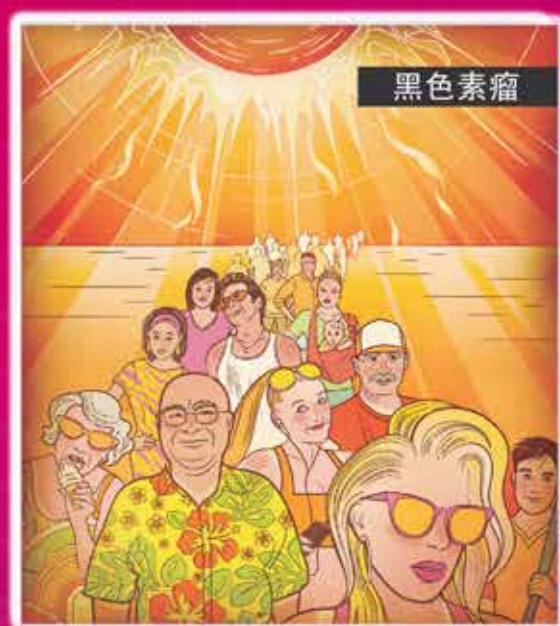


生命奥义

LifeOmics

2015年 7月刊 总第77期



黑色素瘤

- 例外起效反应
- 高温解除狼蛛的协调能力

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题

黑色素瘤

前言	01
一、发病机制及风险因子	02
1. 阳光照射增加罹患黑色素瘤的风险	02
2. 阳光照射与罹患黑色素瘤之间的复杂关系	04
3. 有色人种黑色素瘤的患病机制	07
二、预防及防护	13
1. 向澳大利亚学习	13
三、药物研发	19
1. 晚期黑色素瘤患者继续生存的机会	19
2. 防晒药丸	25
四、观点荟萃	28
1. 尽早发现黑色素瘤	28
2. 远离UVA	30

下一期（2015年9月刊）预告：肝癌

肝癌致死率非常高，仅有19%的患者在确诊后生存时间超过一年。更糟糕的是，目前尚无有效的肝癌治疗手段。因此理解肝癌的病因、预防、药物开发等非常有必要。下一期《生命奥秘》将为您介绍相关内容。

热点

例外起效反应	33
--------------	----

百态

高温解除狼蛛的协调能力	42
食鱼鼠耳蝠须付出高蛋白饮食的代谢代价	44

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

Worthy Issues

黑色素瘤

前言

黑色素瘤（melanoma）是最致命的一种皮肤肿瘤，它就像一个张牙舞爪的恶魔，每年要残害成千上万人的性命。因此，理解黑色素瘤的病因、预防以及药物开发等非常有必要。

一、发病机制及风险因子

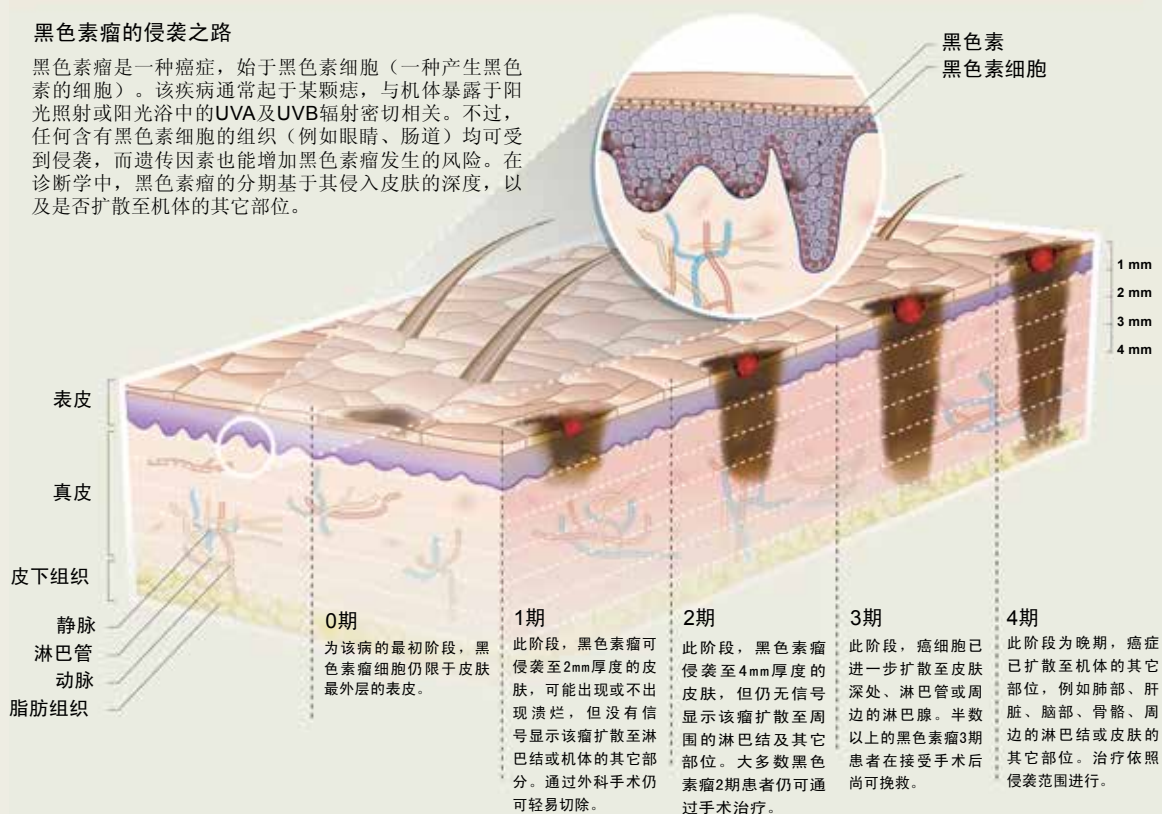
1. 阳光照射增加罹患黑色素瘤的风险

阳光照射提升患癌几率

黑色素瘤是一种侵袭性癌症，通常在皮肤中发病。任何人均有可能罹患该病，但肤色浅的患者最为常见。目前，黑色素瘤愈加常见。——David Holmes

黑色素瘤的侵袭之路

黑色素瘤是一种癌症，始于黑色素细胞（一种产生黑色素的细胞）。该疾病通常起于某颗痣，与机体暴露于阳光照射或阳光浴中的UVA及UVB辐射密切相关。不过，任何含有黑色素细胞的组织（例如眼睛、肠道）均可受到侵袭，而遗传因素也能增加黑色素瘤发生的风险。在诊断学中，黑色素瘤的分期基于其侵入皮肤的深度，以及是否扩散至机体的其它部位。



日益增长的无形压力

尽管黑色素瘤的死亡率一直保持基本平稳，但它发生率的增速比其它任何实体瘤的都要快。



黑色素瘤的全球发生率

黑色素瘤在全球最为常见的癌症中位列第19。2012年，大约有232,000例新发确诊病例，占全部癌症的2%。在该病发生率最高的国家中，其居民以浅色皮肤居多。因此，北半球发病率最高的地区位于北欧及北美洲；南半球则是澳大利亚和新西兰。南美和亚洲发生黑色素瘤的压力相对较低。



美国黑色素瘤发病率分布图

美国黑色素瘤发生率最高的地区是西北及东南各州，反映了这些州的非拉美裔白人移民占有较高的人口比例。



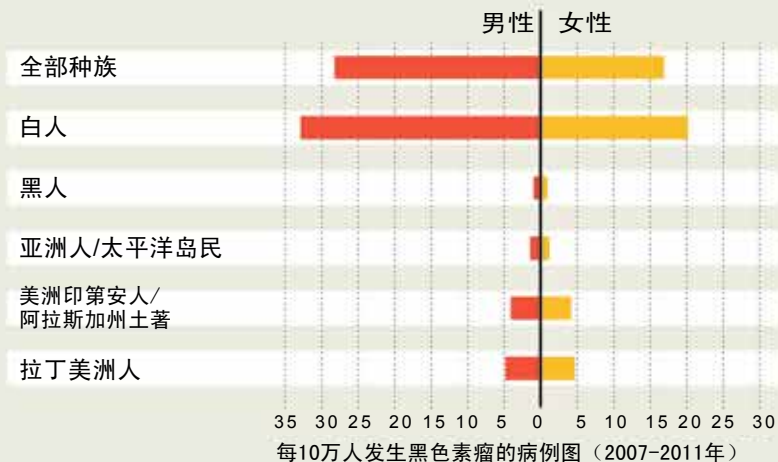
欧洲黑色素瘤发病率分布图

欧洲黑色素瘤发生率最高的地区是瑞士，每年每10万人有25.8例。南欧的发病率最低。北美是发病率最高的地区，特别在北欧国家。



不仅仅是浅色皮肤

任何人可罹患黑色素瘤，但该病通常侵袭浅色皮肤者，且男性较女性更为常见。在美国，非拉美裔白人比其他种族及移民更容易罹患该病。

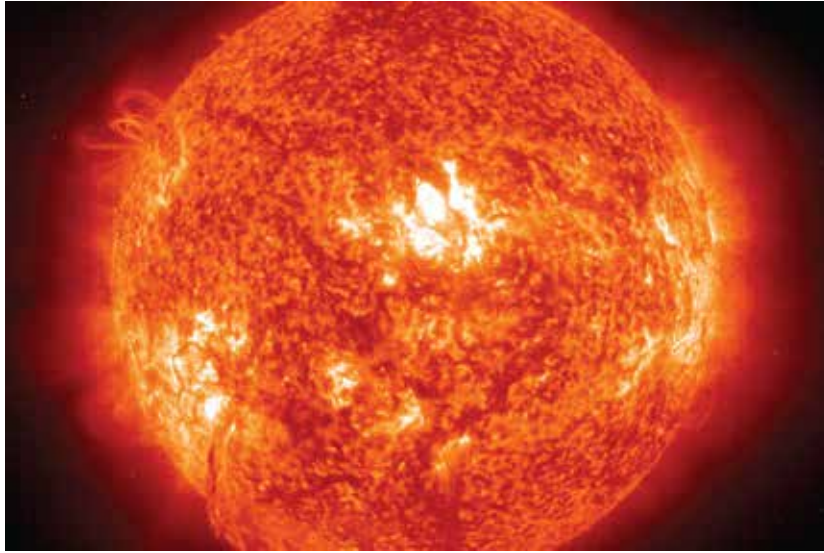


阳光照射时间的影响

在美国，皮肤黑色素瘤最常见于55-64岁的人群。



2. 阳光照射与罹患黑色素瘤之间的复杂关系



阳光曝晒的时点和方式能够改变个体罹患黑色素瘤的概率。

阳光曝晒是黑色素瘤的一个主要危险因素，但是它们之间的关联并不像看上去那么简单。

世界各地的人们一直以来都被以下两条信息狂轰滥炸：皮肤癌最大的危险因素是阳光曝晒，保证健康的最好办法是限制阳光的曝晒。澳大利亚的一只卡通海鸥建议人们穿上衬衫，涂上防晒品，并戴上帽子。迪拜的一家广告公司向人们发放一种棺材形状的沙滩浴巾，上面印着：“由于过度暴露于阳光而引起的皮肤癌每天都可以杀死20人。”加拿大张贴的海报则宣称：“不值得为棕褐色而丢掉性命！”然而，尽管阳光暴露与黑色素瘤之间的关联已经非常明确，但是这一关联远远没有这么简单。

我们以年仅24岁的研究生Merideth Cooper为例进行说明。她在购买胸罩时，发现自己的背上有一颗十分可疑的痣。一周后，她去医院摘除了背上的痣，并且附带着摘除了大腿上另一颗可疑的痣。这两颗痣最终被检测为黑色素瘤。但是这一诊断看上去并不合理。Cooper曾经只去过几次日光浴沙龙，并不是常客。她曾经在春假时晒过日光浴，但是她并

不会在阳光下度过整个夏天。

引发黑色素瘤的损伤通常都起源于紫外线辐射的吸收，因此人们很自然地认为，接触的阳光越多，患病的风险就会越高。但事实并非总是如此。阳光曝晒的时点和方式也非常重要。此外，与其他人相比，有一些人更容易罹患黑色素瘤。QIMR Berghofer医学研究所（QIMR Berghofer Medical Research Institute，位于澳大利亚赫斯顿）的黑色素瘤研究者David Whiteman指出，当你把所有这些危险因素都考虑进来的时候，就形成了一个非常复杂的故事。当Whiteman和其他流行病学家在试图弄明白这种复杂故事时，有一些研究者却在探讨其他环境危险因素的作用。

零星的阳光曝晒

黑色素瘤起源于黑色素细胞（melanocyte），这种细胞能够使皮肤呈现颜色，细胞内含有黑色素（melanin），它

吸收阳光中具有损伤作用的紫外线。阳光曝晒能够诱发大部分的黑色素瘤，但是这两者之间的关联却十分复杂。布朗大学（Brown University，位于罗德岛州普罗维登斯）的皮肤病学家Martin Weinstock指出，黑色素瘤并不是单种疾病，它是一系列疾病的总称，并且这些疾病的危险因素各不相同。例如，手掌或脚掌上、黏膜上、或指甲和脚趾甲下所出现的罕见黑色素瘤似乎与紫外线的暴露并不相关。

众所周知，阳光曝晒是最常见的黑色素瘤的危险因素，但是即便大家都知道这一点，目前也没有确凿的数据能够进行证明。澳大利亚悉尼大学（University of Sydney）的流行病学家Anne Cust表示，你可能会认为，如果你整天都在太阳底下工作，如果你从事的是园丁之类的工作，那么你发生黑色素瘤的概率可能会非常高。但是情况显然不是这样的。一些研究发现，户外工作者的黑色素瘤发病率实际上低于室内工作者的发病率。

黑色素瘤最大的危险因素似乎是间歇性的阳光照射和晒伤，以及日光浴床的使用。例如，加拿大的一项研究发现，与间歇性阳光曝晒有关的人类活动（例如海滩度假）和黑色素瘤发病风险的增加之间存在着很强的关联性。

研究者们仍然试图梳理出这其中的可能原因。一种观点认为，皮肤持续地暴露在阳光下，就会产生适应性，更善于修复由紫外线辐射所引起的DNA损伤。另一种观点则认为，黑色素的生成水平不断增加，可能会形成一层保护罩，避免机体受到有害射线的损伤。

还有一个更具争议性的推断认为维生素D也参与其中。阳光有助于机体合成自身的维生素D，一些研究者认为，长时间呆在户外的个体体内含有较高水平的维生素D，而这种维生素可以保护他们，以免发生黑色素瘤。但是这一推断的证据十分有限，之间的因果关系也模糊不清。新墨西哥大学（University of New Mexico，位于阿尔伯克基）的肿瘤流行病学家Marianne Berwick指出，他们至今仍然无法确定维生素D是良好健康的结果还是原因。”

两条不同的发病路径

此外，并不是所有的研究都表明间歇性阳光曝晒与黑色素瘤之间存在较强的关联。Whiteman认为这其中的原因是：间歇性阳光暴露只是黑色素瘤的一个病因而已。过去十年里，他分析了黑色素瘤的发病部位和发病时间，意外发现了不同黑色素瘤之间其它的细微差别。例如，阳光的慢性曝晒看起来的确是黑色素瘤的一个危险因素，但是这种情况仅发生在一部分人身上。户外工作者到七八十岁的时候，其暴露的皮肤区域（即面部、耳朵、颈部和头皮）上容易发生黑色素瘤。他指出，在生命早期就罹患黑色素瘤的患者通常都多次发生过阳光的急性曝晒。这些患者的黑色素瘤往往会出现于偶尔接触阳光的皮肤区域上，例如背部、腹部、大腿和大臂。

Whiteman还认为，导致这些差异的部分原因是每个人长痣的倾向性不同。这种说法也是合理的，因为越容易长痣的人就越有可能出现具有扩散能力的黑色素细胞。事实的确如此，痣越多的个体罹患黑色素瘤的风险越高。Whiteman指出，对于多痣的人而言，即便在生命早期短暂地暴露于强烈的阳光之下，可能也足以启动肿瘤诱发性分子事件了。年轻人的黑色素细胞仍然处在成熟的过程之中，而躯干上的黑色素细胞的成熟速度似乎要缓慢得多。然而，对于那些不太长痣的人而言，黑色素细胞的成熟过程可能需要更长时间地接触阳光。Whiteman将这一假设命名为“差异性发病路径（divergent pathways）”模型。

2003年，Whiteman试图对这一假设模型进行检验。他对躯干上有瘤的恶性黑色素瘤患者和头颈部有瘤的恶性黑色素瘤患者进行了比较。该研究的所有对象基本上都至少长有一颗痣，但是与躯干有瘤的患者相比，头颈部有瘤的患者拥有较少的痣。另外，这些患者也指出，他们曾经因为工作的需要而接触了大量的阳光。其他几项研究也得出了类似的研究结果。

Whiteman目前仍然在不断改进自己的理

论。他表示，在刚开始时，他们的模型认为（黑色素瘤的发病）有两条路径。但是分子学研究却表明不止有两条发病路径，不同的阳光暴露方式可以损伤不同的基因。他指出，随着他们不断地结合分子科学知识和流行病学知识，他们就能够更清楚地阐明这些发病路径。”

阳光以外的危险因素

我们知道，晒斑（即间歇性阳光曝晒的标志）似乎能够使个体的黑色素瘤发病风险增加大约一倍。但是我们并不清楚其它的环境因素是否也有相同的作用。**Berwick**指出，你一定会认为，如果阳光是（黑色素瘤）唯一病因的话，那么它所产生的效应应当会更强，就像吸烟对肺癌的影响一样。（吸烟者罹患肺癌的概率是非吸烟者的15-30倍。）

上世纪八九十年代，有一系列的研究探讨了工人的工作场所与各种肿瘤发病风险之间的关联。其中一些研究发现，黑色素瘤与有机氯化物之间存在着潜在的关联。有机氯化物是一类包括PCB在内的化合物，而PCB这种工业用化学品早在几十年前就被禁止使用了。

卑诗省癌症研究中心（BC Cancer Agency，位于加拿大温哥华）的流行病学家**Richard Gallagher**专门从事肿瘤发病风险的研究。他决定利用现有的数据和血液样本，重新探讨PCB和黑色素瘤之间的关联。**Gallagher**等人发现，血液PCB水平最高者发生黑色素瘤的风险是水平最低者的六倍。**Gallagher**目前正在开展一项规模更大的研究，以探讨二者是否依然存在这种关联，但是黑色素瘤与PCB之间的关联似乎是可信的。他表示，它（即PCB）能够产生活性氧自由基，这可能使人们更容易受到其它有害因素的损伤。尽管我们现在已经无法再购买到PCB了，但是我们仍然能够在环境中找到PCB的

痕迹，其中鱼体内含有高浓度的PCB。

加利福尼亚大学欧文分校（University of California, Irvine）的肿瘤学家**Frank Meyskens**认为，重金属（尤其是铬）可能是导致黑色素瘤发病的另一个“元凶”。当他了解到那些接受金属对金属介面髋关节置换手术的患者经常会发生黑色素瘤时，他就对重金属产生了怀疑，因为髋关节置换装置是由钴和铬的合金构成的。美国食品和药物管理局（FDA）提醒人们，当这些人工髋关节的关节头和关节窝相互滑动时，就会释放出金属粒子，其中一些金属粒子最终将进入到血液中。**Meyskens**等人利用含有各种重金属的培养基来培养黑色素细胞，他们发现，暴露于铬的细胞会发生形态上的改变，并且出现染色体异常，从而证实这些重金属能够引发皮肤癌。

一些药物可能也参与了黑色素瘤的发病。今年夏天，哈佛大学（Harvard University，位于马萨诸塞州波士顿）的一个研究团队发现，恶性黑色素瘤与枸橼酸西地那非（即万艾可）之间存在着关联。这项研究对大约2.6万名男性进行了10多年的随访。用药者发生黑色素瘤的概率是未用药者的两倍。万艾可可能抑制一种名为PDE5A的分子，因此该研究团队推测，这种抑制作用可能增强了原发性黑色素瘤的侵袭能力。

其它的环境因素可能也会引发黑色素瘤。**Cooper**现在已经摆脱了癌症的魔掌，她将永远都不知道到底是哪些级联事件引发了她的黑色素瘤。但是由于她曾经罹患过黑色素瘤，癌症复发的风险将大大增加，因此她开始采取预防措施。当出门接触阳光时，她通常都会戴上帽子，擦些防晒霜。她详细记录了身上痣的情况，并且经常留意痣的变化。**Cooper**现在开始注意所有的细节了。她表示，自己不得不这样谨慎，因为必须在早期就发现问题。

3. 有色人种黑色素瘤的患病机制



Jackie Smith是一名幸运的黑色素瘤患者，她的病情得到了很好的控制，但是我们现在还是不太清楚黑人为什么也会得上这种疾病。

黑色素瘤是多见于浅色皮肤人种的一种疾病，但是有色人种也一样会患上这种疾病。如果能够找出他们患病的原因，将有助于我们了解黑色素瘤这种疾病的发病机制。

Jacqueline（昵称Jackie）Smith 19岁时，在她比基尼线（bikini line，女性阴毛停止生长的地方，相当于耻骨联合所在的地方）的右侧发现长了一个较大、而且形状不太规则的痣，她非常担心，于是就找到医生，把这个痣给切掉了。后来的病检结果显示这是一个非恶性的痣，可是几年之后，在原来那个位置又长出了一个较硬、大概有杏仁大小的新生物。现在在美国纽约雪城大学（Syracuse University in New York）念社会学博士的Smith曾指出，如果她穿上松紧裤，你就能看到那个东西。医生们认为这是皮肤感染，于是给Smith开了抗生素进行治疗。可是这肿块却没有消掉。

几年之后，Smith再次找到医生，把这个肿块切掉了。可这一次的病检结果却是黑色素瘤。这个肿块是一个肿大的癌性淋巴结。当时医生告诉Smith，如果她还能再活5年，那就

是个奇迹。

Smith只不过是众多黑色素瘤患者中的一位，但她的独特之处在于她是黑人。近30年来，白人当中的黑色素瘤发病率有了大幅度的降低，但是在有色人种当中，该疾病的发病率却基本保持不变。在美国，白人患上黑色素瘤的几率大约是2%，但是黑人的发病率却只有1/1000。

皮肤颜色更深意味着皮肤里含有更多的黑色素，而黑色素是一种能够保护我们皮肤，使其免受紫外线伤害的色素。绝大部分黑色素瘤白人患者都与阳光照射之后导致的突变有关，但是在当地的黑色素瘤黑人患者当中，至少有一半的患者是没有这种日光暴晒史的。虽然黑色素瘤黑人患者比较少见，但他们的病死率却非常高。非洲裔美国人黑色素瘤患者的5年生存率只有73%，而高加索人种黑色素瘤患者的5年生存率却高达91%。

大部分有关黑色素瘤的科研工作都是针对白人开展的，所以为什么会出现上面这种有色人种和白人之间的区别也就不得而知了。科学家们也不太清楚为什么有色人种会患上黑色素瘤。因此，我们也不知道是否应该根据肤色来选择不同的治疗方案，也不清楚防晒措施对于有色人种是否有意义。之所以会存在上面这些问题，部分原因是科学家们关于这个问题是按照肤色进行分组研究的。比如美国最常见的西班牙裔族群就很难办，他们有的人皮肤很白，有的人皮肤的颜色又比较深。鉴于此，美国休斯敦市MD Anderson癌症研究中心（MD Anderson Cancer Center in Houston）的皮肤肿瘤学家Dennis Hughes表示，如果把他们全都当成一种情况处理，这肯定是不合理的，但Hughes等人正是这么干的。

笼罩白色人种的白色恐怖

起源于20多万年前非洲大陆的远古人类，由于经历了灼热阳光的炙烤，所以肤色都比较深。皮肤里的黑色素是人体的天然防晒霜，能够阻止紫外线进入人体深层组织，造成放射性伤害。但这也意味着需要更多的户外（阳光下）活动时间，以便合成足够多的维生素D，以避免发生骨质疏松（osteoporosis）等问题，而且还有助于预防自身免疫病和炎症性疾病的发生。但是后来远古人类走出了非洲，来到了气候温和的东亚和欧洲大陆，所以他们的肤色开始慢慢变浅，这有助于人体更快地合成维生素D，但同时也增加了罹患皮肤癌的风险。

这种肤色的变迁过程与MC1R基因的突变有一定的关系。MC1R基因编码黑皮质素1受体蛋白（melanocortin 1 receptor），该蛋白负责决定皮肤里合成的黑色素的种类。黑皮质素1受体蛋白被激活之后，皮肤里就会合成出颜色比较深的真黑素（eumelanin），真黑素具有很好的防晒作用，而且还能够促进DNA的修复。如果MC1R基因发生突变，无法合成出有活性的黑皮质素1受体蛋白，人体就会

合成褐黑素（pheomelanin），红发、皮肤白皙、有很多雀斑的人就会合成大量的褐黑素。不论是何种肤色的人，都能够合成真黑素和褐黑素这两种皮肤色素，区别就在于这两种色素的含量有所不同。

在阳光下活动时间多了以后就会促进皮肤合成出新的黑色素。那些皮肤里真黑素含量较多的人皮肤就会变成古铜色。可是那些皮肤里褐黑素含量较多的白种人在进行日光浴之后更多见的却是发生晒伤和脱皮，而且白种人在儿童期发生晒伤脱皮的次数与他们后来罹患黑色素瘤的几率也有非常明显的相关性。

不过据美国波士顿市麻省中心医院（Massachusetts General Hospital Cancer Center in Boston）黑色素瘤项目的负责人David Fisher介绍，这些人即便没有接受紫外线的照射，他们皮肤内的褐黑素还是会引起皮肤癌。Fisher等人做过小鼠动物实验，结果发现等同于红发白皙皮肤白种人的小鼠罹患黑色素瘤的风险要远高于“黑色人种”小鼠和“白化病（皮肤里不能表达黑色素）”小鼠。所以Fisher认为，这就能够解释，为什么深色人种虽然罹患黑色素瘤的风险要远低于白色人种，但他们也会患上这种疾病，原因就是深色人种体内也会表达褐黑素这种危险的色素，只不过表达量比较低而已。

Bob Marley的大脚趾

1977年的夏天，牙买加雷鬼乐（reggae）歌手Bob Marley正在法国踢足球，结果弄伤了右脚的大脚趾。后来由于伤口化脓，医生给他做了拔甲治疗。Marley后来又在踢足球时弄伤了这个脚趾，再去看医生时，医生被他萎缩的脚趾给吓坏了，于是给Marley做了组织活检，最后发现他患上了黑色素瘤。医生建议Marley做一个脚趾截肢手术，以免癌细胞扩散，但是Marley以宗教的理由拒绝了医生的建议。很不幸的是，癌细胞扩散了，有着黝黑肤色的Marley于1981年因肿瘤脑部扩散而不幸去世，终年36岁。



Bob Marley在36岁时死于黑色素瘤脑转移，他的黑色素瘤起源于右脚的大脚趾。

Marley患上的这种黑色素瘤属于发生在肢体末端的黑色素瘤（**acral melanoma**），患病部位多见于手部、脚部以及指甲下面等部位，但这些部位很少，甚至几乎都不太会暴露在阳光下。还有一些黑色素瘤会发生在有粘液的体腔内，比如阴道或口腔内。肢体末端或者粘膜处的黑色素瘤在所有黑色素瘤患者当中的比例还不到**5%**，但是在深色人种黑色素瘤患者当中的比例却超过了**50%**。这也是为什么深色人种罹患黑色素瘤与是否经受阳光照射无关的原因。

美国田纳西州范德比尔特大学（**Vanderbilt University in Nashville, Tennessee**）的肿瘤学家**Jeffrey Sosman**表示，很明显，由于与日光的关系不同，肢体末端和粘膜处的黑色素瘤具有另外一种截然不同的生物学特性。科研人员们现在需要了解的是深色人种发生黑色素瘤的原因，并据此找到相应的治疗方法。

早期患病

Jackie Smith在离她父母家不远的美国佛罗里达州的**Moffitt**癌症中心（**Moffitt Cancer**

Center in Tampa, Florida）切除了她腰上那个杏仁大小的癌性淋巴结。手术之后，她又接受了放疗和长达一年的干扰素治疗。干扰素的副作用之一就是严重的感冒样症状。她经常会打冷战，后来还因为使用了抑制恶心的药物导致了牙关紧闭，以至于不得不休学。

现在，晚期黑色素瘤患者常常会接受基因测序检测，以便医生为他们选择最合适的治疗方案。比如在日光照射引起的黑色素瘤患者当中，有**60%**的患者都携带有**BRAF**突变基因，而市面上已经出现了多种针对该突变基因的靶向药物，供临床医生们选择。但是绝大部分肢端和粘膜处的黑色素瘤的病因还不明确，所以治疗起来相当困难。

Smith接受的干扰素免疫疗法是近十年来才发展起来的治疗手段。**Sosman**发现，这种疗法能够帮助患者自身的免疫系统攻击肿瘤细胞和组织，这种治疗方案似乎也是治疗多重突变黑色素瘤患者（即日光照射引起的黑色素瘤）最有效的措施。**Sosman**认为这非常合理，因为突变基因编码的异常蛋白质会被人体自身的免疫系统识别为异源的蛋白质，从而对它们发动免疫攻击。但这似乎又反过来提示我

们，免疫疗法对于Smith这种非日光照射引起的黑色素瘤患者可能不会有太好的效果。

我们似乎很难知道Smith患病的确切原因，尤其是在她的肿瘤组织没有接受基因测序的情况下，也不容易了解她被治愈的原因。日光照射也许是一部分原因，因为虽然Smith是黑人，但她也非常喜欢日光浴。不过她在Moffitt癌症中心的主治医生Vernon Sondak却认为另有蹊跷。Sondak医生不太能确定Smith的原发灶，不过他感觉应该就是Smith在19岁时切除的那个痣。这也符合黑色素瘤源于青少年时期的临床规律。

在白人少女当中黑色素瘤的发病情况尤为明显，因为这个人群也是使用太阳灯浴床（sunbed）最广泛的人群，不过在年级更小一点的儿童当中也能够观察到黑色素瘤发病率缓慢增长的现象。在美国深色人种的成年人群当中，虽然黑色素瘤的发病率还不到5%，但是在深色人种的儿童当中，黑色素瘤的发病率却远远高于这个数字。有一项统计显示，在美国1至4岁的黑色素瘤患者当中，差不多有18%的患者都是非白色人种族裔。这也与Smith的情况非常吻合。Sondak指出，可能这就是Smith的发病情况，在她很小的时候体内就出现了癌变，只不过等她长大之后才表现出来。

滞后的诊断

现在，离Smith被确诊黑色素瘤已经过去7年了，她也终于在几个月以前拿到了她的博士学位。一切都回归到了正轨上。但是由于她确诊比较晚（至少是部分原因），所以还是存在一些问题。如她的右腿会周期性地肿胀，学名叫做下肢淋巴水肿（lymphoedema），这主要是由于她切除了腹股沟淋巴结所致。所以Smith必须穿弹力袜，而且不能穿高跟鞋，否则她的脚也会肿。

在有色人种当中，常常发生这种黑色素瘤发展到病情晚期才得到确诊的情况。2006年，迈阿密大学Miller医学院（University of

Miami's Miller School of Medicine）的皮肤科主任Robert Kirsner对迈阿密当地Dade县里的将近1700名黑色素瘤患者（其中包括白人、黑人和西班牙裔人）进行了分析。Kirsner主要关注的是这些患者被确诊时病情进展到了哪个阶段。结果他发现了一个大问题，只有16%的白人患者是在肿瘤已经发生转移之后被确诊的，这个比例在西班牙裔患者当中是26%，可是到了黑人患者当中，这个比例却一下子飙升到52%。Kirsner认为这也可以解释为什么美国少数民族族裔黑色素瘤患者的病死率相当高。Kirsner后来开展的工作又发现，是社会经济学因素或公共卫生意识不够导致了这种诊断上的滞后现象。医患双方往往都没有意识到有色人种也是会患上黑色素瘤的。

为了解决这个问题，美国皮肤病学会（American Academy of Dermatology, AAD）专门召集肤色专家组成了一个工作组，在今年早些时候发布了一份指南。该指南建议，非高加索裔族群每个月应该进行一次全面的皮肤体检，尤其需要重点检查手脚末端，指甲下和口腔等体腔部位。他们还提醒有色人种需要和白人一样注重防晒的问题，比如要尽可能地在树荫等阴凉的场所活动、穿着长袖衣裤、戴遮阳帽、使用防晒霜，以及不要使用太阳灯浴床等。整个工作组的组长，美国密歇根州Henry Ford医院（Henry Ford Hospital in Detroit, Michigan）的Henry Lim表示，虽然有色人种罹患黑色素瘤的风险要低于白人，但他们的患病风险并不是0。

多样化的建议

那么这些严格的指南建议会降低有色人种里黑色素瘤的发病率，同时改善这些患者的预后吗？由于目前针对黑色素瘤开展的研究和预防工作全都是在白人群体里进行的，所以对于上面这个问题，仍没有一个非常清晰和明确的答案。

Kirsner认为，从根本就出了问题。标

准的自检方案告诉人们，要注意身上不对称的痣，比如边界不规则，颜色不均一，直径超过6毫米，或者大小变化很快等。但是Kirsner认为，这些建议全都来自白人的经验，有色人种的癌性痣可能完全是另外一种样子。

另外，美国宾夕法尼亚州立大学（Pennsylvania State University in University Park）专门研究肤色进化问题的人类学家Nina Jablonski认为，在对有色人种进行黑色素瘤研究时我们主要关注的都是种族特征，而不是肤色特征。所以针对西班牙裔、非洲裔、亚裔美国人给出的建议都没有太大的意义，因为这些人的肤色与他们的种族并没有非常好的对应关系，而肤色才是决定黑色素瘤患病风险的主要因素。但现实就是按照种族来进行区分的。比如AAD的指南就将高加索裔人群定义为欧洲的非西班牙裔后代。而肤色较浅的亚裔、非洲裔、印第安人则都被划归为有色人种。“他们其实是一群各色各样的人。”Jablonski这样评价道。

建议一个皮肤白皙、有着红头发的人要避免接受日光照射没有问题，但是对于有色人种是否适用就不太清楚了。由于黑色素瘤在有色人种当中的发病率比较低，而且常见的都是肢端和腔内型，所以他们是否患病与接触日光的关系也不太大。Lim就表示，我们需要建议有色人种做好防晒工作吗？答案可能是否定的。Lim认为，困难在于如何给出一份个性化、而且容易执行的防病建议，这也许需要好几年的时间，所以目前我们还是只能执行现在的方案。

不过澳大利亚和很多欧洲国家都已经根据肤色给出了相应的防病建议。他们建议肤色较深的人可以适当晒太阳，这是没有问题的，甚至还是有利于身体健康的，因为可以促进维生素D的合成。可是在美国，他们给出的建议是让这些肤色较深的人服用维生素D类保健品作

为补充。

教育和扩大医疗服务范围的作用可能不会太大。如果有有色人种和白人都长了一个同样大小的黑色素瘤，那个有色人种患者可能早就已经发生癌转移了。这说明有色人种更容易患上恶性程度更高的黑色素瘤，所以对他们进行早期诊断也比较困难。

加拿大多伦多大学（University of Toronto in Canada）的分子人类学家Esteban Parra认为，要了解疾病的真相，第一步应该客观地判定肤色有多深。然后将这些定量的肤色数据与肿瘤的基因测序结果结合起来，分辨出与肤色相关的基因突变和与肤色无关的基因突变。

Parra还拿出了好几篇使用这种策略的研究论文。科研人员对与色素合成有关的4个基因，共计12个突变体进行了研究，试图了解这些基因对日本人肤色的影响作用。科研人员使用分光光度计（spectrophotometer）来定量判定人的肤色，结果发现，OCA2基因与肤色变浅有关。

今年，该课题组又发现，这些能够让肤色变浅的突变基因能够增加罹患皮肤癌的发病风险，他们也因此明确了肤色与皮肤癌患病风险之间的确定关系。Parra认为，如果有更多的人开始采用这种肤色定量研究方法，那就更好了。

到目前为止，最有价值的、而且是适合所有人的建议就是要了解自己皮肤的状况，一旦出现异常，立刻进行检查。Jackie Smith就是因为她自己的细心和警惕才挽回了一条生命。她指出，我们都知道要关注身体的健康状况。但是她是更加小心的那种人，当医生跟她说‘你这病没什么需要担心的’时，她还是感到不放心，所以又去找医生，结果证明真的有问题，所以Smith现在才能好好地站在这。

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

二、预防及防护

1. 向澳大利亚学习



日光浴能够让你的肤色立即变成漂亮的巧克力色，但是也极有可能让人将来患上黑色素瘤。

那些不知道该如何劝说自己国民免受日光浴伤害的国家可以向世界著名的黑色素瘤之都——澳大利亚取取经。

居住在美国加州旧金山的Jennifer Schaefer每当出门时总是喜欢穿有袖子的衣服，还喜欢戴一顶大帽子，她还给自己的这种装扮取了一个名字，叫“随身伞（personal umbrella）”。Schaefer皮肤白皙，一头红发，但是她童年时有过晒伤的经历，而且她们家还有皮肤癌的家族史，所以她对紫外线的伤害有着深刻的认识。我们都知道，紫外线是导致皮肤癌的最主要原因。

但是Schaefer发现，很少有人会像她那样对日光浴的安全性表示担忧，大多数人都更喜欢晒太阳，而不是像她那样觉得应该在日光下有所防护，她对此感到非常困惑。Schaefer表示，在她们的文化里，做一点防晒措施是一件非常可笑的事情。她们对日光浴的长期影响几乎一无所知，这就和全球变暖一样，如果没有真实地感受过它所带来的影响，就不会做出改变。用中国人的话来说就是不见

棺材不掉泪。每当Schaefer穿有袖，并且下身到膝盖的游泳衣（rash guard）时，她的朋友们都会笑话她。

但是以喜欢日光浴著称的澳大利亚人已经感受到日光浴的影响了，而且他们也因此做出了改变。澳大利亚阳光充裕，紫外线强度高，而且以白人居多，所以也是世界上皮肤癌发病率最高的地区。但是在20世纪90年代中期，在他们经历了数十年的皮肤癌发病率居高不下的状况之后，黑色素瘤的发病率步入了平台期。现如今，澳大利亚年轻人中皮肤癌的发病率已经开始下降。据该国调查结果显示，在澳大利亚，超过70%的成年人和55%的青少年都不再以褐色肤色为美。

SLIP! SLOP! SLAP!

据澳大利亚布里斯班QIMR Berghofer医学研究中心（QIMR Berghofer Medical Research Institute in Brisbane）的肿瘤流行病学专家Adèle Green介绍，之所以会出现这种变化是因为澳大利亚皮肤癌的发病人数已经达到饱和状态了。在澳大利亚，黑色素瘤非常常见，几乎每个人都能认识或者听说过一两个黑色素瘤患者，所以他们也意识到，必须做出改变。从20世纪80年代初开始，在澳大利亚还开展了一项全民皮肤癌知识普及工作，那就是著名的电视广告“SLIP! SLOP! SLAP!”。一个海鸥卡通形象告诉澳大利亚人，在进行日光浴之前应该做好防护，“套上（slip）T恤，涂上（slop）防晒霜，扣上（slap）帽子”，以减少患上皮肤癌的机会。该工作至今还在进行之中，也就是今天由肿瘤理事会（cancer councils）这个慈善组织负责的SunSmart项目。SunSmart项目除了在公众媒体上进行宣传之外，还与学校、工作场所、政府、卫生从业人员、父母和体育机构开展了大量的合作。在澳大利亚各州政府的支持下，SunSmart项目已经让澳大利亚成为了世界上皮肤癌预防工作开展得最好的一个国家。

在Green成长的那个年代，小孩子被晒伤是再平常不过的事情了。她还记得在她们十几岁的时候，她和她的小伙伴们都会在大太阳下，像煎肉和煎鸡蛋一样“煎”她们自己。在澳大利亚的中老年人群里，黑色素瘤的发病率还在一直上升，这是因为这些人在年轻时经受过暴晒，当时紫外线对他们的皮肤造成了损伤，使他们现在患上了皮肤癌。不过Green认为，澳大利亚人的观念已经发生了转变，在“SLIP! SLOP! SLAP!”广告播出之后出生的年轻人里，大家都已经了解了紫外线防护的重要意义。

那些还正在为如何让自己国民认识到紫外线防护重要意义的国家也会爱上澳大利亚奇迹的。2014年7月，美国公共卫生署署长（US surgeon general，是美国公共卫生署的运行负责人，由美国总统提名，美国国会投票通过之后任命）签署了一份行动宣言（call to action，详见go.nature.com/zy27zl），要求全美所有社会机构行动起来，减少美国公民接受的紫外线照射。美国公共卫生署代理署长Boris Lushniak表示，他们现在才出台这份文件，人家澳大利亚人很多年之前就已经这么干了。这份报告详细地介绍了美国皮肤癌发病率逐年上升，以及大部分美国人紫外线防护工作不到位的现状。仅去年，每3个美国人当中就有1个有过晒伤。该报告还指出，在美国年轻白人女性当中，太阳灯浴浴床（sunbed）的使用率也过高，每3个美国年轻白人女性当中每年就有1个使用过这种太阳灯浴浴床。

美国心理学家Joel Hillhouse在东田纳西州立大学皮肤癌预防实验室（Skin Cancer Prevention Laboratory at East Tennessee State University in Johnson City）担任主任，他表示，他们已经加深了对紫外线防护的认识和了解，但这还不足以改变我们的日常行为。那么是什么原因让美国及其他地方的人们都对紫外线的危害无动于衷呢？我们又能够从澳大利亚的成功经验里吸取哪些经验呢？



在澳大利亚的小学里，到处都有这种树荫，他们也鼓励同学们戴遮阳帽。

一个非常重要的原因就是在西方文化里认为，棕色皮肤是健康的象征，是有吸引力的。据在美国加州大学旧金山分校（**University of California, San Francisco**）专门从事皮肤癌预防工作的皮肤科医生**Eleni Linos**介绍，整个社会都认为，棕色皮肤是漂亮的肤色，这是目前无法克服的障碍。**Hillhouse**也补充道，在这种文化的背后，是每年数十亿美元的美容生意。

这种社会观念由此带来了非常大的麻烦。保护皮肤就需要戴帽子，或者涂防晒霜，这非常麻烦。据在美国宾夕法尼亚州费城市**Fox Chase**癌症中心（**Fox Chase Cancer Center in Philadelphia, Pennsylvania**）里专门从事皮肤癌预防工作的心理学专家**Carolyn Heckman**介绍，很多人在考虑防晒问题时都会对风险收益比做一个判断。他们认为患皮肤癌的风险比较低，而且可能是几十年之后的事情，难以捉摸。可是相比之下，日光浴的美肤效果却是立竿见影的。

但没有什么是永恒不变的，我们对日光浴的态度也是如此。直到20世纪初，白皙的肤色在北美和欧洲都还是非常流行的，因为这

说明你来自上流社会，不需要从事户外劳动。一直到现在，这种观念还在很多亚洲国家里非常流行。到了20世纪20年代，医生们开始鼓励某些患者多晒晒太阳，比如结核病患者。然后，很多人开始模仿法国的时尚风向标**Coco Chanel**，喜欢她躺在地中海的一艘游艇上，露出的棕色肌肤。在20世纪60年代又出现了比基尼，以及后来出现的沙滩浴床，这都大大增加了人们接受紫外线照射的机会。

但我们对日光的喜爱也并非完全出于文化的影响。人体的生物学属性也决定了我们不可能长期不接受日光的照射。定期晒太阳或者接受室内的紫外线照射也会让人上瘾。在小鼠动物试验中发现，每天接受紫外线照射会在一周之内让小鼠体内 β 内啡肽（ β -endorphin）的表达水平上调。我们都知道， β 内啡肽是一种能让人感到愉悦的激素。动物实验也发现，一旦 β 内啡肽水平回退，就会产生非常典型的、类似毒品戒断之后的症状。开展这项动物实验的是美国哈佛大学（**Harvard University in Cambridge, Massachusetts**）黑色素瘤研究项目的负责人**David Fisher**，他认为，这也能够解释为什么日光浴能够让我们感觉良好。

Fisher相信，这是自然进化的印记，因为在很久以前，在户外晒太阳有助于人体保持健康，而且能够帮助皮肤合成维生素D，促进骨骼生长。

Fisher表示，这种日光照射所带来的欣快感非常小，但是哪怕人们只是适当增加了一点寻求紫外线照射的倾向，对于一个数百万的人群而言，也就增加了皮肤癌的患病率。Fisher相信，认识到这种上瘾性也会对公共卫生工作带来一定的帮助。比如他认为，公共卫生管理机构对于青少年接受紫外线照射美肤应该采取更加强硬的态度，因为这很有可能会让人上瘾。也应该加强公共卫生信息宣传，让大家明白，人的天性决定了，我们对日光浴的抵抗能力要比我们想象的要弱。Fisher表示，当人们再想要去日光浴时，他们就会先停下来，更客观地好好想一想了。

消息满天飞

不一致的公共卫生信息也会给大家造成困扰。2012年，美国明尼苏达大学（University of Minnesota in Minneapolis）的肿瘤流行病学专家DeAnn Lazovich比较了4家美国卫生机构给出的皮肤癌预防建议。结果发现有很多不一致的地方，比如信息不一致，甚至连预防措施的先后顺序也不一致。Lazovich表示，任何人看到这些信息之后都会感到无所适从的。

Linus则担心我们过分强调了防晒霜的作用，防晒霜是人们最常用的一种防晒手段。Linus的研究发现，使用防晒霜的人发生晒伤的比例要比选择在树荫下，或者穿着不暴露衣服来进行防晒防护的人更高。虽然大家在长时间户外活动之前往往都会涂抹一些防晒霜，但是很少有人会涂抹足够厚的、能够达到防晒保护效果的防晒霜。这样反而会给大家一个假象，认为自己已经足够安全了。Linus解释道：“大家都觉得只要涂了防晒霜，就不怕太阳晒了，晒多久都没事。”

美国布朗大学（Brown University in Providence, Rhode Island）的皮肤科医生，

社区卫生研究人员Martin Weinstock则认为，有关维生素D的各种信息也会给公众带来困扰。一直以来，我们都在宣传维生素D的各种好处，比如预防肿瘤，预防糖尿病等。虽然美国医学研究院（Institute of Medicine）2010年时曾经表示，只有证据表明，维生素D对骨骼健康有益，除此之外，没有足够的证据表明维生素D具备上述其它作用，但是美容行业可不管这些，他们都在大力宣传维生素D的“各种”好处。所以给公众的感觉就是，我们一边在说紫外线有害，一边又在说维生素D有益，究竟该怎么办？所以Weinstock认为，真的不要再放出这么多互相矛盾的信息了。

对于这个问题，各国也都有各自的处理方式。比如美国就鼓励人们避免接受紫外线照射，如果他们有维生素D缺乏的问题，可以采用口服维生素D的方式来补充。但是澳大利亚则建议他们的国民适度晒晒太阳，比如在紫外线强度比较低的时候到户外活动一下，以保持体内有充足的维生素D。在澳大利亚维多利亚肿瘤理事会（Cancer Council Victoria in Australia）里负责预防工作的Craig Sinclair认为他们的这种方式更加值得推荐。不过Weinstock却并不赞同这种观点，他认为这样做其实是没有办法保证哪种紫外线强度才是安全的紫外线强度。“虽然多一点点紫外线不会对你造成太大的伤害，但还是会带来一点点的伤害。”Weinstock说道。

除此之外，我们也并没有根据人口统计学信息对需要向（特定）公众传递的（特定）公共卫生信息进行过很好的设计。Hillhouse曾经针对使用太阳灯浴浴床这种对身体健康没什么好处的设备的年轻女性进行过研究，专门调查有哪些因素会促使她们的行为发生改变。“有的人会说，得皮肤癌还远着呢。”Hillhouse介绍道。所以更好的办法应该是告诉这些年轻女孩一些她们更关心的信息，与她们的外表更有关的一些信息。比如Hillhouse就曾经向她们强调过紫外线与皱纹的关系，更重要的是，他还给她们提供了其

它的、更安全的可选方案，即通过体育锻炼同样能够达到让自己看起来更健康的目的。**Hillhouse**指出，公共健康传播需要用一种类似宗教的方法，你告诉人们需要做什么，怎么做会更健康，他们自然就会去做了。不过这种方法也有一定的问题，心理学知识告诉我们，我们需要因人而异，用最适合某一个人的方法去打动他。

方便的防晒手段

Sinclair认为，其他国家至少可以从澳大利亚学到一点经验，那就是预防工作是需要持续不断地坚持下去的。他表示，只要我们一松劲，皮肤癌立即就会用实际行动来回应你。

实际上，在美国用来支持皮肤癌预防工作的资金一直都来自分散的各个地区，从来就没有一个全国性的统一预防行动。**Hillhouse**表示，我们一直在致力于禁烟、禁酒以及预防艾滋病，从来就没想过要预防皮肤癌。在英国，这个被认为皮肤癌发病与廉价海外游、或室内使用太阳灯浴浴床等因素有密切关系的国家，其癌症研究慈善组织（**Cancer Research UK**）开展皮肤癌预防工作已经坚持了十年。据**Sinclair**介绍，英国的预防工作脱胎于澳大利亚的**SunSmart**项目，但是资金投入要小得多，然而由此带来的收益却非常大。在澳大利亚的**SunSmart**项目里，每投入1澳币，就能够为皮肤癌相关诊治工作节省2.3美元。

另外一个重要的经验就是，仅靠教育是远远不够的，这也是各个控烟运动得出的经验之一。旨在改变个体行为的大众媒体宣传工作必须获得政策和法规的支持。**Green**认为，个人的行为无法完成这一切。比如在澳大利亚的小学里就推行了“不戴帽，但是得在树荫下活动”的政策。而且该政策要求各小学提供足够的树荫供学生们活动，在教室里也挂上了遮光帘，同时面向各个年龄段的学生教授防晒知识。相比之下，很多美国小学却禁止学生们在操场上戴帽子（可能是为了防止学生形成小派

别），也只能由老师决定是否放下遮光帘。据**Lushniak**介绍，他们希望学生们能够被允许使用这些防晒措施。

Lin认为澳大利亚之所以能够取得成功是因为他们将日常教育与各种方便、实用的防晒措施做了很好的结合。她表示，如果你能够让防晒措施成为生活中的一部分，那么实施起来自然就容易多了。如果到处都是树荫，那么自然就会在树荫下躲太阳；如果在天气预报里加上紫外线指数，我们也就不用再专门去查每天的紫外线强度是多了；如果孩子们都习惯了戴帽子，也就不再费力地说服他们戴帽子了。

在澳大利亚以外的地方，也存在一些有利的因素。比如大家的态度已经开始发生了改变。据**Hillhouse**介绍，根据他们的一项尚未发布的数据显示，美国人已经开始转向追求比较浅的褐色肤色，而不是较深的肤色。他们的研究发现，美国人现在只是想让自己看起来没那么白而已，不再追求古铜色的肤色了。对近几十年来美国妇女的时尚杂志的分析也发现，时尚模特的肤色也变得越来越浅了。

2013年的一项研究还发现，除了澳大利亚之外，新西兰、加拿大、以色列、挪威、捷克等国（主要指女性）以及美国（主要指白人男性）年轻人中黑色素瘤发病率都出现了下降或者稳定的趋势。“我们也慢慢看到了这种转变。”**Green**说道。

科研人员们认为，美国公共卫生署署长的行动宣言如果要发挥最大的作用，还需要相应资金的支持，不过这个方向是正确的。**Lazovich**表示，现在，阳光安全性已经被提升到了公共安全优先事项的地位。**Weinstock**也补充说：“这也给了很多团体能够支持的工作。”

让我们再回到旧金山，**Jennifer Schaefer**也正在尽她所能地教育下一代。她的大女儿现在出门一定会戴帽子。她说道：“我们从小就戴帽子，这就和刷牙一样平常。”

禁止室内晒黑美肤

禁止使用太阳灯浴浴床

Clare Oliver在澳大利亚太阳灯浴浴床抵制运动中起到了非常大的作用。Oliver是一名年仅26岁的记者，于2007年底死于黑色素瘤。在她生命的最后一个月里，她大力宣传了室内太阳灯浴浴床的危害，Oliver认为就是这东西让她患上了黑色素瘤。Oliver上电视之后，媒体又进行了铺天盖地的宣传，最终让澳大利亚维多利亚州成为了第一个禁止18岁以下年轻人使用商业化太阳灯浴浴床的州。澳大利亚其它的州也马上跟进，但是事情并没有就此结束。2014年年底，澳大利亚所有的州都已经彻底禁止使用商业化太阳灯浴浴床。这也让澳大利亚继巴西之后成为了世界上第二个颁布该禁令的国家。巴西于2009年颁布了同样的禁令。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）也曾经在2009年宣布，太阳灯浴浴床属于致癌物。

包括英国（苏格兰于2009年、英格

兰和威尔士于2011年，北爱尔兰于2012年）在内很多欧洲国家也都立法禁止年轻人使用太阳灯浴浴床。这种禁令不会一下子全都铺开，比如黑色素瘤的发病率在英格兰北部就要比阳光充足的南部低得多，但是英格兰北部的年轻女性使用太阳灯浴浴床的比例也很高，这也被认为是她们患黑色素瘤比例较高的原因。

由加利福尼亚州领头的美国的11个州也在2011年宣布，禁止18岁以下年轻人使用太阳灯浴浴床。美国其他几个州也有类似的禁令，只不过没有这么严格，还有10个州没有颁布类似禁令。2014年5月，FDA将太阳灯浴浴床的风险从1级（较低）提升到2级（中等），而且还要求相关制造商在太阳灯浴浴床上明确标明禁止18岁以下人群使用的警示语。现任美国公共卫生署代理署长Boris Lushniak表示，社会已经作出了判断。这种无益的紫外线照射就是一种致癌因素。



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

三、药物研发

1. 晚期黑色素瘤患者继续生存的机会



得益于肿瘤靶向疗法和免疫激活疗法的最新进展，晚期黑色素瘤（advanced melanoma）患者的存活期得以大大延长。

Antoni Ribas医生早在15年以前就开始治疗黑色素瘤转移患者，在他的临床工作当中，他需要与患者进行很多沟通，其中有相当一部分对话是非常困难的。因为对于晚期患者，治疗手段非常有限，而且疗效也都很不好。以转移到淋巴结或其它器官的IV期黑色素瘤为例，患者的平均生存期只有8~9个月，生存期超过3年的患者只有15%左右。

据美国加州大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles）的肿瘤学家Ribas介绍，他跟患者沟通的治疗方案的有效率大多连10%都不到。所以他经常说的话就是——治不治其实差别都不太大。

但是后来事情却出现了转机。FDA自

2011年以来已经批准了7种可以用于治疗晚期黑色素瘤的药物，其中就包括去年9月刚刚获批的一种免疫激活抗癌药物，以及其他几种免疫激活药物。各大制药公司在研的、用于治疗晚期黑色素瘤的药物也多达几十种。

专门以患者个体遗传学特征为基础，或者以让肿瘤细胞失能为目的的靶向治疗药物（targeted therapies）也是晚期黑色素瘤治疗的重要力量。以免疫系统为作用靶点，通过刺激免疫机能来清除肿瘤细胞的药物也已经进入了临床。对现有治疗手段无效的患者们在使用了这些最新药物之后也都获得了明显的、持久的疗效，所以Ribas觉得这真的是一件很神奇的事情。

瞄准靶点

多年以来，我们都是按照肿瘤来源器官给予相应处置的（比如手术或放疗），或者用化疗的方法，攻击（所有）快速增殖的细胞。后来，科研人员们发现了让正常细胞恶性转化的突变基因。进而发现了相应的突变蛋白，所以才开发出了特异性阻断这些突变蛋白不良作用的药物，从而临床医生们得以有选择性地针对肿瘤细胞开展治疗。

在上世纪90年代末，伊马替尼（*imatinib*）——格列卫（*Gleevec*）的问世让肿瘤学家们着实兴奋了一阵，因为这种药物能够特异性地针对慢性髓性白血病（*chronic myelogenous leukaemia, CML*）肿瘤细胞发挥作用。大部分CML患者都存在基因异常重排的问题，所以他们体内会表达一种异常的蛋白质，致使他们患病。从理论上来说，只要使用特异性针对该蛋白的药物，就能够治愈这些患者。

这种靶向疗法并不仅仅局限于白血病的治疗。赫赛汀（*Herceptin*）这种用于治疗乳腺癌的药物也属于这种靶向药物，它针对的是*HER2*突变基因。由于有了这些成功的先例，所以也有一些科研人员开始寻找致黑色素瘤的突变基因，希望能够借此攻克这一顽疾。

2002年，英国剑桥桑格研究所癌症基因组项目（*Cancer Genome Project at the Wellcome Trust Sanger Institute*）的科研人员终于有了突破。他们发现，2/3的黑色素瘤患者在*BRAF*基因上都有一点问题。该突变其实也就改变了*BRAF*蛋白里的一个氨基酸，但是却让整个信号通路发生了变化，细胞的增殖再也不受控制了。据美国波士顿麻省中心医院（*Massachusetts General Hospital in Boston*）的肿瘤科医生Keith Flaherty介绍，他第一眼看到那篇论文时立刻就被它吸引了。该论文由于发现*BRAF*突变蛋白的作用，让他们第一次看到了治疗黑色素瘤的希望。

但是这距离开发出一款成功的药物还非常遥远，至少也需要好多年的辛苦工作。美国田

纳西州Vanderbilt大学医学中心（*Vanderbilt University Medical Center in Nashville, Tennessee*）的肿瘤学家Jeff Sosman解释说：“在2008年以前，我们连*BRAF*蛋白是否能够作为一个药物作用靶点都不清楚，也不知道抑制*BRAF*蛋白是否就能够起到治疗的作用。”就在2008年，有医院开始试验一种名为*Zelboraf*，即维罗非尼（*vemurafenib*）的药物。该药物就是一种针对突变*BRAF*蛋白的新药。在晚期黑色素瘤患者中，大约有一半的人都携带一种*BRAF*突变蛋白——*BRAF*（*V600E*），而维罗非尼就是他们的第一个希望。

实验结果让所有人都没想到。用药之后，肿瘤迅速消退，有些患者甚至用药第二天就有了明显的改善。2010年，一项维罗非尼1期临床试验结果显示，在32名受试患者中，有26人的病情得到了完全缓解，或者部分缓解。这也是有史以来治疗晚期黑色素瘤患者结果最好的一次临床试验。在后来开展的3期临床试验当中，美国纽约史隆凯特灵纪念医院（*Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York*）转移黑色素瘤专家Paul Chapman发现，在*BRAF*（*V600E*）蛋白阳性患者当中，与标准的化疗方案相比，用维罗非尼治疗3个月之后，他们的死亡率或者病情恶化率降低了74%，48%的患者肿瘤明显缩小，或者停止继续生长。

于是FDA在2011年快速批准（申请提交4个月之内）可以将维罗非尼用于治疗*BRAF*（*V600E*）蛋白阳性黑色素瘤患者。第二款*BRAF*蛋白抑制剂*Tafinlar*，即拉非尼（*dabrafenib*）也于2013年获得了FDA的上市批准。

耐药性问题

然而肿瘤可不会“坐以待毙”，它们是一帮非常“狡诈”的对手。肿瘤细胞的杀手锏就是突变。你阻断了一条信号通路，它们就会再找出另外一条替代途径。所以这些靶向药物最

开始的疗效都很好，但是很快就会失效，很多使用维罗非尼的患者都发现，在用药半年之内都会出现耐药的问题。用药之后肿瘤都会消退

一段时间，但是一旦形成了耐药突变，就会立刻卷土重来。

BRAF突变型黑色素瘤治疗发展史

2011年以前，对于晚期黑色素瘤患者几乎没有太多的治疗手段。当时临床上使用的治疗只能够给患者8~9个月的生存期，存活期超过3年的患者不超过15%。但是近4年来，美国FDA一下子批准了7种用于治疗晚期黑色素瘤患者的靶向药物或者免疫激活药物，极大地延长了这些患者的存活期。

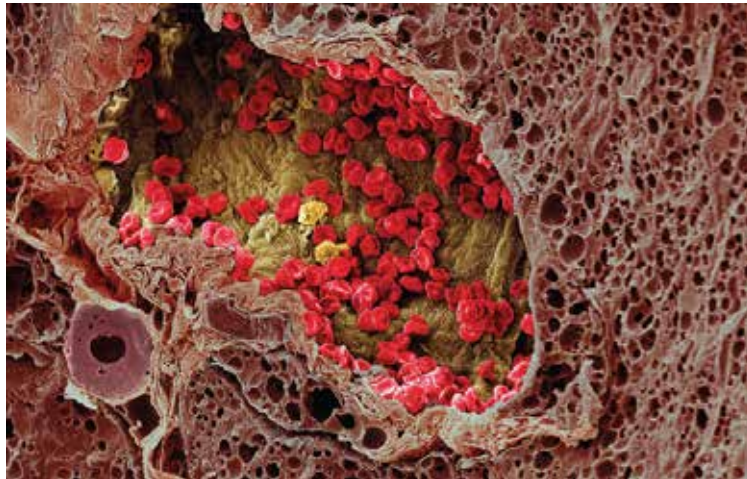


与致癌突变蛋白同属一条信号通路的其它蛋白质也都可以作为药物作用的靶标，比如BRAF抑制剂抑制的是MAPK信号通路。科学家们发现，绝大多数耐药性都是源于同一条信号通路里的其它组成蛋白发生突变，致使该通路被重新激活所致。继续寻找这些突变基因又让我们开发出了更多的MAPK信号通路抑制剂，比如Mekinist——曲美替尼（trametinib）这种MEK抑制剂就是第二种主要用于治疗晚期黑色素瘤的靶向药物。

后来，科学家们又开始将BRAF抑制剂与MEK抑制剂联合使用，希望能够阻止肿瘤细胞形成耐药性，解决耐药性的问题。如果我们对同一条信号通路的两个位点都进行阻断，肿瘤细胞就得想办法再形成其它的新突变了。Ribas等人开展过一项小型临床试验，检测这种联用治疗方案的功效，结果发现超过85%的BRAF（V600）突变携带患者（他们之前都没有接受过BRAF抑制剂治疗）用联用方案治疗之后都取得了一定的疗效，而在

之前使用过BRAF抑制剂，并形成了耐药机制的患者中只有15%的人表现出了治疗效果。从未使用过BRAF抑制剂的患者的平均存活期是13.7个月，而已经对维罗非尼产生了耐药性的患者的平均存活期只有短短的2.8个月。2014年7月，GSK公司提前终止了一项将曲美替尼（trametinib）和拉非尼（dabrafenib）联用的3期临床试验，因为试验结果要比预期的好很多。法国巴黎Gustave-Roussy研究所（Institut Gustave-Roussy in Paris）皮肤病学科的带头人Caroline Robert评价道：“我们现在至少拥有两种制胜武器了。”

对于黑色素瘤而言，BRAF突变基因并不是唯一重要的致癌基因。在大约20%的黑色素瘤转移病人中还发现了另外一种突变基因，即NRAS突变基因。各大制药公司都在努力开发NRAS突变蛋白抑制剂，同时他们也都把目光集中到了NRAS活化物上，比如MAPK。据Sosman介绍，实际上，抑制MAPK可能还不够，但这又是不可或缺的。



上图是一幅扫描电镜图片，显示的是黑色素瘤肿瘤组织里的血管及其中的红细胞（图中红色所示）。

2014年7月，法国科学家又报道了另外一种黑色素瘤对靶向药物的耐药机制。他们发现了eIF4F蛋白家族，这些蛋白对蛋白质合成具有调控作用。BRAF抑制剂治疗有效的肿瘤细胞内eIF4F蛋白家族的表达量都较低，而对BRAF抑制剂耐药的肿瘤细胞则能够大量表达eIF4F蛋白。据该论文的作者之一Robert介绍，这一发现对我们解决肿瘤的耐药性难题至关重要。Robert等人同时也发现了eIF4F蛋白抑制剂，并且在小鼠动物试验中成功地利用这种抑制剂增强了维罗非尼的抗黑色素瘤功效。

Sosman评价道：“eIF4F蛋白是一个非常有意思的靶点，它们是众多对BRAF抑制剂耐药的肿瘤细胞里的共同下游靶点。而这种eIF4F蛋白抑制剂的出现则让我们更加激动。”

利用免疫反应

在靶向治疗出现以前，生物医学研究人员们有很长一段时间都在想办法，探讨如何利用人体自身的免疫系统来消灭肿瘤。在上世纪90年代，他们终于想到了一个办法，即阻断CTLA-4这种蛋白的活性（该蛋白能够限制T免疫细胞的增殖），起到松开免疫反应刹车的作用（这和我们想象中的增强免疫反应的方法好像有点不太一样）。CTLA-4蛋白在正常

情况下能够起到限制机体免疫系统攻击自身组织和器官的作用，是对机体有利的一种自限机制。但有利就有弊，这也同时限制了机体免疫系统对肿瘤细胞的攻击能力。1996年，现在就职于美国休斯顿市德克萨斯大学MD Anderson癌症研究中心（University of Texas MD Anderson Cancer Center in Houston）的James Allison等人发现，给试验小鼠注射抗CTLA-4蛋白的抗体能够抑制小鼠体内肿瘤的生长。

这一系列研究最终促使Yervoy，即普利姆玛（ipilimumab）这种单克隆抗体药物的问世。普利姆玛能够与CTLA-4蛋白结合，阻止CTLA-4蛋白正常的T细胞复制“刹车”作用，从而起到了T细胞复制周期检查点抑制剂的作用，促进了T细胞的复制和增殖。普利姆玛也成为了第一个能够延长肿瘤转移患者存活期的药物。在一项有676名晚期黑色素瘤患者参加的大型3期临床试验当中，接受了普利姆玛治疗的患者的平均生存期达到了10个月，这要比没有使用普利姆玛治疗的对照组人群多出4个月。因此，FDA也于2011年批准普利姆玛可以用于治疗晚期黑色素瘤转移患者。

2013年，一项汇集了12个临床试验，共计有1800多名患者参与的荟萃研究发现，在接受普利姆玛治疗的患者当中，有22%的患

者的生存期超过了3年，有些人甚至达到了10年。所以Ribas认为，复制周期检查点蛋白抑制剂药物堪称里程碑式的新发现，可能也是我们这个领域里最重要的一大发现。

但是普利姆玛也存在一个让人头疼的问题，那就是毒性反应。据实施了多项普利姆玛研究的Sosman介绍，松开了T细胞复制的刹车之后，T细胞虽然可以自由地攻击肿瘤细胞，但同时也会不分青红皂白地攻击人体的正常细胞，比如皮肤细胞、结肠细胞、内分泌系统以及眼球等组织和器官。所以使用普利姆玛一定要非常小心，必须有医疗专业人士密切监测用药后产生的毒副作用，患者可能会需要使用激素类药物来处置毒副作用，在毒副作用过大时甚至需要终止普利姆玛治疗。

科研人员们也开发出了其它几种毒性更小的复制周期检查点蛋白抑制剂药物。转移黑色素瘤患者体内PD-L1蛋白的表达水平往往都比较高。PD-L1蛋白能够与T细胞上表达的PD-1蛋白结合，从而帮助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的攻击。已经有研究显示，针对PD-L1蛋白和PD-1蛋白的药物能够缩小肿瘤的体积。

Ribas和Robert最近针对pembrolizumab（又名MK-3475）这种抗PD-1蛋白的抗体进行了临床试验。结果发现，转移黑色素瘤患者使用该药物治疗之后，有52%的患者的病情都有不同程度的缓解，表现为肿瘤体积缩小，甚至完全消失。另外一项研究也显示，在使用CTLA-4蛋白抑制剂无效的患者中，pembrolizumab能够延缓肿瘤的生长。在半年之内，有90%的患者都对pembrolizumab有反应，表现为肿瘤体积缩小，甚至完全消失。

据Ribas介绍，两三年以前，他们在面对肿瘤体积很大的患者时，如果患者表示不愿意接受治疗，Ribas等人也就都放弃了。但是出现了抗PD-1药物之后，他们欣喜地发现，这些患者的肿瘤一下子就缩小了，甚至消失了，而且毒副作用也很低。

FDA在去年的9月批准pembrolizumab上市。这也是在美国市场上出现的第一款针对

PD-1或PD-L1的药物。日本在去年的7月批准了抗PD-1药物nivolumab，即Opdivo上市。据Ribas介绍，抗PD-1药物自从出现以来，就在以惊人的速度发展着，在短短的3年时间里，就完成了从临床试验到获批上市这一个原本非常漫长的流程。

联用效果更佳

现在，我们手头上已经有了靶向药物和免疫促进剂药物这两种新药，接下来的工作应该就是研究如何将这两者结合起来，发挥更好的治疗效果了。临床医生们可以检测肿瘤的生物特性，选出最合适的抗体药物或者最合适的药物组合进行治疗。Ribas就举例道，PD-L1蛋白可能就是一个非常重要的生物标志物，能够帮助肿瘤科医生们挑选出用pembrolizumab治疗效果最好的那一部分患者。在一项正在进行的大型1期临床试验当中，几乎有一半的PD-L1蛋白阳性的受试患者都对pembrolizumab治疗有反应，而PD-L1蛋白阴性的受试患者中只有13%的人对pembrolizumab治疗有反应。

各个制药公司也都对免疫制剂充满了热情，因为这类药物似乎对多种肿瘤都有不错的治疗效果。各个厂家纷纷在开展实验，检验复制周期检查点抑制剂药物对其它肿瘤的治疗效果，比如肾癌、淋巴瘤、肺癌及乳腺癌等。虽然只有少部分患者对治疗有所反应，但是他们的疗效却可以维持很长一段时间。

最后，肿瘤学家们一定会将目光锁定到联合治疗方案上。CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂联用，既能够松开T细胞复制的刹车，又能够去除T细胞对肿瘤细胞杀伤的屏障，所以能够进一步激活T细胞对肿瘤的杀伤作用。

但是将靶向药物与免疫激活剂药物联用的效果应该会更好。虽然各种靶向药物都只能消灭携带某一种突变的肿瘤细胞，并促使肿瘤细胞形成新的突变；但此时再使用免疫促进剂，就可以消灭剩下的肿瘤细胞。

虽然现如今的各种治疗手段并不能挽救所

有的晚期黑色素瘤患者，但临床医生们至少已经拥有了好几种不同的武器来帮助各种黑色素瘤患者，而且科研工作者们也正在开发一些工具，来帮助临床医生们为不同的患者制定最

适合的治疗方案。Flaherty表示，经过了多年在黑暗中的摸索，他们终于有了现在这些令人惊喜的成果，看到更多的患者的存活期得到延长，他们的信心也更足了。

2. 防晒药丸



服用一颗药丸就可以防止晒伤——这是一个非常有吸引力的想法，但是人们关于防晒药片的科学知识还十分零散。

懒惰的日光浴爱好者似乎要美梦成真了：一颗药丸不仅拥有防晒霜的所有防护性能，而且服用者既不用劳心费神地往自己身上涂上厚厚的防晒霜，也不用谨记随时重新涂擦防晒霜。多年以来，这类药丸的研究工作已经产生了大量的、不需处方即可出售的补充剂。制造商们声称，由于这些补充剂中含有抗氧化剂，因此它们可以抵御阳光对皮肤的损伤作用。但是由于FDA并不会对补充剂进行监管，因此所有这些防晒补充剂都不需要向FDA证明其有效性。尽管制造商们已经开展了大量的研究，也进行了非常多的宣传工作，但是抗氧化剂在人体内的移动问题使得人们难以研发出一种能够替代防晒霜的药片。

尽管有一位英国研究者已经从珊瑚内的寄生藻中提取出了一些具有防晒特性的物质，并且目前正在尝试着为这种提取物申请专利，但是现有的大多数防晒药丸都是基于一种富含抗氧化剂的白绒水龙骨（*Polypodium leucotomos*，一种热带蕨类）提取物。我们

也有理由认为抗氧化剂可能有助于防晒。皮肤在暴露于紫外线辐射之后，就会引发机体形成活性氧自由基，而这类物质能够损伤皮肤细胞，最终导致恶性肿瘤的发生。众所周知，抗氧化剂可以破坏机体内和皮肤中的自由基。在防晒药丸的研发过程中，最困难的问题是如何将胃内的抗氧化剂转移至皮肤中。

皮肤病学家Salvador González目前就职于西班牙马德里，同时也担任纽约市纪念斯隆·凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的顾问医生。自20世纪90年代初以来，他一直都在研究蕨类提取物。但是他指出，蕨类提取物难以以药片的形式发挥其防晒效果。

无法彻底地防晒

科学家们已经测试了蕨类提取物对各种疾病和功能障碍（例如皮肤癌）的防治效果。他们采用了三种给药方式：注射、局部敷在皮肤上以及以药片的形式让患者服用。所有这些给

药方法都会在一定程度上降低皮肤内的自由基数量，但是药片所产生的有益效应最小，主要是因为机体的代谢过程会与藻类提取物发生相互作用。

亨利·福特医院（Henry Ford Hospital，位于密歇根州底特律市）的皮肤病学家Henry Lim解释道：“如果你想要通过口服的方式来使用防晒药片的话，药片必须经历多个步骤之后才能发挥药效。”“药片在被机体吸收后，进入血液中，随后经过肝脏，最后才能够抵达皮肤。”对于以抗氧化剂为基础的防晒药片而言，这是一个非常棘手的问题，因为抗氧化剂从本质上来说是不稳定的，往往在还未抵达靶标之前就被分解掉了。

然而也有一些证据证明，抗氧化剂的确能够抵达靶标。研究者在2004年开展了一项小型研究，该研究让参与者在暴露于紫外线之后，口服一定剂量的藻类提取物。该研究发现，与未服用提取物的研究对象相比，服用提取物的参与者皮肤没那么红，而且晒伤细胞的数量也较少。1997年的另一项研究在10名服用藻类提取物的志愿者体内，寻找由紫外线暴露所引起的细胞损伤的标志物。藻类提取物能够提高免疫系统的功能，修复由阳光引起的损伤，并且能够降低皮肤细胞对紫外线辐射（可导致晒伤）的反应性。研究者们也让参与者暴露于较强的紫外线下，强度为紫外线晒伤阈值的两倍。结果发现，服用了藻类提取物的参与者的损伤程度降低了84%，而未服用藻类提取物的参与者的损伤程度则升高了217%。虽然这些研究结果并未达到显著的统计学意义，但是研究者们也提出，规模较大的研究可能就能证明藻类提取物对皮肤的保护作用。

Ferndale Healthcare是一家总部位于底特律市的补充剂制造公司，它已经以藻类提取物为基础，生产出了一种防晒药片。Lim担任该公司的顾问，他指出，尽管我们已经获得了这些研究数据，但是目前仍然没有一位皮肤病学家会推荐患者服用防晒药片来代替涂抹防晒

霜。他指出，现有的防晒药片无法做到100%的防晒。

宽松的监管环境

在对目前市场上的防晒药片进行评估时，会遇到这样一个问题：防晒药片被视为补充剂，而不是药物，因此它们不在FDA的监管范围内。只要制造商们不进行虚假的或误导性的宣传，而且防晒药片不会即刻对健康造成威胁，那么制造商们就可以随意售卖自己生产的补充剂——这时就由消费者来决定这些补充剂是否值得购买。

在美国，补充剂的监管力度比防晒霜的监管力度要宽松得多，这是因为FDA认为防晒霜既是一种化妆品也是一种药物。化妆品被认为是应用在人体表面上的、用于清洁或美容的所有产品，而药物则是用于治疗或预防的所有产品。由于防晒霜既是化妆品也是药物，因此防晒霜的监管工作必须遵循两类产品的规定。化妆品的上市虽然不需要经过FDA的审批，但是药物的上市却需要，因此防晒霜的评价标准要高于日常保湿霜，当然也高于补充剂。

美国皮肤病协会（American Academy of Dermatology）在2013年8月份时发布了一份关于口服防晒品的声明，宣称目前“仍然没有科学证据证明：单独服用口服补充剂能够提供足够的保护，来使机体远离阳光中具有损伤作用的紫外线”。

现有的防晒方案主要以防晒油为基础，此外还应当包括穿长袖衣服、戴帽子以及呆在阴凉处。而皮肤病学家指出，防晒药片很可能会被添加到防晒方案中去。多年以来，开展了一系列研究后，González已经能够用藻类提取物制备成防晒系数（sun protection factor, SPF）为2的药片，而美国市面上销售的防晒霜的SPF在15到50之间。González指出，增加防晒药片中抗氧化剂的含量，虽然可以高效地阻断阳光的损伤作用，但是也有可能引起一些副作用。

让你皮肤黝黑

最具有应用前景的非外用型防晒品之一是 **Scenesse**，即阿法诺肽（**afamelanotide**）。它是由 **Clinuvel Pharmaceuticals** 公司（总部位于澳大利亚墨尔本）研发的一种处方药，目前正在等待 **FDA** 的审批，以便推向美国市场。**Scenesse** 是 α -促黑色素细胞激素（ α -**melanocyte-stimulating hormone**）的模拟化合物； α -促黑色素细胞激素是一种天然产生的激素，当机体暴露于紫外线辐射时，这种激素就会被释放到体内。 α -促黑色素细胞激素与 **Scenesse** 均能够刺激皮肤细胞产生黑色素（**melanin**）；当皮肤暴露于阳光下时，它们就会使皮肤变得黝黑。

皮肤晒黑之后就像一层天然的防护层，可以抵御紫外线辐射的损伤作用。黑色素就像过滤器一样，能够屏蔽掉某些波长的、可诱导有害自由基形成的阳光。**Clinuvel** 公司在 **Scenesse** 的研发过程中，邀请 **Lim** 作为顾问。**Lim** 指出，所有服用了 **Scenesse** 的人最终都会被晒得肤色黝黑，如此一来，他们就不太可能被晒伤了。

但是 **Scenesse** 并不会卖给一般的消费者，因为 **FDA** 可能会批准 **Scenesse** 作为处方药来治疗某些皮肤病患者，例如白癜风（**vitiligo**）——该病使得患者对光照极度敏感。**Clinuvel** 公司希望这种药物也能够用来治疗光源性皮肤病（**photodermatosis**）患者，这种皮肤病使得患者在暴露于紫外线辐射之后会出现中度至重度的皮疹。

如果被批准上市，**Scenesse** 将不会以口服药物的形式供患者服用，而是会被制造成米粒大小的植入物，注射到患者的皮肤下。在注射后两天内，患者的皮肤就会开始变黑，并且持续两个月，随后就需要再注射一剂 **Scenesse**。然而，由于 **Scenesse** 的给药方式

是注射，并且只适用于严重的光过敏疾患，因此我们不可能将其作为日常的治疗方法，用于治疗未患光敏感疾病的患者。虽然通过注射 **Scenesse** 就可以保护患者，以免发生严重的阳光损害，但是 **Clinuvel** 公司仍然积极地规劝人们不要认为 **Scenesse** 是一种防晒药。

目前，研究者们纷纷在寻找预防阳光晒伤的药片。在这股研究热潮中，伦敦国王学院（**King's College London**）的 **Paul Long** 实验室走在了前面，他们从寄生在珊瑚体内的海藻中提取化合物，并以这些化合物为基础研发药物。**Long** 在过去的5年里一直都在研究类菌胞素氨基酸（**mycosporine-like amino acid, MAA**）。这种氨基酸是天然存在的防晒霜——由于生活在洁净的浅水区域中的生物体长期暴露于高强度的紫外线辐射之中，因此它们可以生成 **MAA**。**Long** 发现，寄生在珊瑚体内的海藻可以产生 **MAA**，并且能够将 **MAA** 传递给所寄居的珊瑚。而 **MAA** 可以保护这两种生物，也可以保护以这两种生物为主食鱼类：在紫外线辐射尚未损伤机体之前，**MAA** 能够吸收紫外线辐射。珊瑚体内的某些信号通路使其能够吸收和利用 **MAA**，而 **Long** 在对珊瑚的基因组进行测序后，确定了这些通路的编码基因。

Long 目前正在试图为这一成分申请专利，以便用于制造防晒药片，但是其它产品已经证明了 **MAA** 的有效性。伦敦国王学院在2012年时就与英国的 **Aethic** 护肤品公司合作，往商品化的防晒霜中添加 **MAA**。

González 指出，**Long** 的研究极具前景，但是 **MAA** 只是众多天然的防晒化合物中的一种，而没有一种天然的防晒化合物能够完全有效地阻断阳光的损害作用。因此归根结底，所有的防晒方法仍然必须包含防晒霜和一顶好帽子。

基因组学前沿研讨会

2015年7月16 - 19日 中国 北京

<http://gpb.icgchina.org>

RNA 修饰



陈杰
中科院生物物理所



Jacob Hanna
Weizmann Institute of Science, 以色列
RNA regulation and the epigenetic
"In" stability of pluripotent cell states



Akimitsu Okamoto
University of Tokyo, 日本
Chemical approaches for the detection of
DNA modification and mRNA expression



陈月琴
中山大学
Identification and functional study of
noncoding RNAs involved in plan sexual
reproduction



贾桂芳
北京大学
Reversible RNA adenosine methylation in
biological regulation—Dissecting the
pathogenic mechanism of FTO in cancer



刘默芳
中科院生化细胞所
Male infertility caused by ubiquitination-
deficient mutations in human Piwi (Hwi)



戚益军
清华大学
An alternative route for biogenesis of siRNAs
that direct DNA methylation in Arabidopsis



宋旭
四川大学
Long noncoding RNA-guided regulation



杨运桂
中科院北京基因组所
Decipher biological significance of RNA
N⁶-methyadenosine (m⁶A)



伊成器
北京大学
Chemical pull-down reveals dynamic
pseudouridylation of the mammalian
transcriptome

单细胞组学



Sunney Xie (谢晓亮)
Harvard University, 美国
Life at the single molecule level



Michael Q. Zhang (张奇伟)
The University of Texas at Dallas, 美国
Genome modification in *Enterococcus
faecalis* OG1RF assessed by bisulfite
sequencing and single-molecule real-time
sequencing



贺建奎
南方科技大学
Integrated DNA and RNA sequencing of
single cells



李明
华中农业大学
Dissecting meiotic recombination based on
tetrad analysis by single microspore sequencing
in maize



Wei Lin (林巍)
Baylor Institute for Immunology Research
美国
Computational solution and insight of the
transcriptional heterogeneity in single cell



宁康
华中科技大学
Single-cell SNP analyses and
interpretations based on RNA-seq data
for colon cancer research



汤富刚
北京大学
Dissecting gene regulation network in
human early embryos at single-cell and
single-base resolution



王德强
中科院重庆绿色智能技术研究院
Discriminating bases by stretching
double-stranded DNA in a nanopore



杨朝勇
厦门大学
Droplet microfluidics for high throughput
single-cell analysis

基因组高级结构



Giacomo Cavalli
Institute of Human Genetics, CNRS, 法国
Genome regulation by Polycomb proteins
and 3D chromosome folding



Zhijun Duan (段治军)
University of Washington, 美国
Recent technological advances in
mapping genome higher order structure



阮一骏
The Jackson Laboratory for Genomic
Medicine, 美国
3D genome organization and gene
transcription regulation in human cells



于军
中科院北京基因组所
How are genomes of higher plants and
animals organized differently?



侯春晖
南方科技大学
Chromosome plasticity and transcriptional
regulation



李健
中科院生物物理所
Chromatin higher-order structures and
epigenetic regulation



田卫东
复旦大学
Combining Hi-C data and phylogenetic
correlation to predict the target genes of
distal regulatory elements in the human
genome



汪小钺
清华大学
Predict chromatin long-range interactions
through 1-D information



吴强
上海交通大学
CRISPR inversion reveals a role of
CTCF/cohesin-mediated chromatin
domains in enhancer/promoter function

主办单位: 中国科学院北京基因组研究所

承办单位: Genomics, Proteomics & Bioinformatics



在线注册: 国内学者: CNY ¥ 1350 (学生 ¥ 1000) 国际学者: USD \$300
现场注册: 国内学者: CNY ¥ 1500 (学生 ¥ 1200) 国际学者: USD \$300
摘要截止: 2015年6月30日

联系方式: editor@big.ac.cn

欢迎参会



四、观点荟萃

1. 尽早发现黑色素瘤



Susan M. Swetter和Alan C. Geller指出，美国以及其他国家应当效仿德国，开展常规的皮肤癌筛检工作。

黑色素瘤在发病早期时厚度较薄，如果能够在早期就发现黑色素瘤，就可以更有效地进行治疗。为了确保能够早期发现黑色素瘤，最好的办法就是让医生或其他卫生保健提供者开展皮肤检查工作，而不能仅仅依靠于患者的自查。

然而，在2009年时，由于缺乏临床试验的数据，无法证明皮肤筛检对黑色素瘤死亡率的影响，因此美国预防服务特别工作组（US Preventive Services Task Force, USPSTF）无法建议初级保健医生在普通人群中开展皮肤癌常规筛检工作。USPSTF指出，皮肤癌筛检也会产生一些危害（例如误诊、过度治疗和不必要的活检会对身体和心理产生不良的影响），而当时人们仍然没能很好地解决这些问题。

然而从那以后，越来越多的证据表明皮肤筛检可以改善患者的预后。研究者在澳大利亚昆士兰州对首次罹患原发性侵袭性黑色素瘤（可浸润到更深层的皮肤组织）的患者开展了一项人群研究。研究表明，如果在疾病确诊前三年内开展皮肤检查的话，就会使较厚（ ≥ 3 mm）的黑色素瘤的患病率降低40%，预计将会使黑色素瘤的五年内死亡率下降26%。

劳伦斯利弗莫尔实验室（Lawrence

Livermore National Laboratory）在1984年至1996年间开展了一项雇员健康教育与筛检项目，而当时的加利福尼亚州死亡率数据显示：在劳动者中，较厚的黑色素瘤的确诊率下降了将近70%，黑色素瘤死亡人数也明显低于预期的数据。随后研究者们对患有侵袭性黑色素瘤的566名美国成年患者进行了多中心观察研究。研究发现，如果患者在确诊前一年内接受过全身皮肤检查的话，他们患有较薄（ ≤ 1 mm）的黑色素瘤的可能性是未接受皮肤检查的患者的两倍。60岁以上的男性是全身皮肤检查的最大受益者：接受检查的患者患有较薄的黑色素瘤的几率是未接受者的四倍。

皮肤常规检查

石勒苏益格-荷尔斯泰因（德国的一个州）在2003年至2004年间开展了一项皮肤筛检项目，获得了最令人信服的人群研究数据。该项目仅用了一年的时间，就对大约20%的成年人（20岁以上者）进行了皮肤筛检，总人数超过36万人。五年后，与附近各州相比，石勒苏益格-荷尔斯泰因的黑色素瘤死亡率下降了将近50%。在这些研究结果的影响下，德国政府于2008年在全国范围内开展了这一筛检项目，对35岁及以上的成年人进行

了皮肤筛检。迄今为止，该项目已经完成了将近三亿次皮肤筛检工作，我们很快就能够获得该项目的筛检效果数据。

这些研究均表明，降低皮肤癌死亡率的一个切实可行的策略可能是：让初级保健医生开展常规的皮肤检查。USPSTF目前正在重新考虑它当初提出的建议，它也呼吁研究者们对当前的皮肤筛检工作进行一次系统的评价。

但是此时此刻，美国仍然未开展规范化的皮肤常规检查工作。即便有证据表明，初级保健医生发现黑色素瘤的概率远远高于皮肤科医生，但是仍然只有8–21%的美国人每年接受初级保健医生的皮肤检查。美国人每年看医生的次数平均为1.7次，其中老年人看病的次数更多，而老年人发生致死性黑色素瘤的风险最高。因此，初级卫生保健提供者是开展皮肤癌诊断和分型工作的重要群体。

我们应该有可能将皮肤筛检整合到初级卫生保健的工作流程中去。一位训练有素的医生在进行常规体格检查时，只需要花费几分钟的时间就可以完成皮肤筛检，就可以在患者难以看到的高发部位（例如背部）观察到黑色素瘤。然而，并不是所有的医生都接受过早期皮肤癌诊断的培训。时长为1.5个小时的黑色素瘤早期检查网络课程（Internet Curriculum For Melanoma Early Detection, INFORMED）以网络为基础，向初级卫生保健提供者进行早期发现黑色素瘤和其他常见皮肤癌的培训和临床指导。目前有两个综合性医

疗保健系统已经开始使用INFORMED，这两大系统的初步数据表明：INFORMED提高了医生对皮肤良恶性病变的识别能力，降低了皮肤病科的转诊率，尤其是良性皮肤病变的转诊率。

然而，如果要在较大范围内开展皮肤筛检工作的话，就需要改变初级卫生保健服务的供给方式，因为常规体格检查已经变得越来越罕见了。在目前削减成本的大氛围下，USPSTF所提出的建议以及其他组织所达成的广泛共识都是至关重要的，能够确保患者接受适当的黑色素瘤筛检服务。为了降低黑色素瘤的死亡率，USPSTF应当综合考虑全世界范围内开展的皮肤筛检工作的所有最新数据。

不断增加的证据似乎能够扭转局面，有利于医生开展黑色素瘤的筛检工作，但是问题是我们该如何做呢？谁来开展皮肤筛检呢？谁能获得筛检服务呢？谁为筛检工作买单呢？辅助医务人员（例如护士和医生助理）的培训工作也是非常有益的；此外，如果对那些在常规就诊过程中实施全身皮肤检查的医务人员进行补偿的话，也有利于皮肤筛检工作的开展。德国所获得的初步数据表明，皮肤筛检工作能够挽救生命，但是我们还是需要开展其他研究，来了解皮肤筛检可能会带来哪些危害，可能会为健康医疗体系节约多少成本。各个国家的皮肤筛检工作将会存在差异，但是如果我们想要将皮肤筛检广泛纳入到初级保健系统中的话，就必须清楚地认识到这些差异。

2. 远离UVA



Michael J. Werner指出，目前，美国缺乏进口最新防晒霜的途径。防晒霜革新法案或许可以使之改观。

据皮肤癌基金会介绍，美国每年超过3500万人确诊皮肤癌，76000多人确诊黑色素瘤，平均每小时有1人死于黑色素瘤。那么，如何对抗黑色素瘤的侵袭呢？其实最佳方法与大多数疾病差不多，就是预防。而令人扼腕的是，能有助于减少罹患黑色素瘤及其它皮肤癌风险的最新防晒剂却因为要等待FDA的批准，而不得不拖延数十年之久。

防晒霜中的防紫外线成分通过吸收、反射或分散由阳光发射出的紫外光而发挥作用。在紫外线辐射中，UVA占大约90%。它能加速皮肤老化，导致皮肤损伤，甚至通过损伤DNA的途径激发皮肤癌的发病风险。紫外线的另一个成员UVB可导致晒伤，也能增加皮肤癌的发病风险。而最有效的防护方法就是阻挡UVA和UVB。只是，那些能为人们提供防护（特别是UVA防护）的新选择往往受到FDA审批程序的限制，结果耽搁了上市。

防晒霜中的活性成分由FDA视同药品监管。然而，自1999年以来，FDA未曾批准过任何一种非处方防晒霜有效成分。2002年，它为非药品处方成分（例如防晒霜）创建了一种新的上市途径，即允许制造商使用来自其它国家的数据，设立一种安全有效的产品。为了使这种“时间与使用量申请”（time and extend application, TEA）取得资格，制造商设立的产品须至少在一个对等国家获得批准，并以足够的销量至少销售了五年。当时，TEA程序设立的目的就是为了组织考察新的物质成分，FDA亦曾表示，预计未来可在90-180天

内完成防晒霜新成分的评估。

漫长的过程

幸运并未如期到来，TEA程序未能按计划进行。至本文发表为止，已过了12年多，FDA仍未通过TEA程序批准任何一种防晒霜成分。这意味着：不管世界其它国家使用了多么新的UVA防护隔离成分，美国人也仍旧处于落伍境地，哪怕这些新的防晒隔离成分在欧洲、澳洲乃至世界其它地区都已经拥有很长的安全使用史。

目前，尚有8种防晒霜成分正等待FDA的最终决定，其中一些早在2002年就已经提交了许可申请。比如双乙基己氧基苯酚甲氧基苯三嗪（Bemotrizinol），自2005年起就在TEA排上了号，尽管它早在2000年就获得了欧盟（EU）的使用批准，但在美国至今仍被拖延着。

前几个月，一些制造商终于陆续收到了回复当年申请的信件，对大多数商家而言，这竟是他们首次收到的反馈信息。在信件中，FDA仍沿用一贯的口气，提出该产品须进行补充安全测试。

目前看来，FDA似乎是想回到TEA程序的老路上。近期，在非处方药顾问委员会召开的关于悬而未决的防晒霜成分审批会议上，FDA辩驳说，在对等权限的批准地区（比如欧盟），尚未有足够的安全市场经验来支持任何一种防晒霜成分在美国获批。当然，FDA倒是希望各公司能完成特别针对美国的补充性

安全测试。这恐怕还要包括皮肤安全测试、“生物利用度”测试、致癌性测试、发育及生殖毒性以及毒物代谢动力学研究。不过，FDA也承认，其中的一些测试至少要耗费两年时间。

事情也并非毫无转机。FDA迟缓的监管回应促使了“防晒产品公共获取联盟”（Public Access to Sunscreens, PASS）的产生，该联盟于2013年3月成立，致力于“我为政策建言”的事业，其使命就是与FDA、国会、白宫、健康事业供应及消费组织共同工作，为新的、安全有效的防晒成分进行实时、透明的上市前审查设立有章可循的途径。联盟囊括了癌症研究组织、学会科学家以及防晒霜制造商。他们认为，FDA应保证采取一种基于风险的方法，考虑到众所周知的皮肤癌和黑色素瘤的风险存在，权衡防晒霜的防护性优点和潜在风险。而他们所提出的补充性测试，应该仅在国际沿用历史中出现不良事件报道，或者在其他科学性信息披露该产品的风险提示中要求进行测试的情况下，才应有所要求。

PASS的不懈努力使得防晒霜革新法案于

2014年3月得以采用。该法案改良了TEA程序，为防晒霜成分的审查建立了可预见的透明程序，以确保安全有效的产品尽快进入市场。法案保留了TEA产品现有的要求，只是担保FDA在法定的限期内以公开透明的方式完成产品安全性和有效性的复审，并且有纳入了募集公众意见的机会。同时，它要求有一个正式的评估程序，并规定FDA在处理适于公众使用的产品申请上取得进展。

2014年9月，美国参议院一致通过这项不分党派的法案；当年11月，亦获得众议院一致通过。预计这项法案很快就可获得总统签署批准（美国总统奥巴马已于2014年11月签署该法案）。

尽管如此，PASS联盟仍继续为防晒霜革新法案的颁布而奋斗，确保安全的防晒霜能尽快进入美国市场，这为可激化公众健康危机的问题提供了负责任的解决之道。不过，虽然它给予了美国人更多的选择，但要使防晒霜的革新向预防致死性的疾病推进，仍然路漫漫其修远兮。

原文检索：

<http://www.nature.com/subjects/melanoma>

(2015). The cancer that rises with the sun. *Nature*, 515(7527): S110–111.

Cassandra Willyard. (2014) Riddle of the rays. *Nature*, 515(7527): S112–S113.

Sujata Gupta. (2014) No hiding in the dark. *Nature*, 515:s121–s123.

Zo Corbyn. (2014) Lessons from a sunburnt country. *Nature*, 515(7527): s114–s116.

Hannah Hoag. (2014) A chance of survival. *Nature*, 515(7527): s118–s120.

Erin Biba. (2014) The sunscreen pill, *Nature* 515(7527): S124–S125.

(2014) Catch melanoma early. *Nature*, 515(7527): S117.

(2015). Protect the USA from UVA. *Nature*, 515(7527): S126.



Eason、Dee&佳佳/编译



中国（南京）国际大健康产业博览会

China (Nanjing) International Health Industry Exhibition

中国（南京）国际生物医药产业会议与展览会

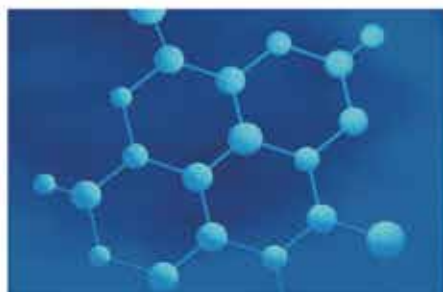
China (Nanjing) International Biotech Conference & Exhibition

南京

NANJING

2015.09.21-23

南京国际博览中心



展品大类

“生物医药展” 参展类别

- 健康产品
- 生物制药与技术
- 原料药及加工设备
- 制药机械
- 药品包装材料与设备
- 医疗器械
- 分析仪器与实验室装备
- 环保与洁净技术、设备
- 产业园
- 医院
- 高校

“健康产品展” 参展类别

- 天然营养健康产品
- 保健食品、保健饮品
- 无糖食品
- 美容瘦身产品
- 食疗药膳产品
- 老年保健养生用品及服务
- 健康家居用品
- 健康医疗器械

“健康管理咨询展” 参展类别

- 中医药养生
- 中医药品牌和服务机构
- 健康体检
- 保健服务机构
- 保健咨询和调理服务机构
- 咨询等健康服务机构

产业融合 铸就品牌

我国大健康/生物医药领域的“五星级”行业盛会！

我们敬候您光临展会/会议活动！



☎ 025-86753369

即刻登录



www.healthchina-nj.com

Go

进行参观预登记，与超过20000名行业精英共同参与生物医药行业盛会！

例外起效反应

在某些时候，有的抗癌药可能会让肿瘤彻底消失，但这只见于非常少的一部分病人。现在，科学家们就想弄清楚这其中的原因，让更多的患者都能够成为这种“幸运儿”。



如果X患者与其他的晚期膀胱癌患者都一样，那她现在可能早就已经过世了。她确诊之后就接受了标准的化疗，可惜的是化疗失败了。于是她参加了一项临床试验，这项临床试

验试验的药物本来是用来治疗另外一种肿瘤的，但是科研人员们想了解一下，该药物是否也能够用来治疗转移膀胱癌。可试验结果告诉我们，不能，因为这种药物对所有参加试验的志愿者全都没有任何疗效，只有X是个例外。

X是在美国纽约Sloan Kettering纪念癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC）接受的治疗，据该中心的计算生物学家（computational biologist）Barry Taylor介绍，X体内的肿瘤细胞完全消失了。到现在，已经过去了5年的时间，但是X还是非常健康，而且没有表现出任何膀胱癌的迹象。

我们将X这种患者称作“例外起效者（exceptional responder）”，他们是一种非常罕见的人群，专指那些对某种治疗效果非常好的人，但是这种治疗对他们的其他病友却丝毫不起作用。这种例外起效者并不仅限于肿瘤患者，比如免疫学家们就发现，有一部分人虽然是HIV病毒阳性的感染者，但他们却不是艾滋病病人，即他们没有表现出任何的艾滋病症状。

从定义上我们就可以发现，例外起效者是非常罕见的，所以我们很难对他们进行科学研究。他们的这种传奇特点也违背了我们生物医学研究工作中的基本准则——具有统计学意义。要知道在新药的临床试验工作中，即便出现了几个例外起效者，这种药物也肯定通不过监管机构的审核，因为该药物并不能造福广大的患者，给大部分人带来帮助。这也就意味着科研人员，或制药公司是不可能主动去研究，为什么这种药物会对这一部分人有效。

但是随着例外起效者的病例报道越来越

多，以及从分子层面对患者个人进行研究的科研手段也越来越先进，这种不重视例外起效者的局面也在慢慢发生改变。比如以这位X患者为例，我们通过基因组测序就发现，在她的肿瘤基因组中发生了一处突变，所以那种试验药物才会对她起效。这一研究成果表明，我们只要找对了患者，就有可能为他们提供帮助。

据美国马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学Kimmel癌症研究中心（Johns Hopkins Kimmel Cancer Center in Baltimore, Maryland）的科研人员Kenneth Kinzler介绍，研究肿瘤细胞基因表达情况的转录组学（transcriptome）和研究肿瘤细胞代谢过程的代谢组学（metabolome）技术能够帮助我们更加全面地认识肿瘤的基因组，这也增加了我们的成功机会，让我们更容易发现导致药物只对例外起效者有效的原因。Kinzler希望在所有肿瘤患者当中都能看到在例外起效者体内见到的信号，并且据此来判断治疗的效果，而不论身患何种肿瘤。



例外起效者能够帮助科研人员预测其他与其患有同样癌症的患者对某种药物的反应情况。

什么是例外？

据美国国立癌症研究院（NCI）的Barbara Conley介绍，关于例外起效者，目前还没有一个被大家广泛接受的概念和定义。Conley是例外起效者项目（Exceptional Responders Initiative, ERI）的负责人，启动该项目的最终目的就是要为这帮人找到一个清晰的定义。ERI项目将用药后肿瘤消失，或者生存期比其他接受相同治疗的患者延长超过90%定义为药物治疗有效。对于难治型肿瘤，或者晚期肿瘤，他们的定义则是肿瘤体积缩小至少30%，维持时间至少达到6个月，但是在同一治疗组里只有不到10%的人属于这种情况。

比如X患者，她的肿瘤基因组测序结果显示，结节性脑硬化复合体1（tuberous sclerosis complex 1）编码基因发生了突变，而该基因正是人体内调控细胞生长和增殖的数个基因之一，而且她在接受临床试验时使用的药物恰好就是抑制这条信号通路的药物。

但这还不足以充分解释为什么X患者能够成为幸运的例外起效者。对13名与X患者参加了同一个临床试验项目的其他患者的肿瘤标本进行分析发现，其中有4人与X患者携带了同样的突变基因，但他们用药之后只出现了一个很短的缓解期。为了更好地分析X患者的例外情况，ERI项目组还想做一个更加全面的分析，他们将纳入更多的参数，比如患者的病史、DNA变异情况、不同基因的RNA表达水平以及代谢通路的情况等。

Taylor等人对例外起效者开展的工作一直都被看作是在搜集逸闻趣事一样的工作。虽然这方面的文章发表得很少，不过Taylor还是认为，他们不断呈现的这些临床证据也慢慢扭转了人们的看法。

Vincent Miller是一名之前在MSKCC工作的肿瘤学家，他也赞同Taylor的这一观点，同时他也相信一定会发现更多的例外起效者。据美国马萨诸塞州坎布里奇Foundation

Medicine公司（该公司主要为癌症患者的肿瘤样本进行基因组分析工作）的首席医学官Miller介绍，每一位肿瘤科医生都能找出几个这样的病例，这些患者体内的肿瘤就无缘无故地不翼而飞了，找不出任何合理的解释。今年1月，瑞士巴塞尔的罗氏制药公司购买了Foundation Medicine公司过半的股票，现在也加入了ERI项目。

ERI项目鼓励临床医生们发现例外起效者，并与他们项目组联系。据Conley介绍，然后，再由多学科评议（multidisciplinary review）小组来决定是否需要更详细的资料。如果需要，而且也获得了患者的知情同意，医生就会向ERI项目组提交完整的病历，以及患者的肿瘤组织样本。目前评审委员会已经收到了160多个病例报告，正在对这些病例进行评议。Conley等人看到这些报上来的例外起效者之后都非常吃惊，有些患者使用的是已经上市的药物，还有些患者使用的是尚处于研发阶段的药物。

在美国德克萨斯州休斯敦市贝尔医学院人类基因组测序中心（human genome sequencing centre of Baylor College of Medicine in Houston, Texas）工作的David Wheeler也是ERI项目基因组分析团队的负责人，他认为，如果没有肿瘤基因组计划（The Cancer Genome Atlas, TCGA）等大规模的测序工作在前期打下的基础，为我们积累了大量的数据资源，ERI项目也不可能产生任何的意义和价值。贝尔医学院获得的基因组数据都会直接上传到数据库当中，供所有科研人员使用。

第一批ERI项目的标本也已经运抵贝尔医学院，医学院的科研人员将使用他们最新购置的HiSeq X Ten Illumina测序仪对这些样品进行全基因组测序。Wheeler认为全基因组测序才是最适合ERI项目的研究手段，因为只有这样才能为我们提供最完整、最全面的基因组

信息。但这同时也意味着需要更多的标本，花费更多的时间，更高的费用，所以如果标本的体积过小，或者其中包含的肿瘤组织过少，他们就不得不放弃全基因组测序，此时会改用全外显子组测序的策略。

目前，ERI项目还处在起步阶段，如果能够取得成功，比如帮助临床医生识别出更多的例外起效者，那么就会进一步扩大该项目的规模。但是目前他们也面临着一些困难和挑战。

ERI项目的所有标本全都是在美国俄亥俄州哥伦布市美国国立儿童医院（Nation-wide Children's Hospital in Columbus, Ohio）里进行处理的，Kristen Leraas就是这项工作的协调人，据她介绍，有一个很重要的问题就是时间。据Leraas介绍，她们收到样品之后，就得立即与时间赛跑，为后续的测序工作准备样品，以最快的速度从样品中抽提出DNA和

RNA，以免这些核酸降解。

另外一个困难就是例外起效反应的不可预知性，所以临床医生和医疗机构在采集标本时往往都没有按照标准化的操作规程来操作。比如有的标本可能是白血病患者血液，而有的标本又可能是实体瘤组织。而且与TCGA项目还不一样，ERI项目在收到肿瘤标本的同时几乎都不会同时收到取自同一患者健康组织的对照样品。有的标本可能比一块橡皮还要小，如果是穿刺活检取得的标本，有时甚至都小到无法用肉眼分辨的程度。据在美国全国生物标本处理中心负责后勤工作和数据管理的Jay Bowen介绍，TCGA项目获得的标本平均重约260mg，而ERI项目获得的标本重达100mg就已经算很多了，很多时候，他们收到的标本只有20mg左右。

全面检测

美国国家实验室拿到这些标本之后的首要任务就是尽可能从中抽提出足够的核酸，来完成后续的实验，比如全外显子组测序，mRNA组测序等。其中还有一部分DNA会被送往Foundation Medicine公司，因为该公司能够一次同时检测四种不同的DNA突变，即点突变、插入突变和缺失突变、拷贝数变异以及结构重排突变。最理想的状态是，能够从这些肿瘤标本中提取足够多的核酸，完成全基因组测序或其它检测，比如DNA甲基化分析等检测。

还有一个问题就是，在进行外科手术或组织活检获取肿瘤组织标本时，往往都是使用福尔马林固定，石蜡包埋的方法（formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE）。这也是医疗机构处理组织标本的标准手段，同时也是病理医生们最喜欢使用的方法，因为这样处理的标本能够很方便地制作成病理切片。

但是据美国全国生物标本处理中心负责分子鉴定的Erik Zmuda介绍，这种FFPE处理方式却会使核酸发生交联（crosslink）、氧化（oxidize）及断裂（shear），所以我们在测序工组中发现的预示着例外起效者的信号也有可能是这种FFPE处理所造成的假象。因此，这些从事肿瘤基因组学研究的科研人员更喜欢冰冻保存的标本。

Zmuda这些科研人员似乎找到了一条既能够让病理学家继续使用FFPE方法，又能够不干扰这些分子生物学家工作的好方法。他们的策略就是在FFPE保存的肿瘤标本里找出能够代表FFPE人工假象的信号，然后利用计算机去除（屏蔽）这些假象信息。他们正在开发一种能够纠正FFPE伪象的软件，以便对FFPE标本产出的数据和冰冻标本产出的数据进行比对。这样就有可能回溯找到患者之前在病理科里的标本，也有助于在其它基因组中寻

找信号，还可以适用于在临床诊疗工作中开展基因组分析工作。

据美国新泽西州默克制药公司（Merck in Kenilworth, New Jersey）抗癌药物开发部门的前负责人Stephen Friend介绍，与肿瘤科相比，其他科室的医生要更早观察到例外起效这种现象。比如在艾滋病流行之初，就有免疫学家注意到，有些HIV病毒阳性感染者并不会表现出任何艾滋病患者的临床症状。最终我们发现，这是因为在这部分人体内的免疫细胞（HIV病毒易感细胞）中，负责编码某种细胞表面蛋白的基因发生了突变，所以HIV病毒无法进入这些细胞。

疾病与某个突变相关的这种联系有时也能够帮助我们开发出靶向治疗的药物（targeted drugs）。但是据Friend介绍，基因组学的世界可不是一个非黑即白的世界，即并非体内存在某种突变，就能够让所有携带者都患上某种疾病。环境因素和其他的遗传因素也都会起一定的作用。这也许就是靶向药物并不是100%有效的原因吧。

Friend也合作参与了Resilience项目（详见<http://resilienceproject.me>），该项目的目标就是发现例外起效者（并不仅限于肿瘤患者，也包括其他疾病）。他们主要想发现能够导致严重、罕见儿童疾病的DNA突变，或者能够加大癌症患病风险的DNA突变，而且还是虽然携带这些突变，但是还能够健康长大成人的DNA突变。

Resilience项目是由美国华盛顿州西雅图

市的非盈利组织Sage Bionetworks负责运营的，他们也希望借此能够打造一个供科研人员交流并分享数据的新平台。该项目目前主要由美国纽约西奈山医院Icahn医学院（Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital in New York）的科研人员具体执行，也正在于英国剑桥的Gurdon研究院（Gurdon Institute in Cambridge, UK）商谈合作事项。据同时也是Sage Bionetworks组织负责人之一的Friend介绍，他们正在对将近50万份志愿者捐赠的组织标本进行DNA分析工作。

如果对这些DNA进行第一轮测序、分析之后就发现了能够让携带者致死的突变，科研人员将对该志愿者进行更深入的研究，分析他的遗传学及生物化学信息，了解让他们“幸免于难”的原因。据Friend介绍，如果发现了具有决定作用的突变，那么分析起来会比较快。但是很多情况下是多个突变协同才能发挥作用，发现这种突变组合就比较困难了。不过好歹这些例外起效者帮我们缩小了搜寻的范围，而不再是盲目的在大海里捞针了。

科研人员们都有一个习惯，研究成果不发表，他们就不会泄露半点信息。但是Friend认为，他们的工作是一个需要多个实验室参加，大家共同合作的工程。这样也能够让科研人员更快地攻克这个难题，发现究竟是哪些遗传因素、环境因素以及免疫因素保护了这些突变携带者。Friend希望他们能够为所有的科研人员提供一个平台，没人需要为此付费，所以也没人有权独享这些数据。



争分夺秒

美国俄亥俄州哥伦布市全美儿童医院负责处理美国国立癌症研究院例外起效者项目收集到的肿瘤标本。他们必须与时间赛跑，尽快从这些珍贵的组织标本里抽提出DNA和RNA核酸分子，以免其降解。

样品收到之后会立即得到处理。

第一天



全美各地的医疗机构将他们的病例提交给NCI。经过专家评审之后，挑选出真正的例外起效病例，然后将其肿瘤组织标本寄送给Nationwide生物样品处理中心。



这些肿瘤标本往往都是用福尔马林固定之后被包埋在石蜡当中的。这种处理方式虽然有利于标本的长期保存和病理学家的后续操作，但是有可能会损失肿瘤细胞里的核酸分子。



在收到样品的第一天，科研工作者们会完成一系列质控和准备工作，比如病理学家会进行读片，确定肿瘤类别，评估标本质量，了解样品中的肿瘤数量等。

第二天

组织切片被卷成卷。



从科研人员将石蜡包埋的肿瘤组织块切割成组织切片，进行DNA和RNA核酸抽提的那一刻就开始计时。因为暴露在空气中也有可能改变核酸分子，甚至改变碱基序列。



必须在24小时之内完成核酸抽提工作，以防止空气暴露可能给核酸分子带来的损伤。



这些抽提出来的核酸都经过了严格的质量检验，随时可以转运，进行下一步的测序和分析工作。

基因组分析将帮助科研人员发现这些例外起效者的特殊之处。

少见的信号

在临床试验当中，科研人员们最关注的就是数字，他们要确保实验组的人数和对照组的人数足以达到要求，只有这样才能判断实验药物是否真的有效。但据美国IBM公司的科研人员Gustavo Stolovitzky介绍，他们只会关注全球的大趋势，不会关注那几个例外起效者。Stolovitzky正在负责逆向工程学评价及技术对话项目（Dialogue for Reverse Engineering Assessment and Methods），这是一个科研

竞赛及资助项目，参赛的选手们会提交他们自己开发的软件，比如用来评估某种药物对某种肿瘤治疗效果的软件。

Stolovitzky表示，从定义上来看，例外起效者的例数太少，是不可能达到统计分析的要求的，而且都会被当作例外情况给剔除掉。但是反过来看，这些例外起效反应又是非常明显的，我们根本就不会漏过他们。如果大家都到ERI项目或者Resilience项目中寻找例外

起效者的数据，那么至少可以找到20个，甚至是50个病例。“这么多病例就具有一定的说服力了。也足以满足统计分析的需要。”Stolovitzky介绍道。如果真能做到这一点，那我们就有可能发现例外起效者幸存的秘密。

在了解、分析这些例外起效者的具体情况时，科研人员们并不清楚哪些分子信号是起决定作用的，所以才需要充分、彻底地掌握最全面的信息，比如基因组数据、基因表达数据、临床数据、实验室检测数据等信息。对这些例外起效者的信息进行比较也是很有技巧的，比如美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的计算生物学家Trey Ideker就提到，我们经常会进行基因组序列比对，这里面就很有学问。“我们只是对当个的个体进行了基因组测序，这就好比是一片片的雪花。只能够反映这名例外起效者自己的情况，不能够代表所有与他身患同种疾病的其他例外起效者的情况。”Ideker解释道。

Ideker认为，有一种办法能够解决这个问题，那就是将肿瘤看作是一种因为信号通路（即细胞内多个基因共同组成，共同发挥作用的一系列反应）发生问题才导致的疾病。如果从信号通路这个层面去分析问题，就能够找到共同的规律。比如，我们有可能会发现每个人都携带着不一样的突变，但是所有这些突变其

实都属于同一条信号通路，即细胞内的这部分功能出现了问题。

但是Ideker也承认，这种网络化的方案也不能够完全解释例外起效者出现的原因，不过至少可以为今后的研究指明方向。更重要的是，从信号通路的角度入手，我们就可以将单个例外起效者聚拢起来，形成属于某个信号通路的例外起效者群体了。哪怕这个群体的规模不算大，但至少也不是零星的例外现象了。

很多患者都会从上面这些科研工作中获益。Taylor也认为，医生们也会意识到，某些看起来可能不是那么对症的药物，却有可能会取得意想不到的好结果。这种肿瘤治疗策略是最近刚刚兴起的治疗方法的一个很好的补充，该方法不再以肿瘤来源器官为重点，而是以致癌分子通路为重点，这两种策略刚好不谋而合。

Friend认为，在研究例外起效者时，挑选病例非常关键。只有找到最合适的病例，才能够获得最准确的信息，哪怕这个信息只源自某一位病例。Taylor也很赞同这种观点，他也指出，对肿瘤组织进行分子层面的分析将越来越容易，而且也会找到足够多的例外起效者。所以无论如何，我们都应该继续朝着这个方向走下去，为更多的患者造福。

原文检索：

Vivien Mar. (2015) A MOST EXCEPTIONAL RESPONSE. *Nature*, 520:389-393.



Eason/编译



MycoGuard™

支原体检测试剂盒

为您的细胞保驾护航!

支原体是一种没有细胞壁的原核微生物，在实验室中可通过多种渠道污染细胞，是进行哺乳动物细胞培养的科学家面临的主要问题之一。

支原体会与细胞争夺养分、促进代谢积累、导致pH改变，使细胞出现增殖缓慢甚至死亡、转染效率变差、基因表达改变、代谢特征及细胞形态变化等负面结果，从而影响实验结果的稳定性、可靠性和准确性。

支原体污染有极易传染和不易被察觉的特点，因此，对培养的细胞定期进行支原体检测至关重要。传统的支原体检测方法耗时长，且无法在早期有效检测到支原体污染，PCR法和生物化学发光法则是较可靠的支原体检测方法。

GeneCopoeia 现提供基于PCR法和生物化学发光法的支原体检测试剂盒，可快速、有效检测支原体污染。

MycoGuard™ Mycoplasma PCR Detection Kit

MycoGuard™ Mycoplasma PCR Detection Kit是一种快速简便的、以灵敏PCR为基础的支原体检测试剂盒。该试剂盒包含经过优化的MycoGuard master mix、超纯水和阳性对照。通过检测PCR产物电泳条带是否处于150-400bp 来判定细胞是否被支原体污染。

产品名称	描述	规格	货号	价格
MycoGuard™ Mycoplasma PCR Detection Kit	利用PCR技术快速检测细胞培养中的支原体污染	50 次	MPD-T-050	¥1,250

产品优势

- ✓ 操作简便：无需预处理细胞培养液，取培养基即可实验
- ✓ 快速：2小时即可获得结果
- ✓ 灵敏度高：0.03 μ L 样品即可检测支原体污染

MycoGuard™ Mycoplasma Bioluminescent Detection Kit

MycoGuard™ Mycoplasma Bioluminescent Detection Kit 是一种基于生物化学发光原理的支原体检测试剂盒。该试剂盒包含 Myco Detection Mix, 支原体酶底物(Myco-Sub), 阳性对照。通过检测添加支原体酶底物前后的 ATP 含量并计算比值, 即可判断样品是否被支原体污染。

产品名称	描述	规格	货号	价格
MycoGuard™ Mycoplasma Bioluminescent Detection Kit	应用生物荧光, 可快速、简单检测出细胞培养过程中存在的支原体。	10 次	MPD-E-010	¥1,700
		50 次	MPD-E-050	¥5,000

产品优势

- ✓ 可信度高: 很少出现假阳性或假阴性结果
- ✓ 耗时短: 30min 即可获得检测结果
- ✓ 灵敏度高: 添加底物前, 荧光数值稳定; 添加底物后, 荧光数值快速增长, 并呈稳定上升趋势
- ✓ 稳定性强: 在不同的孵育时间条件下, 底物浓度与荧光读数的增长关系保持稳定

Myco Detect assay (GeneCopoeia (GCI) vs. Competitor)

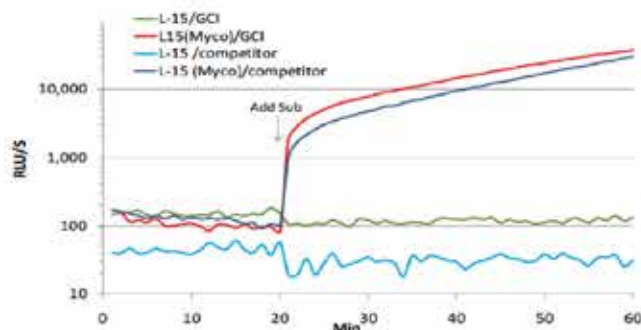


图1. MycoGuard™ Mycoplasma Bioluminescent Detection Kit 与竞争公司同类产品的灵敏度比较。

两家公司的产品分别检测含支原体污染的L-15培养基以及阴性对照的培养基 (GCI: 红&绿; 某公司: 深蓝&浅蓝)。添加底物后, 两家公司的检测试剂盒在支原体污染的样品中均有较明显的数值攀升, 且数值上升趋势稳定。GeneCopoeia (GCI) 的试剂盒在阳性检测中检测信号略高于竞争对手公司。

实验小贴士

支原体的检测频率建议

- ✓ 新细胞进入实验室 (必检)
- ✓ 细胞进行液氮冻存前 (必检)
- ✓ 实验室常规检测: 每月检测一次
- ✓ 实验室有细胞出现支原体污染后: 每周检测一次
- ✓ 发现细胞状态异常: 马上检测



扫描二维码关注
官方微信账号
易锦生物

GeneCopoeia, Inc.

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

百态

Amazing Lives

高温解除狼蛛的协调能力



德州褐色狼蛛 (Texas brown tarantula, *Aphonopelma hentzi*)。

当一只狼蛛在地板上疾步穿过时，恐怕人们很难意识到它的动作协调性与机器人是多么地相似。你可知道，它并非通过收缩肌肉来伸展肢体，而是利用血淋巴来使关节膨胀，从而伸直步足——这跟依靠液压装置推动肢体运动的机器人没什么两样。既然如此，那么温

度的波动同样可能影响蜘蛛的运动：因为随着温度的下降，流体粘度会急剧增加。但事实真的如此吗？这个问题引起了美国培泽学院 (Pitzer College) 的本科生 Nick Booster 的兴趣。而来自美国哈维穆德学院 (Harvey Mudd College) 的 Anna Ahn 也因为蜘蛛具有利用液压的能力而想要开展这方面的研究。于是，当 Booster 找到她和 Steve Adolph，告诉他们想要研究温度对蜘蛛运动的影响时，三人马上抓住了这个机会。对此，Ahn 笑着表示，这是一个很有意思的问题，他们的主要目的是想了解：1. 温度如何影响蜘蛛的血淋巴；2. 若血淋巴运动受损，那么这会影响蜘蛛的活动能力吗？

说做就做。Boost 和哈维穆德学院的本科生 Frances Su 先选择德州褐色狼蛛

(*Aphonopelma hentzi*) 作为研究对象，测试它们在接触自然温度（15、24、31及40℃）下的运动能力。他们在狼蛛前后足的四个位置上分别标出白点，然后在它们疾驰于跑道时将整个过程拍摄下来。忆及此事，Su表示，当时他们仅用一股轻气流就轻易地使狼蛛拔腿飞跑起来，尽管他们后来从视频中清晰地看到它们至少有四步迈得比较困难——用Su的话说，这个时候，狼蛛甚至无法向正确的方向跑。接着，Booster耗费数小时的时间，辛辛苦苦地把蜘蛛八条足的位置转成数字化信息记录在视频中，以精确地追踪其动作的变化。

就这样，经过数月耐心的分析，研究者们确定了：狼蛛的肢体具有液压性，会受到温度的影响。若完全在最低的温度下外出，那么蜘蛛只会以相对平稳的、最高不过 20cms^{-1} 的速度前行。不过，一旦温度升至40℃，它们就会开足马力，能达到 53 cms^{-1} ，实在令人震惊！而它们在加速时，并没有增加步伐的跨度，而是增加了每一步的频率：当气温在

17℃时，它们悠闲的步态大约是每秒4步，而到最高气温时，可达每秒10步。然而，当研究小组分析蜘蛛如何依照腿的长度来调控其关节伸展时，他们发现：蜘蛛在最高温度下变得有点儿不协调。而在最低温度下，它们的第三和第五个关节被拉伸得几乎同样长；但随着温度的升高，这种控制力开始下降，结果，蜘蛛越来越难以调控这两个关节的活动。

其实，研究小组最初的猜想是：由于狼蛛的血淋巴粘稠度增加，它们的行动会在较低的温度下受限。结果，在较高的温度下，蜘蛛的协调能力也同样受到限制，这可能是因为在迅速提升的温度/步伐比率下，它们的血淋巴缺乏足够的时间流过腿部并恢复原先的状态，以迈开下一步。

对此，Ahn表示，液压性拉伸可能会为蜘蛛的肢体节省空间和质量，但也可能以失去控制作为代价。狼蛛在高温下失去调控关节拉伸度的事实，或许能够部分解释：为何这些狼蛛会在气温较低的黄昏中出现，而不是充分利用白天的温度行走江湖。

原文检索：

Booster, N. A., Su, F. Y., Adolph, S. C. and Ahn, A.N. (2015) Effect of temperature on leg kinematics in sprinting tarantulas (*Aphonopelma hentzi*): high speed may limit hydraulic joint actuation. *J. Exp. Biol.*, 218: 977-982.



文佳/编译

食鱼鼠耳蝠须付出高蛋白饮食的代谢代价



对于自己体内拖着个大油瓶——大容量消化道，多数动物都不甚在意。但从体型娇小的蝙蝠和鸟类的角度来看，这项“成本”可能就很重要。对此，加拿大多伦多大学士嘉堡分校（University of Toronto Scarborough）的Kenneth Welch及其来自墨西哥国立自治大学（Universidad Nacional Autónoma de México）的同事Aída Otálora Ardila、Gerardo Herrera 和 José Flores- Martínez解释说，一般而言，会飞行的脊椎动物同与其体型相似的陆生动物相比，其消化道要短得多。但是，蝙蝠缩短的消化系统可能会限制它们补充空中生活方式所消耗的体能。这不是显而易见的矛盾吗？正因如此，Welch等人对此开展了研究，观察来自科尔特斯海（Sea of Cortés）的食鱼鼠耳蝠（索诺拉鼠耳蝠，*Myotis vivesi*）是如何处理所进食的鱼虾美餐的。

首先，研究小组用1.5g和3g的鱼虾宴

（约占蝙蝠体重的5%~10%）招待这些小巧玲珑的哺乳动物（约28g），然后监测蝙蝠的耗氧量和CO₂产物大约5h。结果发现，在它们大吃大喝20分钟之内，其耗氧量急速升高。在蝙蝠吃下1.5g的美食之后，其耗氧量猛升了3倍；而当它们在消化3g的巨无霸餐时，其静息代谢率高达4.3倍。那么，如此巨大的代谢投入能加快其消化吸收的速度，从而减少整体的能量消耗吗？于是，研究小组追踪了这些小家伙处理食物所用的时间，结果却令人惊讶：鼠耳蝠并未加快吸收养分的速度，而是耗费了整整5个小时来消化这顿巨大的美餐。当研究小组分析它们的CO₂产物与耗氧量之比时，又一次惊讶地发现：这个比率并未升高（血中重碳酸盐水平升高导致该比率升高，而重碳酸盐水平与消化所需的酸性产物相关），反而莫名其妙地降低了。

可见，食鱼鼠耳蝠为它们的高蛋白饮食付出了很高的代谢代价。研究小组表示，它们的

捕食消化率可能会限制食物的吸收率。此外，随着蝙蝠饮食的变化（从秋季富含脂质的鱼类到冬季几乎完全依赖于甲壳动物），其消化成

本可能也会产生季节性变化。因此，研究小组打算进一步了解有关生态学和鼠耳蝠的生理学之间的复杂关联。

原文检索：

Welch, K. C. Jr, Otálora-Ardila, A., Herrera M., L. G. and Flores-Martínez, J. J. (2015) The cost of digestion in the fish-eating myotis (*Myotis vivesi*). *J. Exp. Biol.*, 218: 1180–1187.



文佳/编译



百态 · 频道

www.LifeOmic.com

A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of several layers of people standing on each other's shoulders. The text is overlaid on the middle of the image.

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
AAAAA'TH60MIC2'COM