</p>



## 2. 还需要更多的“组装机”

比较短的DNA序列的生物组装元件比较容易得到，很多公司都能合成这些组件（见“让DNA合成更便宜”），但是要想将很多组件组装在一起可就没那么简单了，这是一项既费时又费钱的工作。一般来说，设计DNA无非采用两种方法，一种是使用互补DNA序列，另一种是加上一段与待连接DNA分子对应链末端相互补的DNA序列。这些步骤都需要DNA剪切酶和DNA连接酶的参与。现在有了一种名为BioBricks的系统可以完成DNA的连接工作。在这套系统里，DNA质粒分子先被限制性内切酶切开，然后再使用别的酶（比如美国NEB公司就提供这种试剂盒）将几个被切开的质粒连接成更大的质粒。最后将“大”质粒转入细菌里扩增。



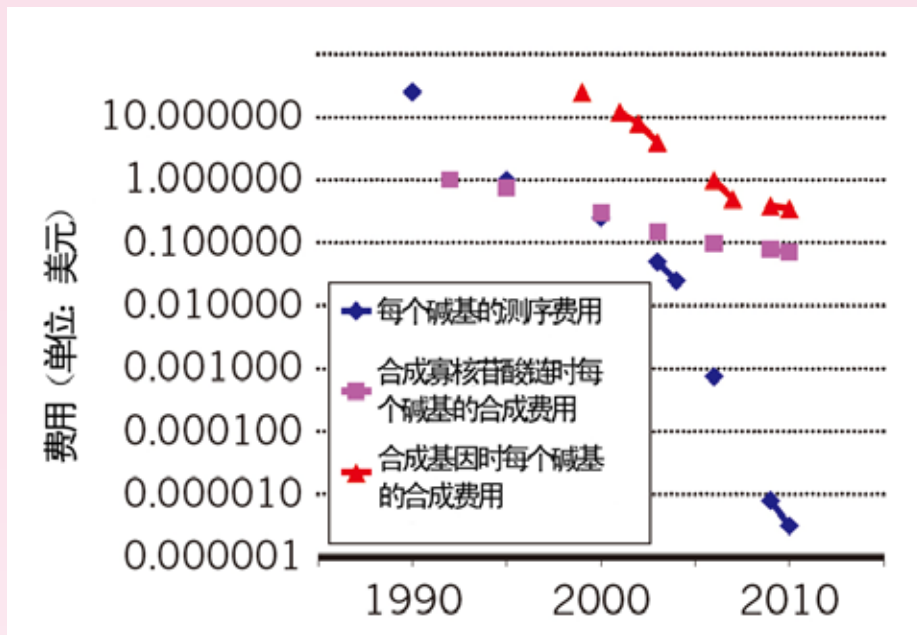
### 让DNA合成更便宜

世界上第一篇完整介绍用化学方法合成基因的文章于1972年12月首次出现在《分子生物学》（*Journal of Molecular Biology*）杂志上。当时一名化学家如果想要拿到一个20bp长的DNA序列需要花费两年的时间。可现在，只需要不到24小时，我们就能在多家公司那里合成50~200bp的DNA分子。

美国爱荷华州Coralville市Integrated DNA Technologies公司（该公司为J. Craig Venter研究所提供寡核苷酸合成服务，帮助他们组装出了小鼠线粒体基因组）商业开发部门的副总John Haven指出，他们现在每天都要售出数万条寡核苷酸链，这在20年前是不可能的。

如果客户愿意多付些钱，生物公司还可以将寡核苷酸链组装成1500bp左右的人工合成基因，这些基因都克隆到了质粒当中，可以在细菌里进行扩增。包括美国的Integrated DNA Technologies公司、德国雷根斯堡（Regensburg, Germany）的GeneArt公司以及美国马里兰州罗克维尔（Rockville, Maryland）的OriGene公司和美国加利福尼亚州门罗公园（Menlo Park, California）的DNA 2.0公司在内的多家公司都能够在不到两周时间里合成并交付无差错的基因产品。

基因合成的费用一直在降低，但相比基因测序的费用来说，合成费用的降低速度明显要慢得多。根据美国华盛顿州西雅图市Biodesic 咨询公司的主要负责人Rob Carlson提供的数据我们可以发现，10年前，合成一个碱基的费用大概是25美元，测序一个碱基的费用是0.25美元。到去年8月份，每合成一个碱基的费用降到了0.35美元，可测序一个碱基的费用却降到了0.00000317美元。美国加州大学伯克利分校的遗传工程学家Christopher Anderson认为，如果合成碱基的费用也能像测序费用那样大幅度地降低，那么将极大地促进合成生物学的发展。



图片说明：20年来对DNA进行“读（测序）”、“写（合成）”操作的费用变化趋势图。DNA合成费用的降低速度要明显落后于DNA测序费用的降低速度。

可喜的是，更加便宜的DNA合成服务马上就要出现了。传统的寡核苷酸合成方法都是在玻璃柱（glass-column）上单独合成每一个寡核苷酸链，可现在我们可以同时在芯片上同时合成数千条寡核苷酸链。我们还可以利用微流体（microfluidics）、微电极（microelectrodes），甚至微光束（tiny beams of light）技术控制芯片上每一点的合成反应。美国德克萨斯州休斯顿市（Houston, Texas）的LC Sciences公司、美国密西根州安娜堡市（Ann Arbor, Michigan）的Mycroarray公司以及美国华盛顿州Mukilteo的CustomArray公司等都能够提供利用芯片合成的寡核苷酸文库产品。美国加利福尼亚州圣克拉拉（Santa Clara, California）的Agilent Technologies公司也能提供这种服务，不过他们只为少数几家合作单位提供产品。

到目前为止，我们还很难将芯片寡核苷酸产物用于人工基因合成工作当中，因为使用芯片得到的寡核苷酸链是多种产物的混合物，里面只有很少一部分寡核苷酸链是我们真正需要的产物，而且和传统的合成方法相比，这种芯片合成技术的错误率太高。

不过，美国马萨诸塞州波士顿市（Boston, Massachusetts）哈佛医学院（Harvard Medical School）的遗传学家George Church和美国北卡罗来纳州达拉谟（Durham, North Carolina）杜克大学（Duke University）的系统合成生物学家Jingdong Tian合作开展的项目将有望改变这一现状。Tian设计了一种芯片，在这种芯片中，每一个小孔里可以合成60条寡核苷酸链，然后这些寡核苷酸可以组装成更长的基因。使用这种芯片可以制备出一种基因的多种突变体，而且可以按照客户的要求快速筛选出相应的产物，比如高表达的突变体等。以当前的技术要想合成出这种突变基因是非常昂贵的，几乎可以说是不可能的。

Agilent公司的Church等人和斯坦福大学（Stanford University）以及 Wyss 生物工程研究所（Institute for Biological Engineering）合作开发出了另一种芯片基因组组装技术。他们通过对寡核苷酸及其相应的PCR引物进行精细的设计，从而得以高选择性地扩增出目的片段，这些片段足以满足基因合成的要求。在试验中发现，利用这种方法成功合成出了40条单链抗体的基因，只有2条单链抗体的基因合成失败，要知道这可是非常具有挑战性的一项工作。

上述技术如果要达到商业化运作的要求还存在一些难度。不过Wyss研究所已经先走一步了。Wyss研究所计划在今年晚些时候在该技术的基础之上推出一项服务，为客户提供500bp长的基因合成业务，而且费用及其低廉，只需要10美元。Church指出，我们很想知道如果基因合成费用大幅度降低之后，科学家们会开展哪些研究项目，并且会取得什么样的成就。

每一条被拼接的DNA序列的头端和尾端序列都是相同的，所以从理论上来说我们可以将更大的组件一个接一个地组装起来。但是一个连接反应只能拼装三个元件，而且进行一次这样的反应通常都需要好几天时间。如果组装的分子过大，反应的成功率还会进一步降低，因此进行大型组装工作通常都是以失败告终的。

Tom Knight是一名计算机科研工作者，他同时也是美国波士顿一家名为Ginkgo BioWorks的新兴公司的创始人之一，当他还在MIT就职时就已经开发出了BioBricks系统，后来又对该系统进行了重新设计，使其更加能够满足工业化应用的需要。据Ginkgo BioWorks公司的另一名合伙人Barry Canton介绍，这种工业化的版本能够在一次反应中组装10个组件。这样，科研人员们就能够获得长度超过10万bp的DNA分子，不过目前Ginkgo BioWorks公司处理的大部分业务只不过是5万bp的DNA分子。BioBricks系统具有非常重要的一个特点——自动化，绝大多数的合成反应都是由自动液体加样机器人完成的。比如，在BioBricks系统里就不会像大多数人那样使用电泳的方法分离DNA分子，他们使用的是磁珠悬液来收集、分离DNA分子。这种自动化的反应模式大大加快了工作的进度，而且节省了人力，能够让技术人员们安心从事更加复杂的操作。

不过，BioBricks系统也有它自身的缺陷，那就是限制性内切酶。由于限制性内切酶可以“铁面无私”地在所有酶切位点处发挥酶切作用，但是有些时候我们不想让某些酶切位点被切开，尤其是在构建大型DNA序列时更是经常会碰到这种需要被保护的位点，所以我们必须想办法将这些酶切位点给保护起来。于是科学家们设计出了“重叠组装法（assembly ‘overlap’ method）”，即在DNA复制时让两个DNA分子的相对末端连接起来。这样一次反应就能够组装几十个DNA片段，得到数千kb的DNA大分子产物。不过上述方法都不是十全十美的，在大部分使用PCR方法合成的DNA分子中经常会出现突变。

Venter研究所的Daniel Gibson等人基于重叠法设计出了一种叫做“Gibson合成器（Gibson assembly）”的芯片。该芯片可以同时合成多条DNA序列，甚至可以在芯片上组装出完整的基因组。Gibson等人曾经在一次试验中将600条60bp长的寡核苷酸链组装成了16.3kb的小鼠线粒体基因组。





图片说明：植入了人工合成基因组的细菌同样能够正常生长和分裂增殖。

科研人员们还设计出了其它几种组装方式。比如美国伯克利联合生物能源研究所（Joint BioEnergy Institute in Berkeley）就开发出了一种设计工具——j5，它为科研人员提供了多种DNA组装操作指南。科研人员可以利用j5在重叠合成时决定采用哪条序列，哪家公司合成序列，还可以利用该指南“训练”自动加样机器人。美国加利福尼亚州拉荷亚（La Jolla, California）的Synthetic Genomics公司（该公司的创办人之一就是Venter）也打算在今年晚些时候开始提供基因组组装服务。

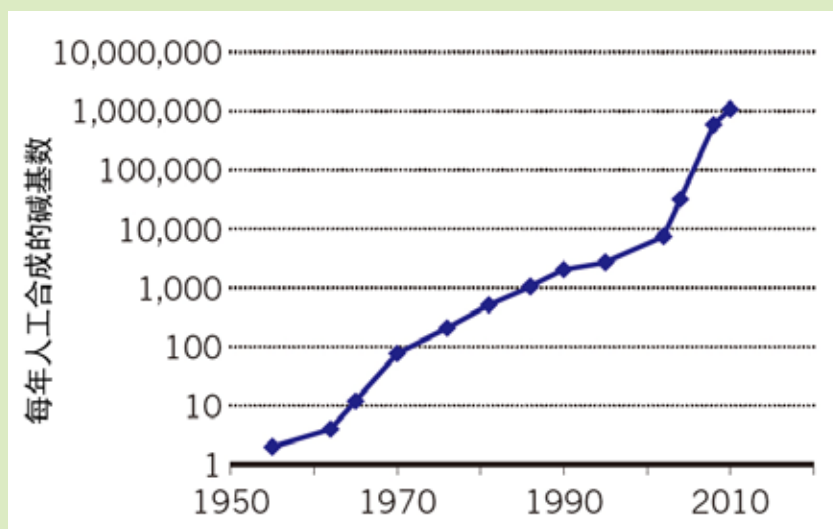
如果要组装超过100kb的DNA序列，最好就到细胞里完成，这是因为太

大的DNA分子非常脆弱，很难进行人工操作，而且体外复制技术的准确性也不如细胞内天然复制系统那么高。Venter研究所曾经打算在体外组装出一个583kb的基因组，但最终还是在体内平台上完成了这个实验。

比蕈状支原体基因组更大的基因组尽管不是从合成起点开始合成的，但也都是胞内合成的。目前就职于日本鹤岗市（Tsuruoka, Japan）庆应大学（Keio University）的生化学家Mitsuhiro Itaya等人于2005年合成出了一个3.5kb的蓝藻（cyanobacterium）基因组。他们先将蓝细菌（Synechocystis）PCC6803的基因组切成较大的片段，接着连入质粒，再到大肠杆菌里扩增，然后再将这些质粒全都转入枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）当中，最后这些基因组片段在枯草芽孢杆菌中又被组装到了一起。

各种组装方法之间是不能相互替换的，比如可用于重叠组装法的序列就不能用于其它组装方法。鉴于此，英国伦敦帝国理工学院（Imperial College London）的合成生物学家Tom Ellis指出，合成生物学研究一旦出错，就得全部推倒，重头再来。Ellis和他在帝国理工学院的同事、生化学家Geoff Baldwin等人一起摸索出了一套规律，可以据此发现哪些序列可用于多重重叠组装方式（multiple overlap technique）和酵母细胞及芽孢杆菌里的生物组装方式。有了这套规则，在合成工作中再出现问题的时候我们就能快速转向另一种组装方式了。

Ellis表示，他们设计的这套标准还可以让研究人员以任意顺序组装DNA片段。尽管在人工合成一段已有的基因组时，最理想的状态是能够按照一定的顺序来拼接DNA片段，但是合成生物学家们可没有那么多时间反复尝试失败的滋味。在将数千个bp的DNA片段组装成数万个bp的基因组时尤为如此（图“每年世界上人工合成的DNA碱基数走势图”）。Ellis指出，当科研人员开始合成基因组或者基因组中较大的片段时，必须考虑他们将要合成的DNA产物自身会如何折叠，还需要考虑应该如何人工合成的基因组中合理安排每一个基因的位置，以便将来这些基因能够正常的行使功能。Ellis提示，如果人们要进行基因组工程学操作（genome engineering），首先就得探索另一片完全未知的领域。



图片说明：每年世界上人工合成的DNA碱基数走势图。每年世界上人工合成的DNA碱基数呈现出逐年增长的趋势，从1955年的2个碱基发展到2010年时的100多万个碱基。

### 3. 进行基因组编辑工作是开展合成基因组学研究必需的技术

Jef Boeke是美国马里兰州巴尔的摩（Baltimore, Maryland）约翰霍普金斯医学研究所（Johns Hopkins Medical Institute）的分子生物学家，他相信基因组工程学很快就会走入我们的视线，其速度绝对会超出我们的想象。Boeke正在构建一个人工酵母染色体，其大小与丝状支原体（*M. mycoides*）基因组的大小相当。虽然Boeke等人也没能设计出一个新的、完整的基因组，但仅设计出了一套可以对现有的遗传密码进行系统改造的方法。Boeke介绍到，这套技术向我们打开了一扇门，我们可以借此在基因组水平上进行很多大胆的、创造性的改造，这在以前根本是不可能实现的。比如有人在2008年曾经开展过一项系统研究，他们将酵母基因中的内含子区域（即基因中不翻译成蛋白质的片段）逐个删除，结果惊奇地发现这样做几乎不会对酵母细胞的生长和适应性造成任何影响。Boeke想利用他们的技术将基因组里所有基因的内含子全给删除掉，看看这样会造成什么后果。

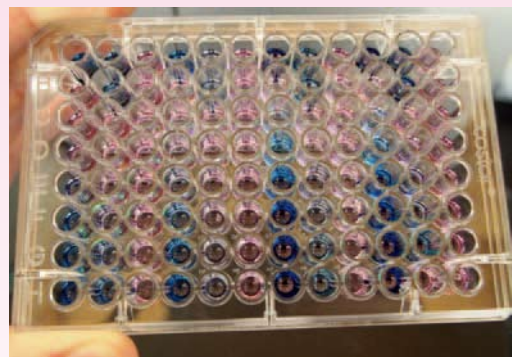
不过新技术也会带来新问题。Ellis认为在未来的几年里，组装大型基因组可能只需花费几个月的时间，而且在每一次组装工作中我们都很有可能发现意想不到的错误，或者在事后才意识到可能用另一条序列效果会更好。那么科研人员很有可能就会想要重新再合成一次，或者对已合成的产物进行编辑修改。对此，Ellis表示，现在在合成基因组研究领域还有很多人没有意识到可能会发生上述问题。不过事实已经证实了Ellis的预测，Venter研究所在合成基因组时就已经发现过错误，不过最后他们修正了这个错误。

基因组编辑技术的另一项作用就是生产基因突变体，并且对这些突变体进行比较。2009年Church等人已经进行过一次非常吸引人的演示，他们向大家介绍了一种高通量基因组编辑系统——多重自动化基因组工程系统（Multiplex-automated genome engineering, MAGE）。使用这套系统可以将经过设计的、专门针对基因组中某些区域的人工合成DNA片段通过电转的方式转入细菌。Church等人使用MAGE一次性改变了大肠杆菌基因组里的24个基因，这些基因都是与合成番茄红素（在番茄中发现的一种抗氧化物质）相关的基因。三天之内，有一些大肠杆菌就开始出现变化，它们合成番茄红素的能力比改造之前提高了5倍。Church介绍，使用MAGE系统需要用户自己拥有相应的仪器设备，而且转化过的细胞很难进行纯化，所以目前该系统还很难大面积推广，但是使用这种方法可以对大量的遗传学可能性进行检验，这也算是它的一大优势。Church还补充指出，在一次实验中，大肠杆菌就可以合成40亿个基因组，你不可能依靠一个人工合成的基因组就能得到想要的结论。

Collins认为对现有的基因组进行人工诱变（mutagenesis）和定向进化改造（directed evolution）也能给合成生物学家一定的帮助。Collins表示，随着越来越多的基因开始进入到合成生物学研究领域当中，各种不确定性情况出现的频率也开始成几何级数增长，其数量要远远超过模型能够预测的极限。但他同时认为，尽管计算机模拟技术还不够精确，不足以达到设计新基因组的要求，但是这也足够对现有的基因组进行模拟操作了。在这个前提之下，科研人员就可以利用计算机对现有的细胞调控网络进行改造，使其按照我们的设计要求行使新的功能。Collins最后指出，他们已经发现有实验室意识到在细胞里有很多现成的东西可供人们利用（见“有用的基因组”）。

## 有用的基因组

美国华盛顿州西雅图市的咨询及生物设计公司Biodesic公司的主要负责人Rob Carlson认为，就眼前来看，基因组组装技术的进步还不太可能使其达到商业化运作的要求。如何合成出正确的基因还只是问题的一部分，找到最适宜微生物生长的条件，找到提取目的产物的方法才是最关键的问题。Carlson认为，将来人们会想合成出他们能够想象得到的、能够以商业化技术水平达到的足够复杂的基因组。美国加利福尼亚州爱莫利维尔市（Emeryville, California）的Amyris Biotechnologies公司正在利用十几个基因，而不是数百万碱基的基因组来合成生物燃料。Carlson指出，你的确能够进行十几个基因的操作，但是你不能在一个你必须时刻担心底线问题的环境中开展这种工作。问题的关键不是如何组装这些基因，而是如何让它们按照设计的意图正常的发挥作用。



图片说明：正在对人工合成的DNA进行筛选，挑选出具有特定功能的产物。

美国加利福尼亚州科斯塔梅萨市（Costa Mesa, California）的Amyris, Easel Biotechnologies公司、科罗拉多州恩格尔伍德（Englewood, Colorado）的Gevo公司、马萨诸塞州坎布里奇（Cambridge, Massachusetts）的Joule Unlimited公司以及加利福尼亚州南圣弗朗西斯科（South San Francisco, California）的LS9公司全都在利用酵母、蓝绿藻、大肠杆菌和其它一些微生物生产生物燃料和石油提取物。这些公司都得到了著名科学家和风险投资基金的支持。比如美国加利福尼亚州拉贺亚市（La Jolla, California）的Synthetic Genomics公司就从埃克森美孚公司（ExxonMobil）那里得到了3亿美元的资金，计划用于进行微生物改造，生产清洁的水、染料和疫苗。再比如去年刚刚上市的Amyris公司现在的市值已经超过了10亿美元。美国马萨诸塞州坎布里奇（Cambridge, Massachusetts）的Codon Devices公司已经成功打包，准备上市，这家公司的主营业务不是生产产品，而是提供服务，主要包括基因合成服务以及帮助其他公司开展合成生物学应用。

美国马萨诸塞州波士顿市（Boston, Massachusetts）的Ginkgo BioWorks公司最开始打算提供大型DNA组装服务，后来决定转向微生物工程改造服务。Ginkgo BioWorks公司的合伙人之一Barry Canton表示，商业伙伴和投资人对DNA组装新技术的兴趣不大，他们更关注如果更好地生产出产品。Canton还补充道，很多公司可能都会从化学合成领域转向生物合成领域。这也就是说谁掌握的微生物谁就掌握了产量。



## 4. 努力解决合成基因组面临的生物学难题

在合成生物学领域里最困难的问题可能就是被提及最少的问题，即如何让人工合成的基因组正常发挥作用。虽然Itaya等人已经在细胞里合成出了很大的人工基因组，但是这个基因组却没能“生产”出蛋白质。Venter团队最开始进行合成项目时选择的是生殖器支原体（*Mycoplasma genitalium*）基因组作为“模拟”对象，因为这是当时已知的最小的基因组，只有583kb。但是生殖器支原体的生长速度太慢，所以Venter团队把目光转向了生殖器支原体的“表亲”——蕈状支原体。尽管蕈状支原体的基因组要比生殖器支原体的基因组大一倍，但是它的生长速度却也要比生殖器支原体快得多。Venter表示，合成DNA并不是整个合成工作里的限速步骤，相比化学合成工作来说，如何应对复杂的生物学问题才是最让人头疼的事情。

实际上，Venter认为让人工合成基因组在几种不同的细胞里都能正常发挥作用才是最困难的难题。下面让我们以世界上第一例人工合成细胞为例来具体说明。Venter团队先要将基因组受体细胞里的某些酶去除掉，这样它才能够“接纳”外源性的DNA。而要将DNA植入其它种属的细胞则更加困难，因为很多微生物都和支原体不同，它们表面都覆盖有坚硬的细胞壁，所以外源性DNA很难进入。Venter指出，其实对于每一种细胞来说，唯一不同的地方就是如何将人工合成基因组植入到细胞里。

就像小孩子学习写作一样，科学家们也得先从模仿开始，只有先会模仿天然的基因组，才能创造出自己的、新的基因组。总有一天，遗传学家们一定能够进行大规模的基因组改造，让今天我们想都不敢想的设想变成现实。Venter补充说：“在我们完成对基因组的测序工作之后，有人认为没有必要进行基因组测序，但我坚持认为这是必须的第一步工作，那些质疑全基因组合成工作价值的问题全都是愚蠢的问题。这就好像在问‘我们已经有马骑了，干嘛还要发明飞机啊？’

原文检索：

Monya Baker. (2011) THE NEXT STEP FOR THE SYNTHETIC GENOME. *Nature*, 473:403-408.



## 研究前沿

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

# 生命百态

*Amazing Lives*

## 老鼠求偶歌儿妙，喜获佳人芳心归



据佛罗里达大学（University of Florida）的一项研究显示：在中美洲，有一种老鼠会通过“闪亮登场”的表演获得鼠女士们的极大关注。它们简直就是啮齿动物界的摇滚明星！

一项由佛罗里达大学生物学系博士研究生Bret Pasch等人开展，并在线发表于《动物行为杂志》（*Animal Behavior*）期刊的研究表明，新热带区有一种会唱歌的老鼠，它们能够运用高亢的颤音赢得异性对象的芳心。同时，雄性老鼠开展的荡气回肠的演出还能吸引雌性对它产生更多的关注。

这种雄性老鼠的高超技艺表演能给予雌鼠某些暗示，表明它们具备未来老公应有的身体素质。其实，这种性展示行为在生物界中屡见不鲜，甚至可能延伸到人类世界。有不少研究已经表明，男性跳舞可能会影响女性对其作为配偶的身体素质的看法。例如，在2005年，罗格斯大学（Rutgers University）的一项研究显示，女性能通过较好的身体对称性——一种评判发育稳定性的指标——来品鉴男性。她们只需观察对方的舞步移动就可以看出端倪，这种天然的识别能力简直令人叹为观止。即使用可捕捉动态影像的摄像机做同样的事情，也没法看出不同男人的体型有什么细微区别。

Pasch解释，精心的求偶展示需要神经系统、神经肌肉系统以及心血管系统之间的精细协调。目前，越来越多的证据表明女性确实在男性的这些展示过程中评估对方的技艺，从而确定他们的整体活力度。

让我们回到唱歌这件事上，其实它确实是一种很好的展示方式，因为这足以使人轻易地识别出某人是否具有出类拔萃的特质——达到某种超常的级别——或拥有某些超群的能力，从而能够做到一些高难度的事：比如说，驾驭高音。但是，老鼠的评判标准与人不同。Pasch指出，决定老鼠的表演是否精彩的标准在于——当雄性老鼠大量重复每一个音符时，它们重复的速度能有多快。而女人的选择似乎是基于男人演绎歌曲的完美度。

首先，经Pasch及其团队在研究中证明，这种来自阿尔斯通（Alston）的鸣唱鼠（或称褐鬃鼠）（*Scotinomys teguina*）如同鸟儿一样，在演唱颤音时会受到生物机械学的限制：简而言之，就是它颤声鸣唱的速度越快，每一个音符的频率范围就会越低。相反，当它们以高频带宽的声音唱歌时，其音符重复的速度就会受到限制。对此，Pasch用教科书上的一个类比——鼓掌——来解释这一研究结果。试想，你鼓掌的速度越慢，每一次产生的掌声就会越大，因为你拥有充足的时间移开两只手掌，从而产生力量。而当你加快鼓掌的速度时，就没那么多时间产生力量了，自然声音也会减弱。当然，鼓掌的速度和声音之间的关系仅在一定的范围内成立，当它们超出了某个特定比率时，你就既无法快速鼓掌，也无法发出响亮的掌声了。这一规则和我们讲的鸣唱鼠的颤音表演基本类似。

话说回来，另一位研究者——马萨诸塞大学阿姆赫斯特校区（University of Massachusetts Amherst）专攻声音行为学的生物学家Jeffrey Podos对老鼠和鸟儿在这方面的类似而感到惊讶。他解释，老鼠和鸟儿在唱歌时分别运用了完全不同的发音机制，因此它们唱歌方式的相似令人感到十分意外。要是我们试着去发现鸟类和老鼠的发音机制的某些相似点，从而得以解释它们趋于一致的歌唱方式，那一定很有趣。

在这项研究的第二部分，Pasch及其团队证明出雄性性激素（又被成为雄性激素）能影响老鼠唱歌水平的好坏。他们把雄性鸣唱鼠去势（阉割），然后给予部分受试老鼠人工合成的激素。结果显示：体内无性激素的老鼠的表演不如获得合成激素的对照组。另外，未接受激素替代的老鼠发出颤音的速度较慢，同时其音域覆盖的音频范围也较小。研究者们猜测，原因可能是雄激素作用于老鼠的颌部肌肉和膈膜，从而影响其口腔运动和呼吸力度的比率。对此，Pasch表示，有关雄性激素能调节歌唱行为的作用，之前从未有人研究过。

在研究的第三部分，Pasch及其团队——德克萨斯大学奥斯汀分校（University of Texas at Austin）的Andreas S. George、Steven M. Phelps和亚利桑那大学（University of Arizona）的Polly Campbell（三人均曾担任佛罗里达大学的研究员）——证实，雌性老鼠会选择唱歌更动听的伴侣。研究者们截取了一段由普通雄性老鼠唱的歌，然后用电子方法进行处理，在每一秒时间内插入更多的音符，从而创作出一首新的歌曲。他们预期这首新歌会比正常速度的歌儿更能受到雌性老鼠的青睐，结果如何呢？首先，他们把雌性老鼠置于一个双向相通的试验小室中，小室的两端各放着一个喇叭，其中一端播放正常速度的歌曲；另一端则播放由速度较快的颤音演绎的“增强版”新歌。随后，研究人员静观雌鼠的反应。“结果我们发现，雌性老鼠以更快的速度靠近那个播放较快颤音的喇叭，同时呆在它旁边的时间也较长。”Pasch说，“这表明雌性老鼠具有区分雄性运动行为发生细微变化的能力，而且，它们会运用这一信息来指导自己的行为。”

最后，Podos总结，雌性老鼠更偏爱难度较高的歌曲这一事实值得人们注意，因为这种现象从未出现在哺乳动物之中。

原文检索：<http://www.physorg.com/news/2011-06-mice-skillful-song-gal.html>

原文题目：When singing mice choose a mate, a skillful song gets the gal

 文佳/编译

## 水蜘蛛利用潜水钟在水下生存



若你仔细凝视池塘深处，就不难发现各种昆虫在水面之下盘旋驰行。不过，或许你不知道，与它们为伍的只有一种蜘蛛，那就是被称为“潜水钟”蜘蛛的水蜘蛛（*Argyroneta aquatica*）。对这种昆虫，阿德雷德大学（University of Adelaide）的Roger Seymour很有一番感触，他认为这是一种标志性动物。Seymour年幼时就曾在了一本关于池塘的通俗读物上见过这种蜘蛛。据Seymour所言，每一只水蜘蛛都会在水里的植物之间织一张丝质的网，然后把附在其腹部上的空气带下水，注入网中。这张带有气泡群的网的造型很特别，就像一只小钟罩，所以又叫“潜水钟”。利用这只“潜水钟”，水蜘蛛就能终其一生都过着潜水生活，甚至在“潜水钟”里面产卵。其实，Seymour刚开始并不是研究水蜘蛛的。在此之前，他一直在利用一种测量氧气的设备——光极（optode），试图发现水生昆虫呼吸的秘密，即它们是如何通过分布在其腹部的薄薄的气泡提取水中的氧气的。那时，他正在寻找其它昆虫的小气泡来测试光极。就在这个时候，“我忽然灵光一闪，想起了著名的水蜘蛛。”Seymour回忆说。然后，他向德国汉堡大学（Humboldt University）的Stefan Hetz提出了这个想法。Hetz欣然赞同，很快邀请Seymour到他的实验室，两人决定收集这种特殊的蛛形纲昆虫，以查看它们如何利用“潜水钟”生活。

遗憾的是，“潜水钟”蜘蛛在欧洲已愈加稀少，这使他们的工作举步维艰。不过，在获得采集这种难得一见的动物的许可之后，两位研究者最终在艾达河（Eider River）交上了好运。找到水蜘蛛之后，接下来就是研究了。Seymour指出，他的理念就是先作一些测量工作，然后就会得到让人惊讶的东西。因为观察时，大自然会说出比我们想象中还要丰富得多的知识。因此，由这两位科学家组成的研究小组一回到实验室，就在一个炎热的夏日，利用一个温暖、混浊且杂草丛生的死水塘仿造了“潜水钟”蜘蛛生活的环境，进一步查看它们在这种最具挑战性的环境下如何生存。

两位研究者在亲眼目睹这种蜘蛛织成了闪闪发亮的“潜水钟”之后，小心翼翼地把可检测氧气的光极插入气泡（潜水钟）中，看看蜘蛛有何反应。令人不可思议的是，蜘蛛对他们的叨扰安之若素。因此，两位学者得以继续记录里面的氧气量。Seymour指出，这一进展提醒他们正好可以把这个气泡当成一台呼吸仪。这样，就能发现蜘蛛需要消耗多少氧气了。

研究小组对气泡及其周围的水域进行了一系列氧气测量，计算出流入气泡的氧气总量，得出了蜘蛛的耗氧率。此外，他们还发现，甚至在炎热的天气里，“潜水钟”也能从最混浊的水中提取氧气。同时，这种水生蜘蛛的代谢率也很低，与其它蜘蛛静待猎物落网时的低代谢率接近。

但是，尽管这个气泡能够满足蜘蛛的氧气需求，但由于里面的氮气不断地向水中扩散，气泡会逐渐发生皱缩，最终迫使里面的蜘蛛“居士”冒险回到水面之上，为“潜水



钟”补充气体。那么，在蜘蛛不得不为“潜水钟”里的气体奔走之前，这个气泡能够维持多久呢？Seymour和Hetz为此计算了氮气流气泡的扩散率，结果他们惊奇地发现，蜘蛛在“潜水钟”里面坐镇的时间能够超过一天。对此，Seymour指出，之前有文献表明，这些蜘蛛在一天之内，每隔20~40分钟就得出水一次。事实上，蜘蛛能够在如此长的时间内静静地呆在它们的“潜水钟”里，而不用老是跑到水面上为它们的气泡补充气体，这对它们很有利。因为，这不仅仅能保护它们免遭天敌的追杀，而且也不会引起周边猎物的警惕。

原文检索：

Seymour, R. S. and Hetz, S. K. (2011) The diving bell and the spider: the physical gill of *Argyroneta aquatica*. *J. Exp. Biol.* 214, 2175-2181.



## 蟑螂用三角步态行走江湖

如果你想设计一个擅长摆脱狭窄死角的机器人，那么应该基于何种生物来开展研究呢？据美国凯斯西储大学（Case Western Reserve University）的John Bender所言，这种生物就是蟑螂。蟑螂是精通此道的步行者，在面临崎岖不平之地时走得特别平稳。对此，Bender很是迷惑，要是能设计一种会像蟑螂一样行走的机器人，那一定很棒！但蟑螂是怎么控制腿的呢？正因为很想弄清蟑螂的脑部是如何控制它的运动的，Bender联合Roy Ritzmann的实验室，开始研究蟑螂如何行走。

Bender与几位工程师Brian Tietz、Kathryn Daltorio及Roger Quinn组成了一个研究小组，设计并构建了一块能供蟑螂探路的开阔场所。这样，研究小组就能把这些蟑螂古怪的动作记录下来。接着，Bender计算出了每一只蟑螂的路径和行走速度，结果竟然发现蟑螂并不是以连续的速度移动，而是利用两种与生俱来的步伐行走：一种是速度较快（ $30 \text{ cms}^{-1}$ ）的快步态，另一种是速度较慢（ $10 \text{ cms}^{-1}$ ）的慢步态。

Bender指出，他们下一步想研究出在蟑螂及其所处环境之间，是什么促使它们用哪一种速度范围的步态来行走。结果，他们发现，其实这很简单地取决于它们是否与墙壁接触。另外，他还计算出了蟑螂介于快步和慢步速度之间的弗劳德数（*Froude number*）（即某种动物的势能和动能之比），得出的值为0.4，这与其它所有动物从正常速度的行走转为快步态的值很接近。这么看来，蟑螂似乎拥有两种截然不同的步态，



但形成两者的运动差别又有多大呢？Bender等人需要进一步观察蟑螂的步法，才能解决这个问题。

Bender让这些活动受限的蟑螂在一个涂了油的玻璃平板上行走，同时以500帧/s的3D影像拍下蟑螂拥有的六条腿，捕捉下它们行走步态的每一个细节。接着，他开始仔细检查，看这些小东西是否沿用与之前在开阔场所时相同的行走方式，结果是肯定的。因此，研究小组就能通过分析他们拍下的高速影像，来发现蟑螂的快步和慢步之间有什么区别了。

Bender与Elaine Simpson一起工作，煞费苦心地把每一张影像数字化，然后计算出蟑螂使用两种速度的步法时，其腿上30处关节的位置和关节角度。对此，Bender解释，典型的蟑螂步法是三角步态：它们常常保持三足鼎立的结构（即身体一侧的前足和后足，以及另一侧中足）与地面接触，然后在行走过程中交替变换这两组三角步态。接着，研究小组仔细察看了蟑螂的快步和慢步两种行走方式，结果却惊讶地发现它们都是三角步态，主要的区别仅在于腿与腿之间的协调程度。Bender解释，当它们从慢步转为快步时，你可以看到三腿的协调性加强了；而在它们用慢步行走时，这种协调是松弛散漫的。但是，一旦这种慢步转为快步，那么所有的一切都会忽然变得十分明快利落，协调性也好起来。

那么，为什么蟑螂在接近墙壁时会用慢步行走，而在穿越开阔的地方时又快步疾行呢？Bender认为，蟑螂使用了两种不同的控制系统。他猜测，蟑螂的快步走是由中枢模式发生器（产生节律运动活动的神经环路）产生的。当蟑螂在开阔的地方疾行时，在它的中枢回路内部产生了极少受到环境反馈影响的节律性运动。然而，在它慢步行走时，他认为蟑螂对每一条腿之间相互传递的反馈更为敏感。最终，它们就能对该如何摆脱狭窄死角达成一致了。

原文检索：

Bender, J. A., Simpson, E. M., Tietz, B. R., Daltorio, K. A., Quinn, R. D. and Ritzmann, R. E. (2011) Kinematic and behavioral evidence for a distinction between trotting and ambling gaits in the cockroach *Blaberus discoidalis*. *J. Exp. Biol.* 214, 2057-2064.

 文佳/编译



**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255



[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

[www.LifeOmics.cn](http://www.LifeOmics.cn)