

2019年4月刊

总 114 期

# 生命奥秘

2019/4  
LIFEOMICS

## 医学的发展趋势 (PART I)



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

# 目录 CONTENTS

## 专题 —— 医学的发展趋势 (PART I)

前言	01
一、大数据：借助大数据预测流感	02
二、微生物学	09
1. 微生物学：抗生素开发工作的最新研究进展	09
2. 微生物群落：早期接触的微生物将影响个体未来的健康水平	17
三、免疫学：更宽容的免疫系统	21
四、药学：CRISPR-Cas基因编辑技术在新药开发中的应用	26
五、生物工程：意念的力量	30

未完待续……

更多内容，请期待2019年05月刊

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。  
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。  
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

# 专题

## 医学的发展趋势（PART I）

### 前言

自19世纪中期，以微生物学家Louis Pasteur和Robert Koch为代表的科学家将微生物的研究从形态描述推进到生理学研究阶段，直至2003年人类基因组测序计划的完成，这200年间，现代医学以惊人的速度向前发展。得益于此，现在人们可以享有更长的寿命和拥有更健康的体魄。但是研究人员并未止步于此，他们希望进一步改善人们的健康状况。随着基因编辑技术、瘫痪治疗技术的出现和发展，以及药物费用的逐渐下降，医学的发展前景将一片光明。

# 一、大数据：借助 大数据预测流感



网络搜索、医疗记录和志愿者网络都有助于快速控制疫情。

尽管知道接种流感疫苗是明智的，但你仍然忍不住会有些纠结。快速浏览一下手机上的流感预测，你就能得到答案：最近附近地区出现了流感高峰，所以你决定去诊所接种疫苗，以避免感染流感，以及伴随产生的将会持续一周的身体发热。流行病学家热切期待，未来他们可以像气象学家预测天气一样自信地预测传染病。但那些预测传染病的科学家面临着很多严重的问题。美国马里兰州贝塞斯达国立卫生研究院福格蒂国际中心（US National Institutes of Health Fogarty International Center）的流行病学家Cécile Viboud指出，疾病领域的观测数据并不多，它比其它领域的数据少了几个数量级。

今年是西班牙流感大爆发100周年。100年前，一种名为H1N1的流感病毒杀死了多达5%的世界人口。到了2009年，虽然H1N1流感再次爆发，但此时世界为应对这种威胁做好了充分的准备：全球各地负责临床试验的实验室联手，各国迅速采取了防治措施。然而，这一反应并不足以完全遏制疫情，H1N1流感在头12个月里仍然夺去了大约25万人的生命（F. S. Dawood *et al. Lancet Infect. Dis.* 12, 687–695; 2012）。

马萨诸塞州伍斯特大学医学院（University of Massachusetts Medical School）的传染病专家Lawrence Madoff认为，从疫情爆发到公共卫生部门采取行动，其间的时间差是制约常规实验室检测策略的

内在因素。这些策略依赖于严密的组织结构和特定案例的计算，并且受到政府反应不及时的限制。例如，美国的流感监测依赖于一个名为流感样疾病监测计划（Influenza-like Illness Surveillance Program）的网络。通过该网络，全国的卫生保健提供者根据症状每周提交疑似病例的报告，并将患者样本提交给测试中心。相关结果由美国疾病控制和预防中心（US Centers for Disease Control and Prevention, CDC）集中评估。因此，即使是流感等已经得到充分研究的疾病，也可能需要数周才能确定是否会大爆发，以便采取相应的行动。对于不经常监测的疾病，这种延迟带来的后果可能是灾难性的。例如，2014年到2015年间，由于WHO延迟了数月，在埃博拉（Ebola）已经肆虐西非之后才采取行动，最后这场抵抗埃博拉的战斗被国际公共卫生专家小组描述为“令人震惊的失败”。

然而，好消息是，互联网和数字健康的普及为研究人员提供了大量有价值的数字数据。波士顿儿童医院（Boston Children's Hospital）的计算流行病学家兼首席创新官John Brownstein指出，你可以充分利用网上产生的所有数据，同时通过收集不同来源的数据来了解人口健康模式。通过将大数据流与传统的传染病监测方法相结合，公共卫生界被赋予了新的能力，从而能够在新冠疫情爆发之前将其遏制。



## 病毒式传播

Google的数据科学家是首个使用在线收集的数据来追踪传染病的团队。Google流感趋势算法（Google Flu Trends）于2008年11月推出，该算法通过数亿用户使用Google搜索的查询，找出流感相关术语（如症状或疫苗可用性）的出现频率。最初的数据表明，Google流感趋势可以准确地绘制流感发病率曲线，并且这种曲线只存在一天的延迟。Brownstein表示，这些数据在公共卫生上的应用让人兴奋。这不仅引发了数据检索的革命，还开辟了新领域。

不幸的是，Google流感趋势在最重要的时刻出错了，它完全没有预测到2009年4月发生的H1N1流感大爆发。随后，该算法在H1N1疫情后期又再次出错。Viboud表示，该算法接受的是针对流感季节性波动的培训数据，但在媒体报道引发恐慌之后，人们的行为发生了变化，更频繁地检索流感相关词汇——导致Google的数据出现偏差。正如新墨西哥州洛斯阿拉莫斯国家实验室（Los Alamos National Laboratory）的生物监测研究人员Nicholas Generous所指出的那样，以前只有感染流感的患者会检索流感症状等关键词，然而突然那些没患上流感的人群也开始检索相关词汇，最后导致了一个错误的预测。Viboud指出，Google流感趋势并未因此有所改进，因为“Google的科学家认为不值得尝试改进算法”。2015年8月，Google停止支持Google流感趋势，尽管它继续为学术和政府组织提供相关的搜索数据。对此，Viboud表示，Google是一个开拓者，不过监测疾病不是它的主要目的。

尽管如此，Google在互联网使用数据方面的工作仍然极大地鼓舞了传染病研究人员。

由巴西米纳斯吉拉斯州联邦大学（Federal University of Minas Gerais）Cecilia Marques-Toledo领导的一个研究小组随后进行的一项研究使用了Twitter来获取关于登革热在巴西蔓延的高分辨率数据。研究人员可以迅速地将新发病例映射到特定城市，甚至可以预测疾病接下来可能会传播到哪个地区（C. A. Marques-Toledo *et al.* *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11, e0005729; 2017）。同样，Brownstein等人利用Google和Twitter的搜索数据，在公共卫生官员正式宣布疾病爆发之前几周，成功预测了拉丁美洲寨卡病毒（Zika virus）的传播。Google和Twitter都拥有庞大的用户群，因此它们拥有的数据资源异常丰富；但它们也是专有系统，访问数据由第三方控制。出于这个原因，Generous等人选择使用来自Wikipedia百科的开源数据库。他指出，你可以得到访问日志，查看有多少人正在浏览流感相关文章，这和关键词检索具有相同的意义。

不过，Google流感趋势的问题依然存在。Generous表示，虽然互联网数据对季节性疾病非常有用，因为很多人都会发生这种季节性疾病，并且媒体不会就此大肆炒作，但这可能不适用于埃博拉病毒。他还指出，在解读人们在互联网上检索传染病相关关键词这一行为上还存在一些问题：用户检索传染病相关词汇，可能是担心自己的症状；但也可能是担心身处高风险地区的朋友或家人；或只是单纯的好奇。此外，如果用户感染的是如梅毒或艾滋病等让人羞愧的疾病，那么他更在乎隐私。适当的搜索词选择也是必不可少的：Generous指出，最初在Twitter上追踪流感时，就被“Bieber fever”（指的是加拿大歌星Justin Bieber的狂热粉丝）的推文给误导了。



Nicholas Generous等人通过审查数据来预测登革热传播。

另外，研究人员可以直接从根源上搜集数据——通过使用智能手机应用程序直接询问人们的健康状况。Brownstein的团队与斯科尔应对全球威胁基金会（Skoll Global Threats Fund）合作开发了一款名为“Flu Near You”的应用程序，用户可以通过它自愿报告感染症状和其它信息。Brownstein表示，你会得到更详细的人口统计信息，包括年龄、性别和疫苗接种情况——这些信息是你无法从其它渠道

获得的。十个欧盟成员国都参与了一个名为Influenzanet的类似疫情监控计划，该计划在连续七个流感季节一直拥有3万到4万名活跃用户。Brownstein指出，这些自愿报告系统对诸如流感等疾病特别有用，许多人嫌麻烦不会去看医生——但在没有短期福利的情况下说服人们使用这类程序是非常困难的。但是我们仍然能从愿意参与的用户身上得到很好的信息。



互联网活动，甚至用户自我报告的数据都有很多不同的解读方式。但是，前线媒体报道可以为传染病信号提供更可靠的数据点。于1994年成立、由马萨诸塞州布鲁克莱恩国际传染病协会（International Society for Infectious Diseases）运营的ProMED-mail可接收来自世界各地的传染病信息，包括新闻报道、公共卫生公告和临床观察报告。目前ProMED-mail已迅速被人们广泛采用。ProMED-mail的编辑Madoff表示，现在有超过7万人在使用它，它已经变成了一个更有组织的管理报告系统。

该服务还催生了一个新的工具——HealthMap，一个由Brownstein等人创建的传染病报告在线地图集，它可从来自ProMED-mail和WHO等组织的报告，以及Google和百度汇总的在线新闻中提取数据。Brownstein指出，所有这些新闻网站都在那里，如果能把这些新闻整合起来，那么就能更快地了解疫情的发展。HealthMap实时从这些数据源中自动提取数据，在信号捕捉上具有速度优势。但与其

它从互联网中筛选数据的尝试一样，研究人员必须谨慎对待假阳性，例如将疟疾相关研究的新闻误报为疾病的实际爆发等。因此，Madoff赞成对ProMED-mail进行人工监测。他认为，所有数据都需要经过人工审查。

如果使用得当，这些互联网数据流可以让公共卫生界迅速对疫情做出反应。Madoff指出，ProMED-mail已经将一些新兴疾病引入公众视线，迫使政府采取行动。他表示，早在2012年，他们首次报告了沙特阿拉伯的中东呼吸综合征（Middle East respiratory syndrome, MERS），沙特卫生部迅速做出反应，并告知他们知晓此事。还有其它一些病例，也验证了Madoff等人的预测。一旦疫情被确认，国际研究界便可立即开发疫苗并进行治疗。对于已知的威胁，包括H1N1流感病毒株和埃博拉病毒，HealthMap在识别最近疫情爆发上的表现要优于常规监测平台。Brownstein指出，事实上，这些数据源可以将检测时间缩短至几周，甚至几天。



## 信任，但要验证

所有间接监测疾病的策略仍需要临床验证。这让数字流行病学家重新受到传统实验室监测的约束，因为待患者去医院看病，相关样本经过测试后，研究人员才能验证他们接收到的信息，这往往耗费数周。对于不太常见的疾病，这种模式会导致很大的问题。**Viboud**指出，传统的监控数据库往往缺乏罕见传染病的相关数据，即使有也非常不完整。因此研究人员正在寻找来自医学前沿的数据，这些数据是传染病事件更可靠的指标。

直接从医疗记录入手可能是一个可行的解决方案。2014年，**Viboud**等人开始与医疗数据公司**IMS Health**（已被北卡罗来纳州**IQVIA**公司收购）合作。**IMS**公司提供了美国各地提交的未经确认的医疗索赔。临床医生为了获得医疗保险公司的报销数据，会提交一份文件。该文件会非常详细地分析美国各地的流感传播情况，这些数据比州级数据更详细。**Viboud**指出，医疗索赔是非常可靠的，因为它们以真正的病患数据为依据。对**Viboud**来说，这是最高分辨率的数据集。然而，这样的报告也会存在延迟，许多医生给病人看病后，可能一周后才能提交报告，这使得该方法更适合事后疫情分析，而非实时监控。

虽然电子病历能记录患者的诊断情况，能更及时地表征疫情的爆发，但电子病历的使用会带来隐私挑战——在美国，这些数据受私人实体控制，而不是由政府机构控制，这使得访问权的获取变得更加困难。**Generous**表示，他们可能不会将这些数据提供给研究人员——可能只会提供给公共卫生官员。这就要求相关

的地方或国家公共卫生机构充当中介机构，赋权给研究人员，让他们能够访问电子病历数据，并基于这些数据进行流行病的建模和分析。

这种方法仅限于那些卫生保健系统已高度数字化的国家，但传染病负担最重的低收入国家往往尚未实现病历电子化。**Madoff**等人正试图通过一个名为**EpiCore**的计划来解决这一难题。该项目是一个由流行病学家团体在线上直接确认各个病例是否存在感染的线上平台。**Madoff**表示，他们在约140个国家拥有超过2000名流行病学家志愿者，他们一致同意，如果某个地方爆发了疫情，他们就会帮忙验证疫情是否属实。这些志愿者可以通过线上方式来参与，从而确保身份得到保密，防止受到政府或类似机构的打压。

目前，这种诊断方式已经过时了，医护人员将具有症状的患者的血液和其它样本送到专门的实验室进行检测。然而，**DNA**测序技术的迅速发展使得以最低的成本实现准确的现场病原体鉴定成为可能。不久的将来，移动诊断实验室在现场获取和上传基因组数据可能会越来越普遍。例如，2016年，一个国际研究小组带着**Oxford Nanopore Technologies**公司开发的、低成本的便携式测序系统回到巴西，快速分析了来自巴西东北地区的病人样本。这样的方法可以提供病原体的信息，并帮助公共卫生官员重建传播链——这些信息对于控制疫情非常重要。**Brownstein**指出，这样可以直接确定病原体。这种方法将会替代现有的各种方法，只是他不确定这需要多长时间。



另一个挑战将是来自单一数据源过渡到多个数据源集成——例如，将来自“嘈杂”社交媒体数据的早期警告与来自病历的可靠数据（电子病历数据可以同时识别多种疾病的迹象）集成在一起。Viboud指出，你或许有一些实验室或临床数据，你可以将其与Google趋势数据或健康监测APP的数据整合在一起，这就是未来的发展趋势。兽医数据也将成为这个系统的重要组成部分，它们有可能为研究人员提供有关新兴病原体的警告。Madoff指出，ProMED-mail包含了自其成立以来的牲畜和野生动物的疾病报告。你必须密切关注其它物种，以了解未来人类可能会发生什么疾病。

但是，将这些数据捆绑在一起并不容易，这不仅因为各种数据集需要在不同的时空尺度上量化信息，还因为没有人知道哪种组合会改善公共健康。Generous指出，试想如果人们真的这么做，那么将能节省多少成本，挽救多少生命？现在，我们就是盲目地把各种数据混在在一起，然后看结果是什么。如果没有明显的迹象表明这对公共健康有价值，那么数字流行病学的尝试可能不过是有趣的试验而已。

然而，早期的证据强烈表明，至少对那些少数的、研究得较充分的疾病来说，电子数据可以提前几周，甚至几天预测疫情——这些时间可用于隔离疑似患者，或动员临床医生和开发疫苗。公共卫生部门一直很重视利用大数据监控传染病——自2013年以来，CDC开展了“预测流感季节挑战赛”（Predict the Influenza Season Challenge），以刺激对疫情预测的研究。Viboud指出，由于对埃博拉疫情应对不佳，WHO加大了对数字监控战略的关注。WHO希望能找到有助于应对公共卫生危机的疫情建模者。

Generous希望，这些努力最终将转化为公众的资源，使人们能够成为知情的流行病学数据消费者，让公众像依赖天气预报和交通预报那样依赖流行病学预报。结果可能是以现实而非炒作的方式加深公众对疾病风险的理解——虽然教育用户是必须的。他指出，天气预报刚问世的时候，人们很难理解会下雨的概率是20%是什么意思，现在大家都懂了。问题是，如何让疾病预测也变得日常？

## 二、微生物学

### 1. 微生物学：抗生素 开发工作的最新研究进展

老药新药齐上阵，共同抗击细菌感染。

现在，我们手上几乎没有什么可选的、有效的抗生素（antibiotics）了。如果再不采取行动，即便我们今天仍能轻而易举地搞定细菌感染（bacterial infections），将来也可能会变成像几百年前那样，细菌感染再次成为最常见的致死因素。所谓细菌对抗生素的耐药性，指的就是抗生素杀菌效能减弱，而且现在越来越难开发新的抗生素产品了。根据WHO的统计，尽管目前有51种抗生素“新药”在接受临床试验，但其中只有17种是真正意义上的创新药，其它34种只是改进药。在这51种“新药”中，只有不到10种有望在5年内上市。

如果能够以更负责任的态度来使用现有的抗生素，那么我们也许还能够在某种程度上避免出现感染性疾病重新肆虐的风险。不过WHO必备药品部（Department of Essential

Medicines and Health Products at the World Health Organization）的部长Suzanne Hill认为，问题的根源在于，我们长期以来都忽视了抗生素新药的研发工作。据Hill介绍，抗生素已经不再是能够为制药公司带来利润的好产品了，所以他们不愿意再为开发新的抗生素而投入大量的研发成本。制药公司更愿意开发需要长期使用的药物。当然，我们在细菌生理学方面的基础研究也不多，这也阻碍了抗生素新药的研发。

不过如此严峻的局面已经迫使科研人员重新开始抗生素新药的研发。本文将介绍几个颇具潜力的抗生素新药的研究和开发。其中一些研究涉及药物作用靶点，另外一些则能延缓细菌的耐药性，甚至是以细菌之矛来攻细菌之盾。

## 绕过细菌的耐药性——泰斯巴汀

就在科研人员不停开发新抗生素的同时，细菌也在不断进化出新的耐药机制。不过，美国波士顿东北大学（Northeastern University in Boston, Massachusetts）的微生物学家Kim Lewis却对未来充满了信心，他相信他开发的新药一定能够战胜细菌的耐药威胁。

很多抗生素的作用机制都是通过与细菌的某种蛋白质结合，从而干扰细菌的正常代谢，以达到杀死细菌的目的。不过细菌壁上

的泵通道却可以将细菌不需要的物质（比如抗生素）排出。Lewis开发的抗生素泰斯巴汀（teixobactin）的作用机制与现有抗生素的作用机制完成不同。泰斯巴汀能够与细菌的外壁结合，从而避免被细菌“吐出来”。而且，泰斯巴汀还可以与肽聚糖（peptidoglycan）和磷壁酸（teichoic acid）这两种细胞壁的组成成分特异性结合，从而阻止细菌壁的合成。



图中黄色表示的就是泰斯巴汀，它能够破坏革兰氏阳性菌胞壁的合成，使细菌在分裂增殖时发生破裂。

据Lewis介绍，泰斯巴汀还有其它优势。比如，它的作用靶点肽聚糖和磷壁酸都不是由DNA编码合成的，而是一系列酶共同作用的产物。鉴于此，细菌无法通过一两次的DNA突变而进化出新的耐药机制。而且，由于泰斯巴汀都是与肽聚糖和磷壁酸的重要区域结合，所以即便细菌真的进化出针对这种药物的耐药机制，也势必会影响细菌壁的正常功能，从而削弱细菌的存活能力。

泰斯巴汀是由土壤中的*Eleftheria terrae* 菌合成的一种物质，而这种细菌也是Lewis等人发现的。因为在实验室里很难通过琼脂培养基来人工培养多种细菌，所以Lewis等人开发了一种iChip培养技术。这是一种拇指大小的培养板，上面有数百个小孔，这些小孔被填满了泥土和琼脂混合物的稀释液，每个孔里只能生长一个细菌。只需要将这些培养板放置到土壤里，那么细菌就可以在里面正常生长了。据Lewis介绍，这些培养板里的细菌还以为它们仍处于天然的生长环境。Lewis等人用这种iChip培养板培养了一万多种微生物，并从这些微生物中分离出了30多种有潜力的抗生素，泰斯巴汀就是其中之一。Lewis坚信，未来他们还可以通过这种方法找到更多的抗生素。因为据他估计，目前科研人员只发现了大自然众多细菌中的1%。

小鼠试验证明，泰斯巴汀对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 和肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 具有很好的杀灭作用。这两种球菌都对甲氧苯青霉素耐药。

在体外实验中，泰斯巴汀也对多种致病菌有很好的杀灭作用，这些致病菌包括结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 和艰难梭状芽胞杆菌 (*Clostridium difficile*) 等。目前，泰斯巴汀已经根据FDA的要求，开展一系列验证，以便尽快进行人体临床试验。

为了检测泰斯巴汀的抗耐药性的性能，Lewis等人将金黄色葡萄球菌和结核杆菌与低剂量（非杀菌剂量）的泰斯巴汀共同培养（这也是细菌产生耐药性的重要途径）。他们最终发现，这些细菌都没有产生针对泰斯巴汀的耐药机制。Lewis认为，该试验结果表明，泰斯巴汀是不容易诱导细菌产生耐药机制的。

这些难耐药的抗生素引起了很多科研人员，如美国麻省理工学院 (Massachusetts Institute of Technology in Cambridge) 的合成生物学家Timothy Lu等的兴趣。Lu的研究方向是利用CRISPR-Cas9技术对抗生素进行改造。他表示，在医生看到越来越多耐药菌的今天，泰斯巴汀这类新型抗生素的问世，无疑是非常激动人心的。

## 老药的新搭档——ETX1317和ETX0282

细菌对抗生素产生耐药性，并不意味着这种抗生素就没有价值了。美国马萨诸塞州的Entasis Therapeutics制药公司就正在想办法让头孢泊肟（cefepodoxime）这种老药重新焕发活力。过去，头孢泊肟是治疗多重耐药肠杆菌（Enterobacteriaceae）的常用抗生素。这些肠杆菌可以在人体多个器官，比如尿道和消化道等处造成严重感染。

头孢泊肟属于 $\beta$ -内酰胺类（ $\beta$ -lactams）广谱抗生素。细菌通过合成 $\beta$ -内酰胺酶（ $\beta$ -lactamases）的方式，对这类抗生素产生了耐药性。这是由于 $\beta$ -内酰胺酶可以降解 $\beta$ -内酰胺类抗生素分子内的环状结构，破坏药物的抗菌活性。据Entasis Therapeutics制药公司的首席科学官Tommasi介绍，他们已经发现了至少3000种 $\beta$ -内酰胺酶，这是一个非常严峻的问题。

不过Entasis Therapeutics制药公司正在扭转这种不利的局面，他们正在开发一种名为ETX1317的化合物，该物质能够与 $\beta$ -内酰胺酶结合，并抑制其作用，这就为 $\beta$ -内酰胺类抗生素扫除了绊脚石。由于ETX1317只能通过

静脉给药的方式来使用，所以更加适合在医院对感染了多重耐药菌的患者进行治疗。

除此之外，Entasis Therapeutics制药公司也推出了一种口服的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，名为ETX0282。WHO一直迫切需要一种新型的口服抗生素，用于治疗非住院病人，比如感染了鲍氏不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*）等耐药菌的尿路感染患者。美国俄亥俄州凯斯西储大学（Case Western Reserve University in Cleveland, Ohio）专门研究细菌耐药问题的Robert Bonomo认为，这非常重要。医生非常需要一种专门治疗尿路感染的药品。

体外实验和小鼠动物实验都表明，Entasis Therapeutics制药公司的ETX1317和ETX0282均能有效地杀灭多重耐药革兰氏阴性菌，比如肺炎克雷伯氏菌（*Klebsiella pneumoniae*）和大肠杆菌（*Escherichia coli*）等。据Tommasi介绍，该公司目前正在进行人体安全性试验，预计很快就会启动1期临床试验。



大肠杆菌（*Escherichia coli*）是我们消化道最常见的感染源。

由于革兰氏阴性菌（Gram-negative bacteria）拥有两层细菌壁，所以药物很难进入细菌菌体，发挥抗菌作用。然而对甲氧苯青霉素（methicillin）耐药的金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）等革兰氏阳性菌（Gram-positive bacteria）仅拥有一层细菌壁，抗生素更容易进入其体内。WHO也已针对革兰氏阴性菌感染发出了警告，提醒我们没有太多有效的治疗手段来对抗革兰氏阴性菌感染。Bonomo也对Entasis Therapeutics制药公司的工作表示了敬意，因为对抗革兰氏阴性菌感染这项工作真的很不容易。

目前Entasis Therapeutics制药公司也

在开发新的抗生素，来取代目前的β-内酰胺类抗生素，比如和β-内酰胺类抗生素作用机制一样，是能够直接针对青霉素结合蛋白（penicillin-binding proteins）的抗生素。因为我们知道，青霉素结合蛋白就是合成细菌壁的重要因子。据Tommasi介绍，所有β-内酰胺类抗生素都存在一定程度的耐药问题。但是他们的\*\*新药不会受到β-内酰胺酶的影响。关于这些新药，尽管他不能透露更多的消息，但是他们已经吸引了投资人的注意。国际知名的政府民间合作组织CARB-X就计划投资1010万美元，用于支持Entasis Therapeutics制药公司的临床前抗生素研发工作。

# 资讯 · 频道

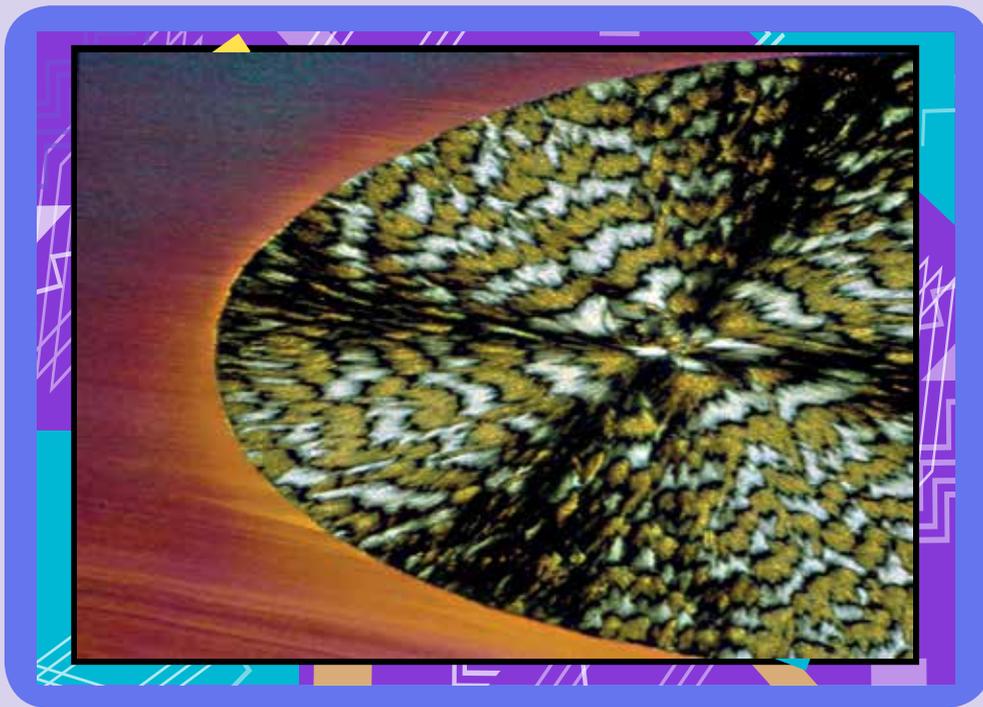
www.LifeOmics.com



## 对耐药靶点发动新的攻击——myxopyronin和pseudouridimycin

利福霉素（Rifamycins）是治疗结核杆菌感染的一线药物。这些抗生素能够通过抑制细菌RNA聚合酶（RNA polymerase）的作用，阻止细菌合成RNA，从而达到抗菌的目的。不过，细菌已经进化出了对利福霉素的耐药机

制——仅仅对RNA聚合酶的氨基酸序列进行了小小的改动，就阻止了利福霉素与RNA聚合酶的结合，并且没有影响RNA聚合酶本身的功能。



在偏振光下看到的抗生素利福霉素的结晶体。

虽然科研人员还发现了其它几种RNA聚合酶抑制剂，但这些药物也都无法避免耐药的结局。不过，值得庆幸的是，美国新泽西州州立罗格斯大学（Rutgers University in Piscataway, New Jersey）的分子生物学家Richard Ebright发现的两种RNA聚合酶抑制剂却离成功不远了。

Ebright花了将近二十年来研究细菌RNA

聚合酶的结构。他一直在寻找新的RNA聚合酶结合位点。与此同时，Ebright也在研究土壤细菌，他想从这些细菌中发现可以与这些结合位点结合的物质。虽然Ebright在研究工作中用到了很多新技术，不过多数研究策略还是传统的。据他介绍，发现新药的最好策略就是对微生物的提取物进行筛选。很多人都认为，这种策略已经过时了。但其实并非如此，我们只是

不知道该如何利用这种策略罢了。

在细菌RNA聚合酶研究领域，Ebright已经找到了六个研究方向。据他介绍，他发现的这些结合位点都是全新的结合位点，这也就意味着，能够与这些位点结合的新药一定不存在耐药的问题。除此之外，这些位点还是所有细菌RNA聚合酶上都存在的位点。因此，能够与这些位点结合的新药一定是具有广谱性的抗生素。

在这些结合位点中，有一个位点是一个铰链样的结构（hinge-like region），它能够使细菌RNA聚合酶处于打开的状态，以便让DNA进入，转录出RNA。Ebright发现，耐盐橙色粘球菌（*Myxococcus fulvus*）合成的myxopyronin能够阻止这个铰链打开。小鼠动物实验也已经证实，myxopyronin具有很好的抗菌活性。目前，Ebright等人正在对myxopyronin进行进一步的改进，以提高其抗菌活性和药理学特性，并且即将开展临床试验。

另外一个药物作用靶点就是RNA聚合酶里的RNA合成位点。Ebright发现，pseudouridimycin能够取代RNA的合成原

料——核苷酸，而与该位点结合，从而影响细菌RNA聚合酶的正常功能。小鼠动物实验也已经证明，pseudouridimycin能够很好地清除链球菌（*Streptococcus pyogenes*）感染。目前，Ebright等人也正在对pseudouridimycin进行进一步的化学结构改进，以提高其抗菌活性和稳定性。

由于Ebright发现的这些位点都是细菌RNA聚合酶里关键的结构位点，所以他相信，针对这些位点开发的抗生素都不太容易发展出耐药性。这是因为细菌很难在改变这些关键点的同时，保证RNA聚合酶的功能不受影响。不过Ebright也提醒，细菌总会有办法的。

Ebright的工作也引起了同行的注意。加拿大麦克马斯特大学（McMaster University in Ontario, Canada）的Gerry Wright就一直在研究抗生素的耐药问题。他表示，Ebright的工作真的让人很激动。这是一个全新的发现，是一个以往的抗生素全都‘忽略’了的靶点。不过这些新药的疗效究竟如何，还需要进一步验证。要知道，发现一个新的抗菌分子，和发现一个新的抗生素药物，是完全不同的概念。

## 按下细菌的自爆按钮——CRISPR-Cas3

很多细菌都有自己的一套免疫系统，以应对病毒的侵害，这就是近年来大名鼎鼎的CRISPR系统。当细菌被噬菌体（bacteriophage）病毒感染后，CRISPR系统就会合成出与噬菌体核酸序列互补的短RNA序列。如果再次发生感染，这些RNA就会帮助细菌内的酶，降解噬菌体的DNA，从而起到摧毁病毒、保护细菌的作用。

位于美国北卡罗来纳州三角科技园里的Locus生物科技公司（Locus Biosciences, a

biotechnology company in Research Triangle Park, North Carolina）就是致力于“破坏”细菌的CRISPR免疫系统的一家公司。该公司的合伙人兼CEO Paul Garofolo表示，他们已经可以利用细菌自身的这套免疫机制，来消灭细菌了。

Locus生物科技公司的科研人员给噬菌体装上了与细菌基因组片段匹配的DNA。当这些噬菌体感染细菌，并且向细菌内注入这些DNA后，这些DNA就会在细菌内转录，并且激活细

菌CRISPR系统，降解细菌自身的DNA。据该公司的合伙人、首席科技官Dave Ousterout介绍，在基因组编辑工作中，人们常常使用的是CRISPR系统的Cas9酶，而Locus生物科技公司使用的却是Cas3酶，因为Cas3酶能够彻底切断并降解DNA靶标分子，所以不可能进行修复。

美国麻省理工学院的合成生物学家Timothy Lu也基于CRISPR-Cas9系统开发了一套抗菌技术。他表示，Cas9酶和Cas3酶都是切割胞内DNA的好工具，这两种酶都可以用来消灭细菌。

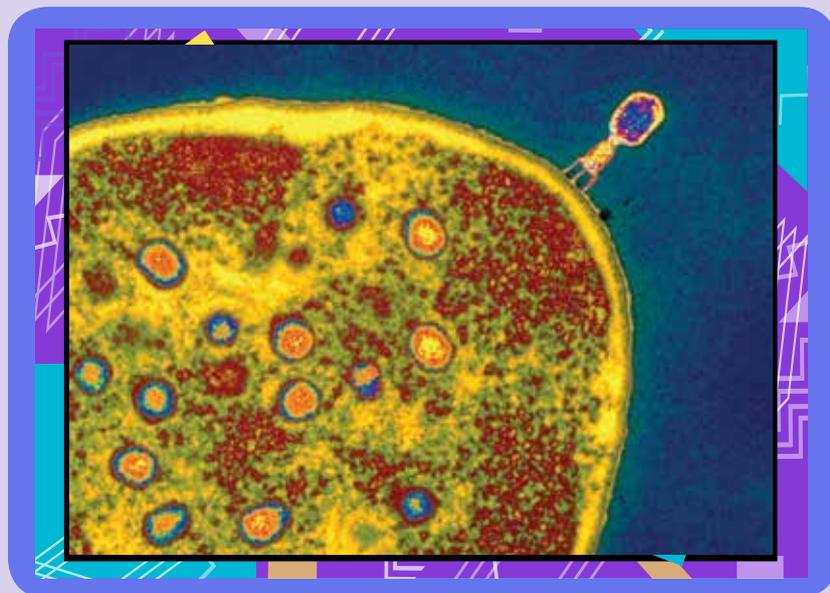
Locus生物科技公司的主要精力都集中在消灭大肠杆菌和艰难梭菌等肠道病原体上。耐药的艰难梭菌是威胁人体健康的重要病原体，大肠杆菌则可以引起危及生命的泌尿系感染和败血症。据Garofolo介绍，小鼠试验已经证明了CRISPR-Cas3技术对艰难梭菌具有很好的杀灭作用。他们希望在明年启动1期临床试验，但是首先需要获得FDA的批准。Garofolo还表示，他们的这种“抗生素”可能会用于一线治疗（比如万古霉素治疗）失败的患者。

俄罗斯和波兰等也一直在利用噬菌体治疗

细菌感染。这种方法的优势就是只会杀死靶标细菌，具有极高的特异性，不会误伤体内的有益菌群。但是这种疗法并没有得到大范围推广，因为细菌很容易产生耐药性。

Garofolo希望他们的CRISPR-Cas 3系统能有比传统噬菌体疗法更高的抗菌活性，毕竟他们的噬菌体里装载的是细菌的DNA。而且，他们还表示，通过多个不同的噬菌体，装载细菌基因组里不同的DNA序列，可以彻底杀死细菌，或者有望降低细菌产生耐药性的几率；而且即使只对最难治的患者使用这套系统，也可以降低耐药菌出现的几率。Ousterout也表示，他们认为，良好的抗生素使用管理规范将有助于保证其产品的疗效，不至于很快出现耐药的问题。

Garofolo认为，他们开发的这套噬菌体抗生素具有很大的潜力。他们的目标是用这种技术治疗慢性疾病，比如肠易激惹综合征（irritable bowel syndrome）或结肠癌（colorectal cancer）等。他表示，如果这套技术发展成熟了，那么就能够解决任何细菌感染问题了。



右上角的噬菌体正在与大肠杆菌结合。

## 2. 微生物群落：早期接触的微生物将影响个体未来的健康水平



母乳成分可以帮助宝宝建立健康的肠道菌群。

### 个体未来的健康状况是否取决于生命之初的微生物系统？

在出生后的几周内，婴儿就会接触到数十亿细菌、病毒和真菌，其中大部分定居在肠道里。这些微生物可以影响健康的方方面面。婴儿的肠道菌群是如何建立的是一个备受争议的问题：一些研究人员开始质疑子宫是无菌环境这一经典理论。然而，毋庸置疑的是，婴儿出生后肠道菌群的确会发生巨大的变化。

华盛顿大学（Washington University）的儿科胃肠病专家Phillip Tarr指出，这种微生物系统的变化简直让人难以置信。出生时，婴儿会在母亲的阴道接触到微生物，由此肠道菌群开始形成。哺乳时，婴儿会从母亲的皮肤上接触更多的微生物。同时，母乳也携带了母体肠道内的微生物。

随后，婴儿会从访客、宠物以及“正

常非清洁的居住环境”（由英国纽卡斯尔大学（Newcastle University）的新生儿学家Nicholas Embleton提出）获得各种微生物。在两到三岁时，儿童肠道微生物群的组成就已经与成人的非常相似了。

如果菌群形成过程出错，那么就可能会造成致命的后果。已有研究表明，异常的微生物群与一种肠道炎症有关，而这种肠道炎症是早产婴儿的主要死因。微生物群的微小变化也可能对健康产生长期影响，例如增加哮喘和糖尿病等疾病的发生概率。

研究人员正在寻找重新平衡早产儿微生物群的方法。还有人怀疑是否有可能重塑健康的婴儿肠道微生物群落，以帮助预防成年期的慢性疾病。



## 早期危害

早产儿的微生物群特别容易受到破坏。许多早产儿通过剖腹产分娩，因此不会接触产道中的微生物。而且这些婴儿还经常接受强效抗生素治疗，并被安置在无菌塑料培养箱中，与人体皮肤的接触大大减少。鉴于这些干预措施将婴儿从正常环境分离出来，早产儿的肠道微生物群与足月出生的婴儿明显不同。早产儿体内对肠道健康有益的微生物，例如双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 和乳酸杆菌 (*Lactobacillus*)，比例较低，而致病菌较多，且细菌多样性较低。同时，早产儿的细菌群落通常不稳定，几天之内细菌组成就可以发生巨大变化。

早产儿的肠道微生物异常被认为是坏死性小肠结肠炎 (*necrotizing enterocolitis*) 的发病原因之一。坏死性小肠结肠炎是一种发生在新生儿出生几周内，可能会对肠道造成永久性损伤的严重肠道炎症。尽管足月婴儿也可能发生这种疾病，但四分之三以上的患者是早产儿。在过去20年中，医生已经学会如何更有效地处理早产儿的呼吸问题，因此坏死性小肠结肠炎取代了呼吸疾病，成为造成婴儿死亡的主要威胁。

坏死性小肠结肠炎的病因不是一种特殊的微生物，而是整个肠道微生物群的功能障碍。华盛顿大学 (Washington University) 圣路易

斯分校的新生儿科医生 **Barbara Warner** 指出，肠道微生物不仅能帮助消化，还能调节免疫。肠道与微生物早期的相互作用在儿童免疫系统的发育过程中发挥了重要作用。

**Embleton** 表示，坏死性小肠结肠炎的发生可能是因为肠道菌群失调——也许代表“婴儿的免疫系统试图辨别哪些是外来入侵物”。可能坏死性小肠结肠炎是一种严重的发炎症状，由不成熟和幼稚的肠道免疫系统引起。

**Embleton** 补充指出，这种病症的治疗“非常简单粗暴”。一些患有坏死性小肠结肠炎的婴儿可以接受抗生素治疗，并被临时改为静脉喂养以使肠道有时间痊愈。更严重的患病婴儿需要手术切除肠道的受损部分。大部分肠道的损伤可能导致终生摄食或吸收营养物质方面较为困难。大约四分之一的患病婴儿最后会死亡。

然而目前，研究人员正在探索如何改善肠道微生物以防治这种疾病。一些研究人员正在寻找可以帮助预测坏死性肠炎发展的线索，从而实现早期的医疗干预。例如，坏死性小肠结肠炎患者的变形菌门细菌会过度生长。但由于健康婴儿身上也存在这些微生物，因此目前还无法确定可用于预测疾病发生的阈值。而且这些肠道菌群组成的变化可能并不是疾病发生的真正原因。



## 母乳有益

母乳可能有助于预防坏死性小肠结肠炎。自20世纪90年代以来，一些研究表明，母乳喂养的婴儿比用配方奶喂养的婴儿坏死性小肠结肠炎发病率更低。随后对母乳与肠道微生物之间关系的研究发现，母乳含有促进建立健康肠道微生物群的成分。

其中一个有益成分是一种名为人乳低聚糖（human-milk oligosaccharides）的短链糖分子。加州大学（University of California）洛杉矶分校的新生儿学家Victoria Niklas表示，人乳低聚糖是人乳中含量仅次于乳糖的碳水化合物来源，但并不为婴儿提供营养，相反，这些低聚糖为双歧杆菌等益生菌提供食物。它们也能覆盖肠道的内壁，并与病原菌结合，阻碍致病微生物侵入肠壁。

母乳的另一个组分——乳铁蛋白具有许多抗微生物特性。它能抑制细菌的生长，甚至可以通过名为脂多糖的炎症分子来引发某些有害微生物的死亡。

为有意愿进行母乳喂养的早产儿的母亲提供支持可能有助于帮助早产儿建立健康的肠道菌群，并预防坏死性小肠结肠炎。另一个可能的策略是在早产儿的饮食中补充人乳低聚糖或乳铁蛋白。几项关于这些补充剂的试验已经完成，更多正在进行中。生物技术公司也在开发含有母乳关键成分的补充剂，例如加州Prolacta Bioscience公司正在开展这类试验，而Niklas则是该公司的首席医学和科学官员。

攻克坏死性小肠结肠炎的另一种方法是给早产儿补充有益菌或益生菌。加拿大蒙特利尔

大学（University of Montreal）的新生儿科医生Keith Barrington表示，目标是“尝试模仿健康、足月和母乳喂养的婴儿体内发生的肠道菌群的建立过程”。

2011年，Barrington所在的Sainte-Justine大学医院中心（Sainte-Justine University）新生儿重症监护病房开始常规性地给早于32周出生的婴儿喂食益生菌，包括四种双歧杆菌和一种乳酸杆菌的混合物。采取这项措施后，该医院出生的早产儿的坏死性小肠结肠炎发病率下降了大约50%。随后，加拿大有一半以上的新生儿重症监护病房也开始效仿，给早产儿补充益生菌，也取得了类似的效果。但是，这并非完美的解决方案。

Barrington的研究小组表明，益生菌菌株存在于早产儿的粪便中，这表明微生物能够在婴儿肠道中生长。但是，相比于健康足月母乳喂养的婴儿，这些婴儿的肠道内有益菌更少，致病菌更多。Barrington表示，将益生菌与人乳低聚糖或乳铁蛋白等分子结合起来可能有助于改善这种情况。他计划开展研究，比较益生菌和乳铁蛋白联用与单独使用益生菌对肠道菌群的影响。

新生儿研究领域在益生菌预防坏死性小肠结肠炎中的作用上存在分歧。Embleton指出，一半研究人员认为，这可能是个好主意；另一半研究人员则认为这一观点尚未得到证实。即使要使用益生菌，我们也不知道应该给予益生菌的种类以及剂量。



## 微生物的影响

随着争论的继续，研究人员也在研究拥有健康的肠道微生物是否能在健康婴儿的茁壮成长中发挥关键的作用。例如，剖腹产的孩子与经阴道出生的孩子有不同的肠道微生物群。母乳喂养和奶粉喂养的婴儿肠道也有明显不同的微生物。流行病学研究表明，剖腹产和配方喂养与肥胖和哮喘以及其它疾病的风险增加有关，许多研究人员认为关键可能在于肠道菌群。那么，婴幼儿的健康肠道菌群是否能够成为未来预防这些疾病发生的关键？

婴儿肠道菌群与未来是否健康的关联没有那么简单明了。Warner认为，这些问题都很复杂，微生物群只是其中的一部分。然而，她也指出，微生物群是一个有吸引力的干预目标，因为它可能比其它危险因素更加可控，更易干预。

例如，一些医生主张，剖腹产出生的婴儿可以接受其母亲的阴道微生物样本擦拭。但是，如果这种微生物群会促使肥胖等疾病的发生，干预措施可能会有不利影响。如果母亲携带致病细菌，那么将可能造成危险。

很少有研究能够证明益生菌可以持久性改变婴儿的肠道微生物群。Tarr表示，人工改变微生物群非常困难。当停止使用益生菌时，肠道微生物群通常会在几天内恢复到之前的状态。

但是这方面可能会取得进展。在2017年

的一项研究中，来自加州大学（University of California）戴维斯分校和生物技术公司 Evolve BioSystems 的研究人员报告称，终止给母乳喂养婴儿补充EVC001益生菌（婴儿长双歧杆菌EVC001菌株）30天后，婴儿的体内仍存在这种益生菌。负责该研究的新生儿学家Mark Underwood表示，这种菌株是Evolve BioSystems公司开发的一种益生菌补充剂，能高效地吸取人乳低聚糖。（Underwood与该公司没有经济利益。）

Underwood认为，也许我们可以调整微生物群——而不是长期补充益生菌——先短期补充益生菌，之后给这些有益菌种提供食物。

与未补充益生菌的母乳喂养的婴儿相比，补充了双歧杆菌的婴儿肠道中致病菌更少，有益代谢物更多。这表明作为早产儿研究的参照，对健康的母乳喂养的婴儿肠道微生物的研究也日益成熟。

但益生菌补充的前景还不明朗。新生儿双歧杆菌研究仅仅是第一步，研究人员还无法确定理想的新生儿肠道菌群的组成。然而，微生物群的重要性开始被更多人承认，新生儿的治疗也发生了改变。Niklas认为，在医学专业中，新生儿科一直被忽视，但现在已经非常清楚地表明，我们的干预措施可以影响个体未来的健康状况。

## 三、免疫学： 更宽容的免疫系统



Megan Levings等人正在对调节T细胞（regulatory T cell）进行工程化改造，以助其控制自身免疫性疾病。

更宽容的免疫系统可以缓解，甚至预防自身免疫性疾病，如1型糖尿病、多发性硬化症，以及器官移植的排斥反应。

在1型糖尿病中，患者的免疫系统破坏了机体产生胰岛素（一种调节血糖的激素）的能力。目前1型糖尿病没有治愈的方法，只能谨慎控制症状。但即使是最警惕的1型糖尿病患者也会经受由高血糖水平造成的器官损伤，并且心血管疾病、神经损伤和失明的发生几率也会显著增加。

免疫学家认为，我们或许能够找到改善1型糖尿病患者生活质量的方法。2017年8月，

伦敦国王学院（King's College London）的临床免疫学家Mark Peakman等人发表了一项1型糖尿病疗法的早期临床试验结果。该疗法可调节患者的免疫系统，防止其攻击产生胰岛素的胰腺细胞。Peakman指出，这项研究旨在评估新疗法在初诊患者身上的治疗安全性，结果显示该疗法具有一定的疗效。在初诊后6个月，治疗组的大部分参与者仍然能产生足够的胰岛素，且不需要注射合成胰岛素，而安慰剂

组的病人则需要补充合成胰岛素。研究人员正在计划开展2期临床试验。

**Peakman**提醒，原则上，你应该尽可能早地对那些携带高风险基因的人进行治疗。他称这种方法为“极端预防”。

事实上，不只是1型糖尿病，许多研究人员也在针对其它不可治愈的自身免疫性疾病，如多发性硬化症和毒性弥漫性甲状腺肿等开展临床试验，以测试能否通过调节免疫系统来改善病情。免疫学家认为，通过采用能够诱导免疫应答的分子（抗原）、细菌或工程化的免疫

细胞对人体开展治疗，或许能让免疫系统对受损的组织更宽容——这一干预手段或许可以治愈一系列自身免疫性疾病。

但需要确证的研究还有很多。到目前为止，虽然这种新一代治疗方法已被证明是安全的，但其疗效尚不确定——在免疫学领域，在实验室拥有良好效果的疗法经常在临床试验中失败。但是，随着对自身免疫分子基础的深入理解，以及基因工程和细胞治疗技术的不断进步，免疫学家对这种疗法抱有很大希望。



### 越来越多的问题

自身免疫性疾病几乎可以影响身体的任何部位。在这种情况下，身体会对自己的组织失去耐受性——某些蛋白质被视为抗原，免疫系统则会攻击这些抗原。器官或骨髓移植的接受者也会受到这种影响，导致对移植的器官出现排斥反应，或引发骨髓移植中的免疫细胞攻击接受者的身体。

目前自身免疫病发生率越来越高，尤其在发达国家，还有女性群体中，这种情况更明显。对此，英国伯明翰大学（University of Birmingham）的免疫学家David Wraith表示，这是因为有许多环境因素造成了不良影响。他补充，风险因素尚不清楚，包括但不限于饮食、暴露于阳光、污染以及压力。

研究人员预计，越来越多接受了免疫治疗的癌症患者将会进一步增加自身免疫性疾病的发病率。尽管癌症免疫治疗可通过激活免疫系统来抵抗肿瘤，但也可能会引发自身免疫性疾病，包括类风湿性关节炎和结肠炎。2017年5月，加利福尼亚大学旧金山分校（University of California, San Francisco）和附近的派

克癌症免疫治疗研究所（Parker Institute for Cancer Immunotherapy）的研究人员提出，这些意外产生的副作用已成为“免疫治疗的致命弱点”。

治疗自身免疫性疾病的常规方法，无论是治疗症状还是积极针对整个免疫系统都非常有限，而且后者可能会导致副作用，并使接受者更易受到感染。免疫学家认为第三种方式——仅下调有害的特定免疫反应——可能可以解决这个问题。

加拿大温哥华不列颠哥伦比亚省儿童医院研究所（British Columbia Children's Hospital Research Institute）的免疫学家Megan Levings指出，虽然他们很明确地知道需要免疫系统发挥什么作用，但实际操作非常困难。关键环节是要找到目标抗原。

科学家认为，我们可以通过进入免疫系统的控制系统来特异性地调控它。主要的免疫调节关键角色是调节性T细胞（ $T_{reg}$ ），Levings称之为“免疫系统的刹车”。即使免疫系统是对真正的感染做出反应，也可能反应过分而造

成有害的炎症。 $T_{reg}$ 细胞有助于防止这种情况的发生。与其它T细胞相似， $T_{reg}$ 只会被特定的抗原激活。值得一提的是， $T_{reg}$ 细胞并不会发动攻击，而是会约束正在制造伤害的免疫细胞。

Wraith和其他免疫学家认为，通过给予特定抗原，让免疫系统产生响应，可使人体产生抑制特定自身免疫反应所需的 $T_{reg}$ 细胞。该方法与常识相反：疫苗中给予的抗原通常使免疫系统处于警戒状态。但是如果只给予抗原，而不给予疫苗中通常包含的免疫系统刺激剂（常被成为佐剂），那么抗原就可能引导 $T_{reg}$ 细胞发挥镇静作用。

Wraith的研究小组于2016年完成了复发性多发性硬化症患者的2期临床试验。在复发性多发性硬化症中，免疫系统攻击围绕神经的保护鞘，引起脑部和脊髓的病变。Wraith的实验性治疗由位于英国切普斯托的一家生物技术公

司Apitope授权使用，该药物包含来自髓磷脂碱性蛋白（myelin basic protein）抗原区域的肽混合物——多发性硬化症患者免疫系统的主要靶点。Wraith表示，核磁共振成像检测结果显示，治疗组患者的大脑炎症较少。

由Peakman主导的、针对1型糖尿病治疗的临床试验使用了基于胰岛素原的单肽。胰岛素原是胰岛素的前体，同时也是免疫系统在胰腺中靶向的抗原。但在研究后期，Peakman等人打算采用与Wraith类似的策略，即使用来自靶蛋白的多肽混合物。尽管对特定蛋白质，如胰岛素原丧失耐受性是许多自身免疫性疾病的根源，但免疫学家认为其它抗原也有可能致某些个体出现此类疾病——多肽混合物比单肽的成功率更高。在Peakman的临床前研究中，这种方法比使用单肽更有效。Peakman指出，肽的种类越多越好。



研究人员估计，或许有其它方法能够抑制被过度激活的免疫系统。研究人员提出，通过诱导免疫耐受，使身体内的细菌茁壮成长，或许有助于解决自身免疫问题。2017年2月，比利时鲁汶天主教大学（Catholic University of Leuven）的内分泌学家Chantal Mathieu领导的研究团队指出，转基因乳酸乳球菌（*Lactococcus lactis* bacteria）可通过诱导 $T_{reg}$ 细胞，改善三分之二的糖尿病小鼠的症状。这些细菌在工程化后，可产生胰岛素和名为白细胞介素-10的抗炎细胞信号分子。Mathieu表示，这种技术由比利时根特Intrexon Actobiotics公司注册，今年将进入临床试验阶段。

Levings选择更直接地操纵患者的 $T_{reg}$ 细胞：首先从患者体内分离出 $T_{reg}$ 细胞，然后体外对其进行改造，最后将其重新植入患者体内。她正在研究如何改造大量的 $T_{reg}$ 细胞，使其对那些被免疫系统误认为是外来抗原的特定抗原产生响应。Levings的实验室利用一种名为嵌合抗原受体（chimaeric antigen receptor, CAR）的蛋白质修饰T细胞——这种方法已被批准用于癌症治疗。当癌症研究人员使用CAR蛋白诱导T细胞攻击肿瘤细胞时，Levings转而利用CAR蛋白诱导 $T_{reg}$ 细胞抑制有害炎症。

Levings能够工程化细胞，使其对特定抗原产生响应。目前，她的实验室聚焦在1型糖尿病上。Levings认为，刚被诊出糖尿病的年

轻人接受这种治疗后，可能一辈子都不会发生糖尿病并发症。尽管这种细胞的治疗费用非常高，但或许能改善接受者的生活质量。Levings指出，当她刚开始接手这个课题时，大家都以为她疯了。由于目前已有低风险的1型糖尿病疗法，即补充合成胰岛素，所以很少人愿意承担通过遗传工程改造人类免疫细胞的潜在风险。然而得益于细胞疗法在癌症治疗方面日益增加的安全记录，这种情况正在发生改变。Levings表示，癌症免疫学改变了人们对细胞治疗的看法。

$T_{reg}$ 细胞治疗也可能提供一种诱导器官或骨髓移植后耐受的方法。当肾脏之类的实体器官被移植时，受体可能会对供体组织发生免疫反应。 $T_{reg}$ 细胞治疗能阻断这种免疫排斥，同时不会系统地削弱受体的免疫能力，也不会增加受体发生感染的风险。被移植的器官也可以是自体免疫的来源，这种情况就是移植物抗宿主病（graft-versus-host disease, GVHD），移植组织的免疫细胞攻击接受者的身体。明尼苏达大学小儿骨髓移植中心（Pediatric Bone and Marrow Transplant Center of the University of Minnesota）的临床医生和研究人员Bruce Blazar指出，GVHD的标准治疗方法是皮质类固醇激素治疗，但约有一半的患者对该治疗无响应。然而，控制GVHD尤其具有挑战性。尽管自身免疫性疾病通常局限于单一组织，但移植的免疫细胞可以到达任何地方。Blazar表示，骨髓移植后，受体的整个身体可能都会罹患GVHD。

给小鼠输注 $T_{reg}$ 细胞似乎有用。德国弗赖堡大学（University of Freiburg）的临床肿瘤学家和血液学家Robert Zeiser指出，在临床前研究中用工程 $T_{reg}$ 细胞治疗GVHD的效果非常显著。他表示，GVHD小鼠非常虚弱，但 $T_{reg}$ 细胞治疗组看起来完全健康，他目前还没有看

到比这个更有效的GVHD疗法了。

然而，研究人员尚不清楚抗原特异性治疗能否预防人罹患GVHD。例如，研究人员经常以被移植细胞认为是抗原的分子作为研究目标。Blazar表示，对小鼠的研究表明，通常50到100种抗原参与了GVHD，但他们不知道，在人体中哪些抗原才是重要的。

移植排斥的免疫反应中涉及的抗原数目相对较少，因此更容易鉴定。旧金山加利福尼亚大学（University of California, San Francisco）的肾脏和胰腺移植专家Flavio Vincenti希望 $T_{reg}$ 细胞能够帮助肾脏移植后出现炎症迹象的患者预防器官排斥反应的发生。他的研究小组正在招募参加第二阶段试验的受试者。受试者将被分成两组：一组接受来自患者本身的、经过培训能识别捐赠者血液中特定抗原的 $T_{reg}$ 细胞；另一组接受来自患者本身的普通 $T_{reg}$ 细胞，然后比较两组的差别。

Levings对这个试验充满期待。她表示，这是测试细胞疗法的完美临床环境，因为科学家知道抗原是什么，知道捐献者和接受者之间的不匹配机制，并且可以完全控制排斥反应发生的时间。

相比之下，Vincenti就更为保守了。他表示，目前用于预防移植排斥反应的免疫抑制药物效果很好，因此抗原特异性 $T_{reg}$ 细胞疗法进入临床恐怕困难重重。Vincenti还指出，我们可能是成功的牺牲品。尽管诸如输注 $T_{reg}$ 细胞等创新疗法或许可以预防长期的副作用，但短期风险很大，监管机构和患者并不乐于接受这些风险。

不过，他很高兴能从临床试验中获得一些新知。不迈出第一步，我们就无法找到新的治疗方向。虽然我们有可能失败，但却能从中学到很多东西。

## 特约编辑招聘启事

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

### 职位职责：

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

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

### 要求：

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

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

## 四、药学： CRISPR-Cas基因编辑 技术在新药开发中的应用



基因编辑技术（Gene editing）正在悄悄地改变新药研发。

以前被看作为神秘黑科技的CRISPR-Cas基因编辑技术正在快速地应用于主流科研工作。相信对科研感兴趣的人一定都听说过这种神奇的基因改造技术。所谓CRISPR-Cas基因编辑技术就是将人工合成的向导RNA分子（synthetic guide RNA）和Cas9等细菌免疫系统酶组合在一起，对DNA进行人工改造，而且操作简便，基因编辑精准度也非常高。这种技术以其极佳的灵活性，也可应用于多种不同的领域。大部分对CRISPR-Cas基因编辑技术感兴趣的媒体都将焦点集中在了使用该技术治疗遗传性疾病方面。可他们不知道的是，这种

技术在新药开发方面也起到了非常大的作用，而且一定会在这个领域成为一项非常重要的技术。

2017年曾经发表过一篇全面介绍CRISPR-Cas基因编辑技术的综述，这篇综述的作者就是美国加州大学伯克利分校（University of California, Berkeley）的科研人员，也包括了著名的Jennifer Doudna（她是CRISPR-Cas基因编辑技术的发明人之一）。这篇综述最后总结到，CRISPR-Cas基因编辑技术很快就会对新药研发带来一场革命。

据这篇综述的另外一位作者，生物技术专家Christof Fellmann解释，CRISPR-Cas基因编辑技术可以帮助科研人员发现对药物研发至关重要的靶标因子。科研人员可以使用CRISPR-Cas基因编辑技术，对目标基因进行精确的激活或抑制，以判断这个目标基因（或其编码蛋白）是否就是与疾病有关的因子，从而发现药物作用靶点。CRISPR-Cas基因编辑技术还可以让构建疾病分子模型和动物模型变得更加简单。有了这些模型，我们就可以对开发出来的新药进行安全性和疗效检测，从而为后续的临床实验提供更加精准的信息。除此之

外，科研人员还在进一步提升CRISPR-Cas基因编辑技术的功能，使其变得更加强大。

英国剑桥附近的Horizon Discovery生物技术公司首席科学官Jon Moore表示，有了CRISPR-Cas基因编辑技术之后，所有的工作都变得更加简单了。Moore曾经在2016年3月参加了一个在英国科学博物馆举行的活动，他当时就宣称，他们正在利用CRISPR-Cas基因编辑技术发现新的药物作用靶标，这些靶标肯定会帮助我们在下一个十年里发现更多的新药。两年之后的今天，Moore还是坚信这一点。他打趣道，如果他错了，那就麻烦了。



其实，CRISPR-Cas基因编辑技术的原理非常简单，就是人工合成一小段能够与目标DNA序列特异性结合的RNA分子，然后利用连接在RNA上的核酸酶将目标DNA片段降解，形成DNA双链断裂缺口。据Moore介绍，Cas9蛋白是一种应用非常广泛的酶，目前也正在开发更多类似的酶。当RNA和酶被输送到细胞核之后，RNA分子就会与靶标DNA分子结合，起到向导作用，然后使靶标DNA降解。当形成DNA双链断裂切口之后，细胞的DNA修复机制就开始发挥作用，对切口进行修复，最终使靶标DNA基因失活，或者被人为修饰，使基因表达上调或下调，引起突变，甚至使片段倒置等。

使用向导RNA可以对基因组中的任何靶点进行精准编辑，而且操作非常方便，这让更多的科研人员可以利用这项技术开展自己的科学研究。据Moore介绍，CRISPR-Cas基因编辑技术的出现，让普通科研工作者也可以开展基因编辑，这种过去只有那些分子生物学专家

才能开展的、高不可攀的实验操作了。

对于这种最新技术，从事新药开发工作的科研人员都非常期待，也想利用这种技术开展基因敲除（knock out）或关闭（switch off）实验，以期能够更准确地了解目标基因的功能。自2000年以来，就已经有了基因敲除技术，也是通过酶切短DNA链达到基因敲除的目的。但是这些方法往往只能起到部分敲除的作用，而且还会“脱靶”，并对其它非目标基因造成影响，带来与实验目的无关的结果。因此，类似的敲除实验往往会得到不一样的实验结果。CRISPR-Cas基因编辑技术可以很好地解决了这些问题，自2012年面世以来，该技术已经成为了基因敲除实验技术的首选。Moore指出，区别只在于，实验数据的质量方面。CRISPR-Cas基因编辑技术的敲除程度更高，而且也不容易出现脱靶的问题，这就让大规模的基因功能实验变得更加可靠。

通过基因敲除的方式来筛查、明确与药物抵抗有关的目标基因，这已经成为了

CRISPR-Cas基因编辑技术在新药研发领域里应用得最为广泛的几种方式之一。

科研人员使用大量的、针对不同待靶标基因的向导RNA对耐药细胞群进行广泛的筛查，寻找可能的药物靶标基因，并通过这种方式获得特定基因敲除的细胞。然后以这些细胞为实验材料，进行药物筛选。如果基因被敲除之后，细胞变得对药物敏感了，那么就说明，这个基因可能就与耐药机制有关。继而使用其它药物作用于这个基因，抑制其作用，就可以解决耐药的问题了。

当然，也可以利用CRISPR-Cas基因编辑技术发现致病基因，这些基因也可以作为药物的作用靶点。针对这些基因（或者编码蛋白质），使用的最简便方法就是利用药物与其结合，干扰它们的作用，而不用直接对基因做任何的改动。通过对多个基因和蛋白质进行研究，了解它们彼此之间的相互作用和相互调控关系，可以让我们发现更加细微、更加精细的药物作用靶点。比如，有很多疾病都是因为细胞内复杂的相互作用关系出现了问题而发病的。如果利用CRISPR-Cas基因编辑技术准确地发现具体是哪些基因出现了故障，就可以帮

助我们找到更加精准的治疗方法了。

科研人员也在利用CRISPR-Cas基因编辑技术和细胞自身的DNA修复机制，有目的地往DNA里添加一些外源性的DNA片段，这就是基因敲入技术（knock in）。通过这种方式，我们可以引入突变，改变目标基因的编码区，帮助新药研发。有一些CRISPR-Cas基因编辑技术可以在不改变基因实际功能的情况下，抑制或者促进基因的表达。这种对基因表达进行上调或下调的操作是一种非常精细的调节方式，可以帮助我们更好地了解，药物对基因及其表达产物进行抑制或激活之后，会产生哪些药理作用，以期达到更好的治疗。

据Fellmann介绍，CRISPR-Cas基因编辑技术给从事基因研究的科研人员几乎提供了无限的可能性，同时也给他们带来了许多成功的机会。Moore也表示，他们已经利用这项技术发现了一些让人非常激动的新靶点。然而Moore并没有透露这些靶点分子具体都是哪些，不过他表示，他们公司的研究涉及那些以往无药可治的肿瘤抑制因子（tumour-suppressor）和致癌因子（cancer-causing gene）。



构建人类疾病的细胞和动物模型，是新药开发的一大要务。开发出候选新药之后，首先要对它们进行毒性和疗效测试，但出于伦理学的考虑，不能直接在人体上做实验，所以需要各种病理模型，先进行预试验。可是现有的病理模型还不是十分理想。最主要的原因就是构建完美的病理模型非常复杂，而且费时费力又费钱，况且人类的病种十分繁多。Fellmann表示，对于制药企业来说，一项工作（比如构建病理模型）的时间成本和经济成本与可行性同

样重要。如果需要花费大量的时间和金钱才能构建出一个完美的模型，那么还不如用一个不是那么完美的模型更合适。可是对于新药研发工作者来说，当然是模型越完美越好了。

Moore和Fellmann都认为，CRISPR-Cas基因编辑技术正是以其可靠性和便利性才更适合用于病理模型的开发，因为不仅可以提高构建模型的速度，同时也可降低经济成本。Fellmann指出，我们现在已经可以对任何基因进行任何改造，并通过这种方式来构建病理模

型。外科手术式的CRISPR-Cas基因编辑技术可以在完成基因改造之后不留下丝毫痕迹。可是老式的基因编辑技术就会对其它非目标DNA，或者目标DNA周围的片段造成影响，这

就好像做完手术之后在患者肚子里留下了一块纱布一样。然而，精准的CRISPR-Cas基因编辑技术就没有这些问题了。



Fellmann等人正在开发更好的CRISPR-Cas基因编辑系统，希望可以进一步提高其准确性和灵活性。其中有一部分工作就是寻找其它细菌基因编辑系统。目前他们已经发现了一些新的Cas酶（*Nature* 536, 136-137; 2016），其中有一种酶就是Cpf1，它可以在CRISPR-Cas系统无法结合的DNA处切断DNA。然而，另一种酶Cas13酶则可以切断RNA分子。这些新工具酶的发现，进一步提高了CRISPR-Cas基因编辑系统的灵活性，丰富了这套系统的功能。

更高级的方法则是对CRISPR-Cas基因编辑系统自身进行改造，扩充其功能。比如，美国加州大学伯克利分校的一个研究团队就在Cas9酶里添加了一个雌激素结合位点。这就使利用外源或内源性雌激素水平来调控CRISPR-Cas基因编辑系统的活性，达到调控更加精细的目的。据Fellmann介绍，他们可以在新药开发工作中利用这套系统，在特定的时间对基因编辑系统进行调控，在病理模型中更好地模拟药物起效的时间。虽然这套系统还处于初期开发阶段，但最终肯定会表现出各种具有创新性的功能。

新药开发是一个漫长的过程，从最开始发现一个靶标分子，到最终成为临床上可以使用的药物，往往需要十几年。因此，我们要看到第一款利用CRISPR-Cas基因编辑系统开发的新药可能还需要等一段时间。Fellmann指出，不过，大家都已经开始使用这种技术了，长远来看，这项新技术一定会给新药开发带来深远

的影响。

英国阿斯利康制药公司（AstraZeneca in Cambridge）创新药物及生物技术发展部门（Innovative Medicines and Early Development Biotech Unit）的副总裁Jonathan Wrigley也从大型制药企业的立场肯定了CRISPR-Cas基因编辑系统的前景。他表示，公司也在各个新药的开发工作中使用这套技术。近三年来，公司的科研团队已经利用这套技术构建了100多个病理模型，并一直在不断地改进这套系统。这已经成为了构建用于新药研发工作的细胞模型领域里跨时代的新科技。在以往的新药开发工作中，人们很少会使用利用精准遗传修饰技术构建的细胞模型，因为要构建这些模型，既费时又费钱，而且还存在很多技术上的难题。CRISPR-Cas基因编辑系统的出现，极大地提高了细胞模型的构建速度，也提高了灵活性。因此，这些模型成为我们新药开发初期阶段必不可少的好帮手，这在以前是不可想象的。

Wrigley的团队只是无数使用CRISPR-Cas基因编辑系统进行新药开发的团队中的一个。现在要预测，什么时候可以使用这种新技术开发出新药，还比较困难。因为不论使用哪种工具，新药开发工作都是一个漫长的工作，临床实验的结果也很难预计。但是基于目前已经看到的结果，Moore的预言肯定是不落空了。他表示，制药公司已经对CRISPR-Cas基因编辑系统投入了巨资，他不是一个人在战斗了。

## 五、生物工程：意念的力量



这是一位身体健康的少年，他正在试验用自己的“意念”控制身上的外骨骼系统。

神经假体（Neural prostheses）正在帮助瘫痪患者重新恢复运动和感觉功能。

2012年，整形医生Eugene Alford到美国休斯顿大学（University of Houston in Texas）的一间实验室里参加了一个研究项目，这项研究希望了解瘫痪者是否能够通过他们的大脑控制人造机器外骨骼（robotic exoskeleton）。Alford之所以参加这个项目，

是因为他的腿在自家农场被一棵树砸到，随后便无法行动了，他想试试这种方法对他是否有帮助。在该项目中，Alford的头上布满了电极，他通过“意念”释放电信号，刺激这些电极，完成行走动作。

这项实验的负责人就是神经工程师Jose

Contreras-Vidal, 他要求Alford不要特别去思考行走这个动作, 他只需要想走到哪去就行了。据现年58岁的Alford回忆, 当看到Contreras-Vidal在桌上放了一杯咖啡, 他就开始想: “我要喝那杯咖啡”。Alford真的就走向了桌子, 拿到了咖啡。他像正常人那样, 只是想走过去, 这就能够给他的大脑——外骨骼系统一个正确的信号, 控制他的机器腿走了过去。

这几步路对于Alford具有非常重要的意义。他表示, 他已经在轮椅上坐了5年了, 这次能够站起来, 和人进行面对面的交流, 他内心非常激动。Contreras-Vidal的实验室就在美国休斯顿大学和亚利桑那州立大学(Arizona State University)联合成立的神经科学创新进展研究中心(Reliable Advances and Innovation in Neurotechnology Center)里, 他们6年来一直在训练瘫痪的患者如何行走。Contreras-Vidal的实验室也是众多从事神经假体开发研究的科研单位之一。这些神经假体都

要能够读取大脑的神经信号, 然后控制机器行动, 从而帮助因病或者因伤而瘫痪的人重获自由。

根据WHO的估计, 全世界每年大约有25~50万人会发生脊髓损伤, 其中大约有13%的人会肢体瘫痪; 还有45%的人的肢体虽然还残存部分运动和感觉功能, 但也还是无法满足日常需要。美国有接近200万中风后遗症患者, 他们的身体都有不同程度的瘫痪, 还有150万的多发性硬化症(multiple sclerosis)患者, 以及脑瘫(cerebral palsy)患者。

为了缓解这些人的痛苦, 科研人员开始寻找工程技术方面的解决之道。除了尝试通过人的意念控制机器活动之外, 还有一些科研人员试图领会人体大脑的意图, 然后想办法将这些命令传达给肌肉。也有一些科研人员在研究如何将外周神经信号传递给大脑, 以恢复患者的肢体感觉。不过在这些科技走进我们的生活之前, 科研人员们还需要更好地了解如何让人体与机器融为一体。



Contreras-Vidal给参加试验的志愿者带上了连接着64个电极的头盔, 他通过这个装置记录了志愿者的大脑电活动信号。然后, 他将这些电信号转换成机器外骨骼能“听懂”的信号, 从而控制这些机器的活动。

可别小看这个头盔, 想要在头骨外搜集大脑神经元发出的信号, 就好像隔着一条街道听音乐一样, 肯定会丢失许多微小的细节。头颅肌肉的活动、眨眼和传导线的移动都会增加背景噪音, 给试验带来干扰。这个头盔能够搜集足够的信息, 理解志愿者的意图, 完成想要的动作。还有一些科研人员则在大脑内植入电

极, 直接读取某些神经元细胞的活动信号, 他们希望通过这种方式获取最准确的信息, 完成精细的动作。

2016年, 美国俄亥俄州克利夫兰瘫痪多年的Bill Kochevar成为世界上第一位在大脑内植入电极的人。这个电极埋置在大脑的运动中枢, 从而控制其胳膊的活动。尽管这种电极也可以让脊髓损伤的人控制机器手的活动, 但是, 由于将电极植入了脑内, 同时在瘫痪的胳膊里也装上了刺激电极, 所以Kochevar可以用他自己的手来吃饭和擦鼻子。虽然这条胳膊的功能还比较有限, 但也算是有很大的改善了。

Kochevar在去年10月时曾经表示，他知道还有很多他不知道的事，但是作为全球首位在大脑中植入电极的人，这还是让他挺兴奋的。

这项新技术也让医生离恢复瘫痪者的肢体功能更近了一步。美国克利夫兰凯斯西储大学（Case Western Reserve University in Cleveland）的生物医学工程师Bolu Ajiboye就是给Kochevar植入电极的科学家，他表示，这项技术是一大科技进步，同时也是一大临床新进展。他们让Kochevar又做到了他之前瘫痪时无法完成的动作。

Kochevar是在40多岁时受伤的，当时他骑着一辆自行车，结果撞上了一辆邮政卡车，伤到了脊柱的上段，四肢全都瘫痪了。去年12月，56岁的Kochevar因为损伤综合症不幸去世，此时离他做电极植入手术也已经过去三年了。他参与的这个研究项目名为BrainGate，是由凯斯西储大学、布朗大学（Brown University in Providence）、罗德岛大学（Rhode Island）、麻省总医院（Massachusetts General Hospital in Boston）、斯坦福大学（Stanford University in California）和美国退伍军人事务部（US Department of Veterans Affairs）等众多机构联合开展的一个科研项目，该项目也一直在招募志愿者以继续开展研究工作。

当时为了让Kochevar的胳膊重新动起来，科研人员在他大脑运动中枢里负责手部活动的区域植入了两个集成芯片，每个芯片有一百个电极，4毫米见方大小。同时在右臂的皮肤下也埋置了36个电极，通过功能电刺激技术（functional electrical stimulation）来控制其手部、腕部和肩部肌肉的活动。Kochevar大脑里的芯片直接连着脑袋上的几个螺栓样的连接器。连接器上有导线与计算机相连，计算机可以根据导线传来的信号，学习并领会Kochevar的意图。然后向Kochevar右臂上的

电极释放信号，让右手的肌肉产生相应的活动。由于Kochevar瘫痪的时间比较长，所以他的肌肉也萎缩得非常厉害，因此，科研人员还给他安装了一个人工手臂辅助系统，该系统同样会收到运动指令。

在Kochevar能够熟练使用这套系统之前，科研人员必须训练计算机，让计算机能够“听懂”Kochevar的指令。最初，科研人员让Kochevar在虚拟现实环境里想象着做一个动作。然后，他们又使用一种技术含量较低的方法（不过Ajiboye表示，这个方法同样有效）——让计算机控制Kochevar的手部活动，同时让Kochevar也想象着他的手在做同样的动作。

这套“意念手部操”让Kochevar大脑里的200个神经元细胞创造出了一套独特的活动模式，而这一切都被他大脑里的两个芯片如实地记录下来。科研人员们根据这些记录，让Kochevar的手重新活动了起来。

最初，Kochevar必须集中注意力才能做好一个动作。据Kochevar介绍，刚开始时，他对活动的细节非常注意，想了很多往上、往下等动作。但是慢慢地，他就只需要简单地想做个什么动作，就行了。熟练之后，他胳膊的动作也越来越自然。Alford是如此。

后来，不论是在实验室里，还是在家里，Alford都完全不需要科研人员的指导和帮助，就可以独自完成运动了。这也得益于这套装备具有完善的设计和功​​能，也获得了FDA的安全认证。最初测试时，Ajiboye等人每天都需要对设备进行校正，以确保电极和大脑的活动完全匹配。虽然这套系统每天的偏差都很小，但是日复一日，植入电极最终会偏离最初的位置，记录一个和预先设定的功能完全无关的大脑活动。这种校正工作大约需要五分钟，Ajiboye希望将来可以将这段时间缩短到几秒之内。

## 不寻常的触觉

参加过Aji boye和Contreras-Vidal研究项目的志愿者在他们活动时能够接受到的唯一反馈就是看到的动作。不过还有一些研究人员会给这些患者另外一种反馈，这也是非常重要的一种反馈，那就是触觉。据美国匹兹堡大学Rehab神经工程学实验室（Rehab Neural Engineering Labs at the University of Pittsburgh in Pennsylvania）的生物医学工程师Robert Gaunt介绍，只有通过触觉，他们才能用最合适的力道去拿一个物体，而不会因为用力过猛而捏碎了它，或者用力不够而抓不住。仅靠视觉，常常不能够获取足够的信息去判断是否碰到了某个物体，或者是否使用了正确的力量去抓住某个物体；触觉还是在用笔写字，或者扭动钥匙时，帮助人们精确掌握力量的关键因素。2015年，Gaunt等人开始触觉反馈系统试验，试验对象是来自美国宾夕法尼亚州的28岁男青年Nathan Copeland。10年前，Copeland因为车祸而四肢瘫痪。Copeland也和Kochevar一样，大脑运动中枢里被植入了电极，不过这是Gaunt做的另外一个试验，但同样是用来控制机械手运动的。为了让Copeland重获触觉，Gaunt等人还在他大脑的初级躯体感觉皮质区（primary

somatosensory cortex）里植入了两个芯片，因为这个区域就是负责躯体感觉的。这些芯片与Copeland机械手上的压力感受器相连，研究人员在Copeland看不见的地方，逐一按压了他机械手的每一个手指。结果Copeland正确地说出了每一次按压动作，正确率达到了84%，其中食指和小指的准确率达到了100%，只是有时会弄混中指和无名指。

不过躯体感觉并不完全是触觉。装上电极之后Copeland的确能够重获触觉，或者压感，但他同时也有了其它的感觉，比如刺痛感（tingling）、蜂鸣感（buzzing）和温暖感（warmth）等。Gaunt等人也在研究这些感觉从何而来。他们希望能够让更多的瘫痪患者重新获得这些感觉，以更好地改善生活质量，比如可让他们感受到温度。

针对每一种感觉装一个相应的感受器，这不是问题。在机器人身上，我们就已经安装了各种各样的感受器，连苹果电话上都有3D触觉感受器。美国加利福尼亚州的机器人公司SynTouch公司甚至开发了一种新技术，可以分辨不同的质感（texture）。不过，神经学家还没打算使用这些技术，因为Gaunt认为，他们还不知道如何将这些信息传递给大脑。



图右躺着的Nathan Copeland能够通过这个机器人重获触觉。



## 更小、更柔软的假体

目前，神经假体离真正走进每个人的生活还很遥远。其中一大障碍就是太过笨重、有碍观瞻。Aji boye表示，现在的神经假体系统其实就是一堆用来记录大脑活动的电脑。我们只有将这套记录系统缩小，比如缩成一部手机大小，那才具有实用价值，或者可以装在一部轮椅上。而且还需开发无线传输技术，这样才不会为各种导线所束缚。

科研人员已经在朝此（无线传输）努力了。近五年来，他们已经利用大鼠和猴子动物实验开展了一些相关的研究。然而单靠无线传输技术还不能让神经假体走进寻常人家。植入电极最大的问题在于，植入之后的使用时间太短，还不到几年。目前，FDA只批准了一种可以用于人脑植入的电极，那就是美国Blackrock Microsystem公司生产的硅基芯片——犹他芯片（Utah array）。Kochevar和Copeland使用的也都是这种芯片。在这块芯片里，每一个电极针脚都有0.5~1.5毫米长，技术的关键是将这些针脚插进大脑里。早在上世纪90年代开发的这种芯片会引发人体的免疫反应，而且局部植入会形成疤痕组织。疤痕形成后会极大地影响电极的正常工作。而且由于这些芯片比人脑组织硬得多，所以当人们运动时，芯片也会慢慢移位，无法记录需要的神经活动，从而进一步刺激大脑组织，形成更多的疤痕。

虽然科研人员一直在努力，希望能够在芯片植入五年之后，还能够记录到需要的信息，可事实却是，到了那个时候，这些芯片几乎都已经没用了，完全不能提供任何有价值的信息。美国凯斯西储大学（Case Western）的生物化学家及材料学家Jeffrey Capadona一直在研究大脑芯片失效的原因。据他介绍，哪怕使用最新的芯片，也一样会存在失灵的问题。

脊髓损伤患者往往在受伤之后还有好几十年的寿命，因此，我们的芯片必须延长使用寿命。也只有这样，才可以让患者免受多次脑部手术的痛苦。

除了疤痕组织之外，Capadona已经发现了其它几种导致芯片失效的原因。比如，芯片周围的神经细胞死亡、芯片被腐蚀和解体等。而机体炎症反应时释放的活性氧分子（reactive oxygen molecules）就是导致上述种种现象的原因。Capadona现在正在寻找能够减弱这些活性氧分子副作用的药物，同时也希望能够在芯片外面包裹一层抗氧化物质包膜，对芯片加以保护。美国退伍军人事务部已经为这种包膜研究提供了资助，用于开展临床前研究工作。

Capadona认为，最好能够利用聚合物材料（polymer）开发一种全新的芯片，使这种芯片的硬度足以插入大脑，但吸水之后又非常柔软，不会对大脑组织造成明显的损伤。同时，这些芯片应该还能携带一些药物，抑制植入部位的局部炎症反应。

美国哈佛大学（Harvard University in Cambridge, Massachusetts）的化学生物学家Charles Lieber则提出了另外一种解决方案，他在2015年时开发出了一种金属纳米线，并用这种材料制成了聚合物。由于这种新型材料在溶液中会卷曲成圆柱状，所以能够被制成中空

的针管，插入大脑。植入大脑之后，这种材料又会展开。由于这种材料弹性很好，而且是网格状结构，有大量的中空空间，因此也不会对大脑组织产生压迫，减少了对大脑的损伤。据Lieber介绍，这是一种全新的材料，完全不会引发炎症反应。我们再也不用在患者的大脑里扎进一根刺了。

Lieber已经对小鼠进行过试验，结果发

现，将这种新型材料植入小鼠体内之后，一年都不会降解。今年他准备招募一些颞叶癫痫患者（temporal-lobe epilepsy），开展小型的临床前试验。以往，在治疗颞叶癫痫时往往会切除一部分脑组织，所以Lieber的试验计划是先在待切除部位植入他们的新型材料，观察一个小时左右，查看是否会对大脑造成损伤，然后再按原定计划切除。

目前，在大脑中植入计算机，重建机体运动功能的模式还处于研究阶段，离实际应用还有一段距离。Ajiboye多年来也只对十几人进

行过人脑芯片移植手术。不过试验结果非常不错，这些瘫痪患者不仅重获了运动能力，而且还别有收获。例如Kochevar发现，他参加完试验之后，感觉更好了。Contreras-Vidal也发现，那些安装了机器外骨骼之后又能走路的患者发生了一些变化。他们能够跟人平视，心理感受更好了，膀胱功能也得到了改善，感染的情况也变少了，肠道功能也改善了，皮肤问题也变少了，身体也感觉有劲了。这不仅仅是肢体运动功能的改善，还有一系列相应的改变。让人重新站起来，非常重要。

未完待续……

更多内容，请期待2019年05月刊

原文检索：

Michael Eisenstein. (2018) Infection forecasts powered by big data. *Nature*, 555:S2-S4.

Natasha Gilbert. (2018) ONE STEP AHEAD. *Nature*, 555: S5-S7.

Sarah DeWeerd. (2018) How baby's first microbes could be crucial to future health. *Nature*, 555: S18-S19.

Katherine Bourzac. (2018) The battle to tame autoimmunity. *Nature*, 555: S8-S9.

Andrew Scott. (2018) A CRISPR path to drug discovery. *Nature*, 555: S10-S11.

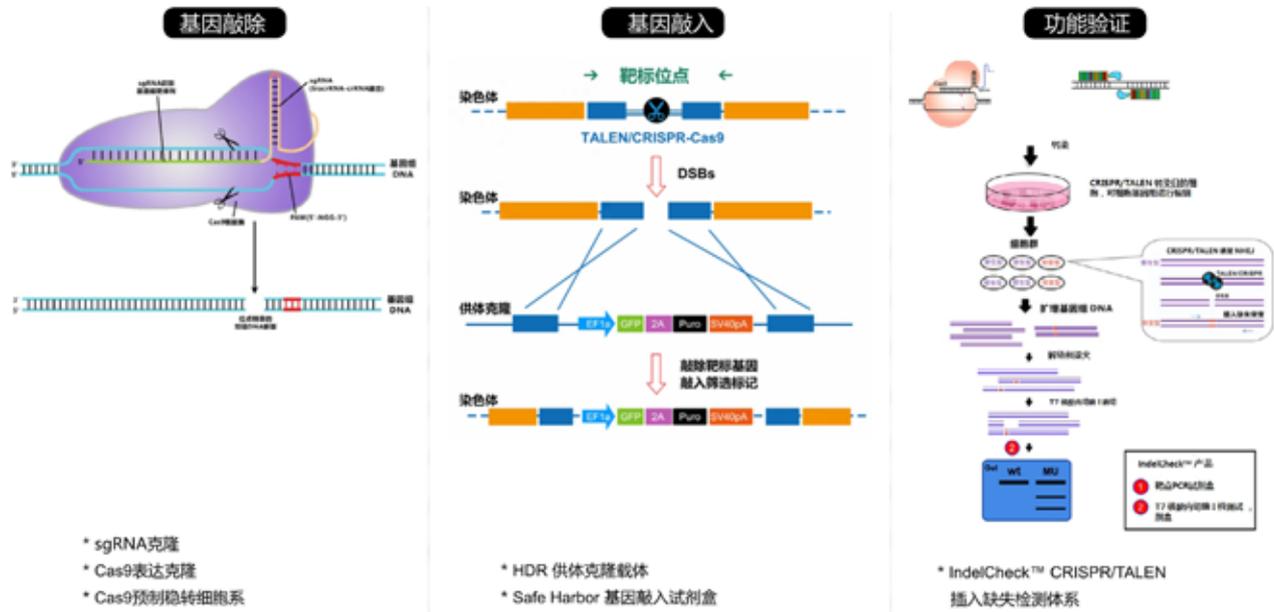
Neil Savage. (2018) The power of thought. *Nature*, 555: S12-S14.



# • CRISPR 精确基因组编辑工具 •

快速简便 • 专业经验 • 全套解决方案

GeneCopeia提供CRISPR-Cas9克隆、慢病毒等产品及服务、验证和筛选工具、预制稳定细胞系等全套的基因组编辑工具，帮助您完成基因组编辑工作的每一步！



## GeneHero™ CRISPR-Cas9 产品与服务

产品类型	启动子	报告基因	筛选标记	价格
sgRNA 克隆	U6	N/A mCherry copGFP	N/A Neomycin Puromycin Hygromycin	单条 ¥1000 起 3条一组 ¥2700 起
Cas9核酸酶表达克隆	CMV	mCherry	Neomycin	
Cas9核酸酶慢病毒表达克隆	CMV EF1a	eGFP N/A	N/A Neomycin Puromycin Hygromycin	¥500 起
Cas9 D10A 切口酶表达克隆	CBh CMV	N/A mCherry	N/A Neomycin	

\* 注：GeneCopeia提供sgRNA及Cas9的Lentifect™纯化慢病毒。其中，sgRNA纯化慢病毒颗粒滴度可达10<sup>9</sup>TU/mL，Cas9纯化慢病毒颗粒滴度可达10<sup>7</sup>TU/mL。

产品类型	细胞系	启动子	筛选标记	Cas9 整合位点	规格	价格
GeneHero™ Cas9 稳定表达细胞系	HEK293	CBh CMV EF1a	Neomycin Puromycin Hygromycin	AAVS1 ROSA26	2 x 10 <sup>6</sup> cells/vial x1vial	¥10000 起
	NCI-H1299					
	A549					
	HeLa					
	HT-1080					
	MCF-7					
	T47D					
	HepG2					
	HCT116					
Neuro2a						
U87-MG						

\* 注：GeneCopeia提供 70+ 种人类、小鼠、大鼠CRISPR-Cas9 稳定表达细胞系

## Safe Harbor 基因敲入试剂盒

产品类型	产品组成	价格
Genome-CRISP™ 人类 AAVS1 safe harbor 基因敲入试剂盒 (不含供体克隆载体)	AAVS1 sgRNA/Cas9 表达克隆 (SH100) AAVS1 阳性对照供体克隆 (SH308) 基因敲入验证引物组合 (SH400 & SH401)	¥ 9560
Genome-CRISP™ 小鼠 ROSA26 safe harbor 基因敲入试剂盒 (不含供体克隆载体)	ROSA26 sgRNA/Cas9 表达克隆 (SH150) ROSA26 阳性对照供体克隆 (SH358) 基因敲入验证引物组合 (SH450 & SH451)	
Genome-CRISP™ 人类 AAVS1 safe harbor 基因敲入试剂盒	AAVS1 sgRNA/Cas9 表达克隆 (SH100) AAVS1 阳性对照供体克隆 (SH200) AAVS1 阳性对照供体克隆 (SH308) 基因敲入验证引物组合 (SH400)	¥ 11160
Genome-CRISP™ 小鼠 ROSA26 safe harbor 基因敲入试剂盒	ROSA26 sgRNA/Cas9 表达克隆 (SH150) ROSA26 供体克隆载体 (SH250) ROSA26 阳性对照供体克隆 (SH358) 基因敲入验证引物组合 (SH450)	

\*注: GeneCopoelia 提供人类 AAVS1 及小鼠 ROSA26 safe harbor 工具质粒, 和 Cas9 人类 AAVS1 及小鼠 ROSA26 safe harbor 敲入试剂盒、敲入克隆及引物, 欢迎选购! 详情请见: [www.igenebio.com/product/safe-harbor/](http://www.igenebio.com/product/safe-harbor/)

## HDR 供体克隆和载体服务

产品类型	启动子	报告基因	筛选标记	LoxP 位点	价格
HDR Donor 载体	EF1a	N/A copGFP	Puromycin	N/A LoxP	¥ 3400 起
	CMV		Neomycin		
	PGK		Puromycin/TK		
			Neomycin/TK		
			Hygromycin/TK		

\*注: GeneCopoelia 也提供供体克隆设计及/或客户定制服务以及基因组编辑项目咨询服务。

## 插入缺失检测体系

产品名	货号	规格	产品组成	价格
IndelCheck™ CRISPR/TALEN 插入缺失检测体系 (2.0)	IC001	50 rxns	靶点 PCR 试剂盒及 T7 核酸内切酶 I 检测试剂盒	¥ 1100
	IC002	200 rxns		¥ 3400

产品名	货号	规格	描述	价格
靶点 PCR 试剂盒 (2.0)	IC003	50 rxns	PCR 扩增基因组上的靶点序列, 产物用于后续 T7 核酸内切酶 I 检测及靶点测序。	¥ 900
	IC004	200 rxns		¥ 2600
T7 核酸内切酶 I 检测试剂盒 (2.0)	IC005	50 rxns	使用 T7 核酸内切酶 I 剪切错配的 PCR 产物, 以检测 CRISPR/TALEN 介导的插入缺失突变。	¥ 600
	IC006	200 rxns		¥ 1800
靶点 PCR 克隆试剂盒	IC007	20 rxns	将平末端靶点 PCR 产物克隆到载体, 以便进行测序验证。	¥ 500
	IC008	100 rxns		¥ 2100

\*购买一组 sgRNA, 可免费赠送一个 IC005。



扫一扫, 关注官方微信



A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the middle. The people are wearing dark jackets and light-colored pants. The sky is filled with soft, white clouds, and a bright sun is visible in the upper left corner, creating a lens flare effect. The overall scene conveys a sense of teamwork and achievement.

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255



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