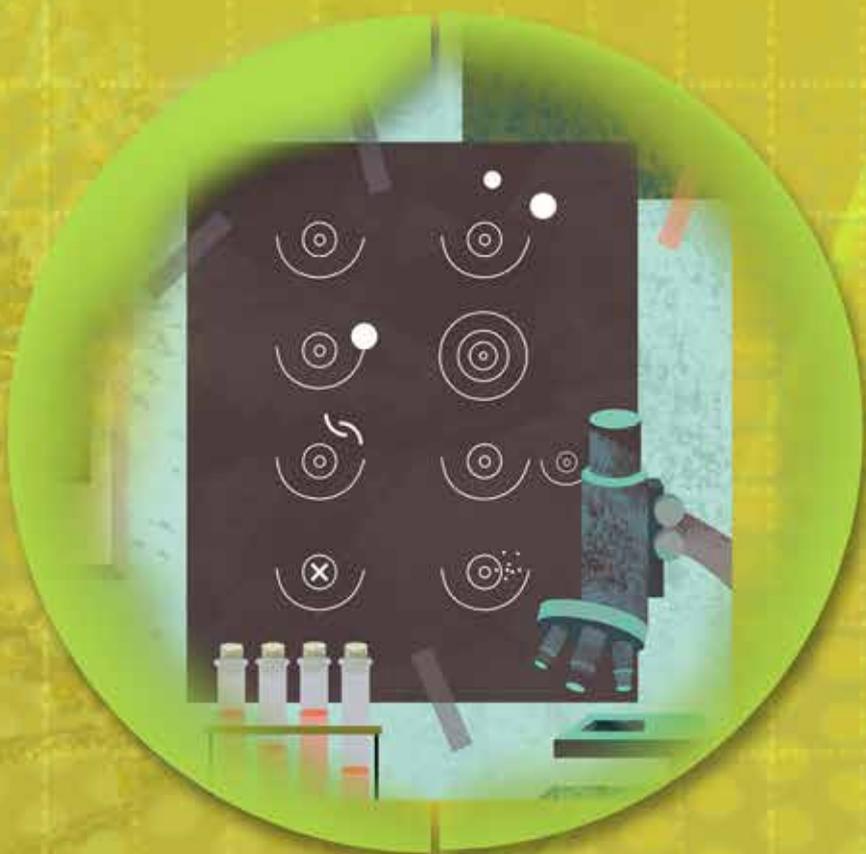


# 生命奥秘

LifeOmics

2016年9月刊 总第88期



## 乳腺癌

衰老研究新模型——非洲齿鲤

捕食动物放大招——叫猎物变傻？



无奇不有  
生命世界

---

解读生命  
走进科学



# 目录 CONTENTS

## 专题

### 乳腺癌

前言 .....	01
一、乳腺癌治疗技术的发展历程简介 .....	02
二、乳腺癌研究进展 .....	04
1. 抗癌新疗法 .....	04
2. 大数据，大希望 .....	09
3. 降低乳腺癌患病风险 .....	13
4. 锁定目标 .....	17
5. 乳腺癌生物标记研究取得显著进展 .....	22
三、观点探讨 .....	26
1. 乳腺钼靶X线摄影检查利大于弊吗？ .....	26
2. 乳腺癌：过度诊断有风险 .....	30
四、乳腺癌四大问题 .....	32

#### 下一期（2016年10月刊）预告：前列腺癌

下一期《生命奥秘》专题是《前列腺癌》。大部分男人，如果活得足够长，都会患上前列腺癌。由于现在有相关的癌症筛查项目，所以许多癌症都可以在早期就被检测出来。但是对于大部分接受了各种对他们生活带来重大影响的治疗的患病男性来说，很可能他们的病情根本就不会威胁他们的健康。新型生物标志物技术可以提供更为准确的预后，但是到目前为止，能够为转移性肿瘤的治疗带来新希望的研究进展却远不在我们能控制的范围内。

## 热点

衰老研究新模型——非洲齿鲤 .....	36
---------------------	----

## 百态

捕食动物放大招——叫猎物变傻？ .....	42
鬣蜥的肠子可以适应素食 .....	44

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

## 乳腺癌

### 前言

乳腺癌可能是世界上研究得最多的恶性肿瘤。2012年，全球有170万名女性被诊断患上乳腺癌，这使得抗击乳腺癌成为头等大事。尽管现在在全球科研人员的努力下，乳腺癌的治疗技术取得了重大突破，但是对于患病女性来说，这还不够。目前，科学家们正在联合流行病学、基因组学、免疫学和分子生物学等多个生命科学领域共同寻找能挽救更多患者的治疗方法。

# 一、乳腺癌治疗技术的发展历程简介



古埃及的医学文献



棺材内的骨头



深度切除术

2亿年前

三叠纪后期，一种名为犬齿龙（cynodont）的卵生原始恐龙进化出产奶的皮肤腺体。当然，这种早期哺乳动物所产的只是为幼崽提供食物的“简易奶”，味道并不香甜。随着时间的流逝，这种腺体在动物的乳头下方聚集起来，并开始对雌激素等性激素产生反应。

古埃及流传下来的一篇医学文稿中提到乳腺癌的相关内容，这是已知首次提到该内容的文献。文稿描述了48种外科手术问题，其中包括“乳房上长出的凸起肿瘤”。这位不知名的作者是这么描述的：“乳房上的膨胀物，块大、弥漫性、质硬，触之如箍了绷带的球体。”这很可能出现在外科医生能够作出处理（不仅是诊断）之前的某个时期，因为作者在“治疗”项下的表述是：无。

公元前  
2500年  
左右

公元前  
2200年  
左右

棺材内的骨头——2015年，一个由西班牙哈恩大学（University of Jaén）埃及古物学家和人类学家牵头的小组发掘出埃及古墓——阿斯旺（Aswan）附近的埃及大墓地（Qubbet el-Hawa），并发现了一个内藏丰富的棺材：一具女性骨殖，该骨殖显示了转移性乳腺癌的形态损伤。她死于大约4200年前，成为已知的该疾病的第一位受害者。

医生开始接受手术治疗乳腺癌的可能性和局限性。11世纪，西班牙摩尔人文化中有相关记载：外科医生Abu al-Qasim al-Zahrawi的记录称，如果“完全清除（肿瘤）成为可能，特别是在肿瘤早期、瘤体较小时”，乳腺癌就能治愈。但若是时间较长，瘤体较大，那就只能听天由命。而且，他表示，自己从未具备治愈这类疾病的能力，在他之前也未曾见任何人成功过。

公元  
1000年  
左右

1590年

深度切除术——法国外科医生Barthélémy Cabro提出，进展性乳腺癌可能通过切除乳房及其下方的胸部肌肉进行治疗。在几个世纪内，还有人尝试不同手段使用该法，但往往以失败告终。

应用手术刀——在美国，William Halsted和Willy Meyer独立开展了彻底的乳房切除术，用以治疗进展期乳腺癌。手术将整个乳房切除，同时被切除的还有乳房下方的胸部各大肌肉及腋下淋巴结。手术首次比较正经地为进展性乳腺癌患者提供了治愈的希望。

1894年  
左右

1896年

Emil Grubbe是伊利诺州芝加哥哈尼曼医学院（Hahnemann Medical College）学生、电子爱好者及组装早期X射线装置者之一。他的同事评论说，射线灼伤了Grubbe的手，这表明X射线或许可以用于杀死非正常组织。就在当年不久，放射肿瘤学的第一个有记载的病例产生了：Grubbe用机器为一位名为Rose Lee的乳腺癌女性患者进行了照射。据报道，她接受了长达几小时的治疗，接着很快就死了。

乳腺癌，一种最为常见的致死性恶性肿瘤，毋庸置疑，自人类开化以来，它就困扰着我们。而对抗这种恶疾的历史就是人们在痛苦之中蹒跚前行的历史。不过近几十年，我们已经看到这种癌症的治疗方法获得了极大的改善，患者的生存率大大增加。



tamoxifen



著名演员  
Angelina Jolie

1956年

X射线照射——Robert Egan开始研制行之有效的乳房X线照射术，这种X射线检测能够检测出体积较小而难以感知的乳腺癌。20世纪70年代，乳房钼靶检查已成为女性最常见的一种筛查试验。

联合标准——美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组（The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project）表明，手术联合化疗治疗乳腺癌较单用手术效果较好。自此，联合疗法成为乳腺癌治疗的标准。

1975年

1977年

药物阻断——雌激素阻断剂他莫昔芬（tamoxifen，见右上图）在美国获批，用于治疗进展期转移性乳腺癌。而今，他莫昔芬已是全球应用的多种激素阻断药物之一，用于治疗（在某些病例中是预防）特定类型的乳腺癌。

Mary-Claire King等人（J. M. Hall et al. *Science* 250, 1684–1689; 1990）从有乳腺癌史的家族人群中提取DNA样本，以建立肿瘤抑制基因（她称之为*BRCA1*）变异与罹患乳腺癌、卵巢癌的风险增加之间的联系。这个发现改变了人们对基因影响癌症的看法。进一步的研究表明，另一种基因*BRCA2*的变异也能增加患癌风险。而今，有些女性检出体内的这些变异呈阳性（包括著名演员Angelina Jolie，左上图），于是选择切除乳房，以减少患癌风险。

1990年

1995年

HRT好景不再——美国健康护理研究显示，激素替代疗法（HRT）增加了乳腺癌进展的风险。当时，HRT常用于治疗和预防绝经后妇女的绝经期综合征。而今，它不再是绝经后妇女长期应用的常规推荐疗法。

Charles Perou等人（C. M. Perou et al. *Nature* 406, 747–752; 2000）提出，乳腺癌能归入基于DNA变异产生的临床亚型。医生能通过分析癌细胞的DNA，选择可能更为有效的治疗方法。而“三受体阴性”型乳腺癌特别难治，原因是这种癌症对任何乳房生长激素（雌激素、孕酮和表皮生长因子2）均无法产生应答。

2000年

2002年

少即是多——两项大型研究表明，小范围乳房肿瘤切除术联合放疗的乳腺癌患者存活时间与经完全乳房切除术的患者相同。进一步的研究显示，在乳房肿瘤切除术中，只有肿瘤及其周围2毫米“清晰边界”的健康组织需要切除。

时代变了——美国预防医学工作组（The US Preventive Services Task Force）推荐女性在年满50岁时进行首次乳腺钼靶检查，此后每隔一年检查一次。这项建议与此前提出的“40岁起每年进行乳腺钼靶筛查”相悖。该变化引发了人们的讨论：该如何平衡过度治疗可能导致的伤害和未诊断出癌症导致的风险。

2009年

2013年

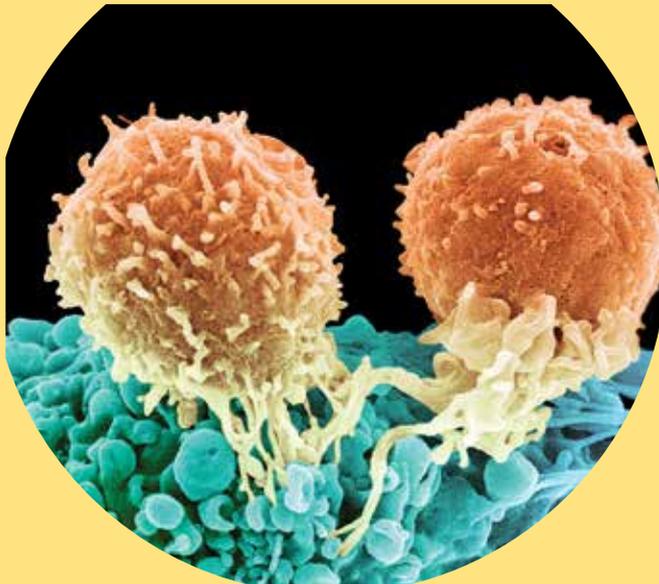
在美国分子病理学协会与巨数遗传公司（Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics）案例中，美国最高法院撤销了分子诊断公司Myriad关于*BRCA1*和*BRCA2*遗传密码的专利。法院的判决是这么陈述的：“天然生成的DNA部分就是天然产品，不适于申请专利。”当然，发现特殊有害基因变异的检测仍被认为可以申请专利。症导致的风险。

2015年，乳腺癌患者的存活率达到历史最高水平。全球有600万患者在诊断为乳腺癌后仍能存活5年。当然，在缺乏可靠途径提高医疗水平的地区，生存率仍维持落后的水平。目前，乳腺癌的治疗是个体化的联合疗法，包括手术、化疗和放疗，后续的研究正促使治疗更精准，副作用更小。

2015年

## 二、乳腺癌研究进展

### 1. 抗癌新疗法



所谓免疫疗法就是利用白细胞里的T淋巴细胞进行免疫反应，识别并攻击肿瘤细胞的一种免疫治疗手段。

以前，免疫疗法治疗乳腺癌曾经风光过一阵，但是在20世纪90年代之后便无多少人问津了，不过随着乳腺癌疫苗的问世，免疫疗法又重新回到了舞台中央。

Elizabeth Mittendorf医生在美国马里兰州贝赛斯达Walter Reed美国国家军事医学中心（Walter Reed National Military Medical Center in Bethesda, Maryland）工作的时候曾经接诊过一位患者，14年之后，那段经历仍历历在目。那位患者是一位乳腺癌复发的患者，她15年前患上了乳腺癌，不过得到了妥善的处理，病情在这15年来一直非常稳定，当时是因为病情复发才到Walter Reed美国国家军事医学中心就诊的。据现在已经在美国德克萨斯州休斯敦市MD Anderson癌症中心

（MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas）担任肿瘤外科医生的Mittendorf回忆，她当时的感觉就是，有谁会费尽力气战胜了乳腺癌之后，还想再面对这个恶魔一次。她唯一的解释就是，这位患者的免疫系统出了问题，不能再给她提供保护了。

因此，Mittendorf选择了乳腺癌免疫治疗这个方向作为她的主攻方向，那时也正是免疫疗法开始大踏步发展、前进的时候。免疫治疗的基本原理就是想办法刺激人体的免疫系统，使其对恶性肿瘤发动免疫攻击，起到杀灭癌

细胞的作用，从而达到治疗的目的。不过迄今为止，还没有一种免疫疗法能够获准用于治疗乳腺癌，而且还存在很多的未知性，但无论如何，这都无法掩盖免疫疗法的潜力。到2015年8月，全世界已经有40多个乳腺癌免疫治疗临床试验正在进行，其中有两个项目属于3期临床试验，两个项目之一就是Mittendorf负责的，即NeuVax疫苗的3期临床试验。不过各种有效的治疗手段早就已经造福于乳腺癌患者们了，目前在美国，新诊断的乳腺癌患者的5年生存率已经达到了90%。Mittendorf认为，

只有想办法激活患者的免疫系统，才有可能阻止肿瘤复发。

美国华盛顿大学西雅图医学院（University of Washington School of Medicine, Seattle）的肿瘤学家Mary Disis也表示，他们希望将来的某一天，利用免疫疗法就能够彻底治愈乳腺癌。人体的免疫系统能够记住肿瘤抗原，不论肿瘤细胞转移到哪里，哪怕是进到骨头里，或者脑子里，免疫系统都能够找到它们，杀死它们。我们需要做的只是确保免疫反应能够持续发挥作用。



## 悠久的历史

免疫抗癌疗法的历史可以追溯到一个多世纪以前。早在19世纪80年代末期，在美国纽约纪念Sloan Kettering癌症中心前身工作的骨科医生William Coley给患者注射了一种灭活的菌苗，他希望通过这种手段激活患者自身的免疫系统。到了上世纪90年代，临床医生们开始使用大剂量的白介素2（interleuken-2, IL-2）和 $\gamma$ 干扰素（interferon- $\gamma$ , IFN $\gamma$ ）这些由具备抗感染作用的T细胞释放的炎症因子来治疗癌症患者。有些患者经过这类治疗之后效果非常好，能够生存数十年，但是这种高剂量的炎症因子疗法也会带来非常严重的全身性副作用，比如血管通透性增高渗漏（vascular

leakage）、肾脏损害（kidney damage），甚至危及患者的生命。

1996年，我们迎来了关键性的突破，MD Anderson癌症中心的免疫学家James Allison等人发现，如果抑制了所谓“分子刹车（该分子能够抑制人体免疫反应，将其限定在一定的范围之内，不至于过度反应，给机体带来损伤）”的作用，就可以放大机体的抗癌免疫反应。但是他们试验之后发现，这会干扰机体正常的抗癌免疫反应。Allison等人发现，这种名为CTLA-4的刹车分子位于T细胞表面，它能够增强机体的抗癌免疫反应，而且与白介素2和 $\gamma$ 干扰素相比，副作用要小得多。

到了2011年，美国食品与药品监督管理局

(US Food and Drug Administration, FDA) 批准CTLA-4抑制剂ipilimumab可用于治疗晚期黑色素瘤。在3期临床试验中发现, 用ipilimumab治疗之后, 患者平均生存期可以延长4个月, 其中有一些患者至今仍然健在。

除了Allison发现的CTLA-4分子之外, 还有另外一种T细胞分子也非常重要, 那就是细胞程序死亡蛋白1分子(programmed cell death protein-1, PD-1)。PD-1能够与肿瘤细胞上的配体结合, 形成PD-1/PD-L1复合体, 通过这种途径使肿瘤细胞逃避机体免疫系统的攻击。因此, 如果能够抑制这种复合体形成, 就可以发挥抗癌作用。2014年12月, PD-1抑制剂nivolumab获得了FDA的批准, 也成为了最新一款获批的免疫检查点类治疗药物(immune checkpoint therapy), 尤其适用于治疗肺癌转移患者。欧洲也在2015年的4月批准该药上市。

最开始, 大家对这种检查点抑制剂类药物是否能够起到抗乳腺癌的作用都心存疑虑。因为这种药物只能够对肿瘤组织内已经有肿瘤浸润淋巴细胞(tumour-infiltrating lymphocytes, TILs)这种抗肿瘤白细胞(tumour-targeting white blood cells)侵入的病灶才能够发挥作用。黑色素瘤和肺癌组织里都含有大量的TIL细胞, 因此用检查点抑制剂类药物进行治疗, 效果非常好, 但是乳腺癌里TIL细胞的含量却并不多。“因此, 大家都认为, 用这种药物治疗乳腺癌不可能取得比较好的效果。而且我们已经有了效果非常好的抗乳腺癌药物, 这也与黑色素瘤或肺癌的治疗现状有所区别。”美国马里兰州约翰霍普金斯大学医学院(Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore, Maryland)的肿瘤学家Leisha Emens这样评价道。

不过随着检查点抑制剂类药物的逐渐上市, 大家的疑虑也开始慢慢消退, 对这类药物的态度逐渐发生了转变。美国纽约的非盈利机构——癌症研究所(Cancer Research Institute)的CEO兼首席科学官认为, 整个医

学界都认识到了这类药物的潜力, 所以你会发现, 现在有那么多个临床试验都在用这类药物治疗乳腺癌。

## 疫苗方面的进展

美国纽约的癌症研究所关注了40多个乳腺癌免疫治疗临床试验项目, 这其中大约有2/3的项目涉及到了癌症疫苗类产品。这些疫苗类产品包含了很多种乳腺癌疫苗, 比如NeuVax疫苗就是源自细胞表面蛋白HER2的一种疫苗。我们知道有很多乳腺癌患者都会大量表达HER2蛋白, 而且我们早就开发出了特异性针对HER2蛋白的抗乳腺癌药物注射用曲妥珠单抗(trastuzumab), 即赫赛汀(Herceptin)。还有一些疫苗是用肿瘤细胞DNA, 或者整个肿瘤细胞制成的, 也有利用患者自身白细胞(已经在实验室中接受过自身肿瘤抗原刺激的白细胞)开发的疫苗。

不论是哪种疫苗, 所有这些肿瘤疫苗的作用机制都是刺激人体的某一种抗肿瘤免疫反应, 准确地说就是1型免疫反应。1型免疫反应主要依靠的是能够分泌 $\gamma$ 干扰素和 $\alpha$ 肿瘤坏死因子的CD4 T辅助细胞。这些细胞因子能够激活CD8 T细胞, 然后这些CD8 T细胞就会攻击并杀死肿瘤细胞。

不过单单依靠疫苗治疗乳腺癌可能不会取得比较好的效果。比如在NeuVax的1、2期临床试验中发现, 接种过疫苗的试验组患者5年生存率达到了89.7%, 而没有接种该疫苗的对照组的5年生存率也有80.2%, 这个结果多少让人有点遗憾。不过Mittendorf认为, 注射NeuVax疫苗之后能够将5年内的肿瘤复发率由20%降至10%, 这对患者也是非常大的获益。

另外一个名为PRESENT的3期临床试验项目总共招募了700名早期乳腺癌患者, 而且这些患者HER2的表达水平都不高(介于低度表达至中度表达之间), 她们分别接受NeuVax或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-

stimulating factor) 这种免疫激活因子治疗。据Mittendorf介绍, 如果该试验能够获得预期的试验结果, 即3年无病存活, 那么FDA将会批准该疫苗上市, 预计该试验结果将于2018年公布。

不过越来越多的科研人员认为, 乳腺癌免疫疗法未来的发展方向还是将疫苗与检查点抑制剂类药物联合应用。这样一来, 疫苗能够刺激乳腺癌组织里的T淋巴细胞, 检查点抑制剂类药物则能够放大T细胞免疫反应, 并且让这种免疫反应长时间地持续下去。据Mittendorf介绍, 已经有人开始考虑针对NeuVax疫苗和检查点抑制剂类药物联用的方案开展临床试验了, “我也认为这是一个非常有效的治疗策略。” Mittendorf这样说道。

### 锁定目标

除了开发免疫治疗药物之外, 科研人员们也在思考如何针对每一位乳腺癌患者进行个体化治疗, 为她们设计出最适合自己的免疫治疗方案。雌激素受体阳性乳腺癌患者是最常见的乳腺癌患者, 据德国柏林夏里特大学附属医院病理研究所(Institute of Pathology, Charité University Hospital in Berlin)的医生Carsten Denkert介绍, 免疫疗法对她们的治疗效果如何还没有定论。很多雌激素受体阳性的乳腺癌患者(这种类型的患者在新诊断的乳腺癌患者中占80%)肿瘤生长的速度都比较慢, 而且用现有的治疗方案, 比如激素治疗(他莫昔芬或芳香化酶抑制剂类药物等), 都能够取得比较好的治疗效果。

Mittendorf指出, 自从上述激素治疗药物问世以来, 用该类药物治疗无效的雌激素受体阳性乳腺癌患者的死亡人数已经超过了恶性程度更高的乳腺癌患者的确诊人数。所以她认为, 这对于免疫治疗药物是一个机会, 同时也是一个挑战, 而且就应该选择这类激素治疗无效的雌激素受体阳性患者接受免疫治疗, 看看效果如何。

美国马里兰州美国国立肿瘤研究所肿瘤

免疫及生理学试验室(Laboratory of Tumor Immunology and Biology at the National Cancer Institute in Bethesda, Maryland)临床试验项目小组的组长Christopher Heery认为, 绝大多数免疫治疗相关临床试验关注的都是恶性程度非常高的“三阴性(即雌激素、孕激素受体及HER2蛋白表达均为阴性)”乳腺癌, 因为目前针对这类患者还没有比较好的药物和治疗方案。美国MD 安德森癌症中心乳腺癌科(Department of Breast Medical Oncology at MD Anderson Cancer Centre)的主任Debu Tripathy指出, 肿瘤细胞表达的突变抗原越多, 对于人体而言, 是“异物”的可能性就越大, 因此对人体免疫系统的刺激也就越大。而三阴性乳腺癌与其它类型乳腺癌相比表达的突变蛋白更多, 所以更加适合用免疫治疗药物进行治疗。

科研人员们希望能够找到用于预测免疫治疗效果生物标志物, 但目前还没有取得太多的进展。目前, 绝大多数治疗乳腺癌的检查点抑制剂类药物都集中在PD-L1类药物上。比如罗氏公司生产的, 用于治疗三阴性乳腺癌的MPDL3280A单抗就正在进行1期临床试验, 默克公司生产的同类药物pembrolizumab也正在进行2期临床试验。大家最开始认为, PD-L1表达水平越高, 治疗效果就会更好, 所以这些临床试验在招募患者时全都排除了不表达PD-L1的患者。但是PD-L1的表达是一个动态的过程, 而且还存在个体差异。不论是表达上调还是下调, 都是细胞对炎症刺激的正常反应, 细胞可以通过上调PD-L1的表达来抑制炎症反应, 也可以在炎症消退之后下调PD-L1的表达。

PD-L1蛋白的表达水平还与我们取样的部位有关, 所以有科研人员还在讨论, PD-L1表达水平较低是不是能够成为我们在临床试验招募患者时采用的除外标准。据Disis介绍, 有些人会认为, 只有PD-L1表达水平较高的患者使用检查点抑制剂类药物进行治疗的效果才会比较好, 不过也有一些人做过研究发

现，疗效与PD-L1的表达水平没有关系。事实是，PD-L1表达水平不是一个好的生物标志物。美国纽约纪念Sloan Kettering癌症中心的肿瘤专家Heather McArthur认为，还有很多非常有潜力的生物标志物，比如T细胞活化标志物ICOS就能够用于预测黑色素瘤患者使用ipilimumab治疗之后的预后情况，此外还有反应T细胞增殖情况的分子标志物K167等。

Denkert也提到了另外一个比较有价值的分子标志物，那就是肿瘤组织里浸润的TIL细胞的数量。在雌激素受体阳性的乳腺癌组织中TIL细胞的数量往往较少，不过三阴性和HER2阳性等恶性程度更高的乳腺癌组织中TIL细胞的数量却常常会比较多。据Denkert介绍，在恶性程度较高的乳腺癌患者中，大约有1/4的情况是乳腺癌组织中的TIL细胞占绝对优势，即TIL细胞的数量比癌细胞的数量还要多。不过也有1/4的情况是乳腺癌组织里根本没有TIL细胞浸润，剩下那50%就介于这两种情况之间。Denkert的研究表明，TIL细胞的数量能够用于判断化疗药物治疗乳腺癌的预后情况：肿瘤组织中浸润的TIL细胞的数量越多，预后越好。他也希望该原则能够适用于免疫疗法。Denkert表示，如果肿瘤组织里一个淋巴细胞都没有，那么用检查点抑制剂类药物治疗的效果基本上不会那么好。

不过Denkert也认为，如果使用疫苗刺激一下，让肿瘤组织里淋巴细胞的数量增多一点，可能会是一个不错的办法。但是肿瘤组织里之所以只有较少的TIL细胞，这本身就可能是因为机体免疫系统对肿瘤“视而不见”才导致的，可能肿瘤组织里T细胞受体的表达量本身就比较少。Denkert正在计划用另外一个马上将要开展的，由德国乳腺组织（German Breast Group，该组织是德国的学术研究团体联合会）资助的临床试验来验证该假说。

不过Heery则提出，TIL细胞并非全都是是一样的。他表示，对TIL细胞进行鉴定与对它们进行记数同样重要。TIL细胞能够反映1型和

2型免疫反应的信息，而2型免疫反应是可以抑制抗肿瘤免疫反应的。这一点非常重要，也正如我们在很多研究当中看到的那样，在多多乳腺癌组织中的确存在大量的2型TIL细胞。Denkert也认同这种观点，不过他也补充道，能够分辨肿瘤组织样品中1型和2型淋巴细胞的技术正在开发之中。据Denkert介绍，免疫学家们可能会说，免疫系统是非常复杂的，我们必须认清不同的免疫细胞。这一点绝对正确。但是在病理学家看来，区分各种免疫细胞其实是第二步工作，我们首先需要确定的是，肿瘤组织中究竟有多少免疫细胞。如果我们能够通过各种手段获取所有这些相关信息，那么一定会对肿瘤有一个更加全面、更加详尽的认识和了解。

与其它尚处于试验阶段的疗法一样，免疫治疗也正在针对晚期的、乳腺癌转移患者进行临床试验。据Heery介绍，药物的开发总是在不断变化之中，直至找到最合适的那一个。对于免疫抗癌药物，尤其是抗癌疫苗而言，只需要3个月的时间，就能够建立起足够的免疫反应。因此，如果质疑者提出反对的声音，那么只需换个方向做实验。

免疫治疗药物用于治疗早期乳腺癌患者可能会取得更好的疗效，只有为数不多的几位学者在从事相关的研究，McArthur就是其中之一。McArthur用类似于活检针一样的工具对肿瘤标本进行了冰冻裂解，因为大家认为这种小块的肿瘤组织更容易激活人体的抗癌免疫反应。McArthur正在对这种冷冻裂解（cryoablation）联合ipilimumab治疗的策略进行临床试验，她选择的患者都是新近诊断的、雌激素受体阳性的乳腺癌患者，并不考虑HER2蛋白的表达情况。

据McArthur介绍，在肿瘤学历史上，这将是一个激动人心的时刻。他们已经在黑色素瘤、肺癌等实体瘤治疗过程中见证了免疫治疗的威力，所以他们对乳腺癌临床试验的结果也充满了信心。他们正在迎来一个新纪元。

## 2. 大数据，大希望



---

科技进步让科研人员们能够获取大量与肿瘤相关的信息，接下来的工作就应该是如何利用这些数据，改变现有的肿瘤治疗模式。

---

美国匹兹堡大学（University of Pittsburgh in Pennsylvania）的药理学家及化学生物学家Adrian Lee毕生都致力于乳腺癌研究工作，但他好像同时也在解决很多种不同的疾病。据Lee介绍，没有两种乳腺癌是相同的，肿瘤比我们想象的要复杂得多。

Lee正在利用基因组学技术全面地了解乳腺癌，同时也在利用基因组学技术为乳腺癌患者提供个体化的治疗方案。他表示，他们现在可以利用同一个样品做多种不同的分析，比如分析DNA变异、RNA变异以及甲基化变异。全基因组范围扫描（Genome-wide scans）让系统生物学研究更加全面，同时也让我们能够了解肿瘤组织里究竟发生了什么。

与过去相比，肿瘤样品测序技术有了长足的进展，现在的测序技术速度更快，成本更低，而且操作也更加方便。全世界每时每刻都有科研人员在收集序列相关数据，并将这些数据上传到“肿瘤基因组计划（The Cancer Genome Atlas, TCGA）”等公共数据库当中，所以我们有大把的机会能够发现乳腺癌肿瘤组织之间的差异。美国德克萨斯大学休斯顿MD 安德森癌症中心（The University of Texas MD Anderson Cancer Center in Houston）的遗传学家Nicholas Navin认为，在过去，我们面临的困难在于如何获取数据，但到了今天，最大的问题已经变成了如何处理并分析这些数据，如何解读每一个突变的

含义，并将这些突变与疾病给联系起来。

美国匹兹堡大学的科研人员正在将乳腺癌患者的分子信号通路与学生自身的临床信息一一对应起来，这些临床信息包括年龄、种族、体重等患病风险相关信息。科研人员们同时也没放过电子病历信息，比如临床相关因素（**clinical correlates**）、治疗方案、预后情况等等。据Lee介绍，他们就好像在大海里捞针一样，而且他们不仅需要找到针，还得找到“作案”的那根针。不过患者的电子病历真的帮了大忙。匹兹堡大学已经储存了5pb（500万gb）的数据，这些数据足以让4万台最新的iphone 6手机过载。

不过要将这些测序数据与一个个乳腺癌患者关联起来，是很费功夫的。处理大数据需要科研人员对统计干扰因素非常敏感，同时他们还得是编程高手，才能应付各种各样的任务和需要。

### 将数据转化成知识

从事大数据研究的科研人员需要处理大量的数据，并且要从中发现特定的规律。他们的一种研究策略就是寻找能够作为药物干预靶点的突变信息。这也是个体化医疗（**personalized medicine**）的本质所在，即对一位患者的肿瘤组织进行测序，从中发现一系列的分子标志物（**biomarker**），然后根据这些信息选择出最适合他（她）的治疗药物及治疗方案。大数据研究人员相信，通过对成千上万个肿瘤的数据进行分析，一定就能够发现其中的规律，帮助我们改进临床筛查、诊断及治疗等工作。

Lee等人已经向我们展示了如何利用大数据来重新审视乳腺癌这种疾病。他们的数据来源就是TCGA和乳腺癌国际协会分子分类数据库（**Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium, METABRIC**）这两大公共数据库。这些数据库里收集了成千上万个乳腺癌标本的所有基因、RNA转录产物以及蛋白质等相关信息。Lee等人对年轻患者与

老年患者的分子信号通路进行了对比，从中找出了有差异的蛋白质。与老年患者相比，在40岁以前被确诊的乳腺癌患者病情往往都比较重，更多见晚期，预后也更差，存活率更低。

Lee等人对45岁以下（大部分属于更年期以前）和55岁以上（大部分属于绝经期）的乳腺癌患者人群的肿瘤相关数据进行了分析。他们对每一个数据都进行了比对，包括基因组变异、RNA变异、肿瘤基因表达谱、基因拷贝数变异及DNA甲基化水平等各种参数。结果发现，年轻患者的乳腺癌数据的确有所不同，尤其在基因表达方面的差异更为明显。

Lee认为，随着我们能够发现的突变越来越少，搞清楚这些突变的意义就显得越来越重要了。他们刚刚完成了对2000多个突变的分析工作，“其中有一个就是雌激素受体（**oestrogen receptor, ER**）突变，这也是在乳腺癌患者中非常常见的一个突变。我们的工作与其他人有何不同呢？这才是最关键的问题。”Lee这样说道。

解决途径之一就是分析这些突变都会影响哪些细胞分子通路。也就是利用软件将所有分子信息整合到一起，从中找出常见的生长信号通路或细胞周期信号通路。科研人员们可以利用这种分类信息对肿瘤进行“信号通路”分类，而不再仅仅是“雌激素受体阳性”、“HER2蛋白阳性”这种简单的、单个分子的分类。美国加州大学圣克鲁兹分校（**University of California Santa Cruz**）的生物信息学家Josh Stuart就开发了一款软件，该软件能够将所有已知的细胞信号通路和各种基因组学数据给整合起来。据他介绍，他们知道正常细胞内的分子信号通路是如何工作的。Stuart等人现在想知道的是，在肿瘤细胞内它们是如何工作的。没想到这软件真的能行。

Lee等人就采用了这种PARADIGM软件，结果在更年期前的雌激素受体阳性乳腺癌患者人群中有了新发现。他们发现，虽然这些患者就每一个单独的分子来看好像都不太一样，但

是她们的整合素（integrins）信号通路却都有问题，所谓整合素就是与肿瘤血管形成相关的一种蛋白质。

该研究成果提示我们，对处于更年期前的雌激素受体阳性的乳腺癌患者而言，整合素也许会是一个非常不错的治疗靶点。据Lee介绍，已经有现成的整合素抑制剂药物了，而且其中有一些已经进行过临床试验。

### 从研究成果转化成临床实践

就在大数据研究人员在各个数据库里不断搜寻的同时，又发现了几种新的乳腺癌。2012年，两大协会都发表了多篇利用大数据进行的乳腺癌分类研究文章。由数十家美国和欧洲研究机构组成的TCGA提出，根据遗传学及表观遗传学异常，可以将乳腺癌分为四大类。他们发现，在超过10%的乳腺癌标本中，只有TP53、PIK3CA和GATA3这3个基因发生了突变，这说明罕见突变是非常重要的—种乳腺癌类型。而主要由英国和加拿大研究机构组成的METABRIC协会则根据基因拷贝数变异和基因表达谱变异信息，以及长期临床预后，将乳腺癌分成了10大类。由于这两种分类方法全都参考了临床数据，所以临床医生们可以根据这两种分类方法对患者的预后做出比较准确的判断，同时更有利于他们做出临床处置判断。

METABRIC组成成员之一，英国剑桥研究院癌症研究中心（Cancer Research UK's Cambridge Research Institute）的生物统计学家Oscar Rueda表示，他们还在不断地改进他们的方案。他们目前已经对2000多个肿瘤样品进行了充分的测序，希望能够找到致病的“司机突变（driver mutations）”。“让细胞变坏，可有好几百种方法。”Rueda介绍道。

利用大数据研究方法可能最终会找到一直被我们忽视的细胞信号通路。美国西奈山医学院（Icahn School of Medicine at Mount Sinai）的Avi Ma'ayan正在构建一个信号通

路数据库，其工作受美国国立卫生研究院网络细胞信号整合图书馆（National Institutes of Health Library of Integrated Network-based Cellular Signatures, LINCS）资助。LINCS能够使用美国麻省理工学院博大研究所（Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology）等机构的数据。博大研究院的高通量实验室利用10种不同的细胞系，对大量的药物（其中既包括已上市药物，也包括尚处于试验阶段的药物）进行了筛查，以期研究这些药物与细胞信号通路之间是如何发生相互作用的。

据Ma'ayan介绍，细胞里如果发生了什么，你就会看到一个相应的信号。根据这些信号就能够发现药物的作用。如果临床研究人员想要关闭肿瘤细胞内的某条信号通路，他们就可以到Ma'ayan的数据库里查一下，看看用哪种药物最合适。

### 从临床实践转化成临床应用

接下来，就是临床实践如何转化成临床应用，为每一位患者提供帮助了。科研型医院会收集每一位患者的数据，有针对性地做出相应的处置，同时利用这些信息丰富他们自己的数据库。比如在MD安德森肿瘤中心，新诊断的癌症患者都会做一整套肿瘤基因筛查检测。据Navin介绍，这并不是全基因组测序，我们只会针对200多个有相应处置价值的突变进行检测。随着知识的不断积累和丰富，筛查项目也会越来越多。在去年，检测位点就已经从最初的200个增加到了300个了。

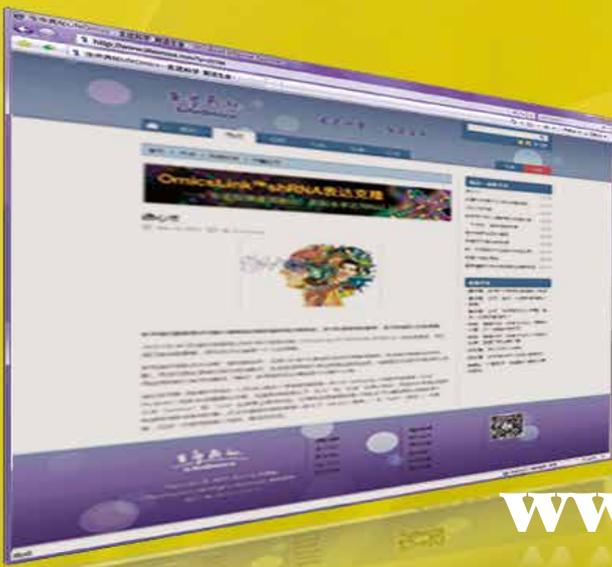
Navin的专业是单细胞测序，他们实验室能够对人体血液循环系统里的循环肿瘤细胞进行测序，而且一次只需要收集10至20个循环肿瘤细胞就足够了。据Navin介绍，在以前，是不可能对这么少的细胞进行测序的。是单细胞测序技术的出现才给患者们提供了一种非侵入式的、监测病情变化的可能性。肿瘤医生们也能够利用这种手段了解临床治疗是否有效，肿瘤是否已经发生了耐药等相关的信息。

在 I-SPY 2 这个乳腺癌新药临床试验项目里，大数据和临床终于走到了一起。据美国加州大学旧金山分校（University of California San Francisco）的分子肿瘤学家 Laura van't Veer 介绍，他们在这个研究项目里收集的就是第一手患者资料。

患者确诊之后就会入组该临床试验，入组时会根据患者的肿瘤信号特征进行分组，靶向治疗组一共有8个亚组。然后研究人员会对患者进行标准的化疗，或者用试验药物进行靶向治疗。与此同时，研究人员还会对患者体内的肿瘤细胞进行监测，了解治疗的效果。该临床研究的目的是要找到能够反映靶向治疗疗效

的分子标志物。Van't Veer 表示，在标准化疗治疗组里，完全缓解率达到了30~35%，但是在他们的8种亚型实验组中，缓解率有时能够达到50~60%。

不过困难还是挺大的。这是因为一个肿瘤就能够携带好几种不同的突变，而且这些突变还会随着时间不停地发生改变。但 Ma'ayan 还是充满了信心。他认为，他们投入的精力和经费越多，取得的发现就会越多。随着技术的不断进步，他们对肿瘤也一定会有一个更好的认识，这个工作绝对不是没有尽头的，虽然看起来好像是这样。



# 资讯 · 频道

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

### 3. 降低乳腺癌患病风险



*BRCA*基因发生突变会使女性更加容易患上乳腺癌，但这也不是绝对的，外部的影响因素才会决定最终的结局。

1990年，遗传学家Mary-Claire King用她的一个科研发现彻底地改变了我们对肿瘤的看法。她发现，人体内的某个基因如果发生突变，就会明显增加患上乳腺癌和卵巢癌的风险。这个基因就是*BRCA1*基因，因为该基因编码的蛋白质对细胞DNA损伤修复功能至关重要。King在研究中发现，该基因突变后会明显破坏人体对肿瘤的防御机能，这会使被研究者一生中患上乳腺癌的几率增加到80%多，患上卵巢癌的几率也会增加到40~65%。相比之下，普通人患上乳腺癌的几率只有12%，而患上卵巢癌的几率更是低至1.3%。

四年之后，另外一个研究小组也发现了一

种基因突变，即*BRCA2*基因突变。这也会增加乳腺癌和卵巢癌的发病几率，但是上升幅度没有*BRCA1*基因突变那么高。现在发现，携带这两种*BRCA*突变基因的患者在乳腺癌患病人群中达到了5~10%，在卵巢癌发病人群中则高达15%。这一系列研究成果也成为基因组学研究时代的标志性成果。

目前，对于存在乳腺癌和卵巢癌家族史的女性，会进行*BRCA*基因突变常规检测（详见文末“所有女性都应该接受突变基因筛查吗？”），但是对于该突变基因与肿瘤发病之间的关系，研究人员还不太清楚。有一些研究认为，对于不同的人群，*BRCA*基因突变所引

发的肿瘤患病率也不一样，这说明每一个女性最终是否会患上这两种肿瘤并不只取决于BRCA基因是否发生了突变，还存在其它影响因素。比如对雌激素的暴露水平也会影响她们患上这两种癌症的几率。了解基因与其它环境因素之间的相互作用可以帮助我们彻底弄清楚乳腺癌的致病原因，并据此找出有效的防治手段。

### 不均衡的风险

BRCA突变基因的致病风险不一致是非常常见的现象。大量的研究一再发现，同样都是50岁左右的女性，出生于二十世纪初的那代人患上乳腺癌的几率就明显低于出生于二十世纪末的那代人。这说明外部的因素也会影响基因之间的相互作用，而且这种差异很有可能是因为环境中的某些因子发生了改变才导致的。如果科研人员们能够查明这些环境因子究竟是什么，以及它们为什么能够使女性患上乳腺癌的几率升高，那么就有可能开发出新型的、非侵入式的手段，来延缓乳腺癌的发病，甚至彻底阻止这种遗传性疾病发病。

2003年，King用充分的证据指出，BRCA突变基因与肿瘤发病风险之间的关系是随着时间在发生变化的。对于携带有该突变基因，但出生于20世纪40年代以后的那批德裔犹太人而言，她们在50岁时患上乳腺癌的几率几乎是出生于该年代以前妇女的三倍。据目前就职于美国华盛顿大学（University of Washington, Seattle）的King介绍，这些人可能都来自同一个家庭。这可不是基因作用的结果。整个乳腺癌的发病风险曲线正在朝年轻化的方向发展。大量的科研人员用多年的研究也不断证实了这种世代效应（cohort effect），但是对于其意义还存在着争议。

King认为这主要归咎于两点，即女性初潮年龄的提前和初次妊娠时间的推迟。在上个世纪，女性初次怀孕的时间不断在延后。可与此同时，女性初潮的年纪却比十九世纪时提前了两年。

这样一来，女性暴露于雌激素的平均时间就延长了，研究人员认为雌激素就会促进肿瘤的存活和生长。King相信，更长的雌激素暴露时间增加了女性患上乳腺癌和卵巢癌的风险，不论她们是否携带突变基因。

### 西方生活环境的影响

不过也有一帮研究人员认为，近一个世纪以来，我们体内整体的激素水平都发生了改变，这才是最关键的因素。英国杜伦大学（Durham University in the UK）的人类学家Gillian Bentley主要的研究对象是英国的孟加拉移民人群，他认为社会及生活方式的改变也是影响女性罹患乳腺癌和卵巢癌风险的部分原因，也同样与是否携带突变基因无关。

Bentley的一条证据就是，这些在英国生活的孟加拉女性移民体内生殖激素（reproductive hormone）的水平与她们抵达英国的时间存在明显的对应关系。在青春期之前就移民到英国的女性在成年之后，她们的激素水平与英国本土人相差无几；但是在开始发育之后才来到英国的孟加拉女性，她们的激素水平就明显不如英国本土妇女，而是与孟加拉妇女差不多。而且这些来自南亚的移民如果是在成年之后抵达英国，她们患上乳腺癌的几率也要明显低于英国本土女性。但是她们在英国生下的后代与英国相比，就不存在这种差异了。Bentley指出，这些移民的遗传背景全都一样。Bentley等人根据她们的故乡一一做了匹配，而且这些移民的生活环境也全都发生了同样的改变，但结果却明显不同。这怎么能够说是基因的作用呢？

Bentley怀疑，可能是青春期之前遭受的感染影响了这些女性成年之后的生育激素水平。在过去，所有国家都存在这样的感染问题，所以东西方妇女在乳腺癌发病这个问题上就不存在差别。不过这可不是要我们再回到充满了病原体的年代，而是说明对于乳腺癌发病这个问题，基因与环境因素都在起作用。Bentley认为，我们需要对乳腺癌发病的复杂

性有一个充分的认识，不要简单地认为这就是由基因来决定的。

### 如何降低发病风险

加拿大多伦多大学（University of Toronto in Canada）的肿瘤研究人员Joanne Kotsopoulos正在帮助那些携带有BRCA突变基因的女性避免患上乳腺癌等疾病。超重的女性体内生长激素和性激素的水平往往也比较高，所以让她们减轻体重会有一些的帮助作用。Kotsopoulos在一个将近有1100名女性参加的队列研究中发现，那些携带有BRCA突变基因的女性，如果能够在18至30岁之间减重4.5公斤以上，那么等她们到49岁时，患上乳腺癌等疾病的风险就会降低一半。相比之下，那些携带有BRCA1突变基因的女性，如果在20岁以前就服用口服避孕药，那么她们到40岁时患上乳腺癌（不包括卵巢癌）的风险则会增加45%。不过由于口服避孕药对卵巢癌具有保护作用，所以Kotsopoulos还是建议这些高危妇女在25岁时就开始服用口服避孕药。

不过最让Kotsopoulos兴奋的还是运动的保护作用。她早在2003年时就受到King的启发。当时King发现，女性在青春期时大量运动会明显降低今后患上乳腺癌等疾病的风险。对于成年人，运动也能够通过降低体内激素和生长因子水平，来降低乳腺癌发病风险。在儿童时期就进行有规律的运动，也有助于推迟初潮的年龄，缩短雌激素的暴露时间。不过Kotsopoulos还提出了另外一种可能，即运动能够直接激活BRCA基因，发挥保护作用。

很多突变基因携带者体内其实也存在一个有功能的BRCA基因。Kotsopoulos认为体育锻炼就可以激活这个“幸存的”基因，起到一定的补偿作用。她们在一个尚未发表的研究中发现，在BRCA基因二次突变的个体体内，BRCA基因的表达量要比活性基因携带者更低。

不过Kotsopoulos也强调，她们只是发现了这些关联的现象，还需要继续进行前瞻性

研究和干预性研究来验证她们的猜想，她们并不反对目前针对突变基因携带者进行预防性乳腺切除手术。相反，Kotsopoulos的目标是为那些不愿意接受预防性手术的女性提供有价值的证据，最终找到更好的、非侵入式的治疗手段，比如开发出能够模拟运动活化BRCA基因作用的药物等。Kotsopoulos目前已经在开展这方面的试验了。

### 真的存在致癌微生物组吗？

有意思的是，即便科研人员真的将体脂含量、运动等所有风险因素全都控制得很好了，他们还是无法消灭世代效应。即便在所有的风险因素全都一样的情况下，出生在二十世纪上半叶的女性与出生时间更晚的那些女性相比，罹患乳腺癌等疾病的风险还是要低一些。为了解释这种差异，一些科研人员将目光投向了人体微生物组（human microbiome）。

美国麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology in Cambridge）的微生物学家Susan Erdman认为，饮食和抗生素使人体微生物组发生改变并促使体内发生了慢性炎症反应，这增加了西方人患上乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌等一系列疾病的风险。

Erdman已经用动物实验证实了她的猜测。她在小鼠试验中发现，垃圾饮食会通过改变小鼠体内微生物组，同时降低机体抑制炎症反应能力的方式增加小鼠患上上述恶性肿瘤的风险。

Erdman认为，将来，利用针对人体微生物组的干预手段一定可以降低我们患上这些恶性肿瘤的发病风险。她表示，我们很难改变自己的遗传背景，但是我们却有很多手段来改变我们体内的微生物。

科研人员还在努力阐明BRCA1和BRCA2突变基因与其它基因，以及非遗传因素之间的相互作用究竟与肿瘤发病存在什么样的关联。解释清楚了这个问题，就可以帮助肿瘤学家为每一个人提供更加清晰、更加准确的患病风险评估报告，从而减少非必要手术的开展。也许

在将来的某一天，突变基因携带者们就能够利用非手术的方式，彻底地摆脱患上乳腺癌的恐惧。

不过King也提醒我们，到目前为止，对于那些携带有BRCA突变基因的女性，我们还是

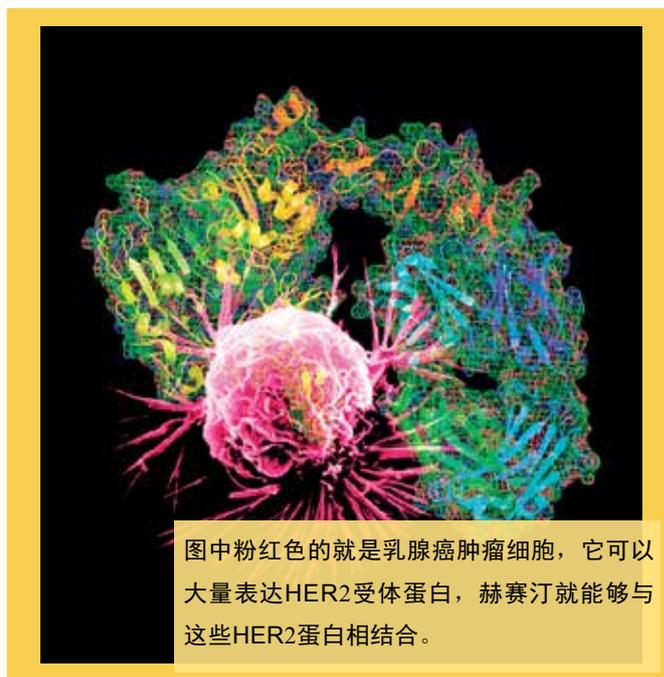
没有太多的干预手段。这些女性只能选择预防性手术，或者生活在恐惧和担忧之中。据King介绍，她希望有一种安全、有效的干预手段可供选择，但眼下真的没有非手术式的预防手段。

#### 所有女性都应该接受突变基因筛查吗？

2014年，发现BRCA突变基因与乳腺癌及卵巢癌患病风险具有升高关系的遗传学家Mary-Claire King等人在《美国医学会杂志》（Journal of the American Medical Association, JAMA）上发表了一篇文章，指出所有女性都应该接受BRCA1及BRCA2突变基因筛查。她们认为，这样的普查会让那些不知道自己突变基因携带者的妇女有机会采取预防措施，比如预防性乳腺切除，来预防乳腺癌的发生。

不过很多人都不赞同King的观点。比如美国北卡罗来纳州Wake Forest大学Winston Salem医学院（Wake Forest University School of Medicine in Winston Salem, North Carolina）的卫生政策专家Beverly Levine就认为，这样的普查，成本太高。Levine担心，由于我们现在对突变基因与环境因素之间的相互作用还不太了解，这种普查可能会发现很多虽然存在突变，但是患上肿瘤的风险还是很低的人。而肿瘤学家们还是建议这些人应该进行预防性乳腺切除。据Levine介绍，在任何时候，只要是避免一大群人患上某种疾病，就一定会带来不可预知的后果。不过这种批评声并没有阻止King。她指出，她们要求开展的筛查并不涉及意义不明的遗传变异。至于费用方面，目前遗传学检测的成本也已经降到非常低的水平了。她估计，300次检测就能够挽救一个人的生命，而每一次检测的费用只需要200美元，所以他认为这是值得的。King尤其建议年轻女性进行突变基因筛查，哪怕她们没有卵巢癌和乳腺癌家族史。她表示，女性朋友们需要知道，她们体内的突变基因不会离开。

## 4. 锁定目标



---

两种单抗类药物的大力推广让广大乳腺癌患者又多了好几年的无病生存期。

---

在媒体的报道中，或者在给投资人做介绍的时候，我们常常会将某种药物描述成革命性的、颠覆性的或本垒打式的巨大成功。在肿瘤医生看来，只有两款药物配得上这样的荣耀，因为这两种药物能够治愈一部分乳腺癌患者，而不仅仅是缓解病情。

这两个大明星就是曲妥单抗（trastuzumab），即赫赛汀（Herceptin）和帕妥珠单抗（pertuzumab），商品名为Perjeta。这两种药品都属于特异性识别HER2信号因子蛋白的单抗类药物，大约有20~25%的乳腺癌患者会大量表达HER2蛋白。正是由于这些信号因子的高表达，才促使细胞无限制的增殖。据意大利米兰San Raffaele医学研究所（San Raffaele Hospital Scientific Institute in Milan, Italy）的肿瘤学家Luca Gianni介

绍，数十年来，我们一直将HER2蛋白视作预示着预后情况不佳的分子标志物。

今天，很多HER2蛋白标志物阳性的乳腺癌患者在接受手术治疗之前都会先接受双重靶向治疗，以杀死一部分肿瘤细胞。哪怕是已经发生转移的晚期肿瘤患者（在过去，这就属于被判了死刑的人），经过这样的治疗之后，也能获得比过去更长的生存期。有些时候，患者的获益还是非常明显的。据美国纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的肿瘤医生Shanu Modi介绍，他们不再用“C”来代表晚期肿瘤了，因为他有个病人，该病人的病情已经完全缓解达13年之久了。这名病人现在每三个月还会来Modi的诊所一次。Modi认为这位病人现在就已经达到了临床治愈的标准了。

这两种药物都非常好地向我们展示了现代肿瘤治疗学的工作模式，即靶向治疗模式（targeted therapy）。所谓靶向治疗就是根据每一名患者自身的特点，肿瘤自身特异性的突变，来选择个体化的、高选择性的治疗药物开展有针对性的治疗，而不再是像以前那样，使用毒性很大的化疗药物，不论是健康细胞还是肿瘤细胞，统统杀了事。不过这种治疗也还是会复发的。鉴于此，Modi认为，对于绝大部分肿瘤患者来说，Modi等人并没有治愈他们。不断出现的各种新药会进一步提升这些靶向药物的治疗功效，帮助临床医生及患者们取得更好、更持久的治疗效果。但是高昂的治疗费用（详见文末“靶向药物：高昂的治疗费用”）也会限制这些药物的大范围使用。

### 优美的二重奏

曲妥单抗是市面上第一款特异性靶向HER2蛋白的药物。该产品的3期临床实验显示，已发生转移的HER2蛋白阳性的乳腺癌患者使用该药物之后，能够将存活几率提升20%。后续的研究也显示，早期乳腺癌患者手术治疗后再使用该药物，还能够将肿瘤复发的几率减少50%。美国休斯敦市MD安德森肿瘤中心（Houston's MD Anderson Cancer Center）的外科医生Elizabeth Mittendorf认为，这就好像是一记漂亮的本垒打，在肿瘤科领域，他们还从未见过这么漂亮的试验结果。

2012年，CLEOPATRA临床试验的研究结果提示，曲妥单抗与帕妥珠单抗联合应用可能会取得更好的治疗效果。这两种药物都能够特异性地与HER2蛋白结合，但是它们俩识别的位点却不太一样，而且这两种药物与传统的化疗药物联用来治疗乳腺癌转移患者，会取得更大的功效，进一步缩小肿瘤的体积，更进一步改善患者的预后。曲妥单抗联合化疗药物与单用曲妥单抗相比，患者的平均存活期能够延长一年，所以Modi等人的治疗方案就是：“对于我们科收治的4名乳腺癌转移患者，我们会尽可能地选择联合用药方式，这是他们的一线

治疗方案。这些患者的平均治疗时间为3至4年。”另外两项临床试验选择的是在手术之前使用曲妥单抗与帕妥珠单抗联合的方式，尽可能地缩小肿瘤的体积（这就是所谓的新型辅助疗法）。结果发现，将近一半的患者经过这种联合治疗之后，体内已经完全找不到肿瘤的痕迹了，不论是在乳腺组织里，还是在淋巴结中（这可以反映病理学完全反应），都看不到肿瘤的影子。

不过这还不能算是治愈，而且这些试验结果也都是最近才刚刚获得的，还不能够反映远期的疗效。但是即便如此，临床医生们也已经在其它领域发现了非常明显的益处。Mittendorf表示，她们现在可以开展损伤性小得多的乳腺癌切除手术，这样也可以为患者保留更多的乳房组织，而且利用新的辅助疗法，还可以抑制淋巴结的生长，而在过去，这些淋巴结也都是需要切除的。肿瘤医生们现在非常想知道刚刚结束的APHINITY临床试验取得了怎样的结果，该研究就是为了了解在手术之后进行联合治疗会对乳腺癌患者的生存率及复发率带来怎样的改变。

其它的HER2靶向药物也纷纷走进了临床，不过这些药物的临床效果还不太理想。比如拉帕替尼（Lapatinib）就是通过干扰HER2信号通路的方式来延缓肿瘤的生长，但是该药物的毒性作用比较大，而且疗效也不如其它单抗类一线药物那么好。因此，临床医生们只会把拉帕替尼当做备选药物，当患者对曲妥单抗或帕妥珠单抗产生耐药性之后，才会选择使用拉帕替尼。更重要的是，这种疗法还能够抑制脑转移瘤的生长，这也是针对HER2蛋白阳性乳腺癌患者的特有治疗方案（详见文末“杀死致死性转移瘤”）。

T-DM1（商品名Kadcyla）是另外一种HER2靶向治疗药物，该药物是传统化疗药物DM1与曲妥单抗物理结合（physically tethering）之后形成的药物。这种药物只针对HER2蛋白阳性的细胞发挥化疗药物的杀伤作用，所以极大地减轻了传统化疗药物的毒性。

据Modi介绍，使用T-DM1之后完全没有脱发的副作用，神经损害的发生几率也非常小，他相信患者使用这种药物之后，生活质量一定有一个很大的提升。作为第一款走进临床的抗体结合类药物，T-DM1的疗效让人刮目相看。与拉帕替尼相比，T-DM1能够让HER2蛋白阳性的乳腺癌复发患者的平均存活期延长5个月。

最近刚刚结束的MARIANNE临床试验比较的就是T-DM1是否能够取代曲妥单抗和化疗药物一线用药的位置。虽然T-DM1的毒性作用比传统联合治疗方案更小，但是它并不能延缓病情的进展，所以该药物可能只能暂居二线。Gianni希望这些研究结果不会阻止临床医生们在实际临床工作中更好地使用这种安全、有效的新药。他表示，T-DM1可以解决我们面临的所有问题，虽然现在看起来好像不怎么样，但只要我们多思考，一定能够为该药物找到更合适的用武之地，发挥它应有的作用。

### 切断退路

对于很多患者而言，HER2靶向治疗是一种救命的手段，但这并不意味着我们在与乳腺癌的对抗中取得了彻底的胜利。很多接受了新式辅助治疗的患者都不能彻底根除体内的肿瘤。虽然肿瘤医生们也能够让晚期转移患者体内的肿瘤细胞陷入绝境长达数年之久，但这需要借助多种药物，进行很多轮的治疗才能够实现。美国马萨诸塞州波士顿市Dana-Farber 肿瘤研究所（Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts）的肿瘤学家Nancy Lin就认为，目前，患者获得一个比较持久的治疗效果，机会还是挺大的，很多晚期转移患者都经历过5、6轮，甚至是7轮治疗。但大体来说，乳腺癌的确是无法被完全治愈的疾病。

我们现在还不清楚，这些HER2蛋白阳性的肿瘤细胞能够对HER2靶向治疗药物产生耐药性的具体原因。Gianni认为是肿瘤生存的微环境在其中发挥了一定的作用，这种肿瘤微环

境是由多种不同的细胞组成的，而且这些微环境的变异特征也都各不相同。他指出，如果在肿瘤组织中30%的肿瘤细胞都过表达HER2蛋白，那么我们就称其为HER2蛋白阳性肿瘤（HER2-positive tumour）。但即便如此，还是有大量的肿瘤细胞并不表达HER2蛋白。因此，即便我们将那些HER2蛋白阳性的肿瘤细胞消灭干净了，也还是会遗留很大一片肿瘤细胞。这也就突出了非靶向的、传统化疗药物的优势。美国纽约大学Langone医学中心（New York University's Langone Medical Center）的Francisco Esteva认为，这也可能就是导致T-DM1药物在MARIANNE临床试验中取得一般疗效的原因。“如果靶向性太强，那么就会漏过其它肿瘤克隆。” Esteva这样说道。

不过法国里昂Léon Bérard中心（Centre Léon Bérard, in Lyon, France）的肿瘤学家Thomas Bachelot则不这么认为，他相信一定还有其它原因导致肿瘤细胞在经历过第一轮精准打击之后卷土重来。据Bachelot介绍，他做过很多病理学活检，结果在这些活检组织中总能够找到HER2阳性组织，其实它们并没有被靶向治疗清除干净。而且当患者在使用曲妥单抗和帕妥珠单抗时病情复发，这些肿瘤细胞也还是会被杀死，所以也能起到一定的治疗效果。如果停止HER2靶向治疗，那么患者的病情就会加重。这说明一定还有其它的信号通路会放大或减弱HER2靶向治疗的作用。所以我们可以利用这些通路作为分子标志物，来指导临床治疗。临床试验数据提示我们，靶向治疗对一部分患者能够取得非常好的治疗效果。在一项靶向治疗临床试验中发现，接近17%的患者在不使用任何传统化疗药物的情况下也能够获得完全病理学反应（pathological complete response），这说明的确有一部分患者就可以不用再遭受传统化疗的折磨了。不过靶向药物对其它肿瘤则毫无办法。Bachelot表示，在HER2蛋白阳性的患者中，大约有10%的人对曲妥单抗和帕妥珠单抗治疗毫无反应，这就是所谓的原发性耐药（primary

resistance)，他们也不太清楚为什么会这样。

另外一种很明显的耐药机制就是磷酸肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）信号通路的高反应性。临床前研究发现，依维莫司（everolimus）这种PI3K信号通路干扰剂能够增强曲妥单抗治疗乳腺癌转移患者的疗效。虽然两项3期临床试验都取得了令人失望的结果，但是后期的数据分析发现，对于体内存在影响PI3K活力的突变的患者，使用依维莫司能够延缓她们病情的进展。不过，Modi相信，在今后的研究当中，应该尝试通过其它方式来阻断PI3K信号通路的活性。她认为，患者使用依维莫司之后，病情有数周的改善，但是毒性也很大。因此，我们还需要开发出更好的PI3K靶向药物。

Modi等人正在评价BYL719这种新药的功效，并且已经看到了非常好的、增强HER2靶向药物疗效的作用。乳腺癌肿瘤细胞依赖热休克蛋白90（heat-shock protein 90, HSP90）分子来调控HER2蛋白的表达。Modi等人发现，如果通过化学手段抑制HSP90分子的活性，就能够阻止HER2蛋白依赖性的肿瘤生长作用。据Modi介绍，她们通过2期临床试验发

现，将HSP90抑制剂与赫赛汀联用，而且不使用任何其它药物（包括化疗药），起效率高达25%。她们正在测试另外两种HSP90抑制剂，其中一种药物能够被放射性元素标记，这样就能够直接监测肿瘤对该药物的摄取情况。

绝大多数乳腺癌对于雌激素（oestrogen）和孕激素（progesterone）都表现出超强的促增殖活性，大量的研究也都发现，这些激素的受体也会影响HER2靶向药物的疗效。曲妥单抗与帕妥珠单抗双重治疗临床试验发现，对于激素受体阴性的肿瘤，这种治疗的完全病理反应率能够从50%跃升至80%多。大量的数据也表明，这两条信号通路会协同发挥促生长作用，这说明需要针对多个靶点，才能够彻底封死肿瘤的逃跑路径。

最后，Gianni表示，多种高选择性靶向药物联合应用是确保彻底清除所有肿瘤细胞的关键。他指出，他们手头上已经有了很多种作用机制不同的药物，而他们目前面临的问题就是该如何用好这些武器。这些药物已经能够让很多患者无瘤生存，也可以让很多患者延长存活期。“我们在与患者进行沟通时，已经完全不同以前了。”Mittendorf这样说道。

#### 靶向药物：高昂的治疗费用

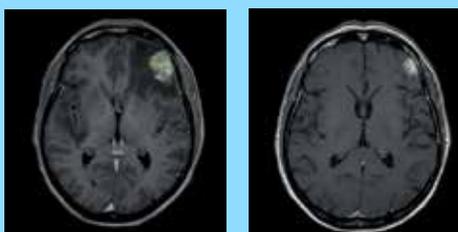
靶向治疗药物能够延长乳腺癌患者的生命，这对于临床医生和乳腺癌患者无疑都是非常令人兴奋的，但这些药物也的确价格不菲。以英国为例，购买一个疗程的T-DM1药物就需要9万英镑（约合13.8万美元）。所以英国国家卫生与保健研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）拒绝利用英国国民卫生保健服务（National Health Service, NHS）来为该药物支付治疗费用。目前，只能通过NHS补充特殊基金来获得该药物，不过该基金到2016年春天也会到期。

随着治疗费用的飞涨，即便是最好的药物也会面临着陷入漫长的医保谈判的风险。以帕妥珠单抗为例，欧洲医药管理局（European Medicines Agency）在2015年6月批准该药可以在术前使用，或者作为新型辅助治疗药物使用，但是其价格必须先获得各个国家医保系统的许可。法国里昂Léon Bérard中心（Centre Léon Bérard, in Lyon, France）的肿瘤学家Thomas Bachelot的表示，到目前为止，所有具有明

确临床获益的药物都已经被批准可用于临床，而且相关的医疗费用也都能够报销。但是医疗费用的上涨也实在是太快了，所以将来某种药物是否能够进入医保时，我们肯定会越来越难以决断。

而在美国，通常是由各个商业保险公司来负担这种昂贵的药物，但是基本上不会100%报销，所以患者也还是需要自己承担一笔不菲的治疗费用。2015年8月，100多位医生在《梅奥诊所学报》（*Mayo Clinic Proceedings*）上发表了一封联署公开信，支持一位患者提出的医疗价格改革倡议。该提议指出，美国食品与药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）仅在2014年批准上市的每一种抗肿瘤药物就上涨到了12万美元/年，而患者大约需要自己承担1/4，即3万美元左右。意大利米兰San Raffaele医学研究所（San Raffaele Hospital Scientific Institute in Milan, Italy）的肿瘤学家Luca Gianni认为，我们正在错失大好的治疗机会，但原本不应该是这样的。

### 杀死致死性转移瘤



HER2蛋白阳性的乳腺癌能够转移至患者的脑部（如左图中绿色十字所示）。有一些患者经过靶向治疗之后，这些转移灶会明显缩小，如右图所示。

经过第一轮的靶向治疗，医生和患者们往往会欣喜地发现取得了很不错的治疗效果，但很快，他们就会遭遇更加恐怖的对手。据美国马萨诸塞州波士顿市Dana-Farber 肿瘤研究所（Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts）的肿瘤学家Nancy Lin介绍，在HER2蛋白阳性的晚期乳腺癌患者人群中，大约有一半的患者会存在脑转移的情况。可能这些肿瘤就是容易往人的脑子里钻。不过，疗效超强的靶向治疗药物可能就是导致这种情况的原因之一。乳腺癌晚期患者经过靶向治疗之后，生存期会延长，这本身就给脑部的转移瘤细胞继续生长、直至被我们发现提供了时间。

目前还不太清楚曲妥单抗与帕妥珠单抗对这些脑内的转移瘤是否有治疗作用。有一些研究人员认为，这些抗体类大分子是难以通过颅内毛细血管形成的血脑屏障的。不过法国里昂Léon Bérard中心（Centre Léon Bérard, in Lyon, France）的肿瘤学家Thomas Bachelot则认为，肿瘤组织内部的毛细血管通透性是比较高的，所以曲妥单抗与帕妥珠单抗这类药物是能够渗透、进入肿瘤组织内部的，而且他还根据临床试验的数据指出，用这类药物治疗病情稳定的乳腺癌脑转移患者，也能够取得非常好的治疗效果。Bachelot等人还发现，小分子药物拉帕替尼（Lapatinib）与传统化疗药物联用对于治疗乳腺癌脑转移也是非常不错的选择。据他介绍，使用这种联合治疗方案会获得非常好的治疗结果，从病情的进展时间上来看，与脑外转移瘤是一样的。

放疗（Radiotherapy approaches）的手段也变得越来越先进。现在，临床医生们不用再对患者进行全脑放射线照射，他们能够有选择性地对转移灶部位进行定点靶向治疗，不会再伤及周围健康的神经组织了。以前只有半年预期寿命的患者现如今可以存活5年，甚至更长的时间了。

一直以来，在筛选临床试验入组患者的时候我们都不会选择那些颅内转移的患者。据Lin介绍，只有部分特定的患者才会参加临床试验，这样一来，我们自然而然地就失去了了解药物对这部分患者治疗功效的机会。不过现在已经解决了这个问题。有一些制药公司正在考虑针对未治疗的，或进展期的脑转移患者启动新的临床试验，这将很快引领我们进入对抗乳腺癌脑转移的战役当中。

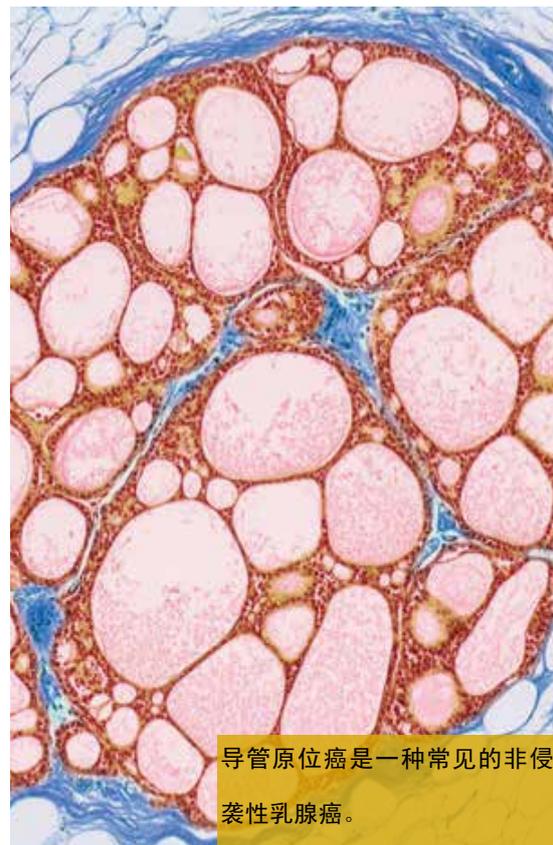
## 5. 乳腺癌生物标记研究取得显著进展



可靠的标记能够帮助已被诊断为某种癌症，且通常不会进展到扩散阶段的女性减免手术和放射疗法。

12年前，马里兰州巴尔的摩的Mary Jane Lapinski到当地医院做了常规乳腺钼靶检查（breast-cancer screening mammogram），结果显示左乳有多个光斑。接诊医生称之为乳腺导管内原位癌（ductal carcinoma *in situ*, DCIS）——一种早期非侵袭性乳腺癌。随后，外科医师表示会尝试乳房肿瘤切除术（lumpectomy），以除去病变组织。可是，他推荐的是一种乳房切除术（mastectomy）——把整个乳房切除掉。对此，当时48岁的Lapinski不禁反复思忖：这在逻辑上也讲不通吧。这么一种非侵袭性癌症的治疗方法会跟侵袭性癌症一样，甚至更猛吗？这实在让人犹豫不决。

其实，Lapinski乳房里的坏细胞在诊断学中处于灰色地带。诚然，某些DCIS病例会进展为侵袭性乳腺癌，发生转移以及死亡，但绝大多数不会这样。达勒姆杜克大学医学院（Duke University School of Medicine）的一位专攻乳腺癌治疗和研究的外科医生Shelley



Hwang表示，照目前的估计来看，20-30%的DCIS瘤体将会在20年内发生恶变。尽管如此，大多数肿瘤学专家还是觉得最好把病变组织切除掉，并进行放疗，以避免或延缓恶变发生。

问题在于，就连肿瘤专家也无法明确地告知病人哪些DCIS病变会一直相安无事，哪些又会转归为死亡。不过，那些可识别乳腺癌的生物标记——能够识别可能会进展为侵袭性癌症的前癌细胞的分子——倒是可能会给予医生更好的信息，帮助他们做出治疗决定。然而很不巧，人们对DCIS的自然史所知甚少，因此很难追踪疾病的进展，结果，很多妇女不得不去做手术。对此，加拿大多伦多新宁健康科学中心（Sunnybrook Health Sciences Center）的放射肿瘤学家Eileen Rakovitch表示，如果能够识别出具有进展为侵袭性癌症风险的那部分患者，且只给予这部分人治疗，那么也许就能免除那些不必要接受治疗的妇女的痛苦了。

### 手术诊断

20世纪80年代之前，美国尚未大范围引入乳腺钼靶检查，DCIS病变在乳腺癌中只占大约3%。而今，在新诊断为乳腺癌的病例中，该病占据了将近三分之一。但是，检出DCIS并不代表对患者的未来或者整体健康状况必然了解更多。新罕布什尔州汉诺威达特茅斯盖瑟医学院（Geisel School of Medicine at Dartmouth）的内科医生兼流行病学家H. Gilbert Welch表示，完全可能发现有些癌症根本无关紧要。据Welch与美国休斯顿德州大学医学院（University of Texas Medical School）的Archie Bleyer估计，2008年有70000名诊断为早期乳腺癌病变的美国妇女在此后并未出现临床症状，这在扫描检测出乳腺癌的患者中占31%。

大多数诊断为DCIS的妇女都进行了乳房肿瘤切除术或乳房切除术——或者双乳切除术——并同时进行放疗，但很难看到这种治疗

的益处。有一项争议颇多的观察性研究，这项研究的对象是100000名罹患DCIS的美国妇女。研究结果发现，为治疗疾病而接受乳房肿瘤切除术或乳房切除术的妇女在未来20年内死于乳腺癌的几率仅有3.3%。这个风险几率跟普通妇女相比，并没多大差异（据美国癌症学会（American Cancer Society）统计，普通妇女为2.7%）。

实际上，理想的做法是，诊断为DCIS的妇女应该进行检测，以评估手术是否为最佳处理方案。虽然目前没有这类临床适用的检测，但医生们已经开始使用生物标记来预测已接受手术的妇女未来的状况。其中一个检测——Oncotype DX DCIS检测评分（Oncotype DX DCIS Score）由加州雷德伍德市Genomic Health公司开发，将已接受保乳手术的DCIS患者的风险分为低、中、高三级，以判断未来发生癌症的风险。这个检测对组织样品中7种癌基因（包括与细胞增殖和激素受体相关的基因）的表达进行评估，样品来自乳房活检。

Rakovitch通过一项回顾性研究来证实DCIS检测评分，这项研究的对象是已被诊断为DCIS，并接受保乳手术的妇女。在由Genomic Health批准资助的研究工作中，Rakovitch等人应用该法检测了718名妇女的组织样品。她告诉我们，具有中或高风险评分的妇女进展为局部复发的几率是低风险评分妇女的两倍。她还表示，试验可以筛选出一些具有复发高风险的妇女，但她们的医生可能基于患者的过往史以及肿瘤特征，得出低风险结论。

### 寻找标志物

现在，人们仍在继续寻找可靠的方法以阻止医生首选手术。对此，Hwang表示，任何检测都可能包含大量标记，这些标记可能会组合，并形成一幅有内在联系的图像。问题在于，研究者能够捕获每一个生物标记（不管它们跑多远），但它们却无法给予人们需要的答案。

三藩市加州大学（University of California）的分子病理学家Thea Tlsty与其同事一起，识别出三种参与细胞增殖的、与未来乳腺癌进展相关的蛋白质。Tlsty团队发现，在因DCIS而接受乳房肿瘤切除术的1162名妇女中，机体组织对三种生物标记——COX-2、p16和ki67——的反应都为阳性的妇女在未来8年内进展为侵袭性癌症的风险为20%。而不存在这些蛋白质的妇女，其风险降为4%。她表示，这些标记提示了哪些前癌是轻型、基底细胞样癌，哪些是最致命、最可能转移的癌症。而在Tlsty团队未发表的研究中，后续又识别出另外几个潜在的生物标记蛋白质，这些蛋白质可调控细胞凋亡。Tlsty指出，目前还有4项颇有希望的研究（研究地方分别为澳洲、美国和英国），以进一步评估这三种标记。

还有其它的生物标记也显示出希望所在。侵袭性乳腺癌通常阻止肿瘤抑制物基因的表达。其中一种叫做SYK，似乎就是决定哪一种前癌细胞最终会发生转移的遗传关键部分。有一项研究发现，在与SYK的相互作用下，有55种基因表达发生改变的妇女生存率下降。

杜克大学（Duke University）的癌症细胞生物学家Jeffrey Marks表示，有时候，寻找可进行早期检出的循环标记简直令人抓狂。Marks等人筛选了90种基于血液的生物标记，但没有一个有助于分辨乳腺癌和良性对照。他指出，在独立人群中，很难证明它们是有效的。

还有一些研究者寻找一些信号，认为它们可能会揭示哪一种DCIS病变与未来进展为侵袭性乳腺癌风险增加有关。马萨诸塞州波士顿哈佛医学院（Harvard Medical School）的计算机生物学家Andy Beck及其团队正在研究基因改变的类型。他们利用源于侵袭性乳腺癌DNA的数据（由癌症和肿瘤基因图谱（Cancer Genome Atlas）汇编），识别出侵袭性乳腺癌病变中拷贝或消除最频繁的基因

部位。对此，Beck表示，他们基本上可以认为，如果这种改变没有出现在侵袭性癌症中，那么也就不大可能有什么用处。

然而在以下例子中，生物标记被证明极为耐用。在一项有271名患者参与的研究中，在三个部位都有额外拷贝的病变妇女罹患侵袭性乳腺癌的风险比在这三个部位没有额外拷贝的妇女高17倍。研究小组进一步扩大研究，纳入了大约20个染色体部位（侵袭性乳腺癌通常会在这些部位发生变化）。他们与斯坦福大学（Stanford University）、华盛顿大学（Washington University）和《护理健康研究》（Nurse's Health Study）合作，开展了一项囊括1400名患者的研究，以预测此后病变再次发生或者进展为侵袭性癌症的风险。

研究人员认识到，在前癌组织内，绝对的遗传多样性可能有助于预测出癌症信息和进展情况。随着前癌细胞逐渐进化、增变为遗传性及外遗传性的改变，它们也会更具多样性。有研究显示，多样性能够预测疾病的进展。而Marks目前正在研究DCIS病变细胞的遗传多样性。理论上，若DCIS有较多复杂的细胞嵌合体，那么其中一个发展为更“适合”癌细胞侵犯周围组织并转移的可能性就会更大。

总之，在科学家们完全弄清哪些生物标记能够指示出发展为侵袭性癌症的风险可能增加之前，DCIS患者仍然对自己的未来不甚清楚。对于Lapinski来说，她不想总是担惊受怕，所以找到了Hwang，后者建议她加入一项为期三个月的临床研究（关于雌激素阻断剂他莫昔芬，tamoxifen）。试验的结果认为Lapinski应该手术，但她选择先不做手术，继续用他莫昔芬，之后还有雷诺昔芬（raloxifene）。此后，她还要找Hwang进行体检和乳腺钼靶检查，每年两次。尽管他人对Lapinski的决定不怎么支持，但她却并不觉得这是一个冒险的行为。她的说法是，每个人都要做出自己的决定，这个决定应该是让自己感到舒服的。

## 特约编辑招聘启事

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

### 岗位职责：

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

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

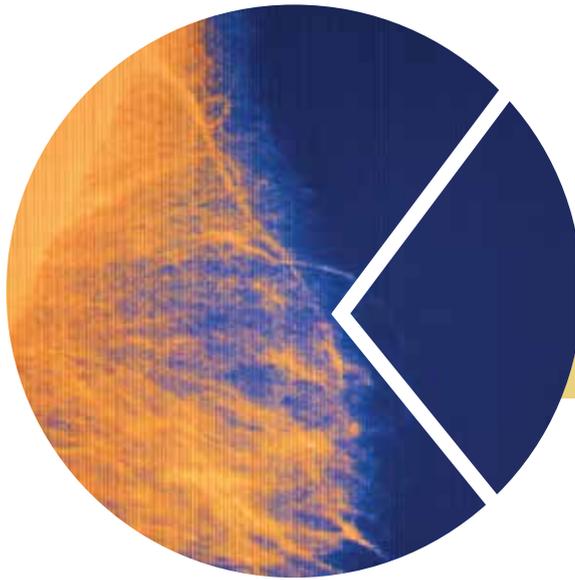
### 要求：

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

有意者请将个人简历发送至 [editor@lifeomics.com](mailto:editor@lifeomics.com)

## 三、观点探讨

### 1. 乳腺钼靶X线摄影检查利大于弊吗？



乳腺钼靶检查用于检查乳房软组织，目的是帮助女性发现肿瘤。

乳腺钼靶X线摄影检查已经明确为女性健康检查的一部分，然而，这类技术真的是利大于弊吗？

让我们乘着时光机返回到1980年：加拿大的研究人员决心要解决一个紧迫的问题，那就是乳腺癌筛查能够解救多少女性的生命？那时，许多研究者都怀疑，这项在当时较新的技术是否能够在乳腺肿瘤有进展机会之前就能把它检测出来，从而避免由此导致的死亡？事实证明，真相是很复杂的——复杂到35年之后，人们仍然在尝试着去了解它。

当时的加拿大招募了全国近90000名妇女进行试验和研究，并随机分配她们接受乳腺钼靶检查+乳房体格检查或者仅做乳房检查。到1990年，收集的数据已足以让人们开始分

析。可是，结果却让他们凌乱了：接受乳腺钼靶检查者的生存时间并没有比未接受者长。安大略省多伦多大学（University of Toronto）的一位医学流行病学专家Cornelia Baines表示，这个结果实在令人困惑，以致研究小组决定推迟发表。他们的想法是，如果再等两年，或许益处才会浮现出来。但是，25年过去了，还是没有出现。

人们所熟知的各种卫生运动通常会传递给女性一条简单的信息：乳腺钼靶检查能够挽救生命。但是，这条信息背后的数据太过含混不清，以致专家们就谁真正需要接受检查还无

法达成一致的意見。而且，不同组织的推荐也是相互冲突的。比如，美国妇产科医师学会（American College of Obstetricians and Gynecologists）建议女性从40岁开始就应该进行常规的乳腺钼靶检查；而瑞士医学委员会（Swiss Medical Board）则建议完全取消常规乳腺钼靶检查。与此同时，科学家们开始归纳多个试验的各种数据，并借助计算机模型完成流行病学分析，进一步地观察抗癌治疗对身心的影响，从而试图解决这个棘手的问题：乳腺钼靶检查对女性而言到底是好还是坏？

### 侵入性检查

加拿大试验开展至今已有数十年，它表明了乳腺钼靶检查的矛盾本质——总体而言，尽管这种筛查确实能够发现多种侵袭性癌症，但受检者却不能获得更长的生存时间。尽管在检查之后，马上就开始了化疗、放疗和手术；但其中一些女性患者已经病情过重，无法挽救，而另一些则早已罹患癌症，只不过可能长期以来都忽略了。另据作者估计，经乳腺钼靶检查检出的侵袭性癌症中，有22%不可能对女性患者产生什么影响——也就是说，这个检查实际上就是所谓的“过度诊疗”。

当然，加拿大试验并非最终定论。还有其它研究也表明，广泛应用乳腺钼靶筛查可能会减少乳腺癌的整体死亡率，但是减少的程度如何，那就是另一个问题了，这有待科学家继续去探讨。一篇回顾性分析对以往文献进行了总结，提出使用乳腺钼靶检查能减少20%的死亡率，而另一篇则对7项随机性试验进行回顾，所得数据是10-15%。

北卡罗来纳大学教堂山分校医学院（University of North Carolina School of Medicine in Chapel Hill）的一名流行病学专家及癌症预防学者Russell Harris在系统地回顾了各项研究，对接受不同级别筛查的各个女性组别（条件相似）进行了比较之后，与其同事一起作出了估计：常规乳腺钼靶检查对年龄范围在50-69岁的女性而言，能够减少约10%

的死亡率。而40-50岁的女性则受益较少，究其原因就是癌症在这个年龄段流行度较低。

对于许多女性而言，去做一个非常简单的乳腺钼靶检查，只要有可能减少死于乳腺癌的风险，哪怕只是降低一点点，那也是值得的。但是，新罕布什尔州汉诺威达特茅斯盖瑟医学院（Geisel School of Medicine at Dartmouth）的内科医生H. Gilbert Welch表示，还有很多理由表明做这个检查需要慎重。毕竟，20%受益实际上的意思是：10年内，每1000名女性的死亡数目由原来的5名降为4名。

Welch还补充说，一直以来，都很难证明乳腺钼靶检查（同时还有其它筛查试验）能够延长患者生命。其中一个原因就是随机试验——评估任何医疗方法的金标准——需要跟踪数以万计的人长达数十年之久，这通常要求“艰苦卓绝的努力”来持续追踪最健康的人群。为什么这么说呢？因为这项检查很难标准化：结果会随着读片医师和他们对肿瘤的严重程度评估，以及诊断异常者对反馈结果的反应而发生变化。

再者，试验经历了漫长的数十年，人们对乳腺癌的观点也发生了变化。比如，女性不断增长的意识使得她们更愿意去检测乳房肿块，甚至无需乳腺钼靶检查就能检出。同时，新的靶标治疗也使得肿瘤学家能够延长患有进展性癌症的女性的生命，而在试验开始时，这类患者由于缺乏选择权，往往可能会走向死亡。总之，Welch表示，随着人们逐渐能够更好地治疗乳腺癌的各个发展阶段，早发现好像也变得没那么重要了。

### 检查背后的浩瀚信息

若要确定乳腺钼靶检查的价值，则必须考虑过度诊治的问题。哥本哈根北欧科克伦中心（Nordic Cochrane Centre）主任、《乳腺钼靶检查：真理还是谎言？》（*Mammography Screening: Truth, Lies and Controversy*）（CDC, 2012）的文章作者Peter Gøtzsche曾

牵头一项研究。该研究表明，三分之一的丹麦女性存在过度诊治。此外，其它国家（包括英国、澳大利亚和瑞典）在引入乳腺钼靶检查项目之后，过度诊治率超出50%。

不过，并非所有人都认同接受乳腺钼靶检查的女性数目过多。查尔斯顿南卡罗莱纳医科大学（Medical University of South Carolina）的放射学专家Etta Pisano辩称，真正的问题是乳腺钼靶检查之后的过度治疗。她将该检查比喻为机场的金属检测器。保安人员的目的是对任何看上去受到怀疑的东西（哪怕是一点儿怀疑）作进一步检查，原因是他们“不愿放过任何枪支”。但若这些“枪支”是肿瘤呢？你根本无法预测它下一步会有什么行动，结果，前进的通道就会警铃长鸣。

Welch推测，一个主要的问题就是技术的改进（见文后“无处可藏”），这为筛查赋予了更强的能力——可检测出更微小以及缓慢生长的肿瘤。据一项研究称，2008年的相关检出率是1976年的两倍。不过，这种检查仍然无法检测出恶性、生长迅速的早期致死性肿瘤，而这类肿瘤往往出现在两次乳腺钼靶检查之间的某一时期。Welch表示，如果常规的钼靶检查能够及早发现这种最可怕的癌症，那么数据就应该显示出更少的晚期诊断（因为早期诊断的数字上升了），同时伴随着死亡率的下降。然而，当他和同事对在550个县生活的1600万名美国女性（她们的乳腺钼靶检查率由低于40%至将近80%不等）的数据进行分析时，竟然发现并未出现上述假设的情况。他告诉我们，乳腺钼靶检查在发现肿瘤方面也许做得很好，但似乎挽救不了多少生命。

此外，乳腺钼靶检查还存在风险。结果异常的女性除了要面对低剂量的X射线辐射之外，甚至还要继续接受辐射力更强的影像机器诊治，有时候还会有活检、化疗、手术以及其

它痛苦或者风险较大的诊治，这些都会造成感染或者恶化的结果。比如，放射治疗作为乳腺癌的一种治疗方法，可使女性患者死于心脏病的几率增加25%，死于癌症的几率增加将近80%——对于不需要进行这种诊治的女性来说，这个风险是挺大的。而且，随之而来的后果不仅仅是身体上的。Harris指出，当一个人被打上“癌症患者”的标签之后，简直能使其整个生活倒转过来。尽管目前对于情感的不良影响研究甚少，但针对女性的访谈表明，令人担忧的检查结果往往会导致焦虑、思想干扰、失眠以及其它类型的痛苦，这些痛苦甚至可能伴随一生。

同时，还有经济方面的考量。在一项研究中，人们统计了美国2011年至2013年间用于乳腺癌的花费。他们运用的数据采自健康保险公司承保的700000名妇女。作者发现，每年有40亿美元用于由假阳性以及过度诊治导致的乳腺癌，包括接受过多的X射线及生物活检。对此，马萨诸塞州波士顿哈佛医学院（Harvard Medical School）的生物医学情报学专家、合作作者Kenneth Mandl表示，如果这笔钱很多，给人的感觉就不是个小问题。

同时，乳腺癌生存者对痛苦的忍耐有着强烈的表达，部分是因为治疗结束后，人们不可能知道刚开始是否有必要开展这样的诊治。正如Gøtzsche所言，这就是检查的悖论。你给身体越健康的女性进行过度诊治，她们就会感到越高兴，因为觉得“就是这个检查挽救了我的生命啊”。而对于每天都要为自己的健康作出选择的女性来说，那不啻为一个长期折磨自己的反讽。总之，Welch认为，尽管他相信乳腺钼靶检查帮助了小部分女性，但那个比率非常小，随之而来的却是巨大的人道成本。焉知孰轻孰重？

## 无处可藏



乳腺钼靶检查并非利用影像检测乳腺癌的唯一方式。超声波和磁共振影像也已在此方面使用了多年，特别是用于具有高风险的女性。广泛使用新技术使得人们越来越轻易就发现体积更小的肿瘤。

断层合成技术（影像）将乳房的X射线图像层进行切分，产生3D影像。据2014年一项对来自美国13个中心450000多名乳房检查者的分析表明，与单用乳腺钼靶检查相比，数字化乳腺钼靶检查与断层合成技术（tomosynthesis）联用（用计算机取代X射线影片）检出癌症率更高，假阳性率更低。但是，查尔斯顿南卡罗来纳大学（University of South Carolina）的放射学家Etta Pisano表示，断层合成技术产生的辐射几乎是乳腺钼靶检查的两倍。同时，尚缺乏对照数据。Pisano计划开展一项试验，将70000名女性随机分配，进行断层合成技术或乳腺钼靶检查，以获得首个针对“哪一项技术对女性检查最有用”的精确评估。

此外，发展中的技术还有类似于断层合成的乳房计算机断层扫描（breast computed tomography scanners），只是后者无需更多的辐射即能获取更为完整的3D图像；相位对比成像（phase contrast imaging）则能够展示出肿瘤及其周围组织之间更为细致的界面；还有一种应用热力传感器的胸罩，很可能可以指示出癌症信号。目前，美国预防医学工作组（US Preventive Services Task Force）决定：在推出任何一种新兴技术之前，都需要开展更多必要的研究。

## 2. 乳腺癌：过度诊断有风险



乳房X射线筛查能检出一些根本不具危险性的肿瘤。  
Alexandra Barratt解释了她为什么想跳过筛查的原因。

想象一下，在一个大都市，比如华盛顿、伦敦和悉尼，女性定期到诊所接受乳房X射线筛查。等候室里坐着一些四五十岁的妇女，筛查结果显示，她们患有乳腺癌。她们对未来感到害怕和不确定。但这些人人都需要接受治疗吗？不，因为她们中的一些人被“过度诊断”了——一些乳腺癌不经治疗，也不会对健康产生任何威胁，但筛查会检出这些乳腺癌，从而导致不必要的治疗。

理想的情况是，乳腺癌筛查能在潜在的致命乳腺癌未引起症状（如肿块）之前，将其检出。早发现，意味着早治疗，乳腺癌死亡率也会大幅下降。这是开展乳腺癌筛查的初衷，但人们越来越多地发现，事情没有这么简单。

乳腺癌有许多形式，一些无痛无害，一些侵袭性高、生长扩散快，并且致命性高。乳房X射线筛查仅仅能反映某个时间点乳房的情况，因此它更可能筛出生长较缓慢的乳腺癌。换言之，由于更可能检出无害的肿瘤，因此乳腺癌筛查容易造成过度诊断。

作为50多岁的妇女，我认为，这不仅仅是一个学术问题。我有两个选择：要么接受定期检查（从54岁到74岁，每两年检查一次）；要么选择不接受检查。为了做出这个决定，我需要权衡可能的结果。一种可能性是，我的乳房永远是正常的。还有可能是，某次乳房X光检查结果显示不正常，我将接受进一步的

测试，然后发现没有肿瘤。这种现象叫假阳性。如果20年间，我定期接受检查，那么发生一次及以上假阳性的概率超过40%。因为假阳性，我会焦躁不安，一段时间后才能平复心情。但一次错误的报警并不会阻断我继续接受筛查。第三种可能是我被诊断出乳腺癌。和那些在等候室候诊的妇女一样，医生将建议我进行手术（切除肿瘤或整个乳房），并有可能需要放疗，以及接受5年以上的激素治疗。

那么，为什么我还要考虑不进行筛选？我不担心死于乳腺癌吗？是的，我当然担心。但我也很担心，我可能会因为一个根本不会对我健康造成任何影响的肿瘤而接受了不必要的治疗，从而造成健康受损。

放射疗法会增加我患心脏病的风险，尤其是癌症发生在左边乳房时——心脏在胸腔左侧。心血管疾病杀死了我的母亲和三个祖辈，因此我对此非常重视。激素治疗药物也有非常明显的副作用，如他莫昔芬会造成情绪问题、性冷淡和阴道干燥等常见副作用，并且会增加血栓和中风的风险。我的两个女儿都会感到焦虑，永远都会被贴上“乳腺癌家族病史”的标签。对我来说，过度诊断造成的心理影响和生理风险非常严重。因为随着年龄的增长，我更看重的是身体健康，享受现在的生活，比不可知的未来更重要。

目前，科学家和医生们无法在个体水平上

确定哪些肿瘤是过度诊断的，因为现有的测试不足以鉴别恶性和良性乳腺癌。过度诊断只能从人口统计数据中推断，因此我永远都无法确定我到底有没有被过度诊断。我不确定我是否愿意打开这个潘多拉之盒。问题的核心在于过度诊断，而我避开过度诊断唯一的方法是，一开始就不接受筛查。

然而，我还是有可能决定去接受检查，因为在很小的概率上，它能防止我死于乳腺癌。据一些估计，每1000名20年来一直接受定期筛查的女性中，有4名会发生致命性乳腺癌。而另一些的估计甚至更低。这意味着，乳腺癌筛查有0.4%的概率能防止我死于乳腺癌。不同团体的估计各不相同，但不变的一个事实是：过度诊断的概率是防止死于致命性乳腺癌

概率的3-10倍。

要清楚，如果我决定不进行筛查，这并不意味着我假装乳腺癌不存在。如果我注意到我的乳房发生了一些变化，例如出现肿块，我会立刻去看医生。如果将来乳腺癌筛查技术得到大大改善，我会认真考虑是否接受检查。现在，我将尽我所能，控制体重，坚持运动，限制饮酒，以减少我的乳腺癌风险。

不管我决定怎么做，我不能替除了自己以外的人做出决定。每个妇女身体状况、家庭、环境、偏好和心理等情况各不相同，做出的选择也不一样。重要的是，每一个女人都需要科学地了解乳腺癌筛查相关的信息，从而做出对自己最有利的决定。



# 百态·频道

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

## 四、乳腺癌四大问题



虽然乳腺癌相关治疗药物已经发展了好几代，但有好几个问题，科研人员至今还是没能找到答案。

### 乳腺癌四大问题

问题	该问题的意义	我们目前掌握的信息	接下来的工作
1. 哪种乳腺癌需要治疗？	乳腺癌治疗是一种有创的、昂贵的、而且会给患者带来很大痛苦，并且破坏形体美观的过程。因此，明确哪些肿瘤需要治疗，才能够尽可能地为患者减少不必要的痛苦，因此而获益的人群可能多达数百万。	在体检时发现的肿瘤，如果不作处理，大约15~30%也不会带来大麻烦。原位导管癌（Ductal carcinoma <i>in situ</i> ）是一种非常常见的乳腺导管癌，它几乎不会转变成侵入性的肿瘤，但这类患者往往都会经受手术治疗。	科研人员们正在跟进遗传学及分子标志物，以对乳腺癌进行分类，这有助于判断患者的病程发展情况。这种预测永远也不可能做到100%的准确，但是多了解一点，也会给患者带来很大的帮助。
2. 哪些人应该接受乳房X光检查，检查的频率是多少？	有关乳房筛查，有各种各样的建议，是应该从40岁之后每年检查一次，还是50岁之后每2年检查一次，或者不需要体检筛查？各方说法不一。过度体检经常会拉错警报，但是不重视体检也的确会错失很多原本可以被挽回的生命。	在20年间，乳房X光检查平均在每1000名妇女中就挽救了4个人的生命。不过对于40多岁的女性，好像帮助不太大。	放射科医生正在积极地改进乳腺成像技术的准确度和清晰度，医学专家们也正在以临床证据为基础，制定新的指南，在将伤害降到最低的同时挽救更多人的生命。

（续下表）

(接上表)

问题	该问题的意义	我们目前掌握的信息	接下来的工作
3. 免疫疗法的意义和局限性是什么?	利用人体自身的免疫系统来对抗乳腺癌是一个不错的治疗策略,但也可能会让人失望。对于某些妇女而言,免疫疗法可能还会彻底治愈她们的疾病。	目前大约有40多个临床试验正在进行之中,数据也在不断地丰富之中。到目前为止,单独使用或者与其它治疗方案联合使用包括抗肿瘤疫苗在内的免疫疗法,似乎对“三阴性”乳腺癌患者有着比较好的治疗效果。	每一种肿瘤都是不同的,免疫系统也是一样。为每一位患者匹配最合适的治疗方案,是未来免疫治疗需要解决的最大问题。
4. 乳腺癌的风险因素有哪些?	了解哪些妇女是乳腺癌高危个体,以及她们为什么是高危个体,这都有助于我们了解乳腺癌的发病原因,找到更好的防治乳腺癌的策略和方案。	很多女性因为携带有BRCA突变基因,所以更容易患上乳腺癌,但是这些妇女的患病风险还会受到激素、运动、体重及妊娠等多种因素的影响。	科研人员们正在寻找BRCA突变基因以外的其它乳腺癌始动突变。遗传因素的作用可能没那么强,但是发现这些危险因素也会帮助我们挽救更多的生命。

原文检索:

- Will Tauxe. (2015) A tumour through time. *Nature*, 527: 102-103.
- Charles Schmidt. (2015) Another shot at cancer. *Nature*, 527:s105-s107.
- Jill U. Adams. (2015) Big hopes for big data. *Nature*, 527:s108-s109.
- Moises Velasquez-Manof. (2015) Relative risk. *Nature*, 527:s116-s117.
- Michael Eisenstein. (2015) Eyes on the target. *Nature*, 527:s110-s112.
- Hannah Hoag. (2016) Marked progress. *Nature*, 527: 114-115.
- Emily Sohn. (2015) Don't look now. *Nature*, 527: 118-119.
- Alexandra Barratt. (2015) Perspective: the risks of overdiagnosis. *Nature*, 527(1038): S104.
- Chris Woolston. (2015) BREAST CANCER 4 BIG QUESTIONS. *Nature*, 527:s120.

Eason、文佳&张洁/编译

**Applied BioProbes**

# 核酸定量试剂盒

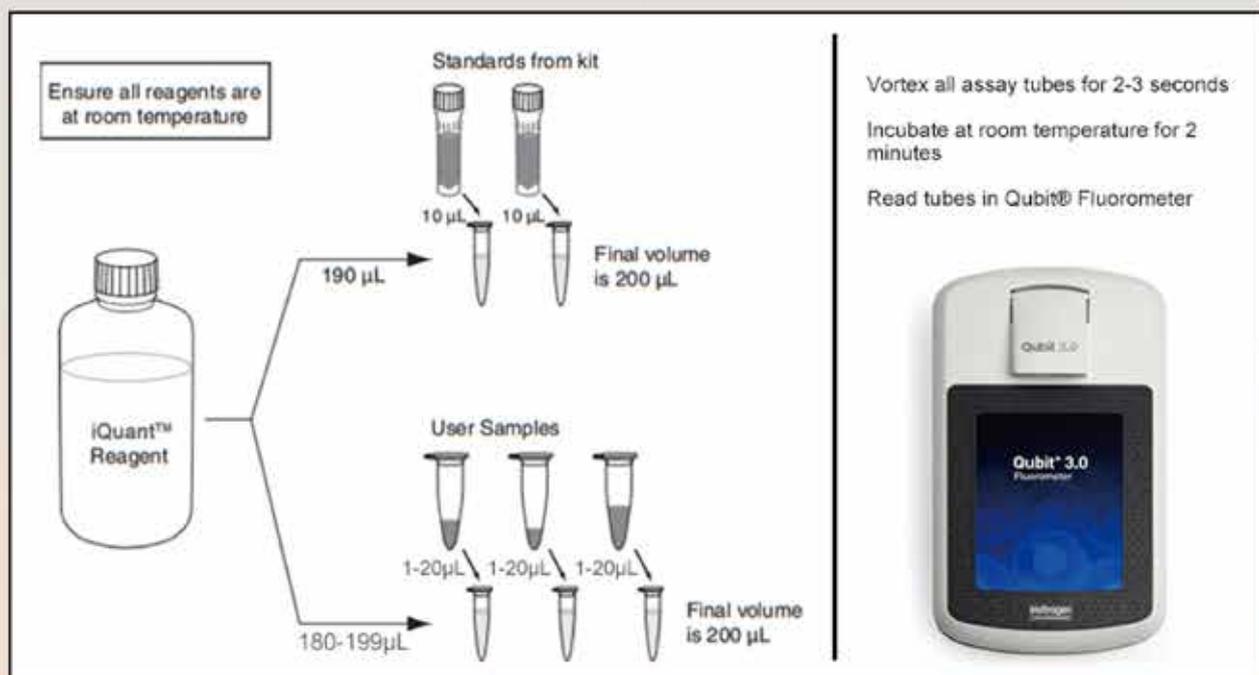
—— 精准、灵敏、特异性

Applied BioProbes 公司 (GeneCopoeia 旗下子公司) 提供一系列 iQuant™ 核酸定量试剂盒。iQuant™ 核酸定量试剂盒采用特异性新型核酸染料与 DNA 或 RNA 选择性结合产生荧光, 从而实现精确而灵敏的荧光定量。与传统用 NanoDrop 测吸收的方法相比, iQuant™ 核酸定量试剂盒具有灵敏度高、线性范围宽、定量更精确等优点, 并且与 Life Technologies 的 Qubit® 荧光仪可以完全兼容使用。

产品特点

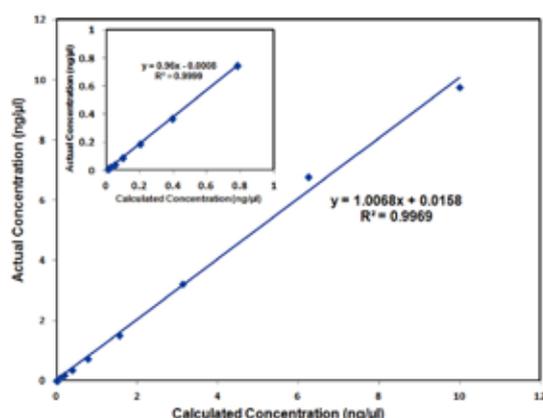
- 灵敏度高;
- 线性范围宽;
- ▶ 操作简单;
- 精确;
- 与 Qubit® 兼容。

## 简易操作流程

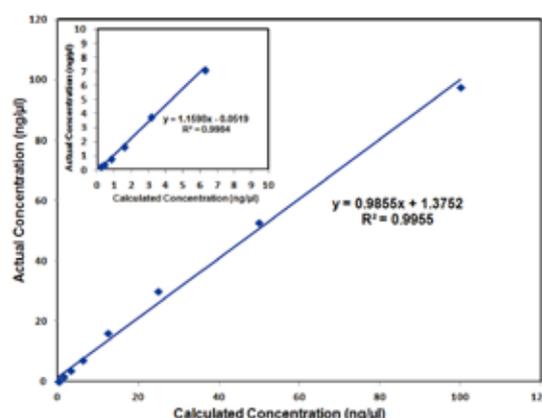


Applied BioProbes 公司最新推出的 iQuant™ NGS dsDNA 定量试剂盒采用结构稳定的新型核酸染料与缓冲液预先配成 1X 工作液。使用时只需与 DNA 样品混合，即可读取荧光值。操作更方便，结果更可靠，是二代测序大规模 DNA 样品定量的理想选择。

产品名称	检测区间	货号	规格	价格
iQuant™ NGS-HS dsDNA Assay Kit	10 pg/μL – 100 ng/μL	N020-1	250T	¥ 1000
		N020-2	500T	¥ 1600
iQuant™ NGS-BR dsDNA Assay Kit	100 pg/μL – 1,000 ng/μL	N021-1	250T	¥ 1000
		N021-2	500T	¥ 1600



iQuant™ NGS-HS dsDNA Assay Kit



iQuant™ NGS-BR dsDNA Assay Kit

## 产品订购信息

产品名称	检测区间	货号	规格	价格
iQuant™ HS dsDNA Quantitation Kit	10 pg/μL – 100 ng/μL	N011	1,000T	¥ 1800
iQuant™ BR dsDNA Quantitation Kit	100 pg/μL – 1,000 ng/μL	N013	1,000T	¥ 1800
iQuant™ ssDNA Quantitation Kit	50 pg/μL – 200 ng/μL	N015	1,000T	¥ 1800
iQuant™ HS RNA Quantitation Kit	250 pg/μL – 100 ng/μL	N017	1,000T	¥ 1800
iQuant™ BR RNA Quantitation Kit	1 ng/μL – 1,000 ng/μL	N019	1,000T	¥ 1800
iQuant™ Assay Tubes	-	N022	500 tubes	¥ 600

### GeneCopia, Inc.

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



扫描二维码关注  
 官方微信账号  
 易锦生物

# 热点

Hot Topics

## 衰老研究新模型——非洲齿鲤



青鳉鱼的一生非常短暂，不过正因为如此，它们却成为了科研人员们了解老龄化机制的好帮手。

---

从事老龄化研究的科研人员是需要很大耐心的，但是有一部分人却没这份耐心，他们希望快速找到答案，所以，他们培育了一种新的动物模型，即漂亮的、但是寿命很短的青鳉鱼（turquoise killifish），学名为非洲齿鲤（*Nothobranchius furzeri*）。

---

生理学家Alessandro Cellerino一直都是水族馆迷，但是鱼却不是他最初的研究目标。2000年的一个午后，Cellerino正和饲养员Stefano Valdesalici在意大利卡诺萨（Canossa, Italy,意大利北部一城堡）一个装满了水族箱的地窖里闲逛，Cellerino突然问了Valdesalici一个问题：“哪种鱼是寿命最短的鱼？”于是Valdesalici指着装青鳉鱼的那个水族箱说道：“这种鱼活不过3个月。”

目前在意大利比萨高等师范学校（Scuola Normale Superiore in Pisa, Italy）工作的Cellerino当时就说：“你在跟我开玩笑吗？好吧，我就要这种鱼。”

2004年3月，Cellerino与他的研究生Dario Riccardo Valenzano，以及意大利卡诺萨地区鳉鱼协会的主席Valdesalici一起开着一辆四轮卡车穿越了莫桑比克。他们穿着齐胸的涉水长靴，戴着手套，在溅满了牛粪的泥洞里找青鳉鱼。这些野生的青鳉鱼和那些在水族箱里饲养的青鳉鱼一样，寿命也都非常短。其中非洲齿鲤是寿命最短的一种青鳉鱼，也是到目前为止，人工饲养的脊椎动物中寿命最短的一种。根据品种和饲养条件的不同，这些非洲齿鲤的寿命介于3个月至12个月之间。

用鳉鱼做研究对象来研究老龄化问题并不新鲜。早在上世纪末，科研人员们就使用另外一种鳉鱼，即寿命在14个月左右的贡氏红圆尾鳉（*Nothobranchius guentheri*）为科研材料，从事老龄化研究。不过受当时的技术条件所限，科研人员们没能得出一个针对老龄化特征的基本描述。直到Cellerino发现了非洲齿鲤，他才恰好占据了天时地利与人和这所有有

利的条件。当时的分子分析技术已经为构建动物模型创造了非常好的条件，也为机制研究打下了坚实的基础。

与小鼠或斑马鱼等常见的实验室动物模型相比，鳉鱼的寿命要短得多，所以科研人员们也能够加快研究进程。同时这些鳉鱼又都是脊椎动物，这就比果蝇（fruit flies）或线虫（nematodes）等无脊椎动物更贴近我们人类，（见图“寿命长短”）。

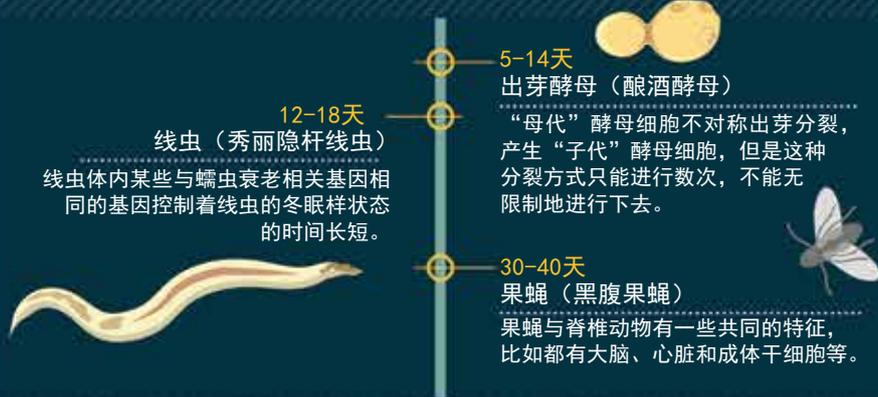
为了构建鳉鱼动物模型，科研人员们使用了最先进的现代基因组学技术，同时也大量借鉴了科研成果丰富的斑马鱼研究经验，可谓有备而来。2015年，刚刚兴起的CRISPR技术和另外两种基因组测序技术也被应用到鳉鱼动物模型的改造工作当中，使得鳉鱼动物模型成为了易于进行基因组改造的动物模型。

所以鳉鱼动物模型一下子就成为了科研人员们的宠儿。据目前已经到德国科隆普朗克老龄化生物研究所（Max Planck Institute for Biology of Ageing in Cologne, Germany）工作的Valenzano介绍，鳉鱼动物模型在近几年来可谓是科研界的“红人”。他估计，仅仅在去年一年内，就至少有二十多个科研人员到他们实验室来参观学习鳉鱼动物模型饲养技术。今年6月，在德国耶拿（Jena, Germany）召开了第二届假鳉将属鱼类研讨会（second *Nothobranchius* Symposium），也有接近70人来参会。但是由于缺乏标准化饲养材料（比如标准化的饲料）和基本科研试剂（比如假鳉将属鱼类特异性的抗体）等，鳉鱼动物模型还无法像小鼠动物模型那样，成为实验室里流行的科研材料。

# 寿命长短

科研人员在研究老龄化问题时可以选择多种动物模型，比如寿命短的酵母和无脊椎动物、寿命长的脊椎动物，甚至还有一些寿命更长的动物。分析它们的生活史，能够从中获得很多有益的信息。

**1** 短寿无脊椎动物是开展基因筛查研究的最佳选择，但是它们缺少脊椎动物的一些关键特征，比如缺少内骨骼和适应性免疫系统，这些关键特征都与脊椎动物的老龄化现象有关。



**5-14天**  
出芽酵母（酿酒酵母）  
“母代”酵母细胞不对称出芽分裂，产生“子代”酵母细胞，但是这种分裂方式只能进行数次，不能无限地进行下去。

**12-18天**  
线虫（秀丽隐杆线虫）  
线虫体内某些与蠕虫衰老相关基因相同的基因控制着线虫的冬眠样状态的时间长短。

**30-40天**  
果蝇（黑腹果蝇）  
果蝇与脊椎动物有一些共同的特征，比如都有大脑、心脏和成体干细胞等。

**2** 脊椎动物的生活史长度适中，非常适合开展实验，而且它们的生理学特征更加接近人类。



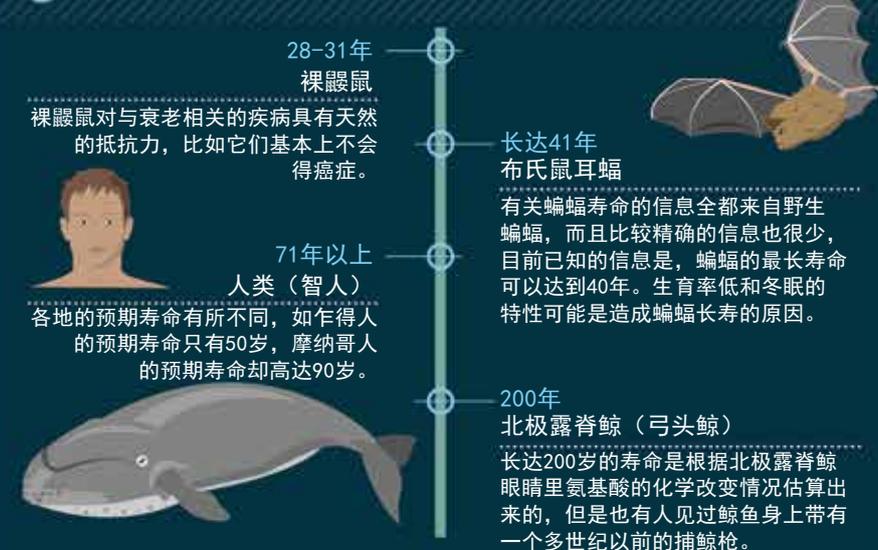
**3-12个月**  
青鳉鱼（非洲齿鲤）  
鳉鱼这种脊椎动物的寿命非常短，因而引起了从事老龄化研究的科研人员的关注。

**2-3年**  
小鼠（小家鼠）  
小鼠与人类有很多相似的特征，但是饲养成本昂贵，寿命也相对较长。

**3-5年**  
斑马鱼  
虽然对斑马鱼进行基因改造比较容易，但是由于斑马鱼的寿命较长，所以不太适合进行老龄化相关研究。

**5-20年**  
狗（家犬）  
宠物狗与人类拥有相同的生活环境、生活方式，及类似的老龄化疾病，所以是很好的、治疗健康衰老问题的实践模型。

**3** 科研人员可以利用寿命更长的动物来开展比对研究。



**28-31年**  
裸鼹鼠  
裸鼹鼠对与衰老相关的疾病具有天然的抵抗力，比如它们基本上不会得癌症。

**长达41年**  
布氏鼠耳蝠  
有关蝙蝠寿命的信息全都来自野生蝙蝠，而且比较精确的信息也很少，目前已知的信息是，蝙蝠的最长寿命可以达到40年。生育率低和冬眠的特性可能是造成蝙蝠长寿的原因。

**71年以上**  
人类（智人）  
各地的预期寿命有所不同，如乍得人的预期寿命只有50岁，摩纳哥人的预期寿命却高达90岁。

**200年**  
北极露脊鲸（弓头鲸）  
长达200岁的寿命是根据北极露脊鲸眼睛里氨基酸的化学变化情况估算出来的，但是也有人见过鲸鱼身上带有一个多世纪以前的捕鲸枪。

鲮鱼之所以会有这种让科研人员们兴奋不已的短寿命，是与它们生存的环境分不开的。因为在它们生活的非洲，一年当中只有在雨季的泥地里，才能够生存和繁殖，所以这是一种进化适应（**evolutionary adaptation**）现象。在旱季里，鱼卵会进入休眠的状态，直到雨季来临，这些鱼卵才会重新孵化。在旱季到来，雨水干涸之前，鲮鱼只有数周至数月的时间发育、生长、繁殖。

自从1968年首次在津巴布韦（**Zimbabwe**）发现非洲齿鲤以来，人们就被雄性非洲齿鲤漂亮的外表所吸引，一直在捕捉、饲养它们。因此，**Cellerino**需要解决的第一个问题就是，证明非洲齿鲤不是因为在水族箱里被人饲养才变得如此短命的。**Cellerino**他们在津巴布韦捕捉的野生非洲齿鲤的寿命在8个月左右，虽然它们的寿命不如近亲杂交的津巴布韦非洲齿鲤那么短，但也足够引起科研人员们的兴趣了。

但这又带来第二个问题，非洲齿鲤的衰老过程和我们人类一样吗？**Valenzano**的答案是肯定的，他表示，这些非洲齿鲤在死亡之前是会变老的。据**Valenzano**介绍，在4个月大时，它们是不会死的，它们会慢慢地衰老。这些鱼儿漂亮的外表会随着年龄的增大而逐渐失去光泽，肌肉的重量和体重也都会慢慢减少，也会患上癌症，活动量也会变得越来越少。

据意大利那不勒斯费德里克二世大学（**University of Naples Federico II in Italy**）的解剖学家**Livia D' Angelo**介绍，这些非洲齿鲤的大脑甚至都会表现出老化的迹象。和在哺乳动物体内一样，随着年龄的增大，在这些非洲齿鲤的大脑中，对神经元细胞起支撑和保护作用的神经胶质细胞表达的神经胶质纤维酸性蛋白（**glial fibrillary acidic protein, GFAP**）的量也会增加，同时富含脂质的色素颗粒脂褐质（**lipofuscin**）也会逐渐增多。**Valenzano**还补充道，随着年龄的增大，在这些非洲齿鲤的大脑中，神经元细胞也会逐渐死亡，还会出现类似于人类阿尔茨海默病患者脑

中多见的淀粉样蛋白沉淀斑块。**Valenzano**还发现，老年非洲齿鲤的学习能力也要比年轻非洲齿鲤差很多。比如，年轻非洲齿鲤就能很快学会如何躲避让它们不快的刺激，比如用塑料棒搅动水族箱，但是老年非洲齿鲤就要慢得多。**D'Angelo**认为：“这是一个非常好的神经科学研究模型。”

和一些寿命较短的脊椎动物相比，非洲齿鲤对于一些抗衰老干预手段也有非常好的反应。比如红酒里的白藜芦醇（**Resveratrol**）能够延长线虫和果蝇的寿命，该物质也能够使非洲齿鲤的寿命延长59%。隔天进食的方法已经被证实能够延长从酵母至啮齿类动物等多种生物的寿命，同样，这种限制卡路里摄入的方法也能够延长非洲齿鲤的寿命。不过不同的品种，起到的效果也不太一样。

## 去钓鱼

科研人员们证明了非洲齿鲤是先衰老，后死亡之后，就开始研究这个过程是如何发生的。最重要的资源就是到非洲找一些基因组还未被确认的新品种。据**Cellerino**介绍，他们主要有四个品种可供选择，那就是津巴布韦原生种，和其他3个在2004至2007年间，在莫桑比克捕获的非洲齿鲤的衍生品种（这几个品种的寿命稍长一些）。

**Cellerino**等人将两种不同的非洲齿鲤进行杂交，得到了寿命不同的好几种子代非洲齿鲤。然后，他们对这些母代和子代非洲齿鲤的基因组和寿命进行了比较，发现在非洲齿鲤的染色体上有几个区域与衰老相关，一共涉及数百个基因。虽然这样并不能够发现功能明确的衰老基因，但是至少为我们指明了研究的方向，缩小了研究的范围。科学家们根据该研究成果估计，非洲齿鲤的寿命长短大约有32%是由遗传因素决定的，而小鼠的寿命长短则大约有20~35%是由遗传因素决定的。

由此开始，非洲齿鲤正式踏上了成为动物模型之路，相关转化工作也在加速进行之中。美国加利福尼亚州斯坦福大学（**Stanford**

University in California) 专门研究老龄化问题的遗传学家Anne Brunet一直都希望找到一种寿命很短的脊椎动物作为她的研究对象。有一年夏天, Valenzano到斯坦福大学参加暑期进修班时告诉了Brunet非洲齿鲤的事情, 这让Brunet兴奋不已, 她立即邀请Valenzano到她的实验室来从事博士后研究。于是在2006年, Valenzano带着非洲齿鲤来到了美国加利福尼亚州的斯坦福大学, 并参照斑马鱼的试验流程和策略, 给非洲齿鲤转入了外源基因, 第一个转入的就是绿色荧光蛋白GFP基因。2015年, Brunet她们又利用CRISPR-Cas9技术成功的对非洲齿鲤进行了基因编辑操作, 在13个与衰老有关的关键基因中引入了突变, 其中就包括与端粒缩短和线粒体功能障碍有关的基因。

随着非洲齿鲤的热度不断攀升, 有两个实验室也对非洲齿鲤进行了基因组测序, 他们就是美国斯坦福大学的Brunet实验室以及Cellerino在意大利耶拿弗里茨李普曼所下属的莱布尼茨老年研究所(Leibniz Institute on Aging-Fritz Lipmann Institute in Jena)里的实验室。这两个实验室都于2015年的12月公布了非洲齿鲤的基因组序列。Cellerino在意大利莱布尼茨老年研究所的同事, 分子遗传学家Matthias Platzer评价道: “这两篇文章刚好可以互为补充。”他们这两家实验室现在正计划一起拿出一份非洲齿鲤的全基因组序列。

科研人员们除了开展基因组测序研究之外, 他们还想知道在非洲齿鲤的一生之中, 在它们的不同发育阶段, 都有哪些基因能够转录出RNA, 并翻译出蛋白质。Platzer等人就正在对非洲齿鲤的转录组、对所有的mRNA进行研究, 试图来解答这个问题。Platzer他们对取自各个不同年龄段(从胚胎至39周大)的非洲齿鲤全身、大脑、皮肤等处RNA都进行了测序研究。

Cellerino等人的研究策略也差不多, 他们想知道的是同一条非洲齿鲤在不同的发育阶段, 组织里都发生了哪些变化。所以他们会

不断的在同一条非洲齿鲤的鳍上采集一小块样品, 进行研究。他们发现, 哪怕都是10周大, 长寿的非洲齿鲤和短寿命的非洲齿鲤在转录组上也有明显的差异, 而且Cellerino他们已经锁定了一种控制寿命的关键蛋白质。

由于鲮鱼不是哺乳动物, 所以还无法直接将它们的基因与我们人类基因给一一对应上。不过在我们人体内也都能够找到与这些鱼类基因相对应的基因, 但是这种人类基因比较难找到。有一部分的原因是因为鲮鱼的祖先曾经发生过全基因组复制(whole-genome duplication), 而在人类的基因组里只有一个拷贝, 可是鲮鱼的基因往往都有两个拷贝。不过在耶拿大会上, 美国俄勒冈大学(University of Oregon in Eugene)的遗传学家John Postlethwait就此问题提出了一个解决方案。他的方案就是, 使用另外一种鱼——斑点雀鲮(spotted gar), 又名鳄鱼火箭(Lepisosteus oculatus)的基因组作为“中间人”。雀鲮的祖先起源于基因组发生复制以前的鲮鱼, 所以从这个角度来看, 雀鲮的基因组与我们人类的更加接近。科学家们更容易在雀鲮的基因组中找到鲮鱼基因的对应基因, 同样, 也更容易在我们人类的基因组中找到雀鲮基因的对应基因。借助雀鲮基因组这个桥梁, 就能够更方便的找到与鲮鱼基因相对应的人类基因。

美国西雅图市华盛顿大学(University of Washington in Seattle)的分子生物学家Matt Kaeberlein也是研究衰老问题的专家, 但是他对鲮鱼研究的信心可没那么足。他指出, 开展鲮鱼研究的普及程度首先取决于鲮鱼饲养的难易程度, 以及是否能够争取到足够的经费。美国马里兰州贝塞斯达美国国立衰老研究院(US National Institute on Aging in Bethesda, Maryland)的项目官Ron Kohanski指出, 他们研究院就不会资助鲮鱼研究, 但他们对鲮鱼很感兴趣。他认为, 鲮鱼在好几个层面上都是一个不错的衰老动物模型。

## 蓝色大拇指

不过这种来自非洲的鱼也有很多不足之处。比如，它们就不如斑马鱼那么容易在实验室里饲养。Cellerino介绍道：“你需要一个蓝色大拇指。你至少需要有一个全心全意照料这些鱼。”饲养非洲齿鲤也比饲养斑马鱼需要更多的空间。因为斑马鱼即使生长环境非常拥挤也没事，但是雄性非洲齿鲤会互相争斗，影响彼此的生长。此外，由于非洲齿鲤长得特别快，所以它们吃的也特别多，因此产生的排泄物也多，所以需要频繁的换水。美国阿拉巴马州立大学（University of Alabama at Birmingham）的比较生理学家Mickie Powell介绍道：“我们常常开玩笑说，我们这哪里是在养鱼啊，我们简直就是在维护一台生物滤器。”

鱗鱼的繁殖速度也非常快，一对鱗鱼每天能够产卵20~40个。但是接下来又会出现新的问题，鱗鱼卵需要在相对干燥的环境下才能够孵化。所以，科研人员们又需要将鱗鱼卵移到泥煤里放置几个星期，但是由于这些卵的孵化并不同步，所以也需要密切关注它们的孵化过程。

很多科研人员都会给鱗鱼喂鱼虫，但是季节不同，鱼虫供应商不同，也会使鱼虫的品质有所差异。专门从事鱗鱼食标准化工作的Powell指出，食物因素也非常重要，比如饮食因素就会影响到鱗鱼的表观遗传学标志物（epigenetic markers），进而影响到鱗鱼的寿命。Powell认为，饮食因素可能就是导致各个不同实验室里鱗鱼寿命不一致的原因。

科研人员们还想知道如何保证实验室里饲养的鱗鱼身体健康。Brunet的实验室在2008年时就遭受过一次打击，当时有好几条鱼的行为都出现了异常，表现为笨拙的滚动，而不是笔直的游来游去。一名兽医来看了之后认为，这些鱼感染了格留虫（Glugea）。后来

Brunet他们怀疑，这是被从其他水族店里买来的鱼给传染的。他回忆道：“那段时间是我们实验室的最低点，我们不得不对每一件东西进行消毒处理，一切都得从头开始。”

除了非洲齿鲤之外，科研人员们也渴望有其他更容易获得的模式系统。Valenzano和Brunet则希望出现用于研究鱼类蛋白质的抗体，Valenzano还希望获得更多的品系，最好是有个非洲齿鲤储存中心，可以随时找他们拿到各种非洲齿鲤。相信随着非洲齿鲤研究的不断壮大，这一切很快都会变成现实的。

据Platzer介绍，非洲齿鲤研究的热度已经超过了衰老研究。发育生物学家们都对能够“休眠”的非洲齿鲤卵非常感兴趣；进化遗传学家们则对非洲齿鲤的XY性染色体着迷，因为非洲齿鲤是靠这一对染色体来决定个体的性别，而其他很多鱼类都是靠其他的机制来决定个体的性别，比如种群的密度、环境温度、ZW染色体（这是靠卵而不是精子来决定子代的性别）等等。据耶拿大会的组织者，莱布尼兹研究所的Christoph Englert介绍，参加耶拿大会的还有用非洲齿鲤来研究各种生理病理过程中的表观遗传学问题的科研人员，比如血液形成过程、毒性反应、昼夜轮班生物学等。

Valenzano表示，科研人员们之间讨论的重点已经从工具开发转向了生物学问题。比如，Cellerino他们在bioRxiv上发表的一项工作就发现，microRNA也与过量铁元素水平调控机制有关。在衰老的非洲齿鲤大脑中，这种microRNA的表达水平会上调，来保护非洲齿鲤的大脑，以免出现铁蓄积的问题。我们人体内的这种microRNA也恰好与阿尔茨海默病有关。阿尔茨海默病也是一种与铁蓄积有关的疾病。

Valenzano认为：“好戏才刚刚开始呢。”

原文检索：

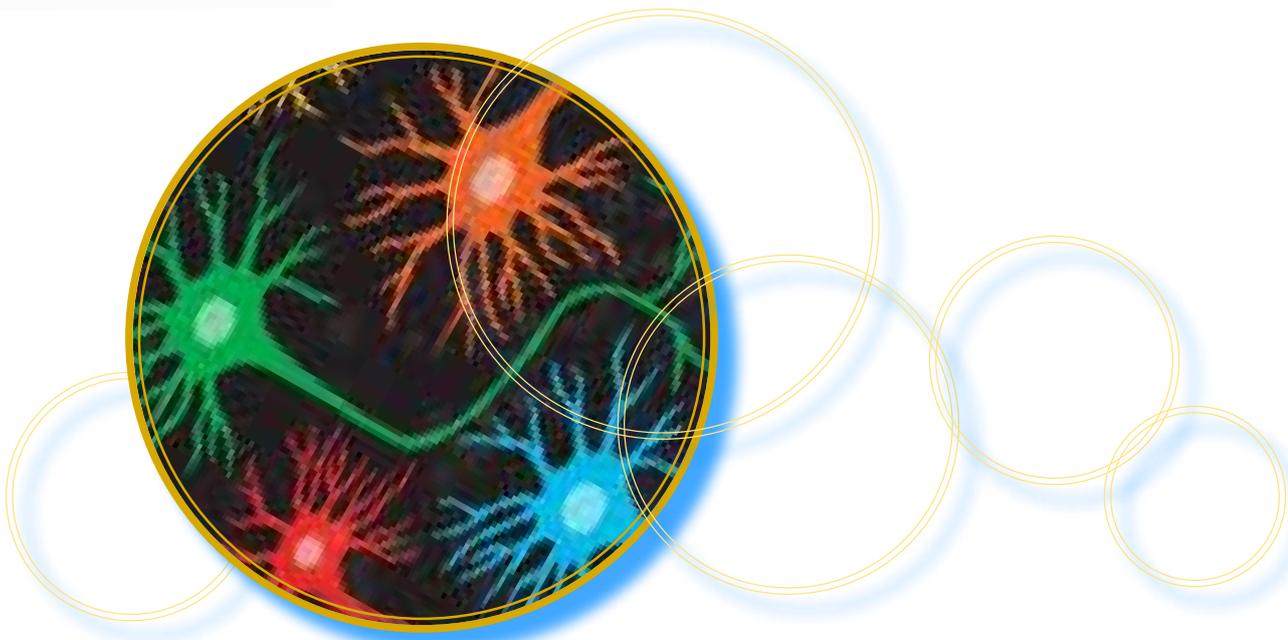
Amber Dance. (2016) LIVE FAST, DIE YOUNG. *Nature*, 535:453-455.

Eason/编译

# 百态

Amazing Lives

捕食动物放大招——叫猎物变傻？



为防自己不幸成为其它狩猎者的美餐，动物们有如八仙过海，各出奇招。它们有的用尖刺、有的用保护壳，甚至还有用毒的。但这在捕食动物的眼里，仿佛不过是小巫见大巫。因为它们能够以更微妙的方式影响猎物的生理。人们发现，在实验室中，捕食动物只不过是栖居在猎物的附近，就能够抑制猎物脑细胞的增殖。这一现象为何发生，人们还未能真正弄明白。甚至在不久之前，人们仍不清楚捕食动物是如何影响野生动物的大脑的。那么在自然界呢？或许捕食动物能为其猎物的脑细胞增殖创造激发条件，而不是抑制？为了验证这一想法，Kent Dunlap等人以野生种群（*Brachyhypopomus occidentalis*）（西域短身电鳗）——一种较弱的电鱼为对象进行了研究。研究小组的问题是，捕食密度、侥幸从饥饿鲶鱼身边逃脱的事件以及被捕的压力到底是如何影响它们的脑部发育的。

这种短身电鳗栖居于巴拿马河域，周边生存着可耐受电击的天敌——鲶鱼。而为了观察危机环境如何影响动物的脑部结构，Dunlap等人针对不同等级的捕食动物种群施加的影响，测量了电鳗大脑不同区域的细胞增殖情况。同时，还分析了它们的血浆皮质醇水平，看这是否有助于解释脑部结构出现的任一差异。结果显示，附近栖居的捕食动物越多，电鳗的前脑细胞增生就越少。显然，在捕食动物的高度威胁下生活，的确会影响电鳗的脑部发育。

那么，若是电鳗近距离遭遇天敌，其脑部发育是否会遭受更为明显的影响呢？为此，研究小组将一条完好无缺的电鳗和另一条尾部被咬伤的电鳗进行对照，以比较它们的脑部细胞增殖情况和皮质醇水平。结果，他们发现，受

伤电鳗的前脑细胞增殖水平较前者低。

当然，受伤电鳗的细胞增殖减少还可能说明一个问题：它们原本在脑部新生的细胞被需要修复的受损尾部给抵消了。但是，被捕猎的压力本身也可能导致这种结果。那么，如果是这样，被捕这件事到底如何影响它们的脑部结构呢？于是，研究小组又进行了另一个对照实验。他们给刚从河里捞来几分钟的鱼儿实施安乐死，再与已经养在桶里几个小时的鱼儿（也被实施安乐死）进行比较分析。结果显示，即便是这种简单的压力手法，也会使鱼儿的脑细胞增殖减少。

上述结果表明：周边的捕食动物、由它们引发的压力以及电鳗本身所受的伤均能影响它们的脑部发育。然而，这些效应并非由电鳗体内的皮质醇水平驱动，因为在被捕风险发生波动时，它们的皮质醇水平并未相应地发生变化。那么，如果不是皮质醇，又是什么机制引发了这种效应呢？有可能是周边的天敌带来的压力直接对它们的脑细胞产生了生理学效应，也可能是它们限制了猎物的行为，使之背离可激发其脑部发育的刺激环境。但是，无论哪种机制能够解释这一现象，人们依然无法确认猎物脑细胞增殖的减少是否总是消极的。显然，脑细胞的增殖可能改善电鳗的学习和记忆能力，但从另一方面来讲，也可能使之更倾向于风险性的探索行为。如果脑部细胞增殖减少能让电鳗更加小心谨慎，那么，尽管它们的认知能力下降，至少生存率是得到提高的，这将是不错的选择。Dunlap等人给我们的启示是，可以将这些激动人心的未知问题同时放到自然环境和实验室中进行验证，这样才能真正理解捕食行为引发的压力是如何影响猎物的行为和生理的。

原文检索：

DDunlap, K. D., Tran, A., Ragazzi, M. A., Krahe, R. and Salazar, V. L. (2016). Predators inhibit brain cell proliferation in natural populations of electric fish, *Brachyhypopomus occidentalis*. *Proc. R. Soc. B.* 283, 20152113.

文佳/编译

## 鬣蜥的肠子可以适应素食



对于许多哺乳动物来说, 蔬菜水果是饮食中不可或缺的一部分。但是, 很少有爬行动物能够痛痛快快地吃素。对此, 美国范德堡大学 (Vanderbilt University) 的Kevin Kohl及其来自阿根廷圣路易斯国立大学 (Universidad Nacional de San Luis) 的同事们表示, 在有鳞类爬行动物中, 植食极其罕见, 毕竟大多数爬行动物选择的是昆虫。当然, 它们的食谱中缺乏蔬菜是可以理解的——因为往往缺乏蛋白质, 并且难以消化植物。但研究小组还是提出了一个问题: 既然爬行动物的肠子可能无法适应高纤维饮食, 那么如果只给它们吃植物, 是否能够汲取足够的营养生存下去呢? Kohl等人对这个问题非常感兴趣, 于是开始给鲁伊瓦尔树鬣蜥 (Ruibal's tree iguanas) 进行蔬菜饮食 (按兔子的食谱, 几乎全素) 喂养, 只添加一点儿粉虫。然后将之与另一组鬣蜥进行对

照, 后者给予混合饮食 (兔子食物与粉虫的比例为50:50), 两者均喂食40天。

研究小组通过监测鬣蜥的体重和收集粪便的方法, 发现所有受试动物均能成功地保持体重, 并从饮食中获取足够的蛋白质, 其中素食组排出的蛋白质比杂食组的少。于是, 他们研究了鬣蜥的消化道, 发现素食组鬣蜥的小肠比杂食组的长约20%, 直肠也明显较大。这就表明, 鬣蜥能够调整自己的肠道, 以适应素食生活。研究小组还发现, 素食组鬣蜥的肠道区域存在更多的能够分解植物的细菌。因此, 鬣蜥在接受素食时, 能够毫无压力地利用它们的消化道。但这种平咽蜥科动物为何没有进化成素食动物呢? 对此, Kohl等人猜测, 它们的生态环境以及进食能量密集型昆虫可能是问题的关键。

### 原文检索:

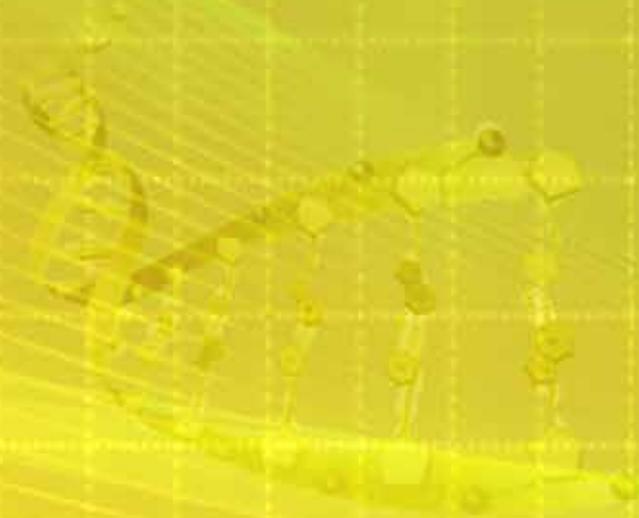
Kohl, K. D., Brun, A., Magallanes, M., Brinkerhoff, J., Laspiur, A., Acosta, J. C. Bordenstein, S. R. and Caviedes-Vidal, E. (2016). Physiological and microbial adjustments to diet quality permit facultative herbivory in an omnivorous lizard. *J. Exp. Biol.* 219, 1903-1912.

文佳/编译

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. 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 people are wearing dark jackets and light-colored pants. The sky is filled with soft, white clouds, and a bright sun is visible in the upper left corner, creating a lens flare effect. 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](http://www.LifeOmics.com)  
WWW.LIFEOMICS.COM