



www.LifeOmics.com
www.LifeOmics.com

生命奥秘

2012年 12月刊
总第51期

LifeOmicS



血脂异常的治疗药物 及新的研究靶点

补体系统新发现

真实鱼类会攻击模拟浮游生物



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学



目录 | CONTENTS

专题

血脂异常的治疗药物及新的研究靶点

一、血脂紊乱症 (Dyslipidaemias)	01
1. 血脂异常的定义	01
2. 血脂蛋白	01
3. 血脂水平	02
4. 高脂血症分类	03
5. 流行病学	03
6. 评估诊断	05
7. 临床表现	05
8. 主要治疗手段	06
二、现有的治疗药物	09
1. 胆汁酸螯合剂	09
2. 纤维酸衍生物	10
3. 他汀类	13
4. 烟酸衍生物	16
5. 胆固醇吸收抑制剂	18
6. 复方制剂	18
三、在研靶点现状	22
1. 降低LDL水平的靶点	22
2. 升高HDL水平的靶点	25
四、结语	28
1. 临床治疗药物现状及前景	28
2. 在研药物现状及前景	29

下一期 (2013年1月刊) 预告: 战胜抑郁症, 走出阴霾

抑郁症 (depression) 是一种毁灭性的疾病。它不但折磨患者, 还影响患者身边的人。虽然我们身边有许多非常成功的、受人尊敬的人与抑郁症抗战多年而大获全胜的例子, 但不幸的是, 过去几十年间, 抑郁症发病率以我们还没能完全弄明的原因持续增长。考虑到该病对个体生活质量以及对社会及经济的影响, 探究抑郁症的致病机制并试图开发有效的疗法至关重要。

热点

补体系统新发现	32
每一个细胞都是独一无二的	40

百态

真实鱼类会攻击模拟浮游生物	45
斑猫为何会长花斑纹	47
电鳗的电场接收能力形同于触觉	49

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

Worthy Issues

血脂异常的治疗药物及新的研究靶点



一、血脂紊乱症 (Dyslipidaemias)

特约编辑：曹颖男，女，博士，研究方向：心血管药理

1. 血脂异常的定义

脂肪代谢或运转异常使血浆中的一种或多种脂质高于正常称为高血脂症。高血脂症是一种全身性疾病，指血中总胆固醇（TC）和/或甘油三酯（TG）过高或高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）过低，现代医学称之为血脂异常。脂质不溶或微溶于水，必须与蛋白质结合以脂蛋白形式存在，因此，高血脂症通常也称为高脂蛋白血症。^[1]

心血管病已成为我国人群主要的死亡原因，以动脉粥样硬化为基础的缺血性心血管病（包括冠心病和缺血性脑卒中）发病率正在升高。心血管是动脉粥样硬化最易累及的血管，冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或者阻塞，或因冠状动脉功能性改变（痉挛）导致心肌缺血或坏死。根据循证医学资料证实，血脂异常是动脉粥样硬化的始动原因，也是血脂异常累积的结果，因此监测血脂并早期干预意义重大。

2. 脂蛋白

血脂是血浆中的胆固醇、甘油三酯和类脂，如磷脂等的总称。应用超速离心方法，可将血浆脂蛋白分为乳糜微粒（chylomicron, CM）、极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein, VLDL）、中间密度脂蛋白（intermediate density lipoprotein, IDL）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）和高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）。此外，还有一种脂蛋白称为脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]。各类脂蛋白的物理特性、主要成分、来源和功能见表1。

临床上检测血脂的项目较多，血脂的基本检测项目为TC（血液中各脂蛋白所含胆固醇之总和）、TG（血浆中各脂蛋白所含TG的总和）、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇。

表1 血浆脂蛋白的特性及功能^[1]

分类	水合密度 (g/ml)	颗粒大小 (nm)	主要脂质	主要载脂蛋白	来源	功能
CM	< 0.950	80~500	TG (90%)	apo B ₄₈ 、apo A I、 apo A II	小肠合成	将食物中的TG和胆固醇从小肠转运至其它组织
VLDL	<1.006	30~80	TG (55%)	apo B ₁₀₀ 、apo E、 apo Cs	肝脏合成	转运TG至外周组织，经脂酶水解后释放游离脂肪酸
IDL	1.006~1.019	27~30	TG、胆固醇	apo B ₁₀₀ 、apo E	VLDL中TG经脂酶水解后形成	属LDL前体，部分经肝脏摄取
LDL	1.019~1.063	20~27	胆固醇	apo B ₁₀₀	VLDL和IDL中TG经脂酶水解形成	胆固醇的主要载体，经LDL受体介导摄取而被外周组织利用，与冠心病直接相关
HDL	1.063~1.210	5~17	磷脂、胆固醇	apo A I、apo A II、apo Cs	肝脏和小肠合成，CM和VLDL脂解后表面物衍生	促进胆固醇从外周组织移去，转运胆固醇至肝脏或其它组织再分布，HDL-C与冠心病负相关
Lp(a)	1.050~1.120	26	胆固醇	apo B ₁₀₀ 、Lp (a)	肝脏合成后与LDL形成复合物	可能与冠心病相关

3. 血脂水平

我国队列研究分析结果显示：TC从3.63mmol/L（140mg/dl）开始，随TC水平的增加，缺血性心脏病发病几率增高。TC水平与缺血性心脏病发病危险的关系是连续性的，并无明显的转折点。而随着LDL-C水平的增加，缺血性心脏病发病的相对危险及绝对危险上升的趋势及程度与TC相似。LDL-C的分层切点应与TC的分层切点相对应。此外，对不同HDL-C水平与缺血性心脏病发病的关系进行多因

素分析，研究结果显示：随着HDL-C水平的降低，缺血性心脏病发病危险增加。另有研究表明，随TG水平上升缺血性心脏病发病危险有所升高，但由于结果差异未达到显著统计学意义，并考虑到TG与心血管病的关系受多种因素的影响，建议仍沿用1997年《血脂异常防治建议》的标准，即1.70 mmol/L（150mg/dl）以下为合适范围，1.70~2.25 mmol/L（150~199mg/dl）以上为边缘升高，≥2.26mmol/L（200mg/dl）为升高。

3.1 美国国家胆固醇教育计划指南的血脂正常范围

NCEP指导原则的血脂水平分层标准见表2。

表2 NCEP指导原则的血脂水平分层标准^[2]

范围值 (mg/dL)	TG	LDL-C	HDL-C	TC
最适值	<150	<100	<40	<200
边缘值		100~129		
边缘升高	150~199	130~159		200~240
升高	200~499	160~189	≥60	≥240
非常高	≥500	≥190		

* NCEP：美国胆固醇教育计划。

* 美国NCEP指导原则中的血脂水平和2007年中国成人血脂异常防治指南内的建议水平基本一致。

4. 高脂血症分类

4.1 继发性或原发性高脂血症

继发性高脂血症是指由于全身系统性疾病所引起的血脂异常。可引起血脂升高的系统性疾病主要有糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症；能引起血脂异常的其它疾病有肾功能衰竭、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖尿累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病及多囊卵巢综合征等。此外，某些药物如利尿剂、β受体阻滞剂、糖皮质激素等也可能引起继发性血脂升高。已知部分原发性高脂血症是由于先天性基因缺陷所致。

4.2 高脂蛋白血症的表型分型法

世界卫生组织（WHO）制定了高脂蛋白血症分型，共分为6型，如Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ型。我国高脂血症主要为Ⅱ型（40%）和Ⅳ型（50%）。这种分型方法对高脂血症的临床诊断和治疗有很大帮助，从实用角度出发，血脂异常可进行简易的临床分型（表3）。

4.3 高脂血症的基因分型法

随着分子生物学的迅速发展，人们对高脂血症的认识已逐步深入到基因水平。现已发现有相当一部分高脂血症患者存在单一或多个遗传基因的缺陷。由于基因缺陷所致的高脂血症多具有家族聚积性，有明显的遗传倾向，故临床上通常称为家族性高脂血症。

表3 血脂异常的临床分型^[1]

分型	TC	TG	HDL-C	相当于WHO表型
高胆固醇血症	增高			Ⅱa
高甘油三酯血症		增高		Ⅳ、Ⅰ
混合型高脂血症	增高	增高		Ⅱb、Ⅱ、Ⅳ、Ⅴ
低高密度脂蛋白血症			降低	

5. 流行病学

5.1 世界7大主要医药市场国家

在世界7个主要医药市场国家，包括美国、日本、法国、德国、意大利、西班牙及英国中，预测2021年血脂异常患者的人数将上升至1.325亿。其中，西班牙的增长速度最快，美国的患者总人数最多（图1）^[3]。

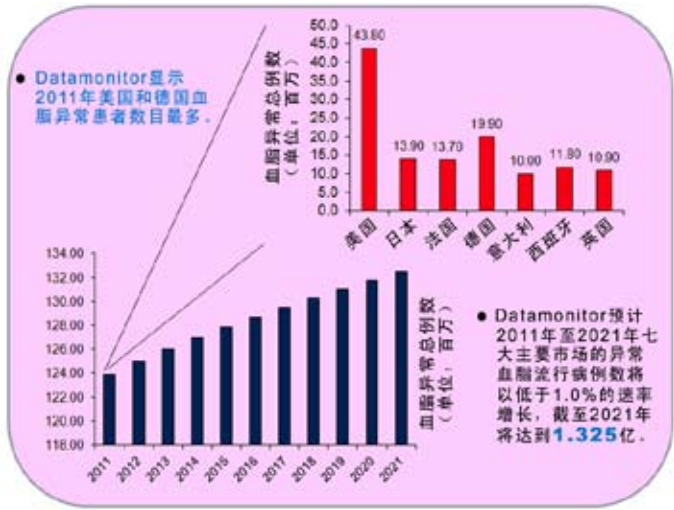


图1 2011-2021年世界7大主要医药市场国家异常血脂患者统计。^[3]

5.2 中国现状

5.2.1 血脂异常在人群中的分布特点

2002年，我国对49252名调查对象进行了空腹血浆总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇测定。检测结果显示，我国18岁及以上成人血脂异常患病率为18.6%，血脂异常随年龄增加而增加。中、老年人患病率明显高于青年；男性高于女性；城市高于农村，但是没有统计学差异^[4]。

2008年，对北京18~79岁人群调查显示，血脂异常率上升至35.40%，其中男性多于女性，城市高于农村（图2）^[6]。2009年，广东省深圳市对8751名15~69岁居民的血清胆固醇（TC）、甘油三脂（TG）、高密度脂蛋白（HDL-C）抽查结果显示，血脂异常患病率显著上升，已高达38.08%（1997年为20.77%）。女性<40岁患病率低于男性，>50岁（从绝经期开始）逐渐升高，并且超过男性^[5]。

5.2.2 血脂异常类型在人群中的分布状况

根据Datamonitor统计结果（图3）可知，中国

血脂异常患者中约有32%属于高胆固醇血症患者，33%属于高甘油三脂血症患者，35%属于混合型高脂血症患者。高胆固醇血症一般是指患者的总胆固醇过高，包括LDL-C升高。高甘油三脂血症患者的甘油三酯过高，但是胆固醇处于正常水平。混合型则表示包括以上两种，或者更多的脂质异常特点。^[7]

5.2.3 中国患者概况

根据Datamonitor统计结果（图4）可知，中国13亿人口中血脂异常的患者约有2亿，仅有8878万的人群得到诊断，其中60%（约5322万）的人口得到治疗。^[7]

6. 评估诊断

我国人群流行病学长期队列随访资料表明，高血压对我国人群的致病作用明显高于其它心血管疾病。建议按照有无冠心病及其等危症、有无高血压、其它心血管疾病危险因素的数量，结合血脂水平来综合评估心血管病的发病危险，将人群进行危险性高低分类，此种分类也可用于指导临床开展血脂异常的干预。

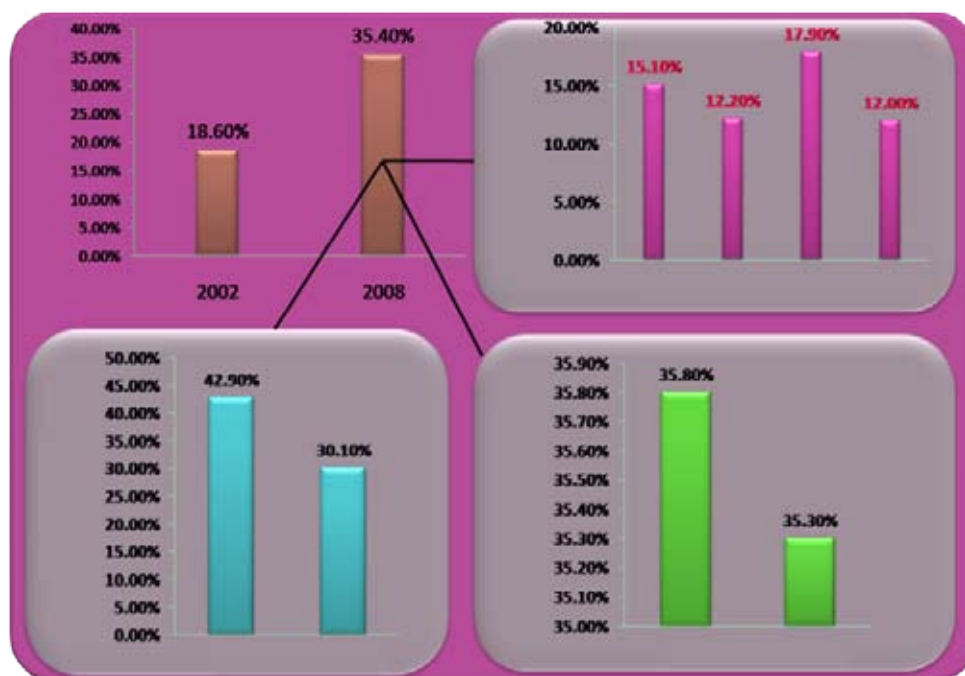


图2 北京人群血脂异常患病率变化（2002~2008）。^[6]

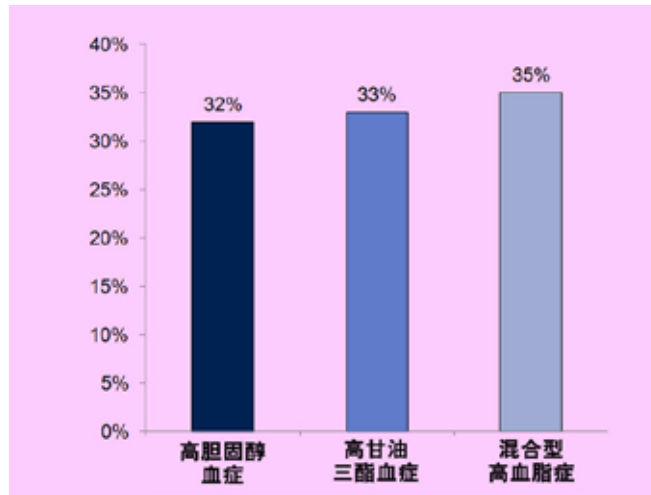


图3 中国患者血脂异常分布状况（2012）。^[7]

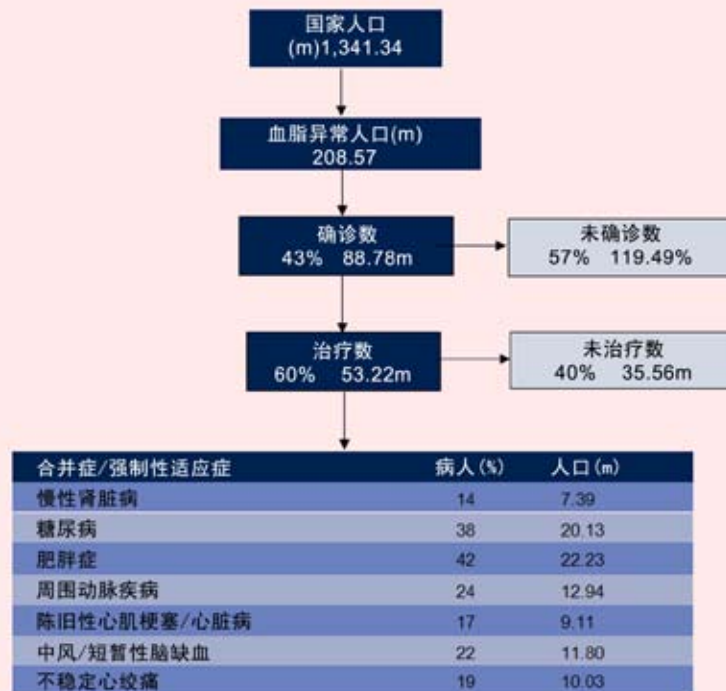


图4 中国血脂异常患者轮廓图（2012）。^[7]（m:百万）

7. 临床表现

血脂异常的临床表现主要包括两大方面：(1) 脂质在真皮内沉积所引起的黄色瘤；(2) 脂质在血管内皮沉积所引起的动脉粥样硬化，导致冠心病和周围血管病等。由于血脂异常时黄色瘤的发生

率并不十分高，动脉粥样硬化的发生和发展则需要相当长的时间，所以多数血脂异常患者并无任何症状和异常体征发现。而患者的血脂异常则常常是在进行血液生化检验（测定血胆固醇和甘油三酯）时发现的。

8. 主要治疗手段

8.1 治疗原则

血脂异常治疗最主要的目的是为了防治冠心病，所以应根据是否已有冠心病或冠心病等危症以及有无心血管危险因素等，结合血脂水平进行全面评价，以决定治疗措施及血脂的目标水平。

在决定采用药物进行调脂治疗时，需要全面了解患者患冠心病及伴随危险因素的情况。在进行调脂治疗时，应将降低LDL-C作为首要目标。不同的危险人群，开始药物治疗的LDL-C水平以及需达到的LDL-C目标值有很大的不同（表4）。主要结合我国人群的循证医学的证据制定以下数值。

表4 血脂异常患者开始调脂治疗的TC和LDL-C值及其目标值^[1]

危险等级	治疗性生活方式改变 (therapeutic life-style change, TLC) 开始	药物治疗开始	治疗目标值
低危： 10年危险性<5%	TC≥ 6.22 mmol/L (240 mg/dl) LDL-C ≥ 4.14 mmol/L (160 mg/dl)	TC≥6.99 mmol/L (270 mg/dl) LDL-C ≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dl)	TC < 6.22 mmol/L (240 mg/dl) LDL-C < 4.14 mmol/L (160 mg/dl)
中危： 10年危险性5~10%	TC ≥ 5.18 mmol/L (200 mg/dl) LDL-C ≥ 3.37 mmol/L (130 mg/dl)	TC≥6.22 mmol/L (240 mg/dl) LDL-C ≥ 4.14 mmol/L (160 mg/dl)	TC < 5.18 mmol/L (200 mg/dl) LDL-C<3.37 mmol/L (130 mg/dl)
高危： CHD或CHD等危症或10年危险性10~15%	TC ≥ 4.14 mmol/L (160 mg/dl) LDL-C ≥ 2.59 mmol/L (100mg/dl)	TC ≥ 4.14 mmol/L (160 mg/dl) LDL-C ≥ 2.59 mmol/L (100 mg/dl)	TC < 4.14 mmol/L (160 mg/dl) LDL-C < 2.59 mmol/L (100 mg/dl)
极高危：ACS或缺血性心脏病合并DM	TC ≥ 3.11 mmol/L (120 mg/dl) LDL-C ≥ 2.07 mmol/L (80 mg/dl)	TC ≥ 4.14 mmol/L (160 mg/dl) LDL-C ≥ 2.07 mmol/L (80 mg/dl)	TC < 3.11 mmol/L (120 mg/dl) LDL-C < 2.07 mmol/L (80 mg/dl)

8.2 治疗性生活方式改变

8.2.1 治疗性生活方式改变

基本原则

治疗性生活方式改变（TLC）是个体策略的一部分，是控制血脂异常的基本和首要措施。近年的临床干预试验表明，恰当的生活方式改变对多数血脂异常者能起到与降脂药相近似的治疗效果，在有效控制血脂的同时还可以有效减少心血管事件的发生。

主要措施

- 1. 减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入。
- 2. 选择能够降低LDL-C的食物，如植物甾醇和可溶性纤维。
- 3. 减轻体重。
- 4. 增加有规律的体力活动。
- 5. 采取针对其它心血管疾病危险因素的措施如戒烟、限盐以降低血压等。

1~4项措施都能够起到降低LDL-C的作用。减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入对降低LDL-C作用最直接，效果最明显，也最容易做到。有条件的人群选用能够降低LDL-C的膳食成分，如植物固醇和可溶性纤维都有明显效果。达到降低LDL-C的效果后，TLC的目标应逐步转向控制与血脂异常相关的并发临床情况，如代谢综合征和糖尿病等。

应用减轻体重和增加体力活动的措施可以加强降低LDL-C效果，还可以获得降低LDL-C之外进一步降低缺血性心血管病危险的效益。针对其它心血管病危险因素的TLC，包括戒烟、限盐、降低血压等虽然不能直接影响LDL-C水平，但临床上遇到吸烟或者合并高血压的患者时则必须积极进行，以便进一步控制患者的心血管病综合危险。

8.2.2 TLC实施方案

首诊发现血脂异常时，首先应进行健康生活方式评价，同时立即开始必要的TLC。如前所述，首诊开始的TLC主要是减少摄入饱和脂肪和胆固醇，也鼓励开始轻、中度的体力活动。

在TLC进行约6~8周后，应监测患者的血脂水平，如果已达标或有明显改善，应继续进行TLC。

否则，可通过如下手段来强化降脂。首先，对膳食治疗再强化；其次，选用能降低LDL-C的植物固醇。也可以通过选择食物来增加膳食纤维的摄入。含膳食纤维高的食物主要包括全谷类食物、水果、蔬菜及各种谷类。

再进行TLC约6~8周后，应再次监测患者的血脂水平，如已达标，继续保持强化TLC。如血脂继续向目标方向改善，仍应继续TLC，不应启动药物治疗。如检测结果表明不可能仅靠TLC达标，应考虑加用药物治疗。

经过上述两个TLC疗程后，如果患者有代谢综合征，应开始针对代谢综合征的TLC。代谢综合征一线治疗主要是减肥和增加体力活动。

在达到满意疗效后，定期监测患者的依从性。在TLC的第1年，大约每4~6个月应随诊1次，以后每6~12个月随诊1次。对于加用药物治疗的患者，更应经常随访。

8.2.3 降脂效果

尽管目前有多种有效改善血脂的药物，医生不应忽视TLC有降低心血管病危险的能力。表5中列出的TLC降低LDL-C的效果说明，多种手段结合的TLC综合降低LDL-C的效果可以达到标准剂量的他汀类药物的治疗效果。

表5 改变膳食的TLC措施可获得降低LDL-C的效果^[1]

措施	膳食成分	膳食改变	LDL -C下降情况
主要措施	饱和脂肪	<7%的总能量	8%~10%
	膳食胆固醇	<200 mg/d	3%~5%
	减肥	减轻4.5kg	5%~8%
选用措施	可溶性纤维	5~10 g/d	3%~5%
	植物固醇	2 g/d	6%~15%
综合积累效果			20%~30 %

8.2.4 TLC与缺血性心血管病的一、二级预防

由于TLC具有明显的降脂效果，在依从性良好的情况下效果可与他汀类药物相媲美，并具有更好的成本效果。所以无论对于缺血性心血管病的一级预防还是二级预防，TLC均应作为所有血脂异常患

者的首选治疗措施。

8.3 血脂异常的药物治

临床上供选用的调脂药物可分为5类：(1)他汀类。(2)贝特类。(3)烟酸类。(4)树脂类。(5)胆固醇吸收抑制剂。(6)其它类。^[7]

根据Datamonitor统计的结果，中国血脂异常类型在人群中的分布及用药情况请参考图5。

由图6可知，高胆固醇血脂患者中，他汀类药物的使用率最高（82%），其次则是中国传统药

物（TCM）（14%），使用率已经远远低于他汀类药物。在高甘油三酯血症患者中，纤维酸衍生物类药物使用率最高（53%），其次则是他汀类药物（35%）。混合型患者中，他汀类药物使用率76%，纤维酸衍生物类药物使用率36%。由图7可知，血脂异常患者中62%的患者可以通过使用一种药物控制血脂，约28%的患者需要选择两种药物联用来控制血脂，还有10%的患者需要选择3种甚至更多的药物联用。

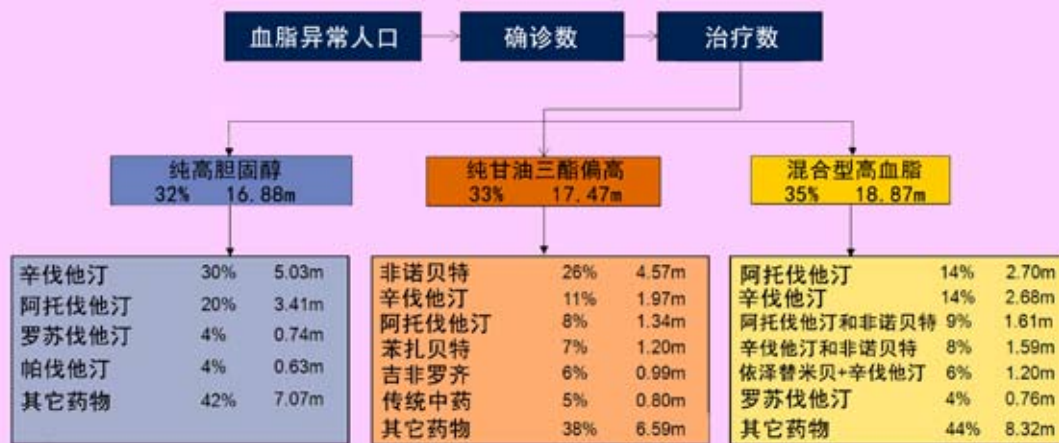


图5 中国血脂异常患者的常用药情况。^[7]

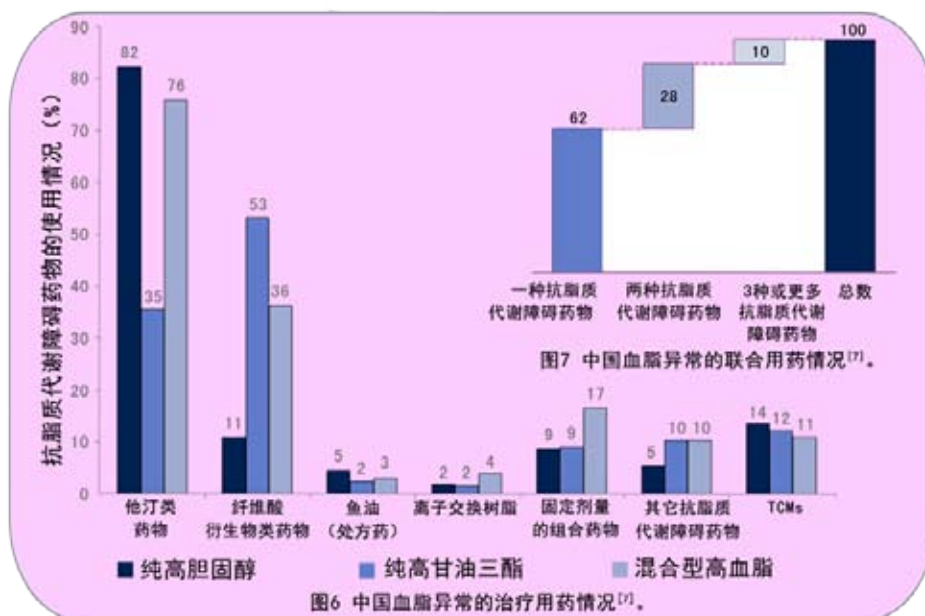


图6 中国血脂异常的治疗用药情况^[7]。

图7 中国血脂异常的联合用药情况^[7]。

8.4 血脂异常治疗的其它措施

其它调脂治疗措施有外科手术治疗、透析疗法和基因治疗等。外科手术治疗包括部分小肠切除和肝脏移植等，现已基本不用。基因治疗对单基因缺陷所致的家族性高胆固醇血症是一种有希望的治疗方法，但目前技术尚不成熟。

8.5 治疗过程的监测

降脂药物治疗需要个体化，治疗期间必须监测其安全性。依据患者的心血管病状况和血脂水

平选择药物和起始剂量。在药物治疗时，必须监测不良反应，主要是定期检测肝功能和血CK。如AST或ALT超过 $3 \times \text{ULN}$ ，应暂停给药。停药后仍需每周复查肝功能，直至恢复正常。在用药过程中应询问患者有无肌痛、肌压痛、肌无力、乏力和发热等症状，血CK升高超过 $5 \times \text{ULN}$ 应停药。用药期间如有其它可能引起肌溶解的急性或严重情况，如败血症、创伤、大手术、低血压和抽搐等，应暂停给药。

二、现有的治疗药物

1. 胆汁酸螯合剂 (Bile acid sequestrants, BAS)

1.1 作用机制

胆汁酸是胆固醇在肝细胞中代谢合成的一类胆酸衍生物。胆汁酸在肝细胞中合成后，通过胆总管排入十二指肠。机体将排入肠道的胆汁酸经门静脉吸收入肝再加以利用，此过程形成胆汁酸的肠肝循环。正常人体每天约进行6~12次循环，重吸收入肝的胆汁酸总量每日可达12~32g。而人体肝合成胆汁酸的能力每天不足1g。对胆汁酸吸收能力的很小影响，即可对每日的胆汁酸吸收总量和体内的胆酸池大小造成较大的干扰（图8）。^[8]

胆汁酸循环在胆固醇代谢中扮演着非常重要

的角色：一方面，胆汁酸是胆固醇在体内代谢的主要去路。另一方面，胆汁酸在体内的肠肝循环，对于维持和促进胆固醇及脂类的吸收和平衡具有极其重要作用：胆汁酸吸收减少会引起胆固醇及脂类吸收的减少，因此，影响到胆汁酸的吸收，即可影响到血清胆固醇和LDL水平。胆汁酸螯合剂主要为碱性阴离子交换树脂，在肠道内能与胆酸呈不可逆结合，因而阻碍胆酸的肠肝循环，促进胆酸随大便排出体外，阻断胆汁酸中胆固醇的重吸收（图9）。^[9]

胆汁酸螯合剂通过结合胆汁酸，增加肠道的胆固醇排泄，减少肝脏的胆汁酸水平，促进肝脏由胆固醇合成为胆汁酸，直接降低肝内胆固醇水平。肝内胆固醇水平的降低向上调节了LDL受体活性，从

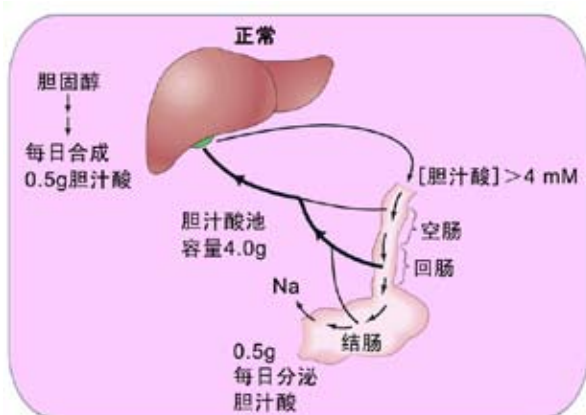


图8 胆汁酸循环图解。

资料来源: http://highered.mcgraw-hill.com/sites/dl/free/0071402357/156718/figure275_1.html

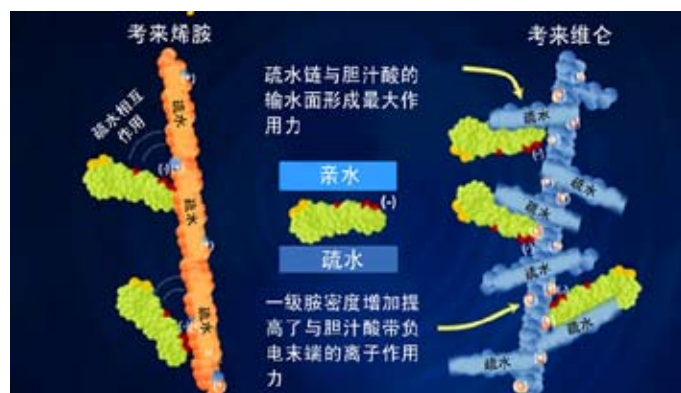


图9 胆汁酸螯合剂结构。

图片来源: www.medscape.org/viewarticle/586793



图10 胆汁酸螯合剂作用机制。

资料来源 <http://www.Medscape.org/viewarticle/561751>

而使循环过程中的LDL、IDL和VLDL清除率上调，降低LDL-C水平。但是，也代偿性地增加了HMG-CoA还原酶表达增加，促进了VLDL生成。因此胆汁酸螯合剂经常与其它降脂药，如他汀类联合使用（图10）。

1.2 药物及临床应用的特点

胆汁酸螯合剂临床药物列表见表6。

胆酸螯合剂可使TC降低15%~20%、LDL-C降低15%~30%、HDL-C升高3%~5%，对TG无降低作用甚或稍有升高。临床试验证实这类药物能降低主要冠状动脉事件和冠心病死亡。此类药物不吸收，因此导致全身性毒性的可能性小；但是，用药量大，服用不便。胆酸螯合剂常见不良反应有腹痛、胃胀气、胃肠不适、便秘，影响某些药物的吸收。但是考来维仑盐酸相对其它药物而言，不会降低同时服用的药物的吸收，不需要分开给药，同时服用的顺应性也较好。

此类药物的绝对禁忌症为异常β脂蛋白血症和TG>4.52 mmog/L（400 mg/dl）；相对禁忌症为TG>2.26 mmog/L（200 mg/dl）。

2. 纤维酸衍生物（Fibric acid derivatives, 贝特类）

2.1 作用机制

2.2.1 增强脂蛋白脂酶活性

贝特类可通过激活PPAR从转录水平诱导脂蛋白脂酶表达，促进富含甘油三酯的脂蛋白（极低密度脂蛋白、乳糜微粒和中间密度脂蛋白等）颗粒中甘油三酯成分的水解。此外，激活的PPAR可抑制肝细胞载脂蛋白C-III（Apo-CIII）基因的转录，但不影响载脂

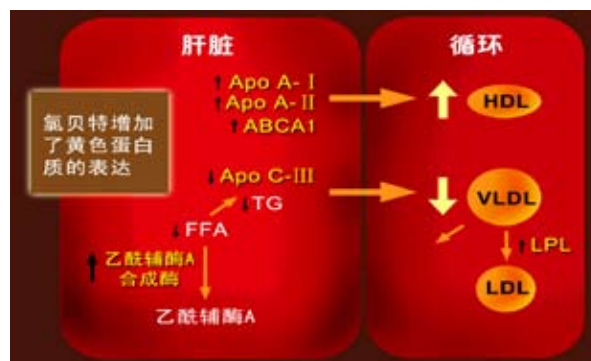


图11 纤维酸衍生物作用机制。

资料来源: www.medscape.org/viewarticle/540421_8

蛋白E（ApoE）的合成，从而使富含甘油三酯的脂蛋白中的Apo-CIII/ApoE比率下降，促进富含甘油三酯脂蛋白的有效清除。

2.2.2 促进肝脏摄取脂肪酸和抑制肝脏合成甘油三酯

贝特类可诱导肝脏特异性脂肪酸转运蛋白和乙酰辅酶A合成酶，促进肝脏摄取脂肪酸并转化为乙酰辅酶A，提高脂肪酸经β-氧化途径的代谢分解率，同时减少乙酰辅酶A羧化酶的合成，使游离脂肪酸的代谢方向从合成甘油三酯转为脂肪酸分解。

2.2.3 促进LDL与LDL受体的亲和力，从而使LDL被快速代谢清除

降低VLDL和HDL之间的中性脂类（胆固醇酯和甘油三酯）的交换；同时通过增加肝脏的载脂蛋白apoA I和apoA II的生成，提高了HDL的产量，刺激了逆胆固醇转运（图11）。

2.2 药物及临床应用特点

已上市的贝特类降血脂药物如表7所示。

贝特类药物耐受性好，可使TC平均降低6%~15%、LDL-C降低5~20%、TG降低20%~50%，而HDL-C升高10%~20%。其适应症为高甘油三酯血症或以TG升高为主的混合型高脂血症和低高密度脂蛋白血症。此类药物的常见不良反应为消化不良、胆石症等，也可引起肝脏血清酶升高和肌病。绝对禁忌症为严重肾病和严重肝病。吉非贝齐有明显的调脂疗效，但安全性不如其它贝特类药物。由于贝特类单用或与他汀类合用时也可发生肌病，所以应用贝特类药时也必须监测肝酶与肌酶，以策安全。

表6 胆汁酸螯合剂临床药物列表^[8,9]

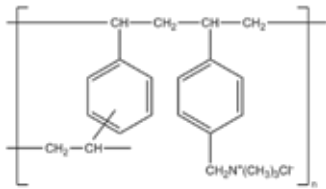
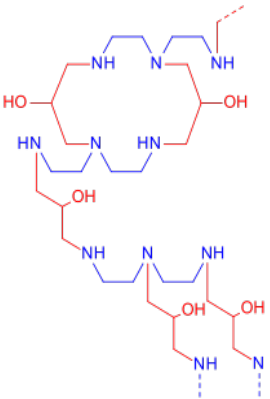
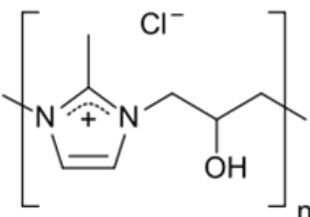
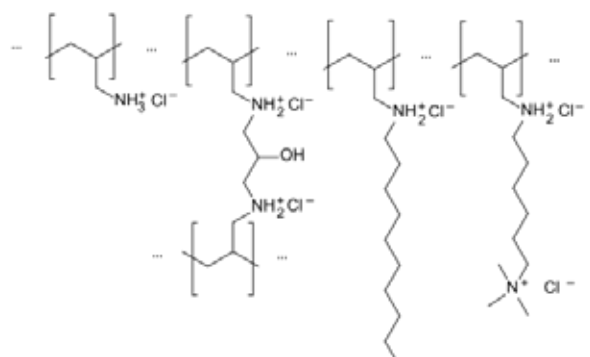
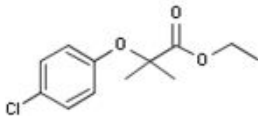
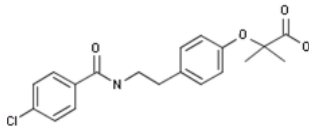
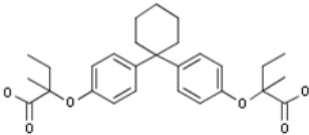
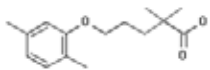
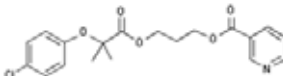
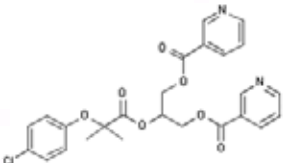
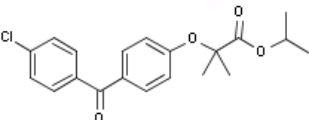
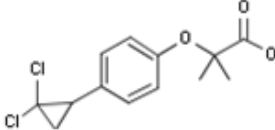
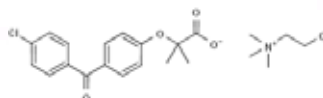
药品名	公司名	首次上市时间 (上市地点)	结构
Cholestyramine 考来烯胺	Bristol-Myers Squibb 施贵宝	1961	 多聚基团的典型结构
Colestipol hydrochloride 考来替泊盐酸	Pfizer 辉瑞	1977 (美国)	
IDLColestilan 考来替兰	Mitsubishi Chemical/ Mitsubishi Tanabe Pharma/Astellas 三菱 化学/三菱田边/阿斯泰 来	1999 (日本)	
Colesevelam hydrochloride 考来维仑盐酸	Daiichi Sankyo/ Genzyme/Pfizer 第一三共制药/健赞/辉 瑞	2000 (美国)	

表7 贝特类药物临床药物列表^[10,11]

药品名	公司名	首次上市时间 (上市地点)	结构
Clofibrate 氯贝特	Pfizer 辉瑞	1963	
Bezafibrate 苯扎贝特	Roche 罗氏	1978	
Clinofibrate 克利贝特	Dainippon Sumitomo Pharma 大日本住友制药	1981 (日本)	
Gemfibrozil 吉非贝齐	Pfizer 辉瑞	1982 (美国)	
Ronifibrate 氯烟贝特	Daiichi Sankyo 日本第一三共制药	1985 (意大利)	
Binifibrate 比尼贝特	Wassermann 瓦沙曼	1987 (西班牙)	
Fenofibrate 非诺贝特	Abbott 雅培	1987 (法国)	
Ciprofibrate 环丙贝特	Sanofi 赛诺菲	1995 (法国)	
Choline fenofibrate 非诺贝特胆碱	Abbott 雅培	2008 (美国)	

3. 他汀类（HMG-CoA reductase inhibitors, Statins）

3.1 作用机制（图12）

他汀类也称3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A（3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA）还原酶抑制剂。它能竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶的活性，从而抑制胆固醇的生成，还同时抑制SREBP（固醇调节元件结合蛋白）的活性，继而上调细胞表面LDL受体，加速血浆LDL的分解代谢，此外他汀类药物还可抑

制VLDL的合成。因此，它能显著降低TC、LDL-C和Apo B，也降低TG水平和轻度升高HDL-C。此外，他汀类还可能具有抗炎、保护血管内皮功能等作用，这些作用可能与冠心病事件减少有关。近二十年来临床研究显示他汀类是当前防治高胆固醇血症和动脉粥样硬化性疾病非常重要的药物。
[12,13,14]

3.2 上市药物临床应用特点

已上市的他汀类药物如表8所示。

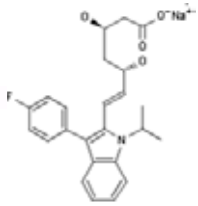
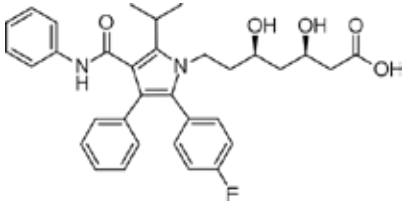
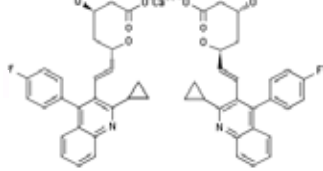
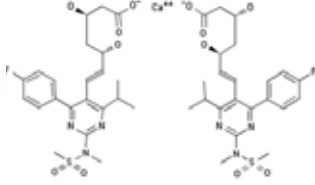


图12 他汀类药物作用机制图。
资料来源：www.medscape.org/viewarticle/540421_8

表8 他汀类药物临床药物列表 ^[12,13]			
药品名	公司名	首次上市时间 (上市地点)	结构
Lovastatin 洛伐他汀	Merck & Co. 默克	1987（美国）	
Simvastatin 辛伐他汀	Merck & Co. 默克	1988（瑞典）	
Pravastatin sodium 普伐他汀钠	Daiichi Sankyo 日本第一三共制药	1989（日本）	

（续右表）

(续左表)

表8 他汀类药物临床药物列表 ^[12,13]			
药品名	公司名	首次上市时间 (上市地点)	结构
Fluvastatin sodium 氟伐他汀钠	Novartis 诺华	1993 (英国&美国)	
Atorvastatin calcium 阿托伐他汀钙	Pfizer 辉瑞	1997 (德国)	
Pitavastatin calcium 匹伐他汀钙	Nissan Chemical/ Daiichi Sankyo/Kowa 尼桑化学/第一三共制 药/兴和	2003 (日本)	
Rosuvastatin calcium 瑞舒伐他汀钙	AstraZeneca 阿斯利康	2003 (加拿大)	

3.2.1 有效性

3.2.1.1 国内常用的5种他汀类药物比较

他汀类药物使LDL-C降低18%~55%、TG降低7%~30%，HDL-C升高5%~15%。5种在我国已上市较久的他汀类药物降低TC、LDL-C和TG以及升高HDL-C的不同剂量疗效比较见表9。

3.2.1.2 增幅6%原则（图13）

他汀类药物降低TC和LDL-C的作用虽与药物剂量有相关性，但不呈直线相关关系。因此，也就有了增幅6%原则的说法，也就是说从标准剂量起剂量每增加1倍，其降低TC的幅度仅增加5%，降低LDL-C的幅度增加6%。^[15]

3.2.2 安全性

3.2.2.1 主要副作用

大多数人对他汀类药物的耐受性良好，副作用包括头痛、失眠、抑郁、以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状，通常较轻且短暂。有0.5~2.0%的病例发生肝脏转氨酶，如丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高，且呈剂量依赖性。由他汀类药物引起并进展成肝功能衰竭的情况罕见。减少他汀类药物剂量常可使升高的转氨酶回落；当再次增加剂量或选用另一种他汀类药物后，转氨酶常不一定再次升高。胆汁郁积和活动性肝病被列为使用他汀类药物的禁忌

症。

3.2.2.2 重要不良反应

他汀类药物可引起肌病，包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解。不同他汀类药物的肌病发生率不同，一般在5%左右。肌痛表现为肌肉疼痛或无力，不伴肌酸激酶（CK）升高。肌炎有肌肉症状，并伴CK升高。横纹肌溶解是指有肌肉症状，伴CK显著升高超过正常上限的10倍[即10×ULN（upper limits of normal, ULN，表示酶学指标的正常上限升高倍数）]和肌酐升高，常有褐色尿和肌红蛋白尿，这是他汀类药物最危险的不良反应，严重者可引起死亡。

接受他汀类药物治疗的患者出现严重的肌炎（以肌肉疼痛、触痛或无力，通常伴CK水平高于10×ULN为特征）可导致横纹肌溶解、肌红蛋白尿

和急性肾坏死等，可威胁生命。过去曾上市的西立伐他汀，因严重肌炎和横纹肌溶解发生较多而不再被应用。肌炎最常发生于合并多种疾病和(或)使用多种药物治疗的患者。

3.2.2.3 药物相互作用（图14）

单用标准剂量的他汀类药物治疗，很少发生肌炎，但当大剂量使用或与其它药物，包括环孢霉素、贝特类、大环内酯类抗生素、某些抗真菌药和烟酸类合用时，肌炎的发生率增加。多数他汀类药物由肝脏细胞色素进行代谢（表10），因此，同其它与CYP药物代谢系统有关的药物同用时会发生不利的药物相互作用。其中氟伐他汀和瑞舒伐他汀主要依赖CYP2C9代谢，与之较少产生药物相互作用。普伐他汀钠和匹伐他汀钙不经过或极小部分由CYP酶进行代谢，因此药物相互作用风险更小。

表9 他汀类药物对高胆固醇血症患者脂质和脂蛋白影响的比较

他汀类药物 (mg)					脂质和脂蛋白的改变水平(%)			
阿托伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	TC	LDL-C	HDL-C	TG
—	10	20	20	40	-22	-27	4~8	-10~-15
10	20	40	40	80	-27	-34	4~8	-10~-20
20	40	80	—	—	-32	-41	4~8	-15~-25
40	80	—	—	—	-37	-48	4~8	-20~-30
80	—	—	—	—	-2	-55	4~8	-25~-35

《2007年中国成人血脂异常防治指南》http://www.360doc.com/content/10/0615/23/494033_33307751.shtml

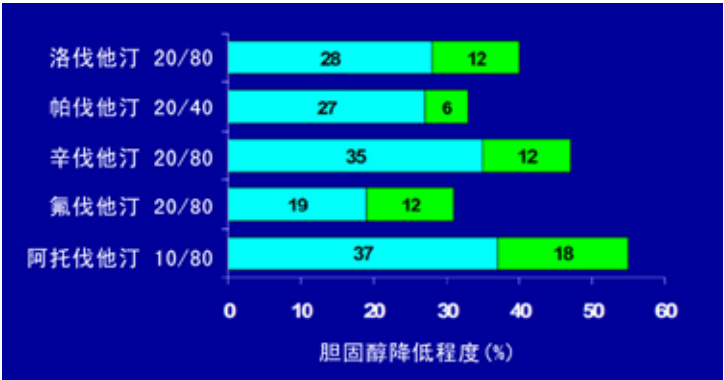


图13 他汀类药物6%增幅原则。

资料来源：http://www.lipidsonline.org/meetings/targets/rader/presentation_text.cfm

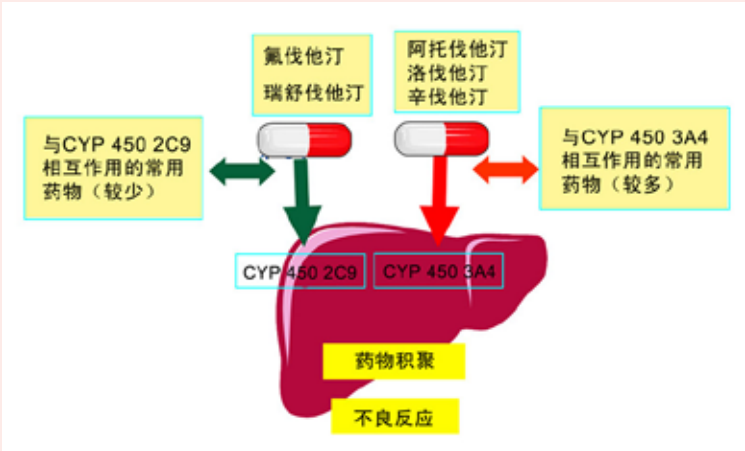


图14 他汀类药物之间的相互作用。

资料来源：Ballantync C et al. Arch Intern Med 2003;163:553-564.Corsini A. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17:257-277

表10 与他汀类药物代谢有关的肝酶P450系统及其诱导剂和抑制剂^[1]

他汀类药物	诱导剂	抑制剂
CYP3A4 阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀	苯妥英、苯巴比妥、巴比妥类、利福平、地塞米松、环磷酰胺、卡马西平、曲格列酮、金丝桃	酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、红霉素、克拉霉素、阿齐霉素、三环抗抑郁药、奈法唑酮、万拉法辛、氟苯氧丙胺、氟西汀、舍曲林、环孢霉素A、他克莫司、硫氮卓酮、维拉帕米、胺碘酮、咪达唑仑、皮质类固醇激素、西柚汁、他莫西芬、蛋白酶抑制剂
CYP2C9 氟伐他汀、瑞舒伐他汀	利福平、苯巴比妥、苯妥英、曲格列酮	酮康唑、氟康唑、磺胺苯吡唑

4. 烟酸衍生物（Nicotinic acid derivatives）

4.1 作用机制

烟酸属B族维生素，当用量超过作为维生素作用的剂量时，可有明显的降脂作用。烟酸的降脂作用机制尚不十分明确。有文献报道，烟酸具有多重作用机制，通过降低包含Apo B脂蛋白，如VLDL、LDL、LDL和Lo(a)等起到降血脂的效果。如图15所示，(1) 直接抑制甘油三酯生成的关键酶DGAT2；(2) 通过结合HCAR2受体（又叫

GPR109A）来降低肝脏中生成甘油三酯的脂解作用和游离脂肪酸流量；(3) 降低Apo B的分解代谢，同时，通过直接或者间接路径使HDL-C升高；(4) 通过降低CETP聚集及活性，同时降低甘油三酯水平，从而直接升高HDL-C水平；(5) 抑制细胞表面的ATP合成酶β链，从而抑制肝细胞摄取HDL颗粒；(6) 促进Apo A-I产生及(7) 促进肝脏摄取Apo A-1，从而促进HDL的生成^[16]。

4.2 药物及临床应用特点

已上市的烟酸类药物如表11所示。

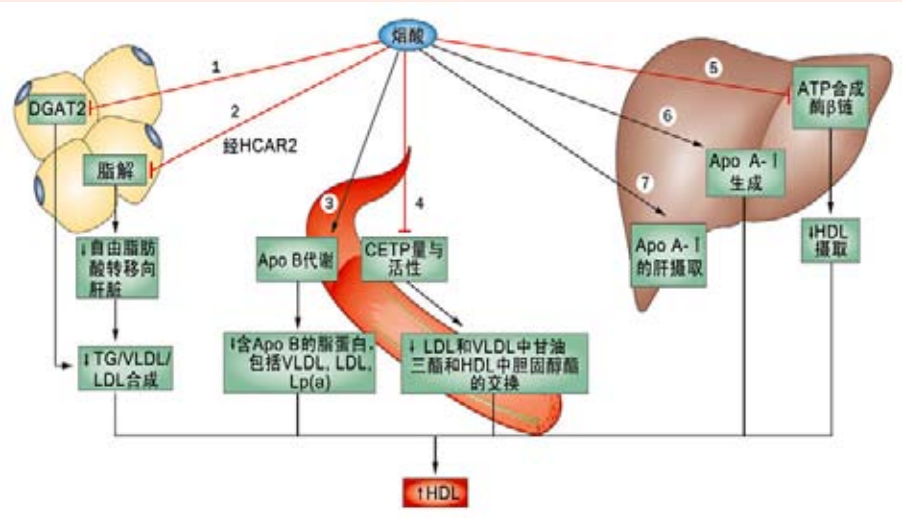


图15 烟酸作用机制图。^[16]

表11 烟酸类临床药物列表 ^[16]			
药名	公司名	首次上市时间 (上市地点)	结构
Acipimox 阿西莫司	Pfizer 辉瑞	1985 (意大利)	
Niacin 烟酸	Abbott 雅培	1998 (美国)	

烟酸有速释剂和缓释剂两种剂型。速释剂不良反应明显，一般难以耐受，现多已不用。缓释型烟酸片不良反应明显减轻，较易耐受。轻中度糖尿病患者连续服用，也未见明显不利作用。烟酸可使TC降低5%~20%、LDL-C降低5%~25%、TG降低20%~50%，HDL-C升高15%~35%。它适用于高甘

油三酯血症，低高密度脂蛋白血症或以TG升高为主的混合型高脂血症。烟酸的常见不良反应有颜面潮红、高血糖、高尿酸或痛风及上消化道不适等。这类药物的绝对禁忌症为慢性肝病和严重痛风；相对禁忌症为溃疡病、肝毒性和高尿酸血症。缓释型制剂的不良反较轻，易耐受。

5. 胆固醇吸收抑制剂（Cholesterol absorption inhibitor）

5.1 作用机制

有文献报道称，胆固醇吸收抑制剂依泽替米贝（ezetimibe）可能是通过抑制固醇转运体NPC1L1（Niemann-Pick C1-like 1）来发挥作用。固醇转运体NPC1L1分布小肠的刷状缘细胞和肝细胞，主要作用是从食物或者胆汁里面摄取胆固醇（NPC1和NPC1-L1的结构与功能见图16）^[17]。

胆固醇吸收抑制剂依泽替米贝口服后被迅速吸收，且广泛地结合成依泽替米贝-葡萄糖苷酸，作用于小肠细胞的刷状缘，有效地抑制胆固醇和植物固醇的吸收。由此减少胆固醇向肝脏的释放，促进肝脏LDL受体的合成，同时加速LDL的代谢（小肠和肝脏中NPC1L1在胆固醇转运中的作用见图17）^[18]。

5.2 药物及临床应用特点

胆固醇吸收抑制剂临床药物列表见表12。常用剂量为100 mg/d，使LDL-C约降低18%，与他汀类合用对LDL-C、HDL-C和TG的作用进一步增强，未见有临床意义的药物间药代动力学的相互作用，安全性和耐受性良好。最常见的不良反应为头痛和恶心，CK和ALT、AST和CK升高超过3×ULN以上的情况仅见于极少数患者。考来烯胺可使此药的曲线下面积增大55%，故二者不宜同时服用，必须合用时须在服考来烯胺前2h或后4h。环孢素可增高此药的血药浓度。

6. 复方制剂

6.1 上市复方药物

已上市的复方降血脂药物如表13所示。

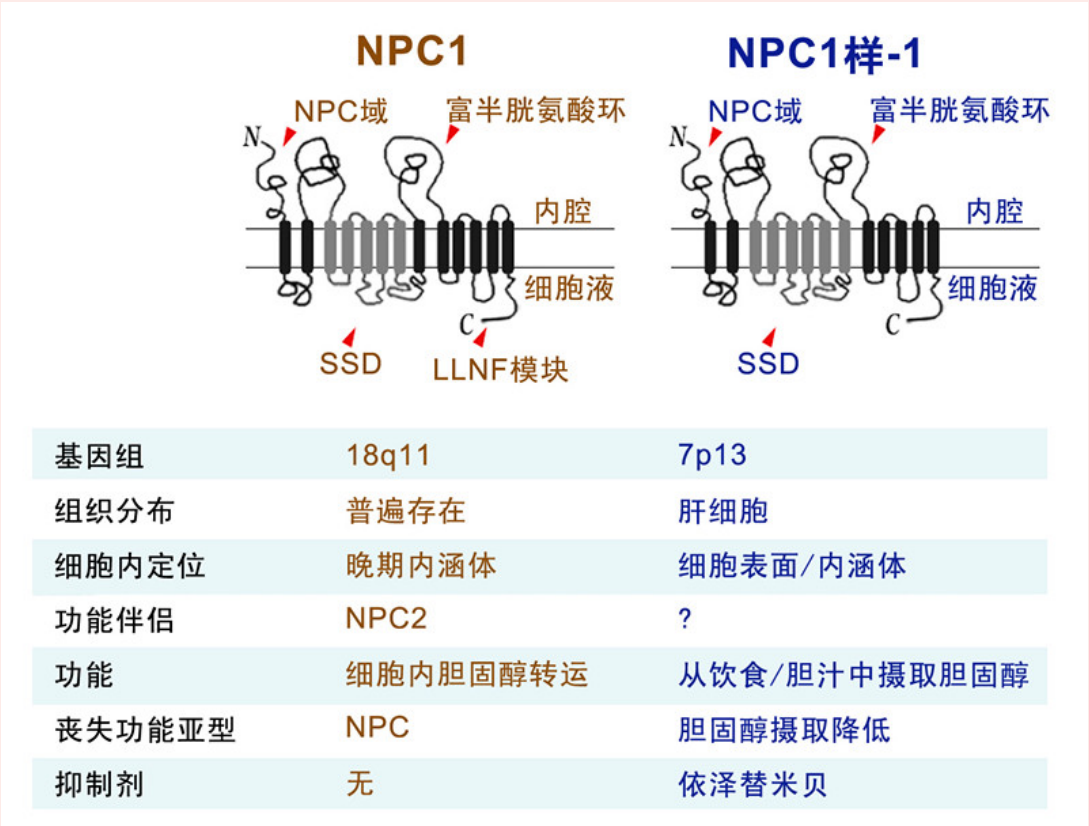


图16 NPC1和NPC1-L1的结构与功能。^[17]

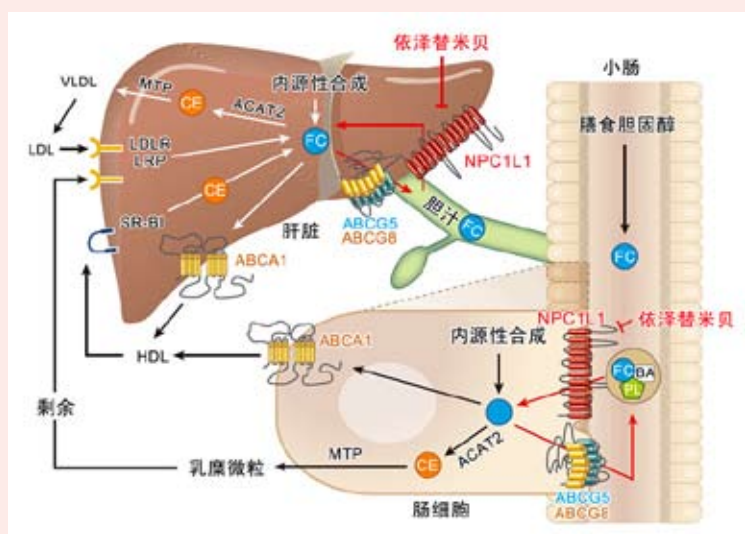


图17 小肠和肝脏中NPC1L1 在胆固醇转运中的作用。^[18]

表12 胆固醇吸收抑制剂临床药物列表^[9]

药名	公司名	首次上市时间 (上市地点)	结构
Ezetimibe 依泽替米贝	Merck & Co. 默克	2002 (美国)	

表13 上市复方药物列表^[9]

药名	公司名	首次上市时间 (上市地点)
Niacin / Lovastatin 烟酸/洛伐他汀	Abbott/Quintiles 雅培/昆泰	2002 (美国)
Ezetimibe/ Simvastatin 依泽替米贝/辛伐他汀	Merck & Co. 默克	2004 (德国、墨西哥和美国)
Niacin/ Simvastatin 烟酸/辛伐他汀	Abbott 雅培	2008 (美国)
Amlodipine besylate / Atorvastatin calcium 苯磺酸氨氯地平/阿托伐他汀钙	Pfizer 辉瑞	2004 (美国)
Niacin/ Laropiprant 烟酸/ Laropiprant	Merck & Co. 默克	2009 (爱尔兰)
Atorvastatin/ Ramipril 阿伐他汀/雷米普利	Dr. Reddy's	2008 (印度)
Rosuvastatin/ fenofibric acid 瑞舒伐他汀/非诺贝特酸		2012

6.2 指南建议联合使用的药物

为了提高血脂达标率，同时降低不良反应的发生率，不同类别调脂药的联合应用是一条合理的途径。由于他汀类药物作用获得肯定、不良反应少、可降低总死亡率以及有降脂作用外的多效性作用，联合降脂方案多由他汀类药物与另一种降脂药组成。^[1, 19]

6.2.1 治疗高胆固醇的联合用药

6.2.1.1 他汀类和胆汁酸螯合剂

两药合用有协同降低血清LDL-C水平的作用，作用机制见图18。他汀类与胆酸螯合剂联用可增加各自的降脂作用，可以使LDL-C水平进一步降低10~20%。并且研究还表明，两者联用可延缓动脉粥样硬化的发生和发展进程，可减少冠心病事件的发生。他汀类与胆酸螯合剂合用并不增加其各自的不良反应，且可因减少用药剂量而降低发生不良反应的风险。由于胆酸螯合剂具有服用的一些不便，此种联合方案仅用于其它治疗无效或不能耐受者。但是，临床上暂时没有复方制剂。^[20]



图18 他汀类和胆汁酸螯合剂合用协同机制。
资料来源: www.medscape.org/viewarticle/561751

6.2.1.2 他汀类和胆固醇吸收抑制剂

已有较多的临床试验观察了依泽替米贝与他汀类药物联合应用时的降脂效果和安全性，两药联用可以使LDL-C进一步降低15~20%。10 mg/d依泽替米贝与10 mg/d阿托伐他汀或辛伐他汀联合应用，降低LDL-C的作用与80 mg/d阿托伐他汀或辛伐他汀相当，使降脂达标率由单用他汀的

19%提高到合用的72%。依泽替米贝与其它他汀类药物合用也有同样效果。合用并不增加他汀类药物的不良反应。因此，依泽替米贝与低剂量他汀联合治疗使降脂疗效大大提高，达到高剂量他汀类药物的效果，却无大剂量他汀类药物发生不良反应的风险。鉴于此，在大剂量使用他汀类药物仍不能达标时，加用依泽替米贝也不失为当前的最佳选择。依泽替米贝不良反应小，联合使用他汀类药物和依折麦布治疗的患者耐受性好。联合治疗不增加肝脏毒性、肌病和横纹肌溶解的发生。临床上已经有复方制剂。

6.2.1.3 其它

高危患者或者他汀类耐受患者，也可以考虑其它联用。比如与单用胆汁酸螯合剂相比，胆汁酸螯合剂与纤维酸衍生物药物合用可以使LDL-C进一步降低，且没有增加不良反应。纤维酸衍生物药物和烟酸合用，可以进一步降低LDL-C，同时不影响烟酸引起的HDL-C增加。三种药物（胆汁酸螯合剂、他汀类和烟酸或者纤维酸衍生物）联用，降低LDL-C效果更好。

6.2.2 治疗高甘油三酯血症的联合用药

6.2.2.1 他汀类和纤维酸衍生物联合应用

此种联合治疗适用于混合型高脂血症患者，目的为使TC、LDL-C和TG的水平明显降低，HDL-C的水平明显升高。此种联合用药适用于有动脉粥样硬化血脂异常，尤其在糖尿病和代谢综合征时伴有的血脂异常的治疗。联合治疗可明显改善血脂谱。由于他汀类和贝特类药物均有潜在损伤肝功能的可能，并有发生肌炎和肌病的危险，合用时发生不良反应的机会增多，他汀类和贝特类药物联合用药的安全性应高度重视。因此，开始合用时宜都用小剂量，采取早晨服用贝特类药物，晚上服用他汀类药物的措施，避免血药浓度的显著升高。密切监测ALT、AST和CK，如无不良反应，可逐步增加剂量。治疗期间继续注意肌肉症状，监测ALT、AST和CK。对于老年、女性、肝肾疾病、甲状腺机能减退的患者，慎用他汀类和贝特类联合治疗，并尽量避免与大环内酯类抗生素、抗真菌药物、环孢素、HIV蛋白酶抑制剂、地尔硫卓及胺碘酮等药物合用。贝

特类药中，吉非贝齐与他汀类合用发生肌病的危险性相对较多，但其它贝特类，如非诺贝特与他汀类合用时，发生肌病的危险性较少。

6.2.2.2 他汀类和烟酸类联合应用

在常规他汀类药物治疗的基础上，加用小剂量烟酸是一种合理的联合治疗方法，其结果表明联合治疗可显著升高HDL-C，而不发生严重的不良反应。高密度脂蛋白动脉粥样硬化治疗研究（HATS）发现烟酸与他汀类联合治疗可进一步降低心血管死亡、非致死性心肌梗死和血管重建术的比例。缓释型烟酸与洛伐他汀复方制剂的临床观察

证实其疗效确切、安全，更利于血脂全面达标。

6.2.2.3 他汀类和n-3脂肪酸联合应用

他汀类药物与鱼油制剂n-3脂肪酸合用可用于治疗混合型高脂血症。临床观察辛伐他汀（20mg/d）联合应用n-3脂肪酸可进一步降低TG、TC和Apo E。他汀类药物同n-3脂肪酸制剂合用是临床治疗混合型高脂血症有效而安全的选择。他汀类药物与鱼油制剂联合应用并不会增加各自的不良反应。由于服用较大剂量的n-3多不饱和脂肪酸有增加出血的危险，并且对糖尿病和肥胖患者来说会增加热卡的摄入而不利于长期应用。

资讯 · 频道

www.LifeOmic.com

三、在研靶点现状

2011年6月28日欧洲心脏病学会（ESC）和欧洲动脉粥样硬化学会（EAS）首次携手发布了欧洲首个血脂异常指南。新指南阐述了多样化的治疗目标，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）也同样是首要治疗目标。尽管HDL-C和CVD风险相关，但目前尚不支持将其作为治疗目标^[21]。重要的治疗目标有LDL-C（Apo B（LDL的载脂蛋白），可以反映LDL的水平）。治疗高脂蛋白血症和动脉粥样硬化的靶点主要有如下几种。

1. 降低LDL水平的靶点

降低LDL水平新靶点有：一类为抑制胆固醇吸收途径：抑制胆汁酸转运体（ASBT and IBAT inhibitor），促进胆汁酸排泄；或者阻碍胆固醇酯转运（ACAT inhibitor）；一类为LDL的载脂蛋白Apo B，可通过基因沉默Apo B或者干扰Apo B组装（MTP inhibitor）使LDL生成减少；还有一类为直接针对LDL，通过LDL抗体，直接降解LDL，或者通过抑制PCSK9，防止LDL受体的降解，直接加速的LDL的代谢。此外，还有希望能够代替烟酸受体激动剂（GPR109A agonist）。

1.1 胆汁酸转运体抑制剂（SLC10A2为人类IBAT基因）

人体对胆汁酸具有很高的吸收效率，正常人每天排入肠道的20 g左右胆汁酸中只有不到5%通过粪便排泄，其余均进入肠肝循环。胆汁酸是在小肠近端以被动扩散的方式或在小肠远端以主动吸收的方式进入体内的，其中回肠末端的主动转运过程是小肠胆汁酸吸收的主要方式，大部分胆汁酸通过该过程被人体吸收。回肠末端的主动转运过程也是胆汁酸主要成分之一——牛磺酸结合胆酸的唯一吸收方式。回肠中胆汁酸的主动转运过程是由回肠Na⁺/胆汁酸转运体（ileal bile acid transporter, IBAT）来实现的，其位于回肠远端柱状上皮细胞顶端腔面的刷状缘膜（brush-border membrane）上，又被称为回肠顶端Na⁺/胆汁酸联合转运体（apical Na⁺/bile acid co-transporter,

ASBT），其属于一个新的阴离子转运家族，主要存在于回肠末端位置（图19）^[22]。



图19 胆汁酸肠肝循环示意图。^[22]

IBAT对胆汁酸和Na⁺的联合转运是一个生电性的转运过程，Na⁺与胆汁酸的转运比例为2: 1。胆汁酸的运动具有双向性和电压依赖性的特点，随着细胞内负性电位的激活而内流。在Na⁺沿电化学梯度通过IBAT进入细胞的驱动下，胆汁酸同时被位于上皮细胞顶端膜上的联合转运体主动摄取、转运进入细胞内，从而完成钠依赖性胆汁酸的跨膜主动转运过程^[23]。

IBAT大概可以重吸收60%的胆汁酸。因此通过抑制胆汁酸转运体，可以促进肝脏继续合成胆

汁酸，从而起到降低肝脏和血浆内胆固醇的作用。目前临床II期有3个化合物。最近有报道指出临床II期化合物A-3309有治疗正常及慢传输性便秘的潜力。

1.2 脂酰CoA-胆固醇脂酰转移酶抑制剂 (acyl cholesterol acyl transferase, ACAT inhibitor)

ACAT是细胞内已知的惟一个催化游离胆固醇与长链脂肪酸连接形成胆固醇酯的酶，是参与吸收、转运和贮存胆固醇的一个极其重要的酶。对于哺乳动物而言，ACAT扮演了十分重要的角色，除了促进小肠对于食物中胆固醇的吸收外，还参与肝脏中脂蛋白的合成以及血管中巨噬细胞转化为泡沫细胞的过程^[24]。

ACAT有两种同工酶，即ACAT1和ACAT2。前者在组织细胞中都有表达，主要作用是维持脑、皮肤、肾上腺和巨噬细胞内胆固醇代谢的平衡，调节细胞内胆固醇代谢。动脉粥样硬化发病的早期，血液中的单核细胞分化成巨噬细胞后，ACAT1大量表达，导致细胞内胆固醇酯过量堆积形成脂滴，进而转化成泡沫细胞。在动脉粥样硬化病变的发生、发展中具有重要作用。后者大量存在于小肠和肝脏细胞中，主要作用是参与胆固醇的吸收和脂蛋白的组装。目前普遍认为ACAT2缺失后对动脉粥样硬化具有保护作用，特异性抑制ACAT2将减少胆固醇的吸收和运输，且不会影响细胞内胆固醇代谢平衡。而抑制ACAT1后的影响却褒贬不一。有文献认为，特异性抑制ACAT1将破坏细胞内胆固醇代谢平衡，导致胆固醇的细胞毒性作用，并不利于防止动脉粥样硬化的发生。因此ACAT2选择性抑制剂也许是未来研究的热点^[24]。

目前，ACAT抑制剂主要为两种，同时抑制ACAT1和2的抑制剂，以及选择性抑制ACAT1的抑制剂。临床上同时抑制ACAT1和2的抑制剂均已停止研发。目前临床II期有一个化合物K-604为ACAT1抑制剂^[24]。

1.3 微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂 (MTP inhibitor)

微粒体甘油三酯转移蛋白 (Microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 存在于细胞微粒体和内质网内，主要在肝脏和小肠中转录，此外在睾丸、卵巢、肾脏和心脏中发现有低水平的表达。MTP是肝细胞中VLDL和小肠细胞中乳糜微粒合成和分泌所必需的脂质转移蛋白。目前推测MTP作为载体参与含Apo B脂蛋白 (包括肝脏中的VLDL和小肠中的乳糜微粒) 的组装。抑制MTP可以降低Apo B脂蛋白，从而降低血浆中LDL-C水平。但是也有报道称会同时降低HDL-C和Apo A-I水平 (图20)^[25]。

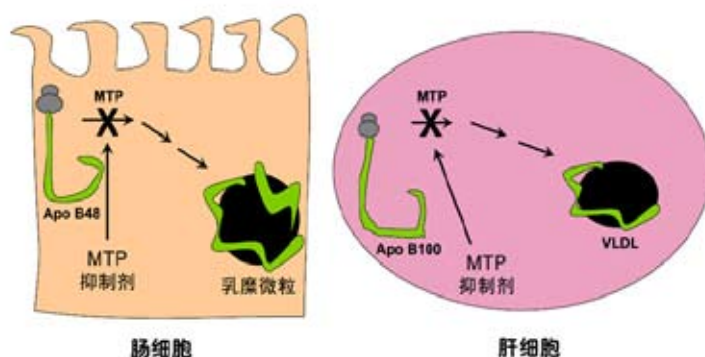


图20 MTP抑制剂作用机制。^[25]

但是，因为肝脏生成VLDL受阻，易导致肝脏内甘油三酯聚集，可引起脂肪肝和肝硬化的危险，因此，肠道选择性MTP抑制剂备受关注。目前临床上的MTP抑制分为非选择性的和肠道选择性的。临床II期的非选择性MTP抑制剂Iomitapide被报道会增加肝脏中甘油三酯浓度 (尽管在停药后48小时后又恢复到基础水平)。在临床实验中，胃肠道和肝脏副作用较多被报道，约32%的病人发生转氨酶过高。因此，非选择性MTP抑制剂Iomitapide在III期临床实验中会选择纯合性家族性高胆固醇血症。临床II期结果显示，肠道选择性MTP抑制剂SLx-4090可以显著降低餐后TG水

平和LDL-C水平，同时还具有显著的减重作用，并不会发生肝脏副作用。因此，相对于非选择性的MTP抑制，肠道选择性MTP抑制剂更加值得期待。

1.4 载脂蛋白B (Apo B) 反义寡核苷酸

载脂蛋白B (Apo B) 是低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 一种重要的结构成分，并且在LDL-C的转运和清除中起着关键作用。人们期望通过减少Apo B的合成来降低循环中的LDL-C，成为降低血脂的一个研发方向。反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide) 通常指进行了某些化学修饰的短链核酸 (约15~25个核苷酸组成)，它的碱基顺序排列与特定的靶标RNA序列互补，进入细胞后可按照Watson-Crick碱基互补配对的原则与靶标序列形成双链结构 (图21)。反义寡核苷酸与靶标基因的RNA结合后可通过各种不同的机制影响靶标基因的表达。载脂蛋白B反义寡核苷酸可以抑制Apo B-100的产生从而降低LDL-C。临床研究结果显示，反义治疗药物ISIS301012可以迅速持久的降低Apo B-100的水平，降低程度达55%，同时降低LDL、VLDL和TC水平^[25]。

目前临床上仅有一种反义治疗药物ISIS301012 (Mipomersen sodium)，已经在2011年向欧盟递交上市申请，适应症为纯合性家族性高胆固醇血症和重度家族性高胆固醇血症。该药物还在2012年向美国递交上市申请，适应症为纯合性家族性高胆固醇血症。

此类药物的不良反应最常见的是注射部位反应 (80~100%)、红斑及流行性感冒样症状 (30~50%)。此外，使用Mipomersen会导致短期的肝内TG浓度上升，因此Mipomersen常用于具有脂肪变性高危，如糖尿病、代谢疾病等可能具有较高的肝病风险的患者。尽管Mipomersen已经处于临床III期研究，但预计其将来的适用人群仍会有很大的限制。

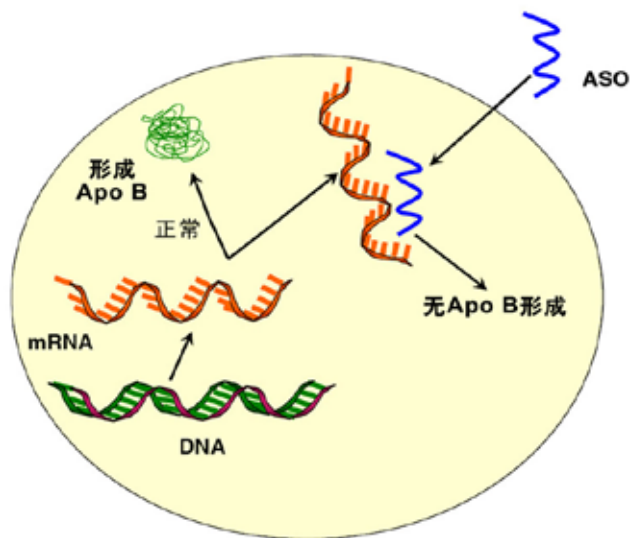


图21 反义寡核苷酸 (ASO) 的作用机制。^[25]

1.5 LDL单抗

已经处于临床II期的BI-204是一种单克隆抗体，靶向于氧化形式的低密度脂蛋白胆固醇 (低密度脂蛋白)。它独特的行为模式有望能够抑制动脉粥样硬化斑块部位的巨噬细胞促炎症，减少炎症的发生及稳定那些斑块组织，以免其破裂而导致冠心病。

1.6 前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9)

前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 基因属于前蛋白转化酶 (PC) 家族。大量研究发现，PCSK9能介导低密度脂蛋白受体 (LDLR) 降解，调节血浆LDL胆固醇 (LDL-C) 水平；而PCSK9的两类主要突变——功能获得型和功能缺失型可分别导致高胆固醇血症和低胆固醇血症。PCSK9蛋白有两种机制：一是外源性机制，循环的PCSK9蛋白结合到LDL受体，经肝细胞吞噬后被溶酶体降解。二是内源性机制，通过高尔基体分泌的PCSK9，直接结合LDL受体后被溶酶体降解 (图22)。临床研究中针对PCSK9的

抑制剂均为单克隆抗体。可以剂量依赖性降低30~50%LDL-C，表现出很好的耐受性。暂时还没有显露PCSK9抑制后对肝脏转氨酶及血糖水平的影响，最常见的不良反应为注射部位反应^[9,25]。

1.7 烟酸受体（GPR109A）激动剂

烟酸应用于血脂异常治疗的历史悠久，但是烟酸的多重作用机制，使它具有降低血脂功能的同时，还具有颜面潮红、高血糖、高尿酸或痛风及上消化道不适等较多副作用，从而限制了它的使用。尽管目前使用的缓释的烟酸在一定程度上解决了这个问题，即使病人忍受了较为复杂的滴定时间表法去接近最大有效剂量，还经常会达不到预期的降低血脂的目标。因此，烟酸和一种降低潮红症状药物的合用成为新的研究方向。此外，发现烟酸受体后，针对受体激动剂的研究也成为关注热点^[26]。

烟酸受体GPR109a在脂肪细胞中通过降低细胞内的cAMP水平，介导抗亲脂反应，从而降低脂肪酶活性，减少FFA分泌到血浆，最终导致肝脏合成TG的游离脂肪酸减少，TG合成减少。

因此GPR109a激活剂成为降低血脂的新靶标。同时，有研究报道，烟酸所引起的潮红症状，在对GPR109a激动剂的研究中并没有发现^[26]。

2. 升高HDL水平的靶点

尽管目前的血脂异常防治指南并没有将HDL设置成为治疗靶点，但是HDL可将泡沫细胞中的胆固醇带出，转运到肝脏进行分解代谢，具有抗动脉粥样硬化的作用（图23）。同时也有大量流行病学资料表示，HDL-C水平和冠心病发病成负相关。因此，目前也有不少针对提高HDL靶点进行的临床研究^[27, 28]。

2.1 载脂蛋白A-I（Apo A-I）补充治疗

Apo A-I是HDL的重要组成部分，占HDL蛋白总量的80%。它在胆固醇逆转运过程中，起到重要作用。此外，Apo A-I也在HDL的抗氧化、抗炎症及抗血栓过程中起到重要作用。流行病学证明，Apo A-I/HDL-C水平与动脉粥样硬化类心血管疾病负相关。因此，预期提高Apo A-I水平会起到抗动脉粥样硬化的作用^[29]。

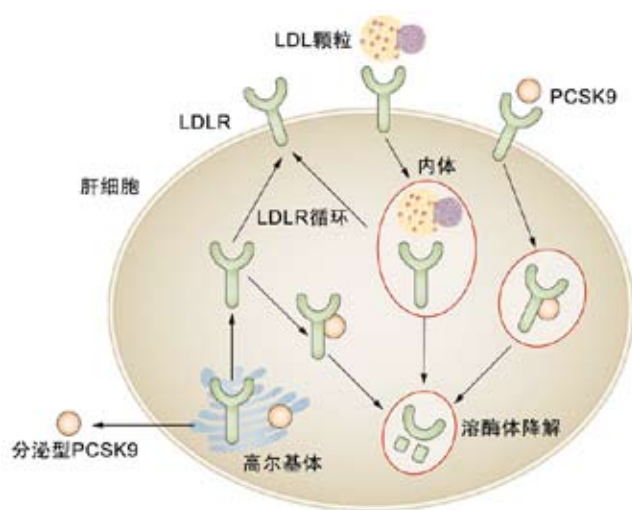


图22 PCSK9作用机制。^[9]

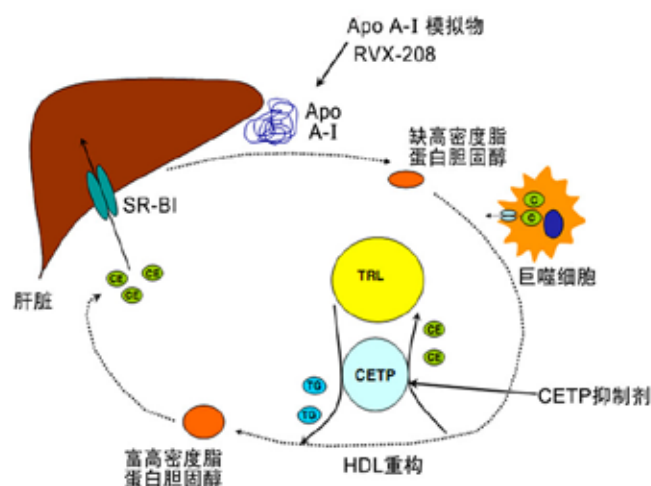


图23 基于HDL治疗方案的新作用位点。^[25]

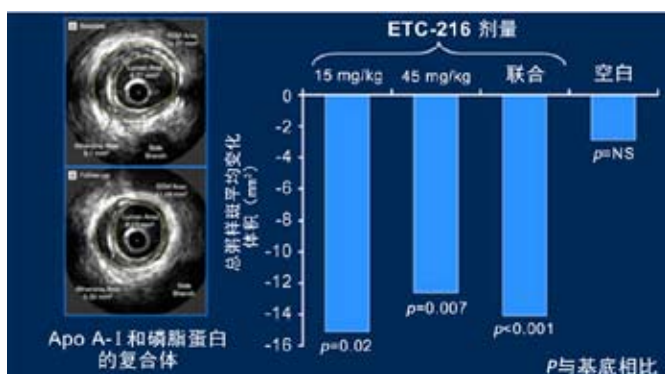


图24 重组Apo A-I致冠状动脉粥样硬化恢复。[29]

目前临床研究中有三种药物处于临床II期研发。一种是脂蛋白A-I类似物蛋白肽。已经有CER-001（HDL拟态蛋白，Apo A-I和磷脂蛋白的复合体）在2011年进入临床II期研究及ETC-216（HDL拟态蛋白，Apo A-I和磷脂蛋白的复合体，图24）在2012年进入临床I期研究。诺华曾经的临床II期产品D-4F和L-4F在动物模型上可以增加HDL，但是在临床上并没有发现相同的功效，已经停止研发。关于Apo A-I拟态蛋白的有效性和安全性还有待进一步考证。一种是天然的Apo A-I，通过人类血浆进行采集，然后结合大豆卵磷脂生成拟态HDL。

还有一种为小分子化合物RVX-208，促进Apo A-I的生成，但是它的作用机制还有待进一步阐明。给予RVX-208并不改变CETP的活性，但是可以降低血清LCAT（卵磷脂胆固醇酰基转移酶）活性。因此，RVX-208可以直接或者间接有效地分布HDL。临床7天治疗显示，RVX-208可以增加人类的HDL水平和胆固醇流出。

2.2 胆固醇酯转移蛋白（CEPT）

HDL抗动脉粥样硬化主要与HDL在胆固醇逆向转运（reverse cholesterol transport, RCT）中发挥的关键作用有关。外周组织中多余的胆固醇通过HDL转运回肝脏代谢的过程称为RCT。RCT促进外周组织细胞内胆固醇的清除，维持细胞内胆固醇的稳定，降低血浆LDL-C水平。HDL在接受外周组织胆固醇并参与RCT的同时经历了自身的颗粒成熟。



图25 巨噬细胞胆固醇外流和RCT中HDL的角色。[30]

成熟HDL还可通过抗LDL氧化，选择性抑制内皮细胞分泌粘附分子延缓动脉粥样硬化病变的进展[30]。

研究发现，胆固醇酯转移蛋白（Cholesterol Ester Transfer Protein, CETP）在RCT过程中起着关键作用。CETP介导HDL中的胆固醇酯与LDL和VLDL的TG之间相互交换，HDL富含的TG经肝脂酶水解，大颗粒HDL2转变为小颗粒HDL3，返回RCT循环。CETP即以此方式调节血浆HDL的水平、组成和颗粒大小。除参与RCT外，CETP是血浆HDL-C水平的决定因素之一。研究证实，抑制CETP，可以升高HDL-C水平，降低血浆总胆固醇及主动脉内膜胆固醇含量，延缓As进展（图25）[30]。

2006年，辉瑞公司曾处于临床III期的药物Torcetrapib由于心脏安全性以及会增加患者死亡率而终止研发。2012年5月，罗氏潜在胆固醇重磅药物dalcetrapib III期研究惨遭失败。罗氏宣布，对名为dal-OUTCOMES的重要III期试验进行中期评估后发现，dalcetrapib在提高HDL-C方面缺乏疗效，没有给病人带来益处。这两种化合物的停止，给CETP的研发带来隐忧。但是默克公司研发的Anacetrapib不仅仅在升高HDL-C方面具有优势，在降低LDL-C方面也具有极大的疗效，上市可能性极大。

2.3 过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）

核受体转录因子PPAR家族包含三个成员——PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ ，其中每个成员都控制一个相互区别的靶基因网络。PPAR调控基因的一个

共同特征就是这些基因都参与了脂肪酸代谢^[11]。

PPAR α 主要表达在肝脏、心脏、肌肉和肾脏，进行脂肪酸的代谢调节。PPAR α 激动剂贝特类药物的临床疗效已被研究，机制在上文也有介绍。但是与和PPAR γ 直接结合的高亲和新激动剂glitazones不同，贝特类药物是PPAR α 的弱竞争性激动剂，并且没有表现出强的亚型选择性，因此此类药物的给药剂量较大（每天200~1200 mg）。目前还没发现贝特类药物能够和PPAR α 可以直接结合。选择性更强的PPAR α 激动剂是一种有潜力的治疗代谢疾病和动脉粥样硬化药物，临床II期有两个化合物在研^[11]。

另一个PPAR家族成员PPAR γ 在脂肪组织中高表达，在脂肪细胞分化和正常葡萄糖代谢中具有关键作用。列酮类（Glitazones）是PPAR γ 的激活剂，它因作用于胰岛素敏化剂而被广泛用于II型糖尿病治疗，但是具体机制尚未研究透彻。有研究发现Glitazones能够诱导ABCA1，并促进巨噬细胞胆固醇流出，但是这些发现还没有得到普遍证实。Glitazones对血浆HDL水平的效果较小，能够使HDL水平平均提高3~5%。PPAR γ 激活剂的胰岛素敏化效果在逆转巨噬泡沫细胞致动脉粥样硬化前改变方面具有重要作用，或者在内皮细胞中逆转受损eNOS表达中具有重要作用。最近的试验发现，在体内PPAR γ 激活剂能够预防动脉粥样硬化，但是不上调ABCA1。相反，PPAR γ 激活剂能够诱导巨噬细胞ABCG1和胆固醇流出到HDL，表明这是此类药物的关键保护机制（图26）^[31]。

PPAR α 和PPAR γ 缓解动脉粥样硬化的另一个重要的作用机制是其抗炎作用。PPAR α 和PPAR γ 在免疫系统调控相关以及动脉粥样硬化病理相关细胞，例如巨噬细胞、单核细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞中表达。一些研究发现激活PPAR α 和PPAR γ 能够抑制NF- κ B信号，并抑制多种前炎症细胞因子的分泌。两种受体的其它抗炎作用机制还包括通过降低趋化因子受体和黏附分子的表达来抑制单核细胞对血管的黏附，并抑制单核细胞-巨噬细胞迁移进入受损区域。在体内这种抗炎效果还需要进一步的验证。

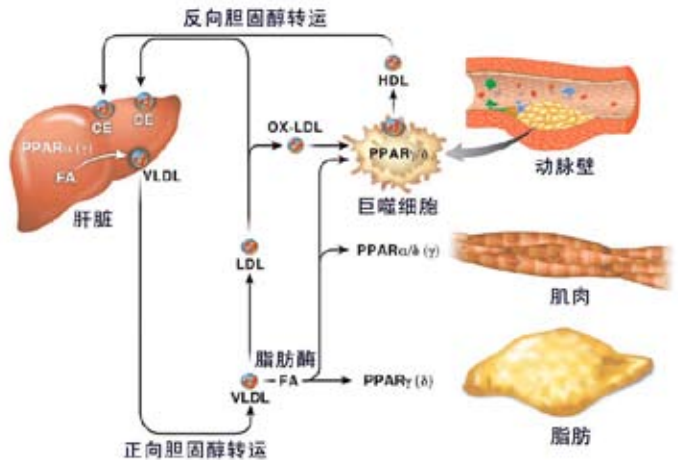


图26 循环脂蛋白为PPAR运输能量底物和内源性激活物。^[31]

因为PPAR α 和PPAR γ 在脂代谢、胰岛素敏化和血管炎症中具有多重作用，因此PPAR α 和/或PPAR γ 的激动剂是一种有潜力的治疗代谢疾病及其相关心血管疾病的药物。PPAR家族的第三个成员PPAR δ （以前被称为PPAR β ）分布广泛，是PPAR家族在肌肉分布最多的受体。PPAR δ 的功能尚未完全明确，有报道称它能介导巨噬细胞的VLDL信号，调节全身的脂质代谢。过量表达激活形式的PPAR δ 的转基因小鼠对肥胖、组织中脂肪积累和高脂血症具有抗性。PPAR δ 缺乏的小鼠容易出现肥胖。在猕猴中进行的GW501516（PPAR δ 选择性激动剂）试验中发现，HDL水平上升80%、LDL胆固醇浓度降低29%，同时TG水平和胰岛素水平均降低。PPAR δ 激动剂正在进行临床试验，以评价它是否对人体血脂水平有十分有理想的疗效。最近公布的一个试验发现，在体外激活PPAR δ 能够导致脂肪在人体巨噬细胞中积累，这必然对动脉粥样硬化治疗带来不利影响。总之，PPAR δ 激动剂在人体中的效果与安全性目前还不明确，有待进一步研究。

四、结语

1. 临床治疗药物现状及前景

据全球医药销售数据显示，2009年心血管治疗药物销售金额达352.81亿美元，较2008年同期增长4.9个百分点，而头号重磅药物阿托伐他汀（Lipitor，立普妥）则以132.88亿美元的销售业绩占据其37.64%，雄踞世界畅销药品首位，成为全球医药市场上叱咤风云的宠儿。目前国际市场上的血脂异常药物的主要竞争者为阿托伐他汀（Lipitor）、非诺贝酸（Trilipix）和烟酸辛伐他汀缓释片（Simcor）。尽管他汀类药物已辉煌多年，但仍保持着旺盛的生命力和绝对的战斗力和，并且不断有新的适应症出现，前景一片光明。国内他汀类药品市场格局稳步上升，他汀类药物在中国降脂药物市场中也占据了90%以上的市场（图27）。^[32]

2009年，市场份额前十位品牌占领降血脂药物整体市场的82.38%，同比去年下降1个百分点，其中中外合资品牌占据六位，市场份额占64.33%，较2008年减少了2.95%。国产品牌有北京嘉林的阿乐、山东鲁南的益平、北大维信的血脂康和南新的

辛可四个品牌，占降血脂整体市场的18.05%，比2008年增加了1.6%。（注：血脂康和脂必妥主要成分为天然红曲，其红曲中富含羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂洛伐他汀及多种不饱和脂肪酸和人体必需氨基酸。）

根据Datamonitor数据统计，血脂异常药物市场在7个主要医药市场中将从2012年开始逐年下降，预计会从27.1百万美金下降至16.9百万美金，CAGR约为-5.1%（图28）。另外，随着阿托伐他汀、瑞舒伐他汀钙的专利到期，他汀类药物的销量会受到重击，但是他汀类药物随着临床阳性数据的良好结果和适应症的不断扩大，仍然在血脂异常药物市场占据统治地位（图29）。对胆固醇吸收抑制剂依泽替米贝效果的疑问会导致其它类药物市场的下降。非诺贝特的专利到期也会影响纤维酸衍生物类药物的销量。复方和新的在研药物也许会使血脂异常市场有轻微的增长。众多研究者都在期待有新的药物和他汀类合用，使血脂进一步达到期待的理想水平^[33]。

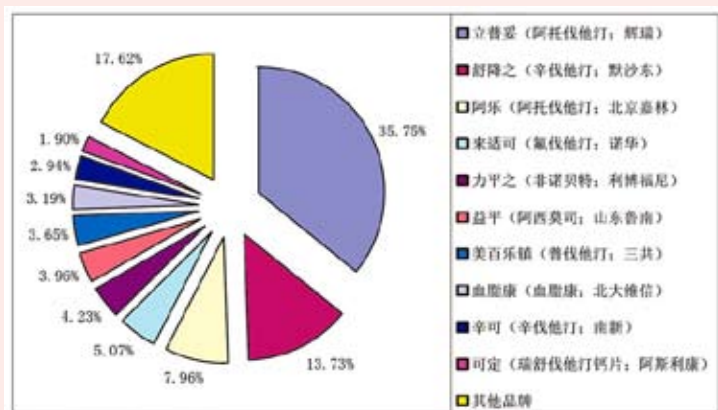


图27 2009年降血脂临床用药市场份额前10位品牌。^[32]

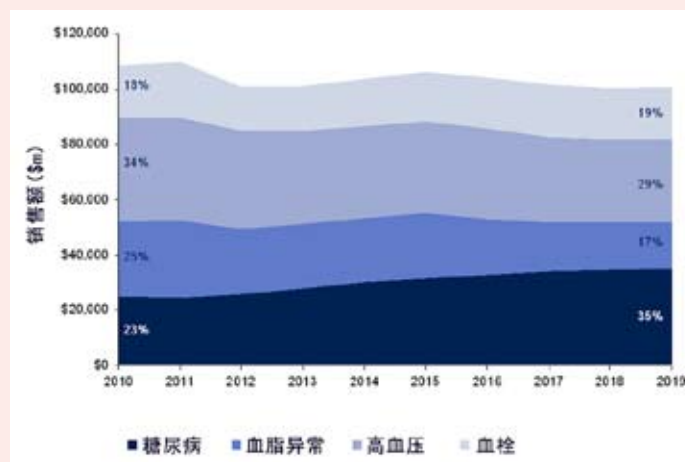


图28 2010~2019年糖尿病药物超过高血压药物占据市场统治地位。^[33]

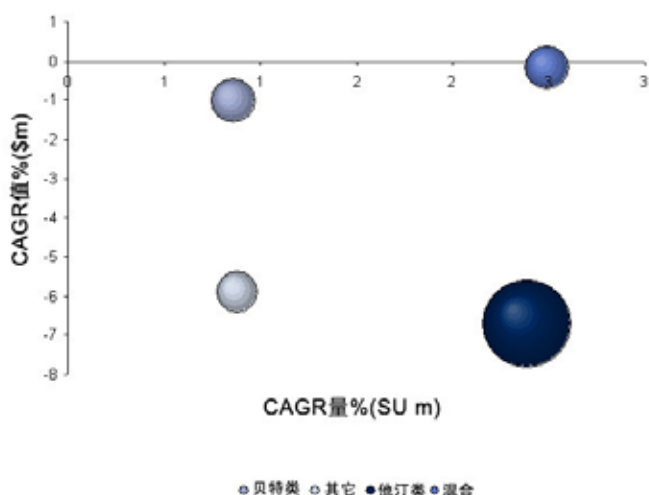


图29 非专利药导致销量下滑。^[33]

2. 在研药物现状及前景

高脂血症及其相关的心脑血管性疾病的增多刺激了降血脂药的研究和开发。就目前来看，降血脂药以化学药为主，单药治疗很难达到治疗指标，部分药物不良反应大。因而研究剂量小、疗效好、不良反应少的药物及剂型成为今后发展的重点。此外，他汀类药物仍会以其独特的疗效占有降脂药的主导地位，其它类药物与他汀类联合应用能降低剂量、提高疗效、减少不良反应，也将成为今后研究的重点，瑞舒伐他汀/非诺贝特酸的复方制剂已经开始抢占市场。目前预计至2019年，复方及新靶点药物仅能带来较小的市场收益^[33]。

目前在研降低LDL-C药物中，处于领先地位的是生物类药物，如单抗类药物-PCSK9单抗和反义寡核苷酸类药物^[34]。REGN727和他汀类药物联用可以将LDL-C水平降低61%，且目前临床II期展现的副作用不明显。AMG145和他汀类药物联用可以将LDL-C水平降低75%。但是由于他汀类药物可以促进PCSK9的生成，因此，合用会相对削弱PCSK9单抗的作用。目前，安进、赛诺菲、辉瑞、默克及诺华等国际大型制药公司均在进行PCSK9单抗类药物的研发。除此以外，中小型制药公司采用基因沉默技术，进行反义寡核苷酸类药物的研发，可以将LDL-C水平降低50%。

专家预测，单抗类药物将会成为第一个进入

血脂异常市场的生物药，为生产商带来千万以上的收入。但是，由于他汀类药物的非专利药物的上市，此类生物药的高价格也许会使患者止步不前，因此，和他汀类药物合用也成为趋势。此外，市场上还有很多新作用机制的小分子化合物，并且大部分都同时在进行和上市产品的复方研发。

在提高HDL-C的药物研发方面^[35]，已经有一些有潜力的增加血浆HDL胆固醇并抑制动脉粥样硬化的候选药物，如CETP抑制剂、载脂蛋白A-I治疗药物及PPAR类药物。目前，处于研究领先地位的是CETP抑制剂。在国内外血脂异常治疗指南中，HDL-C仅能证明HDL-C的增高与心血管疾病呈负相关，但是从来没有明确被列为治疗血脂异常的靶标。因此在以后的几年里，当CETP抑制剂、PPAR α 和PPAR γ 联合激活剂的临床试验和载脂蛋白A-I补充注册试验结果公布时将出现一个分水岭。如果这些试验结果呈阴性，将给基于HDL的药物开发带来巨大打击。但是，如果这些试验呈阳性，将产生一个新的治疗策略和一些新的联合疗法，即他汀类药物与促使HDL增加药物联用。

参考文献

- [1] 赵水平, 胡大一. (2007)中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 35 (5): 390-409.
- [2] Scott M. Grundy, Diane Becker. (2002) National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. NIH Publication, No. 02-5215.
- [3] Datamonitor. Epidemiology: Dyslipidemia. The Home of Business Intelligence, HC00137-001. 2012.
- [4] 赵文华, 张坚, 由悦, 满青青, 李红, 王春荣, 翟屹, 李莹, 金水高, 杨晓光. (2005) 中国18岁及以上人群血脂异常流行特点研究. 中华预防医学杂志, 39(5): 306-310.
- [5] 周海滨, 莫俊奎, 王俊, 雷林, 林世平, 彭绩, 刘小立, 林汉城, 张丹. (2011)深圳市居民血脂异常流行病学调查. 中国公共卫生, 27(11):1364-1366.
- [6] Li Cai, Lei Zhang, Aiping Liu, Shuping Li and Peiyu Wang. (2012) Prevalence, Awareness, Treatment, and control of Dyslipidemia among Adults in Beijing, China. Journal of

Atherosclerosis and Thrombosis, 19(2):159-168.

[7] Datamonitor. Treatment algorithms: Dyslipidemia in China Statins dominate but traditional Chinese medicines play a role. *The Home of Business Intelligence*, HC00194-010. 2012

[8] Bart Staels, Yehuda Handelsman, Vivian Fonseca. (2010) Bile Acid Sequestrants for Lipid and Glucose Control. *Curr Diab Rep*, 10:70-77.

[9] Ariel Brautbar and Christie M. Ballantyne. (2011) Pharmacological strategies for lowering LDL cholesterol: statins and beyond. *Nature Reviews Cardiology*, 8:253-265.

[10] Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. (1998) Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*, 98:2088-93.

[11] Staels B, Fruchart JC. (2005) Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes*, 54:2460-70.

[12] Camelia Stancu, Anca Sima. (2001) Statins: mechanism of action and effects. *J. Cell. Mol. Med*, 5(4):378-387.

[13] R. Kleemann, T. Kooistra. (2005) HMG-CoA Reductase Inhibitors: effects on chronic subacute inflammation and onset of atherosclerosis induced by dietary cholesterol. *Current Drug Targets*, 5:441-453.

[14] Terri M Wensel, Bruce A Waldrop, Brian Wensel. (2010) Pitavastatin: A New HMG-CoA Reductase Inhibitor. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44:507-514.

[15] Daniel J. Rader. New Strategies to Achieve Lipid Targets [Z]*Lipids Online*: http://www.lipidsonline.org/meetings/targets/rader/presentation_text.cfm

[16] Julia C. Creider, Robert A. Hegele and Tisha R. Joy. (2012) Niacin: another look at an underutilized lipid-lowering medication. *Nature Reviews Endocrinology*, 1-12.

[17] Haruaki Ninomiya. (2010) Niemann-Pick C1-Like 1: A Key Player in Intestinal Cholesterol Absorption. *Yonago Acta medica*, 53:29-36.

[18] Lin Jia, Jenna L. Betters, Liqing Yu. (2011) Niemann-Pick C1-Like 1(NPC1L1) Protein in Intestinal and Hepatic Cholesterol Transport. *Annu. Rev. Physiol*, 73:239-259.

[19] Zeljko Reiner et al. (2011) The management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 32:1769-181.

[20] Om Ganda. Treating Hyperglycemia and Dyslipidemia in People With Diabetes: Achieving Optimal Treatment Targets[Z]. *Medscape Education*. <http://www.medscape.org/viewarticle/561751>

<http://www.medscape.org/viewarticle/561751>

[21] 黎娜. (2012) 2011年ESC/EAS血脂异常管理指南精粹. 心血管病学进展, 33(1):17-20.

[22] Waddah A. Alrefai, Ravinder K. Gill. (2007) Bile Acid Transporters: Structure, Function, Regulation and Pathophysiological Implications. *Pharmaceutical Research*, 24(10):1803-1818.

[23] 封卫毅, 家玉. (2002) 回肠Na⁺/胆汁酸转运体及其抑制剂的研究进展. 生理科学进展, 33(3):215-219.

[24] 陆颖菲, 高向东, 顾觉奋. (2011) 微生物来源的ACAT抑制剂的研究进展. 中国新药杂志, 20(15):1418-1422.

[25] Joy TR. (2012) Novel therapeutic agents for lowering low density lipoprotein cholesterol. *Pharmacol Ther.*, 135(1):31-43.

[26] Zgoda-Pols JR, Chowdhury S, et al. (2011) Metabolomics analysis reveals elevation of 3-indoxyl sulfate in plasma and brain during chemically-induced acute kidney injury in mice: investigation of nicotinic acid receptor agonists. *Toxicol Appl Pharmacol*, 255(1):48-56.

[27] Joy TR. (2012) Novel HDL-based therapeutic agents. *Pharmacol Ther*, 135(1):18-30.

[28] Rader DJ. (2006) Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.*, 116(12):3090-3100.

[29] Peter H. Lowering Cholesterol Isn't Enough-The Impact of Residual Risk[Z] *The heart.org*. <http://www.theheart.org/documents/sitestructure/en/content/programs/1076845/1076845.html>

[30] Tall AR. (2010) Functions of cholesterol ester transfer protein and relationship to coronary artery disease risk. *J Clin Lipidol*, 4(5):389-393

[31] Lee CH, Olson P, Evans RM. (2003) Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology*, 144(6):2201-7.

[32] 广州标点医药信息有限公司. 降血脂药市场研究报告[R]. 2010

[33] Datamonitor. Commercial Insight: Cardiovascular and Metabolic Market Overview 2011 (Z). *The Home of Business Intelligence*, HC00034-001. 2011.

[34] Holmes D. (2012) Hopes soar as cholesterol plummets with new drug class. *Nature Medicine*, 18(5): 633.

[35] Global Data. Dyslipidemia-Pipeline Assessment and Market Forecasts to 2016. GDHC103PRT /Published JUN 2010.

[36] Ballantyne C et al. (2003) Risk for Myopathy With Statin Therapy in High-Risk Patients. *Arch Intern Med*, 163:553-564.

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

联系人：蔡小姐

热点

Hot Topics

补体系统新发现

图片展示的就是一位老年黄斑变性患者的眼底图像，其中视网膜上乳白色的斑点（块）会导致患者的视野出现缺失。最近的研究发现这些斑点（块）中就含有补体蛋白。

■ 补体（complement）这种免疫蛋白具有多重作用，而且会给我们的身体带来我们未曾想到过的麻烦。

如果你几年前到免疫学家William Robinson在美国加利福尼亚州斯坦福大学医学院（Stanford University School of Medicine in Palo Alto, California）的实验室里参观，就很有可能会看到他的博士后Qian Wang正在给小鼠做膝部半月板撕裂修补手术。很多人对这个手术可能非常熟悉，没错，这就是很多知名运动员都会接受的一种手术。但是这些小鼠可不是运动员，它们可没有为了拿奥运会金牌而拼命奔跑以至于弄伤了自己的膝关节。Robinson等人当时正在对骨性关节炎（osteoarthritis, OA，这是一种在我们年老以后会导致关节疼痛甚至关节退行性变，破坏关节功能的疾病）的成因进行研究，想看看

一种非传统的致病理论是否能够成立。

关于骨性关节炎的成因，最主流的观点认为是因为我们身体的关节在几十年的“使用过程”中的逐渐磨损，但是这种磨损理论并没有涉及其它致病因素。类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）这种自身免疫疾病也会伤害我们人体的关节，可是它是因为我们人体的免疫系统出了问题，最后通过炎症反应（inflammation）而致病的，与骨性关节炎的致病机制完全不同，不过在骨性关节炎患者的病变关节处也经常可以发现比较轻度的炎症反应。所以科研人员现在还不能确定炎症反应究竟是骨性关节炎的致病原因还是骨性关节炎发病之后继发的一种身体反应。

Robinson的课题组关注的就是这个问题。他们选择了多只缺失了各种促炎症基因（inflammation-promoting gene）的人工小鼠动物模型进行了试验研究。Robinson课题组首先对这些小鼠进行了膝关节软骨摘除手术，构建出了小鼠骨性关节炎动物模型（接受过半月板手术的运动员就容易患上关节炎）。最终在给缺失了补体系统（complement system）的小鼠进行手术时有了重大的发现，可是科研人员最开始根本就没有想到补体系统会与骨性关节炎有什么关联。实验发现缺失了两种补体蛋白中的任何一种的试验小鼠发生膝关节损伤的比例都会比对照组降低50%，而缺失了补体抑制蛋白的小鼠则会出现更为严重的关节破坏情况。Robinson课题组在去年12月将这一研究成果发表在了《自然 医学》（*Nature Medicine*）杂志上。确定补体系统与骨性关节炎的关系可谓是骨性关节炎研究历史上的一项重大发现，Robinson本人就如此评价：每一个人都简单地认为骨性关节炎只不过就是关节的自然磨损，可是我们的研究却发现补体系统在骨性关节炎患者的关节软骨破坏和关节机能破坏方面也起到了非常重要的作用。

从事关节炎研究的学者可不是唯一听说过补体致病作用的科研人员。补体系统一直不断地让我们刮目相看。可是最开始大部分科研人员都认为补体就像它的名字一样，只不过是人体免疫系统的一个辅助因子。但是经过大量的后续研究之后，我们发现补体系统其实是人体抵御各种病原体伤害的最重要力量之一，补体系统能够在其它免疫防御机制启动之前消灭入侵者。

更加出乎我们预料的是，越来越多的证据显示补体蛋白除了具有免疫功能之外，还具有其它一些非免疫系统功能。比如补体系统就参与了我们人体的生长和维护机能。最近的研究又发现补体系统能够促使大脑和骨骼的发育，促进受损器官修复等。美国宾夕法尼亚大学Perelman医学院（University of Pennsylvania's Perelman School of Medicine）的免疫学家John Lambris就认为，把补体系统称作‘补体’系统就是一个错误。

虽然补体系统对我们人体有上述诸多好处，可是它们同样也会给我们的身体带来一些伤害。据Lambris介绍，补体系统是我们人体正常的生理及病理机能中的一个重要组成部分。科学家们已经发现三十多种疾病都与补体系统有着各种各样的关系。其中就包括与免疫系

统有关的疾病，比如败血病（sepsis）、类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）以及器官移植排斥反应等。同时，补体系统同样也与许多非免疫致病因素的疾病有关，比如骨性关节炎、老年黄斑变性（age-related macular degeneration, AMD，这是在发达国家里导致老年人致盲的首要疾病）等。不过，Robinson认为最近取得的这些研究成果给这些退行性疾病又增添了一种非常重要的致病因素——免疫致病因素，这给相关疾病的治疗也开启了一片新天地。

迄今已有两款药物被批准用于治疗补体系统相关疾病。还有好几款针对补体系统组成蛋白的药物正处在紧张的临床试验工作当中。美国圣路易斯华盛顿大学医学院（Washington University School of Medicine in St. Louis）的免疫学家John Atkinson对补体系统的研究历时40多年，他认为这些针对补体系统的药物非常令人期待，而且这方面的工作也才刚刚开始，今后一定会大有作为的。

■ 时刻准备着

补体系统属于天然免疫系统（innate immune system）的一个组成部分，这种系统和拥有B细胞和T细胞的适应性免疫系统（adaptive immune system）不一样，并不是为了对付某些特定的病原体而存在的。补体系统属于第一批被科学家们发现的免疫防御机制，早在19世纪末就有科研人员发现在血清中存在一种能够杀灭细菌的非抗体类物质，这就是补体。补体系统还是在进化历程上出现得最早的一种免疫防御机制，因为只有脊椎动物才拥有B细胞和T细胞，可是却连海绵等低等动物都拥有补体系统。

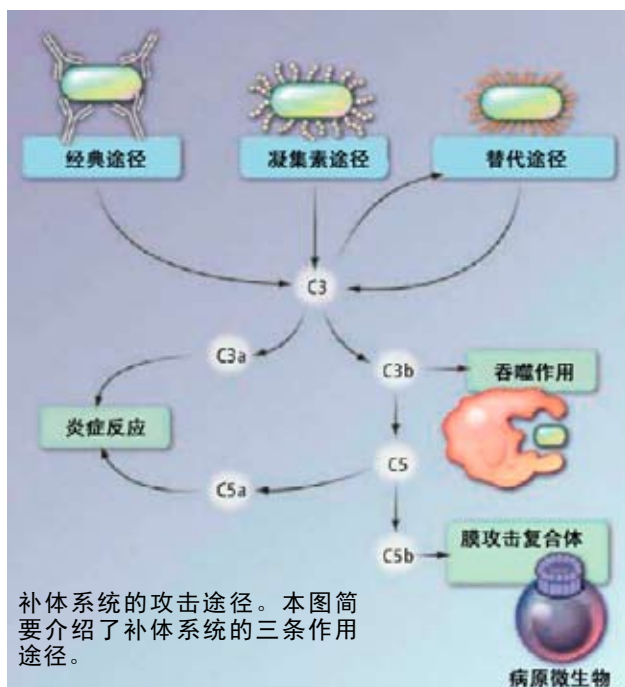
补体系统最常见的作用就是帮助机体抵抗细菌的侵袭。与需要花费好几天乃至数周时间才能抵达峰值发挥最佳免疫保护作用的适应性免疫系统不同，补体系统时刻都处于备战状态，能够以最快速度抵达病原体入侵地点投入战斗。Atkinson指出，补体系统的反应速度真是让人吃惊，它们可以在30秒内消灭细菌。

有一个证据可以从侧面说明补体系统的重要性，那就是在我们的血液当中，补体蛋白占整个血液蛋白的比例高达4%。在拥有超过30多种补体蛋白成员的补体大家族中有很多蛋白起到的都是“危险探测器”的作用，还有一些激活因子，可以活化其它蛋白，当然还有一些补

体蛋白属于抑制剂，可以防止免疫攻击过度对自体组织造成免疫损伤。这些分属不同“工种”的补体蛋白构成了下图所示的这三条补体作用途径。这些体内的“巡逻兵”会24小时对血液和细胞的表面进行巡视，一旦发现可疑份子就会就地消灭。当补体系统发现病原体或其它威胁时，可以通过好几种不同的方式加以应对。其中最引人注目的方式就是C5b和其它蛋白组成的膜攻击复合体（membrane attack complex）模式。这种膜攻击复合体可以结合到入侵病原体的表面，穿透病原体胞膜，从而杀死入侵病原体。

补体系统激活之后还会刺激巨噬细胞（macrophages）等其它免疫防御细胞吞噬入侵的病原体，并且还能激活炎症反应（inflammation）。据英国牛津大学（University of Oxford）的免疫学家Robert Sim介绍，补体尤其擅长这项免疫保护工作，以至于我们根本就没意识到这一点，因为补体系统已经在入侵的细菌让我们生病之前就已经将它们给彻底消灭干净了。

补体系统还有另外一项非常重要的工作，那就是帮助清除体内的死亡细胞和分子垃圾。在行使这项职能的时候，补体蛋白并不会亲自清除这些废物，它们只会标记出这些垃圾，然后让巨噬细胞或者其它细胞将其吞噬并且进行废物再利用。



当我们体内的补体系统出现问题而不能清除这些废物时，红斑狼疮（lupus）等自身免疫性疾病就会发生。

补体系统对组织生长和再生的作用

保证机体的安全是补体系统的首要职责，当然清除体内的垃圾也是补体系统的一项重要功能。但是最近的研究却发现补体系统还有助于机体的正常发育和损伤组织的修复及再生，这可让科研人员们大吃一惊。Sim认为其中最让人不可思议的就是，补体系统居然有助于机体发育。

比如好几年前由美国斯坦福大学（Stanford）的神经学家Ben Barres和目前就职于美国哈佛医学院（Harvard Medical School in Boston）的Beth Stevens开展的一项研究就表明，补体系统有助于在小鼠大脑的形成过程中切断不必要的突触联系，这项研究成果已经发表在2007年12月14日《科学》（Science）杂志的第1710页。Stevens及Barres等人在今年的早些时候又在《神经元》（Neuron）杂志上发表文章介绍了补体蛋白C3是如何刺激大脑中的免疫细胞——小胶质细胞（microglia）吞噬大脑中不需要的神经联系的。

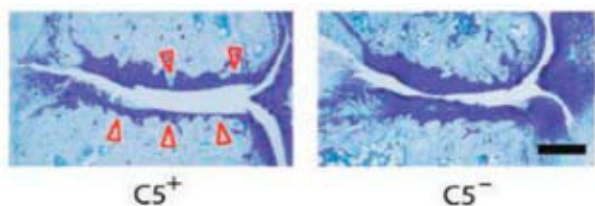
还有一些科研人员在研究补体系统对神经系统之外的其它组织和器官的促发育作用。就在去年，一个由多国科研人员共同组成的科研团队就发现两个补体基因发生突变与3MC综合症（3MC syndrome）的发病有关。因为患有这种罕见疾病的幼儿都伴有面部畸形和学习障碍，所以这一研究成果也表明补体系统有助于骨骼的发育和塑形。

补体系统的另外一项功能就是帮助受损组织和器官再生修复。肝脏与其它大部分的器官都不一样，因为肝脏在受损之后是可以再生修复的，而且肝脏还负责合成体内的大部分补体蛋白，由此看来这两种现象之间似乎存在着某种关联。据Lambris介绍，他们在小鼠实验中发现，如果小鼠缺失了补体系统，那么小鼠肝脏的再生能力也会受损。诸如化学物质等因素造成的肝损伤都会刺激补体蛋白C3a和C5a的表达。可是科学家们还不清楚这些补体物质是如何促进肝脏组织再生的。然而Lambris的课题组在3年前发现这些补体蛋白可以激活一条保护性通路，帮助正在分裂的肝细胞存活。



“每一个人都简单的认为骨性关节炎只不过就是关节的自然磨损，可是我们的研究却发现补体系统在骨性关节炎患者的关节软骨破坏和关节机能破坏方面也起到了非常重要的作用。”

——美国加利福尼亚州斯坦福大学医学院的免疫学家
William Robinson



从上图中可以看出缺失了补体蛋白C5（右图）的小鼠膝关节软骨的破坏程度要远远小于存在C5补体蛋白（左图）的正常对照小鼠。图中红色箭头指示的就是关节软骨的破坏情况。

有得必有失

前面介绍了补体系统的种种功能，但是有得必有失，接下来我们就该数数补体系统的“罪状”了。Atkinson指出，毫无疑问我们离不开补体系统，如果没有它们我们就会患上各种传染性疾病或者自身免疫疾病。可是我们也不希望补体系统回过头来对付我们自己。

可不幸的是，科学家们还是发现了很多补体系统给我们的身体带来麻烦的事例。比如补体系统的攻击就会使移植器官的使用寿命缩短数年之久。补体系统诱发的缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury）给移植器官带来了巨大的伤害。这种缺血-再灌注损伤通常都发生在组织和器官暂时缺血而后恢复供血之后，比如血栓再通时。可是这种情况是临床上开展器官移植操作不可避免的，临床医生们必须先切断被移植器官的血供，从供者体内取下器官然后再移植给患者并恢复器官的血液供应。在这个移植损伤过程中，补体蛋白C5a和C5b就是最主要的“凶手”。其中C5a主要负责激活中性粒细胞（neutrophils）诱

发炎症反应，而C5b和其它蛋白则形成膜攻击复合体攻击移植器官。

不过，据英国伦敦国王学院MRC器官移植中心（MRC Centre for Transplantation at King's College London）的免疫学家Steven Sacks介绍，补体系统的这种免疫攻击作用通常都不太猛烈，还不足以影响移植器官的功能。可是所有的移植手术在几年之后都会失败，这就是补体造成的。Sacks指出，现在的问题是一个已经正常工作了40年的健康器官被移植到另一个人体内之后为什么就不能再继续正常工作30年呢？

于是Sacks等人就一直在寻找一种可以减轻补体损伤作用的方法。取得成功的前提是移植器官不再遭受缺血-再灌注损伤。因此Sacks等人在移植器官之前就先用一种叫做mirococept的人工合成蛋白对移植器官进行了彻底的清洗，将补体系统的3条作用途径全都给彻底封闭。Sacks课题组用这种方法已经在成年人移植手术中取得了非常好的效果，他们现在正在对12名儿童移植患者进行试验，目前取得的前期数据也都很不错。经过mirococept清洗的移植器官都没有出现缺血-再灌注损伤的情况。Sacks表示在今年晚些时候他们会在英国的14家肾脏移植中心里进行更大规模的试验，验证mirococept清洗方案的保护效果。



使用mirococept清洗的方法可以避免移植手术过程对移植器官带来的缺血——再灌注损伤。

■ 攻克眼病难题

mirococept的保护效果如何我们还将拭目以待，不过的确有一些患有罕见疾病的患者已经从最近取得的补体研究成果当中受益了。目前FDA已经批准了两款抗补体药物上市。其中一款就是能够与C5补体蛋白结合，抑制后续级联反应的抗体类药物eculizumab。临床医生们现在可以使用eculizumab治疗不典型溶血性尿毒症综合征（atypical hemolytic uremic syndrome，这是一种由补体系统攻击肾脏引起的疾病）和阵发性夜间血红蛋白尿（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，这是一种由补体系统攻击红细胞引起的疾病）等疾病。另外一款药物就是Cinryze，它可以阻断补体系统中的一种酶，可用于治疗因为补体系统活性失控引发的遗传性血管水肿（hereditary angioedema），这种疾病可以引起四肢水肿、呼吸困难等症状。

科研人员估计还可以开发出更多针对补体系统的治疗方法用于治疗其它疾病。比如老年黄斑变性就是其中最热门的一个研究热点，吸引了大量科研人员和制药公司的注意力。大量的生化研究数据和基因组学研究数据都表明补体系统异常与这种主要侵犯50岁以上老年人群的疾病相关。患有这种疾病的患者视网膜上会呈现蛋白沉淀斑块，导致患者视野出现缺损，最多见为中央视野缺损，这严重影响了患者的阅读或驾车等日常生活能力。

早在20世纪90年代末期，现在就职于美国盐湖城犹他州立大学医学院（University of Utah School of Medicine in Salt Lake City）的Gregory Hageman和美国加州大学圣芭芭拉分校（University of California, Santa Barbara）专门从事视网膜细胞研究的生物学家Don Anderson等人就已经决定致力于研究这些污染老年黄斑变性患者视网膜、导致患者视野缺损的视网膜小疣（drusen）。由于Hageman当时正在美国爱荷华大学（University of Iowa in Iowa City）工作，所以他们有机会得到大量的眼球组织。这些眼球组织主要都是捐赠给大学做角膜移植手术使用之后剩余的眼球组织。

可是最初的研究结果却让他们感到很困惑。据Anderson回忆，他们最开始从视网膜小疣中分离得到的是玻璃体结合蛋白（vitronectin），这可是一种

能够抑制补体膜攻击复合体活性的蛋白，“当时这个结果可真让我们挠头了好一阵子。”Anderson说道。Anderson他们将这个结果保密了2年，幸好后来他们又从视网膜小疣中分离得到了其它的补体蛋白。

科学家们通过寻找与老年黄斑变性疾病相关的突变基因的研究，又进一步发现了补体系统与老年黄斑变性之间的关系。2005年，包括Hageman和Anderson课题组在内的4个研究小组都报道因子H（factor H）这种补体抑制剂的编码基因发生突变与老年黄斑变性患病风险增高有关。科研人员发现，只需要有包括因子H编码基因在内的3个补体相关基因发生突变就可以导致老年黄斑变性，在发达国家里有75%的老年黄斑变性疾病都与此有关。

据澳大利亚墨尔本大学（University of Melbourne in Australia）的眼科专家Robyn Guymer介绍，在这些研究项目开展之前，大家普遍都认为是吸烟或高脂血症等因素损伤了视网膜，所以才会导致老年黄斑变性，从来没人想过这可能会是一种免疫性疾病。“这些研究成果彻底改变了我们对老年黄斑变性的看法。”Guymer这样说道，可是Guymer本人并没有参与这类研究工作。Guymer在今年早些时候曾经发表过一篇综述，他在文中对上述研究成果有这样的介绍——“现在包括eculizumab在内至少已经有8款补体抑制剂类药物正在进行老年黄斑变性的临床前研究或者已经进入了临床试验。”



“其实我们把补体系统称作‘补体’系统就是一个错误。”

——美国宾夕凡尼亚大学
Perelman医学院的免疫学家John
Lambris

■ 相关药物开发问题

科研人员们表示，现在有两款用于治疗补体相关疾病的药物能够获批上市已经让他们感到非常欣慰了。不过这两款药物还都存在不足，昂贵的价格尤其让人难以接受。**eculizumab**一年的治疗费超过40万美元，**Cinryze**也便宜不到哪去。

Lambris认为开发更容易制备的小分子肽段替代物可能会是一条可行的途径。**Lambris**等人已经合成出了一种**C3**蛋白（它是整个补体反应里的重要组成部分，参与所有补体的激活）抑制剂，他们将其称作**compstatin**。据**Lambris**介绍，他们认为这种方法能够有效抑制补体系统的活化。**Lambris**所在的大学已经将**compstatin**交给另外一家生物技术公司进行后续的开发工作。**Lambris**指出，针对**C3**蛋白想办法来抑制整个补体级联反应有一大优势，那就是可以避免补体系统持续不断地激活促炎症反应的中性粒细胞。而且**Lambris**还强调包括其它几个**C3**抑制剂研究结果在内的多个证据都表明，这种**C3**抑制方案是非常安全的。由第二家制药公司负责的II期临床试验工作正在进行之中，他们将检测改进之后的**compstatin**对老年黄斑变性的治疗效果。

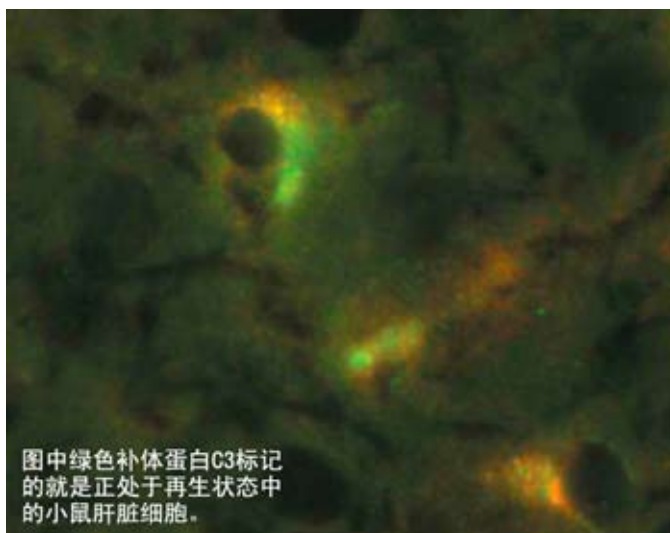
补体系统抗菌活性的前提下抑制补体级联反应。比如一些研究人员就担心抑制了**C3**之后会不会影响关键防御因子**C3b**的产量（**C3b**能够激活巨噬细胞和其它的吞噬细胞吞食入侵的病原体）。美国密歇根大学医学院（**University of Michigan Medical School in Ann Arbor**）的免疫病理学家**Peter Ward**就担忧地指出，如果我们过早抑制了补体系统，那么就有可能损伤天然免疫系统的防卫功能。

为了尽可能减少副作用，有一些科研人员转而从补体级联反应中比较下游的蛋白寻找办法。

特异性针对**C5**蛋白的**Eculizumab**就是一个例子。但是**Ward**担心，即便是针对**C5**蛋白这些下游因子还是一样存在损伤补体免疫保护功能的可能性。所以**Ward**认为，患者在接受**Eculizumab**等药物治疗之前应该先接种脑脊膜炎疫苗，做到防患于未然。**C5**蛋白活化之后可以裂解成激活炎症反应的**C5a**蛋白和参与组成膜攻击复合体的**C5b**蛋白。所以**Ward**认为更好的方案应该是抑制**C5a**蛋白，他们的课题组现在就正在使用动物模型研究**C5a**蛋白失活的抗体药物是否能够用于治疗败血症。

美国科罗拉多大学（**University of Colorado, Denver**）的免疫学家**Michael Holers**等人采用的则是另外一种策略。他们设计出了一种人工组合分子**TT30**，其中包含补体受体的某一部分以及补体抑制剂**H**因子的某一部分。他们希望**TT30**能够结合到补体已经被激活的组织上，然后借助**TT30**中的补体受体部分与正在遭受补体攻击的细胞结合，然后让**TT30**中的**H**因子部分抑制正在发生的补体攻击反应。这样就既可以起到抑制致病补体攻击的效果，又不会影响到整体的补体保护功能。据**Holers**介绍，这款药物现在已经通过了I期临床试验。

Lambris表示，科学家们还可以从我们人类最可怕的敌人那里“偷师”，向它们学习如何抑制补体功能。正因为让我们人类发病的病原体已经和补体系统斗争了上亿年，所以它们也都有各自的诀窍可以与补体系统周旋。比如葡萄球菌（**Staphylococcus**）就至少可以产生8种补体抑制剂，它们都是我们学习的好榜样。而且对敌人了解得更透彻也能够帮助我们的补体兄弟更好地保卫我们的身体健康。



图中绿色补体蛋白C3标记的就是正处于再生状态中的小鼠肝脏细胞。

整个补体系统拥有30多种不同的补体蛋白，所以从理论上来说应该有很多的药物作用靶标可供我们选择。但是**compstatin**已经揭示出了相关药物开发工作中的一大难题，那就是如何在保证不影响

相关阅读——攻克败血症难题

与骨性关节炎和老年黄斑变性不同，败血症（sepsis）是一种我们非常希望补体系统能够在其中发挥作用的疾病。败血症就是由于细菌感染引起免疫系统过度激活，导致全身产生严重炎症反应的一种疾病，而补体系统就在其中起到了最重要的作用。美国密歇根大学医学院（University of Michigan Medical School in Ann Arbor）的免疫病理学家Peter Ward就发现，C5a补体蛋白在败血症的发病过程中起到了非常主要的致病作用。

Ward等人早在十几年前就已经发现，给小鼠使用能够抑制C5a蛋白活性的抗体类药物就能够避免它们患上败血症。经过后续的封闭C5a蛋白受体研究和对缺失了C5a蛋白试验动物的实验研究更进一步确定就是C5a蛋白在捣鬼。2008年，Ward小组报道了C5a蛋白能够诱发细胞因子风暴（cytokine storm），致使体内的大部分器官不能正常工作。

此后就陆续有制药企业开始开发C5a蛋白抑制剂类药物，他们希望这些药物可以治疗动脉粥样硬化（atherosclerosis）和败血症等疾病。大家全都希望能够取得成功。可是40多次对败血症患者的临床试验全都以失败告终。而FDA唯一通过的一款通过激活蛋白C治疗败血症的药物最终也因为没有明确的疗效而退市。临床医生们现在还是只能使用广谱抗生素和人工辅助呼吸等老一套方法来治疗败血症，可是这些疗法的效果都不太好。美国每年大约有75万名败血症患者，其中大约有30%的患者会丧命。所以Ward表示，他们现在感到非常沮丧和无助。

-- MITCH LESLIE

原文检索：

MITCH LESLIE. (2012) New View of Complement. *Science*, 337: 1034-1037.



百态 · 频道

www.LifeOmic.com

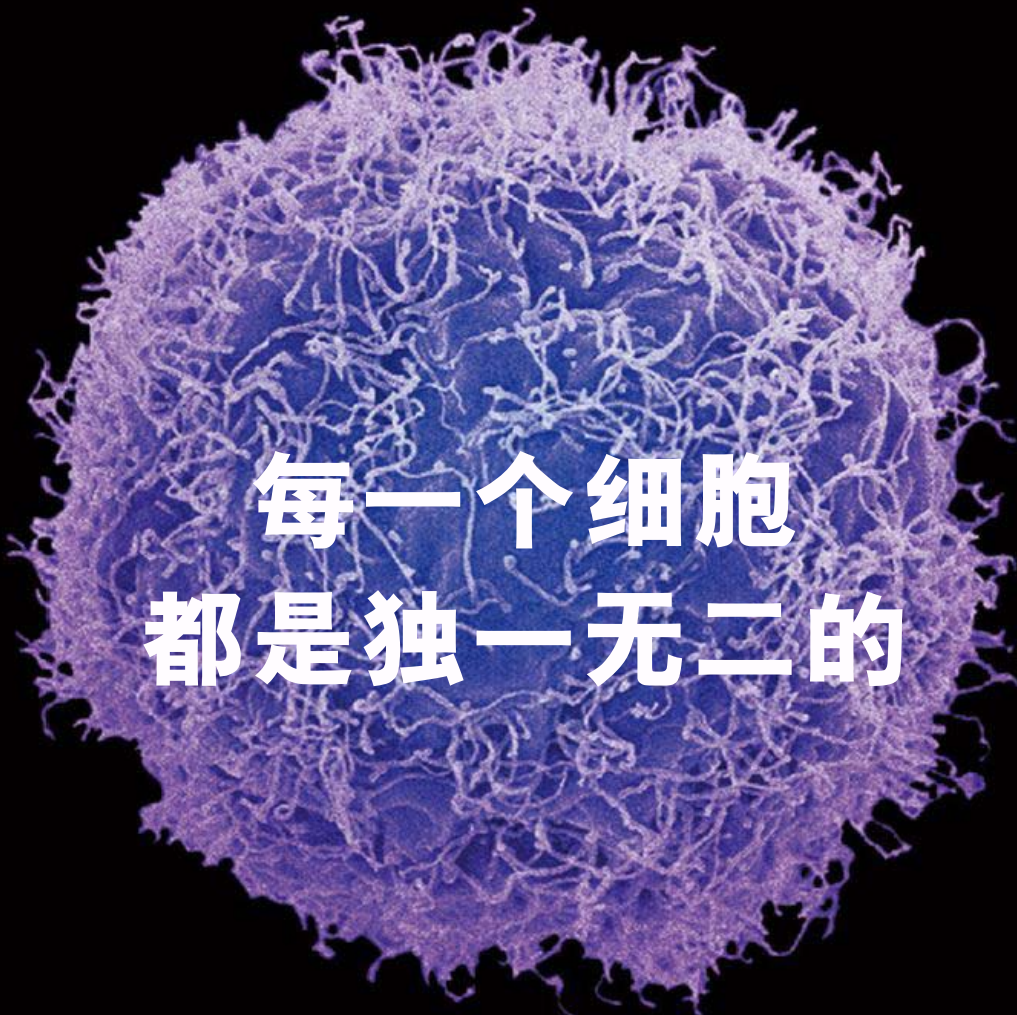
miRNA/基因筛查阵列 及定制服务



帮您找准靶点， 正中红心

阵列采用基于SYBR Green的qPCR检测方法，与杂交探针阵列相比，具有假阳性低、灵敏度高、操作简便等特点。主要应用于基因表达量差异筛查、miRNA筛查及iPS、癌症和信号通路等中的相关生物靶点的筛查和研究。

名称	描述
人源全基因组 miRNA筛查阵列	将已验证的1126条特异引物固定在96孔反应板上制备的特异表达量miRNA筛查阵列
基因筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
miRNA筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
iPS筛查阵列	包含有保守区域DLK1-Dio3内65个iPS相关miRNA，可用于检测干细胞的分化程度或诱导性iPS细胞的全能性水平，同时也可筛选特异miRNA用于细胞多能性功能研究。
阵列定制服务	可根据客户需要定制个性化的筛查阵列。



每一个细胞 都是独一无二的

■ 单细胞测序技术正在颠覆科研人员一直沿袭下来的整体式研究策略。

Nicholas Navin需要的其实只是一个细胞而已，可问题是怎么样才能得到单个的细胞呢？2010年，当时还在美国纽约冷泉港实验室（Cold Spring Harbor Laboratory in New York）从事博士后研究工作的Navin正在研究乳腺癌的遗传致病机制。之前的大部分肿瘤基因组学（cancer-genome）研究工作已经对大量的肿瘤组织进行了分析，也对这些组织样品进行了大量的DNA测序工作，让我们对癌症基因组有了一个大致的了解。但是Navin想知道的是每一个肿瘤细胞的基因组序列，因为他想知道在肿瘤的发病过程中这些细胞的基因组都发生了哪些突变，各自之间又出现了哪些差异。

可是刚开始这个课题时，Navin就遇到了一个很大的挑战。因为“这些肿瘤细胞全都粘在一块”，Navin介绍说。他尝试过最先进的显微解剖技术（microdissection technique），这种高精尖技术可以借助机器人的力量将细胞一个个分开，吸进只有头

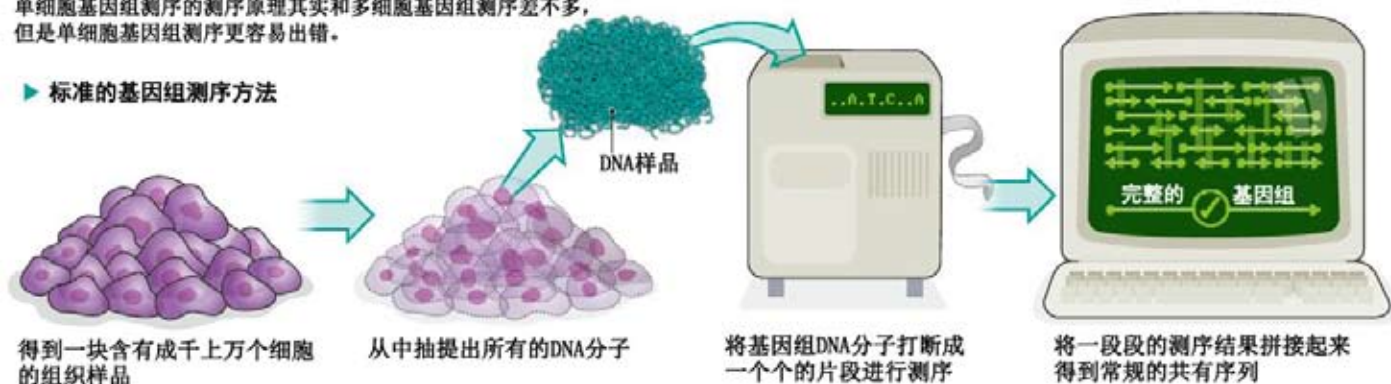
发丝那么细的玻璃吸管中。但是Navin还是不敢肯定机器人是不是只吸取了一个细胞，没有多吸一个。最后，他决定先采用化学方法溶解细胞膜释放出致密核成份（dense nucleus），然后使用自动细胞分类机（automated cell sorter）将真正的细胞核分离出来，最后提取DNA进行后续的测序研究工作。Navin对大约100个细胞进行了重复试验，然后通过对测序结果的分析，他发现了肿瘤的发生过程中的这种情况是如何出现的，即从最开始只有少部分细胞发生了突变，但最后随着病情的进展却出现了各种各样不同的肿瘤细胞。

在十年前我们简直就不敢想象可以对100个人体肿瘤细胞进行测序研究，即便到了今天这也不是容易做到的。在这十年里测序技术有了质的飞跃，测序费用大幅度降低，所以基因组测序研究也逐渐成为了科研人员常用的一种研究手段。但是大部分人类基因组或者肿瘤基因组序列实际上还是对一个混

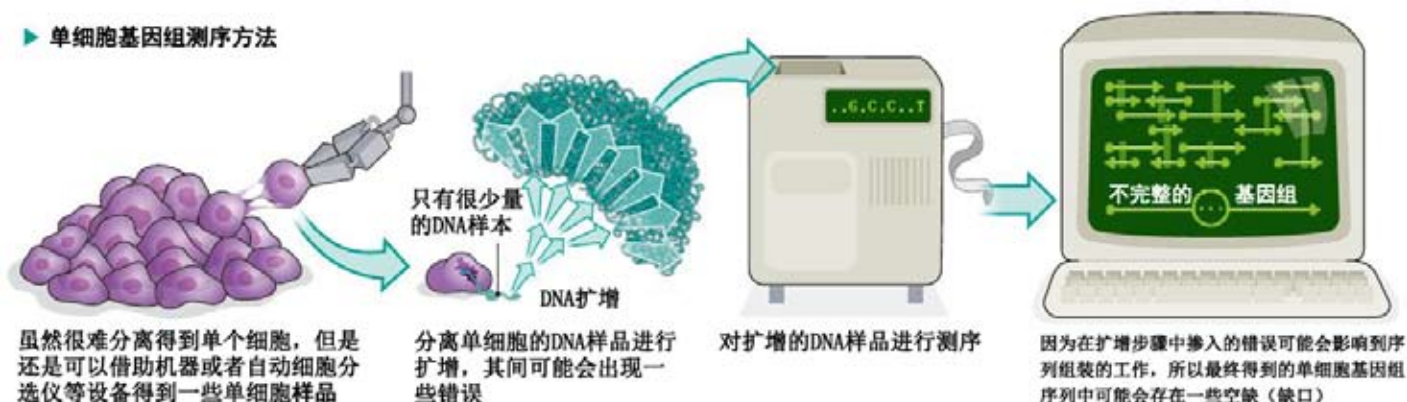
从多细胞基因组测序到单细胞基因组测序

单细胞基因组测序的测序原理其实和多细胞基因组测序差不多，但是单细胞基因组测序更容易出错。

► 标准的基因组测序方法



► 单细胞基因组测序方法



杂了很多细胞的群体样本进行测序而得到的结果，这样就掩盖了细胞之间的差异，可是这些信息恰恰是最有可能影响基因表达、细胞行为或者对药物敏感性的重要信息。

Navin现在就职于美国休斯敦市德克萨斯大学安德森癌症中心（University of Texas MD Anderson Cancer Center in Houston），据他介绍，现在人们越来越关注细胞之间的差异了。就在上个月，美国国立健康研究院（NIH）刚刚宣布他们将开始资助单细胞研究工作，比如单细胞测序，预计在未来5年内会在这个方向投入9000万美元。

虽然机会很多，可是挑战是与机遇并存的。到目前为止也没有一个太好的办法可以对单细胞DNA进行扩增，以便得到足够的测序样本。测序完成之后还要利用生物信息学的方法将序列拼接起来，还要处理最让人头疼的错误信息。当然，如何分离单细胞这个当年让Navin头痛不已的问题现在还是一个大问题。基于以上这些原因，有好几个课题小组已经开始着手对精子细胞（sperm）等比较容易分离的细胞，或者肿瘤细胞等细胞之间在基因组序列上存在很大差异的细胞开展研究工作。

不过随着科学技术的进步，科学家们也希望能够获得更多更精确的信息，发现细胞之间更细微的差别，比如在很多神经元细胞中都经常出现的微小重排（rearrangement）现象，这些信息会有助于神经科学家们了解在我们神经系统里信息流的组织机制。这些研究工作最让大家吃惊的还不是发现了细胞之间有什么不同，而是可以帮助我们了解包含了大量不同细胞的组织和器官是如何协调工作，行使正常生理功能的。不过如果要解决这些问题，最好还是从最小的单位入手。Navin认为细胞就是最合适不过的最小单位。

■ 肿瘤的异质性

在最开始开展乳腺癌研究工作时，Navin只能对大约10%的细胞DNA进行测序，这种水平还不足以发现每个细胞特有的点突变，但是已经可以发现比较常见的大段DNA片段复制或者缺失突变，即所谓的基因拷贝数突变（copy number variant）了。

Navin研究发现，肿瘤组织里主要包含三种细胞，它们有的是在肿瘤发病的初期就已经大量存在了，有的

则是在肿瘤发展的过程当中在不同的时间出现的。**Navin**指出，根据这些信息他们发现肿瘤的进化模式和普通的进化模式不太一样，在肿瘤的进化历程中看不到太多渐变的中间状态（**intermediate**），只能在某个很短的时间内一下子看到好几百个染色体重排事件（**chromosomal rearrangement**）突然发生。

来到德克萨斯大学之后，**Navin**有了自己的实验室，于是他开始专注于单细胞全基因组研究。他对以往的试验方法进行了改进，现在已经可以得到单细胞90%的基因组序列，这样他就可以获得更多的单个癌细胞的突变信息。

Navin的课题组也对另外一种乳腺癌展开了研究。他们对整个肿瘤组织样本进行了测序，结果发现了6种与肿瘤相关的突变基因。**Navin**指出，这个肿瘤的基因组看起来就是一个再简单不过的基因组。但是当他们后来开始对4个单个肿瘤细胞进行测序之后却意外的又发现了好几百个突变，不过这里面有很多都是属于某一个肿瘤细胞独有的突变。除了对乳腺癌肿瘤组织开展研究之外，**Navin**的课题组也对一种在实验室里常用的乳腺癌细胞系开展了研究。这种肿瘤细胞的基因组应该是完全一样的，但是**Navin**等人还是在这个乳腺癌细胞系里不同细胞的基因组当中发现了大约1%的突变，这些突变共计1.2~2万个碱基对，这些突变也是分属于不同细胞的，如果对整个细胞群体进行测序是无法发现这些突变的，这个研究的成果现在还没有发表。**Navin**等人在这两项研究当中发现的突变有很多都位于癌基因当中，还有一些其它位置的突变也很有可能破坏某些蛋白质的功能。

Navin的曾在**Michael Wigler**实验室工作期间的同事，现在在美国冷泉港实验室从事肿瘤遗传学研究的**Timour Baslan**认为，**Nicholas**的这个工作实在是太漂亮了。他给我们提供了很多有价值的信息，不过做这个试验可真是贵啊。平均每个细胞至少都要花费1000美元。不过**Baslan**等人现在正在想办法降低这个试验的成本。他们的策略是使用一种容易被检测的、很短的双链DNA遗传条码（**genetic barcode**），将这种条码添加到细胞DNA当中，这样就可以对多个细胞的基因组同时进行测序，然后再将不同细胞的基因组序列给一一分开。有了这种条码，再加上更新的生物信息技术就可以将每个细胞的基因组测序费用降至60美

元左右，这样就可以有更多的科研人员能够从事单细胞基因组测序研究，了解肿瘤增殖和进化的情况了。据**Baslan**介绍，他们现在已经可以同时对好几百个细胞进行测序，今后他们应该可以同时解决上千个细胞。

Baslan的研究团队正在使用这种技术对经过化疗之后残留的“幸存”肿瘤细胞展开研究，他们想知道这些肿瘤细胞为什么具有耐药性。**Navin**认为这种工作对临床抗癌治疗具有非常重要的指导意义，他指出，通过对少数几个单个细胞进行测序就可以发现肿瘤细胞其实都是各不相同的，这样在选择化疗药物时需要考虑得更加周全，甚至需要想一想究竟应不应该使用化疗药物。

■ 每一个精子细胞都是独一无二的

由于精子细胞都是单独活动的，所以我们比较容易得到单个的精子细胞进行单细胞测序研究。

Adam Auton是美国纽约**Albert Einstein**医学院（**Albert Einstein College of Medicine in New York**）的遗传统计学家，他正在以精子细胞为研究材料开展遗传重组（**recombination**）研究。所谓遗传重组指的就是在精子等生殖细胞形成的过程当中基因的重新组合现象，这个重组过程可以决定哪一些基因可以被遗传下去。据**Auton**介绍，遗传重组是决定遗传多样性的基础机制之一。在近几年里他们已经发现不同种群的重组率是不一样的，不同性别甚至不同人的重组率也是不同的。但是在过去想要计算出这种重组率几乎是不可能的，因为首先要能够找到一位拥有数百名子女的家长，然后还得对这好几百号人进行全基因组测序。

不过单细胞基因组测序技术的出现又给科研人员提供了另外一种途径。**Auton**现在正在和中国的测序公司华大基因开展合作，对某位捐精者提供的将近200个精子细胞进行了单细胞测序研究，这样就可以计算出这个人的重组率。这个研究的成果现在还没有发表，不过据**Auton**介绍，根据他们的计算每个精子细胞的平均重组率大约为24.5次，这个结果和通过间接试验得到的估计值也差不多。美国加利福尼亚州斯坦福大学（**Stanford University in California**）的生物工程师**Stephen Quake**也进行过类似的研究，他对大约100个精子细胞进行了单细胞基因组测序，结果发现在基因

组当中存在好几个重组热点（即发生重组事件比较多的区域）。这些重组热点信息可以帮助群体生物学家（population biologist）确定与疾病相关的突变基因在基因组中的位置。

Quake还对这100个精子细胞中的6个细胞进行了深度测序，这样就可以帮助他判断新突变发生的几率，他发现在每一代精子细胞中大约每10亿个碱基对会出现30个突变，这个数字要比其他科研人员得到的结果略高一点。据Quake介绍，他开展的这项工作基本上就是一个针对精子细胞开展的群体生物学研究工作，这种工作可以帮助研究人员从更具体、更详细的层面对减数分裂（meiosis）和遗传重组事件开展科学研究。

不过单细胞基因组测序技术最吸引人的应用价值应该还是在神经科学研究领域。美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的神经科学家Alysson Muotri就打算利用单细胞基因组测序技术对长间隔核元件（long interspersed nuclear elements, LINEs，这是一种可以在基因组内“跳来跳去”的基因元件）开展研究，因为Muotri想知道这些LINE是如何让每一个神经元细胞都变得那么独特，和周围的细胞全都不一样的。Muotri的研究小组对人类大脑、心脏和肝脏组织中含有的LINE的数量进行了比较，结果发现人体大脑中的LINE数量是最多的。据Muotri介绍，在每一个人类神经元细胞当中可能都含有80至300个独有的插入元件，这些元件可能就是决定我们每个人患上神经疾病的机率有多大的重要因素，也可能具有赋予大脑多样性的作用，因为只有这样我们的大脑才有能力应付多姿多彩又复杂多变的大千世界。所以Muotri认为如果可以对单个的神经元细胞进行全基因组测序那就太棒了，这就有可能发现这种多样性对我们大脑的各种功能究竟起到了哪些辅助作用；它们是不是与我每个人的个性有关

等。Muotri指出，他认为这是更高层面上的一种多样性。人们过去研究大脑时只把它当作了一个组织，可是实际上大脑里可能含有很多块不同的脑组织，因为构成脑组织的细胞都是不一样的。每一个细胞应该都有它存在的价值和意义。

不过如果想要达到上述这些目的，还需要对现有的单细胞基因组测序技术进行更进一步的改进。Ramunas Stepanauskas是美国缅因州Bigelow海洋生物实验室单细胞基因组研究中心（Single Cell Genomics Center at the Bigelow Laboratory for Ocean Sciences in East Boothbay, Maine）的主任，他认为现在的单细胞基因组测序技术还需要进行进一步的整合和小型化改造，直到最终诞生一台可以只需要按一个按钮就能够完成整个测序工作的单细胞基因组测序仪，Stepanauskas认为这可能还需要好多年的时间才能够实现。不过在这台仪器没有出现在之前他们的实验室可以提供这种测序服务。位于美国加利福尼亚州的美国能源部联合基因组研究所（US Department of Energy's Joint Genome Institute in Walnut Creek, California）也提供类似的单细胞基因组测序服务。

正因为大家对这项新技术有如此迫切的需求，所以NIH也启动了新的资助计划，就是为了促进单细胞基因组测序技术的创新。美国加利福尼亚州的测序公司Life Technologies公司也开出了一个100万美元的巨奖，用于奖励第一个使用该公司技术（测序仪）完成对单个人体肿瘤细胞进行全基因组和所有RNA测序任务的单位或个人。这个大奖的截止日期到今年年底，据Life Technologies公司介绍他们的这个奖项获得了非常热烈的回应。

Baslan就是这样一个想将组织分解成细胞的人，他指出，每一次他们都能发现一点新东西，不过要进行这么多的数据分析也是件让人特头痛的事情。

原文检索：

Brian Owens. (2012) THE SINGLE LIFE. *Nature*, 491:27-29.

 筱玥/编译

OmicsLink™ 即用型 ORF 表达克隆

4套已构建表达克隆即订即得

助您迈出基因功能研究第一步



ORF表达克隆的优势

- ◆ 将约20,000条人源基因插入到慢病毒载体（Lv105）、哺乳动物载体（M02）、穿梭克隆等4套载体中构成的现货ORF表达克隆，即订即得；
- ◆ 45,000条人源、小鼠、斑马鱼基因；
- ◆ 100多种适用于不同表达系统的表达载体；
- ◆ 50多种不同功能的蛋白标签；
- ◆ 保证表达框序列正确性。

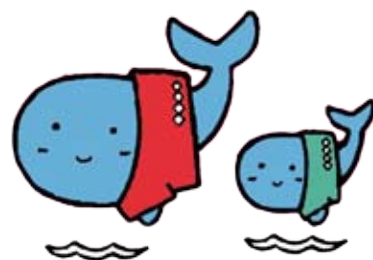
ORF表达克隆的应用

- ◆ 蛋白的表达纯化、细胞定位，用于对目的基因或蛋白的功能研究与分析。
- ◆ 原位杂交探针的制作，用于检测组织或器官的基因表达谱。
- ◆ 在蛋白功能研究过程中，用于shRNA和miRNA抑制基因的功能拯救实验。
- ◆ 高通量筛选，可用于功能基因组学、蛋白组学和系统生物学的前沿领域。

百态

Amazing Lives

真实鱼类会攻击 模拟浮游生物



■ 这是一个关于食肉鱼类会攻击模拟浮游生物的试验，它使得鱼类进化的多个假说得到验证。

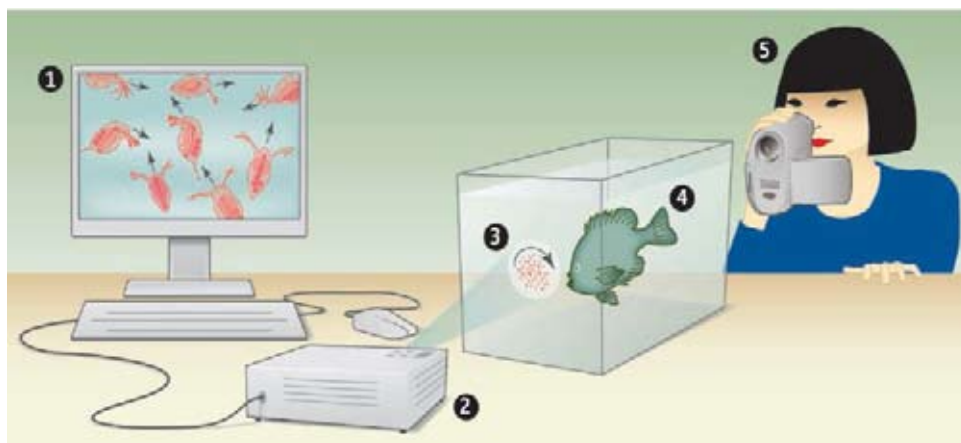
当你看到一只猫满地追逐某个激光指示点时，一定想知道它们为何会如此容易受骗上当。不过，你也许不知道，不仅是猫，人类以及多种动物都很容易对模拟的假东西产生反应，仿佛它们就是真的。若是能够认识并利用这一点，人们就能在生物研究方面完成大量证明工作。在本期杂志（*Science* Vol 337, 7 SEP. 2012）的第1212页中，Ioannou等人就报道了一个与此相关的创举，即营造一个使真实生物与模拟生物群相结合，并产生相互作用的虚拟环境。在他们的研究中，模拟浮游生物水蚤（*Daphnia*）之间会产生相互影响，并受到真实鱼类的攻击。此结果阐明了进化生物学的根本问题。

现代动物行为研究的一个特点是利用对照试验来解决问题，即将试验环境简化为几个关键的部分，从而说明主要问题。大约在60年前，Tinbergen就通过向小鸡展示一个硬纸板做的假人头模型来测试它们与生俱来的啄食反应。近来，计算机直观显示技术出现，而且一直被用于研究跳蛛的交配行为。同时，运用各种自动机器研究松鸡的交配选择的方法沿用至今。此外，一直还有研究有关个体机器鱼游弋于真正鱼群的试验。不过，如果能够研究活体动物对某个模拟群体而不仅仅是对模拟

个体的反应，那么我们对动物行为的了解界限就会明显扩大。

在早前的研究中，Ioannou和Krause已经完成了鱼类攻击真实水蚤的实证研究。Guttal和Couzine则在理论上构建了计算机模拟生物群的模型。于是，在当前的研究工作中，Ioannou等人将以上两种研究方法组合起来，从而促使他们对列问题进行测试：食肉鱼类是否会选择规模较大，而非较小的生物群进行攻击？偏振化（被捕食的生物个体之间的平行取向度）是否会影响鱼类攻击其猎物的频率？为何食肉鱼类会优先攻击生物群的外围？当然，一直有人提出要用真正的被猎生物开展实验研究解决其中的部分问题，但由Ioannou等人开发的技术却促使生物学家得以分辨出某些非此即彼的假说的答案。

在他们试验的第一步中，首先为每一只模拟的猎物授予一套类似的规则，使之以一个单位的距离向聚集的群体移近或远离。这个过程不断重复于上千次步骤中，就好像电影中的画面帧。然后，研究论文的作者将模拟猎物的动作投影在水槽里的一面屏幕上，并用视频摄像机监测活鱼会选择哪一条浮游猎物（文章配图）。除此



真实鱼类与模拟生物的较量。Ioannou等人通过将活鱼与模拟浮游生物（水蚤）对立放置的研究，证实了有关进化选择对生物群体产生压力的假说。在试验中，由一台电脑模拟的之间相互作用的水蚤群（图示1）投影（图示2）在鱼缸内的一块半透明屏幕（图示3）上。当活鱼（图示4）攻击这些模拟的生物小点时，数码摄像机（图示5）就会记录下它们的行为。

之外，Ioannou等人还测量了水蚤群的规模大小、水蚤个体相对于整个群体的位置（是处于群体内部还是外围）以及模拟水蚤影响活鱼攻击行为的偏振化现象。这个方法使生物学家得以观察到活体生物的行为是如何受到某一群体突然发生的动态影响的。举个例子，这些突发的特点包括水蚤群在水中移动的轨道是直线还是曲线。

Ioannou等人在较早的试验研究中证实，食肉鱼类会优先锁定规模较大的生物群，以及位于群体边缘的个体和非偏振化的猎物。假定模拟生物的个体都遵循同样的动作规则，那么食肉鱼类必然基于生物群组的位置、大小、速度及转向等突发性特点来攻击其猎物，而不是基于猎物个体之间的内在差异。

那么为何食肉鱼类会攻击处于群体外围的生物呢？为何会选择性地攻击某一群体而不是另一个群体呢？对此，目前有两种主流观点进行解释。第一，从食肉鱼类的角度来看，生物所在的外围位置或较大的群体规模使它们更容易被分离；第二，处于群体外围位置的生物原本就游得比较慢，或者天生比其它同伴孱弱。Ioannou等人通过总结认为，第一个解释是正确的。而且这个结论也得到了食肉鱼类攻击浮游生物群的实地研究的支持。这项研究的证明如下：如果被捕食的活体生物的位置是随机的，那么处于不同位置的生物就没有个体差异（包括个体的大小、性别或其它因素），而在这种情况下，捕猎鱼类会仍然攻击处于浮游生物群体外围位置的生物。这就足以说明问题了。

Ioannou等人的研究技术也证明，特定运动规则产生

的特殊聚集特点可能会影响捕食鱼类的行为。具有较强个体偏振化的模拟生物模型能引导整个生物群体呈线性移动，从而更常受到活体鱼类的攻击。然而，对组成群体的生物有机体而言，一个最佳运动规则只能是从众多因素之中选择其一的折衷规则，这些因素包括避开捕食者以及获得自己的那份食物。

将人工模拟生物群与真实的活体动物进行组合来验证生物行为假说的试验方法（如论文所示）表明，这种方法极有希望能促进人们理解生物群组和捕食者-被猎生物的动力学方面的基本进化理论。而其它较有希望的进展则包括应用多个自动机械生物，从而使人们不仅能研究它们之间的相互作用，而且能将它们与生物机体一起进行现场研究。可以预见，在未来的几年内，对活体生物和自动机械生物实时追踪的进一步发展将会加速研究手段的改进。

此外，行为的研究方向——活体生物对模拟生物的反应——还会有更大的发展空间，甚至可能会引发以行为研究为目的的三维全息图的发展。比如说，科学家或许能够通过使活体动物跟随投影的模拟生物行为的方法，控制动物的迁徙或者保护某些群体生物（例如鸟类、鱼类以及昆虫），从而使它们从真实世界的各种危险中存活下来。而应用这些技术也可能会有助于鸟类在飞行时绕过建筑物或者远离机场。可以预见，如果这些设想能够成为现实，那么对人类世界和自然界而言无疑是一种双赢。

原文检索：

W. L. Romey. (2012). Real Fish Attack Simulated Plankton. *Science*, 337, 1181-1182.

斑猫为何会长花斑纹



条纹变成花斑纹。最新发现表明，具有普通条纹或斑点的猫和猎豹能产生特殊的花斑纹变异（见图下部）。

我们知道，家猫往往长得很像它们的同科动物。尽管后者的体型更为硕大，且野性更强；但两者都拥有黑色的条纹或黄褐色的皮毛。据推测，这身装备可能有助于这些身形巨大的狩猎动物与周围的环境融为一体，从而成功地隐匿自己。不过，对于科学家而言，参与猫科动物体色类型进化的基因也和它们所呈现的表象那样深藏不露，这实在叫人感到头痛。但是，最近在线刊登于《科学》杂志（*Science*）的一项新研究显示，家猫和猎豹都拥有一种特殊的体色变异能力，这一结论或许能够解释猫是怎么得到一身条纹——或者得到如本文所述的花斑纹的。

在动物界，斑猫身上细窄且均匀间隔的条纹并不

罕见，这种体色属于最常见的毛皮类型之一。但是，在某些斑猫身上，其条纹看上去更像是长而不规则的漩涡。尽管这种类型的体色（遗传学家和养猫行家称之为“花斑纹化”）在家猫身上相当常见，但在野外环境中却实属稀罕。事实上，身上长着花斑纹体色的猎豹起初被人们认为是某个独立的物种——因此被冠以猎豹之王的称号，以将它们与更为常见的斑点豹区分开来。

为了确认导致这种差异产生的基因，一个国际合作小组的研究人员扫描了身上仅带有条纹或者花斑纹的野猫的基因组。他们搜索的成果发现了一个未经命名的基因，人们除了知道这种基因能表达一种切除周边蛋白质的酶以外，对它的其它方面几乎是一无所知。而研究

者发现，每一只带有花斑纹的斑猫在此基因的两个拷贝中都产生了变异，而每一只带有条纹的斑猫则至少有一个此基因的拷贝没有产生变异。之后，他们还发现，在来自具有猎豹之王血统家族的DNA样本中，也在这个基因上面产生了明显的变异。这证实了他们之前的猜测：正是此基因（他们称之为**Taqpep**）的变异使得普通的条纹变成了更具王者风范的花斑纹。

但当人们进一步研究猎豹的皮毛时，却明确发现**Taqpep**基因并不能控制它们的实际毛色，这是由于此基因的水平还不能使它们皮毛的明暗区域之间发生变化。由于还存在另外一种活跃于黑色毛发基底部的**Edn3**基因，于是，研究者就很自然地想到，会不会是这两种基因的协同作用产生了条纹。因此，他们研究了家猫胚胎成长的几个阶段，结果发现斑猫皮毛的分型仅在妊娠7周、胚胎毛发恰好开始生长的时候出现。同时，**Taqpep**基因的水平在整个妊娠过程中均有增加。研究者认为，早在胚胎生长的最初阶段，**Taqpep**基因就构建好了条纹型或斑点型皮毛。之后，随着胚胎的生长，原本设定的皮毛类型也通过水平不断发生变化的**Edn3**基因的表达而逐渐形成。因此，**Taqpep**基因的作用就是在早期设置斑猫的皮毛类型。这也解释了一个问题，即随着猫科动物的成长，其条纹或斑点的数目却不会发生变化，这一点与蝾螈及某些鱼类等带有斑点的非哺乳动物不同。

该项研究的合作作者、原马里兰弗雷德里克国家肿瘤研究实验室（**National Laboratory for Cancer Research**）的遗传学家、现在主管俄罗斯圣彼得堡狄奥多西·杜布赞斯基基因组信息中心（**Theodosius Dobzhansky Center for Genome Informatics**）的**Stephen O'Brien**表示，虽然他们知道起作用的基因明显就在那儿，但却不清楚它是如何起作用的。而利用遗传学的力量去搞清楚这些通路实在是一件令人兴奋

的事情。

此外，加拿大萨斯卡通萨省大学（**University of Saskatchewan**）的遗传学家**Sheila Schmutz**表示，**Taqpep**基因参与色素作用的可能性已经被所有人完全忽视。现在，研究皮色类型的科学家已经拥有了一个具有很明确的功能来发挥作用的全新基因。

现在，**O'Brien**与其合作研究者**Gregory Barsh**及**Christopher Kaelin**（两位来自阿拉巴马州亨茨维尔哈森阿尔法生物技术研究院（**HudsonAlpha Institute for Biotechnology**））都希望知道，猫科动物为何会频繁地产生这种体色多变的现象，为何导致花斑纹产生的**Taqpep**基因变异不会使野生的猫科动物在一两代之内简单地呈现出来。但有一点是明确的，**O'Brien**并不认为，与色素相关的基因（比如**Taqpep**基因）赋予猫科动物的生存优势仅仅是保护性体色。他提出，大型食肉猫科动物能通过捕猎获得食物，所以虽然伪装性体色可能有助于它们的捕猎，但并不是它们生存的必要条件。因此，**O'Brien**预测，未来将能够证实，猫科动物中产生体色的基因实际上起着其它关键作用——说不定能抵抗某种疾病。他表示，**Taqpep**基因属于某个基因家族，此基因家族不仅参与免疫反应，还能产生一些特殊的受体，寻找侵入细胞通路的病毒就常常黏附于这类受体之上。因此，他认为，这个基因的变异很可能会有助于某些猫科动物在与感染的搏斗之中存活下来。

来自马里兰州贝塞斯达美国国立人类基因组研究所（**National Human Genome Research Institute**）的遗传学家**Elaine Ostrander**表示，尽管目前许多论文报道某一两个基因与一种特殊的体色相关，但其实某种体色类型的形成通路是由好几个步骤共同连接完成的。正如她所言，这个缺失的部分是整个谜题之中令人兴奋的部分。

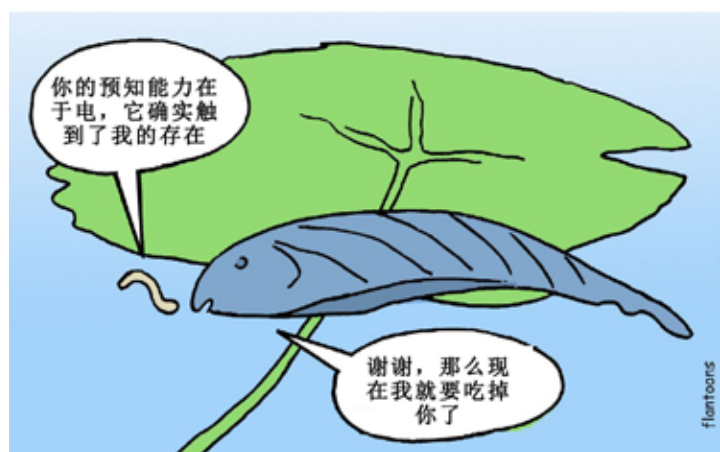
原文检索：

<http://news.sciencemag.org/sciencenow/2012/09/how-the-tabby-got-its-blotches.html?ref=hp>

原文题目：How the Tabby Got Its Blotches

文佳/编译

电鳗的电场接收能力 形同于触觉



机监测在南美河流中漂流着大量camalote叶，它们的下面隐居着奥玛斯条纹电鳗（*Gymnotus omarorum*），它们在睡莲根之间捕食。不过，这些狩猎者不需要通过视觉来捕食，而是另有妙招，那就是感知周围的电场。

据我们所知，奥玛斯条纹电鳗除了对自己产生的脉冲电场产生失真以外，对其它生物产生的天然弱电场都能正确感知，从而确定它们的位置所在，使自己的美味午餐无所遁形。然而，这种鱼的电感知能力所触及的范围有多大呢？这种能力是类似于视觉，还是与触觉更为相近？来自乌拉圭克莱门特·埃斯塔布尔生物研究所（IIBCE, Investigaciones Biológicas Clemente Estable）的Carolina Pereira、Pedro Aguilera 和 Angel Caputi解释说，随着物体逐渐远去，电图像也会变得模糊；而当某个物体的电图像逐渐拉宽时，由于电源离去，所产生的电场也会迅速减弱。他们还说，分析幅度较长的电场图像其实是很难的。因为用电定位的方

法检测出可食用猎物的范围似乎非常窄小。而且，理论上的预测表明，定位猎物的范围更为窄小。那么，接收电场对于这种电鳗而言到底是怎么回事呢？三位研究者对这种特殊的体外感知能力极具兴趣，于是决定开展研究，看看这种鱼的电感知能力到底有多广。

研究小组让一条鱼游过电场中不同直径的钢球和玻璃球，以测量靠近其皮肤周围的电场。然后，他们勘测出在电场中的每个球体对鱼体表面的冲击力，接着将一个圆筒放入这条鱼自身的电场内，突然降低这个圆筒的阻力（由 $2.5\text{M}\Omega$ 降为 $1\text{k}\Omega$ ），并通过记录鱼调节其电场的速度快慢，来监测那条鱼对电场变化的反应度。研究小组还通过测量鱼对物体被置于不同位置（五条穿过其电场的延伸线）的反应，来测量这种鱼电定位能力的限度。

结果，研究小组发现，置于鱼附近的物体能使通过鱼表面的电场分布受到强烈失真。令他们感到惊讶的是，竟然会见到大部分的电场图像随着物体的大小和形状而改变：即体积小的物体产生椭圆形的电场，而体积较大的物体则会增加电场的体积。除此之外，Caputi还表示，他们发现，这种鱼的电接收范围比预计的更要小。每一条鱼自身的电场仅在大约 10mm 的范围内起作用。

对此，Caputi解释说，按照以往的惯例，人们会将电接收与视觉相比较。但是，他现在重新认识了这一观点，并总结说，在这篇论文中，我们证实，有效的电接收其实是一种范围窄小的感知能力，这种观点与我们之前的假说——电接收感知能力是一种触觉相契合，也就是说，从人类的角度而言，这种感知能力更类似于灵敏的触觉，而非视觉。

原文检索：

Pereira, A. C., Aguilera, P. and Caputi, A. A. (2012). The active electrosensory range of *Gymnotus omarorum*. *J. Exp. Biol.* 215, 3266-3280.

A group of people are building a human pyramid against a bright, cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the shoulders of others, with a fifth person at the very top. The people are wearing dark clothing. The background is a bright, hazy sky with some clouds. The overall tone 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