

# 生命奥秘

LifeOmics

2016年 10月刊 总第89期

前列腺癌



## 前列腺癌

新概念：药物开发成本可大幅降低？

鱼儿的新陈代谢情况决定其胆量的大小？

无奇不有  
生命世界

解读生命  
走进科学

# 目录 CONTENTS

## 专题

### 前列腺癌

前言 .....	01
<b>一、关于前列腺癌 .....</b>	<b>02</b>
1. 小器官、大问题 .....	02
2. 炎症的致癌作用 .....	04
3. 前列腺癌4大问题 .....	07
<b>二、筛查：PSA诊断迷局 .....</b>	<b>09</b>
<b>三、治疗&amp;疗法 .....</b>	<b>15</b>
1. 避免或减少过度治疗 .....	15
2. 联合免疫抗癌疗法 .....	19
3. 耐药性前列腺癌新疗法 .....	25
<b>四、预后：均衡反应 .....</b>	<b>28</b>
<b>五、观点荟萃 .....</b>	<b>33</b>
1. 遵循指南，刻不容缓 .....	33
2. Declan Murphy访谈：手术机器人 .....	35

下一期（2016年11月刊）预告：基因组编辑

下一期《生命奥秘》专题是《基因组编辑》。近几年，CRISPR/Cas9等更快、更准、更简单的基因编辑技术纷纷问世，基因组编辑迎来了黄金时代。一方面，基因组编辑前途无限，在生物、医学、农业、生物合成、表观遗传学等领域都大有可为；另一方面，基因组编辑面临的技术、伦理等问题也值得深入探讨。

## 热点

新概念：药物开发成本可大幅降低？ .....	40
------------------------	----

## 百态

鱼儿的新陈代谢情况决定其胆量的大小？ .....	45
身上如同装了弹簧一般的飞弹跳甲 .....	47

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

## 前列腺癌

### 前言

大部分男性，如果活得足够长，都会患上前列腺癌。不过，凭借现有的相关癌症筛查项目，许多癌症都可以在早期被检测出来。只是对于大部分接受了各种对他们生活带来重大影响的治疗的患病男性来说，很可能他们的病情对健康毫无威胁。同时，新型生物标志物技术可以提供更为准确的预后，但是到目前为止，能够为转移性肿瘤的治疗带来新希望的研究进展却远不在我们能控制的范围内。

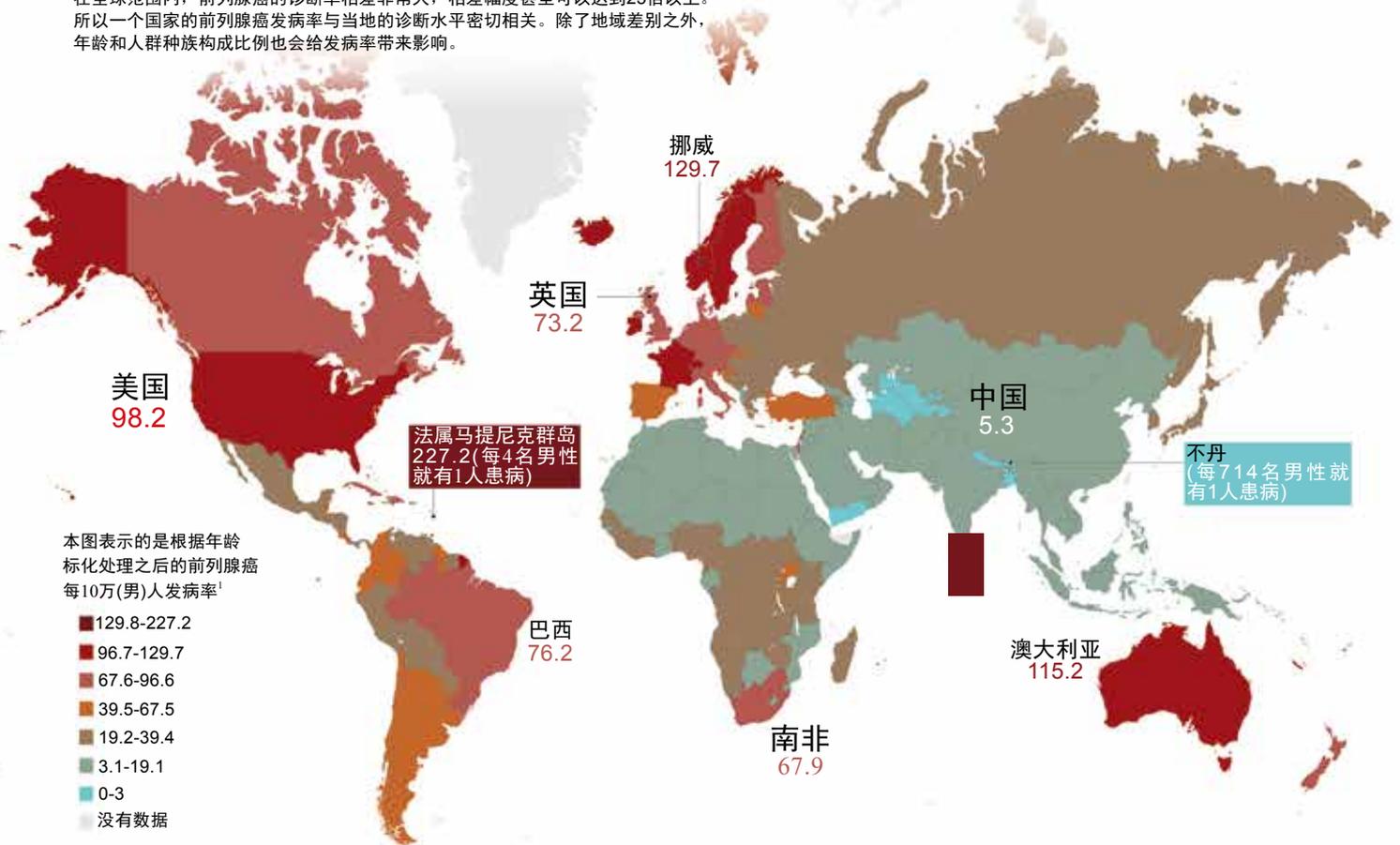
# 一、关于前列腺癌

## 1.小器官，大问题

前列腺癌是男性最常见的肿瘤之一，基本上男性到了老年之后，都会出现这种问题。不过前列腺癌并非绝对致死性的疾病，而且发病人数与医生的诊断意识也很有关系。

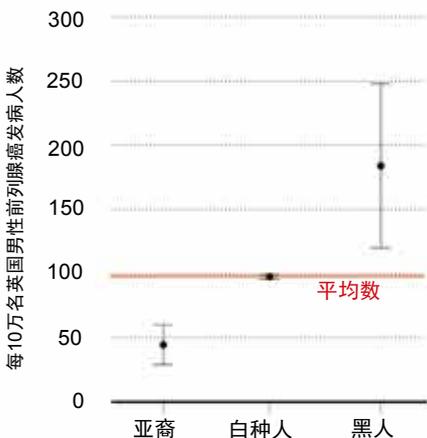
### 前列腺癌在全球的发病情况

在全球范围内，前列腺癌的诊断率相差非常大，相差幅度甚至可以达到25倍以上。所以一个国家的前列腺癌发病率与当地的诊断水平密切相关。除了地域差别之外，年龄和人群种族构成比例也会给发病率带来影响。



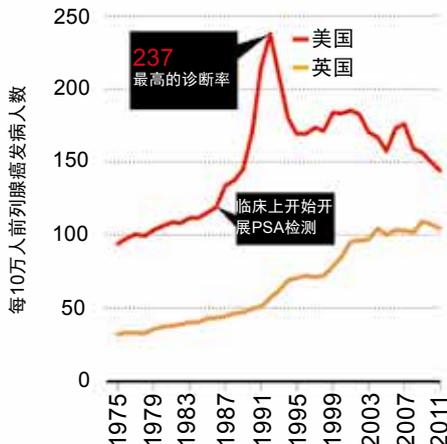
### 人群种族构成比例对前列腺癌发病率的影响

位于加勒比海地区的法属马提尼克群岛，是世界上前列腺癌发病率最高的地方，在当地74岁男性人群中，前列腺癌的诊断率达到了26%。但是在不丹，这个数字只有0.14%。当地的种族构成可能与前列腺癌的发病率有关。比如在英国，当地黑人的前列腺癌发病率就要明显高于当地的亚裔男性<sup>2</sup>。



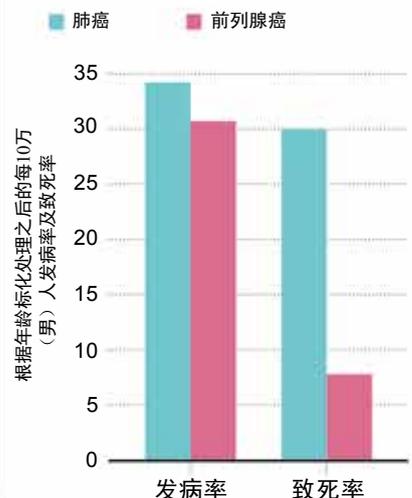
### 寻找问题所在

在美国，1986年开始开展前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 检测，于是前列腺癌的诊断率立即出现了飙升<sup>3</sup>。所以他们不再推荐对无症状的男性进行PSA检测。在英国等PSA检测并没有大范围开展的国家，前列腺癌的发病率就是按照很正常的规律逐年上升<sup>4</sup>。



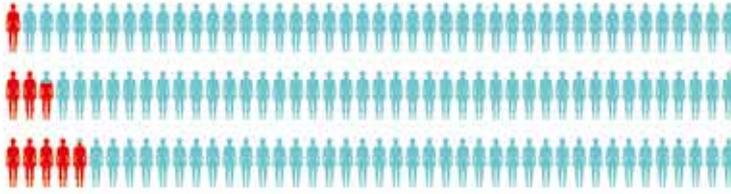
### 前列腺癌的致死性究竟有多高？

就世界范围来看，前列腺癌是男性发病率第二高的肿瘤，仅次于肺癌。但是在十万人当中，有30个人会死于肺癌，只有8个人死于前列腺癌<sup>1</sup>。



## 与年龄的关系

年龄是罹患前列腺癌的最大危险因素。大部分(97%)前列腺癌患者都是50岁以上的男性。年龄越大,罹患前列腺癌的机率就越高。



每44人中有1人罹患前列腺癌 (50-59岁的男性人群)

每44人中有2.75人罹患前列腺癌 (60-69岁的男性人群)

每44人中有4.89人罹患前列腺癌 (70岁以上的男性人群)

英国男人到了80岁以后,前列腺癌的发病率反而下降了。这可能是因为在这个年龄段的人群当中,开展PSA检测的比例较低缘故。

## 男性器官

前列腺是一个与男性的性功能有关的男性专属器官。其大小介于核桃与小苹果之间。发生癌变、炎症或增生之后体积会变大。

B. WAINWRIGHT, CUSTOM MEDICAL STOCK PHOTO/SPL

前列腺位于膀胱下部,包绕在内有尿液和精液通过的尿道周围。

膀胱

前列腺

在美国,最多只有8%的前列腺患者是在肿瘤已经发生了远隔转移之后才被确诊的。

很多前列腺癌都发生在前列腺腺体的外周部位,所以在前列腺内可以有多个肿瘤灶。

很多人都是在前列腺肿瘤压迫了尿道或者膀胱之后才意识到自己的身体出现了问题。

前列腺癌进展到晚期之后,肿瘤会随着血道或淋巴道转移到身体的其它部位,比如淋巴结或骨骼等处。

5年存活率 (%)

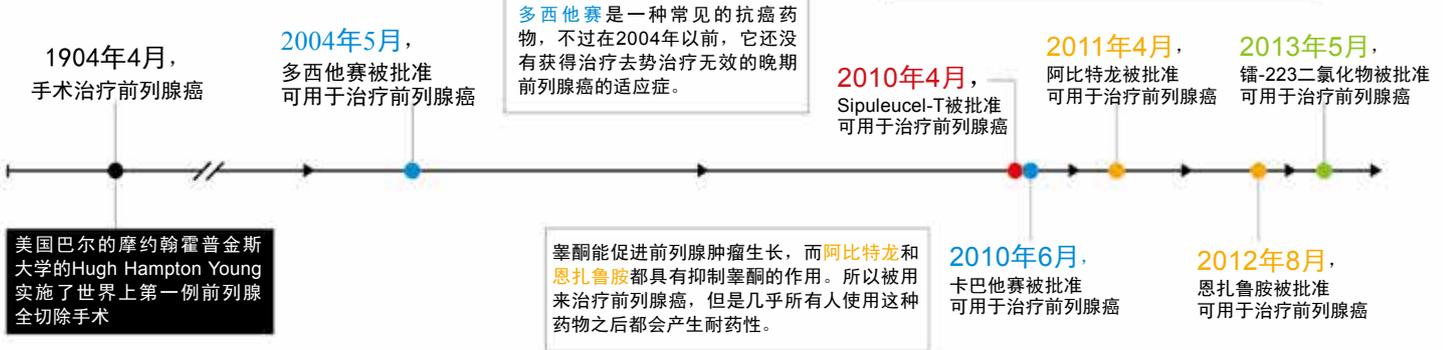
转移状态	5年存活率 (%)
局限在局部未转移	100
已发生远隔转移	28

## 前列腺癌百年治疗发展史

对于尚未发生转移的前列腺癌,最常见的治疗方式就是手术切除,即前列腺全切手术。如果肿瘤已经发生了转移,那么就不可能彻底治愈了。雄性激素抑制疗法可以延缓肿瘤的生长,但是最终会发生耐药。2004年以来,美国FDA已经批准了多种药物,可用于治疗难治型前列腺癌转移患者。

- 化疗
- 免疫治疗
- 激素疗法
- 放疗

目前, sipuleucel-T是唯一一款被批准用于治疗前列腺癌的免疫治疗药物,不过它的价格非常昂贵,而且患者使用后,平均存活期只能延长几个月而已。还有很多免疫治疗药物正在开发之中,将免疫治疗药物与其它药物联用是一个不错的发展方向。



Sources: 1. International Agency for Research on Cancer; 2. National Cancer Intelligence Network; 3. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 4. Cancer Research UK; 5. Siegel, R. L. et al. CA Cancer J. Clin. 65, 5-29 (2015).



## 2. 炎症的致癌作用

炎症反应（Inflammation）是诸多肿瘤的致病因素，前列腺癌可能也不例外。

Angelo De Marzo在显微镜下观察前列腺癌组织标本时，看到的往往都是一团糟的景象。

当然，肯定能够看到癌细胞，但同时也会看到很多其它的异常细胞，我们认为这些异常的细胞都是癌前细胞。除此之外，还能够看到第三大类细胞，那就是皱缩的、衰老的细胞。尽管这些细胞看起来一副“奄奄一息”的样子，但是分裂的速度却非常快。在这些细胞的周围，就是长期经受炎症浸润的区域。

这种情况并不是偶然的。前列腺组织经常会发生炎症反应，前列腺癌患者出现这种情况的几率就更高了。美国马里兰州巴尔的摩市约翰霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore, Maryland）的病理学家及肿瘤学家De Marzo就认为，炎症反应可能是导致前列腺癌的重要因素，同时还会带来一系列的前列腺癌相关症状，目前，持同样观点的人变得越来越多。如果真是这样，将来临床医生们就可以通过下调人体免疫反应的方式来治疗，或者预防前列腺癌了。

### 双刃剑

免疫系统就好像是一个反复无常的朋友，一直陪伴在我们左右。它能够保护我们，使我们不受病原体和癌前病变的侵害。虽然免疫反应的核心是炎症反应，但是炎症反应在猛烈攻击病原体的同时，也会“伤及无辜”。所以De Marzo将其比喻为“双刃剑”。

近二十年来，科学家们一直在研究炎症与肿瘤的关系，试图理清背后的关联。最经典的案例是胃癌（gastric cancer）的相关研究。通过该研究科学家们发现，幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*）引起的慢性炎症会导致胃癌发生。研究还发现，肝癌、膀胱癌、结肠癌等肿瘤都与炎症反应相关。美国科罗拉多大学Anschutz医学院（University of Colorado's Anschutz Medical Campus in Aurora）的病理学家Scott Lucia认为，大概有1/5的癌症与炎症反应有着或多或少的关联。

动物及人体研究表明，前列腺癌也与炎症反应有关。据De Marzo介绍，虽然没有确凿的证据能够证明炎症反应会导致前列腺癌，但

有大量的证据提示我们，它们之间有关联。

我们之所以不能确定这两者之间的关系，原因之一在于，科研人员们检测的绝大多数前列腺组织都是PSA检测结果异常的个体的前列腺活检组织。我们知道，PSA是前列腺分泌的一种蛋白质，如果血液中PSA水平升高，则提示我们前列腺可能已经发生了癌变。但是前列腺慢性炎症反应也一样会使PSA水平升高。鉴于此，大部分前列腺炎患者往往会更容易被安排进行那些能发现细小癌变，以防漏诊的前列腺活检检查。如果真是这样，那由此得出的关于炎症与前列腺癌之间的关系就有可能不是十分的准确。

De Marzo、Lucia等人找到了一种方法可以避免这种“测量偏倚（ascertainment bias）”，他们的方法是使用一次意外设计的临床试验获得的数据。在1993年至2004年间，前列腺癌预防试验项目（Prostate Cancer Prevention Trial）决定研究非那雄胺（finasteride）是否可以预防前列腺癌发生的问题。在整个临床试验期间，参与者不论是否存在PSA升高等需要进行前列腺活检的情况，最终都会接受一次前列腺活检检查。在对400名安慰剂对照组志愿者的良性前列腺组织进行组织学检查之后发现，其中有一半的个体都被诊断为前列腺癌。De Marzo和Lucia等人发现，在这些试验个体里，前列腺炎症反应非常常见。在没有发生前列腺癌变的人群中，78%的人存在前列腺炎症反应；而在前列腺癌群体中，炎症反应更加多见。在前列腺癌群体中，86%的人存在炎症反应，在恶性程度高的前列腺癌群体中，炎症反应的发生率更是高达88%。据Lucia介绍，前列腺癌与炎症反应之间肯定有关系。随着炎症反应程度的加重，发生前列腺癌的风险也在增加，尤其是恶性程度更高的前列腺癌的发生风险会更高。

虽然De Marzo和Lucia等人的研究发现前列腺癌与炎症反应之间存在关联，但还是无法判定究竟是炎症反应导致了组织癌变，还是组织癌变之后引发了炎症反应。Lucia认为，面

对炎症反应这种非常常见的情况，你总能发现一些关联，但是你不能就此认定，炎症反应就是整个事件的启动因素。如果能够消除炎症反应，是否就会降低前列腺癌的发病风险呢？我们现在还没有办法回答这个问题。

## 感染和饮食的作用

如果说炎症反应会导致前列腺癌，那么我们很自然地就会想到另外一个问题——又是什么导致了炎症反应呢？最常见的原因就是感染，在很多时候也的确如此。

早在上世纪50年代，科研人员们就发现，未做过包皮环切术的男性人群发生前列腺癌的几率更高。所以他们认为，性传播病原体（sexually transmitted pathogens）可能是导致前列腺癌的致病元凶，因为大家都认为未做过包皮环切术的男性人群更容易携带这些病原体。后来，大量的流行病学调查也证实了这种猜测。尤其是又发现淋病（gonorrhoea）、衣原体病（chlamydia）和阴道毛滴虫（*Trichomonas vaginalis*）感染与前列腺癌发病率增高有关。

目前，很多病原体感染都可以用抗生素轻而易举地治好。但是啮齿类动物模型研究显示，短期感染可以诱发长期的、慢性炎症反应。约翰霍普金斯大学医学院的病理学家Karen Sfanos发现，小鼠或大鼠前列腺感染被彻底清除之后，炎症反应还会一直持续下去，甚至持续终身。据Sfanos介绍，看来哪怕只有一次感染，也会引发慢性炎症反应。

由于前列腺在人体中所处的位置，性传播病原体与阴道毛滴虫也会感染前列腺。据Sfanos介绍，由于尿道从前列腺中穿过，所以可能会有大量的病原体潜伏在前列腺周围，随时可能感染前列腺组织。

Sfanos还在大鼠动物实验中发现，多种导致泌尿道感染的大肠杆菌也会引起前列腺炎症反应。男性人群研究还发现，导致痤疮的痤疮杆菌（*Propionibacterium acnes*）也有类似的作用。对从前列腺组织中分离出的痤疮杆

菌进行培养发现，既往有过严重痤疮病史的男性死于前列腺癌的风险会大大增加。

感染可能会引发前列腺慢性炎症，饮食因素也同样会导致前列腺炎症反应。与亚洲相比，美国和西欧的前列腺癌发病率更高，约翰霍普金斯大学Bloomberg公共卫生学院（Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health）的流行病学专家Elizabeth Platz认为，饮食因素可能是导致这种种族差异的原因。

研究发现，食用某种食物可能增加或者降低前列腺癌发生的几率。比如多吃红肉，尤

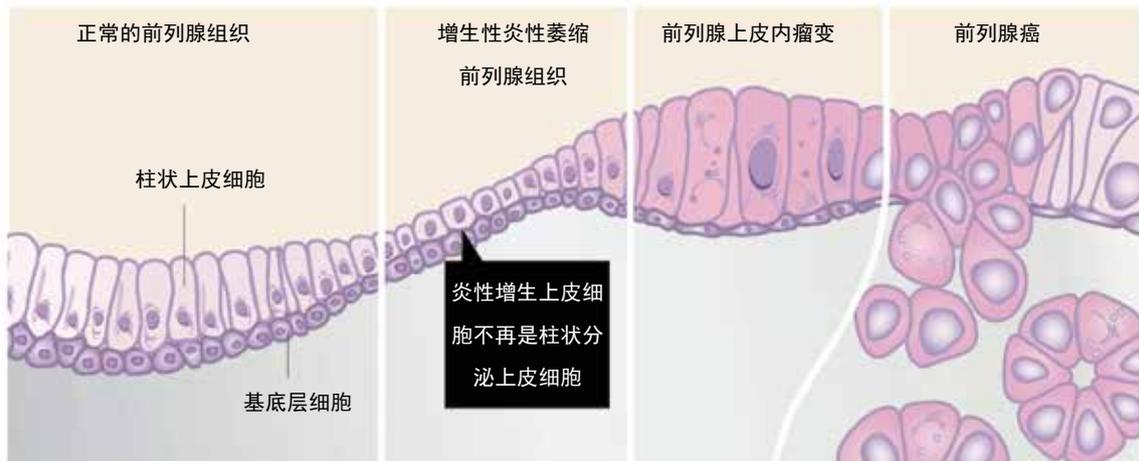
其是烤肉就可能增加前列腺癌的患病风险。

De Marzo等人的研究发现，用致癌物质PhIP（加工肉类中富含该物质）饲养的大鼠的前列腺腹叶（ventral lobe）会发生癌变。值得注意的是，他们还发现，在腹叶里会出现大量的炎性细胞。而用大豆和绿茶等抗炎食物喂养试验动物则会降低前列腺癌变的风险，在人群流调研究中有类似的发现。

De Marzo认为是多种因素的共同作用导致了前列腺慢性炎症反应，但是有些东西是特异性针对前列腺的。他们推测这就是病原体感染和饮食共同作用的结果。

### 前列腺癌的演进过程

萎缩的增生性炎性萎缩前列腺细胞可能就是前列腺上皮内瘤变及前列腺癌的前体细胞。这些病变往往都与慢性炎症反应有关。



### 致癌物质

De Marzo是在前列腺组织中观察到成群的所谓增生性炎性萎缩前列腺细胞（Proliferative inflammatory atrophy, PIA）之后才开始对前列腺炎症反应感兴趣，并开展相关研究的。虽然这些细胞看起来好像是萎缩的细胞，但它们的分裂速度却非常快，与肿瘤细胞不相上下。而且这些PIA细胞还常常会与前列腺上皮内瘤变（Prostatic intraepithelial neoplasia, PIN）区域的异常细胞（这些细胞也被看做前列腺癌前病变细胞）发生融合。而

在这些部位也能够看到慢性炎症的反应。De Marzo认为，看起来好像是先发生了炎症反应，然后再出现这些异常细胞的。

据De Marzo介绍，炎症细胞会产生对DNA具有损伤作用的氧化物质，同时还会分泌大量的细胞因子，对周围的细胞发挥调控作用，促进它们增殖。也就是说，在这些炎症反应发生的部位，存在氧化应激压力和遗传物质不稳定的情况，以及PIA和PIN细胞分裂失控，大量异常细胞与炎症细胞混杂的现象。Lucia表示，这些就是最初的致癌物质。

但并不是所有的炎症细胞都会对抗癌细胞，相反有一些炎症细胞能够预防癌前病变形成。不过科研人员们现在还不清楚是哪些细胞，或者是哪些细胞的共同作用导致了癌变，要弄清楚这个问题，还有相当一段路需要走。

Lucia最关注的是生长分化因子GDF-15，该因子与炎症调控作用有关。据Lucia介绍，结肠癌动物模型研究发现，该因子能够延缓结肠癌细胞的生长。Lucia与他的同事，病理学家James Lamber开展合作研究发现，在健康的前列腺组织中也有GDF-15因子表达，可是在存在慢性炎症反应的前列腺中该因子的含量非常少。所以他们推测，GDF-15因子可能起到了一种炎症抑制作用，这对于被尿道及各种潜在病原体包围的前列腺组织来说是非常有意义的。“情况应该是这样的，一旦GDF-15因子被抑制，就会产生慢性炎症。” Lucia这样认为。他们正在研究GDF-15因子对各种炎症细胞分泌的促癌因子的抑制机制。

Sfanos则瞄准了另外一个方向——促癌炎症细胞，这也是比较困难的一个研究方向。

她正在研究前列腺组织里各种炎症细胞的数量和分布情况，首先从已知的、与肿瘤相关的炎症细胞开始。Sfanos希望最终能够发现哪些细胞的共同作用对前列腺组织是有害的，而哪些又是有益的。她还希望了解，随着病情的进展，哪些炎性细胞组合在一起能够发挥有益的作用，而哪些炎症细胞组合在一起会对机体产生伤害。

这样，临床医生们也就可以开展临床试验，观察前列腺癌患者的癌变组织中是否存在这些炎症细胞。“如果发现某种炎症细胞的含量特别多，或者炎症细胞整体的数量都有所增加，是不是能够帮助我们判断病情的预后呢？如果真是这样，我们就可以采取相应的后续监测措施了。” Platz这样评价道。

这些关于炎症反应的研究工作对前列腺癌的预防有相当重要的意义和价值。De Marzo表示，基于前列腺癌的发病率，他们认为，前列腺肥大或癌变应该与炎症反应有关，如果确定是感染导致的，如果他们能够清除这些感染，那么就有可能预防前列腺癌的发生。

### 3. 前列腺癌4大问题

尽管前列腺癌的诊疗有了很大进步，但我们对这一常见癌症仍然了解甚少。这里，我们介绍一些前列腺癌领域最重要的未解之谜。



问题	为什么重要	我们已知的	下一步
前列腺癌的病因	从世界范围来看，前列腺癌在男性常见癌症中排行第二，仅次于肺癌。了解病因，有助于降低发病率。	年龄是风险因素之一，遗传因素占5-9%。携带BRCA2突变的男性发病率是正常男性的5倍。尽管这方面研究非常多，科学家们仍尚未发现可预防前列腺癌风险的因素。	测试发现，前列腺癌患者的前列腺特异性抗原表达水平（prostate-specific antigen, PSA）异常。砷和镉的化合物、合成代谢类固醇和电离辐射都有可能为风险因素；胡萝卜和大豆可能会降低风险。
PSA测试是有效的筛查手段吗？	测量血液中的PSA水平往往被用于检测前列腺癌。在没有得到检测的情况下，等患者发现时，癌症可能已扩散到骨头中，此时更难治疗。	20世纪90年代，美国的前列腺癌诊出率大大提高，部分原因是由于PSA筛查显著提高了前列腺癌的早期诊断率，使部分患者在无明显症状时就能得到治疗。但这种方法检出的不少肿瘤就算不治疗也是安全的。很多男性因此接受了不必要的治疗。	如果PSA筛查的使用是基于循证原则，那么它将是一个非常有用的工具。把PSA筛查和其它检测分析技术，例如遗传标志物检测，结合起来，可能可以减少不必要治疗。
对前列腺癌不管不顾安全吗？	局部肿瘤最常见的治疗方法——切除和放射治疗，具有非常强的副作用，例如尿失禁和性功能障碍。恶性程度较低的肿瘤患者最好避开这些治疗方法。	2010-2013年间，美国一半的低风险前列腺癌患者选择了切除肿瘤。40%的患者选择再等等看。一些研究表明，低风险前列腺癌无需治疗，只需进行积极监控，可保10多年的健康。	积极监控的问题是需要判断哪些患者的肿瘤可以暂不治疗，哪些肿瘤更具侵袭性。新的鉴别肿瘤恶性程度的方法正在研发中。
重度前列腺癌能否治疗？	一旦前列腺癌扩散到淋巴结和骨头，治疗效果往往不佳。局部肿瘤扩散瘤的5年生存率一般为三分之一；晚期前列腺癌基本认为无治愈可能。	近10年才出现晚期前列腺癌疗法：使用化学阉割药物（一种能抑制雄性荷尔蒙分泌的药物）。它能延长2-3年的生存期，之后肿瘤会产生耐药性。	针对那些耐化学阉割药物的肿瘤的药物也面临着耐药性问题——20-40%的病入对这些治疗无响应，使用一段时间后，全部患者会对该药物失去响应。

## 二、筛查：PSA诊断迷局

一项简单的PSA血液检测在临床已经开展了几十年，但是关于如何利用该检测挽救更多人的生命的问题，科研人员们还在争论不休。



标准的前列腺癌血液检测在临床推广之后，被诊断为前列腺癌的患者一下子多了很多。但这种血液检查的结果其实常常会给人误导，相关的研究也经常得出互相矛盾的结论，所以至今还没能就该检测达成一个共识。

进行一次简单的血液检测就能够尽早发现前列腺癌，这话听起来挺美。所以前列腺特异抗原（prostate-specific antigen, PSA）检测流行了很多年，尽管并没有足够的证据表明它真的能够早期确诊前列腺癌。

PSA是前列腺表达的一种蛋白，如果患上了前列腺癌，患者血液里的PSA水平会大大增加。美国FDA早在1986年就批准使用PSA检测进行前列腺癌监测。到1992年，美国前列腺癌的发病率已经翻了一倍，从每十万人119例增加至每十万人237例。不过从1992年至2012年，美国前列腺癌的致死率却降低了一半，从每十万人39例降至每十万人

20例。据加拿大多伦多大学Sunnybrook研究所（Sunnybrook Research Institute at the University of Toronto in Canada）的泌尿系肿瘤学家Laurence Klotz介绍，你如果看过各种肿瘤相关数据曲线，你就会发现前列腺癌的数据与其它肿瘤都不一样。

但是质疑声也一直没有停止过。尤其是两项被密切关注的研究得出了截然不同的结论之后，质疑的声音变得更大了。一项研究发现，监测PSA能够带来临床获益，但是另外一项研究则认为监测PSA完全没有意义。此外，很多研究也发现，尽管有很多患者因为做了PSA检测，早期发现了肿瘤而挽救了生命，但也有很多人患上的肿瘤是根本不会危及他们的生命的，他们因此浪费了大量的医疗资源。

据美国波士顿麻省总医院（Massachusetts General Hospital in Boston）的初级保健医生，同时也是知情医

疗决定基金会（Informed Medical Decisions Foundation，该基金会的宗旨是在医患之间积极推广以证据为基础做出医疗判断）主席的Michael Barry介绍，如果缺少很好的随机对照研究做参考，那么PSA就是跑出瓶子的魔鬼。即便有了这样的研究结果，也不能够就此判定，PSA检测是否一定值得开展。

已经有好几百个对PSA筛查结果做分析的研究了。我们也根据这些研究的结果对PSA检测的流程，是否需要治疗等做了很多重要的修改和补充，这让公众对PSA检测有了更加科学的认识。这些研究成果有助于我们更好地利用PSA检测帮助更多的人，同时尽可能地降低PSA检测可能带来的危害。科研人员和临床医生们还在努力完善各项指标，比如找出PSA的诊断阈值（达到多少即可以判定为有问题），适用人群范围（多少岁开始应该做PSA检测）等。PSA检测项目诞生至今已经三十多年了，它引出的很多问题至今还没有人能给出一个清晰的答案，比如应该如何保护那些不切除前列腺反而会更好的前列腺患者？

Klotz表示，目前关于PSA检测的现状就是，你赞成任何观点、任何结论都可以，因为根本就没有一个统一的认识。

### 好的选择还是坏的选择

PSA由前列腺产生，然后因为很多原因进入到血液循环系统当中，血液中PSA的含量也各有不同。在20世纪80年代中期，我们就已经知道，前列腺癌是导致血液PSA水平升高的原因之一，所以临床医生们开始通过检测PSA的方法来了解病情的变化情况。1991年出现了最早提示我们PSA检测能够给肿瘤筛查工作带来革命性改变的研究。当时发现，PSA检测能够发现很多直肠检查发现不了的前列腺癌。在当时，直肠检查是前列腺癌筛查的最佳手段。

该研究共纳入了1600多人，所有人都接受了PSA检测，如果PSA结果偏高，就会再接着做直肠检查和超声检查，其中还有300人

做了组织活检。最终有37人被确诊为前列腺癌，这其中有12人，如果只做直肠检查就极有可能被漏诊。

在当时，被诊断为前列腺癌的患者人群中，将近20%的病人都已经发展到了晚期，肿瘤已经扩散到前列腺外的组织，所以当时的临床医生们非常想有一种方法，能够早期诊断前列腺癌，因为在早期阶段，还是可以开展治疗的。而该研究刚好提示我们，血液PSA检测可能就正是我们需要的。所以当这项研究成果公布时，媒体都非常激动，该研究的主要负责人William Catalona被邀请上了《早安美国》（*Good Morning America*, GMA）节目。据现在已经是美国西北大学Feinberg医学院（Northwestern University Feinberg School of Medicine in Chicago, Illinois）临床前列腺项目负责人的Catalona回忆，他认为，他们当时做的那个研究开启了PSA检测的新时代。

荷兰伊拉斯莫斯大学鹿特丹医学中心（Erasmus University Medical Center in Rotterdam, the Netherlands）的泌尿系教授Fritz Schröder也回忆起，他最初听到Catalona的研究成果时的那种激动，以及当时与比利时的一位同事进行的热烈的讨论。他们也意识到需要用随机对照试验证明PSA的价值，所以启动了欧洲前列腺癌筛查随机对照研究（European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC）。最终一共有8个国家参与了该研究，共纳入了24万人，这些志愿者被随机分到了试验组与对照组当中，试验组中的志愿者每1~4年会接受一次PSA检测。2009年公布了ERSPC研究的首批研究结果，其中包含了为期9年的随访数据，该结果显示，通过PSA检测早期发现前列腺癌，能够将前列腺癌的致死率降低20%。2014年，又根据志愿者的依从性（是否按照规定接受PSA检测）对数据进行了校正，结果显示，致死率进一步降低，减少了27%。

其他的研究结果也纷纷为PSA检测提供了支持的证据。据Catalona介绍，自从PSA检测广泛开展以来，在美国确诊的前列腺癌患者当中，晚期患者的比例已经降低了80%，这也是美国前列腺癌患者死亡率大幅度降低的原因。其他广泛开展PSA检测的国家情况也都差不多，检测开始开展的时间与前列腺癌死亡率开始下降的时间之间具有明显的相关性。比如丹麦，他们推广PSA检测的时间晚于其他北欧国家，所以他们前列腺癌死亡率开始下降的时间也滞后于周边国家。不过有一些研究人员不认为这是PSA检测的功劳，因为前列腺癌治疗的技术也在进步，这同样会挽救更多的患者。

PSA检测的支持者们还提出了另外一个好处，即如果PSA检测显示前列腺癌患病风险较低，那么这种体检结果就能够让中老年男性安心。有两项研究，分别招募了40多岁和60岁的男性，进行PSA检测，结果发现，PSA检测结果小于1的人，将来罹患前列腺癌的风险非常低。据Klotz介绍，目前除了PSA之外，还没有第二种标志物可供选择，能够帮助我们预测20年之后罹患某种常见肿瘤的风险有多大。

虽然有这么多支持的声音，但关于PSA检测的价值，大家却始终难以达成一致。ERSPC公布首批研究结果时，一个杂志就同时登出了另外一种反对的意见。那也是一项大型的研究，即美国前列腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌筛查试验（US Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial, PLCO Cancer Screening Trial）。该试验共纳入了7.6万多名美国男性，他们也被随机分到了两组，其中一组接受PSA检测和直肠检查，另外一组则不做任何检查。经过11年的随访发现，与对照组相比，PSA检测组的前列腺癌死亡率并没有降低。

这两个研究结果也一直都是大家讨论PSA筛查是否有价值时争论的焦点。PLCO试验被批评得最多的一点是参与该研究的志愿者依从

性都很差。很多属于对照组的人接受了PSA检测，很多本来应该做PSA检测的试验组成员反而没有做。所以很多人认为，如果校正了依从性因素之后，肯定会得出对PSA检测有意义的结论。不过各大综述也都还是会引用这两项研究的结论，比如美国预防服务工作队（US Preventive Services Task Force, USPSTF，这是由一帮专家组成的独立咨询机构，他们以临床研究数据为依据，给出疾病预防方面的建议）最近做的分析也引用了这两方的观点。

欧洲的研究也同样受到了挑战。虽然前列腺癌的死亡风险降低了20%，但是13年来，每一千名筛查男性中，转移性前列腺癌的患者人数还是在增加。Barry认为13年的随访时间太短了，而前列腺癌又是老年人患病率较高的一种疾病，所以13年的时间还不足以评价这项检测的长期价值。而且在PSA大规模进入临床的同时，前列腺癌的临床诊疗技术也有了极大的发展，所以患者们的临床预后当然也会有极大的改善。他表示，大家都认为筛查起到了很大的作用，但是究竟有多大的帮助，大家并没有达成统一的意见。

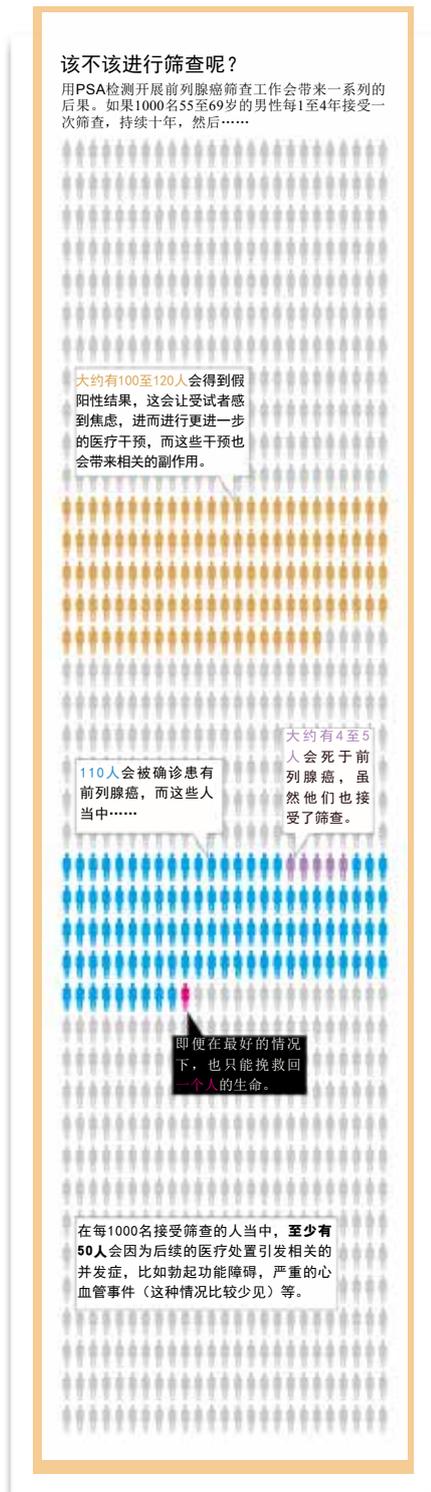
### 不知道也许会更好？

不论多少，PSA检测都有一定的负面作用。其中之一就是与肿瘤无关的PSA水平升高，比如尿路感染、炎症、前列腺肥大（良性增生）都会导致PSA水平升高。所以有很多人体检发现PSA升高，而再做更进一步的检查之后发现，其实他们并没有患上前列腺癌。还有很多前列腺癌患者的肿瘤不是侵袭性的，进展非常缓慢，所以他们患上的前列腺癌没有那么可怕，他们最终是因为其他的原因去世的。因此，即便真的患上了前列腺癌，患者本人可能也不一定需要知道事情的真相。有一项活检研究发现，64%的男性到了60岁之后，都会检出前列腺癌细胞，但他们最终的死因都不是前列腺癌。在美国，男性这一辈子大约有14%的机会患上前列腺癌，但是只有不到3%

的人是死于前列腺癌的。因此，尽早发现侵袭性前列腺癌才是重点，但正是因为这种担忧，才让更多本来不该被“前列腺癌（诊断）”困扰的人戴上了这顶帽子。

血液中PSA水平升高意味着一系列的风险。活检是一种有创的、会给被检者带来疼痛、发烧、尿路出血、感染（耐药问题也变得越来越严重）等一些列问题的检查手段。而

且活检提取的只是前列腺中的一小部分，所以活检结果阴性也并不能排除前列腺癌的可能，往往还会接着做更进一步的检查。美国康涅狄格大学法名顿医学中心（University of Connecticut Health Center in Farmington）的泌尿科医生Peter Albertsen表示，患者们都更乐于接受血液检测，但这只是开始，后面可能会带来各种各样的结果。”



据Barry介绍，在美国、澳大利亚、部分欧洲国家等筛查工作全面展开的地区，不必要的医疗干预非常严重。据美国国立癌症研究院（US National Cancer Institute）估计，在十年之中都规律接受PSA筛查的人群里，每一千人中有120人会得到假阳性结果，他们会因此进一步接受前列腺活检。还有110人会被诊断为前列腺癌，他们中有一半的人会因为各种治疗手段引发并发症，比如尿失禁、性功能障碍等。Schröder认为，过度诊断问题已经发展到令我们不安的程度了。

Barry还补充道，确诊肿瘤会给患者带来很大的心理负担，即便活检排除了患癌可能性，“患者”在很长一段时间内还是会感到焦虑。有人曾经于2011年针对ERSPC的数据做过一番分析，而且将分析结果外推至了美国。他们发现，预防一例前列腺癌死亡需要花费500万美元，这些钱会用在筛查、活检以及治疗等方面。美国纽约的泌尿科私人开业医生，该研究的参与者之一Alex Shteynshlyuger表示，如果我们想尽办法治疗的一位前列腺癌患者，结果他最后死于心梗，那我们的价值何在？

基于上述这些潜在的不利因素，USPSTF在2012年的时候更新了他们的指南，不再建议对所有男性进行PSA筛查。英国也因为缺少有利的证据证实PSA筛查的价值，对一项在英国全国开展前列腺癌筛查的项目投了反对票。不过还是有很多医生和组织赞成继续开展PSA普查，只不过他们主张的普查人群在年龄上、间隔时间上，以及在PSA切点上有所不同。这些纷乱的声音让期望了解自己身体状况的普通人有点无所适从。

### 诊断指标的问题

就在科学家们争论不休的时候，又出现了另外一个问题：数据一直在变化，因为医生们会选择更加合适的患者进行筛查和治疗。人们对筛查也有了不同的选择，根据2015年11月公布的两项研究结果来看，美国接受PSA检

测的人数以及被确诊为前列腺癌的人数都有下降。目前大家争论的焦点主要在于，如何权衡PSA检测的利弊，如何找出二者的平衡点。但是大家在争论时依据的还是过去那些已经“过时的”研究数据。Shteynshlyuger表示，他们今天的工作、生活以及思维模式与开展那些研究的那个时代已经完全不同了。我们脚下的地壳都一直在移动呢。

有一部分变化是筛查的进步所带来的，这让临床医生们能够更加集中注意力对付侵袭性前列腺癌。前列腺健康指数（prostate health index, PHI）是最近出现的一种前列腺癌新型诊疗策略，该指数会对3种不同的PSA进行评价。一些研究显示，PHI的特异性比传统的PSA高三倍，这样一来就大大减少了不必要的活检。全世界的医生们都在关注肿瘤的Gleason评分（Gleason score），该指标观察的是肿瘤细胞在镜下的形态，主要用来衡量肿瘤的侵袭力。研究人员们仍在继续对PSA检测做更深入的优化，希望制定出更加合理的诊断阈值。比如有一些证据表明，诊断阈值应该提高到10ng/ml，而不是目前采用的3~4ng/ml。除了PSA这个指标之外，科研人员还在尝试在活检时用MRI做引导，希望以此来降低假阴性率。也有人在开展遗传学检测，希望能够找到与肿瘤侵袭力相关的分子标志物。这些检测都非常昂贵，美国医保是不能够报销的，而且很多检测还非常新，还缺乏足够的证据证明其作用和价值。也就是说，如果我们现在贸然地大力开展这些新型检测，那和当年的PSA检测是没什么不同的。

在关于筛查的争论中，最大的症结在于拿到结果之后会发生什么，这正是需要变革之所在。近十年来，开始有越来越多的低风险前列腺癌患者选择放弃治疗，采取积极监测，也就是“等等看”的方案。在很多时候，所谓的积极监测就是定期筛查，或者密切关注前列腺癌的相关症状。

据美国纽约大学医学院（New York University School of Medicine）的泌尿科医

生Stacy Loeb介绍，2006年，美国诊断为前列腺癌的人群当中，有90%的人会选择接受治疗。但是到了今天，只有50~60%的人会选择接受治疗。瑞典是最典型的例子，他们有91%的前列腺癌极低风险人群和74%的低风险人群都选择了积极监测的方案。随着接受抗癌治疗的人变得越来越少，大家希望这种趋势会让PSA检测的益处慢慢开始大过其弊端。Loeb表示，关于前列腺癌筛查，一直都有很多争论，这主要是因为过去一直都按照非常原始的方式在开展这项工作，即只有肿瘤和健康这两种筛查结果，但现在我们意识到，这其实不是一个非黑即白的游戏。

由于存在各种不确定性，很多专家开始建议在开展前列腺癌筛查时应该采用个体化的策略。统计学工具可以帮上一些忙，比如美国德克萨斯大学（University of Texas in San

Antonio）的科研人员就利用数千个活检数据创建了一个在线的工具，只要输入年龄、种族、家族史、PSA检测结果以及其它一些参数之后，就可以得出一个推荐建议。美国泌尿学会（American Urological Association）等组织也都很推崇这种诊断策略。

未来即将出现的数据会让筛查结果更加可靠。2016年1月，科研人员们会看到前列腺癌检测及治疗（Prostate Testing for Cancer and Treatment, PROTECT）研究为期10年的随访结果。该研究共纳入了1600多名英国男性，他们都接受了PSA检测，并被诊断为（未扩散）前列腺癌，然后被随机分配到3个试验（治疗）组，其中包括一个积极监测组。不过按照以往PSA检测试验的经验来看，我们仍不太相信该研究结果能彻底平息持续了这么多年的争论，让我们拭目以待吧。



# 资讯 · 频道

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

## 三、治疗&疗法

### 1. 避免或减少过度治疗

而今，“监测”这个词儿逐渐成为了侵袭性较低的前列腺癌患者的一个暗号。它的意思是，一旦病情出现进展性恶化，随时能够应用新的或者同步更新的疗法。



Bill Wilson选择主动监测，从而避免了手术疗法，目前，他仍继续享受着自己充实的生活方式。

Bill Wilson来自马里兰州的圣麦克镇（St. Michael's），他曾是IBM公司的高管人员。2011年，当他得知自己罹患前列腺癌时，迫不及待地想要跑到手术室去。而今，已有71岁的Wilson忆起往事，表示当年的他第一个想法就是“我要把它从那个地方弄出来。”

不过，他的泌尿科医生鼓励他去跟其他专家好好谈谈。于是，Wilson找到了Ballentine Carter——巴尔的摩约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的一位前列腺癌专家。Carter力劝他考虑进行“主动监测”

（active surveillance）——一种较为保守的疗法。这个疗法的主要内容是：对肿瘤进行长期监控，只在疾病发生进展时采取治疗措施。

Wilson马上觉得自己如释重负。其实他挺害怕手术的严峻考验和常见副作用（尿失禁和阳痿）的。他认为，不管当下还是未来，自己所患的癌症都不会危及生命，因此不必立马进行积极的治疗。

事实上，积极疗法也很常见：据近期一篇报道显示，2010年至2013年，在诊断出患有低风险性前列腺癌的美国男性中，有50%曾进

行放射性前列腺切除术（手术摘除前列腺及周边淋巴结）。不过，目前已有越来越多的医师和患者选用主动监测法（图：主动监测的黄金时段）。在瑞典，由纽约大学（New York University）的一名泌尿科医生Stacy Loeb主持的一项大型研究发现，在1998年-2011年间被诊断出低风险性前列腺癌的患者中，近半数人选择主动监测疗法；在此之后，选择该疗法的比例仍在上升。在美国，转而进行主动监测疗法（针对低风险性前列腺癌）的人数也发生了显著的变化，从20世纪90年代仅为个位数的百分比猛增至2010-2013年间的40%。

反对意见集中的焦点是：到底哪些癌症才最适于开展主动监测疗法，以及如何监管那些被选出来进行该疗法的人们。尽管如此，Loeb还是表示，主动监测法已经站稳脚跟并成为了治疗首选。当然，对于疾病发生进展性恶化的人们，还会有新的疗法和计划延长患者的生命，以提高他们的生活质量。

## 平衡之道

据Carter所在的约翰霍普金斯大学组制定的标准，Wilson实在是开展主动监测疗法的良好人选：镜下观测其癌细胞的侵袭力不强，肿瘤仅能在针吸活检（needle biopsy）中检出，直肠指诊检查未见；同时前列腺特异性抗体（PSA，发生前列腺癌的特异性血液标记物）水平也相对较低。Wilson进行活检的原因只是由于他的PSA有轻度升高（每毫升血液0.57纳克，超过4ng ml<sup>-1</sup>的临界值）。

主动监测疗法要求Wilson每半年到约翰霍普金斯大学进行一次直肠指诊检查和血液检验，每年接受一次活检或磁共振影像扫描以进行更详细的检查。不过，最近的一次活检结果使Wilson有点儿担忧，因为在提取的12份组织样本中，有3份发现了小面积的癌细胞，这比原先诊断时的12份中有2份存在癌细胞的比例稍多。当然，这些癌细胞看上去依然侵袭力不强，他本人的PSA水平也很低，令人放心。

人们之所以开始普遍接受主动监测疗法，部分原因是医疗机构通过PSA筛查就能轻易识别的疾病进行过度治疗的做法严重不满，这使医疗团体不得不作出回应。临床医生希望能够通过向人们提供保守治疗途径——主动监测疗法——来管控较低风险的男性患者，来实现PSA筛查带来的利弊平衡。对此，加拿大多伦多大学桑尼布鲁克健康科学中心（Sunnybrook Health Sciences Centre at the University of Toronto）的一名泌尿科专家Laurence Klotz表示，人们对主动监测的接受度正在成为能否恢复“PSA筛查”名声的关键部分。

Klotz小组公布了关于主动监测结果的某些长期数据（自1995年始）。他们跟踪了993名男性，其中大多患有低风险性前列腺癌。另外，跟踪对象还包括轻度高风险性前列腺癌的患者，他们同时患有其它病征明显的疾病，预期生命不超过10年。研究小组对该组人群进行了6.4年的中期跟踪，发现其中有1.5%的患者死于前列腺癌。

对于患有低风险性前列腺癌的患者而言，这个结果与外科手术摘除前列腺相比要稍微好一点。2011年，一项囊括了24000名男性的研究显示，在15年随访中，前列腺癌的平均死亡率在0.2%-1.2%之间。不过，该研究也显示，轻度高风险性前列腺癌患者——这在多伦多大学研究组中相当于风险较高的亚组——的进展则不太妙：在平均15年的随访中，前列腺癌特异性死亡率高达4.2%-6.5%。

Carter的研究小组也不甘落后。他们于2015年8月公布了研究结果：自1995年始，对患有低风险或极低风险性前列腺癌的患者实施主动监测，在10年随访期间，仅有0.1%的患者死于前列腺癌；而在15年随访期，该数据并未发生变化。

对此，加拿大蒙特利尔大学附属医院（University of Montreal Hospital Centre）的一名泌尿科医生Fred Saad表示，上面的信息实际上表明，对于精心遴选的患者而言，主

动监测是安全的。但是，约翰霍普金斯和多伦多组的研究还强调了主动监测支持者仍需努力的关键之一：要将标准囊括进去。与多伦多组相比，约翰霍普金斯组显得更加保守：巴尔的摩只招募了低风险级别患者，这样有助于解释较好的结果。2014年，一项针对10年主动监测法的回顾性研究显示，该法在没有降低前列腺癌患者10年生存率的前提下，似乎能够减少过度治疗。不过，研究作者也提出，该数据还不足以得出明确的结论。而且，他们还在文中直率地表示，目前遴选患者和监控疾病的工具都“不够充分和精密”。

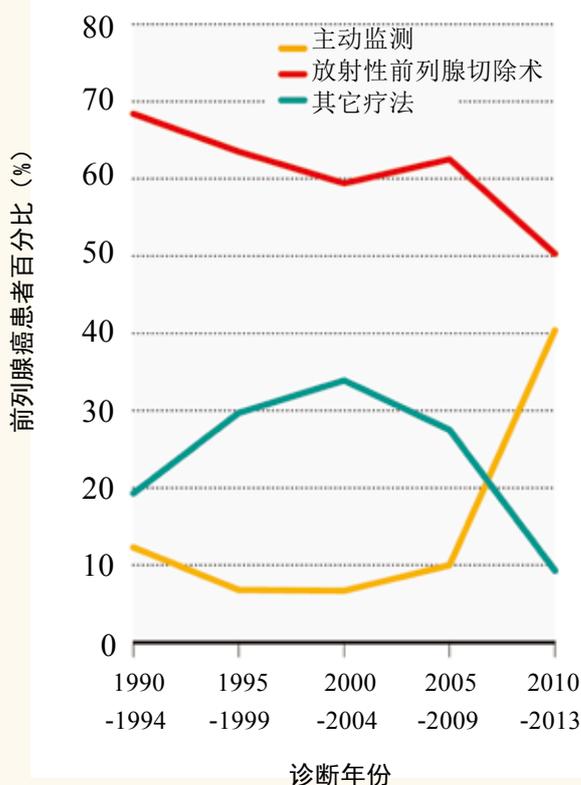
英国牛津大学（University of Oxford）专攻前列腺癌及膀胱癌的专家Freddie Hamdy指

出，目前在不同的中心，有许多主动监测计划正在实施，同时也有许多诠释的途径。但是你怎么能在此过程中监测出某个患者由于主动监测不安全而决定让其退出该疗法呢？其实，这才是真正的挑战所在。

Hamdy希望能够弄清这个问题。于是开创性地进行了一个随机对照实验。实验将1643名新近诊断出局限性前列腺癌的患者随机分配于主动监测疗法、外科手术以及放射性疗法。研究小组计划公布ProtecT试验的结果，预计最早能在2016年春天公开展示他们在中期（10年）随访中获得的前列腺癌特异性存活率。

### 主动监测的黄金时段

在被诊断为低风险性前列腺癌的美国男性患者中，选择主动监测的人数正在上升。



## 第二种情况

对于那些诊断出肿瘤侵袭力过高、不适合开展主动监测的患者，会在初始阶段进行外科手术、放射疗法和药物疗法的联用（一线治疗），疗程可持续数十年。由于前列腺癌细胞由睾酮（超过90%源于睾丸）激发生成，所以治疗的方法之一就是手术去势：即手术摘除睾丸（人体内剩余的睾酮源于肾上腺）。当然，也能用药物去势来达到同样的效果——用药物抑制刺激睾酮释放的激素。

其实，几乎所有的前列腺癌最终都能抵御这类降低睾酮的方法。若是扩散开来，则被称为转移性男性去势抵抗性前列腺癌。过去五年的研究显示，处于该时期的患者若是同时使用延长生命的新药和疗效较好的相对的老药，那么可见显著改善。

两种药品——阿比特龙（abiraterone）和恩扎鲁胺（enzalutamide）分别于2011年和2012年获批上市。前者主要通过干扰睾酮合成起效，而后者则是阻止激素与雄激素受体结合。尽管两者都无法治愈前列腺癌，但口服制剂的出现提高了进展期患者的生存率，改善了他们的生活质量。对此，Saad表示，对于患者而言，给予的药物几乎没有任何副作用，还能使他们感觉良好、痛苦较少，而且活得更长——那简直是好极了！但是，随着时间的流逝，大多数患者会对这类药物产生抵抗力——这一现实激发人们去寻找更多的新疗法。

而在另一项已被证实的研究进展中发现了新的证据，显示改变化疗的给药时间能够为转移性前列腺癌患者延长数月生命。有一种化疗药物多西他赛（Docetaxel）可抑制癌细胞分裂，已于2004年获批上市，用于药物或手术

去势失败后治疗。CHAARTED试验在2015年公布的结果显示，转移性前列腺癌患者及早使用多西他赛（在去势的同时给药），他们的生存期会显著延长——与只经受药物或手术去势的患者相比，他们的生存期平均延长14个月。而对于患有最常见前列腺癌的患者而言，两者的差别不但存在且更为显著：可延长17个月。对此，三藩市加利福尼亚大学（University of California）的前列腺癌专家Matthew Cooperberg表示，这个研究结果真是非常令人振奋。因为在这类试验中，17个月的生存延长并不常见。

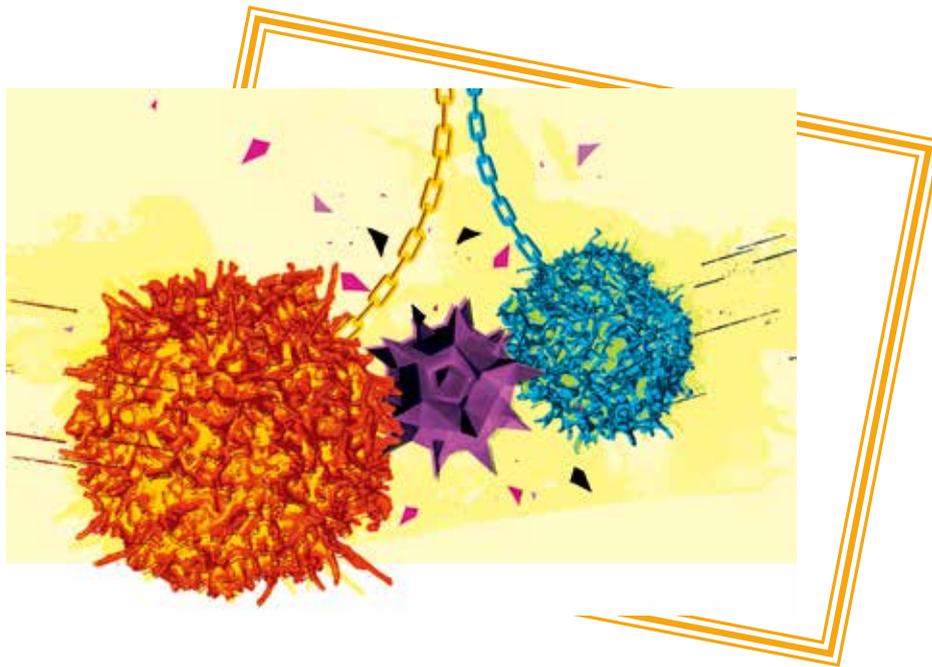
CHAARTED试验由马萨诸塞州波士顿丹娜法伯癌症研究院（Dana-Farber Cancer Institute）的医师Christopher Sweeney牵头。他表示，试验的成功源于有效地利用不同作用机制的药物，因其能够同时靶标睾酮敏感性和非敏感性癌细胞。当然，这只是一种推断，但比较接近于事实。目前，Sweeney等人正在开展另一些试验，观察患者能否在给予较新的药物——恩扎鲁胺和阿比特龙——之后受益。当然，试验也是针对转移性前列腺癌，在去势期及早、有效地利用药物。

让我们再回头看看Wilson。他在免去了积极疗法的同时，高度重视对他有效的主动监测疗法的“积极”部分。他平日把时间花在驾驶35英尺的单桅帆船——“慢板”（Adagio）上，同时训练爱犬Jeter进行敏捷犬比赛，以及到乡下去生活——这样，他几乎不怎么想起自己的疾病。对此，他可以骄傲地宣告：我刚刚从亚利桑那州登山回来，让那些40岁的中年人羞愧去吧！

也许，这才是最好的治疗。

## 2. 联合免疫抗癌疗法

能够以补体途径激活免疫系统的联合疗法有望帮助更多的前列腺癌患者更持久地控制病情。



肿瘤免疫学家Michael Curran还在做博士后的时候，就有了一个其他科学家梦寐以求的重大发现。他发现两个能够激活免疫系统的抗体一起发挥作用时存在协同效应（synergistic effect），在小鼠动物实验中发现，这种双抗体联合治疗能够彻底清除小鼠体内的黑色素瘤细胞（melanoma tumours）。更令人兴奋的是，在人体内也同样观察到了这种作用。Curran等人于2010年发表了他们的小鼠研究结果，后续的临床试验更进一步证实，这种双抗体联合疗法对于黑色素瘤患者同样有效，而且据Curran介绍，很多病人已经长期保持在“治愈”状态了。

用免疫疗法治疗黑色素瘤患者的效果非常好，现在已经是美国休斯敦市德克萨斯大学MD安德森肿瘤研究中心（University of Texas MD Anderson Cancer Center in Houston）里一名免疫学家的Curran正在尝试用这种双抗体联合免疫疗法治疗其它类型的肿瘤，并希望取得同样神奇的治疗效果。但是他们在前列腺癌方面的尝试却还未能取得成功，甚至在小鼠动物实验里都败下阵来。据Curran介绍，免疫治疗是一种新型的治疗策略，科研人员还在努力揭示相关的作用机制。目前，全世界只有美国有一种用于治疗前列腺癌的免疫制剂获批上市销售。但是这种名为Sipuleucel-T（商

品名为**Provenge**，译者注)的补充治疗也只能能够让前列腺癌患者的生命平均延长几个月而已。不过有意思的是，有肿瘤学家报道称，有患者使用这种药物之后能够存活数年之久，而且不需要其它的治疗。

为了让更多的前列腺癌患者亲身经历这种奇迹，临床医生和免疫学家们需要搞清楚为什么有些人用**Sipuleucel-T**治疗之后会取得那么好的疗效，而为什么大部分人使用之后又没能获得这么好的疗效。只有掌握了这些信息，我们才有可能判断出哪些患者更适合用**Sipuleucel-T**进行治疗，毕竟这种药物的价格是非常昂贵的。同时也才更有机会开发出效果更好，适用人群更广泛的新药。现在已经开展了好几个临床试验项目，检测肿瘤疫苗(**cancer vaccines**)的效果，也有一些临床试验在检测抗癌治疗是否能够打破肿瘤的免疫逃避机制。在这些临床试验项目当中，有很多项目都在检测联合疗法的作用，这些联合疗法分别针对不同的免疫系统，或者不同的肿瘤信号通路来发挥作用，以确保肿瘤杀伤T细胞能够充分地发挥它们的作用。

### 抓住“长尾”

前列腺癌细胞如果已经扩散至患者的肺部、骨骼或身体其它部位，那么预后将是相当差的。化疗和放疗能够让肿瘤体积缩小，也能够将患者的生命延长几个月，但还是无法改变最终的结局，因为这些疗法最终都会失效，肿

瘤细胞会产生新的突变，躲过靶向治疗药物的作用，患者也可能会因为强烈的副作用而不得不中断治疗。而免疫治疗就不存在这个问题，一旦免疫治疗起效，就可以在一个较长的时间里维持这种治疗效果，但是这种起效的情况在前列腺癌患者中还比较少见。

**Sipuleucel-T**是一款争议比较大的药物。该药物的平均生存获益只有4个月，这和传统治疗药物相比没有什么优势，但是**Sipuleucel-T**治疗的花费却高达9.3万美元。在美国市场上的抗癌药当中，这么低的投入收益比虽然也不是闻所未闻，但也算是比较罕见的了。而且与传统的抗癌药相比，**Sipuleucel-T**使用起来更加复杂。**Sipuleucel-T**与大部分药物不一样(大部分药物是预先在制药公司里生产好，然后拿到药店里销售的)，它是一款个性化的药物。首先需要从患者自己的血液中分离出个体白细胞，然后将这些白细胞运往中央实验室，用前列腺酸磷酸酶(**prostatic acid phosphatase**)培养这些白细胞，如此一来，白细胞就能够识别这种前列腺癌细胞分泌的蛋白质了。然后再将这些经过人工培育的白细胞回输到前列腺癌患者体内，实现免疫治疗。整个疗程需要重复治疗三次。美国加州大学旧金山分校医院的免疫学家**Lawrence Fong**也收治前列腺癌患者，他表示，虽然在美国，任何一家红十字会的血站都能够完成白细胞分离的工作，但完成后续的细胞培养可不像开张处方，让患者去药店买药那么简单。



与传统的化疗药物相比，sipuleucel-T使用起来要复杂得多。

这么复杂的操作，如此昂贵的费用，都给 sipuleucel-T 带来了不小的困难。该疗法的发明者——美国西雅图市的 Dendreon 公司早在 2010 年就已经获得了美国 FDA 对 sipuleucel-T 的上市批准。但是该药物上市一年之后，市场表现一直很差，所以 Dendreon 公司的股价曾经在一天之内下跌了 67% 之多。2014 年 11 月，Dendreon 公司宣告破产，公司财产于次年 2 月被清算。

加拿大蒙特利尔市的 Valeant 制药公司接手了 sipuleucel-T 产品，他们于 2015 年 5 月撤销了在欧盟的上市申请。据英国萨里大学（University of Surrey, UK）的肿瘤学家 Hardev Pandha 介绍，大家对 sipuleucel-T 产品高昂的价格和临床试验结果一直持有疑问，他表示，只是打了 3 次自体白细胞，仅此而已，根本看不到任何持久的疗效。”

大家对 sipuleucel-T 产品持有质疑的一个重要原因是，在最初的临床试验里根本看不出 sipuleucel-T 发挥抗癌疗效的作用机制。估计应该是和患者血液里的树突状细胞（dendritic cells）在一起发挥作用。这些细胞上的受体能够识别微生物和肿瘤细胞释放出的化学信号，以及其它抗原分子。一旦发现目标，它们

就会与这些目标结合，并且将自身分泌的蛋白质黏附到目标上，就好像给靶标插上了一面红旗。但是据美国亚特兰大市埃默里大学医学院（Emory University School of Medicine in Atlanta, Georgia）的泌尿科医生 Martin Sanda 介绍，目前开展的这些临床试验并没有在患者的血样中搜寻出活化的 T 细胞或其分子标志物，所以很难知道为什么 sipuleucel-T 对某些人有效，对更多人又无效。科研人员们正在针对那些用 sipuleucel-T 治疗有效的患者开展调查，想看看他们体内特定细胞的活性究竟如何。

因为某些人用这种复杂的疗法治疗之后会收到良好的治疗效果，这是很多医生愿意处方 sipuleucel-T 产品的原因。据 Fong 介绍，他会向他的患者推荐这款产品。Fong 和其他一些肿瘤学家都认为，有些患者使用免疫治疗能够收到很好的治疗效果，如果只看平均数字就会掩盖这部分疗效。这些患者的肿瘤虽然不会缩小，但是也不会再继续增大，能够一直稳定很多年。

用传统方法治疗的晚期患者，其一年或两年之后的生存率（Survival rates）基本上都接近零。我们再来看看免疫治疗的生存率曲

线，可以看到在达到零之前，会一直在一段比较长的时间里维持在一个平台期，看起来就好像是一条长长的尾巴。Fong医生等人认为，这就是免疫疗法的希望，尤其是针对一个个具体的患者。激素治疗对于前列腺癌转移患者体内的肿瘤灶是无效的。Fong继续介绍，患者接受常规治疗只能获得常规疗效。治疗之后是会看到一些变化，肿瘤体积在几个月之内可能也会缩小，但是之后又会继续恶化。所以Fong医生给这位患者使用了一个疗程的sipuleucel-T。5年过去了，患者体内的肿瘤没有继续生长，而且他也没有接受任何其它的治疗。

### 肿瘤疫苗

即便是Fong医生这种会给患者处方sipuleucel-T产品的人，也都很赞成Pandha的观点，即免疫治疗不应该是sipuleucel-T这样的个性化定制产品。所以，有科研人员开始研究商品化的、可以直接在药店里向所有人销售的前列腺癌疫苗产品。目前进展得最好的一个项目是美国国立癌症研究院（US National Cancer Institute, NCI）开发的一款疫苗。

这款名叫PROSTVAC的疫苗采用的是传统的感染性疫苗的制备方法，使用了牛痘（vaccinia）和鸡痘（fowlpox）这两种减毒的活病毒，这两种病毒都经过了人工改造，能够表达前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）。该疫苗从上世纪末开始研发，最开始是由NCI的免疫学家Jeffrey Schlom负责。在2期临床试验中取得了不错的结果，参与试验的前列腺癌患者的平均病情无进展时间达到了12个月，目前已经进入了3期临床试验阶段。他们选择了前列腺转移癌患者参加这个3期临床试验项目。

这些肿瘤疫苗锁定的都是特定的抗原分子，比如PROSTVAC这个疫苗锁定的就是PSA分子。PSA是一种自体抗原，不论是健康人，还是肿瘤患者，他们的前列腺组织都能够表达这种物质。但是PROSTVAC疫苗是一

种治疗型疫苗，只能给已经切除了前列腺组织的前列腺癌症患者使用。这些患者体内能够表达PSA的只能是肿瘤细胞。据NCI的肿瘤免疫学家James Gulley介绍，这种疫苗还具有一种名为“抗原传递（antigen spreading）”的效应。即人体免疫系统一旦发现了肿瘤，并且发现其发动了免疫攻击，那么就会主动去寻找其它的肿瘤抗原，并且消灭它们。

科研人员们还发现了其它可用于治疗前列腺癌的靶标，他们相信，如果针对这些肿瘤特异性抗原（而不是PSA这种自体抗原）开发疫苗，或者开发能够同时识别多个不同抗原分子的疫苗，那么人体免疫系统就会在这类疫苗的引导下发动更有效的免疫攻击。

在肿瘤细胞里，有很多转录因子（即启动或者抑制基因表达的蛋白质调控因子）都是过量表达的，所以它们也很有可能是抗癌治疗的作用靶标。Sanda就正在开展动物实验，考察ERG和SIM2这两种转录因子是否有可能成为抗癌的特异性抗原。

美国马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯医学院（Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore, Maryland）的肿瘤及免疫学家Charles Drake则正在尝试另外一种方法，他开发了一种瑞士军刀式的四（抗原）合一疫苗。其中也包括在sipuleucel-T方案里用到的前列腺酸磷酸酶，以及另外一种名为前列腺特异性膜抗原（prostate specific membrane antigen）的蛋白质。我们正常人也能够表达这两种蛋白质，但是第三种靶标就是前列腺癌特异性抗原了。第四种抗原是在切除了前列腺组织之后依然高表达的一种蛋白质，可能是一种前列腺癌前体基因的表达产物。

除了选用的靶标有所不同之外，Drake的疫苗也没有使用病毒载体，而是选择了李斯特菌（*Listeria bacteria*）作为载体。据Drake介绍，也有其它一些疫苗用减毒的李斯特菌做载体，比如他们学校另外一个课题组开发的一款胰腺癌疫苗，而且在该疫苗的2期临床试验里发现，用李斯特菌做载体能激发出更强的免疫

反应。Drake计划在2016年初为他自己的前列腺癌疫苗开展第一个临床试验，他也希望看到同样好的结果。

Drake表示，与牛痘病毒和鸡痘病毒相比，李斯特菌更容易培养。而且李斯特菌疫苗可以多次接种，并且不用像PROSTVAC疫苗那样每次都需要更换不同的载体。还有一些科研人员在尝试不需要借助任何载体的DNA疫苗手段。有一款DNA疫苗正在进行2期临床试验，该项目想告诉我们，DNA疫苗是否能够达到和减毒活疫苗一样的免疫激活效果，Sanda等研究人员都非常关注这个临床试验的结果，因为他自己还没有决定使用哪种载体。

判断这些疫苗的临床试验结果，需要对各种生物标志物做更周密的监测。因为这些结果能够告诉我们，为什么有些患者疗效非常好，而另外一些人却看不到任何治疗效果。MD安德森中心的肿瘤学家Padmanee Sharma表示，他们正在考察如何召集患者参加临床试验，而不只是做小鼠动物实验。虽然小鼠动物实验也非常有价值，能够给我们提供很多信息，但是要了解肿瘤进化与人体免疫系统之间的关系，还是得在人体自身上做研究。

## 联合治疗方案

在人体内，有各种重要的控制机制，它们对人体自身免疫系统进行调控，以免其危害自身，而肿瘤也非常善于利用人体自身这种天然自我调控机制。一旦人体T细胞被某种抗原激活、并大量扩增，就会开始表达这种调控点受体。据Curran介绍，一至三天内，这些T细胞就会停止作用。这种自我抑制机制对人体是非常重要的，比如一个感冒患者在已经康复之后，如果没有这套机制发挥作用，那么他的肺部就会积聚数十亿个免疫杀伤细胞，破坏他的身体。同样肿瘤也会盗用这套机制，利用这种调控点受体达到它自己的目的，抑制人体自身免疫系统。而根据这种作用机制开发的调控点疗法就是专门抑制这种免疫系统抑制信号的。

T细胞必须第一时间“集结”到肿瘤细胞

所在位置，否则调控点疗法就不能发挥作用。疫苗或sipuleucel-T等细胞免疫疗法针对的则是更晚一点发生的免疫反应过程，将这些疗法与调控点疗法相结合可能是一个不错的策略。目前已经有患者开始接受这种联合治疗了。

传统观点认为，调控点疗法对黑色素瘤等突变位点较多的肿瘤治疗效果较好，因为这类肿瘤表达的“新颖”抗原比较多，更容易吸引T细胞，所以只需要再用调控点疗法稍微刺激一下这些T细胞就可以了。前列腺癌对T细胞的吸引力却并不大，科研人员们认为，这可能是因为前列腺癌细胞较少发生突变，所以没能吸引机体免疫系统的注意。

Curran认为事情不会这么简单，应该还有其它更多的原因。他认为，前列腺癌发生的突变并不算少，在各种肿瘤当中至少可以算中等。平均来说，前列腺肿瘤组织里大约含有50种不同的突变，这每一种突变都是一个可以刺激人体免疫系统的新抗原。从抗原数量上来看，这相当于甲型流感病毒的5倍，但我们知道，甲型流感病毒对机体免疫系统的激活作用是非常强的。所以Curran认为，突变的数量应该不是主要问题。

当Curran看到用调控点疗法治疗黑色素瘤的效果要比治疗前列腺癌的效果好得多的时候，他突然有了新的灵感。他的目光锁定到了肿瘤微环境（tumour microenvironment）上。前列腺肿瘤组织与正常的人体组织有明显的区别，即前列腺肿瘤组织里含有大量的睾酮（testosterone），和很少的氧气（oxygen）。Curran指出，这些区别都是T细胞非常讨厌的（不利于T细胞生存）。除此之外，肿瘤组织的血管供应系统也很差，但这正是供应T细胞的主要途径。

2011年，Curran想起了他当年在研究生院里听到过的一种药物，这种药物专门针对肿瘤缺氧的情况发挥作用。所以他想到，如果将这种药物与免疫疗法联合起来，是否会产生更好的疗效呢？于是他与生产evofosfamide药物的美国加利福尼亚州南旧金山的Threshold

制药公司 (Threshold Pharmaceuticals in South San Francisco, California) 开展了合作。Evofosfamide在人体血液循环系统里以无毒的形式存在,但是一旦它进入低氧的环境当中,就会释放出一种物质,损伤细胞的DNA。Curran想了解的是, evofosfamide杀死了肿瘤组织中处于缺氧环境中的肿瘤细胞之后会发生什么。这块被清除的区域会变成不毛之地吗?还是会给T细胞提供一块立足之地? Curran通过小鼠前列腺癌动物实验发现,肿瘤细胞被杀灭之后,会发生损伤修复反应,产生新生血管。这就给整个肿瘤组织带来了氧气和血供,为T细胞的到来提供了一个更好的环境。所以Curran认为,这样一来, T细胞就能够进入这块肿瘤组织,这在以前是不可能的。Curran等人尝试了将evofosfamide与调控点疗法联用的治疗方案,他们在2015年召开的首届国际癌症免疫治疗大会 (The Inaugural International Cancer Immunotherapy

Conference) 上公布了他们的研究结果,目前正在积极准备进行人体临床试验,检验该联合疗法的疗效。

缺氧并不是T细胞面临的唯一障碍。在另外一项与调控点疗法联用的联合疗法临床试验里,就采用了解决高浓度睾酮(这也会抑制免疫反应)这个问题的治疗方案,它使用的是能够降低睾酮水平的激素疗法。目前也有证据显示,很多我们之前认为只会(直接)杀伤肿瘤细胞的化疗药物其实也是通过免疫系统来发挥治疗作用的。这些化疗药物与调控点疗法联用可能也会起到很好的抗癌治疗效果。

在用免疫疗法治疗前列腺癌方面,联合治疗方案应该会是一个很有希望的方向,但是我们现在还无法解决高昂的费用问题。不过如果这种治疗方案能够让更多的人达到临床缓解,甚至是治愈的治疗效果,那么治疗费用应该就不会是太大的问题。Pandha认为,对于免疫疗法而言,联合治疗才是最佳的选择。

#### 目前各免疫疗法相关临床试验进展情况汇总

第一个获批的免疫治疗药物用于前列腺癌患者的治疗效果让我们非常失望,所以科研人员正在努力开发其它抗癌药物,希望能够给我们带来惊喜。

PROSTVAC疫苗(已经进入3期临床试验)是由美国NCI开发的一款多次接种的、以病毒为载体的肿瘤疫苗,它能够激活人体免疫系统,使其识别前列腺特异性抗原。

激素与调控点疗法联用方案(已经进入2期临床试验)。前列腺癌组织里睾酮的含量非常高,这会对肿瘤杀伤T细胞的活性起到抑制作用。所以将激素与调控点疗法药物ipilimumab联用有望取得较好的治疗效果。

PROSTVAC疫苗与ipilimumab联用方案(已经进入2期临床试验)。希望采用该方案能够激活T细胞,同时解除肿瘤组织对T细胞的抑制作用,达到更好的抗癌治疗效果。

Sipuleucel-T与调控点疗法和化疗药物联用方案(已经进入2期临床试验)。该方案希望通过将Sipuleucel-T与调控点疗法和传统化疗药物环磷酰胺联用的方法,获得协同抗癌作用。

Sipuleucel-T与ipilimumab联用方案(已经进入2期临床试验)。科研人员希望通过该临床试验能够发现,这两种药物采用哪种顺序给药能够获得更好的治疗效果。

DNA疫苗(已经进入2期临床试验)。这种不借助任何微生物载体的DNA质粒编码的也是前列腺酸磷酸酶这种特异性抗原,希望能够起到激活免疫系统的作用。

### 3. 耐药性前列腺癌新疗法

耐药性前列腺癌的治疗研究取得了突破性进展。



γ 射线扫描发现，癌细胞（白色部分）已由前列腺扩散到骨骼。

当病人A进入前列腺癌新疗法的临床试验时，他的病情已经非常严重了。癌症已经蔓延到他全身至少十多处，包括上下肢、臀部的骨头，以及脊柱和肋骨。尽管大剂量使用止痛药，肿瘤依然折磨着他，他甚至无法正常坐立。此时化疗已无法阻止癌症的扩散。但现在，在结束该试验的7年后，A患者的肿瘤已经消失，不再受痛苦折磨，同时他的前列腺特异性抗原（PSA，血液中用于监测恶性肿瘤的蛋白质生物标志物）水平也恢复正常。

加拿大蒙特利尔大学（University of Montreal）的前列腺癌研究人员、该项目的负责人Fred Saad指出，他们对“治愈”这个词的使用非常谨慎。虽然部分晚期癌症能被治愈，如淋巴瘤和睾丸癌，虽然有极少数晚期前列腺癌患者彻底康复了，但目前他们仍然认为晚期前列腺癌是无法治愈的。

许多前列腺癌患者的肿瘤生长非常缓慢，以至于不会对健康造成影响。位于前列腺内的癌症是可以被治愈的，但部分患者的癌症会

扩散到身体的其它地方，通常是骨头。针对这类患者的一线治疗方案是抑制睾酮等雄性激素（这些激素会刺激前列腺肿瘤生长）的合成，这等同于化学阉割。可糟糕的是，在一两年内，前列腺癌会产生耐药性，失去对这类药物的响应。

直到本世纪初，去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer, CRPC）仍没有有效的治疗方法。2010年以后，一些CRPC治疗策略陆续问世。但这些疗法最多只能把病人的中位生存期延长几个月。因此，研究人员正在努力研究前列腺癌耐药的机制，希望从中找到治疗靶点，最终实现晚期前列腺癌的治愈。

Saad的研究就是这些新策略之一。这项II期临床试验重点针对的是转移性CRPC患者。这些患者对化疗药物多西他赛（紫杉类药物家族中的一员）已经失去响应。研究人员集中研究丛生蛋白。细胞在应激情况下，似乎会增加丛生蛋白的浓度，从而保护细胞免受破坏。研

究人员怀疑，丛生蛋白是多种肿瘤对化疗药物抵抗的关键。通过使用一种名为**custirsen**的丛生蛋白抑制剂，该团队希望恢复CRPC肿瘤对化疗的敏感性。

## 显著反应

试验的结果非常喜人。接受**Custirsen**、多西他赛和免疫抑制药物强的松联合治疗的患者，疼痛有所减轻，PSA水平也有大幅度下降。接受这一试验的患者，开始接受试验时，年龄为62岁。治疗前3周，他的PSA水平从74飙升到115纳克/毫升（正常的PSA水平应低于4纳克/毫升；切除了前列腺，没有癌症的患者的PSA水平应当是0）。开始接受试验的2周内，他的PSA水平已下降到约70纳克/毫升；24周后，他的PSA水平已经下降到0.03纳克/毫升以下。7年后，该病人的PSA水平极低，以至于无法检出。虽然这个特例并不能证明，晚期前列腺癌是可被治愈的。但**Saad**认为，起码这一疗法的效果非常显著。

**Custirsen**是一种基于DNA的反义药物，结合到RNA上后，可停止基因的表达，但具体机制不明。一项3期临床试验，比较多西他赛和强的松是否与**custirsen**联用的效果。结果显示，相比于单纯的化疗，与**custirsen**联用，并没有显著改善晚期前列腺癌患者的生存期。另一项III期临床试验将**custirsen**、强的松与另一抗癌药物**cabazitaxel**联用，预计2016年初完成。

**Saad**指出，寻找晚期前列腺癌有效的治疗方法的关键在于，找出那些影响患者对疗法的响应的关键突变。这需要确定不同患者对药物抵抗的分子机制，并寻找方法来检验它们。大型试验的一个弊端是，会忽略掉部分对某种治疗有效的患者。**Saad**认为，实际上，那些有响应的人都被淹没在众多无应答者的海洋中。

## 剪接变异体

前列腺癌对去势药物的抵抗有多种机

制。其中一种耐药机制的生物标志物已被发现——一种在细胞内与雄激素结合的蛋白受体。此后两种以此为靶点的新抗雄激素药物**enzalutamide**和**abiraterone**被研发出来，可将转移性前列腺癌患者的生存期延长3年。这些药物几乎对所有患者都有效，但仍有20-40%的患者对这两种药毫无响应。耐药的原因是构建雄激素受体蛋白的模板信使RNA序列发生了变型。

为了合成该受体，雄激素受体基因首先转录成编码受体蛋白全部片段的RNA序列。然后，不编码蛋白质的RNA被剪切，与剩下的RNA片段拼在一起，形成合成模板。有时，剪接过程中会发生错误，删除一些蛋白编码序列，因此产生错误的剪接变异体受体模板变型。在雄激素受体变异体7（**AR-V7**）形成中，受体模板丢失了配体结合区的羧基末端。在这类病人体内，抗雄性激素药物没有作用靶标，因此无效。然而，受体蛋白的另一端，能够刺激细胞分裂，因此该受体仍然是一个可能的药物靶标。“受体的另一端在没有睾酮存在的情况下，仍能促进癌细胞的生长和分化，”约翰霍普金斯**Sidney Kimmel**综合癌症中心的肿瘤学家**Emmanuel Antonarakis**说道。

**Antonarakis**利用血液测试来比较携带**AR-V7**变型的患者与那些不携带该变型的患者。不携带**AR-V7**的患者对抗雄性激素药物和化疗有相同的响应，而那些携带**AR-V7**变型的患者对抗雄激素药物没有响应，但他们对紫杉醇类药物（一种阻断微管形成，从而阻止细胞分裂的药物）有响应。荷兰伊拉兹马斯大学医学中心（**Erasmus University Medical Center Rotterdam**）的一项研究支持了**Antonarakis**的发现。他们的研究表明，**AR-V7**变型不会削弱患者对**cabazitaxel**的响应。德国乌尔姆大学医院（**University Hospital Ulm**）的研究也证实了**AR-V7**和药物抵抗之间的关联。**Antonarakis**指出，如果这些结果成立，**AR-V7**阳性者就可以跳过抗雄激素治疗，直接进行化疗。而**AR-V7**阴性者可在两者之间选择。

不久的将来，AR-V7变型患者将有更多的治疗选择。例如，正在进行3期试验的药物galeterone，以三种不同的方式起效。Enzalutamide阻止雄激素与其受体结合，Abiraterone则干扰睾酮的合成。但galeterone也对雄激素受体本身起作用，可以防止细胞对另外两种攻击方式产生抵抗。Antonarakis表示，galeterone是首个可能对AR-V7患者起效的抗雄激素药物。到目前为止，测试表明，II期临床试验中，CRPC男性患者服用galeterone后，PSA水平下降。一项针对AR-V7型患者的III期临床试验的初步结果预计2016年底出炉。

加拿大温哥华的制药公司Essa Pharma的EPI-506却采取了不同的方法来解决耐药性问题。该药物目前正在准备进入I / II期试验。大多数的抗雄激素药物靶向雄激素受体中与雄激素结合的区域，而EPI-506是首个靶向雄激素受体另一端的药物，该端可与细胞中的DNA相互作用。通过阻断该部分的受体，EPI-506可以阻止癌症细胞的增殖。Antonarakis表示，如果雄激素受体不能与DNA结合，那么它就不能开启那些分裂、增殖和扩散的基因。

## DNA修复

剪接变异体不是前列腺癌抵抗雄激素药物的唯一途径。实施一种治疗后，前列腺癌会与其它癌症一样，发生基因突变，以此促进癌细胞存活和生长。抗雄激素药物如enzalutamide和abiraterone，可能在不经意间促进了雄激素抑制的促癌机制。正如德克萨斯大学（University of Texas）MD安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）前列腺癌研究主任Timothy Thompson所说，“它激活了一种替代途径”。

事实上，抗雄激素药物可能会激活一些癌基因，如c-MYB，会促进肿瘤生长。Enzalutamide等药物似乎会刺激DNA修复机

制。这种修复不足以让细胞恢复正常，却足以让癌细胞增殖和传播。

研究人员正在寻找c-MYB通路中可用新药或旧药靶向的特异性环节。他们发现，一类称为多聚ADP核糖聚合酶（poly(ADP-ribose) polymerases, PARP）的酶，在修复DNA损伤中扮演了重要角色。抑制PARP，可能破坏DNA修复过程，使细胞对化疗药物更敏感。PARP抑制剂对BRCA1和BRCA2基因突变的乳腺癌患者的治疗效果已经得到验证。2014年12月，美国食品和药物管理局批准olaparib成为首个用于治疗携带BRCA突变的卵巢癌的PARP抑制剂。

2015年4月，伦敦癌症研究所（Institute of Cancer Research）和伦敦皇家马斯登NHS信托基金会（Royal Marsden NHS Foundation Trust）的研究人员报道了olaparib治疗转移性前列腺癌的II期临床试验结果。首席研究员Johann de Bono表示，少数患者对olaparib的响应非常好，影像学检查显示，肿瘤基本消失；其余患者PSA水平也下降至50%以下。本试验包含七个携带BRCA2突变的患者，他们对该药物的响应也同样很好。

这些发现提示，过去10多年无法有效治疗的前列腺癌，可以通过多管齐下的方式进行治疗。Saad表示，这对治疗前列腺癌有着革命性的意义，同时这些发现也为其它癌症带来了新的治疗方法。他指出，前列腺癌仍然是少数使用单一治疗的实质癌。在未来，他们需要联合疗法。

Antonarakis认为，虽然显著延长晚期前列腺癌患者的生存期可能还需要很长时间才能实现，但联合抗雄激素受体和抗耐药机制，将很快能降低晚期前列腺癌患者100%的致死率。他预测，在未来的五到十年，他们将能够治愈一小部分转移性去势抵抗前列腺癌。

## 四、预后：均衡反应

研究者在鉴别那些真正危险的前列腺癌方面付出的心血终于取得了实质性成果。



一种认识总是有利有弊。自上世纪90年代中期美国把前列腺特异性抗原（PSA）检测作为前列腺癌筛查手段后，科学家和公共卫生官员一直在思考如何正确适宜地使用这一指标。

血液中高水平的PSA酶——一种让精子自由游动的酶，是前列腺癌的早期诊断标志。但这并非万无一失。高于平均水平的PSA并不一定是恶性肿瘤的结果，因为很多没有前列腺

癌的男子也会PSA水平过高。由于前列腺癌往往是惰性的，这意味着生长缓慢，不太可能扩散，很多诊出的前列腺癌即使不治疗也不会危害人的健康。美国西北大学（Northwestern University）伊利诺斯分校的生物医学工程师Vadim Backman表示，前列腺癌的关键问题不是早期诊断，而是判断哪些是侵袭的，哪些是惰性的。

因此各界对于广泛使用的PSA筛查，如何

应对阳性结果等问题意见并不统一。PSA筛查很快在美国推广，但在2012年，美国预防性服务工作组（US Preventive Services Task Force）并不推荐把PSA筛查作为常规检查。

然而，这场争议激发了科学家们的创造力。研究者们正在努力研发更好的鉴别恶性前列腺癌的方法，以减少不必要的穿刺。同时，为了减少不必要的治疗，他们也在努力完善评估活检的方法，以鉴别那些对健康有威胁的前列腺癌。因为前列腺癌的自然历史非常长，关键性的突破需要多年的努力工作。过去几年来，一系列论文以及企业引入的几项测试表明，科学家们的耐心钻研已经取得了成果。

### PSA以外

为了减少不必要的前列腺活检，医生需要一些无创的测试，以此作为PSA筛查的补充或者完全替代。密歇根大学（University of Michigan）的泌尿科医生Scott Tomlins指出，最重要的是确定恶性肿瘤高度特异性的标志物。一个理想的生物标志物是仅在前列腺组织中表达，且仅在恶性肿瘤中出现。而且作为一种有用的筛查手段，该生物标志物需要能在血液或尿液中被检出。

一种改进方法是检测特定分子形式的PSA或其它与恶性肿瘤相关的分子。前列腺健康指数测试就是如此，检测3种形式的PSA，得到一个恶性肿瘤风险评分。4Kscore测试则检测4个分子，包括两种形式的PSA，这两种PSA和常规PSA测试中的PSA分子同归于一种名为激肽释放酶家族。

一项包含6000多人的活检切片的研究表明，采用4Kscore筛查可以减少不必要的活检——相比于常规PSA测试，减少了43%，对

少数恶性肿瘤的诊断也稍有推迟。另一项研究也支持这些结果。研究人员对一些男性进行了15年的随访，他们发现血液测试能预测从长期来看哪些男性更易得扩散性前列腺癌。纪念斯隆凯特林癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的临床化学家和这两项研究的负责人Hans Lilja认为，这强烈提示，这些分子确实与生理功能以及疾病相关。

科学家们也正在研究基于尿液的筛查测试。其中一个检测的生物标志物是PCA3和TMPRSS2-EGR。大约80%的前列腺癌患者至少会有一个肿瘤表达TMPRSS2-ERG——很多前列腺癌早期会发生基因扰动，造成两个基因融合的结果。PCA3，一种通常由前列腺组织产生的分子，在超过90%的前列腺癌中高表达——但是，与PSA不同的是，它在良性肿瘤中基本不高表达。Tomlins补充道，这两个分子都是前列腺癌特异性的。

Tomlins指出，尿中这两个生物标记物水平偏高的个体前列腺中可能有大量肿瘤，因为这两个分子是恶性肿瘤生长的标志。去年5月，他的团队报道，这两个分子对恶性肿瘤的指示性比PSA筛查要好。接下来，他们计划测试，添加另一个与侵袭性肿瘤相关的分子SchLAPI是否能提高筛查的准确率。

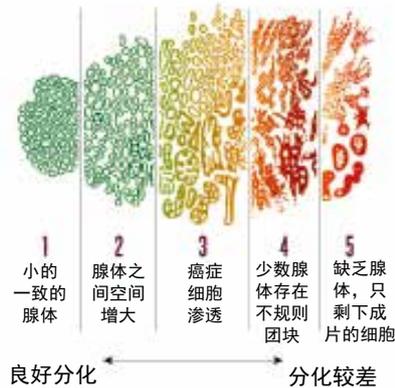
### 活检切片分析

筛查方法的研究进展迅速，但研究者们还试图解决另一个关键性问题：筛查阳性后，取得活检切片，如何提高对这些切片的分析？这个问题的重要性在于：可以帮助医生判断哪些肿瘤需要立刻治疗，而哪些肿瘤只需要积极监控。



## 为癌症评分

前列腺癌的严重程度可以通过显微镜观察组织分化的程度，对其在1-5之间打分。该步骤重复两次，将两次的打分结合起来，得到一个在2-10之间的分数。



目前肿瘤学家通过格里森评分（Gleason grading）评估前列腺活检切片，按照细胞异常的程度，从1-10打分（图：为癌症评分）。格里森评分为5或以下的前列腺组织一般是静态的，得分为8或以上的前列腺癌，则需要立即治疗。

但最常见的前列腺肿瘤评分是6或7，这个分数非常尴尬。通常，6分肿瘤可通过积极监控来管理，但也会有少数6分肿瘤是恶性的。7分肿瘤是良性或恶性的概率相对接近。伦敦大学玛丽皇后学院（Queen Mary University of London）的流行病学专家Jack Cuzick指出，这种灰色地带有很多。

Cuzick等人采用了一种细胞周期发展评分的方法，该方法检测活检组织中细胞分裂相关基因的活性。细胞分裂的速度越快，肿瘤的侵袭性越大——这一模式适用于多种癌症。在一项包含585名前前列腺癌患者的研究中，研究人员发现，细胞周期发展评分方法可以作为格里森评分法的补充，能够更好地预测10年内患者死于前列腺癌的风险。Cuzick表示，他们的感觉是，细胞周期评分是一个巨大的进步，解决了许多有争议的病例。Cuzick也是

Myriad Genetics公司——一种细胞周期发展测试的生产商——的顾问。

细胞周期发展评分属于基因检测，目前正有越来越多的前列腺癌基因测试。其他测试会评估十几个或者几十个与前列腺癌相关的基因。然而，这些基因测试共同的一个缺点是，切片获得的部位恶性程度越高，测试结果越准，但活检切片的取得部位却具有很大随机性。

这是因为许多前列腺癌患者有多个独立起源的肿瘤。这些肿瘤的恶性程度存在差别。针对移除前列腺的患者的研究表明，15-40%的活检切片低评分癌患者在其它部位却有恶性程度更高的肿瘤。

Backman等人已经开发出一种据说能让病理学家看到细胞内非常微小的变化的显微镜。这些研究人员成立了NnanoCytomics公司，把这项技术商业化。他们发现，格里森评分为6，但后来证实是恶性肿瘤的组织包含一些标志性的纳米级别的变化，尤其是细胞核内DNA包装的变化。非恶性的6分肿瘤则不具有这些变化。

这类测试的优点是，医生可能不需要活

检肿瘤本身，就能确定肿瘤的恶性程度。**Backman**指出，此时我们要做的，只是取样检查。

### 更智能的活检

另一种改良方式是在前列腺内精确定位肿瘤。一部分研究者把目光聚焦于改善前列腺穿刺活检，这包括使用细针取得——一般是10-12片，有时也多达50片的组织样本。

前列腺活检切片不会注明切片的具体取得部位，这是因为使用常规成像技术很难得到一个清晰的器官图像。但现在，多参数磁共振成像（MRI）技术改变了这一现状。该程序结合了三种技术，能产生一个更全面的前列腺解剖和功能图像。**Tomlins**表示，他们可以直接找到最可能的恶性肿瘤。

2015年上半年，研究人员发现，相比于常规活检技术，多参数MRI能帮助医生定位恶性

程度更高的肿瘤。研究负责人，温哥华总医院（Vancouver General Hospital）的泌尿科医师**Peter Black**指出，这减少了积极监控相关的风险，因为我们可以把这些原本处于积极监控状态的恶性肿瘤患者筛选出来，立即治疗。

该技术能实现长时间跟踪监测特定肿瘤的发展，反复活检。这有助于解决一些关于前列腺癌及治疗的基本问题。例如**Tomlins**指出，低风险肿瘤是不是通常会转变成风险更高的肿瘤？这是一个至关重要的问题，因为它完全改变了我们预测癌情侵袭性的方式。

现在面临的挑战是，把这些方向的研究结合起来——因为目前生物标记物筛查和活检的研究是彼此分离的。**Lilja**指出，很少有人把两者联合起来以观察最终结果有多大的改善。其实即使有了更好的预后指标，科学家们也还是会投入到下一轮的改善中。



# 百态 · 频道

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

## 特约编辑招聘启事

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

### 职位职责：

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

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

### 要求：

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

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

## 五、观点荟萃

### 1. 遵循指南，刻不容缓

Monique Roobol 指出，PSA检测并不是一项不好的检测指标，只是没能得到最恰当的使用。



在发达国家的男性人群里，前列腺癌（prostate cancer）是最常见的一种肿瘤（除黑色素瘤皮肤癌外）。仅在美国，2015年就有22.08万名新发前列腺癌患者，而死于前列腺癌的患者有27540名。

但前列腺癌并非完全一样，有一些前列腺癌的侵袭性非常高，会引起让患者痛苦不堪的骨转移，甚至让人死亡；而有一些前列腺癌患者的病情则可以稳定一辈子。所以在美国，在所有癌症致死排行榜里，前列腺癌的致死人数排名第二，仅次于肺癌，但是肺癌在美国的发病率却并不高。因此，虽然男性一生中患上前列腺癌的几率为1/7，但是致死的几率却只有1/38。

有很多前列腺癌是过度诊断的，其实大量“前列腺癌患者”的身体并没有受到什么危害，更别说是因此而丧命了。之所以出现这种情况是因为廉价、灵敏、而且非常方便的PSA检测的大面积推广。更糟糕的是，PSA检测开展得太过频繁，而且覆盖的人群也太

广，这些做法都是违反最佳诊疗指南的。

为了更好地了解现状，我们有必要先梳理一下PSA检测技术的发展历史。上世纪八十年代中期至九十年代初，PSA这个指标只被用于已经被确诊的前列腺癌患者，用来监测病程的进展。当时，前列腺癌还是一种能够危及生命的疾病，差不多两、三个前列腺癌患者中就会有一人因病去世。到了1994年，美国华盛顿大学医学院（Washington University School of Medicine in St Louis, Missouri）的一个科研小组发现，将PSA检测与直肠指检（digital rectal examination）相结合能够提高前列腺癌的早期（即病变仅仅局限于前列腺组织内）检出率，使其检出率达到78%。美国食品与药品监督管理局（US Food and Drug Administration）也在同一年批准可以将PSA检测与直肠指检结合，用于前列腺癌的诊断工作，随后，该技术被广泛采纳。临床医生们一下子多了一个非常灵敏的手段，通过它能够早期发现前列腺癌，而且很快他们就发现，原来

前列腺癌是一种非常常见的疾病。

于是就引出了两个问题，第一个问题是，如果将PSA检测作为一种前列腺癌筛查手段，是否能够降低前列腺癌的病死率？第二个问题是，是否有可能降低PSA检测的副作用，比如过度诊断等问题？为了解决这些问题，科研人员们开展了两项大型的临床试验，一个项目在美国进行，另外一个在欧洲进行。这两个项目在多年之后都数次报道了PSA检测对前列腺癌致死率的作用，但是这两个研究的结果每一次都互相矛盾（尽管大家普遍认为，美国的研究问题更多，所以不能得出准确的结论）。这种不一致的结果，以及对过度诊断的担心，使大家对PSA用于前列腺癌筛查一直存在争议，也是因为这个原因，才少有政府出面组织大规模的人群进行前列腺癌筛查项目。

目前大家都更想弄清楚的一点是，如何尽可能地减少PSA检测的副作用。目前有大量的论文在介绍应该在什么时候进行PSA检测，以及如何进行PSA检测。有人从中总结出5项“金标准”。分别是，如果事前没有进行详细的介绍，同时签署知情同意书，是不能进行PSA检测的；如果进行PSA检测对受检者没有意义，比如被检者的预期寿命在10~15年以内，被检者的年龄已经超过60岁，或者之前检出的PSA水平不到1ng/ml等，这些情况下都不需要进行PSA检测；不能仅仅根据PSA的检测结果就对被检者进行更进一步的前列腺活检检查，必须综合参考其它指标才能进行该项检查；即便确诊为前列腺癌，也不一定就需要进行医学干预。

其实在各种前列腺癌筛查指南里都已经非常明确地列明了上述标准和意见，但实际情况是，这些指南的执行情况非常差。在美国泌尿学会（American Urological Association, AUA）今年8月新推出的指南里依旧明确指

出，目前的前列腺癌筛查模式非常不恰当，亟需进行改变。欧洲的情况也差不多，欧洲的前列腺癌筛查现状也是与欧洲泌尿学会（European Association of Urology, EAU）推出的指南相违背的。值得注意的是，PSA检测开展率最高的人群居然是75岁以上的老年男性群体，而且既往PSA检测结果小于1ng/ml的人群再次进行PSA检测的频率也是非常高的。

开展PSA检测当然会带来一定的好处，比如降低前列腺癌转移的发病率、降低前列腺癌的致死率等。但是在实际临床工作中，临床医生们更多的时候是不恰当地开出了PSA检查单。这样一来让PSA检测的弊端更加突出。如果能够严格根据指南来正确操作，是可以大幅度避免这些问题的。

目前，必须要在临床实际医疗实践工作中大力推广以大量研究证据为基础而制定的前列腺癌筛查指南了。各个医学会之间也应该更好地进行交流，围绕PSA检测这个主题制定出更好、更科学的指南，同时也应该加强对医生的教育，尤其是全科医生群体，因为他们是第一批接触患者的医务工作者，但他们同时也是对最新医学进展接触得最少的医务工作者。所以对全科医生应该给予更多的关注，密切监测他们提出的PSA检测申请，确保他们能够清晰理解医学信息，而不是坐等注册数据，最后再来看是否有效果。

针对已经对PSA检测有清晰认识的个体，有大量的信息能够帮助临床医生们优化检测方案。毋庸置疑，PSA检测是临床泌尿科医生不可缺少的好帮手，如果他们能够在临床实践中严格按照EAU和AUA的前列腺癌筛查指南来操作，尽可能减少不必要的使用，我们就能最大程度地避免PSA检测的副作用，为男性患者带来更大的帮助。

## 2. Declan Murphy访谈：手术机器人

2004年时，Declan Murphy医生并不相信，机器人移除前列腺癌比腹腔镜手术效果更加佳。在使用手术机器人完成了800台手术后，他不仅改变了自己的想法，还成为了澳大利亚墨尔本Peter MacCallum癌症中心机器人手术的负责人。



手术机器人

Declan Murphy医生对机器人进行定位，使3D内窥镜和手术设备正确安装。

**Q：**与其他手术方法相比，手术机器人在移除前列腺癌时有何优势？

**A：**与开放性手术相比，手术机器人进行前列腺切除时具有一些无法比拟的优点。首先，术后患者恢复较快，可以很快离开医院：85%的患者第二天就能回家。第二，输血率明显低于开放性手术。第三，常见的外科手术并发症，如血栓和感染，发生率也较低——因为它和腹腔镜手术一样，属于微创手术。

传统的腹腔镜前列腺切除术，使用二维视图，操作较难，因此手术时间较长。几年前，一篇重要论文指出，相比于开放性手术，腹腔镜前列腺切除术的学习需要更长时间和更多操作次数。作者指出，大约需要做750台手术，医生才能完全掌握技巧，实现最低癌症复发率。要知道，很多医生一辈子可能才能做750

台手术。

**Q：**学习机器人系统有多困难？

**A：**手术机器人的学习曲线远远短于腹腔镜前列腺切除术，我的同事和我估计最多通过80例手术就能完全掌握。该设备具有一些奇妙的训练功能，如双控台，所以学起来就像是在学习开车。还有一个触摸屏，可以播放说明，该切哪里，不该切哪里。然而，机器人前列腺癌根治术过程复杂，需要在专家指导下进行模块化的培训。因此我们部门对此有非常严格的要求，经常拒绝一些医生使用这项技术，因为他们没有通过培训。

**Q：**为什么从腹腔镜手术转向机器人手术？

**A:** 2004年，我在伦敦男子医院（Guy's Hospital）泌尿科见习，第一次接触了手术机器人，当时我对它非常怀疑。我认为，你不需要一个机器人来做这些手术，你只需要更努力地学习使用腹腔镜工具。但2007年在墨尔本接受培训时，我的观点发生了改变，我看到了手术机器人成果的相关数据。我意识到，机器人前列腺切除术比传统的腹腔镜或开放性手术效果更好。虽然你不会因为使用这个新技术，就突然成为一名优秀的外科医生。相比于手术方法，这项技术更看重医生的训练和经验。

**Q:** 从外科医生的角度来看，机器人手术的优点是什么？

**A:** 这项技术的优点再怎么强调也不为过。前列腺在耻骨后的骨盆深处，在开放性手术中很难看清，而且这类手术往往伴有大量失血，这样一来更难看清。腹腔镜手术的视图更清楚，但这些视图是二维的，多多少少不够直观。但手术机器人不一样，你看到的是3D视图，而且是高清放大的，这是其它方法无法比拟的。

另一大优势是仪器的运动范围。在腹腔镜手术中，我们使用的是直器械，不能像“手腕”一样灵活转动。但手术缝合需要很灵巧的动作。机器人系统有“手腕”，你的手移动，针就跟着动起来——这个界面更直观。

**Q:** 接受机器人手术的癌症患者是不是预后更好？

**A:** 前列腺癌的问题是，治疗效果需要很长时间才能明了。短期的预后测量指标类似于手术切缘阳性（被切除组织的边缘是癌细胞）的指标。如果手术切缘是阳性，接下来的两年里你需要额外的，如放射治疗的可能性会大大增加，相较切缘是阴性的5倍。在分析2300例根治性前列腺切除术的数据时，我们发现使用机器人手术切除前列腺癌，手术切缘阳性的患者数目减少了31%。

我们还发现，机器人手术后患者住院时间

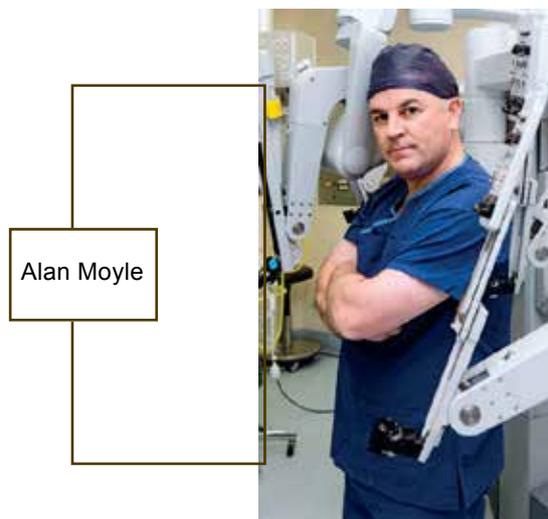
大大缩短：开放性手术需要5天，机器人手术只要一天左右。此外，开放性手术的输血率是15%，而机器人手术实际上是0%。

但是，有两个领域，我们还无法评价说使用机器人手术效果更佳，这两个领域是控尿功能和性功能的恢复。这些对患者的生活质量非常重要。但我们还没有把握说，在这两方面手术机器人比经验丰富的医生开展的开放性手术效果更佳。

许多病人接受了活检，在选择哪种手术方式时会犹豫。我告诉他们，如果经验丰富的医生为他们做开放性手术，那么除了在住院时间，输血率，可能还包括切缘阳性的指标外，其它长期效果与机器人手术是一样的。但现实情况是，包括澳大利亚在内的许多地区，大批外科医生都在使用机器人，完成过多例开放性手术的外科医生正在逐渐减少。



高清3D  
图像，帮助  
精准切除。



Alan Moyle

**Q: 有开展过比较各种手术方法的随机临床试验吗?**

**A:** 这是多年来我们备受批评的地方——我们没有做随机对照试验。澳大利亚布里斯班开展了比较机器人和开放性前列腺癌根治术的试验，已经成功招募了所需患者，但结果预计要到2016年初发布。但事实上，布里斯班的这项试验是个例外，这样的比较很难实现。观察回顾性系列文献就会发现，其报道了成千上万的机器人手术，所以每个患者都对这个手术有所了解，他们自己有想法。现在几乎不可能说服医生和患者接受随机临床试验。我们都知道，从技术角度和短期效果来看，机器人手术更好，因此患者都不再希望接受开放性手术，随机临床试验也因此难以展开。

**Q: 机器人手术的缺点是什么?**

**A:** 大问题是机器成本。手术机器人由一个严格保护专利的垄断供应商生产。该机价格在2-3百万澳元（折合140-210万美金）左右，还有经常性费用：每年维修费约为25万澳元（约17.6万美金），每例手术的器材费约3500澳元（约2465美金）。器械是可重复使用的，但使用次数上限为10次。

另外还有操作上的困难。虽然有神奇的视觉放大功能，但仪器还没有触觉反馈功能——你没有任何感觉——过去手术很大程度上依赖于触觉。不过优质的视觉效果弥补了这一缺点。

**Q: 机器人手术的成本会不会大于它的好处?**

**A:** 这台机器的成本可以通过减少住院天数和输血次数来抵消，而且一台机器只要使用的次数足够多，就会很划算。在我们的模型中，这个数字是140台手术。如果你花300万澳元（210万美金）购买一台机器，使用7年，算上维修成本和耗材费用，只要机器人进行的手术足够多，那么成本均摊下来就非常划算了。

根治性前列腺切除术的数量正在减少，原因不在于机器人的成本，而在于早期前列腺癌筛查、检测和护理模式的变化。接受或要求接受PSA测试的男性数量急剧下降，根治性前列腺切除术越来越少的首要原因也在于此。另一个原因是很多早期低风险前列腺癌患者采用积极监控，而非手术切除。

原文检索:

- Richard Hodson. (2015) SMALL ORGAN, BIG REACH. *Nature*, 528:S118-S119.
- Kirsten Weir. (2015) Inflammatory evidence. *Nature*, 528:S130-S131.
- Richard Hodson. (2015) Prostate cancer: 4 big questions. *Nature*, 528:S137.
- Emily Sohn. (2015) Diagnostic dilemma. *Nature*, 528:S120-S122.
- Meredith Wadman. (2016) When less is more. *Nature*, 528:S126-S127.
- Katherine Bourzac. (2015) An immune one-two punch. *Nature*, 528:S134-S136.
- Neil Savage. (2015) Metastasis: Resistance fighters. *Nature*, 528:S128-S129.
- Sarah Deweerdt. (2016) Prognosis: Proportionate response. *Nature*, 528:S124-S125.
- Monique Roobol. (2015) Enforce the clinical guidelines. *Nature*, 528:S123.
- Bianca Nogrady. (2015) Q&A: Declan Murphy. *Nature*, 528:S132-S133.

Eason、张洁&文佳/编译

# VividFISH™ 荧光原位杂交 (FISH) 探针

GeneCopoeia 新推出的 VividFISH™ 荧光原位杂交 (FISH) 探针, 可作用于着丝粒或癌症相关的特定基因位点, 对染色体畸变相关的疾病诊断、预测有非常宝贵的应用价值。根据应用范围, GeneCopoeia 系列 FISH 探针分为两种: CEP FISH 探针、LSI FISH 探针。

## 产品优势

**快速:** 检测染色体前, 无需对待检样品进行额外培养;

**直观:** 可使用荧光显微镜直接观察;

**样本多样性:** 可用于多种生物样本的染色体或染色质检测, 如新鲜组织、福尔马林固定组织、石蜡包埋组织、血液、尿液、羊水穿刺样本;

**高特异性:** 可检测异染色质区域; 更容易检测出嵌合体类型, 可辅助确定部分传统检测手段难以分辨的染色体结构异常 (如小片段的重复、易位、插入、缺失), 结果更准确;

**高灵敏性:** 灵敏度与传统的同位素标记杂交相当, 而使用过程更安全。

## 应用领域

### CEP

- 在 TALEN 技术中, 判定等位基因数量
- 标记染色体, 对染色体进行识别
- 染色体数目异常检测及相关疾病基础研究
- 间期细胞遗传学研究

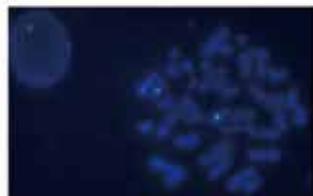
### LSI

- 定位 DNA 片段
- 确定染色体存在的特定基因的微小缺失或重复
- 间期细胞染色体数异常基础研究

## CEP FISH 探针 (Chromosome Enumeration Probe)

结合特定染色体的着丝粒，专一性识别染色体着丝粒区域 alpha 卫星序列，检测当前染色体的拷贝数状态。常用于染色体数目检测。

产品名称	货号	规格	目录价	促销价
人类 1、6、7、8、9、10、15、17、20、X、Y 号染色体 CEP 探针 —— 绿	FP001, FP025, FP031, FP036, FP041, FP046, FP071, FP081, FP096, FP111, FP116	10 hybridizations	¥ 1,200	¥ 1,020
人类 1、6、7、8、9、10、15、17、20、X、Y 号染色体 CEP 探针 —— 橙	FP002, FP026, FP032, FP037, FP042, FP047, FP072, FP082, FP097, FP112, FP117	10 hybridizations	¥ 1,200	¥ 1,020



1 号染色体 - 绿色探针

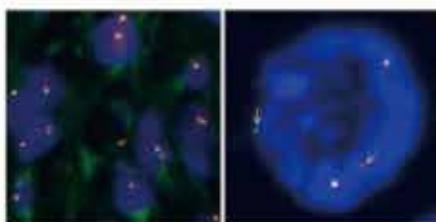
7 号染色体 - 绿色探针

10 号染色体 - 橙色探针 Y 染色体 - 橙色探针

## LSI FISH 探针 (Locus Specific Identifier)

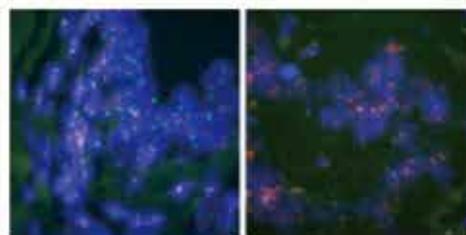
针对部分癌症相关基因，可结合特定靶基因或位点检测该基因或位点的扩增或缺失。可用于检测特异的基因片段，常与特定疾病相关的基因检测有关。

产品名称	描述	货号	规格	目录价	促销价
VividFISH™ probe set for ALK break apart	检测染色体 2p23 位点的 ALK 基因与染色体 2p21 位点的 EML4 基因间发生的染色体异常易位。	FP501	10 hybridizations	¥ 4,000	¥ 3,400
VividFISH™ probe set for CEP17/HER2	17 号染色体的 HER2 基因的异常扩增。	FP502	10 hybridizations	¥ 3,500	¥ 2,975
VividFISH™ probe set for CEP07/MET	特异检测位于 7 号染色体的 c-MET 基因的异常重排。c-MET 是一种典型的原癌基因，其活性与多种低存活率癌症相关。	FP503	10 hybridizations	¥ 3,500	¥ 2,975
VividFISH™ probe set for CEP07/EGFR	特异检测位于 7 号染色体的 EGFR 基因的异常扩增。	FP504	10 hybridizations	¥ 3,500	¥ 2,975
VividFISH™ probe set for CEP10/PTEN	特异检测位于 10 号染色体的 PTEN 基因的异常缺失。	FP505	10 hybridizations	¥ 3,500	¥ 2,975



正常细胞

非小细胞肺癌细胞



正常细胞

乳腺癌细胞

以绿色探针标记 ALK 基因 5' 端、橙色探针标记 ALK 基因 3' 端，ALK 基因断裂常与非小细胞肺癌具有相关关系。可通过检测 ALK 基因异常状态，帮助诊断相关癌症。

以绿色探针标记 17 号染色体着丝点、橙色探针标记 HER2 基因，HER2 基因的异常扩增常与乳腺癌具有相关关系。可通过检测 HER2 基因异常状态，帮助诊断相关癌症。

GeneCopia, Inc.

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

精彩就在你身边  
你“微”了吗？

“扫”我  
码上有礼！



# 热点

## Hot topics

### 新概念：药物开发成本可大幅降低？



DNDi的主任医师  
Nathalie Strub  
Wourgaft为苏丹一名  
儿童做身体检查。

## 一个非营利组织证实，新药开发不一定都要 耗费近10亿美元。这个模式能广泛适用吗？

在经过老式吉普车8个多小时的颠簸和独木舟穿过小河后，Nathalie Strub Wourgaft终于到达了目的地——刚果民主共和国的一个诊所。此时，她已是筋疲力尽，但真正的战斗，才刚刚拉开了帷幕。

2010年7月，该诊所开展了昏睡病（sleeping sickness，一种致命的热带疾病）的临床试验。然而，试验的准备工作非常不充分。冰箱、电脑、发电机和燃料都必须被运到现场。当地的卫生工作者需要接受培训，以使用他们以前并不熟悉的仪器来收集数据。此外，还要准备好万一遇到武装冲突的应急准备。武装冲突在这样一个战火不断的国家是非常有可能随时发生的。

Wourgaft之前是一家制药公司的首席执行官，她开展试验的医院都是设备齐全，并且资源丰富的场所。但这一次的试验完全不同。如今担任“被忽视疾病药物研发计划”（Drugs for Neglected Diseases initiative, DNDi）的医学负责人的Wourgaft相信，这样的小诊所也能完成试验。事实证明，她是对的。有了这个诊所和其它站点的数据，DNDi明年将为昏睡病药物非昔硝唑（fexinidazole）申请认证。该药物对现有的治疗方案是极大的改善和补充——现有的一种药物是含砷的化合物，毒副作用很强，至今已有65年的使用历史。

在成本高昂、富有挑战的药物开发领域，DNDi的成功简直是一个奇迹。仅在过去的十年中，DNDi就有6种药物通过了认证，这些药物分别治疗疟疾（malaria）、昏睡病、美洲锥虫病（Chagas' disease）和黑热病（kala-azar）。同时，该计划还有26种药物处于开发研究阶段。所有这些工作只花了2.9亿美元，这大约是药企开发一种药物所花费的四分之一。DNDi的成功模式是产品开发合作伙伴（product development partnership, PDP）

模式——本世纪初开始流行的一种非盈利组织结构。PDP通过与高校、政府和制药工业合作，大大降低了研发成本。由于DNDi针对的都是困扰全球最贫穷人口的疾病，所以盈利性公司往往会忽略此类药物的开发。鉴于此，DNDi等组织面临的竞争压力比较小。同时，他们也很容易证明，开发出来的药物能极大改善生活治疗。

现在，政策制定者们开始思考DNDi的开发模式能否广泛推广。哈佛大学公共卫生学院（Harvard School of Public Health）的全球卫生研究者、2011年加入DNDi董事会的Suerie Moon表示，长期以来，人们认为药物研发过于复杂，只有盈利性的大公司才能完成。今天我们可以学习DNDi的经验，并把这些经验应用到那些不容易被忽略的疾病上。

DNDi已经开始研究丙型肝炎（hepatitis C）的昂贵药物的替代品，并率先努力研发针对耐药菌感染的抗生素——药企在这方面始终进展缓慢。如果成功的话，这一工作可能会挑战药物开发的标准假设，并控制住日益高涨的药价。DNDi的执行主任Bernard Pecoul指出，虽然不能把药物开发的成本一对一地核算出来，但他们相信，DNDi会证明，另一种研发模式也是可行的。

### 合作模式

1999年，无国界医生组织（Médecins Sans Frontières，简称MSF，也称Doctors without Borders）获得了诺贝尔和平奖。之后由于该组织的成员有感于贫困人群缺乏救命药物，所以用诺奖奖金创建了DNDi。2003年，DNDi在瑞士日内瓦正式启动，在MSF工作了20年的法国人Pécoul担任总负责人。制药企业高管们对此持怀疑态度。他们认为，药物开发是一个昂贵、复杂，并且需要花费十多年时间挑战的工作。据Sanofi公司的医学主任

François Bompert回忆，在早期，他们认为，DNDi非常业余。他甚至觉得，DNDi那些人纯粹在浪费时间。

但Pécoul等人还是开始了第一个安全项目。2001年，世界卫生组织（WHO）呼吁开发一种结合抗耐药性的成分和最有效的青蒿素（artemisinin）的疟疾药物。但因为疟疾患者主要为贫困国家的人群，盈利性企业并没有动力去开发和测试这样的药物组合。当时，Sanofi公司拥有两种疟疾药物：一种基于青蒿素；一种基于减慢症状发作的阿莫地喹（amodiaquine）。为此，Pécoul联系了Sanofi公司，并提出了一个建议——DNDi会负责运行这两种药物的临床试验，并承担费用。作为回报，Sanofi公司不能为该药物申

请专利，而且一个成人疗程价格不得超过1美元，儿童要半价。Bompert表示，对他来说，这听起来非常不合理。因为这两种药物的单价分别都是这个价格的两三倍。

但Pécoul最终说服了Sanofi公司，因为此举将有利于打造该公司的公众形象。Pécoul自己也作出了妥协，允许Sanofi公司逐步降低价格，直到达到低价水平。事实证明，2007年该药物获得批准时，药物的生产成本获得了大大降低，足以达到最初Pécoul要求的水平。此后，该药物在非洲的分发达到了数亿片。DNDi为此花费的成本总计大约为1400万美元，这在药物研发领域是相当小的一笔开支。DNDi还在此次成功的经验上，开发了其它组合治疗（图：折扣药物）。

## 折扣药物

DNDi 在过去的 10 年间以极小的代价开发了一系列药物。除去开发失败的药物，DNDi 估计，开发一个组合治疗的成本大概在 1000 万美元到 4500 万美元之间，开发全新药物的成本大概在 1.1 亿美元到 1.7 亿美元之间。

药物   疾病	研究	早期安全和概念验证试验	晚期安全和疗效试验	其它研究	总成本
组合疗法					
SSG&PM   黑热病（脏利什曼病）	无需联用已获批的化合物		1050 万美元	250 万美元	1300 万美元
NECT   昏睡病			400 万美元	360 万美元	760 万美元
新型药物					
非昔硝唑   昏睡病	810 万美元	500 万美元	3200 万美元	1700 万美元*	6200 万美元
SCYX-7158   昏睡病	2500 万美元	410 万美元	2080 万美元	1700 万美元*	6700 万美元

\*Projected estimates until 2023

虽然他们改进了现有的治疗方法，但一些组合疗法仍然存在不足。例如，虽然DNDi的昏睡病药物NECT已经把标准的56次注射降低到14次，但在昏睡病高发国家，14次静脉注射仍然存在困难：干净的针头很难获取，长期住院也不现实。病人更需要的其实是不需要注射、可以带回家口服的药丸。

从零开始的药物开发过程艰巨且昂贵。首先，研究人员需要对实验室成千上万的化合物进行试验，以找出一个能杀死病原体，且不损伤宿主的化合物。DNDi没有实验室，所以它只有通过合作模式筛选化学物，还从生物技术和制药公司所产生的化合物库中寻找线索。许多公司都愿意和DNDi共享这些珍贵的

图书馆，因为DNDi的目标不是那些盈利性较高的疾病，不会和这些公司产生竞争。随后，DNDi会联系高通量筛选中心，如韩国巴斯德研究所（Institut Pasteur Korea）和英国邓迪大学（University of Dundee）来测试这些化合物。DNDi的发现和临床前研究主任Rob Don指出，他们和制药公司使用的是相同的技术，但他们花费的成本更低。

2007年，Don等人成功筛选出了非昔硝唑——一种对杀伤单细胞寄生虫很有潜力的、但在开展临床实验前被中止研发的化合物。DNDi将其制成药片，两年后，它终于进入了临床试验。

DNDi又一次与Sanofi公司合作，并提议

SOURCE: DNDI

如果Sanofi能拿到监管部门许可，他们会负责临床试验。Sanofi公司则提醒说，人体试验并不容易，因为昏睡病并不常见，而且患者往往居住于偏远、动荡的地区。由于现有治疗毒副作用太强，Wourgaft坚持非昔硝唑哪怕只产生一点改进效果都会非常明显。她表示，因为新药和旧药的效果差异很大，因此并不需要很多患者来证实这一点。Wourgaft在刚果民主共和国和中非建立了多个小型试验点，并汇总了数据。

### 临床挑战

Wourgaft指出，这次临床试验是她经历过的最艰难的一次。除了后勤方面的挑战外，还在研究推出后不久遭遇了中非共和国爆发的内战，叛军多次抢劫一处诊所，并且威胁医生的危险。Wourgaft表示，她已经使出洪荒之力了。这就像是她在借助产钳生孩子，但是孩子是一头大象。

非昔硝唑最后的试验将于今年结束，Wourgaft认为，这些数据将足以支持非昔硝唑获得认证。该项目迄今已花费了约4500万美元——坚持帮助了非洲处于昏睡病高风险的2100万人。几个月后，Wourgaft将推出另一个试验，一种全新的口服药物SCYX-7158。该药物有望能在几天内治愈昏睡病。据DNDi估计，从研发到批准，SCYX-7158的成本约为5000万美元。

### 药企：成本过十亿

三十多年来，塔夫茨药物开发研究中心（Tufts Center for the Study of Drug Development）的经济学家从制药公司收集专有数据，以用于计算开发新药的平均成本，最近的估算是14亿美元。这说明了药物为什么那么贵，毕竟公司必须要收回他们的投资成本。但许多人认为，药物开发不需要这么多钱。制药巨头GlaxoSmithKline公司的首席执行官Andrew Witty认为，这个估算有些离谱。他认为，之所以成本太高，是因为药企在失

败药物上浪费了太多的时间和金钱。安全顾虑、疗效差以及盈利顾虑都会毙掉候选药物。Witty指出，公司可以通过尽早淘汰那些失败候选药物来节约成本。其他人则指出，用于证明新药比旧药效果好的一系列试验十分烧钱。

DNDi表示，把所有项目的成本平均后，他们开发新药物的成本大概在1.1亿美元和1.7亿美元之间。与塔夫茨中心的计算一样，这个数字也包括了项目失败的成本。

DNDi承认他们拥有公司所不具有的额外福利。成本低的一个原因是组织是虚拟的。和DNDi合作的机构也承认，因为DNDi是非盈利型组织，因此对其的收费相对低。同时，DNDi的部分工作人员是很多报酬很低的科学顾问——这些人喜欢在不考虑竞争者、投资者和市场的情况下，开发一些能救命的药物。欧洲制药工业协会联合会（European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations）总干事Richard Bergström表示，DNDi享受了很多免费服务，他们做了很多公益性工作，很多大学也是一样。

然而，该组织认为，此类贡献仅占其支出的10% - 20%。更多的节流则来自于有效的合作（例如通过筛选汇总库以避免重复的努力）以及专注于迫切需要的药物。这类药物所需的临床试验更小、更快，并且更便宜，而且只要候选化合物安全性或有效性不足，就直接“毙掉”，不需要考虑市场和盈利问题。相比之下，一些以营利为目的的公司不得不暂停丙型肝炎药物的开发，因为Gilead Sciences公司推出了一种强有效的丙肝药物。Don表示，很多制药公司的研发失败，都是商业性的，而不是科学的，而DNDi则不需要考虑商业性的问题，只需要考虑科学性的问题。

虽然成立DNDi的MSF是大型制药公司的死敌，但是幸运的是，DNDi已经赢得了来自业界的尊重。GlaxoSmithKline公司的政府事务副总裁Jon Pender指出，虽然DNDi隶属于MSF，但它并不会让意识形态阻碍进步。他和其他人都盛赞Pécoul的谈判技巧，以及

DNDi的药物开发模式。

政策制定者也注意到了DNDi取得的成果。去年，世界卫生组织（WHO）要求DNDi开发针对发展中国家耐药菌感染的抗生素。今年5月，DNDi主动宣布将启动种子基金为220万美金的“全球抗生素的研究和开发计划”（Global Antibiotic Research and Development, GARD）。GARD将开始改造、结合现有的抗生素来治疗一些疾病，包括淋病（gonorrhoea）和新生儿感染。荷兰卫生部的研究顾问Marja Esveld正密切注视这一项目的开展。她们担心的是药品成本的上升，所以对她们来说，GARD也是一种试验，通过它可以查看该模式能否适用于西方国家的药物开发。

并不是每个人都相信这一点。华盛顿疾病动态、经济和政策中心（Center for Disease Dynamics, Economics and Policy）的经济学家Ramanan Laxminarayan指出，制药公司有足够的动力来开发多重耐药感染的抗生素，因为美国和欧洲的患者愿意花钱去买——这是非营利组织不可能与之竞争的。他还表示，一旦这些药物存在，政府的补贴就可以确保药价不至于高得离谱。

Pécoul不这么认为，他不认为补贴、捐赠或分级定价可以保证药价。Pécoul觉得他们需要适当的产品和这些产品的可持续市场。显然，现在的环境还达不到这个条件，例如，Gilead公司的丙型肝炎药物，一个疗程超过

7.4万美金。而且，该药物对某些病毒株的效力还值得怀疑。当Pécoul等人了解到，其它的候选药物被冻结的时候，他们发起了一个项目，将这些候选药物变成更多人能负担得起的治疗方法。他们还在尝试结合现有的药物。

如果这个项目以及抗生素项目成功的话，就意味着，DNDi的模式可适用于发达国家的疾病。Pécoul希望他们能给其他公司和机构提供借鉴的经验。但企业不能简单地采用DNDi的方法，因为这种方法不能保证利润——这是投资者们关注的重点。Pécoul指出，转型是需要政府的参与和研发过程的重组的。这将需要一个系统来区分：哪些药物是必要的，哪些公司和组织可以合作。而且还要考虑产品如何最终到达那些需要的人的手里。这就意味着，激励机制需要从利润转移到奖金和政府资助之类的东西上。如今的利润驱动方式不仅昂贵，而且并没有造福大量人群。

当Wourgaft回忆在药企和DNDi工作之间的差异时，她说在DNDi时她想的更多的不是研发成本，而是对全人类的贡献。她回忆起一次参观一个刚果昏睡病试验点的经历。当时，她坐在一个精神病发作的女人旁边，安慰病人绝望的丈夫。后来，她得知这位妇女因为DNDi的治疗而活了下来。Wourgaft指出，这时候，你更能感受到工作的价值。Wourgaft等人正在试图克服致命疾病——医学的意义不就在哪里么？

原文检索：

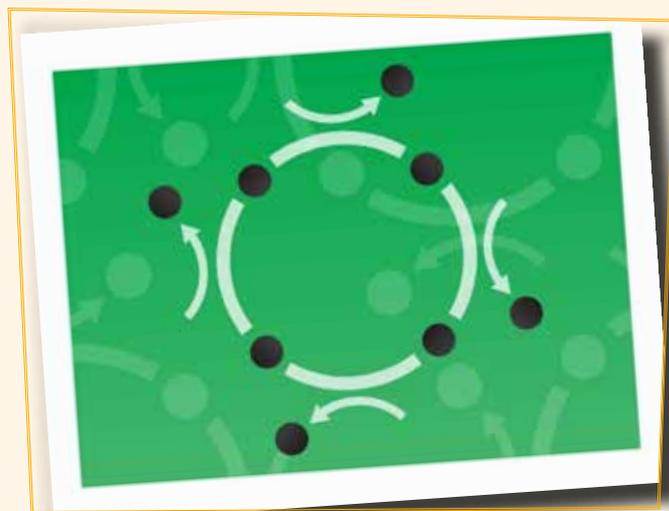
Amy Maxmen. (2016) Busting the billion-dollar myth: how to slash the cost of drug development. *Nature*, 536: 388-390.

张洁/编译

# 百态

Amazing lives

鱼儿的新陈代谢情况决定其胆量的大小？



逃，还是不逃？这是一个问题。答案恐怕要取决于生理机能。对于动物来说，在面临险境时，采取积极还是消极的防御策略与其行为表型（或称“**personality**（个性）”）相关。举个例子，胆大的会采取典型的积极行为——要么竭力反抗，要么逃出生天；而胆小的则完全没有行动，好像压根儿就不想有什么监察等自救行为。

在同一动物种群中，竟然存在如此截然不同的防御策略，这说明什么呢？说明它们各有适应的优点。不过，到底是哪种生理特性驱动了其个性的选择性作用呢？中国上海海洋大学（Shanghai Ocean University）的Weiqun Lu及其学生Emmanuel Rupia一起，同瑞士纽沙泰尔大学（University of Neuchâtel）的访问学者Sandra Binning和Dominique Roche组成研究小组，共同研究了这个问题。考虑到动物使用积极或消极的防御策略所消耗的能量存在显著的差异，他们进行了一些测试，以观察不同的代谢情况是否显著影响了动物的胆量大小这种行为表型。

研究小组以牙鲆（olive flounder）作为研究对象，对其行为进行了严格的测试，用以描述哪些个体属于胆大型（比如会对新奇的食物迅速进行探究，以及不断地试图从渔网中逃脱），哪些属于胆小型（比如受到触碰时不会马上游走，以及对食物反应较慢）。接下来，研究小组在一系列试验中同时测量鱼的耗氧量，以确定每条鱼儿的代谢情况。

在试验中，研究人员先是持续追捕鱼儿，

使其在空气中暴露几分钟，然后测量已经筋疲力尽的鱼儿所消耗的氧气量，从而确定其最大代谢率（MR）。然后，他们让鱼儿在不受打扰的情况下呆24小时，同时测量其耗氧量，以确定它们在静息状态下的最低代谢率（标准代谢率）。这个标准代谢率与最大代谢率之间的差就是有氧范围（**aerobic scope**，耗氧代谢的能力，有氧范围较大的个体会拥有更为积极的生活方式）。在鱼儿24小时的休息时间即将结束之时，研究小组的一名成员用手在鱼缸上方挥动，目的是惊醒鱼儿，以观测它们在急性应激状态下的MR将会发生什么变化。

结果，研究小组发现，胆大鱼儿的新陈代谢情况与胆小的截然不同。与前者相比，胆小鱼儿的标准代谢率和最高代谢率都较低，同时有氧范围也较小，这与它们消极的、耗能较低的行为类型是一致的。并且，它们在面临急性应激状态时，其代谢反应是反转的。

胆大的鱼儿在遇到人工制造的意外时，其MR迅速上升，激发了氧气的耗费，最终有助于它们竭力摆脱或者逃离它们察觉到的危险。

相反，当人手在鱼缸上方呈威胁性挥动时，胆小的鱼儿急速降低其MR，其耗氧量随之下跌，这使它们呆在原地，既不监察也不行动，直待危险过去。

因此，试验结果清晰地表明，鱼儿的代谢方式、应激诱发的MR改变及其行为类型之间有着很强的关联性，也就是说，生理能够支配动物的个性。

#### 原文检索：

Rupia, E. J., Binning, S. A., Roche, D. G. and Lu, W. (2016). Fight-flight or freeze-hide? Personality and metabolic phenotype mediate physiological defence responses in flatfish. *J. Anim. Ecol.* doi:10.1111/1365-2656.12524.

文佳/编译



# 身上如同装了弹簧一般的飞弹跳甲



对于跳甲，园艺家真是又爱又恨。爱的是有些跳甲能够抑制野草的生长，恨得是另一些对人类种植的庄稼也馋涎欲滴，胃口大开。不过，这些小家伙们还具备另一种与众不同的技能：能够完成惊人的弹跳，躲避天敌的追捕。对此，德国蒂宾根大学（University of Tübingen）的Konstantin Nadein和Oliver Betz解释说，自20世纪20年代起，科学家们就开始对这种昆虫产生了浓厚的兴趣。然而，跳甲在弹跳的过程中，是如何进行能量的储存和释放的呢？人们至今尚未完全弄清其准确的机制。于是，他们很自然地开始关注这种微小而敏捷的甲虫。首先，Nadein和Betz把跳甲家族中7名代表的奇异动作拍摄下来，再研究其生理解剖机制，以锁定它们优美的动作细节。

研究者们以每秒2000-3000帧的速度拍摄起跳的跳甲，他们眼看着这些小家伙们在短短

的2.25 ms内落地。这是什么概念呢？你可以想象一下：它们就像子弹一般“砰”地飞到半空，此时其重力高达340g，最高速度可达 $3.6 \text{ m s}^{-1}$ （相当于人类跳到 $2.5 \text{ km s}^{-1}$ ）。两位研究者感到还不过瘾，于是他们用上了高能扫描电子显微镜、X射线及荧光显微镜，以观察跳甲腿部的生理结构。结果，他们发现，在跳甲的股骨和胫骨之间，有一条特殊的弹性肌腱将两者联结，这条肌腱能够储存极其巨大的能量，并且在它准备起跳的瞬间——此时支持胫骨的屈肌亦瞬间放松——将那些能量自动释放出来。对此，Nadein和Betz表示，经计算，在跳甲起跳之时，其股骨-胫骨关节的特异联结力最高值竟达 $0.714 \text{ W g}^{-1}$ ，后腿胫骨的完全伸展速度最快亦达到1-3 ms，这表明，跳甲的确是通过弹射机制（catapult mechanism）来完成弹跳的。

原文检索：

Nadein, K. and Betz, O. (2016). Jumping mechanisms and performance in beetles. I. Flea beetles (*Coleoptera: Chrysomelidae: Alticini*). *J. Exp. Biol.* 219, 2015–2027

文佳/编译

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

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255



[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)  
[WWW.LIFEOMICS.COM](http://WWW.LIFEOMICS.COM)