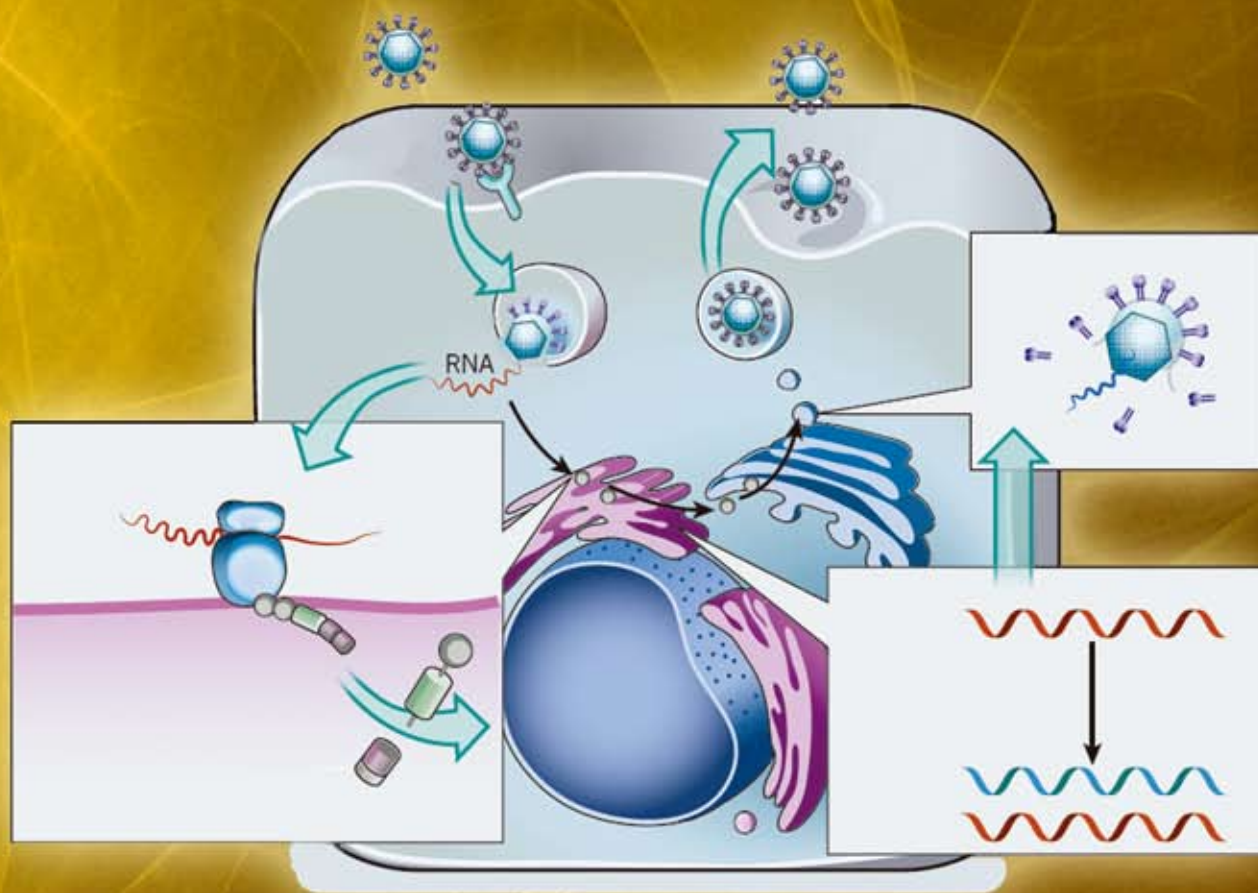


生命奥秘

LifeOmics

2011年10月刊
总第39期



丙型肝炎的现状与治疗前景展望

远古人的DNA泄露了现代人的秘密

海豚非凡的疗伤能力为人类带来福音

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题译述

丙型肝炎的现状与治疗前景展望

前言

一、HCV现状简介

1. HCV问题日益紧迫 4
2. 走出HIV的“阴影” 6

二、HCV治疗方法的新进展

1. 丙肝治疗药物开发新进展 7
2. 个性化治疗——帮助治疗HCV感染的刮刮卡 15
3. 借助感染HCV的小鼠动物模型研发抗HCV药物 19
4. 积极开发HCV疫苗 攻克狡猾的HCV 25
5. 研发更快、更准确的HCV感染诊断技术 29

三、前景展望

1. 再接再厉 开发更多抗HCV新药 33
2. 正确认识HCV的耐药性问题 35

下一期（2011年11月刊）预告：正确看待疫苗利弊，大力支持疫苗开发工作

全球最伟大的公共健康成果大多与疫苗相关。过去10年间，许多学术期刊都介绍了疫苗抗击致命性疾病的事迹，目前市场上的疫苗产品日益多元化，这有助于我们抗击多种疾病。不过，人们投放于疫苗研发的资金依然紧缺，并且人们对疫苗安全性的担忧依然没有消减。下一期《生命奥秘》将介绍疫苗安全问题，希望大家能抛开恐惧与猜测，认清疫苗的本质，正确看待疫苗利弊。

热点话题

- 远古人的DNA泄露了现代人的秘密 37

生命百态

- 海豚非凡的疗伤能力为人类带来福音 42
- 幼小海龟能利用涡流磁场导航 44
- 雌性树蟋倾听所有雄性的求爱歌声 46

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。

A colorful, abstract graphic consisting of flowing, liquid-like shapes in shades of purple, blue, green, and yellow, positioned at the top left of the page.

专题译述

Worthy Issues

丙型肝炎的现状 及治疗前景展望

前言

目前，我国约有千万例丙型肝炎感染者，今年亚太肝病学会将我国列为丙肝中度流行区。据统计，我国丙肝漏诊率高达90%。我们迫切需要恰当的治疗方案。就在今年5月，FDA批准了两款用于治疗丙型肝炎的新药——boceprevir和telaprevir。此举标志着治疗这种潜伏性疾病的时代已到来。

丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）可以“无声无息地”潜伏数十年。事实上，大部分有望得益于上述两款新药的患者根本没有意识到他们的健康会得到改善，因为他们并不知道自己感染了丙型肝炎病毒。今后几年，在20世纪60和70年代由于共用针头和输血而不知不觉感染了该病毒的慢性丙型肝炎人群数目有可能会不断攀升。其中大部分病人的病情可能会恶化，患上肝硬化，其他病人可能会罹患肝癌和肝衰竭。而不久之前，埃及正在经历一场比美国和欧洲更为严重的丙型肝炎疫情。而且，由于埃及的HCV基因型很罕见，从而令该疫情更为严峻。

丙型肝炎是肝移植的最主要原因。到目前为止，唯一可以改变选择的治疗方法就是长达一年地服用干扰素- α （interferon- α ）加利巴韦林（ribavirin）。但是，由于某些病人体内携带特殊的基因，因此连上述唯一的选择也无法发挥效用。

FDA新批准的抗病毒药物可能有助开发其它更多的药物疗法。但是，我们必须谨慎对待各种新型疗法。首先，新的药物疗法只是补充——而不是代替——目前的疗法。因此，病人将会承受与此前相同的所有副作用，有时甚至还要承受额外的副作用。而且，就如医生兼HCV活跃分子Diana Sylvestre在《正确认识HCV的耐药性问题》一文中指出的那样，HCV极有可能会对新药物出现抗性。从而阻碍治疗进程。而流行病学家Brian Edlin则提出，政策制定者必须清醒地认识HCV的潜伏性威胁，并采取相应的行动。

一、HCV现状简介

20世纪80年代初，在人们还没弄清艾滋病（AIDS）的发病原因之前，HIV静悄悄地传播着，与此同时，另一种血液传播的病毒——HCV也在悄然传播。与HIV一样，HCV这种当时还不为人知的病毒所侵染的人群主要也是静脉吸毒者和接受过输血治疗的患者。不过HCV要比HIV更加隐蔽，因为在感染HCV之后很多年，甚至数十年也无法检测到病毒的复制，而且感染病毒后，人体通常许多年都不会出现任何不舒服的症状。HCV慢慢表现出它的存在，最先出现的是流感样症状，比如发烧和疲乏无力，随后表现出肝脏受损的症状，最终引起肝硬化或肝癌。

终于，我们在1989年发现了HCV这个元凶。据估计，目前全世界感染HCV的人群多达1.3亿~2亿人。自发现HCV以来，美国、欧洲和日本就开始大面积推广一次性医疗用具的使用以及对献血者展开筛查，所以这些国家和地区的HCV感染率出现了大幅度的下降。但是时至今日，发展中国家的情况仍旧不容乐观。发展中国家缺医少药，还无法对尚未表现出症状的HCV感染患者及时进行治疗。治疗HCV感染是一件昂贵且费时的“持久战”，而且还要承受多种副作用的折磨。即便成本如此巨大，收益却不太高，只有大约不到一半的患者能够从治疗中获益。所以每年全世界因为HCV感染而致死的患者超过了35万。

根据美国马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学彭博公共卫生学院（Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health）的传染病专家David Thomas的估计，在美国，HCV和HIV的危害同样严重，这两种病毒每年都能造成1万至1.5万名美国人死亡。但是，美国每年投放于HIV研究工作的科研经费却要比投放于HCV研究领域的高出约30倍（图1）。随着越来越多的HCV感染患者表现出肝硬化等严重疾病的症状（图2），HCV这个一直潜伏在公众视线之下的问题已经开始显现出来，成为让公共卫生专家、科研人员、患者和全社会的医疗保健领域头痛的大问题了。

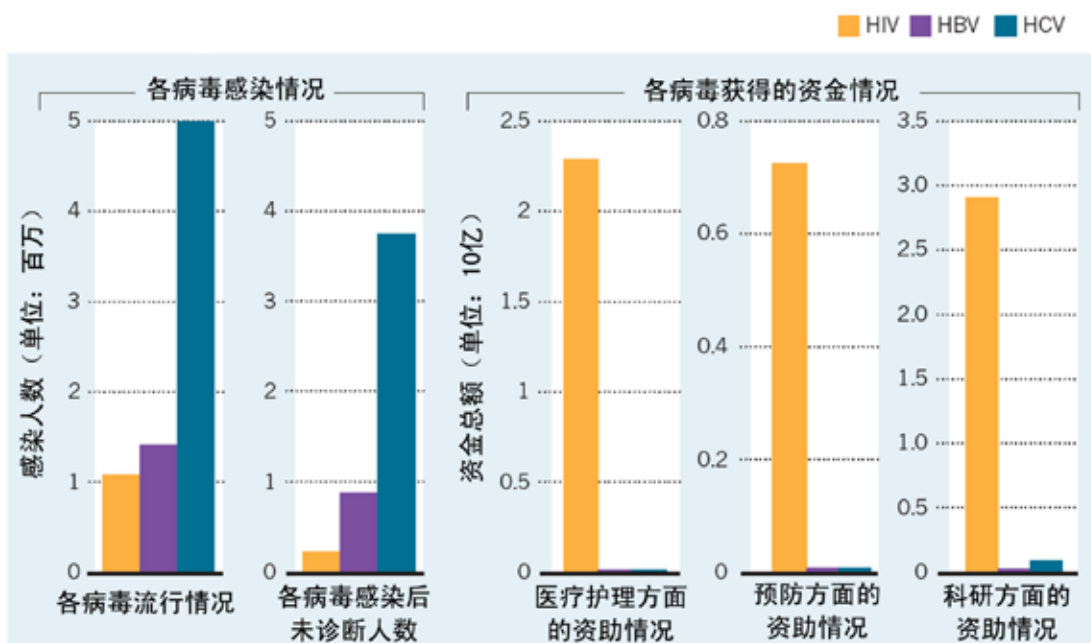


图1 美国对HIV和HBV、HCV的投入情况。在美国，感染了HCV的人数至少是感染HIV病毒人数的5倍，但是投入到HIV病毒相关工作的资金却远远多于投入到HCV相关工作领域的资金。

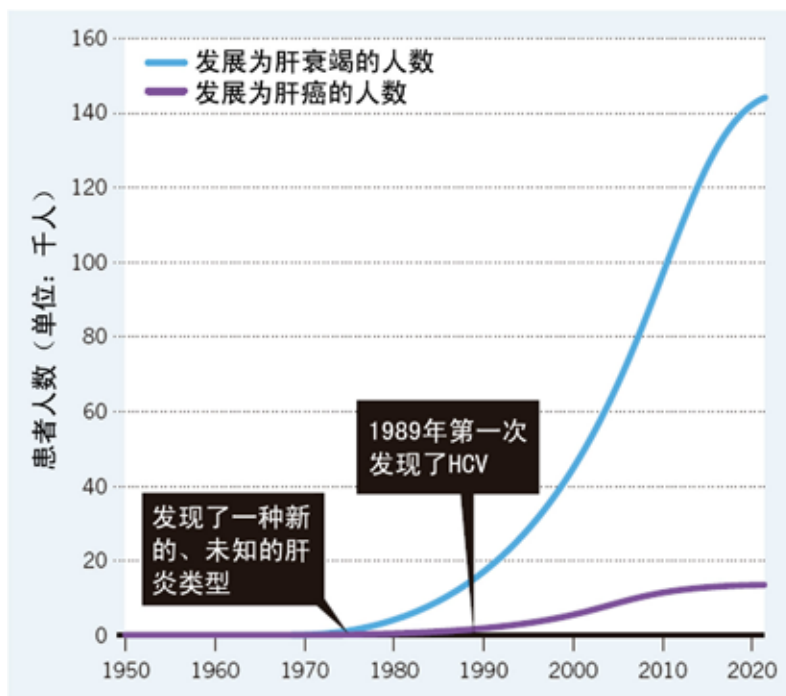


图2 图中展示了美国历年来HCV导致的肝癌和肝衰竭患者人数变化的情况。



1. HCV问题日益紧迫

在发现HCV之前我们已经发现了另外两种侵犯人体肝细胞的病毒——甲型肝炎病毒（hepatitis A, HAV）（它可引起急性病毒学肝炎，但症状会在数月后消退）和乙型肝炎病毒（hepatitis B, HBV）（可在儿童和高达10%的成年人当中引发慢性病毒性肝炎）。由于HCV的复制速度很慢，加上它引起的症状又不具备特异性，所以即使感染了HCV，我们也很难及时发现。直到20世纪70年代，美国国立健康卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）的科研人员进行肝病研究时才发现还存在另外一种导致肝炎的病原体。

HCV是一种通过血液传播的病毒，它主要通过输血和共用针头等重复使用的医疗器械等途径传播。与HIV相比，HCV通过性传播和母婴传播的几率要低很多。在发达国家，最常见的传播途径为静脉吸毒传播（图3）。估计在美国有1.6%的人体内携带了HCV，而这些携带者中有75%的人都不知道自己已经被感染了。发展中国家普遍采用可重复使用的医疗器械，再加上对献血人员的筛查工作开展得还不够，所以HCV感染的问题也非常严重。而让情况变得更为复杂的是，HCV至少存在11个突变株，或至少6种基因型。鉴于此，我们只有根据病毒的基因型给予相应的治疗才有可能取得疗效（图4）。

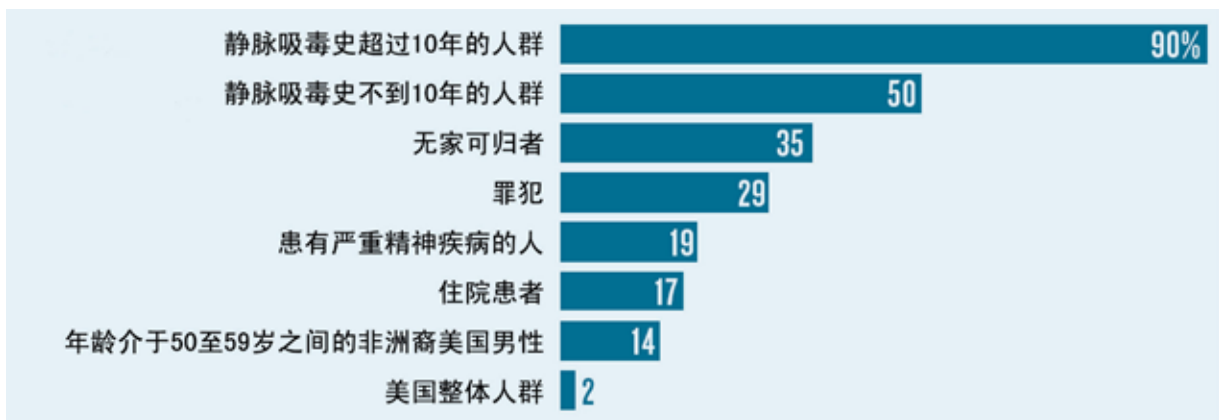


图3 丙型肝炎是一种危害特定人群的疾病，它主要危及不在美国医疗监控体系和医疗保障体系覆盖范围之内的那部分人群。图中介绍了HCV在美国几种不同人群中的感染比例。

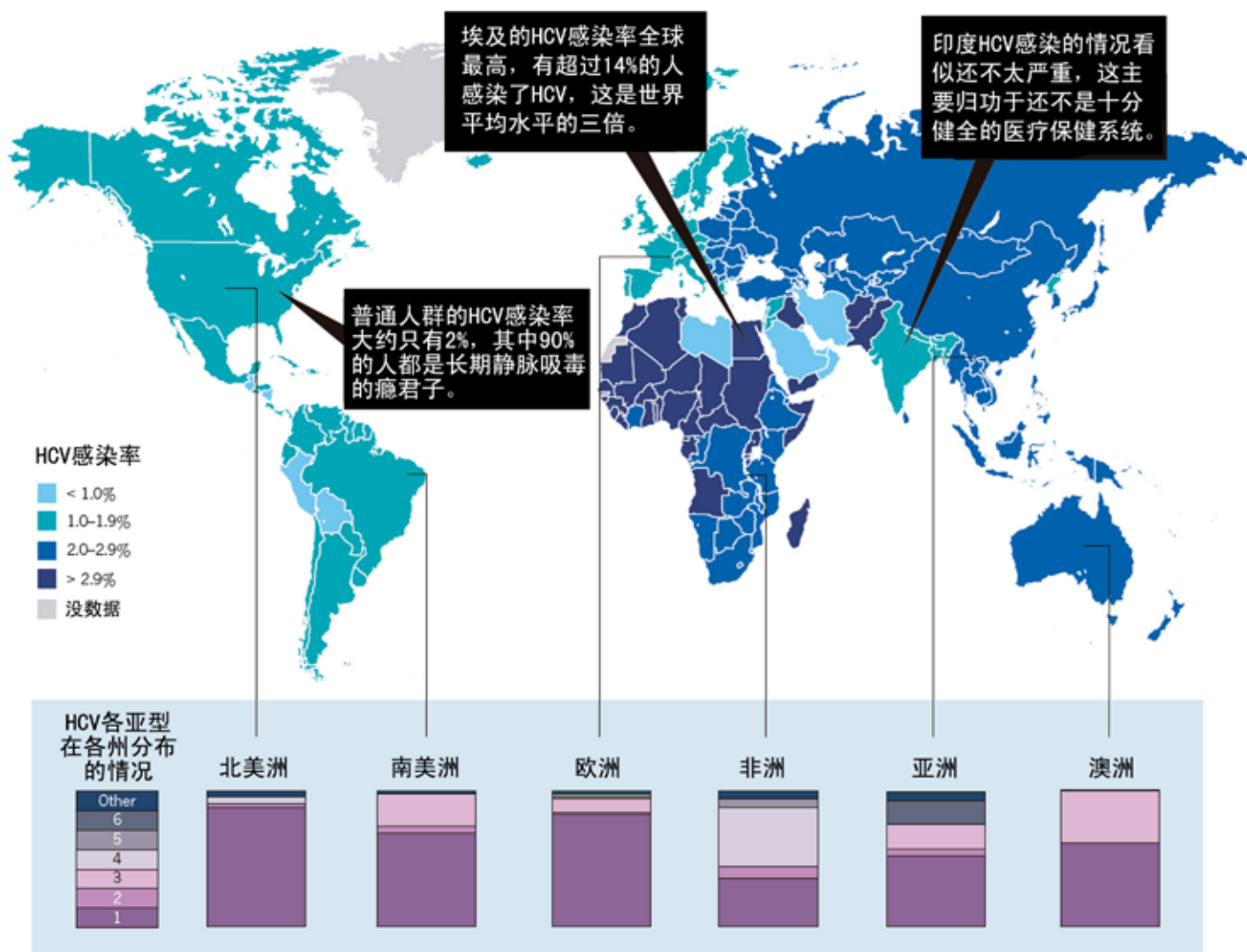


图4 HCV在世界范围内的流行情况。HCV在全世界都有传播，在北非和南亚的情况最为严峻。当前最大的挑战就是针对每个HCV亚型开发出相应的疫苗和特效药。

据法国国家HBV、HCV、HDV研究中心（French National Reference Center for Hepatitis B, C and delta）的主任，病毒学家Jean-Michel Pawlotsky介绍，在非洲很多国家，HIV和HBV感染问题比HCV感染问题严峻。不过，Pawlotsky特别强调，这些非洲国家可以对献血者进行HIV和HBV的筛查，但他们现在还无法开展HCV的筛查工作。

美国疾病预防控制中心（US Centers for Disease Control and Prevention）专门负责病毒性肝炎项目的John Ward指出，在应对HCV方面，所有国家都会面临共同的几个问题，其中之一就是对HCV问题严重程度的认识还不够，临床医生也还没有掌握足够的HCV防治知识。

即便某个国家已经认识到HCV问题的严重性，他们也还没有做好充足的准备。在法国，政治家们一直都为20世纪80年代中期使用含有HIV的血液而感到自责，所以他们现在极力避免同样的悲剧再发生在HCV上。法国公共卫生从业人员已经进行了大规模

的民众HCV筛查工作，法国政府估计，他们已经发现了全国60%的感染者。Pawlotsky指出，这些已发现的患者中已经有一半的人开始接受治疗了，而且在接受治疗的人群中已经有一半的人被治愈。这也就是说，经过法国这场全球规模最大、涉及人群最广的HCV筛查之后，全球12~15%的HCV感染患者被治愈了。

Pawlotsky等人还介绍了一些最近在HCV感染防治工作方面取得的新进展。这部分得益于HCV和HIV共感染的情况，也得益于对HIV感染进行的公共卫生防控行动，因为HIV和HCV的传播途径相似，所以随着对HIV的防控，HCV感染也得到了一定的控制。美国卫生官员通过对献血人员进行彻底筛查，已经将过去每年新增数十万感染者的极高感染率降低到了现在每年新增2万感染者的较低水平。不过，美国纽约州立大学Downstate医学院（State University of New York Downstate College of Medicine）的流行病学家及传染病专家Brian Edlin认为，每年2万人也不是一个小数目，这就好比是一场大火，现在火势虽然不如过去那么猛，但它同样还在向四周蔓延。

根据Ward的研究，在青少年人群中，HCV的感染率不断攀升。在已经感染的美国患者人群中，最容易出现症状的就是退伍军人，他们的感染率至少要比普通人群和在1946年至1964年间婴儿潮时期出生的人群高3倍。实际上，这批在婴儿潮时期出生的美国人已经占到美国总人口的30%，他们当中感染了HCV的人占全球患者的三分之二。

这些数据已经给医疗保健部门敲响了警钟。在近5年内，退伍军人感染HCV之后发展为肝癌的人数已经翻了三倍。据美国退伍军人事务部专门负责全国退伍军人公共卫生事务的官员Janet Durfee介绍，现在有一些退伍军人医院报道他们收诊的肝癌患者人数已经超过了结肠癌的人数。与此相反，在普通人群中结肠癌患者的人数大约是肝癌患者的四倍。



2. 走出HIV的“阴影”

在谈到HCV时，总是不可避免地会拿它与HIV比较，因为这两种病毒几乎是在同一时间被发现的，而且它们的传播途径也是相似的。但是，我们不能用抗HIV的药物来治疗HCV感染者，毕竟这两种病毒在生物学特性方面还是存在很大差异的。美国德克萨斯大学医学院（University of Texas Medical Branch in Galveston）的流行病学专家Miriam Alter指出，HCV早在几百年前就已经在人群中传播了，从生物学特征方面来看它是和HIV存在本质区别的。

除了在生物学方面存在差异之外，HIV和HCV在公共卫生领域里也是存在很大区别的。自HIV被发现之后，世界各国就投入了大量的资金进行了抗HIV的研究工作。Thomas曾指出，HCV的待遇就完全不同了，可谓是天壤之别，即便是在美国，也有很多地方现在都不能对HCV感染者进行治疗。

对HCV感染的诊断能力要远远落后于对HIV感染的诊断。据美国疾病预防控制中心估计，在美国有80%的HIV感染者知道自己被感染了，但在面对疫情比HIV严重5倍的

HCV时，只有30%的HCV感染者知道自己是感染者，如果扩展到世界范围，那么只有5%的HCV感染者知道自己是感染者。

不过，我们也不能无视HCV研究者们在短短一二十年里取得的巨大成就。正如Rice所说：“1975年，我们就知道有这么一个东西能够导致人体患上肝炎，但当时没人知道它究竟是什么。可到了今天，我们能够治愈很大一部分HCV感染者。”HCV研究正在朝着一个正确的方向大踏步前进着，但公众对HCV却缺乏足够的认识。这需要全世界的公共卫生官员、医生和政府联合起来，统一行动，在HCV压垮全世界的医疗卫生系统之前，在HCV给人类造成不可挽回的危机之前及时扼住它的喉咙。



二、HCV治疗方法的新进展



1. 丙肝治疗药物开发新进展

最近刚刚获批的两种新药加上正在开发之中的几十种药物让我们看到了一线希望，可能在十年之内就能够找到有效治愈丙肝的新手段。

我们可以从Charles Gore和他同事的谈话中感受到明显的紧迫感。虽然他已经通过标准化疗法清除了体内的HCV，但他还是有两名同在世界肝炎联盟（World Hepatitis Alliance）这个公益组织工作的同事最近接受了肝移植手术。身为该组织主席的Gore表示，他们还算是幸运的。目前，丙肝的治愈率还不到50%，所以很多人最终都需要接受肝移植手术，但供体来源却很有限，大部分人不得不面对死亡的威胁。

对于HCV，我们确实有很多不清楚的地方。比如我们不知道为何那么多人感染了HCV之后几乎一直都不会表现出任何症状。而且有15~20%的感染者不经过任何治疗也会自己痊愈，这一比例在青少年人群中甚至可以高达50%。在余下的那些不能自己清除病毒的感染者中，绝大部分也都会在几十年里不表现出主要的肝损伤症状。只有10~15%的感染者才会表现出肝损伤症状。HCV会引起肝硬化、黄疸、腹水、肝昏迷以及其它严重的并发症。有一些HCV肝硬化患者疾病进展非常缓慢，但有25%（在所有HCV感染人群中占比2~4%）的患者最终会发展为肝癌或肝衰竭。

美国NIH的病毒学家Harvey Alter（他领导的研究直接促成我们发现了HCV）指出，大多数感染了HCV的人如果没有合并感染其它病毒或者有酗酒之类的毛病的话，基本上都不会发展为肝硬化。大约有70~80%的感染者即便不经任何治疗也不会有太大的问题。但这种预测只是针对感染后前30年的人而言，因为我们到目前为止也只积累了不到30年的数据。

目前，临床上主要用免疫激活剂 α 干扰素（interferon- α ）（每周注射一次）联合非特异性抗病毒药物利巴韦林（ribavirin）（每日服用两次）来治疗HCV感染患者，但这种疗法的有效率不到50%。而且，该疗法不仅治疗时间长，依据不同的基因型需要治疗24周或48周不等，而且会引起严重的副作用，轻者如流感样症状，重者甚至可以导致贫血或者严重的抑郁症。但到目前为止，还没有更好的治疗方法，全球还有很多治疗无效的患者在期盼抗HCV新药的出现。至今，临床医生们只能选择给这些患者再开48周左右的 α 干扰素加利巴韦林处方。这就是自2001年确定使用聚乙二醇（polyethylene glycol） α 干扰素联合利巴韦林来治疗丙肝以来，沿用至今的标准治疗方案。所谓聚乙二醇 α 干扰素就是在 α 干扰素分子上再添加了一个聚乙二醇分子，即发生了聚乙二醇化反应（pegylation）， α 干扰素经过这番改造之后在人体内滞留的时间会变得更长一些，所以在临床上更加实用，患者从以前每周接受三次注射改为每周只需注射一次。不过，聚乙二醇 α 干扰素的副作用也很明显，比如它可以引起流感样症状、贫血以及抑郁等。尽管患者接受聚乙二醇 α 干扰素注射之后会经历各种副作用的“折磨”，以至于影响到正常的工作和生活，但HCV却不一定受到抑制，它们会想方设法存活下来，甚至会活得更好。经过第二轮治疗之后，至多只有20%的患者能够被治愈，但至今为止，我们也没有其它更好的治疗方法了。

鉴于以上原因，不论是患者本人还是医护人员都更欢迎疗程短、副作用少以及疗效更好的新药出现。美国新墨西哥州Los Alamos国家实验室（Los Alamos National Laboratory）专门研究HCV的数学及理论生物学家Alan Perelson认为，争取不再使用干扰素是每一个人的愿望。干扰素不仅有费用高、副作用强、使用不便（需要注射）等缺点，同时还有很大一部分人对干扰素治疗根本无反应。

目前，人们的这一愿望可能很快就可以实现了。两种新型抗HCV药物——boceprevir和telaprevir马上就要上市了（表1）。

表1 两种马上就要上市的新型抗HCV药物

药物名称	药物开发公司	药物属性	药物缺点	药物优势
boceprevir	Merck 制药公司	它们是HCV 蛋白（NS3/4A蛋白酶）抑制剂。这两款药物是专门针对最流行的、对标准疗法最不敏感的I型HCV（HCV至少有6型）开发的。在全球HCV感染人群中，感染了I型HCV的人数占到了6成之多，而且I型HCV感染是用标准的干扰素加利巴韦林疗法最难治的一种HCV感染。	不能取代标准疗法，只能对标准疗法进行补充。鉴于此，它们不能减轻抗HCV药物的副作用，反而有可能带来新的副作用。	人们在III期临床试验中发现，Boceprevir或者telaprevir中任何一种药物与现有的聚乙二醇α干扰素加利巴韦林标准疗法联用都能够极大第提升治疗效果，可以从过去不到50%提高到70%，而且某些患者的疗程也缩短了一半。对于这部分已经接受过治疗的患者，治愈率不再只是以前的20%左右，而是30%~90%。
telaprevir	Vertex 制药公司			

业内人士的评价

英国帝国理工学院（Imperial College London）的肝病专家，同时也是欧洲肝脏研究协会（European Association for the Study of the Liver, EASL）现任秘书长的Mark Thursz指出，我们已经进入了丙肝治疗新时代。

美国纽约丙型肝炎研究中心（Center for the Study of Hepatitis C in New York）的主席兼首席科学官Charles Rice认为，仅仅往标准疗法里添加了一种药物就能起到这么好的效果，但这还是刚刚起步，新药开发工作远远没有结束。我们真的想彻底抛弃标准疗法，找到疗效更好、副作用更少的新药。

德国法兰克福大学医学中心（Goethe University Medical Center in Frankfur）的肝病专家Stefan Zeuzem（他亲身参与了上述两个临床试验工作）认为，这两种药物都是直接针对HCV发挥作用，从而能够达到抗病毒效果，提高丙型肝炎患者的治愈率，这是非常大的一个进步。不过治疗成本是一个问题。虽然如此，但这些药物可以防止丙型肝炎发展成为肝癌或者其它终末期肝脏疾病，成本高也是值得的。我们的目标是彻底治愈丙肝，而不是延长丙型肝炎患者的生存时间。

除了telaprevir和boceprevir之外，还有好几十种新药正处于研发阶段，而且这些都只是制药公司公布的数字。这些药物锁定了HCV生活周期（从感染进入细胞到完成复制进行新一轮感染的全过程）的各个阶段来发挥治疗作用。如果将这些药物联用，就有可能对所有型别的HCV都能产生治疗作用，从而达到既提高治愈率，又降低耐药几率的双重功效。虽然大部分情况下都是选择将新药与标准疗法联用，但最近也有报道称不使用干扰素一样能够达到很好的疗效，这对于减少副作用，提高患者的依从度来说可谓是一大佳音。

尽管目前人们在药物研发方面投入较多关注，但是由于“先天性”的原因，这些新药的开发工作都不可能太快。这是因为我们首先得验证一下这些新药是不是比目前的标准疗法效果更好，而标准疗法的常规用药时间是一年，所以至少得一年之后才能看到它们真正的差别。

新药开发人员还需要克服另一个难题。HCV复制速度非常快，而且复制时的保真率也很低，所以会产生很多突变，其中也会包括一些抗药突变。这些抗药突变病毒可能在患者被确诊之前就已经存在了，因此最佳的治疗策略就是多种药物联合使用，让病毒难以招架，因为病毒几乎不可能一次突变成能够耐多种药物的“超级病毒”。统计学家

们经过分析之后得出的结论是使用2种或者3种药物联用就足够了。不过，这些药物必须是不同类型的药物，也就是说，它们各自针对HCV复制的不同阶段发挥抗病毒作用，其治疗策略与艾滋病治疗策略——鸡尾酒疗法一样。Perelson指出，选择多少种药物组成抗HCV的鸡尾酒配方取决于HCV针对每一种药物形成耐药突变株的困难程度有多大，如果困难程度大，那么使用的药物种类就少，反之就多了。

还有一个因素也会让问题变得比较复杂，因为HIV和HCV的传播途径是相似的，患病危险因素也是差不多的，所以很多感染了HCV的患者也都会合并感染HIV。这一比例在美国高达30%，这是一件比较麻烦的事情。因为某些我们现在还不知道的原因，现有的抗病毒疗法对这些共感染患者的治愈率都非常低，但副作用却非常大。而且有一些抗HIV的药物会在人体肝脏中蓄积，久而久之会损害人体肝脏，这对HCV感染者是非常不利的。由于新的HCV蛋白酶抑制剂类药物还只在极少数（不超过几十个）共感染患者人群中进行过实验。鉴于此，Thomas指出，关于这些新药对双重感染患者的疗效到底如何，他们自己也不知道。今年这些新药就要上市了，他们也不知道在治疗双重感染患者时这些新药应该如何使用。

大多数科研人员和公共卫生专家们都一致认为，如果要更好地控制HCV疫情，终极手段还得是开发HCV疫苗。否则，那些还不能控制（治疗）HCV疫情的地区最终也会给我们带来危害。但是，HCV疫苗的开发之路困难重重，科学家们已经和它“斗争”了几十年了。

1.1 直接针对病毒发挥作用的抗病毒药物

目前临床上使用的标准疗法里，干扰素起到的是激活人体免疫系统的作用，利巴韦林起到的则是抑制病毒复制的作用。这两种新药完全不同，它们是直接针对病毒本身的靶标分子来发挥抗病毒作用。Telaprevir和boceprevir的靶标分子都是HCV NS3/4A蛋白酶。在HCV粒子与人体肝细胞接触并进入之后，会释放出病毒RNA，然后转录翻译出一条多肽链。这条多肽链随即会被切割生成NS3/4A蛋白酶。如果没有NS3/4A蛋白酶的帮助，病毒就不能继续合成其它的功能蛋白和结构蛋白，当然也就不能完成病毒复制。

2011年3月，欧洲肝脏研究协会在德国柏林召开了国际肝病大会，Vertex制药公司和Merck制药公司在会上分别汇报了telaprevir和boceprevir的III期临床试验结果。在临床试验中，这两种药物都是分别与标准疗法联用开展的试验。实验发现，在首次接受治疗的患者人群中，有2/3至3/4的I型HCV感染患者体内的病毒有望被彻底清除，而且治疗时间也会减半，这是因为这些患者在接受治疗四周以后体内就检测不到病毒存在了。

不过，大家对患者接受新药治疗后的表现更为关心，比如新药对复发者（用药治疗之后效果很好，体内检测不到病毒，但是停药之后会复发，再次检测到病毒）的效果、对治疗不彻底患者（即用药之后病毒抑制率可以达到99%以上，但是一直都不能彻底清除）的效果以及对治疗无效者的效果等。Telaprevir在欧洲和美国招募了662名志愿者参加了III期临床试验。这些人在接受传统48周治疗的基础之上又服用了12周的Telaprevir，结果将复发者的治愈率从过去的24%提高到了88%，将治疗不彻底患者的治愈率从过去的15%提高到了59%，将治疗无效者的治愈率从过去的5%提高到了33%。Boceprevir招募了403位志愿者在美国和欧洲的临床试验中心进行了II期临床

试验，联用Boceprevir达到32~44周之后，将复发者的治愈率从过去的29%提高到了69~75%，将治疗不彻底患者的治愈率从过去的7%提高到了40~52%，本次试验没有招募治疗无效者进行试验。

不过，Telaprevir和boceprevir均具有副作用。在接受telaprevir治疗的患者当中，有一大半人都会出现皮疹，甚至有3~6%的患者会因为药物疹太过严重而不得不终止用药。Boceprevir会和telaprevir一样导致患者贫血，同时还会让人嘴里感觉有金属味道，这两项副作用出现的比例也都高达50%。再加上使用 α 干扰素和利巴韦林引起的副作用，每一位参加临床试验的志愿者至少都会遭遇到一种药物副作用的折磨。

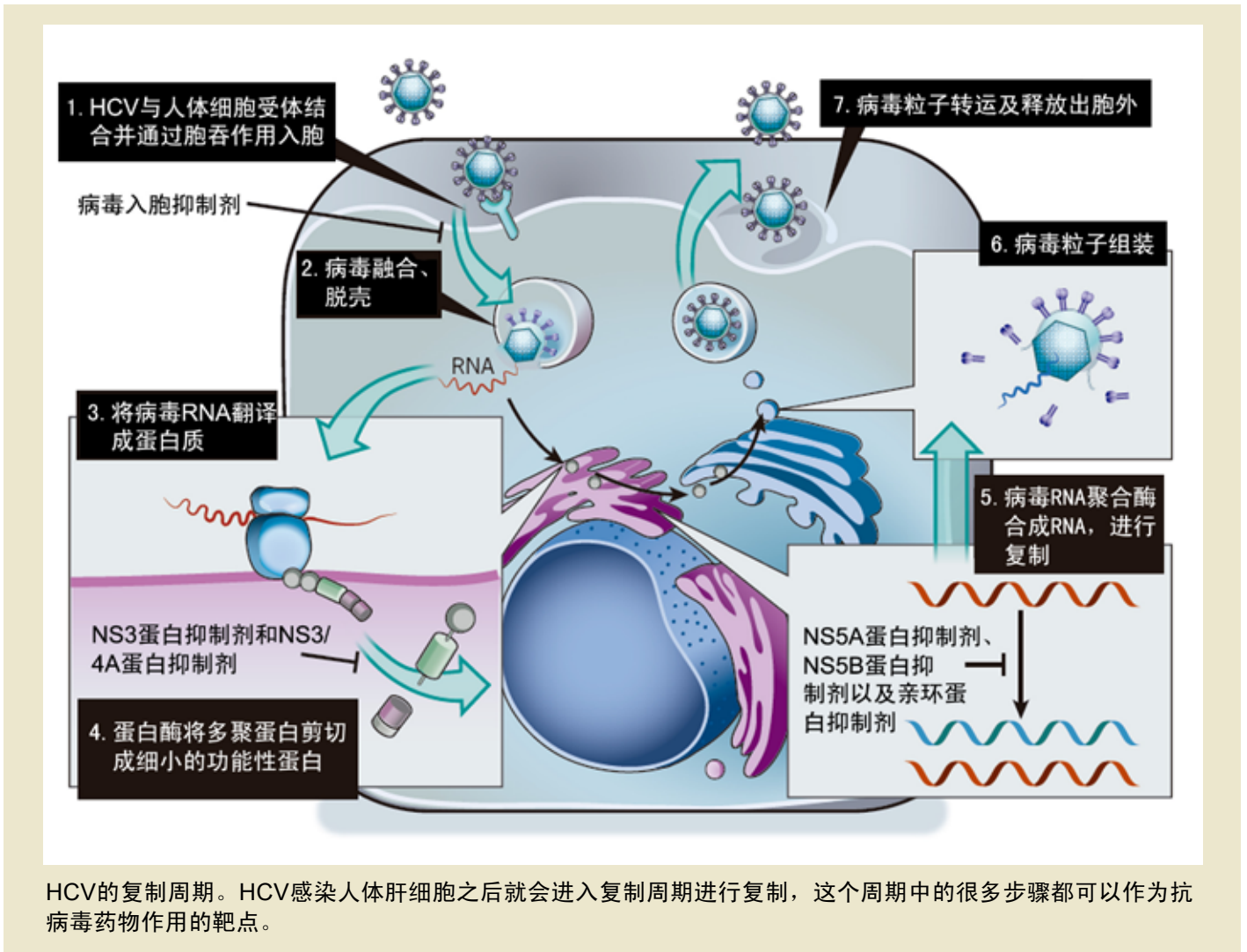
将来如果有患者因为无法耐受药物副作用而中途放弃治疗，就很有可能会引发耐药性问题。新的蛋白酶抑制剂一定不能单独使用，必须和 α 干扰素以及利巴韦林联用，防止出现耐蛋白酶抑制剂的HCV。Thursz还提醒说，因为boceprevir和telaprevir属于同一类药物，所以很有可能会出现交叉耐药的现象，即对一种药物耐药同时也会对其它类似药物耐药，这会极大地影响将来丙型肝炎病人的用药选择问题。

HCV非常容易发生突变，在每一位患者体内都存在多种病毒突变株。在治疗开始之前，对某种药物耐药的突变株可能在体内整个病毒群体里还只算得上是个“少数民族”，但经过治疗之后，其它不耐药的病毒都被杀死了，这些病毒就反而会成为“多数民族”。法国东巴黎大学（University of East Paris in Créteil, France）的肝炎病专家同时也是法国国家乙型、丙型、丁型肝炎病毒资讯中心主任（French National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and delta）的Jean-Michel Pawlotsky指出，他们已经了解了肝炎病毒的耐药机制，正在想办法解决这个问题。Pawlotsky建议应该在专业医疗中心使用这些新药，以便控制病毒耐药的问题。他还指出，妥善应对总比不妥善应对强得多。

尽管这两款新药的效果非常好，但也不是每位HCV患者都能获益。这可能是因为我们还不太了解药物之间的相互作用。现在我也不清楚这些新药对合并感染了HIV病毒或者合并终末期肾病患者、肝硬化失代偿患者或肝移植患者的HCV患者的治疗效果如何。Telaprevir和boceprevir已经被美国FDA批准用于治疗I型HCV感染。正如Pawlotsky所说的那样，我们今天取得的成就还只是在特异性抗病毒药物开发方面迈出的第一步，这绝对是抗病毒历史上的一大转折点，但还算不上是一场彻底的革命。

1.2 针对不同机制和靶点发挥作用的抗病毒药物

目前有超过50种抗HCV的药物正在开发之中。其中多数都是针对HCV复制周期里的不同机制和靶点分别发挥抗病毒作用的，属于不同类的抗HCV新药，所以它们可以结合起来，组合出不同的抗HCV鸡尾酒配方，有效地降低病毒出现耐药性的几率。Zeuzem认为，面对如此众多强有力的“潜在竞争者”，boceprevir和telaprevir可能也不会风光太久了。



HCV的复制周期。HCV感染人体肝细胞之后就会进入复制周期进行复制，这个周期中的很多步骤都可以作为抗病毒药物作用的靶点。

目前还有两款HCV蛋白酶抑制剂正在进行III期临床试验，它们分别是比利时贝尔泽Tibotec制药公司（Tibotec Pharmaceuticals, in Beerse, Belgium）和瑞典Medivir制药公司（pharmaceutical company Medivir in Huddinge, Sweden）合作开发的TMC435，以及总部设在德国莱茵河畔英格尔海姆（Ingelheim am Rhein, Germany）的Boehringer Ingelheim制药公司开发的BI201335。这两款药物都属于第一代蛋白酶抑制剂类药物，它们只需要每日服用一次，而不是三次，所以可能副作用会小一些，前景似乎也优于boceprevir和telaprevir。

Merck公司正在开发的MK-5172有望成为第二代HCV蛋白酶抑制剂，它与同类药物之间可能不会出现交叉耐药的情况，而且可能对多个HCV亚型都会起作用。Merck公司丙型肝炎新药开发事业部的副总经理Keith Gottesdiener指出，他们想知道这款新药对耐药病毒株的效果到底如何，是否真的能够治愈对其它蛋白酶抑制剂耐药的患者，如果MK-5172的疗效真的有这么好，那可太让人兴奋了。

附表：治疗HCV感染的候选药物（2011）（部分正在开发之中的HCV新药一览表，括号内为对应的制药公司）

机制	直接针对病毒发挥作用的抗病毒药物			针对宿主发挥作用的抗病毒药物			抑制病毒与宿主细胞融合
	抑制病毒多肽链处理途径	抑制病毒复制		抗凋亡靶点	抗病毒靶点	免疫调控靶点	
靶点	NS3蛋白酶或NS3/NS4A蛋白酶	NS5A蛋白	NS5B聚合酶 核苷类似物	胱门蛋白酶 (Caspases)	亲环蛋白 (Cyclophilins)	干扰素	病毒入胞
已获批上市的药物	Telaprevir (Vertex) Boceprevir (Merck)	尚无	尚无	尚无	尚无	尚无	尚无
进入III期实验阶段的药物	TMC435 (Tibotec & Medivir) BI201335 (Boehringer Ingelheim)	尚无	尚无	尚无	Alisporivir (DEB025; Novartis)	尚无	尚无
进入II期实验阶段的药物	ACH-1625 (Achillion) BMS-650032 (Bristol-Myers Squibb) BMS-791325 (Bristol-Myers Squibb) Danoprevir (RG7227; Roche) GS-9256 (Gilead) GS-9451 (Gilead) ABT-450/r (Abbott and Enanta) Vaniprevir (MK-7009; Merck)	ABT-267 (Abbott) BMS-790052 (Bristol-Myers Squibb) GS-5885 (Gilead)	IDX184 (Idenix) Mericitabine (RG7128; Roche) PSI-7977 & PSI-7851 (Pharmasset) RG7128 (Roche & Pharmasset)	ABT-333 (Abbott) ABT-072 (Abbott) ANA598 (Anadys) BI207127 (Boehringer Ingelheim) Filibuvir (Pfizer) IDX375 (Idenix) Tegobuvir (GS-9190; Gilead) VCH-916 (Vertex) VX-222 (Vertex)	NIM811 (Novartis) SCY-635 (Scynexis)	聚乙二醇λ干扰素 (Bristol-Myers Squibb)	尚无
进入I期实验阶段的药物	GSK2336805 (GlaxoSmithKline) IDX320 (Idenix) MK-5172 (Merck) VX-985 (Vertex)	AZD7295 (AstraZeneca) PPI-461 (Presidio)	GS-6620 (Gilead) INX-08189 (Inhibitex) PSI-938 (Pharmasset)	尚无	尚无	GS-9620 (Gilead)	ITX-5061 (iTherX)
尚未进入临床实验的药物	ACH-1095 (Achillion) ACH-2684 (Achillion) AVL-192 (Avila) GNS-227 (GenoScience Pharma)	ACH-2928 (Achillion) BMS-766 (Bristol-Myers Squibb) EDP-239 (Enanta) IDX380 & IDX719 (Idenix) PPI-437, PPI-668, PPI-833 & PPI-1301 (Presidio)	PSI-661 (Pharmasset)	尚无	尚无	尚无	ITX4520 (iTherX) PRO206 (discontinued; Progenics) REP 9C (REPLiCor) SP-30 (Samaritan)

总部设在瑞士巴塞尔的F. Hoffmann-La Roche制药公司正在为一款名为mericitabine的新药进行III期临床试验。mericitabine是针对HCV聚合酶NS5B的一款抑制剂药物。Mericitabine能够模拟RNA组成碱基分子的结构，并掺入到新合成的病毒RNA分子中，使RNA合成反应提前终止，阻断病毒复制周期，从而抑制病毒复制。

另一种备受关注的HCV抗病毒靶标分子就是HCV NS5A蛋白。关于NS5A蛋白的作用现在还不是太清楚，只知道它可能参与了HCV的基因组复制、病毒粒子组装和释放工作。总部位于美国纽约的Bristol-Myers Squibb制药公司开发的BMS-790052就是第一款NS5A抑制剂，目前该药进入了II期临床试验阶段。该制药公司正在加快类似药物的开发工作。

亲环蛋白A (Cyclophilin A) 是人体内的一种蛋白，它是HCV复制的必需因子，所以开发亲环蛋白A抑制剂也是一条抗HCV的可能途径。目前这方面的新药包括有Novartis公司生产的alisporivir (又名DEB025)，该药物已经进入III期临床试验。从理论上来说，针对人体自身蛋白发挥作用应该与病毒的亚型或者突变型无关，所以出现耐药性的几率也会更小。

1.3 远离干扰素的抗病毒疗法

对干扰素治疗无效或者不能耐受的患者现在也看到了一线生机。今年4月，在国际肝病大会上，来自美国密歇根州立大学 (University of Michigan) 的肝病专家Anna Lok公布了他们开展的一项IIa期临床试验的结果，他们对用经典疗法治疗无效的患者进行了无干扰素治疗。他们采用的治疗方案是将Bristol-Myers Squibb制药公司生产的蛋白酶抑制剂BMS-650032和NS5A抑制剂BMS-790052联用。他们还将接受这种治疗的患者与接受另外一种四联疗法 (BMS-650032+ BMS-790052+ α 干扰素+利巴韦林) 的患者进行了对比。对10名患者采取四联疗法治疗至少12周以后，所有患者体内HCV都受到了抑制；在采用二联疗法的试验组中，11名患者接受了治疗，有4名患者体内的HCV受到了抑制，有6名患者对治疗完全无效，或者只有部分疗效。

这个结果的确不够好，但这还只是刚刚开始。Thursz指出，今年最令人期待的新闻很有可能就是开发出不需要干扰素的抗HCV疗法。他们还有很多工作需要完善。这群病人的确非常棘手，但回报也会是非常丰厚的。虽然现阶段的效果还不太令人满意，不过他相信这个方向肯定没错。如果不使用 α 干扰素和利巴韦林，患者很有可能会复发，但目前只有一个案例报道。

实际上，这个结果也鼓舞了一大批从事HCV研究的科研人员。Zeuzem就表示，如果在5年前进行这项研究，肯定会被很多人取笑，但现在就不同了，他们都相信在5到10年之内，一定可以取得成功。

美国加利福尼亚州拉贺亚市Scripps转化科学研究所 (Scripps Translational Science Institute) 临床研究部分的副主任Paul Pockros认为，很多其它正在开发中的新药，比如NS5B抑制剂等也可以用作无干扰素治疗。Pockros参与了mericitabine的II期临床试验工作。虽然mericitabine的疗效要比蛋白酶抑制剂类药物差一点，但mericitabine应该更安全，出现耐药性的几率也更小。而且，mericitabine可以用作蛋白酶抑制剂很好的联合用药产品。

在我们满怀期望地迎接各种新药产品的时候也不应该忘记了干扰素的作用。只不过，干扰素还需要进行一些改进。Bristol-Myers Squibb制药公司开发出了一种新型干扰素——聚乙二醇 λ 干扰素，它比 α 干扰素更安全，疗效更好。聚乙二醇 λ 干扰素作用的受体比 α 干扰素作用的受体更少见。所以聚乙二醇 λ 干扰素不会影响到人体骨髓的造血系统，因此也就不会带来贫血和流感样症状等副作用，它会是一个非常好的抗病毒选择。亲身参与了聚乙二醇 λ 干扰素临床试验工作的Zeuzem指出，聚乙二醇 λ 干扰素为众多不能耐受 α 干扰素的患者提供了另外一种选择。

随着不需要干扰素就能抵抗HCV的疗法的出现，我们又面临了一个新问题，是否应该添加聚乙二醇 λ 干扰素这类新型的干扰素呢？HCV很难应付，在从科研通往临床的道路上势必会有很多潜在的困难等着我们。因此，Zeuzem认为，为了以防万一，我们也应该为临床医生和患者们提供尽可能多的选择。



2. 个性化治疗——帮助治疗HCV感染的刮刮卡

临床医生们能够通过对学生进行DNA检测而估算出患者被治愈的几率有多大吗？从事HCV研究的科学家们正在努力让它成为现实。

在我们人体的基因组中隐藏着很多“刮刮卡”，刮开这些刮刮卡可能就会知道一个人在面对压力、疾病和药物时会做出怎样的反应。如果我们能够发现意义重大的SNP，那么临床医生们可能就可以根据这些SNP信息对每一名患者进行个性化治疗，科研人员们也可以根据这些信息深入研究受SNP影响的基因的功能，从而更好地认识疾病的发病机制，从而开发出疗效更好的药物和治疗方案。现在，在发现了*IL28B*基因位点附近的SNP位点之后，将遗传检测和医药研发相结合的工作就处于HCV研究的领先位置上。我们每一个人的基因组在这个SNP位点上要不就是碱基C要不就是碱基T，由于等位基因的关系，在这个SNP位点上就存在三种情况：CC、TT和CT。携带CC型基因组的患者用现有的标准治疗方案最有可能被治愈，CT型和TT型的治疗效果就要差一些（图1）。

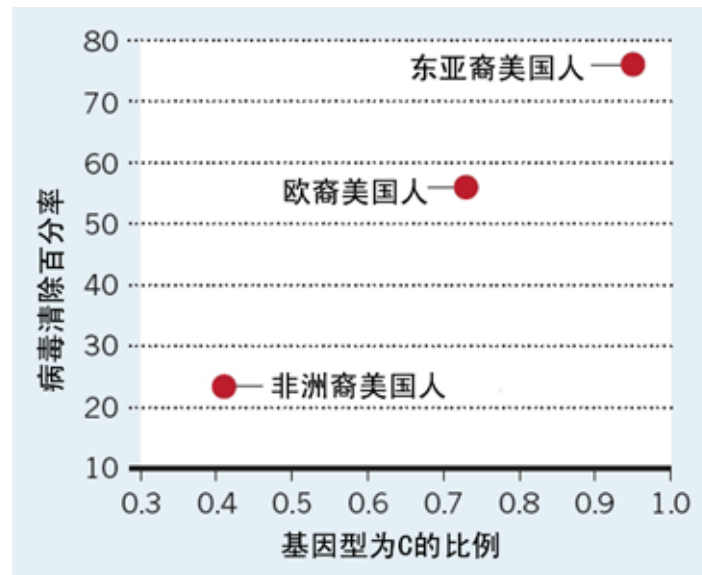


图1 幸运的双C。图示美国人口中在*IL28B*基因附近位点为两个C的人口比例。这类人在接受现有的标准抗HCV疗法时被治愈的几率较高。

现在，感染HCV的患者们可以根据这种SNP遗传学检测来决定是否接受标准的、疗程长达1年的抗HCV治疗，即注射 α 干扰素联合口服利巴韦林的治疗方案。他们也可以选择暂不接受标准疗法的治疗，等待新型抗HCV药物问世之后再进行治疗。各大制药公司也都非常愿意使用这种SNP遗传学检测以帮助他们针对不同的患者人群设计相应的用药方案，并检测新药的疗效。许多科研人员都在利用全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）方法在人体基因组中寻找具有临床意义的SNP位点，从这个角度来说，从事HCV研究的科研人员无疑是非常幸运的。

英国牛津大学Nuffield临床医学学院（University of Oxford's Nuffield Department of Clinical Medicine）的临床科学家Ellie Barnes指出，找到*IL28B*基因真的可以说是一个奇迹，因为以前还从来没有利用GWAS方法找到任何有用的位点。在人体基因组中有很多基因都与疾病相关，但目前还不知道有哪一个基因已经被用于临床或者药物的临床试验当中。

IL28B SNP自发现以来就很快得到了应用，可谓是旋风般的速度。2009年底，人们首次发现*IL28B* SNP与患者的治疗结果相关，不到一年，临床医生和制药公司们就已经开始进行*IL28B* SNP遗传学检测了。2010年7月，美国北卡罗来纳州伯灵顿的LabCorp诊断公司率先开展了*IL28B*基因C/T位点SNP检测服务，每次检测收费150美元。2011年4月，另一家位于美国新泽西州麦迪逊市的Quest Diagnostics公司也开展了同样的检测业务。

对于西方社会大部份的HCV感染者来说，这种*IL28B* SNP相比现有的病毒载量、种族和体重等判断标准而言，其判断价值更大，判断结果也更准确。据现就职于美国加

利福尼亚州福斯特城一家生物制药公司——Gilead Sciences公司的John McHutchison（他参与撰写了一篇与*IL28B*基因研究有关的论文）介绍，现在，临床医生们会建议基因型是TT的患者暂时不要接受治疗，应该在肝功能比较正常的情况下等待新药出现。当基因型是CC的患者无法忍受现有疗法的副作用时，临床医生们也可以放心大胆地鼓励他们坚持下去，毕竟他们被治愈的机会还是挺大的。

随着越来越多的遗传因子被发现，不仅临床医生们可以从中获益，帮助患者制定出更好的治疗方案，科研人员们也可以从中了解到人体免疫系统是如何与HCV发生相互作用的。

2.1 HCV治愈率的其它影响因素

其实在发现*IL28B*基因之前我们就已经感觉到人体对抗HCV治疗方案的反应性可能与遗传因素相关。比如，美国北卡罗来纳州达勒姆杜克大学医学中心人类基因组变异研究中心（Center for Human Genome Variation at Duke University Medical Center, in Durham, North Carolina）的主任David Goldstein（他也参与撰写了一篇与*IL28B*基因有关的论文）介绍说，患者的种族就是一个影响因素，HCV感染在非洲裔美国人群中治愈率只有20%，而在欧洲裔美国人群和亚裔美国人群中的治愈率分别是50%和75%。Goldstein还指出，还有一些人认为患者个体的行为方式、生活方式、医疗保健水平和饮食等因素都与治愈率有关，但他一直都认为遗传因素才是关键。因为在不同种族人群中治愈率的差异如此之大，唯一可能的解释就是遗传因素了。

实际上，Goldstein认为在非洲裔美国人和其他族裔美国人之间治愈率差异如此之大还不完全能够用遗传因素来解释，*IL28B*基因附近位点呈现C/T变异只能起到50%的影响作用。有13%的非洲裔美国人携带有幸运的CC基因，在欧洲裔美国人和亚裔美国人群中这一比例分别是51%和90%多。肯定还有其它因素影响了HCV的治愈率。

最近人们又发现了两个与HCV相关的生物标志物，它们是*ITPA*基因和IP-10分子。杜克大学（Duke University）开展的一项GWAS研究发现，使用利巴韦林治疗后出现贫血的副作用与两种*ITPA*基因突变体有关。这两种保护性的*ITPA*基因突变体能够降低肌苷三磷酸酶（inosine triphosphatase, *ITPA*）的活性。在服用利巴韦林之后，*ITPA*酶能够间接地使红细胞失稳、破裂，从而导致贫血，所以*ITPA*基因发生突变之后就能起到一定的保护作用。如果这真的能够预测出服用利巴韦林后是否会出现贫血这种副作用，那对患者来说将是一大福音，因为有15%的HCV感染者都会因为贫血而不得不放弃治疗或者减少用药量。

IP-10分子（又名CXCL10）是一种细胞因子，它可以吸引免疫细胞。IP-10在人体内的水平因个体而呈现很大差异。血液中IP-10分子水平高的HCV感染者在接受标准疗法治疗后比较难以被治愈。这可能是由于过量的IP-10分子可能会阻滞信号通路，妨碍免疫细胞到达感染处发挥抗病毒作用。

还有一些其它的因素可能也与治愈率相关，比如患者的年龄以及是否接受过治疗等等。将所有这些因素结合起来就能够帮助我们预测患者接受现有的标准疗法治疗之后被治愈的几率以及对治疗的反应等。

不过，随着两款新药——Telaprevir和boceprevir的到来，这一切即将被改变。*IL28B*基因被发现的同时，这两款新药的临床试验正在进行当中。两款新药的两家制药公司的负责人随即就都意识到了*IL28B*基因的重要意义，但是他们已经来不及根据*IL28B*基因的检测结果对志愿者进行分组实验了。所以这两家公司已经开始对参与临床实验的志愿者进行*IL28B*基因检测，同时开始根据检测结果对临床试验数据进行回顾性分析。

2.2 改变评价体系

2011年3月末，Vertex制药公司和Merck制药公司都在德国柏林召开的世界肝病大会（International Liver Congress）上公布了他们的III期临床试验结果，这些结果包含了*IL28B*基因检测结果的实验数据。对于所有三种*IL28B*基因型患者，相比传统的标准（干扰素联合利巴韦林）疗法，使用标准疗法联用boceprevir和telaprevir中的任何一种药物都能提高患者的治愈率。其中从未接受过治疗的TT型患者的治愈率最高，对他们使用telaprevir联合标准疗法可以达到73%的治愈率，而单纯的标准疗法只有23%的治愈率。不过这些数据还得小心对待，因为这些参与实验的患者并不能真正反映出实际的患者整体情况。

随着每一款新药不断进入临床试验阶段，CC和TT型患者之间的差异似乎变得越来越小了。在一款由位于比利时Beerse的Tibotec公司（属于Janssen Pharmaceutical Companies制药公司的一部分）和位于瑞典Huddinge的Medivir制药公司联合开发的非常有潜力的新药TMC435的在早期临床试验中发现，志愿者不论是哪种*IL28B*基因型，也不论是否接受过治疗，也不论血液中IP-10分子的水平如何，都会取得很好的治疗效果。实际上，如果不使用干扰素，*IL28B*基因突变体的影响作用就可以被完全忽略掉，因为*IL28B*基因的预测功能就是依赖于干扰素与*IL28B*基因所编码的细胞因子之间的相互作用。

不过，人体基因组中的其它因素还是可以帮助我们将来制定出更好的治疗方案的。有一些人体基因型可能能够促使感染了HCV的患者演变为肝纤维化甚至是肝癌患者，还有一些人体因素可能与用药后产生严重的副作用有关。正如Tibotec公司的研究员Jeroen Aerssens所说的那样，我们面临的困难不仅是要找到有用的生物标志物，同时还要让这些生物标志物能够与每一款药物一一对应起来，起到指导用药的作用。”

2.3 从临床到实验室

在临床医生们大规模获取最新的生物标志物相关信息之际，科研人员们则努力研究这些标志物的作用。美国纽约丙型肝炎研究中心（center for the Study of Hepatitis C in New York）的科学负责人兼主任 Charles Rice指出，GWAS研究让我们认识到人类对于生物学是多么的无知。仅仅是*IL28B*基因就可以让我们开展很多研究工作，以了解人体是如何对抗HCV感染的。

C/T突变并不能改变*IL28B*基因编码产生蛋白质的数量，不过它一定改变了*IL28B*蛋白与 α 干扰素信号通路中某些分子、病毒、机体免疫细胞以及其它免疫相关基因间的相互作用。对不同*IL28B*基因型HCV感染者体内免疫反应和病毒载量进行观察一定能够发现一些有价值的线索。在这次国际肝病大会上，来自大型医疗保健机构美国弗吉尼亚州福尔斯彻奇Inova健康系统（Inova Health System）的副总裁，同时也是肝病专家的Zobair Younossi指出，CT型和TT型的感染者在接受治疗之前要比CC型感染者表达更多与免疫反应有关的基因。Younossi推测这种治疗前的强烈免疫反应会破坏人体对标准疗法药物的反应，这也能够解释为什么CC型的患者疗效最好。如果Younossi的观点正确，那么在开始标准疗法治疗前暂时抑制特异性免疫反应有可能会提高CT型和TT型感染者的治愈率。

在发现了*IL28B*基因之后，科学家们终于完成了十几年的心愿——可以利用基因组研究来帮助临床工作了。自从*IL28B*基因检测服务开展以来，在不到一年的时间里就已经对HCV感染者起到了非常大的帮助作用。

McHutchison认为，我们还需要继续努力，让大家都认识到遗传学对医学的巨大帮助作用，而丙型肝炎就是一个最好的例子。



3. 借助感染HCV的小鼠动物模型研发抗HCV药物

科研人员们借助能够模拟HCV感染的小动物模型可以发现HCV生活周期里的薄弱环节。

HCV是一种非常难以研究的病毒。现在我们对HCV复制机理的认识绝大部分都来自体外细胞培养实验结果。不过，这种体外的细胞培养系统对于开发抗HCV药物的帮助不大，这些抗HCV药物包括可以阻止HCV在细胞内复制的HCV蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制剂等。而且这种体外的细胞培养系统也无法发现其它一些事关HCV复制的重要线索，包括在HCV进行复制之前的一些事件，比如HCV是如何与人体肝细胞粘附并进入肝细胞的等。另外，这种体外的细胞研究系统还不能真实地反映人体免疫系统与病毒之间的相互作用，同时也不能模拟正常的肝组织，因此也就无法对肝损伤的病理学过程进行研究。基于以上这些原因，对HCV致病性很感兴趣的科研人员们一直都在致力于开发能够模拟HCV感染的小型动物模型。

在实验室里常见的试验动物，比如啮齿类动物（rodent）和大部分灵长类动物

(primate) 都不是HCV的易感宿主。所以科学家们把目光投向了人类的近亲——黑猩猩(chimpanzee)。黑猩猩和人一样, 非常容易感染上HCV, 而且极易演变为慢性感染。不过据美国纽约西奈山医学院(Mount Sinai School of Medicine in New York)的HCV研究专家Matthew Evans介绍, 出于伦理和经济方面的考虑, 很难用黑猩猩来建立HCV感染动物模型。在世界上的很多国家和地区, 包括欧洲, 都是禁止用黑猩猩来进行科学实验的, 不过世界上绝大部分地区都允许使用类人猿(great ape)。实际上, 禁止对黑猩猩施行安乐死的法律要求科研人员对试验用的黑猩猩进行长期照顾, 这可是一项非常昂贵的开销, 实际上也就等于是用巨额开支堵死了用黑猩猩进行试验的道路。

美国纽约洛克菲勒大学比较生物科学中心(Rockefeller University Comparative Bioscience Center in New York)四楼的笼子里有一群外表看起来非常普通的黑色小鼠, 它们跑来跑去, 貌似非常欢快。这些小家伙看起来没什么特别, 不过它们和其它的小鼠可是有着本质区别的。这些小鼠是经过遗传学改造, 能够表达一对或两对人类基因的小鼠, 所以它们也是世界上第一批具备完整免疫功能, 但同时又对HCV易感的小型动物。洛克菲勒大学的免疫学家Alexander Ploss介绍, 现在, 你可以完全在体内的环境下观察HCV是如何进入肝细胞的了。Ploss和美国纽约丙型肝炎研究中心(Center for the Study of Hepatitis C in New York)的负责人兼科学主管Charles Rice共同建立了这个小鼠模型。

这些小鼠以及其它类似的动物模型为从事HCV研究、相关药物和疫苗开发的科研人员们提供了一个便宜、有效同时又不会带来伦理学争议的研究材料。

3.1 HCV的动物模型研究系统的出现及其改进

科学家们经过多年辛苦的工作才取得了今天的成果。在1989年刚刚发现HCV之后不久, 就有很多科研小组开始尝试构建携带一个或多个HCV蛋白编码基因的转基因小鼠。这样, 就可以在不需要感染HCV的情况下来研究HCV造成肝损伤的致病机理了。直到今天还有很多人在用这种策略进行科学研究。就在去年, 瑞典斯德哥尔摩卡罗琳斯卡研究院(Karolinska Institute in Stockholm)的病毒免疫学家Matti Sällberg领导的科研小组还在使用表达有HCV蛋白酶的转基因小鼠开展科学研究, 结果发现, 使用靶向 α 肿瘤坏死因子的药物可以改善小鼠的肝功能。

不过这种研究方法人工的痕迹太重了, 它只是过表达了一种或几种HCV基因, 但忽略了整个病毒复制周期的影响作用。在这十年里, 绝大多数的科研人员都抛弃了这种人工研究系统, 开始转向能够感染HCV的动物模型研究系统。

第一个这种动物模型就是在十年前首次报道的, 它是由加拿大埃德蒙顿的阿尔伯塔大学(University of Alberta, in Edmonton, Canada)的移植外科医生Norman Kneteman领导的科研小组构建的小鼠动物模型。Kneteman小组构建的小鼠模型能够表达一种基因, 该基因的表达产物可以杀死小鼠自身不容易被HCV感染的肝细胞, 然后Kneteman等人在原位再移植上人体的肝细胞。这样, 这种长着人体肝组织的小鼠就能够被HCV感染了。据Kneteman介绍, 这是第一个能够用普通的感染途径感染HCV的小鼠动物模型, 而且病毒感染后可以维持很长一段时间。

这类动物模型对于筛选抗HCV的药物非常有用。比如日本广岛大学（Hiroshima University）的Kazuaki Chayama研究小组就用Kneteman的小鼠动物模型进行了一次实验。Kazuaki等人将Vertex制药公司生产的新型抗HCV药物——telaprevir和Merck制药公司生产的、尚处于实验阶段的HCV聚合酶抑制剂MK-0608联用对感染了HCV的小鼠动物模型进行了药物试验。Kazuaki小组在去年底公布了他们的试验结果，他们发现，用这种方法治疗一个月之后，试验小鼠体内的HCV就都被清除了，而且没有出现耐药的现象。如果给小鼠或人单独使用上述两种药物中的一种，就非常容易出现耐药现象。

不过，Kneteman小组构建的这种小鼠模型由于需要进行肝移植手术，所以它们的免疫功能就不完整，因此，该模型不太适合对能够调整免疫功能的药物进行研究。而且要成功构建Kneteman小鼠模型还存在一些技术上的困难。首先，这种嵌合体小鼠无法人工繁殖。其次，因为这种小鼠表达有肝毒性基因，所以它们都非常虚弱。

最近公布的两个可感染HCV的移植动物模型就在Kneteman的小鼠模型基础上做了一些改进。这两种动物模型可都没那么虚弱，它们可以在晚些时候再“缺失掉”自己的肝细胞。其中由美国北卡罗来纳大学（University of North Carolina）的免疫学家Lishan Su和Ploss以及Rice合作开发的动物模型是将人体血液干细胞移植到小鼠体内，然后在小鼠体内重建出人体内的免疫系统。据Su介绍，在所有已经发表的论文中，他们的模型是唯一一个既拥有人体免疫系统，同时又拥有人体肝脏组织的嵌合动物模型。他们的这个模型是一个非常好的、类似于人体的活体实验平台，可以对HCV疫苗以及其它免疫疗法的功效进行检测。

不过，即便Su的小鼠动物模型能够在HCV感染之后发生人体T细胞介导的免疫反应，但它还不能算得上是一个完整的免疫系统。美国加利福尼亚州拉贾亚市Scripps研究院（The Scripps Research Institute in La Jolla, California）的病毒学家Frank Chisari认为，人们现在需要的是正常的、免疫功能完整的小鼠，是能够被HCV感染，而且病毒感染后能够在体内复制、扩散并且触发机体免疫反应的小鼠。Chisari等人为此已经花费了很多年的时间，因为HCV并不容易感染小鼠肝细胞，而且也不会小鼠肝细胞里复制。不过他们已经离目标很近了。

3.2 病毒侵入的问题

为了能够进入人体肝细胞，HCV会“绑架”四种人体蛋白分子。虽然小鼠也能表达这四种蛋白分子，但是HCV必须要在其中两种蛋白的人体表达“版本”分子的帮助下才能进入肝细胞。洛克菲勒大学构建的黑色小鼠模型就是世界上第一个能够表达这两种人体版本蛋白分子的小鼠模型。据Ploss介绍，这种小鼠可用于很多领域。比如现在我们就正在利用该模型来研究HCV的侵入机制，并且也在开发能够抑制病毒侵入的药物。

阿尔伯特大学的病毒学家Michael Houghton（他在20多年前参与了发现HCV的研究工作）就认为Ploss他们的工作是一大进步。过去由于只有黑猩猩，没有其它的动物

模型，所以很难开展HCV的疫苗研究。现在，有了这种小鼠动物模型，我们就可以大展拳脚了。我们可以对各种不同的免疫策略进行对比，找出最佳的免疫方案和疫苗。

Ploss等人构建的小鼠模型就是第一种具有完整免疫系统和功能，同时对HCV又易感的小鼠动物模型。不过，HCV在进入细胞之后感染过程就终止了，病毒似乎不能在肝细胞内复制。Ploss指出，你可以复制HCV的侵入过程，但是病毒侵入细胞之后的复制效率还是很低，低到用传统的检测手段根本无法检测。所以当务之急就是寻找是否还需要添加其它的人体因子，以帮助HCV在小鼠体内进入到生活周期的下一步。

HCV完成复制之后接下来就该进行病毒颗粒的组装工作了。在这个阶段，所有病毒颗粒的组份全都聚集到一起，组装形成一个新的、具备感染能力的HCV，然后病毒颗粒被释放到细胞外，进而感染其它的肝细胞。值得庆幸的是，今年在德国柏林召开的“国际肝病大会（International Liver Congress）”上，来自德国海德堡大学（Heidelberg University in Germany）的分子病毒学家Ralf Bartenschlager指出，在小鼠模型中似乎不需要再添加其它人体因子就可以完成这最后阶段的复制工作。Bartenschlager估计，如果病毒复制这个难关再被攻破的话，那么我们就能够在小鼠模型体内复制出完整的HCV生活周期了。Bartenschlager等人目前已经在小鼠模型上复制出了HCV生活周期的早期阶段和晚期阶段，就只剩下中间这个阶段了。

科学家们花了十几年的时间来研究HCV侵入人体肝细胞需要哪些因子的辅助。不过法国斯特拉斯堡大学（University of Strasbourg in France）的肝病学家兼病毒学家Thomas Baumert非常乐观的认为，我们会更早弄清楚HCV复制的问题。Baumert指出，他们现在有了更好、更合适的研究系统，所以他们取得进展的速度会进一步加快。Baumert预计在五年内就能构建出可以复制出完整HCV生活周期的小鼠动物模型。

Rice也持同样乐观的态度，不过他谨慎得多。Rice认为，小鼠动物模型也存在着自身的缺陷，因为如果越多地应用小鼠模型，我们可能就会离人体内真实的情况越远。这也正是Rice实验室一方面在继续开展构建转基因动物模型的工作，另一方面也在积极与其他实验室合作，构建其它动物模型（比如新的移植了人体肝脏和免疫系统的嵌合体小鼠模型等）的原因。还有一些科学家们则一直在寻找其它不会招致伦理道德问题的天然易感HCV的灵长类动物模型。Rice认为所有这些工作都应该同步开展，因为我们真的不知道究竟哪一种动物模型才是最好的动物模型。

也正因为不知道哪种模型是最好的，所以Rice和其他科学家们还在继续努力构建更好的小鼠动物模型，以帮助科研人员们在抗击HCV感染的道路上继续前进。

鼯鼠归来



这种北树鼯（northern treeshrew）是HCV的天然宿主，不过试验证明，它不适合用作HCV感染的动物模型。

罕见的动物模型并没有让科学家们欣喜若狂。

虽然绝大部分构建HCV感染动物模型的工作都是针对小鼠开展的，但还是有一些科研人员在寻找其它的可能性，比如北树鼯（northern treeshrew），又名树鼯（*Tupaia belangeri*）。这是一种外表长得像松鼠一样的小动物，它和猿（ape）有着共同的祖先，也是到目前为止，唯一已知的一种对HCV易感的非猿类生物。去年，第一个对感染了HCV的北树鼯进行长期纵向分析（longitudinal analysis）的研究项目结束了。据参与了该研究的日本熊本大学（Kumamoto University）的Kyoko Tsukiyama-Kohara介绍，该研究发现，在为期三年的试验期间，感染了HCV的北树鼯患上了慢性肝炎、肝脂肪变性以及肝硬化等疾病。这和人体感染HCV之后的表现非常相似。

不过，很少有科研小组能够在动物上建立起长期的HCV感染模型，再加上缺乏过往使用北树鼯进行药物开发工作的数据资料，所以大多数科研人员都认为还是应该使用小鼠等传统的试验动物来构建HCV感染动物模型。在美国圣安东尼奥市的德克萨斯生物医学研究所（Texas Biomedical Research Institute）利用黑猩猩从事了近20年HCV研究的Robert Lanford认为，如果你打算在开展人体试验之前花费几百万美元为一种药物进行验证工作，那么最好还是选择重复性高一些的动物模型来进行试验。



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。

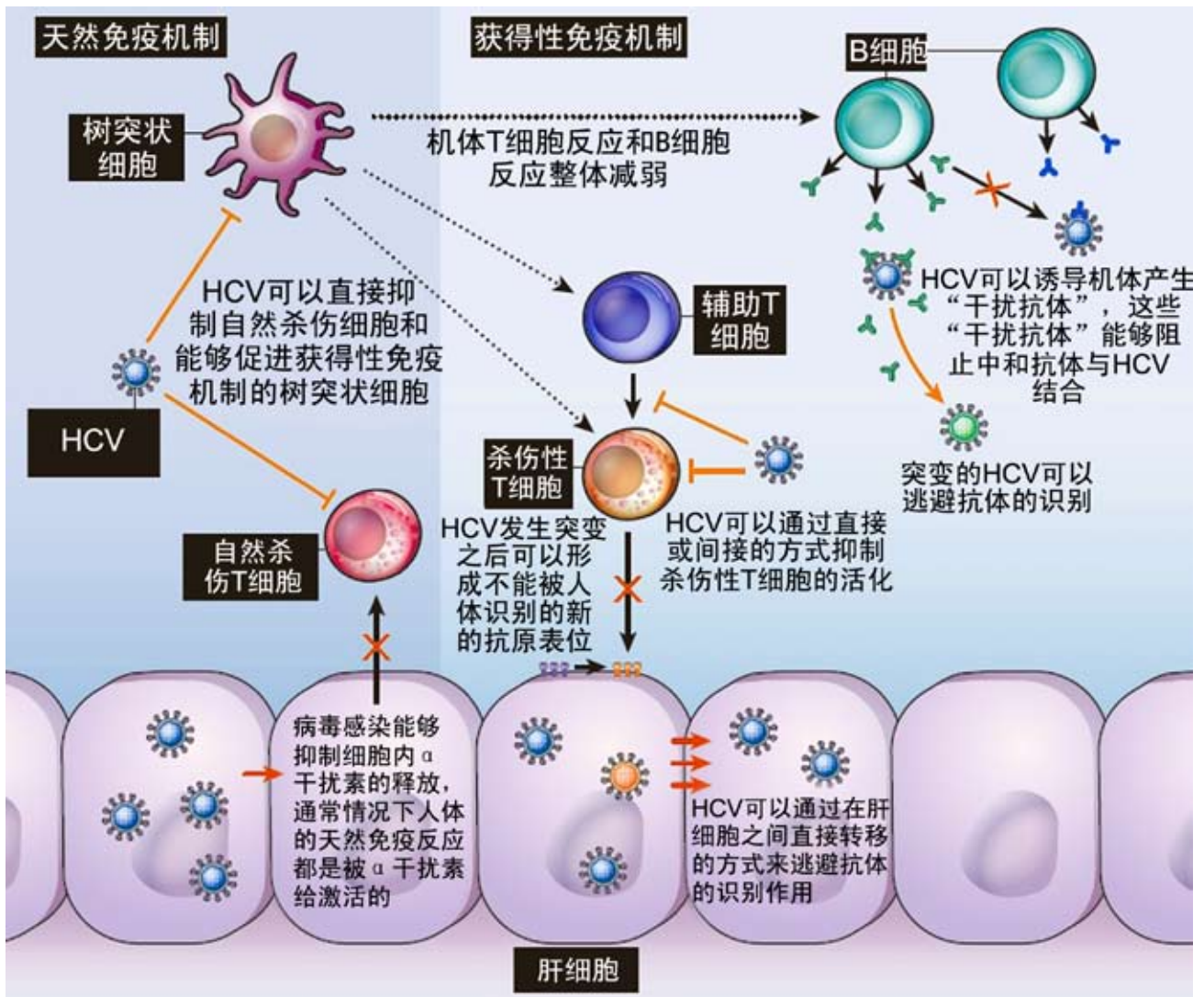
有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

联系人：蔡小姐



4. 积极开发HCV疫苗 攻克狡猾的HCV

HCV非常狡猾，懂得利用好几套策略来逃避人体免疫系统的攻击，不过科学家们正在努力开发治疗型HCV疫苗，以攻克狡猾的HCV。



HCV与人体免疫系统对抗的作战模式图。图中红色表示的就是HCV抑制并逃避人体免疫系统攻击（在图中以黑色表示）的策略。

HCV在逃避人体免疫系统攻击的时候可以说是调动了一切可用的资源和途径，可谓是“无所不用其极”（表1）。最近有研究表明，就算1提及的所有逃避手段都没能达到目的，HCV也还有后招，它会从一个肝细胞直接“逃窜”到另一个肝细胞里，而且整个逃跑过程都不会暴露在人体免疫系统之下。加拿大埃德蒙顿阿尔伯塔大学（University of Alberta in Edmonton, Canada）的病毒学家Michael Houghton（他曾经在1989年与别人合作共同发现了HCV）就曾指出，如此狡猾的HCV让他们开发疫苗的工作变得十分困难，而且有75%的HCV感染者都会演变为终身感染者。

表1 HCV逃避人体免疫系统攻击的部分策略简介

HCV采用的策略	躲避的作用
遗传多变性	躲避人体免疫系统T细胞和抗体的识别作用
直接抑制人体天然免疫系统（病毒感染时最重要的初期防御机制）	逃避人体免疫系统的伤害，直接“攻击”人体
采用各种手段来伪装自己	逃避机体抗体的识别中和作用

由于存在上述诸多困难，很多人可能就会因此而心生退缩之意，认为开发HCV疫苗只不过是浪费时间。不过尽管HCV这么难以对付，但还是有一部分人在感染了HCV，经过急性期之后会痊愈，彻底清除掉体内的病毒，这也让我们看到了一线希望——人体的免疫系统可能会在HCV的“训练”之下变得聪明起来，得以应付这个狡猾的对手。美国FDA病毒学家Marian Major指出，有些人首次感染HCV之后会自行恢复，而且如果以后再感染HCV，症状也不会太重，并且能够比其他人更快地清除掉体内的病毒，获得痊愈。这种保护性机制让患者免于发展成慢性感染患者，而这也正是开发HCV疫苗的科研人员希望达到的效果。

所以大多数科研人员都把目光锁定于开发治疗型HCV疫苗。所谓治疗型疫苗（therapeutic vaccine）指的是可以加强人体内原本不足的免疫反应，从而起到治疗慢性疾病作用的一种疫苗产品，这个领域也是在临床上取得了进展的一个研究方向。另一部分研究人员也没有放弃预防型疫苗（Prophylactic vaccine）的开发工作，不过就没那么幸运了。因为他们除了要解决科学问题之外，还要面临来自经济、伦理、社会等诸多方面的问题。然而不论是开发治疗型疫苗还是预防型疫苗，大家都需要解决一个共同的问题，即如何对付HCV这个诡计多端的对手。

4.1 积极开发治疗性HCV疫苗 攻克狡猾的HCV

目前全球几家大型生物公司，例如法国的Transgene生物制药公司以及瑞典的ChronTech制药公司都正在积极地对几种很有希望的治疗型HCV疫苗进行检测和验证工作（表2）。这些疫苗产品绝大部分都采用同一种策略，即通过不致病的病毒载体构建疫苗，在人体内表达HCV的某些蛋白，以此来达到激活人体免疫系统的目的。

表2 Transgene公司和ChronTech公司的开发治疗性疫苗的简介

公司名称	疫苗类别	疫苗简介
Transgene 生物制药公司	借助牛痘苗（small-pox vaccine）为载体来开发针对HCV的治疗型疫苗——TG4040	TG4040早期临床试验中表现良好，能够对慢性HCV感染患者起到一定的治疗作用，有效减少他们体内的病毒量；Transgene公司近日启动了II期临床试验项目，以查看TG4040联合标准的α干扰素加利巴韦林疗法能达到怎样的治疗效果。
ChronTech 制药公司	不采用病毒载体，直接使用编码了HCV基因的DNA分子作为疫苗，即核酸疫苗	核酸疫苗的生产成本比病毒载体疫苗便宜，不过由于这款核酸疫苗刚刚起步，还缺乏系统的长期数据以进行进一步分析。使用电转的方法将这种DNA疫苗直接转入肌肉组织中，可以显著提高机体对DNA疫苗的摄取量，在局部诱发很强的免疫反应。 “接种”了DNA疫苗的HCV感染者再经过标准疗法的治疗就能很快清除体内的病毒，获得不可思议的高治愈率。实际上，使用这种方法的治愈率高达83%，平均每6个患者中就有5个能够被治愈，而使用标准疗法的治愈率连50%也达不到。 今年3月，ChronTech制药公司获得批准，可以为他们的DNA疫苗开展II期临床试验了。

Transgene公司和ChronTech公司的疫苗都能够刺激机体产生细胞免疫反应这种第一阶段的获得性免疫反应（adaptive immune response）。在细胞免疫反应阶段，杀伤性T细胞（killer T cell）会杀死受HCV感染的肝细胞，杀伤性T细胞主要通过识别受感染细胞表面的抗原表位（epitope）来定向细胞，发挥杀灭作用。细胞免疫机制似乎是机体抵抗急性感染进展的第一道防线。Houghton介绍，在感染HCV后能够自愈的那些患者都能够在早期就广泛激活细胞免疫机制，识别多种抗原表位发挥杀细胞作用。

在细胞免疫之后就轮到体液免疫机制（humoral response）来发挥作用了。所谓体液免疫就是由人体B细胞分泌能够特异性识别HCV的抗体，来中和病毒的一种免疫机制。我们现在还不清楚体液免疫机制在帮助人体对抗HCV急性感染时发挥了怎样的重要作用。Transgene公司感染性疾病部门的负责人Genevieve Inchauspé指出，他们还需要开展更多的研究工作，搞清楚这些中和抗体究竟是否对帮助人体抵御HCV感染至关重要。有一些依靠辅助性T细胞（Helper T cell）和杀伤性T细胞的治疗方法在治疗HCV感染时表现出了一定的疗效，而且也有证据表明，HCV似乎不太“擅长”逃避T细胞的识别。据ChronTech制药公司的合伙人之一Matti Sällberg（他同时也是瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡医学院的病毒免疫学家）介绍，虽然HCV可以通过突变的方式来逃避人体免疫系统的多种杀伤作用，但是那些能够帮助HCV逃避T细胞杀伤作用的突变也会对病毒本身带来负面的影响，降低病毒的适应能力。

到目前为止，即便是最好的治疗型疫苗诱发机体产生的免疫反应也离自愈者体内出现的免疫反应相距甚远。所以正在开展的绝大多数临床试验都是将这些疫苗产品与现有的标准抗HCV疗法联用，但现有的标准疗法副作用太大，这也是一个不容回避的问题。

Transgene公司最终的目标就是希望用疫苗来取代现有的标准疗法，至少也应该能够部分取代，让患者减少标准疗法的用量。由于HCV感染患者对公司的产品兴趣非常大，所以Transgene公司只用了很短的时间就招募到了足够的II期临床试验志愿者，比预计时间大为提前。

4.2 积极开发预防性HCV疫苗 从源头上阻断疾病的发生

目前市面出现了多款更安全、疗效更好的抗HCV病毒药物，而治疗性HCV疫苗的研发工作也开展得如火如荼，许多大型制药公司都希望能在在这个市场分一杯羹。然而尽管如此，还是有许多研究人员另辟蹊径，尝试重新认识疫苗的传统作用——预防作用。他们希望能从源头上阻断丙型肝炎疾病的发生（表3）。

表3 Chiron公司和Okairos生物制药公司开发的预防性疫苗的简介

公司名称	疫苗类别	疫苗简介
Chiron公司（该公司后来被Novartis公司收购）（Houghton曾在该公司工作）	纯化了的HCV胞膜蛋白（世界上第一款HCV疫苗产品）	Houghton等人希望这款疫苗可以刺激人体产生抗体，激活辅助T细胞，继而激活杀伤性T细胞，从而达到提高细胞免疫功能的目的是。在临床前研究中，相比对照组动物，疫苗接种组发生慢性感染的例数明显减少。在I期临床试验当中，接种了疫苗的志愿者体内也能发生很强的辅助T细胞反应，并且能够检测到可以与多个HCV亚型相结合的中和抗体。后来Novartis公司又准备对该疫苗进行II期临床试验。但可惜的是，Houghton在2007年离开了公司，使得计划不得不终止。最后出于经济方面的考虑，这款疫苗的开发工作最终也被搁置起来了。Houghton曾指出，虽然他感觉这款疫苗的有效率应该在70%~80%，但这绝对是一款很难生产的疫苗产品，而且成本肯定会很高。Houghton表示他不会放弃这个项目，他将在他现在的实验室里继续对这种疫苗进行改进和开发，将来肯定也会进行临床试验。
意大利Okairos生物制药公司（Merck公司的一家子公司）	两款预防型疫苗产品	近期进行I期临床试验。两款产品都需要接种两次，即初次接种和再次加强接种，每一轮接种使用的病毒载体不同，但都表达了同样的HCV蛋白。据Okairos公司的首席科学官Alfredo Nicosia介绍，他们之所以采用这种多次接种方式是因为可以让人体免疫系统忽略外源性的病毒载体，只专注于针对载体表达的蛋白发生免疫反应。Okairos公司在今年德国柏林召开的“国际肝病大会（International Liver Congress）”上公布了第一批实验数据。实验显示，在10名接种了疫苗的志愿者当中，有7名志愿者体内都产生了广泛的T细胞免疫反应，这种T细胞免疫能够识别多种HCV亚型的多个肽段，而且这种免疫反应能够在初次接种之后维持1年的时间。Nicosia对这两款疫苗产品在今年下半年进入II期临床试验表现得非常乐观。

开发预防型疫苗的目的非常明确，就是要保护人体，免受HCV感染，这样就可以避免使用副作用大、疗效差，而且费用昂贵的抗HCV药物了。通常来说，在美国完成一个标准的 α 干扰素联合利巴韦林疗法需要花费2.5万美元。尽管如此，现在还是没有比较明显的迹象表明，市场上非常需要预防型HCV疫苗，虽然这块市场现在还完全空白。

出现这种奇怪现象的原因之一可能就是新型、高效抗HCV药物的问世。例如美国马萨诸塞州坎布里奇（Cambridge, Massachusetts）Vertex制药公司生产的telaprevir和美国新泽西州白宫镇（Whitehouse Station, New Jersey）Merck制药公司生产的boceprevir等。这些新药的出现让大家看到了治愈HCV感染的一线希望，所以也就不那么急于开发HCV疫苗了。另外，HCV不太容易通过性传播途径感染，绝大部分新发的HCV感染都是因为静脉吸毒传播或者在发展中国家里不正规的医疗途径传播，也就是说大部分HCV感染者都是低收入群体。所以各大疫苗生产厂家都不愿意投入巨大的成本、承担巨大的风险，来为这部分缺乏购买力的人群开发疫苗。面对如此情境，我们只能寄希望于健康管理部门将HCV预防工作纳入到标准的免疫接种项目里，只有这样才有可能激励疫苗生产厂家开发出预防HCV感染的疫苗。Houghton也不确定是否会将HCV预防工作纳入到标准的免疫接种项目里，让每位青少年都接种HCV疫苗。

即便我们真的开发出了疫苗，我们也不知道应该如何开展验证工作。因为HCV非常善于躲避人体免疫系统的攻击，所以一款成功的预防型疫苗可能也不能防止急性感染发生，它可能只会通过激活获得性免疫机制防止慢性感染和再次感染发生。这种不能防止急性感染的情况在对高危人群开展临床试验研究时还会遭遇到伦理问题的干扰。因为作为一名医护人员，我们有义务和责任告诉高危志愿者他们可能会发生HCV急性感染，所以一定要尽快就医，但这样就会直接影响到临床试验结果的判断。

幸好这些问题并不是不可逾越的，至少Houghton就为我们提供了一个很好的例子。Houghton以HBV病毒疫苗为例，指出在静脉吸毒人群中HBV疫苗的效果同样不好。他还提到像美国马里兰州贝塞斯达美国国立吸毒研究院（National Institute on Drug Abuse, in Bethesda）这样的专业机构应该参与到HCV疫苗疗效检测工作当中，他们可以起到别人不可能起到的巨大作用。不过我们也不能对HCV疫苗抱太大的希望，由于HCV的“狡诈”特性，疫苗最多可能也就能达到70%~80%的保护效果。正如Nicosia指出，这就是人体免疫系统和HCV之间的一场竞赛。我们的工作就是帮助人体免疫系统赢得这场比赛。



5. 研发更快、更准确的HCV感染诊断技术

更快、更准确的HCV感染诊断技术将帮助数亿名HCV感染者。

对HCV感染者进行确诊通常需要很长的时间，其间会经历很多次“漫长的”等待。

- 首先，给感染者抽血，检测其体内是否有抗HCV的抗体，需时两周；然而即便抗体检查结果呈阳性，那也不意味着他一定是HCV感染者，大约有15~25%的HCV感染者不经过任何治疗也能清除体内的病毒，获得自愈。

- 确定患者感染了HCV后，还要看是否属于感染活跃期（active infection），那么又得抽血，以查看患者血液里是否含有HCV的RNA，需时1~2周。
- 如果该检查又得到了阳性结果，那么还需要进行血液检查，以查看体内感染的HCV属于哪一个亚型，并且还要了解患者自身的基因型信息，这些遗传学信息对于预测将来的治疗效果大有裨益。

但是，如此漫长的检测历程还不一定能够百分之百解决问题。HCV感染通常都属于沉默感染，人体在感染后可能20年，甚至更长的时间都不会表现出任何症状。所以有很多HCV感染者都不知道自己已经是丙型肝炎患者了，因此也不会去就医。据估计，只有不到一半的HCV慢性感染者知道他们感染了HCV。这种对自己病情毫不知情的情况对某些人来说可能不会带来麻烦，因为他们的病情并没有加重，但是对另外一部分人，这可能就是致命性的大问题了。

要解决上述问题，关键在于提高诊断技术，让HCV无所遁形。现今已有很多科研人员 and 公共卫生从业人员开始意识到这个问题，正在努力开发更快、更便宜、并且是非侵入性的HCV检测技术。科学家们还在考虑设计出一套筛查流程，以发现那些“隐性的（不知道自己已经感染了HCV的）”感染者。澳大利亚悉尼新南威尔士大学病毒性肝炎临床研究项目（Viral Hepatitis Clinical Research Program at the University of New South Wales in Sydney, Australia）的负责人Gregory Dore认为，就算抗HCV药物的疗效再好，如果患者得不到精确的诊断那也是白搭。不过，从Dore的这句话中我们也可以听到积极的信息，那就是丙型肝炎的治愈率还可以，有很多人都可以被彻底治愈。随着医疗技术的发展，现在已经有疗效更好，疗程更短的抗HCV药物问世。可以预见，只要诊断技术随之提高，一定会有更多的丙型肝炎患者被治愈。

5.1 更快、更便宜的诊断技术

目前已有好几家公司开始生产HCV快速抗体诊断试剂盒了。其中第一个上市的试剂盒是由美国宾夕法尼亚州伯利恒（Bethlehem, Pennsylvania）的OraSure公司生产的。他们生产的这款名为OraQuick的试剂盒分别于2009年年底和2010年年中在欧洲和美国获准上市，不过现在它正在逐渐失去这两个市场。

在美国，使用OraQuick试剂盒需要手指采血，得到血样进行检测。在欧洲，侵入性更小的检测技术已经获得了有关部门的批准，使用这种技术只需要采集一点被检者的唾液就行了。不论使用上述哪种方式，最后都是将得到的样品装在一个小瓶里，然后插入一种类似早孕试纸的测试纸。如果检测结果和早孕阳性结果一样也是“中队长”，那么就说明被检者体内抗HCV抗体呈阳性。整个检测过程大约只需20分钟。

OraSure公司的首席科学官Stephen Lee表示，他们相信这个产品将会有非常广阔的应用前景。它可以在医生的办公室、社区中心、换药室甚至是流动检测车等各个地方使用。近10年里，类似的HIV病毒检测技术也极大地提高了HIV病毒筛查和诊断水平。

目前在第二阶段的检测，即HCV RNA检测里一般都会用到PCR反应。先通过PCR反应对病毒的RNA分子进行扩增，使其达到能够被检测到的水平。不过，进行PCR反应耗时很长，而且价格不菲，这也正是它“屈居”第二步检测步骤的原因。美国乔治亚

州亚特兰大市疾控中心病毒性肝炎控制部门（Division of Viral Hepatitis at the Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta）的主任John Ward指出，目前最需要的就是一个方便的RNA检测技术。如果能开发出更快速的RNA检测方法，那将是非常大的一个进步。

埃及开罗美国大学（American University in Cairo）的化学家Hassan Azzazy领导的课题小组对RNA检测技术进行了改进。Azzazy他们正在想办法不经过PCR扩增，直接对病毒的RNA进行检测（图1）。这个检测反应在一个试管里就能完成，整个过程大约只需要30分钟。Azzazy指出，这个检测非常简单，完全不需要任何高精尖的仪器设备，实验结果也非常容易判断。而且，这个方法的成本只有现行检测手段的成本的1/7。有了这个简便的诊断技术，甚至都可以不需要进行抗HCV抗体的检测了。

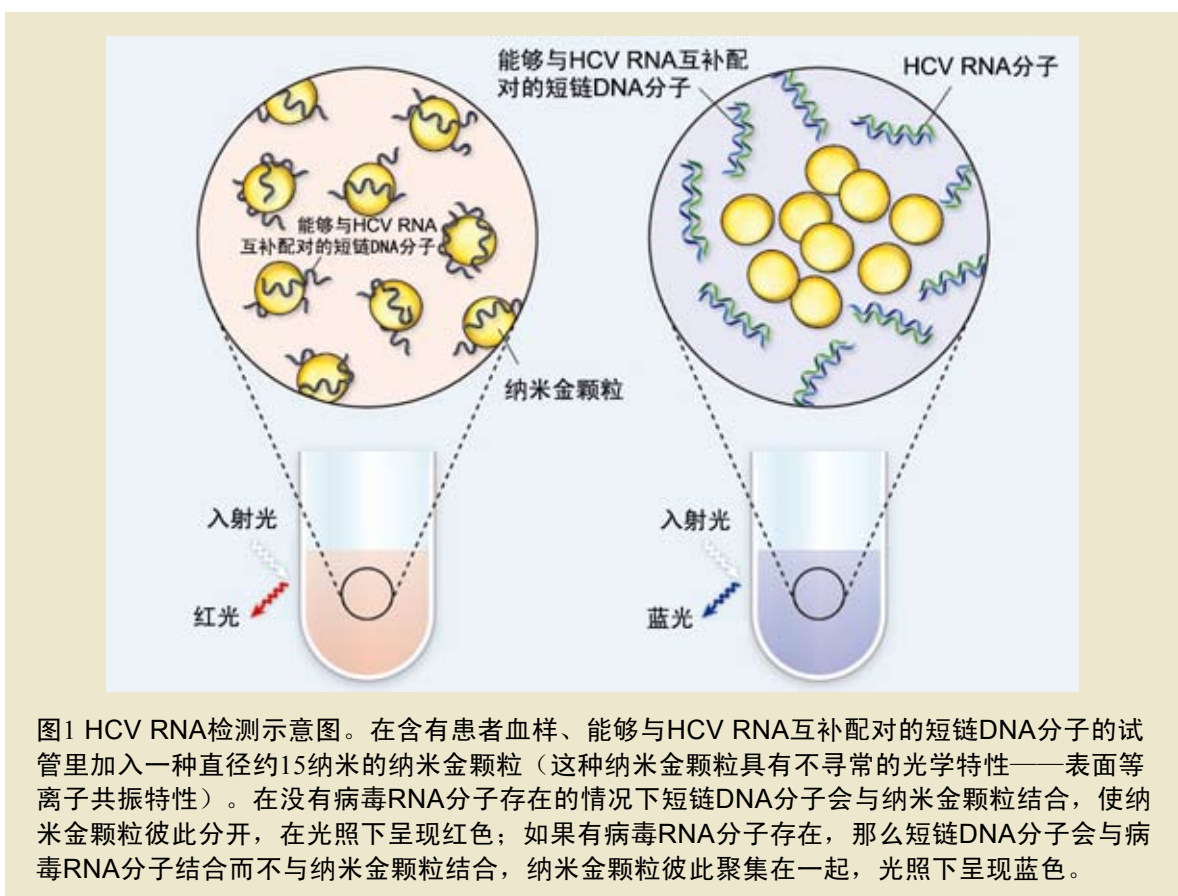


图1 HCV RNA检测示意图。在含有患者血样、能够与HCV RNA互补配对的短链DNA分子的试管里加入一种直径约15纳米的纳米金颗粒（这种纳米金颗粒具有不寻常的光学特性——表面等离子共振特性）。在没有病毒RNA分子存在的情况下短链DNA分子会与纳米金颗粒结合，使纳米金颗粒彼此分开，在光照下呈现红色；如果有病毒RNA分子存在，那么短链DNA分子会与病毒RNA分子结合而不与纳米金颗粒结合，纳米金颗粒彼此聚集在一起，光照下呈现蓝色。

5.2 一站式检测

巴西Carlos Chagas研究所（该研究所属于Oswaldo Cruz基金会的下属机构）的科研人员的目标更为远大，他们想彻底简化HCV感染检测流程。该研究所的Marco Krieger等人认为，一次RNA检测就足以确定被检者是否感染了HCV，并且还能确定他感染了哪种亚型的HCV。也就是说，一次检测就能确定采用哪种治疗方案进行治疗。

目前人们至少发现了6种HCV基因型，而且几乎每一种基因型又都包含了好几种

亚型。在巴西，1a、1b、2a、2b、2c和3a这几种亚型的HCV比较常见，巴西几乎所有的HCV感染者感染的都是上述亚型的病毒。负责整个研发工作的巴西科学家Marco Krieger认为，由于在世界各地分布的HCV基因型各不相同，所以在某一个国家或地区适用的检测方法到了另一个地区可能会“水土不服”。

Krieger的科研团队采用一种名为液体芯片（liquid microarray）的技术来开发新型HCV检测技术。他们将短链DNA分子连接到塑料微珠（tiny plastic bead）或者微球（microsphere）上，然后将这些微珠加入待检样品，这些微珠会漂浮在样品表层，这样就形成了类似于可以同时检测多条核酸序列的基因测序芯片一样的液体芯片，这种液体芯片的检测速度很快，而且非常灵活。

目前，这种液体芯片既可以用来检测常见HCV亚型的序列，也可以用来检测与各种常见亚型序列都不相同的变异序列。与其它常见的RNA检测方法不同，这种液体芯片技术能够在一次检测中就发现很多条不同的RNA序列，所以Krieger相信利用他们开发的这种技术可以很方便地检测到各种不同基因型的HCV。Krieger介绍说：“我们这种非常灵活的检测技术可以在将来让我们对更多的序列进行检测，比如可以对是否存在耐药序列进行检测。”

5.3 大规模HCV筛查

随着各种新式诊断技术的出现，随之而来也出现了一些新的问题。比如临床医生们就希望能够有一套标准，可以对用各种不同的诊断技术得到的诊断结果进行互相比对。美国疾控中心已经开始和世界卫生组织展开讨论，准备共同制定一套标准来规范HCV诊断技术。

另一个重要问题就是该如何运用这些新型诊断技术。在美国和其他发达国家里，HCV的整体流行率非常低，所以进行大规模的HCV筛查是非常不划算的。而美国疾控中心目前为开展HCV筛查给出的指导意见还是在20世纪90年代末期制定的，按照这个指导意见，只需要对有可能接触HCV的高危人群进行筛查。不过有很多人可能只是在几十年之前接触过HCV，他们可能是在几十年前输过血；或者因为年轻不懂事，有过一两次吸毒的体验，所以他们并不知道他们也属于应该接受筛查的“高危人群”，当然也就不会主动去进行HCV检测了。

按照荷兰阿姆斯特丹公共卫生服务机构的设想，可以利用互联网找到这些高危人群，给他们提供帮助。Maria Prins带领了一个研究团队，专门为这类高危人群开发了一套在线筛查问卷，其中就包含了“你是否有过静脉吸毒经历？”、“有过输血经历？”、“是否来自HCV感染高发国家？”等等问题。

一场轰轰烈烈的媒体宣传活动也随之展开，经过电视广告和互联网广告的宣传，有4.1万人登录了Prins他们开设的网站www.heptest.nl，共有9653名网民完成了调查问卷。其中有1480位网友发现自己就属于感染HCV的高危人群，于是他们登记表示愿意接受免费检测，其中有30%（420人）已经完成了检查。Prins对这个结果非常满意，因为在另一次类似的、针对梅毒（syphilis）高危人群的调查中只有10%的人接受了检测。

这些接受体检的网民表示他们非常喜欢这种方便、匿名的在线问卷调查方式。据Prins介绍，目前最大的困难在于如何让大家都来上网填写调查问卷，因为大多数人都没有意识到HCV感染的危害性，大家经常会把HCV和HBV病毒弄混，都认为自己对HCV也有免疫力。鉴于此，Prins准备将针对HBV病毒的调查问卷和针对HCV的调查问卷结合起来。

不过，为了应对日益临近的HCV感染危机，公共卫生部门应该编织一张更大的公共保健网，尤其应该覆盖特定年龄段的人群，不要等待民众自己去医院要求检查。在发达国家，HCV流行的高峰大概在20世纪60年代至80年代之间，在这个阶段中被感染的很多人很快就要表现出肝损伤，甚至是肝癌的症状了。在美国，大约每33个婴儿潮时期出生的人中就有1个感染HCV。按照美国马萨诸塞州Medford一家名为Ingenix的医疗保健信息技术服务公司分公司i3 Innovus里由Lisa McGarry领导的研发小组开发的计算机模拟模型的预测，如果要对每一个出生于1945年至1970年间的美国人进行筛查，那么意味着将要进行8000多万次的检测，但是这样可能会挽救5万人的生命。实际上，美国疾控中心新的HCV筛查指导意见将于明年公布，这里面可能就会建议应该对特定年龄段的人群开展HCV筛查。

美国佛罗里达州迈阿密大学肝病研究中心（Center for Liver Diseases at the University of Miami in Florida）的主任Eugene Schiff指出，在特定年龄段的人群中开展HCV筛查正是时候。Schiff认为这种大规模筛查行动是让HCV感染诊断时间缩短的关键，同时也是降低丙型肝炎危害的关键。Schiff认为，除此之外，别无他法。



三、前景展望



1. 再接再厉 开发更多抗HCV新药

通过血液传播的HCV至少已经在全球造成1.3亿人感染。不过，新型抗HCV药物——Telaprevir和boceprevir的出现让我们看到了希望。这一天让临床医生和患者们期待了二十多年，但我们还不能高兴的太早，如果要实现治愈大多数HCV感染患者的目标还有很多工作需要进行。

这两款新药都能显著提高从未接受过治疗以及经标准疗法治疗无效患者的治愈率。

不过它们都必须与现有的标准疗法联用。这是因为HCV能够轻易地应付一种直接作用于病毒本身的抗病毒药物的杀伤作用。HCV的复制方式是一种复制效率很高，但同时出错几率也很高的复制方式，所以在病毒复制时能够快速地产生产很多点突变，这其中很有可能就会出现耐药突变，所以必须联合标准疗法一起使用，但这样反而进一步加重了标准疗法的副作用，尤其是联用telaprevir时会引起严重的药疹反应，联用telaprevir或boceprevir时会引起严重的贫血。其次，在临床试验中发现，能够影响标准疗法疗效的宿主因素同样也在蛋白酶抑制剂类药物中有所反应，比如在非裔美国人中进展期肝纤维化（advanced liver fibrosis）和IL28B基因的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism）因素等，尽管试验已经确认这些宿主因素的不利影响已被降低了。

鉴于此，我们不能因为取得一点点成绩就沾沾自喜，新药的研发工作一定不能放松。我们的目标应该是开发出完全不需要干扰素和利巴韦林的新疗法，我们要开发出针对HCV不同靶点的鸡尾酒配方。只有这种类似于治疗HIV病毒感染的鸡尾酒配方才会让HCV难以产生耐药性。目前，研究人员正在进行初步的联合用药试验，虽然效果非常不错，不过可能还需要两至三年的时间才会看到两种直接针对HCV的抗病毒药物获准与标准疗法联用，如果要在临床上使用完全不需要干扰素和利巴韦林的抗HCV疗法可能至少还得等上5年。

随着第二代、第三代抗HCV联合治疗方案的出现，我们也需要首先解决一些问题，就是这些疗法是不是对所有HCV感染患者都有效？对哪些患者有效？首先，这些新药必须要在不同的患者群体中进行检测。HCV目前至少有6个基因型和数十个亚型，它是目前已知最容易发生变异的病毒之一。大部分临床试验选择的志愿者都是在欧洲和北美洲最为常见的1型HCV感染患者。所以每一种疗法都应该在全球不同的地区进行检测，这样才能将主要的几种地区流行基因型病毒全都涵盖在内，找出治疗范围最广泛的疗法。当然，在评价某一种疗法的疗效时还应该将患者自身的因素也考虑进来。发生了肝纤维化的患者、接受了肝移植的患者、同时伴有HIV病毒或HBV病毒共感染的患者都是必须作为志愿者进行疗效评价的人群，因为这部分患者一直以来都是最难治疗的一部分。目前还从来没有人评价过新疗法对于这部分患者的治疗效果。

感染HCV风险最高的人群都是那些社会上被边缘化的人群，比如静脉注射吸毒人群、犯人以及居住在发展中国家HCV流行区域的人群等。在亚洲和非洲的某些地区，有超过10%的人感染了HCV，在全世界HCV感染率最高的埃及，有15%的人体内都存在抗HCV抗体。随着更新、更昂贵的抗HCV疗法的出现，买得起药和买不起药的人群之间的差距会更大。艾滋病防治相关工作已经在这方面为我们积累了一些有用的经验，比如对高危人群加强监管和教育，不要歧视他们；改进医疗条件；启动降低传播风险的程序等等。更重要的是，要为抗病毒药物启动阶梯定价模式（tiered pricing model），以帮助降低发展中国家的药价，从而提高全球整体的治疗覆盖率。我们还可以从艾滋病防治工作中学到其它一些宝贵的经验，比如鸡尾酒疗法的重要性，比如在推广新型疗法的同时开展教育和预防工作的重要性等等。

尽管有很多其它的慢性病不可能被治愈，但是HCV感染还是很有可能被治愈的。开发出直接针对HCV的抗病毒药物已经标志着我们在治愈HCV的征途上迈出了重要的第一步，但前面的道路还很长，我们绝不能就此松懈。从事基础科学研究和药物开发的科研人员们还必须再接再厉，开发出更多的抗HCV的新药，让每一名患者都能得到合适的治疗，让HCV感染彻底退出医学的舞台。



2. 正确认识HCV的耐药性问题

在我们为第一批直接针对HCV发挥作用的抗病毒药物即将上市而欢呼的同时，我们也需要认清一个被很多人忽略的现实，那就是耐药病毒株的问题。不过，这种耐药病毒株的实际影响力现在还无法估计，因为携带这些毒株的人很大一部分都是静脉吸毒者，而他们是不会参与药物临床试验的。

新的HCV蛋白酶抑制剂类药物同样也会出现耐药性的问题，即便是在完全遵医嘱用药的情况下依旧会出现。不过越是走捷径，问题可能就会越多。这些新药的疗程都比较短，所以它们产生的副作用也应该会比较小。不过这种每日服用三种药物的日子也不太会比标准的二联疗法更好过，而且我们应该意识到患者有可能会因为药物的副作用而减少用药量甚至终止用药，这一点非常重要。

静脉吸毒者的情况更为复杂，他们中很多人都居无定所，或者交通不便，又或者会因为缺乏医疗保险而不能按规定正常用药。在接受治疗期间，他们甚至可能会被捕入狱。所以，尽管有研究认为这些吸毒者的坚持服药率（**medication compliance rate**）和其他非吸毒人员没有什么差别，但我们应该认识到外部的因素也会影响到这部分吸毒人员的坚持服药率，他们有可能达不到我们所希望和要求的坚持服药率。

到目前为止，适当地减少对 α 干扰素和利巴韦林标准疗法的用药还没有导致病毒耐药情况的出现。如果只服用处方剂量的80%，并且用药时间为标准疗程的80%，同样能够达到很好的治疗效果。这让那些包括我在内的对静脉吸毒者进行治疗的医护人员们有了足够的余地取得成功。我们能够成功地让这些HCV传播者体内的病毒量下降。

不幸的是，我们不知道这些新型抗HCV药物是否也给我们留有同样的余地。我们不知道在使用这些新药的时候，用药量和用药时间降低到什么水平就会造成麻烦。要知道HCV是一种变异速度非常快的病毒，所以人体内的抗病毒压力也必须时刻保持在一个合适的水平，以保证新出现的变异株能够及时被消灭。目前人们发现，这种对新型蛋白酶抑制剂类药物耐药的HCV株可以在停止用药后持续存在至少3年时间。而且对一种蛋白酶抑制剂类药物耐药的毒株很有可能也会对其它同类药物产生耐药性，即会产生所谓的同类耐药现象（**class resistance**）。更糟的是，如果某些静脉吸毒者体内出现了耐药毒株，那么这些毒株就会成为整个人群中的优势毒株，这就需要开发出更新的抗病毒疗法，就好像在治疗HIV病毒感染和金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）感染时碰到的情况一样。

因此，药物监管部门应该要求制药企业在进行药物临床试验时必须考虑静脉吸毒人员的情况。这些工作现在还都没有开展。美国食品与药品监督管理局（US Food and Drug Administration, FDA）颁布的《制药企业指导意见》（Guidance for Industry document）就鼓励临床试验发起人在药物开发早期就针对不符合要求的“特殊人群（包括移植患者、伴有HIV病毒共感染的HCV感染者以及处于失代偿期的肝硬化患者等）”进行临床试验。可惜的是，这份指导意见没有涵盖静脉吸毒人群，但这并不意味着这部分人群不存在。如果还存在糖尿病风险或者缺乏护理的哮喘风险的话，那么FDA肯定还将采取其它的措施。相反，FDA抛弃了感染HCV的主要人群，并且在不清楚药物

长期危害的情况下就批准这些新药上市了。

因为HCV影响到了社会的边缘人群，但大规模的研究却又不能反应出HCV感染情况的真实面貌。这些静脉吸毒人员的医生不会邀请他们参加抗HCV药物的临床试验工作。所以关于哪一些患者是可以被治疗的，关于治疗的服从性的重要意义以及治疗服从性对治疗结果的影响力有多大等问题我们都知之甚少。整个社会和医疗系统对静脉吸毒人员的无知使这些边缘人群成为了被医疗系统嫌弃、抛弃的对象。不论从人道主义角度还是从公共卫生角度，这种做法都是不可以接受的。

现在，是让卫生管理人员、制药公司以及医疗保健从业人员们认清现实的时候了，他们应该知道有很多HCV感染者是静脉吸毒人员。这些人员也应该被安全的、可接受的、有效的临床试验所接纳，也应该在接纳感染了HCV的静脉吸毒人员的医疗机构里开展公共卫生研究工作。科研人员更加应该像临床医生们那样多接触这部分人群。

新药的出现让我们看到了彻底根除HCV的希望。不过如果我们不能够面对现实，正确的认识和对待这种疾病，那么将永远无法看到希望变成现实的那一天。

参考文献

1. Amy Maxmen. (2011) Playing the odds. *Nature*, 474:s9-s10.
2. Brian R. Edlin. (2011) Test and treat this silent killer. *Nature*, 474:s18-s19.
3. Charles Rice. (2011) Miles to go before we sleep. *Nature*, 474:s8.
4. Diana Sylvestre. (2011) Recognizing resistance. *Nature*, 474:s11.
5. Elie Dolgin. (2011) The murine candidate. *Nature*, 474:s14-s15.
6. Lauren Gravitz. (2011) A smouldering publichealth crisis. *Nature*, 474:s2-s4.
7. Michael Eisenstein. (2011) A moving target. *Nature*, 474:s16-s17.
8. Jana Schlütter. (2011) New drugs hit the target. *Nature*, 474:S5-s7.
9. Sarah DeWeerd. (2011) A testing journey, *Nature*,474:s20-s21.

 YORK、筱玥/编译

热点话题

Hot Topics

远古人的DNA 泄露了现代人的秘密

现代人的来源

随着现代人类的进化以及在世界各地的迁移活动，他们也会与尼安德特人和Denisovans人等远古人类发生交配。

直立人 (*Homo erectus*)

现代人 (智人) (*Homo sapiens*)

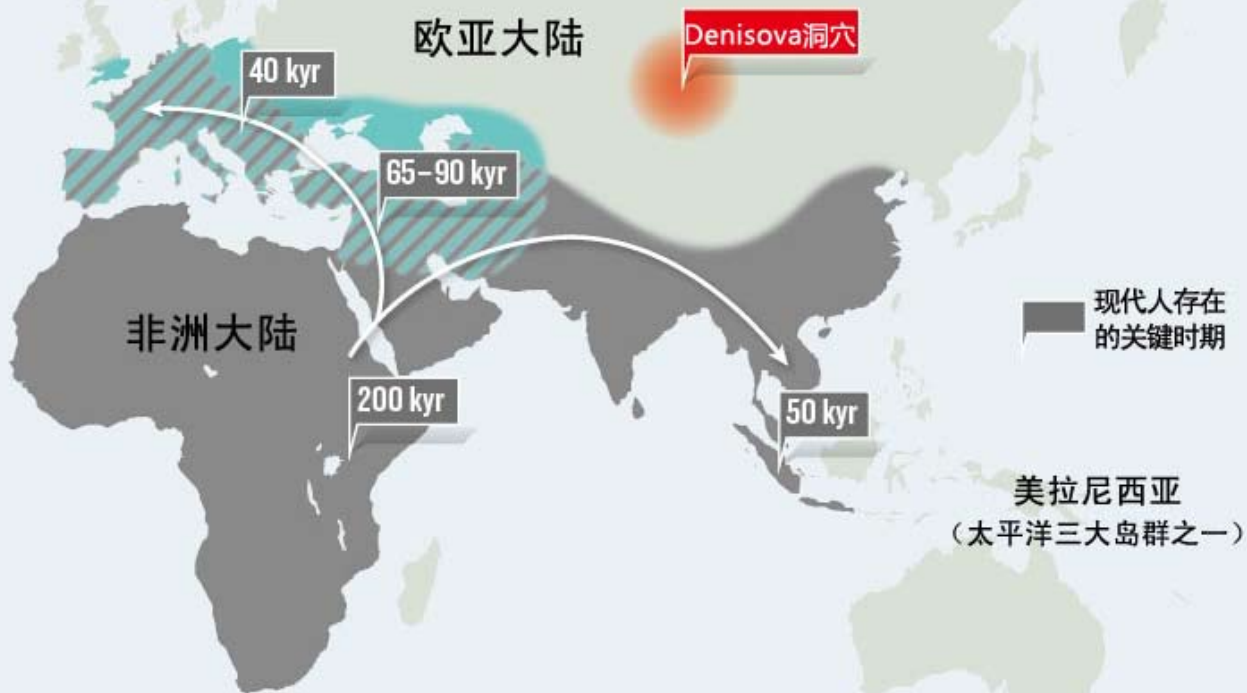
在中东交配

尼安德特人 (*Neanderthals*)

在远东交配

Denisovans人

550 500 450 // 200 150 100 50 0
几千年前 (kyr)



我们现代人可能从已经灭绝的“亲戚”那里拾取了一些非常有用的关键基因。

对于一门只能依赖沉睡在地下数万年的化石才能开展研究工作的学科来说，远古人类基因组学（**ancient human genomics**）学科的发展速度实在是快得有点过头了。在尼安德特人（**Neanderthals**）和已经灭绝的西伯利亚人的基因组序列公布仅仅1年之后，科学家们就迫不及待地想利用这些数据来回答人类进化和人类历史的问题，可就在几年以前，这些都还是毫无头绪，深不可测的问题。

近几个月以来科学家们有了一大批新发现，比如尼安德特人与人类之间是什么时候开始出现交配的？这种“异种间”的杂交给我们现代人带来了什么好处，让我们体内出现了哪些重要的抗病基因？

尼安德特人是一种体型较大的原始人，他们以狩猎和采摘果实为生，因1856年在德国杜塞尔多夫附近，尼安德峡谷上方的一个洞穴里第一次发现这种人类的遗骨而得名。尼安德特人在40万年至3万年之前生活在欧洲大陆和部分亚洲地区。德国莱比锡马克斯·普朗克人类进化研究所（**Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology in Leipzig, Germany**）的**Svante Pääbo**领导完成了尼安德特人的基因组测序工作。从尼安德特人的基因组图谱中可以看出，他们在不到50万年前与拥有相同非洲祖先的现代人“分道扬镳”，走向了不同的进化道路。去年12月，**Pääbo**科研小组又发布了另一份基因组蓝图，这也是一群古代人类的基因组图谱，它是根据一块发现于西伯利亚南部**Denisova**地区一个洞穴里的约3万至5万年前的远古人类指骨的DNA信息绘制而成。古人类学家们将这群人称作原始人（**archaic humans**），以便和起源于20万年前非洲大陆的现代智人（**modern Homo sapiens**）有所区别。

让**Pääbo**吃惊的是，学界这么快就注意并且利用上了尼安德特人的基因组图谱。比如在去年召开的一次基因组学大会上一名来自美国斯坦福大学的研究生**Cory McLean**就紧跟在**Pääbo**之后发言。他介绍了他们在尼安德特人基因组方面的工作。**McLean**在参加大会的前几天才浏览了刚刚发表的尼安德特人的基因组图谱信息，从而受到启发，有了后面的发言。他发现尼安德特人和现代人一样，也缺少了一部分控制阴茎刺（**spines on the penises**）生长的DNA序列，这和其它灵长类动物都不一样，于是他在大会上紧跟**Pääbo**之后介绍了他的这一发现。

从那以后，科学家们又从尼安德特人的基因组信息中发掘出了一个惊天大秘密，他们发现生活在非洲大陆之外的人类的基因组中有4%的DNA是和尼安德特人一样的。这可能就是远古人类走出非洲之后与中东地区的尼安德特人产生了交配，然后他们的后代分枝散叶，遍布欧亚大陆的证据。

将多个现代人的基因组DNA序列与尼安德特人的基因组DNA序列进行逐一比对，结果发现现代人与尼安德特人的交配时间可能是在6.5万年前至9万年前之间。**Montgomery Slatkin**和**Anna-Sapfo Malaspinas**均是美国加州大学伯克利分校（**University of California, Berkeley**）的理论遗传学家，他们在今年7月26日至30日间在日本京都召开的分子生物学和进化化学会上介绍了他们的最新科研成果。

Slatkin指出他们的科研成果与本次大会上另一名发言者，来自美国哈佛大学医学院（**Harvard Medical School in Boston, Massachusetts**）的遗传学家**David Reich**的科研

成果比较一致，Reich也参与了尼安德特人和Denisova人的基因组测序工作。他们的工作还参照了考古学的发现，将早期人类走出非洲大陆的时间锁定在了5万年前至10万年前之间。Reich的科研团队现在正在开发一款软件，以发现更多的证据来证实远古人类到达亚洲和欧洲之后是否依旧与尼安德特人发生了交配。

基因之外的证据

根据Pääbo和Reich等人的分析，Denisova人也和现代人有交配。不过Denisova人的基因组只是和相隔几千公里之外的美拉尼西亚（Melanesia）地区的现代人基因组中有相同的片段，这说明Denisova人过去也曾经在亚洲地区生活过。2008年，Pääbo在中国北京设立了一个实验室，专门筛查可能含有Denisova人DNA的化石标本，希望能够对Denisova人有更多的了解，也能了解到他们与现代人之间交往的更多信息。现在，用来绘制Denisova人基因组图谱的那个指骨以及在同一洞穴中发掘出的一个牙齿化石标本是我们唯一拥有的Denisova人化石标本，不过其他来自亚洲地区的远古人类化石标本可能也会含有Denisova人的信息。

早在2010年5月公布尼安德特人的基因组图谱之前，科学家们就一直在争论现代人可能不仅从远古人类祖先那里遗传了DNA（基因），而且还遗传了其它有用的性状。与人类大脑发育和语言有关的基因变异就是很好的研究对象，不过还得先对尼安德特人的基因组进行研究之后才能做出最后的判断。比如，今年6月在英国伦敦召开的一个英国皇家学会专题讨论会上公布了一个研究，该研究发现人类从尼安德特人和Denisovans人那里获得了非常重要的抗病基因。美国斯坦福大学医学院（Stanford University School of Medicine, California）的免疫遗传学家Peter Parham在大会上指出，现代人通过与尼安德特人和Denisovans人的杂交获得了“杂种优势”（hybrid vigour），从而统治了地球。

Parham小组对一组同时存在于世界各地的现代人、尼安德特人和Denisovans人体内的人类免疫基因——HLA基因进行了比对。结果发现尼安德特人和Denisovans人携带了在当今欧洲和亚洲部分地区人群里非常丰富的HLA基因，但是在非洲人群中这些基因却都比较少见。Parham认为杂交程度的不同可能是导致这种差异的原因。Parham估计欧洲人体内大约有50%的同一类HLA基因变异体是因为与其他人种杂交而产生的，在亚洲人中这一比例约为70-80%，在巴布亚新几内亚人群中这一比例甚至高达95%。

Pääbo认为，这一发现意味着我们现代人体内的免疫功能有一部分就是来自于尼安德特人。不过，美国威斯康星大学（University of Wisconsin-Madison）的生物考古学家John Hawks却指出，许多HLA基因都可表明人类可能在更早的时候就已与尼安德特人和Denisovans人“分手”了，这些HLA变异体可能只是因为人类种群的进化产生的。



绝大部分的尼安德特人基因组序列都来自这块发现于克罗地亚Vindija洞穴（Vindija cave, Croatia）的骨骼化石。

Hawks也对远古人类的基因组开展了深入的研究，他的课题组也早就发现尼安德特人和**Denisovans**人的基因组里缺少了某些种类的基因，而这些基因恰恰就是可以帮助现代人抵抗麻疹等流行性疾病的基因。这一点也不奇怪，原始人种群的人口密度很低，因此存在流行性疾病的可能性非常小，因此这些抗流行性疾病基因也不会为他们带来太大的帮助和选择优势。

现在，**Hawks**的研究小组又开始研究这些“防御基因”是否与人体自身免疫性疾病有关了。**Hawks**等人计划在今年9月于德国莱比锡召开的欧洲人类进化研究学会上介绍他们最新的研究结果，即**Denisovans**人几乎缺乏所有现代人体内含有的与肠道自身免疫性疾病相关的基因。**Hawks**推测这些基因可能与流行病抵抗基因处于同一基因位点，如果真是这样，那么就可以继续

开展研究，看看这些人体自身免疫性疾病究竟是从什么时候开始骚扰人类的。

Hawks和其他着重钻研远古人类基因组的科学家们不同，他得到了一个非常富有情趣的发现，比如他就在博客上写道——**Denisovans**人没有谁是红头发。这些基因组数据是公开的，谁都可以得到，所以高中学生们就可以开展这类研究。**Hawks**认为他在博客上写的这些东西任何一个聪明的高中生都能做得出来。**Hawks**还表示，如果开发出新的远古人类基因组分析方法，利用这些方法对上述人类进化假说进行验证，可能会得到更多更有意义的发现。

Pääbo、**Reich**以及其他一些参与了远古人类基因组测序工作的科学家们都非常希望他们的工作成果对其他科研人员能够有所帮助，不过他们也需要注意这些数据并不是那么的好用。**Reich**表示，说实话，他们得到的这个基因组图谱质量真的很一般。有很多DNA片段的位置都是错的，而且其中还有很多错误和缺口。所以使用这个基因组序列应该加倍小心。如果不慎，你们就会发现所有有趣的现象都是错的。**Pääbo**小组正在努力利用更多尼安德特人的基因组数据来提高这个基因组序列图谱的质量，他们也希望得到更多**Denisovans**人的基因组标本和数据。

据**Pääbo**介绍，他和他的科研团队经常会收到世界各地科研人员发来的电子邮件，询问他们在使用远古人类基因组数据时碰到的各种问题，所以他们也尽可能的将这个基因组做成便于大家使用的样式。但是如果在公布远古人类基因组一年之内有所作为，那么科学家们的这种需求就会变得更大，因为他们会发现更多利用远古人类基因组数据的方法和渠道。**Pääbo**笑称，他们可能有必要写一本小册子，名字就叫《傻瓜远古人类基因组学》（*archaic genomics for dummies*）。”

原文检索：

EWEN CALLAWAY. (2011) Ancient DNA reveals secrets of human history. *Nature*, 476:136-137.



生命百态

Amazing Lives

海豚非凡的疗伤能力 为人类带来福音

早前，乔治城大学医疗中心（Georgetown University Medical Center, GUMC）的一位科学家就已经发现，蛙类和狗鲨的皮肤中含有抗菌化合物。不过，这位科学家现在已经将其注意力转向了拥有非凡疗伤能力的海豚身上。

海豚被鲨鱼咬伤之后，能迅速治疗自己的伤口，同时不伴有明显的疼痛，还能抵抗感染的侵袭，防止大量出血，并能很快恢复至接近正常的体态；它们的这些独特的自我修复能力为人类的创伤护理提供了深刻的洞见。这可不是神话，是Michael Zasloff 医学博士告诉我们的事实。

Zasloff是GUMC的兼职教授，曾担任研究部主任一职。他为了撰写近日发表在皮肤病学杂志（*Journal of Investigative Dermatology*）上的一篇“通讯”，遍访世界各地的海豚训练员和海洋生物学家，还回顾了数量有限的有关海豚疗伤的文献，以提出一些他认为是“非凡的”和“神秘的”海豚疗伤能力的新观点。

关于这个有趣的课题，Zasloff指出，海豚疗伤的过程如何，大部分仍未公诸于世，而且目前可资证明的材料也少得可怜。海豚在被鲨鱼咬伤之后，为何不会流血而死？为什么它还能表现得好像没受到多少痛苦？是什么物质使它在明显受伤之际仍免遭感染？它身上深深的开放性伤口又是通过怎样的方式复原如初的？要知道如果在人类身上有类似的创伤，恐怕早就没命了。

那么，现在这些问题是不是得以解决了呢？Zasloff解释说，他只是把已知的有关海豚生物学各个方面的零散报道综合起来，得出海豚疗伤的过程而已。

比如，他提出了潜水机制（潜水反射），这与海豚在一头潜入深水时，其血液从身体向外周转移的机制相同。他认为，既然海豚潜水时可能出现这个反应，那么在它受伤

之后也可能会激发同样的反应。若真是这样，那么海豚体表的血液量就会减少，这意味着它们的失血量也随之减少，这样就能够解释海豚快速止血的原因了。

对于疼痛，Zasloff的观点是：海豚明显没有什么痛感的事实“清晰地表明了这种动物善于生存的适应性”。他还表示，海豚的神经学和生理学机制是否参与了其痛感的减缓，目前仍不确定。

相对而言，海豚的抗感染能力恐怕是最没有悬念的了。尽管它们被鲨鱼撕咬之后，那开放性的伤口深得可见撕裂的肌肉，但监测它们的研究者们还是没能记录下有统计意义的感染发生率。Zasloff对此表示，答案的关键很可能是海豚身上的鲸脂。他介绍说，由于鲸脂能积累多种人源性的毒性污染物（比如重金属就来源于海豚摄取的食物），鲸脂及其成分早已被人们广泛研究了数年之久，同时也促使科学家们监控环境污染的问题。也正因为如此，人们得以充分证明鲸脂还含有天然的有机卤素，也就是我们所知的具有抗菌特性及抗生素活性的物质。对此，Zasloff预言，海豚的体内很可能储存有独特的抗菌化合物。当它发生创伤时，这种化合物就释放出来了。而这一作用可能可以抑制并预防海豚受到微生物的感染，同时也遏制了它的伤口附近的溃烂。

最后，Zasloff还探究了海豚是通过何种方式治疗身上的伤口，从而复原如初的。他说，海豚的疗伤能力与人类的治疗方法不太一样，它更像是通过再生完成复元的。他解释说：“要把开放性伤口修复成接近于正常的样子，那就要求受伤的动物具有一种特殊的粘合能力，即把新生组织和已有的脂肪结构、胶原组织及弹性纤维粘合起来。因此，海豚的治疗方法与哺乳动物的胎儿在子宫里的自我修复能力相似。”

巴尔的摩国家海洋博物馆（National Aquarium）负责生物研究计划的执行副董事Brent Whitaker用“发人深省”来描述Zasloff的通讯。Zasloff曾参考Whitaker的见解，并将其作为自己研究的一部分。

Whitaker指出，海豚的皮肤组织会进化出这么一种机制，这种机制能防止出现在它们生活水域的微生物的侵袭，这一点很有意义。当然，其它水生动物也进化出了保护性的策略，使得它们能够与水生微植物群抗衡。Whitaker认为（Zasloff博士的）通讯阐述了一种特别而迷人的假说，这个假说可能是一个开始，它解释了海豚（或许还有其它鲸类动物）是如何在没有抗生素或者临床诊治协助的野生环境中、在软组织受到明显创伤的情况下生存的。

此外，国家海洋博物馆动物治疗部部长Leigh Ann Clayton也表示，很明显，作用于海洋哺乳动物身上的治疗能力比我们通常所见的陆栖哺乳动物强多了。他还指出Zasloff博士在（海豚的）治疗作用方面提出了很有吸引力的机制，但是要更完整地去探索这些机制才是令人兴奋的。

在Zasloff的通讯中，他特别提到了两只被鲨鱼咬伤的海豚的实例，这两头海豚名叫Nari和Echo，生活在澳大利亚摩顿岛（Moreton Island）的天阁露玛野生海豚度假村（Tangalooma Wild Dolphin Resort）。报道记载了两只海豚的痊愈过程，并用图片清晰地展示了它们如何治好身上被鲨鱼撕咬的严重伤口，并且神速地恢复了。

对此，天阁露玛的负责人Trevor Hassard指出，天阁露玛海豚护理团队总是惊叹于海豚那非凡的天然疗伤能力，因为它们似乎对自己身上的咬伤毫不在意，但其实却在与严重的创伤抗衡。（可以说，）我们从这些非人类动物的身上受益匪浅。或许，Zasloff博士所做的贡献将会促使医学研究界关注海豚非凡的疗伤能力。

Zasloff则表示他希望这项工作能激发人们开展有益于人类的研究。他深感确定的是，在海豚治疗自身创伤的这个领域，人们将会发现新的抗微生物物质以及有效的止痛化合物。”

原文检索：

<http://www.physorg.com/news/2011-07-dolphins-remarkable-recovery-injury-important.html>

原文题目：Dolphins' 'remarkable' recovery from injury offers important insights for human healing

 文佳/编译

幼小海龟能利用涡流磁场导航

当幼小的大西洋蠓龟（loggerhead turtle）开始它们的处女航时，都会穿过北大西洋涡流中的温暖环流，进入一条适合游行的航线。但是，如果这些新手们迷失了方向，一头栽入靠北的遥远寒冷水域中，那么这种导航失误就很可能是致命的。不过，对于小海龟能够保持正确方向的导航机制，目前人们仍然知之甚少。为了解开这个谜，2001年，来自美国查珀尔希尔北卡罗来纳大学



（University of North Carolina）的Ken Lohmann对此进行了研究。他测量了新生

海龟在穿越三个位于北大西洋涡流边缘的海洋磁场时的方向，从而观察它们如何导航。我们知道，在涡流之处，洋流方向发生改变，如果小海龟们无法按照磁场的方向前进并及时改变航线的话，就可能会被涡流冲到寒冷的北大西洋。令人惊异的是，他发现海龟们竟然一路都能找到正确的方向，从而使它们在涡流中也能安全定位。不过，这些初出茅庐的首航者仅仅是在特定的迁徙之旅时期才会对磁场产生反应呢，还是只要在涡流之中就会对所有磁场产生反应，目前还不是很清楚。

Matthew Fuxjager、**Brian Eastwood**以及**Lohmann**从佛罗里达的沙滩上收集了一些刚孵出的雏龟，然后测试这些小家伙对它们在涡流中发现的两个磁场（一个在涡流的边缘，一个位于涡流以北2000公里的地方）的反应如何，以观察雏海龟是对涡流中少数的几个磁场产生反应，还是对环流内部及外部更广泛范围的磁场都能产生反应。

研究小组在小海龟分别游进位于涡流北部和东部的磁场时，测量了它们的定向力。结果他们观察到，这些雏龟都能找到最佳方向，从而保证自己沿着温暖水域的方向航行。但是，当这些年幼的海龟在涡流北部的磁场游动时，却随机改变了自己的航行方向。尽管**Lohmann**等人指出位于北部的磁场离海龟的天然航线很远，因此可能大西洋蠓龟只能在接近其平时航线的磁场中定向，但他们认为：“这一结果与‘新生大西洋蠓龟无法对出现在正常航线之外的地域场产生反应’这一假说相符。”研究小组还补充说，迷失方向的海龟不太可能会在寒冷的水域中存活，因此经过自然选择的海龟的方向感能引导它们安全地通过涡流，并使其下一代在地球磁场缓慢转变的时候，仍然能够保持自己的方向，从而生生不息地繁衍下去。

原文检索：

Fuxjager, M. J., Eastwood, B. S. and Lohmann, K. J. (2011). Orientation of hatchling loggerhead sea turtles to regional magnetic fields along a transoceanic migratory pathway. *J. Exp. Biol.* 214, 2504-2508

 文佳/编译

雌性树蟋倾听所有雄性的求爱歌声

可能当想要找对象之际，你才会猛然发现这是一个喧嚣的世界，因为周围每一位浅唱低吟的先生都在竭尽全力地吸引女士们的注意。如此一来，想要从这场此起彼伏的“我型我秀”表演会中找到跟自己合拍的那一位，还真不太容易。我们的女主角树蟋小姐肯定也会碰到这种难题，可是它们好像并不烦恼。那么，它们是如何在众生喧哗的环境中成功地挑出本族小伙子



的小夜曲的呢？英国布里斯托大学（University of Bristol）的Natasha Mhatre解释说，大多数雌性蟋蟀都只听同种族雄性的鸣叫声，它们的耳朵好似被设定了频率，只能收听到同类雄性的唧唧调。不过，昆虫的体温并不恒定，那么要是气温升高，结果又会如何呢？据Mhatre介绍，此时大多数蟋蟀的鸣叫频率都会加快，但音调不变。但是，一旦娇小玲珑的小树蟋蟀（*Oecanthus henryi*）提高了歌儿的音调，就会给它们的配偶带来难题：怎么使自己的听觉与雄性树蟋多变的唧唧声相匹配呢？Mhatre认为，雌性树蟋可能用两种途径解决这个问题：它们要么是随着温度的变化调整自己的听觉，从而有选择地听出雄性树蟋任何一个音调的鸣叫；要么是好整以暇地同时倾听所有好逑君子的倾情表演，然后通过分辨出本族小伙子表演的独特主题曲来听出它们对爱情的呼唤。那么，这些雌性树蟋到底是选择哪一种策略呢？

为了解答这个问题，Mhatre和布里斯托大学的同事Daniel Robert以及来自印度理学院（Indian Institute of Science）的Rohini Balakrishnan决定观察雌性树蟋的耳朵。Mhatre先使一束微弱的激光穿过树蟋的鼓膜，用来测量其振动情况。然后，她播出一系列范围从0.5kHz到20kHz的声音，以期看到树蟋娇嫩的鼓膜像打鼓时的鼓皮一样，按照人们设定好的频率发出强烈的振动。但是结果却出乎他们的意料之外：树蟋薄薄的鼓膜层每分钟只振动了200 μm ；而且，它的鼓膜振动并不是对音源频率产生缩小版的反应，而是几乎与声音测试中的每一个音频相对等。Mhatre想，也许是这只蟋蟀的听力有点问题，于是测试了另一只蟋蟀的耳朵，结果依然如此。之后，研究小组经过了数月艰辛的测试，最终接受了以下结论：雌性树蟋并非通过设定其耳朵的听音频率来追踪其雄性同类发出的任何音调的鸣叫，而似乎是不加选择地倾听其听力范围内的所有声音。

但是，即使雌性树蟋的鼓膜能够以振动的方式回应频率范围在0.5-20kHz的每一个音频，那也不一定意味着它能够对由真正的雄性同类在同样音频范围内发出的

鸣叫声产生反应。因此，Mhatre指出，他们决定，如果他们想要给这个故事写出完美的结局，那么就需要付诸行动。

那么结局到底如何呢？让我们回到Balakrishnan位于印度班加罗尔的实验室，另一位研究者Monisha Bhattacharya接手了这项研究，目的是确定雌性树蟋是否对整个音调范围内的雄性鸣叫都能产生反应。Bhattacharya将雄性的鸣叫声合成为一段范围从低沉的1.5kHz至高亢的8.5kHz的音频，然后用音响组合的一个喇叭来播放这段音频，并拍摄下雌性树蟋的反应。结果她发现，雌性树蟋只对频率范围在2.5kHz到4.5kHz的鸣叫声产生反应，而这个范围内的音频正好符合雄性树蟋在温度升至18°C-28°C时发出的自然鸣叫音频范围——2.4-3.3kHz。

因此，尽管雄性树蟋的曲调随着温度的变化而改变，但雌性树蟋却并不特别追踪这些音调变化多端的小夜曲，而是以不变应万变，倾听着每一位先生的歌声；不管这歌声是以2.4 kHz的频率咆哮，还是以3.3 kHz的频率尖叫，它们都照单全收。不过，这意味着它们必须在周边充斥着一堆多情种的嘈杂环境下，还懂得从中挑出专属情人的声音。目前，研究小组特别希望能发现这些雌性树蟋是如何分辨出歌声是属于雄性树蟋还是其它无心插足者的。看来，故事仍在继续中……

原文检索：

Mhatre, N., Bhattacharya, M., Robert, D. and Balakrishnan, R. (2011). Matching sender and receiver: poikilothermy and frequency tuning in a tree cricket. *J. Exp. Biol.* 214, 2569-2578.

 文佳/编译

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. 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 text is overlaid on the image in a bold, red font with a white outline.

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.cn