

生命奥秘

LifeOmics

2015年 6月刊 总第76期



肺癌

- 如何开发更多的抗真菌新药
- 猩猩用手模拟扩音器发出警报

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题

肺癌

前言	01
一、流行病学	02
二、病原学	04
三、临床诊断	08
四、个性化用药	15
五、免疫疗法	19
六、环境因素	24
七、公共健康	27
八、观点荟萃	32

下一期（2015年7月刊）预告：黑色素瘤

黑色素瘤（melanoma）是最致命的一种皮肤肿瘤，它就像一个张牙舞爪的恶魔，每年残害成千上万人的性命。下一期《生命奥秘》将为您介绍相关的疾病机理。

热点

如何开发更多的抗真菌新药	35
--------------------	----

百态

猩猩用手模拟扩音器发出警报	43
仙琴蛙用右耳聆听彼此的声音	45

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

肺癌

前言

肺癌是致死率最高的恶性肿瘤，每年导致160万人死亡，并且其五年生存率低于20%。面对如此严峻的统计数据，研究人员不断努力，试图揭开肺癌的病因，从而开发更好的疾病疗法，甚至提前预防疾病发生。

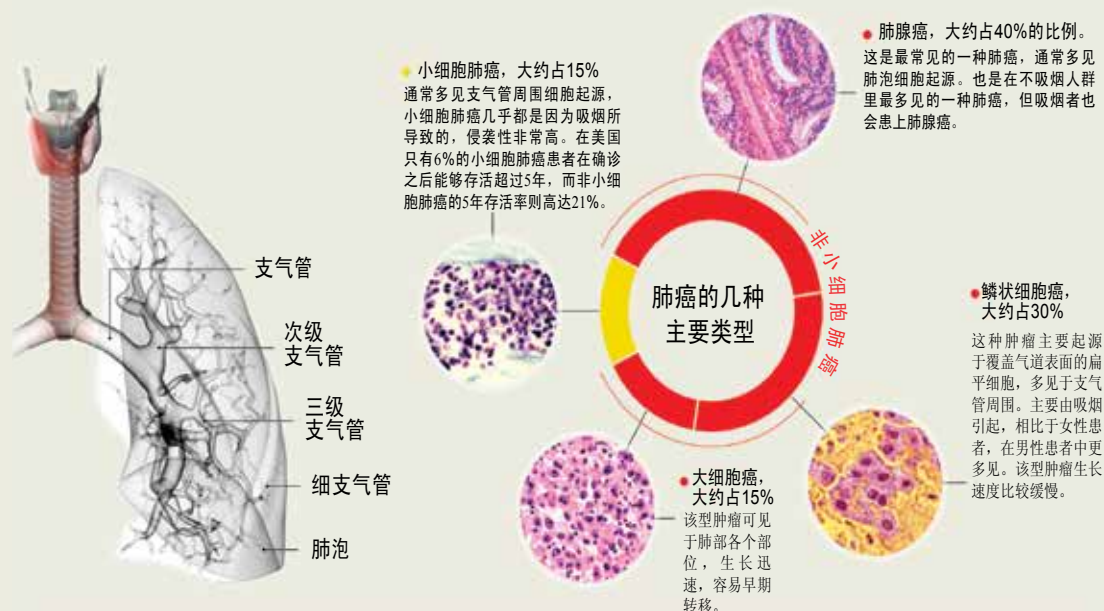
一、流行病学

影响最大的肿瘤

肺癌是肿瘤致死最主要的原因之一。虽然某些国家的肺癌发病率在下降，但是肺癌患者的存活率却依旧很低。

肺癌的几种类型

肺癌在细胞学上可以分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌。而非小细胞肺癌又可以进一步分为腺癌、鳞癌和大细胞癌。每一种肺癌的治疗及预后情况都各不相同¹。

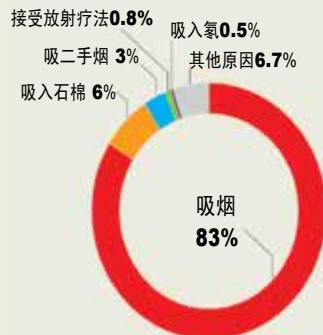


公共卫生研究数据

英国

主要危险因素

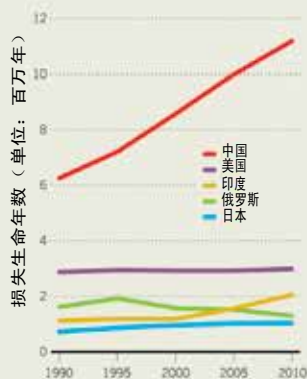
根据英国2014年的流调数据², 导致肺癌的最主要原因就是吸烟, 因此肺癌也是一种可以预防的疾病。



全世界

损失生命年数

在中国, 主要由于烟民人数的快速增加, 肺癌的“影响力”也在迅速攀升(看右边“吸烟风险”)³。



中国

吸烟风险

在中国, 烟民主要为男性, 而且烟民的人数也在逐年增加, 中国烟民人数每天大约有3000人死于烟草³。



REFERENCES: 1. US National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Cancer Statistics Review 1975-2011; 2. Cancer Research UK; 3. Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington; 4. International Agency for Research on Cancer, World Cancer Report (2014); 5. International Agency for Research on Cancer; 6. Betts et al., Brit. Cancer 28, 325-330 (2012); 7. Same as ref 3.

17.8%

在美国，被诊断患上肺癌后，能存活5年的几率¹。

世界的风险

2012年每10万人中肺癌患病人数统计数据。吸烟是导致肺癌的主要原因，但是也有大约1/10的肺癌患者从未吸烟⁵。



南非

烟草消费量及税收成本

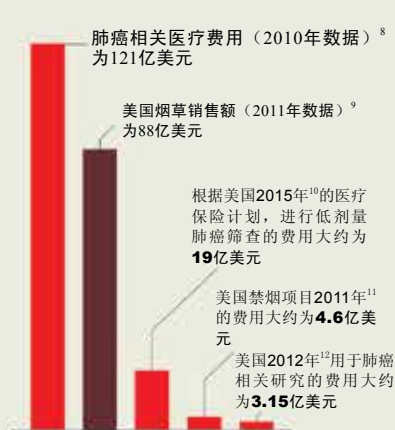
在全世界，烟草税最高的国家就是南非，因此南非也是世界上吸烟率最低的国家。自1991年以来，南非的烟草零售价格就在逐年攀升，因此烟草的消费量暴跌。



美国

每年与肺癌相关的医疗成本

关于应该花多少钱进行肺癌筛查，一直持有争议。但是由于美国医疗保险的支持，所以也在部分程度上促进了美国的烟草消费。



8. US National Cancer Institute Cancer Trends Progress Report 2011/2012; 9. US Centers for Disease Control and Prevention; 10. Roth J. A. et al. J Clin Oncol 32 (Suppl): 655D (2014); 11. United States Centers for Disease Control and Prevention; 12. Same as ref 8

二、病原学



寻找肺癌发病的关键线索

对没有吸烟史的肺癌患者的研究，帮助人们发现了那些最关键的导致癌症发生的突变——但是，到目前为止，致病因素仍然是个谜。

在胸腔肿瘤专家Sébastien Couraud的记忆中，大部分肺癌患者反而是那些从不抽烟的人。他记得曾经有一位女病人，一直都在尝试帮助丈夫戒掉严重的烟瘾，然而，她自己最终却得了肺癌，而不是她的丈夫——其原因可能是因为吸入了二手烟。另一位患者，她的丈夫也抽烟，在其丈夫死后过了很久，她也患上了肺癌。Couraud还记得，曾经有一组同事暴露在工作场合的致癌物中，并且一起接受化疗——直到某一天其中一位同事死于癌症。Couraud表示，让人印象深刻的，往往是这些

患者。他目前就职于法国医院Hospices Civils de Lyon。

全球每年约有四分之一的肺癌患者终其一生只抽过不到100根烟。在欧洲和美国，从不抽烟的人占了肺癌患者的10-15%。在东南亚，有一半的女性肺癌患者是从来没有抽过烟的。事实上，如果把没有吸烟史的患者所患的肺癌单独算作一类癌症的话，那么，这种癌症在导致全世界人口死亡的所有癌症中排名第七（图“非吸烟因素导致的癌症死亡人数统计”）。

其实，将非吸烟患者所患的肺癌单独列为一种疾病是很有道理的。来自德克萨斯大学西南医学中心（University of Texas Southwestern Medical Center）的一位癌症专家Joan Schiller指出，此类肺癌与其它类型肺癌总是有很多不同之处。无吸烟史的患者所患的肺癌，基本全部属于一种被称作腺癌的非小细胞肺癌。而与之不同的是，吸烟者不仅可能患上腺癌，也有可能出现鳞癌及小细胞肺癌等。与吸烟者相比，非吸烟患者的肿瘤的侵袭性要弱一些。但是，非吸烟者被确诊为肺癌时，往往已经处于癌症的更晚期。这主要是由于医生进行诊断时，鉴于患者没有吸烟史，往往忽略了早期的一些体征，并易于忽视该患者患上肺癌的可能性。

非吸烟的肺癌患者，往往还携带着一系列特异的遗传学改变，被称作司机突变（driver mutation），这些突变参与了细胞转为恶性的过程。过去十年间，虽然将患者按照是否有吸烟史进行分类有助于研究者对肺癌的基因突变进行较为深入的了解，但同时研究者逐渐认识到，这种分类并非是对患者进行治疗的最佳策略。这主要是因为最为有效的治疗方式往往取决于肿瘤的分子特征，并非患者自身的特点。Charles Rudin是纽约癌症治疗中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的胸腔肿瘤学家，他指出，是否吸烟可能是其中一个判断的标准，但并非十全十美、万无一失的标准。因此，目前该领域面临的问题，不仅仅局限于继续寻找肿瘤突变的规律和结果，还应该深入挖掘导致非吸烟者患上肺癌的神秘因素——尤其是遗传学及环境原因，并找到予以缓解和防范的对策。

遗传变异

对没有吸烟史的肺癌患者的发病机理进行研究较为简单，因为他们没有暴露于可使DNA发生改变的香烟化学物质。这可以帮助研究者鉴别出哪些肺癌细胞内出现的改变是司机突变，哪些只是乘客突变。Rudin表示，没

有吸烟史的肺癌患者，从遗传学角度来看，研究其发病机制要简单一些。他们体内的突变数要少一些，但是，其中可能包括关键突变，即那些具有重要意义的司机突变。

对无吸烟史的肺癌患者发病机制的研究，具有重要意义的首个突破性发现出现于上一个十年。研究者对一种癌症治疗药物——小分子酪氨酸激酶抑制剂进行了临床试验。酪氨酸激酶抑制剂靶向作用于某个蛋白质家族内的分子，此类蛋白质分子在多种类型癌症中都会出现突变。临床试验结果表明，没有吸烟史、分型为腺癌、女性及东亚人种的患者对该药物的反应比有吸烟史的患者要好。

2004年，三个相互独立的研究小组分别发表了研究结果，揭示上述现象背后的分子基础。此类酪氨酸激酶抑制剂类药物，对于携带表皮生长因子受体（EGFR）基因突变的肺癌患者较为有效。临床试验结果显示，这些突变在那些对药物反应良好的肺癌患者体内较为常见。在美国，有28%的无吸烟史肺癌患者携带EGFR基因突变；在亚洲，这个数字是68%。与之相反，在美国，尚在吸烟的肺癌患者及曾经有吸烟史的肺癌患者携带该基因突变的比例分别是5%和11%。

非吸烟因素导致的癌症死亡人数统计

如果将那些没有吸烟史却患上肺癌的患者单独列出来，那么，该原因导致的死亡人数在全球癌症所致死亡人数排名中位列第七



之后，研究者又陆续发现了其它肺癌司机突变，这些司机突变在无吸烟史肺癌患者中更为常见。**Geoffrey Oxnard**是来自哈佛大学医学院教学附属丹娜法伯癌症研究院（**Dana-Farber Cancer Institute**）的胸腔肿瘤专家，他指出，许多研究都集中于从未吸烟的患者身上，这是为了更好地寻找司机突变。目前研究者已经开发出了一些针对此类肿瘤突变的药物及疗法，当然，也在努力寻找更多有效的方法。

致命的抗药性

肺癌患者所携带的基因突变类型，与该患者是否抽烟之间的关系并不是绝对的。例如，尽管**EGFR**在非吸烟患者体内更为常见，但携带**EGFR**突变的肺癌患者中，有三分之一是吸烟者。因此，关于司机突变基因及其相应的治疗方法的研究，也有可能惠及吸烟的患者。无论有无吸烟史，都对患者进行**EGFR**突变检测的做法，已经越来越普遍。

有一半到四分之三没有吸烟史的肺癌患者，会携带至少一个对靶向治疗反应良好的突变，酪氨酸激酶抑制剂就是靶向药物的一种。这对于没有吸烟史的肺癌患者而言，在某种程度上似乎是个十分鼓舞人心的消息。**Barbara Gitlitz**是南加州大学（**University of Southern California**）的肺癌专家，她表示，非吸烟者罹患的肺癌与吸烟者比起来更容易治疗，而且生存期也会更长，主要原因就在于他们携带这些会对药物有反应的突变，但是，我们并没有治愈他们。肺癌仍然是一种致命的疾病。这其中的原因，部分是由于没有吸烟史的患者往往在诊断过程中，容易被忽略。**Gitlitz**指出，当我们终于可以确诊时，疾病往往已经进展到了无法治愈的阶段。

然而，更加负面的消息是：使许多非吸烟肺癌患者获益的靶向药物，最终会因为肿瘤出现抗药性，而不再能够起到治疗作用。**Rudin**指出，想要克服抗药性问题，就需要对靶向治疗进行更加深入的研究，或者明白如何更好地

使用它们。

令人烦恼的风险

更大的一个难题是，究竟是什么因素导致了从不吸烟的人也会罹患癌症，以及风险因素是如何在肺部肿瘤中产生不同的司机突变的？对此，**Couraud**表示，对于研究者而言，无吸烟史的肺癌患者是很好的研究对象，可以帮助研究人员寻找除抽烟之外的风险因素。**Couraud**目前正在法国进行一项有关肿瘤突变的全面研究，研究对象是**384**名非吸烟肺癌患者。

有些风险因素是众所周知的——例如，在美国，吸入二手烟这一因素，在死于肺癌的无吸烟史的患者中占到**20-50%**。研究还发现，一个人暴露于二手烟环境越长，患上**EGFR**突变的肺癌的可能性就越低——换句话说，吸入大量二手烟，可能会使患者患上与吸烟者一样类型的肺癌。然而，让人好奇的是，来自法国的研究结果并未显示出上述规律——事实上，据**Couraud**报告，那些数据并未显示暴露于“二手烟”环境与任何司机突变之间存在相关性。

此外，烟草并非是围绕肺癌病因的全部因素。在东亚国家，不吸烟的肺癌患者绝大部分是女性，这有可能部分归结于在通风不好的房间内暴露于煤烟。2013年，国际癌症研究中心（**International Agency for Research on Cancer**）确认，室外空气污染也具有致癌性。随着全世界范围内吸烟人数的不断减少，肺癌的风险因子也会随之改变。**Oxnard**警示我们，肺癌并不会因为我们劝诫人们不要抽烟就彻底消失。

在烟草盛行之前，肺癌是很罕见的。在1914年的美国，肺癌导致的死亡数仅仅占到癌症死亡的**0.7%**。到了2014年，这个数字已经变成**27%**。呼吸系统癌症——不仅包括肺癌，还包括间皮细胞瘤——是最常见的，这是由于工作环境暴露于石棉、二氧化硅等物质所导致的癌症。

将已知的肺癌风险因子与具体的患者联系起来还是十分困难的。**Rudin**指出，没有吸烟史的肺癌患者中，大部分病例的发病机制我们仍然不清楚。

有些肺癌患病风险可能来自遗传因素。直到**5**年前，大部分对家族性肺癌所进行的研究都集中于那些吸烟的家庭。因此，对于研究者而言，很难判断最终导致家庭成员患上癌症的因素是暴露于二手烟，还是由于基因问题。虽然研究者对烟草外的、导致肺癌的遗传性风险因子的研究才开始不久，但有些研究已经发现一些人携带有遗传性**EGFR**突变。尽管作用机制还不明确，但是，这一基因的突变似乎可以导致靶向药物的抗药性，并且使得携带者罹患肺癌的机率提高。

没有吸烟史却患上癌症的患者，已经成为研究患肺癌的其他亚群的模型。例如，**Oxnard**和**Gitlitz**正在联手带领一个研究小组共同对**40**周岁以前患肺癌的患者进行基因组变异的研究。在该年龄段内，肺癌的发病很罕见，因此，对这一年龄段的肺癌患者进行相应的研究，有利于寻找到更多的司机突变，以及相应的治疗方法——这和对没有吸烟史的肺癌患者进行重点研究的道理是一样的。**Oxnard**指出，作为临床工作者，他们有责任对此类异常的患病人群给予足够的重视，因为这些人群有可能为研究人员提供全新的、或更加深入的视角，从而能从生物学水平对疾病进行深入分析。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



三、临床诊断



CT扫描能够早期发现肺癌组织，但是目前还没有被广泛应用到肺癌早期筛查工作当中。

肺癌早期预警机制

肺癌筛查昂贵的成本让它在诊断上的优势大打折扣，不过更好的技术也许会改变这一切。

膝下有两名幼子的前烟民Gordon Green在56岁时虽然并没有什么不适，但还是听从他的社区保健医生的建议，接受了一次肺癌筛查（lung-cancer-screening programme）。这次肺癌筛查使用的是低辐射剂量的CT扫描（low-dose computed tomography），整个检查才花了不到1分钟，结果发现他的肺部有一个小结节，最后被证实是一个早期的小肿瘤灶。医生切除了病灶，两年之后，Green体内已经没有肿瘤细胞了。

Gordon的经历告诉我们，只要能够在早期发现，肺癌这种在过去等于宣判了死刑

的疾病也是可以彻底治愈的。肺癌之所以如此致命的一个原因就是发现太晚，等到发现时都已经到晚期了。根据美国国立癌症研究院（US National Cancer Institute）收集的数据来看，在2004至2010年间，肺癌确诊患者的5年生存率仅有17%。但也不全是坏消息，根据为Gordon检查出肺癌的美国马萨诸塞州Lahey医学中心（Lahey Hospital and Medical Center in Burlington, Massachusetts）的肿瘤放射科医生Andrea McKee介绍，被检测出患有肺癌，但是没有症状的患者有88%的机会能够继续生存10

年。

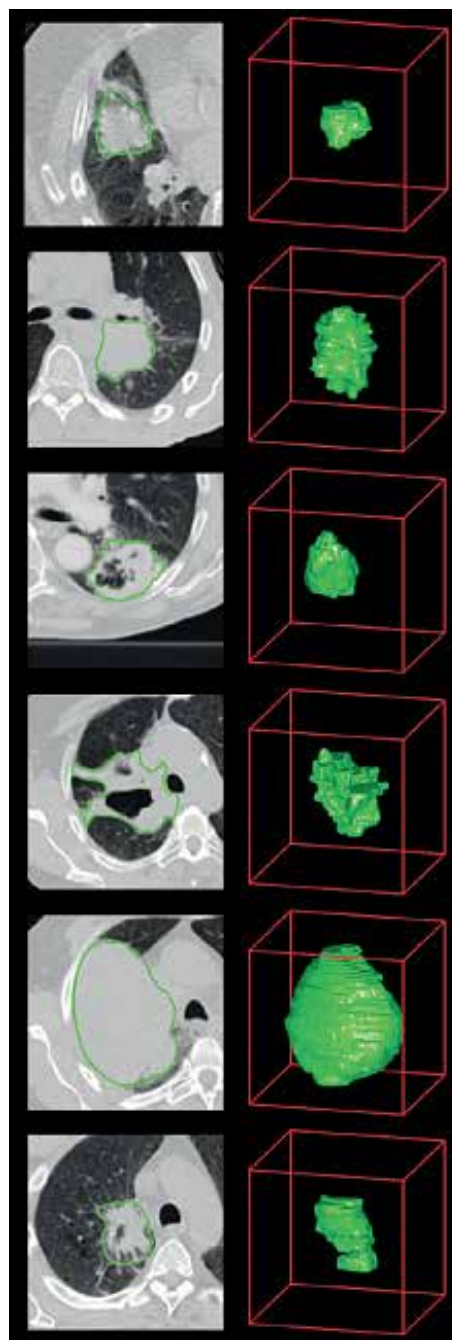
目前，肺癌筛查工作还没有大面积推广，只是在临床试验和Lahey医院开展的这种前期研究工作中才会用到，但是这种情况马上就会发生改变了。在美国于2011年开展的临床试验工作中发现，使用低辐射剂量的CT扫描能够将肺癌的病死率降低20%。根据这些结果，以及美国独立政府咨询机构美国预防服务工作组（US Preventive Services Task Force）的建议，美国的商业保险公司都应该自2015年1月起，为年龄在55~80岁之间的高危烟民（每日吸烟量达到1包以上，持续30年以上），包括前烟民（戒烟时间不满15年）承担肺癌筛查的费用。

但是现在该由谁来承担这笔费用还存在争论，专门为美国65岁及以上老年人提供服务的公立医疗保险机构Medicare正在就是否应该承担肺癌筛查的检测费用进行评估，他们考虑的主要因素就是费用效益（cost-effectiveness）。另外一个问题就是CT筛查的假阳性率很高，虽然Green被确诊是肺癌患者，但是在跟他同属一个高危群体（即年龄在55~74岁之间的烟民及前烟民）的被检者中，20个人里有19个人经过进一步的筛查或者组织活检检查都没有发现肺癌，他们也都因此而承担了不必要的，而且是有一定风险的侵入式检查。

在这种背景下，科学家和工程技术人员们正在大力开发新的技术，以弥补现有技术的不足，最终有可能彻底取代现有的CT技术。在临床上最常见的情况是，通过影像学检查看起来像个肿瘤，但最终被证明不是，所以科研人员们也正在开发一些图像处理软件，希望能够从扫描图像中获取更加准确、可靠的信息。还有一些人正在对血液、痰液、甚至是呼出气体里的生物标志物（biomarkers），比如抗肿瘤抗体等进行评估，以提高筛查的准确率，避免将健康的人送去做不必要的组织活检。

McKee表示，肺癌患者在过去的几十年里一直都是预后非常差的，而这种肺癌筛查技

术将有望改变这一切。不过目前还只能在少数一些学术科研机构里开展这种检测项目，但是McKee表示，她已经看到这种状况正在发生变化了。



Radiomics软件能够从CT扫描图像中提炼出更多的信息，帮助临床医生做出更加准确的诊断。比如图中展示的6名患者的二维扫描图像就被用来重建他们各自的三维图像。

筛查项目

美国肺癌筛查项目（**National Lung Screening Trial, NLST**）研究显示，在美国，低辐射剂量CT扫描能够将肺癌的病死率降低20%。NLST试验小组用了9年（2002~2011），对5.3万人进行了随机对照试验，对接受筛查（使用胸部X光片与低辐射剂量CT扫描技术）和没有接受筛查的结果进行了比对。在该研究中，有一半的志愿者（入组时年龄介于55至74岁之间）会接受3次年度筛查，随机选择使用CT或X线扫描进行筛查。所以志愿者全都是肺癌高危人群。

很多科研人员都非常希望进一步了解肺癌筛查更准确的信息。比如美国的肺脏学家**Pierre Massion**就是其中之一。**Massion**正在美国田纳西州的**Vanderbilt-Ingram**癌症中心（**Vanderbilt-Ingram Cancer Center in Tennessee**）开展一个叫做**Nashville**肺癌筛查试验（**Nashville Lung Cancer Screening Trial**）的研究项目。他很想知道如果将筛查的时间间隔从一年延长至两年，会不会影响筛查的效果。但是现在还拿不到这个答案，可以预见，这个耗资2.5亿美元的、大型的、复杂的科研项目在不久的将来，是不可能在美国，或者世界上任何其他地方很快拿到试验结果的。

CT图像其实就是有多个角度拍摄的多个X线扫描图像叠加的结果。使用低辐射剂量的CT扫描进行检查时拍摄的图像会少一些，所以扫描结果也要比诊断血栓（blood clot）用的图像粗糙很多，但是对于发现肺部结节来说，这已经足够了。低辐射剂量的CT扫描一次的放射剂量只有1.5毫希弗，这相当于每人每年平均接受的放射剂量的一半左右，和乘坐一次国际长途航线所接受的辐射剂量相当。所以专门负责给放射中心颁发许可证的美国放射学会（**American College of Radiology**）认为，每年接受一次低辐射剂量的CT扫描是绝对安全的。

三维图像

NLST的研究结果让美国预防服务工作组（**US Preventive Services Task Force**）做出了每位成年烟民（包括前烟民）每年都应该接受一次低辐射剂量CT扫描的建议。医疗保险并没有被要求遵循该建议，但是根据美国平价医疗法案（**Affordable Care Act**）的要求，商业保险公司需要遵循该建议。美国医学会（**American Medical Association**）、美国放射学会（**American College of Radiology**）和美国肺病学会（**American Lung Association**）也全都对该建议表示支持。但是医疗保险系统还没有做出最终的决定。今年4月，由医生及其他医学专业人士组成的医疗保险证据开发及覆盖咨询委员会（**Medicare Evidence Development and Coverage Advisory Committee**）在听取了多名肺脏专家的一系列简短发言之后决定，不对肺癌筛查做出强制性建议。虽然他们列举了很多理由，但是很大一部分原因都是对肺癌筛查的假阳性率太高持有保留意见。

很多医生都认为，由医疗保险来负担肺癌筛查的费用关系着社会公平。他们指出，在美国，处于肺癌最高发年龄段（按照美国国立癌症研究院的统计，美国肺癌患者的平均确诊年龄为70岁）的人群中，绝大部分人都是医疗保险的覆盖人群。美国纽约市纪念**Sloan Kettering**癌症中心（**Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City**）的肺癌风险专家**Peter Bach**是肺癌筛查工作的大力支持者，他认为，如果只是让购买商业保险的那部分人群享受肺癌筛查服务，这显然有悖社会公平原则。

而且这也事关金钱。肺癌筛查可以在早期发现肿瘤，早期发现之后的治疗费用要低得多，而且病人的生存率也更高。但是早期诊断所带来的益处也并不是总是能够抵消肺癌筛查及其他诊断技术的费用。美国伊利诺伊州芝

加哥市Rush医学院（Rush Medical College in Chicago, Illinois）的转化医学专家James Mulshine也是国际肺癌筛查研究协会咨询委员会（International Association for the Study of Lung Cancer's screening advisory committee）的成员，他表示，肺癌筛查并不能够帮助我们省钱。

NLST还没有发表他们最终的卫生经济学分析结果，但是其他一些科研人员已经开始填补这个数十亿美元的空白了。在今年5月召开的美国临床肿瘤学会（American Society for Clinical Oncology）年会上，美国西雅图市Fred Hutchinson癌症研究中心（Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle, Washington）的科研人员就介绍了他们的初步估算结果。带领该项目的负责人是卫生经济学家及流行病学家Joshua Roth，他也指出，在他们的分析工作中只考虑了肺癌筛查的费用，并没有考虑患者生存期延长、生存质量提高等其他因素。假设在美国医疗保险覆盖人群中的肺癌发病率与NLST研究样本人群的肺癌发病率一样，那么在第一个五年时间里，美国政府大概会因为肺癌筛查工作支出93亿美元，大约每年支出19亿美元。乳房X光片乳腺癌筛查项目每年大概会让医疗保险支出11亿美元，每年开展前列腺癌筛查项目的费用大概在5亿美元左右。Roth表示，如果能够像Mammograms乳腺癌筛查项目一样，有更多的机构开展肺癌筛查项目，肺癌筛查变成临床常规检测项目，那么肺癌筛查的成本也会进一步降低。

严格的评判标准

低辐射剂量CT扫描的一大优势就是灵敏度非常高，这也是临床医生在早期诊断工作中非常看重的一点。但这同时就意味着假阳性率非常高，任何无害的结节、炎症肿块、既往感染留下的修复灶，以及其他种种损害都有可能被当作肺部肿块。在NLST项目中，每100个被发现、要求做更进一步检查的肺部肿块当中

只有4个最终被证实是肺癌。

美国洛杉矶市南加州大学Keck医学院（University of Southern California's Keck School of Medicine in Los Angeles）的预防医学专家Jonathan Samet认为，这些假阳性结果会给患者带来非常大的心理负担，而且因为确诊所采用的组织活检技术是一种有创检查手段，可能会带来一系列的并发症，甚至死亡，所以假阳性率太高也会让非肿瘤患者承担太多不必要的组织活检风险。年龄较大的患者本身就同时合并很多其他的身体问题，比如心脏疾病，所以他们的风险会更大。不过Samet也指出，由他担任主席的一个美国肺病协会曾经在2012年的4月发表过一份报告，他们认为虽然存在以上种种风险，但还是建议医疗保险系统开展肺癌筛查工作。

有一种方法可以减少假阳性率，那就是采取更加严格的评价标准。在NLST研究工作中，直径在4毫米以上的结节都被认为是阳性结果，所有筛查结果为阳性的志愿者都必须接受进一步的检查。所以提高结节大小的标准就能够降低假阳性率，同时根据2013年发表的一个多中心研究项目——国际早期肺癌行动项目（International Early Lung Cancer Action Program）的研究结果，这么做也不会漏诊，延误发现真正肿瘤的时机。该研究发现，可以将阳性诊断标准提高至7毫米或8毫米。据Roth介绍，他们课题组正在以NLST的数据为参考，估算如果医疗保险系统采用这个更严格的诊断标准，大概能够挽救多少人的性命，同时能够减少多少医疗费用支出。

欧洲的肺癌专家们也在解决这个假阳性率太高的问题。他们正在荷兰鹿特丹的Erasmus医疗中心（Erasmus Medical Centre in Rotterdam, the Netherlands）进行一个名为NELSON的肺癌筛查研究项目，该项目一共招募了1.5万名志愿者，计划用12年时间完成研究工作，重点解决肺癌筛查假阳性率太高的问题。预计该项目将于明年年底结束。即便受试者肺部存在被医生怀疑为肺癌的小结节，他

们也不需要立即接受组织活检检查。他们会继续接受筛查，直到结节长到足够大的时候才会接受组织活检检查。**NELSON**项目的CT阳性诊断标准不仅包括美国研究工作中所采用的结节的直径大小指标，同时还包括结节的大小和生长速度。如果结节的大小超过了500立方毫米，或者在400天左右体积增加了一倍，就需要接受组织活检检查。**Harry de Koning**是**NELSON**项目的负责人，他认为，在美国根据**NLST**研究结果给出的建议是非常合适的。但是在欧洲，还得等到他们的研究结果出来之后再做最终的判断，因为美国和欧洲人群在肺癌的发病率和发病风险上还是有所差异的。

结果解读

一个成功的肺癌筛查工作少不了一流的结果判读。美国佛罗里达州**Moffitt**癌症中心（**Moffitt Cancer Center in Tampa, Florida**）的首席肿瘤影像专家**Robert Gillies**表示，使用目前采用的图像解读方法，不论对肺部结节如何分类，都不可能从CT图像中采集到像他们那么多，那么详细的信息。**Gillies**希望能够在更加高级的软件的帮助下，将目前CT诊断的假阳性率降低一半。放射学家们往往都会通过结节是否钙化（钙化往往意味着良性结果）、结节的大小、位置，以及其他一些特征进行分类和鉴别。

Gillies自己也根据他们对400个肺癌及头颈部肿瘤患者CT图像的定量特征分析的结果，开发了一款名为**radiomics**的软件，来提高图像解读能力。**Radiomics**软件能够识别图像的性状及质地等特征，据**Gillies**介绍，这些特征都非常有助于判断肺部结节的良、恶性特征。**Gillies**还指出，计算机能够从这些图像中找出放射科医生看不到的差异。**Gillies**的课题组已经使用该软件对已经确诊的患者的CT影像资料进行了分析。比如他们对**NLST**的数据进行了回顾性分析，结果发现，该软件的准确性高达79%。

Gillies的课题组今年从美国佛罗里达州获

得了160万美元的科研基金，支持他们建立一个肺癌筛查项目。该项目已经于今年7月正式启动，在工作中就用到了自动化图像识别系统。**Gillies**认为，尽可能扩大筛查项目覆盖的人群非常重要。虽然**NLST**项目招募了数万名志愿者参加，积累了大量的数据，但是当**Gillies**等人在开始构建预测模型时，还是感觉数据太少。鉴于数据越多，自动化分析软件的功能才会更强大，表现才会更好，所以**Gillies**希望佛罗里达州，或者美国能够建立这样一个数据库，全世界的数据全都储存在这个数据库里。美国放射学会的**Lung-RADS**数据库就是一个非常好的榜样。尽管**Lung-RADS**数据库目前还只是一个对筛查结果报告进行标准化处理的质量保证工具，但是将来有一天，它一定会与**Gillies**团队的精细自动化分析结果整合在一起。**Gillies**正在扩大研究的影响力，努力将他们的项目打成一个试验标杆，但是这还得取决于医疗保险系统是否支持他们的工作。

生物标志物

我们也可以不通过CT扫描来进行肺癌筛查。比如成本更低、安全性更高的血液或呼出气体中的生物标志物分析，或者对肿瘤患者的鼻腔黏膜样品进行基因检测，发现相关基因突变等。好几个意在开发这类筛查技术的、规模较小的肺癌筛查项目都正在进行之中。比如美国波士顿大学医学院（**Boston University School of Medicine in Massachusetts**）的肺脏学家，同时也是该院计算生物医学首席专家的**Avrum Spira**就正在研究气道上皮细胞的基因表达谱，我们可以非常容易地用采样刷获得患者的气道上皮细胞，这要比组织活检安全得多。肺癌患者的上呼吸道上皮细胞的基因表达谱会发生很多变化，但是这些变化的临床预测价值现在还不是特别清楚。开展临床试验，研究这些基因表达变化情况与CT扫描图像等影像学资料联用的诊断价值非常必要。

Sam Hanash是美国得克萨斯大学休斯敦MD安德森癌症中心（**University of Texas MD**

Anderson Cancer Center in Houston) 的病理学家，专攻肿瘤早期诊断问题。他就非常希望加快生物标志物的研究工作，早日将研究成果造福临床患者。Hanash的团队浏览了大量有关非常有潜力的生物标志物的文献，正在开展一项大型的验证研究，对数百种不同的生物标志物的价值进行评估，看看哪些标志物的临床预测效果最好。Hanash表示，为了推进筛查技术向临床应用的转化，他们团队正在对一系列生物标志物进行系统化的检测。他说道：“我们正在开发新菜谱，看看哪种配方最棒。”

起始研究会将检测生物标志物与CT扫描联用。不过Hanash等人希望最终能够用生物标志物（比如蛋白质、抗体、DNA等）取代CT扫描。在MD安德森癌症中心开展的研究最开始会在美国国内进行，但是按照Hanash等人的计划，将来还会在中国、巴西等其他国家继续开展。计划至少招募1万名烟民或前烟民做志愿者，定期对他们进行CT扫描、血液、痰液及其他生物样品的检测。符合NLST筛查标准的志愿者都将在入组时，以及入组第一年和第二年接受CT扫描检查，然后会接受预约，继续再接受两年的筛查。每一次随访时也都都会进行血液及生物标志物的检查。根据这些受试者是否患上肺癌，可以评价生物标志物的假阳性及假阴性指标。该项目预计耗时两年，大约花费1亿美元。“这会是一个大工程。”Hanash说道。

据McKee介绍，随着CT扫描被引入各个科研中心，也慢慢改变了我们对肺癌的认识。我们过去认为，肺癌是一种侵袭性非常高的肿瘤，一旦确诊就应该立即切除。随着各种新型早期诊断技术的发展，我们慢慢发现，肺癌

其实也没那么可怕。据美国纽约大学医学院（New York University School of Medicine）肺病及关键护理医学部（pulmonary and critical-care medicine）的主任William Rom介绍，在他们的研究中发现，有1/3的肺癌患者的侵袭性都不是那么高的。他们发现，在切除病灶5年之后，他们还是I期患者。这意味着我们有机会检测人们的身体健康，继续进行影像学筛查，而不必让他们一开始就接受组织活检，甚至是外科手术。在将来，如果我们能够在肿瘤发生转移之前做出早期诊断，那么治疗方案也会随之做出调整。比如可能会在长期护理及病情监测之后再开展手术治疗或者放疗，而不像现在这样，确诊时就已经进展到了晚期，只能使用昂贵的、但是治疗效果又不好的化疗药物进行治疗，最终等待患者的只有死亡。

像Bach和McKee这样的美国医生既对医疗保险系统开展肺癌筛查工作寄予了很高的期望，同时也感到非常紧张。Bach就表示，一旦肺癌筛查项目启动，他们将尽最大的努力将其不利的方面减少到最低限度。医生和医疗保险机构都需要确保，只对NLST项目中获益的那种高危人群进行肺癌筛查。

与此同时，McKee认为，如果推迟开展肺癌筛查工作，则意味着会有更多的人死于肺癌，但这原本是可以避免的。医疗保险咨询委员会做出的推迟肺癌筛查的决定，以及对肺癌筛查成本的顾虑也都表明肺癌筛查工作在近期是不太可能开展起来的。“我们会开展筛查工作，我们也会干得很好，因为标准已经非常严格了。” McKee说道。即便美国模式取得了成功，其他国家也会发现这一套很难照搬。

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

四、个性化用药



肺癌的靶向药物研发之路

事实证明，针对肺癌患者遗传基因的靶向治疗比我们预想的要困难一些。

Ramaswamy Govindan至今还清晰地记得，他第一次给他的癌症病人服用抗癌药物吉非替尼（gefitinib）时的情景。那还是2000年年初，对于患有转移性非小细胞肺癌（NSCLC）的病人而言，前景一片黯淡：该疾病确诊后的一年生存率还不到40%。

Govindan是华盛顿大学医学院（Washington University School of Medicine）的一名肿瘤内科医生，他记得，当时他的第二位接受吉非替尼治疗的病人即将进入临终关怀治疗，然而，依靠服药，她继续存活了3年，最终死于突发性心脏病。

吉非替尼（Gefitinib）于2003年被FDA批准上市，商品名为易瑞沙（Iressa）。该药品是阿斯利康（AstraZeneca）制药公司研发的，它的出现称得上是最常见的肺癌类型——非小细胞肺癌（NSCLC）治疗领域的分水岭。该药物的作用机制就在于阻断一种叫做表皮生长因子受体（EGFR）的蛋白质。癌细胞分裂、迁移等功能都受控于EGFR的信号传递。

然而，尽管一些患者的服药疗效很好，但还是有很多患者没那么幸运。另一个靶向针对EGFR的药物埃罗替尼（erlotinib）

（商品名特罗凯）也是如此。该药品于2004年获得FDA批准，由美国基因生技公司（Genentech）和OSI制药（OSI Pharmaceuticals）共同研发。唯一可以确定的规律是，没有吸烟史的患者比抽烟的患者更容易取得疗效。纽约史隆凯特灵纪念医院（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的肿瘤科医生Mark Kris指出，在过去，你会只是因为患者没有吸烟史，就选择让他服用特罗凯，但事实上，还是有很多患者无法从服药获益。

2004年，两个研究小组——Kris在其中一个小组——发现了其中的秘密。这两种药物——吉非替尼和埃罗替尼——对于携带活跃的EGFR基因突变的肺癌患者才具有疗效，而不携带此种突变的患者，服药是没有治疗作用的。EGFR突变主要存在于一种类型的非小细胞肺癌——肺腺癌中。肺腺癌占有所有肺癌病例的40%，而且是没有吸烟史的肺癌患者最常见的类型。

研究人员发现，特异性的遗传基因突变，可能帮助人们研发个体化的肺癌治疗药物，从而促进了一系列靶向药物的出现，这些药物可以使特定群体的患者的生存期延长数年。然而，一些患者不得不继续等待后基因组时代可能带来的福音。很多医生和临床研究者却担心，也许短时间内，很难再有什么令人激动的新发现了。

寻找真正的癌症驱动因子

癌症基因组中充满了各类DNA序列的突变，包括片段交换、重复以及缺失等。靶向药物治疗的机制也在于此——这些突变基因的片段——“真正的驱动者”——对于侵袭性的癌细胞生长是必不可少的。从治疗机制角度来看，最有价值的驱动因子是原癌基因。原癌基因编码相应蛋白质，促进失控的癌细胞不断分裂，并且有可能将正常细胞转化成癌细胞。靶向针对突变原癌基因的药物，可能可以终止，甚至逆转肿瘤的生长。

EGFR就是其中一种主要肺癌原癌基因。超过40%的肺腺癌患者携带EGFR原癌基因突变。目前市场上有三种针对EGFR突变型癌症的药品，还有更多的同类药物正处于临床试验当中。2007年，研究人员发现了另一个驱动性原癌基因ALK，它存在于5-7%的腺癌中，这一基因编码一种信号蛋白，但目前我们对于这种蛋白质所知甚少。在极少数情况下，该蛋白会出现基因序列重排，并使蛋白质持续表达。2011年，FDA批准了用于治疗NSCLC的crizotinib（商品名为Xalkori，辉瑞制药公司（Pfizer）研发），该药物即靶向针对上述基因重排。在美国临床肿瘤学协会（American Society for Clinical Oncology, ASCO）的2014年年会上，辉瑞公司报告了关于该药物的临床III期试验数据，数据表明crizotinib可以有效延长携带ALK突变的患者的生存期。

然而，这些靶向药物的疗效被证明是暂时的——大约一年后，大部分肿瘤都出现了耐药性。例如，服用EGFR抑制剂类药物的患者中，超过一半在EGFR基因序列中出现了一种被称作T790M的突变。这一突变无需干预突变所导致的蛋白信号传导即可阻断药物发挥效用。

肿瘤组织内的细胞往往具有明显的遗传异质性，很多研究人员认为，癌症复发可能是由于已经具有药物抗性的细胞在进化中赢得了主导地位。香港中文大学的临床肿瘤医生Tony Mok指出，一旦我们开始杀死那些具有敏感突变的细胞，具有抗性的细胞就开始生长。

在2014年的ASCO年会上，研究人员报告了由Clovis Oncology公司和阿斯利康（Astra Zeneca）共同研发的T790M突变受体抑制剂类药物相关的临床试验数据，数据结果相当鼓舞人心。这一药物可以使将近三分之二的患者的肿瘤有所缩小。

出现crizotinib耐药的肿瘤患者，也在今年得到了充满希望的好消息。此类耐药性往往在检测不到突变时产生，这说明，其它提高ALK活性的机制，超越了crizotinib中等水平

的抑制作用。2014年4月，FDA以前所未有的速度批准了由诺华制药（Novartis）研发的新药crizotinib的上市（商品名Zykadia）。该药品获批时仅仅完成了I期临床试验，但是试验结果表明，对产生耐药性的患者而言，疗效显著。随后获得的数据显示，ceritinib对于之前未接受过药物治疗的患者，以及已经产生crizotinib耐药性的患者，都同样有效。

麻省总医院（Massachusetts General Hospital）的肿瘤医生Alice Shaw表示，作为ALK抑制剂，Ceritinib的疗效比crizotinib强5至20倍，并且具有更高的选择性。她带领的团队进行了I期临床试验。目前，至少有9个其它ALK药物正在研发阶段。

无法获益的大多数

靶向治疗只能使少部分肺癌患者获益。对于其他患者而言，研究人员仍然在努力寻找其它有效治疗的机制。大部分研究进展都是针对诊断为腺癌、无吸烟史的患者的，而且，他们中的许多人其癌症发病机制都是基于某种驱动因子的突变。与之相比，发生于吸烟者肿瘤内的突变类型众多，因此，无法有效区分那些真正驱动癌症发生的突变，以及对肿瘤生长起到很少作用的“噪音”背景突变。

但是，即使是靶向针对单一的“驱动子”突变的药品研发也是很困难的。以原癌基因KRAS为例，这个基因编码参与细胞增殖的蛋白质。在多达四分之一的腺癌中都可检测到该基因的突变，但是针对这一基因的靶向治疗到目前为止仍然没有取得成功。在2014年ASCO会议上报告的一份研究结果表明，携带KRAS突变的NSCLC患者可通过接受多种类似于KRAS靶向药物的联合治疗取得疗效。在上述研究中负责协调工作，来自美国安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）的肿瘤学家Vassiliki Papadimitrakopoulou指出，到目前为止只有10–15%的KRAS突变肿瘤对联合治疗有反应。希望我们能够获得更能鼓舞人心的数据。

对于肺癌分型不属于腺癌的患者而言，靶向治疗的选择显得十分有限。肺癌中第二多见的类型——鳞状细胞癌（SCC）的患者很少会携带EGFR或者ALK驱动子突变。大部分SCC的患者有吸烟史，而且基因组含有各类突变类型，因此给予这类患者选择有效的靶向药物，显得很困难。

不过，感谢来自癌症和肿瘤基因图谱计划（Cancer Genome Atlas, TCGA）的Govindan等人的努力，他们比较了来自178个SCC肿瘤组织样本的检测结果，并于2012年发布了关于SCC基因组整体特点的详细评估。结果他们发现了很多可以成为潜在药物研发的目标位点，例如，发生于CDKN2A基因上的一个突变存在于70%的SCC中，有可能作为药物靶点。

通力合作

肺癌治疗领域对新药的急切期盼激发了Papadimitrakopoulou的科研热情。今年6月开始，他与其他研究者一起合作，制定Lung Cancer Master Protocol。这一多分支、跨机构的临床试验将采用测序技术来为SCC患者寻找合适的靶向药物。与此同时，这也将积累大量癌症基因组数据，为今后的研究提供基础。Papadimitrakopoulou表示，他们将争取绘制美国最常见的SCC基因组类型。

Govindan等人目前也在从事大规模基因组分析工作。他们对230个腺癌肿瘤组织的突变进行了基因组序列检测，并于2014年7月发表了检测结果。接下来，他和来自TCGA的协调员Louis Staudt 和Matthew Meyerson一起，计划对更多的肿瘤样本进行检测，从而寻找更多的靶向位点。

针对ALK和EGFR的药物疗效非常强大，使得针对这些基因突变的检测成为常规。但是，随着测序成本的快速下降，已经有临床医生指出，应该对更多的、数以百计的癌症相关基因的突变进行检测，而不仅仅局限在这两个基因上，以期能够提供更多的靶向位点。Kris

正是持有这种观点的医生中的一员。他指出，如果你在2014年得了肺癌，我们要做的第一件事是进行组织活检，并且对基因序列进行全面检测，寻找可能存在的‘驱动子’。各大公司也提供进行此类检测的工具。位于马萨诸塞州剑桥市的基础医学公司（Foundation Medicine）由TCGA的科学家共同创办。该公司可以基于236种癌症相关基因的测序数据给临床医生提供肿瘤学诊断报告。Foundation Medicine在2013年进行了9000份检测，预计在2014年一共完成25000份检测。今年6月，纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）与位于新泽西的奎斯特诊断公司（Quest Diagnostics of Madison）确立合作关系，希望进一步加强临床医生与公司内部检测之间的合作，同时也对多种原癌基因进行平行检测。

遗传分析可以帮助医生对患者进行诊断，有些患者所携带的突变并非肺癌常见突变，但却是其它类型肿瘤中所常见的。例如，携带可影响*RET*基因的突变序列的腺癌患者，也许可以从服用*cabozantinib*中获益，这是一种以此作为靶点的治疗甲状腺癌的药物。此外，随着越来越多的制药公司加大投入，研发癌症靶向药物，并通过对癌症患者的基因测序，我

们可以筛选能够参与临床试验的患者。为了评估临床测序对肺癌治疗产生的影响，Kris等人——他们一起组成了一个叫做肺癌突变联盟（Lung Cancer Mutation Consortium）的团队——对超过1000个患者的多达10个已知的原癌基因进行测序。据Kris报道，28%的受检患者符合进行临床试验的标准，如果不经测序，是无从得知这一点的。

与*KRAS*基因相同的是，很多原癌基因都具有重要的科学意义，但是却难以应用到临床治疗上，这使得一些研究人员不禁对只在短期内可以获益的、大规模肿瘤患者基因的例行测序这一做法提出了质疑——Mok认为，这种做法并不会显著提高肺癌患者的治疗情况，除非可以发现下一个类似*EGFR*的靶点。尽管如此，他还是认为，遗传测序分析应该作为诊断过程的一部分，从而更快速地为患者选择有效的药物——他也满怀希望，新的类似于*ALK*和*EGFR*的靶点也会被发现。

其实，所有人都在努力，希望能够获得对付这种致死性疾病的新武器。就目前已经具有的资源来看，更多的医生可能会期盼着有一天能够像Govindan曾经遇到的那样，可以为患者开出药方，让他们能够再多享受几年生活。



五、免疫疗法



法国Transgene公司的科研人员正在生产肿瘤治疗疫苗新药TG4010，他们2期临床试验中发现，该药物能够延长肺癌患者的存活期。

化学诡计

肺癌细胞用非常狡猾的方法躲避人体免疫系统的攻击。新的免疫疗法能够战胜这个诡计多端的对手吗？

人体的免疫系统经过了数百万年的进化，能够保护人体免受微生物（microbes）、病原体（pathogens）和各种寄生虫（parasites）的侵害，所以免疫学家们才会非常想知道，该如何，在何时能够帮助人体自身的免疫系统对付肿瘤这种可怕的疾病。到目前为止，抗癌免疫疗法还从未取得过哪怕一丁点的成绩。

因此，当医学肿瘤学家Naiyer Rizvi在几年前参与一项抗癌抗体类药物的1期临床试验时，他也没有抱太大的希望，早就做好了失败的准备。实际上，整个肺癌研究领域都不太看好这个临床试验，因为之前已经有很多人尝试过类似的办法，希望通过刺激机体自身的免

疫系统，达到抗癌的治疗功效，但最终都失败了。

美国纽约的纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Centre in New York City）是参与该临床试验的研究中心之一，Rizvi在该中心接触到了第一批参与试验的癌症患者，其中有一位患者体内长了一个非常大的肾上腺肿瘤（adrenal tumour），他的癌痛非常剧烈，以至于在接受了第一次当时由百时美施贵宝公司（Bristol-Myers Squibb）开发的抗体类抗癌新药nivolumab的试验治疗之后，不得不到医院挂急诊号求助。2014年的5月，Rizvi又见到了这位患者。此时距该患者结束为期两年的

临床试验已经一年多了，他体内的肿瘤也已经明显缩小，而且还在继续缩小。“当你看到这些出乎预料之外的试验结果时，你不得不开始重新考虑你的职业方向了。” Rizvi这样说道。

Rizvi可不是唯一一个有这种想法的人，在整个肺癌研究领域都洋溢着乐观的情绪。多个免疫抗癌治疗新药的临床试验数据都表明，这些抗体类药物不论在起效速度（response rates），还是生存优势（survival advantages）方面，都明显优于以往的各种药物，可以将患者的预期寿命延长数月，甚至数年不等。

将“细胞周期检查点”一军

免疫抗癌疗法经历了一段很长的、曲折的、心酸的发展历程。早期开发的一些旨在帮助机体免疫细胞对抗肿瘤细胞的药物已经全军覆没了。疫苗能够产生预期的免疫反应，而且能够有很高水平的致敏免疫细胞能够攻击肿瘤细胞。但是基于一些现在还不太清楚的原因，这些疫苗药物似乎对肿瘤不起任何作用，肿块的体积并没有缩小。

美国耶鲁大学（Yale University in New Haven, Connecticut）的免疫学家Lieping Chen正是因为无法给他的癌症患者提供太多的帮助，感到非常沮丧，所以才转向肿瘤免疫学研究工作的。那还是20多年以前，当时科学家们刚刚开始研究肿瘤细胞表面分子是如何影响机体免疫反应的。Chen选择的研究方向则是寻找某种分子，这种分子能够刺激机体免疫反应，消灭肿瘤细胞，或者能够解除机体免疫反应的抑制状态。

Chen在20世纪90年代末终于取得了第一个比较大的成果。他们课题组发现，并且成功克隆了一个基因，该基因的编码蛋白产物能够让机体的免疫反应保持在受控范围之内（这也是免疫系统的基本功能，因为一旦免疫反应过度活化，就会产生对机体有害的慢性炎症反应）。就在Chen等人取得这个成果之后不

久，另外一个课题组也发现了该蛋白能够保证机体免疫反应不会过度活化的作用机制。该机制的关键就在于该蛋白与T细胞之间的相互作用。T细胞是一种白细胞，是机体免疫系统的重要组成部分。更具体一点说就是，Chen等人发现的这个蛋白是与T细胞表面的PD-1受体发生了相互作用。该蛋白与PD-1受体结合之后，会促使T细胞死亡，从而达到抑制免疫反应的作用。

更进一步的研究显示，T细胞也参与了自我限制的作用，详见图“免疫辅助（Immune assistance）”。T细胞到达作用部位之后，会释放 γ 干扰素（interferon- γ ），激发T细胞的细胞杀伤活性（cell-killing ability）。肿瘤细胞则利用了这种机制， γ 干扰素在激活T细胞的同时也促使肿瘤细胞大量表达Chen等人发现的蛋白——PD-L1蛋白。这些PD-L1蛋白与T细胞上的PD-1受体结合之后促使T细胞大量死亡。

该发现揭示了一条肿瘤细胞中和T细胞的主要作用机制。Chen在谈到免疫系统时这样说道：“在你的血液系统和淋巴器官里可以发生非常棒的免疫反应，但是面对肿瘤细胞时却偃旗息鼓了。”

既然发现了这条作用机制，那么接下来就该想办法切断该途径，将被抑制的免疫系统重新解救出来，投身到抗肿瘤的战斗当中。有一种叫做细胞周期检查点抑制剂（checkpoint inhibitors）的药物就可以通过两大途径起到这种作用。第一条作用途径就是引入一种能够与T细胞PD-1受体结合的分子，从而达到阻断肿瘤细胞PD-L1蛋白作用的目的。T细胞因而能够恢复正常的功能，杀灭肿瘤细胞。

Rizvi等人进行临床试验，并取得良好效果的Nivolumab就是这样一种药物。很多科研人员都观察到了Nivolumab神奇的疗效。比如美国马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学Sidney Kimmel综合癌症中心（Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center in Baltimore, Maryland）的肿

瘤学家Julie Brahmer就亲眼见证了nivolumab从1期临床试验直至3期临床试验的全过程。据Brahmer介绍，她自己就至少有两位患者使用nivolumab治疗了两年多，而且在疗程结束之后，他们又至少存活了1年半以上。Brahmer的患者都是一些晚期、已经发生转移的肺癌患者，也都曾经接受过化疗和放疗，所以他们生存的希望本来就已经十分的渺茫。据Brahmer介绍，如果按照肺癌的统计学资料进行推测，这两名患者早就已经不在人世了。

另外一种办法就是直接阻断肿瘤细胞PD-L1蛋白的作用。这就是医学肿瘤学家Jean-Charles Soria采取的策略。有一种阻断PD-L1蛋白的抗体类新药，在测试该药物安全性和临床效果的1期临床试验中发现，大约有25%的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，这也是最常见的一种肺癌）患者使用该药物之后都获得了不同程度的治疗效果。法国巴黎Gustave Roussy癌症中心（Gustave Roussy Cancer Center in Paris）的Soria就是研发该药物的主要负责人，他们在2014年全美肿瘤临床学会（American Society of Clinical Oncology meeting）上也汇报了最新的研究成果。Soria等人指出，25%的显效率远高于在早期治疗失败之后接受第3疗程化疗时常见的3%的显效率。

虽然这种显效率与直接结合PD-1受体类的药物非常接近，但是针对PD-L1蛋白的药物也许在安全性方面会略胜一筹。nivolumab在1期临床试验中发现有3%的几率会诱发肺炎，但是在PD-L1抑制剂的临床实验中并没有观察到这么多的药物相关肺炎，而且肺炎的严重程度也会轻很多。

临床试验发现，这两大类药物似乎对吸烟者的效果要优于非吸烟者。Soria等人在2013年欧洲癌症大会（2013 European Cancer Congress，详见go.nature.com/b3z1wr）上汇报了他们的PD-L1抑制剂的1期临床试验结果。该研究发现，对于吸烟者的显效率为

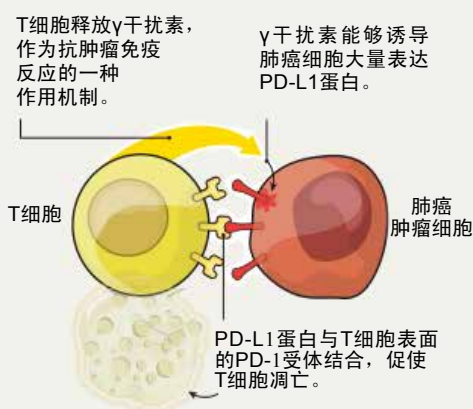
26%，但是对非吸烟者的显效率只有10%。科研人员们认为，这可能是因为吸烟者肿瘤细胞内积累的突变更多所致。因为突变更多，所以肿瘤特异性抗原也会更多，进而更进一步激发了机体的免疫反应。

尽管这两大类细胞周期检查点抑制剂药物的临床试验都取得了非常不错的试验结果，但是Brahmer还是表示，科研人员们现在还只是持一种谨慎的乐观态度。“这些抗体类药物最理想的作用可能也就是对疾病起一个长期控制的作用。” Brahmer像评价治疗高血压病等慢性病的药物一样评价道。

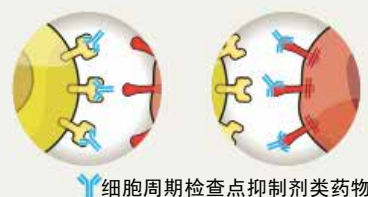
免疫辅助

新开发的药物能够攻克肺癌难题。

肿瘤细胞可以借助机体的免疫反应机制来抑制机体的免疫反应，促使T细胞凋亡。



细胞周期检查点抑制剂类药物能够杀灭肿瘤细胞。这类药物通过以下两种途径发挥作用：



1. 通过与T细胞表面PD-1受体结合的方式，阻止肿瘤细胞表达的PD-L1蛋白诱发T细胞死亡。

2. 通过抑制肿瘤细胞表达PD-L1蛋白的方式，帮助杀灭肿瘤细胞的T细胞继续存活。

希望的曙光

细胞周期检查点抑制剂类药物最主要的作用就是解除局部受抑制的免疫反应，恢复正常的免疫功能，攻击并杀死肿瘤细胞。但是这些药物也可能会给肺癌治疗疫苗带来一线曙光。

Philippe Archinard是法国药物开发公司Transgene公司（Transgene, of Illkirch-Graffenstaden, France）的首席执行官，他们正准备为该公司开发的肺癌治疗疫苗TG4010开展3期临床试验。Archinard相信疫苗与抗体类药物能够互为补充，他说道：“激活机体的免疫系统只是一种解决方案。如果要获得更好的治疗效果，你还应该增强免疫反应，甚至是在缺少免疫反应的情况下创造出免疫反应。”

TG4010疫苗使用病毒载体（这也是一种非常常用的细胞转染技术），该载体能够表达一种突变的肿瘤糖蛋白MUC1。当MUC1蛋白进入人体之后，就能够刺激人体的免疫系统，产生免疫反应，攻击所有表达MUC1蛋白的细胞。MUC1蛋白广泛分布于非肿瘤上皮（non-cancerous epithelial cells）表面。但是很多肿瘤细胞会大量表达一种突变的MUC1蛋白，所以它是一个非常合适的免疫治疗靶点。TG4010的2期临床试验使用TG4010与传统化疗药物联用的治疗方案，治疗晚期非小细胞肺癌患者。结果实验组的平均存活期为17.1个月，而仅使用化疗药物的对照组则为11.3个月。

TG4010并不是唯一一款针对MUC1

蛋白的疫苗。德国的默克雪兰诺制药公司（Merck Serono）获得了美国西雅图市的Oncothyreon授权，正在开发一种名为tecemotide的疫苗。Tecemotide在2013年开展的3期临床试验中并没有获得具有统计学差异的生存率优势。但是亚组分析显示，同时接受化疗和放疗的那部分患者的生存期要明显优于仅接受疫苗治疗的对照组，生存期大约会延长10个月左右。据该临床研究的负责人Charles Butts介绍，随着不断获得更多、更准确的临床数据，一定会获得更好的生存优势。据Alberta大学（University of Alberta, Edmonton）和Cross肿瘤研究所（Cross Cancer Institute）的肿瘤学家Butts介绍，与安慰剂组相比，实验组的3年生存率会提高10%左右。

Butts与肺癌打了20年交道，他用免疫疗法治疗肺癌的希望在这20年里也屡遭破灭，不过他对疫苗，以及PD-1和PD-L1抑制剂类药物还是抱有一线希望。他表示，这些细胞周期检查点抑制剂类药物的效果和作用持续时间是显而易见的，也是让他们非常吃惊的。

如果说近几十年来不断的失败教会了我们什么，那就是千万不要过早的庆祝，在早期临床试验中表现非常优异的新药往往都难以获得最终的成功。我们都在等待细胞周期检查点抑制剂类药物和疫苗类药物的3期临床试验数据，科研人员也都在焦急地等待着最终的结果，看看这些药物是否能够给肺癌患者，以及他们的医生们带来他们期盼已久的好消息。

BioPh China 2015

2015生物制药与技术中国展



同期举办: CPH China 2105
十五周年华诞 荣耀呈现

2015年6月24-26日 上海新国际博览中心 (SNIEC)

www.biophchina.com

展示范围

生物信息
生物信息科技
给药系统
纳米技术
平台技术

商业服务
云计算
知识产权
法规/合规
技术转让

抗体
生物燃料
生物制剂
生物制造
生物工艺
细胞生物学
临床试验

新药研发
基因组学/遗传学
个体化用药
干细胞研究
治疗学
疫苗

同期论坛: 第二届生物制药峰会

模块一: 法规更新与解读

9:30-10:00	签到
10:00-10:05	开幕致辞 夏明德 资深总监 美国强生集团
10:05-10:35	2015版中国药典解读—生物技术药物质量控制 姚春明 研究员 中国食品药品检定研究院
10:35-11:05	最新中国生物类似药研发法规与策略 廖明阳 新药审评专家 国家药品监督管理局
11:05-11:15	生物仿制药在中国的机遇与挑战 张鸿洲 医学与转化中心执行副主任 上海中德信健药业股份有限公司

模块二: 市场分析与展望

13:00-13:30	生物仿制药市场预期 Rong Chen 医学总监 葛兰素史克
13:30-14:00	全球生物制药行业投资机遇 中国区负责人 陈琳 L.E.K.
14:00-14:15	茶歇与交流

模块三: 技术优化与创新

14:15-14:45	解读抗体-药物偶联物(ADCs)的技术难点 钱学明 中国MabSpace生物科学公司董事长兼首席执行官
14:45-15:15	生物制药设施设计在中国的机遇与挑战 Scott M Wheelwright 首席顾问 苏州智真生物技术咨询有限公司
15:15-16:15	未来生物制药产业发展趋势探讨 夏明德 资深总监 强生集团 杨一航 临床前安全性评估部总监 赛诺菲 吴辰冰 研究副院长 上海中德信健药业股份有限公司 Rong Chen 医学总监 葛兰素史克 邹晖 首席科学官 甘李药业股份有限公司
16:15-16:20	闭幕致辞

往届回顾



010-58036295/021-33392255





如今人们已经确定空气污染与肺癌之间存在密切的关联，因此研究人员开始着手研究这种关联对全球健康的影响程度。初期的研究结果显示，空气污染相关性肺癌所占的比例比先前估计的比例高得多——一项研究分析表明：在某些国家中，颗粒物污染是导致10-20%肺癌死亡的重要因素。美国健康影响研究所（Health Effects Institute，位于马萨诸塞州波士顿）的流行病学家 Aaron Cohen 是该研

研究的作者之一，他指出，一些研究的估计值比我们的高，而有一些却低于我们的估计值。但是所有这些估计值都很高，足以引起公共卫生方面的担忧了。

雾霾缭绕中的大都市

如果用流行病学研究来证明肺癌与空气污染之间的关联的话，这将是一个里程碑式的挑战。大多数肺癌病例都与吸烟有关，这就使得研究人员难以区分出烟草使用和其它潜在病因的影响。肺癌的发生也需要经历较长的时间，因此研究人员必须对人群进行几十年的追踪随访，直到有足够数量的非吸烟者被诊断患有肺癌。

空气污染物的研究通常都是非常棘手的。它是由多种化学物质组成的复杂混合物。这些化学物质来源广泛，大到工厂，小到割草机。许多研究者试图去发现是哪种成分导致空气污染物具有致癌性，然而空气污染物的复杂成分令他们望而却步。大量研究表明粒径小于2.5微米的细颗粒物是其中的一种关键物质。我们也难以将肺癌的发生简单地归咎于空气污染，这是因为不同国家、不同城市、甚至不同街区之间的空气质量都是不同的。在美国开展的许多早期研究都主要依赖于不健全的空气质量监测网络，因此无法捕捉到空气质量的这种变化。加利福尼亚大学伯克利分校（University of California, Berkeley）的环境卫生学家Michael Jerrett表示，这是一个非常困难的研究领域。他告诫他的研究生，除非获得了终生职位（不用再顶着巨大压力去快速发表论文），否则决不能研究环境中的肿瘤发生问题。

但是研究人员纷纷在学习如何跨越一些障碍。一种名为土地利用回归模型（land-use regression）的创新技术可以利用监测器在几十个甚至几百个位置上测量空气的质量。随后用测量的数据来构建空气质量模型，并将道路长度和地形等因素纳入到该模型中后，就可以预测每个流行病学研究参与者居住地的空气污

染水平。以往研究人员假定城市中的每个人都暴露在同一水平的空气污染物中；而与这一假定相比，土地利用回归法是一个巨大的改进。Jerrett指出，土地利用回归法及其相关技术“确实极大地加强了研究的证据基础。”

2013年，研究人员在九个欧洲国家中开展了一项研究，大规模地应用了这些方法。他们评估了30多万人（包括吸烟者和非吸烟者）在其居住地时的空气污染物暴露水平。他们发现，空气质量较差的欧洲城市（雅典）的平均细颗粒物浓度比质量较好的城市（奥斯陆）的浓度大约高10 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ ，而细颗粒物的浓度增加10 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ ，肺癌的发病风险则增加了40%。该研究是规模最大的、探讨空气污染与肺癌关联的流行病学研究之一，证实了以往的美国人群研究结果。哈佛大学公共卫生学院（Harvard School of Public Health，位于马萨诸塞州波士顿）的流行病学家Francine Laden是该研究工作组的一名成员，他指出，该研究结果对专门评估空气污染与肺癌关联证据的IARC研究工作组产生了非常重要的影响。

非吸烟者要当心！

南加利福尼亚大学（University of Southern California，位于洛杉矶）的流行病学家Jonathan Samet是IARC研究工作组的主席，他早在十年前就与他人合作了一篇综述，认为空气污染与肺癌关联的流行病学证据“模棱两可”。但是这种不确定性很快就消散了。英属哥伦比亚大学（University of British Columbia，位于加拿大温哥华）的环境卫生学家Michael Brauer也是IARC研究工作组的一名成员，他指出，科学家已经开展了“调查设计、人群和空气污染接触评估方法完全不同的研究，却仍然发现肺癌的发病风险会（随着空气污染物浓度的增加而）增高”。“你不能说这是一个由于此类研究的基本设计特性所导致的错误结果。”

为了说服自己空气污染确实是肺癌的危险

因素，研究者需要用一些能够排除香烟烟雾影响的数据。2011年发表了一篇关于此类研究的论文。该研究对美国将近18.9万名从不吸烟者进行了调查，并且考虑了这些研究对象的二手烟暴露情况。在1982年至2008年间，这些研究对象中有1100人死于肺癌，相当于细颗粒物每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，肺癌死亡率增加27%。

美国癌症协会（American Cancer Society）的流行病学家Michael Thun是该论文的合著者，他目前已经退休，居住在佐治亚州亚特兰大。他坦言道，在还没有参与这项研究之前，他就曾经怀疑美国的空气污染水平较低，并不足以引发肺癌。但是他也指出，非吸烟者的研究结果让他更加相信空气污染与肺癌之间存在因果关联，他现在坚信不疑了。

Thun并不是唯一一个改变看法的人。如今Samet也指出，流行病学研究已经确切表明空气污染与肺癌之间存在着关联；此外，研究者也对在工作中吸入大量被污染空气的人群进行了调查，这些研究以及实验室研究的发现也支持了大样本流行病学研究的结果。Brauer指出，该领域的研究者现在已经普遍认同这一关联了。

污染无下限

研究者目前尚未确定空气污染的安全限值。欧洲的研究工作组发现，即便细颗粒物的浓度低于欧盟规定的限值（25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ），肺癌的发病风险仍然较高；他们也没有发现空气污染阈值的证据——换言之，空气污染水平并不存在这样一个阈值：当污染浓度低于该值时，就不会增加肺癌发病的风险。分析也发现，肺癌发病率与空气污染物浓度之间存在着线性关系，至少当空气污染水平达到发达国家平均浓度时是如此的。

既然空气污染和肺癌之间的关联如今已经被确证了，研究者便开始构建一些复杂模型，以确定在全世界范围内，有多少人因为空气污染物的暴露而导致肺癌发生。然而，由于大多数研究主要关注于污染水平较低的地区，因此很少有数据调查了室外颗粒物浓度大于30-40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时所引起的肺癌发病风险。一项研究的工作人员将可吸入性香烟烟雾作为颗粒物的替代品，试图评价当机体吸入浓度非常高的颗粒物时会引起哪些健康危害。他们的研究结果与欧洲的研究相似，也表明肺癌的发病风险与细颗粒物暴露水平之间呈现近线性关系，但是也未发现空气污染阈值的证据。

另一项研究则综合了众多因吸烟和吸入二手烟所引起的肺癌发病风险的数据，以便评估在颗粒物污染水平非常高的国家（例如中国）中有多少人存在肺癌发病的风险。研究结果表明，在许多国家中，细颗粒物在2010年时导致10-20%的肺癌患者死亡。华盛顿大学（University of Washington，位于西雅图）卫生计量与评估研究所（Institute for Health Metrics and Evaluation）以这篇综合性论文的部分研究方法为基础，发现在2010年时，室外颗粒物污染在全世界范围内至少导致了22.3万名肺癌患者死亡。

目前所公布的估计数字仍然存在着很大的不确定性。没有人真正知道在空气污染水平非常高的城市（例如北京）中，肺癌的发病风险到底有多大，这是因为到目前为止，大多数研究结果都来自于发达国家的研究。为了获得说服力更强的数字，研究者需要更多地从污染更严重的国家中获取数据。

科学家花了很长的时间才确定空气污染与肺癌的关联，但是可能会花更长的时间才能够获得拯救众生的知识。

七、公共健康



燃烧的烟煤（smoky coal）释放出来的致癌物质对于通风条件不佳的家庭来说，是对他们身体健康最大的威胁。

烟煤与肺癌

在东亚地区，妇女的肺癌发生率奇高，可是她们的吸烟率却并不高，那么这是为什么呢？

突然之间，肺癌就闯入了Angela Tan（化名）以及她深爱着的那些人的生活。Tan去世的时候，她的家人和朋友全都无法接受这个事实。因为这位新加坡中文老师才刚刚40出头，而且从未吸过烟。

Tan的离世似乎对以往认为只有烟民才会得肺癌的定论提出了挑战。实际上，还有很多和Tan一样的病例存在。在东亚地区，不吸烟的妇女患肺癌的比例非常高。据新加坡国立大学Saw Swee Hock公共卫生学院（Saw Swee Hock School of Public Health at the National University of Singapore）的肿瘤流行病学专家Adeline Seow（她是Tan的侄女）介

绍，在她们那里，肺癌的发病率与人群的吸烟率并不匹配，存在很大的偏差，尤其在华人女性当中这种趋势更为明显。

关于这种现状，Seow有她自己的解释。Tan过世时，Seow还只是医学院里的一名医学生，这件事给她留下了无法磨灭的印象。她回忆道：“当时，我完全无法用我所了解的医学知识来解释这件事情。”于是她决定专门针对这个问题开展研究，找出答案。她的问题就是——为什么东亚妇女这么容易罹患肺癌？

癌症研究者将这种现象称作自然实验（natural experiment）。美国纽约Albert Einstein医学院（Albert Einstein College of

Medicine in New York City) 专门从事癌症及人群健康问题研究的Dean Hosgood认为, 这是除了吸烟等最常见病因之外的, 研究肺癌病因学的一个极好的案例。他指出, 随着吸烟率的不断下降, 其它的因素正逐渐成为导致肺癌的主要致病因素。这种转变也让Seow的这种研究变得更加有价值, 科学家正在努力寻找与肺癌相关的致病因素, 寻找让人们对于肺癌易感的突变分子、遗传标志物等。

遗传因素

每年全世界大约有160万人死于肺癌, 它是世界范围内导致死亡人数最多的一种癌症。近十年来, 科学家已经发现, 大约有1/4的肺癌患者是从未吸过烟的。随着研究的不断深入, 后来发现, 吸烟的肺癌患者与不吸烟的肺癌患者在遗传背景上有显著的差异。

流行病学研究还发现, 不吸烟的肺癌患者在地理分布上有非常明显的特点。据估计, 在东亚地区, 不吸烟妇女患上肺癌的几率要比欧洲或非洲的不吸烟妇女高四倍。

Seow的研究则主要集中在新加坡城市里的肺癌患者人群中间。她发现, 自1960年以来, 新加坡华裔移民的肺癌(包括吸烟及不吸烟的)发病率要明显高于马来裔及印度裔移民。

但是公布的不断升高的肺癌发病率却不是仅源自于华裔族群的。近年来, 多个研究发现, 日裔及韩裔族群也都携带有高危遗传突变。为了进一步研究并阐明这种现象, 也为了收集到更丰富的新加坡当地的数据, 美国国立癌症研究院(United States National Cancer Institute, NCI)的肿瘤流行病学家Qing Lan和Nathan Rothman于2009年建立了亚洲女性肺癌联盟组织(Female Lung Cancer Consortium in Asia)。

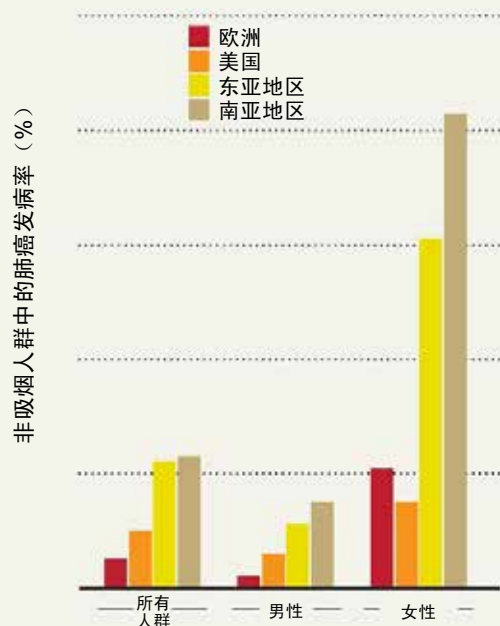
仅仅5年之后, 该组织就收获了丰厚的果实, 而且该成果还涵盖了新加坡以外的东亚地区。2012年, Lan、Rothman、Seow以及其

他十几位学者发表了他们的遗传学研究成果。他们一共对来自东亚6国的14000名妇女(其中有6600人是从未吸过烟的肺癌患者, 另外7500人是健康的对照组)进行了研究。他们使用了能够在患有某种疾病的人群中找到他们更容易携带的遗传突变的全基因组关联分析(genome wide association study)技术进行了研究。结果发现了3个新的与肺癌相关的DNA位点, 其中一个位点位于人第10号染色体上, 另外两个位点位于人第6号染色体上。同时也验证了之前发现的3个突变位点, 这3个位点分别位于人第3、5和17号染色体上。

如果不是将研究重点放在东亚不吸烟的女性肺癌患者身上, 这种研究是很难获得成功的。该研究的参与者之一, NCI的肺癌遗传学及流行病学专家Neil Caporaso表示, 要找到遗传学病因, 在亚洲开展这种研究具有非常大的优势。

妇女的患病风险

在亚洲, 不吸烟的肺癌患者主要都是女性。研究发现, 这可能与该地区惯于使用烟煤在室内烹饪有关。



该研究还排除了另外一个突变位点的致病作用，该突变位点位于人第15号染色体上，过去一直都怀疑该位点与不吸烟人群罹患肺癌有关。这项大规模队列研究（cohort study）间接支持了另外一种观点，即如果携带了这个位于15.25q上的位点，那么吸烟之后罹患肺癌的风险会显著提高。

该研究也发现，基因是协同发挥作用的。位于人第10号和第6号染色体上的两个突变只能够分别将肺癌患病风险提高30%和15%（吸烟则能够提高2500%）。参与了该研究的博士后Hosgood认为，这可能是环境因素（空气中的某种物质）与遗传因素共同作用的结果。

煤烟

在中国西部有一个叫宣威（位于云南省东北部）的地方，很多年以来，当地的肺癌发病率一直都位于世界首位。早在20世纪70年代初，科研人员就注意到，当地的妇女虽然不怎么吸烟，但是她们的肺癌发病率与当地男性一样，甚至还要更高。到了20世纪80年代中期，科学家展开了更进一步的研究，很快就发现了原因，那就是——煤。

Judy Mumford是美国环保局（US Environmental Protection Agency）的一名科研人员，她也是最早到中国参加实地考察的科学家之一。Mumford等人发现，虽然宣威当地的妇女很少吸烟，但是她们都有一个共同的特点，那就是在家做饭时都会使用烟煤。在冬天，她们会在家里用烟煤取暖，而且会禁闭门窗，以免让冷空气进屋。这样一来，煤烟和其他的一些物质也就都被关在房间里，久久不能散去。当地很少会使用烟囱，而且很多房子的通风状况都不太好。

Mumford于1987年发表了她的研究成果，而在这十年之前的1977年，中国政府也对宣威当地妇女肺癌病死率要明显高于中国其他地方的问题表示过关注。实际上，当地的肺癌病死率要比中国平均肺癌病死率高8倍，比

云南省其他地区的肺癌病死率高17倍。因此中国政府采取了一定的措施，给当地居民每家拨款10元（约合5美元）人民币，让他们修建烟囱。

Lan在20世纪90年代到中国宣威时还是一名刚刚毕业的大学毕业生。她当时去的目的就是要寻找肺癌与烟煤之间的关系，Lan还专门调查了烟道改造的作用。她亲自到当地农民（从1976年开始就居住在当地的）家里走访，同时也调阅了医院的病历，掌握了肺癌发病率的真实数据。最后得到的结果非常的振奋人心——在当地进行了烟道改造之后，男性肺癌发病率降低了41%，女性则降低了46%。

Rothman对此评价道：“这是一项非常重要的研究，以非常确凿的证据向我们展示了，煤烟的确与肺癌的发生有关。”在后来的研究工作中，Hosgood等人又发现，如果家里使用了手提式的煤炉（即到户外使用的煤炉），那么男性的肺癌病死率能够降低39%，女性的肺癌病死率则能够降低59%。后续的小鼠动物试验也发现，室内烟气的致癌性要比烟草高1000倍。

在中国的东部和南部地区，使用烟煤的比例没那么高，这些地方又是另外一种情况。在中国上海、香港以及台湾开展的研究发现，食用油（cooking oils）是导致当地肺癌高发的主要原因。包括菜籽油（rapeseed）在内的各种食用油高温加热之后都会释放出可被人体吸入的、挥发性的致癌物。

2006年，世界卫生组织国际癌症研究中心（World Health Organization's International Agency for Research on Cancer）基于Lan和Hosgood等人取得的确凿的研究成果，正式公布了烟煤和食用油的致癌性（carcinogenicity）。来自世界各地的19名科学家齐聚法国里昂，大家一致同意，家庭用煤会释放出对人体有害的致癌物质，食用油在进行煎炸等高温烹饪时，也会释放出可能对人体有害的致癌物质。

科学家现在已经非常清楚，在通风条件很

差的环境中，反复暴露在煤烟里，患上肺癌的机率将翻倍。但是还有一些问题亟待解决。据Lan介绍，比如究竟是煤烟里的哪种物质具备致癌性？这就是一个非常重要，但是目前又还没能得到解决的问题。Lan已经掌握了一些证据，她发现，参与人体炎症反应信号通路（inflammatory pathways）的免疫调控基因（immunoregulatory genes）可能与肺癌发病有关，但是还需要更进一步的研究来证实这一点。

另外一种疾病

很多临床肿瘤学家都有这样一种想法，即那些从未吸烟的人所患的肺癌其实是另外一种疾病，并且正着手开始重新认识它。这些从未吸烟的人所患的肺癌在遗传上与吸烟肺癌患者有明显的差异——缺少很多吸烟肺癌患者携带的遗传位点。比如TP53抑癌基因的突变就广泛地见于各种肿瘤患者，也频繁地出现在吸烟肺癌患者人群中。但是不吸烟肺癌患者很少会携带这种突变。

另外一方面，科学家在不吸烟肺癌患者中也发现，有58%的人携带了另外一种特异性突变，即EGFR基因突变。但是在吸烟肺癌患者中，该基因的突变率只有13%。与其他人

群相比，EGFR基因突变也更多见于东亚肺癌患者，相比男性而言，女性更多见，这说明，东亚女性可能还会因为另外的原因使她们更易罹患肺癌。

后续的研究会进一步揭开肺癌的真面目。Lan等对中国宣威开展过研究的科学家已经发现了煤烟的致癌问题，也促使当地政府拿出了实际行动，改善了当地居民家里的通风条件。同时他们发现，环境因素只是参与肺癌发病的一种作用因素。在东亚，大量不吸烟妇女罹患肺癌的事实也给科研人员提供了一个难得的好例子，让他们能够更好地研究遗传因素与肺癌之间的关系。Seow表示，她们已经越来越清楚，东亚地区妇女所患的肺癌与她们以往所认识的肺癌完全不一样。

对于Seow而言，她从事这项研究主要有两大动力。首先是她作为一名公共卫生学家的职业要求，促使她去了解肺癌的发病原因，以便更好地开展疾病预防工作。其次，则是她家庭的原因，多年以前Tan的去世让她亲自面对了这种疾病，从而促使她在这20年里努力地尝试揭开肺癌的成因。她希望能够通过自己的努力，让更多像Angela Tans一样的患者能够得救。



基因组学前沿研讨会

2015年7月16 - 19日 中国 北京

<http://gpb.icgchina.org>

RNA 修饰



陈润生
中科院生物物理所



Jacob Hanna
Weizmann Institute of Science, 以色列
RNA regulation and the epigenetic
"In" stability of pluripotent cell states



Akimitsu Okamoto
University of Tokyo, 日本
Chemical approaches for the detection of
DNA modification and mRNA expression



陈月琴
中山大学
Identification and functional study of
noncoding RNAs involved in plan sexual
reproduction



贾桂芳
北京大学
Reversible RNA adenosine methylation in
biological regulation



刘渝芳
中科院生化细胞所
Male infertility caused by ubiquitination-
deficient mutations in human Pwi (Hiwi)



戚益军
清华大学
An alternative route for biogenesis of siRNAs
that direct DNA methylation in Arabidopsis



宋旭
四川大学



杨运桂
中科院北京基因组所
Decipher biological significance of RNA
N⁶-methyladenosine (m6A)



伊成器
北京大学
Chemical pull-down reveals dynamic
pseudouridylation of the mammalian
transcriptome

单细胞组学



Sunney Xie (谢晓亮)
Harvard University, 美国
Life at the single molecule level



Michael Q. Zhang (张奇伟)
The University of Texas at Dallas, 美国
Genome modification in *Enterococcus
faecalis* OG1RF assessed by bisulfite
sequencing and single-molecule real-time
sequencing



贺建奎
南方科技大学
Integrated DNA and RNA sequencing of
single cells



Wei Lin (林巍)
Baylor Institute for Immunology Research
美国
Computational solution and insight of the
transcriptional heterogeneity in single cell



宁康
华中科技大学
Single-cell SNP analyses and
interpretations based on RNA-seq data
for colon cancer research



汤富刚
北京大学
Dissecting gene regulation network in
human early embryos at single-cell and
single-base resolution



王德强
中科院重庆绿色智能技术研究院
Discriminating bases by stretching
double-stranded DNA in a nanopore



杨朝勇
厦门大学
Droplet microfluidics for high throughput
single-cell analysis

基因组高级结构



于军
中科院北京基因组所



Giacomo Cavalli
Institute of Human Genetics, CNRS, 法国
Genome regulation by Polycomb proteins
and 3D chromosome folding



Zhijun Duan (段治军)
University of Washington, 美国
Recent technological advances in
mapping genome higher order structure



李国红
中科院生物物理所
Chromatin higher-order structures and
epigenetic regulation



田卫东
复旦大学
Combining Hi-C data and phylogenetic
correlation to predict the target genes of
distal regulatory elements in the human
genome



侯春晖
南方科技大学



汪小捷
清华大学

报告人持续更新中

欢迎参会

注册费: 国内学者: CNY ¥ 1000 (学生 ¥ 800) 国际学者: USD \$300
截止日期: 2015年6月15日 (注册优惠和摘要提交)

主办单位: 中国科学院北京基因组研究所

承办单位: Genomics, Proteomics & Bioinformatics

联系方式: editor@big.ac.cn



八、观点荟萃

肺癌筛查，势在必行



肺癌是病死率最高的恶性肿瘤，因此英国利物浦大学癌症研究中心（University of Liverpool Cancer Research Center, UK）的临床教授，兼英国肺癌筛查试验（UK Lung Cancer Screening trial）的首席研究员John K. Field认为，不应该再犹豫了，立即开始肺癌筛查行动吧。

2012年，在欧盟国家里，大约每两分钟就会有一人死于肺癌。那些因肺癌病死的患者的人数（26.8万人）在欧盟国家所有因肿瘤病死的患者中占1/5以上。最近出现了一个好消息，即使用低辐射剂量CT扫描（low-dose computed tomography）进行筛查能够较早发现肺癌、及早诊治，从而显著降低肺癌患者的病死率，提高生存率。目前，大约75%的肺癌患者都是晚期癌症患者，现有的治疗手段无法在这些患者身上取得很好的治疗效果。但是如果能够做到早期诊治，就可以让患者的5年生存率超过70%。肺癌CT筛查技术让早期诊断成为了可能，这也意味着能够延长肺癌患者的生存时间。

不幸的是，要开展这种能够救命的筛查还存在很多困难和障碍。在美国开展的大规模肺癌筛查临床研究——美国肺癌筛查实验（the National Lung Screening Trial, NLST）显示，低剂量CT筛查的确能够降低肺癌患者的病死率。NLST这项随机对照研究一共招募了5.5万名志愿者，他们都是年龄介于55~74岁之间的烟民，或前烟民。因为已经获得了明确的证据表明，与传统的X光胸透技术相比，低剂量CT扫描能够将肺癌患者的病死率降低20%，所以该研究提前结束。基于这些研究

成果，美国已经有5个专业医学团体对开展CT筛查项目表示了赞成意见，其中包括美国预防服务工作组（US Preventive Services Task Force），但是专门覆盖美国65岁以上老年人的联邦医疗保险机构Medicare却还没有投赞成票。

虽然NLST研究的结论已经非常明确了，但是欧洲的卫生机构却还是决定不紧随其后。因为他们在等待另外一项研究的结果，那就是在两年内由荷兰与比利时联合开展的NELSON临床实验，以及其他一些小型欧洲临床实验的数据，这才是欧洲自己的病死率数据及成本效益数据。

可这种拖延是错误的。现在计划在欧洲开始肺癌筛查正当其时。最大的问题在于还不能确定这种肺癌筛查技术的成本效益。在美国，肺癌筛查的成本大约是1.9~16万美元/每个质量调整生命年（quality-adjusted life year，这是一种评价临床治疗方案的标准方法，在患者接受某种治疗之后，对患者的生存质量进行评价）。但是这些数据全都源于一套与欧洲现行医疗保健系统完全不同的美国医疗保障运行体制。根据英国的模型进行测算，肺癌筛查的成本应该在每个质量调整生命年花费1.4万英镑，约合2.4万美元，该数据也更加容易被历

来对成本问题比较关注的欧洲医疗保障系统接受。

成本问题是一定要解决的，但是这还不足以让低剂量CT肺癌筛查技术大规模铺开。另外一个问题是该如何解读CT扫描图像。现在有两种标准可供参考。第一种标准就是肺部结节的直径，这也是NLST研究采用的方法。但是直径这一指标却并不十分准确，而且一致性也不高，因为结节的形状是十分不规则的。如果以结节的最大径为直径数据，就会得到一个假阳性结果，反之亦然。所以NELSON研究和UKLS研究都没有使用这一指标，而采用结节体积作为评价指标。该方法已经在欧洲获得普遍认可，有望极大地降低实验的假阳性率。

最后一个问题就是应该对哪些人群进行筛查。美国预防服务工作组建议对符合NLST研究入选标准的、年龄介于55至80岁的烟民或前烟民进行筛查。而使用了利物浦肺癌风险预测模型（Liverpool Lung Project risk prediction，具有5%风险的人群在5年内会患上肺癌）的UKLS研究的数据则显示，对年

龄在60至75岁间的高危人群进行筛查的费用效益才是最高的。当然，如果像这样划一道线，也会得到生存死亡结果（life-and-death consequences），对年龄在55至59岁之间的人群进行筛查的漏诊率是最低的。这些问题都是每一个预防工作者必须考虑的问题。

目前对于筛查的频率还没有一个统一的意见。最大的证据源自美国实验，他们采用的是每年筛查的策略。但是利用UKLS入选标准和NLST病死率数据构建的模型显示，在完成第一次筛查之后，两年进行一次筛查的费用效益才是最高的。该模型显示，两年一次筛查与每年一次筛查相比，拯救的生命数会减少20%，但是预测显示，病死率收益还是很可观的，而且费用效益也是最高的。

这些尚未解决的问题都不会影响肺癌筛查工作的开展。NELSON研究和其他欧洲研究也会得到更多的数据，但是我们没必要对在极高危人群中开展大规模肺癌筛查工作太过谨慎。我们每耽误一年，就会牺牲数万名肺癌患者的生命。

原文检索：

Sarah Deweerdt. (2015) Crucial clues. *Nature*, 513:S12-S13.
Katherine Bourzac. (2014) Early warning system. *Nature*, 513:S4-S6.
Michael Eisenstein. (2014) Special treatment. *Nature*, 513: S8-S9.
Bianca Nogrady. (2014) Chemical tricks. *Nature*, 513:s10-s11.
Traci Watson. (2014) Breathing trouble. *Nature*, 513(7517): S14-S15.
Nidhi Subbaraman. (2015) A burning issue. *Nature*, 513:s16-s17.
http://www.nature.com/nature/journal/v513/n7517_suppl/full/513S7a.html



Eason、筱玥 & Dee/编译

南京

NANJING

2015.09.03-05

国际博览中心

Nanjing International Expo Center



★ 规模盛大:

15000平米, 397参展商, 5733买家, 3000万美金交易额

★ 行业鼎力支持:

110余家协会、学会支持

★ 境外展商云集:

14个国家和地区的48家境外企业参展, 境外买家来自28个国家和地区

★ 媒体密集关注:

102家合作媒体, 卫视面向全国报道展前新闻发布会和展会现场盛况

★ 高端同期论坛:

主论坛外商参会比例突破60%, 同期举办近10场论坛、会议、沙龙、推介



请扫描二维码关注

我们敬候您光临展会/会议活动!



☎ 025-68273766

即刻登录



www.biotechchina-nj.com

Go

进行参观预登记, 与超过8000名行业精英共同参与生物医药行业盛会!

中国生物医药领域的

“五星级”品牌盛会!

热点

Hot Topics

如何开发更多的抗真菌新药

虽然市面上鲜有抗真菌新药面世，但是开发抗真菌药物的机会还是存在的。

据统计，全世界大约有12亿真菌感染患者（*fungaldisease*）。其中绝大部分都是皮肤或黏膜（*mucosa*）感染患者，他们也是比较容易治疗的一类患者。但是还有一小部分人却属于慢性感染或蔓延感染患者，这部分人是非常难以诊治的。据估计，每年大约有150万至200万人死于真菌感染，这已经超过了因疟疾（*malaria*）或结核病（*tuberculosis*）死亡的人数。主要的致死真菌包括以下四大类：曲霉菌（*Aspergillus*）、假丝酵母菌（*Candida*）、隐球菌（*Cryptococcus*）和肺囊虫（*Pneumocystis*）。虽然我们在上世纪

90年代时在抗真菌药物开发工作上取得了很大的成绩，但是自那以后，就止步不前了。不过还是存在很多加快新药开发工作的机遇，比如在抗致哮喘真菌（*fungal asthma*）药物和治疗慢性、蔓延性曲霉菌病（*aspergillosis*）药物开发工作方面尤其突出。

自从唑类药物（*azoles*）、棘白霉素类药物（*echinocandins*）和两性霉素B脂质剂药物（*lipid formulations of amphotericin B*）等第二代抗真菌药物在上世纪90年代陆续面世以来，临床抗真菌治疗的效果有了极大的提升。这些药物主要都是通过抑制真菌的麦角

固醇（ergosterol）和 β -D-1,3葡聚糖（ β -D-1,3 glucan）的合成，或者使真菌细胞膜穿孔（见“烟曲霉菌（*Aspergillus fumigatus*）镜下图片”）等作用机制来起到杀菌作用的。伏立康唑（voriconazole）则主要用于治疗白血病和移植术后因为免疫抑制而发生的全身性（蔓延性）真菌感染。

尽管如此，真菌全身蔓延感染患者的病死率依然高达30~50%。究其原因，主要包括确诊时间晚；对于脑部等部位的真菌感染药物治疗效果不佳，以及耐药性问题等。假丝酵母菌感染（主要使用棘白霉素类药物和氟康唑类药物进行治疗）的病死率高达50%。自2006年以后，就再也没有一款抗真菌药物面世。这带来了很大的危害，因为现有的抗真菌药物还存在很多问题，比如治疗效果不佳、不能口服给药、毒副作用太大及存在药物间相互作用等。



烟曲霉菌（*Aspergillus fumigatus*）镜下图片。这种真菌能够引发危及患者生命的全身真菌感染和慢性真菌感染疾病，还会引发严重的哮喘。虽然有抗这种真菌的药物，但是该真菌导致的病死率还是居高不下。

伏立康唑——个案研究

在伏立康唑的研发过程中可以看到抗真菌药物的开发工作，尤其是治疗全身曲霉菌感染药物的开发工作中面临的许多问题和挑战。Pfizer公司的科研人员在找到能够杀死一半曲霉菌的伏立康唑之前，已经合成了1200多种唑类类似物药物（azole analogs）。随后，他们还开发出了伏立康唑静脉给药剂型和口服剂型（绝大多数抗真菌药物要么只能静脉使用，要么只能口服给药）。

在1期临床实验中发现，伏立康唑的血药浓度个体间差异非常大。血药浓度较高人群里肝功能实验异常的发生率也更高。此外，在接受较高剂量伏立康唑的实验人群中还发现，给药之后不久患者就出现了闪光感（flickering lights）或曲折线（zigzag lines）等视觉不良反应（visual adverse event）。最后这个不良反应竟给科研人员们带来了一线希望，因为这说明，伏立康唑能够进入中枢神

经系统。于是科研人员立即修订了研发的方向，他们希望使用伏立康唑来治疗大脑曲霉病（cerebral aspergillosis）这种绝对致死疾病。

欧洲于1993年开展了伏立康唑2期临床实验，这为后面的两个随机平行对照注册3期临床实验项目奠定了基础。在3期临床实验期间发现，血药浓度较低，或者根本就检测不到血药浓度的人群治疗效果都很差，而血药浓度较高的人群又有明显的毒性作用，也几乎全都死亡了。因此，研究人员建议每一位用药患者都必须接受严格的临床监测。

在3期临床实验中对伏立康唑（静脉给药）和两性霉素B（静脉给药）联合两性霉素B脂质剂或伊曲康唑（itraconazole）的治疗效果进行了对比。该实验从1997年7月开始，在为期3年的实验期间，总共有来自19个国家、95家临床机构的379名全身曲霉菌感

染患者接受了实验。研究发现，伏立康唑的治疗效果明显优于两性霉素B，后续的病例系列研究（case series）发现，与非唑类药物（non-azole drugs）相比，伏立康唑能够降低15~20%的病死率。自从伏立康唑2002年上市以来，全世界已经有数百万名患者使用了该药物。

虽然伏立康唑的治疗效果毋庸置疑，但是由于药物暴露量（吸收量）和代谢方面的个体差异度极大，以及明显的药物相互作用和毒性作用，所以也给临床应用带来了很大挑战。30~50%的全身性曲霉菌感染患者尽管使用了该药物，最终也还是没能挽救回他们的生命。

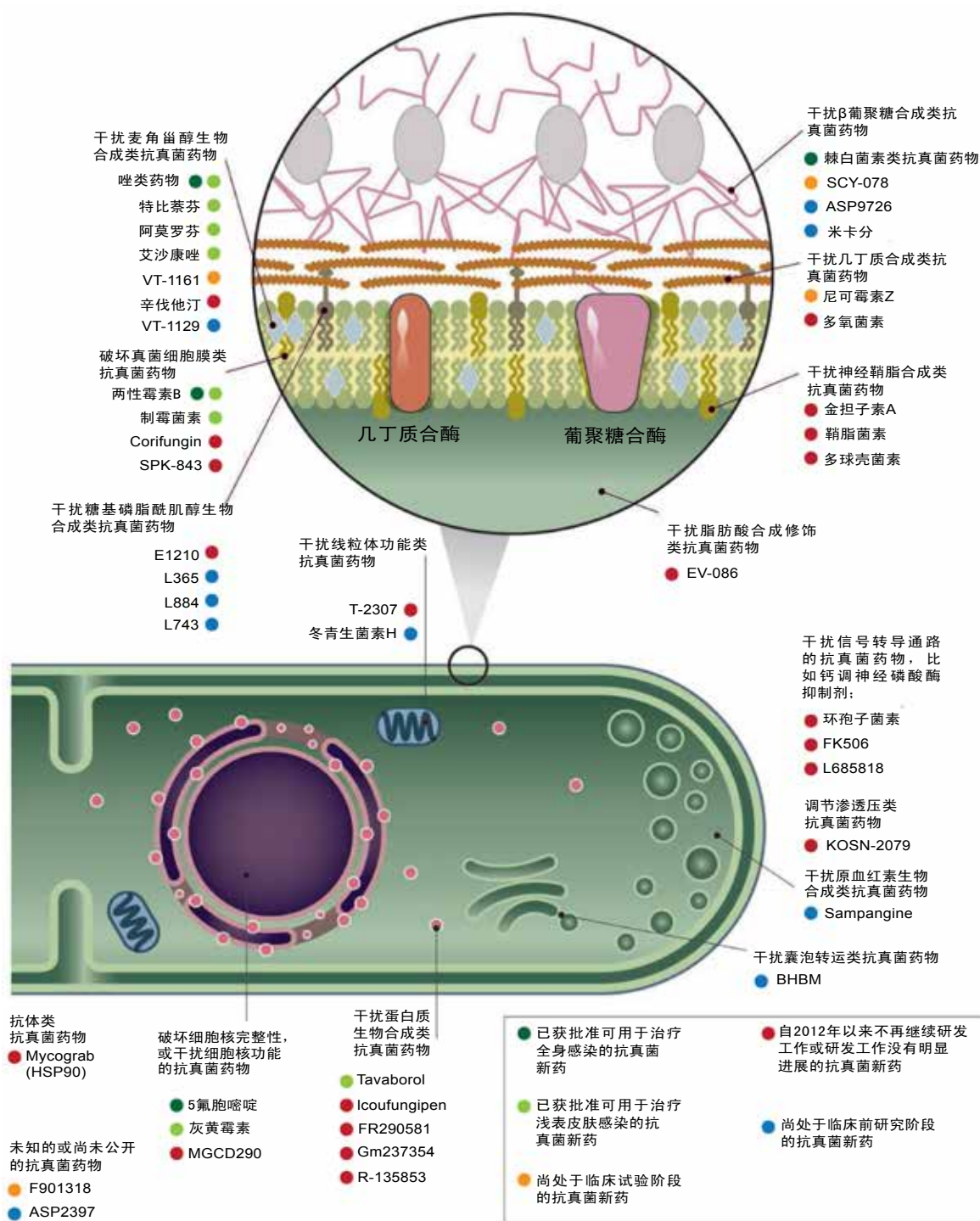
耐药性问题

很多真菌对于抗真菌药物都有天然的耐药性，比如克柔假丝酵母菌（*Candida krusei*）对氟康唑（fluconazole）耐药、土曲霉菌（*Aspergillus terreus*）对两性霉素B耐药、隐球菌（*Cryptococcus spp.*）对棘白霉素类药物耐药，以及足放线菌（*Scedosporium spp.*）对市面上所有的抗真菌药物耐药等。大约20年前，对唑类药物敏感的白色念珠菌（*Candida albicans*）还是最常见、最主要的致病菌，其他的假丝酵母菌感染都非常少见。在唑类药物大面积使用了20年之后，局面已经彻底改变了。现在最常见的致病念珠菌是光滑念珠菌（*C. glabrata*）。在欧盟和美国，光滑念珠菌是最容易被检出的第二大念珠菌，检出率分别为超过10%和20%，而且该菌种对氟康唑、伏立康唑以及棘白霉素类药物的耐药比例也都非常高。接合菌（zygomycetes）和镰刀菌（*Fusarium spp.*）等天然耐药真菌感染的病例也越来越多见。对唑类药物和棘白霉素类药物耐药的光滑念珠菌感染患者只能使用两性霉素B静脉注射的方法，但这样做毒性太大，而且对尿路感染的治疗效果也不好，因此是一个非常棘手的难题。接合菌只对泊沙康唑（posaconazole）和两性霉素B敏感，而足放线菌感染就完全是无药可治。

对唑类药物的耐药性问题正变得越来越严重，尤其在荷兰，对唑类药物耐药的烟曲霉菌（*Aspergillus fumigatus*）已经无处不在。

真菌与细菌不同，到目前为止，还没有发现耐药基因在真菌间传播和交换的现象，耐药真菌在病人间相互传播的情况也并不多见。耐药曲霉菌感染患者的预后都比较差，病死率接近90%，而曲霉菌全身感染患者的病死率也不超过50%。

到目前为止，我们分离获得的大部分耐药烟曲霉菌都携带了一种独特的突变基因，即唑类抗真菌药物的作用靶点——Cyp51A蛋白编码基因发生了突变。在比利时、丹麦、德国、英国、中国、印度、坦桑尼亚、科威特和伊朗发现的对多种唑类抗真菌药物耐药的多种耐药真菌也携带了该突变基因。唑类抗真菌药物在农业和其他方面的广泛商业化应用有可能是导致这种多重耐药真菌出现的原因，但是这一点还没有得到证实。已经有人提议，要限制唑类抗真菌药物的广泛使用，但因为好几个方面的原因，这一点很难做到，最明显的原因就是，目前还没有其他种类的抗真菌药物可供我们选择，尤其是针对几种关键的农作物。如果在农业生产中不使用唑类抗真菌药物，那么到2020年时，仅欧盟每年就会损失46亿欧元的小麦收成。不过在必需农作物（essential crops）种植活动中限制喷洒唑类抗真菌药物有可能会成为解决这个问题的第一步。一旦开发出了新型的抗真菌药物，那么就不再批准化学结构相似的药物继续上市，这样才能减少耐药性真菌的产生。



抗真菌新药研发工作。除了5氟胞嘧啶之外（因为该药属于窄谱抗真菌药物，而且极易产生耐药性，所以应用受到很多限制），所有已经获批的可用于治疗全身真菌感染的抗真菌新药全都是针对真菌细胞的完整性在做文章。尚处于研发阶段中的抗真菌新药的类别非常分散，不过其中有两种药物的作用靶点比较新颖，比如尼可霉素Z主要干扰几丁质合成，而F901318的作用靶点更是尚未透露。其他几款尚处于临床前研究阶段的抗真菌新药的作用机制并非针对破坏真菌细胞的完整性。

后继无人

近年来，多个抗真菌新药的开发工作都以失败告终，其中最著名的就是热休克蛋白90 (heat shock protein 90, HSP90) 蛋白抗体类药物Mycograb和组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor) 类药物MGCD290。这两种药物对真菌感染患者的治疗效果都不佳。对科学文献、会议报告和医药公司的研发报告进行检索可以发现，目前只有四种化合物正处于新药研发工作当中，用来治疗全身性疾病，另外还有两种药物将于年内进入临床开发阶段。还有几款新药正处在临床前研究阶段，其中很多药物的作用机制都与现有的抗真菌药物有所不同，不过这些药物最终能否进入临床实验阶段还不得而知。

开发一款新的广谱抗真菌药物的难度相当大，投资不足也是另外一个问题，这两点都是限制抗真菌新药开发工作的主要原因。世界上几家主要的制药公司都没有投资开发抗真菌新药，他们更愿意开发盈利能力更强的药物。比如欧盟的抗耐药菌抗生素开发项目 (New Drugs 4 Bad Bugs) 和美国的BARDA抗广谱耐药菌抗生素开发项目 (BARDA Broad Spectrum Antimicrobials initiatives) 都在投入巨资来开发新型的抗生素，但是

在抗真菌新药开发方面则不存在类似的项目。为了解决投入不足的问题，各方也都采取了一系列的措施，比如美国食品与药品监督管理局 (FDA) 就启动了GAIN项目 (Generating Antibiotics Incentives Now)，为抗真菌药物额外又提供了5年的保护期，并且专门将曲霉菌、念珠菌和隐球菌这三种真菌命名为疾病名。

在很多方面，开发抗真菌新药的挑战都要比开发抗菌新药大得多。这是因为真菌与我们哺乳动物一样，都属于真核生物 (eukaryotes)，所以很多抗真菌药物的作用靶点也是我们人体内的正常蛋白，这就是抗真菌药物毒副作用比较大的主要原因。但是，这也给了我们一些启发，尤其是与二倍体阶段 (diploid) 相关的时期。化学诱导的单倍剂量不足 (Chemically induced haploinsufficiency) 是一种常用的功能基因组学技术 (functional genomics technology)，该技术已经被应用于白色念珠菌和酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的研究工作当中，用来确定新型抗真菌药物的作用机制，以找到更多的药物作用靶点，帮助我们开发出更多的抗真菌新药。

发展机遇

我们也意识到，真菌感染疾病的种类会越来越多。比如曲霉菌在囊性纤维化病 (cystic fibrosis, CF)、哮喘和慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等疾病中都会起到非常重要的，但又是可治的增强作用 (amplifier effect)。严重哮喘合并对抗真菌药物敏感的真菌感染是可以口服抗真菌药物进行治疗的。而每年因为哮喘而病死的人数达到了35万人，

这说明新型抗真菌药物将大有可为，能够极大地降低哮喘患者的病死率。治疗包括曲霉肿 (aspergilloma) 在内的慢性曲霉菌肺病 (chronic pulmonary aspergillosis) 也极有可能降低真菌感染患者的病死率。目前还没有针对这些疾病的候选新药，但是我们急需唑类药物的替代产品，一方面是因为唑类药物的效果不好，另外一方面也因为它有明显的毒副作用，当然还有耐药性的问题。

隐球菌脑膜炎（Cryptococcal meningitis）是另外一个急需解决的问题。氟康唑治疗隐球菌脑膜炎的效果非常差，在撒哈拉以南非洲地区，隐球菌脑膜炎患者经氟康唑治疗10周之后的病死率依旧高达60%以上。

联合两性霉素B和氟胞嘧啶（flucytosine）之后治疗效果会好一些，但是这些药物却不是广泛使用的，不能很方便地获得，而且用药安全性问题也值得考虑。如果能够开发出一款治疗隐球菌脑膜炎的新药将挽救很多人的生命。

展望

尽管目前已经有了一些比较有效的抗真菌药物，但是真菌感染疾病的致死率依旧居高不下，所以急需抗真菌新药。而对真菌这种病原体研究得不够是妨碍我们更好地了解真菌感染疾病、妨碍我们开发真菌感染快速诊断技术、妨碍我们开发抗真菌新药的一大障碍。改善诊断技术意味着我们可以开发窄谱的抗真菌药物，也可以让药物开发的早期工作更加直接，更有针对性。也有人建议借鉴极度依赖药代动力学建模（pharmacodynamic modeling）和临床研究的抗生素新药开发途径，来开发

抗真菌新药。利用半乳糖甘露聚糖曲霉菌抗原检测（Galactomannan Aspergillus antigen testing）已经被证明能够用作临床研究的替代实验，帮助新药开发。FDA也已经赋予抗真菌新药“孤儿药（orphan status）”的待遇，这些都降低了抗真菌新药的临床试验标准。随着对真菌感染疾病关键危险因素的认识的不断加深，我们将能够对真菌感染患者进行分层，开展更多更有针对性的临床试验，最终开发出抗真菌新药，造福患者。

原文检索：

David W. Denning & Michael J. Bromley. (2015) How to bolster the antifungal pipeline. *Science*, 347:1414-1416.



Eason/编译

6折
免费试用

荧光染料 / 探针 / 抗体

活动时间：2015年3月10日 — 6月10日

免费试用

新型核酸荧光染料：安全无毒

6折

- 安全无毒，无致突变；
- 灵敏度高于EB和SYBR® Safe；适用于前染或后染；
- SafeGreen™、SafeRed™ 与6 × DNA loading buffer 预混，可直接使用；并且具有超高灵敏度。



图1. GreenView Plus的琼脂糖凝胶染色示意图。

货号	产品名称	激发/发射波长	灵敏度	目录价/规格	促销价
N100	GreenView™ DNA Gel Stain	488/530 nm	1~2 ng dsDNA	¥400 / 500 µL	¥240
N101	GreenView™ Plus DNA Gel Stain	488/530 nm	200 pg dsDNA	¥600 / 500 µL	¥360
N103	GreenView™ Ultra DNA Gel Stain	488/530 nm	50 pg dsDNA	¥800 / 500 µL	¥480
N102	RedView™ DNA Gel Stain	300/600 nm	1~2 ng dsDNA	¥600 / 500 µL	¥360
D012	SafeGreen™ Loading Dye	488/530 nm	50 pg dsDNA	¥300 / 1 mL	¥180
D013	SafeRed™ Loading Dye	300/600 nm	200 pg dsDNA	¥300 / 1 mL	¥180

免费试用

eLuminol™ 蛋白荧光染料

6折

eLuminol™ 蛋白荧光染料是GeneCopeia公司最新研发的总蛋白荧光染色液。

- 极高灵敏度（0.25 — 1ng），且宽广的线性范围；
- 染色操作简单，耗时短；
- 与标准仪器兼容性好；
- 产品质优价廉，性价比高；
- 非常稳定，可常温保存。

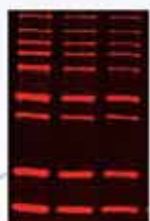


图2. eLuminol蛋白胶荧光染色示意图。

货号	产品名称	规格	目录价	促销价
P003A	eLuminol™ 蛋白胶荧光染色液 (1,000 ×)	0.5 mL	¥600	¥360
P003B		1 mL	¥1,000	¥600

免费试用

细胞结构和细胞器荧光探针

6折

探针种类齐全，选择多样，性能卓越，价格实惠！

- 细胞核、细胞质、细胞膜、细胞骨架、溶酶体、线粒体、内质网、高尔基体荧光探针；
- 与不同仪器兼容的探针；
- 膜通透性和膜不通透性荧光探针。

了解详细产品目录与信息、申请试用装等，您可以
咨询当地经销商，

或拨打4006-020-200，

或登录官网：<http://www.igenebio.com/category/product/fluorescent-labeling-and-detection/>

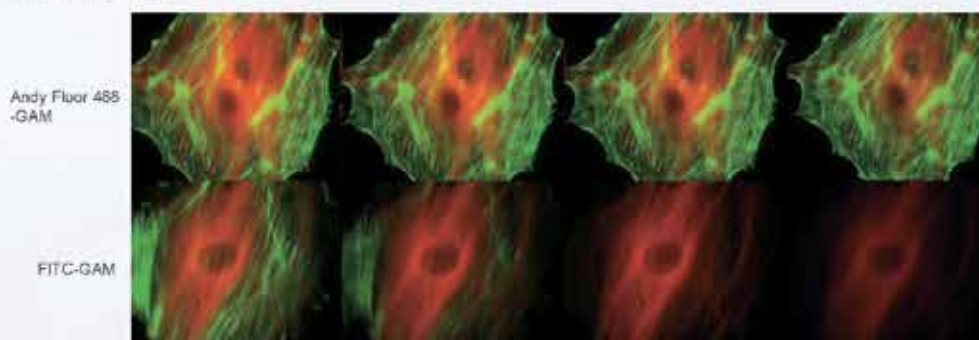
免费试用

荧光标记二抗

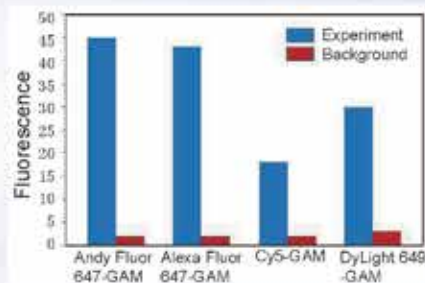
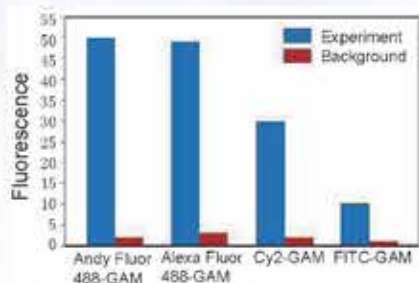
6折

Andy Fluor标记的二抗或Streptavidin（链霉亲和素），信号强、稳定性好、背景信号弱。

- 荧光稳定性好



- 荧光信号强、背景信号弱



了解详细产品目录与信息、申请试用装等，您可以
咨询当地经销商，

或拨打4006-020-200，

或登录官网：<http://www.igenebio.com/product/labeled-secondary-antibodies/>

GeneCopoeia, Inc.

Tel: 4006-020-200 020-32068595

Email: sales@igenebio.com

Web: www.genecopoeia.com

www.igenebio.com



百态

Amazing Lives

猩猩用手模拟扩音器发出警报



在印度尼西亚Ketambe研究区域生活的雄性苏门答腊野猩猩。图片致谢：Adriano Lameira

在苏门答腊及婆罗洲的热带雨林深处，你会讶异地听到熟悉的——亲吻声！好了，别瞎想了，只要你看到那位始作俑者——一只猩

猩——是怎么发出这种声音的，就会知道那与浪漫毫无瓜葛。关于这点，比利时布鲁塞尔自由大学（Vrije University）的Bart de Boers告诉了我们答案：猩猩在发觉人类或其它危险动物向自己逼近时，会发出类似“亲吻”的警告声。黑猩猩基金会（Pongo Foundation）的Madaleine Hardus和荷兰阿姆斯特丹大学（University of Amsterdam）的Adriano Lameira 及Serge Wich率先发现了这种威胁性发声。同时，他们注意到，某些动物会用手拢住自己的口鼻，这显著降低了它们所发出的声音音调。那么，它们这么做的用意何在？是想要显得自己更强大、使听者觉得它们更具威胁性吗？某天，Lameira和de Boer聊起了这

个话题，谈着谈着，de Boer忽然觉得自己或许能帮帮这位生物学家，看看猩猩是否是真的刻意去改变自己发出的警示呼声，以形成一种误导性的感觉。他当即表示，研究这件事真的非常有意思，因为你将确切地知道猩猩的这种挠手动作是否真的有助于拔高它们的形象。

当然，de Boer首先得建立两个数学模型——一个用于搞清楚猩猩的发音机制，另一个则用来模仿音频特性，由此来揭示猩猩压低警示呼声的奥秘所在。首先，De Boer阐述了第一个模型：用一根开放的细管（模拟嘴唇）贯穿一个圆盘（代表脸），然后把另一个圆盘置于距离“脸”盘不远的上方（模拟猩猩的手）。从这个数学模型中，他导出一套公式，通过这个公式可以描述声音经嘴唇发出的情况。然后，前后改变位于猩猩的“脸”和“手”之间的空间，观察这种变化对结果的影响。很快，de Boer认识到：通过改变手和脸之间空间的方式，能引导声音的传递——这就好比乐器的扩音部分一样。猩猩正是用这种方式，有效地拉长了自己“音管”的结构，从而降低音调，使之变得低沉。

不过，仅仅降低某个音调，还不足以让对方觉得发声者有多么强大；为了使效果更为逼真，还得将泛音（泛音是基频的补充，能使整个声音更为丰富）降下来。所以，如若猩猩真的想要完美地展示其技能，塑造比真实的它们更为高大的形象，应该会在它们的“亲吻”呼

声中制造更多低沉的泛音。那么，事实到底如何呢？为了得出结果，de Boer建立了更为复杂的第二个数学模型，用以计算猩猩呼声的频谱。结果令人印象深刻：在模拟发音试验中，当“手”的位置适得其所时，较低沉的泛音也被放大了。

当然，这不过是模拟而已。那么，Boer的计算结果能与Lameira及Hardus来之不易的实地记录相媲美吗？对于这种质疑，de Boer付之一笑。他解释说，问题的重点是，猩猩不可能只是静静地坐在树上发出呼叫声。在它们周围的环境中，还有蝉鸣声、树叶沙沙作响声，以及各种讨厌的杂音充斥着整个空间，这些都很有可能影响结果的判定。于是，de Boer经过不懈地努力，消除了那些背景杂音，结果竟然发现，模拟出来的声音与真实场景达到很好的吻合：猩猩不仅通过用手拢住嘴的方式将呼声变得更低沉，而且还设法放大了较为低沉的泛音，从而使对方觉得发声者好像很强大。

对于自己的研究成果，De Boer感到非常兴奋，这恐怕是首次暗示了动物具备修饰声音的学习能力，而这正是语言技能学习的一种基本素质。他认为，猩猩很可能意识到自己能够改变自己的呼喊声，而这种改变恰好能够影响听到呼声的狩猎动物的反应。对我们来说，这不过是一种简单的学习形式，但在语言学习中乃是极为关键的第一步。

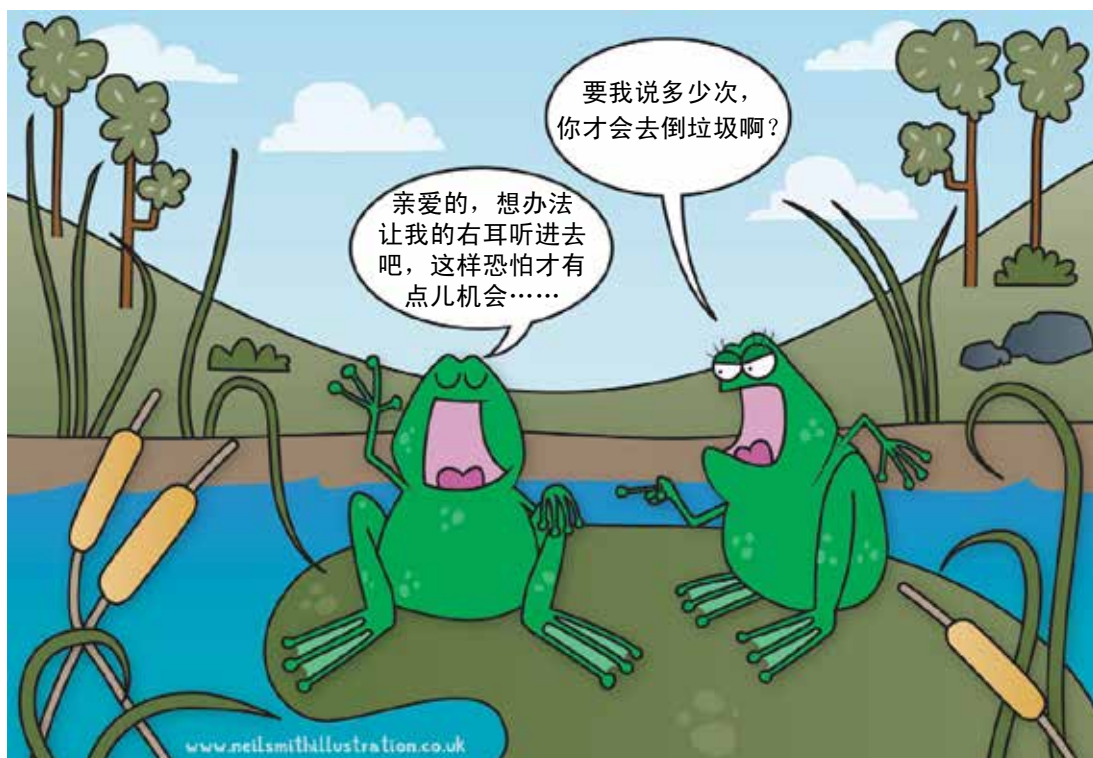
原文检索：

de Boer, B., Wich, S. A., Hardus, M. E. and Lameira, A. R. (2015) Acoustic models of orangutan hand-assisted alarm calls. *J. Exp. Biol.*, 218: 907-914.



文佳/编译

仙琴蛙用右耳聆听彼此的声音



偏侧性在自然界中无处不在。比如说，鱼儿在逃避天敌的追捕时倾向于向右转，鸚鵡通常会优先使用某一边的爪子抓东西，而人类也有“惯用手”的体验。不过，偏侧性并非止步于此。许多动物在聆听并理解同类发出的“语言”时，通常会优先使用某一侧耳朵：比如灵长类动物以及小鼠、海狮和马，似乎都会优先使用右耳来聆听同类的声音。那么，是否能够证实这个问题呢？中国科学院成都生物研究所（Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences）的Guangzhan Fang和Yezhong Tang作了相关研究，通过分析仙琴蛙（music frogs, *Babina daunchina*）的脑电波数据，得出它们优先使用右耳来倾听同类发出的声音的结论。不过，他们还需要行为学证据来明确这一发现。

Fei Xue花了6小时车程，跑到峨眉山，在多个池塘中采集了48只本地仙琴蛙，然后带回实验室进行听力反应测试。测试中，Xue给这些仙琴蛙播放了多种声音——包括雄蛙分别在洞穴中（已知对雌蛙具有性吸引力）和空地上（对雌蛙的吸引力较小）呼叫的声音，还有隆隆雷声及仙琴蛙受到蛇攻击发出的尖啸声——并拍下它们对上述声音的反应。

由于仙琴蛙无法通过转动头部来定位声音，而只能靠转动身体；因此，研究者们通过分析仙琴蛙的身体动作来评价其反应情况。结果，研究人员Xue、Fang、Tang、Ping Yang、Ermi Zhao以及Steven Brauth发现，仙琴蛙试图用右耳来倾听洞穴中的雄蛙（具有性吸引力）发出的声音；而当播音器播放具有警示性的尖啸声以及隆隆雷声时，它们转而使

用左耳，并远离声源。对此，Fang Tang等人表示，上述结果支持了以下观点：无尾类动物（蛙类）优先使用右耳的行为与积极性的知觉

或者神经信号有关，而左耳优先性则与天敌攻击等消极信号有关。

原文检索：

d Xue, F., Fang, G., Yang, P., Zhao, E., Brauth, S. E. and Tang, Y. (2015) The biological significance of acoustic stimuli determines ear preference in the music frog. *J. Exp. Biol.*, 218: 740-747.



文佳/编译



百态 · 频道

www.LifeOmic.com

当qPCR试剂 遇见 表达克隆



它们降价了!

活动时间: 2015年3月10日-2015年6月10日

miRNA 定量检测 **20% OFF**

产品名称	货号	目录价	促销价
RNAzol® RT RNA Isolation Reagent	E01010A	¥800	¥640
All-in-One™ miRNA First Strand cDNA Synthesis Kit	AMRT-0020	¥1,380	¥1,104
	AMRT-0050	¥3,105	¥2,484
All-in-One™ miRNA PCR Kit	AMPR-0200	¥1,100	¥880
	AMPR-0600	¥3,135	¥2,508
	AMPR-1200	¥5,940	¥4,752
All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection Kit	AOMD-Q020	¥2,380	¥1,904
	AOMD-Q050	¥5,680	¥4,544
miRNA Universal Adaptor PCR Primer	P01011A	¥660	¥528
miRNA qPCR Primers	上游特异引物	¥200	¥160
	内参引物	¥200	(一次购满5条)

备注: 一次性购满5条miRNA qPCR引物才可享受促销价(160元/条)。

mRNA 定量检测 **40% OFF**

产品名称	货号	目录价	促销价
All-in-One™ qPCR mix	AOPR-0200	¥555	¥333
	AOPR-0600	¥1,580	¥948
	AOPR-1200	¥2,997	¥1,800
All-in-One™ First Strand cDNA Synthesis Kit	AORT-0020	¥360	¥216
	AORT-0050	¥810	¥486
	AORT-0100	¥1,440	¥864
mRNA qPCR Primers	基因上下游引物	¥200	¥120
	内参引物	¥200	¥120

购 表达克隆，就为了省！

40,000个人/小鼠基因、150+ 种载体可选，保证序列！

GeneCopoeia专注于基因功能研究领域10多年，是NCBI推荐的克隆供应商。

全球累计引用克隆产品

1000+ 篇SCI

20分以上 40+ 篇

畅销克隆 **特惠！即日送货！**

克隆类型	载体	标签	促销价	
			< 500 bp	> 500 bp
哺乳动物载体表达克隆	M02	Native	¥980	询价
	M13	c-Flag	¥980	
	M98	c-eGFP (monomeric)	¥980	
慢病毒载体表达克隆	LV105	Native	¥980	
	LX304	C-V5	¥980	
穿梭克隆	Entry克隆 attL位点与ORF间含MCS	和Gateway®克隆技术兼容	¥980	
ORFome	Entry克隆	和Gateway®克隆技术兼容	¥480	¥980



扫一扫，关注官方微信号：**易锦生物**

GeneCopoeia, Inc.

Tel: 4006-020-200 020-32068595

Email: sales@igenebio.com

Web: www.genecopoeia.com
www.igenebio.com

A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of four people standing on the ground, three people standing on their shoulders, and one person at the very top. The people are wearing casual clothing, and the overall scene conveys a sense of teamwork and achievement.

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

AAAAA*THGOHIC2*COM