

2019年5月刊
总 115 期

生命奥秘

2019/5
LIFEOMICS

医学的发展趋势 (PART II)



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 II）

前言	01
一、大数据：借助大数据预测流感	02
二、微生物学	02
1. 微生物学：抗生素开发工作的最新研究进展	02
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	03
三、免疫学：更宽容的免疫系统	03
四、药学：CRISPR-Cas基因编辑技术在新药开发中的应用	04
五、生物工程：意念的力量	04
六、基因编辑：心血管疾病疫苗	05
七、预防医学：治理污染，防范健康风险	11
八、疾病与年龄：攻克肌肉减少症	18
九、卫生经济学：如何破解高价抗癌药困局	25

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 II)

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。

（具体内容请见2019年04月刊）

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。

（具体内容请见2019年04月刊）

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

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。

（具体内容请见2019年04月刊）

三、免疫学： 更宽容的免疫系统

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。

（具体内容请见2019年04月刊）

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。

（具体内容请见2019年04月刊）

五、生物工程： 意念的力量

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。

（具体内容请见2019年04月刊）

六、基因编辑： 心血管疾病疫苗



Kiran Musunuru（中）和他的团队正在使用基因编辑技术来修饰小鼠肝脏中的酶，这种酶可以调控“坏”胆固醇的水平。

得益于基因编辑技术的发展，只需注射一次疫苗便可降低人们罹患心血管疾病的风险。

设想一下这种情况：2037年，中年人可以直接走进健康中心接种预防心血管疾病的疫苗。该疫苗靶向肝脏细胞中参与调节血液胆固醇的基因。通过这种非常简单的一次性注射方式，人们便可获得保护：不仅胆固醇水平得到很好的调控，而且心脏病发作的风险也得到显著降低。

根据2015年发布的WHO的统计数据，缺

血性心脏病和中风是全球范围内致死的主要原因。2015年约有1770万人死于心血管疾病，其中至少四分之三的死亡发生在低收入和中等收入国家。虽然抗体疗法已经问世，并且可以帮助那些风险最高的人群，但治疗的成本和复杂性意味着更简单的一次性治疗（如疫苗）将为更多人带来益处。

好消息是，基因发现和CRISPR-Cas9等

基因组编辑技术的蓬勃发展，使人们现在能够通过一次性注射疫苗来预防心脏病。这一突破发生于2003年，当时研究人员调查发现，法国某些家庭的成员低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）胆固醇的水平已足以致命，并且都携带了*PCSK9*基因的一种突变。*PCSK9*负责编码一种酶，这种酶可以调节LDL（或“坏”）胆固醇的水平。这些家庭所携带的突变增加了酶的活性，提高了血液中LDL胆固醇的水平。若抑制*PCSK9*，使其编码的酶失去功能，应该能够降低LDL胆固醇的水平。也即，携带功能获得型突变或*PCSK9*变异的个体，LDL胆固醇水平会升高，反之，携带功能缺失型突变或*PCSK9*变异的个体，LDL胆固醇水平下降。

德克萨斯大学西南医学中心（University of Texas Southwestern Medical Center）的研究人员试图确定自然发生的*PCSK9*突变是否具有降低LDL胆固醇水平的作用。研究人员深入研究了达拉斯心脏研究项目（Dallas Heart Study）的相关数据。该项目是2000年至2002年之间在达拉斯县开展的、囊括6000名成人，并具有里程碑意义的心血管健康调查。这些参与者代表了三个主要的美国民族。在对提供血液样本的约3600名个体的数据进行梳理后，研究人员对LDL胆固醇水平最低的128位参与者的DNA进行了测序。结果他们发现约2%的非

洲裔美国人受试者携带了一个断裂的*PCSK9*基因拷贝，导致二分之一的后代携带了该突变。后续一个完全不同的、更大规模的研究也发现，几乎3%的非洲裔美国人都携带了一种突变，这种突变与缺血性心脏病风险降低88%相关。对此，费城宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）研究人类遗传变异和心脏病风险的Kiran Musunuru认为，这些人具有遗传优越性。

Musunuru认为，在接下来的20年中，基因编辑技术将使研究人员能够在不具遗传优越性的人群身上引入*PCSK9*突变，或其它有益的突变，从而显著降低个体发生心脏病和中风的风险。

相比之下，其他研究人员的目标则更远大。荷兰纳尔登投资公司Forbion Capital Partners的运营合伙人Sander van Deventer表示，用于递送基因编辑的技术可以安全、有效且长期运作。van Deventer是荷兰uniQure公司的重要成员，他负责监督alipogene tiparvovec（Glybera）——首个获得监管部门批准的基因疗法——的开发。他认为降低心血管疾病风险的基因治疗或许可以在5年内成为现实——最初旨在帮助患有高胆固醇（称为高胆固醇血症，hypercholesterolaemia）的患者。

“看门人”器官

对于像马萨诸塞州剑桥的 **Editas Medicine** 公司、加利福尼亚州里士满的 **Sangamo Therapeutics** 以及同样在剑桥的 **CRISPR Therapeutics** 公司来说，肝脏是基因治疗的首选靶器官，而且将基因递送至肝脏是简单易行的。**CRISPR-Cas9** 工具在肝脏中特别有效，相比于其它器官，它让可以被成功编辑的细胞比例更大。此外，肝脏也是治疗胆固醇的好地方——肝脏负责清除血液中的 **LDL** 胆固醇，它同时也是脂质合成的主要器官。德克萨斯州休斯顿贝勒医学院 (**Baylor College of Medicine**) 的分子生物学家 **William Lagor** 表示，肝脏是去除体内多余胆固醇的“看门人”。

由 **PCSK9** 编码的酶引起全身细胞表面的 **LDL** 胆固醇受体往细胞内移动，这使得与 **LDL** 胆固醇结合的受体减少，**LDL** 在血液中的水平升高。目前可以抑制 **PCSK9** 酶的抗体疗法有两种，它们均可以增加 **LDL**-胆固醇受体的数量，从而降低血液中胆固醇的含量。其中一种 **PCSK9** 抑制剂 **evolocumab** (**Repatha**) 当与他汀类药物联用时，可将心脏病发作的风险降低 27%，将中风的发生率降低 21%。但是这种治疗方法需要病人终生定期接受药物注射，并且每年所需费用大约为 14500 美元，价格非常昂贵。

2014 年，**Musunuru** 等人发表论文指出，他们通过单次注射腺病毒沉默了小鼠肝脏中一半以上的 **PCSK9** 基因。这个腺病毒可不是普通的病毒，而是装载了特异性靶向 **PCSK9** 基因的 **CRISPR-Cas9** 系统的病毒。这一技术可以让血液中 **PCSK9** 的水平降低大约 90%，进而让血液中 **LDL** 胆固醇的水平降低 35-40%。接下来，他们通过基因工程构建了携带人类肝脏细胞的小鼠，并成功借助 **CRISPR-Cas9** 系统沉默

了小鼠体内的人类 **PCSK9**。**Musunuru** 确信，这种治疗方法即便用在人类身上，也会取得成功。

Lagor 表示，从技术角度看，这种方法“绝对合理，甚至可行”。但是这种疗法如果要进入临床，还需要就哲学问题进行探讨。他同时提醒，还没有得病的人不需要接受这些治疗。荷兰乌得勒支大学医学中心 (**University Medical Centre Utrecht**) 的临床流行病学家 **Karel Moons** 也赞同这一看法，他表示，对人们来说，改变生活方式可能比专注于高成本干预更有效。**Moons** 担心高风险个体的基因治疗会让人们不再乐于保持良好的生活方式。人性就是这样，因为人们会认为，只需服药身体就能得到保护。

Musunuru 承认，通过基因手段预防疾病的想法并没有得到广泛的认可，但“在严重遗传疾病患者身上证实了基因组编辑的安全性后，人们对于常见疾病的人体试验会怀有更多的期待”。**Duchenne** 型肌营养不良症等单基因疾病或许可以第一个从治疗性基因编辑中受益。**Musunuru** 认为，家族性高胆固醇血症——**PCSK9** 基因突变造成的 **LDL**-胆固醇紊乱——就属于基因疗法的重点目标。在那些病情最严重的人群中，**PCSK9** 的相关突变提高了婴儿出生时的 **LDL** 胆固醇水平，从而导致早期——有时在童年时期——心脏病发作。在这些患者中敲除有缺陷的 **PCSK9** 基因是很有意义的。

虽然高胆固醇血症患者可以通过改变生活方式和饮食，以及服用他汀类药物来控制病情，但这往往是不够的。他们可能还需要接受 **PCSK9** 抗体治疗，并定期接受血液透析，以清除血液中的 **LDL** 颗粒。**Musunuru** 指出，病情最严重的患者在基因组编辑中的受益将是最大

的，并将会成为治疗的首选。基因组编辑的最大优势是只需要一次治疗，而抗体治疗需要终身进行，并且每隔几周进行一次。Musunuru认为基因治疗对低收入、医疗保健系统资金相对不足的国家最有用，在发展中国家，每日服用药物或每月注射的模式并不现实。尽管一次性治疗应该更便宜，但药物公司可能会试图收

取高昂费用，因为基因治疗和几十年昂贵的抗体治疗效果相同。

Musunuru还提到，目前我们需要制定最安全的基因编辑方式——不一定是CRISPR-Cas9，以及最佳的递送方式。然后需要监管批准临床试验，这可能需要数年才能实现。

目标多样

自从发现PCSK9以来，其它改变心血管疾病风险的基因突变相继被发现。一些突变会影响甘油三酯——身体脂肪的主要组成部分；血液中高水平的甘油三酯是心脏病的已知危险因素。载脂蛋白C-III（Apolipoprotein C-III, APOC3）可抑制酶类对甘油三酯的分解。2008年科学家发现，美国阿米什人群中，有5%的人体内负责编码APOC3蛋白的基因存在一个“好”的突变。这些人体内LDL水平较低，高密度脂蛋白（high-density lipoprotein, HDL）或“好”胆固醇较高，同时甘油三酯水平较低，所有这些因素都可能会降低心血管疾病的风险。希腊克里特岛也有部分人群携带这种突变。

Musunuru乐观地认为，敲除名为ANGPTL3的基因可以降低LDL胆固醇和甘油三酯的水平。2010年，他和同事发表论文指出，在携带ANGPTL3突变的家族中，三代人没有心脏病史，血液中的胆固醇和甘油三酯水平也很低。2017年，检测结果显示，该家族的三个人由ANGPTL3编码的蛋白功能完全

丧失。Musunuru指出，他们基本上不会发生心血管疾病，而且身体功能也没有受到任何影响。300人中至少有1人的ANGPTL3拷贝被破坏——这种突变已被证明可降低三分之一患缺血性心脏病的风险。

另一个潜在的靶点是编码脂蛋白（a）的基因LPA。高水平的脂蛋白（a）是心脏病和中风的主要风险因素，但目前降低脂蛋白（a）的疗法还没有通过FDA等监管机构的批准。Lagor表示，LPA确实是递送至肝脏的CRISPR系统的理想靶标。初步的治疗候选人将是脂蛋白（a）水平极高，同时也患有心血管疾病的人。

最有效的治疗方法可能会同时破坏这些基因中的几个，以获取最大的益处。Musunuru指出，由于PCSK9和ANGPTL3的工作原理不同，原则上它们的作用是相辅相成的。对此，Lagor表示赞同，并指出这也更经济。靶向两个基因，甚至是三个或四个基因的成本，很可能与靶向一个基因的成本相同。

理智性乐观

在基因编辑疗法成为常规疗法之前，我们必须解决两个主要的安全问题。首先，当引导Cas9切割酶进入目标位置的RNA分子错误地识别与其互补DNA序列时，会发生脱靶效应，导致在错误位置产生切割。其次，在基因编辑过程中修复DNA双链断裂的细胞机制可能会导致意外的碱基删除或添加，以致可能会导致癌症的发生。尽管没有其它选择方案的重症疾病患者可能会接受较高的风险，但预防性基因治疗必须提高安全标准。Musunuru提醒，如果疫苗是为一般人群设计的，那么它基本上必须100%安全，至少安全性不能低于常规给婴儿和儿童接种的传染病疫苗。

哈佛大学（Harvard University）化学生物学家David Liu实验室的一项新技术激励了基因编辑领域的研究人员。Liu开发了一种技术，对CRISPR-Cas9系统进行了调整，使其可以在不破坏DNA双链的情况下改变单个碱基对。他的团队能够将DNA碱基胞嘧啶（C）化学改变为尿嘧啶（在RNA中发现的碱基），随后细胞会用胸腺嘧啶（T）取代这个尿嘧啶。2017年，Liu的团队开发了另一个工具，它可以重新排列腺嘌呤（A），使其类似于鸟嘌呤（G），然后蒙蔽细胞对DNA的互补链进行修复，以使编辑永久化，进而将A•T碱基对改为G•C碱基对。

Musunuru表示，对于基因编辑领域来说，碱基编辑与CRISPR-Cas9技术一样都是重大突破。这完全改变了他在应对心血管疾病方面的想法。Musunuru计划在小鼠身上测试Liu的A-G的碱基编辑技术，并看看效果到底有多好。

基因编辑研究人员已经开始接受碱基编辑技术，利用其进行精准的基因修改，同时避免双链断裂引起的不确定性。许多实验室利用该

技术来纠正酵母、植物、斑马鱼、小鼠乃至人类胚胎中的基因。由Musunuru实验室的博士后研究员Alexandra Chadwick进行的一项概念验证研究发现，向小鼠肝脏递送靶向*Pcsk9*的碱基编辑系统，能有效地将*Pcsk9*水平降低一半，并将LDL胆固醇的水平降低近三分之一。Musunuru补充指出，初步结果显示Liu的C-T的碱基编辑方法成功编辑了小鼠*Angptl3*基因的碱基。

基因编辑技术的不断创新，尤其激励了对选择很少，甚至没有选择的遗传性疾病患者开展治疗的研究人员。Liu指出，即使在对所有潜在风险理解不完善的情况下，开始治疗这些疾病也是有意义的。但是，基因编辑技术在临床中的应用可能远不止遗传性疾病。van Deventer利用RNA干扰方法沉默了载脂蛋白B-100，成功地降低了小鼠的LDL胆固醇，这使其发现了基因编辑在治疗心脏疾病上的巨大潜力。Deventer指出，ANGPTL3、PCSK9和APOC3是小分子或抗体难以解决的靶点。基因编辑疗法的一次性治疗模式避开了患者不按要求服药的问题——这是长期服用药物一个隐痛。

Musunuru指出，如果你把心血管疾病看作一种全球性的健康威胁，那么保护所有人免受心血管疾病侵害就是我们所需要做的。尽管生活方式的改变很重要，但心脏衰竭和卒中风险的很大一部分都来自基因。药物和生活方式不是二选一的关系，应该两个都关注，比如糖尿病患者服药和调整生活方式同时进行，身体状况最好。

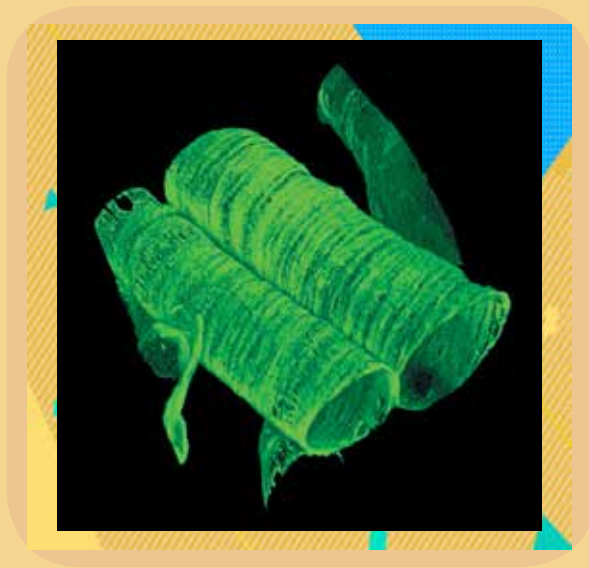
Musunuru还表示，虽然给大部分人接种心血管疾病疫苗不太现实，但基因编辑可能会为高风险人群带来福利。无论如何，基因组编辑将成为未来25年新一代心血管治疗的基础。

基因编辑治疗肌营养不良

杜兴氏肌营养不良症（Duchenne muscular dystrophy）是一种单基因疾病，它有望成为基因治疗首个突破的目标。该疾病在男性中的发生率是三千五百分之一，导致肌肉逐渐减弱和心脏肌肉衰竭是主要死因。达拉斯德克萨斯大学西南医学中心（University of Texas Southwestern Medical Center）的分子生物学家Eric Olson表示，这种疾病对每种治疗方法都有抵抗。唯一合理的方法就是找到疾病的根源，即突变基因。CRISPR似乎是一

种理想的方法。

此病的根源是抗肌萎缩蛋白的缺陷。抗肌萎缩蛋白是一种长膜相关蛋白，它可在肌细胞中发挥缓冲作用（如图所示）。抗肌萎缩蛋白的中央部分包含20个左右的重复部分，这些重复部分类似弹簧的线圈。编码抗肌萎缩蛋白的基因*DMD*很长，包含79个编码区或外显子。Olson表示，任何外显子处的突变都可导致抗肌萎缩蛋白功能的丧失。



他估计80%的患者可以从部分修复中受益，而不是纠正特定的突变。抗肌萎缩蛋白中的一些线圈可以被删除，同时保持功能不变。这意味着*DMD*中含有突变的DNA片段可以被移除。缩短的*DMD*基因会产生一个缩短的、但同样有功能的抗肌萎缩蛋白。Olson指出，通过简单的编辑就可以清除所有的突变。

对于杜兴氏肌营养不良症患者来说，当抗肌萎缩蛋白的水平达到正常水平的5%时，就足以改善肌肉功能。Olson认为，当抗肌萎缩蛋白含量达到15%时，将带来重大的临床效益。2017年，哥伦布俄亥俄州立大学（Ohio State University）的研究人

员突破了这一目标，通过使用病毒载带的CRISPR-Cas9系统将*DMD*的缺陷部分切除，使小鼠的心肌抗肌萎缩蛋白的表达水平恢复达40%。负责这项研究的Renzhi Han指出，只要基因仍能表达，身体就能合成功能性蛋白质。他的实验室目前正评估小鼠方案的安全性。Olson的研究小组已经使用该技术将小鼠的抗肌萎缩蛋白水平恢复到正常水平的90%。

Han等人乐观地认为，人体试验可以在未来五年内开始。Olson指出，杜兴氏肌营养不良症是最具破坏性的肌肉疾病，目前没有有效的治疗方法。患者群体普遍对这项新技术感到非常兴奋。

七、预防医学：治理污染，防范健康风险



2016年，密歇根州弗林特的居民进行大规模游行，要求更换城市含铅的用水管道。

尽管减少有毒化学品暴露的好处日益明显，但把知识转化为行动并不容易。

污染物无处不在。它们存在于我们喝的水、呼吸的空气和食物中，并威胁我们的健康。据估计，2015年，全球范围内因污染而造成的死亡人数接近900万，这是艾滋病、结核病和疟疾加起来造成的死亡人数的3倍多。

污染对人一生各个阶段的健康都会产生负面影响，而且全部的伤害通常要过几十年才会显现。例如，未出生的婴幼儿特别容易受到甲基汞的影响。甲基汞是一种广泛存在于鱼类和海鲜中的污染物，它可能会导致智力障碍，以及视力和听力损伤。2013年的一项研究显示，儿童时期接触铅会对智商产生负面影响。铅给中低收入国家造成的经济损失达到9770亿国际美元（一种假定货币单位，旨在解释各国购买力差异）（T. M. Attina & L. Trasande. *Environ. Health Perspect.* 121, 1097-1102; 2013）。在过去二十年，越来越多的证据显示，空气中的颗粒暴露与痴呆症有关。

环境中处处可见汞、铅和空气污染。它们在WHO认定的、对公众健康构成重大威胁的十种污染物中占了三席。由汞、铅和空气污

染等可能导致的神经疾病往往没有相应的治疗方法，因此尤其令人关注。纽约伊坎中学（Icahn School of Medicine）的儿科医生和流行病学家Philip Landrigan指出，在过去十年间，神经疾病的发病率一直在稳步上升，事实上很多大脑疾病都与接触不同的污染物有关。

虽然环境污染带来了巨大的威胁，但我们对许多常见化学物质对健康的影响知之甚少。自1950年以来，人类已合成了超过14万种新的化学物质，其中目前约有5000种在环境中无处不在。尽管人们经常接触这些化合物，但由Landrigan领导的一项广泛研究报告指出，这些化学品中已经经过人体安全性或毒性测试的不到一半。

Landrigan表示，没能对广泛使用的化学品的潜在毒性进行相关检测，意味着政府未能维护公民权益，以及化学制造行业未能为其生产的产品承担责任。这相当于我们这一代人正在进行大规模的毒理学实验，而我们的子孙后代沦为了不知情的、无选择权的小白鼠。

寻求证据

在减轻污染造成的健康负担之前，我们必须确定哪些化合物毒性最大。研究人员从两个主要来源收集这些证据。一种是流行病学研究，将化学物暴露情况——通过检测血液或尿液中化学物质的浓度——与疾病发生的概率相关联。另一种是化学物质对动物影响的实验室研究。这些数据提供了特定污染物毒害作用的证据，并且是说服政策制定者采取相关措施的有关论据，只是收集数据需要比较长的时间。

斯德哥尔摩大学（Stockholm

University）毒理学家Jonathan Martin指出，我们通常需要10年才能获得足够的毒理学和流行病学数据，然后才能合理判断一个化学物质对人类健康的确切影响。这部分原因在于数据的解读。毒理学数据总容易受到质疑，因为实验是在细胞或动物上进行的，这些模型能在多大程度上反映人体的真实情况还存在争议。即使流行病学研究显示化学暴露与不良健康影响之间存在统计学关联性，但也无法确证它们的因果关系。

因此，我们必须收集大量的数据，在多种动物模型中进行研究，以确定是否应该从环境中清除某种物质。**Martin**提醒，只有在动物体内观察到的毒理作用也能出现在许多大型可

靠的流行病学调查中的参与者身上时，我们才能说服相关部门对化学物质采取管制措施。因此，收集证据只是不再使用某种化学品的漫长过程的第一步。



手持式X射线荧光光谱仪可用于测试儿童靴子中的有毒化学物质。

安全暴露

完全去除污染物并非一件容易的事情。监管机构无所作为是首个需要克服的难题。人们已知铅——多年来一直是涂料、水管和汽油的组成部分——具有剧毒。在过去十年中，数千项研究将铅暴露与许多健康问题的产生发展联系起来，这些问题包括儿童和成人的认知功能降低等。尽管铅在某些应用中已经被禁止，但在相关政策发生变化之前的几十年里，其对健康的负面影响已经存在了，尽管当时更安全的替代品已经问世。**Landrigan**指出，铅行业对停止使用铅的激烈反对行为和不间断的政治游说导致了监管机构迟迟没有采取相应措施。

2000年，鉴于毒死蜱对神经的毒害作用，监管部门颁发农业禁令，要求逐步禁止其住宅用途。但这一禁令遭到了**Dow AgroSciences of Indianapolis**公司、美国农业局联合会（**American Farm Bureau Federation**）等工业组织的反对。美国环境保护署（**US Environmental Protection Agency, EPA**）于2016年3月做出决定，允许农民继续使用杀虫剂毒死蜱（尽管该机构的科学家建议禁止使用该杀虫剂）。据报道，在该决定做出之前的几周里，**EPA**的行政人员**Scott Pruitt**指出，美国总统**Donald Trump**“期待着与农业界密切合作”。对此，**Landrigan**表示，在确凿的证据面前，这个决定完全站不住脚。作为一名儿科医生，他认为**Pruitt**的决定在科学上应当受到谴责，在道德上应当受人鄙夷。

即使监管机构决定对污染物采取行动，实际操作的难度也会很大。研究人员和当局谈判时最棘手的问题在于哪种程度的暴露是“安全”的。

即使在低水平暴露的情况下，铅对神经也有毒害作用。美国马萨诸塞州波士顿哈佛公

共卫生学院（**Harvard T. H. Chan School of Public Health**）的神经病学家**David Bellinger**指出，数十年的研究非常确切地表明，没有安全的铅暴露水平。与铅相关的疾病负担并非来自高暴露水平的人群，而是来自中低暴露水平的人群。尽管在较高的暴露水平下对个体的伤害更大，但低水平暴露对于卫生保健系统来说更是一个大问题。加拿大本纳比西蒙弗雷泽大学（**Simon Fraser University**）的环境健康研究员**Bruce Lanphear**指出，例如，你可能更容易生病或死于铅暴露，但你的情况只是少数。更多的人会因低到中等程度的铅暴露而感到身体不适。

这个概念被称为“预防悖论”，也适用于许多其它未知的安全暴露水平的污染物，包括空气中的微粒和石棉。对此，**Lanphear**表示，这对监管机构来说是一个相当大的问题——没有安全的污染物暴露水平，每个人都处于危险之中，而卫生保健系统并不以解决这种广泛存在的问题为目标。在人口层面的预防性干预“很难在以治病为主要目标的医疗体系中实施”。

尽管大多数高收入国家已经努力从油漆和汽油中去除铅化合物，但铅仍然是塑料聚氯乙烯、黄铜水龙头配件、儿童玩具，甚至食品中长久存在的一种污染物。英国皇家环境污染委员会（**UK Royal Commission on Environmental Pollution**）1983年的一份报告发现，由于二十世纪铅被广泛使用，其在环境中的分布非常广泛，“恐怕地球的每一寸表面和任何一种生物都受到了铅污染”。

由于无法从环境中彻底清除铅，监管机构试图通过设定法定的可接受水平来尽量减少人们对铅的接触。但是，这些“安全”水平往

往不是以科学证据为基础的，而且每个地方的可接受水平都会有很大差异。例如，澳大利亚的黄铜管件标准允许铅含量为4.5%，而美国的标准则为0.25%。澳大利亚悉尼麦格理大学（Macquarie University）研究环境污染的Mark Taylor指出，铅的问题在于监管体系遵循的是理论的安全水平，而非经验支持的安全水平。

因此，尽管经过数十年对其效果和监管的研究，铅仍然渗透到环境中，并导致严重的健康问题——即使在世界上最先进的国家。2016年的一项研究发现，在澳大利亚新南威尔士州测试的212个家庭中，超过一半的家庭受铅污

染。而在2014年，密歇根州弗林特市发生了一场危机，当时该市开始使用弗林特河来供水，但由于当地政府未能用防腐蚀剂处理这一新水源，从而导致水管的铅渗出。结果是使公众暴露于不安全的铅水平——在某些情况下，几乎是法定限制的900倍——这对许多未出生的儿童造成了毁灭性影响。弗林特危机促使人们对美国其它地区的水质和铅中毒进行了一系列调查。Bellinger表示，结果表明，弗林特地区童年时期的铅暴露并非例外。事实上，美国的许多地区血液中铅含量超标的儿童比例明显增高。



加利福尼亚州一个橙果园里的一个标志警告说，该果园使用了毒死蜱。

替代物缺乏

在某些情况下，即使我们有强有力的证据，可以说监管机构采取行动来对付化学污染物，但或许仍无法带来预期的健康改善。双酚A（Bisphenol A, BPA）是在食品罐、塑料水瓶，甚至打印收据的热敏纸衬垫中常见的物质。双酚A的结构使其能够模仿或阻止激素的作用，因此进一步干扰人体内分泌系统——复杂的腺体、激素和受体网络，将大脑与生殖和新陈代谢联系起来——的功能。

BPA的不利影响非常明确，其激素破坏能力的证据在20世纪30年代中期开始出现。许多关于人体和动物毒性的研究最终导致一些制造商从其产品中除去BPA。然而，不幸的是，制造商使用的BPA替代物也并不安全。得克萨斯大学（University of Texas）的毒理学家Andrea Gore指出，BPA替代化学品可能与BPA一样糟糕，甚至更糟。化学工业开始使用

双酚家族的其它分子来替代BPA，但最近的研究表明，这些双酚分子也同样会干扰内分泌系统。

Martin表示，虽然我们试图管制一种化学品的使用来提高人体安全性，但替代物，往往还是类似的、也对身体有害的物质。其它存在类似问题的有毒化学品包括邻苯二甲酸盐、多氟烷基物质和阻燃剂。

在各种情况下，制造商的初始响应都是用类似的物质代替被禁的化学品。由于材料的性质与其化学结构直接相关，所以这类替代品对健康的影响往往是相似的。Martin指出，制造商可以很快、很方便地采用与被禁用化学物质有类似结构和性能的已有化学品去替代原有物质。虽然这可以理解，但其实非常愚蠢。问题在于，我们的监管体系却让这样的事情发生了一次又一次。

政策转变

为了尽量减少污染对健康的不利影响，许多研究人员建议个人自己采取行动，减少有毒化学物质的暴露。例如，通过避免罐装食品可以大大降低BPA及其替代物的暴露。通过认真清洗水果和蔬菜，或通过选择不使用农药化肥的有机农产品，可以减少农药的暴露。

但生活方式的改变可作用的范围有限。纽约大学朗格尼医学中心（New York University Langone Medical Center）的儿科医生Leonardo Trasande指出，虽然个人行为的改变可以减少有毒物质的暴露，但工业实践中的

管理措施却能更大幅度地减少暴露的风险。

一些研究人员呼吁，在化学品引入环境之前应该对其进行毒性测试。Gore表示，在化学品上市之前彻底测试化学品的毒性看起来似乎很简单，但美国并不是这么管理化学品的。毒性测试应该由那些从化学品中获利的人来负责。然而，评估一种化学品的安全性需要很长的时间。对此，南丹麦大学（University of Southern Denmark）环境健康研究员Philippe Grandjean建议，应该降低认定一个化学品不安全条款的门槛。我们必须决定是要等证据确

当再采取行动，还是要为了保护下一代的大脑功能而精简毒性鉴定流程。

为了实现全球范围内污染物监管方式的重大变化，Gore认为公众需要对监管部门施压。她指出，人们可以支持那些更重视环保的政治家。为保护人们免受有害污染物而采取的许多积极步骤源于公众意识的提高及对相关机构施加的压力。例如，2012年FDA终于禁止在婴儿奶瓶中使用BPA，此前美国化学理事会（American Chemistry Council）曾要求FDA采取行动，以免除公众的担忧。在2006年至2015年期间，化学品生产商和环保局逐步淘汰了多氟烷基物质，原因是公众对其施压，甚至对一家制造商提起诉讼。而在北京，通过中国社交媒体施加的压力——包括美国大使馆收集的空气质量数据共享——有助于促使当局开始解决空气污染问题。

Taylor指出，当科学和法庭行动产生足够的压力时，来自行业的阻力就会慢慢减小。我们需要加强决心以确保履行承诺，但强有力的证据和公众的积极参与这两者相结合，才能最有效地消除有毒污染物，保护人们健康。人类既是问题的来源，又是解决方案。科学家和决策者面临的挑战是如何让广大公众了解，并积极参与。

今年1月，澳大利亚和英国的一家大型连锁五金商店也在一份有3万多个签名的请愿书上签了字，显示其有意逐步停止出售一种能导致蜜蜂种群减少的新烟碱类杀虫剂。Taylor表示，现在公众正在迫使公司放弃塑料的使用，或者采取法律行动来督促政府采取新的措施来应对空气污染问题。每个人都可以在减少污染方面发挥作用，大家共同努力，才能起到实质性的作用。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



八、疾病与年龄： 攻克肌肉减少症



举重运动有助于预防因衰老而引起的骨骼肌减少症。

随着年龄增长而发生的肌肉和力量的衰减被认为是一种可以治疗的疾病。

1837年，当维多利亚女王登基时，英国妇女的最长预期寿命大约为45岁。2015年，这个数字增长到了87岁——每十年妇女预期寿命增长了2年多。

平均寿命的提高，除了儿童死亡率降低而发挥了重要作用外，还有一个因素也值

得注意，那就是老年人活得更久。正如德国马普人口研究所（Max Planck Institute for Demographic Research）研究老龄化和人口结构的James Vaupel指出的那样，自1950年以来，60岁到90岁老人的死亡率大幅下降。

目前全球老年人口的规模空前庞大，其中

年纪最大的群体规模增长最快。根据联合国经济和社会事务部（United Nations Department of Economic and Social Affairs）的数据，早在2000年，80岁以上的人口数目已达到7100万。预计到了2030年，这一数字将增至2.02亿左右，至2050年将增至4.34亿。

这种人口结构的转变模式给现有医学系统带来了严峻的挑战——医学是否能够满足老年群体的健康需求？拉蒙-卡哈尔大学医学院（University Hospital Ramón y Cajal）的老年医学专家Alfonso Cruz-Jentoft指出，鉴于医学的目的在于治愈，所以我们现在面临的主要问题是死亡。他认为需要改变这一现状。Cruz-Jentoft还表示，随着人们年龄的增长，改善患者生理功能将比防止死亡更重要。换言之，相比于延长寿命，医学可能更需要帮助老年人保持独立生活的能力。Vaupel也指出，最有意义的健康定义是你能照顾好自己。

最影响老年人独立生活能力的疾病莫过于肌肉减少症（Sarcopenia）——这是一种与年龄有关的、由骨骼肌量流失、强度和功能下降引起的综合征。这种肌肉的逐渐丧失让患者难

以离开家门、无法爬楼梯，甚至无法站立。这些问题以及因肌肉无力引起的跌倒是老年人入住养老院和住院的主要原因。

然而，直到最近，我们才意识到，肌肉减少是一种非常影响公众健康的疾病。Cruz-Jentoft指出，尽管医生对肾功能不全、心脏衰竭和呼吸衰竭等疾病非常重视，但他们从未把肌肉衰减看成是一种疾病。直到2016年，肌肉减少才正式被WHO收录进国际疾病分类（International Classification of Diseases）中，继而医生开始正式诊断患有这种疾病的人。

即使有这些积极的举动，肌肉减少症仍然只是一种既没有统一定义，也没有对应治疗措施的疾病。随着世界人口平均年龄的增加，研究人员正在努力解决这两个问题。英国南安普敦大学（University of Southampton）研究肌肉减少症的流行病学家Elaine Dennison指出，众所周知，人口日益老龄化，对我们来说，其挑战之一就是如何确保延长的寿命是健康的寿命。

如何定义

肌肉减少症作为一种临床问题而出现的现象可以追溯到一个特定的事件。1988年，时任马萨诸塞州波士顿塔夫茨大学（Tufts University）简·梅尔美国农业部人类老龄化营养研究中心（Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging）主任的Irwin Rosenberg在新墨西哥州参加了一个关于老年人健康的科学会议，当时会议组织者要求他写下演讲的提纲。Rosenberg记下了一个

明显被忽视的观点，一个涉及到很多方面的健康问题，即随着年龄的增长，最显著且影响最大的功能衰退莫过于体重（去脂体重）减轻。为什么我们不关注这个话题？

Rosenberg自己在回答这个问题时，半开玩笑地表示，也许它需要一个来自希腊的名字，并建议将其命名为sarcomalacia或sarcopenia。



Irwin Rosenberg创造了sarcopenia（肌肉减少症）一词。

尽管sarcomalacia一词很快就被遗忘，但在一年之内，sarcopenia——意思是肌肉减少或缺乏——还是成为了NIH拨款支持的主题。Rosenberg自己都表示惊讶，他没想到NIH的行动这么迅速。

在Rosenberg创造了sarcopenia一词的27年后，WHO才正式认可肌肉减少症。对比之下，似乎WHO的动作有些慢了，但这可能是因为确定疾病类别需要一定的时间。在医学界能够制定治疗和预防策略之前，必须先确定强有力的诊断标准和潜在的致病过程——但在1989年，关于肌肉减少症，这两方面的知识都

十分匮乏。

将肌肉减少症定义成疾病的主要难点之一在于，数千年来身体衰退一直是变老的一部分。肌肉最初在子宫内形成，然后不断生长直至20多岁肌肉质量达到最高。此后，肌肉量会持续减少。虽然减少的进程初期会比较缓慢，但随着年龄的增长，会逐渐加速。在这一过程中，有些人会丧失独立生活的能力。

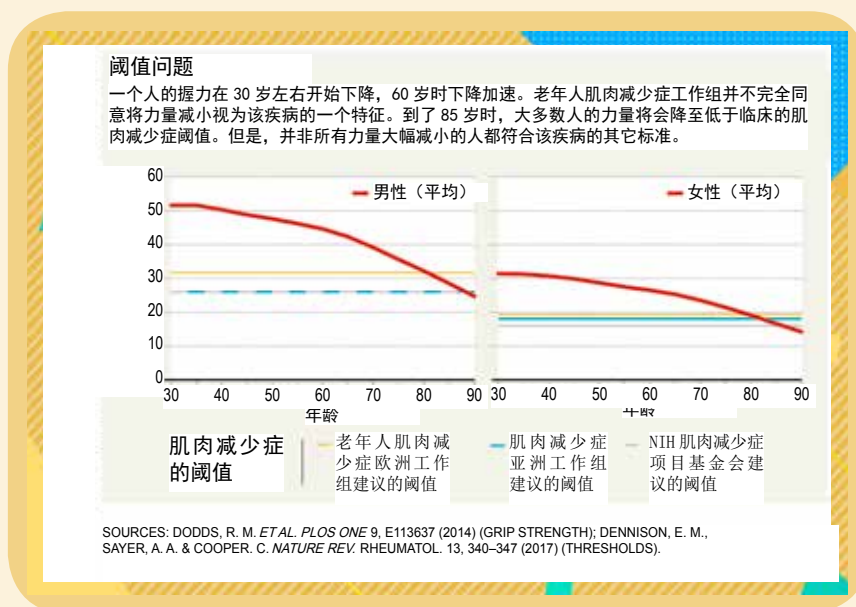
肌肉质量增加和随后的减少在多种生物的生命过程中都有发生，这对肌肉萎缩症研究人员提出了一个挑战：如果所有人的肌肉都会有自然损失，那么损失有多严重才会被认为是一

种疾病？

2009年，老年人肌肉减少症欧洲工作组（European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP）——一个由Cruz-Jentoft领导的、由欧洲四大科学机构的代表组成的团体成立了。该团体旨在精确定义肌肉减少症，从而促进该疾病的基础和临床研究。EWGSOP于2010年发布了其描述和诊断病症的初步指南。与此同时，美国（2011年，老年人肌肉减少症国际工作组）和亚洲（2014年，老年人肌肉减少症亚洲工作组）的类似团体也提出了相关建议。Rosenberg在塔夫茨大

学（Tufts University）的同事、共同负责美国工作组研究工作的生理学家Roger Fielding指出，这些合作的目标是提出可量化的指标，使医生能够判断谁有肌肉减少症。

工作组一致认为，肌肉减少症不应该仅仅由肌肉损失来定义，还应该由肌肉功能的测量来定义。为此，他们一致同意，评估握力和步态速度应该是诊断程序的一部分。然而，确定阈值——低于该阈值的人有肌肉减少症，高于该阈值的人则没有，并不足以作为标准定义（图：阈值问题）。



Dennison指出，缺乏明确定义是很大的问题。我们应该确立一个定义，才能够更好地做研究，确定疾病的严重程度。此外，开发相应的药物也需要有明确的试验终点。根据所使用的定义和所调查的人群，对肌肉减少症患病率的估值差异很大——2014年的一项荟萃分析发现，对于独立生活的60岁或60岁以上的人群，发病率估值差异很大，在1%至29%的范围里波动。根据EWGSOP指南，在平均年龄为67岁并能够独立生活的英国人群中，男性肌

肉减少症的发生率为4.6%，女性则为7.9%。住院治疗的老人（14-33%）、癌症患者（15-50%）和重症监护病房患者（60-70%）的发病率则更高。

在制定诊断参数时，许多肌肉减少症专家采取了20世纪80年代定义骨质疏松症时的做法。与肌肉质量类似，骨密度会随着年龄的增加而降低，20岁时达到峰值，然后开始下降，女性绝经后急剧下降。然而，为了将骨质疏松症定义为疾病，需要设定一个临界值。

专家通过绘制骨密度与骨折风险之间的关系来确定这一临界值，骨折风险随着骨密度的下降——起初较缓慢，后来越来越快——而上升。然后挑选一个密度值，在该密度值下，骨折风险高到不能接受。对此，Dennison解释，并不是说，你达到了这个阈值，就会有什么事情发生。但是这个阈值与现实生活有关——就像是与心血管疾病发生风险相关的血压值可用于定义高血压一样。超过阈值都是医学干预的一个提示。

Fielding指出，肌肉衰退和实际生活之间具体联系的确定大大得益于2012年美国NIH肌肉减少症项目美国基金会（US Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project）的流行病学专家发表的一项包括26000名老年人的医学数据的审查结果。这些流行病学家开始着手确定哪些临床可测量的参数——无论是肌肉损失的程度还是身体机能的

下降——与现实生活最为密切相关，例如缓慢行走或无法独立从椅子站起来。此类分析非常有意义，它有助于明确国际上公认的肌肉减少症的定义。此外，人们还将制定进一步的指导方针，包括2018年底EWGSOP即将发布的修订版肌肉减少症定义。

然而，即便就疾病阈值达成一致意见，可能也无法解决老年人肌肉健康的定义问题。Cruz-Jentoft表示，对一类新的疾病，我们通常最先研究最严重的患者，然后再研究症状相对轻的患者。随着肌肉减少症领域研究的发展，阈值可能下降或者出现“危险”分级——对于高血压和糖尿病的阈值定义都进行了类似的修改。随着对基础生物学和肌肉减少症风险因素理解的加深，以及最重要的有效治疗方法的问世，肌肉减少症领域会不断发展并成熟。Rosenberg指出，筛查或早期识别疾病过程的基本要求是，你能够治疗该疾病。

防治肌肉减少症

肌肉减少症并没有明确的生物标志物。没有任何一个过程能单独造成肌纤维随年龄而衰退。导致肌肉减少症发展的因素包括激素改变（特别是睾酮、雌激素或生长激素水平下降）、刺激肌肉的神经元丢失、脂肪渗入肌肉、胰岛素抵抗、身体活动缺乏、维生素D缺乏和蛋白质摄取偏少。而且不同个体中，各个因素的作用程度不尽相同。

部分研究人员希望通过生活方式的改变来预防肌肉减少症的发生。目前调查使用体重或阻力训练的试验已取得积极成果，但仅进行有氧运动的作用不大。许多中小型临床试验已证明了这一点，目前欧洲大型多中心试验正在研究阻力运动和营养干预结合的效果。

饮食是另一个显著的可用于改善状况的

因素。特别是，越来越多的证据表明，蛋白质摄入太少会导致肌肉损失。2013年，由欧洲老年医学学会（European Geriatric Medicine Society）领导进行的一项综述，建议提高65岁以上人群应摄入蛋白质的用量，并提倡生病的老年人应该摄入更多的蛋白质。

肌肉减少症发病风险最高的人群是由于例如严重疾病或需要持续卧床休息而导致长时间不活动的老年人。Fielding提倡将肌肉康复作为管理这些疾病康复的固有部分。

导致肌肉损失的其它过程似乎是衰老的内在结果，这需要药理干预。十年来，各种大型和小型生物技术公司都活跃在这个研究领域，并开发了一系列通过各种机制发挥作用的化合物。增加雄激素受体对激素睾酮敏感性的药物

在2期临床试验中效果良好。（然而，简单地通过给予睾丸激素来增加肌肉量会引起许多副作用。）研究人员还针对一种名为肌肉生长抑制素的分子——肌肉释放的数百种名为肌因子的信号分子之一——开发了药物。肌肉生长抑制素能抑制肌肉生长，阻断肌肉生长抑制素的药物效果在2期试验中获得了肯定。

然而，这些药物的开发工作目前仍处于早期阶段。这些化合物会增加肌肉质量，并刺激肌肉生长，但目前尚不清楚这能否成为改善衰老机体肌肉功能的最佳方法。**Fielding**强调，研究极端老年人肌肉衰退的过程仍不成熟，因为直到最近，人们通常在发生肌肉减少症之前就死于其它疾病，这意味着这样的过程“甚至得不到研究”。

一个初步的想法是肌肉减少症的治疗可能具有广泛的抗衰老作用。肌因子被肌肉释放出来后，会进入血流，并调节许多器官系统的

活动。在田纳西州孟菲斯圣犹达儿童研究医院（**St Jude Children's Research Hospital**）研究衰老的**Fabio Demontis**正在研究由于肌肉老化和不活动而释放的肌因子的水平变化，是否会影响其它组织的健康。

Demontis的研究以果蝇为模型，一系列基因工具让他能够展开很多在哺乳动物上不可能完成的试验。他能够在这些昆虫的肌肉中选择性地切换基因开关，以减缓肌肉纤维老化，并发现这种行为还可以减缓苍蝇其它组织的老化。他指出，肌肉似乎设定了其它组织衰老的速度，并潜在地影响整个生物体。

Demontis试图探索在其它动物中是否也存在这种肌肉衰老的广泛效应。他认为，任何有助于治疗这些与年龄有关的严重疾病的事物都非常重要，如果能将疾病的发生延迟十年，这就很了不起了。

如何治疗老化

Rosenberg认为肌肉减少症能在短时间内获得如此多关注的一个重要原因是，人们会很认真地对待疾病，但过去他们总把衰老看成是自然过程。

伦敦大学学院（**University College London**）研究衰老生物学的**David Gems**认为，衰老没有任何好处。他看到了30岁后身体各处发生的各种变化，并且随着年龄的增长而加速，成为老年疾病的前兆。**Gems**表示，将这些变化视为非病理性完全站不住脚。他认为，常识影响了医学上的判断。

但是观点会不断更新，事实上，**Gems**和**Rosenberg**都认为，阿尔兹海默症的定义也经历了这样一个过程。**Gems**指出，20世纪70年代，老年痴呆症被认为是正常的认知衰退。当

时老年痴呆症被认为是正常过程，人们常说，奶奶就像是重新回到了童年时期，懵懵懂懂，神志不清。

但几乎在同一时间，神经科医生重新审视了二十世纪初德国精神病学家**Alois Alzheimer**的研究，并重新认识了痴呆症。突然间，严重的认知衰退——无论何时开始——都被视为可能被防治的疾病。**Rosenberg**强调，这导致“不光是兴趣上升，研究资助和诊断”都急剧上升。上一代人的正常衰老已被重新定义为一个新的疾病。

当**Rosenberg**提出术语**sarcopenia**时，他形容这是一个“机会”。虽然痴呆症仍然是最顽固的敌人，但我们有望通过肌肉衰老的研究，大大提高人们晚年的生活质量。

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

九、卫生经济学：如何破解高价抗癌药困局



抗癌药物的价格不能一直维持在高位，已经有人在试图打破这个困局了。

2011年是美国市场上抗癌药物的一个分水岭。短短5个月，美国联邦管理机构就批准上市了第一款细胞分裂检查点抑制剂类药物（**checkpoint-inhibitor immunotherapy**）、第一款能够治疗侵袭性甲状腺癌（**aggressive form of thyroid cancer**）的药物、第一款治疗黑色素瘤（**melanoma**）的个体化药物（**personalized drug**）、第一款治疗肺癌的靶向药物，以及第一款可以直接将药物导向肿瘤细胞，用于治疗淋巴瘤（**lymphoma**）的抗体

类药物。

这些抗癌新药不论在抗癌功效、复杂程度，还是创新性方面都值得大书特书，不过它们的价格让人望而却步。上述每一种药物，一年的花费都会超过10万美元，这即便对于抗癌药物而言，也是令人咋舌的。

临床医生、患者，以及医疗保险机构看到这个价格之后都惊呆了，不过他们很快就平静下来了。因为到2014年时，新型口服抗癌药的年平均治疗费用已经超过了13.5万美元，

与21世纪初时获批上市的类似抗癌药物相比，即便考虑了通货膨胀因素，治疗费用也已经上涨了6倍。到了2017年，更是出现了一个天价药，这种用于治疗儿童白血病（**childhood leukaemia**）的个体化细胞疗法，单次的治疗费用就高达47.5万美元。

这一系列变化势必改变肿瘤治疗领域的现状，大大提高患者的治愈率（**cures**）和长期缓解率（**long-term remissions**）。不过新药虽然层出不穷，但是世界各国的医疗系统却似乎很难让患者享受到这些科技进步带来的益处。如果不能让肿瘤患者用上这些药，那与没有开发出这些新药又有什么区别呢？

流行病学家及法律学者Ameet Sarpatwari一直在美国波士顿布列根和妇女医院（**Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts**）研究药物价格的问题，他表示，当前的药物价格绝对是不可以继续持续下去的。

维也纳的奥地利公共卫生研究院（**Austrian Public Health Institute in Vienna**）的健康经济学家Sabine Vogler也认为这的确是一个大问题。世界上还有很多人用不上药。我们也必须思考这样一个问题，如此高昂的药价，我们还可以支付多久？

应对策略

据美国洛杉矶南加州大学（**University of Southern California in Los Angeles**）的健康经济学家Darius Lakdawalla介绍，在肿瘤治疗领域，抗癌新药并不是唯一涨价的。医生的工资、诊断费用、放疗和手术的费用都在上涨。这些费用都在抬高肿瘤治疗的成本，这是一个系统性的问题。

不过以色列Rabin医学中心的肿瘤学家和健康经济学家Daniel Goldstein等人早在去年就指出，抗癌药物的价格的确有了大幅度的增长，远远超出了通货膨胀率和其它医疗费用的增长。Goldstein认为，这种火箭般的增长速度会损害肿瘤患者的利益，因为有很多患者都会因为费用的问题，推迟使用，或者不使用这些药物。Sarpatwari认为，医疗成本是一个多因素的复杂问题，因为那些不按时用药的患者往往在疾病后期入院治疗的比例更高。因此，如果他们能够在早期使用这些优秀的抗癌药，是可以降低后期治疗成本的。

美国俄勒冈健康科学大学（**Oregon Health & Science University in Portland**）的肿瘤学家Vinay Prasad认为，医药费用高涨的根源其实就在美国，美国的药价毫无理性可言。美国的环境刺激了制药公司，开发了大量的新药，可是这些新药的效果未必就比那些便宜的老药好多少。虽然很多国家都会开展医疗谈判，要求降低药价，但是基准价还是参考了美国的药价。Goldstein也认为美国的医药环境对其他国家都有影响。

其中一种降价策略是将药物的价格与临床获益绑定起来。美国纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心（**Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City**）的临床医生Peter Bach同时也是一位抗癌药物定价学家，他就曾经以这种策略开发过一种定价工具——DrugAbacus。这种在线工具可以帮助患者根据药物的各种参数，比如患者对药物的耐受性、作用机制、药物开发成本、所治疗疾病

的罕见程度，甚至还有每年生活花费的币值（monetary value）等来计算药物的价格。DrugAbacus根据合理的经济学假设发现，在美国有80~85%的抗癌药物都定价过高。

大部分具有全国性医疗体系的国家都已经在使用这种以临床价值为依据的医疗费用谈判策略了，不过即便如此，还是存在漏洞。比如英国的公立医疗系统在2010至2016年间仅仅在抗癌药上就花费了13亿英镑（约合18亿美元）。其中很大一部分经费都花在帮助患者使用创新药物上。可是专门负责国家药物定价问题的英国国家健康及医疗研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）认为，这些药物都没什么性价比。

英国伦敦国王学院（King's College London）肿瘤政策研究所（Institute of Cancer Policy）的所长Richard Sullivan等人在2017年曾经做过一项分析。当时他们发现，英国的公立医疗系统花了那么多钱，其实并没有给患者和社会带来什么有意义的帮助。于是英国也根据NICE提供的名单，终止支付其中列明的药物。不过对于未明确反对的药物，以及需要更多实际数据的药物，还是继续给予支付。

另外一种降低医疗成本的方法就是提供退款保证（money-back guarantee）。如果有了这种保障，那么只有在临床获益之后，才需要支付医药费。这就有利于消除无谓的用药，不过究竟这种方案的实际作用如何，还有待观察。

目前在这方面经验最丰富的要数意大利医药管理局（Italian Medicines Agency）。他们早在2006年就针对25种抗癌药，引入了以实际疗效为根据的补偿机制（performance-based reimbursement）。两项独立的研究都发现，这种机制在整个药品监管体系里又额外增加了几层管理措施，不过财务获益（financial benefit）并不大。据意大利Mario Negri药品研究所（Mario Negri Institute for

Pharmacological Research in Bergamo, Italy）的健康经济学家Livio Garattini介绍，尽管这种退款保证机制的作用并不明显，但依然还在意大利实施。

很多制药公司也都开始自愿实施这种退款保证机制。比如Novartis公司就已经表示，凡是使用了他们公司生产的全球首款CAR-T药物tisagenlecleucel（Kymriah）的白血病患者，如果在治疗开始的一个月里病情没有任何改善，都可以获得全额退款。这款售价高达47.5万美元的药物目前仅在美国上市销售。

Novartis公司全球医学总监Eric Althoff表示，他们为Kymriah推出了退款保证，这是整个领域里的创举，他们为此感到非常自豪。Althoff还引用了NICE和美国波士顿临床及经济评论研究所（Institute for Clinical and Economic Review in Boston）各自独立开展的的分析结果，以及Novartis公司的经济学家提供的证据来证实，Kymriah对于整个医保系统而言，绝对是物超所值的，而且这还是在药价没有打折的基础上得出的结论。据Althoff介绍，他们的责任就是让患者能够获得有确实临床根据的、综合的治疗，这其中就包括了临床结果、患者个人的体验、整个医保系统和社会的获益等。

不过Goldstein认为这种退款保证只不过又是一个公共关系领域里的噱头而已，对于遏制医疗费用上涨并没有实际意义。他指出，大约有20%的患者在开始接受Kymriah治疗的第一个月就会失效，由此算来，平均每一个人的治疗费用还是高达38万美元。美国吉利德科学公司（Gilead Sciences in Foster City, California）在数周之前获得了美国FDA的批准，可以上市销售一款售价高达37.3万美元的新药，不过他们没有退款保障。那么38万美元和37.3万美元有多大区别呢？

Goldstein认为，这不过就是一个数学游戏，不论是否有退款保证，羊毛始终都出在羊身上。



这名尼泊尔患者很高兴能拿到援助的抗癌药。

政府的介入

其实还有很多措施可以降低药价，哪怕在美国这种医疗服务主要由私立机构提供，去中心化（decentralized）明显的国家也不例外。按照美国联邦法律，美国政府有权根据合理的理由，在给予一定补偿的条件下，仿制尚在专利期内的药物。

美国耶鲁大学法学院（Yale Law School in New Haven, Connecticut）的Hannah

Brennan等人曾经在2017年做过一项调查分析。他们发现，美国国防部就曾根据美国这项法律，在上世纪六十年代至七十年代初期，以非常低的价格获得了大批抗生素及其它药品。而制药企业对政府这种行为的担心，也在一定程度上遏制了药品价格的不断上涨。比如在2001年爆发的炭疽危机中，就有一家制药企业主动降价一半，以免政府出面干预。

据目前就职于美国消费者权益法律服务公司（Hagens Berman Sobol Shapiro in Cambridge, Massachusetts）的Brennan介绍，现在是时候重新考虑政府在医疗服务中扮演的角色了。如果一直是制药公司制定药价，完全不考虑其它因素而自由定价，那么就应该让政府出面。

欧盟各国的政府还有能力与制药公司开展价格谈判，不过他们还没有联合起来，而是各自为政。Vogler认为，这样一来，就大大地削弱了与制药巨头之间讨价还价的能力。为了解决这个问题，一些欧盟国家已经联合起来，共同对抗制药公司。比如荷兰、奥地利和卢森堡三国就共同成立了一个药品价格谈判共同体。地中海沿岸六国也有类似的考虑。

不过如今即便在各制药公司大幅降价让利的情况下，还是有一些肿瘤药品依然无法送到患者的手中。比如在非洲的几个国家和地区，瑞士制药巨头Roche公司就和当地政府以及患者组织达成了协议，以一半的价格为他们提供治疗乳腺癌的药物曲妥单抗（trastuzumab）。这一降价举动“感动了”肯尼亚政府，他们在2016年表示，愿意承担另外一半治疗费用。肯尼亚卫生部去年为此一共花费了2000万肯尼亚先令，约合19.5万美元。

不过对于卢旺达这种极端贫穷的国家，这已经是一笔很大的费用了。美国宾夕法尼亚大学Abramson肿瘤中心全球抗癌药物研究中心（Center for Global Cancer Medicine at the University of Pennsylvania Abramson Cancer Center in Philadelphia）的主任Lawrence Shulman就在这个东非国家工作，据他介绍，哪怕降价一半，他们还是负担不起这笔昂贵的费用。

为了给制药公司施加压力，让中低收入国家的患者也能够用上昂贵的药物（正如在2000年左右抗HIV药物那样），Shulman和一个由顶尖肿瘤学者组成的国际组织，在2015年与世界卫生组织合作，将更多的药物纳入了

世界卫生组织公布的必需药品名单（essential medicines）。这一举措让美国的Pfizer公司和印度孟买的Cipla公司在去年6月同意，在卢旺达、肯尼亚和其他四个非洲低收入国家提供16种超低价药品，其中绝大部分药品都是WHO公布的必需药品名单中列明的药品，也包括了Shulman等人努力纳入其中的药品。

不过这些仿制药物大部分都是化疗药物，完全不包括WHO公布的必需药品名单中的曲妥单抗，以及其它一些知名的药物。就绝大部分而言，发展中国家里的患者还是很难获得最新的药物，他们一旦被确诊患上了癌症，几乎就只能在痛苦和绝望中死去。

不过有一个例外，那就是伊马替尼（imatinib），商品名为格列卫（Glivec）。自该药物于2001年在美国上市，获批可用于治疗慢性髓细胞白血病（chronic myeloid leukaemia, CML）以来，其生产商Novartis公司就一直尽一切努力让所有人（包括发展中国家里的最贫穷患者）都用上这种药物，他们为此还专门实施了一个格列卫国际患者援助项目（Glivec International Patient Assistance Program）。目前在美国马萨诸塞州坎布里奇旗舰先锋风险投资公司（Flagship Pioneering, a venture-capital firm based in Cambridge, Massachusetts）工作的Novartis公司前CEO David Epstein表示，格列卫是一种能够让患者重新过上正常生活的药物。他认为，让每一位有需求的患者能够用上格列卫，是他们的责任。Novartis公司的国际援助项目每个月给全球80个国家的5万多名患者提供230万剂药品。

由于有这样成功的先例，所以已经与Novartis公司开展合作，帮助患者获得伊马替尼（imatinib）的美国西雅图市的非盈利组织——Max基金会（Max Foundation）决定，与另外三家制药公司一起，用同样的方法来普及目前市面上已有的5种治疗CML的靶向药物。据该基金会的CEO Pat Garcia-Gonzalez介绍，今天，即便你生活在最低收入国家，而

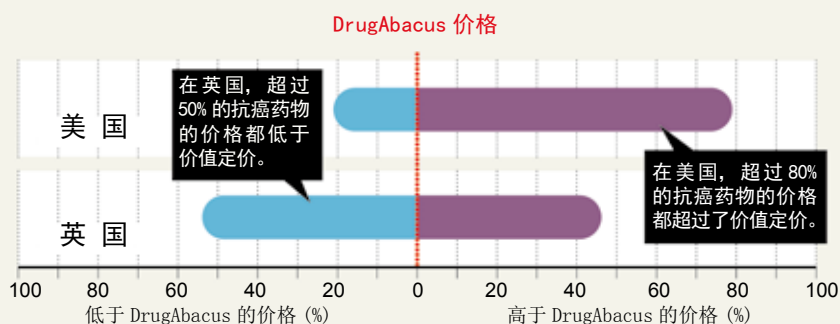
且不幸患上了CML，你也可以获得你需要的药品。

Garcia-Gonzalez补充指出，他的下一个目标就是让所有的癌症患者都能够用上任何一

种抗癌药物。不过该基金会至今只涉足了多发性骨髓瘤（multiple myeloma）和少数几种实体瘤（solid tumour）领域。

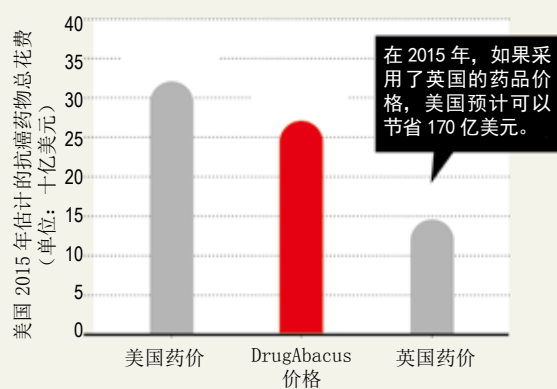
过高的药价

将药品价格与所带来的临床获益联系起来，这就是我们熟悉的价值定价策略（value-based pricing）。这种方法有望降低抗癌药品的价格。DrugAbacus 软件就可以根据价值定价策略，给出一个药品合理的价值定价^{*}，我们可以据此来判断某款药品的价格是否虚高。



美国在 2015 年用于购买抗癌药品的总花费大约在 320 亿美元，比 DrugAbacus 软件给出的价格多出了 50 亿美元。而同样的药品，在英国只需要花费 145 亿美元。

此处提到的“价值定价(value-based pricing)”假定患者每额外多获得一个生命年(year of life)，就价值 13.2 万美元，如果药物有严重的副作用，那么其价格就应该降低 15%。增加额外获得的每一个生命年的价值，则会增加药品可获得的比例，或者低于 DrugAbacus 软件得出的价格。数据包括了美国医疗保障系统(US Medicare system)和英国国家卫生服务系统(UK National Health Service)里包含的 52 种抗癌药品的价格。



早餐计划

虽然大部分降低抗癌药物价格的策略都集中在大范围的系统性改造上（这往往都需要用到政府采购的方式），不过制药企业、医患群体这些小规模的努力也有可能产生意想不到的结果。

美国芝加哥大学个体化治疗中心（Center for Personalized Therapeutics at the University of Chicago in Illinois）的主任Mark Ratain就提出了一个建议，在进餐时服用昂贵的抗癌药，而不是空腹服用。他希望通过这种方式来提高药物的吸收率，从而减少用量，以达到减少药费的目的。

我们已经发现，有好几种常用的抗癌药都可以通过这种方法达到增加药物吸收的目的，比如治疗肺癌的埃罗替尼（erlotinib）和治疗黑色素瘤的维罗非尼（vemurafenib）等。不过Ratain目前仅针对治疗前列腺癌的药物阿比特龙（abiraterone）进行了验证试验。

在阿比特龙（abiraterone）这款药物开发期间，临床试验就已经发现，是否随餐用药会影响这种药物的血药浓度和药代动力学参数。该药物的生产商，美国新泽西州的Janssen生物科技公司（Janssen Biotech in Raritan, New Jersey）因此决定开展更进一步的试验，让患者空腹用药，以尽可能地减少试验患者之间的个体差异性，并减少随餐服用可能带来的并发症风险。

商品名为Zytiga的阿比特龙在上市之后公布的药品说明书也反映出Janssen生物科技公司的这一考虑。说明书这样写到：空腹服用阿比特龙。如果随餐服用可能会增加药物吸收，从而带来更多的副作用。

Ratain和美国芝加哥大学（University of Chicago）的肿瘤学家Russell Szmulewitz一起进行了一项有72人参加的先导研究。结果发现，如果在食用低脂饮食早餐的同时服用低剂量的阿比特龙，可以达到空腹服用正常剂量阿比特龙时的血药浓度。在为期12周的试验期间发现，以PSA抗原检测结果为标准，患者可以只需要使用正常剂量1/4的阿比特龙，就可以达到同样的抗癌效果。

如果这一研究结果被证实可靠，那么前列腺癌患者的治疗费用就可以降低75%，以前花9000美元只能服用一个月的阿比特龙，现在可以使用长达四个月。据美国临床癌症学会（American Society of Clinical Oncology）的前主席Allen Lichter估计，美国将可以在十年内节省200亿美元的医疗服务支出。而省出这么一大笔钱，其实只需要你在早上吃麦片时吃片药就行了。

L去年，Lichter和Ratain等人一起成立了一家非盈利机构——癌症医疗价值集团（Value in Cancer Care Consortium）。他们的目标就是为目前已有的药物，找到更好、更便宜的使用方法。他们首先要做的就是开展一个更大规模的临床试验，以验证Ratain的阿比特龙先导研究结果。该试验预计有300人参加，大约需要花费500万美元。

不过Lichter也指出，通常人们说什么东西很重要，和他们真的愿意为此付出之间还是有一段距离的。如果他们真的能够为大家省下数十亿美金，那么对全世界的患者和医疗系统都是一件幸事。可不幸的是，没有多少人关注这一点。

提高癌症医疗水平：差异化诊断

2015年，在中低收入国家里，癌症夺去了600万人的生命，远远超过了艾滋病、结核和疟疾致死人数的总和。这些不幸的癌症患者无法用一个相对负担得起的价格获得药品，这是导致他们死亡的一个原因。可是即便这些国家的肿瘤医生能够开出和西方发达国家同行一样的处方，但是这对于降低他们国家癌症患者的死亡率还是没有太大的意义。

这主要是因为，与西方发达国家的患者相比，在撒哈拉以南的非洲这样的贫穷国家里，癌症患者往往都会等到肿瘤转移之后才会就医，然而到了那个阶段，医疗的帮助也就没什么意义了。英国牛津大学（University of Oxford）的肿瘤学家David Kerr指出，除非能够做到早期诊断，否则不论用什么神奇的新药，作用都有限。

可是美国宾夕法尼亚大学Abramson癌症研究中心全球抗癌药物中心（Center for Global Cancer Medicine at the University of Pennsylvania Abramson Cancer Center in Philadelphia）的主任Lawrence Shulman认为，如果没有合格的医务人员给患者提供正确的护理，早期诊断也是没用的。在很多发展中国家，就非常缺乏这类合格的技术人员。

为了解决这个问题，Shulman自2011年起就和美国波士顿的“健康伙伴（Partners In Health）”这个非营利组织一起，在卢旺达和海地这两个

国家开展了肿瘤治疗项目（cancer-treatment programmes）。Shulman也在博茨瓦纳做了类似的工作。

据Shulman介绍，我们需要受过良好训练的护士、专业的医生，需要所有条件全都到位，才能开展下一步的工作。

这些要求不仅仅是针对中低收入国家的，随着肿瘤治疗的复杂程度变得越来越大，即便是发达国家的肿瘤专科医生也需要彼此开展跨专业合作，才能给患者提供最佳的治疗方案。这也是欧洲肿瘤防控专业协会（European Commission's Expert Group on Cancer Control）于2017年对这样一份提议表示支持的原因。该提议建议所有肿瘤医务人员都应该进行跨专业学习。

在肿瘤治疗工作中，肿瘤科医生、放疗医生、手术医生早就已经通过各种研讨会等平台，建立了良好的合作机制。这种多领域合作也提高了诊断的准确率，有利于提高对患者的诊疗服务水平。

不过，对上述那份欧洲提议非常支持的丹麦Aarhus大学医院（Aarhus University Hospital in Denmark）的肿瘤医生Jesper Eriksen则认为，还有改善的空间。他一直认为，临床医生应该在临床各科室轮转，提高各领域的专业能力。而且这也有助于缩短从诊断到治疗的时间。

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.

Anthony King. (2018) A CRISPR edit for heart disease. *Nature*, 555: S23-S25.

Karl Gruber. (2018) Cleaning up pollutants to protect future health. *Nature*, 555: S20-S23.

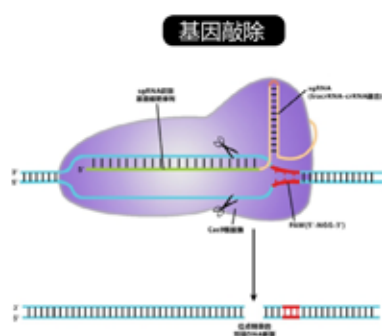
Liam Drew. (2018) Fighting the inevitability of ageing. *Nature*, 555: S15-S17.

Elie Dolgin. (2018) Cancer' s cost conundrum. *Nature*, 555: S26-S29.

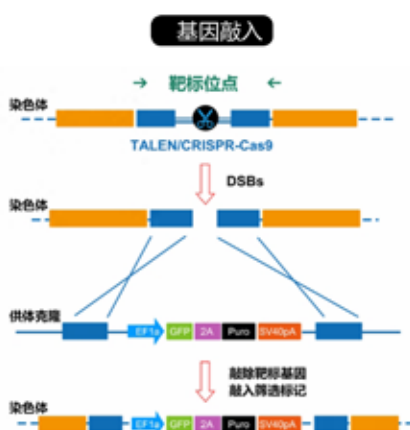
• CRISPR 精确基因组编辑工具 •

快速简便 • 专业经验 • 全套解决方案

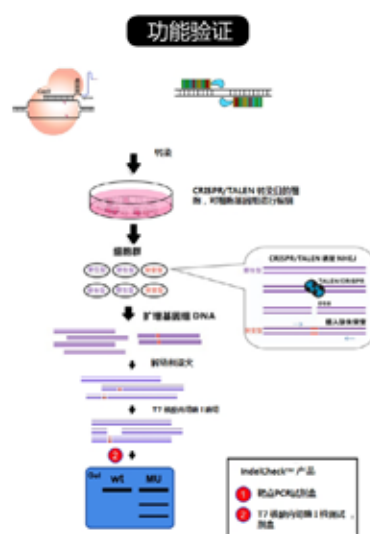
GeneCopeia提供CRISPR-Cas9克隆、慢病毒等产品及服务、验证和筛选工具、预制稳定细胞系等全套的基因组编辑工具，帮助您完成基因组编辑工作的每一步！



* sgRNA克隆
* Cas9表达克隆
* Cas9预制稳定细胞系



* HDR 供体克隆载体
* Safe Harbor 基因敲入试剂盒



* IndelCheck™ CRISPR/TALEN 插入缺失检测体系

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 10^6 TU/mL，Cas9纯化慢病毒颗粒滴度可达 10^7 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					
	NCI-H1299					
	A549					
	HeLa					
	HT-1080	CBh	Neomycin	AAVS1	2×10^6 cells/vial	¥10000 起
	MCF-7	CMV	Puromycin	ROSA26	x1vial	
	T47D	EF1a	Hygromycin			
	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: GeneCopeia 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/

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 CMV PGK	N/A copGFP	Puromycin Neomycin Puromycin/TK Neomycin/TK Hygromycin/TK	N/A LoxP	¥ 3400 起

*注: GeneCopeia 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 forming a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people, with the top layer having one person, the middle layer having two, and the base having three. The people are wearing dark clothing. The sky is filled with soft, white clouds. The overall tone of the image is motivational and collaborative.

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