

# 生命奥秘

LifeOmics

2017年7月刊 总第97期



## 疼痛

基因显微镜——单细胞基因组测序

袖蝶翅膀上色素的秘密

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

# 目录 : CONTENTS

## 专 题 — 疼痛

前言 .....	01
一、人类镇痛治疗发展简史 .....	02
二、疾病机制 .....	04
1. 神经科学：疼痛问题的严重性 .....	04
2. 遗传学：疼痛机制的未解之谜 .....	06
3. 成像研究：告诉我哪疼 .....	10
三、疗法&药物 .....	15
1. 姑息疗法：有关阿片类药物的另外一种声音 .....	15
2. 生物医学：“该让位了”，吗啡 .....	19
3. 安慰剂：诚实的“欺骗” .....	26
4. 大麻可能成为新型止痛药 .....	30
四、观点&访谈 .....	35
Jeffrey S. Mogil访谈：疼痛研究需考虑性别因素 .....	35

下一期（2017年9月刊）预告：肾癌

下一期《生命奥秘》将以《肾癌》为专题。尽管肾癌一直“低调”而“神秘”，但它却是全球十大癌症杀手之一。由于肾癌难以被发现和治愈，同时人们对它的了解不多，所以一直没成为研究热点，大众关注度也不足，继而无法推动疾病相关发现的进程。幸运的是，随着研究人员对它的研究的不断深入，情况将会改观。

## 热点

基因显微镜——单细胞基因组测序 .....	39
-----------------------	----

## 百态

袖蝶翅膀上色素的秘密 .....	45
止痛药能缓解斑马鱼幼鱼的疼痛不适感 .....	48

Worthy Issues

疼痛

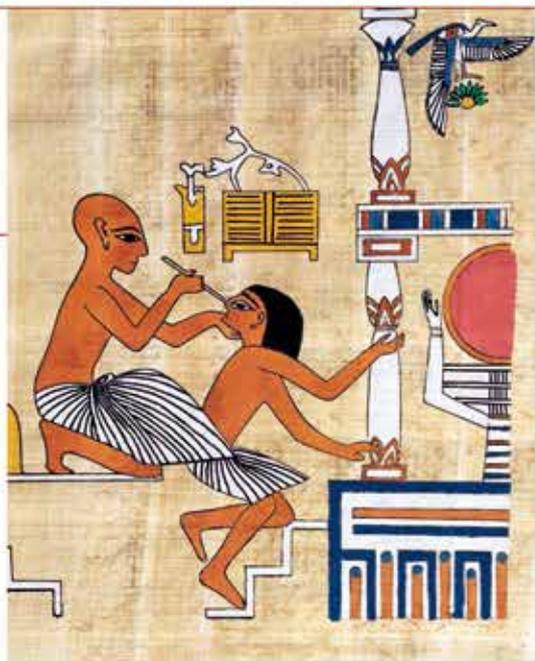
专题

## 前言

疼痛，可以是钻心刺骨的，也可以是轻若蚊虫叮咬的；可以很快消失，也可以持久折磨我们，让我们虚弱不已，彻底破坏生活质量。疼痛虽然让人感觉不舒服，但却又是必不可少的。疼痛能够提示危险，防止我们受到伤害，并提醒我们警惕身边有可能发生的伤害。但是疼痛过多会伤害身体机能，并让人们每天生活于痛苦之中。当受伤而引起的疼痛在伤口痊愈后仍然存在时，“好的”疼痛就有可能转变成“坏的”疼痛。

本专题探讨了治疗慢性和神经性疼痛的新方法，相关内容涉及疼痛研究（包括从古埃及到现今的疼痛疗法的发展进程）和疼痛疗法的相关进展。读者也可以通过深入查看专题里关于正常和健康的疼痛机制的图表，来了解正常和健康疼痛发展成慢性和神经性疼痛的相关变化。

# 一、人类镇痛治疗发展简史



~ 2000 BC

古代美索不达米亚人和埃及人认识到，疼痛也分不同种类，比如烧灼痛和刺痛等。他们还认为，在没有明显损伤的情况下出现的疼痛是由恶魔、鬼魂或者天神导致的。美索不达米亚人认为，是因为这些神灵攻击，或者触碰了人类才导致了疼痛；而古埃及人则认为，是因为神灵通过我们的耳朵或者鼻孔进入了体内，才导致了疼痛。有时医生会使用鸦片或天仙子 (*Hyoscyamus niger*) 等麻醉剂来止痛，不过咒语和祈祷才是最常见的镇痛方式。

~ 410 BC

古希腊医生 Hippocrates 等人摈弃了超自然理论，认为疼痛就是疾病的一种症状。该学派还认为，疼痛可以帮助我们了解体内出现了什么问题。《希波克拉底文集》 (*Hippocratic Corpus*) 还提到了利用疼痛来帮助临床诊断的思想。比如在医生必问的几个问题中就包括了“你身上疼吗？”和“哪疼？”等问题。

1664

法国哲学家 René Descartes 认为，人体内存在特定的疼痛传导通路，它连接着疼痛点和大脑。这一观点延续了 300 年。在他写的《论人》 (*Treatise of Man*) 一书中到了这样一种理论：当人的脚靠近火时，“火焰粒子 (particles of fire)” 就会损伤他的脚，并且会沿着外周神经进入脊髓，最终到达人体灵魂的所在——大脑。我们的灵魂就会将这种信号转换成痛觉，并释放出动物的灵魂，这种动物的灵魂又会原路返回，抵达脚部，让脚赶紧远离火焰。这本书是在 Descartes 死后出版的，所以他本人并没有因为这本书而受到教廷的处罚，因为教廷认为，疼痛是上帝的恩赐。

1798

英国化学家 Humphry Davy 检测了吸入  $N_2O$  之后的效果，结果是笑个不停，昏昏沉沉，同时也感觉不到长智齿的痛苦。据他介绍，他吸了四、五口  $N_2O$  之后，就感觉不到牙痛了。后来 Davy 又做了动物实验。他先给动物吸入  $N_2O$  使其麻醉，然后再给动物吸入氧气，最终动物又苏醒过来了。所以他认为这种神奇的气体能够用于外科手术，不过到了 19 世纪 40 年代，气体麻醉 (gaseous anaesthesia) 就不再流行了。



1805

德国药剂师 Friedrich Sertürner 从鸦片中提纯了活性物质——吗啡。自史前以来，鸦片这种从未成熟的罂粟 (如图) 种子里提取的牛奶样胶状物质一直都是镇痛的良药，尽管人们尝试了各种提纯和制备的方法，比如制成鸦片酊剂，但效果一直不太稳定。由于吗啡比鸦片的镇痛效果要强十倍，而且效果更加稳定，所以自问世起，吗啡就成为了最主要的镇痛药。



~ 6000 BC 古柯叶镇痛

秘鲁 Nanchoc 山谷的居民是目前已知最早使用可卡因的人。考古发现表明，当地的居民会咀嚼古柯叶 (coca leaves) (如图) 和生石灰 (quicklime, 加快可卡因释放) 来镇痛，这也是一种传统的南美大陆镇痛方法。

~ 2250 BC 虫牙镇痛

在一块古巴比伦陶土残片上绘制的图案告诉我们，当时的古巴比伦人会使用树脂和天仙子种子磨成的粉末来填补蛀牙和镇痛。这也是世界上最早的一份镇痛处方。

47 电疗镇痛

古罗马医生 Scribonius Largus 曾经使用电疗法来治疗头痛和痛风。他的著作《医学文集》 (*Compositiones*) 中提到用石纹电鳐 (*Torpedo marmorata*) 电刺激患者的额头或者足底，直至患者感到麻木为止。

1898 神断法

德国外科医生 August Bier 证实了脊髓麻醉的效果。他对他的助手进行了腰椎穿刺，并注入了可卡因进行脊髓麻醉，然后火燎，锤击助手的大腿，同时还挤压了他的睾丸。可是他的助手没有任何反应，直到麻醉效果消退才恢复感觉。

数千年来，人类一直在认识疼痛，并想办法缓解疼痛。虽然我们对疼痛的产生机制有了一定的了解，但仍然存在很多困惑之处。当然，对镇痛药物的开发工作也从未停止。

### 1899 咬柳树皮

Bayer 公司开发了阿司匹林。这种药源于一种古老的镇痛配方——柳树皮。磨成粉的柳树皮里含有止痛水杨苷，Bayer 公司将其改良，制成了毒性更低的乙酰水杨酸，也即阿司匹林。现在，阿司匹林已经是世界上最为广泛使用的药物了。



### 1906 预警系统

英国神经生理学家 Charles Sherrington 提出疼痛感受器 (nociceptors) 的概念，即人体存在专门感知潜在伤害刺激（比如高温）的神经。如果这种伤害的强度达到给人体带来确实伤害的程度，感知神经就会释放疼痛信号提醒大脑需要注意了。

### 1936 新型疗法出现

麻醉医生 Emery Rovenstine 在美国纽约的 Bellevue 医院设立了世界上第一个镇痛门诊，并开创了新的神经阻滞疗法。通过在神经区域注射麻醉剂的方法，他可以缓解心绞痛、坐骨神经痛、头面部神经痛以及癌痛等多种疼痛。

### 2004 疼痛使脑容量减少

研究发现，慢性背痛患者的脑容量会减少 11% (A. V. Apkarian *et al.* *J. Neurosci.* 24, 10410–10415; 2004)。后来的研究又发现，持续性头痛、肠易激综合症等其它原因导致的慢性疼痛也会使脑灰质减少。



### 2014 从过去到现在

研究发现，在延胡索 (*Corydalis yanhusuo*) (图片) 里也存在镇痛成分。在中国，好几百年来，延胡索主要被用来治疗背痛。这种镇痛成分就是脱氢紫堇碱，它能够与多巴胺受体结合，起到比鸦片类药物更加持久的镇痛效果。

1864

在美国南北战争期间，Silas Weir Mitchell 和两名外科医生一起，发现外周神经损伤之后会导致极度的慢性疼痛，Mitchell 将其称作灼性神经痛 (causalgia)，现在我们称其为复杂性局部疼痛综合征 (complex regional pain syndrome)。即便是微小的损伤，也会给患者带来难以忍受的烧灼痛，士兵们将其形容为“用烧红的锉刀锉皮肤”。这类患者对极轻微的触碰超级敏感，暴露在空气中，或者温度稍高的环境里，甚至是扇动报纸的声音都会增加他们的痛感。好多患者会被这种疾病折磨好几十年。

1965

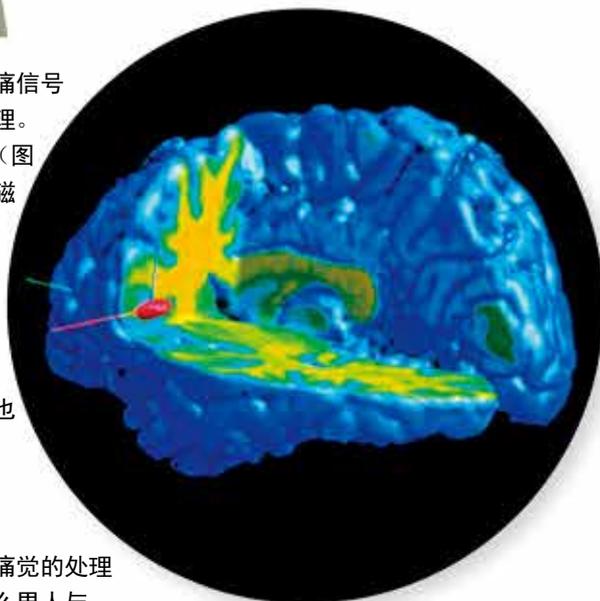
心理学家 Ronald Melzack 和神经科学家 Patrick Wall 提出了疼痛的门控理论 (gate-control theory)。他们认为在脊髓里有一套门控机制，即神经和大脑会共同决定什么时候打开门，让疼痛信号传递给大脑；什么时候该关上门，不让疼痛信号进入大脑。根据这套理论，疼痛是会受到多种生理及心理因素（比如情绪）共同调控的。虽然这套理论后来被证明是错的，但是它也给整个疼痛研究领域带来了革命性的改变。

1973

美国科研人员发现大脑里存在吗啡受体。这说明吗啡类镇痛剂是模拟了人体内的某种天然镇痛物质的。两年之后，英国的生物学家们就发现了脑啡肽 (enkephalins)，或者叫内啡肽 (endorphins) 这种人体内源性鸦片类物质。脑啡肽是人体自身镇痛机制的重要组成部分，它能够下调痛觉感知能力，起到镇痛的作用。

1991

神经成像技术帮助科研人员们发现，疼痛信号会在大脑里的好几个不同区域被同时处理。使用正电子发射计算机断层显像 (PET) (图中红色为大脑疼痛响应部位) 和功能性磁共振成像技术 (fMRI) 让我们对疼痛、情绪、体验和期望对疼痛的影响作用有了更深入的理解和认识。有些人认为，利用这些手段可以对疼痛进行客观的评价，并且很好地区分躯体原因的疼痛和心理原因的疼痛。当然，利用这些技术也可以帮助我们开发出更好的镇痛药物。



2015

科研人员发现，雄性小鼠和雌性小鼠对痛觉的处理存在根本性的差异，这就能够解释为什么男人与女人对疼痛的感受也是不一样的 (R. E. Sorge *et al.* *Nature Neurosci.* 18, 1081–1083; 2015)。与男人相比，女人对疼痛更加敏感，也更容易患上慢性疼痛类疾病，同时女人对某些镇痛药的反应也和男人不一样。既往的研究认为，在感知痛觉的过程中具有十分重要的地位的小神经胶质细胞 (microglia) 可能是问题的关键，不过目前只在雄性小鼠研究中证明了这一点。对雌性小鼠的研究发现，T 免疫细胞可能起到了类似小神经胶质细胞的作用。

# 二、疾病机制

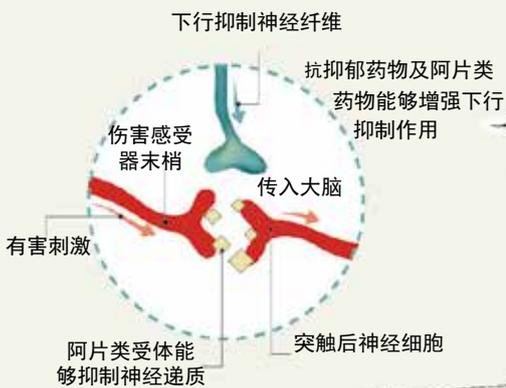
## 1 神经科学：

### 疼痛问题的严重性

疼痛是一种正常的生理反应，我们不能没有痛觉，但是疼痛太强，或者痛觉差错又都会破坏我们的生活，让我们饱受疼痛的折磨，同时还带来巨大的经济损失。

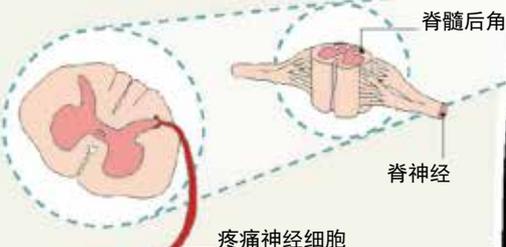
#### 3 感受疼痛

传入脊髓后角的有害刺激信号是大脑中下行抑制系统的控制对象。下行信号在脑干汇合之后继续沿脊髓下行（图中蓝色箭头所示），改变上行的有害刺激信号。包括阿片类药物在内的很多镇痛药和抗抑郁药物都是在这个部位发挥作用。



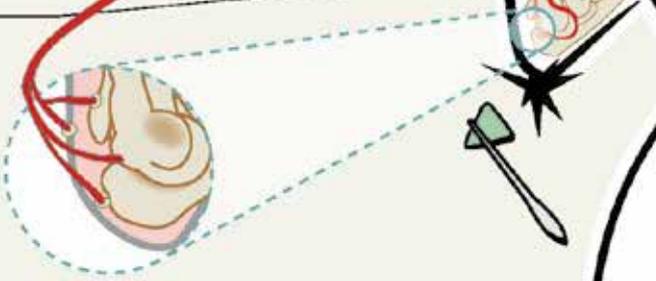
#### 2 痛觉信号

痛觉信号沿着痛觉感知神经元的轴突传递至脊髓后角。然后再沿图中红色箭头传入大脑。



#### 1 伤害

伤害导致的疼痛源于有害刺激对皮肤、内脏器官、肌肉、关节、脑膜和脊膜等处伤害感受器末梢的刺激。



### 伤害性疼痛

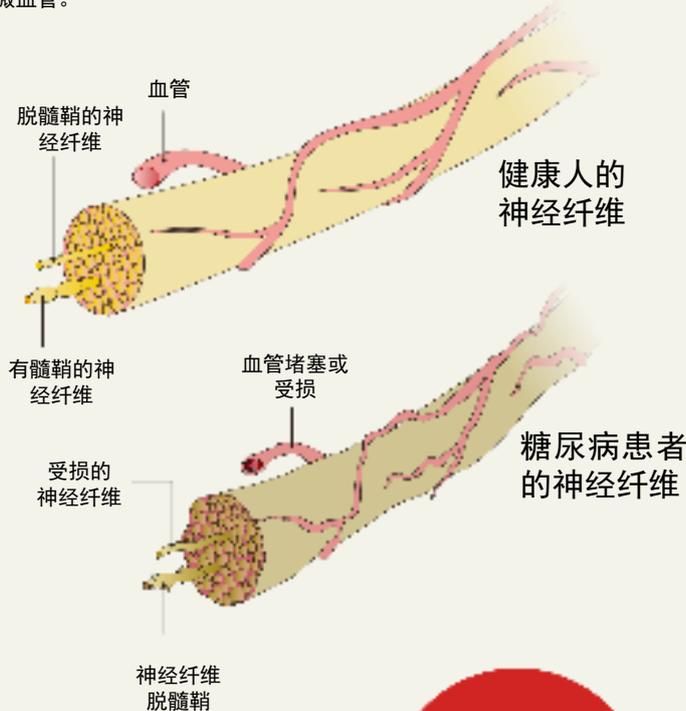
这种疼痛是因为伤害感受器被激活而产生的。所谓伤害感受器其实是一种特化的神经元细胞，这些细胞能够感知各种有害的机械刺激、热刺激或化学刺激。伤害感受器能够将这些有害刺激转换为电信号，并传递给中枢神经系统。虽然这种痛觉都是短暂的，但是都与伤害有关，如果持续超过 12 周以上，就会演变成慢性疼痛（chronic pain），此时疼痛的本质也会发生改变。

# 神经痛 (neuropathic pain)

与伤害性疼痛不同，神经痛是因为感觉神经系统受损（可以是创伤所致，也可以是疾病所致）而产生的疼痛。不过疾病的状态与疼痛之间往往并没有特别清楚的关联。

## 糖尿病神经病变

痛性糖尿病外周神经病变 (Painful diabetic peripheral neuropathy) 是其中一种最常见的神经痛 (neuropathic pain)。随着肥胖和糖尿病的发病率的不断攀升，痛性糖尿病外周神经病变的发生率也在逐渐增加。这种神经病变主要由代谢因素导致——血糖升高，损害了滋养神经纤维的微血管。

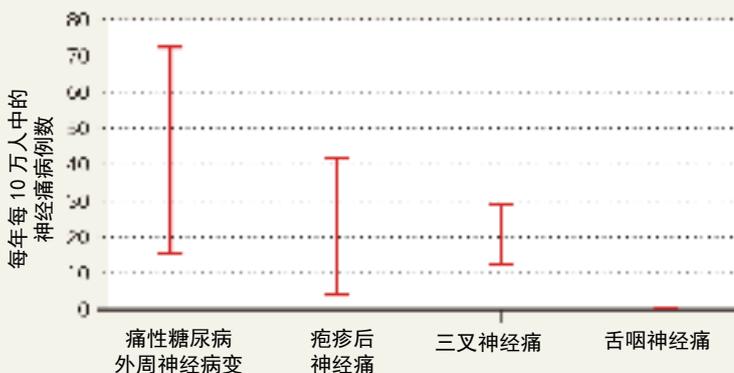


神经痛的发病率大约为

**7-10%**

## 神经痛的发病率

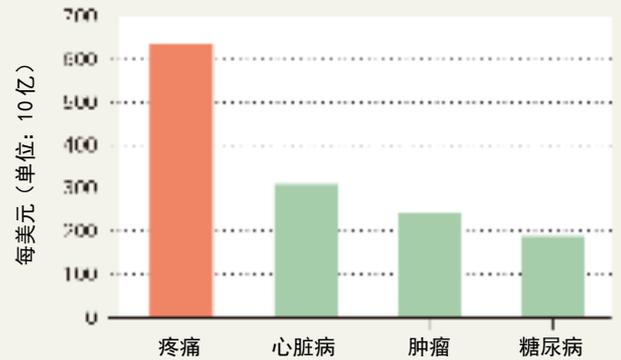
由于各个研究对神经痛的定义都有所不同，所以大家都希望有一个统一的定义和命名规则。最有力的神经痛发病率证据来自与特定疾病相关的研究，但是这些研究的结果出入都非常大<sup>1</sup>。



# 疼痛带来的经济损失

## 巨大的经济负担

在美国，每年大约有1亿名成年人在遭受慢性疼痛的折磨。由此带来的经济负担（包括直接经济负担、收入降低和生产率降低等）超过了其它任何一种疾病<sup>2</sup>。



约 140 亿美元

美国因为头痛而带来的经济负担。

约 2000 亿美元

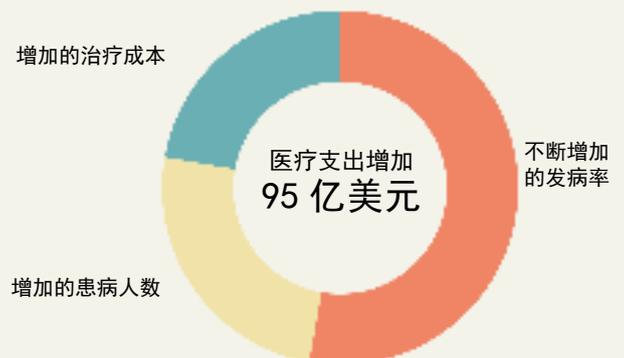
美国因为背部痛而带来的经济负担。这相当于葡萄牙一年的国民生产总值。

约 1890 亿美元

美国因为关节炎而带来的经济负担。

## 日益严重的问题

美国在 1987 至 2000 年间，与背部疼痛问题有关的医疗支出增加了一倍多。虽然这其中也有医疗费用上涨和患病人数增加的因素，但是在多达 95 亿美元的医疗支出当中，大部分还是因为背痛的发病率增加而导致的。



<sup>1</sup> Lurie, D. et al. Ann Intern Med. 2014; 161(10):693-701. <sup>2</sup> www.Fishbein.Pain3.AmericanPainFoundation.org. <sup>3</sup> Lurie, D. et al. Ann Intern Med. 2014; 161(10):693-701.

# 2 遗传学： 疼痛机制的未解之谜



图中的Anne-Julie Chabot-Doré是加拿大麦基尔大学（McGill University）Luda Diatchenko实验室里的一名科研人员，全世界有很多人都和她一样，在寻找慢性疼痛致病基因。

虽然遗传学家们一直没能为疼痛治疗贡献新的成果，不过有一些人却认为，他们已经看到了胜利的曙光。

美国耶鲁大学神经科学及再生医学研究中心（Yale University's Center for Neuroscience and Regeneration Research in West Haven, Connecticut）的神经学家Stephen Waxman很想知道基因对慢性疼痛（chronic pain）有何影响作用。他认为，这会对饱受慢性疼痛折磨的患者有所帮助，有助于缓解他们的病痛。这些患者中有些是因为旧患，更多的则是糖尿病痛性神经病变的患者。比较罕见的情况还有遗传性红斑性肢痛症（inherited erythromelalgia）——这

些患者在接触温热的物体，或者做轻中度的锻炼时，肢体末端就会出现烧灼性疼痛。据Waxman介绍，这些患者哪怕只是做穿袜子这样程度的动作，都会像被火山岩浆浇过那样痛苦。

目前，全世界慢性疼痛患者大约有10亿。很多与Waxman一样的科研人员认为，对慢性疼痛患者的DNA进行分析，就可以发现让他们痛苦的原因及其发病的机制，据此可找到新的治疗靶点，并开发出更好的药物和治疗手段。而且由于这些疗法在缓解患者病痛的同时不会

使感觉神经变得迟钝，所以不会像服用某些药物一样让患者上瘾。

不过，这种科研工作已经开展二十多年了。虽然科研人员们也发现了几个与疼痛密切相关的基因，但是每个人的基因对疼痛的贡献度是不同的——变异度介于20%~60%之间，所以迄今为止，人们也没能发现一个明确的疼痛基因。而且这个问题相当复杂，足以使人望而却步。据加拿大麦吉尔大学（McGill University in Montreal, Canada）的疼痛研究人员Jeffrey Mogil介绍，假设你发现某个现象可能与1000个基因有关，接下来你就会想，我可能把这些基因都挑出来吗？但也有一些人比较乐观，他们认为只要坚持下去，就一定会有好的结果。

### 最基本的问题

与Mogil同在麦吉尔大学的分子遗传学家Luda Diatchenko就是这些坚持不懈者中的一员，她一直在寻找疼痛基因。Diatchenko认为，该领域存在着大量的未知性，这其实就预示着，她们能够取得大量的科研成果。只不过还需要一点点时间，来设计疼痛相关遗传学试验，以及开发新的技术手段，降低技术成本，继而进行基因组学研究。Diatchenko认为，研究还没结束呢，肯定会迎来爆炸性的大发展的。

据英国伦敦国王学院（King's College London）的神经学家Stephen McMahon介绍，从事疼痛遗传学研究工作的科研人员们主要采用两种研究策略。Waxman采用第一条，即研究罕见病患者家族，从中发现那个突变的致病基因。通过这种方法他们已经获得了可观的科研成果。比如，Waxman研究的遗传性红斑性肢痛症（全世界大约有30至40个患病家族）

就是因为单基因突变使 $Na_v1.7$ 离子通道过度活化所致。 $Na_v1.7$ 离子通道在外周神经传导痛觉信号的过程中起到了非常重要的作用，但是在中枢神经系统里却不发挥作用。



神经学家Stephen Waxman的主要研究方向是发现罕见遗传性慢性疼痛疾病的致病基因。

Waxman认为，如果药物研发人员能够下调 $Na_v1.7$ 离子通道的活性，那么就有可能缓解这些患者的病痛。而且这种药物不会对中枢神经系统带来影响，这意味着服用者不会产生嗜睡、困倦、平衡障碍，或者药物依赖等副作用。Amgen、Pfizer、Convergence等制药公司也都在开发 $Na_v1.7$ 离子通道抑制剂产品，不过Waxman认为，近几年之内是不会有新产品问世的。McMahon也表示，要开发出只针对这个离子通道的高选择性抑制剂是非常困难的，一旦有所偏差，抑制了另外一个Na离子通道，比如与心率有关的Na离子通道，那后果就不堪设想了。

第二条策略的研究对象更加广泛一些，那就是对各类慢性疼痛患者（而非罕见的遗传性慢性疼痛患者）的DNA进行测序分析，以发现与疼痛有关的遗传变异（genetic variant）、性状（trait）或者表型（phenotype）。科研人员们希望通过这种方

式发现少数的、所有（或者部分）慢性疼痛患者共有的关键疼痛基因。但研究结果与其它慢性疾病一样，慢性疼痛也是由多种基因之间，以及基因与环境之间复杂的相互作用所导致的，每个患者的病症虽说不会受几千个基因影响，至少也会几百个基因的影响。

美国杜克大学疼痛医学转化研究中心（Center for Translational Pain Medicine at Duke University in Durham, North Carolina）的主任William Maixner在谈到慢性疼痛的病因时指出，我们每一个慢性疼痛患者的病因就好像是一幅复杂的拼图，这些拼图会随着环境因素的改变而不断改变，这会对患者的神经病变，及其心理带来影响。Maixner正在与Diatchenko等人开展合作，试图解开各种慢性疼痛的遗传作用机制，其中就包括肠易激综合征（irritable bowel syndrome）、纤维肌痛（fibromyalgia）和下腰部疼痛（lower back pain）。

他们开展的前瞻性风险评估研究项目（Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment, OPPERA）针对的人群是颞下颌关节紊乱症（temporomandibular disorder, TMD）患者。TMD是常见的导致颌面部疼痛的疾病，但是病因尚不清楚。Maixner等人一共收集了2700多位志愿者的资料（最长跟踪时间长达5年），其中有260人患上了TMD。他们对358个与疼痛调控作用有关的基因进行了单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）分析，同时还对202种不同的表型进行了跟踪研究。结果发现，TMD的病因非常复杂。Maixner等人没能找到一个明确的、与该疾病相关的遗传变异，但是发现有5个SNP与该病风险升高有关，其中包括与非特异性面部疼痛、躯体症

状、应激反应以及负面情绪相关的SNP。于是，Maixner等人决定对所有参与OPPERA研究的志愿者进行全基因组分析，研究结果预计于2017年公布。

Mogil和McMahon等科研人员则对这种基因组学研究的缓慢进展不太满意，她们认为，全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）的规模太小，不足以发现致病突变，而且我们也不太可能根据这些小规模研究的结果去开展更大规模的研究工作。

障碍之一就在于，我们很难对各种慢性疼痛患者进行正确的表型区分。挪威国立健康研究院（Norwegian Institute of Public Health in Oslo）的疼痛心理学家Christopher Sivert Nielsen认为，其实有很多诊断并不相同的慢性疼痛患者之间并没有那么大的区别。而且，慢性疼痛的问题非常常见，所以很难判断病情是否得到了控制。从这个角度来说，慢性疼痛与多发性硬化症（multiple sclerosis, MS）等诊断非常明确的疾病有很大的区别。据Nielsen介绍，如果你研究的是MS，那么你只需要走进诊所，收集一些病例就够了。但是用这一套来研究慢性疼痛可就不行了。因为很多种不同的疼痛都具有相同的遗传基因，所以很多患者具有的遗传因素在对照个体（比如不同的疼痛患者）体内也同样存在，这给相关性分析带来了很大的麻烦。所以为了区分不同的表型，就必须对受试者进行仔细、严格的区分，可是在做大规模研究时是很难做到这一点的。

Maixner表示，他们希望在这个OPPERA项目中去掉这些“背景噪声”，因为他们采用了新的方法。生物信息学家们正在开发新的分层程序（stratification procedures），即将

所有参加研究的志愿者分成3个完全不同的人群：对疼痛刺激非常敏感的人群；既具有疼痛症状，同时也具有心理症状的人群；疼痛与心理症状都没有的人群。大部分TMD患者都属于第一种和第二种。Maixner希望，通过对各组人群（而不是所有人）的研究，能够更加容易发现基因与各组人的症状之间的关系。

还有一些科研人员没有针对基因组开展研究，他们关注的是表观遗传组学（epigenome），即通过甲基化（methylation）等方式添加到DNA上的遗传标记。由于表观遗传学的变化会改变基因的表达情况，所以也会影响各个生化通路。据McMahon介绍，他们希望找到一些能够调控疼痛状态的细胞生化途径，即在细胞里找到控制疼痛的‘开关’。

McMahon还补充道，开展表观遗传学研究有助于科研人员们认识环境因素对慢性疼痛的影响作用。他认为，这会对治疗带来帮助。因为从理论上来说，在更高的层面进行治疗干预，肯定要比在更低的层面进行治疗干预的效果更好。McMahon这样形容，使用 $\text{Na}_v1.7$ 离子通道抑制剂就好像只是攻打对方的步兵，而从表观遗传学的层面进行干预，则是打击全军。

2014年，McMahon参与了一个研究项目，试图了解同卵双胞胎为什么会对疼痛的敏感度有差异。他们发现，原因是基因甲基化修饰的差异，比如在疼痛基因*TRPA1*上的差异。但是

表观遗传学也是一个相当复杂的问题，很多科研人员认为，目前还无法将表观遗传学改变与相应的环境因素联系起来，因为现在还处在表观遗传学研究的初期阶段。McMahon也承认这个观点，他强调道，仅仅发现遗传学，或者表观遗传学靶点是远远不够的，还需要开展细胞学试验和动物试验，充分阐明其中的生理学机制才行。

Mogil则对此持不同看法，他担心表观遗传学研究只是一颗一闪而过的流星。他认为，正因为遗传学研究没能取得成果，所以科研人员们才会寻找下一个突破口——表观遗传学。Mogil的团队已经将研究重点从寻找疼痛基因，转移到研究啮齿类动物模型上，一方面对已知的疼痛基因进行验证，另一方面研究性别对疼痛的影响。这些研究结果将帮助科研人员们理解最基本的疼痛机制，以及各个遗传学和表观遗传学研究发现与疼痛的关系。

虽然科研人员们还没有彻底阐明慢性疼痛的发病机制，没能开发出更好的、更加有特异性的个性化治疗药物，但是Mogil还是非常乐观、现实。他表示，正因为疼痛还存在很多不解之谜，所以我们还有很多工作可以开展，这对于科研人员并不是一个坏消息。他喜欢进行遗传学研究的原因是可以随便挑一个自己感兴趣的蛋白进行研究，而并不需要预先知道可能会得到什么样的结果。

## 3

## 成像研究： 告诉我哪疼



科研人员Tim Salomons正在对一名志愿者进行大脑功能磁共振扫描，此时正有一束激光照射在志愿者的手上，对他进行疼痛刺激。

能够“看透”大脑的科技正在帮助我们了解不同类型的疼痛，以及急性疼痛与慢性疼痛之间的区别。

David正在做脑部扫描检查，与此同时，有一束激光照在了他的手背上。可是脑部扫描结果显示，他的大脑对这束激光毫无反应。检查进行了几分钟后，David表示，也许我们应该停止这项激光实验。当被问到原因时，他补充指出，这种感觉就和他以前手被打火机烫着时的感觉一样。

不过由于发生了一种罕见的遗传突变，David现在感觉不到疼痛了。英国雷丁大学

(University of Reading, UK) 的神经科学家Tim Salomons等人借助普通的功能磁共振成像技术 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 对参加实验的志愿者们进行大脑扫描。结果发现，疼痛刺激同样能够激活David大脑中的相应区域，这与健康者完全一样。

虽然这个结果让我们对大脑活动与疼痛之间的关系感到有一些疑惑，但是多年来的大脑

成像研究，的确让我们对大脑痛觉处理机制有了很多认识。其中有一些研究已经发现了一些规律，可以帮助我们对疼痛进行一个比较客观的衡量，还有一些研究则可以帮助我们更好地区分急性疼痛与慢性疼痛。

### 疼痛的规律

与其它感觉相比，研究人员对于人体大脑中究竟是哪一个部分负责疼痛处理这个问题，还不是特别清楚，也没有得到太多比较确凿的证据。不过研究人员发现，大脑中有很多区域的活动都与疼痛有关，疼痛刺激总能让这些区域的活动增强，我们称之为“疼痛基质 (pain matrix)”。这些“疼痛基质”包括负责处理与疼痛相伴的触觉和温度觉等躯体感觉的躯体感觉皮质区 (somatosensory cortices)，以及我们认为与疼痛相关的动作 (比如手被火烧后迅速收回等动作) 和情绪处理有关的前扣带回皮质区 (anterior cingulate cortex) 和脑岛 (insula)，还包括负责更高级认知处理任务的前额皮质区 (prefrontal cortex) 和担任感觉及运动中继站的丘脑 (thalamus)。

“疼痛基质”区域并非只是感知疼痛信号的区域，火光、突然的巨响等能够吸引注意力的刺激信号也能够激活这些区域。这些刺激信号能够激发大脑里负责感知重要事件的区域，能够让人集中注意力，为下一步的反应做好准备。由于疼痛也是一种能够吸引注意力的信号，所以英国伦敦大学国王学院 (University College London) 的神经科学家Giandomenico Iannetti决定与Salomons一起开展fMRI研究，查看疼痛基质区域的活动是否才是疼痛真正作用的体现。

但是其他人则认为，那些隐藏在常见大脑

活动背后的事件是特异性的。美国科罗拉多大学波尔得分校 (University of Colorado Boulder) 的神经科学家Tor Wager借助机器学习技术 (machine-learning techniques) 对大脑里多个区域 (主要是疼痛基质区域) 的神经活动模式进行了分类，开发出了一套有关疼痛的神经信号图 (neurological signature)。他们发现，在这些区域中，大脑会用一套独特的信号来编码疼痛刺激。其它信号则编码其它的刺激，而他们能够将这些信号区分开。比如，“疼痛基质”可以被社会排斥 (social rejection)、对疼痛的移情作用 (empathy)，或者对疼痛的回忆等情绪刺激激活，所以很多人在有上述经历时也会说感觉非常疼。虽然社会排斥和躯体上的疼痛都会让人产生不适的情绪，但是心脏疼痛和胸口被刺了一刀的感觉还是完全不一样的。现在，借助大脑成像技术，我们能够很好地对此进行区分。Wager的团队使用这套系统很好地区分了各种不同程度的热伤害刺激，包括不会致人疼痛的热刺激、预期或回忆的急性疼痛性热刺激，以及因情绪导致躯体感受到的疼痛。他们的这套系统还能够准确地剔除非疼痛的体验，以及判定急性疼痛，其准确率和特异性均达到了90%左右，如此高的准确率与特异性给人留下了极为深刻的印象。Wager等人的系统还能够预测疼痛的级别，同时也证明，使用阿片类药物能够明显地抑制疼痛基质区域的活化程度。

据Wager介绍，他们正在努力开发一套新系统，该系统能够真正根据体内的信号，实时感知测试者的痛觉。

### 意志对疼痛的影响作用

疼痛还会受到个人预期、注意力、情绪，

甚至是个性等诸多因素的影响。大脑成像研究技术让科研人员们能够开展科学研究，深入了解我们的大脑是如何“看待”上述这些影响因素的。借助意志力或遐想而实现的所谓自我调控能力（self-regulation），也能够影响我们对疼痛的感知能力。不过Wager的团队发现，自我调控能力不会对神经信号（neurological signature）带来任何改变。但是，自我调控能力却真的能够影响大脑里其它区域的活动，主要受影响的区域就是伏核（nucleus accumbens）。伏核与内侧前额叶皮质区（medial prefrontal cortex）一起形成了大脑奖赏机制里的一条回路。由此可见，大脑里不是只有一个系统在负责对疼痛的感知工作。Wager表示，他们现在看到的疼痛信号，其实只是疼痛信号的一个组成部分，他们还远远没有完全、彻底地了解和认识疼痛。

成像研究还能够帮助我们寻找疼痛里的其它“成份”。科研人员们通过动物研究发现，注意力和情绪也可以通过下行系统（descending system）对疼痛进行调节。所谓下行系统，就是将大脑皮质中枢（cortex）和情绪中枢——边缘系统（limbic system）与脑干（brainstem）联系起来的神经系统。借助这种机制，更高级的大脑区域能够对疼痛信号进行调控，既能够起到信号增强作用，也可以起到信号抑制作用。英国牛津大学（University of Oxford, UK）的神经学家Irene Tracey表示，成像研究告诉我们，当你悲伤、生气，或者注意力不集中时，会改变疼痛信号的生理处理机制。Tracey的团队使用大脑成像技术对人体大脑里的疼痛调控单元进行了扫描。她们已经发现，在人注意力不集中时，脑干中有一些区域能够抑制疼痛信号。Tracey等人现在正在努力发现让人们更

容易患上慢性疼痛（chronic pain）的高危风险因素，以及大脑里的相关系统。Tracey指出，她们试图借助大脑成像技术来研究为何有些人的疼痛经历那么独特，背后的机制是什么？这种研究可以帮助我们发现更多的疼痛治疗靶点，而且有望阻止患者的急性疼痛发展成慢性疼痛。

慢性疼痛是一个困扰全球的大问题，差不多每5个人中就有一人会受到慢性疼痛的折磨。据美国芝加哥西北大学（Northwestern University in Chicago, Illinois）的生理学家Vania Apkarian介绍，到目前为止，他们还没有一个疗效确切的治疗手段可用于对付慢性疼痛。这是一个非常严重的健康问题。Apkarian等人发现，慢性疼痛患者的大脑不论在解剖结构上，还是在功能上，都有很多独特的地方，因此他们认为，急性疼痛与慢性疼痛从根本上是两种不同的疾病。他还认为，从定义上来看，疼痛是一种病理状态。而弄清楚究竟急性疼痛与慢性疼痛之间的区别是导致它们发生的原因，还是这两种不同疼痛带来的结果，是非常困难的一项工作。

为了解决这个问题，Apkarian等人进行了人类历史上首次针对慢性疼痛患者的长期大脑成像研究。他们挑选了39名近一年来背部出现疼痛的患者，对他们进行了跟踪研究，并定期进行大脑扫描。在整个实验期间，那些慢性疼痛明显的患者大脑里脑岛和伏核这两个区域的灰质密度都有所降低。实验还发现，内侧前额叶皮质区和伏核之间的联络是一个很好的预测因子，能够有效预测急性疼痛是否会发展为慢性疼痛，联系越强，则风险越高——此测试的准确率达到了80%。在后续的研究工作中，Apkarian的团队又跟踪研究了与患者对背部疼痛的感知有关的大脑活动。结果发现，

当疼痛逐渐发展为慢性时，大脑里与情绪和奖赏有关的区域的活动会增强，而且这种变化也与内侧前额叶皮质区和伏核之间的联络密切相关。

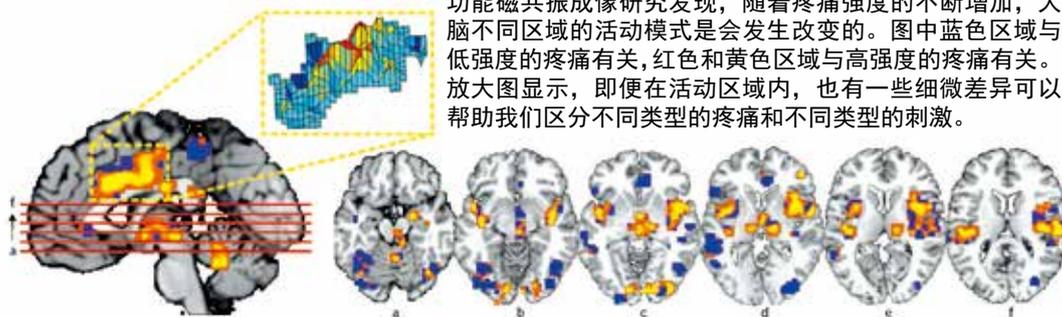
这些研究表明，内侧前额叶皮质区和伏核之间的联络似乎就是导致急性疼痛演变为慢性疼痛的原因，而解剖学上的改变则是慢性疼痛的结果。Apkarian认为，这相当于弄清楚了慢性疼痛领域里的鸡生蛋还是蛋生鸡的问题。Apkarian等人还发现，慢性疼痛的主要决定因素并非导致疼痛的损伤，而是患者自己的大脑。研究人员们通过对啮齿类动物的研究发现，使用药物抑制伏核神经元能够阻止急性疼痛演变为慢性疼痛。他们正在做人体实验，

以查看是否有同样的实验结果。Apkarian表示，他们很快就能够开发出一系列针对不同慢性疼痛患者的特异性治疗方案。对此，他们非常有信心。

Apkarian等人的研究成果与Wager的自我调控研究成果非常吻合。由此可见，虽然人体大脑里的奖赏和情绪机制与急性疼痛无关，但是在慢性疼痛里似乎起到了非常重要的作用。据Wager介绍，关于不同类型的疼痛，他们已经了解到了一些信息，知道大脑里的某些区域分别与不同类型的疼痛有关。值得注意的是，也许并不是经典的疼痛信号处理机制让你疼痛的。

### 疼痛伤害信号

功能磁共振成像研究发现，随着疼痛强度的不断增加，大脑不同区域的活动模式是会发生改变的。图中蓝色区域与低强度的疼痛有关，红色和黄色区域与高强度的疼痛有关。放大图显示，即便在活动区域内，也有一些细微差异可以帮助我们区分不同类型的疼痛和不同类型的刺激。



### 疼痛测量

那么这些科研进展能帮助我们更客观地评定疼痛的等级吗？这些fMRI检测也许能够帮助我们开发镇痛新药，或者帮助婴儿、昏迷或痴呆等无法自由表达自己疼痛状态的人群。美国已经有多家公司开始提供这类服务——检测人体的疼痛信号。目前至少有一个例子已经表明，慢性疼痛患者的大脑扫描结果已经被美国国内法庭采信为法庭证据。但是很多科

研人员也存在很多疑虑。比如，非常重要的一点就是，Wager的研究结果并不能应用于慢性疼痛。加拿大多伦多大学（University of Toronto, Canada）的神经学家Karen Davis指出，Tor等人使用的技术都涉及记录大脑在受到刺激之后的反应情况。可是慢性疼痛患者并没有受到任何刺激，所以我们还需要通过另外的方法来开展研究。

去年12月，总部位于美国华盛顿特

区的国际疼痛研究协会 (International Association for the Study of Pain) 设立了一个专门的项目组, 研究大脑成像技术在疼痛研究领域的应用问题, Davis是这个小组的组长。他们计划用时一年制定出一套指南: 规范大脑成像技术在疼痛研究领域里的应用, 以确定哪些工作可以开展, 哪些不能开展; 其结果是否足够准确和可靠, 是否能够当法庭证据; 会涉及哪些伦理和社会学问题等。Davis等人最为关心的一点是, fMRI是否会给出错误的结果。比如有些药物会改变血管功能, 也能改变fMRI的检测结果, 但是大脑的活动其实并没有发生任何变化。据Davis介绍, 使用基于血管的技术, 会带来一些我们之前没有考

虑到的问题。如果要在疼痛评估工作中使用这些技术, 那么确保其准确性就显得尤为重要。这项技术的应用已经太超前了, 还有很多法律和神经伦理学的问题需要我们考虑清楚。

让David这样的人参加实验, 会得到一个假阳性的结果, 因为哪怕他大脑里的“疼痛基质”已经被激活了, 他还是感觉不到一点疼痛。反过来, 如果大脑不活动, 可能就意味着不存在疼痛。但是很多科研人员也都同意, 这个结论是不可靠的。Wager也表示, 他们能够确定某些疼痛。但是从原则上来说, 你永远不可能不承认疼痛, 因为每个人的大脑都是独特的。



## 资讯 · 频道

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

# 三、疗法&药物

## 姑息疗法： 有关阿片类药物的另外一种声音



临终关怀机构Pallium印度的创始人M. R. Rajagopal在印度特里凡特琅看望一位临终病人。

禁毒行动让很多发展中国家的患者无法得到有效的止疼药。不过这些国家的政府开始着手解决这个问题，给罂粟花寻找正当的用途。

1996年，印度药理学家Ravindra Ghooi得知自己的母亲被确诊为晚期乳腺癌，于是他开始寻找止疼药吗啡，以期帮助她减轻痛苦，更好地渡过生命中最后的一段时光。但是当时在印度，给患者开吗啡处方是非常罕见的，哪怕是给濒死的患者都几乎很少处方吗啡。而且大部分邦都需要四至五种不同的许可才能够买到吗啡这种止疼药，并且对吗啡的使用也管理得非常严格，哪怕有很小的失误都会导致非常严

厉的处罚。所以很少有药店会供应吗啡药品，也很少有医生有足够的资格（许可）处方吗啡药品。现在在印度浦那CIPLA（西普拉，是印度第二大药厂）姑息治疗培训中心（Cipla Palliative Care and Training Centre in PUNE）担任顾问的Ghooi通过自己的关系，向政府和制药企业管理官员们询问，是否有可能给他的母亲买到吗啡。据Ghooi介绍，结果是每个人都说能够给他吗啡，但是他们也都表

示，这是违法的。

美国威斯康辛大学麦迪逊分校 (University of Wisconsin - Madison) 的肿瘤学家，同时也是姑息疗法专家的 Jim Cleary 也听说过类似的事情。他认为，深受疼痛困扰的患者都无意之中成为了禁毒战争的牺牲品。自联合国在1961年通过了《麻醉品单一公约》(Single Convention on Narcotic Drugs) 以来，阿片类止疼药就变成了一个烫手山芋。由美国主导的禁毒战争让大家全都不敢处方、销售这类药品，担心患者对药物成瘾，产生依赖性，或者担心使用过量带来危险，更担心这些药物流入黑市，成为毒品。Cleary 认为，美国等国家对于阿片类药物的态度已经到了矫枉过正的地步，这些国家的政府对毒品滥用的担心，已经影响了正常的、合理的医疗镇痛工作。

全世界有超过50亿的患者都无法得到他们需要的镇痛药。这给这些患者带来了极大的，而且是毫无必要的痛苦。印度前麻醉医生，特里凡得琅市临终关怀机构 Pallium 印度 (Pallium India in Thiruvananthapuram) 的创始人 M. R. Rajagopal 表示，政府和整个社会都认为，他们有责任防止药物滥用，防止毒品泛滥，这没错，但是他们同样也有责任帮助备受疼痛折磨的患者，解除患者的痛苦。

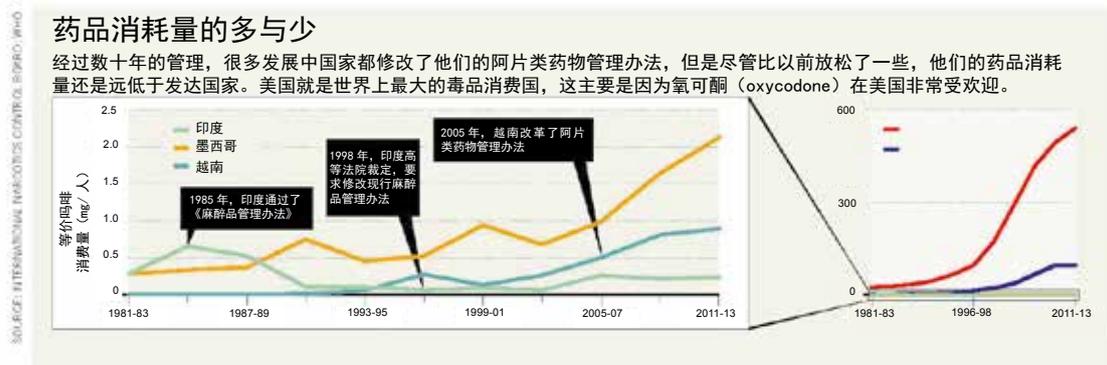
Cleary 一直在与 Ghooi、Rajagopal 等社

会活动家一起，四处宣传免受疼痛的折磨也是人权之一。他们的这些工作正在慢慢地影响着印度的药品管理政策，但是现状的改变应该不仅仅是为疼痛患者争取使用吗啡的权利，还应该帮助全世界的政府，更好、更安全地使用这些强力镇痛药。

### 阻碍和困难

很多国家的确有理由对麻醉药品进行严格的管制。法国曾经的殖民地越南，因为大力提倡使用鸦片，并用这种方法来控制当地老百姓，现在已经是整个东南亚地区注射吸食毒品比例最高的国家。在墨西哥，非法的毒品交易导致了大量的暴力事件，以至于有些地区已经成为了战区。所以很多国家会将阿片类药物与道德联系起来，这一点并不奇怪。

印度从1985年开始加大了对毒品交易的管理。他们的管理非常严格，医疗人士或者私人看护哪怕在与止疼药有关的医疗记录上有一点点小差错，就会遭受严厉的处罚。由于担心药品依赖问题，所以对濒死的患者也毫不放松。到1998年时，印度的吗啡消费量已经比1985年时减少了92%。Ghooi 就在1998年向印度德里高级法院提交了公共利益诉讼，认为印度当局的吗啡管理办法太过简单。法院最后裁定，要求印度各邦加快阿片类药物执照的审批速度。



德里的改变只是个开始。这起事件的影响取决于印度当时那25个邦是否会及时地执行这项判决。到2006年，只有10个邦修改了他们的阿片类药物管理条例。2007年，Ghooi、Rajagopal 以及位于德里的儿童癌症慈善团体CanKids...KidsCan 的创始人Poonam Bagai 一起向印度最高法院递交了一份请愿书，要求印度中央政府采取措施，加快其他各邦的修改进度。

Cleary在美国威斯康辛大学麦迪逊分校的疼痛及政策研究组织（Pain and Policy Studies Group, PPSG）正在尝试采取另外一种办法。他们启动了一个国际基金项目，鼓励来自中低收入国家的专家们想办法打破他们本国的阿片类药物合理使用困局。2012年，有3位来自印度的临终关怀专家加入了这个项目，他们也开始与印度的政府官员们进行会谈，讨论并制定更好的阿片类药物管理和使用办法。这3位专家还和Pallium印度机构合作，参与了一项修正案的起草工作，该修正案于2014年获得通过，加快了阿片类药物的审批流程（现在只需要一份许可就可以获得阿片类药物了），而且把药品的管理权限从各邦收归到了印度中央政府来管理。

文化的障碍也是一大难题。2014年开展的一项调查显示，印度的护理人员哪怕在他们认为患者需要镇痛药的情况下，也很少会给患者推荐镇痛药，医生们更是极少询问患者是否需要镇痛药（V. LeBaron et al. *Oncologist* 19, 515 - 522; 2014）。该研究的作者认为这是文化的作用。

在修改药品管理政策时，某位政府官员的态度也会起到决定性的作用，所以一定要有点耐心。据Rajagopal介绍，他现在意识到，这事不能操之过急。通常，在政府官员有所调

整之后，他才再找时间试一试，还是能看到一点成效的。另外，成功的经验也是可以在别处复制的。城市和各邦在看到了临近的城市收到了良好的社会效果，同时又没有增加与毒品有关的社会问题之后，也更愿意使用阿片类镇痛药，并增加临终关怀机构。到2016年4月，这个局面已经有了很大的改观。印度最高法院也终于了结2007年的那起请愿书事件，并且总结到——“这份请愿书已经达成了它的目的”。

### 不同的模式

位于美国纽约的人权观察组织（Human Rights Watch）也使用了类似的策略，他们希望能够改变墨西哥现行的阿片类药物管理办法。但是该项目的负责人Diederik Lohman表示，这并不是唯一的方案。他指出，这更像是一个解密游戏。他们需要帮助卫生部门和药品监管部门寻找合适的临终关怀专家，让这些专家在这个体系的框架之内，制定出一份国际化的临终关怀指南。

国际非政府组织全球镇痛倡议组织（Global Access to Pain Relief Initiative, GAPRI）也曾经在尼日利亚使用过这种方法。他们支持由一位全职工作人员去帮助该国的食品与药品监管局局长制定吗啡的采购、分发及使用跟踪办法。Lohman表示，这种策略的核心是由政府主管部门负责，这样更容易成功。

很多临终关怀机构的支持者们最终都会选择同时采用上述两种策略。PPSG除了在印度开展的工作之外，在其他国家里也使用了政府主导的方法。比如在2005年，PPSG就参与了越南卫生部牵头的临终关怀工作，他们还邀请了两位越南卫生部的官员参加了为期一年的

PPSG国际基金项目。这两位官员将越南阿片类药物管理相关办法翻译成了英文，然后与世界卫生组织推荐的相关指南进行了比对，最终为越南卫生部起草了一份新的阿片类药物管理办法。从那以后，越南的阿片类药物消费量增加了接近3倍，从2005年时的每人0.3 mg增加到2013年时的每人0.9 mg；而美国在2013年时的人均消耗量为520 mg，比越南多出了500多倍。因此，有很多政府官员已经非常乐于修改他们的阿片类药物管理办法，而PPSG的基金项目又给他们提供了更好的机会，帮助他们收集信息，说服他们的领导和同事。

### 寻找共同点

2016年4月召开的联合国大会专门安排了一个时间段来讨论世界毒品问题，这反映出国际社会正在慢慢改变态度，以平衡阿片类药物的利与弊。据Lohman介绍，有很多国家都表示，他们更希望看到一个没有毒品的社会，但是越来越多的国家也在意识到，禁毒战争并没有收到预期的效果，所以这些国家也正在考虑更多地从关注公共健康和卫生的角度来看待毒

品问题。尽管这两种国家的态度截然不同，联合国大会最终还是达成了一致的意见，那就是在能够确保安全的前提下，在临床上合理地使用阿片类镇痛药。Lohman认为，从这个角度来看，我们取得了巨大的成果。

但是得不到镇痛药的临终病人可不会这么看。这是因为联合国会议的成果并没有写进他们国家的宪法里，而且即便在印度这种已经修改了相关法律的国家，法律也不一定会落实到实际操作当中。

Ghooi在2010年发现，他的妻子——药理学Shaila不幸患上了癌症，而且很快就进展到了晚期，不过Shaila却因为信仰而拒绝使用镇痛药。据Ghooi回忆，他妻子那一代人都认为，吗啡是强力镇痛药，她决不会使用。不过社会正在发生改变。按照他们政府目前的进度，Ghooi相信5至10年内，情况会逐渐好起来的。

但是为修改印度药品管理办法呼吁了19年的Rajagopal可没这么乐观，他表示，我们只能这样一步一步地慢慢前进，还远远看不到胜利的那一天。

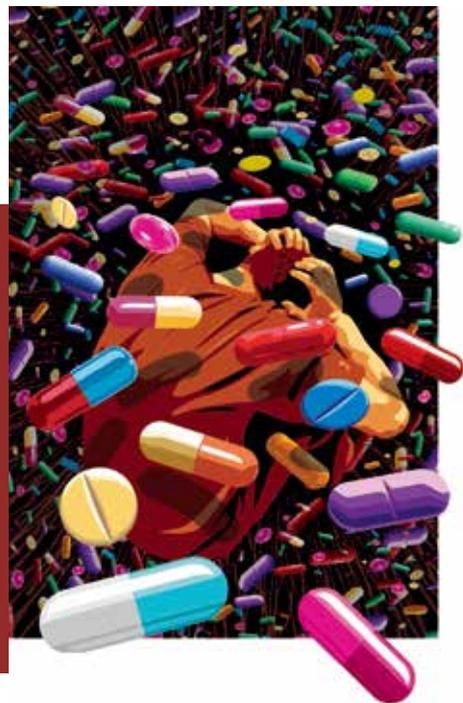


# 百态·频道

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

## 2 生物医学： “该让位了”，吗啡

对于慢性疼痛（chronic pain）问题，由于可供选择的治疗手段比较少，所以导致了阿片类强效镇痛药（opioids）出现过量处方的问题。不过新药研发人员已经开发出了一系列非常有潜力的新药。



澳大利亚人Michael（化名）15岁时在学校里被同学踢伤了背部，导致腰椎间盘突出，疼痛剧烈，而因此接受了手术治疗。在术后数周至好几个月里，Michael又接受了好几次手术，但这都无法缓解他的疼痛问题。

12轮手术之后，Michael的背上已经钉满了螺钉，但是痛感还是没有消失。整个青春期，Michael都躺在医院里，现在已经成了一个胖子。

据澳大利亚纽卡斯尔市Hunter疼痛中心（Hunter Pain Clinic in Newcastle, Australia）的主任Marc Russo介绍，Michael于20岁时来到中心，他当时已经处于绝对卧床的状态了，由于背部疼痛，完全无法入睡，而且每天都得使用大量的阿片类镇痛药。当时他只能算是活着，但完全不能像一个正常人一样。

世界上，像Michael这样的慢性疼痛患者

还有很多，差不多每5个成年人当中就有1个遭受了持续疼痛的折磨，而且总数已经接近10亿人。他们往往都存在睡眠障碍、抑郁、无法正常工作，以及感情破裂等问题。

据澳大利亚阿德莱德南澳大利亚大学（University of South Australia in Adelaide）的慢性疼痛专家Lorimer Moseley介绍，其实，大部分疼痛患者与Michael都不一样，他们都没有受过重伤的经历，但是或多或少都受过生理上的伤害。Moseley指出，他们也许曾经因为弯腰抬东西而扭伤了腰。不过不论是因为干活扭伤了腰，还是因为手术，这种疼痛很快都会过去。但是还有10%的不幸者，疼痛就此缠上他们，使他们成为慢性疼痛患者。

正如Michael体会过的，对于慢性疼痛，医生们束手无策，因为几乎没有太多的止疼药可供选择。据澳大利亚悉尼皇家北岸医院

(Royal North Shore Hospital in Sydney, Australia) 的疼痛科医生 Charles Brooker 介绍, 虽然他们手上有多种镇痛药, 但是很多患者服用这些药之后疼痛根本就没有得到缓解。这其中很大的一个问题就是镇痛时间太短, 所以很多医生, 尤其是美国的医生, 以及包括澳大利亚医生在内的西方国家医生在治疗慢性疼痛患者时, 往往一开始就会用上强力的阿片类镇痛药。

但这种做法其实是错误的, 而且这还会带来阿片类药物依赖(上瘾)的问题。据英国牛津大学(University of Oxford, UK)的疼痛专家 Andrew Moore 介绍, 用阿片类药物治疗慢性疼痛其实效果也不好, 而且还会带来其它难以描述的痛苦。幸运的是, 科研人员们经过多年的研究, 终于弄清楚了慢性疼痛的发病机制, 因而也开发出了一系列的新型镇痛药物和设备。它们有望取代阿片类药物, 帮助慢性疼痛患者早日脱离痛苦。

### 从镇痛到诱发疼痛

阿片类镇痛药物是通过作用于脊髓和大脑中的痛觉神经元上的  $\mu$ -阿片受体 ( $\mu$ -opioid receptor) 来发挥镇痛作用的。阿片类镇痛药物与这些受体结合之后就会抑制痛觉神经元释放神经递质, 阻断疼痛信号传导通路, 从而起到镇痛的作用。Russo 表示, 阿片类镇痛药物对于缓解急性疼痛和姑息治疗 (palliative care) 镇痛, 效果都是非常好的。

但是对于需要长期治疗的慢性疼痛而言, 使用阿片类镇痛药物就会弊大于利。因为人体很快就会对阿片类镇痛药物产生耐药性, 所以用药剂量不得不一加再加。第一次接诊 Michael 时, Russo 首先要解决的问题就是消除 Michael 对阿片类镇痛药物的依赖性。

了解人体对阿片类镇痛药物的耐药机制, 这有助于我们找到解决问题的办法。当越来越多的阿片类镇痛药物进入人体后, 神经胶质细胞等非神经元细胞也会注意到这些药物。以前我们认为, 神经胶质细胞的作用仅对神经元细胞起到支持作用; 现在我们发现, 神经胶质细胞也是中枢神经系统里非常活跃、重要的一员, 其作用之一就是监视外来分子。大剂量的阿片类镇痛药物就有可能诱发机体的防御反应, 促使神经胶质细胞释放炎症细胞因子 (inflammatory cytokine), 刺激机体的感觉神经元细胞, 而我们使用阿片类镇痛药物的目的原本就是要避免这些感觉神经元细胞活化的。据 Russo 解释, 由于阿片类镇痛药物的用药剂量过大, 所以不仅没能起到镇痛的作用, 反而还诱发了疼痛。

不过由于  $\mu$  阿片类受体是镇痛药物的强效作用靶点, 所以科研人员们也没有彻底放弃这方面的工作, 仍然在开发新型的阿片类镇痛药物。但是据 Russo 介绍, 也有一些人在寻找对  $\mu$  受体激活能力不强, 主要与其它靶标结合的新型镇痛药物。而最理想的镇痛药应该具备双重作用, 作用于  $\mu$  受体不仅会阻断痛觉信号向大脑传递的信号通路, 同时还能够活化大脑发出的抑制性神经元细胞, 从而起到抑制痛觉的作用。1995 年在美国获批上市的新型吗啡类药物曲马多 (tramadol) 就属于  $\mu$  受体激动剂, 而 2008 年在美国上市的他喷他多 (tapentadol) 则既是  $\mu$  受体激动剂, 同时也是去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (norepinephrine reuptake inhibitor)。

美国路易斯安那州新奥尔良市杜兰大学 (Tulane University in New Orleans, Louisiana) 的神经学家 James Zadina 则另辟蹊径。据他介绍, 他们关注的不是罂粟,

而是直接从人脑入手。他的第一个重大科研成果诞生于1997年，当时他们课题组发现，人体大脑存在一种肽类物质，能够像吗啡那样与 $\mu$ 受体结合，而且特异性非常高。这就是人体天然 $\mu$ 受体激动剂——内啡肽-1（endomorphin-1）。

内啡肽-1也能够起到和吗啡一样的强力镇痛效果，而且还没有副作用。据Zadina解释，老思路认为，凡是与那个受体结合的药物，肯定也是镇痛药。可实际情况是，药物分子的形状千差万别，虽然它们都与同一个受体结合，但是具体的结合方式却各不相同，所以起到的作用也是不一样的，这就叫差异性激动现象（biased agonism）。对于 $\mu$ 受体而言，内啡肽-1的作用就是高选择性地诱发痛觉缺失（analgesia）。

可是天然的内啡肽-1是不可能用作药物的，因为它们很快就会被人体降解。所以，Zadina等人一直在对各种在化学结构上更加稳定的内啡肽类似物（endomorphin analogues）进行测试，以期找到一款合适的新药。目前研究人员已经发现了四种比较有潜力的分子，正准备对其中效果最好的一种——4号类似物开展临床试验。据Zadina介绍，4号类似物诱发痛觉缺失的持续时间更长，耐药性也更低，而且似乎不会刺激神经胶质细胞去释放诱发疼痛的细胞因子。

除此之外，4号类似物似乎也没有成瘾性。据Zadina介绍，他们做了最有说服力的成瘾试验——当使用吗啡时，试验大鼠会不停地按给药器，给自己注入吗啡，但是换成了4号类似物时，大鼠就没有这种上瘾的表现。

### 预防慢性疼痛

不过不论有多么好的镇痛药，预防仍然是

第一位的。所有的慢性疼痛都源于某一次发生的急性疼痛，所以如果能够从源头上彻底解决急性疼痛，那就不会存在慢性疼痛这个问题了。

目前多个研究已经发现了一些容易演变成慢性疼痛的高危风险因子，我们只需要做一个简单的问卷，就能够发现潜在的慢性疼痛高危患者。比如有焦虑、抑郁问题的人群就容易发生慢性疼痛的问题。据Brooker介绍，慢性偏头痛（chronic migraine）患者在做过膝部手术后，会更容易发生膝部的慢性疼痛。这些人都有一个敏感的神经系统。

这可能是多种致敏机制在共同发挥作用。通过一个简单的测试我们就可以知道，弥漫性伤害抑制系统（diffuse noxious inhibitory control, DNIC）这个疼痛信号通路中的门控机制是否能够正常发挥作用。对于大部分人来说，如果将左手放在冰水中，再用激光照射右手，右手是不会感觉到疼痛的。这是因为我们脊髓里的DNIC系统已经将来自右手的痛觉信号“过滤”掉了，以便让我们的大脑集中精神，注意来自左手的信号，避免左手出现更大的伤害。但是据Russo介绍，有20%的人仍然会感觉到右手疼痛，这说明他们的DNIC系统出现了障碍。如果人们处在应激状态下，他们的DNIC系统就更加容易出问题。

另外一个危险因素就是最初急性疼痛的严重程度。在受伤或手术之后的头24小时是最关键的。据Moseley介绍，如果你的急性疼痛非常严重，那么发展成慢性疼痛的风险就比较高。如果我们能够在那个时候减弱脊髓里感觉神经的活化程度，那么就有可能减少这些神经细胞在今后变得敏感和出现适应的几率。这些线索也能帮助我们制定更合理的治疗方案，从

而尽可能地阻止神经细胞在伤愈之后继续活化，最终防止慢性疼痛发生。

Moseley 和Russo均相信，综合上面所有因素有望预防慢性疼痛发生。Russo认为，如果这些风险预测试验的结果都是阳性的，那么在受伤或者手术之后的24小时内，你就应该找专业人员来帮你镇痛。这些专业人士会用尽各种手段，将你的疼痛缓解到轻度水平。

对于慢性疼痛高危人群，还应该给予针对性的心理治疗，从根本上解决他们的问题（比如焦虑和抑郁），而且还应该给他们普及疼痛相关的生理知识。2014年，加拿大多伦多中心医院（Toronto General Hospital in Canada）率先成立了预防术后慢性疼痛问题的综合治疗中心，该中心就是完全遵照上面这些规范来开展工作的。虽然他们还没有随机对照试验的相关数据，但是他们已经接诊了数百名患者。从临床工作的结果来看，成绩还是相当不错的。该医院的疼痛研究人员Joel Katz表示，从这个结果来看，他们干的还不错。

### 神经遥控器

对于那些不能接受早期疼痛干预的患者，以及数百万名慢性疼痛患者来说，也不要灰心丧气，因为还有其它新药，或者新型治疗手段可以帮助他们。去年，Brooker推出了第一款智能型永久植入式设备。这款电子刺激器能够激活人体脊髓里的抑制神经元，从而起到镇痛的作用。

这个电子刺激器只有火柴盒大小，它由钛金属制成，里面装满了各种电子元器件。整个刺激器可以植入皮下脂肪组织，电极则连接到脊髓组织。

Brooker的患者Jaswir Grewal是一名受背痛折磨了几十年的老患者。他植入了这个刺

激器之后，疼痛已经从8级降到了2~3级（总级数为10级）。

早在1967年，科学家们就对脊髓刺激疗法进行过试验，但是不到万不得已，一般不会使用这种方法。这是因为，人工刺激电极植入人体之后，往往会因为人体的活动而移位，甚至呼吸运动都会受到影响。所以靶神经刺激的效果也常常会出现偏差，出现刺激不够，或者过度的情况，而且还会错位，刺激到其它神经。据Brooker介绍，接受过这种移植手术的病人往往会把神经牵出到肋骨上，这是非常痛苦的，所以他们经常会自己关掉设备。

不过Brooker这一次给Grewal植入的是一种非常精密的设备。这款设备由澳大利亚Saluda医疗设备公司（Saluda Medical in Artarmon, Australia）开发，它可以很好地解决电极移位的问题。该设备可以持续监测神经细胞的电活动，并且根据这些活动情况实时调整刺激信号的强度，以达到治疗的目的。

Saluda公司已经在之前的非永久性植入治疗中充分展现了该设备的治疗功效。2015年10月，他们又启动了一项临床试验项目，检测永久性植入该设备的治疗效果，Grewal就是参与该试验项目的志愿者。与此同时，Saluda公司也在继续改进该设备，比如进一步缩小其体积等。据该公司高级副总裁Dan Brounstein介绍，将该设备的体积缩小一半完全不是问题。

Saluda的这款植入式设备也给疼痛研究人员留下了极为深刻的印象。Russo就认为，从理论上来说，这款设备是一个极大的进步。在过去，我们是无法知道应该给靶神经多大强度、多长时间的刺激，但是有了这款设备，这些都不是问题了。Russo等人也参加了这项临床试验。

随着人们对脊髓刺激领域的关注越来越多，相关的新技术不断涌现。比如就有人正在测试高频电脉冲抑制脊髓的镇痛效果是否会更好？是否能够用电感耦合技术（inductive coupling）来给体内植入设备充电？如果真的能够做到体外充电，那就不再需要在体内植入（手机大小的）电池。这将极大地提高病人的舒适感受，使该设备植入手术成为门诊常规植入手术。

随着科技的进步，相关的临床反馈不断积累。那些因为神经受损而导致的疼痛患者的治疗效果是最好的。据Russo介绍，多年以来，他们已经能够让一半患者的疼痛降低一半以上。近四年来，多项临床研究的结果显示，已经能够使3/4的患者的疼痛减少75%。如果这种神经刺激疗法的效果能够达到这种程度，你还会说它是不到迫不得已才能使用的方法吗？

现年已经28岁的Michael非常高兴看到医学和科技有如此的进步。Michael也已经接受

了脊髓植入手术，同时还在服用多种止痛药。这些治疗也已经极大地缓解了他的痛苦，现在他已经有了很好的睡眠，体重也减少了30公斤，能够独自下床活动，甚至还出国旅游了几次，交了一些朋友。据Russo总结，是的，虽然Michael还是会感到疼痛，但他至少已经有了一个正常人的生活了。

Russo表示，疼痛是一个古老的现象，但是直到第二次世界大战结束之后，我们才有了专门的疼痛医学。在整个医学领域中，它是最年轻的一个学科，所以它的进步也是最快的。

如此迅速的发展也给我们带来了一大批有潜力的新药、治疗设备和早期干预策略，很多治疗镇痛的医生都希望这些科技进展能够尽快进入临床，以缓解患者们的痛苦。Brooker表示，突然之间，好像到处都是特效镇痛新药，现在就等着看最终的结果了。等相关的临床试验结束之后，我们就能知道哪一个才是真正的好药。



这款新型的脊髓刺激装置（spinal cord stimulation device）正在接受临床试验。

## 无痛分娩 给产妇更多选择

自上世纪40年代以来，绝大多数医学领域都发生了翻天覆地的变化。但是产妇们却没有感受到太大的变化，她们享受到的医学服务还是和她们的曾祖母差不多。

多年以来，产房里一直沿用的还是渐进式的三阶镇痛法，即首先吸入氧气和一氧化二氮（Nitrous Oxide）的混合气体；然后是阿片类镇痛药物哌替啶（pethidine）；最后一招就是硬膜外麻醉（epidural anaesthetic）。哌替啶的副作用是呕吐、麻醉，硬膜外麻醉则会使产妇无法活动。



现在，这一切终于有望改变了。去年，南澳大利亚大学（University of South Australia in Adelaide）的产科研究学者Julie Fleet（上图所示）等人开展了一项随机对照临床试验，比较了哌替啶和另外一款吸入式阿片类镇痛药物芬太尼（fentanyl）的镇痛效果。

芬太尼是在临床上使用了很久的一种镇痛药，不过由于其半衰期太短，所以常用作静脉点滴麻醉，这就限制了病人的活动，不太适用于产房。

大约十年以前，人们开发出鼻腔吸入式的芬太尼产品，以供护士和儿科病房使用，现在这已经成为临床上的常规治疗手段。Fleet等人由此想到，这款产品能否用于产妇的分娩镇痛呢？这既能够起到镇痛的作用，同时又不会限制产妇的活动。

据Fleet介绍，研究发现，虽然哌替啶和芬太尼的镇痛效果都一样，但是使用芬太尼的产妇能够明显缩短产程，更容易实现母乳喂养，而且恶心、麻醉等副反应也更少。超过80%的产妇都会再次选择使用吸入式芬太尼，而只有44%的产妇会选择再次使用哌替啶。不论是用哌替啶还是芬太尼，产妇的疼痛都能够得到缓解，但是由于芬太尼不太容易产生麻醉的效果，所以产妇的自主性会更高，更有利于分娩。

有两家医院参与了这次临床试验，他们都决定在产房里常规性地给产妇使用吸入式芬太尼镇痛药物。Fleet也正在收集资料，她想知道使用吸入式芬太尼之后，是否会减少硬膜外麻醉的数量。

Fleet表示，他们一直都认为硬膜外麻醉对胎儿是安全的，其实这种想法是不对的。硬膜外麻醉虽然镇痛效果明确，但是也会增加很多风险。使用硬膜外麻醉，我们就得对胎儿进行持续的监护，因为麻醉会使产妇的血压下降，这就会减少胎儿的血供，增加剖腹产和助产的几率。如果我们能够给产妇多一个非侵入式的、而且镇痛效果也一样好的选择，那她们就不用再接受硬膜外麻醉，也就不再承担相应的风险了。

## 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)

# 3 安慰剂： 诚实的“欺骗”



由于彻底了解了安慰剂的作用机制，科研人员们现在也认为，安慰剂这些无活性的物质也有可能给慢性疼痛患者带来帮助，缓解病痛。

今年4月，葡萄牙波尔图市召开了“探索大脑超越大脑研讨会（Behind and Beyond the Brain symposium）”。美国哈佛医学院（Harvard Medical School）的研究者Ted Kaptchuk在会上给数百位医生及科研人员做了演讲报告。数分钟内，会场里响起了阵阵笑声。这是因为Kaptchuk首先播放了一段卡通片。在片子里，一位医生将处方递给一脸茫然的患者，并且说道：“我给你开的这是安慰剂。如果你吃了之后还没有好转，我再给你开

另外一种作用更强的安慰剂。”医生如此公开地告诉患者那是安慰剂，会场里的听众看到这一切当然会觉得荒谬可笑了。从定义上来说，安慰剂是一种没有活性的物质，因此如果患者在明知服用的是安慰剂的情况下，病情还能够得到改善，而且各种安慰剂还具有不同的作用，这显然是非常不合理的。不过在播放完影片之后，Kaptchuk却要求所有在场的听众都好好地思考这个问题。他坚定的相信，安慰剂是有治疗作用的，而且有一些安慰剂的作用的

确更好一些。

Kaptchuk的实验颠覆了很多以往认为是对患者最好的医疗处置方法，给疼痛诊疗领域带来的震动尤其巨大。科研人员们对安慰剂反应（placebo responses）的作用机制进行了长达四十年的探索，终于发现，在临床实验中，这些貌似没有活性的物质其实并不仅仅只是起阴性对照的作用，它们也具有治疗作用。

### 让人愉快的药物

安慰剂效应（placebo effect）的现代概念起源于1955年，当时美国医生Henry Beecher对15项研究的结果进行了分析，结果发现，如果不考虑患者的抱怨，大约有1/3的患者在使用安慰剂之后也能够获得很好的治疗效果。现在，这种安慰剂效应已经得到了明确的肯定，尤其在治疗疼痛这一类明显依靠患者主观感受的疾病时更为明显。

很多原因都能够解释为何患者参加临床实验时会感觉病情得到了缓解。比如患者的症状往往原本就会慢慢地得到缓解；抑或他们会故意告诉实验医生，治疗起效了，希望能够用这种方式取悦医生。因为这些原因，我们往往会将安慰剂反应看作是患者的幻觉（illusory），这也是我们用来评价新药疗效的对比基线。不过现在有大型的研究提示我们，安慰剂效应也许是真实存在的。

意大利图灵大学（University of Turin, Italy）的安慰剂研究者Fabrizio Benedetti引用神经学家Jon Levine在1978年时做的一项研究，并指出1978年就是“安慰剂生物学（biology of placebo）”的诞生元年。Levine等人发现，给手术后的患者静脉输入生理盐水，但是告诉患者输入的是吗啡，结果有1/3的患者表示疼痛得到了明显缓解。然

后，他们又给患者注入了吗啡拮抗药纳洛酮（naloxone），结果患者表示疼痛加剧了。Levine等人据此认为，安慰剂效应能够被生物化学手段消除。

Levine的这项研究堪称是一项革命性的研究，因为该研究表明，患者们并不是自己想象出，或者假装出疼痛有所缓解。他们的痛觉减轻表现反映出一种可量化的、生理学上的改变，即他们大脑里用于镇痛的内啡肽（endorphins）的分泌量也有明显的减少。后来又有数十个脑成像研究证实了这一点。这些研究发现，在患者使用安慰剂作为镇痛药时，他们大脑内的内啡肽与阿片类受体的结合能力明显增强，同时大脑里负责疼痛信号处理的区域活动也明显减弱。

内啡肽并不是唯一被涉及到的神经递质。安慰剂还能够激活内源性大麻酚类物质（endocannabinoids）和多巴胺（dopamine）。内源性大麻酚类物质也能够像大麻（cannabis）这种生物活性组份一样，结合到同一个受体。此外，安慰剂还能够降低前列腺素类物质（prostaglandins）的水平。我们知道前列腺素类物质会使血管扩张，增加对痛觉的敏感度。Benedetti表示，总体来说，安慰剂能够和药物起到一样的作用，也能对相同的生化反应通路进行调控。

当然，无活性的物质是不能导致生理变化的。Kaptchuk认为，安慰剂的“活性成分”其实就是患者对给药施救处置的一种心理反映。美国科罗拉多大学（University of Colorado Boulder）的神经科学家Tor Wager也赞成这种观点。Wager使用功能性磁共振成像技术（functional magnetic resonance imaging, fMRI）率先发现了安慰剂能够降低疼痛患者大脑中疼痛信号处理相关区域的活

动水平。但是在疼痛产生之前，fMRI得到的却是另外一种扫描结果，他们发现服用安慰剂之后还能够增强大脑里与情绪（emotion）和评价（valuation）有关区域，即前额皮质（prefrontal cortex）和腹侧纹状体（ventral striatum）这两个区域的活动水平。Wager指出，他们认为安慰剂的作用是改变了他们对疼痛的评价能力，不过这对你不一定管用。

### 思维惯性

安慰剂还能够影响人们的预期（expectation），即影响我们对疼痛的态度。这种预期会受到我们所接受的疗法的影响，比如与服药等常规疗法相比，手术或针灸等侵入性疗法往往会带来更大的安慰剂效应。包括医生态度在内的多重社会因素也会影响患者的症状。不过我们现在已经发现，安慰剂效应是可以习得的。正如俄国生理学家Ivan Pavlov在狗的实验中发现的那样，狗经过训练之后，只要听到送餐铃声，就会开始分泌唾液。因此也有人认为，我们的安慰剂效应也是通过类似途径发挥作用的（而不是以前所认为的，通过有意识的预期来发挥作用）。

比如，我们给志愿者患者服用几片真正的止疼药，或者偷偷地减少疼痛试验刺激的强度，然后再进行接下来的试验，此时如果再给以相同强度的刺激，安慰剂效应也会变得更大，而且持续的时间也更长。Benedetti将前面那个“欺骗”过程称作“预处理过程（pre-conditioning）”。Benedetti曾经与美国马里兰大学（University of Maryland in Baltimore）的神经科学家Luana Colloca一起做过一个试验，用电击刺激志愿者。结果发现，经过预处理的志愿者平均疼痛缓解程度

要比安慰剂对照组的志愿者高5倍。

在某些情况下，这种后天习得的反应还有可能超过我们有意识的预期。Wager等人发现，经过四轮预处理之后，哪怕志愿者已经知道给他们涂抹的是无效的安慰剂止疼霜，可他们还是会感觉疼痛有所缓解。Wager指出，最后的结果是，你怎么想的根本不重要，因为你的大脑已经形成了这种惯性。

不同的药物记忆也会激活不同的神经化学信号通路。Benedetti也用预处理试验证明了这一点。他的试验对象分别服用了吗啡和另外一种非阿片类止疼药酮洛酸（ketorolac）。结果发现，服用了吗啡的那一组志愿者的安慰剂效应具体表现为内啡肽释放量增加，而服用酮洛酸的那一组志愿者则表现为内源性大麻酚类（endocannabinoids）物质释放量增加。对此，Benedetti表示，这说明，每一种安慰剂的作用是不一样的。

关键的问题在于，我们是否能够在医疗实践中利用这些有治疗作用的安慰剂效应。用恰当的语言能够引起患者的预期，或者加强医患之间的社会结合（social bond），这些措施都可能给患者带来一定程度的益处。不过科研人员们目前正在考虑的问题还是如何利用安慰剂，这在以前是完全没有思考过的。

Colloca认为，医生们可以好好利用患者自身的学习能力（思维惯性），大大方方地给患者服用安慰剂，从而减少真正药物的用量。比如，医生可以给患者开一包止疼片，同时告诉患者里面其实既有真正的止疼药，也有安慰剂，但是他自己也不知道每一片药究竟是什么。已经有很多试验采用了这种方法。今年早些时候，Colloca等人就已经对22个使用了这种治疗策略的研究项目（这些研究涉及疾病包括失眠、自身免疫病和疼痛）进行了荟萃

分析。结果发现，这种治疗策略的确能够减少（真实）药物的不良反应和毒性作用，降低患者对药物的依赖程度，并且减少医疗开销。

Benedetti也非常赞成采用这种治疗策略。他认为，这是在临床实践工作中使用安慰剂的最好范例。Benedetti在今年2月发表的一篇论文称，对帕金斯氏病患者进行脱水吗啡（apomorphine）预处理后，再给他们使用安慰剂，能够获得与服用药物一样良好的治疗效果。所以Benedetti认为，使用这种策略，给患者轮换使用安慰剂和治疗药物，有可能会延缓患者出现耐药的时间。

Kaptchuk则走得更远，他认为，对于慢性疼痛这种疾病，安慰剂效应非常明显，而止痛药的效果又不一定好，而且有很多副作用，所以就应该大大方方地给病人使用安慰剂，再联合止痛药进行治疗。Kaptchuk曾经于2010年因为使用安慰剂治疗肠易激综合症（irritable bowel syndrome, IBS）而成为头条人物。他当时就明明白白地告诉患者，给他们吃的就是糖丸。据Kaptchuk介绍，人们一直认为，隐瞒和欺骗是安慰剂发挥作用的前提。可是他认为，就应该事先告诉患者，给他们吃的安慰剂也有可能发挥治疗作用，试试吧。实验结果让我们大吃一惊，在服用安慰剂的患者中，59%的患者都表示症状得到了明显的缓解，而未服用安慰剂的患者里只有35%的人表示症状有缓解。这个结果比治疗IBS的药物还要好。据Kaptchuk回忆，虽然他希望得到这个试验结果，但是当他真的看到这个数据时，却感到非常吃惊。

这绝不是一起偶然事件。Kaptchuk在波尔图市召开的这个学术研讨会上播放完卡通

片之后，就又公布了一起新型的、开放标签（open-label）的安慰剂研究（即患者知道自己服用的是安慰剂）结果。该研究共有97名对各种治疗无效的慢性背部疼痛患者参加。这些患者参加该试验之后还是继续维持之前的治疗，不过他们被随机分成了两组，其中一组每天再多吃两次糖丸，另外一组不用。

三周之后，服用糖丸的安慰剂组患者表示背痛有了明显的缓解，没有服用安慰剂的对照组患者则没有明显的改善。该研究的负责人，葡萄牙里斯本ISPA大学研究所（ISPA-University Institute in Lisbon）的心理学家Cláudia Carvalho认为，这种开放标签的安慰剂治疗也起到了一定程度（有时是非常明显）的镇痛作用，极大地缓解了患者的病痛，改善了他们的生活质量。

Carvalho等人目前还不确定为什么在他们的这项研究当中，安慰剂会发挥镇痛作用。他猜测，患者服用安慰剂之后，可能更会意识到自己大脑里负责镇痛的区域的作用。这种关注可能会加强该区域的作用。

还有更多的开放标签的安慰剂研究正在开展，其中也包括与肿瘤相关的疲惫和抑郁相关的治疗研究。Kaptchuk也正在准备开展另外一个研究，看看是否能够重复他之前的IBS治疗效果。如果这一次的实验结果与上一次一样，他就决定常规性的给患者服用安慰剂，而且会公开地告诉患者。他表示，一直以来，人们都认为安慰剂是没有作用的，但是对很多患者来说，在给他们开真正的药之前，应该先用安慰剂试试看，也许这样能够起到非常好的治疗效果。”

# 4 大麻可能成为新型止痛药

## 研究显示，大麻可能会取代阿片类止痛药。

19世纪中期，一些欧洲医生对从印度进口的植物衍生药物十分着迷。一千多年来，大麻一直被亚洲当作药物使用，欧洲医生因此也跃跃欲试。医学界权威，如维多利亚女王的家庭医生、后来成为维多利亚皇家医院（Royal College of Physicians）的院长 John Russell Reynolds爵士在其1890年发表于《柳叶刀》（*Lancet*）的论文中就探讨了大麻的药用价值。Reynolds在论文中指出，在所有缓解痛苦的药物中，印度大麻是迄今为止最有用的药物。

与当时的其他医生一样，Reynolds认为大麻可能有助于减少对阿片类止痛药的需求，毕竟鸦片类止痛药可能存在滥用和过量的可能性。他指出，鸦片剂和镇静剂带来了许多悲剧。你可能为了一时的痛苦买了这类止痛药，但带来的是一辈子的痛苦。Reynolds在给患者使用大麻的时候，就不会出现这种情况。

超过125年后，阿片类药物造成的痛苦越发清晰。有证据显示，大麻可能成为阿片类药物的替代物。一些临床研究表明大麻可能具有医学价值，特别是对那些难以治疗的疼痛病症来说。美国大麻法律的自由化方便了研究人员比较允许医用大麻和不允许医用大麻的地区过量使用大麻的问题。但是真正推行大麻医用并没有那么容易。临床研究面临额外的障碍，

因为大麻被列于美国药品强制管理局（U. S. Drug Enforcement Administration, DEA）的最危险药物清单中。

一些研究人员担心，使用大麻的研究里，非正式实验可能居多，因为数百万可得到医用大麻的人用它们来满足自己的大麻瘾。来自加拿大麦吉尔大学（McGill University）的一位疼痛专家Mark Ware表示，现在大麻医用的政策其实相对宽松，但相应的科学研究还没有跟上来。

根据疾病控制和预防中心（Centers for Disease Control and Prevention）的数据，2014年，接近200万美国人服用处方阿片类药物上瘾或滥用。根据凯撒家族基金会（Kaiser Family Foundation）估计，超过21,000人死于阿片使用过量。同一年，*JAMA*内科医学（*JAMA Internal Medicine*）杂志上发表的一项研究提示，医用大麻可以降低阿片使用过量造成的死亡。该项研究由宾夕法尼亚州的费城退伍军人事务医疗中心（Philadelphia Veterans Affairs Medical Center）的Marcus Bachhuber小组完成。他们调研了1999年至2010年间50个州的所有死亡证明，结果发现，在允许使用医用大麻的州，阿片类止痛药服用过量造成的死亡率比其他禁止医用大麻的州要低25%。2010年，25%

的减少，意味着死亡人数少1729人。研究人员还发现，在州政府批准医用大麻之后的5至6年内，这种效果更加明显。

最近，佐治亚大学（University of Georgia）的卫生经济学家David Bradford和他的女儿、硕士在读生Ashley试图研究在允许大麻医用的州，大麻是否会取代常规止痛药物。他们分析了从2010年到2013年的医疗保健药物处方数据，结果发现几个允许大麻医用

的州在焦虑和恶心等疾病中，开大麻处方的数量差异非常大。但是有一种疾病的医用大麻使用十分频繁——疼痛。Bradford指出，为了止痛而使用的大麻量是其它疾病使用的大麻总量的三到四倍。他们在7月份的《卫生事务》（*Health Affairs*）杂志上发表文章称，在允许医用大麻的州，每个医生每年平均少开了1826剂常规止痛药。这意味着，这些州合起来每年少开了数百万剂常规止痛药。



对于研究者来说，大麻管制非常严，但一些患者还是可以很容易地在药房（如图）买到大麻。

Bradford父女还没有分析这些处方中有多少是阿片类药物，多少是其它止痛药。但David Bradford认为，阿片类药物占的比例应该非常大。他们的研究表明，医用大麻可以从开始就让病人不使用阿片，病人也就不会发生大麻上瘾或者使用过量的问题。

在随访研究中，Bradford父女分析了医疗补助受益人的处方数据。相比之前的研究，这次研究的病人群体相对年轻。到目前为止，他们发现，这个群体因为使用大麻而减少的常规止痛药物处方数量更惊人。

另一项能证明医用大麻可以减少阿片类药物使用的证据来自加拿大。加拿大于2001年将医用大麻合法化，并可能在明年实现娱乐用大麻合法化。2015年，研究人员在魁北克建立了一个患者登记处，专门收集统计使用医用大麻的人口数据，这包括大麻的类型和剂量、治疗的病症，以及患者自述的使用大麻的好处和坏处。麦吉尔大学（McGill University）的Ware负责这项工作。他指出，注册中心也在收集阿片使用的数据。Ware等人关注的一个问题是，使用大麻止痛的患者是否可以随着

时间的推移，减少阿片类药物的剂量，甚至完全断掉阿片类药物。

美国有25个州和华盛顿特区已经医用大麻合法化。但问题是，并没有哪个州进行大规模调研，以收集患者如何使用大麻，以及使用医用大麻的好与坏。部分原因是大麻在国家层面仍然是非法的。约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的行为药理学家Ryan Vandrey指出，这太可惜了，美国有数百万人使用医用大麻，我们不仅没有研究这些数据来帮助他们适当地服用这些药物，甚至连收集相关信息的工作都做得不好。太离谱了！

研究人员有很好的理由认为大麻可以缓解疼痛。四氢大麻酚（tetrahydrocannabinol）或THC（植物的主要精神活性成分）能与介导疼痛、食欲和情绪的神经元类受体结合。加州大麻相关药物开发公司Phytecs的神经科医生和医疗总监Ethan Russo指出，大麻直接作用于大脑、脊髓和外周神经中的疼痛通路。此前，Russo负责Sativex的国际临床试验。Sativex是英国GW制药公司开发的一种口服喷雾，它已被27个国家批准用于治疗多发性硬化症造成的痉挛，并在加拿大被批准用于治疗某些类型的疼痛。Sativex将THC与大麻二酚（cannabidiol）结合起来。大麻二酚是大麻中的另一种化合物，它可以抵消THC造成的焦虑和认知副作用，似乎还具有抗炎作用。

但研究人员几乎没有开展过大麻治疗的临床试验。去年在《美国医学协会杂志》（*Journal of the American Medical Association*）上发表的一项荟萃分析发现，只有28个随机临床试验研究大麻对慢性疼痛的治疗作用。（Sativex的临床试验占其中近一半。）论文作者认为有“中等质量的证据”支持大麻的止痛作用。大麻试验稀缺的部分原

因是植物和天然提取物不具有可专利性，令制药公司没有足够的利益动力去展开这类临床研究。

然而，近来有一些医用大麻合法化的州开始资助大麻的临床研究。加利福尼亚州在1996年成为首个美国医疗大麻合法化的州，并成立了医用大麻研究中心（Center for Medicinal Cannabis Research），该中心完成了几项以安慰剂为对照的疼痛研究。加州大学（University of California）圣地亚哥分校的疼痛管理医师Barth Wilsey负责其中两个大麻研究项目。第一个项目成果发表于2008年。他们发现，吸食大麻减少了38名患者因神经损伤而引起的疼痛，副作用非常小。第二个项目成果于2013年发表。他们发现，即使是低剂量的汽化大麻，也减轻了疼痛，但对照组患者使用阿片等传统止痛药却无响应。

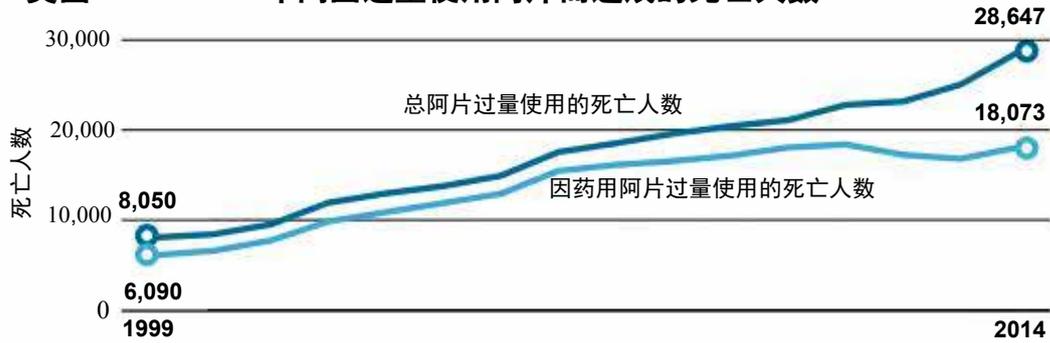
科罗拉多大学（University of Colorado, CU）Anschutz医学院将首次直接对比背部和颈部疼痛患者使用大麻和阿片类止痛药的效果。神经生物学家Emily Lindley指出，有很多文献支持使用大麻可以治疗神经性疼痛，但几乎没有对慢性背部和颈部疼痛的研究。这两种是患者就诊的最常见原因之一。

Hers是科罗拉多州资助的九个医用大麻研究项目之一。科罗拉多州因大麻销售得到的税款共计900万美元。这项研究的诱因是几年前CU医院脊柱中心进行的一项调查：184名接受大麻治疗的慢性背部和颈部疼痛患者中，十五分之一接受了调查研究。其中，86%的受访者表示“适度”或“非常”地减轻了他们的痛苦；77%的受访者表示，大麻比阿片类药物止痛效果更明显。骨科脊柱手术主任Vikas Patel指出，他们预计大麻能止痛，但没有想到对这么多人起效，而且效果还这么好。

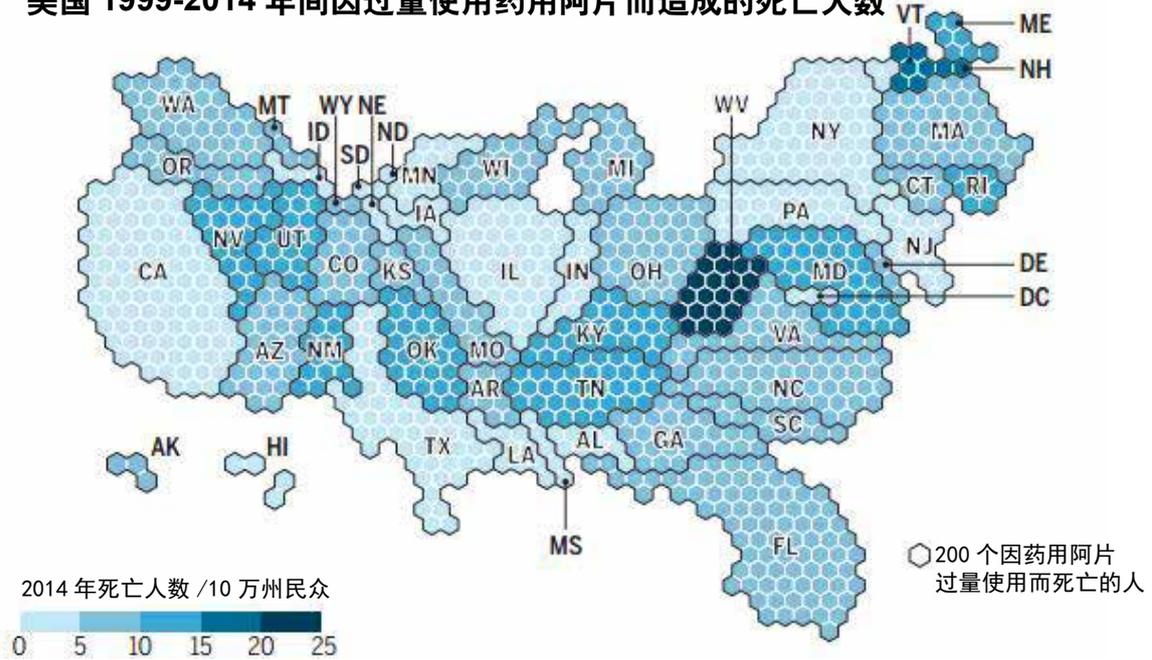
## 不断增长的死亡人数

根据凯瑟家族基金会（Kaiser Family Foundation）的统计，美国过去 15 年来阿片滥用情况逐年恶化。在下面的表格中，每个州的大小表示 1998-2014 年间因阿片使用过量而死亡的总人数。颜色深浅表示死亡人数相对于州人口的比例。

### 美国 1999-2014 年间因过量使用阿片而造成的死亡人数



### 美国 1999-2014 年间因过量使用药用阿片而造成的死亡人数



现在，Lindley 的研究将招募 50 名背部和颈部疼痛的患者，分三次接受汽化的大麻、阿片类药物羟考酮和安慰剂治疗。（在使用大麻组，安慰剂是使用 THC 成分被剥离的大麻；对于羟考酮组，安慰剂则是药丸。）在每次接受治疗时，该研究都会对患者进行一系列测试，

以评估其疼痛水平，并观察副作用，如记忆力、注意力和专注力受损程度。

但是这样的研究面临严格的监管障碍，因为 DEA 仍然把大麻作为一类药（Schedule I drug）——最危险的、没有已知临床意义的药物。Lindley 拿到项目资助已经两年了。当

初获取DEA的Schedule I许可证大约耗费了Lindley 6个月的时间。在此之前，CU大学花了几万美元来安装安全的麻醉柜，以满足DEA的要求，同时也安装了一个新的通风系统，以符合大学自己的禁烟政策。

8月，DEA拒绝了两份要求把大麻从一类药列表中删除的请愿书。这是因为美国食品和药物管理局（FDA）的一项科学审查结论是，大麻治疗效果的证据还未达到FDA对新药批准的标准。

FDA指出，迄今为止，大多数大麻研究规模相当小——只有几十名参与者，而不是几百名；跟踪时间短，只有几个小时，而不是临床试验要求的12周或更长。另一个复杂的因素是大麻使用方式太复杂。许多早期研究中，患者都是吸入大麻为主，并且每次摄入的THC量不同。较新的药物递送方式，例如蒸汽和食用都增加了患者实际摄入量的不确定性。而且，不同的大麻品系中，THC和其它大麻素的浓度都有不同。

即使是对医学大麻的潜力非常看好的科学家也意识到，恒定的剂量是个问题。然而，许多研究人员将这种情况归咎于监管机构：相关机构对用于研究的大麻管制非常严格，这减慢了研究进程，而且进一步阻碍了相关证据的取得，从而不利于说服这些机构批准大麻合法化。

今年在国会提出的两个法案旨在减少这些监管障碍。这些法案将限制DEA审查研究计划的时间（正如FDA审查药物研究的时间为30天）。他们还将限制DEA在确保所列药物安全储存方面的作用。约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的Vandrey表示，现在DEA还考虑改变科学方案，这会大大减慢审查速度。Vandrey正在开展一项研究，试图比较大麻和阿片类药物氢可酮在健康受试者中的镇痛作用。

第三个法案于7月引进，旨在放松对大麻二酚等大麻化学成分的研究监管。Vandrey指出，目前[药物控制条例（Controlled Substances Act）]的解释是，大麻所有成分都属于一类药物列表。即使没有证据表明大麻二酚容易被滥用，研究它的人员也必须经过层层监管障碍，就好像是在研究整株大麻一样。在Vandrey看来，这是极其愚蠢的。对萜烯——另一类可能有镇痛作用的大麻化合物——的研究面临着同样的障碍。

Ware表示，随着态度的改变和政策的变化，他希望大麻研究的监管障碍可以大大减少。Ware和其他人都希望能够很快确定大麻是一种有效的疼痛治疗。Ware一想到我们在10年后可能仍然面临同样的问题，心就很烦。

# 四、观点&看法

## Jeffrey S. Mogil访谈： 疼痛研究需考虑性别因素

Jeffrey S. Mogil指出，疼痛研究中只用雄性啮齿类动物作为动物模型，结果是经不起推敲的。



疼痛和镇痛的性别差异是真实存在，且十分巨大的。我在读研究生时，偶然发现了这一点：当时我在对早期进行的实验数据进行再分析时发现，我和我的同事正在研究的药物对雄性动物效果良好，但对雌性动物毫无作用。我认为，这样一个意外的发现会引起我的同事进一步探索的欲望。但我错了。我的同事——一名博士后忽略了这一现象，并鼓励我继续研究“真正的现象”。幸运的是，我没有听从他，我的大部分职业生涯都在研究疼痛的性别差异。是的，这种差异不仅在动物中存在，在人类中也同样存在。然而，25年后，尽管大量的证据表明疼痛的性别差异存在，且一些临床前研究指南也做出了相应改变，但许多疼痛研究人员仍然仅仅使用雄性动物来研究疼痛。

数据显示，女性对疼痛比较敏感，且耐受度低。比疼痛强度的性别差异更重要的是，疼痛处理方式也存在性别差异。例如，我和同事已经证明，在脊髓中，雌性和雄性通过完全不同的免疫细胞来处理疼痛：雄性通过小胶质细胞，而雌性则通过T细胞。

类似的定量性别差异几乎无处不在：在刺激引起的疼痛抑制、基因对疼痛的影响、社交对疼痛的影响，以及疼痛的记忆中都有性别差

异。啮齿动物对疼痛的敏感程度甚至会受到实施实验的人的性别的影响。因此，包括美国国家卫生研究院（NIH）在内的多个机构在临床前研究指南中都明确要求“疼痛研究需要使用两性动物”。

### 50/50解决方案

2014年以来，NIH已要求在临床前研究中“纳入性别作为生物变量范围”，但在疼痛研究中，以及其他研究人员仍然仅仅使用雄性动物。2015年发表在《疼痛》（*Pain*）杂志上的、71篇使用啮齿类动物的研究性论文中，有56篇仅使用雄性动物，6篇仅使用雌性动物（其中4篇是针对雌性动物的研究），还有6篇没有列出动物性别，只有3篇（4.2%）既使用了雄性动物，又使用了雌性动物。这些数据与1996 - 2005年期间的相关数据无甚差别。

为什么疼痛研究中使用雌性小鼠和大鼠会有这么大的阻力？我与许多仅仅使用雄性大鼠的研究者探讨并总结了以下三点担忧。

首先，研究人员担心，使用雌性动物会增加数据的波动——雌性的性腺激素水平一直处于波动状态——因而需要测试更多动物。这

种担心似乎表面上说得过去，但它是经验式的错误。雌性动物的疼痛数据波动并不比雄性高——这个事实在所有生物医学动物研究中都得到了证实。这可能是因为雄性动物也有数据波动性来源：阶级。雄性啮齿动物为了争夺更高的地位相互斗争。实验结果可能受身份高低，以及身份状态持续的时间长短的影响。

其次，许多研究人员认为，NIH的政策迫使他们加倍样本量，这大大提高了实验成本。这种想法也是错的——政策只是要求在所有实验中充分考虑性别（go.nature.com/28icfmw）。其实我们没有必要使用足够的动物来定量疼痛的性别差异（这才会增加成本），只要求足以观察到较大的性别差异，例如我们只要在不同免疫细胞的疼痛处理研究中观察到性别差异就可以了。这仅仅需要一半的受试动物为雌性，因此并不会再增加成本。虽然这种50/50策略难以发现细微的性别差异，

但能揭示主要的性别差异。事实上，科学家们也确实不关注细微的性别差异，较大的性别差异更有研究的意义。更重要的是，性别差异的发现可以使论文更有趣，或将一项研究分成两项。这并没有什么不好的。

第三个担忧是审稿人可能会要求科学家们对发情期的每个阶段重复实验。这个担忧相对合理。但是我要指出的是，有更好的方法可以研究性腺激素的影响，而且很多疼痛的性别差异确实受睾丸激素的影响。

至关重要，不要因小失大——研究人员有义务解决那些对社会很重要的问题。多数疼痛患者是女性。我们不能只使用雄性动物进行研究，如果这样，最后产生的结果可能是药物只对男性起效。我要给疼痛研究同仁的警告是：从今天开始，所有实验都要使用雄性和雌性动物。你不会因此而失去什么，但男性和女性患者都能从中受益。

#### 原文检索：

1. <http://www.nature.com/nature/outlook/pain/index.html>
2. Peter Stern and Leslie Roberts. (2106) THE FUTURE OF PAIN RESEARCH. *Science*, 354(6312): 564-565.
3. Stephanie Pain. (2016) Painful progress. *Nature*, 535(7611): S18-S19.
4. David Holmes. (2016) THE PAIN DRAIN. *Nature*, 535(7611): S2-S3.
5. Eryn Brown. (2016) An incomplete mosaic. *Nature*, 535(7611): S12-S13.
6. Simon Makin. (2016) Show me where it hurts. *Nature*, 535(7611): S8-S9.
7. Lucas Laursen. (2016) The other opioid issue. *Nature*, 535(7611): S16-S17.
8. James Mitchell Crow. (2016) Move over, morphine. *Nature*, 535(7611): S4-S6.
9. Jo Marchant. (2016) Honest fakery. *Nature*, 535(7611): S14-S15.
10. Greg Miller. (2016) Pot and Pain. *Science*, 354 (6312): 566-568.
11. Jeffrey S. Mogil. (2016) Perspective: Equality need not be painful. *Nature*, 535(7611): S7.



# 荧光素酶检测试剂盒

## 免费送载体

**高性价比** 与 Progenia 相关产品效果一致，价格下降 50%

**兼容性强** 兼容 Promega pGL3~4 相对应载体，可替代 Promega E1910 试剂

**灵敏度高** 对萤火虫和海肾荧光素酶产生的光信号极度敏感！

**适用性好** 适用于多种不同的真核生物细胞系样品的检测！

**操作简便** 只需 2 步实验！

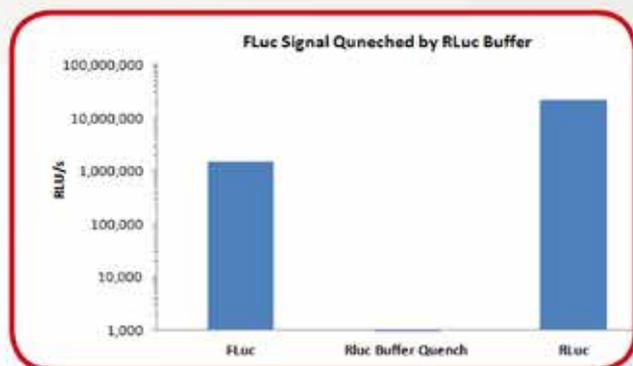
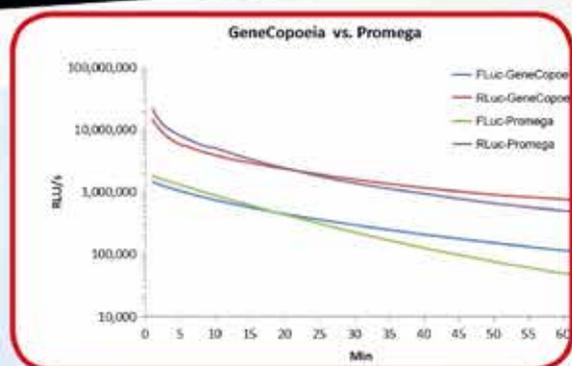


图 1. 用 GeneCopoeia 的 Luc-Pair™ 高灵敏性双荧光素酶检测试剂盒检测萤火虫和海肾荧光素酶的活性。用 Promega 的 pGL4.13 和 pGL4.75 报告载体转染 HEK293 细胞，转染 48 小时后分别检测荧光信号，效果如上图所示。Fluc-GeneCopoeia 和 RLuc-GeneCopoeia 代表 GeneCopoeia 的检测结果，Fluc-Promega 和 RLuc-Promega 代表 Promega 品牌试剂盒的检测结果。

图 2. 萤火虫荧光素酶的活性被 Luc-H Buffer II 淬灭。用 Promega 的 pGL4.13 和 pGL4.75 报告载体转染 HEK293 细胞，转染 48 小时后检测萤火虫荧光信号（左柱），然后把 1 x Luc-H Buffer II 【不包含（中柱）或包含（右柱）底物】加入到微孔板后，用光度计再测荧光值，实验结果表明约 99.9% 的萤火虫荧光素酶活性被淬灭（中柱），而海肾荧光素酶反应不受影响（右柱）。

### 裂解型 Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits

(表 1)

产品名称	产品特性	荧光素酶	货号	规格	目录价
Luc-Pair™ Duo-Luciferase Assay Kit 2.0	稳定型	萤火虫 (Fluc) 海肾 (RLuc)	LF001, LF002, LF003	100/300/1000 rxns	¥ 1190 起
Luc-Pair™ Duo-Luciferase HS Assay Kit	高灵敏性	萤火虫 (Fluc) 海肾 (RLuc)	LF004, LF005, LF006	100/300/1000 rxns	¥ 1190 起
Luc-Pair™ Firefly Luciferase Assay Kits	高灵敏性	萤火虫 (Fluc)	LF007, LF008, LF009	100/300/1000 rxns	¥ 600 起
Luc-Pair™ Renilla Luciferase HS Assay Kit	高灵敏性	海肾 (RLuc)	LF010, LF011, LF012	100/300/1000 rxns	¥ 600 起
Luc-Pair™ Duo-Luciferase HT Assay Kit	稳定型, 无需预先裂解细胞适用 高通量分析	萤火虫 (Fluc) 海肾 (RLuc)	LF013, LF014, LF015	10/30/100ml	¥ 1220 起
Luc-Pair™ Firefly Luciferase HT Assay Kit	稳定型, 无需预先裂解细胞适用 高通量分析	萤火虫 (Fluc)	LF016, LF017, LF018	10/30/100ml	¥ 640 起
Luc-Pair™ Renilla Luciferase HT Assay Kit	稳定型, 无需预先裂解细胞适用 高通量分析	海肾 (RLuc)	LF019, LF020, LF021	10/30/100ml	¥ 640 起

★ 凡购买 (表 1) 任一产品，赠送价值 3960 元的载体 (表 2)

(表 2)

送

货号	产品	启动子	报告基因	示踪基因	筛选标记	抗性	酶切位点		研究
							MCS1	MCS2	
ZX001	pEZX-FR01 (10µg)	N/A*	Firefly (hLuc)	Renilla (Rluc)	Puromycin	Kanamycin	SpeI, MluI, SmaI, SalI, PmeI, XbaI, BamHI		常规启动子等研究
ZX002	pEZX-FR02 (10µg)	SV40	Firefly (hLuc)	Renilla (Rluc)	N/A*	Ampicillin		AsiSI, EcoRI, BsiWI, PmeI, XhoI, SpeI	UTR 靶标等研究
ZX003	pEZX-FR03 (10µg)	miniCMV	Firefly (hLuc)	Renilla (Rluc)	Puromycin	Kanamycin	SpeI, MluI, SmaI, SalI, PmeI, XbaI		转录因子结合位点等研究

★ 凡购买荧光素酶试剂盒任一产品，同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3' UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆，可再享 9 折优惠！

## 分泌型 Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits

(分泌型荧光素酶，无需破坏珍贵的细胞样品，即可进行实时动力学研究)

产品名称	产品特性	荧光素酶	货号	规格	目录价
Secre-Pair™ Dual Luminescence Assay Kit	分泌型检测	Gaussia 荧光素酶 (GLuc) 碱性磷酸酶 (SEAP)	LF031	100 rxns	¥1,110
			LF032	300 rxns	¥3,110
Secre-Pair™ Gaussia Luciferase Assay Kit	分泌型检测	Gaussia 荧光素酶 (GLuc)	SPGA-G010	100 rxns	¥620

## 荧光素酶检测试剂盒相关载体选择参考

	Vector Type	Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits	Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits	
			Dual Luminescence Assay Kit	Gaussia Luciferase
GLuc-ON™ Promoter Reporter Clones	pEZX-PG04		√	
	pEZX-PG02			√
	pEZX-LvPG04		√	
	pEZX-LvPG02			√
miTarget™ 3' UTR miRNA Target Clones	pEZX-MT05		√	
	pEZX-MT06	√		
GLuc-ON™ Transcriptional Response Element Reporter	pEZX-PG02			√
GeneCopoeia's Vector Options	pEZX-FR01	√		
	pEZX-FR02	√		
	pEZX-FR03	√		
	pEZX-GN01			√
	pEZX-GN03			√
	pEZX-GA01		√	
	pEZX-GA02		√	
	pEZX-GA03		√	
	pEZX-LvGN01			√
	pEZX-LvGA01		√	
Promega's Vector Options	pGL3~4 相对应载体	√		
	pmirGLO Dual-Luciferase miRNA Target Expression Vectors	√		

### 客户发表文章举例：

- ◆ Mycobacterium tuberculosis induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism. 2016. *Nature Immunology*, IF 21.506. Luc-Pair miR Luciferase Assay Kit.
- ◆ Let-7 microRNAs target the lineage-specific transcription factor PLZF to regulate terminal NKT cell differentiation and effector function. 2015. *Nature Immunology*, IF 21.506. Luc-Pair miR Luciferase Assay Kit.
- ◆ VEGFA links self-renewal and metastasis by inducing Sox2 to repress miR-452, driving Slug. 2017. *Oncogene*. IF 7.519. Luc-Pair Duo-Luciferase Assay Kit 2.0.

### GeneCopoeia, Inc.

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

基因显微镜

——单细胞基因组测序



## 单细胞基因组测序会引起从癌症到免疫学等诸多领域的大地震！

2009年，以色列魏兹曼科学研究所（Weizmann Institute of Science）的基因组研究员和免疫学家Ido Amit碰到了一个棘手的问题。当他和同事在研究基因调控时，发现追踪多个不同种类的免疫细胞之间的遗传差异是一件异常困难的事情，同时常规的基于细胞群体的测序能够提供的信息非常有限。为了更深入地研究这个问题，他需要一些全新的技术：单细胞水平的基因测序技术。

自21世纪中期首个商业性质的高通量（也称为下一代测序）测序器进入市场后，基因组测序的成本不断下降。随之而来的是，整个行业发生了变化，这为个性化医学和法医学等重要领域开辟了可行的途径。斯坦福大学（Stanford University）的生物工程师Stephen Quake指出，高通量测序是非常宝贵的、高度自动化的、特别快速的复合视图，不是具体的单个视图。

此外，正如Quake所说，高通量基因组测序依赖大块组织分析。高通量测序中，你研磨整个组织，把不同的细胞类型混合在一起，然后你会得到一些平均值。对于研究整个生物体的基因组来说，这样是没有问题的，但这样做会很容易模糊通常较为显著的多样性——异质性——不同细胞类型之间的遗传序列。

单细胞测序方法的早期开发者Quake表示，单细胞基因组测序与此不同。在单细胞基因组学中，我们专注的是每个独立的细胞。因此，该技术允许科学家探索生物和系统的遗传多样性，并将复杂的生物学分解成单独的遗传数据集。

这种方法对于Amit在免疫系统研究中试图

解答的问题至关重要。免疫系统非常复杂，其中多个类型的细胞都在生物过程中扮演重要角色。Amit等人是构建单细胞测序技术的少数群体之一。他们的工作让科学家能够深入挖掘，进一步了解遗传水平上个别细胞之间的微妙差异。简而言之，科学家现在有一个遗传显微镜，分辨率可以达到单细胞水平。

Amit强调，这种新的‘显微镜’在免疫学领域开辟了许多以前想都不敢想的基础研究和生物医学研究。我们现在可以在复杂的细胞群体，如免疫-肿瘤生态系统中研究高分辨率数据驱动模型，以确定特定的细胞类型和通路了。

但单细胞测序也存在诸多问题。相比传统方法，单细胞基因组学在技术和分析上更具挑战性。科学家需要从一个细胞中提取核酸，然后数百万次化学放大这个样本，同时保留原有的遗传内容。运算和分析部分也更具挑战性，因为该技术迄今只能捕获单个细胞的转录物质中的一小部分，因此我们必须通过测序和复杂的计算方法来不断改进这种技术。

### 每个细胞都是不同的

田纳西州孟菲斯州St Jude儿童研究医院（St Jude Children's Research Hospital）的肿瘤学家Charles Gawad指出，这项技术的潜力远远超过了它面临的挑战。目前该方法的应用越来越广泛，它通过人体细胞图谱计划（Human Cell Atlas）（见：破译人体每个细胞的类型和特性）等帮助科学家们深入了解个体细胞的性质和特征，并帮助研究人员研究包含多种细胞类型的疾病和系统。值得一提的

是，在异质性起重要作用的疾病中，这种单细胞测序尤其有用。

对此，Gawad指出，肿瘤正是这样一种疾病，适用这种技术。我们并不知道肿瘤的异质性有多大；同时我们也不知道确诊时，肿瘤中有多少细胞已经存在耐药性。

他的实验室计划通过单细胞测序来研究肿瘤的遗传多样性。通过这样做，Gawad打算重新定义肿瘤，将其作为一个细胞群体遗传学问题，而非一个发生于多个组织的、携带一系列突变的肿瘤。他指出，这不是一个新的想法，但现在有了新的工具，可以深入研究一个肿瘤的基因组学，从而为患者的癌症开发更多的定量模型。

他还希望识别罕见的、携带抗性突变的细胞群体。Gawad认为，确定问题的唯一方法是使用单细胞基因组学深入探索肿瘤的基因组学。这样，我们就可以了解这些因素是如何影响患者的预后。然后，我们可以基于细胞分辨率的肿瘤基因组学，更个性化地定制治疗策略。

Gawad非常乐于使用这一技术。他热爱他正在做的事情，因为它会产生真正的临床影响。Gawad鼓励对遗传异质性的其它领域——免疫学、神经病学和传染病——感兴趣的研究人员考虑学习这一技术。尽管该技术还不成熟，但它将会是继第二代测序技术后基因组学的下一个范式转变。如果您提前掌握了第二代测序技术，那么你就走在科研的前沿了。

### 计算是难点

哈佛大学 (Harvard University)、波士顿儿童医院 (Children's Hospital Boston) 的神经科学家Chris Walsh自研究生起就一直在思考人脑的发育问题。现在，他开始使用单

细胞基因组学解答这个问题。

他使用两种类型的单细胞技术来了解神经发生。在一组实验中，他对单细胞进行RNA测序，以描绘发育中的大脑的干细胞类型。在另一组实验中，他对成年大脑中的神经元DNA进行序列分析，以鉴别人类大脑皮质中某些（但不是全部）神经元共享的突变，因为这些“体细胞”突变可以帮助跟踪脑细胞的谱系。

Walsh指出，所有不同细胞都来自人类大脑的永久标记，我们只需要做足够的测序和解读。

该过程的解码——计算分析是迄今为止最难的部分。Walsh认为，如果没有哈佛大学Peter Park生物信息学实验室的支持，他将难以解读得到的测序数据。

计算生物学家正在解决单细胞数据所带来的挑战，对这些数据的解读反过来又可提供职业机会。Wolf Reik在英国剑桥的Babraham研究所实验室的博士后研究员Stephen Clark更喜欢开发新的方法和技术来提出具体的科学问题。

Clark指出，机会是很容易找到的，你可以弄清楚什么是可能的，什么是最容易达到的目标。例如，Reik实验室已经将单细胞DNA和RNA测序结合在一个，解决一个特定的问题，所以他调整了方案来研究更多的细胞过程。

他帮助开发的这些技术和其它相关的方法现已被用于多个项目，这些项目范围很广，从胚胎发育生物学到老年异质性等都有涉及。他既喜欢这项工作的独立性，又喜欢别人依靠他开发这类技术。Clark表示，他就是那个发明新技术的人，并且很享受这种感觉。结束博士后生涯后，Clark打算把重点放在技术开发上，因为他喜欢这项工作，并且感觉今后对这类技术的需求只会增不会减。

## 人类细胞图谱计划

### 破译人体每个细胞的类型和特性

人类基因组计划是当时最雄心勃勃的大科学工作，但比起描绘人体的每一种单细胞类型，人类基因组计划只能算得上“小巫”。这是因为前者涉及数百万个体细胞的分析。人体细胞图谱计划（The Human Cell Atlas initiative）于去年10月在伦敦举行的一次会议上启动。来自世界各地的研究人员出席了这次会议。这一壮举得到了Chan Zuckerberg（扎克伯格夫妇合开的公司）的进一步支持。Chan Zuckerberg计划在加州大学旧金山分校新建Biohub中心，其目标是“治愈、预防或治理所有疾病”。

英国维康信托桑格研究所（Wellcome Trust Sanger Institute）人体细胞图谱研究团队的一位负责人Mike Stubbington表示，该计划将开启下一个生物研究的前沿。自17世纪中叶以来，生物学家已经尝试对细胞类型进行分类。这种分类的依据包括形状、组织、位置和个体分子的成分。Stubbington表示，目前我们还没有一个详细的细胞类型目录。该计划将通过基因表达谱和它们最基本的空间位置来对细胞进行分类，以创建人类细胞的图谱。

人体细胞图谱计划将创建一个完整的细胞资源库，并建立最优的相关规则，如为数据设立最起码的接纳标准。会员将在实验分析和数据处理中开发和分享新技术。下一次会议将于6月1日至6日在斯德哥尔摩举行，但是细胞图谱的发布日期尚未确定。

## 令人兴奋的可能性

Reik刚开始进入单细胞基因组学领域的目的也是为了解决一个科学问题。他的实验室研究表观遗传标记——DNA序列上的化学标记，指导蛋白质作用或不作用于特定基因。正是由于表达和非表达DNA之间的差异，身体才得以制造拥有相同遗传信息的细胞类别，这种定向分化在胚胎发育和衰老中非常重要。

当时Reik已经在对少数细胞群体进行测序，他认为，如果能直接对单个细胞进行测序，那么将十分有趣。Reik认为自己的技术已经很接近单细胞了；而且从技术的角度来看，单细胞测序应该非常有意义。

Reik表示，这种“如果”的想法可能会推动该领域走向美好的未来。例如，目前，细胞必须在被测序之前被杀死。但是，随着时间的推移，保持细胞活力并对其进行测序，将能提供细胞如何响应DNA甲基化（Reik将其作为表观遗传标记）的信息。因此，时间分辨率将是下一个重大挑战之一。Reik指出，将单细胞测序与成像结合在一起，同时从物理和遗传水平上观察细胞也“超级让人兴奋”。

然而，Amit提醒研究者，单细胞测序若要像第二代测序一样普遍，那么首先就需要克服多个技术障碍。但是他强调研究人员应该考虑方法论——换句话说，就是要重新研究他们提出的科学问题，并在分子层面上寻找新的方法来探讨这些问题。总之，整个实验设计需要重新改良。

单细胞测序的早期采用者都是各自独立地开发自己的方法的。最初，只有少数实验室研究这项技术。当时学习这种技术的唯一方法就是加入其中一个实验室，就像Gawad一样。

Orit Rozenblatt-Rosen是马萨诸塞州剑桥博德研究所（Broad Institute）卡拉曼细胞观察台（Klarman Cell Observatory）的副主任。2012年，她帮助研究人员建立了这个细胞观测站，使他们可以首次开发和应用单细胞方法。Rozenblatt-Rosen表示，在她看来，这些新技术非常激动人心。

随后，她继续与Broad Institute等机构的合作者共同开展单细胞研究计划，这使她能够参与开发和应用尖端技术，并学习领导和导航大型合作项目所需的技能。Rozenblatt-Rosen指出，她们的目标之一是帮助科学家学习如何使用单细胞测序，所以她们做了相当多的教学和传播工作，帮助相关人员规划实验，向他们展示如何使用技术，并协助分析计算结果。Rozenblatt-Rosen等人尽量增加平台设备的数量和类型。必要时，她们还合作开发技术。

在她自己的研究中，Rozenblatt-Rosen使用单细胞测序来研究肿瘤细胞异质性——与Gawad一样，她打算将肿瘤分解成由不同遗传特质组成的群体。今天，她特别感兴趣的是观察肿瘤类型中免疫细胞间的差异，这是因为只有一些癌症对免疫治疗响应良好。Rozenblatt-Rosen选择与马萨诸塞州总医院（Massachusetts General Hospital）和达纳-法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute）进行密切合作。目前她们正在建立从医院到Broad Institute的合作通道，以管理接受临床治疗的病人的肿瘤样本。她指出，她们把研究和精准医学衔接了起来，这让她非常激动。

**培训**

美国能源部联合基因组研究所 (US Department of Energy's Joint Genome Institute, JGI) 的Tanja Woyke指出, 随着该领域的研究日渐成熟, 技术培训的机会也越来越多了。一些实验室接待访问科学家, 其他实验室提供谈话指导, 更多的实验室还提供研讨会和课程培训。

Woyke表示, 单细胞方法与宏基因组学 (研究生活在特定环境中的许多物种的基因组) 是“非常互补的”。例如, 人们可以使用宏基因组学方法对少量土壤中的所有微生物的DNA进行测序, 然后对该从该样品中发现的几种生物进行单细胞测序, 最后比较所有测序数据。

如果有人对单细胞基因组学有兴趣, 但没有相关技术知识, 不必担心, JGI参与了社区

科学计划 (Community Science Program, 参见go.nature.com/2q12sth), 可以为申请者提供单细胞分离、基因组扩增和测序的培训。不过, Woyke提醒, 需要注意的是, 所研究的问题必须与能源部的生物能源、碳循环和生物地球化学领域相关, 且申请者必须提交一份需要接受同行评议的项目方案。

JGI现在每年对数千个单细胞进行测序。Woyke表示, 目前的需求非常高。她认为单细胞测序的需求增长是不可避免的, 特别是在微生物学方面, 因为只有约15%的已知微生物可以人工培养, 其它85%必须通过单细胞方法测序。随着技术成本的下降——她认为这是必然的——单细胞基因组学将成为每位分子生物学家工具箱中的重要工具, 就像第二代测序技术那样。

**原文检索:**

Paul Smaglik. (2017) The genetic microscope. *Nature*, 545(1038): S25-S27.

张洁/编译



Amazing Lives

袖蝶翅膀上  
色素的秘密

百态



在白光下的艺神袖蝶（红  
邮差袖蝶，Red postman  
*Heliconius erato* butterfly）。

动物身上的色彩蕴含着丰富的语言，这些色彩有时会给人触目惊心的感觉：比如“来吃我呀”，乃至“别吃我”、“过来啊”，等。总之，植物和动物要么展示自己与生俱来的禀赋，要么利用斑斓的色彩警告其它生物远离它们。对此，据美国加利福尼亚大学欧文分校 (University of California, Irvine, USA) 的Adriana Briscoe解释，有时候，某些动物会利用警告信号的威慑效应或者模拟某些明显的标记，来将那些不速之客拒之门外。其中有一类名为佳袖蝶属 (*Eueides*) 的蝴蝶就模拟其远亲——一种毒袖蝶 (*Heliconius*) ——翅膀上的黄色独特条纹来保护自己。但有趣的是，当Briscoe分析这种佳袖蝶 (*Eueides* butterflies) 及其相关家族成员的翅膀时，发现其色素与此前Keith Brown在毒袖蝶翅膀上发现的色素成分——3-羟基-DL-犬尿氨酸 (3-hydroxy-DL-kynurenine, 3-OHK) ——不同。当然，在我们看来，两者的警示标记高度相似。那么，同样都是呈现明黄色的警告色，为何两种蝴蝶会选择不同的色素呢？

Briscoe想到，许多动物都能看到比人类所见更广泛的颜色，于是她想，红邮差蝴蝶 (艺神袖蝶, red postman butterflies, *Heliconius erato petiverana*, 袖蝶科) 翅膀上的警示条纹可能会在紫外光下可见。测试

结果证实的确如此，这令她精神一振。由于毒袖蝶还具有对紫色敏感的光感受器，Briscoe很快意识到，在它们看来，自己翅膀上的3-OHK-色素条纹与佳袖蝶翅膀的黄色条纹或许完全不同。她解释说，这种“紫外光下的黄色”在它们看来是人类认为的紫色，即红光和蓝光的混合。那么，3-OHK标记所传递的密码信息是否只能被袖蝶家族的眼睛破译呢？

Briscoe的合作研究者Susan Finkbeiner打印了数千个拥有与红邮差蝴蝶的独特黑红花纹一样的纸制模型蝴蝶，再添加一张黄色的马尼拉纸 (上面覆盖着紫外光滤片)，以形成没有紫外成分的黄色调。同时，她用合成的3-OHK复制出真正的红邮差蝴蝶所拥有的黄色调。此外，他们还把其中一些模型涂上黄色的紫外反光漆，另一些则覆盖上紫外光滤片。接着，Susan使用这些纸制模型对红邮差蝴蝶和饥饿的鸟儿们的吸引力进行了测试。结果，在分析蝴蝶的反应之后，Finkbeiner、Briscoe和Daniel Osorio惊讶地发现红邮差蝴蝶总会选择飞向拥有3-OHK紫外黄色条纹的假蝴蝶那边；然后将观察时间拉长，可蝴蝶们还是喜欢3-OHK模型，而不会被只涂了黄色漆的模型所引诱。随后，Finkbeiner把四种纸制模型都放到森林里，以观察食肉鸟类是否会偏好其中一种色素。结果，鸟儿们对所有模型的喜好没有差异。除此之外，Briscoe还兴奋地

发现，3-OHK色素能产生微弱的绿色荧光。对此，研究小组认为，这种荧光可能就是使蝴蝶产生反应的色彩信号。不过，Dmitry Fishman 计算了荧光信号的强度，结果发现实在太弱，以致根本没法让白天活动的蝴蝶看到。

于是，Briscoe猜测，毒袖蝶之所以选择独特的紫外光反射性3-OHK色素，而不是佳袖蝶及其相关家族成员所用的黄色色素，恐怕是为

了避免混淆。她表示，毒袖蝶需要解决两个问题：一是躲开食肉动物（比如鸟类），一是找寻适合的配偶。Briscoe提出，毒袖蝶之所以进化出3-OHK色素，是因为这种色素很像某种足以震慑鸟类远离它们的古老黄色警示条纹，同时又能使毒袖蝶家族成员在寻找配偶时，能把对方从其它远亲种族中分辨出来。

原文检索：

Finkbeiner, S. D., Fishman, D. A., Osorio, D. and Briscoe, A. D. (2017). Ultraviolet and yellow reflectance but not fluorescence is important for visual discrimination of conspecifics by *Heliconius erato*. *J. Exp. Biol.* 220, 1267-1276.

文佳/编译



## 止痛药能缓解斑马鱼幼鱼的疼痛不适感

来自英国利物浦大学 (University of Liverpool) 的 Lynne Sneddon 打破了渔夫们关于鱼儿没有痛觉的传说，他可谓是“流言终结者”。如今，这位研究者已成为科学研究中减少、替代和优化动物使用运动中的领军人物。

Sneddon 和 Javier Lopez-Luna 对目前在疼痛研究中越来越多地使用成鱼感到不妥，于是决定对体型细小的斑马鱼幼鱼进行测试，看它们是否有疼痛感。他们表示，此前的研究已经在斑马鱼体内识别出了痛觉感受器 (nociceptors) 的多种亚型，甚至在受精之后的几天内，鱼体就已经出现了这些感受器。那么，这是否说明，可以在研究中使用约几天大的幼鱼，来取代成鱼呢？办法很简单，只要他们能够证明这种斑马鱼的疼痛以及不适感反应能够得到缓解即可。

于是，Lopez-Luna 和 Sneddon 将受精后



5天的斑马鱼胚胎分别置于稀释浓度的醋酸和枸橼酸中，随后用专门的电脑软件 (由 Qussay Al-Jubouri 和 Waleed Al-Nuaimy 制作) 跟踪幼鱼的活动。他们通过分析小鱼的动作，注意到它们

在两种浓度最低的稀醋酸 (0.01% 和 0.1%) 中活跃度最低；而在浓度最高的醋酸 (0.25%) 以及三种不同浓度的枸橼酸 (0.1、1 和 5%) 中，反而受到激发，游动得更频繁，距离也更长，这可能是为了逃避不适感。接着，Lopez-Luna 开始对受到刺激的幼鱼进行疼痛缓解，方法是给予阿司匹林、吗啡和利多卡因。结果，它们的不适感似乎缓解了，行为也恢复了正常。

Sneddon 和 Lopez-Luna 证实了斑马鱼幼鱼具有感受疼痛及其缓解的能力。对此，他们提出，斑马鱼幼鱼可以作为研究疼痛和痛觉感受器的模型，这样可以减少当前在毒性试验中充当试验对象的成鱼的数量。

原文检索：

Lopez-Luna, J., Al-Jubouri, Q., Al-Nuaimy, W. and Sneddon, L. U. (2017). Reduction in activity by noxious chemical stimulation is ameliorated by immersion in analgesic drugs in zebrafish. *J. Exp. Biol.* 220, 1451-1458..

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 second row. The person at the top is holding a small object. The background is a bright, cloudy sky with a sun or moon visible in the upper left corner. The overall image has a purple tint.

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255

The image features a dark, monochromatic background with a subtle grid pattern. In the lower portion, there is a complex, three-dimensional, curved shape that resembles a metallic or polished surface, possibly a part of a futuristic vehicle or a piece of machinery. The lighting creates highlights and shadows, giving it a sense of depth and texture. The overall aesthetic is sleek and modern.

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