

生命奥秘

LifeOmics

2018年1月刊 总第102期

炎性 肠病



走向广泛合作的神经科学研究

注意！蚊子正在悄悄地逃离……

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 : CONTENTS

专题 — 炎性肠病

前言	01
一、关于炎性肠病	02
1. 炎性肠病概述	02
2. 关于IBD, 你需要知道的几个事实	03
二、病因及治疗	05
1. 炎性肠病扎根亚洲	05
2. 隐藏在基因里的线索	11
3. 细菌移植重塑肠道	15
4. 处于试验阶段的细胞疗法	21
三、观点荟萃	27
1. 访谈Joel Weinstock: 寄生虫可能有利于肠道健康	27
2. 访谈Eva Szigethy: IBD其实是种情绪病	30

下一期(2018年3月刊)预告: 帕金森病

下一期《生命奥秘》将以《帕金森病》为专题。帕金森病(Parkinson's Disease)被发现至今已有200年了。本期专题将详细描述疾病的研究历程, 并指出我们对帕金森病的运动和非运动神经功能症状的了解正在逐步加深。此外, 本文还展示了可用于监控帕金森病的智能手机的新应用。

热点

走向广泛合作的神经科学研究	35
---------------------	----

百态

注意! 蚊子正在悄悄地逃离..... ..	41
长鳍领航鲸为何青睐高耗能的潜水运动?	43



专题

炎性肠病

特约编辑：张洁，女，博士在读，研究方向：神经生物学

前言

炎性肠病（Inflammatory Bowel Disease, IBD）是一种典型的终身慢性疾病。美国IBD患者超过100万，我国超过150万，且近10年我国IBD总病例数增长了24倍多。然而，IBD的发病原因仍不明确，治疗手段也相对缺乏，而且无法治愈。一些感染性肠道疾病可以采用粪移植治疗，而且疗效显著。那么粪移植是否也对IBD有效？而且，近几年IBD在东亚地区的发病率暴涨，这又是为什么呢？

一、关于炎性肠病

1. 炎性肠病概述

炎症肠病（Inflammatory Bowel Disease, IBD）是一种特殊的慢性肠道炎症疾病。该病有两种主要的表现形式——克罗恩病（Crohn's disease, CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）。由于IBD是近150年前才出现的，因此人们认为它是一种相对较新的病。近几十年来，由于亚洲地区的发病率大幅飙升，IBD俨然从一种罕见病变成了常见病。目前人们对IBD发病率飙升的原因还不是很了解，但是围绕诱发IBD的环境因素的理论非常多，其中部分学者认为，追求清洁而导致肠道寄生虫缺乏可能是亚洲地区IBD发病率上升的原因。

学界的主流观点是，基因在IBD中起的作用相对次要。但是相关遗传研究正在深入了解IBD背后的生物学机制，以便未来可以通过靶

向基因来治疗IBD。一小部分患者对现有的所有IBD治疗都没有响应。尽管IBD的再生疗法已引起了争议，但是以细胞为基础的治疗方法或许可以为这部分患者提供急需的替代方案。也有部分研究者在探索粪菌移植在治疗IBD上的潜力——这种疗法在对对抗生素产生抵抗的肠道感染患者身上有奇效，但它是否也对IBD有效，目前还缺乏相应的证据。与其它胃肠道疾病一样，IBD患者往往存在一些精神健康问题，这或许也是未来治疗的一个方向。

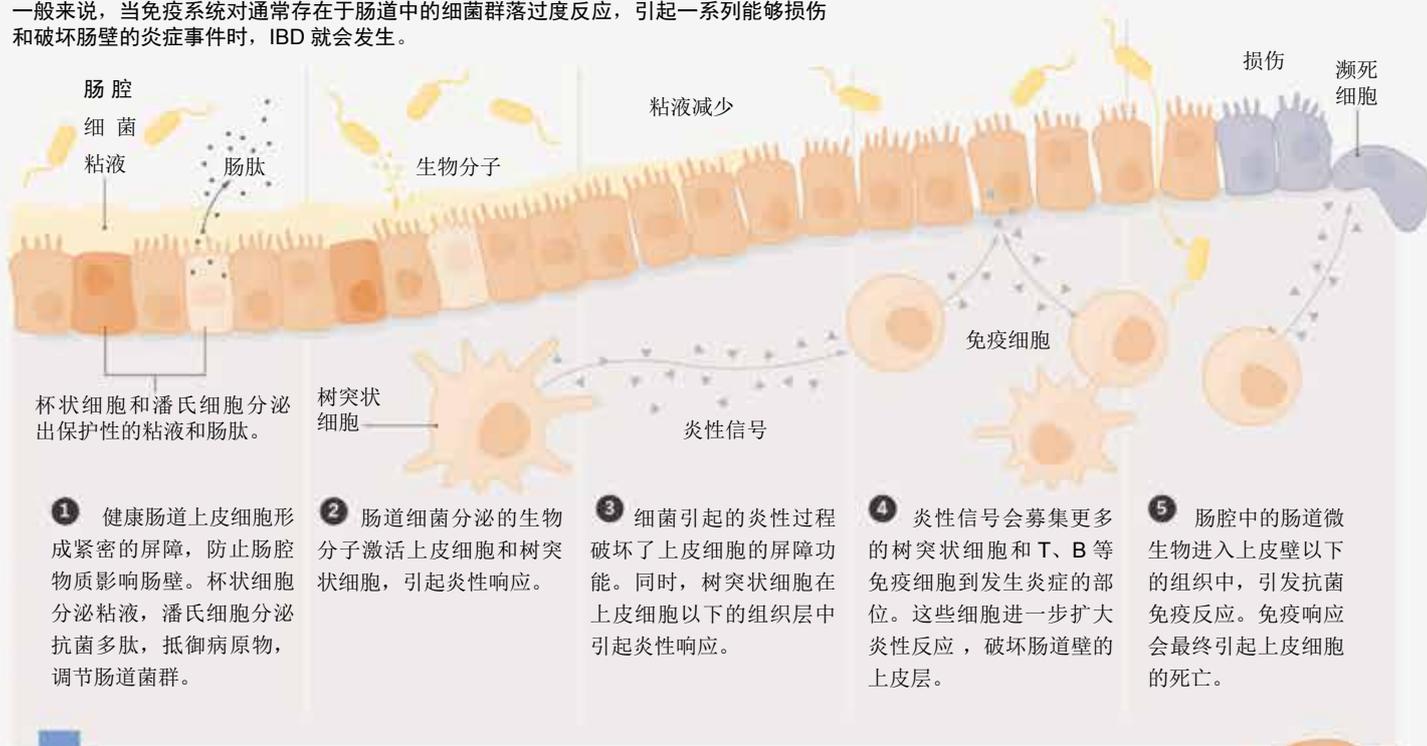
除了科学家们的努力外，人们对IBD患者的理解支持也很重要。同时，IBD很大程度上是“吃出来”的，健康饮食对IBD以及其它胃肠道疾病都具有很好的预防和减轻作用。

2. 关于IBD你需要知道的几个事实

IBD 的两种主要形式——CD 和 UC，可能是严重的和终身性的。而且 IBD 在全球范围内越来越普遍。

肠道内的战役

一般来说，当免疫系统对通常存在于肠道中的细菌群落过度反应，引起一系列能够损伤和破坏肠壁的炎症事件时，IBD 就会发生。



相似但不同

大多数 IBD 病例分为 CD 或 UC。不同地区，这两种疾病发生的比例有很大的差别。据统计，大约有 5% 至 15% 的病例无法被立刻划分为这两种疾病中的一种，这些病例往往被称为“未定型性结肠炎”。虽然这两疾病的症状有相似之处，但它们的病理特征有着非常重要的区别。

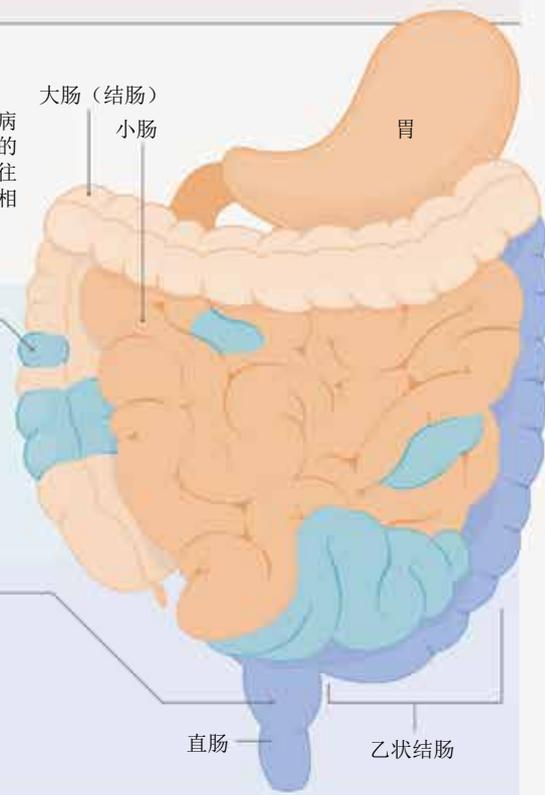


克罗恩氏病

- 常发于结肠和小肠下部，但会累及整个肠道
- 包含多个独立的炎症发生区域
- 会破坏小肠壁的所有层，形成深度穿孔
- 症状包括肠道出血、持续腹泻、肠梗阻、便秘、腹部痉挛和腹痛。

溃疡性结肠炎

- 通常只影响乙状结肠和直肠
- 形成连续大片的炎症区域
- 损伤肠道壁的最内层（左图）
- 症状包括血性腹泻、腹部痉挛和疼痛



遗传因素还是环境因素

遗传、环境和生活方式等因素都被认为会引起 IBD。然而，研究人员仍在研究这些因素如何单独和共同地影响疾病的发展过程。



遗传

多达 14% 的 IBD 患者有家族史²。CD 的最强的遗传风险因子是调节肠道细菌群体的基因 *NOD2*。25-35% 的欧洲 IBD 患者携带 *NOD2* 突变³。



卫生

在西方国家，将幼儿暴露于细菌环境的生活方式因素（如生活在农场），可能可以通过丰富肠道微生物多样性来降低 IBD 风险。同样，婴幼儿时期的抗生素暴露会破坏肠道菌群，因此抗生素暴露也是 IBD 的一个风险因素。



心理健康

压力、焦虑和抑郁都与 IBD 风险和疾病复发相关。缺乏锻炼和睡眠中断也是危险因素。然而，目前该因果关系尚未明确。



饮食

食用饱和脂肪和摄入较少的水果和蔬菜可能会增加 IBD 风险。维生素 D 似乎有助于控制 IBD 患者的炎症。



吸烟

研究吸烟对 IBD 风险的影响的科学家发现了一个明显的矛盾：目前吸烟者发生 CD 的概率是非吸烟者的两倍，但吸烟者却似乎是 UC 的低风险人群。

全球发病率剧增

IBD 最常见于北美、西欧、北欧、澳大利亚和新西兰，非西方国家相对少见⁴。不过目前这种情况正在发生变化——亚洲和南美洲部分地区近几年发病率已迅速攀升。



IBD 发病率，2015 年

- 最高
- 居中
- 最低
- 没有数据



区域、地方和个人

根据全球数据来揭示决定个人疾病风险的复杂因素。



资料来源：1. Molodecky, N. A. et al. *Gastroenterology* 142, 46–54 (2012). 2. Ananthakrishnan, A. N. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 205–217 (2015). 3. Sartor, R. B. et al. *Nature Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 390–407 (2006). 4. Kaplan, G. G. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 720–727 (2015). 5. Thia, K. T. et al. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 3167–3182 (2008). 6. Victoria, C. R. et al. *Arq. Gastroenterol.* 46, 20–25 (2009). 7. Khalili, H. *Gut* 61, 1686–1692 (2012). 8. Soon, I. S. et al. *BMC Gastroenterol.* 12, 51 (2012). 9. Bernstein, C. N. et al. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 993–1002 (2006).

二、病因及治疗

1. 炎性肠病扎根亚洲



研究人员认为，城市生活和食用快餐是炎性肠病频发的两个因素。

炎性肠病在亚洲日益严重，但发病率的攀升给IBD的研究提供了一个黄金机会。

香港威尔斯亲王医院（Prince of Wales Hospital）的胃肠病学家Siew Ng等人见证了胃肠病病房发生的戏剧性变化。7年前 Ng刚开始接诊时，遇到的病人主要罹患的都是影响胃肠道的肠道结核病等传染病。但今天，病房里放眼望去都是患有炎性肠病（IBD）的年轻男性和女性。IBD是一种终身消化道疾病，如果不治疗，就会引起身体衰弱（见文末“为负担做好准备”）。Ng指出，IBD病人呈爆炸式增长，这让她们应接不暇。

Ng有数据来支持这个理论。目前Ng兼任亚太地区克罗恩病和结肠炎流行病学研究项目（Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study, ACCESS）的负责人。过去5年来，ACCESS项目追踪了亚洲13个国

家和澳大利亚境内克罗恩病和溃疡性结肠炎（IBD的两种主要形式）的新病例。香港IBD的发病率，由1985年的百万分之一，增加到2014年的百万分之三十。

在美国、英国和加拿大等国家，IBD的发病率要高得多，每百万人大概有200-300例。事实上，自19世纪中期研究人员首次报道以来，IBD很长一段时间都被认为是一种欧洲血统疾病。但现在这种疾病已遍布全球，任何人都有可能罹患IBD。麻省总医院克罗恩病和结肠炎中心（Massachusetts General Hospital Crohn's and Colitis Center）的流行病学家和临床医生Ashwin Ananthakrishnan指出，现在IBD却成为了全球性疾病，印度和中国的发病人数已经超过北美。

持续激增的发病人数给Ng等临床医生提供了研究机会。像多发性硬化症和牛皮癣等免疫相关疾病一样，IBD的发病率与工业化和城市化程度相关，但目前研究人员还不了解IBD的环境因素。人们涌向城市后，可以获得更好的卫生保健和卫生设施，但他们同时处于较差的空气环境中；人们更容易久坐、宅在室内，并且食用饱和脂肪高的快餐。研究已经发现，

这些因素与IBD有关联，但是这很难解释为什么部分地区具有长期IBD病史。Ng认为，辨别复杂的环境触发因素的理想时间是，城市化发生过程中和IBD发病率达到顶峰前。环境变化的程度可能与IBD发病率的上升和特征有关，这可能可以带来新的关于IBD病因的假设。Ng指出，未来十年将是找出疾病原因的黄金时期。



遗传挑战

目前有超过200种遗传突变与IBD相关。包括多个种族——欧洲人、东亚人、印度人和伊朗人的IBD首次遗传学研究发现了与IBD有关的38个新基因位点，其中25个位点之前已被发现与其它疾病，如多发性硬化或胆固醇水平异常相关。

但是新突变的出现并非IBD在亚洲高发的原因——新的遗传突变形成所需的时间要长于全球IBD高发的时间。尽管如此，这并不意味着遗传学在寻找亚洲IBD发病率激增的原因上毫无用处。Ananthakrishnan认为，遗传变异可以提供线索，说明为什么环境变化对一些人

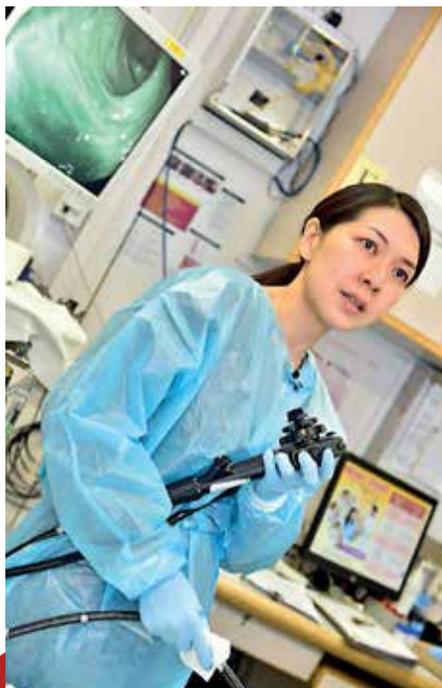
群的影响要大于其他人群。例如，印度北部的旁遮普邦是亚洲溃疡性结肠炎发病率最高的地区之一，每年新发病例是每10万人中有6例。而在马来西亚生活的印度裔人群中IBD的发病率是马来西亚土著的6倍，是华裔的3倍。显然，一些遗传风险因素在IBD发病中发挥了作用。

并非所有的基因或突变在全球范围内造成的风险都是相同的。例如，参与细胞再循环过程自噬的*ATG16L1*基因与白种人的克罗恩病风险相关，但与亚洲人的IBD无关；欧洲血统个体携带的*NOD2*风险基因与更具侵略性的IBD疾病相关，但亚洲人则携带着与IBD相关但不同的*NOD2*突变。此外，在不同人种中，基因突变和疾病发生的关联程度也有很大差别。在亚洲，只有3%的IBD患者有亲属患有IBD，而在西方这个比率却达到15%。

Ananthakrishnan指出，除了总体风险外，某些基因突变也可能与IBD的特定表现相关。他的研究侧重于与IBD相关的环境和遗传因素，结果显示，居住在西方的印度人患了IBD后，症状会更像印度本地的IBD症状。对韩国IBD病人进行了遗传、微生物和流行病学研究的首尔延世大学医学院（Yonsei University College of Medicine）的Jae Hee Cheon表示，来自不同人群的遗传和微生物数据也可以帮助研究人员为IBD患者定制治疗。例如，研究人员正在开发一种微生物复合片，他们计划用这种复合片来改变肠道菌群，即将致病的肠道菌群替换成健康的致病菌群。但这种微生物复合片不一定适用于全球的IBD患者，因为不同的患者群体的症状特征及其对药

物的响应也是不同的。

在较小的亚洲国家寻找IBD相关突变是一件比较困难的事情，部分原因是患病个体较少。例如，马来西亚估计只有约2000-3000人患有IBD。而全基因组关联研究需要成千上万的病人样本，因此在马来西亚之类的小国家几乎不可能展开这种研究。马来亚大学（University of Malaya）的胃肠病学家Ida Hilmi表示，研究人员的下一个最佳选择是选定一批在较大的研究中确认的IBD相关突变，然后在小国家测试这些突变是否也与IBD有关。



香港威尔斯亲王医院的Siew Ng
为病人进行IBD结肠镜检查。

风险因素

Ananthakrishnan认为，IBD患者面临的最大问题是，如何防止儿童患上IBD。这是所有IBD研究者都想解答的问题。但目前他只能

提出一些建议：避免吸入二手烟、婴幼儿时期尽量减少抗生素暴露，以及避免给予儿童会刺激肠道的非甾体抗炎药物。然而，在大多数情

况下，研究表明，这些只是危险因素，而不是经过证明的干预措施。解决IBD背后的环境因素的影响还有很长的路要走。

IBD受环境影响最明显的证据来自对移民的研究。例如，对加拿大安大略省居民进行的一项大型研究显示，南亚裔移民每年的IBD新发病率是百万人中有70例。虽然这远远低于非移民的百万人240例的年增长率，但南亚裔移民儿童的年发病率（百万人60例）几乎与非移民儿童（百万人72例）相差无几。该项研究的负责人、东安省儿童医院研究所（Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute）儿科胃肠病学家Eric Benchimol认为，这项研究最大的惊喜之一是人们移民到加拿大时的年龄是罹患IBD的强大预测因素。个体移民到加拿大时的年龄每增加10岁，其患上IBD的风险下降近10%。这意味着，对于某些突变，新环境中存在一些增加IBD风险的诱发因素。

研究人员认为，改变人群的肠道细菌是周围环境导致疾病风险增大的最主要途径。这是因为，在生命早期，环境因素对个体身体的影响更为显著，例如环境对免疫系统、肠道菌群发育和成熟的影响非常大。美国和加拿大正在开展一些大型研究以验证这一理论。2015年，费城宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）的研究人员表明，炎症、抗生

素暴露和饮食变化各自独立地打破了患有克罗恩病的儿童肠道微生物的平衡。使用生物药物治疗来减少炎症，或采用饮食方法似乎能使肠道菌群正常化。

正在进行的加拿大儿童炎症性肠病网络（Canadian Children Inflammatory Bowel Disease Network）的CIDSCaNN研究正在收集新诊断的IBD病例（包括来自南亚的儿童）数据，并对这些儿童进行长达18个月的跟踪随访。研究人员也有收集这些儿童的粪便样本，以调查微生物群的组成，并记录关于早期生活环境的危险信息，试图了解究竟是什么原因引发了疾病。加拿大多伦多大学（University of Toronto）的一个团队正在进行一项名为GEMINI（Generational Differences in Environmental Exposures caused by Migration: Impact on Incidence of Inflammatory Disease，移民造成的环境暴露的代际差异：影响炎症疾病发病率的因素）的研究，以调查健康的第一代和患有IBD及其它自身免疫疾病的第二代（如1型糖尿病和多发性硬化症）南亚裔移民面临的风险因素。Benchimol指出，加拿大是进行这些研究的完美场所，部分原因是加拿大具有完善的国家卫生注册管理机构，这使得识别和跟踪IBD患者相对容易。

机会在流失

CIDSCaNN等跟踪随访患者的前瞻性研究对于了解诱发IBD的环境因素至关重要。Ananthakrishnan正在分析通过护士健康研究（Nurses' Health Study）收集的数据，这是一项对数十年来完成病史和生活方式问卷调查的十万多名美国女性的纵向研究。他发现，与那些纤维摄入不足一半的妇女相比，摄入纤维较多（吃蔬菜和水果，每天约24克）的女性

患克罗恩病的可能性降低了40%。其他研究发现，同样的结论也适用于溃疡性结肠炎。高纤维摄入量也被证明可预防IBD患者的复发，其中IBD的动物模型就证实，纤维在降低该疾病所致炎症损伤中具有重要作用。总之，Ananthakrishnan表示，从高纤维饮食向低纤维西式饮食的转变（亚洲城市中这一趋势尤为明显）可能是IBD爆发的原因之一。

将西方研究结果（如护士健康研究）应用于亚洲的其中一个局限是该研究的参与者主要是欧洲血统。虽然一些因素，如母乳喂养似乎在各种人种中都有预防IBD的作用，但是其它环境因素在不同人种中的风险权重不同。

例如，吸烟是西方人群患克罗恩病的最大危险因素之一，但Ng的ACCESS研究显示吸烟似乎并非亚洲人群患IBD的最大危险因素。ACCESS数据似乎也表明抗生素的使用——被西方认为是一种风险因素——在亚洲人群中是可以预防IBD的。但是，理清亚洲抗生素使用与IBD之间的关系非常困难，因为有些国家抗生素是非处方药，难以准确记录使用量。

要想弄清为何IBD在亚洲的发病率急剧上升，在亚洲展开大规模研究非常必要。Ananthakrishnan认为，在西方收集的数据集是了解环境风险因素如何影响慢性病的绝佳途径。加拿大卡尔加里大学（University

of Calgary）胃肠病学家和流行病学家Gilaad Kaplan指出，研究人员可以基于西方的研究结果，缩小风险因素的筛选范围，并确定亚洲IBD研究中数据收集的时间和频率。

因为目前亚洲的发病率继续攀升，并且研究IBD发病机制的黄金时期逐渐过去，所以Ng等人抓紧时间同时开展几个项目。她正在计划比较中国城乡人口的IBD发病率，因为城乡人口遗传背景相似，但在环境暴露方面，从饮食选择到是否使用冲水马桶有明显差异。研究中国IBD发病率低的地区，如浙江象山县、成都等，可能有助于发现保护部分个体免受感染的遗传和环境因素。Ng指出，这方面需要做大量的研究工作。每天上班时，他都会查看新病例，然后问他的同事：‘为什么这种疾病仿佛从天而降，到底是怎么回事？’”研究人员深知，现在是寻找答案的最佳时机。

为炎性肠病带来的负担做好准备

炎性肠病（IBD）给各地卫生保健系统带来了不可小觑的负担。IBD难以发现，更难以治疗，而且治疗（生物药物和手术）费用非常昂贵。如果采用药物治疗，那么患者就需要长期服用药物，但医保却不覆盖这类药物。香港威尔斯亲王医院（Prince of Wales Hospital）的胃肠病学家Siew Ng表示，在亚洲，所有迹象都显示IBD发病率还会继续上升，这对医疗体系带来的负担将越来越重。首尔延世大学医学院（Yonsei University College of Medicine）的Jae Hee Cheon教授认为，东亚地区IBD发生率在未来20到30年将达到西方国家水平。

各国在缓解IBD造成的医疗和经济负担方面的工作正在紧锣密鼓地进行中。但在亚洲，这方面的起点太低了。在伦敦完成学业，并在香港工作不久，Ng意识到IBD漏诊率非常高，这主要是因为医生和病人都缺乏对IBD的认识。她表示，病人长期饱受这种疾病的折磨，但没有人告诉他们，这种病可能就是IBD。

对IBD认识最充分的人通常是像Ng那样在西方接受培训，然后返回亚洲的那一拨医生。他们在国外接触了很多IBD病人。胃肠病学家Ida Hilmi就是其中之一。Hilmi在英国接受培训后，于2003年返回马来西亚，现就职于马来亚大学（University of Malaya）。Hilmi负责在大学医疗中心诊断和治疗IBD患者。虽然

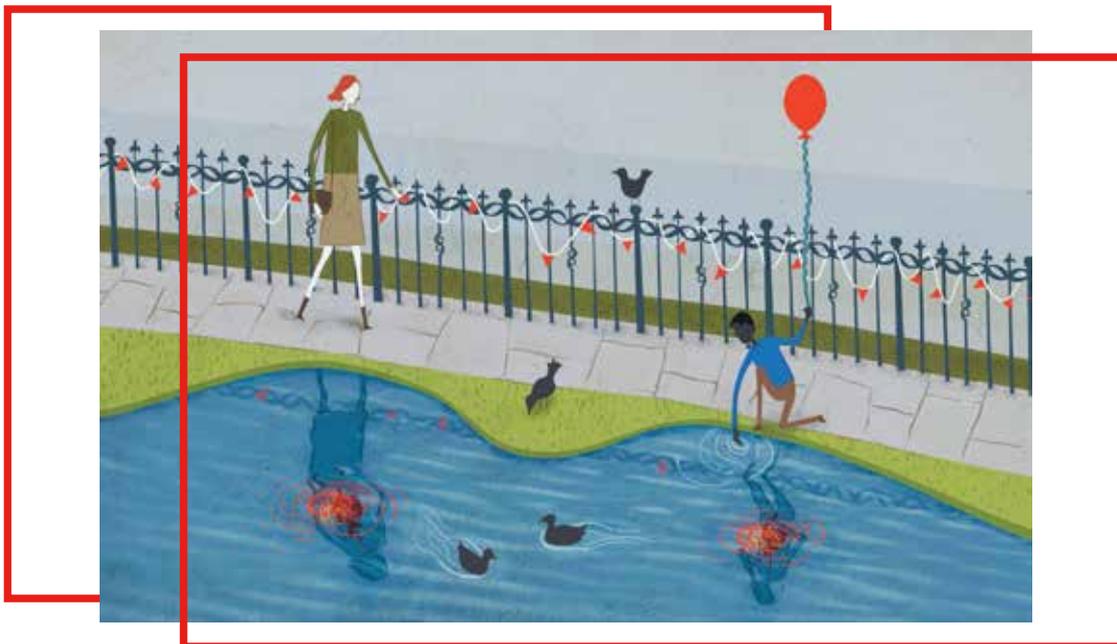
Hilmi的主要工作是临床医生，但她还设立了一个IBD登记平台来追踪新病例。

Hilmi指出，其实社区医疗中能遇到大多数IBD病人。虽然医生们在读书期间就听说过IBD，但他们还没真正碰见过，所以当遇到IBD病人时，他们也不会往这上面想。为了改变这一现状，她组建了一个IBD特别兴趣小组，以帮助提高卫生专业人员和患者对IBD的认识，并在马来西亚全国分配治疗资源。

然而，IBD诊断过程中面临的技术挑战不应被低估。IBD的许多症状也常见于结直肠癌等其它胃肠道疾病，因此确诊IBD之前需要排除其它疾病。该过程涉及血液和粪便测试、放射成像术，以及最重要的内镜检查。在亚洲，传染病（包括肠结核病）的诊断更为复杂，而且与IBD的症状几乎相同。在确诊之前，医生为缓解患者症状，往往会给病人开各种药物（不同胃肠道疾病的治疗完全不同）。Hilmi指出，比如，马来西亚有很多种地方性传染性疾病，如果有人患腹泻，医生会给他们开各种抗生素。

Cheon则表示，韩国IBD诊断和治疗的复杂性意味着大多数IBD病人都在大学医院接受治疗。Ng指出，IBD的诊疗水平是随着富有程度和城市化水平的提高而提高的，所以亚洲IBD发病率的上升可能部分是因为诊断水平的提升，导致了IBD诊出率的提高。

2. 隐藏在基因里的线索



基因研究为了解炎性肠病提供了意想不到的见解，并使科学家更加接近生物学机制的治疗方法。

两岁生日前不久，**Nicholas Volker**出现了炎性肠病的症状。儿童时期发生的IBD，往往症状相当严重，但严重成**Volker**这样的，还是非常罕见的。在接下来的三年里，**Nicholas**的父母和医生只能无力地看着他的肚子出现破口，漏出粪便。一种又一种治疗失败后，医生束手无策，**Nicholas**不得不忍受脓毒症，以及因100多次外科手术造成的痛苦。

2009年，威斯康星州医学院（**Medical College of Wisconsin**）遗传学家**Howard Jacob**和他的团队对**Nicholas**进行了最后的努力——测定基因组、试图找出病因，挽救他的生命。研究小组发现**Nicholas**携带了一种**XIAP**基因突变。研究人员早已确认该突变与免疫缺陷有关。医生为他进行了脐血移植手术，给

Nicholas补充了会发育成携带正常**XIAP**基因的免疫细胞的干细胞。奇迹出现了，**Nicholas**的肠道症状很快就缓解了。**Nicholas**经常被吹捧成第一个被DNA测序拯救的儿童案例。

科学家们认为，小儿IBD的主要病因是遗传因素。研究人员已经确定了大约50个与IBD发病相关的基因。当它们突变时，每种都可以引起幼儿IBD症状。其中许多，如**XIAP**都与免疫缺陷相关。儿童IBD可以被认为是罕见的单基因疾病。

在成年人中，情况就要复杂得多了——完美地修复突变的基因是不大可能的。在过去15年中，研究人员对IBD遗传学的研究已经确定了约200个基因组热点，这些热点影响了克罗恩病或溃疡性结肠炎（IBD的两种主要形式）

的发病风险。但到目前为止，这些信息几乎没有临床影响。

负责英国南安普敦大学（University of Southampton）基因组信息学小组的Sarah Ennis表示，基因组有多处位点与IBD发病相关。但是这对于急于了解信息的患者而言，并

没有多大用处。这些遗传标记为了解IBD的基本机制提供了线索，并且揭示了IBD疾病谱内令人吃惊的亚组、与其它疾病的关联，以及可能的药物靶点。目前，Ennis等研究人员面临的挑战是如何应用这些知识来改善患者的生活。

彼此不同

然而，这个挑战很难成功。在成年人中，IBD是由多种环境风险因素综合引起的，这些因素本身尚未得到充分的了解。另外，遗传因素也会导致个体对不同环境因素做出不同的响应。一个明确的机制是，最强的遗传风险因素往往具有克罗恩病特异性或溃疡性结肠炎特异性，也就是说，这两种疾病的遗传风险因素不同。这些差异为了解每种疾病背后的机制提供了线索，并有助于开发新疗法。

克罗恩病最大的风险因素是一种名为*NOD2*的基因，它是先天免疫系统——提供身体防御感染第一道防线的非特异性机制——的重要组成部分。*NOD2*在克罗恩病中的作用于2001年首次被发现，当时两个独立的研究团队追踪了受疾病影响的家庭，并分析了他们肠道问题的遗传因素。英国爱丁堡大学（University of Edinburgh）胃肠病专家Charlie Lees指出，这是IBD基因研究的首个重要发现，它真正推动了未来十年克罗恩病的免疫学研究。这一发现也引发了研究人员对

IBD遗传学的广泛研究。

随后的研究证实了*NOD2*与克罗恩病之间的联系，但与溃疡性结肠炎无关。自噬、细胞加工和降解胞内菌或细胞组分的过程也只和克罗恩病有关。这些发现表明，克罗恩病可能是因机体对肠道内微生物群的异常免疫应答而引起的。

溃疡性结肠炎似乎是与维持消化道内层完整性和功能的基因突变有关，这表明这种疾病可能是由于屏障不完整或“肠道泄露”造成的。来自人类白细胞抗原基因家族（HLA II类，负责调节免疫系统，并帮助它识别由外来入侵者制造的蛋白质）的一组基因突变也是引发溃疡性结肠炎的重要风险因素，但它与克罗恩病的相关性较弱。德国基尔大学临床分子生物学研究所（Institute of Clinical Molecular Biology at the University of Kiel）的主任Andre Franke表示，溃疡性结肠炎可能存在外部触发因素，类似于麸质在乳糜泻中的作用。

新的分类法方式

遗传研究显示，IBD的现有分类方式（即CD或UC）可能并不恰当。2016年1月，Lees等人报告指出，某些基因可以决定肠道IBD引发炎症的位点，而遗传差异则为IBD的分类提供了另一种依据。Lees等人发现，疾病发生的位置将IBD更自然地分为三种主要的疾病类型，而不仅仅是两种。小肠克罗恩病与结肠克

罗恩病之间的差别，就像前者与结肠溃疡性结肠炎之间的差异一样大。

巧合的是，半个世纪前，医生们也想把IBD分成三类。但随着人们对生物学的理解越来越深入，学界更倾向于把IBD分成两类。三种疾病之间仍然存在重大遗传相似点，因此这种分类并不能很快被应用于临床。但研究结果

表明，将IBD分为克罗恩或溃疡性结肠炎，可能并不足以确定最佳的治疗方法。

因为与免疫系统相关的许多基因都与IBD相关，所以研究人员正在寻找IBD与其它炎症和自身免疫性疾病的遗传关联。导致IBD易感性的遗传基因座中约70%被认为与强直性脊柱炎等其他复杂疾病有关。

也许遗传研究所引发的最令人惊讶的联系是IBD与分枝杆菌（*mycobacteria*）——一种导致结核病和麻风病的细菌群体——易感性之间的关系。*NOD2*与其它十几个与IBD相关（尤其与克罗恩病相关）的基因都与结核病和麻风病易感性有关。目前关于这种相关性背后的生物学机制，主要有两种猜测。

第一种猜测是，某些遗传突变可能增加了

某些人对麻风病的易感性，同时也增加了他们罹患克罗恩病的风险。Franke相信克罗恩病是一种免疫缺陷病，在易患麻风病人群中，免疫系统会忽略细菌，使感染的概率大大增加。据Franke解释，同样地，这种免疫缺陷可以使正常的肠道细菌穿透肠壁，并引发克罗恩病中所见的炎症。

第二种猜测是，一些突变可能抵抗麻风病，但同时会增加罹患克罗恩病的风险。很多科学家支持这一假设，这主要是因为增加IBD易感性的基因非常普遍——在特定人群中约有20%-50%的人携带这种突变——许多科学家认为，这些突变在进化过程中肯定被赋予了一些进化优势。

精细测绘项目

研究人员对IBD的遗传认识主要来自全基因组关联研究（**genome-wide association studies, GWAS**）。这些GWAS项目扫描了大量IBD病人的基因组，并将某些遗传标记与对照组相比较。IBD的GWAS研究之所以取得了许多重要成果，部分原因是国际炎症肠病遗传学联合会（**International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium**）的规模异常庞大，而且协调一致。正如英国剑桥大学（**University of Cambridge**）胃肠病学家Miles Parkes指出的那样，全球有数百名临床医生贡献自己的数据、病例和样本。其中一些最大型的研究项目涉及75,000多名患者。

虽然GWAS是一种非常强大的技术，并且在发现疾病风险标记上非常实用，但是也有不少缺点。一方面，基因芯片（含有用于快速扫描DNA突变的已知序列的载体片段）针对的是欧洲遗传数据。但是，不同族群体的IBD风险基因不同。例如，*NOD2*突变几乎与日本和韩国人的克罗恩病风险无关。另外，一项包含2300多名非裔美国IBD患者的研究发现了与溃

疡性结肠炎相关的两个突变，但欧洲人种就不携带这两个突变。也就是说，这种欧洲人种基因芯片反而会使对各个人群最重要的基因检测过程更为复杂。同时目前IBD的GWAS研究包含的欧洲人比例实在太高了。

此外，GWAS确定的是基因组的位点，既不是基因本身，也不是相关的精确突变。此外，单凭GWAS技术，研究人员是无法直接揭示疾病背后的生物学机制的，而这些生物学机制才是临床转化的关键。

不过值得指出的是，研究人员在鉴定增加IBD风险的具体基因方面取得了许多进展。例如，促炎分子白细胞介素-23（**pro-inflammatory molecule interleukin-23, IL-23**）及其信号通路上的蛋白质分别都与克罗恩病和溃疡性结肠炎相关。事实上，几家制药公司都开发了靶向IL-23通路的IBD候选药物，目前这些药物正处于临床试验阶段。Parkes表示，许多最有前途的、处于研发阶段的IBD疗法都与遗传学研究中最重要生化途径相关。

然而，要推动IBD新疗法的应用，科学家

们还需要进行更全面的遗传研究。国际炎症肠病遗传学联盟最近完成了一项为期三年的“精细测绘（fine-mapping）”项目，确定了45种与IBD相关的突变。数据表明，这些突变中的一部分位于基因的编码和调节区域之外，即位

于没有已知功能的序列中。

了解这些突变对疾病的影响是一个重大的挑战。正如Parkes所说的那样，“IBD领域有很多新的生物学机制在等待被发现。”



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

3. 细菌移植重塑肠道



对于很多肠道感染来说，粪移植确有奇效。那么粪移植是否也能缓解IBD症状呢？

当得知不得不进行手术切除大肠时，29岁的Oli Adams非常绝望，他试图寻找其它可能缓解克罗恩病的治疗方案。

Adams于23岁被确诊克罗恩病。早在10年前，当Adams还是一名职业冲浪者时，他波动的健康问题就给他造成了很大困扰。他是少数几个参加世界巡回赛的英国冲浪运动员之一，但是他的表现非常不稳定：可能一场比赛表现非常突出，但下一场比赛就感觉腿脚无力，像变了另一名参赛者一样。Adams一直以是神经问题，或者由素食原因引致。

确诊后，医生给他开了一种他非常讨厌的

药，而且副作用非常大。这6年来，Adams时不时要忍受症状爆发，只能间歇性地冲浪。他一直迫切希望找到一种有效的药物，可以管理他的症状。但每次换药，都只管用一段时间，过一段时间后，症状又会爆发。

Adams表示，克罗恩病发病非常不规律。上一分钟你还好好的，下一分钟就痛苦万分，让人心情异常煎熬。你无法预测下一分钟症状是否会爆发。

克罗恩病和溃疡性结肠炎——IBD的两种主要类型——病因是免疫系统过度活跃，攻击胃肠道壁，引起炎症和溃疡。但是没有人知道

为何会发生这种情况。医生给Adams开了老药物和新药物。老药物是可以抑制全身免疫功能的、已面市几十年的类固醇；新药物则可阻断炎症级联的特定靶点。

这些药物可能有效，但并非对所有人都有效——IBD的一个特点是，没有两个病人的症状是完全相同的。当Adams不再对药物有响应，且肠道有破裂风险时，医生建议他通过手术来切除部分肠道。Adams觉得需要尽快找到一个有效的治疗方案，否则就得接受手术了。

他尝试了所有可能的治疗，粪便移植就是其中非常重要的一项。

粪便移植（faecal transplant），专业名称为粪便微生物治疗（faecal microbiota therapy, FMT）。既然研究人员认为IBD的病因——免疫系统过度活跃——是由肠道内的某些致病微生物造成的，那么我们只需要改变肠道的成分，给它植入健康的微生物，这样或许就能缓解病情了。



胃肠病学家Alexander Khoruts握着一袋志愿者捐赠的微生物群。

两年前，Adams发现，FMT可能是手术的替代方案。但当时英国还没有医院能为IBD患者提供FMT手术。虽然Adams病情严重，但他仍打算前往澳大利亚参加一项通过FMT来治疗IBD的小型研究。但他时间不多了，Adams的病情迅速恶化，医生检查了他的肠道后忧心忡忡，害怕他的肠道随时破裂。Adams的病情耽误得够久，医生当即做出决定，给他动了肠道切除手术。

Adams永远不会知道FMT能否有效地治疗他的IBD。但是，FMT已成为复发性艰难梭菌（*Clostridium difficile*）感染（因抗生素抵抗而导致发病率越来越高）的一项常规治疗。少数患者和胃肠病学家坚定地认为，FMT对IBD也有效。但许多人指出，系统性临床试验的结果显示，FMT对IBD疗效非常有限，建议进行更多的相关研究。明尼苏达大学（University of Minnesota）的胃肠病学家

Alexander Khoruts广泛使用FMT来治疗艰难梭菌感染。他指出，虽然FMT可能会对IBD有效，但距离FMT进入临床治疗IBD还有一段距离。研究者和医生们需要仔细探索FMT在治疗IBD上的潜力。

但是，正确地探索FMT在IBD上的应用，

一种新药

对人类微生物群的研究重新定义了人们对人类胃肠道的看法。科学家们现在知道人类与数千种微生物——细菌、病毒、真菌和被称为古细菌的单细胞生物——共同演化。人体与这些微生物的关系是互惠互利的——我们为它们提供温暖和营养，它们帮助我们消化食物、清理毒素、制造维生素、调节免疫系统、与我们的大脑沟通，以及清除恶性微生物，如艰难梭菌。对于肠道菌群研究领域的人来说，粪便不再是人类消化产生的、令人恶心的副产物。

FMT的原理是：将健康捐赠者的粪便移植给患者。虽然相关的机制研究越来越复杂，但FMT手术本身却是很简单的。健康捐献者的粪便经过盐水吹洗、过滤，然后送至接受者的胃肠道。给药方式主要有两种：一种是灌肠或结肠镜检查，从肛门往上递送；另一种是使用鼻胃管或胶囊向下递送。一名病人指出，由于病情本身非常严重，所以很少有患者会觉得接受粪便移植是难以忍受的。

Khoruts负责的首个接受FMT治疗的患者是一名64岁的复发性艰难梭菌感染的女患者，捐献者是她丈夫。早在2008年，当Khoruts刚开始治疗工作时，该患者必须使用失禁垫，因为她每15分钟就腹泻一次，体重减轻了近30公斤。十五个月的抗生素治疗毫无效果。

Khoruts希望探索新的疗法，在查阅很多文献、案例报告和小型研究后，他认为FMT值得一试。通过结肠镜检查技术，Khoruts将患者丈夫的粪便移植给患者，随后患者的症状明显缓解。在被腹泻折磨了一年多以后，她终于

并不仅仅是简单地进行粪便移植，而是需要明确知道FMT如何改变患者的肠道菌群。这些信息与临床观察都是真正评估FMT疗效的必要条件。同时，这方面的信息还可能有助于揭示IBD的发病原因。

感觉活得像个人了。短短两天内，她就能够正常排便了。

这个案例不仅对病人非常重要，也是该领域的里程碑，因为Khoruts的工作具有开创性。他和一群微生物生态学家一起，分析了捐赠者粪便样本中的DNA和患者接受移植前后的粪便DNA。

DNA分析表明，丈夫的肠道微生物成功地扎根于患者肠道。Khoruts表示，突然之间，FMT治疗好像有了些科学依据。在饱受疾病折磨时，病人的胃肠道一直是一片荒凉，但是在接受了FMT手术后，患者的胃肠道里有了活跃的微生物生态系统，这导致致病菌无法生存。

2013年初，一项研究再次证实FMT能有效治疗复发性艰难梭菌感染。作为随机对照试验的一部分，26例接受对照治疗的患者（其中包括抗生素万古霉素（vancomycin））中只有7例恢复，但接受FMT的16例患者中有15例痊愈。FMT治疗如此成功，以致该临床试验提前终止，因为不为对照组的患者进行FMT治疗被视为不道德行为。

在该项临床试验中，FMT高达94%的成功率似乎是被低估了，现在越来越多的医生使用FMT来对付艰难梭菌感染。Khoruts指出，他已经完全沉迷于FMT技术了。他们已经为400多名患者进行了FMT手术，虽然没有收取病人一分一毫，但Khoruts感觉自己是世界上最富有的人——拯救了别人的生命。

仍然存疑

FMT治疗艰难梭菌的良好疗效让科学家们开始设想，能否通过移植健康的菌群来治疗各种由恶性细菌引起的疾病。很多研究者认为，FMT对IBD应该也有效。但事实表明，尽管FMT操作非常简单，但理解微生物在疾病中的确切作用非常必要。

FMT对IBD起效的案例报告与FMT对艰难梭菌起效的案例报告非常类似。1989年，一名胃肠病学家报道，他使用健康粪便灌肠后的六个月，溃疡性结肠炎得到了缓解。从那以后，陆陆续续有一些相关报道。无可置疑的是，至少有一部分确实是有效的，但是FMT治疗IBD的征程并不像治疗艰难梭菌那么顺风顺水。

2014年，芝加哥大学（University of Chicago）的胃肠病学家David Rubin和Ruben Colman回顾了病例研究、小型开放标签调查（open-label investigations）和使用FMT治疗IBD的随机对照试验。他们发现，各项研究的方法差异很大：患者IBD的严重程度和持续时间不同，接受的药物递送方式不同，并且接受移植的量不同。同时，各项研究使用的判断标准也不同，有的以症状减轻为成功的标准，有的以肠道黏膜的修复为成功标准。Rubin和Colman得出结论，在研究报告差别非常大的溃疡性结肠炎方面，FMT似乎对22%的患者起效；而对于克罗恩病人来说，这个数字更高。但是相关研究的数量和质量都比较欠缺，因此无法得出可靠的结论。研究者们往往倾向于研究溃疡性结肠炎，而非克罗恩病，这主要是因为前者只影响结肠和直肠，而后者可以影响胃肠道的任何区域，包括口腔。

Rubin指出，他们的目标是认真讨论FMT对IBD是否有效。文献确实有一些FMT治疗IBD的成功案例。现在的挑战是开展更多的对照研究来验证这一结论。

加拿大麦克斯特大学（McMaster

University）胃肠病学Paul Moayyedi就开展了一项这样的研究。他于2015年发表了一项针对溃疡性结肠炎的FMT随机对照试验结果。在该项临床试验中，参与者每周一次接受结肠FMT或灌肠灌注，持续六周。在最后一次灌肠一周后，研究人员检查患者是否有结肠愈合的迹象。对照组37例中有2例病情得到了缓解，FMT组38例中有9例病情得到缓解，两组之间有统计学意义。

24%的成功率与Rubin和Colman的结论非常接近。但Moayyedi承认，这个成功率有些低。不过他同时指出，这个成功率和现在的常规治疗持平，与许多大名鼎鼎的免疫抑制药物的有效率相当。

Moayyedi现在正在开展第二次溃疡性结肠炎的FMT临床试验。其他研究人员也正在开展多项使用FMT治疗克罗恩病或溃疡性结肠炎的试验。



粪便中多种细菌的扫描电镜图片。

巩固证据

现在我们很清楚，FMT对复发性艰难梭菌感染有显著的治疗效果。艰难梭菌感染实际上是由抗生素滥用，导致天然微生物群落被破坏而造成的。艰难梭菌因其孢子耐药，所以能在用药条件下存活。但一旦抗生素水平下降，一个新的微生物群就可以很容易地淘汰艰难梭菌了。因此，艰难梭菌感染是FMT的理想治疗目标。但科学家们期望使用FMT治疗其它由病原微生物群引起的疾病，并且健康供体粪便中的微生物必须能够定植于受体的胃肠道。

各种研究尝试通过使用更复杂的遗传工具来分析患者的肠道菌群，以确定IBD的致病微生物。大多数研究发现IBD患者的肠道菌群有变化——一个常见的结论是IBD患者的肠道菌群组成相对单一——但令人沮丧的是，学界对于到底是哪种微生物引起了IBD还无法达成一致。

然而，更加迫切的是，这些研究无法确定微生物群落的变化是否致病——激活免疫系统，从而引起疾病——或IBD的病理性炎症是否会使肠道环境更利于某些微生物存活。即使研究显示，微生物群落的变化与疾病严重程度相关，或微生物群落随着症状缓解而正常化，但始终不能证明这种相关性具有因果关系。

这为FMT在IBD上的有效程度带来了不确定性，而FMT试验可能是解开这种因果关系之谜的钥匙。

FMT测试既是临床试验，又是介入性临床试验。如果移植新的微生物群发挥了作用，这将强有力地证明，微生物群失衡是IBD发生的核心。如果微生物被转移后，微生物群恢复，但症状持续存在，这将表明IBD的核心在于免疫系统。因此，执行良好，但最终失败的FMT试验将为IBD的发病机制提供新的见解。

但在得到结论之前，研究人员需要知道引入的微生物是否能有效地定植于受体的胃肠道。没有这个信息，就不可能下结论。因此，

Khoruts认为建立可靠的方法应该是IBD研究的第一个目标。他表示，他没有想到一次粪便移植就能对肠道菌群产生那么大的影响。与艰难梭菌感染患者不同，IBD患者的肠道中本身已经存在很多微生物，这使移植来的微生物难以扎根。Khoruts指出，但是，如果患者多次接受FMT手术，那么肠道微生物可能会发生实质性的变化。

Moayyedi也同意这一点。在2015年的试验中，粪便样本的DNA分析表明，连续六周FMT治疗后，患者的微生物组成会慢慢接近捐献者的肠道微生物组成。计划在2017年开始的第二次试验中，患者将首先接受为期两周的广谱抗生素治疗，以便杀死一些原有的肠道微生物，从而为新来者开辟空间，然后每两周接受一次FMT，总共接受四次。

Moayyedi也正在调整新试验中的其它细节。例如，所有参与者将从单一捐赠者那里获得粪便。原来的试验使用的主要是来自捐助者A和B的粪便样本。有趣的是，接受A样本的患者症状都没有获得缓解，而B的成功率为39%。疾病持续时间是此次试验关注的另一个变量：在溃疡性结肠炎发病不到1年的4名参与者中，有3名对FMT有响应；而34名患病时间更久的患者中，只有6名患者对FMT有响应。

事实上，该试验涉及的因素非常多，每一个额外的变量都会增加参与者的数量，从而需要更多的资金。Rubin还怀疑IBD病例是否存在基本的异质性，例如食物中毒后得IBD的患者可能从FMT中受益，而遗传导致的IBD可能不会对FMT产生响应。开展大型试验和复杂的DNA分析需要大量资金，特别是FMT作为与常规药物不同的治疗模式，争取主流资金非常困难。

不过值得庆幸的是，情况似乎有所改变。最近美国、澳大利亚、中国和英国的FMT临床试验都得到了大量的资金支持。其

中一项试验在英国伯明翰大学（University of Birmingham）——就在Adams家附近——展开。但Adams不需要求助于FMT了：手术非常成功，他又开始冲浪了。Adams觉得就像获得了新生，生活完全不一样了。他对FMT试验

的想法非常简单。他觉得，这种新疗法应该得到充分的研究和试验，然后获得一个靠谱的结论。有效是好事，可以赶紧进入临床；无效就赶紧放弃，免得患者苦苦期待。

粪便 吸引力

FMT 疗法 的发展历程

4 世纪

中国医师葛洪建议中毒和严重腹泻的病人服用粪便悬浮液。著名中医、《本草纲目》作者李世珍在1200多年后，再次提出类似的“黄汤”。

1908 年

俄罗斯动物学家和诺贝尔奖获得者Élie Metchnikoff在他的书《The Prolongation of Life: Optimistic Studies》中推测，某些肠道细菌，例如通过喝牛奶而获得的肠道细菌，可能可以阻止衰老。

1958 年

美国外科医生 Ben Eiseman 等人使用粪便灌肠治疗4例假膜性小肠结肠炎（现在已知是由艰难梭菌引起的一种肠道疾病）。现在万古霉素成为了该疾病的标准疗法。

1989 年 1 月

当地驻扎在堪萨斯州密苏里州的 Justin Bennet 和 Mark Brinkman 在给《柳叶刀》（The Lancet）杂志投稿时写道，粪便灌肠之后的6个月，Bennet 的溃疡性结肠炎症状得到了明显缓解。这是 FMT 被用于治疗 IBD 的首个报道。

1989 年 5 月

丹麦史蒂芬斯血清研究所（Statens Serum Institute）的 Michael Tvede 和哥本哈根大学（University of Copenhagen）的 Jorgen Rask-Madsen 成功地使用 FMT 治疗了6名慢性艰难梭菌感染患者。肠道细菌培养测试结果显示，这些患者的肠道菌群发生了显著变化。

2010 年

明尼苏达大学（University of Minnesota）的 Alexander Khoruts 团队使用基因测序分析了 FMT 前后的肠道菌群组成。结果发现，FMT 在改善患者艰难梭菌感染的同时，使患者的肠道菌群更贴近捐赠者的肠道菌群。

2013 年 1 月

阿姆斯特丹大学（University of Amsterdam）的 Els van Nood 等人报告了一项随机对照试验，证明了 FMT 治疗复发性艰难梭菌感染的有效性。

2013 年 5 月

FDA 将 FMT 归类为药物，而不是被移植的人体组织。因此，FMT 将受到更严格的政府监管，任何希望使用它的医生必须提交冗长的申请。

2013 年 7 月

针对胃肠病学家的上诉，FDA 行使执法“自由裁量权”，批准采用 FMT 治疗艰难梭菌感染，并且只允许该疗法治疗这种疾病。

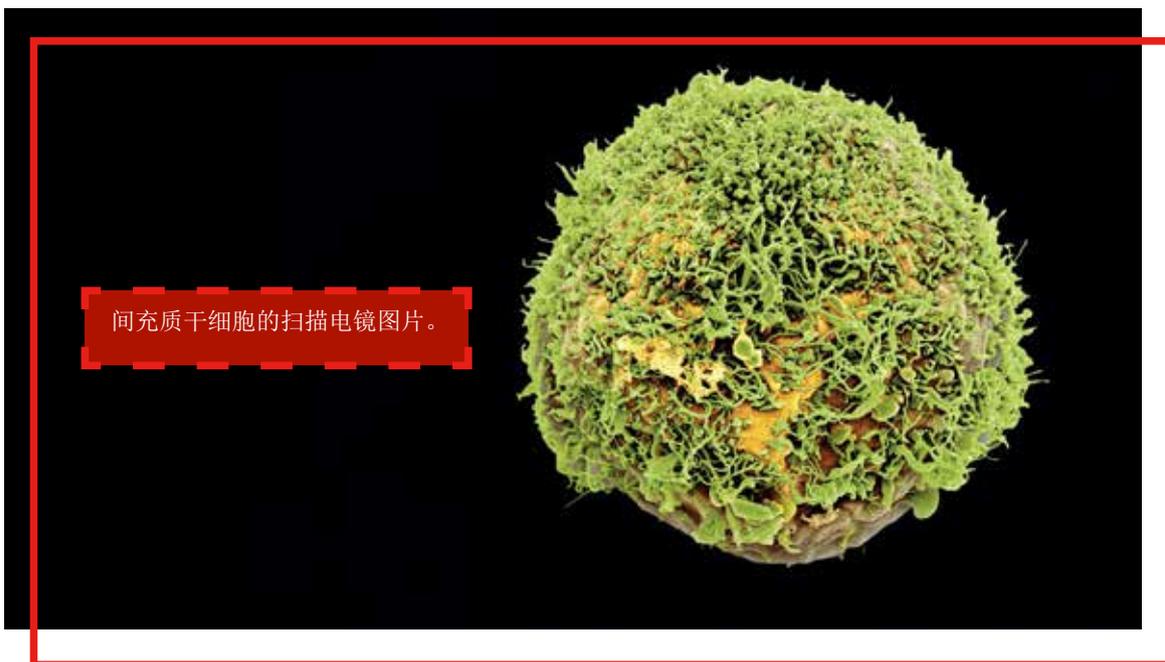
2014 年

英国国家健康与护理研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）建议使用 FMT 治疗复发性艰难梭菌感染，并呼吁进一步研究最佳剂量、给药方式和供体选择。

2016 年

一种含有合成粪便的“药丸”——健康肠道菌群的微生物混合制剂——意外地在治疗艰难梭菌的临床试验中失败了。目前美国、英国、中国和澳大利亚的研究者都在进行 FMT 治疗 IBD 的临床试验。

4. 处于试验阶段的细胞疗法



目前，4种旨在治疗IBD的再生和免疫系统疗法正处于试验阶段。

从成熟的抗炎剂和类固醇到最新的生物药物，IBD患者可选择的治疗越来越多。但是目前研究人员还不太清楚引起该疾病的遗传、表现遗传和环境因素的复杂机制。此外，在实验室对IBD进行相关建模研究是一件非常困难的事情。目前IBD没有治愈方案，某些患者甚至对所有疗法都不响应。

皇家伦敦医院（The Royal London Hospital）的青少年和成人IBD服务中心的负责人James Lindsay指出，目前仍然有极少数人罹患的是慢性的、活跃的，并且非常难以被治愈的IBD，新的生物制剂不太可能帮助这些患者。这些病人不断进出医院，可能正在接受静脉营养治疗，甚至无法工作，他们对类固醇药物无响应，并且生活质量极低。

基于细胞的疗法可能是有效的替代方案。在目前处于研究阶段的多项治疗中，取得最大进展的研究包括造血干细胞（haematopoietic stem，可以分化成血细胞的干细胞）移植疗法和间充质干细胞（mesenchymal stem cells，可以分化成各种细胞类型的成体干细胞）疗法。在早期研究阶段，有一些研究人员尝试通过使用肠道干细胞构建3D类器官，也有一些研究人员试图修饰调节免疫系统的细胞。

这些治疗的最终目标是治愈IBD。经过多年的实验室研究，有些疗法已经进入临床试验阶段了，不过结果有好有坏。尽管新药获批的道路可能很漫长，但基于细胞的疗法为对传统治疗无响应的患者带来了新希望。

造血干细胞

造血干细胞存在于骨髓中，能分化成全身的血细胞，包括IBD中过度激活的免疫细胞。几十年来，血液肿瘤，例如白血病和多发性骨髓瘤等血液癌的其中一种治疗方法是：使用化疗药物杀死体内的造血干细胞，然后移植捐献者健康、无癌症的造血干细胞。这种治疗过程非常艰辛，且具有高毒性，但对于这些癌症患者来说却非常有效。

目前研究人员证实，重启免疫系统的移植手术对自身免疫性疾病，如多发性硬化也有明显的治疗效果。早在20世纪90年代，胃肠病学家就注意到，有些克罗恩病患者（IBD的主要形式之一）在接受造血干细胞移植后，症状得到了缓解。虽然这些观察结果引起了人们对细胞移植的兴趣，但许多人担心缺乏证据，毕竟造血干细胞移植可能是致命的。Lindsay表示，无论造血干细胞移植是否有效，大量患者都将接受这样一个高风险的手术，这是非常让人担忧的。

正是出于这种担忧，研究者们展开了自体干细胞移植治疗克罗恩病（Autologous Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease, ASTIC）的临床试验。这是第一个、也是迄今为止仅有的测试干细胞移植治疗IBD的临床3期试验。ASTIC试验的移植手术遵循与血液肿瘤干细胞移植类似的程序，但是使用的是患者自身的干细胞。欧洲共有11个研究中心参与了ASTIC项目，并一共招募了45名难治性克罗恩病患者。第一年，有23名志愿者接受了移植，其他人接受标准治疗（C. J. Hawkey *et al.* *J. Am. Med. Assoc.* 314, 2524–2534; 2015）。随后对照组的患者也会接受干细胞移植。

ASTIC首席研究员和英国诺丁汉大学（University of Nottingham）的胃肠病学家Christopher Hawkey指出，他们当时面临两个问题。第一，干细胞移植治疗克罗恩病的成功率有多高？第二，对于那些对常规治疗无响应的患者来说，干细胞移植对他们是否有效？

该试验的主要目标难度很大：一年后，临床症状持续获得缓解，也即内窥镜成像检查显示无活动性疾病，并且患者可以停止标准治疗。对此，Hawkey认为他设计这样的目标有些不明智。根据这样高的标准——旨在反映与治疗相关的风险——意味着与对照组相比，治疗组中只有两个人获得疾病缓解。正如预期的那样，干细胞移植手术导致了许多严重的不良事件，包括一名患者死亡。

鉴于只有仅仅少数几名参与者达到了ASTIC要求的最低点，研究人员认为试验失败，某些研究人员还决定放弃采用细胞移植来治疗IBD。但是Hawkey指出，部分参与者其实是受益匪浅的。一半的患者在移植后至少一年内没有发生活动性克罗恩病的迹象，四分之一



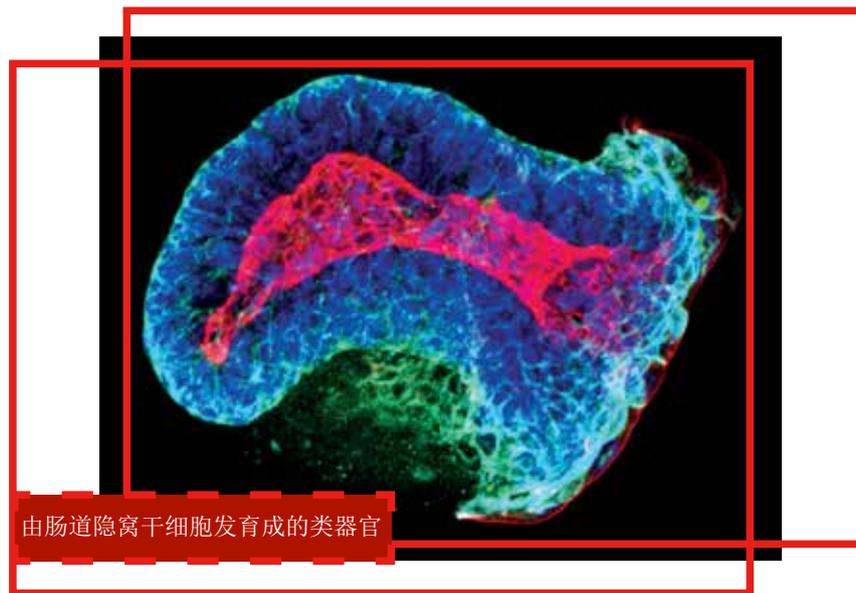
以上的患者完全没有疾病迹象。一个为期四年的参与者随访项目的初步结果确认了治疗的积极效果。该试验的参与人之一Lindsay表示，干细胞移植改变了这些患者的生活。Lindsay的一位朋友患了IBD，平时需要依靠静脉营养治疗，并且不能工作。不过这位朋友现在已不需要接受静脉营养治疗了，也可以去工作了。虽然他没有得到完全的缓解，但是他的生活已经发生了革命性的变化。

加州大学洛杉矶分校炎性肠病中心的胃肠病学家（Center for Inflammatory Bowel Diseases at the University of California）Daniel Hommes表示，因为ASTIC试验失败，

研究人员忽视了干细胞移植在帮助那些对其它治疗不响应的患者的潜力。那些患者不能接受任何手术，也无法忍受药物的毒副作用。干细胞移植能帮助很多病人。然而，ASTIC试验设置的标准太高了，它并没能反映干细胞移植的真实潜力。

Hawkey和Lindsay等调查人员提出了一项后续试验，这次实验的毒副作用将会弱很多。Lindsay指出，他们并没有想要杀死病人的每个癌细胞。他们建议采用更实际的疗效标准。如果我们采用FDA对新生物制剂的疗效标准，那么试验的结果将会非常明显。

类器官



科学家们一直在探索基于肠道干细胞（维持肠道正常功能的成体细胞）的IBD治疗方法。2009年，荷兰哈勃雷奇研究所（Hubrecht Institute）的分子遗传学家 Hans Clevers利用干细胞成功构建了名为类器官的3D组织模型，自此IBD领域的研究人员对干细胞的兴趣不断飙升。事实上，目前肠道类器官研究尚

处早期阶段，但是现在也可以通过将其它类型的细胞修饰成诱导多潜能干细胞（induced pluripotent stem cell），然后再将这些干细胞诱导成完全分化的成体细胞，最终形成类器官。

雪松西奈医疗中心（Cedars-Sinai Medical Center）的炎性肠病中心主任Targan

指出，雪松西奈医疗中心的研究人员成功使用源自IBD患者自体细胞诱导的干细胞构建出了肠组织类器官。当将这些IBD干细胞置于3D细胞培养基质中时，它们自己便会分化成肠道内壁的所有细胞类型。研究人员可以用细菌或真菌感染这些类器官，并研究肠细胞如何与衍生自相同IBD细胞系的巨噬细胞等免疫细胞相互作用。Targan认为一两年内，这项技术便会产生巨大影响。他的最终目标是把这些类器官应用于治疗，包括将其作为移植材料，“但目前离这个目标还有些遥远”。

约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的小儿外科专家David Hackam正在可生物降解的支架上探索干细胞构建“人造肠”的方法。他希望这将最终有助于治疗IBD和坏死性小肠结肠炎——一种发生在早产儿体内，肠道发炎，并最终坏死的疾病。

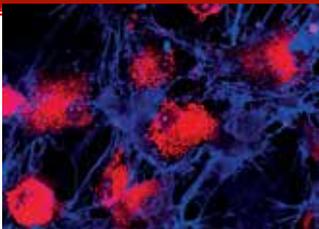
Hackam指出，该技术其中一个主要困难就是复制肠道的手指状微绒毛。这些微绒毛在肠道中吸收糖、脂肪和蛋白质分子。为了攻破这个难题，他与康奈尔大学（Cornell

University）的生物和环境工程师John March合作，合成了一个含有由胶原蛋白制成的合成微绒毛支架。

Hackam指出，诀窍在于如何利用这种支架。只要让其合适地折叠，然后在它身上接种肠道干细胞就可以了。人类肠道干细胞会增殖，并覆盖微绒毛。研究人员将可生物降解的支架植入小鼠体内，随后移植物会形成血液供应（S. A. Shaffiey *et al. Regen. Med.* 11, 45–61; 2016）。该团队在小猪上重复了该实验，并正在努力提高支架的生物相容性和商业可行性，同时他们也在分析支架是否可以吸收营养物质。

支架也需要具有收缩性，因为肠道是会蠕动的。Hackam的小组正在研究协调这些收缩的神经网络，以及如何利用干细胞复制这种神经网络。Hackam团队同时还在设计一个装置——将神经细胞与类似于起搏器的装置组合起来，使类器官具有收缩能力，同时配备小型化外部电源。

间充质干细胞



间充质干细胞的荧光照片

间充质干细胞（Mesenchymal stem cell, MSC）是能够发育成骨、软骨、肌肉和脂肪细胞的多能成体干细胞。它们存在于多种组织中，如骨髓、脐带血、牙髓和脂肪等。Hommes指出，MSC长期以来一直是重点研究的对象，因为它们可以在不激活免疫系统的情况下，修复创伤。

MSC治疗IBD最成功的试验是以局部注射的形式，治疗罕见且难以治疗的肛门瘘——通常是感染的结果。Hommes表示，MSC是一个潜在的单细胞武器，它既能修复瘘管、下调炎症，又能使伤口再生。有很多

证据表明，MSC能有效治疗IBD。

在一项使用脂肪来源的MSC来治疗克罗恩病导致的肛瘘3期随机临床试验中，治疗组肛瘘愈合率比对照组高16%（J. Panés *et al. Lancet* 388, 1281–1290; 2016）。该临床试验的研究成员之一、比利时鲁汶大学医院（University Hospitals Leuven）的胃肠病学和肝病科主任Gert Van Assche指出，这很有意义，因为这些患者对其它治疗都没有响应。

在这些结果的基础上，赞助该试验的生物技术公司TiGenix正在向欧洲药品管理局申请批准，希望在2017年下半年将其应用于临床。尽管该实验取得了成功，但很多问题还有待探索。Van Assche指出，病人

体内到底发生了什么，我们并不知道。这还是个黑匣子，我们不能进行活检，并且在解读小鼠实验结果时也需要谨慎。

可以抑制无论发生于何处的炎症并针对IBD系统性的MSC疗法，通常会引起专家的警惕。Van Assche表示，尽管在小鼠身上的研究结果一直很成功，但许多静脉注射MSC来治疗IBD以及其它疾病的临床试验往往以失败告终。

Hommes则指出，如果通过点滴来进行MSC递送，那么存在的问题就是要依靠MSC去寻找体内的炎症，这个过程将会耗费一定的时间。大多数MSC在到达炎症部位之前都已经丢失。尽管缺乏临床证据，但由于美国对于细胞手术监管不严，因此如果IBD患者希望做这项手术，他们的要求是会得到满足的。

调节性免疫细胞

调节性T细胞（蓝色）和细菌。



对于适应性免疫系统来说，简单算不上一项优点。人体系统配备着许多类型的T细胞，其中包括一种可阻断炎症产生的T细胞的调节性T细胞（T_{reg}细胞）。T_{reg}细胞对于治疗IBD至关重要。

由法国生物技术公司TxCell赞助的克罗恩病与T_{reg}细胞研究项目（The Crohn's And Treg Cells Study, CATS1）探索了活化的T_{reg}细胞能否有效治疗难治性克罗恩病（P. Desreumaux *et al. Gastroenterology* 143, 1207–1217; 2012）。实验中，研究人员从20名参与者体内分离出T_{reg}细胞，对其预处理，使它们能对卵清蛋白（蛋清的主要成分）发生响应，随后再将这些细胞回输到人体

内。当患者食用了包裹着卵清蛋白的酥皮蛋糕时，他们的T_{reg}细胞被激活，研究人员希望借此抑制克罗恩病引起的炎症。

8名接受一百万个细胞回输的患者中，有6人的克罗恩病症状在8周内获得改善，其中两人似乎正在恢复。在这一喜人结果的鼓舞下，Txcell公司进一步扩大试验规模，共招收56名患者。该试验预计在2018年得到初步结果。Van Assche指出，从基础科学的角度来看，免疫调节细胞的潜力非常大，但是我们需要扩大试验规模，进一步确认结果。

此外，TxCell公司正在研究是否可以修饰T_{reg}细胞。该公司正在利用基因编辑技术，使T细胞产生表面蛋白质（嵌合抗原受体），从而让这些细胞更好地靶向血液肿瘤患者的肿瘤细胞。这项研究也受益于CRISPR-Cas9等技术的发展。

Hommes指出，基因修饰T_{reg}细胞可以靶向和抑制驱动IBD的特定炎症信号。但首先研究人员需要充分鉴定IBD炎症所涉及的具体信号。例如，尽管IBD的多种生物药物成功靶向了肿瘤坏死因子- α （TNF- α ），但Hommes表示，“TNF- α 本身从未成为IBD的特异性靶标。”尽管靶向TNF- α 已被证明是一个有效的策略，但目前其具体机制还不明确。类似的这类技术困难使得T_{reg}细胞疗法离进入临床还有很大一段距离。加州雪松西奈医疗中心（Cedars-Sinai Medical Center）的Stephan Targan表示，理论上，这些治疗方法可能会很有效，但它们还处于起步阶段。

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。

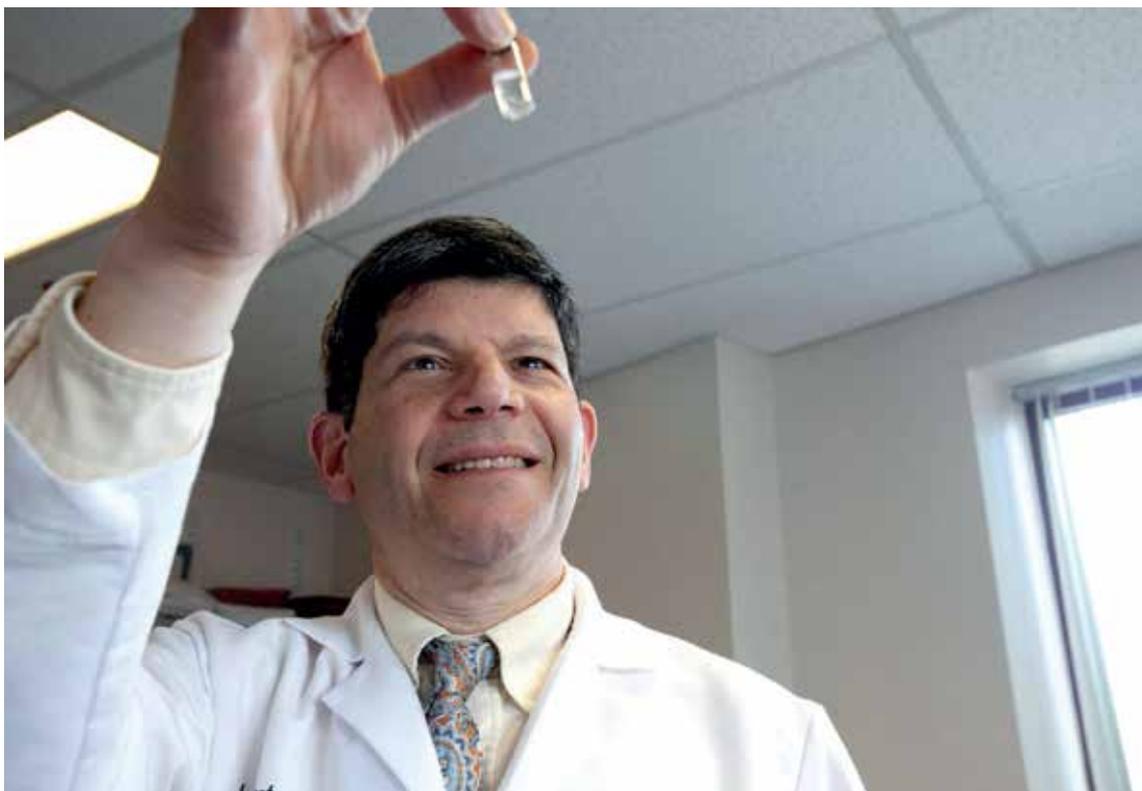
要求：

- 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

三、观点荟萃

1. 访谈Joel Weinstock：寄生虫可能有利于肠道健康



人类肠道中生活着很多寄生虫。波士顿塔夫茨医学中心（Tufts Medical Center）的胃肠病学家Joel Weinstock研究的内容是，这些寄生虫究竟如何影响炎症和身体的免疫反应。他向我们解释了一些寄生虫对IBD的发生和治疗的影响。

Q：肠道寄生虫与IBD有什么关系？

A：二十世纪以前，免疫介导的疾病，如溃疡性结肠炎、克罗恩病、1型糖尿病和一些过敏症都是非常罕见的疾病。但二十世纪之后，这些疾病已变得非常普遍。这有可能是因为感染而增加了这类疾病的发病率，但目前为止我们没有发现这些疾病与任何特定感染因子的联系。因

此，我们认为，发病率的上升可能是由环境变化引起的。

直到十九世纪初，全球大多数人都是农民。农民家里的地板不是很干净，他们没有冰箱，也不经常洗澡。人类在这种环境中存活了数千年。但现在我们住在干净房子里，食物放在冰箱里，并且我们广泛使用抗生素。我认为，这种环境变化可能使我们更容易受到免疫介导的疾病的影响。原本相对不干净的环境里应该有些东西在保护着我们。自20世纪70年代以来，科学家已经知道，寄生虫是宿主免疫力的强大调节剂，所以也许这些寄生虫的丢失改变了我们的免疫反应。这也就是IBD的卫生假说：人体内寄生虫的缺失改变了我们的肠道菌群，这是IBD发病率增加的因素之一。

Q：有什么证据支持这个想法？

A：1999年，我在小鼠上做了研究，并使用几种寄生虫——曼氏血吸虫（*Schistosoma mansoni*）、鼠鞭虫（*Trichuris muris*）和多形螺旋线虫（*Heligmosomoides polygyrus*）来感染小鼠，结果表明这些寄生虫的感染可以预防溃疡性结肠炎或减轻炎症。许多研究团队已经表明，寄生虫可以阻止小鼠模型中其它免疫介导的疾病。不过也有来自印度等发展中国家的流行病学资料显示，尽管结论并不十分可靠，IBD和过敏反应在接受过寄生虫治疗的儿童和成年人中发病率较高。一些研究者认为，肠道细菌组成的变化可能是一个风险因素。

Q：肠道菌群的不平衡如何导致IBD？

A：寄生虫改变了人体对肠道细菌的免疫反应。肠道里住着许多细菌。通常，人的免疫系统只会使这些细菌待在正确的位置——肠的内皮上，而不会杀死这些细菌。我们认为，IBD患者的免疫系统是失调的。这种情况下，免疫系统会把肠道菌群和肠道里的其它东西视为危险因素，并过度反应。寄生虫可以关闭这些破坏性免疫途径，如产生I型辅助T细胞的免疫途径。

Q：寄生虫缺失如何影响免疫反应？

A：寄生虫可以在你身体里住上好些年，不过要做到这一点，它们必须逃过免疫系统的巡查。鉴于此，寄生虫会感应免疫系统对自己的反应，并分泌分子，抑制免疫响应，以此求生。这种免疫调节不会对人体造成任何伤害。事实上，我们的免疫系统在漫长的进化过程中已经习惯了这一模式，从而使我们中的一些人可能需要寄生虫——它们阻断涉及免疫受体信号传导的SYK信号通路，并阻止T细胞活化。在没有这些寄生虫的情况下，人体会变得更加敏感。这在小鼠模型上已经有所显示，并且一些研究表明人体也同样如此，但是这一理论还没有被完全接受。我们目前正在寻找和鉴别介导这些免疫调节的分子。

Q：了解寄生虫调节免疫的机制可以促进新疗法的开发吗？

A：我们已经确定了可以预防IBD、涉及树突状细胞和调节性T细胞的两条途径。我们知道寄生虫能分泌分子，作用于这些途径。因此，其中一个选择是开发基于调节这些调控途径的分子的药物。另一个选择是找到可以安全生活在人体内，调节免疫，且行为模式可管控的寄生虫。病人可以吞下一些工程化的寄生虫，待一年后IBD症状缓解了，再进行除虫。

我们进行了一项双盲实验，使用鞭虫感染溃疡性结肠炎患者，结果显示确有疗效。一家制药公司基于此开展了临床试验，但他们的研究惨遭滑铁卢：55%接受安慰剂的患者得到了缓解，这表明患者选择存在问题。该研究需要以不同的方式再次展开，但现在并没有开展使用活

体寄生虫的临床试验。我相信寄生虫治疗是有用的，但我们也知道，定性研究和治疗药物都有待进一步深入，毕竟我们不可能用寄生虫来治疗病人。

Q：如果患者决定自我尝试寄生虫治疗呢？

A：尝试一种尚未被证明绝对有效的治疗方法是有风险的。你可以自己去获得寄生虫，但是通过互联网购买的问题是，你压根不知道拿到的是什么。东西是真的吗？是否受到污染？同时，寄生虫治疗也很昂贵，因为美国的医保不报销这项消费。

我的建议是，如果患者想尝试未被证实的新疗法，那么必须有医生从旁监督，以确保患者没有服用一些副作用非常大的药品，以致让疾病恶化。如果仅仅只是为了避免使用IBD药物，就贸然尝试可能造成永久损害的疗法，这是毫无必要的。即便有些患者确实症状极其严重，濒临绝望，我也不建议自己盲目试验。因为风险实在太大了，这样做很可能得不偿失。

2. 访谈Eva Szigethy: IBD其实是种情绪病



许多IBD患者都有心理健康问题。宾夕法尼亚州匹兹堡大学（University of Pittsburgh）的精神病学家Eva Szigethy研究的课题是认知治疗如何帮助缓解胃肠道问题。她向我们介绍了心理健康与IBD之间的关系。

Q: IBD患者一般有哪些精神健康问题？

A: IBD患者的的主要问题是焦虑、抑郁和慢性疼痛——即使IBD不活跃，但仍然存在的的一种疼痛。有一部分成年患者，抑郁症状是由影响大脑的炎症产生的细胞因子引起的。患有严重IBD的人常常会产生继发性的、与健康有关的焦虑、情感逃避（避免责任，避免与他人交流）。通常这些患者被诊断患有广泛性焦虑症。

Q: 这些问题是IBD的直接结果吗？

A: IBD患者发生焦虑和抑郁症的概率比健康人群高两倍，并且IBD活跃时比不活跃时，患者发生焦虑和抑郁症的概率也更高。目前尚不清楚为何IBD患者发生焦虑和抑郁症的概率较高，也不清楚心理问题如何影响脑部和慢性疾病等的机制。

Q: 心理健康有问题的人是不是更容易得IBD?

A: 来自澳大利亚的研究人员最近回顾了IBD中抑郁症和焦虑症的研究，他们发现大多数人的焦虑似乎早于IBD确诊。对于抑郁症来说，一些研究表明，IBD患者有抑郁症病史，但大多数研究显示抑郁症发生在IBD诊断后。在儿童中，似乎大多数的焦虑和抑郁症是在IBD确诊之后出现的，但是在青春期，IBD似乎是与焦虑和抑郁症同时显现。心理健康和IBD之间是因果关系吗？是前者引起后者，还是后者引起前者？这些问题目前还没有定论。我们唯一能确定的是，大脑和肠道似乎有很强的联系。

Q: 从生物学上说，心理健康问题和炎症是否有联系？

A: 我们之前对IBD青少年抑郁症群体的研究发现，抑郁症的躯体化症状（如疲劳、无法感受到快乐、睡眠障碍和缺乏激励）与炎症水平（使用循环C反应蛋白或红细胞沉降率作为全身炎症的标志物）有强烈的关联。低自尊、自杀感和内疚等认知症状与IBD的相关性则低得多。

自主神经系统会将大脑和肠道联系起来。最近有研究显示，刺激自主神经系统最大的分支——迷走神经可以有效减少克罗恩病患者的炎症。这很有趣，因为迷走神经刺激也是难治性抑郁症的治疗手段之一。据我所知，目前还没有研究可以具体分析同时患有这两种病的患者。

Q: 如何治疗有心理健康问题的IBD患者？

A: 治疗焦虑和抑郁症最有效的方法是行为疗法。这基本上是一种心理干预，教患者使用不同的方法来应对、思考和采取行动。行为疗法对单独发生的，以及伴随身体症状同时发生的心理症状都很有效。我们展开了一项大规模随机对照试验，以测试行为疗法对患有IBD的抑郁症青少年的治疗效果。结果显示在减少IBD活跃患者的抑郁症和炎症方面，认知行为疗法比支持性倾听要有效得多。

当行为治疗效果不佳时，我们也会使用抗抑郁药来治疗。有几项研究探讨了抗抑郁药物对IBD的疗效。其中一项研究测试了三环抗抑郁药对IBD或肠易激综合征患者的慢性疼痛的治疗效果。结果发现该药对这类慢性疼痛有明显的疗效。

Q: 心理健康与疼痛之间有关联吗？

A: IBD患者的慢性疼痛与焦虑和抑郁有关。约有10%的IBD患者经历了慢性创伤或早期创伤或逆境，而且似乎更怕痛。尽管使用麻醉药物治疗慢性疼痛并不罕见，但是长期以往可能会造成损害，因此综合考虑心理、社会以及生物因素的治疗对于IBD患者来说是非常重要的。

Q: 为什么情绪状态会影响疼痛？

A: 研究人员发现，在高分辨率功能磁共振成像研究中，人类处理疼痛的领域恰好与处理情绪的区域重合。研究表明，随着疼痛越发变成一种慢性病，人类的情绪波动也会越来越多。所以我们认为，慢性疼痛和持续时间稍长一些的疼痛并不是一回事。

Q: 那IBD和心理健康疾病之间的联系对这两种疾病的患者有什么意义呢？

A: 肠道炎症可能对大脑有害，特别是对那些炎症频发或不断发作的IBD人群的大脑有害。我们应该将更多的注意力集中在开发改变炎症对肠道和大脑产生的影响的药物和行为干预措施上。

原文检索:

Michael Eisenstein. (2016) A SLOW-MOTION EPIDEMIC. *Nature*, 540: S98-S99.

KELY RAE CHI. (2016) Rising in the East. *Nature*, 540: S100-S102.

SARAH DEWEERDT. (2016) Clues in the code. *Nature*, 540: S104-S105.

LIAM DREW. (2016) RESEEDING THE GUT. *Nature*, 540: S109-S112.

ERIC BENDER. (2016) CELLS ON TRIAL. *Nature*, 540: S106-S108.

NEIL SAVAGE. (2016) Worm charmer. *Nature*, 540: S103.

NEIL SAVAGE. (2016) Gut feelings. *Nature*, 540: S113.



百态·频道

www.LifeOmics.com

表达克隆

真正**减价不减质!**

省时!
省钱!



20,000个人类基因的表达克隆，**保证序列，即日送货**，Fedex寄送!

克隆类型	载体	启动子	筛选基因	标签	促销价		
					< 1000 bp	1kb - 4kb	> 4000bp
哺乳动物载体 表达克隆	M02	CMV	Neomycin	N/A	¥480起	¥1500起	询价
	M03	CMV	Neomycin	C-eGFP			
	M06	CMV	Neomycin	N-3XHA			
	M07	CMV	Neomycin	C-3XHA			
	M12	CMV	Neomycin	N-3XFlag			
	M14	CMV	Neomycin	C-3XFlag			
	M29	CMV	Neomycin	N-eGFP			
	M35	CMV	Neomycin	C-Flag			
	M98	CMV	Neomycin	C-eGFP (monomeric)			
	M67	CMV	Hygromycin	N/A			
	M68	CMV	Puromycin	N/A			
慢病毒载体 表达克隆	Lv105	CMV	Puromycin	N/A	¥480起	¥1598起	询价
	Lv151	CMV	Neomycin	N/A			
	Lv152	CMV	Hygromycin	N/A			
	Lv153	CMV	N/A	N/A			
	Lv121	CMV	Puromycin	C-FLAG			
	Lv201	CMV	Puromycin	SV40-eGFP-IRES-Puromycin			
	Lv206	CMV	Puromycin	SV40-mcherry-IRES-Puromycin			
	Lv156	EF1a	Puromycin	N/A			
Lx304	CMV	Blasticidin	C-V5				
穿梭克隆	GC/CF	Entry clone		Gateway® 克隆技术兼容		¥1500起	
ORFeome	OC/OG	Entry clone				¥1598起	
						¥1380起	

* 以上促销载体，价格实惠，购买还可**免费赠送价值875元的相应对照载体。**

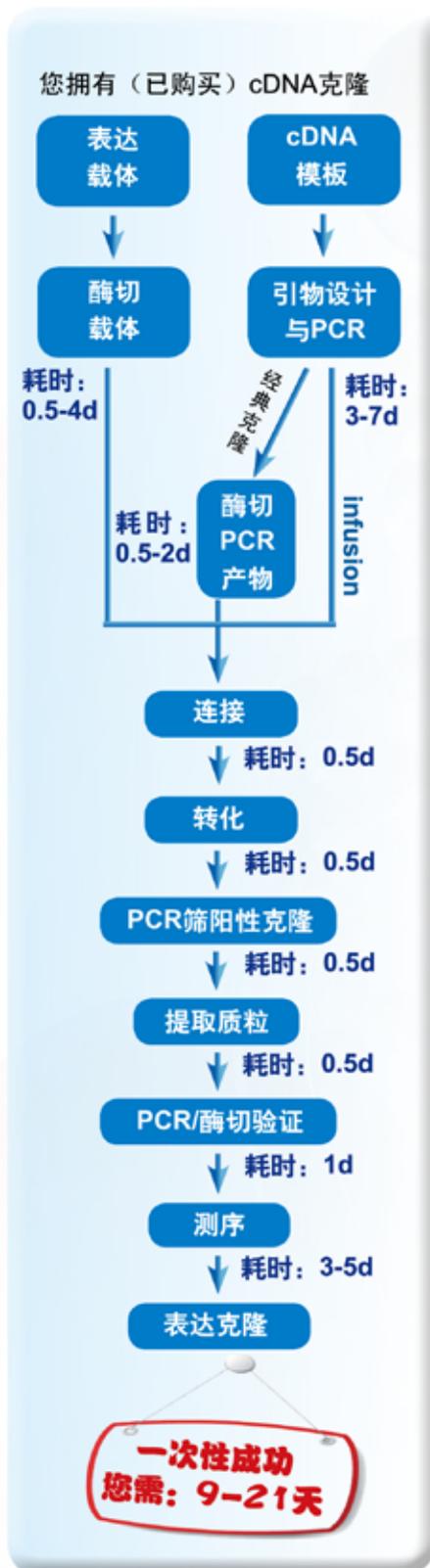
GeneCopoeia, Inc.是国际ORF collection合作组织（ORFeome Collaboration）成员，亚洲区提供ORFeome克隆系列代表。GeneCopoeia专注于基因功能研究领域17年，是NCBI推荐的克隆供应商。全球累计使用GeneCopoeia克隆产品发表的SCI文章有3000+篇。

近5年

使用GeneCopoeia克隆产品发表

1000+篇SCI 20分以上100+篇

即用型表达克隆为您省时又省钱!



购买GeneCopoeia 即用型表达克隆



花费: 低至480CNY
省钱!
耗时: 0
省时!

发表文章举例

The role of fatty acid β -oxidation in lymphangiogenesis. 2016. *Nature*, IF 40.137. Lentiviral expression vector constructs for PROX1 and GFP control.

Inactivation of Capicua drives cancer metastasis. 2017. *Nature Genetics*, IF 27.959. Lentiviral GFP-tagged ERF (cat# EX-S0501-Lv122) and Lentiviral GFP-tagged PAFAH1B3 (cat# EX-M0513-Lv122)

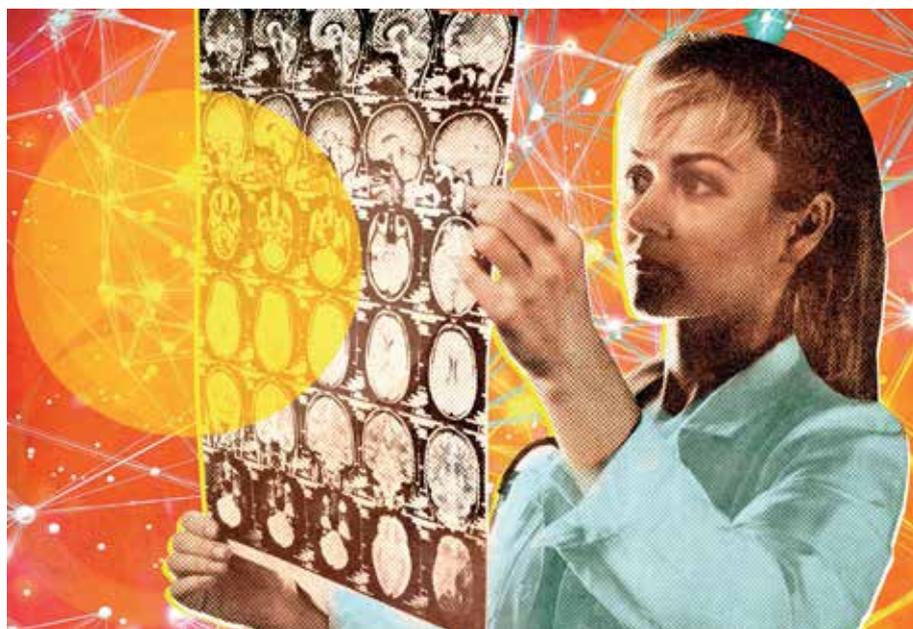
Major histocompatibility complex class I molecules protect motor neurons from astrocyte-induced toxicity in amyotrophic lateral sclerosis. 2016. *Nature Medicine*, IF 29.886. H2db cDNA (NM_010380.3) and HLA-F cDNA (NM_001098479.1)

A calcium-and calpain-dependent pathway determines the response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes. 2016. *Nature Medicine*, IF 29.886. Lentiviral expression vector for CAST expression (pReceiver-Lv228-hCAST; cat# EX-T9667-Lv228) and control vector (cat# EX-NEG-Lv228)



热点

走向广泛合作的神经科学研究



神经科学这个在以前还比较封闭的学科，现在也开始进行多学科合作了。

2010年，在北非和中东地区爆发了一系列的抗议活动，史称“阿拉伯之春”。同时叙利亚也爆发了战乱。2015年末，每个月都有数万名躲避叙利亚战乱的难民涌进德国。

德国马克思普朗克人类认知及脑科学研究所（Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences in Leipzig, Germany）的神经学家Tomás Goucha和Alfred Anwander等人想给这些人提供一点力所能及的帮助。他们收集了一些衣物送到难民中心，而且在那里担任志愿者，义务教授一些德语知识。不过Goucha等人觉得，除了一般的帮助外，更应该让自己的专业知识派上用场。他们思忖，大量非德语区的人进入德国，是否可以让他们研究这样一个课题：即我们的大脑是如何学习一门新的语言的。这些难民只有学会了德语，才可以更好地融入德国社会。

人类是如何掌握第二门语言的？这是一个非常难回答的问题。因为每个人的语言背景都不同，都有各自不同的母语。而且，如果要开展这种研究，涉及语言学家（linguists）、心理学家和外语教授教师、神经科学家，以及学习者等多种混杂的因素。据Goucha介绍，他周围有很多人都不愿意开展这种跨学科（interdisciplinary）的研究。当然，谁都想做一个简单的实验，但这样会遗漏很多非常重要的信息。

不过Goucha和Anwander等人还算比较幸运，因为神经学家们已经开始意识到这个问题，并走出自己的圈子，寻求合作了。语言

学、心理学、生物学和人类学等多个领域都是神经学家开展合作的伙伴。美国斯坦福大学（Stanford University in California）的心理学家Natalie Rasgon表示，过去，很多科研机构只会单打独斗，现在，大家的合作非常紧密了，而且这正逐渐成为一种发展趋势。

Goucha和Anwander所在的研究所一直都非常关注脑科学在语言学习中的作用，所以二人也获得了所里的经费支持，然后与德国莱比锡大学Herder研究所（University of Leipzig's Herder Institute）取得了联系。该研究所主要负责向外国人教授德语。该项目中，他们一共招募到90名叙利亚难民参加这项研究。Herder研究所的外语教师也参与到整个实验的设计工作当中。整个研究工作于2016年5月正式启动，其中有一半的学员用传统的方式（比如最开始学习词汇等）进行授课，另外一半学员则一开始就重点学习语法和句法。

这项研究的目的之一是想了解，当成年人学习第二门语言时，是否会用到大脑中与学习母语时一样的部位；除此之外，我们大脑中还有哪些区域也被激活了。在研究过程中，每一年会有3个月的间隔期，这些叙利亚学员在这些间隔期里会接受测试，期间让他们听一些词语顺序错乱的德语句子，同时接受大脑磁共振扫描。同时还会找一群德国人来做对照组。

Goucha指出，实验发现，这些叙利亚学员很难理解这些错误的句子，这是一个非常难得的研究机会。

开放的实验

很多资深科研人员都认为，对于跨学科研究感兴趣的、刚刚入行的科研人员而言，充分

了解其它学科的研究兴趣点是非常重要的。德国马克思普朗克人类认知及脑科学研究所神经

心理学系的主任，同时也是马克思普朗克学会副主席的Angela Friederici表示，如果你不能尽早地与其他学科进行沟通，那么就很难从事前沿、尖端研究，因为这类研究全都是跨学科研究。

据Friederici介绍，在她刚开始入行，从事语言学和心理学研究时，还没有跨学科研究这个概念。那时神经成像技术还不发达，科研人员只能根据各种假说来开展研究，比如对各种大脑损伤的病人进行观察，查看他们大脑里都是哪些部分发生了损伤，而他们又都有怎样的临床表现。

到了上世纪九十年代初，在功能磁共振成像技术出现之后，虽然科研人员们可以利用这项技术对人体大脑中的活动情况进行观测，但还是不能充分地利用这项技术推动学科的进展。Friederici指出，那时科研人员们就只是把志愿者送进机房，然后让他们想想上帝，最后就指着扫描结果说：‘看，这就是大脑里和上帝有关的区域。’现在，我们已经开始开展非常系统性的研究了，我们会问志愿者一个特定的问题，然后得到一个非常具体的、相关的结果。

随着科研人员们的问题变得更加具体和精确，神经科学本身则变得越来越复杂，越来越细化，所以和其它学科开展合作显得尤为重要。

可这项工作从来就不是一项容易的事情，比如与心理医生或临床医生等转化科学人士合作时，神经科学家们往往就得解决这些人的质疑，因为大家一直都认为神经科学老是“言过其实”。而且在和临床医生们开展合作时，只能得到很少能够直接应用于临床的结果。瑞士苏黎世大学（University of Zurich in Switzerland）的心理学家Ulrich Schnyder表示，事实上，这个研究领域还需要神经影像学的证据来证明，它们真的对临床有价值。虽然很多这类研究工作已经得到了一些非常有意思的结果，但是这些进展对于患者的意义都不太

大。因为这些年来他总是一开始充满希望，最终却满怀失望。

虽然如此，Schnyder还是在今年早些时候决定再试一次。他和苏黎世大学的同事们一起开展了一项研究：心理创伤是否可以遗传。这项研究主要基于他们大学的同事，神经表观遗传学家（neuroepigeneticist）Isabelle Mansuy的工作。Mansuy发现，遭受过心理创伤的实验小鼠的后代会表现出异常的行为，主要是焦虑和抑郁。而且她认为这是表观遗传学效应，而不是社会学效应。因为她通过人工受精技术，让遭受过心理创伤的雄性小鼠的精子与未遭受过心理创伤的雌性小鼠的卵子进行受精，得到的子代小鼠还是会表现出这些异常的行为。

通过研究这些小鼠体内的遗传标志物，Mansuy找到了答案。对提取自试验小鼠血液、精子以及脑细胞的DNA和RNA的研究发现，心理创伤对这些核酸造成了改变。Mansuy认为，这些研究结果也有助于临床医生们了解心理创伤是如何在人群中一代代遗传下去的。她们认为，这些在试验小鼠中观察到的现象在人群中同样存在。Mansuy等人正在理清这背后的机制，并计划通过改变环境因素，或者个人经历的方式，来观察这是不是会影响两代，或更多代人的精神或生理表现。”

不过Mansuy也承认，要将她们的研究成果应用于人体，目前还是不太实际的。她表示，你需要一个非常确定的小鼠模型，同时还需要非常合适的合作者，而且要花费好多年的时间才能够收集到足够的证据，来证明这个结论。经过15年的研究，Mansuy终于找到了Schnyder，以及他的同事，心理学家Monique Pfaltz，来开展人类研究，在人群中证明她自己的小鼠研究成果。

不过劝说Schnyder、Pfaltz，和其他一些临床研究人员来一起合作，可花了Mansuy不少的功夫。据Mansuy介绍，要找到有时间，同时也有想法的临床研究人员非常不容易。而

且还得让他们相信，这种合作是有意义、有价值的。**Mansuy**等人的研究必须有非常严格的试验方法，招募到大量的试验人群，还必须得符合伦理学的要求。这里面需要设计大量的

技术细节，这都是非常困难的工作。接下来，**Mansuy**等人将花费好几年，在这些童年时期经受过心理创伤的试验人群的血样里寻找表现遗传学标志物，来验证她们的想法。

其他进展

还有一些研究人员将注意力集中到大脑与躯体的关系上。他们发现，有一些免疫反应能够引发精神疾病，肠道微生物可以影响大脑的结构和功能。这提示我们，对食物的渴求可能与抑郁有关。

专门研究人体激素系统的内分泌学也是神经学家越来越重视的一个研究领域。比如，**Rasgon**就正在研究糖尿病与抑郁和老年痴呆等神经系统疾病风险增高的关系。

就在几年之前，**Rasgon**还在努力寻找合作的机会，以寻求科研经费的支持。比如，美国国立卫生研究院（NIH）下属的糖尿病及消化肾脏疾病研究院（US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK）就多次驳回了**Rasgon**关于研究胰岛素抵抗（这是2型糖尿病的重要发病机制）与神经系统关系的项目申请。

2012年，NIDDK和其他几个NIH下属研究所召开了一次专门会议，将糖尿病领域的专家和研究抑郁以及老年痴呆问题的专家聚集到一起，最终促成了一个大型的研究项目，来研究胰岛素抵抗与中枢神经系统疾病之间

的关系。今年早些时候正式启动的终身心理学及适应性负荷研究项目（Psychopathology and Allostatic load across the Life Span, PALS）就有来自5个不同国家的科研机构共同参与，其中就包括了美国纽约的洛克菲勒大学（Rockefeller University in New York City）和荷兰阿姆斯特丹的Vrije大学（Vrije University in Amsterdam）。

在这种大型合作研究项目中，仔细明确各项试验参数是非常重要的。据**Rasgon**介绍，概念是非常宽泛的，但是重点却很明确。这让神经科学家们非常崩溃，因为他们感觉这种工作离纯粹的脑科学研究太遥远了，可是内分泌学家却对这种工作非常有兴趣。

对于一名刚刚入行的神经科学家来说，这些新冒出来的合作项目是非常让人沮丧的。当然，我们可以理解他们的心理。**Goucha**表示，人们都愿意从事专业性很强的事情。用非专业人士能听懂的语言和他们交流，找到共同的兴趣点，建立对话机制，这是非常耗时间的。而且就短时间内发表论文这个目的来说，也很有可能不是最有效的方法。

新型研究工具

与人类学（anthropology）等与神经科学极少有交流的学科也有了很好很好的合作范例，也吸引了包括媒体和顶尖学术刊物等诸多方面的大量关注。

在人类学研究领域，一直以来都有一个争论，那就是语言是否是一百万年前，人类创

造复杂石器工具的先决条件。**Shelby Putt**还在美国爱荷华大学（University of Iowa in Iowa City）上人类学博士研究生时就决定要解开这个谜底，可是需要和神经科学家合作的计划却让人非常气馁。**Putt**指出，最开始只是纯粹的试验人类学工作，完全没有神经科学的参与。

Putt的导师介绍她到学校的另外一个实验室寻求合作，因为那个实验室里有功能近红外光谱仪（functional near-infrared spectroscopy, fNIRS）。这台仪器可以在人体活动时监测大脑的活动情况，这比功能磁共振仪（functional MRI）方便多了，因为使用功能磁共振仪时，需要人躺在功能磁共振仪的检查床上才能完成检测。Putt还清楚地记得，她给那个实验室发了一份试验计划书，该实验室的一位博后在看到其中的好些地方时忍不住笑起来。

神经科学家John Spencer最近接管了爱荷华大学的这个功能近红外光谱仪实验室，他正在寻找与其他实验室合作的机会，于是他决定让Putt来试试。

在Spencer的指导下，Putt让几十名志愿者观看了好几段石器制造专家用石头制作手斧的视频。其中有一组志愿者观看的视频是配有

解说的，而另一组志愿者只能看到影像，没有声音。然后，他们要求这些志愿者试着自己做石头手斧，同时对他们进行fNIRS检测。结果发现，大脑中的语言中枢与制作工作关系不大，反而大脑中负责演奏音乐的部分相当活跃。

经过四年的研究，Putt等人终于在今年早些时候发表了第一批研究成果。目前在美国印第安纳大学人类学基础技术研究中心（Center for Research into the Anthropological Foundations of Technology at Indiana University, Bloomington）和美国石器时代研究所（Stone Age Institute）从事博士后研究的Putt对已经到英国东安格利亚大学（University of East Anglia, UK）工作的Spencer表示了由衷的感谢。Putt对于Spencer在人类学研究工作中做出的贡献，从心底里表示尊敬。

更好的交流

很多神经科学家与其他学科展开了更广泛的合作，利用他们在脑科学研究工作中取得的成果来指导科技的交流。神经科学家Tedi Asher在美国哈佛医学院（Harvard Medical School in Boston, Massachusetts）开展的博士研究工作与五羟色胺（serotonin）这种神经递质有关。获得博士学位之后，Asher进入美国马萨诸塞州坎布里奇的Peabody人类学和民族学博物馆（Peabody Museum of Archaeology and Ethnology in Cambridge, Massachusetts）工作，成为了该博物馆的第一位神经科学研究人员。据她介绍，他们博物馆的馆长认为，如果希望参观者们能够深深地记住来博物馆里看到的一切，那么他们就应该首先了解参观者大脑里都发生了些什么。

Asher查阅了大量神经科学方面的文献，来研究如何让参观者获得更好的参观体验、如

何吸引参观者的注意力以及了解人体的视觉系统是如何形成感知的等信息。研究发现，在有多个感官参与时，记忆的效果更好。于是该博物馆决定，在亚洲艺术馆的门口放几坛香料，以给参观者增加嗅觉方面的体验和刺激。据Asher介绍，她和博物馆的管理层共同设计了这些方案，大家一起来改进工作。他们的最终目标是让更多的博物馆都可以利用她们的经验和成果，来增强参观者的参观感受。

近十年来，学界出现了一批专注于为刚刚参加工作的科研工作者提供跨学科交流方面的培训项目，比如美国约翰霍普金斯大学的身心研究中心（Center for Mind-Body Research at Johns Hopkins University in Baltimore, Maryland）、德国柏林的脑科学学院（Berlin School of Mind and Brain）等都开设了这样的课程。德国莱比锡（Leipzig）最近也为研究

生和博士后们推出了一个速成的课程，专门介绍语言学、社会认知学（social cognition）、神经成像学（neuroimaging）和精神病学（psychiatry）方面的知识。据Friederici介绍，以前，他们只能一门课一门课地学，可是现在，有了这样的课程，他们就可以快速地了解其他学科里的重要问题。

Goucha 和Anwander已经就语言学习的问题合作一年多了。他们发现，人们在学习第二门语言的时候，主要依靠大脑中通常与语言

不太相关的区域，其中重点会用到与注意力和记忆有关的部位。

与此同时，参与他们研究工作的语言学家和语言授课老师都发现，重点学习词汇的学生和重点学习语法的学生也有不同。据Goucha介绍，他们决定用其它方法来了解人体大脑结构的变化。他们希望不仅能看到大脑结构在学习语言时发生了什么变化，也能够知道为什么会发生这些变化。”

原文检索：

Andrew Curry. (2017) Neuroscience starts talking. *Nature*, 551: S81-S83.

Eason/编译

百态

注意!蚊子正在悄悄地逃离……



一张展现吸血蚊子起飞的合成照片。

世上大多数有效的袭击都有一个核心要点：悄然而迅速。雌蚊在饥饿时的侵袭也不例外。据荷兰瓦赫尼根大学（Wageningen University）Florian Muijres的解释，雌蚊吸血的目的是产卵。为了生存，雌蚊要学会一个基本素质：快速叮咬和吸血，同时不引起受害者的注意。对此，Muijres指出，要做到这点，其中一个关键就是要解决吸血后如何脱逃的问题。填饱肚子的蚊子想要迅速脱逃，就得从受害者的皮肤表面快速起飞，而轻柔的逃脱动作自然不会那么容易引起被叮咬者的注意。Muijres知道，人类对蚊子的叮咬特别敏感，于是，他和同样来自瓦赫尼根大学（Wageningen University）的Jeroen Spitzen以及来自美国加利福尼亚大学伯克利分校（University of California, Berkeley）的Sofia Chang共同研究这种贪婪昆虫的逃脱技巧，以了解它们在吸饱血的同时如何设法逃过人们的眼睛。

Muijres承认，这项实验的设定非常麻烦。为此，Chang首先设法让蚊子在起飞试验之前饱食一顿人血，再将三台摄像机对准它们的起飞位置，以清晰无遗地捕捉蚊子逃离的每一个细节。论及此节，Muijres不禁笑言，试验的顺利进行有赖于他们充分的准备、细致的工作以及一只非常平稳的手。

事实上，大多数昆虫在起飞的时候都是简单地猛蹬双腿，所以，当Chang、Muijres和Wouter van Veen观察蚊子的起飞过程时，都感到十分惊讶：它们在起飞之前约30 ms就开始拍动翅膀，频率高达600次/s，而其它体型

相似的昆虫拍动翅膀的频率只有近200次/s。接着，研究小组计算了蚊子在起飞前对人体表面的推力，结果发现：蚊子利用自己的大长腿进行轻柔的身体伸展，并用那逃离前的30 ms缓慢地推动自己起飞，对此，受害者通常毫无感觉，因此对其逃离也就一无所知了。此外，Chang和Muijres还计算了蚊子的翅膀在起飞时所起的作用。结果令人惊讶：在使饱食的蚊子飞离受害者体表的过程中，其翅膀贡献了60%的力量。

接下来，研究小组将蚊子与果蝇（体型比蚊子壮实多了）的起飞动作进行比较，以观察蚊子在悄然逃逸时，起跳速度是否有所降低。为此，他们先计算出了一只健康果蝇的起跳力。结果出人意料：果蝇的起跳力几乎是蚊子的四倍，这种强度足以吸引一个人的注意力。而当研究小组将两种昆虫的起跳速度进行比较时，发现蚊子的速度完全可与重量级的果蝇对手相媲美（约0.24ms⁻¹）。也就是说，蚊子的逃脱并没有因为其小心翼翼而受到任何影响，其速度完全与相对简单粗暴的果蝇一样快。不过，当Bart Biemans将蚊子与果蝇的腿部肌肉进行比较时，发现前者的肌肉没有后者发达。Muijres的解释是，蚊子在起跳时无需很大的力量。

虽然Muijres等人发现了蚊子在逃逸时隐藏的秘密，但他们并不满足，希望进一步查实其它吸血昆虫是否也会使用同样的策略来欺骗受害者，与此同时，这些受到鲜血诱惑的昆虫在着陆时会不会也像它们离开时一样悄然优雅呢？我们且待揭晓。

原文检索：

Muijres, F. T., Chang, S. W., van Veen, W. G., Spitzen, J., Biemans, B. T., Koehl, M. A. R. and Dudley, R. (2017). Escaping blood-fed malaria mosquitoes minimize tactile detection without compromising on take-off speed. *J. Exp. Biol.* 220, 3751-3762.

文佳/编译

长鳍领航鲸为何青睐高耗能的潜水运动？



对于任何一种会潜水捕食的动物而言，效率都是要优先考虑的事情。对此，来自英国圣安德鲁大学（University of St Andrews）以及日本东京大学（University of Tokyo）的Kagari Aoki表示，（对潜水动物来说）深潜时最关键的是采取某些策略实现耗氧量的最小化和捕食时间的最大化。然而，Aoki等人认为，长鳍领航鲸（Long-finned pilot whales）可能会反其道而为之。因为当其它的齿鲸选择悠闲的低耗能潜浮动作，以存储足够的氧气进行深海捕食时，短鳍领航鲸（short-finned pilot, 长鳍领航鲸的近亲）被曝喜好以快速猛冲的方式入水。对这种看上去恣意妄为的行为策略，

Aoki和Patrick Miller很感兴趣。于是，他们跟踪了18头长鳍领航鲸（来自挪威海岸）的入水深度和活动情况，试图进一步了解它们在水下的真实情况。

Aoki等人记录了鲸鱼近150小时的数据，并分析了140个超过250米的深潜动作。结果发现，领航鲸在潜水时的平均深度可达444米，持续约9分钟，其中一头鲸鱼下沉到海底617米，时长达13.5分钟。接着，研究小组计算了鲸鱼上浮的平均速度，结果惊讶地发现这个速度比预期的 $1.2-1.5\text{ms}^{-1}$ （数据基于这种动物的估量值）明显要高（达 2.7ms^{-1} ）。

那么，领航鲸在高速的上浮过程中是充

分利用了其光滑的皮肤呢，还是卖力地游动？研究小组为此计算了它们的空气阻力系数，结果发现，与其它种群相比，领航鲸并无特别之处；那么肯定就是以高能消耗为代价的全力游动了。人们注意到，领航鲸在不断上升至近水面时，速度下降，逐渐回复到最高效的游速。

对此，Aoki解释说，他们的研究显示，长鳍领航鲸在深潜捕食的过程中维持很高的潜水代谢率，这说明它们的捕食策略可能是“多花多赚”。也就是说，领航鲸耗费较多的能量使自己游得更快，目的就是为了消耗比其它鲸鱼更多的能量，以获得更多的食物。

原文检索：

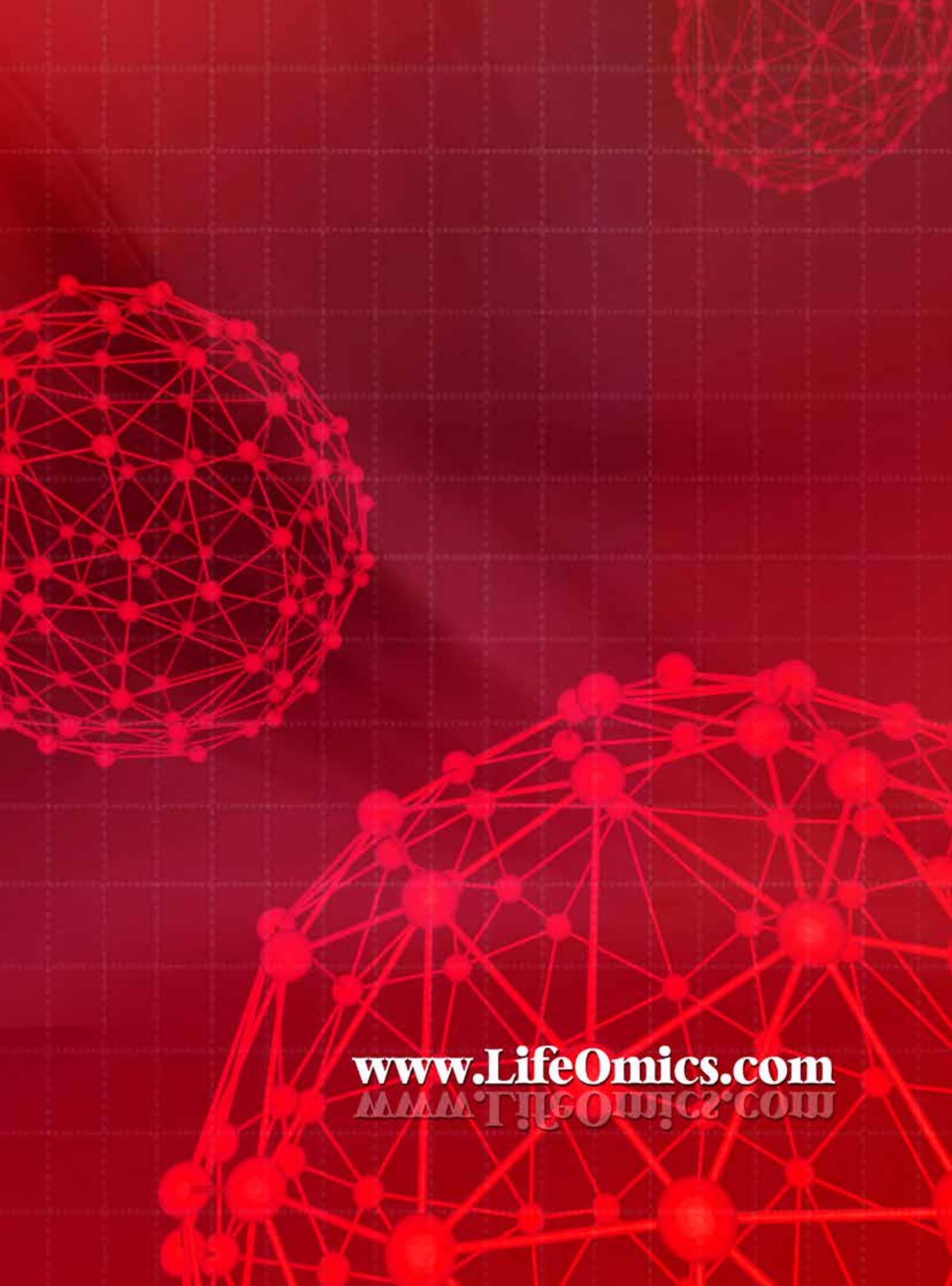
Aoki, K., Sato, K., Isojunno, S., Narazaki, T. and Miller, P. J. O. (2017). High diving metabolic rate indicated by high-speed transit to depth in negatively buoyant long-finned pilot whales. *J. Exp. Biol.* 220, 3802-3811.

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.

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
WWW.LIFEOMICS.COM