

生命奥秘

LifeOmics

2015年 9月刊 总第78期



肝癌

- miRNA作用机制——刹车或路障
- 尖嘴鱼“爸爸”回来了——可惜无法为孩子增加氧气供应



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学



目录 | CONTENTS

专题

肝癌

前言	01
一、关于肝癌	02
1. 肝癌概述	02
2. 可预防的癌症	03
二、发病原因	05
1. 男性发病率为何高于女性?	05
2. 孽缘——脂肪肝与肝癌	07
3. 肠道菌群失衡与肝癌	10
三、药物研发	14
1. 屡败屡战的血泪史	14
2. 肝癌疫苗：潜力与挑战并存	17
四、观点荟萃	20
1. 是时候直面真菌威胁了	20
2. 治疗肝癌，从肝炎做起	21

下一期（2015年10月刊）预告：肿瘤免疫治疗的回顾和研究热点简介

下一期《生命奥秘》在详细介绍既往主要的肿瘤免疫治疗方法的同时，重点探讨了肿瘤免疫治疗近年来的几个新热点，希望能够起到抛砖引玉的作用，让更多人关注肿瘤免疫方面的研究。

热点

miRNA作用机制——刹车或路障	23
------------------------	----

百态

尖嘴鱼“爸爸”回来了——可惜无法为孩子增加氧气供应	29
我只能用喘气来降温了——体型决定鸟儿的耐热能力	31

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

肝癌

特约编辑：张洁，女，博士在读，研究方向：神经生物学

前言

2012年我国肝癌新发病例达39.5例，占世界肝癌病例的一半。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，了解肝癌的病因，并进行预防和开发药物等都非常必要。

一、关于肝癌

1. 肝癌概述

肝癌发病快、症状急、危害大，而且患者存活率低。在英国，仅有20%的患者确诊后生存期超过1年。肝癌也是世界第六大常见癌症，仅2012年一年肝癌确诊患者将近80万例。尽管肝癌的发病率持续增长，但目前却没有有效的治疗方法。除了放疗、手术切除癌变组织、肝移植等物理疗法外，化学疗法少之又少。目前仅有一种肝癌药物通过了FDA认证，但该药物很多时候无效，替代药物也非常匮乏。

肝癌往往由慢性肝损伤引起，比如乙肝、营养不良且缺乏运动以及真菌毒素（黄曲霉菌及其毒素）等。不同地区，肝癌的诱因也有

很大差异。幸运的是，公共卫生措施能有效改善这些诱因：乙肝疫苗可以预防乙肝；加强保健能够预防和减缓脂肪肝的病程；优化粮食生产和储存条件能有效减少真菌的滋生。

目前科学家们并不清楚，为什么有些肝病患者的能活好多年，有些就会恶化成肝癌。他们认为，一系列的生理因素会导致肝病恶化成肝癌，但鉴别这些生理因素非常困难。科学家们试图从多种角度——从肠道菌群到性别差异（男性的肝癌发病率远高于女性）——探索这个问题。他们希望从中发现预防和治疗肝癌的“钥匙”。

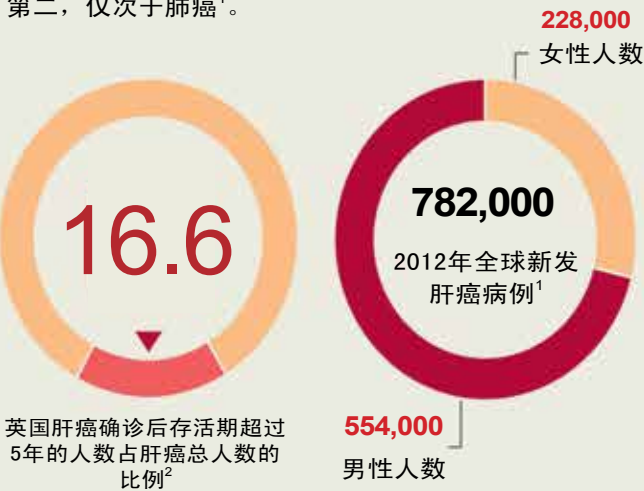


2. 可预防的癌症

除非早发现，肝癌很难治疗，致死率高。但肝癌主要的诱因，如乙肝和肥胖都是可以避免的。

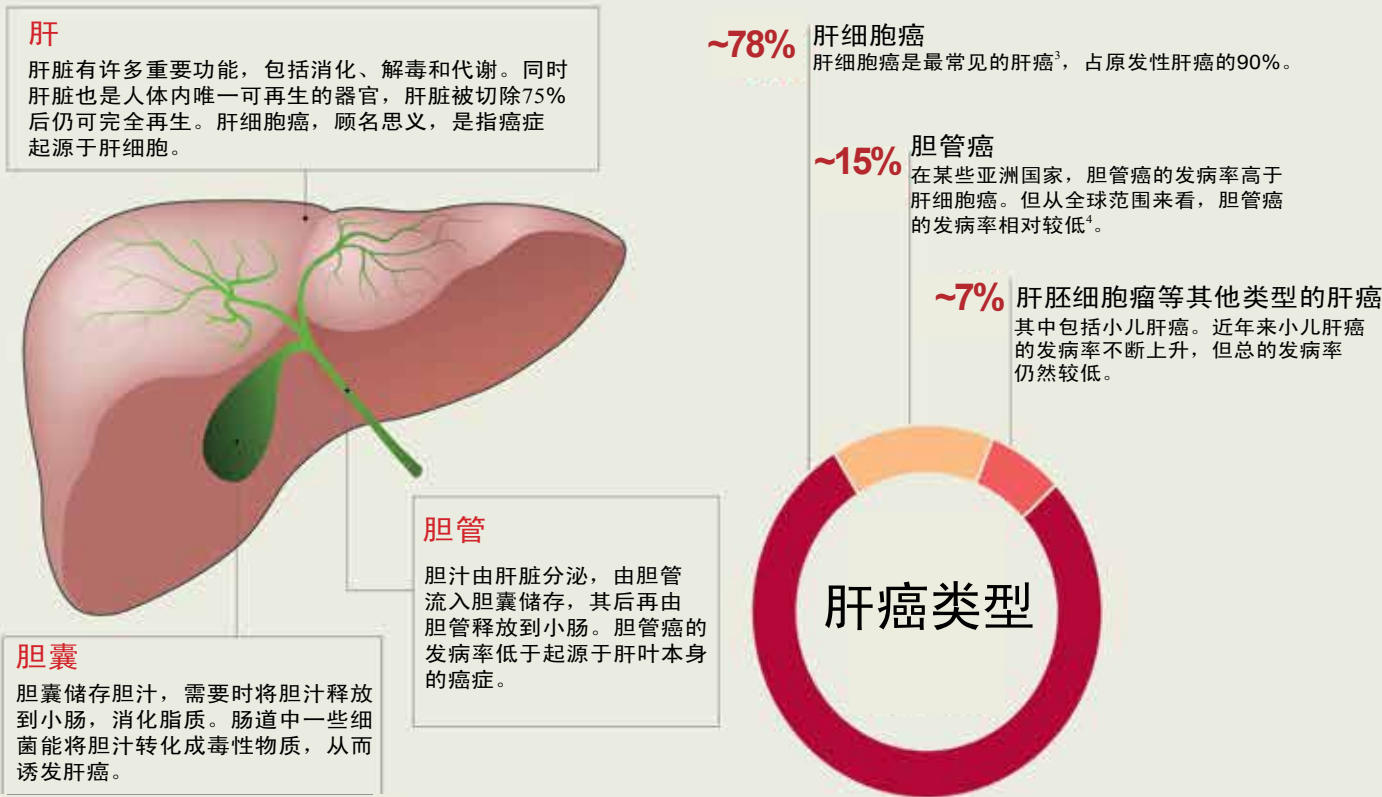
不成比例

尽管肝癌是第六大常见癌症，它的致死率在癌症中排第二，仅次于肺癌¹。



肝癌亚型

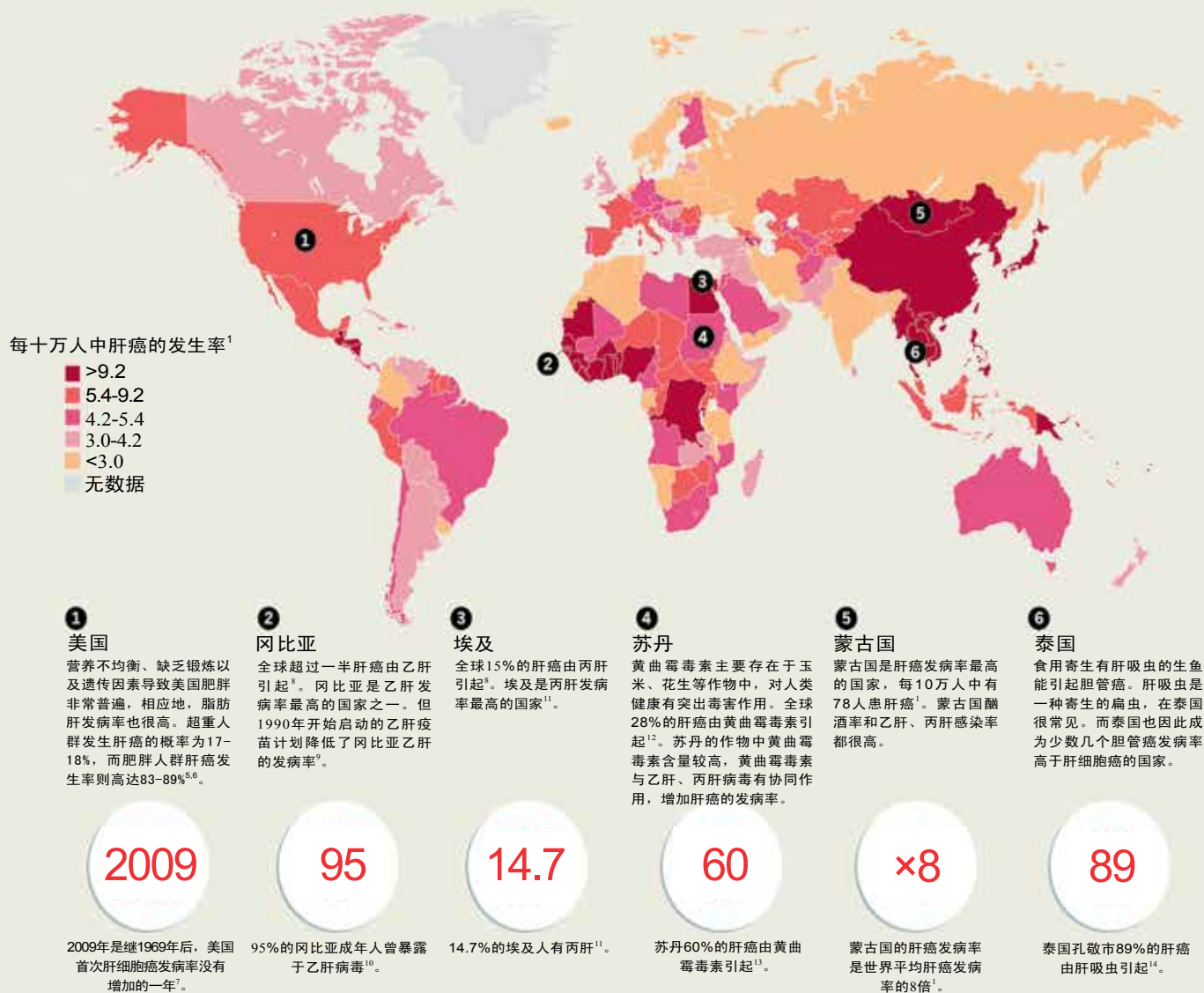
肝癌有几种亚型，其中肝细胞癌最为常见。各国家之间，由于风险因素不同，肝癌亚型的比例也不同。



References: 1. *GloboCan 2012* <http://globocan.iarc.fr/>; 2. US National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 3. Ahmed, F. *et al. Prev. Chronic Dis.* 5, A74 (2008); 4. Parkin, D. M., Ohshima, H., Srivatanakul, P. & Vatanasapt, V. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2, 537–544 (1993); 5. Larsson, S. C. & Wolk, A. *Br. J. Cancer* 97, 1005–1008 (2007); 6. Chen, Y., Wang, X., Wang, J., Yan, Z. & Luo, J. *Eur. J. Cancer* 48, 2137–2139 (2012); 7. Njei, B., Rotman, Y., Ditah, I. & Lim, J. K. *Hepatology* <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27388> (2014); 8. Ananthakrishnan, A., Gogineni, V. & Saeian, K. *Semin. Intervent. Radiol.* 23, 47–63 (2006);

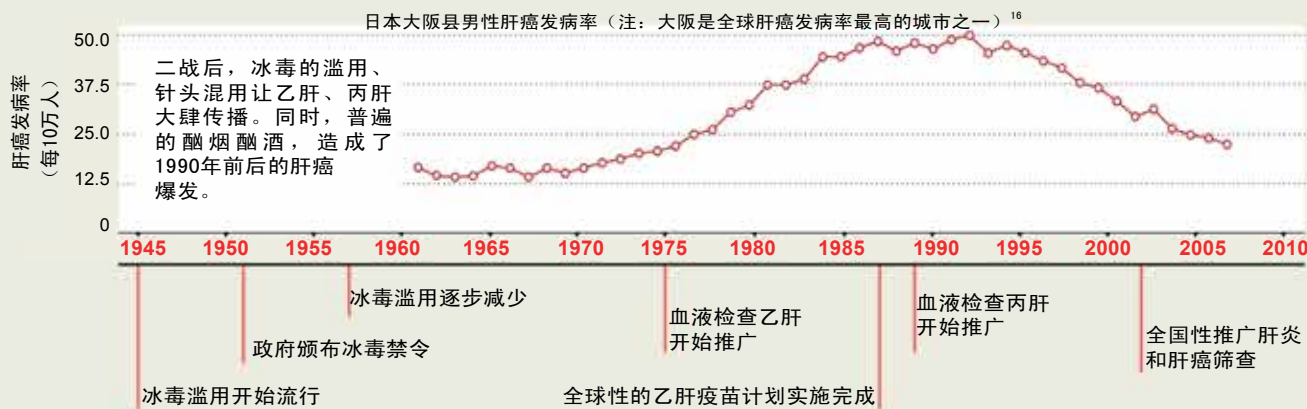
风险因素评估

各国之间肝癌发生率有很大差别。肝癌发病率最高的地区为非洲和东亚。最常见的肝癌诱因因为乙肝造成的慢性肝损伤。下图显示了在不同国家除乙肝以外的常见肝癌诱因。



希望就在眼前

肝脏疾病需要数十年才能发展成肝癌。例如，在日本，肝炎（乙肝和丙肝）的发病高峰和肝癌的发病高峰时间差为30年¹⁵。因此肝癌的预防研究难以开展。幸运的是，各国政府都在积极行动，并成功降低了肝癌发病率。最典型的例子莫过于日本。1990年日本达到肝癌发病最高峰，而如今已下降至最高峰的一半以下。



9. Peto, T. J. et al. *BMC Infect. Dis.* 14, 7 (2014); 10. Hwang, E. W. & Cheung, R. N. A. *J. Med. Sci.* 4, 7-13 (2011); 11. Mohamoud, Y. A., Mumtaz, G. R., Riome, S., Miller, D. & Abu-Raddad, L. J. *BMC Infect. Dis.* 13, 288 (2013); 12. Liu, Y. & Wu, F. *Environ. Health Perspect.* 118, 818-824 (2010); 13. Omer, R. E. et al. *Nutr. Cancer* 48, 15-21 (2004); 14. Vatanasapt, V., Sriamporn, S. & Vatanasapt, P. *Jpn J. Clin. Oncol.* 32, S82-S91 (2002); 15. Gersten, O. & Wilmoth, J. R. *Demographic Res.* 7, 271-306 (2002); 16. *C15plus* <http://ci5.iarc.fr/C15plus>.

二、发病原因

1. 男性发病为何高于女性？

影响个体是否得癌的因素有很多，包括遗传因素、化学因素、饮食结构以及生活习惯等。科学家们惊奇地发现，还有一个重要的因素极大地影响着肝癌的发生——性别。

一些癌症，比如说前列腺癌和卵巢癌，是男性或女性特有的癌症。其它癌症，如乳腺癌则在某一性别中更为常见。让科学家们困惑不解的是，在一些男女都会罹患、与性别无明显联系的癌症中，男性和女性的发病率也有很大差异。总的来说，男性患恶性肿瘤的概率更高。

这种差异在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）上格外明显，男性罹患肝细胞癌的概率是女性的两倍，并且男性肝细胞癌病情恶化更快，转移率更高。据分析，55岁以下的女性肝细胞癌患者比处于同一期的男性肝癌患者的存活率高17%（65岁以上的患者就不存在这种存活率的差异）。

科学家们以前很少关注这种性别差异。但在过去10年里，他们积极寻找可能的生理机制：荷尔蒙、炎症，还是肝癌风险因素的差异。这是因为，发现潜在的机制有助于治疗甚至预防肝癌。同时，肝癌发病率性别差异的成因或许也适用于其它癌症，对其它癌症的治疗和预防也有重大意义。

这种性别差异可部分归因于生活习惯的差异。举例来说，饮酒是肝癌的一大风险因素，男性饮酒的比例远高于女性。但这显然并不是主要的原因，在啮齿目动物的疾病模型里，雄性小鼠得癌的比例也高于雌性。因此来自塔夫茨大学（Tufts University）卡明斯兽医学院（Cummings School of Veterinary Medicine）的Arlin Rogers表示，这种性别差

异的根源必定是生理机制，而非生活习惯。毕竟雄性小鼠和大鼠饮用的酒并不会比雌性的多。

肝癌通常由乙肝、丙肝、脂肪肝、硬化以及酗酒等疾病造成的慢性肝损伤和炎症诱发。来自马萨诸塞大学医学院（University of Massachusetts Medical School）的Gyongyi Szabo认为，两性肝脏炎症的发生率不同，而且多个因素相互协同，最终导致两性肝癌发病率的显著差异。

荷尔蒙差异

性别对肝脏的发育有很大影响。在两性肝脏中，数百个基因差异性表达。这些差异性表达导致了两性代谢的差异。波士顿大学（Boston University）的细胞生物学家David Waxman指出，两性肝脏在代谢药物、毒素和致癌物质方式上有很大不同。“肝脏是除生殖器官外，最典型的具有性别差异的器官。”这些基因差异性表达，很大程度上归因于发育阶段激素释放模式的不同。男性激素是周期性爆发式地释放，而女性激素的释放相对稳定。



同时，男性和女性的激素水平也有明显差异，最典型的是性激素的水平（睾酮和雌激素）。研究发现，雄激素受体（与睾酮和其它雄性激素结合的受体）与肝癌有关：男性和女性都有雄激素受体，但男性的雄激素受体水平更高。

科学家们在感染了乙肝病毒的小鼠上证实了雄激素受体和肝癌的联系。另一项研究中，科学家们通过基因工程，敲除了小鼠体内的雄激素受体基因，让这些小鼠体内不含雄激素受体，然后用一种能诱导肝癌的药物处理这些小鼠。结果发现，雄激素受体敲除后，两性小鼠发生肝癌的概率都大大降低。（该研究中，尽管肝癌发生率的性别差异有所减小，但并未消失。）美国罗切斯特大学医学中心（University of Rochester Medical Center）的Chawnshang Chang教授是这项研究的资深作者。他表示，雄激素受体能增强乙肝病毒复制的能力，从而促进肝癌相关基因的表达。

Chawnshang Chang还提出，降低雄激素受体的活性能阻断雄激素受体与乙肝病毒的联系。为此他创立了AndroScience公司，专门研发一种名为ASC-J9的雄激素受体抑制剂。他认为这种抑制剂能用于预防和治疗乙肝引起的肝癌。该药物作为局部痤疮药物，近期通过了临床2期试验，但并未作为癌症药物进行临床试验。

雄激素受体促进了乙肝诱发的肝癌，而雌激素受体则有完全相反的作用。一些研究表明，雌激素受体激活时，能有效抑制乙肝病毒的复制。雌激素可能抑制女性白介素-6的表达，白介素-6是慢性肝炎的常见炎症因子。国立台湾大学医院肝炎研究中心（National Taiwan University Hospital's Hepatitis Research Center）的陈培哲表示，由于激素一般在肝癌的早中期起作用，在病人罹患乙肝或肝硬化后，尽早以性激素为靶标，有可能将肝癌消灭于摇篮之中。

陈还表示，只有实现药物的靶向性，将其局限在肝脏，这种基于性激素的肝癌预防才

有可能具体实现。毕竟抑制雄激素受体，相当于化学阉割，这对于男性患者来说，副作用非常大。而陈的研究团队目前正致力于研究肝脏靶向性的雄激素受体抑制剂。同样地，肝脏靶向性的雌激素类似物在肝癌预防上也有很大前景。

另外一项研究表明，至少在小鼠模型中，雌激素受体与FOXA1和FOXA2相互作用，调控肝脏内多个基因表达。来自佩雷尔曼医学院（Perelman School of Medicine）的遗传学家Klaus Kaestner证实，雄/雌激素受体需要FOXA蛋白协同调控靶基因的表达。在致癌物诱导肝癌的过程中，缺乏FOXA蛋白的雄性小鼠癌症发生率低于雄性对照组，而缺乏FOXA蛋白的雌性小鼠癌症发生率高于雌性对照组。

FOXA蛋白对维持肝脏的基本功能有重要作用，因此不能作为药物靶点。但FOXA蛋白可作为肝癌发病风险的生物标记。Kaestner的团队发现，女性肝癌患者通常携带能抑制FOXA蛋白和雌激素受体与靶基因结合的基因突变。Kaestner表示，这些突变解释了为什么有些人肝癌发生风险更高，并可用作基因筛查，鉴别肝癌高危人群。

催乳素

尽管雌激素和睾酮备受关注，另一个激素似乎也与肝癌发病率有关。Arlin Rogers发现，女性还有一样可能避开肝癌的利器。

催乳素，由垂体分泌，主要作用是促进乳汁的产生。催乳素广泛存在于脊椎动物中（包括雄性和雌性）。从调节水平衡到促进细胞生长，催乳素的生理功能非常之多，达到几百种。尽管对催乳素在哺乳动物乳房中的作用研究得非常充分，科学家们对它在肝脏中的作用仍知之甚少。

细胞实验和动物实验都表明，催乳素能降低炎症，而炎症是肝细胞癌的主要风险因素之一。基因敲除催乳素基因的小鼠肿瘤恶化更快。使用多潘立酮增加小鼠体内催乳素的分泌后，小鼠肝癌发病率更低。

多潘立酮，作用是阻断多巴胺受体，常用于治疗恶心呕吐。此类药物也常用于治疗精神分裂和躁郁症。Rogers表示，这类药物不能用于治疗肝癌，但却有可能用于预防肝病发展成肝癌。他现在正和流行病学学家合作，调研是否服用多潘立酮的精神分裂症患者肝癌的发病率更低。“如果确实是这样，提高催乳素的分泌或许可能用在预防肝癌上，那些肝癌高风险男性可以试试这种疗法。”

催乳素让原本复杂的问题更加疑云笼罩。

虽然多种因素都对肝癌的性别差异有影响，数据也很扎实，动物模型也非常可靠，但这些因素难以统一起来。这就像是在拼拼图，我们找到了很多碎片，但无法拼成一幅完整的图片。

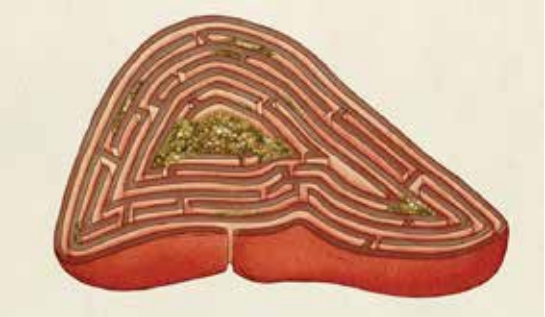
两性之间的差异远不只我们看到的这些生殖差异。全面解析男性与女性脏器的根本差异，并将这些差异和疾病联系起来是重中之重。事实上，除了癌症外，神经疾病、自身免疫疾病等都具有明显的性别差异。这类研究对于这些疾病的预防和治疗有重大意义。

性别差异

来源于美国国家癌症研究所（NCI）的数据显示，肝癌发病率有显著性别差异。



2. 孽缘——脂肪肝与肝癌



肝脏本身非常复杂。正常成年人的肝脏重达1.5千克，即便切除四分之三的肝脏，它仍

能完全恢复。虽然肝脏再生能力强，但它很容易受损。举例来说，脂肪肝导致肝细胞长期处于修复状态，造成持续的肝细胞损伤，为肝癌的发生埋下隐患。研究人员目前正致力于研究肝损伤是如何过渡成肝癌，并基于此研发新的预防方法。

人体内的脂肪可用于合成激素，运输脂溶性维生素以及保温等。肝脏可代谢和储存这些脂质，以保证机体的正常功能。然而，一旦肝脏内脂质积累过多，会造成脂肪肝。部分脂肪肝患者会发展成非酒精性脂肪性肝炎（non-

alcoholic steatohepatitis, NASH)。NASH能造成慢性炎症，甚至伴有纤维化和肝硬化。少数病人会恶化成最常见的肝癌——肝细胞癌。

肝硬化主要由酗酒和肝炎引起，但NASH引起的肝硬化病例近年来不断增多。“过去20年里，脂肪肝人数翻了两倍。与肥胖、糖尿病人数的激增相比，这倒是小巫见大巫。”皇家阿尔弗雷德王子医院澳大利亚国家肝脏移植中心（Australian National Liver Transplant Unit at the Royal Prince Alfred Hospital）的负责人Geoff McCaughan这样说道。

更棘手的是，随着脂肪肝发病率的增长，NASH的发病率也大大增加。McCaughan指出，15%的与脂肪肝相关的肝癌病人并没有发生肝硬化。这些病人的肝癌诱因不明。对于研究肝癌的发病和预防的学者来说，破译脂肪肝和肝癌的联系乃当务之急。

据世界胃肠病学组织（World Gastroenterology Organisation）统计，发达国家有三分之一的人口患有脂肪肝。在西方，脂肪肝是肝脏疾病的最大诱因。但科学家们并不知道，为什么有的脂肪肝病人会发展成NASH，有的甚至会进一步恶化成肝细胞癌。“肝细胞癌和NASH之间有非常密切的联系，但目前对此的研究非常不充分，”来自德国蒂宾根大学（University of Tübingen）的癌症研究者Lars Zender说，“我们需要更大的采样范围、更多的样本来研究脂肪肝病人是如何发展成肝癌的。”

这种研究非常耗时耗力。单论脂肪肝的诊断，就十分复杂。血液检查结果异常只能提示有可能有脂肪肝，准确的诊断只能依靠病理切片。病理切片操作复杂、有创，而且容易出现抽样误差。

研究者们针对肝脏内脂肪含量进行0-3分级：0级表示少于5%的肝细胞内含有脂肪；1级表示轻度脂肪肝（5%-33%的肝细胞含有脂肪）；2级表示中度脂肪肝（33-66%）；3级表示重度脂肪肝（超过66%的肝细胞含有脂肪）。分数越高，炎症和癌症发生的风险越

高。

NASH的发展并不仅仅依赖于肝脏内脂肪的堆积。“肝脏脂肪堆积有一个临界点，但每个人体质不同，临界点不同。有3级患者肝脏内并不发生炎症，也有1级患者有重度炎症。”来自英国纽卡斯尔大学（Newcastle University）的肝癌研究者Helen Reeves表示。

真凶是炎症？

科学家们一直都知道，单单脂肪肝细胞无法引起炎症反应，更不会过渡到肝癌。但科学家们才刚刚开始理解具体分子机制。最新研究表明，细胞内和周围的信号分子处于长期的高脂肪状态是产生肝损伤的决定因素。这些分子由多种组织产生，甚至由肠道菌群产生，然后由血液运输到肝脏。同时，皮下和内脏周围的脂肪细胞也会释放一些促炎性因子，从而造成肝损伤。

这些信号分子并不只针对肝细胞，它们还能影响肝脏星形细胞（stellate cell）。肝脏星形细胞能合成肝脏的支架蛋白。当星形细胞过度活跃时，会产生过量的胶原蛋白，填补肝细胞间的孔隙，从而限制血流，增加肝脏负荷。

肝细胞从血液中摄取脂质，将其消化吸收后，重新释放到血液中，或以脂肪小滴的形式存储在细胞内，或用于供能。当体内的脂质和激素水平都较高时，肝细胞的脂肪代谢会加快，包括活性氧簇（也叫自由基）在内的副产品不断堆积。

自由基能和多种细胞结构结合并反应，影响细胞的生理功能，造成氧化应激。氧化应激条件下，肝细胞会走向凋亡，从而激活局部免疫细胞，加速炎症。

长期的炎症和自由基会降低肝脏的自我修复能力。不断的脂肪摄取意味着肝细胞在不断经历损伤、炎症和死亡。因此肝细胞会不断自我分裂，产生新的肝细胞。但细胞分裂的过程容易造成基因突变，大大增加癌症发生的概率。

损伤控制

科学家们也在努力从分子层面研究肝脏疾病。通过对比正常人和肝病患者的组织样本，科学家们能鉴别那些引起细胞癌变的基因以及基因通路。通过对比发生肝硬化和未发生肝硬化的NASH患者的肝脏样本，科学家们能鉴别与肝硬化相关的促细胞死亡的通路。这些研究有助于NASH的治疗，而治疗NASH又有助于预防肝癌。

不过治疗NASH的好处，远远不止于预防肝癌。NASH和心血管疾病也有很大关联。治疗NASH能够大大降低动脉粥样硬化等心血管问题出现的概率。很多NASH病人最后需要切除部分肝脏或进行肝移植手术。因此早期治疗NASH能减少移植器官的需求。

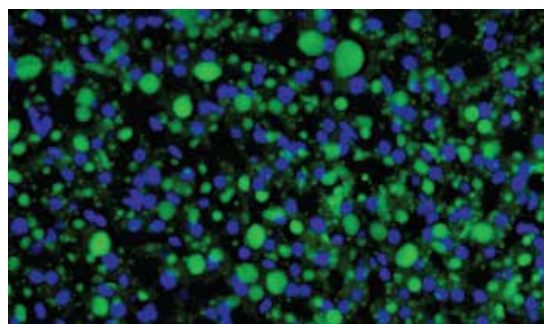
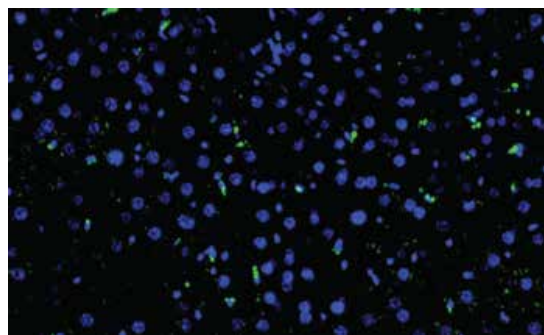
过去几年里，NASH的治疗方法有了很大改变。由于正常小鼠不经过肝硬化的过程直接发展成肝癌，过去学界缺乏小鼠的脂肪肝引起的肝癌模型。NASH引起的肝癌治疗的研究也一度停滞不前。后来科学家们创立了新的小鼠模型，成功解决了这个问题。加州大学（University of California）的Michael Karin最近做出了一种NASH的小鼠模型，这种小鼠在40周内会发展成肝细胞癌。Karin等人发现，通过阻断一个关键的炎症蛋白，能够减轻NASH，并阻断其恶化成肝细胞癌。这个关键的炎症蛋白是肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）。

圣路易斯大学（St Louis University）的Thomas Burris按照西方的饮食习惯（高果糖、高饱和脂肪、高固醇）喂养小鼠，研究小鼠是如何从轻度、重度脂肪肝发展成NASH的。几周之内，小鼠就患上了脂肪肝，几个月

内进一步发展成NASH，之后许多小鼠患上了肝细胞癌。

Burris的小鼠模型已被用于研究NASH的新疗法。一种名为SR9328的药物能抑制肝脏脂肪产生，消除炎症，并减轻肝脏脂肪堆积。科学家们仍不清楚在肝硬化或肝纤维化的情况下该药物的有效程度。这主要是由于这些小鼠并不会经历肝纤维化和肝硬化的过程。

专家预测，到2025年，NASH将会取代肝炎，成为肝移植的首要原因。同时NASH发病率的上升，也可能增加肝细胞癌的发生率。但NASH如何通过基因或其它途径恶化成癌症仍是未解之谜。



图中绿色信号为脂质信号。上图为正常小鼠的肝脏，下图为脂肪肝小鼠的肝脏。

3. 肠道菌群失衡与肝癌



2012年，日本癌症研究中心的生物学家Eiji Hara研究了高脂饮食对癌症发病率的影响。人们一直都知道肥胖和肝癌具有关联性，而Hara想知道原因何在。经过深入研究后，他发现了一些出人意料的东西：肠道菌群影响了癌症发生率。

“我们从来没有想过癌症和微生物的关系。”Hara说道。将肥胖小鼠暴露于能引起肝癌的致癌物质后，再给这些小鼠服用抗生素。他们惊喜地发现，杀死这些细菌可以起到保护效果：这些小鼠不再发生癌症了！

Hara团队的研究表明，肠道菌群在肝癌的发展中起到关键作用。如果后续研究能进一步证实Hara的研究结果，我们就能更好地理解肝癌，从而发现新的防治方法。

肝癌通常由其它疾病引起，例如脂肪肝或病毒性肝炎。部分有这些问题的人不会发展成肝癌，而部分人则会不幸罹患肝癌——发生肝癌的比例为3%。很少有肝癌病人没有其它的肝脏疾病。Hara等人认为，肠道菌群的某些成分可能可以扭转罹患肝癌的不利局势。如果果真如此，通过以肠道菌群作为药物靶点，或许能预防肝癌。

机制为何

人体内有大量微生物——是人体细胞数

目的十多倍。这些微生物对人体健康非常重要，但具体机制仍不清楚。研究发现，非酒精性脂肪性肝炎（NASH）病人的肠道菌群和正常人有很大差别。来自马萨诸塞大学医学院（University of Massachusetts Medical School）的Gyongyi Szabo说到：“目前的研究还不足以揭示这其中的机制。”

Szabo表示，无论原因是什么，肠道菌群的变化并不足以引起疾病。相反，包括高脂饮食、酗酒、基因易感性以及肠道菌群等多种因素相互作用，导致肝脏疾病不断发展，从轻度损伤到重度损伤，最后导致肝癌。

加州大学（University of California）研究肝癌的生物学家Yu-Jui Yvonne Wan表示，肠道菌群能影响肝癌发生这一推测非常合理。她说道，“毕竟肠道里的东西，都会经过肝脏处理。”血液携带着从饮食中摄取的营养先流经肠道，再流经肝脏。同时血液还会携带一些消化分子以及肠道的微生物碎片（包括DNA片段和细胞壁）及其代谢产物。这些代谢产物中，部分能帮助消化，但部分对人体有害：一些能引起肝脏的炎性反应，一旦形成慢性炎症，就埋下了肝癌的种子。

肝脏不仅能过滤毒素、产生消化液，“它还是重要的免疫器官”。来自耶鲁大学医学院（Yale School of Medicine）的免疫学家Richard Flavell这样说道。Flavell的研究表明，肝脏在免疫防御和维持肠道菌群平衡上具有重要作用。肝脏和小肠中的一些细胞能够通过检测血液中的微生物代谢物，监控肠道菌群。但肠道菌群反过来也能影响肝脏。当菌群失衡时，免疫系统被激活，引起炎症。这种炎症不会引起明显疼痛，因此很容易被忽略。

免疫反应有时会带来副作用，甚至引起疾病。Flavell的研究也证实了这一点：肠道菌群失调能造成肝脏炎症，促进NASH的发生。而一些炎症分子也能助长癌症的发生。现在，也

有一些文献指出，肠道菌群失调及其引起的免疫反应甚至能诱发癌症。

一些早期证据来自于哥伦比亚大学的Robert Schwabe的研究。Schwabe的研究方向是肝脏损伤和癌症的联系。他的研究提示，微生物引起的免疫反应推动了小鼠中癌症的发生。“我们发现，肝脏细胞会表达能与细菌代谢物结合的免疫受体。”免疫反应的元凶是脂多糖。脂多糖是细菌细胞壁的组成大分子。基因敲除脂多糖免疫受体的小鼠不会发生癌症。和Hara一样，Schwabe通过两组小鼠来验证肠道菌群与癌症的关系：一组小鼠自出生起就被隔离开，确保完全无菌；另一组则服用抗生素。随后用肝癌诱发剂处理两组小鼠，两组小鼠都没有发生癌症。这些研究表明，诱发癌症三个因素缺一不可：活跃的免疫系统、有害细菌和致癌物质。

由于很多有益细菌和有害细菌的细胞壁都是脂多糖，以脂多糖为靶点，进行灭菌十分不科学。抑制免疫系统功能，对身体也有很大副作用。

最有害的菌种尚未确定，炎症反应的具体机制也不明确，暂时无法应用于临床。Schwabe提到，我们现在的目标是找出癌症发生的具体机制以及肝脏中与脂多糖结合的细胞类型。

Schwabe表示，至少癌症发生的部分机制涉及了肠道菌群失衡。肠道菌群失衡，诱发炎症，炎症进一步诱发癌症。这非常符合癌症的发生机制，因为免疫反应能帮助身体对抗感染和疾病，但也促进了细胞的代偿性增殖，导致癌症。

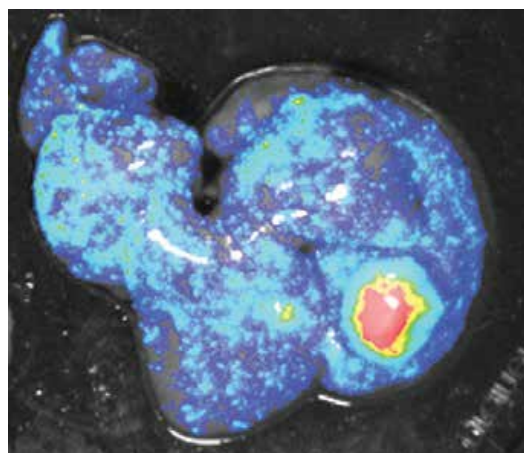
细菌失衡

除了脂多糖外，另一种常见的细菌产物也和癌症有关。肝脏制造胆汁，将其储存于胆囊中，然后释放到小肠中消化脂质。胆汁起到消化作用，帮助身体吸收食物中的脂质和脂溶性的维生素。胆汁由小肠吸收后，再次回到肝脏，运输至胆囊。

有些细菌能将胆汁酸加工成次级胆汁酸。次级胆汁酸不仅对人体有害，甚至对某些细菌都是有害的。最常见的次级胆汁酸是脱氧胆酸（deoxycholic acid, DCA）。每个人的消化系统中，都含有一定量的脱氧胆酸。含量低的情况下，脱氧胆酸对人体并无明显毒害作用。与胆汁一样，脱氧胆酸也能运输脂质，路线也是由肠道到肝脏，最后到胆囊。但脱氧胆酸能造成DNA损伤，而DNA损伤能引起癌症。

脱氧胆酸过多，能造成细菌失衡，还能造成肥胖。2006年发表的一项研究表明，肥胖人群的肠道菌群与正常人不同，其中肥胖人群肠道中产生脱氧胆酸和其它次级胆汁酸的细菌更多。夏威夷大学（University of Hawaii）的Wei Jia表示，这就像是正反馈，脱氧胆酸能杀伤某些细菌，壮大产生脱氧胆酸的细菌。

Hara等人的实验也发现，高脂饮食的小鼠肝癌发病与肠道菌群失衡有关，而脱氧胆酸在其中起到了一定作用。Hara最初打算研究肥胖和肝癌的关系，他用致癌物处理新生小鼠，并对一般小鼠采用高脂饮食。正常饮食的小鼠都没有发生肝癌，而高脂饮食组的小鼠全部发生肝癌。Hara用药抑制肥胖小鼠体内脱氧胆酸的产生时，这些小鼠肝癌发生率明显降低。



被肠道细菌代谢物激活后，肥胖小鼠的肝脏会增加癌症相关蛋白（红色荧光）的表达。

这些研究都表明，微生物可能是肥胖和肝癌发病风险关联中的一个潜在环节。与Schwabe的研究类似，Hara的研究成果指出，多个因素共同诱发癌症：在他的研究里，这些因素是细菌、饮食和致癌物暴露。因此，防治肝癌的一个可能靶点是维持肠道菌群平衡。肥胖人群的肠道菌群与正常人不同，体内的脱氧胆酸水平也不一样。

如何预防？

人体内菌群的复杂性为研究者们带来了巨大的挑战。为此，美国国立卫生研究院投入了两亿美金来研究肠道菌群的基因特点。大规模基因筛查关注的是菌群的整体平衡，难以辨别单个菌种。

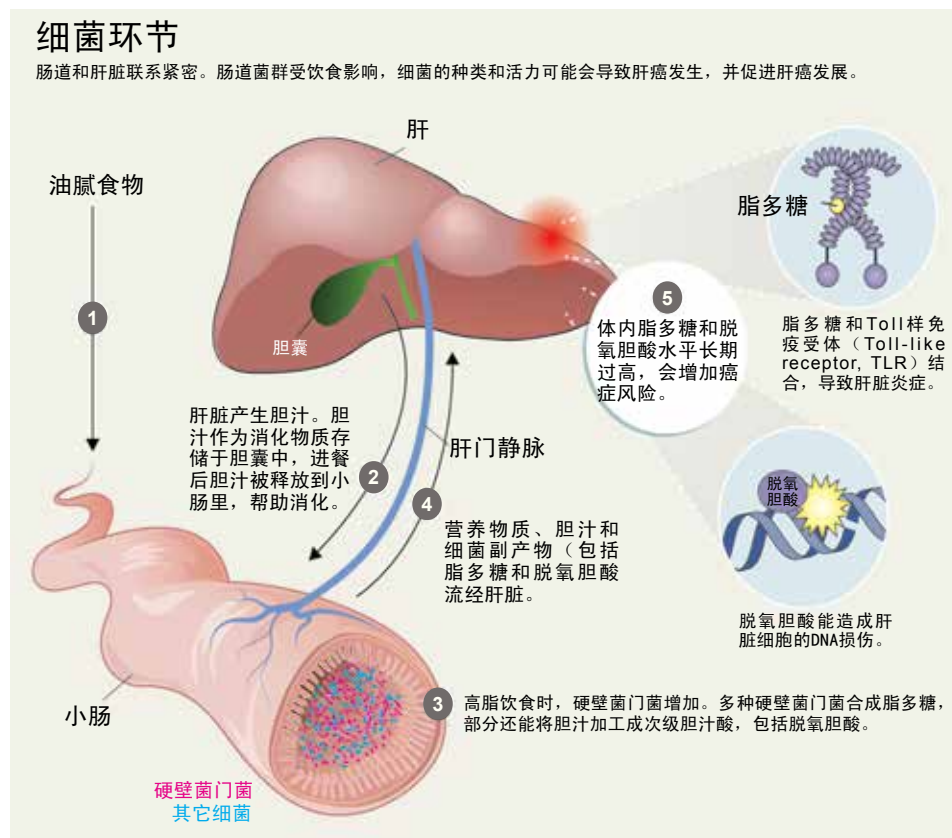
Hara希望能确定癌症发展中的关键菌种，但这十分困难。大部分肠道菌群都是厌氧细菌，用常规的实验室方法无法培养。他大倒苦水，“我们试过几百种培养方法，但还是无

法分离细菌。”

一些研究人员认为，少数几个菌种并不是癌症发生的原因，多种细菌的整体性失衡，才是癌症发生的关键。每个人体内的菌群都有很大差异，这意味着元凶肯定不止一个。

一些早期研究表明，通过补充益生菌能有助于肠道菌群恢复平衡。一项研究表明，给肝硬化的病人补充益生菌，这些病人的炎症指标下降，认知失调（肝硬化的一个常见症状）也有所改善。尽管该研究并不是针对癌症，但它表明了补充益生菌对肝脏有积极疗效。

目前关于肠道菌群的研究尚不充分。血液中三分之一的代谢物来自肠道菌群。关于肠道菌群的研究尚处于起步阶段，但这为科学家们提供了一个新的认识癌症的角度。如果医生能够确定肝癌的高发人群（有肝损伤和基因易感性的人群），他们或许能通过改善肠道菌群来预防癌症发生。



特约编辑招聘启事

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

岗位职责：

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

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

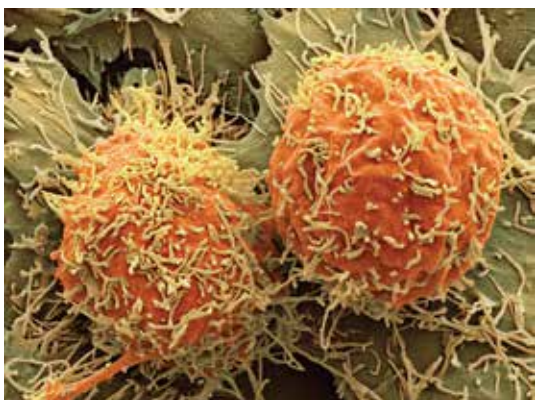
要求：

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

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

三、药物研发

1. 屡败屡战的血泪史



两个肝细胞癌细胞的彩色扫描电镜图片。肝细胞癌确诊后，病人存活期通常在6-20个月。

2013年，AbbVie公司完成了一种肝癌药物的3期临床试验，试验结果非常不理想。该试验历时三年，受试病人超过1000人。与标准肝癌药物相比，新药并没有明显提高肝癌的生存率。

事实上，在AbbVie公司之前，很多研发肝癌药物的公司已遭遇滑铁卢。2011年，Pfizer公司的肝癌新药临床试验失败；一年多以前，Bristol-Myers Squibb公司的新疗法临床试验失败；2013年夏季，Eli Lilly公司的新药也在3期临床试验中折戟；2014年6月，Novartis Pharmaceuticals公司的肝癌新药也未能幸免。

这五种药物都用于治疗肝细胞癌。目前临床肝细胞癌的治疗方法非常单一：在发现较早情况下，可通过手术切除部分肝脏或肝脏移植治疗。但只有20-30%的肝细胞癌能在早期被发现。大部分病人确诊时，要么已到晚期，要么由于脂肪肝、肝炎等问题，肝脏过于脆弱，无法接受手术。在不能手术的情况下，肝细胞

癌恶化速度快，危害性高；而且病人确诊后，存活期通常只有6-20个月。在美国，只有15%的肝癌晚期患者在确诊后，存活期超过1年。形势如此严峻，研究人员们唯有加倍努力研发新药物。

目前，只有一种药物通过FDA认证，可用于治疗肝细胞癌。索拉非尼（Sorafenib，市售药名为多吉美），是Bayer公司和Onyx Pharmaceuticals公司共同研发的口服肝癌药物。索拉非尼能延长病人的生存期，但效果并不理想：每月药费达到5400美金（约4万人民币），但平均只能延长2.8个月的寿命，并伴有腹泻、恶心、疲乏无力和皮肤反应等一系列副作用。

索拉非尼于2007年通过FDA许可，当时人们认为它打开了肝细胞治疗的新局面。目前最有潜力的四类肝癌新药中，有三类（AbbVie公司的linifanib，Bristol-Myers Squibb公司的brivanib和Pfizer公司的sunitinib）都是模仿了索拉非尼的药学机制——抑制多种酪氨酸激酶。Novartis公司的新药依维莫司（everolimus）的作用则是抑制mTOR蛋白。mTOR蛋白激活细胞周期，促进血管生长。不幸的是，这四种新药的效果都比不上索拉非尼。研究者们也试图将索拉非尼和其它激酶抑制剂（例如Genetech公司研发的erlotinib）联用，治疗效果也没有提高。8年过去了，索拉非尼依然一枝独秀。

现在，一些制药公司开始怀疑，或许索拉非尼治疗肝癌的关键机制可能并不是抑制酪氨酸激酶。SillaJen公司的执行总裁David Kirn认为，索拉非尼可能还有其它靶点，只是目前研究者们还不知道罢了。

一些公司尝试以其它激酶为抑制靶点治疗肝细胞癌，但只有少数带有特定生物标记的患者能从这种治疗方法中受益。一些公司也试图研发针对其它靶点的药物，或新的抑制方法，例如RNA干扰技术或灭癌病毒，或在癌前期就开始治疗。

前路艰难

癌症的经典研发路线是：鉴别出导致癌症的关键性基因突变或分子变化，然后针对这些变化设计分子药物。而肝癌的发生和发展十分复杂，这条路在肝癌上行不通。

这种复杂性体现在三方面。首先，肝癌的病因和基因变化十分复杂。90%的肝癌起源于肝硬化，但肝硬化可由多种因素造成，包括酗酒、感染乙型或丙型肝炎以及肝脏脂肪堆积。因此肝癌从来不是独行侠，它总是伴随着严重的肝功能失调。多数癌症都是由于特定的关键性基因发生突变造成，但肝细胞癌相关的基因突变具有明显的个体差异性。甚至在同一个肿瘤中，不同部分都存在不同基因突变。这种基因突变的复杂性让肝癌药物的研发困难重重。

第二重复杂性体现在肝细胞的耐药性上。肝癌细胞在药物刺激下，能特异性增加某些蛋白的表达，实现抗药性。化疗对肝癌通常是无效的。联用几种药物也存在很大问题——药物的毒性会进一步加重诱导肝癌的疾病发生。

第三重复杂性体现在3期临床试验本身。一般来说，参加3期临床试验的病人都处于晚期，且常规治疗无效。这种情况下，药物疗效很明显的概率非常之小。晚期肝癌恶化非常快，病人的肝脏很快会衰竭。因此制药公司在募集受试者时，应尽可能扩大样本量，因为很多患者的生存期太短，在试验结束前就已死亡。

另辟蹊径

当部分公司的方向仍为研发类似于索拉非尼的激酶抑制剂，另一部分药企却在积极寻求

新路径。

Brian Schwartz是一名资深医生，同时也是Bayer公司索拉非尼早期研发的主力。他认为，其它的一些激酶抑制剂可能有效。但他表示，公司对于哪类病人该使用哪类药物必须十分谨慎。

Schwartz目前在全程监控ArQule公司的新药trivantinib的临床3期试验。Trivantinib是c-MET抑制剂。c-MET是酪氨酸激酶的一种受体，对细胞增殖和血管生成有重要作用。为了增加trivantinib的成功几率，ArQule公司在临床试验中，将受试者范围限定为肿瘤细胞表面c-MET蛋白高表达的病人。Schwartz认为，肝细胞癌的治疗应当与其它癌症一样，对患者进行这样的分类。如果之前失败的肝细胞癌新药试验也能对患者进行这样的分类，说不定这些试验就能成功。“这也是我们在病人分类上花了这么多时间的原因。”Schwartz说到。

另一些公司并不这么认为，它们认为治疗肝细胞癌，需要更大胆的方式。加拿大Tekmira制药公司正在研发基于RNAi技术的药物。RNAi技术通过切割疾病蛋白的信使RNA，从而抑制特定疾病蛋白的表达，降低诱发癌症的基因突变对细胞的影响。在RNAi技术中，小片段的RNA被输送到肿瘤细胞处，与蛋白复合体合作，让mRNA的特定片段失活。这种情况下，RNAi技术只会影响特定基因（疾病蛋白相关基因），而不会影响正常细胞。

Tekmira公司的首席执行官Mark Murray希望将RNAi技术运用到癌症的治疗中。因此Temira公司筛选了癌症相关基因，试图找到能够通过RNAi技术抑制的基因。经过筛选，Tekmira公司选择了马可波罗样激酶1（polo-like kinase 1, PLK1）基因作为RNA干扰目标。马可波罗样激酶1在肝癌细胞的细胞增殖中有一定作用，并且高表达于肝癌细胞中。其它一些公司也在尝试研发TKM-PLK1的抑制剂。但这些抑制剂随着血液传播，会到达骨髓，影响正常的细胞分裂，有严重的副作用。

为了避免这类副作用，Tekmira公司将RNA片段包裹进肝脏靶向性的脂质小泡中。该药物名为TKM-PLK1，正处于临床1/2试验，该阶段试验预期2015年内结束。

也有公司尝试使用另一种小RNA——microRNA。2002年，生化学家David Brown等人开始用这些内源性的单链RNA调控基因表达。这些RNA并不携带合成蛋白的信息，而是直接调控细胞活动。Brown比较了正常细胞和肿瘤细胞，发现有20种microRNA在癌症发生中起到作用：6种在癌细胞中过表达，14种在癌症细胞中低表达或无表达。

一种在癌细胞中无表达的microRNA是miR-34。miR-34长23个核苷酸，能抑制25个癌基因的活性。Brown目前就职于Mirna制药公司，他的团队设计了miR-34的人工合成物。当把人工miR-34注入到肝癌小鼠中时，肿瘤不断缩小直至消失。如今Mirna公司的新药正处于临床1期，是首个进入肝细胞癌临床试验的microRNA产品。

其他公司正在尝试采用肿瘤免疫疗法来治疗肝癌。肿瘤免疫疗法是通过调动身体自身的免疫系统，增强机体对肿瘤的免疫力，从而控制和杀伤肿瘤。旧金山的Jennerex公司尝试使用病毒增强机体对肝癌细胞的敏锐性，尽管其2期试验失败，韩国的SillaJen公司仍然相信该病毒的潜力，并于2014年3月重金收购了Jennerex公司。这个名为Pexa-Vec的溶瘤疫苗通过病毒转录，抑制癌症处血管生长，同时增强机体免疫反应，多方面治疗肝癌。Pexa-Vec使用的病毒与天花疫苗使用的主要病毒相同。该病毒激活后，会在肿瘤细胞内繁殖，直至杀死肿瘤细胞。这个过程中，它还会释放抗原，将免疫细胞募集到肿瘤细胞周围。

在一次受试者为30位晚期肝癌患者的随机临床2期试验中，接受高剂量Pexa-Vec治疗的患者存活期中位数为14个月，是对照组的两倍。2015年，SillaJen会和法国的Transgene公司、香港的Lee's公司联手，开展Pexa-Vec的临床3期试验。

表 1 目前处于临床试验的肝癌药物

药物名	公司	临床试验	NCT号	说明
受体酪氨酸激酶抑制剂（索拉非尼属于此类）				
Axitinib	Pitzer	2期	NCT01210495	作为晚期肾癌药物经过FDA许可
Lenvatinib	Eisai	3期	NCT01761266	抑制多种受体酪氨酸激酶
regorafenib	Bayer	3期	NCT01774344	作为结肠直肠癌，已经过FDA许可
Tivantinib	Arqule	3期	NCT02029157	抑制细胞受体c-MET；可能对肿瘤高表达c-MET的患者最有效
其它类型				
Cixutumumab	US National Cancer Institute	2期完成	NCT00639509	阻断细胞生长的关键性蛋白
LY2157299	Eli Lilly	2期	NCT02178358	阻断转化生长因子- β （TGF- β ）的信号通路
MRX34	Mirna Therapeutics	1期	NCT01829971	首次采用miRNA来治疗肝细胞癌
Pexa-Vec	SillaJen	2期完成	NCT00554372	使用病毒激活免疫系统
TKM-PLK1	Tekmira	1/2期	NCT02191878	抑制肿瘤细胞增生的相关蛋白

如何治本

另一部分学者认为，现在的药物针对的是肝细胞癌发生后，如果使用作用于癌前期的药物或许效果更佳。

目前学者们比较看好的一个靶点是肝炎病人体内诱发肝细胞癌的一个关键蛋白。30年来，天普大学（Temple University）的Mark Feitelson致力于研究乙肝诱发肝癌的机制。Feitelson发现，一种名为hepatitis Bx（HBx）的小蛋白在乙肝诱发癌症中起关键作用。乙肝病毒诱导人体合成四种蛋白，而HBx是唯一一种能调控病毒基因表达的蛋白（其余三种都是用于调控病毒结构）。HBx还似乎是诱发肝癌的元凶：它与肿瘤抑制因子（tumour suppressors）结合，使其失活，上调癌基因的表达，并抑制免疫功能。

Feitelson表示，如果一种药物能够抑制感染乙肝病毒的肝脏中的HBx，那么就能从

根本上预防肝癌。如果等到癌症发生后再去治疗，不过是治标不治本。“如果你的手划伤了，你肯定不会等到伤口感染了，再去截肢。”癌症的发展过程中，基因突变种类会增多，癌症细胞类型也增多，对于靶向性杀伤细胞非常不利。在癌症早期治疗，就没有这个问题。

事实上，肝癌的早期标记物有很多——比如肝炎感染和肝硬化。药企研发肝癌新药可以针对这个时期。

可惜的是，到目前为止，针对肝细胞癌药物的研发仍着眼于癌症晚期。并且，他们的目标太小——把肝细胞癌病人的存活期延长3个月以上（索非拉尼能延长3个月的生存期）。“有效地管理肝细胞癌，改善病人的生活质量，具有重大意义，只可惜预期很高，但治愈仍无希望。”Lammers这样说道。

2. 肝癌疫苗：潜力与挑战并存

Indermohan Narula是外蒙古的一名医生。外蒙古的肝炎感染率很高，是全球肝癌死亡率最高的国家。今年早些时候，Narula接诊了一位乙肝感染的孕妇。该病人的肝脏重度肝硬化，继续妊娠可能有致命危险。肝炎无法根治，因此Narula给她的建议是停止妊娠，并避免脂肪摄取和饮酒。

这样的例子在外蒙古数不胜数，但情况在不断改善。四年前，Narula曾帮这位妇女接生过一个宝宝。婴儿一出生，就接受了乙肝疫苗，大大减小了他感染乙肝的可能性。四年来，乙肝疫苗帮助了无数个小生命，在全球范围内降低了肝炎的发病率。

全球感染乙肝的人数超过2.4亿，全球50%的肝癌和30%的肝硬化由乙肝引起。卫生部门通过推广乙肝疫苗接种，降低儿童乙肝的感染率。成就是巨大的，但问题也非常棘

手。还有部分儿童没有接种乙肝疫苗，部分已接种的儿童仍感染了乙肝病毒。通过疫苗消灭乙肝，我们至少还有几十年的路要走。

乙肝病毒通常通过混用针头、性交和母婴传递。90%接触过乙肝病毒的成年人能在6个月内清除乙肝病毒，大部人症状不明显，甚至毫无症状。但对于未成年人来说，接触乙肝病毒后，感染的风险很高。新生儿如果接触过乙肝病毒，立即接种疫苗能有效防止感染。如果一个没有接种乙肝疫苗的婴儿在一年内接触过乙肝病毒，他/她一定会感染乙肝，而且这些孩子里有15%-20%会死于肝癌或肝硬化。

世界卫生组织从1992年开始就鼓励新生儿接种乙肝疫苗。这种疫苗效果明显，能有效防止新生儿感染乙肝。截至2012年，183个国家会对新生儿实行乙肝疫苗接种，保护了全球79%的新生儿。

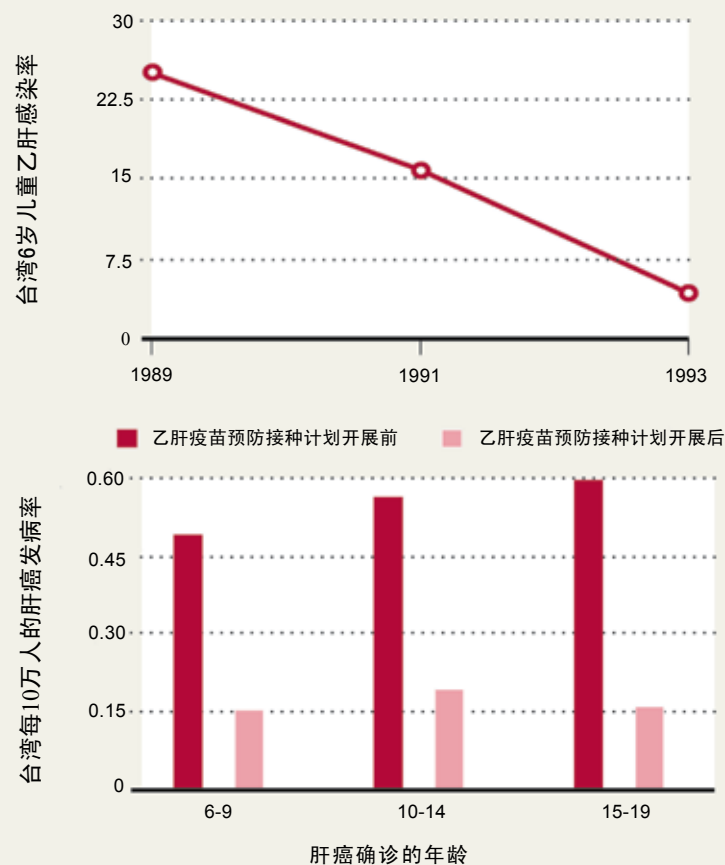
除新生儿预防疫苗外，其它预防措施还包括青少年以及成年人接种疫苗。6个乙肝感染率低的国家——英国、丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典选择放弃新生儿预防接种，而是只为高危人群接种。尽管英国认为，新生儿预防接种非常重要，但由于受到政治和经济的限制，他们只能退而求其次，选择为高危人群接种。

筛选高危人群在一些国家并不适用。上世

纪90年代，美国选择为高危人群——包括性工作者、静脉注毒人群、同性恋以及孕妇接种乙肝疫苗。但该政策基本无效，因为“人们并不认为自己是高危人群”，他们会钻政策漏洞，逃避接种。这段时间里，美国成年人乙肝新发感染率丝毫未减。这就是新生儿预防接种政策效果最佳的原因之一。

加强免疫接种工作

1986年，台湾启动新生儿乙肝疫苗预防接种计划。此后，该地区的乙肝发病率和儿童肝癌发生率不断下降。



台湾运用乙肝疫苗效果佳。

展望未来

中国台湾地区从1986年开始推行新生儿预防接种计划，效果非常显著。1977-1980年间，年纪在5-29岁之间的年轻肝癌发病者共455例，而2001-2004年间，仅有三例。但老年人肝癌发病率几乎没变化，这是因为慢性感染肝炎时，人体很难清除病毒。

疫苗并不能保证人体对肝炎病毒完全免疫。2012年发表的一项研究表明，在约9000名儿时接种过乙肝疫苗的台湾高中生中，约2%仍然感染了乙肝。大部分感染者的母亲患有乙肝。这一研究表明，疫苗可能对出生时即携带的乙肝病毒效果不佳。

中国于1992年全国性启动乙肝疫苗预防接种计划，旨在保护八千万儿童免受乙肝病毒感染。当时，5岁以下的儿童乙肝病毒感染率超过10%；到2006年，这个数字已降到1%以下。乙肝疫苗取得了巨大的成功，但也留下了

很大的隐患。据2013年的一项调查，年轻人体内的乙肝病毒出现明显变异——这意味着病毒可能朝着抗疫苗的方向进化。医生们也在仔细寻找抗疫苗病株的迹象。

另外，接种乙肝疫苗的婴儿数并没有因为疫苗的高度有效性而增加。事实上，尽管乙肝疫苗需要分三次接种，但总花费不高于30美金，并且过敏率极低，也不引起任何严重的并发症——安全性非常高。尽管如此，部分家长仍对接种疫苗抱有怀疑态度。人人都希望能够接种癌症疫苗，防止得癌症，而乙肝疫苗能够帮助预防一种致死率最高的癌症——肝癌，家长们都应该为孩子们接种乙肝疫苗。

肝癌治疗费用和致死率都非常高。从长远来看，乙肝疫苗是性价比最高的一种疫苗。各国政府都应该加大投入，尽可能免费提供疫苗，扩大接种人口。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



四、观点荟萃

1. 是时候直面真菌威胁了



Felicia Wu (如图) 是美国密歇根州立大学(东兰辛)的食品、营养以及农业经济学教授。她表示, 改变农作物的选择策略以及改善食物的存储方式可能有助于降低全球的肝癌发生率。

食物上生长的霉菌能够产生毒素, 对人体健康造成危害, 甚至致癌。一些霉菌, 尤其是存在于玉米、花生, 以及杏仁、开心果等坚果的霉菌能产生黄曲霉毒素。黄曲霉毒素是强致癌物, 造成了全球**28%**的肝细胞癌。食物受潮, 容易受霉菌污染, 这一点大家都知道。但很多人不知道的是, 这些霉菌能极大地危害健康, 甚至具有强致癌作用。教育、更严格的食物质量控制, 以及培育食物品种对肝癌的控制有很大影响。

黄曲霉毒素由黄曲霉产生, 除肝癌外, 它还能造成急性中毒, 免疫失调以及儿童发育迟缓。对于已感染乙肝病毒的人来说, 黄曲霉毒素能大大增加肝癌的发病风险。

一项研究表明, 全球每年因食物中的黄曲霉毒素而罹患肝细胞癌的人数超过**17.2万**, 其中大部分是乙肝患者。黄曲霉毒素诱导的肝癌, 主要集中在撒哈拉以南的非洲地区、亚洲东南部和西太平洋地区(包括中国)和中美洲。

毒性控制

尽管全球有**100**多个国家对于食品中黄曲霉毒素的含量提出了限量标准, 但这并不能确保安全的食品供应。由于经济落后的国家在农村

地区食品通常无人监管, 食品安全难以保障。雪上加霜的是, 这些国家食物中的黄曲霉毒素往往是最高的, 而且不同国家对不同作物的消费量不同。比如说, 美国和肯尼亚两国的麦子中黄曲霉毒素含量最高, 达到**20**微克/千克, 但一个肯尼亚人每天吃掉的麦子是一个美国人的**6**倍有余。

黄曲霉毒素诱导的肝癌是能够预防的, 但这需要多个国家共同合作。第一要务就是全球推广乙肝疫苗接种。这是由于乙肝病毒和黄曲霉毒素有协同致癌作用, 两者合作, 更易引发肝癌。同时, 在尽量降低经济损失的情况下, 减少作物的黄曲霉污染。生长状况不佳的植物更易受真菌侵扰, 因此最好的预防方式是培养健康的作物。选育更适合当地水土的品种、改善灌溉方式、培育高产量、抗性强的品种都能达到这一目的。此外, 通过引入无害的真菌, 使其与黄曲霉菌竞争, 也能有效降低黄曲霉污染。

预防作物被污染仅仅是第一步, 避免粮食在储存过程中受到霉菌污染也十分重要。潮湿环境下, 黄曲霉更易滋生, 因此粮食存储需要保持凉爽干燥的环境。老鼠、昆虫等虫害也需要严密控制, 这些虫害能将真菌从一处带到另一处, 造成整个仓库中粮食被污染。如果这些

都不管用，粮食已被污染，还有一招能够挽救危局：往食物中添加粘土或叶绿素。粘土能吸附黄曲霉毒素，而叶绿素能降低人体对黄曲霉毒素的吸收。多吃蔬菜，大有裨益。

最简单的方法是避免摄入受到黄曲霉毒素污染的食物。在这一点上中国启东地区就是最好的例子。上世纪80年代，中国发生市场改革，启东地区开始更多地吃大米，减少了麦子的食用量（从1970年的人均100千克/年到现在的几乎不吃）。奇迹发生了，由于减少了黄曲霉毒素的摄取，启东当地的肝癌死亡率降低了45%。这项奇迹与肝癌疫苗无关，毕竟中

国2002年才开始启动乙肝疫苗计划。

启东的例子强有力地证明了，丰富膳食多样性能减少由黄曲霉毒素诱导的肝癌。膳食多样性也有其它好处：绿色蔬菜中的多种必需氨基酸和其它化合物，十字花科和葱属蔬菜都能帮助身体排出毒素。

在黄曲霉毒素暴露风险较高的地区，大力推广乙肝疫苗非常重要。同时，由于丙肝的发病率在不断上升，科学家们也需要研究丙肝病毒和黄曲霉毒素的协同作用。通过预防肝炎和避免黄曲霉毒素暴露，肝癌的发生率可大大降低。

2. 肝癌预防，从肝炎做起



Myron Schwartz（如图）是美国纽约西奈山医院Rccanati/Miller移植研究所的肝脏外科主任。他表示，抗病毒药物促使外科医生重新评估他们治疗乙肝诱导的肝癌的方法。

肝细胞癌是全球第二大致死癌症，常由其它慢性肝脏疾病——主要是肝炎引起。肝炎的治疗效果决定了肝脏的健康状态以及肝癌的程度。如果肝癌局限在肝脏的一部分，无远处脏器转移，肝脏功能仍保持正常，切除部分肝脏是首选疗法。但如果肝脏受损过于严重，唯一的治疗方式是肝移植。肝移植的问题是供体短缺，并且排斥反应风险大。

世界范围内，肝细胞癌的最大诱因是乙肝病毒感染。自从1998年乙肝的抗病毒疗法问世后，乙肝相关的肝癌生存率大大提高。治疗乙肝不仅能稳定甚至改善肝功能，还能提高病人对手术的耐受性。更重要的是，治疗乙肝成

功减少了70%的新发肝细胞癌。

在西方国家，肝细胞癌的主要诱因是丙肝病毒感染。与乙肝相比，丙肝更难治疗。现有的丙肝治疗毒副作用大，并且疗效差，复发率高，还会加重肝硬化症状。

丙肝研究进展

好消息是去年FDA批准了一种名为索非布韦（sofosbuvir）的丙肝特效药。这对丙肝的治疗以及丙肝相关肝癌的防治都有重要意义。丙肝晚期才会出现肝细胞癌。如果在肝硬化前使用索非布韦，肝细胞癌的发病风险几乎为0。

但治愈丙肝并不能影响其它的肝细胞癌风险因素，如酗酒、肥胖和糖尿病——这三者在美国丙肝病人中非常普遍。在丙肝治愈的情况下，这三个因素，外加男性、年老、硬化程度等能继续诱发肝细胞癌。索非布韦大大提高了丙肝相关肝细胞癌的手术成功率——完全可以和乙肝相关的肝细胞癌治愈率相比，肝移植手

术成功率达到**75-80%**。同时，很多原本需要肝移植手术的病人如今只需要采用索非布韦治疗**12**周后，切除部分肝脏。

早发现、早治疗丙肝能从根源上预防肝细胞癌。大规模丙肝筛查，对早期发现丙肝非常重要。

原文检索：

- (2014) LIVER CANCER. *Nature*, 516(7529): 1.
 (2014) A PREVENTABLE C ANGER. *Nature*, 516(7529): 2-3.
 COURTNEY HUMPHRIES. (2015) Luck of the chromosomes. *Nature*, 516(7529): 10-11.
 BRANWEN MORGAN. (2015) The liver labyrinth. *Nature*, 516(7529): 8-9.
 KATHERINE BOURZAC. (2015) The bacterial tightrope. *Nature*, 516(7529): 14-16.
 MEGAN SCUDELLARI. (2015) Try and try again. *Nature*, 516(7529): 4-6.
 KAREN WEINTRAUB. (2015) Taking a shot at protection. *Nature*, 516(7529): 12-13.
 Felicia Wu. (2015) Time to face the fungal threat. *Nature*, 516(7529): 7.
 Myron Schwartz. (2015) Incision revision. *Nature*, 516(7529): 17.



热点

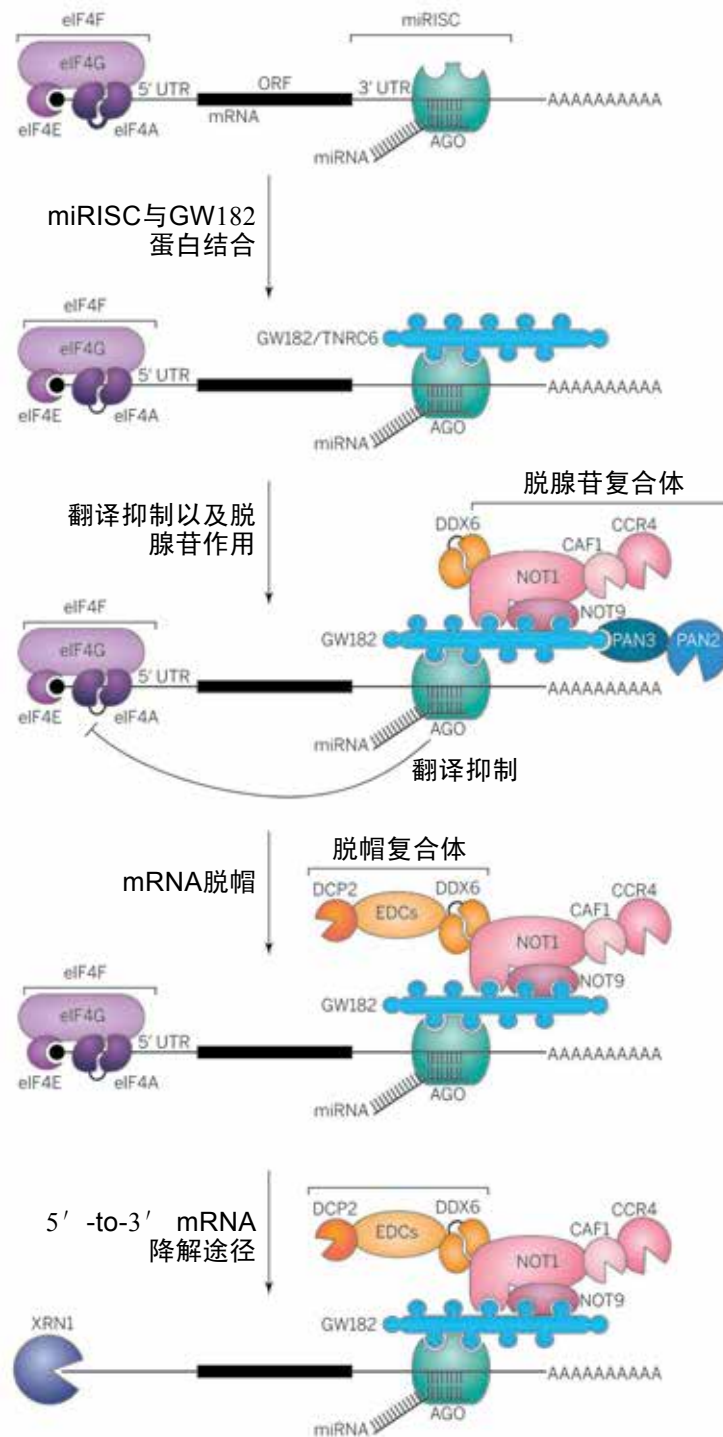
Hot Topics

miRNA作用机制——刹车或路障

MicroRNA可以通过降解mRNA和抑制其翻译等途径发挥基因表达沉默的作用。

MicroRNA (miRNA) 是一种只有22bp的非编码小RNA。它们能够抑制与其序列互补的mRNA的表达。人类基因组大约编码1500种miRNA，每一种miRNA都有可能与数百种不同的mRNA结合。miRNA对体内的很多生理进程都有调控作用，很多疾病也都与miRNA的表达失调相关，比如肿瘤就是其中之一。miRNA主要与Argonaute家族蛋白 (AGO) 一起，形成miRNA诱导的沉默复合

体 (miRNA-induced silencing complexes, miRISC) 的核心 (详见附图)，发挥抑制基因表达的作用。在动物体内，miRISC主要在两个层面对mRNA的表达进行抑制，这两个层面分别是抑制mRNA的翻译以及增强mRNA的降解。近十年来，科学家们已经对miRISC诱导mRNA降解的作用机制有了比较深入的了解，但是对miRISC如何抑制mRNA的翻译，还不是太清楚。



MiRNA介导的基因表达沉默机制示意图。动物miRNA与AGO蛋白结合，通过碱基配对机制识别其含有互补配对序列的靶标mRNA分子。AGO蛋白与GW182蛋白发生相互作用，GW182蛋白负责招募脱腺苷复合体。然后再通过DDX6蛋白的介导，与CCR4-NOT复合体发生相互作用（至少部分通过该途径），招募脱帽复合体。此外，miRNA还可能会通过DDX6以及（或）对eIF4A的翻译起始功能进行干扰，抑制mRNA的翻译。脱帽复合体含有多种组份，在图中以椭圆形的EDC表示。CCR4-NOT复合体至少含有8个亚基，在图中只显示了4种亚基。mRNA的帽状结构以黑色圆点表示。GW182蛋白里的蓝绿色圆圈代表多色氨酸基序。CAF1（chromatin assembly factor 1）：染色质装配因子1。

开始我们认为，miRISC是一种在不改变mRNA丰度的情况下能够抑制蛋白质合成的小RNA。但是后来有很多实验室都发现，miRISC能够降解其靶标mRNA，进而再间接地（至少有部分情况如此）抑制蛋白质的合成。但是这也不能排除，至少有一部分mRNA的丰度没有受到影响，它们只是在蛋白质翻译的层面受到了miRISC的调控。所以科学家们认为，肯定有一些miRISC的作用靶标被他们给忽视了，漏掉了，因为他们只关注了mRNA的水平。从理论上来说，mRNA的降解代表了miRISC蛋白质翻译抑制作用的二级效应（secondary effect），而一级效应（primary effect）应该是抑制了蛋白质的合成。

随着核糖体（ribosome）研究的不断深入，即能够在整体层面上确定mRNA在核糖体内进行翻译的位点，上面这些问题也都一步步得到了解决。不过核糖体与mRNA丰度持续监测联合研究并没有发现证据，能够证明有大量mRNA只是在翻译阶段受到了miRISC的调控，而没有在其它层面受到影响。这些研究发现，在体外培养的哺乳动物细胞实验当中，稳态（steady state）环境下，绝大部分（66~90%）mRNA抑制作用都是由于mRNA的降解所导致的。

miRISC是通过细胞内的5' - 3' mRNA降解途径（5' - to - 3' mRNA decay pathway）来降解mRNA的，这也是细胞降解大部分mRNA的作用机制。miRISC会将5' - 3' mRNA降解途径的作用因子招募至靶标mRNA分子处，加快靶标分子降解。脱腺苷化作用（deadenylation）是整个降解途径里的第一步，即去除mRNA 3'末端的多聚腺嘌呤核苷酸尾结构（poly-adenylate tail）。该反应主要是由PAN2-PAN3复合体和CCR4-NOT复合体这两种脱腺苷复合体来催化的。然后，脱帽酶DCP2与其它辅因子共同组成的复合体继续脱去mRNA 5'端的帽装保护结构。mRNA失去帽装结构的保护之后，就能够在细胞内最主要的核酸外切酶XRN1的作用下，从

5'端开始逐步被降解掉。

miRISC里的Argonaute蛋白组份会招募PAN2-PAN3复合体和CCR4-NOT复合体这两种脱腺苷复合体至靶标mRNA分子处，不过这是通过与GW182家族蛋白之间的相互作用完成招募的，是一种间接招募途径。GW182家族蛋白（即脊椎动物里的TNRC6蛋白）是一种在动物界非常保守的蛋白质。这些蛋白质大部分都是没有结构的蛋白质，含有大量的多甘氨酸色氨酸重复序列。GW182家族蛋白会通过这些重复序列与Argonaute蛋白结合，也会借助这些重复序列与PAN2-PAN3复合体和CCR4-NOT复合体这两种脱腺苷复合体的亚基结合，从而将Argonaute蛋白和PAN2-PAN3复合体与CCR4-NOT复合体这两种脱腺苷复合体“拉”到了一起。

人Argonaute-2 (AGO2)蛋白能够与miRNA结合，AGO2蛋白以及PAN3和NOT9蛋白（都是脱腺苷复合体的亚基）也都能够与色氨酸残基结合，所以miRISC能够识别靶标mRNA，GW182蛋白也是通过这些作用机制与Argonaute蛋白和脱腺苷复合体结合。因此，我们现在可以从分子机制上彻底阐明，从miRNA识别mRNA分子靶标，到mRNA脱腺苷、脱帽、降解、直至翻译抑制，这整个作用机制。此外，这些结构研究也明确无误地证实了，miRISC能够主动招募mRNA降解因子，所以也证明了，mRNA失稳（mRNA destabilization）才是miRISC沉默基因表达的首要作用。

在哺乳动物细胞内，与mRNA降解无关的“纯”翻译抑制可能只占到了6~26%。不过，具体的翻译抑制机制还不是太清楚。

在我们了解基因表达沉默作用机制的研究过程中，核糖体研究给科研人员们提供了很大的帮助，尤其在简化研究工作方面作用巨大，比如排除了翻译延长阶段的抑制作用，蛋白质降解作用等其它表达沉默可能性。这些研究，以及其它一些研究都发现，真核生物翻译起始因子eIF4A有可能是miRISC抑制的靶标。在

脊椎动物体内，eIF4A有两种同系物，分别是eIF4A1和eIF4A2。eIF4A蛋白是一种RNA解螺旋酶（RNA helicases），能够打开mRNA 5' 非翻译区的二级结构，从而让小核糖体亚基以及翻译起始因子对该区域进行扫描，寻找AUG起始密码子。因此，干扰eIF4A蛋白的功能应该就能够对蛋白质合成（翻译）的起始阶段进行抑制，起到阻碍基因表达的作用。

但是目前关于这种干扰作用是如何实施的问题，还存在争论。有一种模型认为，miRISC将 eIF4A2蛋白招募至mRNA的5' 非翻译区，并将其锁定在该位置，形成一个“路障”，阻止核糖体对该区域进行扫描。另外一种模型则认为，miRISC会使eIF4A1及eIF4A2蛋白从被沉默的mRNA上解离下来。这两种模型都提示我们，miRNA只能够对需要依赖eIF4A蛋白，完成核糖体扫描后，才能够起始翻译的mRNA起到沉默作用。

在“路障”模型里，eIF4A2蛋白可能会通过与NOT1蛋白之间的相互作用，被招募至miRNA靶标处。不过也有一些研究发现，NOT1蛋白是与DDX6蛋白发生相互作用，而不是eIF4A2蛋白。由于DDX6蛋白能够抑制蛋白质翻译，而且人体细胞研究也发现，缺失了DDX6蛋白之后，miRNA的基因沉默作用也会随之消失，所以该蛋白被招募至miRNA靶标

处可能就是miRISC能够行使翻译沉默功能的作用机制。

现在越来越清楚，CCR4-NOT复合体是基因表达沉默途径中的一个下游效应因子，而且是一种非常保守的中枢性因子，能够行使所有的miRISC作用，包括翻译抑制作用、脱腺苷作用、脱帽作用和mRNA降解作用。当然，也可能存在不依赖CCR4-NOT复合体的其它沉默机制，这也将是未来研究的一个方向。

在研究基因沉默机制的过程中，还有一个非常复杂的问题没有被解决，那就是冗余现象（redundancy）。冗余现象主要体现在两个层面。第一个层面主要来源于基因重复复制（gene-duplication），所以绝大部分脊椎动物体内都会生成4种Argonaute蛋白和3种GW182同系物。同样的，CCR4-NOT的两种亚基也都分别存在两种同系物，这就组成了4种不同的CCR4-NOT复合体。另外一个层面则主要体现在复杂的相互作用网络当中。比如，脱腺苷复合体彼此之间能够发生相互作用，CCR4-NOT复合体能够不依赖GW182和DDX6蛋白与脱帽因子发生相互作用。冗余现象为形成沉默复合体又提供了另外一种可能性，这可能会引出其它结果，最终的作用结果则主要由各参与组份的含量多少来决定了。

原文检索：

Elisa Izaurralde. (2015) Breakers and blockers—miRNAs at work. *Science*, 349:380-382.



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)

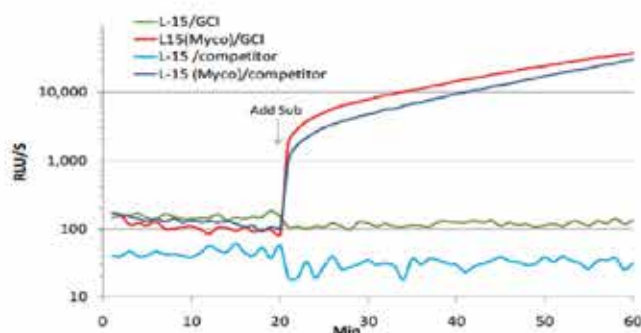


图1. MycoGuard™ Mycoplasma Bioluminescent Detection Kit 与竞争公司同类产品的灵敏度比较。

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

尖嘴鱼“爸爸”回来了 ——可惜无法为孩子增加氧气供应



雄性尖嘴鱼。

在抚养后代方面，很多水生动物可没有什么拳拳哺育的好名声。它们只是把生殖细胞排入水中，就不管不顾，任其后代自生自灭。不过，海龙科鱼类家族亲身抚养给我们带来了

全新的认识。就拿海马和尖嘴鱼来说，雄鱼不仅不会把哺育后代的责任丢给雌性，而且还誓守幼孩，甚至在鱼卵尚未受精前也悉心照料，这样的父亲堪称鱼中楷模！相对而言，雌鱼则直接将卵下到雄鱼的育儿袋里，然后就扬长而去，只留下准奶爸独自孵育成长中的胚胎。对此，瑞士苏黎世大学（University of Zurich）的Ines Braga Goncalves解释说，这些“怀孕”的雄鱼为它们的孩子补充营养，清除排泄物，帮助它们成长。不过，它们是否会为孩子提供充足的氧气呢？这一点倒不确定。Braga Goncalves告诉我们，一般认为，水中的氧气利用率较低，这天然地限制了鱼卵的大小。而尖嘴鱼的鱼卵却在鱼类当中相对较大，因此，

人们猜测雄鱼可能以某种方式为其后代提供了充足的氧气。不过，此前还没有人验证过这个假说。

Braga Goncalves与其瑞典同事——来自乌普萨拉大学（Uppsala University）的Ingrid Ahnesjö和哥德堡大学（University of Gothenburg）的Charlotta Kvarnemo对这个问题充满了好奇。他们选了尖嘴鱼交配的季节，到专供海洋科学研究的斯温洛文中心（Sven Loven Centre）所属码头下游的海湾，用拖网捕捞了一些宽吻尖嘴鱼（broadnosed pipefish）。然后，他们把鱼养在一个很大的贮水池里，池中还有人工条带，用于模拟海草。这么做的原因是由于Braga Goncalves回想起一件事：雌鱼喜欢在圈禁的环境下与雄性交配。接着，她把一半的“怀孕”雄鱼置于含氧丰富（氧饱和度100%）的水池中，另一半则置于低氧度（氧饱和度40%）的水池中；然后开展一项巧妙的实验，测量尖嘴鱼胚胎若要在它们爸爸的包裹式育儿袋中安全地得到哺育，到底需要用上多少氧气。

Braga Goncalves用硅制套管保护好这些扭动的小鱼，然后在雄鱼“怀孕”的头24天内，每6天在每条雄鱼的育儿袋内插入一支细细的电极，以精密测量氧气浓度。结果，她惊

奇地发现，即使在完全氧饱和的水中，孵育中的胚胎周围的水流氧饱和度也是相对较低的，平均只有51%。而且如果鱼爸爸待在氧饱和度和低的水中，胚胎的氧环境则更差：氧饱和度和平均只有32%。在监测育儿袋充氧情况大约至“孕期”一半时，Braga Goncalves还发现：氧饱和度良好的组中，育儿袋内的氧浓度下跌了40%。也就是说，氧气几乎减少了一半；而缺氧组的育儿袋内氧浓度则骤跌至30%以下。这个情况引起了Braga的关注。奇怪的是，这种骤然的缺氧状况似乎并未使胚胎受到很大的不良影响——虽然它们的体型相对瘦一点儿，矮一点儿，但活得跟供氧良好的胚胎一样滋润。不过，缺乏氧气的鱼爸爸则为孩子们付出了代价——它们体重减轻，体能下降。

因此，上述实验表明，雄性尖嘴鱼无法为它们珍爱的负担——鱼胚胎——增加供氧，这与此前普遍认为的看法截然不同。因此，它们的鱼卵居然还能长得那么大，这就成了一个谜。不过，Braga Goncalves强调，尖嘴鱼爸爸仍然为它的孩子提供了生命中最好的开端。在孩子们最脆弱的时期，它保护它们，使之免遭被捕食的命运，并为它们提供了许多生存必需的东西。从这点看，尖嘴鱼爸爸已经很伟大啦！

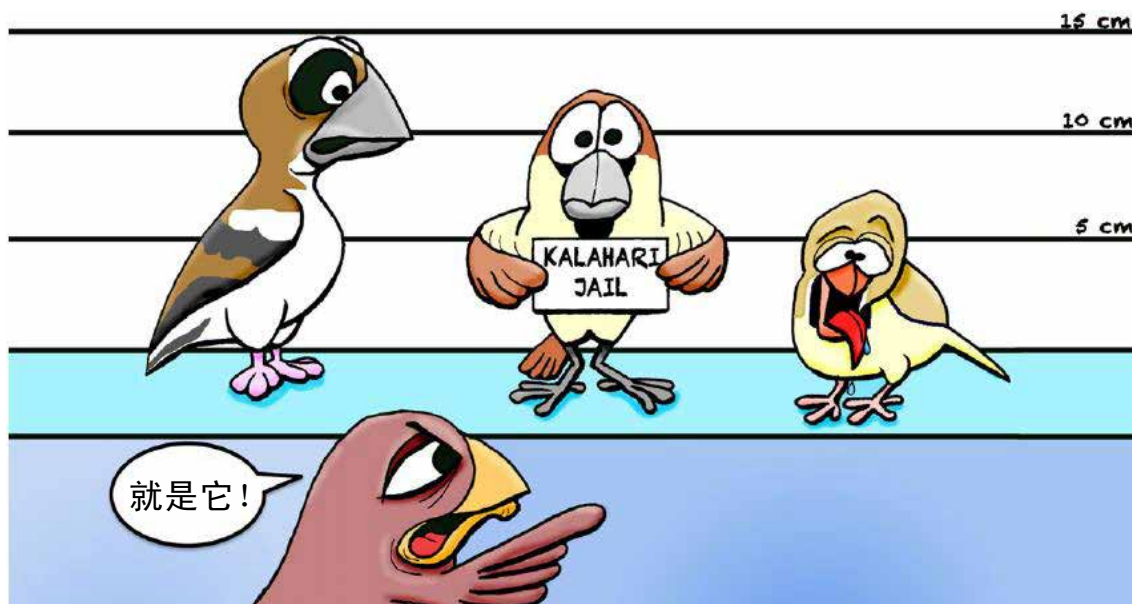
原文检索：

BragaGoncalves, I., Ahnesjö, I. andKvarnemo, C. (2015). Embryo oxygenation in pipefish brood pouches: novel insights. *J. Exp. Biol.* 218, 1639-1646



文佳/编译

我只能用喘气来降温了 ——体型决定鸟儿的耐热能力



尽管体型只是衡量散热能力的其中一个指标，但还是很容易通过这个特点认出最小的鸟儿，因为它在温度较低的时候就已经开始喘气了。

当水银温度计噌噌往上升的时候，纳凉就成了一件重要的事情。若你的家在沙漠地区，那就更不用说了。尽管人们知道很多动物都会依靠蒸发水分的方法达到冷却效果，以防身体过热，但关于鸟类对气温骤升的反应如何却知之甚少。那么，到底它们能够耐受多高的气温呢？而其体型大小又与耐热程度有何关系呢？来自南非比勒陀利亚大学（University of Pretoria）的Andrew McKechnie与来自美国新墨西哥大学（University of New Mexico）的Blair Wolf合作，计划研究三种栖居沙漠的鸣禽（分别是小鳞羽织巢鸟（tiny scaly-feathered weaver, 10 g）、织巢鸟（sociable weaver, 25g）和大纹胸织巢鸟（large white-browed sparrow-weaver, 39g）），观察它们在灼热的气候条件下的应对方法。

首先，Wolf、Maxine Whitfield和Ben Smit来到干旱的非洲南部喀拉哈里沙漠

（Kalahari Desert），小心地捕捉他们需要的鸟儿，然后轻柔地在每只鸟的腹部植入一个微型体温计，在气温由25℃逐渐攀升至溽热的54℃的整个过程中，测量它们的体温、代谢率和失水情况。当然，如果鸟儿开始感到过热，研究小组就会立马将它们送到空调下，并用乙醇为它们擦身，以迅速使其体温恢复至正常。

结果显示，两种体型较大的鸟儿在应付高温时比小鳞羽织巢鸟略好，它们在气温高达44-50℃范围时，仍能努力调节体温。但当气温达到54℃时，大纹胸织巢鸟只能表示无能为力了，中等体型的织巢鸟则在52℃时举旗投降。而为了对付高温，鸟儿们开始大口喘气。最小的鳞羽织巢鸟在达到可耐受的最高温度时，其蒸发失水率增加了10.8倍，而织巢鸟和大纹胸织巢鸟的蒸发失水率则分别增加了18.4倍和16倍。研究小组还计算了三种鸟儿

的热消耗率，结果让他们印象深刻：它们能够驱散的热量竟然超过其正常代谢产热的41-122%！对此，Andrew McKechnie表示，这类鸟儿能够以高于其代谢产热的速度将体内的

热量驱散到外界。并且，鸟儿通过蒸发水分法进行散热，以使其体温保持低于外界气温的状态。

原文检索：

Whitfield, M. C., Smit, B., McKechnie, A. E. and Wolf, B. O. (2015). Avian thermoregulation in the heat: scaling of heat tolerance and evaporative cooling capacity in three southern African arid-zone passerines. *J. Exp. Biol.* 218, 1705-1714.



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 four people standing on the ground, three people standing on their shoulders, and one person at the very top. 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

AAAA*EUGOMICS*COM