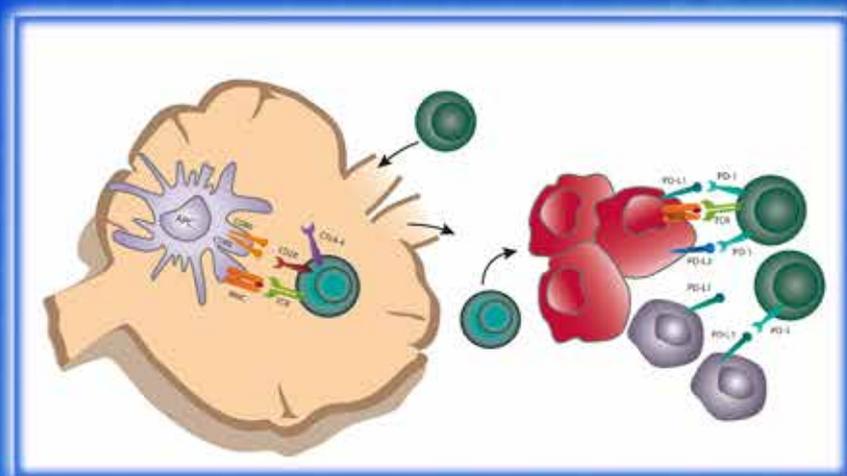


生命奥秘

LifeOmics

2015年 10月刊 总第79期



肿瘤免疫治疗的回顾和研究热点简介

- 大麻实验
- 变色龙的双眼并非完全独立



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学



目录 | CONTENTS

专题

肿瘤免疫治疗的回顾和研究热点简介

前言	01
一、免疫与肿瘤的关系	02
1.1 抗肿瘤免疫效应机制	02
1.2 肿瘤的免疫逃逸机制	03
二、肿瘤的免疫治疗策略	04
三、既往主要的肿瘤免疫治疗方法	05
3.1 主动免疫治疗	05
3.2 被动免疫治疗	06
四、肿瘤免疫治疗的研究热点	10
4.1 嵌合抗原受体T/NK细胞	10
4.2 免疫检查点相关研究	12

下一期（2015年11月刊）预告：结直肠癌

下一期《生命奥秘》将介绍结直肠癌（colorectal cancer, CRC）。结直肠癌是全球第四大致死性癌症（前三名分别为肺癌、肝癌和胃癌），每年导致70万人死亡。结直肠癌是一种“现代病”，随着越来越多人追逐被看做患癌风险因素的西方饮食和生活方式，结直肠癌的发生变得越来越普遍。但是，开展疾病筛查、疾病预防以及治疗方案的研究工作将有助于抗击结直肠癌。

热点

大麻实验	19
------------	----

百态

变色龙的双眼并非完全独立	28
绿安乐蜥的逃生功夫：门门通晓，样样稀松	30

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

肿瘤免疫治疗的回顾和研究热点简介

特约编辑：李登喆，女，博士研究生；研究方向：白血病的免疫治疗

前言

免疫系统是人和其它高等动物识别自我和非我、引发免疫应答、执行免疫效应并最终维持自身免疫稳态的组织系统。免疫系统包括免疫器官、免疫细胞和免疫分子。与免疫系统有关的细胞和体液因子又分为先天性免疫和获得性免疫。先天性免疫又称非特异性免疫，是与生俱来的、可遗传的，它在同一种系的不同个体间无明显差异，初次接触即可发挥效应。因此，任何非自身物质，无论是源于病毒感染，还是来源于另一个生命个体（如移植），都会被效应细胞非特异性识别并进行杀伤。发挥非特异性杀伤的细胞有巨噬细胞和自然杀伤细胞等。获得性免疫又称特异性免疫，是一个更复杂的免疫系统，是指机体与其所识别的抗原物质相互作用，其后发生免疫应答，从而建立起新的免疫力或者加强原有的免疫力，其特点是后天获得、具有针对性、免疫记忆性，但不能遗传，个体差异性显著。特异性免疫由淋巴细胞、抗体和细胞因子等组成，其作用机制复杂，根据其主导成分不同又可分为细胞免疫和体液免疫。细胞免疫是指由致敏T细胞介导的、淋巴因子及其它辅助细胞参与共同完成的免疫，其特点是出现以细胞浸润为主的炎症反应或T淋巴细胞直接杀伤靶细胞的特异性细胞毒作用。体液免疫为B细胞介导的免疫，B细胞受抗原刺激后活化、分化和增殖，形成浆细胞并分泌抗体，从而发挥体液免疫效应。细胞免疫和体液免疫都是机体的特异性免疫形式，两者在机体免疫应答的过程中又常常存在交叉。

一、免疫与肿瘤的关系

19世纪末，感染性疾病病原的发现，以及接种疫苗可诱导免疫系统产生对抗疾病的保护效应的发现，对医学研究影响深远。研究人员正是以这些理论和原理为背景，提出了抗肿瘤保护性免疫反应学说，并提供了诱导和扩大这种反应的可能性。19世纪90年代，美国纽约市的外科医生William Coley开始尝试用细菌提取物治疗癌症患者，其原理主要是通过广泛地增强免疫系统来实现抗肿瘤效应。20世纪60年代末期，美国医生Lewis Thomas和澳

大利亚的病毒学家Frank Macfarlane Burnet^[1]提出的免疫监视学说为肿瘤免疫奠定了理论基础，这有力地推动了肿瘤免疫治疗的发展。该学说认为，机体内存在多种抗肿瘤免疫监视机制，包括特异性和非特异性的免疫机制，免疫系统对肿瘤的免疫监视作用抑制了肿瘤的发生、生长和转移；与此同时，体内也存在着大量的保护机制，能够为肿瘤逃避宿主的免疫监视提供庇护。

1.1 抗肿瘤免疫效应机制

抗肿瘤免疫效应的过程是，机体免疫系统识别肿瘤细胞表面表达的肿瘤抗原，进而产生免疫应答，引起效应细胞的激活进而释放一系列效应分子，最终达到攻击和清除肿瘤细胞，抑制肿瘤细胞生长的效果。这一应答能否有效地产生，取决于肿瘤细胞抗原性的强弱和宿主的免疫功能是否健全。抗肿瘤免疫效应的机制包括特异性免疫和非特异性免疫两个方面。特异性免疫包括体液免疫和细胞免疫，这两方面的机制不是孤立存在和单独发挥作用的，对肿瘤的作用是两者综合的结果。其中细胞免疫发挥着抗肿瘤的主导作用，而具有免疫记忆功能和特异性的主要是T细胞。细胞毒性T细胞（cytotoxic T cell, CTL）是T淋巴细胞群中具有杀伤活性的细胞，是抗肿瘤免疫的主要效应

细胞，而自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等非特异性免疫细胞在机体的早期抗肿瘤、免疫监视、肿瘤抗原的递呈等过程中也发挥了重要作用。在抗肿瘤过程中，体液免疫常常起到协同作用，其机制是B细胞接受第一和第二信号后，激活分化为浆细胞，产生以IgG为主的抗体分子，然后通过抗体依赖的细胞毒作用和补体依赖的细胞毒作用及调理作用，封闭肿瘤细胞上的某些受体、抑制肿瘤细胞增殖，最后通过改变肿瘤细胞黏附特性等方式发挥抗肿瘤效应。对于大多数免疫原性强的肿瘤，特异性免疫应答是主要的，而对于免疫原性弱的肿瘤，非特异性免疫应答具有更重要的意义。

1.2 肿瘤的免疫逃逸机制

一些肿瘤突变体经过免疫清除和免疫对抗后，能够适应机体的生存环境而存活下来，从而进入免疫逃逸阶段。大量研究表明，肿瘤在形成过程中，可通过多重机制逃避免疫系统的监视，这一过程称为肿瘤组织的免疫逃逸。肿瘤免疫逃逸的原因主要有两个方面：肿瘤细胞自身机制介导的免疫逃逸和宿主方面介导的免疫逃逸，以下分别从这两个方面介绍。

1.2.1 肿瘤细胞自身机制介导的免疫逃逸

自杀因子（factor associated suicide, Fas）和自杀因子配体（Fas ligand, FasL）相互作用是细胞凋亡的重要途径之一。CTL和NK细胞表面表达FasL（II型跨膜糖蛋白），其与靶细胞表面的Fas（I型跨膜糖蛋白）结合，启动后者的死亡信号，从而导致Fas阳性细胞凋亡。但有些肿瘤细胞Fas的表达常常低下、丧失与异常，这会导致Fas系统信号被破坏或无活性，使其不能进行正常的凋亡作用，最终使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视。某些肿瘤细胞高表达FasL，能通过该机制主动杀伤与之接触的免疫活性细胞，从而有助于肿瘤发生免疫逃逸。

肿瘤细胞表面的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）分子是机体识别和杀伤肿瘤细胞的关键，其在肿瘤细胞的表达往往是异常的。CTL只能识别肿瘤细胞MHC-多肽复合物，并通过T细胞识别受体与肿瘤细胞表面的肽-MHC-I类分子复合物的结合而攻击肿瘤细胞。但多数肿瘤细胞表面MHC-I类分子表达下降或缺失，这导致免疫应答刺激信号产生障碍，使肿瘤细胞不能被T细胞识别，从而导致肿瘤的免疫逃逸。

肿瘤细胞能通过自分泌、旁分泌等途径分泌免疫抑制性细胞因子，如转化生长因子 β

（TGF- β ）、白细胞介素-10（IL-10）、血管内皮生长因子（VEGF）和IL-4等，这些使肿瘤局部形成一个深度免疫抑制区，不仅使身在其中的免疫细胞功能受到严重抑制，甚至即使是功能正常、活化的免疫细胞，一旦进入此环境也将成为免疫功能抑制的“沉默”细胞。

肿瘤抗原的免疫原性一般较正常细胞弱，从而增加了抗体识别这种抗原的难度。免疫原是指能诱导机体产生免疫应答的物质，通常免疫原的来源与应答者之间在种系进化过程中相距越远，免疫原性越强，如细菌、病毒等对于人体来说就具有强免疫原性。但肿瘤来源于机体自身突变的细胞，大部分的成分与机体正常细胞的成分相同，只有极少数异常表达的蛋白质和畸形多糖具有免疫原性，因而肿瘤的免疫原性一般较弱。

肿瘤细胞表达膜结合补体调节蛋白能保护肿瘤细胞免受补体依赖的细胞毒作用，这类蛋白包括CD35、CD46、CD55和CD59等，它们能阻止攻膜复合物的穿孔作用。

1.2.2 宿主方面介导的免疫逃逸

大剂量弱抗原刺激或反复小剂量弱抗原刺激，容易诱发机体免疫耐受。在肿瘤发生的早期，因肿瘤细胞数量少，可能导致免疫耐受，当机体产生免疫耐受后，在肿瘤生长的过程中，也就无力遏制肿瘤的进展。长期以来，研究人员发现肿瘤宿主的T细胞应答能力下降，并出现许多抑制性免疫细胞，如CD4⁺CD25⁺调节性T细胞、免疫抑制性髓样细胞、抑制性树突状细胞以及抑制性单核吞噬细胞等^[2]，这些细胞能造成机体免疫功能低下或耐受，不能发挥有效的抗肿瘤免疫反应，还可能影响肿瘤细胞的微环境，加快肿瘤的扩增和恶化。

二、肿瘤的免疫治疗策略

肿瘤的免疫治疗是应用免疫学原理和方法，提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性，以激发和增强机体的抗肿瘤免疫应答，并将免疫细胞和效应分子输注到宿主体内，使其协同机体免疫系统杀伤、抑制肿瘤生长。肿瘤的免疫治疗分为主动免疫治疗和被动免疫治疗两大类。主动免疫治疗是指给机体输入具有抗原性的瘤苗，刺激机体免疫系统产生抗肿瘤免疫以治疗肿瘤的方法。该法应用的前提是肿瘤抗原能够刺激机体产生免疫反应。此种方法对于手术后清除微小的转移瘤灶和隐匿瘤、预防肿瘤转移和复发有较好的应用效果。被动免疫治疗有过继免疫疗法、抗体导向疗法

等。过继免疫疗法是取对肿瘤有免疫力的供者淋巴细胞转输给肿瘤患者，或取患者自身的免疫细胞在体外活化、增殖后，再转输入患者体内，使其在患者体内发挥抗肿瘤作用。抗体导向疗法从组成上讲分为两类，一类是抗体本身即是药物，另一类是由抗体本身与治疗药物（如放射性核素及毒素等）结合而成。它具有灵敏度高、特异性强、高效、低毒等特点，同时它也是良好的靶向性载体，可将治疗药物与单抗相连接而组成化学免疫偶联物，避免了药物对其它正常组织的毒害作用，选择性地发挥治疗作用，因此现已成为肿瘤免疫治疗新的发展方向。

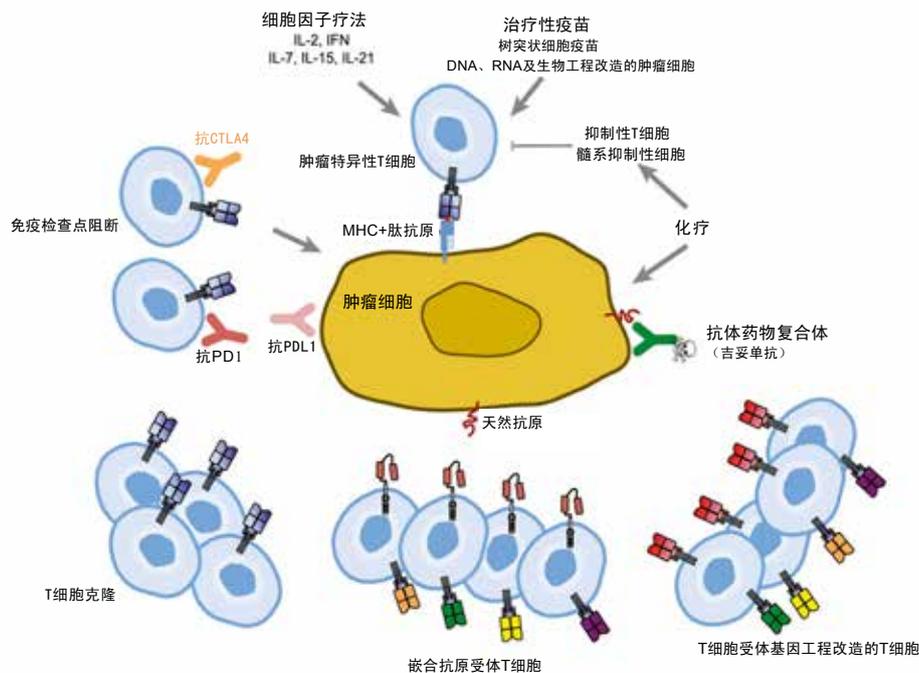


图1 逆转肿瘤免疫抑制的方法。细胞因子和疫苗可以用于增强固有T细胞对肿瘤的免疫应答；针对负性调节因子，如程序性死亡因子1、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4的抗体能解除肿瘤对T细胞的抑制；化疗除了对肿瘤有直接杀伤作用外，还能减少免疫抑制细胞，如Treg细胞、髓系抑制细胞等；输注克隆增殖的细胞毒性T细胞或基因改造后表达TCR或CAR的T细胞的过继免疫治疗也在进一步研究中。图片来源：Maus, M. V., et al.. (2014) Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *BLOOD*, 123(17): 2625-2635.

三、既往主要的肿瘤免疫治疗方法

3.1 主动免疫治疗

3.1.1 非特异性主动免疫治疗

非特异性主动免疫治疗是指应用一些免疫调节剂，通过非特异性地增强机体的免疫功能，从而激活机体的抗肿瘤免疫应答，以达到辅助治疗肿瘤的目的。卡介苗（BCG）、短小棒状杆菌、酵母多糖、香菇多糖、OK432等均属于非特异性刺激因子，皆可作为免疫调节剂增强机体的非特异性免疫功能，增强对肿瘤细胞的杀灭作用。目前膀胱内灌注BCG被公认为治疗膀胱原位癌和浅表性膀胱肿瘤的首选疗法，其在减少肿瘤复发数目、降低复发频率以及防止肿瘤恶性度增高三个方面均优于传统的化疗药物^[3]。香菇多糖可以激活巨噬细胞以及活化B、T细胞，加强体液免疫，目前临床上已有广泛的应用。有研究表明^[4,5]，香菇多糖在治疗膀胱癌、胃癌、肝癌、肺癌及血液肿瘤方面有一定疗效。此外，细胞因子如IL-2、IFN- γ 及TNF等均能激发机体的非特异性主动免疫反应，也有辅助治疗肿瘤的作用。

3.1.2 特异性主动免疫治疗

肿瘤疫苗，即肿瘤特异性主动免疫治疗，是20世纪90年代发展起来的肿瘤免疫新疗法。其基本原理是：通过体外分离、提取肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原（tumor-associated antigen, TAA），用其制备不同形式的疫苗注射到肿瘤部位或肿瘤患者体内，由抗原递呈细胞（antigen-presenting cells, APC）摄取并呈递给免疫细胞，使机体T淋巴细胞致敏、活化，生成肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞，其可专一性地结合并杀伤肿瘤细胞。理想的肿瘤疫苗不仅需要活化刺激CD8⁺T淋巴细胞，还要能活化刺激CD4⁺T辅助淋巴细

胞，综合产生强有力的、持续有效的抗肿瘤免疫效应。肿瘤疫苗主要有肿瘤细胞疫苗、肿瘤抗原疫苗及树突状细胞肿瘤疫苗等。肿瘤细胞疫苗被认为是一种理想的肿瘤疫苗方案，因为肿瘤细胞带有肿瘤的全部抗原，无需考虑分离肿瘤特异性抗原，而且自体肿瘤细胞具有和正常组织相同的人类白细胞抗原，不会引发机体的免疫排斥反应。但由于自体肿瘤组织来源十分有限，并且有一定的组织特异性，这使肿瘤疫苗的使用受到了限制。基于此，研究者们又对肿瘤抗原进行了深入的研究，发现其包含多个层次：完整的蛋白质分子、抗原肽及纯化的DNA。有学者^[6]认为每个肿瘤患者都具有自己特异性的肿瘤组织，从患者自体肿瘤组织制备的瘤苗包含了患者特定癌肿的“抗原指纹”，接种到患者体内可以靶向破坏仅仅含有这种“指纹”的癌细胞，而对正常组织没有影响，从而减少了毒副作用，成为个体化定制的肿瘤疫苗。但由于这种疫苗具有很强的个体特异性，只对同源肿瘤起作用，抗原肽需要从肿瘤患者体内提取，其来源受到很大限制，因而目前的研究方向是体外合成相关抗原肽疫苗，并与能增加抗原递呈作用的蛋白，如热休克蛋白、MUC1蛋白^[7]等耦联，增强靶向杀瘤作用。

肿瘤的特异性DNA分子在体内能被肌肉、皮肤、粘膜等易感处的细胞摄取，表达出抗原蛋白，经加工处理后与MHC-I分子结合呈递于细胞表面，激活CD8⁺T细胞，刺激CTL的形成和分化，产生细胞免疫作用；还有一部分抗原蛋白分泌至细胞外，被抗原递呈细胞吞噬加工后与MHC-II分子共同表达于细胞表面，递呈给CD4⁺T细胞，激活体液免疫应答。将肿

瘤特异性DNA制成疫苗的一大优势是不仅激活了肿瘤特异性体液免疫应答，产生大量抗体，还激活了被认为是人体抗肿瘤免疫的关键细胞CD8⁺T细胞。由于DNA疫苗分子进入人体后才开始其抗原蛋白的合成表达，因此它能够模拟病毒感染的自然过程，理论上是最接近生理过程的一种疫苗。然而在临床研究中，DNA疫苗没有达到令人满意的效果，研究者们正进一步研究相关的原因，目前改进的方向是从递送系统和免疫佐剂两方面加强DNA疫苗的免疫原性^[8]。

树突状细胞（dendritic cells, DC）是目前发现的功能最强大的抗原提呈细胞，它能激活初始型T细胞，激发初始免疫应答，在体内发挥强大的免疫监视功能。然而肿瘤患者体内DC功能缺陷，不能有效递呈肿瘤抗原，因此导致免疫无能或免疫耐受，使肿瘤得以发生、发展。应用抗原或抗原多肽在体外冲击致敏DC，然后将其回输或免疫接种至荷瘤宿主的方法受到了研究者的极大关注。目前肿瘤抗原修饰的DC疫苗主要有：肿瘤抗原修饰的DC疫苗、肿瘤相关抗原修饰的DC疫苗、肿瘤特异

性表位肽修饰的DC疫苗、全肿瘤抗原修饰的DC疫苗，以及肿瘤抗原基因转染构建的DC疫苗，这些疫苗在抗肿瘤治疗中有广泛的应用前景。

3.1.3 目前临床上成功应用的肿瘤疫苗——宫颈癌疫苗

目前临床上成功应用的肿瘤疫苗是美国Merck公司生产的Gardasil宫颈癌疫苗，这是世界上第一个肿瘤疫苗，它是人类乳头瘤病毒四价（6,11,16和18型）疫苗，注射后能产生中和抗体和记忆B细胞，保护女性免受HPV病毒感染，避免病毒感染相关宫颈癌的发生。给药方法是肌肉注射，分别于0、2、6个月每次注射0.5ml悬液。对于9~26岁的女性，该疫苗能预防HPV16和18型引起的宫颈、外阴和阴道癌；对9~26岁的男性和女性都能预防HPV6和11型引起的生殖器疣。该疫苗使用的最常见不良反应是头痛，较为少见的还有发热、恶心、眩晕和注射部位疼痛等。目前有临床跟踪观察显示，接种疫苗7.3年后，该疫苗诱导产生的保护性抗体仍可维持在较高水平^[9]。

3.2 被动免疫治疗

肿瘤的被动免疫治疗主要分为过继免疫疗法和抗体导向疗法两大类。其中过继免疫疗法是取对肿瘤有免疫力的供者淋巴细胞转输给肿瘤患者，或取患者自身的免疫细胞在体外活化、增殖后，再转输入患者体内，使其在患者体内发挥抗肿瘤作用。过继免疫疗法的效应细胞有CTL、NK细胞、巨噬细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞（lymphokine-activated killer cells, LAK）和肿瘤浸润性淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes, TIL），以及目前临床上应用较多的细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine-induced killer cell, CIK细胞）等。

3.2.1 肿瘤浸润淋巴细胞TIL治疗

肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte, TIL）指位于肿瘤细胞组织周围的淋巴细胞，多数为T细胞和B细胞，NK细胞较少，具有杀伤肿瘤细胞、防止其转移的作用。因其与肿瘤细胞密切接触而被认为是宿主对肿瘤识别的直接而特异的表现，肿瘤组织中浸润免疫细胞的数量和功能变化在一定程度上反映了机体抗肿瘤反应的强度和总体水平。除此之外，TIL细胞还有定向聚集能力。有研究显示^[10]，从肿瘤中分离的TIL在体外培养扩增后，以“镅”标记，再输回患者体内做 γ 显像

观察，结果发现约70%的TIL又回到原来的病灶区。TIL的这种定向聚集能力对于恶性肿瘤的特异性杀伤具有重要意义。

有研究表明，将细胞因子或细胞因子的基因导入TIL，能使其持续分泌该种细胞因子，进而增强TIL的抗肿瘤活性。DeLeeuw, R J等人^[11]将肿瘤坏死因子的基因导入卵巢癌的TIL中，证明导入了肿瘤坏死因子基因的TIL不仅有肿瘤坏死因子分泌功能，其细胞毒性作用也明显增强，而且分泌其它细胞因子的功能增加，从而增强了TIL的抗癌效应。临床上还应用细胞因子体外扩增TIL，然后回输给患者，从而增强患者的抗肿瘤免疫。马鸣等人^[12]用IL-2大量扩增16名卵巢癌患者的TIL并回输入患者腹腔内，结果观察到腹水明显减少的同时肿瘤体积也在缩小。翟振伟等人^[13]用经IL-2扩增至 $1 \times 10^{10-11}$ 的TIL治疗顺铂耐药的卵巢癌患者，获得了26%的改善率。此外，有研究表明，经纯化的CD8⁺TIL回输入患者体内后疗效更加明显^[14]，用负载肿瘤抗原的DC与TIL混合培养可增强TIL的抗肿瘤活性^[15]。

尽管一些临床观察显示以TIL为主的细胞免疫治疗具有一定抗肿瘤效应，但其总体效果并不十分理想，究其原因，一是与体内免疫受肿瘤抑制的状态未解除有关，二是与TIL在输注时未被充分激活有关。治疗过程中发现采用静脉输注TIL治疗肿瘤时有很多缺点，如培养过程中的细胞代谢产物直接进入血可引起发热、头疼等症状，甚至有造成病毒血症、菌血症、肝肾功能衰竭的危险。瘤体局部注射TIL可能可有效避免上述缺点。如何解除肿瘤组织的局部免疫抑制，活化肿瘤局部淋巴细胞、发挥TIL细胞的最大效应是今后研究者需要解决的问题。

3.2.2 细胞因子诱导的杀伤细胞CIK治疗

细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine-induced killer cell, CIK）是将人外周血单核细胞在体外用多种细胞因子，如抗CD3单克隆抗体、IL-2、IL-1 α 和IFN- γ 等共同

培养一段时间后获得的一群异质细胞。其中CD3⁺CD56⁺细胞是CIK细胞群体中主要的效应细胞，被称为NK样T淋巴细胞，兼具有T淋巴细胞强大的抗瘤活性和NK细胞的非MHC限制性杀瘤优点，在实体瘤^[16]和血液肿瘤^[17]的治疗中都显示出了一定的临床效果。Hontscha C等人^[18]总结了世界范围内信息最完整的11组有关CIK治疗的临床观察实验，总共有867组对照，426名患者接受了CIK治疗。治疗的疾病包括肝癌、胃癌、霍奇金病以及非霍奇金淋巴瘤。在384例报告了临床效果的患者中，24例显示了明显的治疗效果，27例显示有部分治疗效果，40位患者显示有一定治疗效果，总有效率是99/384，而且CIK治疗的副作用均轻微。此外，部分实验中观察到患者的乙型肝炎病毒滴度有所下降。但由于目前尚无规范的治疗方案和统一的评价系统，而且缺少远期疗效的观察，因此还需要进一步的研究结果说明其疗效。

鉴于DC细胞具有专职的抗原递呈功能，能诱导并激活特异性的抗肿瘤反应，启动机体T细胞免疫反应，在激活和生成细胞毒性T细胞（cytotoxic T lymphocytes, CTLs）中发挥重要作用，因而有大量体外和临床研究将DC细胞与CIK细胞联合应用治疗恶性肿瘤，结果显示这样能提高肿瘤患者的T细胞免疫效力，杀伤活性较相同条件下单纯使用CIK强^[19]。目前已有采用DC-CIK治疗多种肿瘤的临床研究，主要集中在消化道肿瘤、肾癌、前列腺癌和血液肿瘤中。孔炯等人^[20]提取胃癌细胞致敏DC细胞，用于诱导特异性CIK细胞杀伤肿瘤细胞，结果显示负载胃癌细胞抗原的DC-CIK细胞对胃癌细胞的杀伤作用明显强于单纯CIK细胞的治疗效果。朱珍英等人^[21]联合DC-CIK生物免疫治疗与放疗，对比观察了78位肝癌患者的临床疗效，发现联合组患者的免疫功能和生存质量评分（KPS评分）明显高于未联合生物免疫治疗组。此外，有一些单中心的临床研究的临床观察显示联合DC-CIK与化疗、放疗、造血干细胞移植治疗白血病^[22]、淋

巴瘤^[23]等恶性血液病能提高患者的总体生存率（OS）、无病生存率（DFS），有助于清除微小残留病灶，减少传统治疗的副作用等。Kim等人^[24]在胶质瘤裸鼠模型中发现，DC-CIK的体内抗肿瘤免疫反应具有一定的剂量依

赖性，这种特性也在宫颈癌小鼠模型中得到了证实^[25]。因此，如何突破肿瘤免疫抑制的微环境，提高肿瘤局部效应DC-CIK细胞的数量，增强其抗肿瘤作用，是研究者们进一步需要研究的问题。

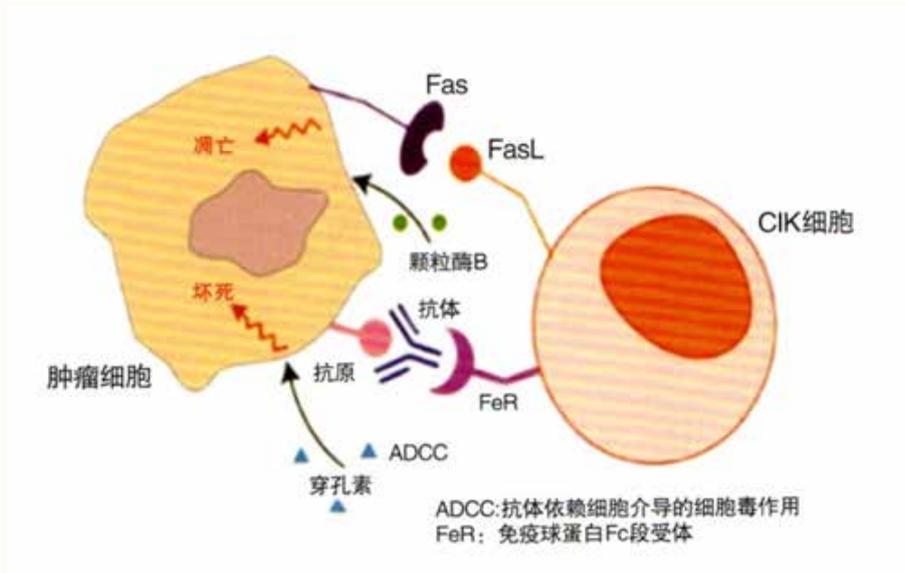


图2 CIK细胞抗肿瘤免疫反应的机制。CIK细胞可以释放颗粒酶和穿孔素，通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用杀灭肿瘤细胞；可通过其表面的FasL与肿瘤细胞表达的Fas结合，诱导肿瘤细胞凋亡；还可通过其表面的免疫球蛋白Fc段受体与肿瘤抗原结合，发生抗原抗体反应从而杀灭肿瘤细胞。图片来源：百度图库

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）。

职位职责：

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、肿瘤免疫治疗的研究热点

4.1 嵌合抗原受体T/NK细胞

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 是近20年来肿瘤免疫治疗领域兴起的一项新的生物技术, 目前已逐步应用到了临床治疗, 显示出了巨大的潜力。它涉及对患者的T细胞或NK细胞进行基因修饰, 进而诱导其靶向性攻击肿瘤细胞。这项技术的基本原理是, 通过基因工程技术将识别某抗原分子的抗体可变区基因序列与淋巴细胞免疫受体的胞内区序列拼接后, 通过逆转录病毒或慢病毒载体、转座子或转座酶系统或直接转导到淋巴细胞内, 并表达融合蛋白于细胞表面, 使淋巴细胞能通过非MHC限制性的方式识别特定抗原, 增强其识别和杀伤肿瘤的能力。细胞免疫在抗肿瘤免疫中发挥着重要作用, 该技术克服了MHC限制性、抗原呈递、异源免疫和移植物抗宿主反应等阻碍, 目前在多种肿瘤, 尤其是血液肿瘤方面取得了良好的临床疗效。CAR的基本骨架包括胞外区、跨膜区和胞内区三部分。胞外区主要是单克隆抗体的单链可变区序列 (scFv), 或者是激素的信号肽、细胞因子、膜受体的胞外区等; 胞内区为信号转导部分, 主要是T细胞受体 (TCR) /CD3的 ζ 链、免疫球蛋白Fc受体Fc ϵ R I的 γ 链或CD3- ϵ 链; 而跨膜区可来源于同一分子或为I型跨膜蛋白, 如CD4、CD8或CD28。随着技术的不断改进, CAR的种类不断增多, 结构也日益复杂。概括来讲, 主要分为三代。第一代CAR设计的信号域是单一的信号分子 (如CD3的 ζ 链), 而肿瘤细胞表面共刺激分子表达减弱或缺失, 所以CAR修饰的T细胞 (CAR-T细胞) 虽然能识别肿瘤细胞, 但由于缺乏有力的“第二信号”, CAR-T细胞难以充分活化, 因而在体内存在时间短, 临床

效果有限。为了更好地给CAR-T细胞提供活化信号, 第二代CAR增加了共刺激信号域, 将共刺激分子, 如CD28、4-1BB、OX40及ICOS等的胞内域重组到基本骨架中。这样, 在CAR识别肿瘤抗原后, 能同时活化共刺激分子和胞内信号域, 提供双重活化信号。体内外实验表明第二代CAR-T细胞的功能较第一代明显增强。而第三代CAR主要是整合了两个以上的共刺激分子以期能进一步增强T细胞的活化, 但其效果是否更好目前研究资料尚不多^[26]。

CAR修饰的T细胞或NK细胞攻击肿瘤的理想状态是, 免疫细胞能精确区分肿瘤细胞与正常组织的目标分子而发挥最大的靶向性作用, 因而慎重筛选目标抗原以提高CAR的治疗安全性和有效性显得尤为关键。理想的抗原只在肿瘤细胞上表达, 不会引起其它细胞组织的损伤。但满足这些条件的抗原并不多, 目前在实体瘤中受到较多关注的抗原有乳腺癌和前列腺癌的ERRB2 (HER-2/neu)、前列腺癌的前列腺特异性膜抗原 (PSMA)、肾细胞癌的碳酸酐酶IX (CAIX)、肺癌和卵巢癌的Lewis Y、结肠癌的癌胚抗原 (CEA)、卵巢癌的叶酸结合蛋白、叶酸受体或MUC-CD, 以及成神经细胞瘤的二唾液酸神经节苷脂 (GD2)^[27], 但这些抗原都不同程度地存在抗原特异性不够高的问题, 会造成正常组织一定程度的损伤, 并在局部肿瘤免疫抑制微环境中削弱其抗肿瘤作用, 因而限制了临床应用。与实体瘤形成鲜明对比的是, 血液肿瘤CAR的研究与应用目前已取得了可喜的临床效果, 主要原因是很多血液肿瘤都有比较清楚的肿瘤特异性抗原、肿瘤相关抗原, 并且有

相关研究清楚的单克隆抗体，为CAR的设计提供了良好的靶点和单链可变区。此外，相比实体瘤，CAR修饰的T细胞在血液肿瘤治疗中有更强的肿瘤组织趋化作用。目前CD19、CD20、CD22、CD30、CD38、CD123以及CD138等多个靶点已经被列入血液肿瘤CAR的研究，并取得了肯定的治疗效果^[28]。其中抗CD19 CAR修饰的T细胞在慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphoid leukemia, CLL）、非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）^[29]中的应用见证了CAR技术在血液肿瘤中的发展过程以及CAR技术应用于临床逐渐成熟的过程。近期CAR修饰的T细胞在急性白血病的治疗方面也取得了令人瞩目的进展，2013年《新英格兰医学杂志》（*New England Journal of Medicine*）报道了两例患有复发性难治性前B细胞急性淋巴细胞白血病（acute lymphoid leukemia, ALL）的患儿接受了抗CD19 CAR修饰的T细胞过继输注的治疗后均获得了完全缓解，并在患儿骨髓和脑

脊液中均发现了CAR-T细胞，说明其能到达白血病的发病根源，并预防中枢性白血病，这为复发难治的ALL患者带来了新的希望^[30]。Ritchie等人^[31]的临床试验也报道了抗CD33、抗CD123、抗Lewis Y抗原的CAR-T细胞针对急性髓细胞白血病（acute myeloid leukemia, AML）的有效性。由于目前临床上尚无有效根治多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）的方法，研究者探索了多种MM特异性抗原改造CAR-T细胞以观察其抗MM效应，并取得了肯定的疗效。现在已有针对Kappa轻链、CD138及Lewis Y抗原的临床试验，而针对B细胞成熟抗原（B Cell Maturation Antigen, BCMA）、细胞表面糖蛋白（cell surface glycoprotein, CS1）、CD38的前期临床试验也在进行^[32]。尽管目前临床试验专注于复发难治的骨髓瘤患者，CAR作为一线药物的巩固治疗以及结合造血干细胞移植联合治疗可能成为将来根治多发性骨髓瘤的重要方法。

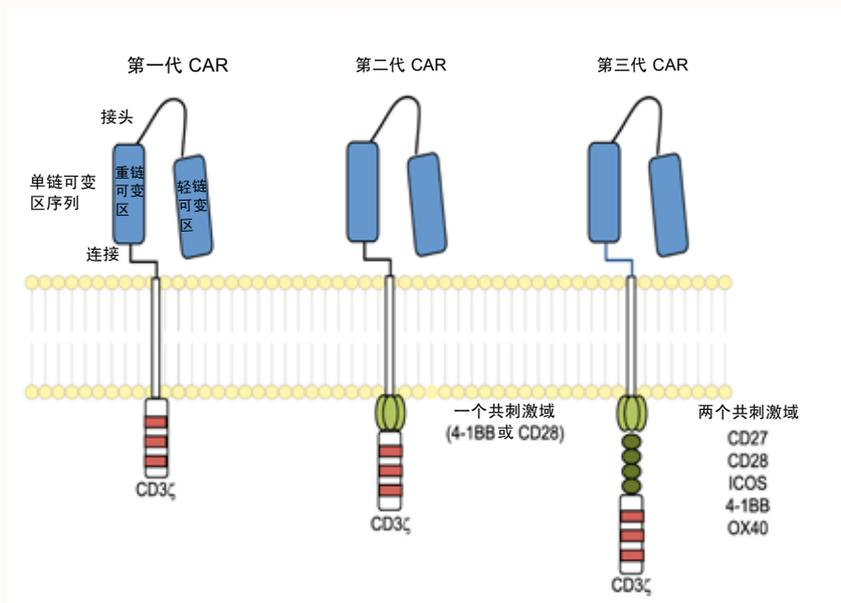


图3 三代嵌合抗原受体免疫细胞的结构比较。图片来源：Maus, M. V., et al.. (2014) Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *BLOOD*, 123(17): 2625-2635.

尽管CAR修饰的免疫细胞在多个中心的临床实验中都显示出了良好的治疗作用，具有广阔的应用前景，但在许多临床治疗观察中也出现了如细胞因子风暴等严重的副反应，这在一定程度上限制了其在临床的应用^[33]。目前研究者们正致力于寻找控制、减少细胞因子风暴的方法。此外，在为CAR修饰的免疫细胞寻找更为特异性的靶向抗原的同时，研究者们也在研究影响其效应的其它因素，如目标分子的浓度、抗原决定部位的易接近性、铰链区的灵活性以及信号分子的性能等。为了增加CAR治疗的安全性，有研究者提出可引进可控性自

杀基因，如caspase 9 或HSV-TK作为分子开关，以控制CAR的效应在其治疗范围内^[34]。此外，效应细胞的筛选对CAR技术用于临床治疗也至关重要。为了获得良好的治疗效果，将来以CAR为基础的免疫治疗还很可能需要激活其它宿主免疫应答，包括利用固有免疫应答和诱导或扩大针对特定肿瘤抗原的适应性免疫应答。总而言之，目前CAR修饰的免疫细胞技术作为免疫治疗的一个热门领域在血液肿瘤的治疗效果方面得到了肯定，未来随着相关研究的进一步深入，相信其在血液肿瘤乃至实体瘤的治疗中将会发挥更大潜力。

4.2 免疫检查点相关研究

诱发有效的抗肿瘤免疫反应是一个多步骤的复杂过程，其关键环节是T细胞能有效识别并杀灭肿瘤细胞，而其的活化是发挥效应的前提。经典的双信号激活理论认为，T细胞的激活需要双信号，第一信号是由抗原递呈细胞APC上MHC-Ag复合体与TCR特异性结合传递，第二信号来自于APC表达的共刺激分子与T细胞表达的相应受体结合。其中第二信号中最重要的是T细胞表面CD28与B7（CD80）的结合，如果缺乏第二信号，将引起T细胞的失活或者凋亡。一些肿瘤细胞可以利用T细胞激活的特点，在信号通路上关键的免疫检查点抑制T细胞的激活，从而逃避免疫杀伤。免疫检查点是指免疫系统中存在的一些抑制性信号通路，能够通过调节外周组织中免疫反应的持续性和强度避免组织损伤，并参与维持对于自身抗原的耐受。因此，通过不同的方法针对免疫检查点的阻断是增强T细胞活化的有效策略之一。

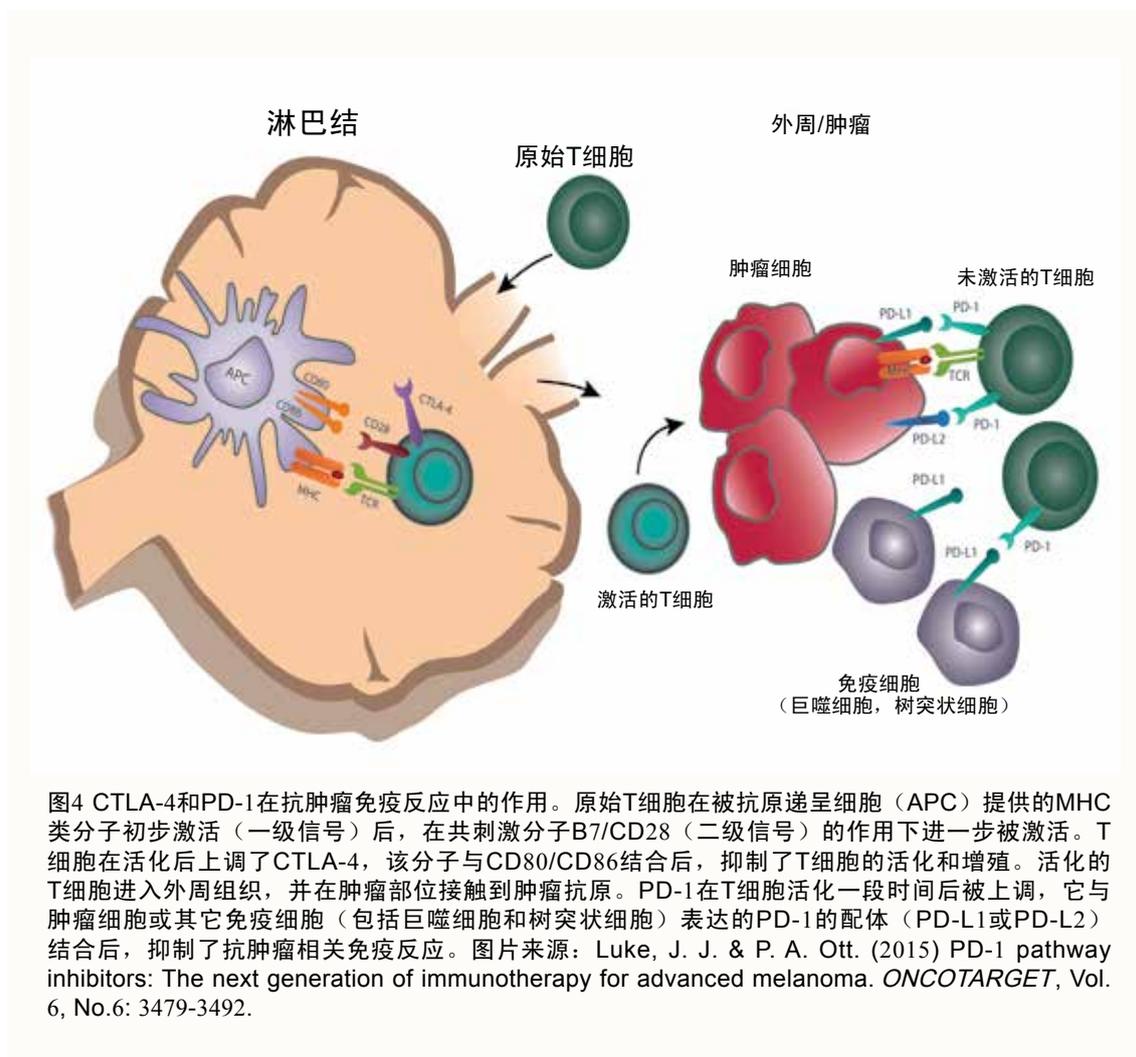
4.2.1 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原

在众多相关研究中，细胞毒性T淋巴

细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）和程序死亡受体-1（programmed death-1, PD-1）及其配体是目前研究较多的两个免疫检查点。CTLA-4是B7/CD28家族成员，它与CD28具有结构上的相似性，短暂表达在活化的T细胞上；它与CD28竞争性地与B7结合，并较CD28亲和力更高，对T细胞的活化起负性调节作用。当外源性抗原及肿瘤特异性抗原或相关性抗原刺激引发机体抗肿瘤免疫反应时，在初始阶段，由于CTLA-4水平有限而使B7/CD28的结合占优势，当T细胞被激活后，会大量分泌CTLA-4和CD28，故在免疫反应后期，CTLA-4优势性地与B7分子结合，抑制T细胞从G期进入S期及IL-2转录因子的活性，从而下调或终止T细胞反应，因此CTLA-4被认为是抑制机体抗肿瘤的免疫因子。CTLA-4 mAb或CTLA-4配体可以阻止CTLA-4与其天然配体结合，从而封闭CTLA-4对T细胞负性调节信号的转导，增强T细胞对各种抗原的反应性^[35]。Ryan等人^[36]将CMS4肉瘤细胞接种于BALB/C小鼠，或联合CTLA-4 mAb接种于

对照组小鼠，发现单独接种肉瘤细胞的小鼠全部有肿瘤的生长，而15只联合应用组只有两只发生肿瘤性增生。Ribas等人^[37]将完整的人源化CTLA-4抗体——CP-675, 206静脉注射

入恶性黑色素瘤患者体内，观察到患者体内的抗肿瘤免疫效应增加，从而有效地控制了疾病的发展。



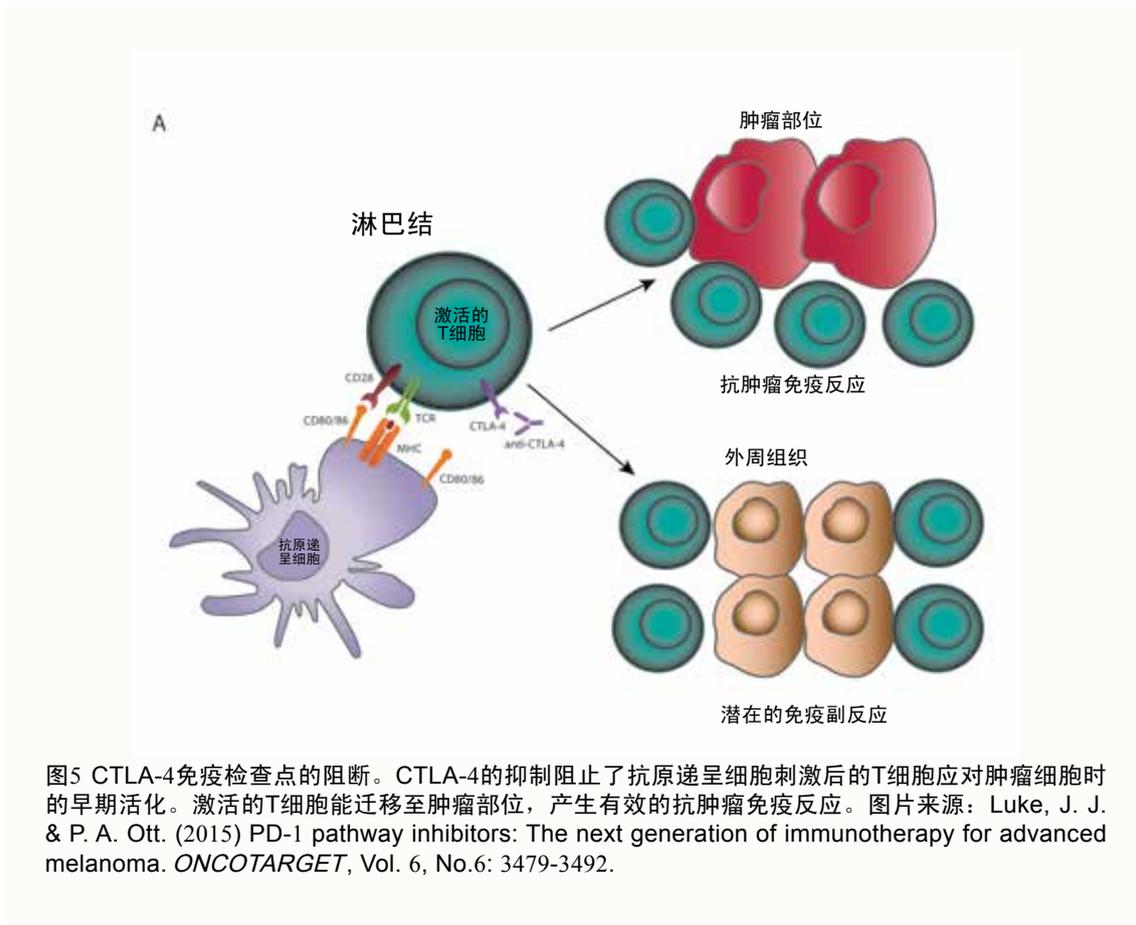
研究人员发现近年来鉴定的一种新型免疫抑制细胞CD4⁺CD25⁺Treg表面持续表达CTLA-4。胃癌、食道癌患者外周血中CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例均高于正常对照组，此时应用CTLA-4 mAb作为CTLA-4/B7信号作用的拮抗剂，可解除细胞抑制状态，增强T细胞的活化及杀瘤作用，并且动物实验结果

也提示CTLA-4 mAb可阻断Treg细胞抑制功能的发挥^[38]。

MDX-010 (Ipilimumab) 是一种全人源化的IgG1型单抗，它可靶向CTLA-4，通过抑制Treg细胞从而增强T细胞的抗肿瘤活性，该药是首个被FDA批准的靶向免疫检查点的治疗药物，它在2010年ASCO公布的一项针对

晚期黑色素瘤患者的临床观察中显示出了良好的治疗效果^[39]。然而，尽管CTLA-4单克隆抗体，如Ipilimumab在黑色素瘤患者中有明确的临床疗效，但在其它肿瘤中的应用却不尽人意，需要进一步的研究以阐明其机制。今后对这一方法改进的措施可能有：增大单克隆抗体的剂量、制备完全人源化的单克隆抗体，以期

能够减少免疫排斥反应、提高疗效；或与其它增强免疫的方法或消除免疫抑制的措施联合应用，如：应用CTLA-4单克隆抗体同时给予DC疫苗的治疗，或联合去除Treg细胞的治疗，同时还可将CTLA-4单克隆抗体联合放疗以增加临床疗效等。



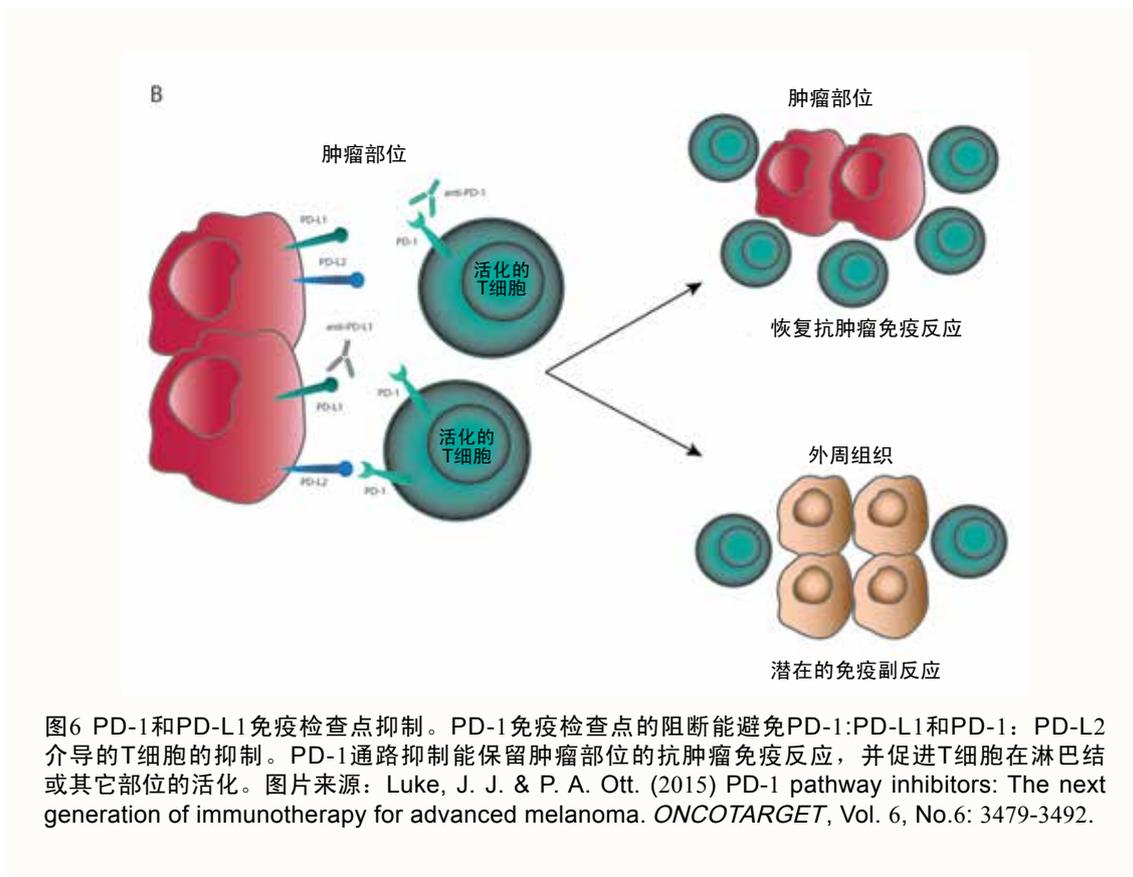
4.2.2 程序性死亡受体1

程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1) 是近年来发现的另一种负性共刺激分子，它在很多疾病的发生、发展中都起到了免疫检查点的重要作用。它与其配体结合后可激活抑制性信号，诱导T细胞凋亡，抑制T细胞的活化和增殖，下调免疫反应，在维持T细胞稳态方面起关键作用。PD-1的独特性

在于其广泛表达于衍生自造血组织的细胞，组成性表达于一些CD4⁺CD8⁺胸腺细胞、不成熟的B细胞和一些外周T细胞，活化后诱导性表达于T细胞、NK/T细胞、B细胞、单核细胞和髓样细胞表面。PD-1的配体已被证明有两个，分别为PD-1L (又称B7-H1) 和PD-2L (又称B7-DC)。PD-1L广泛表达于多种正常细胞和肿瘤细胞。到目前为止，应用免疫组织

化学方法，研究人员已先后在乳腺癌、肺癌、胃癌、肠癌、食管癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、神经胶质瘤以及黑色素瘤等人类肿瘤组织中检测到PD-1L蛋白的表达，且PD-1L的表达水平和患者的临床病理特

征及预后紧密相关，而PD-2L仅表达于DC。PD-1L和PD-1R结合后能抑制T细胞和B细胞的功能，从而介导肿瘤免疫逃逸，促进肿瘤生长^[40]。



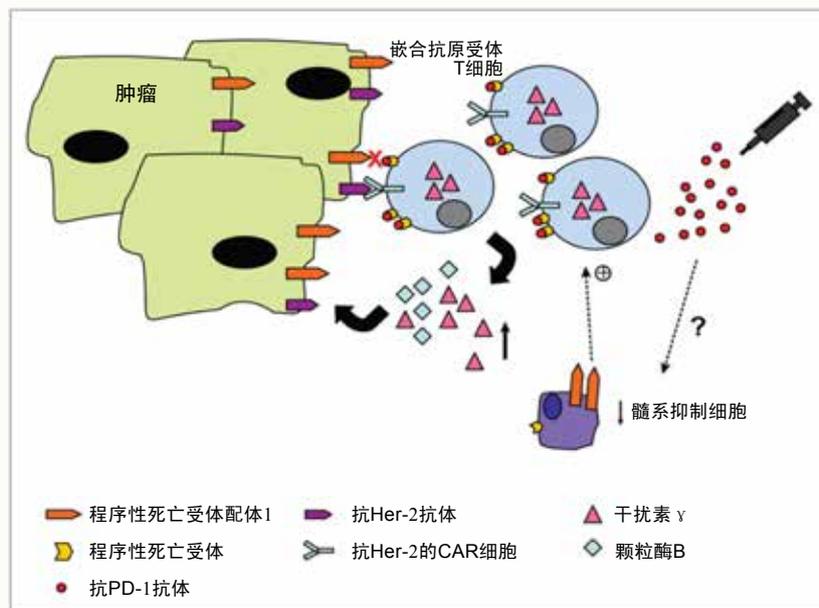
PD-1L的表达上调能增加抗原特异性T细胞的凋亡，导致体内免疫原性肿瘤的生长。许多肿瘤细胞株表面可表达PD-L1或在IFN- γ 诱导作用下高表达PD-1L。PD-1L与PD-1相互作用可导致肿瘤抗原特异性T细胞凋亡，使肿瘤细胞逃脱机体免疫监控。体外实验表明，转染PD-1L的人黑色素瘤细胞株624mel（天然不表达PD-1L分子）可诱导CD8⁺CTL的凋亡，而PD-1L单抗则可逆转上述结果^[41]。包红菊等人^[42]的研究表明，应用抗PD-1L单抗治疗荷瘤小鼠模型，能明显抑制局部肿瘤生

长，并表现出良好的完全缓解率。将活化的CTL联合抗PD-1L单抗治疗荷瘤小鼠模型，相比较于单纯的CTL治疗，能有效提高荷瘤小鼠的远期存活率。同时，阻断PD-1/PD-1L信号可以促进肿瘤抗原特异性T细胞的增殖，发挥其杀伤肿瘤细胞的作用，从而有效提高植入体内T细胞的存活率，增强免疫治疗效果。应用可溶性PD-1（sPD-1）封闭肿瘤细胞核脾细胞上的PD-1L后，不仅增加了肿瘤内部CD3⁺T细胞的数量，而且可以调节细胞因子和共刺激分子的表达，从而促进抗肿瘤免疫。

Keytruda (pembrolizumab) 是美国默克公司研发的首例PD-1单抗药物，它在治疗不可切除或转移性黑色素瘤的一系列的临床研究中显示出了良好的治疗效果^[43]，从而将免疫检查点相关药物的研发推向了一个高潮。在非小细胞肺癌方面，PD-1单抗药物nivolumab在经化疗和分子靶向治疗失败的患者中，客观有效率 (objective response rate, ORR) 达到28%，其中7%的患者病情稳定达到或超过24周。研究发现，nivolumab似乎对鳞癌更为有效，鳞癌患者的ORR为33%，而非鳞癌患者的ORR仅为12%^[44]。血液肿瘤方面，Benson DM等人^[45]研究发现，MM患者NK细胞上表达PD-1，而正常的NK细胞不表达，PD-L1与PD-1的结合可下调NK细胞对MM的杀伤作用。抗PD-1单克隆抗体CT-011能加强NK细胞的抗MM效应，同时雷那度胺可下调MM细胞上PD-L1的表达，增强CT-011的作用，两者联合应用显示出了良好的抗肿瘤效应。Liza B John等人^[46]在抗Her-2的CAR-T细

胞治疗Her-2转基因荷瘤小鼠的实验基础上，联合PD-1抗体治疗，发现单独使用抗Her-2 CAR-T细胞治疗能抑制肿瘤的肺部转移，但对于皮下的肿瘤转移灶效果欠佳，而在联合应用PD-1抗体治疗后，皮下肿瘤也得到了有效遏制。该研究组还进一步从机制上证实，CAR-T免疫治疗联合PD-1抗体能增加细胞内INF- γ 的释放，减少免疫抑制性细胞，如髓系抑制性细胞的数量，明显提高CAR-T细胞的抗肿瘤效应。

阻断PD-1/PD-1L途径已显示出其在肿瘤治疗中的效应，相关信号通路的分子机制也有待进一步研究。尽管随着技术水平的进步和研究的深入，肿瘤的免疫治疗方法层出不穷，但目前的肿瘤免疫治疗都难以使肿瘤完全消退，总体效果尚不尽如人意。如何克服肿瘤所致的整体及局部微环境的免疫抑制，采用多种途径、根据肿瘤发展的不同时期个体化地制定肿瘤治疗方案，将是科学家和临床医生面临的重大挑战。





参考文献

1. 杨安钢. (2014) 肿瘤的靶向治疗和免疫治疗研究进展. 第九届全国免疫学学术大会, 中国山东济南.
2. 陈玉娟, 黄彦 & 叶韵斌. (2011) 肿瘤相关免疫抑制性细胞的研究进展. 医学综述, (19): 2935-2938.
3. Janaszek-Seydlitz, W, *et al.* (2014) Effect of different Bacillus Calmette-Guerin substrains on growth inhibition of T24 bladder cancer cells and cytokines secretion by BCG activated peripheral blood mononuclear cells of PBMCs. *ADV CLIN EXP MED*, 23(6): 877-84.
4. Sun, M, *et al.* (2015) Lentinan reduces tumor progression by enhancing gemcitabine chemotherapy in urothelial bladder cancer. *SURG ONCOL*, 24(1):28-34.
5. Kapoor, S (2014) Lentinan: clinical benefit in the management of systemic malignancies. *Surg Today*, 44(7): 1389.
6. 管星. (2013) 肿瘤相关抗原及抗体作为肿瘤标志物的研究及应用现状. 中国保健营养, (08): 1691-1692.
7. Ramlogan-Steel, C. A., *et al.* (2014) Lung cancer vaccines: current status and future prospects. *Transl Lung Cancer Res*, 3(1): 46-52.
8. 张丽星. (2012) 肿瘤基因疫苗的优化及其与化疗药物的协同抗肿瘤作用. 硕士学位论文, 吉林大学.
9. Robert, A. S., *et al.* (2014) 标准·方案·指南——2014年美国癌症学会最新宫颈癌筛查指南及筛查中存在的问题. 中国全科医学, (27):3163-3164.
10. 刘剑勇, *et al.* (2003) 树突细胞对肿瘤浸润淋巴细胞抗乳腺癌免疫活性影响的研究. 癌症, (10): 1030-1033.
11. DeLeeuw, R. J., *et al.* (2015) CD25 Identifies a Subset of CD4⁺FoxP3- TIL That Are Exhausted Yet Prognostically Favorable in Human Ovarian Cancer. *Cancer Immunol Res*, 3(3): 245-253.
12. 马鸣, 李淑 & 张良峰. (2002) TIL与顺铂交替腹腔灌注治疗卵巢癌腹水16例观察. 河南肿瘤学杂志, (01): 62.
13. 翟振伟 & 石红. (2007) 肿瘤浸润淋巴细胞在卵巢癌治疗中的意义. 大连医科大学学报, (06):603-606.
14. Wu, R. C., *et al.* (2012) Detection and characterization of a novel subset of CD8⁽⁺⁾CD57⁽⁺⁾ T cells in metastatic melanoma with an incompletely differentiated phenotype. *CLIN CANCER RES*, 18(9):2465-2477.
15. Chacon, J. A., *et al.* (2015) Manipulating the tumor microenvironment ex vivo for enhanced expansion of tumor-infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy. *CLIN CANCER RES*, 21(3): 611-621.
16. Jakel, C. E. & I. G. Schmidt-Wolf. (2014) An update on new adoptive immunotherapy strategies for solid tumors with cytokine-induced killer cells. *Expert Opin Biol Ther*, 14(7):905-916.
17. Schmeel, F. C., *et al.* (2014) Adoptive immunotherapy strategies with cytokine-induced killer (CIK) cells in the treatment of hematological malignancies. *INT J MOL SCI*, 15(8):14632-14648.
18. Hontscha, C., *et al.* (2011) Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J CANCER RES CLIN*, 137(2):305-310.
19. Wang, Q. J., *et al.* (2010) Comparative study on anti-tumor immune response of autologous cytokine-induced killer (CIK) cells, dendritic cells-CIK (DC-CIK), and semi-allogeneic DC-CIK. *Chin J Cancer*, 29(7):641-648.
20. 孔炯, 蒋敬庭 & 吴昌平. (2010) CIK细胞治疗胃癌患者的相关临床因素对其预后的影响. 临床肿瘤学杂志 (04):295-299.
21. 朱珍英, *et al.* (2014) DC-CIK生物免疫治疗联合放疗在肝癌治疗中的临床效果. 实用癌症杂志 (04):1436-1438.
22. 龚奕, *et al.* (2011) DC-CIK细胞输注治疗急性髓细胞白血病50例分析. 重庆医学 (30):3039-3041.
23. 孙蕙, *et al.* (2009) 负载自体肿瘤抗原的树突状细胞联合细胞因子诱导的杀伤细胞在难治性非霍奇金淋巴瘤的临床研究. 第十一届中国抗癌协会全国淋巴瘤学术大会, 中国天津.
24. Kim, H. M., *et al.* (2009) Antitumor activity of cytokine-induced killer cells in nude mouse xenograft model. *ARCH PHARM RES*, 32(5):781-787.
25. Kim, H. M., *et al.* (2009) Inhibition of human cervical carcinoma growth by cytokine-induced killer cells in nude mouse xenograft model. *INT IMMUNOPHARMACOL*, 9(3):375-380.
26. Ramos, C. A. & G. Dotti. (2011) Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*, 11(7):855-873.
27. Duong, C. P., *et al.* (2013) Engineering T cell function using chimeric antigen receptors identified using a DNA library approach. *PLOS ONE*, 8(5):e63037.
28. 赵嫫, 胡婉丽 & 张连生. (2014) 嵌合抗原受体疗法在血液肿瘤免疫治疗中的研究进展与应用前景. 中华临床医师杂志(电子版) (06):1158-1161.
29. Kochenderfer, J. N., *et al.* (2012) B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *BLOOD*, 119(12):2709-2720.

30. Grupp, S. A., *et al.* (2013) Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *NEW ENGL J MED*, 368(16):1509-1518.
31. Ritchie, D. S., *et al.* (2013) Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. *MOL THER*, 21(11):2122-2129.
32. Garfall, A. L., J. A. Fraietta & M. V. Maus. (2014) Immunotherapy with chimeric antigen receptors for multiple myeloma. *DISCOV MED*, 17(91):37-46.
33. Jacobson, C.A. & J. Ritz. (2011) Time to put the CAR-T before the horse. *BLOOD*, 118(18):4761-4762.
34. Jones, B. S., *et al.* (2014) Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. *Front Pharmacol*, 5:254.
35. 周艳, 董文 & 马进安. (2013) CTLA-4单克隆抗体——靶向被动免疫治疗肿瘤. *临床肿瘤学杂志* (03):268-272.
36. Peggs, K. S., *et al.* (2006) Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *CURR OPIN IMMUNOL*, 18(2):206-213.
37. Ribas, A., *et al.* (2005) Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J CLIN ONCOL*, 23(35):8968-8977.
38. Sojka, D. K., A. Hughson & D. J. Fowell. (2009) CTLA-4 is required by CD4⁺CD25⁺ Treg to control CD4⁺ T-cell lymphopenia-induced proliferation. *EUR J IMMUNOL*, 39(6):1544-1551.
39. Mackiewicz, J. & A. Mackiewicz. (2012) Recent advances in melanoma treatment - American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 perspective. *Contemp Oncol (Pozn)*, 16(3):197-200.
40. 赵玲娣 & 高全立. (2015) 抗 PD-1通路在肿瘤治疗中的研究进展. *癌症进展* (1):30-34.
41. Tentori, L., P. M. Lacial & G. Graziani. (2013) Challenging resistance mechanisms to therapies for metastatic melanoma. *TRENDS PHARMACOL SCI*, 34(12):656-666.
42. 包红菊. (2010) 抗PD-L1单抗联合CTL对肺癌免疫治疗的实验研究. 硕士学位论文, 苏州大学
43. Mahoney, K. M., G. J. Freeman & D. F. McDermott. (2015) The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther*, 37(4):764-782
44. Rizvi, N. A., *et al.* (2015) Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*, 348(6230):124-128.
45. Benson, D. M., *et al.* (2010) The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody. *BLOOD*, 116(13):2286-2294.
46. John, L. B., M. H. Kershaw & P. K. Darcy. (2013) Blockade of PD-1 immunosuppression boosts CAR T-cell therapy. *ONCOIMMUNOLOGY*, 2(10):e26286.



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

热点

Hot Topics

大麻实验



科罗拉多的零售商们现在公开销售大麻。

现在人们对大麻的接受程度越来越高，甚至多地已经开始大麻合法化。研究者们通过实验，解答了大麻相关的一些关键性问题。

2013年，Beau Kilmer开展了一个颇为大胆的人口调查。华盛顿州的居民们之前就大麻是否应该合法化问题进行了投票。负责管理初期大麻交易的华盛顿州的酒类管理局急切希望知道多少人在使用大麻——更重要的是，他们消费了多少大麻。

这个答案很难直接获得。使用违法物品的人们，尤其是重度使用者，一般倾向于在填写消费量时少写。因此，加利福尼亚州圣塔莫尼卡兰德药品政策研究中心（RAND Drug Policy Research Center）的主任Kilmer带领团队开展了基于网络的调查。参与调查的网民需要回答他们在去年和上月消费了多少大麻。为了帮助受试者计算消费量，该调查还附带了显示不同数量的大麻的图片。这次问卷调查收集的其它数据显示了预期和现实大麻消费量之间的巨大差异。基于以前的数据，州官员们估计全州每年大麻消费量约为85吨；Kilmer的研究则表明，实际消费量是预估量的两倍，大概是175吨。Kilmer表示，他们仍将继续收集数据。

全球的科学家们都被这个消息震惊了。自从大麻合法化或使用大麻的惩罚减轻的立法通过后，大麻交易逐渐繁荣起来。以前大麻都在阴暗的小山谷或是楼梯道里交易，现在它们堂堂正正地走进商店。2013年，乌拉圭成为首个大麻交易合法化的国家。欧洲的数个国家，

包括西班牙、意大利都废除了严惩大麻持有者和使用者的条例。美国39个州以及华盛顿州至少允许医用大麻。华盛顿、科罗拉多、阿拉斯加和俄勒冈州更是通过了娱乐用大麻合法化的条例。包括加利福尼亚和麻省的很多州都计划在2016年末前开展大麻是否应该合法化的投票。

这么迅速而巨大的变化让研究者们处于尴尬境地。科罗拉多大学医学院（University of Colorado School of Medicine）的Christian Hopfer表示，广泛来讲，对烟草和酒的研究比违禁药品的研究多上100多倍。而Hopfer认为，应该优先研究这些违禁药品。

尽管关于大麻可以用于治疗癫痫、或能引起精神分裂等的文章层出不穷，大麻对健康和行为的影响的研究仍非常有限，甚至是自相矛盾的。现在研究者们正努力解答大麻的基本问题，例如对健康的危害、益处，以及大麻合法化的影响。

政策的迅速转变大大鼓励了大麻的相关研究，但这段时间很快会过去。斯坦福法学院（Stanford Law School）的社会心理学家和公共政策研究者，与Kilmer联手开展大麻调查的Robert MacCoun表示，现在就是研究的好时机。市场变化的时候，最需要一些较为深刻、信息量大的研究。

不良影响有哪些？

几年来，大麻的安全性争论非常极端。认为大麻应当合法化的人们宣称，大麻基本无害。而各国政府都把大麻列为最危险的违禁药物之一，开展各种严打活动，宣传大麻对个人心理和社会和谐的危害。

关于大麻，有一些东西科学家们是确定的，比如大麻的短期效果。例如，大麻能削弱记忆力和协调能力，能造成妄想和精神错乱。

大麻带来的亢奋感对于健康有诸多影响。研究表明，如果司机们近期使用过大麻，他们发生车祸的概率将增加2到7倍。

大麻的长期影响不甚明确，但科学家们一致同意以下几个事实。与一些著名的争论不同的是，有证据显示大麻具有成瘾性。大约9%的使用者有大麻依赖，出现一些上瘾表现，例如耐受性，一旦停用会出现戒毒症状。除此之

外，大麻的长期影响很难确定。

大麻通常用于吸，这增加了呼吸道疾病，甚至肺癌的风险。2008年新西兰的一项调查表明，每天吸用一支烟或者大麻，连续吸一年，肺癌风险增加8%。但也有研究指出，即使对于重度患者来说，吸食大麻和肺癌发病率并无明显关联。

大麻的其它健康影响很难确定，这是由于多种因素混杂。一些研究者发现大麻与较差的教育背景、社会成就低——例如工作差，以及大脑发育改变有关。例如，基督城健康

与发育研究项目（Christchurch Health and Development Study）追踪调查了1300名1977年出生于新西兰的儿童。该研究发现每天使用大麻的人有心理疾病的概率比不使用大麻的人高50%，并且更有可能中途退学。

另一项新西兰的研究调查了1000名但尼丁人从0岁到38岁的生活。这一研究发现，相比于不使用大麻的人群来说，大麻的长期使用，尤其是从很小就开始使用，与成年后IQ以及记忆力问题和推理能力的大幅度下滑有关。

“现在大麻研究就像是60年代的烟草研究。任何显示大麻有负面影响的研究都会被质疑。”

Hall表示，大麻与较差的社交影响和心理健康影响的关联是一致的，但问题是“如何解释这种关联”。毕竟这是多种因素影响的结果。

英国伦敦大学学院（University College London）的精神药理学家Valerie Curran则表示，难点在于如何区分联系和因果，毕竟“混杂因子太多了”。例如，使用大麻的成年人一般都是酗酒者，并且参与其它高危活动。因此把对健康的影响归因于单个因素或行为非常困难。

关于大麻和精神分裂的关联也遇到相同的问题。多个研究表明，大麻使用者患精神分裂的概率高于非使用者。针对50000名瑞典18-20岁男性的调查发现，大麻重度使用者患精神分裂的概率是非使用者的3倍。尽管概率增加很多，但总体风险率依旧很低——只有1.4%的大麻使用者有精神分裂，称从未使用

过大麻的人患该病的概率为0.6%。一些大麻拥护者认为，这种关联可能是因为精神分裂患者倾向于用大麻来自我治疗，但这很难证实。

如果青少年时期使用大麻，这些副作用会更加明显。这提醒人们，大麻可能会影响发育中的大脑。这可能是由于大麻的药效导致的，大麻的药效非常难以消除。

当大麻使用合法化，这些数据就容易获得了。据昆士兰大学（University of Queensland）的上瘾研究者Wayne Hall表示，目前，相对于烟酒的使用，大麻的使用率很低，因此依旧难以得到可靠的结论。他指出，大麻可能是最受欢迎的违禁药物——44%的美国成年人在一生中某个时间段都使用过大麻——但只有10%的人在去年使用过大麻。相对比而言，70%的人去年都饮过酒。Hall表示，长期使用大麻的人很少。因此大麻的长期影响研究非常缺乏。



大麻药效有多强？

研究者们关注的另一大问题以及让研究复杂化的因素是剂量。大麻的成分超过85种。使用者和研究者们最关心、最感兴趣的是四氢大麻醇（tetrahydrocannabinol, THC）。种植者们已经培育出了含有高浓度四氢大麻醇的大麻品种。由美国国家药物滥用研究所（US National Institute on Drug Abuse）主导，密西西比大学（University of Mississippi）开展的一个药效检测项目表明，美国使用的大麻中四氢大麻醇的浓度提高了2-3%，从1985-95年间的2-3%增加到2010年的4.9%。进口大麻

中四氢大麻醇的浓度增加更加明显，20世纪80年代晚期到20世纪90年代早期，四氢大麻醇的浓度低于4%，2013年已高于12%。

很难确定一般消费者消费的四氢大麻醇的量。举例来说，研究者们并不知道消费者们会不会根据药效的不同，使用不同剂量的大麻。吸烟者们会根据烟里尼古丁浓度的不同，调整吸烟的支数，但尼古丁对人判断力的影响远低于大麻，并且使用四氢大麻醇的效果并不是立刻产生的。

大麻热潮

19世纪，大麻的相关条例非常宽松。但到了20世纪初，美国和其他国家的民众对于大麻的态度有非常大改变。20世纪30年代，抵制大麻的活动开展得如火如荼，并出现各种戒大麻的影片。

1976年

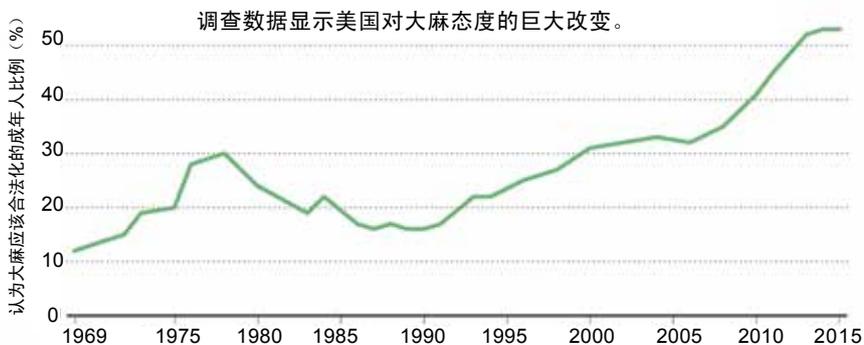
荷兰拥有、使用和销售小量大麻合法化。

1996年

加利福尼亚通过215倡议，成为第一个医用大麻合法化的州。

2012年

华盛顿和科罗拉多州就21岁及以上成年人娱乐用大麻合法化进行投票，但直到2015年大麻才可供应出售。



由于大麻的药效不断增强，以往的研究可能不再适用——过去的使用者们使用的是低药效的大麻，高药效的大麻对健康产生的影响可能不同。今年上半年发表的一篇文章指出，高药效的大麻使用者患精神错乱的风险增加了3倍，而低药效大麻与精神错乱无明显关联。很多研究者也抱怨，美国国家药物滥用研究所批准的研究用大麻与市面上医用和娱乐用的大麻并不相同。

大麻使用法律发生变化后，各相关部门也做出了应对。科罗拉多公共卫生和环境研究部（Colorado Department of Public Health

and Environment, CDPHE）建立了参比实验室，用以检验市面上销售的大麻的药效。美国政府也丰富了联邦资金资助的大麻研究项目中可使用的大麻种类。

在那些大麻合法化的州，现有的标签化标准还不够健全。去年8月到10月间展开的一项调研发表，在旧金山、洛杉矶和西雅图，只有17%的可食用大麻产品标签是正确的。一半以上的大麻产品标签中四氢大麻醇含量明显标低，其中一些实际含量远高于标签中所注明的。MacCoun表示，很多人表示非常惊讶。

大麻有治疗效果吗？

尽管各州都在放宽娱乐用大麻的限制，但是能够真正改变民众对大麻的看法以及大麻的法律政策的是关于大麻的医疗效果的争论。

科罗拉多在允许娱乐用大麻的10多年前就批准了大麻的医用。科罗拉多在宪法修正案中列出了可以使用医用大麻的8种情况：癌症、青光眼、艾滋病、恶病质（一种发展性消耗性病症）、持续性肌痉挛、癫痫、重度恶心和重度疼痛。但CDPHE的执行理事和首席医疗官Larry Wolk表示，虽然这些用途经过了宪法批准，但并没有经过严格的研究证实。

尽管很多事实证明大麻的治疗效果，很多拥护团体举行活动倡议放开医用大麻限制，但并没有多少科学证据支持大麻的医疗效果。这种证据的缺乏部分原因是一般只有研究大麻副作用的实验才会申请进行非人类灵长类动物实验。

当科罗拉多成为第一个大麻合法化的州时，该州的公共卫生部门开始向那些申请使用医用大麻的病人收费。到2014年，科罗拉多

在这项税收上收入达到9百万美金，不过大部分钱都被CDPHE投入到了医用大麻的研究项目中去了。在这些受到资助的项目中，有两项是研究大麻能否减轻少儿羊癫疯患者的癫痫发作的。英国和美国的其他州也有开展类似的研究。

另一个相对成熟的大麻医疗用途是治疗多发性硬化症。一种基于大麻的喷雾已经在27个国家获得医用许可，其可用于治疗多发性硬化症相关的肌肉症状，例如肌痉挛。

有一种说法是，大麻能提升艾滋病患者的胃口，不过证据非常有限。如果大麻的证明效果得以证实，这无异于给大麻拥护者们打了一剂强心剂。同时这对于改变医用大麻的立法非常有益。

但科学家们仍以谨慎的心态看待大麻研究。科罗拉多大学（University of Colorado）的心理学研究者Robert Booth表示，只有等待大麻的相关研究都尘埃落定，我们才能全面了解大麻对身体的影响。

大麻合法化会引发生哪些变化？

最大的问题之一是大麻合法化后大麻的使用模式会发生哪些变化？研究者们去欧洲寻找这个答案——欧洲的大麻管制相对宽松。在英国，一些警察会对大麻使用和小规模种植大麻选择性忽视。西班牙允许私人消费大麻，但对销售有控制。

最极端、历史悠久的例子当属荷兰。1976年起，荷兰就合法化了持有和销售大麻。尽管阿姆斯特丹的一些大麻泛滥的街道变成了旅游胜地，但从整体上来讲荷兰人消费大麻的方式并没有发生多大改变。

尽管欧洲大麻使用的硬数据有些零碎，荷兰的大麻使用者却并不比其他国家多。联合国毒品和犯罪问题办公室（United Nations Office on Drugs and Crime）的数据指出，荷兰大麻使用率为7%，这比德国（5%）、挪威（5%）要多，但和英国差不多，比美国（15%）要少得多。荷兰其它硬毒品的使用率也没有明显增长。人们之前担心，大麻的使用会引诱使用者进一步使用危害更大的毒品，如海洛因和可卡因。但荷兰的数据打消了这些忧虑。提姆布斯机构（Trimbos Institute）的毒品政策研究者Franz Trautmann表示，荷兰的故事告诉我们，民主的政策并不会导致使用率的大幅上升。大麻的使用具有地方性，禁止使用并不能控制使用率。更多人都应该意识到这一点。

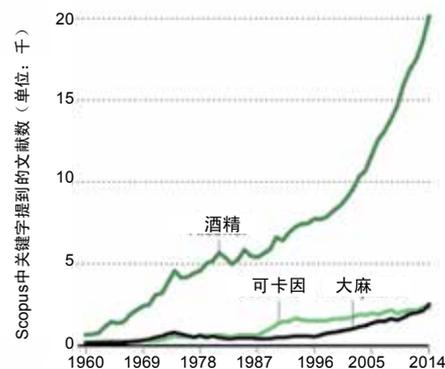
但荷兰的经验仍旧有限，因为大麻仍旧是违法的，大量种植和销售大麻仍然会受到法律制裁。科罗拉多不仅把大麻的使用合法化，整个生产链也都已经合法化。这对经济会有完全不同的影响。MacCoun指出，生产合法化会大幅度降低价格，全程合法化的话，预计大麻价格会下降75-80%。尽管乌拉圭在2013年将大麻合法化，但当局仍然在管理生产和建立药房上力有未逮。

大麻价格的大幅度下跌会产生什么样的影响仍是未知。对大麻消费收税的影响也难以预

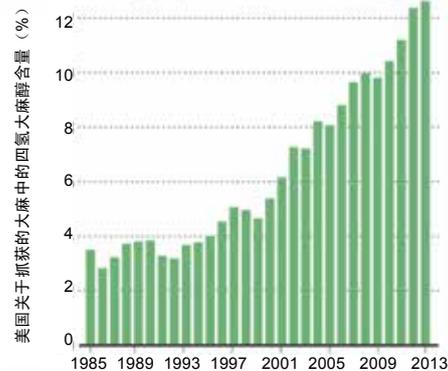
计。如果按重量收税，使用者们会选择更高效的大麻品种来省钱。一旦大麻成为商业，各种层出不穷的商业手段就会出现。大麻研究者们目前在研究用很多推销大麻的邮件来骚扰不吸大麻的人，是否会让这些人对大麻有负面评价。Hopfer表示，现在的大麻研究就像是60年代的烟草研究。任何显示大麻有负面影响的研究都会被质疑。很多人担心大麻行业的巨大利润会诱使潜在利益获得者故意混淆视线，隐瞒大麻的风险。Trautmann则指出，如果经济效益太大，人们对利润的考量会超过对健康利益的考虑。这也是他担心的地方。

研究缺口

根据文献数据库Scopus的检索结果，大麻的研究远远落后于其它药品的研究，例如酒和可卡因。



过去30年间，大麻中四氢大麻醇的浓度大幅度上升。由于过去的大麻研究使用的是四氢大麻醇浓度较低的大麻，因此人们担心这些研究不足以说明现在的情况。



大麻合法化为解答这些问题提供了机会。在今后的几年里，科罗拉多、华盛顿和其他州将会知道大麻合法化对使用模式、车祸发生率和药物成瘾的人们寻求医疗帮助产生的影响。CDPHE资助的研究项目也会发现大麻是否真的能治疗疾病。并且针对大量使用者的长期研究有助于分清大麻的副作用是相关关系还是因果关系。

Maccoun表示，当政府部门决定改变大麻法律时，就为研究因果和影响问题提供了绝佳机会。但他补充说，只有当大麻使用量大幅增加时（没人会想要这种结果），结论才会更清晰。很明显的是，我们不会因为需要解答这些问题，就希望大麻使用量大幅增加。但如果大麻使用量大幅增加，这的确有助于他们收集数据。

原文检索：

Daniel Cressey. (2015) The cannabis experiment. *Nature*, 524(7565):281-283

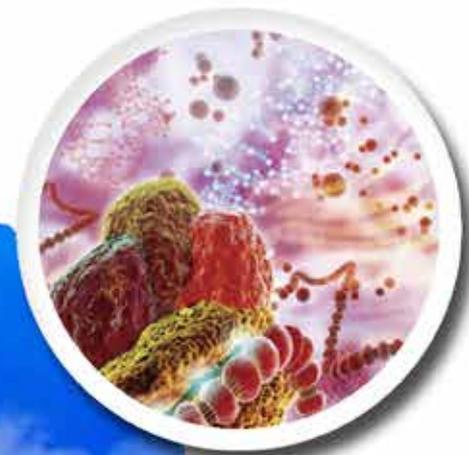


张洁/编译

EndoFectin™ Max
转染试剂

7折

2015年9月10日-2015年11月30日



GeneCopoeia全新推出EndoFectin™ Max 脂质体转染试剂，经优化设计，在多种常用细胞系中具有广泛通用性和较高转染效率，相较Lipofectamine® 2000 具有更广泛的细胞适用性，可顺利感染多种通常细胞系及难转染的细胞系。

新品推广期间 七折优惠

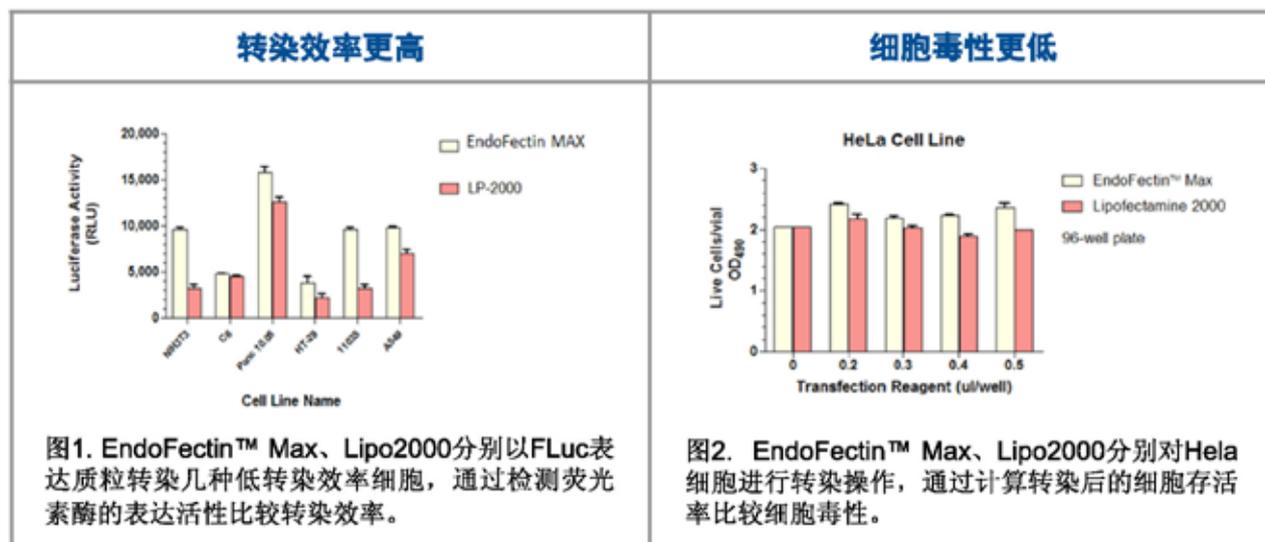
	EndoFectin™ Max (1 mL)	EndoFectin™ Max (3 mL)
现价	¥1,400	¥3,500

现在参与新品试用并反馈效果，即可获得500元代金券！

产品优势

- 转染效率更优** —— 适用于多种细胞系的转染操作；
- 细胞毒性更低** —— 进行转染操作后，细胞存活率更高；
- 价格更优惠** —— 每mL低至1166元；
- 操作更简便** —— 进行转染操作前后，不需去除血清、清洗细胞或更换培养基。

与其它同类产品的实力PK



(如上图所示，根据细胞种类的不同，转染效果和细胞毒性均有一定区别)
Lipofectamine® 2000 为Invitrogen的注册商标。

相关产品：EndoFectin™ Lenti、EndoFectin™ HepG2 转染试剂

除EndoFectin™ Max以外，GeneCopoeia 现提供同系列EndoFectin™ Lenti、EndoFectin™ HepG2 转染试剂。

EndoFectin™ Lenti 转染试剂特别为慢病毒包装细胞系作优化设计，可帮助获得更高滴度、更优质的慢病毒；EndoFectin™ HepG2 经过优化，对转染难度较高的人肝癌细胞HepG2有很好的转染效果。

	EndoFectin™ Max	EndoFectin™ Lenti	EndoFectin™ HepG2
产品特点	对多种常用细胞有较佳转染效率，细胞毒性低。	与293T包装工具细胞、慢病毒包装质粒搭配使用，可获高滴度慢病毒。	作用于HepG2细胞的转染效率非常优秀。



扫一扫关注官方微信号 (igenebio)

Tel: 4006-020-200 020-32068595
Email: sales@igenebio.com

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

百态

Amazing Lives

变色龙的双眼并非完全独立



变色龙的双眼分别对着不同的方向。

顾名思义，变色龙以会变色而著称。但你恐怕不知道吧，它们还天生拥有另一种惊人的本领：双眼似乎能够完全独立自转。也就是

说，它们的眼睛能够同时以两种完全不同的视角监视环境，这对于我们灵长目动物的视觉系统而言，实在是新奇有趣。不过，以色列海法大学（University of Haifa）的Hadas Ketter Katz 和Gadi Katzir表示，其实这种现象比我们想象的要寻常：因为很多鱼类和鸟类也拥有这种可以独立转动的眼睛，它们分别与对侧的大脑半球相连——也就是说，大概只有大脑左半球才知道右眼所见，反之亦然。但是，变色龙那双奇特的眼睛到底是不是如同我们所见那样，各自老死不相往来呢？俩人及其研究团队可不那么确定。他们想知道的是，当变色龙的左眼正在追踪与右眼完全不同的物体时，是否同时能够获知右眼所见的事物呢？于是，

Katzir等人决定用假象法来诱骗变色龙，从而揭开谜题。

所幸，Katzir的研究团队研究的变色龙非常乐意去玩电脑游戏。因此，Ketter Katz与来自以色列理工学院（Technion, Israel）的Ehud Rivlin设法搞了一个小把戏：向变色龙展示一种用方块组成的昆虫（Minecraft游戏风格的动物），让它们在显示屏中迅速穿过。结果，这群狂热的变色龙玩家马上用一只眼睛盯住目标，然后精确估算了这个可笑把戏与自身的距离。接着，它们的两只眼睛都锁定了目标，伸出舌头，做好了向屏幕开火的准备。对此，Katzir表示，如果有如此精准的行为方式，那么就可以认为，它们的两只眼睛都在盯着目标。不过，这还没完，与Avichai Lustig以及Tidhar Lev-Ari合作的Ketter Katz又对变色龙施展了另一个小把戏：他们将电子飞蝇（昆虫）一分为二。结果，原来还能用一双眼睛自如锁定网络诱饵的变色龙陷入了被动。于是，它们收回了伸出的舌头。忽然间，变色龙被迫用不同的眼睛同时独立地追踪各自以相反方向飞向屏幕两端的飞蝇。那么，它们到底会如何作出反应呢？

Katzir微笑着指出，变色龙有那么几秒犹

豫不决。那个时候，它们知道有开火目标，但没法决定要对准哪一个。不过，一旦它作出决定，就会转动另一只眼睛，与第一只眼睛一块儿锁定同一只模拟飞蝇，并在大约1毫秒之内作好舌头武装，准备开火。因此，Katzir认为，如果变色龙的双眼真的各自独立，那么就不可能出现一只眼睛固定不动，而另一只也来共同进行聚焦的情况了。事实上，变色龙在决定到底锁定哪一个目标之前，具有自动追踪向相反方向移动的不同目标的能力；作出决定之后，它们还能引导第二只眼睛向第一只眼睛所注视的目标看齐。上述事实均表明：变色龙的一只眼睛能够获知另一只眼睛指向的某些信息。因此，它们的双眼并非各自独占山头，而是肯定存在着相互之间的交流，就如同我们使用双目视觉产生的信息交流一样。

而今，Katzir又有了新的关注：变色龙在对移动的威胁目标产生反应时，它的双眼协调性能到底有多优。他告诉我们，动物控制其感官系统的能力比我们有时预料的还要好。所以，应该更多地关注它们所获知的确切视觉信息，以及处理这些信息的方式。事实上，变色龙的视觉世界很可能与我们的完全不同，所以更应该深入地研究它们的解决之道。

原文检索：

Ketter Katz, H., Lustig, A., Lev-Ari, T., Nov, Y., Rivlin, E. and Katzir, G. (2015). Eye movements in chameleons are not truly independent - evidence from simultaneous monocular tracking of two targets. *J. Exp. Biol.* 218, 2097-2105.



文佳/编译

绿安乐蜥的逃生功夫：门门通晓，样样稀松



如果说基因通常是促成动物完成《生死时速》游戏的根本条件，那么从饥饿的天敌口中逃生就是生存的必需本领了。不过，事情并非那么简单。因为当动物试图施展自己的高招时，往往灵敏有余速度不足，总之两者不可兼得。那么，如果这场追逐大戏改在树林间进行，会发生什么状况？被追捕的猎物如何越过粗细不等的枝干障碍，逃出生天？这是很有意思的问题。来自美国圣·托马斯大学（University of St Thomas）的Erik Sathe和Jerry Husak选定绿安乐蜥（green anole lizards）作为研究对象，观察它们如何适应不同的逃生环境。最先，他俩开始研究不同体型的蜥蜴分别在粗细不等的枝干间、平地以及木桩迷宫内穿梭速跑的情况，以期发现最有利于蜥蜴逃脱的先天性生理条件。

毋庸置疑，蜥蜴在平地上和最粗的枝干上

（直径5cm）跑得最快，速度超过 1.4 ms^{-1} ；而在周长为2.5cm的枝干上，它们的速度下降到 0.8 ms^{-1} ；要是进了迷宫，就只能缓慢爬行了（速度只有 0.4 ms^{-1} ）。接下来，两位研究者继续观察，看到到底是哪一种生理特征赋予了蜥蜴在不同环境下逃窜的优势能力。结果发现，拥有短小脚趾和宽大前肢的蜥蜴能在平地上跑得最快。同时，较小的前肢为蜥蜴在直径5cm的枝干上快速奔跑提供了优势条件。而当蜥蜴在木桩障碍物之间穿行时，如果收紧前肢的发达肌肉，那么它们跑得就会比较快；如果拥有较长的脚趾和较小的前肢，就会产生灵敏的动作，使之成功越过木桩障碍物。

总之，Sathe和Husak发现：如果动物在某种环境下逃生时发挥良好，那么在其它环境下就会倾向于表现欠佳。这表明，一种动物的理想行为表现并非固定不变，它们可能依照

环境的变化而产生波动。他俩还表示，自然选择可能会作用于某一个体的能力，用以应付环境的变化。此外，生存在复杂的环境中的动物并非使自己的行为在某一环境中达到最优化，

而是可能设法解决最糟糕的状况。正是因为如此，绿安乐蜥才会在其环境复杂的树木家园间成为门门通晓却样样稀松的三脚猫。

原文检索：

Sathe E. A. and Husak, J. F. (2015). Sprint sensitivity and locomotor trade-offs in green anole (*Anolis carolinensis*) lizards. *J. Exp. Biol.* 218, 2174-2179.



文佳/编译



百态 · 频道

www.LifeOmics.com

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the middle. The text is overlaid on the image in a bold, red font with a white outline.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

www.LifeOmic.com

www.LifeOmic.com