

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 : CONTENTS

专 题 — 肠易激综合征

前言	02
一、IBS研究简史	03
二、微生物组：肠道菌群与IBS	05
三、传染性疾病：水里的致病微生物	11
四、日常饮食：发人深思的低FODMAP饮食	16
五、IBS诊断	21
1. 让IBS的诊断更容易	21
2. IBS诊断：寻找缺失的一环	23
六、IBS药物研发：重磅即将来袭	26
七、IBS四大问题	30
八、访谈Peter Whorwell——IBS病情的聆听者	32

下一期（2017年6月刊）预告：精准医疗

下一期《生命奥秘》将以《精准医疗》为专题。人们根据个体的基因特征、生活方式和生活环境而制定医疗保健方案，这并非现代才有的概念。随着遗传学的进展，以及越来越多可供研究人员和临床医生使用的健康数据的出现，精准医疗这个新兴医学研究领域将变得比以往任何时代都更具个性化特征。

热点

借助细胞生物学技术追踪细胞的一生	38
------------------------	----

百态

蚂蚁如何解决环境改变导致的交通问题	48
研究人员用超敏跑步机监测沙蚁的回家步法	50



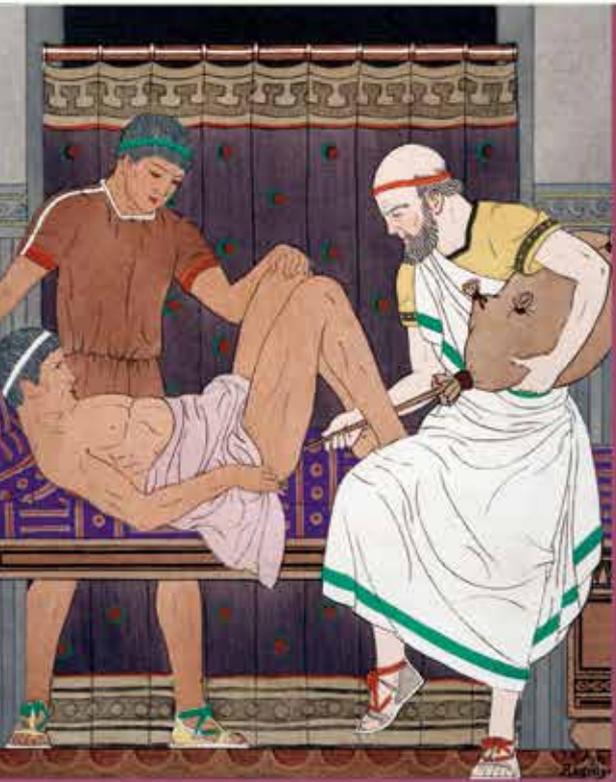
专题

肠易激综合征

前言

肠易激综合征（Irritable bowel syndrome, IBS）是最常见的胃肠道疾病之一。随着围绕该疾病的污名正在逐渐被消除，许多医生和研究资助者普遍认为它只是一种很普通的疾病，不值得投入大规模的研发资金。此外，随着针对IBS研究的缓慢开展，人们越来越希望能治愈，最好能预防这种让人非常不愉快的，甚至很多时候是非常严重的疾病。

一、IBS 研究简史



灵与肉

公元前 460-322 年

医学的起源可追溯到古希腊的 Hippocrates。

他和他同时代的人——Plato 和 Aristotle 开创了整体论：灵与肉是一体的，而药物可以治疗这两者。例如，他不仅推荐物理治疗，如灌肠剂（左图），也鼓励充实内心的活动，如听音乐。当时的理念认为，痢疾——目前公认的 IBS 的一种诱发因素，是由血液过多引起的。



公元前 3500-2500 年 透特的鸟嘴 (THOTH'S BEAK)

上图为古老的埃及神灵透特。透特鸟头人身，相传灌肠就是由他首创。透特使用自己的鸟嘴完成灌肠。那个时代，埃及人就有专门治疗肠胃问题的医生。

1637 年

法国哲学家 René Descartes 提出了二元论：灵与肉是独立的实体。因为精神与肉体是分离的，因此尸检变得相对容易接受。医生发现了许多疾病的病理根源，并开始开发疗法。但是，迷信并没有完全被驱逐。一些无法找到根源的疾病，如精神分裂症等精神疾病被归咎于着魔或精神失常。

1884 年 生物反馈

美国心理学家 William James 提出，身体和情绪之间存在直接联系。例如，胃痛可以引起焦虑。

19 世纪

一些医生发表膜性肠炎和结肠炎等肠胃疾病的报告。William Cumming 在《伦敦医学公报》(London Medical Gazette) 上写道：“患者一时便秘，一时腹泻。一个疾病怎么会有两种完全相反的症状？以我的专业知识根本不能解释。这肯定是精神问题。”当时的治疗方法包括饮食改变、阿片、芥末膏和电疗。

1920 年代 可恶的肚子

一些医生使用贬义的词汇形容那些带有消化问题的患者。英国医师 Robert Hutchison 在他关于消化不良的演讲中，抱怨那些消化出问题的妇女无休止的要求。

1945 年

第二次世界大战结束后，但许多士兵和水手们在热带地区患上的肠道问题并没有同时结束。即使致病菌已被消除，这些患者的消化症状仍然反复。G. T. Stewart 在《英国医学杂志》(British Medical Journal) 上写道，肠道菌群的长期变化可能是持续腹泻的原因。

1928 年 抗生素

英国生物学家 Alexander Fleming 发现，一种物质可以杀死细菌。青霉素和其它抗生素由此诞生。这些药物有助于治疗痢疾。



初现曙光

1962 年

Nazir Chaudhary 和 Sidney Truelove 把这种复杂的消化疾病称为肠易激综合征 (IBS)。他们认为这种疾病是由于肠道功能失调而造成的，于是便使用镇静药苯巴比妥和肌肉松弛剂溴丙胺太林进行治疗。当时，一些患者还具有心理症状，如焦虑或抑郁。10 年后，肠易激综合征这个名词广为接受。

1961 年 总统的问题

在 John F. Kennedy 总统执政期间，他一直遭受着严重的腹泻——事实上，他大半生都为这个问题所困扰。医生诊断未痉挛性结肠炎，也就是现在的肠易激综合征 (IBS)。

肠易激综合征（IBS）这个概念比较现代，但这种疾病困扰了人类几千年。最初医生们认为，IBS 是患者的心理问题，但随着病因的识别和诊断的改进，该疾病得以正名。

肌肉放松疗法 1965 年

欧洲首个专为 IBS 设计的药物是抗痉挛药物美贝维林（mebeverine），其作用是放松肠道肌肉。



胃病 1984 年

澳大利亚医生 Barry Marshall 为了证明幽门杆菌是胃炎和胃溃疡的元凶，喝下了含有这种细菌

的饮料。他成功推翻了长期以来的观点——这些疾病纯粹是情绪造成的。

病人团体的形成 1987 年

病人组织 IBS 自我帮助和支持集团（IBS Self Help and Support Group）在美国形成。现在该团体大约有 6 万名成员。

二元论被证伪 1988 年

一份研究报告指出，一些心理状态能加重 IBS。研究者们因此提出猜想：IBS 可能是大脑和肠道相互作用的结果（D. Drossman *et al. Gastroenterology* 95, 701-708; 1988）。

心脏问题 2007 年

Novartis 公司撤回了替加色罗（tegaserod）——一种用于治疗便秘型肠易激综合征（IBS-C）的药物。因为此前有报道称，部分用药者可能出现严重的心脏问题。

基因 2014 年

约 2% 的 IBS 患者携带 *SCN5A* 基因突变。*SCN5A* 基因负责编码钠通道，而钠通道对心脏收缩和肠道收缩都有明显作用（A. Beyder *et al. Gastroenterology* 146, 1659 - 1668; 2014）。

1987 年

胃肠病专家齐聚罗马，起草 IBS 诊断指南，帮助该疾病合法化、权威化。该标准引发了一些争议：如何完美区分 IBS 和其它消化疾病，如何验证诊断是否正确。但临床、研究和药物试验中，这些指南的使用日益普遍。资助机构也坚持使用这些标准。

2000 年

2 月，FDA 批准血清素受体阻断剂阿洛司琼（alosetron）用于治疗腹泻型 IBS（IBS-D）女性。到了 11 月，alosetron 被撤市。原因是一些病人因便秘，引发了严重的并发症，如肠破裂。部分使用者因此死亡。在公众的压力下，alosetron 于 2002 年再次获得 FDA 批准，但仅限严重腹泻的妇女使用。

2004 年

研究人员首次正式确认分子缺陷可能导致 IBS。IBS 以及溃疡性结肠炎的患者肠道内，5-羟色胺、其合成酶和将其运入细胞的转运酶含量都相对少（M. D. Coates *et al. Gastroenterology* 126, 1657 - 1664; 2004）。虽然这个结果最初是有争议的，但后来的研究证实了它。

细菌问题

2008 年

有证据显示，低-FODMAP 饮食，一种去除所有含有短链碳水化合物的食谱，能改善 IBS 患者症状（S. J. Shepherd *et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 765 - 771; 2008）。该食谱限制非常严格，但对于多达三分之二的人，该食谱都是有效的。越来越多的医生在不给予其他治疗的情况下，采用该食谱治疗 IBS。

2011 年

粪便分析表明，IBS 患者肠道微生物群与常人不同，门厚壁菌门增多，而拟杆菌门减少。这一发现为诊断测试和治疗开辟了新的可能性。后来医生们发现，肠道中含有特定细菌的 IBS 儿童对低 FODMAP 食谱疗法产生响应的概率更大。

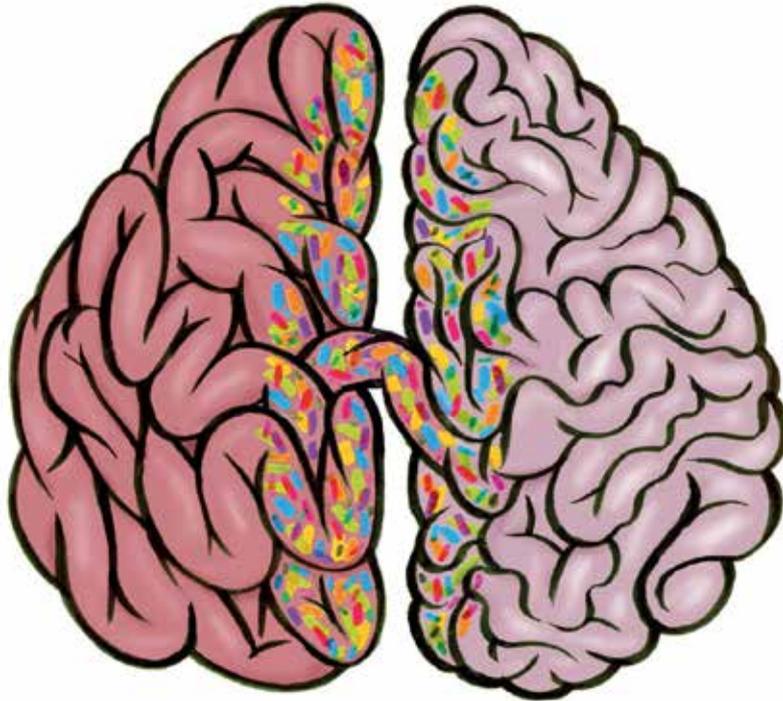
2016 年

IBS 日益受重视。在超级碗期间，出现了药物利福昔明的广告。名人，如超模 Tyra Banks（右图）也曾谈起过他们的消化系统问题。尽管一些药物最近获得批准，但科学家们还需继续努力，寻找 IBS 的根源。



Amber Dance. (2016). Transit Time. *Nature*, 533(1038): S102-S103. - 张洁 / 编译

二、微生物组：肠道菌群与IBS



有观点认为肠道菌群（intestinal bacteria）也参与到脑肠对话（gut-brain communication）当中，这种观点有利于我们解释肠易激惹综合征（irritable bowel syndrome, IBS）那种令人难以理解的现象，科研人员们也正在努力寻找相应的确凿证据，以证实这种假说。

大部分人都愿意相信，他们清晰的头脑与污浊的大肠之间没有什么关系，但实际情况却相反，我们的大脑与肠道之间是存在非常密切的联系。神经细胞之间的联系有助于我们的大脑对肠道的消化工作进行调控，而肠道反馈给大脑的信息也会影响我们的认知和行为。

有越来越多的证据表明，在脑肠对话中还有另外一个非常重要的参与者，这个参与者正在浮出水面。在人体的消化道里，定居着种类繁多的大量细菌，这些细菌能够帮助我们消化食物，也能够帮助人体增强免疫功能。近十年来，科学家们逐渐观察到，这些肠道

细菌还能够与人体的中枢神经系统（central nervous system, CNS）展开对话。这样看来，我们的精神健康（mental health），甚至是神经发育过程都有可能影响到这些肠道微生物的组成和行为；反过来也一样，这些肠道微生物的组成和行为也有可能影响人体的精神健康，甚至是影响神经发育过程。

肠胃不适（gastrointestinal distress）、身体不明原因疼痛、抑郁等各种各样的症状都与肠道菌群失调有关。这一点在IBS中表现得尤为明显。我们知道，IBS患者表现出的症状非常奇特，他们往往会同时表现出便秘与腹泻的症状，以及焦虑与创伤后应激（post-traumatic stress）的表现。动物实验也发现，肠道菌群与IBS有关。针对IBS患者开展的人体研究同样发现，使用益生菌（probiotic bacteria）治疗之后就能够明显缓解胃肠道和精神方面的各种症状。

上述研究成果都表明，肠道微生物其实起到了非常关键的作用，那就是充当“第一信使（first responders）”的角色，在人体消化道与大脑之间传递与身体健康相关的信息。在IBS的发病过程当中，这个肠—脑—肠道微生物轴（gut-brain-microbiome axis）的异常可能起到了非常关键的作用，不过目前还没有确凿的直接证据能够证明这一点。我们现在还不能够确定，这种致病机制在IBS的发病过程中起到了多大的作用；我们也不清楚肠道菌群失调究竟是导致IBS发病的原因，还是IBS发病之后产生的结果；我们更不知道应该如何针对这条发病机制来更好地缓解IBS患者的病痛。

出，情绪反应（emotional response）可能会直接受到自内脏向大脑传递的信号的影响。

肠道与CNS之间通过迷走神经（vagus nerve）建立着双向的沟通，我们知道，迷走神经是一种由脑干发出，终止于胃肠道的中枢神经，控制着大量的非意识活动，比如维持心率等。迷走神经在向下传递大脑中枢指令的同时，也会向上传递应激相关信号。我们消化作用的各个方面，几乎都受到了迷走神经与肠道之间相互作用的调控。这也就能够解释，为什么CNS系统紊乱往往会同时伴发着消化道的症状。

据美国加州大学洛杉矶分校David Geffen医学院（David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles）的消化科专家Emeran Mayer介绍，如果你的大脑出了问题，那么几乎可以肯定，消化道也会出问题，因为这两个系统之间的联系实在是太过紧密了。反过来也一样，从肠道反馈给大脑的信息并不仅仅是饥饿感与饱腹感这么简单，消化系统的任何异常都会直接影响人体的认知和情绪状态。

近几十年来的研究已经揭开了脑肠轴在IBS中的地位和作用。比如，由Mayer等人开展的大脑成像研究就发现，IBS患者的CNS在结构和功能上都发生了改变，其中在大脑中专门负责感知疼痛与不适感的特定区域发生的改变尤其值得关注。Mayer等人还发现，社会心理创伤（psychosocial trauma）和创伤后应激（post-traumatic stress）具有自上而下的效应（top-down effects），这一点对于年轻人显得尤为明显。Mayer还指出，在IBS患者中，60%的人都承认，应激因素是诱发疾病，或者是加重病情的原因。反过来也一样，很多IBS患者也都存在心理问题，其中有些患者发现，精神治疗也有助于改善他们的胃肠道症状。据瑞典哥德堡大学（University of Gothenburg in Sweden）的临床消化科医生Magnus Simrén介绍，行为认知疗法（Cognitive behavioural therapy）、催眠

身心联系（MIND-BODY CONNECTION）

脑肠轴（brain-gut axis）这一概念并非最近才被提出的新鲜玩意。这个理论可以追溯到十九世纪末期，当时有两位分别名叫William James和Carl Lange的医生第一次提

疗法 (hypnotherapy) 以及心理动力学疗法 (psychodynamic therapy) 对于治疗 IBS 都非常有效。不过, 如果想要通过临床试验来证实这类精神治疗手段对 IBS 的治疗效果还比较困难 (这种临床试验难以开展, 试验结果也较难解析)。不过 Simrén 还是强调, 这些精神治疗在缓解 IBS 症状方面给我们留下了极为深刻的印象。

也有一些证据证明, IBS 与肠道菌群紊乱有关。很多 IBS 患者都是在发生了胃肠道感染之后才发病的, 这些前期的胃肠道感染事件就极有可能会改变患者肠道微生物的组成, 其机制既可能是直接杀死肠道中的有益菌, 也可能是间接破坏肠道微环境, 使得有益菌难以继续生存。药物也会对肠道微生物造成影响, 爱尔兰 Cork 大学 (University College Cork in Ireland) 的 John Cryan 等人就发现, 在大鼠幼年时期就给它服用多种抗生素, 杀灭其肠道中的某些细菌, 那么就会造成长期的肠道高敏状态 (gut hypersensitivity), 而这正好就是 IBS 的常见症状。

与 IBS 有关的肠道菌群数据也逐渐成为了大家关注的焦点。在人体的大肠内, 每一克大肠组织中就含有一万亿个细菌, 其中至少包含了十大类 (或门) 细菌, 至于细菌的亚型就难以计数了。这意味着, 我们必须用大数据的方法来研究这个问题, 而不能像以往那样, 针对某个 (些) 特定的细菌开展研究。

荷兰瓦格宁根大学 (Wageningen University in the Netherlands) 的微生物学家 Willem de Vos 就是一位对大量 IBS 患者肠道菌群变化情况开展研究的前驱者。他们发现了一些非常明显的变化趋势, 比如双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*, 这种细菌也是促进有益菌生长的基石) 等有益菌的减少, 以及瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 等与感染有关的有害菌的增长等。据 De Vos 介绍, 他们观察到了一些有规律性的模式, 因此他们有理由相信, IBS 发病时一定会向我们发出一些信号。但是这些研究结果之间还存在一些自相矛盾的地

方。有一些研究人员发现, IBS 患者肠道微生物的多样性在下降, 而包括 Mayer 等人在内的另外一部分科研人员则观察到了相反的现象。

我们相信, 肠道有益菌会与肠道上皮细胞一起, 维持肠壁的完整性。如果这种相互合作关系出现了问题, 那么就会对肠壁造成破坏, 影响肠道的消化与分泌功能, 导致患者出现一系列 IBS 症状。De Vos 与英国诺丁汉大学 (University of Nottingham, UK) 的 Robin Spiller 一起发现, 在感染之后发病的 IBS 患者, 肠道菌群的改变也会同时伴有肠道基因表达谱的明显改变。更重要的是, 肠道菌群中某些特定亚群细菌也会同时发生明显的改变。而且, 对于某些 IBS 患者而言, 这种改变是终身性的。

据 De Vos 介绍, 很多因为弯曲杆菌 (*Campylobacter*) 感染而发生腹泻的病人最后都会恢复正常。但是也有一部分人是不能够康复的, 他们会不断地复发。换句话说就是, 这些反复复发的患者, 他们体内的肠道菌群已经变成了不太稳定的状态, 所以他们变成了 IBS 患者。

细菌搭起的桥梁

就在近几年, 科研人员们开始意识到, 大脑、胃肠道, 以及肠道菌群, 这三者都与 IBS 有关。最早是在 2011 年, 瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡大学 (Karolinska Institute in Stockholm) 的科研人员开始发现有证据显示, 人体的大脑与肠道微生物之间存在联系。他们发现, 在无菌环境中生长的完全无菌、并且缺乏微生物群的大鼠与非无菌的、拥有完整微生物群的对照组相比, 前者在各种试验条件下的焦虑反应 (anxiety response) 都要弱一些。另外一些针对无菌动物开展的试验也发现, 破坏肠道微生物能够增强这些动物对疼痛的敏感性, 同时也会带来一些认知方面的症状, 比如抑郁或焦虑等。

最新的研究成果更进一步揭示了肠道菌群对神经系统功能产生影响的作用机制。日本的科研人员发现，无菌小鼠体内多巴胺（dopamine）和肾上腺素（adrenaline）的水平都低于正常水平，而这两种分子都是CNS在应对应激刺激时发挥关键作用的重要因子。肠道微生物也会影响血清素（serotonin）的表达。研究发现，血清素这种神经递质对于胃肠道动力和消化功能起到了非常关键的作用，同时也会影响各种认知和情绪反应。

人体内大约95%的血清素都是由消化道产生的，目前就职于David Geffen医学院（David Geffen School of Medicine）的Elaine Hsiao通过小鼠试验研究发现，小鼠肠道内的某种细菌能够直接刺激小鼠肠道，使其合成并分泌血清素。Mayer评价道：“该研究成果是近十年来在该研究领域里最有意思的一项发现。这些肠道内分泌血清素的细胞可以被看作是联络肠道与大脑的中继站，因为它们能够对我们进食的食物，以及肠道菌群释放的各种信号做出反应，同时也会受到迷走神经的调控，是各种信息的汇集地。”

其他多个小鼠研究也发现，迷走神经可以算得上是架在肠道微生物与CNS之间的一根24小时热线。Cryan等人发现，益生菌似乎得依赖迷走神经传回的信号才能对CNS发挥影响作用。据他介绍，这一发现立即提示我们，迷走神经信号通路可能与IBS也有关系，而肠道菌群也在中间发挥了各种调控作用。加拿大McMaster大学（McMaster University in Hamilton, Ontario）的消化科医生Premysl Bercik等人也在结肠炎小鼠动物模型研究中发现，使用益生菌能够缓解患病小鼠的焦虑样症状，但前提是小鼠的迷走神经能够发挥正常的功能。

大脑也能够反过来影响肠道微生物，也有可能促使IBS发病，或者加重IBS的病情。Cryan、Bercik以及其他一些科研人员通过小鼠动物模型研究还发现，小鼠在幼年时期经历过应激刺激也会改变它们肠道微生物的组成，

至于其中的作用机制，他们还正在探讨中。据Bercik介绍，很多经历过应激刺激的患者也会表现出腹泻或大便习惯发生改变等症状。这也可能会影响到他们肠道菌群的组成情况。

虽然IBS并不算是一种炎症性疾病（inflammatory disorder），但也有大量的证据显示，IBS患者属于高炎症反应人群。这也从另外一个侧面说明，CNS能够对肠道微生物进行调控。美国休斯敦卫理公会医院（Houston Methodist Hospital in Texas）的消化科医生Eamonn Quigley表示，众所周知，抑郁就是一种促炎症的状态（pro-inflammatory state）。我们知道，大脑也能够影响免疫系统，这也会影响到肠道菌群。不过Quigley并没有认为，这就是CNS影响IBS症状的作用机制。

一源发病理论

综上所述，IBS可能是身体内一个，或者多个生理机制发生了异常所导致的一种疾病，这些机制彼此之间相互促进，进一步加重了病情。据Bercik介绍，之前的各种理论都无法圆满地解释IBS这种疾病。不过肠道微生物可能会是串联起所有这一切的关键因素。比如，在早期遭受过创伤，并由此引发的CNS反应就有可能改变肠道微生物的组成，进而破坏肠道的各种功能，改变肠—脑信号，进一步扩大应激反应。胃肠道感染，或者食物过敏等炎症反应也会引发类似的反馈作用。不过Mayer表示，仅因为所有因素彼此之间都有关联，就把所有的一切都归结为肠道菌群的作用，这似乎有一点可笑。

不过这种关于IBS发病机制的一源发病理论还是获得了很多人的认可，但目前尚缺乏确凿的证据来加以证实。比如证明肠道—大脑—肠道菌群轴与IBS有关的试验证据全都来自动物实验研究，还缺乏人体实验数据，无法很好地反映IBS患者的真实情况。无菌大鼠和小

鼠动物实验也给我们提供了大量的研究数据，证实了肠道菌群的作用，但是这些啮齿类动物表现出的很多表型都是在人体上从未见过的。Simrén认为，我们得知道，在人体内肠道菌群只发生了轻度改变的状态下，都发生了些什么。

很多与应激、以及应激对IBS的作用相关的研究都是借助啮齿类动物模型来开展的，这些动物通常都是在出生后数周内就被科研人员从它们的母亲身边带走，参与科学研究。由此带来的应激反应会终身影响这些试验动物，它们也会表现出类似于IBS的症状。据Mayer介绍，这些动物都是高敏的，它们结肠的活动性也会增强，胃排空的速度会减慢，而且也会更加焦虑。但是这些动物的说服力也不是那么强。de Vos认为，这些动物看起来好像是患上了IBS，但其实并非如此，它们的表现与IBS完全是两回事。实际上，由于IBS的异质性非常高，所以很多科研人员都认为，任何一种动物模型都无法完整地向我们表现整个IBS的全貌。

因此，Mayer作为一名临床医生，他更加能够认识到事情的严重性。他指出，我们很难相信动物研究的数据，因为结果太好了。到目前为止，还没有哪个研究结果能够用人体实验很好地重复出来。这其中最大的问题就在于，我们太欠缺人体微生物组（microbiome）的数据了。很多IBS研究都是以少数IBS患者的粪便为研究对象来开展的，将这些患者都集中到IBS患者组，这种做法本身就不太合适，因为他们的临床表现本来就各有差异。Simrén认为，他们需要招募数百个IBS患者参与研究，只有这样才能确切地观察到各个试验组之间的真实差异。之前开展的一些研究也都没能区分性别差异和饮食习惯等其它因素的作用，但这些因素都会对肠道菌群的构成带来巨大的影响。

另外一个非常重要的因素就是，肠道菌群随着时间是如何发生变化的。人体在出生后不久就会建立肠道菌群，但这些肠道微生物会随

着我们年龄的增长不断地发生变化。由于幼年的经历与今后是否会患上IBS之间存在明显的关系，所以科研人员们也需要了解童年期肠道菌群的破坏是否会对今后带来影响，并且会带来何种影响。Cryan认为，如果我们研究IBS患者的肠道菌群，结果只会发现轻微的改变；但这并不能告诉我们，该患者在幼年的时候都经历过什么，他们的肠道菌群都经历过什么，很有可能是幼年时发生的一些事件对脑肠信号通路造成了永久性的影响。

也有可能是肠道微生物组的功能（而不是其组成成分）起到了决定性的作用。这种观点就能够解释，为什么针对IBS患者肠道菌群组份的研究会得到那么多不一致的结果。Bercik表示，同样的细菌在不同的环境中会发挥不同的作用，甚至摄取的食物不同都会影响到这些细菌的功能。因此我们应该更加关注肠道菌群的生化作用，而不是其组成成分的情况。

尽管各个研究的结果看起来好像十分矛盾，但是针对IBS患者的研究却告诉我们，肠道菌群对脑肠对话的影响作用应该与IBS有关。Quigley等人开展的小型临床研究发现，仅仅通过肠道菌群的差异，就能够轻易地区分出有精神症状表现和没有精神症状表现的IBS患者。Mayer的课题组也在继续他们的大脑成像研究，前期的研究已经发现，某些特定的肠道菌群似乎与大脑中特定区域（专门负责感知及处理疼痛信息的区域）发生的变化有关。

机制

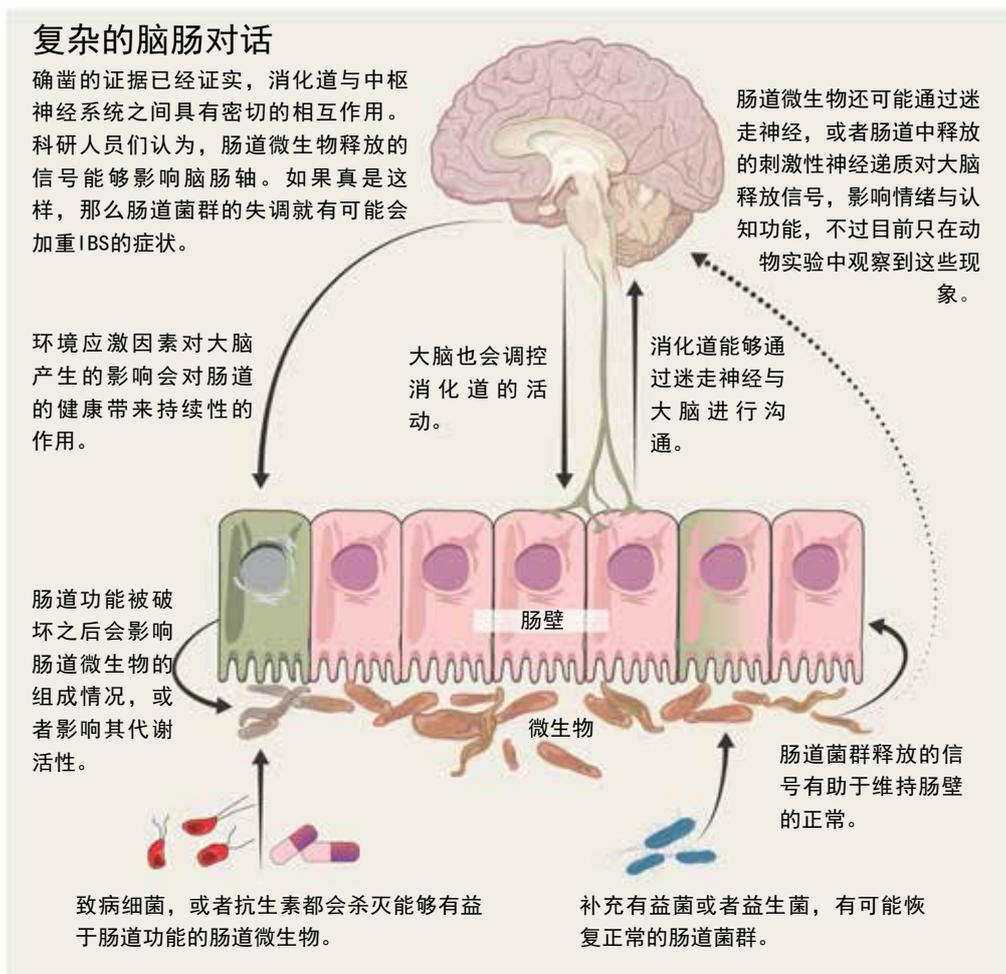
目前仍然缺乏确凿的证据能够证明，肠道微生物是IBS的致病因素。据Mayer介绍，他们还不清楚哪个是鸡、哪个又是蛋。对患者的肠道微生物进行改造，也许能够帮助科研人员们回答这个问题。Mayer与其学校的同事Kirsten Tillisch已经发现，每日食用含有益生菌奶制品的健康女性，其大脑中负责感知

情绪、疼痛和不适感的区域的活动度会发生变化。这也能够证明，肠道菌群与大脑之间是有反馈作用的，但是在IBS患者中是否也存在这种反馈作用，还亟待证明。

2015年，Bercik等人发表了一份前期研究数据，他们发现，给IBS患者服用益生菌，能够明显的改善他们的抑郁症状（这也是评价IBS病情是否得到缓解的一项指标）。大量研究也都表明，这类治疗能够缓解IBS患者的消化道症状。Quigley认为，毫无疑问，益生菌的确对IBS患者具有治疗作用。但他们不清楚的是为什么会起到治疗作用，哪些人治疗之后会收到比较好的效果。De Vos与瑞典奥利布罗

大学（Sweden's Örebro University）的消化科医生Robert Brummer一起，正在从另外一个方向回答这个问题。他们计划通过大便菌群移植临床试验（将健康志愿者的肠道菌群移植给IBS患者）来回答肠道菌群究竟是导致IBS的原因，还是因为患上了IBS之后，肠道菌群才发生改变这样一个问题。

即便是肠道菌群研究的专家也承认，更优良的肠道菌群不可能是每一个IBS患者的终极解决方案。但是大家都认为，如果能够更好地区分肠道菌群中的有益菌和有害菌，则能够帮助临床医生们打赢这场“细菌战”，打破IBS患者体内不良的肠道菌群脑肠反馈。



三、 传染性疾病： 水里的致病微生物



图为Svartediket湖，它是挪威卑尔根市的水源地，同时还是挪威卑尔根市2004年爆发贾第鞭毛虫（giardiasis）疫情的起源地。

一直以来，我们都认为感染是导致肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）的致病原因，但对于具体的致病机制还不是特别清楚。现在看来，似乎是因为感染的病原体微生物改变了我们体内的肠道菌群，所以才导致了IBS的发生。

2004年10月，挪威卑尔根的初级保健医生Guri Rørtveit注意到，持续性腹泻（persistent diarrhoea）、胃肠胀气（flatulence）和恶心（nausea）的患者在不断增多。她也会在午餐的时候和同事们讨论这个问题，但直到她们诊所对面的另外一位医生Knut-Arne Wensaas给她打来电话，提到了同样的现象，她才开始意识到问题的严重性。

Wensaas医生告诉Rørtveit，他有一位

患者被查出感染了蓝氏贾第鞭毛虫（*Giardia lamblia*）。人们在食用了被贾第鞭毛虫污染的食物或饮用了被该虫污染的水之后会感染并发病，这也是导致旅行者腹泻（travellers' diarrhoea）最常见的病因。但是在挪威这种发达国家，贾第鞭毛虫感染是非常罕见的，挪威本国的贾第鞭毛虫感染患者几乎都是到国外旅游时被感染的。

但是Wensaas医生的这位患者却有点特

久治不愈的疾病

殊，她从未离开过挪威，也没有接触过贾第鞭毛虫的历史。出于职业的敏感，Wensaas和Rørtveit也向她们社区里的其他9位医生提出建议，希望大家对所有腹泻患者的大便进行微生物检测。于是，Haukeland大学医院（Haukeland University Hospital）检验科的医生们开始对其它大便样品进行微生物检测，看看是否感染了致病微生物。

10月29日，Haukeland大学医院向卑尔根市政府提交了一份报告，指出该市发生了贾第鞭毛虫传染疫情（giardiasis outbreak）。几天之后，大家就发现了问题的原因，那就是距离Rørtveit等人诊所3公里之外的水源地（这也是卑尔根市最主要的水源地）出了问题。于是她们要求当地居民不要再直接饮用生水，一定得煮开之后再喝，疫情也因此很快得到了控制。

这次事件一共有大约1300人被确诊感染了贾第鞭毛虫，还有1200多名疑似病例。在这2500多名患者中，大约有一半人的症状持续了数月之久，哪怕是经过多次治疗，体内已经检测不到贾第鞭毛虫了，但情况也还是不见好转。据同时也在卑尔根大学（University of Bergen）从事家庭医学研究的Rørtveit医生介绍，他们意识到，一定是出了什么问题。

在卑尔根发生的这次贾第鞭毛虫疫情又为IBS的感染发病机制提供了新的证据，在IBS患者中，大约有6~17%的患者是在感染之后发病的，他们又被称作感染后肠易激综合征（post-infective irritable bowel syndrome, PI-IBS）患者。关于PI-IBS的发病机理，科学家们提出了好几种假说，但最有可能的发病机制应该是因为感染改变了人体的肠道菌群。只有弄清楚了IBS的发病机制，我们才有可能做到有的放矢，更有效地防治IBS。

在IBS被正式确定为一种疾病之前，大家认为这就是一种因为肠道感染而诱发的慢性消化道疾病。英国医生Arthur Hurst在他于1918年出版的第二版《战争与疾病》（*Medical Diseases of the War*）一书中曾经这样写到：急性痢疾患者经过治疗恢复之后，往往都会经历一段相当长时间的消化道不适，甚至可以拖延数年之久。

数十年之后，我们也慢慢发现了感染与慢性消化道疾病之间的关系。1962年，英国牛津大学（University of Oxford, UK）的Sidney Truelove和Nazir Chaudhary对130名结肠激惹综合征（irritable colon syndrome，这就是当时对IBS的称呼）患者进行了研究。结果发现，大约有四分之一的患者都是在患上胃肠炎（gastroenteritis）之后出现的慢性肠道问题，而他们中间的很多人都是在第二次世界大战时，在海外服役期间患上胃肠炎的。

不过这一发现一直没有引起大家的重视，直到20世纪90年代，才又有几位科研人员开始认真地关注这个现象。英国谢菲尔德大学（University of Sheffield, UK）Nick Read和Kok Ann Gwee发现，PI-IBS患者与同样患过肠胃炎，但是已经康复的人相比，更容易出现心理问题，而且他们都对这个问题非常感兴趣。

英国诺丁汉大学（University of Nottingham, UK）消化科医生Robin Spiller则更加关注病原体诱发PI-IBS的发病机制问题，以及PI-IBS与其它胃肠道疾病的异同点。Spiller等人对544名确诊的腹泻感染者进行了研究，结果发现有1/4的患者表示，

他们的胃肠道问题在6个月里都没能完全恢复正常。在发展为IBS的患者当中，最常见的病原体就是弯曲杆菌 (*Campylobacter*) (R. C. Spiller *et al.* *Gut* 47, 804-811; 2000)。此外，直肠活检还发现，哪怕感染已经消除3个月之久，在患者的直肠组织中还是存在T淋巴细胞数量升高的情况，这说明患者的肠道内存在慢性炎症反应。可能就是因为这种炎症反应才使患者肠道内含有血清素 (serotonin) 的细胞增多，而这恰可能就是导致腹泻的潜在诱因。

Spiller等人发表了这一研究结果，在此之前，主流观点还是认为，IBS患者之所以会表现出各种消化道症状，是因为他们的大脑在作祟。但Spiller等人的发现证明，至少对于PI-IBS患者而言，肠道自身也是有问题的。据Spiller介绍，过去他们也认为，IBS患者的肠道没有问题，可他们的研究成果却与这种主流观点截然不同。

毒素的问题

其他一些科研人员则发现，PI-IBS不仅与弯曲杆菌感染有关，同时也与大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、沙门氏菌 (*Salmonella*)，以及志贺氏菌 (*Shigella*) 等细菌的感染有关，而所有这些细菌都有一个共同之处——它们都能够释放CdtB毒素。美国加利福尼亚州洛杉矶市Cedars-Sinai医学中心 (Cedars-Sinai, a medical centre in Los Angeles, California) 的消化科医生Mark Pimentel发现，CdtB毒素会刺激人体产生相应的抗体，继而诱发自身免疫反应 (autoimmune response)。这样一来，肠道的运动能力就会被改变，继而出现一系列IBS患者常见的症状。Pimentel的工作还发现，在大约一半的IBS患者体内，CdtB毒素会促使小肠内细菌大量繁殖。

但是贾第鞭毛虫并不会释放CdtB毒素，所以在卑尔根市发生的事件才显得尤为蹊跷。不过Rørtveit等人的研究发现，贾第鞭毛虫会以我们目前尚不清楚的方式，诱发CdtB毒素引起症状 (K.-A. Wensaas *et al.* *Gut* 61, 214-219; 2011)。Rørtveit等人在当地为每一位确诊的贾第鞭毛虫病患者都随机找到了两个同样年龄、同样性别，但是没有被贾第鞭毛虫感染的配对对照者，并对他们进行了研究。结果发现，46%的贾第鞭毛虫病患者在3年之后仍然存在慢性肠道疾病，但是在对照组，这个比例只有14%。

Pimentel表示，他们还不清楚为什么贾第鞭毛虫也会诱发IBS，这超出了他们的知识范围。

僵尸细菌 (ZOMBIE BACTERIA)

Andre Buret是加拿大卡尔加里大学 (University of Calgary in Canada) 的一名病理生理学家，他认为他可能知道贾第鞭毛虫诱发IBS的致病机制。Buret在听说了挪威的疫情之后，他决定研究贾第鞭毛虫这些致病微生物是否也会改变人体的微生物群 (microbiota)。他使用了他们团队已经开发了好几年的一项技术，这项技术可以在体外进行人体肠道微生物群培养。

肠道细菌的生存环境非常严酷，一直有大量的液体流过，而且还会暴露在各种各样的外来物质当中。为了生存，这些肠道细菌会自己分泌一层生物膜 (biofilms)，即具有保护作用的多糖类物质。Buret想研究的问题是，是否会有某些致病微生物能够改变这种生物膜，这样即便致病微生物已经被清除干净了，但它们的影响作用还是会残留下来，继续发挥作用。为了验证这个猜想，Buret决定用弯曲杆菌 (*Campylobacter*) 和贾第鞭毛虫来做个实验，以查看这些致病微生物感染他们体外培养的肠道菌群之后会发生些什么。

结果他们发现，弯曲杆菌和贾第鞭毛虫都会破坏这层保护性的生物膜，这样一来，那些原本对身体有益的肠道细菌就会迁移到肠道的其它部位，变成有害菌。Buret等人还发现，这些致病微生物还会改变肠道菌群的基因表达谱，使肠道细菌释放出毒素。Buret将这种外源致病微生物给肠道菌群带来的作用形象地描述为僵尸作用，即肠道菌群都被外源致病微生物转变成了僵尸，帮助它们为非作歹。

这些僵尸细菌会造成巨大的破坏。Buret等人通过对无菌小鼠的研究还发现，这些僵尸细菌会杀死小肠细胞（该研究成果尚未发表）。哪怕致病微生物被清除很久之后，它们残留的作用还是会继续促发炎症反应。也就是说如果不能彻底消灭这些僵尸细菌，炎症反应就会持续下去。

部队服役经历的作用

PI-IBS在有过海外服役经历的军人群体当中非常常见。不过据美国马里兰州海军医学研究中心（Naval Medical Research Center in Silver Spring, Maryland）的疫苗研究人员Mark Riddle 介绍，在部队里，这是一种不被重视的疾病。

这些军人面临两大危险因素，首先，很多有过海外服役经历的军人都会患上旅行者腹泻，这是诱发IBS的常见原因；其次，正像英国谢菲尔德大学（Sheffield）的研究人员在上世纪90年代就曾经证实过的那样，存在心理问题的人更容易患上IBS，而很多军人都是创伤后应激综合症（post-traumatic stress disorder）的受害者。

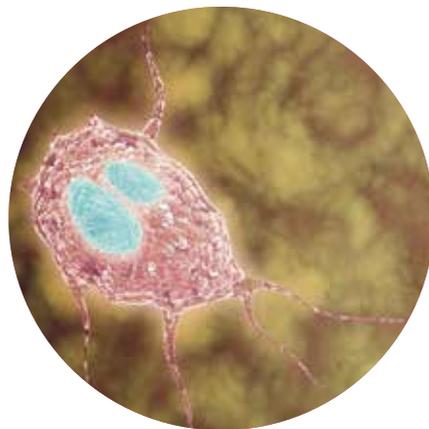
这一理论已经开始影响到PI-IBS的治疗工作。Spiller等人已经用抗炎药物美沙拉嗪（mesalazine）看到了很有希望的治疗效果（C.Lam *et al.* *Efficacy Mech. Eval.* <http://dx.doi.org/10.3310/eme02020>; 2015）。他们用美沙拉嗪治疗了136名IBS患

者，虽然总体来看效果不佳，但是有13名PI-IBS患者称，他们腹泻和肠痉挛的症状得到了明显的缓解。虽然Spiller也认为这一治疗结果尚需进一步确认，但是该结果表明，IBS症状的确与炎症反应有关。

2015年，因为Pimentel的研究工作，FDA批准了原本用于治疗旅行者腹泻的抗生素利福昔明（rifaximin）也可用于治疗PI-IBS。Pimentel还开发出了一种血液检测技术，借助该技术可以了解人体内是否存在CdtB毒素。据称，该技术还有助于我们治疗IBS疾病。

Riddle则一直致力于预防性疫苗的开发工作，他已经为好几款比较有希望的候选疫苗进行过数次小规模临床试验了。志愿者们在服用安慰剂或实验疫苗后，会喝下含有致病微生物的疫水。他们一旦发生腹泻，会立即得到抗生素医治，因此没有人患上IBS。Riddle希望能够在5年内对旅行者们进行临床试验。

虽然使用抗生素治疗已经取得了非常明显的效果，但还是有很多科研人员不太愿意用抗生素治疗PI-IBS。因为肠道菌群已经被致病微生物改变了，如果再使用抗生素，对于脆弱的肠道微生物系统真的合适吗？Spiller表示，他们知道人体肠道菌群的重要性，所以他们绝对不愿意去破坏它。



这就是导致贾第鞭毛虫病的蓝氏贾第鞭毛虫。

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

四、日常饮食：发人深思的低FODMAP饮食



虽然苹果和橙子都是非常健康的水果，但是橙子的FODMAP含量要比苹果更低一些。

很多肠易激惹综合征（irritable bowel syndrome, IBS）患者都感觉饮食干预治疗的效果不错，与此同时，科研人员们仍然不太清楚，为什么有些食物会加重IBS的病情。

毫无疑问，IBS患者以及他们的主治医生们都曾经被饮食这个问题困扰过。近五年来，大家对低FODMAP饮食（low-FODMAP diet）的认识越来越多了。所谓低FODMAP饮食，就是不摄入在小麦、洋葱和一些水果当中发现的某种碳水化合物（carbohydrate）。其他一些患者则希望食用不含麸质（gluten free）的食物（麸质是在小麦以及一些谷物里含有的一种蛋白质）；在非IBS患者人群中，这种饮食方式同样很受欢迎。据瑞典哥森堡大学（University of Gothenburg in Sweden）的消化学家Magnus Simrén介绍，IBS患者们对这种饮食寄予了厚望。

人们普遍认为饮食因素是导致IBS的一种致病因素。调查显示，40~90%的IBS患者都表示，饮食会诱发IBS症状。据美国密歇根大学（University of Michigan in Ann Arbor）的消化科医生William Chey介绍，这么多年以来，患者们不停地跟他说，吃某种食物之后就会发病。对这些患者，他们一直以来也没有太多比较好的治疗手段。

其实我们早就想到了饮食干预疗法，但是之前的尝试都没能取得比较持久的治疗效果。到目前为止，也有很多科研人员认为，我们根本还不了解饮食与IBS的关系。虽然有一部分人支持用低FODMAP食物和无麸质食物来治疗IBS，但更多的科研人员还是认为，需要用更加严谨、批判的态度来确定，饮食治疗能否给IBS患者带来更加持久的临床获益。

四十年前，我们的主流观点是饮食不耐受或者过敏是导致IBS的主要原因。上世纪八十年代初，英国剑桥Addenbrooke医院（Addenbrooke's Hospital in Cambridge, UK）的消化科医生John Hunter报道称他们成功地制成了一种不含有在牛奶、鸡蛋或坚果中比较常见的过敏原物质的食物，并用这种食物治愈了IBS患者。

不过这种方法没能推广开去，因为其他医生很难复制Hunter等人的结果，大量的研究还发现，与普通入相比，IBS患者食物过敏的

比例并不高。到了上世纪九十年代，用饮食疗法来治疗IBS的方案基本上已经被摒弃了，重点转回到药物治疗上。

不过近十年来，事情又发生了一百八十度的转变，一方面是因为药物治疗没有取得太好的效果，让患者失望了；另一方面则是因为，业界出现了一些新的研究手段，来观察饮食因素是否会诱发IBS。据Chey介绍，与过去相比，对食物引发消化道问题这个课题，他们现在已经有了一个全新的认识。

饮食诱因

不过要搞清楚哪一种食物会诱发IBS，哪一位IBS患者不能吃哪种食物，是非常有难度的。英国伦敦大学国王学院（King's College London）的饮食学家Kevin Whelan表示，食物里含有各种各样的成分，任何一种食物从化学的角度来看，都是相当复杂的，而且人类几乎不太可能只吃一种食物。

不过到了2000年左右，科学家们还是取得了一定的突破。澳大利亚墨尔本莫纳什大学（Monash University in Melbourne, Australia）消化学家Peter Gibson与饮食学家Sue Shepherd共同领导的课题小组开展了数个非常严谨的科学研究，来探讨饮食因素是否会诱发IBS这个问题。他们的研究重点就是FODMAP（fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols），即发酵的低聚糖、双糖、单糖和多羟基化合物类物质，这些物质都是人体很难消化和吸收的碳水化合物。水果里的果糖（fructose）、乳制品中的乳糖（lactose）和小麦、豆类、洋葱、酒精中的果聚糖（fructans）都属于FODMAP物质。

人们早就发现，很多FODMAP物质与IBS有关。据Gibson介绍，他们早就知道这些东西（食物）会带来麻烦。但是之前还从来没有人把它们归到一类，指出它们是具有类似作用的

一大类物质。

在一项非常有说服力的研究当中，Gibson等人给IBS患者食用了极低FODMAP物质的饮食。结果这些患者的临床症状都有了明显的改善。接下来，科研人员们又给这些患者食用了果糖、果聚糖或者安慰剂，结果除了食用安慰剂的那些病人，其他食用了FODMAP物质的患者又全都发病了。Simrén指出，这就足以说明，FODMAP物质真的可以诱发IBS。

FODMAP食物简介

下面这些食物很多都是IBS患者所谓低FODMAP食谱中不能出现的食物，那么哪些食物是高FODMAP食物呢？请在正文中寻找答案。



人体消化系统核磁共振成像研究（Magnetic resonance imaging, MRI）更加形象地向我们呈现了，FODMAP物质是如何诱发IBS的；果糖这类很难被人体吸收的食物在人体的消化道（小肠）内会吸收大量的水分，使小肠进一步伸展，但是它们又很难被消化，所以经过肠道微生物的发酵，就会在大肠里产生很多气体。当然，正常人食

用了这些食物之后，体内也会发生同样的反应，不过IBS同时还与内脏高敏（visceral hypersensitivity）现象有关，所以哪怕小肠稍微肿胀一点，患者都会感到不适和痛苦。

除此之外，很多IBS患者的肠蠕动速度比普通人更快，食物在肠道内存留的时间更短。因此，他们消化道内的食物在吸收了大量的水分之后，大肠又没有足够的时间将这些水分重吸收回体内，所以会形成腹泻等症状。据Whelan介绍，很大一部分IBS患者在经过低FODMAP饮食治疗之后症状都会有所好转。据他们这些低FODMAP饮食倡导者介绍，这种饮食疗法能够帮助70%的IBS患者。

直击要害

可是并不是每一个人都认同这种观点。也有很多科研人员都表示，这些显示低FODMAP饮食有效的研究，在方法学上都存在明显的问题，这也是这类饮食研究比较常见的问题。

其中最大的一个就是患者都很清楚他们在接受治疗，即知道自己都吃了什么，所以就无法像其它药物临床实验那样，进行更加科学的双盲随机对照研究。因此这类研究更加容易受到安慰剂效应（placebo effects）或者反安慰剂效应（nocebo effects）的影响。所谓反安慰剂效应指的是在食入一种能够诱发疾病的食物之后能够引起负性症状（negative symptoms）的作用。Simrén表示，患者自己的预期在这类研究当中也起到了很大的作用。

为了解决这个问题，Simrén等人决定去除这种预期的影响。2015年，他们发表了一项科学研究的成果。该研究一共招募了75名IBS患者，他们被随机分成了两组，其中一组给予低FODMAP饮食治疗，另外一组给予传统饮食治疗（即避免食入大量的肉类、脂类、可溶性纤维、咖啡，或者豆类等产气食物）。他们告诉这两组患者，这些食物都对他们的病情有好处，同时对两组患者都没有提“低FODMAP饮

食”这个词。这是迄今为止最大规模的随机低FODMAP饮食研究，也是第一次将低FODMAP饮食与其它有效治疗手段进行直接头对头对比的临床研究。

四周之后，试验结束，结果发现这两组患者的临床结果并无差异，每一组中都有一半患者的病情得到了缓解。因此，Simrén等人认为，低FODMAP饮食治疗与传统饮食治疗的疗效没有区别。不过加拿大麦克马斯特大学（McMaster University in Hamilton, Canada）的消化学家Paul Moayyedi却认为这个研究结果是一个彻底失败的研究结果，因为该研究表明，低FODMAP饮食与传统饮食治疗相比完全没有任何优势。

对同一个实验结果有两种完全不同的解读，这是IBS研究界非常常见的一个现象。比如英国谢菲尔德教学医院（Sheffield Teaching Hospital in the United Kingdom）的消化科医生David Sanders就认为，这个研究表明，饮食干预措施用于治疗IBS也是有效的，在不用任何药物的情况下，低FODMAP饮食与传统IBS饮食的有效率都在50%左右，这难道不是一个非常棒的结果吗？

不过无论是低FODMAP疗法的支持者，还是反对者，他们都认为，对IBS患者进行低FODMAP饮食治疗一定得在医生的监督和指导下进行，否则患者们可能在放弃了高FODMAP饮食的同时，也会放弃摄入其它的健康食物，比如苹果、洋蓟（artichokes）和小扁豆（lentils）等，来补充膳食纤维、维生素和矿物质。而且很多FODMAP物质有利于肠道有益菌群的生长，所以一定得在专业人士的指导下进行低FODMAP饮食治疗。

英国伦敦大学国王学院（King's College London）的饮食学家Miranda Lomer与Whelan进行了合作，她表示，低FODMAP饮食去除了饮食中非常重要的益生元（prebiotics），所以有可能破坏肠道的菌群平衡。

因此，患者只能短暂地接受低FODMAP饮

食治疗，Gibson就认为，低FODMAP饮食方案不可能成为终身的饮食方案，而且这种饮食干预方案也不应该轻易开展。从互联网上的饮食类信息的现状来看，这种饮食干预法从实际操作的角度来看，也是不太容易开展的。

但是英国曼彻斯特大学（University of Manchester, UK）的消化学家Peter Whorwell预计，大约有一半的IBS患者会在没有接受专业人士指导的情况下自己进行低FODMAP饮食干预，Whorwell表示，这真的让他们非常担心。

饮食困局

低FODMAP饮食可不是IBS患者和医生们唯一关注的问题，他们还关注无麸质饮食，因为有一些研究发现，无麸质饮食对70%的IBS患者有治疗作用。

但是麸质与IBS的关系现在还不太清楚，绝大多数无麸质饮食其实也就是无小麦饮食，所以也有可能是小麦中的其它物质，而不是麸质引发了IBS。有一些研究认为罪魁祸首是 α -淀粉酶胰蛋白酶抑制剂（ α -amylase trypsin inhibitors），也有人认为是全麦面包和其它谷类中非常常见的物质——可溶性纤维（insoluble fibre）。1994年，Whorwell发现纤维会使一半多的IBS患者的病情加重。他因此怀疑，膳食纤维可能会通过与FODMAP类似的机制导致IBS，即在结肠中被消化道中的产气细菌发酵而致病。

当然，也可能最终都是通过FODMAP致病的。小麦里就含有果聚糖，而小麦也是我们最容易吃到的含有FODMAP物质的食物。Gibson等人在一项研究中给IBS患者交替食用低FODMAP食物、低麸质食物和高麸质食物。结果发现，这些患者的临床症状只有在食用低FODMAP饮食时才有所缓解。据他介绍，他们看不出麸质与IBS有什么关系。

但是不知道是什么原因，无麸质饮食正变

得越来越流行，在美国和澳大利亚尤其明显，这也让无麸质饮食的临床作用得以显现。据Sanders介绍，现在更容易买到无麸质食物，进行无麸质饮食不再需要像过去那样限制食物的种类，而且也不需要额外的饮食支持。他有很多患者之前采用的是低FODMAP饮食疗法，现在都换成了无麸质饮食，因为更加方便。

科学家们还希望找到一些血液生物标志物或者肠道菌群生物标志物，来帮助每一位IBS患者判断，到底哪一种饮食因素对于他们是最重要的，采用哪种饮食干预措施对他们的治疗效果最好。但实现这一切可能还需要很多年。

在此期间，临床医生们更倾向于实用主义。即便是对低FODMAP疗法持怀疑态度的Moayyedi也建议他的部分患者尝试一下这种治疗方案。他的经验是，这种疗法有25%的机会可能可以帮助到IBS患者。

Simrén认为，尽管我们还不太清楚麸质与IBS的关系，但是在患者表示无麸质饮食对他们有帮助时他也不会表示异议。据他介绍，他会跟他的患者说，他不清楚病情为什么会好转，但是他很高兴无麸质饮食能够帮助患者，而且只要患者自己感觉无麸质饮食对病情有帮助，他也希望患者继续坚持下去。



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

五、IBS诊断



1. 让IBS的诊断更容易

Brian E. Lacy指出，最新版（第四版）《罗马诊断指南》（Rome criteria）能够帮助临床医生更方便、更准确地诊断肠易激综合征（IBS）。

肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）是临床医生们最常碰到的消化科疾病，在全球范围内，不论种族、性别和社会经济地位等，大约有11%的人会被这种疾病困扰。IBS的主要症状表现为反复发作的腹痛、腹泻、便秘，以及其它一些与消化道无关的症状。

尽管IBS的发病率很高，但是确诊起来却并不容易。最主要的原因就是缺乏好的生物标志物。由于IBS会表现出多种不典型的、相互重叠的症状，比如腹痛、腹胀、胃胀气、腹泻、便秘等，再加上表现多样，所以诊断起来非常麻烦。加上临床医生们对这种疾病的认识和理解也比较欠缺，所以不论是患者还是医生，都不太愿意仅仅依靠症状表现来诊断IBS这种疾病。

20世纪80年代后期，研究人员曾经想要改进IBS的诊断，使整个诊断流程标准化，所以才制定出了《罗马诊断指南》（Rome

criteria）。2006年推出了第三版《罗马诊断指南》。这版诊断指南给出了当时最新的IBS诊治数据和资料，并且将IBS定义为，近三个月来，在每一个月内，至少有三天反复出现腹痛或者腹部不适，同时至少伴有下列两种症状，包括排便之后症状缓解，出现腹痛或腹部不适时伴有大便次数改变，或者出现腹痛或腹部不适时伴有大便性状的变化。

但是最近十年以来，通过不断的临床实践，我们逐渐意识到第三版《罗马诊断指南》还需要继续更新，因为不断的科学研究加深了我们对IBS发病机制及病理变化的认识 and 了解。但更重要的原因是，临床医生们发现，第三版《罗马诊断指南》并不像他们想象的那么好，它并不能反映真实的临床工作现状。比如，在第三版《罗马诊断指南》里并没有给出任何实验室检测方面的建议，也没有提到IBS患者在排便之后常常腹痛的症状不但没能缓解，反而会进一步加重的情况。被诟病最多的

还有一点，就是大家普遍认为，该指南更适合科研人员使用，而不太适合工作繁忙的临床医生使用，因为患者往往会告诉医生很多不适，既包括肠道相关的症状，也包括很多非肠道相关的症状。还有很多医疗从业人士指出，这版指南里有很多表述都不甚清晰，甚至是错误的。一些科研人员和临床医生们还认为，这版指南不能很好地区分以便秘为主要表现的IBS患者和慢性便秘患者，同样也不能很好地鉴别以腹泻为主要表现的IBS患者和其它原因导致的腹泻。

所以在2016年5月出版的最新版（第四版）的《罗马诊断指南》将会解决上面这些问题，并且会以最新的临床实践证据为基础，为广大的医疗从业人士提供一个清晰的指引。这版指南里收录了很多功能性肠道疾病（functional bowel disorders），其中IBS是发病率最高的一种疾病。包括专门研究IBS的专家——西班牙巴塞罗那Médico Teknon中心（Centro Médico Teknon in Barcelona, Spain）的Fermín Mearin和我本人（《美国胃肠病学杂志》联合主编）在内的国际上的多位专家用了将近3年的时间，做了最全面的文献综述，制定出了这版指南。

我们在这版指南里，就IBS的诊断标准做出了几点重要的更新：去除了“腹部不适”的表述，因为“不适”这种表述非常不清晰，而且并不是在每一种语言里都有这种表述；对腹痛的定义做了更新。在这一版指南里，近三个月来，腹痛必须平均每周至少出现一天，而不是以前规定的每个月有3天即可。之所以做出这种更新，是因为罗马诊断指南编委会做过一个调查，结果发现腹痛是IBS最重要的症状。我们同样认为排便习惯改变是IBS的一大特征，即表现为腹泻、便秘或这两种症

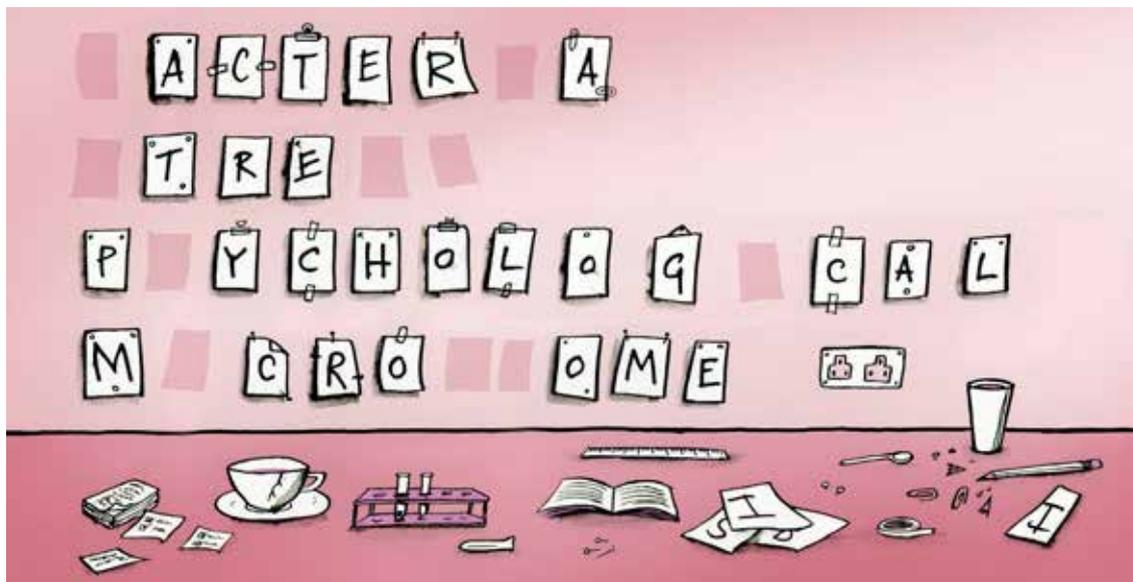
状同时存在。其它常见的症状还包括胃胀气（bloating）或腹胀（distension）等。此外，IBS必须是慢性病，即临床症状至少持续半年以上。我们在这一版指南里也提到了实验室检测的作用，可以借助这些检测排除其它常见疾病，比如乳糜泄（coeliac disease）、乳糖不耐症（lactose intolerance）、以及临床表现非常像IBS的炎症性肠病（inflammatory bowel disease）等。

通过更清晰的表述、更新的临床定义，以及各种实验室检测的辅助，临床医生们借助我们这版指南可以更加方便地确诊IBS。同时，我们更强调了腹痛在IBS诊断中的重要性，这也反映了真实的临床情况，因为直接面对患者的临床医生们告诉我们，腹痛是IBS的必备症状。我们这版指南还能够帮助临床医生们区分IBS和间断性肠痉挛（intermittent abdominal spasms），以及其它慢性便秘或腹泻性疾病。

近十年来，我们对IBS的认识有了极大的提升。虽然目前这种慢性疾病还不能够完全治愈，但是很多新药也能够极大地缓解IBS患者的临床症状。我们相信，《第四版罗马诊断指南》一定能够帮助临床医生们更好地认识IBS这种临床常见的疾病，帮助他们做出更准确的诊断。科研人员们也能够借助我们这版指南更好地区分各种不同的IBS亚型，更清楚地认识IBS的复杂生理机制，开发出更好的治疗药物。

Brian E. Lacy是达特茅斯-希契科克医疗中心胃肠病学和肝病科的主任，同时也是美国胃肠病学杂志（*American Journal of Gastroenterology*）的共同主编。

2. IBS诊断：寻找缺失的一环



数年来，研究者们努力寻找肠易激综合征诊断的生物标志物，挖掘发病机制。但仅仅生物标志物测试就足够了吗？

20多年前，Mark Pimentel对肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）产生了兴趣。当时，尽管IBS发病率很高，但医生往往会告诉患者，IBS根源在大脑。但当时就职于Cedars-Sinai医学中心的肠胃学家Pimentel则聚焦于患者身体的其它地方，如腹部的声音：胃胀、腹胀和胀气——总而言之就是腹内的气。

Pimentel怀疑肠道内的食物细菌发酵产生气体过量。2000年，Pimentel和他的导师Henry Lin发表文章表示，几乎80%的IBS患者小肠里细菌过度增殖。这些患者中，约有一半在清除细菌后，症状有所改善。同时，其他团队也在研究细菌的作用——把食物中毒和IBS联系起来。同理，当Pimentel等人使用空肠

弯曲菌（*Campylobacter jejuni*，旅行者腹泻的常见病因）感染大鼠时，他们发现，这些大鼠不仅出现了IBS症状，也出现了类似的细菌过度增殖。Pimentel指出，事情从这里开始变得有趣。Pimentel现在在Cedars-Sinai中心指导胃肠道移动项目。“我们当时就感觉，应该是细菌引起了IBS。”

Pimentel表示，IBS的罪魁祸首是细胞致死肿胀毒素B（cytolethal distending toxin B, cdtB）——引起肠胃炎的致病原产生的一种关键毒素。去年，Pimentel曾报道，IBS模型大鼠感染空肠弯曲菌后，会形成CdtB抗性，从而引发肠道壁细胞的自免疫响应。此外，他发现CdtB抗体的血浆水平可能有助于从炎症肠道疾病和乳糜泻患者中鉴别出腹泻

型IBS (IBS-D)。有了这些结果, Pimentel和诊断公司Commonwealth Laboratories of Salem研发出了一种名为IBSchek的血液测试。Pimentel指出, 他们从来没有找到一种IBS的生物标志物, 而CdtB测试可以用于诊断IBS。

IBS患者需要诊断测试。只有排除掉具有类似症状的疾病, 如克罗恩氏病 (Crohn's disease)、结直肠癌 (colorectal cancer) 和乳糜泻, 才能确诊为IBS。现有的诊断非常复杂——诊断的平均时间是6.6年。在这期间, 患者不得不看多个医生, 接受多个测试, 最后还是无法确诊到底是何疾病。多个团队试图找到合适的生物标志物, 但都未成功。2009年, 贝斯以色列女执事医疗中心 (Beth Israel Deaconess Medical Center) 的肠胃专家Anthony Lembo的团队和制药公司Prometheus Laboratories合作, 发起了一项包含10个生物标志物的血液测试。2015年, 他作为共同作者发表了CdtB抗体临床测试的研究。但现在该测试被废除, 主要问题是这些标志物与IBS无关。

Pimentel认为, 至少对于IBS-D来说, 有三分之一的患者携带这些标志物, 但并不是所有的胃肠病学家都相信, IBSchek像开发商所说的那么适用。IBS具有极大的异质性, 所以测试需要在多种类型的患者中开展。同时, 一些研究者在关注异质性, 通过不同的生理差异把IBS分成不同的诊断类型。

巨大的不确定性

20世纪60年代学界开始采用IBS这种说法, 但临床医生难以定义该疾病。Lembo指出, 当时IBS有各种奇怪的名字和分类, 就连

症状都没有统一的描述。如今, IBS是基于Rome标准诊断。

传统的诊断类型按照功能将其分类: 便秘型IBS (IBS-C)、腹泻型IBS (IBS-D) 和混合型IBS (mixed IBS)。鲁汶大学 (Univeristy of Leuven) 肠胃学家Jan Tack表示, 区分疾病类型具有重要意义, 因为针对IBS-C和IBS-D, 我们有相对的药物。我们还把这些分成更多的类。例如, 可以根据疾病发病的疾患、主诉症状是痛还是胀、是否出现焦虑等心理问题对其进行分类。Tack还表示, 这些分类是否合理难以确定, 但通常能按照分类给予合适的治疗。

IBS的症状受多种因素影响, 这些因素包括中枢神经系统异常、肠道通透性的问题、免疫系统的削弱和肠道中的微生物平衡问题等。研究者们寻找生物标志物的努力往往以失败告终。例如检测5-羟色胺和炎症, 都能揭示脑与肠胃的不同步。研究者们也探究过一些非分子检测, 如肠道敏感和大脑成像, 但即使是IBS-D亚群病人, 病症的起因也不尽相同。

哥德堡大学 (University of Gothenburg) 的肠胃病学家Magnus Simrén表示, 研究人员对IBS的机制研究取得缓慢进展: 例如, 肝脏产生的、辅助消化的胆汁酸没有被小肠吸收, 到达直肠时, 患者就会发生IBS-D。欧洲已批准使用SeHCAT测试, 它能鉴别出胆汁酸吸收不良, 但美国尚未批准该测试。这种疾病对靶向药物响应良好, 这对于精准医疗非常有利。“我们现在能做的就是使用生物标志物, 将IBS患者分成多个亚群。”

但Pimentel认为, 他的IBSchek更实用。目前的估计表明, 10-20%的IBS-D的患者伴随肠胃炎发生, 但这一估计是基于询问患者发生胃功能失调的过往病史做出的。Pimentel提到, 你可能不记得20年前发生的两天轻微食

道阻且长

物中毒了。他怀疑50-70%的IBS-D发生在细菌感染之后。

许多IBS研究人员认为，现在对感染后IBS发生率的估计可能偏低，但也不可能有Pimentel估计的那么高。Tack表示，除非有更多的数据证据，否则无法说服其他学者IBS是由感染引起的。

Tack还表示，Pimentel的假设——细菌毒素产生的抗体具有自免疫特性，非常合理。动物研究也支持这一点。但他并不确信这种抗体能导致IBS，而且并没有独立证据显示Pimentel研究的受试者真的患有感染后IBS。他认为，CdtB抗体可能是旁观者标记：出现在IBS中，但不是诱因。IBS-D患者的肠道通透性增加，各种大分子物质极易进入粘膜下组织，在无感染的情况下，也能引起抗体响应。Simren指出，IBS的长期患者体内存在IBSChk抗体，但初患IBS的患者体内是否能检测出IBSChk则仍是未知。

加州大学（University of California）的胃肠病学家Lin Chang指出，IBSChk的另一个问题是一半的IBS患者该测试为阴性。更重要的是，她提到，虽然IBSChk能够区分IBS和溃疡性结肠炎，但难以区分克罗恩氏病、乳糜泻和IBS。Chang和Tack等研究者们指出，在IBSChk大规模推广之前，还需要更多的测试。最好是在临床环境下由独立研究者针对大批患者展开研究。Tack指出，他们需要看到更广泛的数据，现在还不在临床上推广这项测试的时候。

Pimentel驳斥了这种担忧。他指出，抗体研究是在180个医学中心的患者中进行的，并且规模比许多被广泛使用的诊断学的研究都大。此外，他指出，有多个研究团体都展开了这项研究，至少一个由军方研究人员主导的研究就证实了他的研究结果。

因为IBS是一种异质性疾病，因此需要借助包含几千个患者的大规模研究，才能理解IBS背后的机制，并找到合适的诊断方法。Chang表示，6月美国国立糖尿病和消化系统疾病研究所（US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases）将会把这项工作安排到肠道功能性失调研讨会（Functional Bowel Disorders Workshop）中。覆盖全欧洲的GENIEUR网络于2012年成立，目标是研究IBS病因。

德国海德堡大学（University Hospital of Heidelberg）的分子遗传学家Beate Niesler和Simren是GENIEUR的共同负责人。他指出，每种IBS药物仅对特定亚型的少数患者有效。有一些早期的线索显示，遗传学和表观遗传学有助于筛选出这些亚群。同时，也有证据显示，IBS与5-羟色胺信号通路、免疫功能、神经功能和肠道屏障功能相关基因有关。Niesler指出，大部分研究都是小规模，而且结果受各个研究中心的科研能力所影响。她认为，来自27个国家的研究员组成的GENIEUR，有足够的力量梳理和深入分析各个研究中心的临床、表型和分子数据。该财团在过去几年达成了协议，现在计划分析5000名患者肠道菌群的基因、RNA以及表观遗传标记。

几乎所有的IBS研究者都同意，需要对IBS的生物学基础加深理解。在此基础上，患者才能得到更好的诊断和治疗。Pimentel希望使用能反映IBS病因的生物标志物来实现这一目标。“现在我们知道，这种抗体是很重要的，”他说，问题是，“如果能清除这种抗体，那么我们就治愈IBS吗？”

六、IBS药物研发： 重磅即将来袭

目前肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）药物相对缺乏，但大波新药正在来袭。

几十年来，肠易激综合征（IBS）一直缺乏有效药物。21世纪之初，两种IBS药物通过监管机构认证，给该领域带来了新希望。然而，这两种药物效果不佳，甚至有严重的副作用。

2000年2月，阿洛司琼（alosetron）成为第一个被美国食品和药物管理局（FDA）批准的，用于治疗女性腹泻型IBS的药物。但之后的几个月里，多位服用该药物的患者出现了严重的副作用，并且有几位患者因此死亡。同年11月，alosetron被撤市。

2002年，美国FDA批准替加色罗（tegaserod）用于治疗便秘型IBS（IBS with constipation, IBS-C）。但tegaserod也有问题，并于2007年被撤市，理由是可能增加心血管疾病风险。IBS药物研发坎坷重重。英国利兹大学（University of Leeds）的胃肠病学家Alex Ford指出，alosetron和

tegaserod的相继失败，大大打击了研究者们的热情。”

让情况更糟糕的是，学界对IBS的多种发病机制了解甚少，胃肠病学家的研发激情倍受打击。IBS不是一种疾病，而是多种症状的组合，其诊断依赖于其它可能原因的排除。局部肠道问题包括肠道功能异常、腹胀和腹痛，且症状受焦虑和情绪低落影响。因此，科学家难以对IBS患者进行分层，也难以获得准确的动物模型，而确定药物靶标更是难上加难。

但IBS的发病率非常高，全球大约11%的人口都患有IBS，因此迫切需要有效的治疗。现在情况有所好转，过去四年来，FDA已经批准三种IBS药物，还有大批药物有望在未来几年正式上市。这些药物靶向从肠道神经传递到粪便组成的多种机制。其中一些药物已被批准用于治疗其它疾病。

重要靶标：5-羟色胺

IBS分为两种，腹泻型（IBS-D）和便秘型（IBS-C），因此传统的IBS药物要么是止泻药，要么是通便剂。这些药物能缓解一些症状，但治标不治本。20世纪70年代，医生们发现，即使在低剂量情况下，某些5-羟色胺（serotonin）靶向抗抑郁药也能有效地减慢肠道蠕动。此后类似的证据不断增加，因此，药物开发者们萌生了设计靶向5-羟色胺的药物。

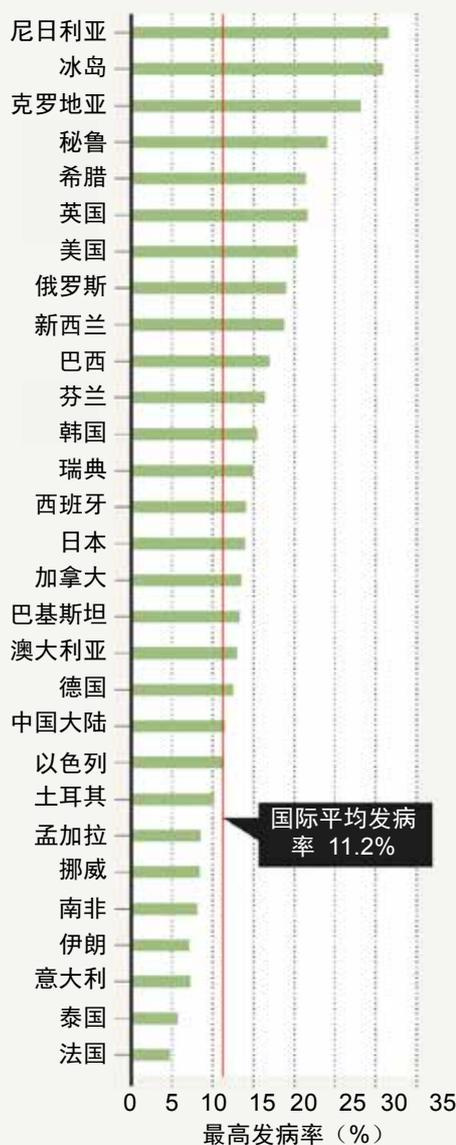
体内95%的5-羟色胺由胃肠道产生，这种神经递质能调控肠道蠕动、肠道分泌和内脏敏感性——这些都是IBS症状的关键要素。迈阿密大学（University of Miami）的胃肠病学家Baharak Moshiree表示，5-羟色胺再摄取抑制剂和三环类抗抑郁药也都对IBS有效。

5-羟色胺受体有7大类，其中一些有亚型或变种，这使得靶向5-羟色胺受体非常困难。与胃肠道最相关的两大类是5-HT₃和5-HT₄。Alosetron是5-HT₃受体拮抗剂，它能阻断受体的作用，减慢粪便经过肠道的速度，但alosestron的问题是阻断效果太好了。皇家墨尔本理工大学（RMIT University）的神经科学家Paul Bertrand指出，alosestron是一个经典的受体阻断剂，它与目标受体结合非常紧密。阻断剂和受体的结合如此紧密，以致于长期使用会完全性地阻断该受体。Bertrand还表示，alosestron的撤市理由很充分，因为阻断剂一直停留在受体处，患者就会出现便秘。2002年，alosestron再次获批，但仅可用于重度、难以控制的IBS-D女性患者，并且该药物受到严格限制。今年这一限制有所放宽。

Tegaserod是5-HT₄受体激动剂，该药物能激活该受体，增强向肠道周围肌肉释放的信号，从而加快肠道的蠕动。Bertrand指出，tegaserod比alosestron安全，因为前者只是部分激活剂，并不会引起受体的全响应。Bertrand还表示，tegaserod对心脏的作用非

全球差异性

由于医疗条件不同，地域特征不同，各国IBS发病率差异很大。下表列出了IBS发病率最高的几个国家。PS：同一个国家不同来源的数据也有很大差异。



常令人意外，他们现在知道tegaserod对其它5-羟色胺受体也有亲和性。

中枢和外周神经系统中都有5-羟色胺受体，所以5-羟色胺药物会增加全身副作用的风险。女性体内的5-羟色胺受体比男性多，因此男性和女性的临床反应可能不同。虽

然有早期的挫败经历，5-羟色胺仍是IBS药物开发的最有吸引力的目标。Bertrand表示，肠神经系统的过度活跃或不够活跃是IBS的发病原因。

目前，IBS新药包括用于治疗便秘型IBS的5-HT₄受体激动剂，这些药物与tegaserod有很大区别。美国胃肠病学会主席、梅奥诊所的胃肠病学家Michael Camilleri指出，新药物特异性更强，这意味着它们将更安全。其中一种是普卡必利（prucalopride），它是5-HT₄受体的高度特异性激动剂，目前还没有报道指出其会增加心脏疾病的风险。2009年，prucalopride在欧洲通过认证，可用于治疗女性慢性便秘，2015年被推广到男性患者。Prucalopride在加拿大已获得批准，但尚未在美国获得批准。扩展其用途的临床试验正在展开中。

Alosetron的替代药物也在临床试验中。抗恶心药物雷莫司琼（ramosetron）于20世纪90年代通过东亚地区的批准，用于癌症治疗。Ramosetron也是一种5-HT₃受体拮抗剂，但药效更强，因此只需使用低剂量。2008年，日本批准ramosetron用于治疗IBS-D，到目前为止还没有严重副作用的报道。虽然目前还没有批准用于女性，但已有研究表明，ramosetron有助于改善IBS症状（S. Fukudo et al. *Gastroenterology* 150, 358 - 366; 2016）。

多个靶标

从根本上讲，治疗IBS的一个关键问题是肠道怎样才能最好地工作。因此，许多药物的目标是改善肠道局部环境——主要通过改变水分含量来影响粪便通过速度。2008年通过FDA批准用于IBS-C的鲁比前列酮（lubiprostone）能激活氯离子通道，增

加液体水平。利那洛肽（linaclotide）于2012年通过了美国FDA的认证，它能靶向鸟苷酸环化酶，而且不但能刺激离子和水的释放，还可以减轻疼痛。但linaclotide的一个常见副作用是腹泻。IBS-C药物plecanatide正处于3期临床试验阶段，它的作用机制与linaclotide一样，也是激活鸟苷酸环化酶，但激活作用相对较弱，因此可以降低腹泻的风险。

大约四分之一的IBS-D是由胆酸过多引起的。胆酸是由肝脏产生的、帮助消化脂肪的固醇类物质。肠道菌群变化和免疫失调都能影响胆酸平衡，这正是利福昔明（rifaximin）（2015年通过批准）等消炎药和抗生素可缓解IBS症状的原因。当胆酸分泌过多，或小肠胆酸吸收太少时都会出现问题。三种胆酸调控分子正处于IBS-D的临床试验阶段，这三种调控分子包括可以吸收胆酸的colesevelam和colestipol（这两者均已被作为降胆固醇药物获批使用），以及可以降低胆酸合成，今年下半年可用于治疗自身免疫性肝病的奥贝胆酸（obeticholic acid）。对于IBS-C来说，增加胆酸水平有助于缓解症状。在欧洲和美国，elobixibat已完成了IBS-C的2期临床试验。该药物能部分抑制胆酸的吸收，使更多的胆酸进入肠道。

科学家们一直知道，阿片类药物能影响粪便组成，因此使用吗啡最常见的一个副作用便是便秘。 μ -阿片受体激动剂洛哌丁胺是一种有效的腹泻非处方药。它的作用机理是减慢肠收缩，延长肠道吸收液体的时间，因此可能造成便秘。Eluxadoline，去年FDA批准的、第二个用于治疗IBS-D的药物，也会刺激 μ -阿片受体，同时抑制 δ -阿片受体的活力。Janssen制药公司胃肠道药物开发组负责人、eluxadoline的开发者Pamela Hornby指出，这种双重作用能帮助肠道传输功能回归平衡，不会引起便秘，同时也能缓解疼痛。

更好的工具

药物开发者喜欢局部作用药物的一个原因是便于在动物模型上观察效果。波兰罗芝大学（Medical University of Łódź）的生化学家Jakub Fichna表示，他们有很好的肌肉生理学和肠道动力模型。然而，目前IBS模型非常缺乏，各模型都只能模拟IBS的部分症状。举例来说，肠道功能变化可能会引起疼痛，但疼痛难以量化，更难以从分子水平上去靶向。

为了满足这方面的需要，Fichna团队调整了结肠敏感性小鼠模型，获得了具有IBS相关内脏痛和相关感觉的模型。Fichna怀疑，多个信号参与了这些感觉，并涉及身体的多个系统。他指出，过去，他们主要聚焦于阿片和大麻受体，但现在他们聚焦于疼痛感知，并慢慢进入了5-羟色胺领域——这些受体都有可能

与内脏痛相关。现在的挑战是，能否把肠道中这些系统的作用分离开之后，再检验激活特定受体是否能够减轻或加重IBS症状。

过去几年里，IBS药物开发取得了重大进步。Ford指出，多种药物即将上市，这非常激动人心。对于Moshiree等临床医生来说，更多的药物选择让他们如释重负。她表示，病人通常在几周内就会知道药物有没有效果。如果药物无效，那医生就要赶紧换。

尽管进步是巨大的，但对IBS相关机制的加深理解仍具有重要意义。例如，食、焦虑和压力是如何影响症状的？Fichna指出，社区合作也非常重要。因为IBS涉及的因素太多了，它并不存在一个开关式的靶标，一种药物根本无法治愈，而是涉及了多种分子、多个系统和多种机制。现在我们都相当于在摸着石头过河。



百态 · 频道

www.LifeOmic.com

七、IBS四大问题



关于肠易激惹综合症（irritable bowel syndrome, IBS）的致病原因以及症状等问题，还有很多都是我们目前还不太清楚的。不过这些问题基本上可以归纳到以下这四大类问题当中，它们是：

问题		这个问题的重要性在哪	关于这个问题，我们目前所掌握的程度	接下来还需要做什么
1	IBS背后的致病机制是什么？	IBS具有各种各样的临床表现，IBS患者对于治疗的反应也千变万化，这些现象都说明，IBS背后一定隐藏着多种不同的致病机制。只有明确了这些致病机制，我们才有可能开发出更好的治疗方法。	人体的肠道在受到损伤时会表现出特定的反应，比如腹泻、便秘或者痉挛。然而多种不同的疾病最终都会表现出这些症状。	科研人员已经确定了几种导致IBS的病因，比如胆汁酸吸收不良（bile-acid malabsorption）。类似于欧洲GENIEUR协会（Europe's GENIEUR consortium）这样的大规模组织也正在试图发现遗传，以及表观遗传学与IBS的关系。

续下表

续上表

2	IBS与精神卫生之间的关系?	即便是出于治疗的目的,我们也有必要弄清IBS是消化道方面先出现问题导致了一系列精神症状,抑或是IBS存在神经方面的诱因。	焦虑与抑郁是IBS患者常见的两大症状。在神经系统疾病中发挥重要作用的血清素系统也与IBS有关。此外,在创伤后应激综合症患者中也常常会并发IBS。	在大规模临床试验工作中,通过临床表型对患者进行分类有助于科研人员们发现线索。与此同时,临床医生们在做出精神疾病诊断时也一定要非常谨慎。
3	饮食因素与IBS的关系?	饮食因素似乎是治疗IBS的重要手段。了解什么样的IBS患者用饮食治疗能够见效,以及为什么能够用饮食手段来治疗他们,这些都有助于我们提高IBS临床处置水平。	食物成分在我们的肠道中都会经由肠道微生物进行发酵处理,而某些食物发酵之后会加重IBS的症状。所以通过饮食手段也能够缓解IBS的病情,但是其间的因果关系还不是特别肯定。	开展更大型的、更加严谨的临床试验有助于我们确定各种食物成分与IBS的关系。微生物学家与消化科医生和营养学家一起通力合作,将有望帮助我们更好地认识和了解肠道微生物的作用。
4	IBS能够被确诊吗?	诊断IBS主要依靠临床表现,同时还得排除其它疾病的可能。这对患者、临床医生,以及医疗卫生系统来说非常折磨。	寻找IBS生物标志物的工作总是以失败而告终。现在又在开发呼吸检测项目和血清学检测项目,不过这与临床应用还有很大一段距离,而且对此持怀疑态度的人不在少数。	更加明确、清晰的临床表型有助于科研工作者们发现与IBS有关的生物标志物。利用这些生物标志物可以对患者进行分类,帮助临床医生对不同的患者选择最合适的治疗方案。

八、访谈Peter Whorwell ——ISB病情的聆听者



Peter Whorwell是英国南曼彻斯特神经胃肠病学服务中心（South Manchester Neurogastroenterology Service）的负责人兼南曼彻斯特大学医院（University Hospital of South Manchester）的胃肠病学家。他研究和治疗肠易激综合症（irritable bowel syndrome, IBS）已有35年，期间见过太多绝望的IBS患者。

■ 得了IBS，生活是怎样的？

上个世纪70年代，我还是个医学生。当时的理念是，IBS是过度敏感的女性臆想出来的，不要把这些病人的话太当真——她们主要是心理问题，而不是身体问题。不幸的是，这种错误的看法一直存在着。但事实是，IBS是一种影响了数以百万计的患者的疾病，而且男性、女性都会患这种疾病，而且常见：15%的英国成年人患有IBS。通常情况下，患者有腹痛、腹胀、排便困难：有人便秘，有人腹泻，有些人在两种症状中切换。他们也可能经历背痛、疲劳或恶心，并有膀胱和/或妇科问题。对于一些人来说，症状是可控的，但对于另一些人，疾病完全不可控。

我见过很多重度IBS患者。来我们诊所的病人有一半有失禁症状。有时，他们半夜醒

来，会发现自己尿床。女性在性交时会有大小便失禁，性交因此也变得非常痛苦。有时腹胀太严重，以致于病人看起来像怀孕了一般。疼痛太严重，就像是劳动，但劳动总有终结时，疼痛却无止境。随着时间的推移，女性自尊极度受挫。对于一些人来说，症状如此严重，他们根本无法离开家。IBS就像是上班遇到了毫无人性的雇主。我的一些患者也同时患有癌症，他们告诉我说，比起癌症，IBS更可怕。IBS患者感到非常绝望，但医生却总是告诉他们，只是心理问题。

■ IBS患者去看医生的体验是怎样的？

第一次问诊非常重要，它决定着整个治疗过程是否有效。在英国等国家，因为全科医生时间较紧，所以他们倾向于关注患者描述的、

最严重的一个症状。比如说，如果是膀胱问题，医生可能会开抗生素；如果是月经问题，他们会建议病人去看妇科。结果是，如果IBS一直得不到确诊，病人会得到一些完全无效、至是有反作用的治疗。举例来说，抗生素就会加重IBS症状，手术干预也会加重肠道敏感。

在最坏的情况下，病人不得不辗转于全科医生和各科专家之间。他需要接受各种扫描、结肠镜检查 and 胃镜检查。所有这些检查都有助于排除严重疾病，如溃疡、克罗恩病或癌症，但还是无法确诊。此时，医生往往会告诉患者，他们的身体没有问题，或者是他们患有IBS，他们得学着适应这种疾病。经过多趟无用功之后，他们可能才能找到像我这样的IBS专家。

■ 为什么IBS难以确诊？

医生们习惯基于各种测试来判断疾病，但是没有针对IBS的测试。IBS的症状非常复杂——确切地说，它是一种综合征，而非一种疾病。我不做测试，我的做法是倾听患者的症状，通过整理患者主诉的症状，根据经验做出临床判断。但并不是每个医生都有这么丰富的经验和专业技能。

有时，IBS患者也的确能从全科医生或专家那里拿到确诊，但并没有这么明确，后续的治疗也没有那么成功。例如，我的同事Carol Francis（现在就职于切斯特医院（Countess of Chester Hospital））和我证实了，纤维丰富的饮食只能缓解10%患者的症状；55%会感觉更糟糕（C. Y. Francis & P. J. Whorwell *Lancet* 344, 39-40; 1994）。然而，一半的医生仍然建议患者多吃纤维类食物。有时医生也会开药；解痉药可以通过放松肠道肌肉，减轻疼痛；泻药和抗恶心药物可以用来控制肠道症状；老式的三环类抗抑郁药也具有镇痛作用。但一般在此之前，患者听到太多次的告诫，即“疾病是心理问题”。因此他们拒绝服用这些药物。

■ 你如何帮助这些IBS患者？

我是一名三级护理专家，全科医生和二级医疗专家会把那些重度、持续性IBS的患者转诊给我。每年我接诊2000名IBS病人。他们中很多人都受到医保系统5-10年的限制。这些人无法正常地工作和生活，38%的人甚至尝试自杀（V. Miller *et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2, 1064-1068; 2004）。

这些病人来找我看病时，都迫切需要一个诊断，我一般也会在首次看诊就给他们确诊。我会告诉他们，我无法治愈他们，但如果他们谨遵医嘱，我能帮他们缓解症状。

我会给他们一个严格的食谱。现在在IBS领域非常流行的FODMAP包括一些可消化的碳水化合物。我给的食谱比FODMAP更极端，更具限制性。在我的指导下，患者逐渐重新纳入一些食物，看看能否适应。这种疗法对一半的患者有效。

下一步，尝试药物。我尝试不同的药物、剂量和组合。如果我开抗抑郁药，我会开很低的剂量，毕竟大部分患者并没有抑郁。低剂量的抗抑郁药能有效缓解疼痛，例如，阿米替林对半数以上的患者有效。

■ 催眠有助缓解病情吗？

是的，有用。在开食谱和药物之后，我们也会对病人进行催眠治疗。我们有一支专业的催眠专家。去年，我们做了一个调查研究，发现1000例难治性IBS病人，其中76%在催眠治疗后有明显改善，症状严重程度减轻一半（V. Miller *et al. Aliment. Pharmacol. Ther.* 41, 844-855; 2015）。我们有二十多篇已发表的文章证实，催眠有助于缓解IBS。

■ 催眠疗法的有效性是否证明了IBS确实是种心理病？

完全不是这回事儿。这种催眠并不针对心理，而是针对肠道。这种聚焦肠道的催眠，诱

导深度放松，教人们控制生理症状。催眠已被证明能有效减少IBS病人胃肠敏感、肠道肌肉收缩强度，以及胃酸分泌。催眠依靠想象；如果有人觉得腹胀，我们会让他们在催眠状态下想象气球放气的情形；如果有人患了便秘，我们会要求他们想象河水流动缓慢，然后加速流动的情形。催眠结束后，专家会给予病人一些建议，例如，如果病人感觉腹痛，仅仅通过把手放在腹部，就能缓解症状。现在我们甚至通过Skype给予催眠治疗。

■ 这种替代疗法有什么缺点？

随着对催眠疗法理解的加深，越来越多的医生会给予病人这种治疗，但问题是，他们可能不具备IBS相应的资质或知识。有些人甚至宣称接受过我的培训，但我见都没见过他们。催眠治疗名声太盛，以致于很多人打着它的旗号招摇撞骗。

■ 有没有其它IBS疗法即将问世？

我们希望明年能开展一项肠道菌群移植试验。一些IBS患者存在肠道菌群失衡的情况。清除体内不平衡的菌群，换之以健康的菌群，可能改善IBS。不过这个假设备受争议。虽然在美国，有报道显示，一些患者在接收肠道细菌移植后，IBS有明显改善。但我们现在还在准备阶段，还得向伦理委员会申请。我很担心，我们的申请会被拒，因为很多监管人员仍然认为IBS只是小毛病。

■ 你认为未来对IBS的理解和治疗会出现怎样的变化？

我的想法比较消极。IBS是最常见的胃肠道疾病，但大众，包括医生对它的误解非常多。医生群体认为IBS是温和的、不致命的疾病，病人群体感觉备受忽视。该领域的科研经费难以申请，而监管机构也拒绝为新疗法的试验提供基金。但IBS其实是致命的，患者可能因为难以忍受而选择自杀。因此，必须改变这些误解。

我所在医院的呼吸医师、心脏病专家和其他专家各有几十名，但只有一名IBS专家，也就是我。我担心的是，当和我一样的IBS专家退休之后，IBS病人该怎么办。与我合作的5个催眠专家中，有2位退休了，却没有新人顶上来。年轻的胃肠病学家并不想做我做的事情——他们喜欢使用内窥镜这种可以直接衡量的技术。而我所做的主要是：聆听病人、鼓励他们，从不断试错的过程中，帮助病人管理疾病。一般情况下，我的确能帮助这些患者——帮助他们离开家、返回工作，回归正常生活。我希望未来这种方法能继续，因为它的确有效。

更多关于IBS的资料，请登陆

nature.com/IBS nature.com/subjects/irritable-bowel-syndrome

原文检索：

1. Amber Dance. (2016) Transit time. *Nature*, 533(7603): S102-S103.
2. Michael Eisenstein. (2016) Bacterial broadband. *Nature*, 533(7603): S104-S106.
3. Sujata Gupta. (2016) Something in the water. *Nature*, 533(7603): S114-S115.
4. Sarah DeWeerd. (2016) Food for thought. *Nature*, 533(7603): S108-S109.
5. Brian E. Lacy. (2016) An easier diagnosis. *Nature*, 533(7603): S107.
6. Alla Katsnelson. (2016) Diagnostics: Filling in the missing pieces. *Nature*, 533(7603): S110-S111.
7. Branwen Morgan. (2016) Drug development: A healthy pipeline. *Nature*, 533(7603): S116-S117.
8. Michelle Grayson. (2016) IRRITABLE BOWEL SYNDROME 4 BIG QUESTIONS. *Nature*, 533(7603): S118.
9. Helen Pilcher. (2016) Q&A: Peter Whorwell. *Nature*, 533(7603): S112-S113.

张洁、Eason /编译

高灵敏性

双荧光素酶检测试剂盒

- 兼容性强** 与 Promega 萤火虫和海肾荧光素表达载体相兼容！
- 灵敏性高** 对萤火虫和海肾荧光素酶产生的光信号极度敏感！
- 适用性好** 适用于多种不同的真核生物细胞系样品的检测！
- 操作简便** 只需 2 步实验！

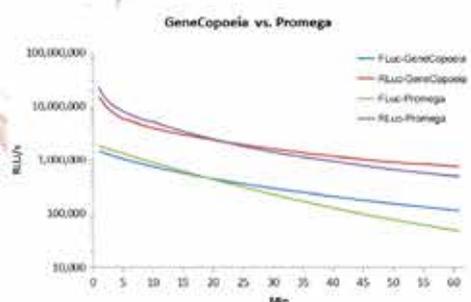


图 1. 用 GeneCopoeia 的 Luc-Pair™ 高灵敏性双荧光素酶检测试剂盒检测萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的活性。用 Promega 的 pGL4.13 和 pGL4.75 报告载体转染 HEK293 细胞，转染 48 小时后分别检测荧光信号，效果如上图所示。FLuc-GeneCopoeia 和 RLuc-GeneCopoeia 代表 GeneCopoeia 的检测结果，FLuc-Promega 和 RLuc-Promega 代表 Promega 品牌试剂盒的检测结果。

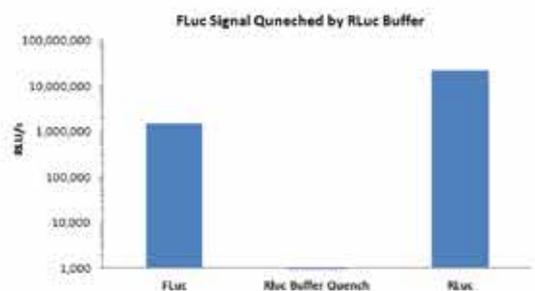


图 2. 萤火虫荧光素酶的活性被 Luo-H Buffer II 淬灭。用 Promega 的 pGL4.13 和 pGL4.75 报告载体转染 HEK293 细胞，转染 48 小时后检测萤火虫荧光信号（左柱），然后把 1 x Luc-H Buffer II 【不包含（中柱）或包含（右柱）底物】加入到微孔板后，用光度计再测荧光值，实验结果表明约 99.9% 的萤火虫荧光素酶活性被淬灭（中柱），而海肾荧光素酶反应不受影响（右柱）。

产品名称	描述	货号	规格	目录价	促销价
Luc-Pair™ Duo-Luciferase HS Assay Kits	高灵敏性双荧光素酶检测试剂盒 可高效、快速检测萤火虫荧光素酶（FLuc）和海肾荧光素酶（RLuc）荧光素酶的活性。	LF004	100 rxns	¥ 1,190	¥ 952
		LF005	300 rxns	¥ 3,000	¥ 2,400

GeneCopoeia 系列荧光素酶检测试剂盒的优点及适用范围

	Vector Type	Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits		Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits	
		Duo-Luciferase Assay Kit 2.0	Duo-Luciferase HS Assay Kit	Dual Luminescence Assay Kit	Gaussia Luciferase Assay Kit
Reporter Genes		Firefly and Renilla Luciferase	Firefly and Renilla Luciferase	Gaussia Luciferase/ Secreted Alkaline Phosphatase	Gaussia Luciferase
Key Feature		For Enhanced Stability	For High Sensitivity	For Secreted Reporters	For Secreted Reporters
GLuc-ON™ Promoter Reporter Clones	pEZ-PG04			√	
	pEZ-PG02				√
	pEZ-LvPG04			√	
	pEZ-LvPG02				√
miTarget™ 3' UTR miRNA Target Clones	pEZ-MT05			√	
	pEZ-MT06	√	√		
GLuc-ON™ Transcriptional Response Element Reporter	pEZ-PG02				√
GeneCopoeia's Vector Options	pEZ-FR01	√	√		
	pEZ-FR02	√	√		
	pEZ-FR03	√	√		
	pEZ-GN01				√
	pEZ-GN03				√
	pEZ-GA01			√	
	pEZ-GA02			√	
	pEZ-GA03			√	
	pEZ-LvGN01				√
Promega's Vector Options	pGL4 Luciferase Reporter Vectors	√	√		
	pmirGLO Dual-Luciferase miRNA Target Expression Vectors	√	√		

其他荧光素酶检测系列产品

产品名称	描述	货号	规格	目录价	促销价
Luc-Pair™ Duo-Luciferase Assay Kits 2.0	高稳定性双荧光素酶检测试剂盒 方便、高效检测萤火虫荧光素酶 (FLuc) 和海肾荧光素酶 (RLuc) 活性。	LF001	100 rxns	¥ 1,190	¥ 952
		LF002	300 rxns	¥ 3,000	¥ 2,400
Luc-Pair™ Firefly Luciferase Assay Kits	高灵敏性萤火虫荧光素酶检测试剂盒 方便、高效检测萤火虫荧光素酶 (FLuc) 活性。	LF007	100 rxns	¥ 600	¥ 480
		LF008	300 rxns	¥ 1,000	¥ 800
Luc-Pair™ Renilla Luciferase Assay Kits	高灵敏性海肾荧光素酶检测试剂盒 方便、高效检测海肾荧光素酶 (RLuc) 活性。	LF010	100 rxns	¥ 600	¥ 480
		LF011	300 rxns	¥ 1,000	¥ 800
Secrete-Pair™ Dual Luminescence Assay Kits	分泌型双荧光素酶检测试剂盒 检测分泌型 Gaussia 荧光素酶 (GLuc) 和碱性磷酸酶 (SEAP) 的活性。	LF031	100 rxns	¥ 1,110	¥ 888
		LF032	300 rxns	¥ 3,110	¥ 2,488
Secrete-Pair™ Gaussia Luciferase Assay Kits	分泌型单荧光素酶检测试剂盒 检测分泌型 Gaussia 荧光素酶 (GLuc) 活性。	LF061	100 rxns	¥ 620	¥ 496

- 凡购买荧光素酶试剂盒任一产品，同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3'UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆，可再享 9 折优惠。
- 同一订单订购荧光素酶检测系列产品 10 个及以上享额外优惠！

客户发表文章举例：

- ◆ Let-7 microRNAs target the lineage-specific transcription factor PLZF to regulate terminal NKT cell differentiation and effector function, 2015, *Nature Immunology*, IF 24.973, Luc-Pair™ miR Luciferase Assay Kit.
- ◆ Sip1 Downstream Effector ninein Controls Neocortical Axonal Growth, Ipsilateral Branching, and Microtubule Growth and Stability, 2015, *Neuron*, IF 15.982, Secrete-Pair™ Dual Luminescence Assay kit.

易锦生物
iGeneBio

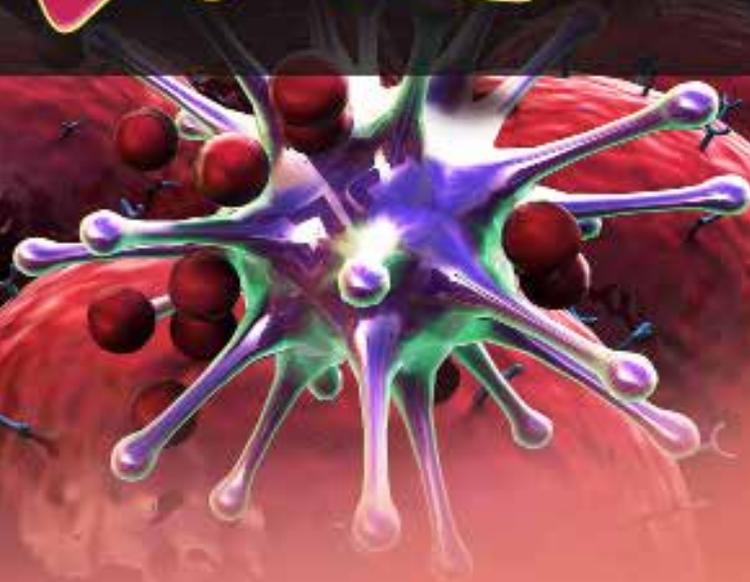
复能基因
FulengGen

地址：广州科学城揽月路3号F区8楼 (510663)
电话：4006-020-200 020-32068595
邮箱：sales@igenebio.com
网址：www.igenebio.com
www.fulengen.com



Hot Topics

热点



借助细胞生物学 技术追踪细胞的一生

能够记录细胞每天日常活动的技术让我们有了前所未有的新发现。

细胞DNA在某些时候会被压缩成我们在显微镜下可见的染色质，但是如果不对正在进行有丝分裂的细胞进行标记，我们是很难看到这些染色质的。细胞可能处于有丝分裂的G1期，此时它开始大量合成蛋白质；也可能处于有丝分裂的S期，此时它正在复制DNA；当然，它也可能处于有丝分裂的G2期，对复制完成的DNA进行“质检”；或者，可能处于有丝分裂的M期，开始进行有丝分裂，对称地、或者不对称地分裂成两个细胞。不论是研究肿瘤的发展还是分化，这些细胞事件都是生物学研究工作中的重点。

1882年，德国生物学家Walther Flemming绘制了详细的图谱，以描述和介绍细胞的有丝分裂过程，以及单个细胞内染色质的结构。英国Wellcome基金会Sanger研究所（Wellcome Trust Sanger Institute）的科研人员Sarah Teichmann和她实验室的博士后Kedar Natarajan通过邮件告诉我们：“一百多年之后，我们将能够利用最新的技术，例如单细胞基因组学技术（single cell genomics）来不断地发现新的调控机制，这真的非常棒。比

如，细胞在G1期、S期和G2期都会一直进行转录，而且会持续对周围与细胞分化有关的环境信号做出反应，这让我们非常好奇。”



Sarah Teichmann (图右)和Kedar Natarajan (图左)一边骑自行车，一边讨论细胞周期的问题。

2008年，日本RIKEN研究所的Atsushi Miyawaki团队发明了一项新技术。他们通过遗传编码（genetically encoded method）的方式获取了与细胞周期有关的视觉输出信

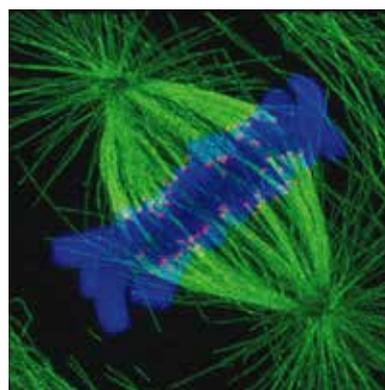
号。美国约翰霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins University School of Medicine）的Robert Newman和Jin Zhang将这项技术比喻为有丝分裂研究领域里的一盏明灯。有了这盏灯的光亮，我们就可以看到以泛素为基础的细胞周期荧光标志物（fluorescence ubiquitination-based cell-cycle indicator, Fucci）了。这是一种利用了细胞周期中的细胞蛋白振荡现象（cellular proteins oscillate）的新技术。

据Miyawaki介绍，在Fucci系统下，处于G1期的细胞会发出红色荧光，因为此时荧光蛋白会与Cdt1蛋白上的91个氨基酸残基的泛素蛋白结构域结合。而细胞在S期时，Cdt1蛋白会降解，此时荧光蛋白会与Geminin蛋白上的110个氨基酸残基的泛素蛋白结构域结合，所以处于S期和G2期的细胞会发出绿色荧光。细胞进入M期之后，荧光开始消退，因为这时绿色荧光蛋白开始降解，而且细胞也不会再合成红色荧光蛋白了。2014年，Miyawaki课题组又推出了mVenus-p27K¹这种可以表明细胞处于G0期（此时细胞会离开细胞周期，暂时休眠起来）的标志物分子。

2016年，美国斯坦福大学（Stanford University）的Michael Lin团队又开发出了Fucci4，它可以同时报告细胞G1、G2、S和M共四个周期。Lin当年在美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）Roger Tsien实验室做博士后时为了追踪神经元细胞内的激酶（kinases），曾使用过荧光共振能量转移报告系统（fluorescence resonance energy transfer reporters）和荧光蛋白工程技术。在了解Fucci技术之后，他意识到可以利用荧光蛋白的波长改造技术（fluorescent protein wavelength engineering）来研究他最感兴趣的细胞周期问题。于是他们在Fucci系统的基础上进行了改造，给该系统添加了一个报告因子，即发射远红外波长荧光的荧光蛋白mMaroon1。该蛋白能够标识从S期进

入G2期的细胞，这也有助于科研人员观察染色质的浓缩过程。

这些报告因子能够帮助我们更好地了解细胞周期。美国洛克菲勒大学（Rockefeller University）的Titia de Lange团队利用Fucci系统和活体细胞成像技术发现了端粒驱动的基因组失稳现象（telomere-driven genome instability），它是肿瘤细胞形成四倍体（tetraploidization）细胞的重要因素。功能异常的端粒酶会使细胞绕过有丝分裂途径，再次进入S期，因此细胞内出现了4个基因组拷贝，形成四倍体细胞。



图片显示的是一个正在分裂的大鼠PtK1细胞。图中绿色的是微管蛋白（tubulin），红色的是动粒蛋白（kinetochore protein），蓝色的是DNA。虽然有丝分裂的过程已经被研究得非常清楚了，但是随着科技的进步，我们还是不断有新的发现。



美国斯坦福大学开发的Fucci4系统可以同时表示活体细胞的四个细胞周期。

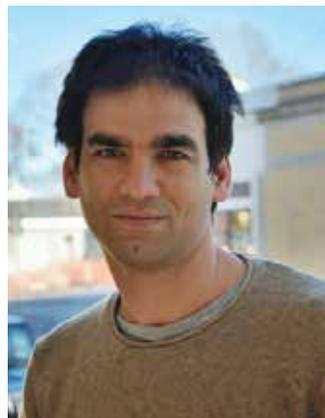
在发育生物学（developmental biology）界，之前在日本国立心脑血管研究中心（National Cerebral and Cardiovascular Center in Japan）工作，目前在日本医学院（Nippon Medical School）工作的Shigetomo Fukuhara希望研究斑马鱼身体各个部位的血管结构是如何发育生长的。Shigetomo的团队对正在发育中的斑马鱼胚胎内皮细胞（endothelial cells）进行了成像研究，借此来跟踪细胞周期的进行情况。为了观察之前只可能在组织染色中观察到的现象，他们培育了一个转基因的斑马鱼品种。这种斑马鱼的内皮细胞能够表达Fucci（zFucci）系统。随后他们通过采用5-乙炔基-2'-脱氧尿苷（5-ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU）标记处于S期的内皮细胞的方法，以及时间推移成像技术（time-lapse imaging）查看了各种细胞周期阻滞剂对这套zFucci系统的实际功效。

如果不考虑细胞周期的因素，那么就会让很多科研人员掉入陷阱。据Friedrich Miescher生物医学研究院（Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research）的科研人员Prisca Liberali介绍，表型具有细胞周期依赖性的细胞内的遗传和化学干扰信号可能会在不改变细胞表型的情况下，改变细胞的周期。这可能会让我们误读实验结果。在细胞信号通路方面也有可能出现问题。Liberali等人就发现，G2期细胞的AKT和ERK激酶的活性会更高。可是很多科研人员都只会关注活性更高这个结果，而不会考虑细胞是不是处于G2期。在研究细胞与细胞之间的差异性问题时，最好也不要忽视细胞周期这个因素。Liberali表示，非常明显，如果不考虑细胞处在不同周期的问题，就意味着忽略了这对细胞间差异具有明确决定性意义的因素。

深入研究

在美国哈佛医学院（Harvard Medical School）Tim Mitchison实验室做博士后研究的Stefan Florian为了研究抗癌药物在体内的作用机制，也选择了Fucci4系统，他将其称作“一项天才的发明”。因为在使用该系统之前，Florian等人借助两种Fucci指示剂（Fucci indicators）和一种组蛋白标记技术（用以提供染色体的形态作为线索），只能分辨出活体麻醉小鼠的3个细胞周期。据Florian介绍，他们也曾使用3种Fucci指示剂，但是最终还是决定使用Fucci4系统，因为只有这个系统才能提供最多的信息。而且G0/G1感受器如果真的能够达到广告中宣称的效果，会是一个非常有意思的科研工具。

虽然有了3种不同的颜色，但是Florian还需要一套计算机软件，来帮助他解析在三维环境下培养的、高度堆叠的细胞的图像。因为在成像的时候他老是不停地问自己：“我是不是已经看过这个细胞了？”为了更好地完成实验，他亲自参与开发了一款计算机软件，利用该软件可以对各个细胞周期的状态进行定量评估。



Stefan Florian参与开发了一款计算机软件，利用该软件可以对各个细胞周期的状态进行定量评估。

Florian使用了3D培养系统（3D culture systems）和活体成像技术（intravital imaging）。这样一来，他的观察时间就要比之前使用麻醉小鼠作为研究对象时充裕多了。通常来说，哺乳动物的细胞在体外培养时会在24~48小时内完成一个细胞周期。有了3D培养系统，Florian就可以清晰地看到，细胞在受到信号刺激之后，是否会完成一次有丝分裂。而且与在培养皿中培养的细胞相比，在3D培养系统中培养的细胞，其表现更加符合体内天然状态下的表现。

Florian评价道：“有了3D培养系统和Fucci4系统，你就能够获得持续的信息，而且能够对整个细胞周期过程有一个动态的认识。”有了这些细胞研究结果之后，我们还可以用离体组织研究，以及荧光激活细胞分选（fluorescence-activated cell sorting, FACS）或组织免疫组化的方法对其进行验证。不过在3D培养系统中使用Fucci4系统也有一定的问题，比如因为观察的层次比较深，荧光会比较弱。对此，Florian表示，如果只使用一种颜色，那么很容易分辨出细胞是有颜色还是没有颜色，但若是同时使用多种颜色，就很难区分了。如果细胞所处的位置比较深，那么就很难判断细胞的荧光颜色较浅究竟是因为细胞刚好离开某个细胞周期阶段，进入下一个细胞周期阶段，还是仅仅因为细胞所处的位置较深而已。

为了解决这类问题，Miyawaki想到了双光子显微镜（two-photon microscopy）。对于固定过的3D培养样品，使用包括Miyawaki等人实验室开发的Scale技术在内的组织清理技术（tissue clearing methods）都是可以的。Lin建议使用共聚焦显微镜（confocal microscopy），如果能够对标本选择侧面照明的方式，那么就推荐使用平面照明显微镜（plane illumination microscopy）。Lin并不推荐双光子显微镜，因为那样就需要多个不同波长的激发光。据他介绍，我们可以通过在同一观测深度上选择一个荧光参照物的方

法，来修正因为细胞所处位置较深，而损失了荧光强度的问题。但是如果用了时间延迟成像技术，也可以不用这么做。如果能看到每一种颜色的变化过程，也可以不用设这个参照物。

解决其他问题

Florian还碰到了一个问題，那就是荧光蛋白表达的异质性问题。正如Lin解释的那样，他的团队将两个Fucci系统组份都构建到一个慢病毒载体上，再将两个Fucci4组份都构建到另一个慢病毒载体上。他们的实验不需要蛋白同时表达，因此他们没有筛选同时表达所有四个组份蛋白质的细胞。但是也有人会用FACS技术分选同时表达两个慢病毒载体的细胞，甚至有可能需要在不同的波长下筛选不同强度的荧光信号，这样一来，就可以判断哪些强度能够给我们最强的信号，而又不会影响细胞。

Miyawaki也推荐使用慢病毒载体，以便能够以较高的效率完成细胞转染实验，并建议自行构建载体，在一个载体上插入多个相关的位点，比如用2A肽段将多个Fucci探针连起来，构建出双顺反子（bicistronic）的Fucci系统。这个方法能够解决很多问题，比如他们在小鼠模型中插入Fucci系统之后碰到的转基因失活（transgene inactivation）等问题。



图片展示的是使用了Fucci系统的小鼠胚胎。该系统利用了细胞周期里某些蛋白质的变化。其中绿色信号表示细胞增殖，红色信号表示细胞分化。该组织里没有ScaleA2。

科研人员们经常会联系日本RIKEN研究院的Fucci系统开发人员，想要了解这些荧光标志物对细胞生理学的影响作用，因为他们对此有所疑虑。据Miyawaki介绍，这些人的疑虑主要源自科研界不严谨的探针命名习惯。Miyawaki的团队付出了巨大的努力，来挑选既能够用作细胞周期指示作用，又不会影响细胞周期进程的结构域。Miyawaki详细指出，首先，他们构建了大量的截短体和突变体。然后，他们又用每一个载体各自筛选出一个稳定的转染细胞系。最后又进行了大量的时间延迟成像实验，以逐个验证是否能够明确地分辨这些细胞的细胞周期状态。mK02-Cdt1和mAG-Geminin等探针的这种命名的方法本身就具有误导性，因为其并不涉及其中提到的Cdt1蛋白和Geminin蛋白是否是全长蛋白还是蛋白片段的问题。但是如果使用了全长蛋白，那么的确会明显地影响细胞周期的进程，因此，最科学的命名方法应该是mK02-hCdt1(30/120)和mAG-hGem(1/110)这种明确标明蛋白是截短体蛋白，而且是哪种截短体蛋白的方式。

新加坡分子细胞生物研究院(Institute of Molecular and Cell Biology in Singapore)的科研人员Philipp Kaldis认为，Fucci系统在活体细胞研究领域里还有很多种应用潜力，但是我们很难往原代细胞(primary cells)里转染质粒。虽然Fucci系统很容易判断细胞处于细胞周期的哪个阶段，但还是很难明确区分各个阶段之间的转换。Kaldis表示，FACS技术可以很好地解决这个问题。他还认为，如果该技术有更进一步的发展，则一定可以用来跟踪整个细胞周期的进程。Kaldis更喜欢对活体小鼠进行生理学研究。他使用缺乏细胞周期依赖的激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)，或者缺乏其它细胞周期调控蛋白的小鼠动物模型作为研究对象，来发现并确定在细胞周期进程中，会产生去磷酸化修饰的蛋白质。不过他也遇到了难题，比如G2期并不总是G2

期。在敲除了*Cdk1*基因的小鼠体内，细胞会停滞在G2期，经过一段时间之后，开始内复制(endoreplication)，此时细胞的基因组会完成复制，但是细胞本身却并不分裂。据Kaldis介绍，这种情况与在G2期不会发生内复制的细胞是完全不同的。

对细胞进行同步化处理(synchronizing)对科研人员是非常有帮助的。Kaldis指出，比如我们可以分离出T细胞，并对其进行刺激，使其同时进入细胞周期。在成年人的肝脏组织内，造血细胞是静止细胞(quiescent)，但是一旦受损，受损部位的这些细胞就会同时进入细胞周期，成为某种形式上的干细胞(stem cell)。这是小鼠体内非常棒的一个系统，可供我们进行细胞周期调控方面的研究。Kaldis将该系统与MRI技术，以及小鼠活体成像技术(在小鼠肝脏部位植入了一个玻璃窗进行活体观察)相结合，并使用双光子显微镜和自发荧光技术来观察这些细胞的细胞周期情况。不过同步本身也是一个干扰因素，因此，Kaldis也认为，利用Fucci系统和细胞分选技术开展“单细胞”分析，才是最佳的研究策略。



细胞分裂是很多生理事件中的重要步骤，它涉及细胞分化、肿瘤等诸多事件。

计算这些细胞

科研人员已经开发了一些计算工具来进行单细胞细胞周期方面的分析。其中有一些策略是使用单细胞的基因表达数据 (gene expression)，还有一些策略使用的是细胞图像数据。单细胞RNA测序 (Single-cell RNA-seq, scRNA-seq) 是帮助我们以基因表达情况为依据，在一群细胞中放大并确定和分辨细胞状态的一种方法。英国Sanger研究院的Teichmann等人就开发了一款单细胞隐藏可变模型 (single-cell latent variable model, scLVM) 和Cyclone软件。Cyclone软件可以利用机器学习技术和统计学的方法，将细胞周期信息与单细胞RNA测序数据结合起来，来帮助我们判断哪些基因表达信号与细胞周期的哪个阶段有关。

据Teichmann和Natarajan介绍，他们最开始利用这套工具对小鼠胚胎干细胞进行了分析，发现了在天然T淋巴细胞分化成特异性的2型辅助T细胞的过程中的关键的免疫细胞驱动基因 (driver genes)。在这个细胞分化过程中，细胞在不断增殖的同时，还会对分化信号做出反应。基因表达谱也会在不同的程度上，受到分化信号、基于细胞周期的基因表达，以及多种不同分化线索和细胞周期的影响。科研人员们目前正在利用手头的各种工具，来研究细胞周期对基因表达，以及对细胞最终命运的影响，同时也在寻找新的细胞周期调控因子。

Teichmann等人利用各种不同版本的Fucci系统开展实验。由于这些报告因子能够提供更加精确的细胞周期信息，因此，科研人员们希望他们的这些工作能够获得一幅清晰度更高的细胞周期基因表达谱。或许这份图谱能有利于我们绘制细胞周期阶段特异性的基因表达谱。更高的分辨率尤其有利于我们确认新的疑似细胞周期基因，以及这些基因在细胞周期中的调控信息。这种方法也可以用于开发新的计算机软件。如果有了更好的细胞周期比对能力，那么我们就能够更好地分辨不同细胞的

细胞周期进展速度。

Liberali等人开发的Cyclor软件与图像数据 (经固定及染色处理的细胞图像) 搭配使用，可以帮助科研人员在一群细胞中分析每一个哺乳动物细胞的活性。据Liberali介绍，她们计划用这套软件对各种不同的活体细胞进行成像研究，届时会合并使用Fucci系统和其它的细胞周期报告系统。

Cyclor软件会根据每一个细胞在细胞周期中所处的阶段来分析每个细胞。该软件使用了一种名为Wanderlust的算法。该算法最初就是为了单细胞计数数据而开发的。为了确保实验数据的正确性，她们还在FRET实验中利用ERK信号对结果进行了验证。Cyclor软件还可以为使用了单细胞RNA测序数据的实验室提高实验结果的分辨率，因为这些实验室往往会因为没有细胞图像数据，而缺少细胞在形态学方面的信息。我们非常需要更高分辨率的实验结果，由任何外部信号或者分化信号引起的基因表达方面的改变，都非常容易与因为细胞周期而引发的基因表达改变混淆。

美国威斯康辛麦迪逊大学 (University of Wisconsin-Madison) 的科研人员们还开发了一种名为Oscope的统计工具。该软件可以将单细胞RNA测序数据进行归类。当然，它也可以解决所有使用了单细胞RNA测序数据的实验室会碰到的问题，比如遗漏了基因表达信息，或者因为细胞周期的因素，而对基因表达数据做出了错误的解读。Oscope软件会为每一个表达有波动的基因集建立一个“细胞周期顺序”，以便捕获相关的细胞周期信息。但是该软件不能做一段时间内的纵向分析 (longitudinal studies)。为了验证实验结果，该软件的开发人员也使用Fucci系统，对人H1胚胎干细胞进行了细胞周期的G1、S、G2和M等各期分析，然后又对每一个细胞进行了单细胞RNA测序研究。

Liberali认为，Oscope软件的应用范围比Cyclor软件更广。但是由于使用了本身就因为技术原因含有背景信号的单细胞RNA测序

数据，所以Oscope软件的实验结果在准确性方面会有所欠缺。不过由于该软件可以从基因表达数据中提取大量的信息，所以更适合用来发现新的、表达有变动的基因，而且还可以从全局的角度，分析这些基因的变动情况，并获取其背后蕴含的信息。

Teichmann和Natarajan则认为，使用现有的这些工具足以解决目前面临的各种细胞周期问题。比如，对于任何单细胞的RNA测序数据，使用Cyclone软件就能够使其与每一个细胞在细胞周期中所处的阶段一一对应。两者的scLVM就采用了在整个细胞周期中表达程度高度可变的基因作为研究对象，来明确基因表达与细胞周期的关系。他们确定了某一种决定细胞周期的因子，也发现了在细胞发育或分化的整个细胞周期中，推动细胞转化的因子，而且还发现了一些独特的亚群（subpopulations）。Oscope软件则可以用来发现在某一个时间点上，基因表达的变动情况，并且可以根据细胞周期，或者细胞对某些药物及刺激信号的反应，来对细胞进行排列。所有这些方法都能够用来解决类似的问题。但是到目前为止，还没有人成功地进行过比较全面的比对研究。

Liberali 认为，不论是使用人眼观测的技术，还是计算机软件，都是用来发现细胞周期的进展情况的。在基因表达层面和细胞表型层面，也的确如此。为了有进一步的改进和提高，Liberali 等人使用EdU对处于S期的细胞进行了染色。结果发现，在细胞由G1期向S期转换的时候，ERK的活化信号达到了高峰，但只有在被EdU染色的细胞里才能观察到这个现象。另外，Liberali 等人也对Cyclor 软件进行了改进，主要考虑了细胞核大小的因素。细胞核的体积往往代表了细胞在细胞周期中所处的阶段，但同时也受到整个细胞群体里细胞密度（拥挤程度）的影响。处于G2期，同时处于比较拥挤环境中的细胞，其细胞核的体积会比处于G1期，同时也处于不那么拥挤环境中的细胞的核要小。在单细胞基因表达谱方面，测序技术的变异性是比较高的，这让我们

很难精确地判断细胞周期的进展情况。获得准确的、与细胞周期有关的信息，哪怕很少，对于我们判断细胞周期的进程也是必不可少的。

静息，但并不静止

在人体内，细胞不会不停地一直分裂下去，它们也会暂时离开细胞周期，进入静息期。很多科研人员将这些细胞称作休眠的（dormant）细胞，但也有一些人不太赞成这种称谓。Kaldis 指出，从细胞周期的角度来看，静息期的细胞是“安静的”细胞；也就是处于G0期的细胞，此时细胞不会进行DNA复制；但是从代谢的角度来看，这些细胞却不会像冬眠的熊那样，安安静静地躺在那。

很多细胞都会在一一定的时期迅速地再次进入细胞周期，但也有一些细胞可能需要好几年才能再次进入细胞周期，还有一些细胞则一辈子都处于休眠状态，永远都不会进入细胞周期，我们将其称作有丝分裂后细胞（postmitotic cell）。静息期的细胞可以对成体细胞起到补充作用，并且还可以影响多种细胞结局。据Teichmann and Natarajan 介绍，弄清楚细胞从静息期进入G1期的初期机制，以及相应的信号机制，有助于我们了解细胞的记忆，以及细胞的功能是如何形成的。在这个领域，单细胞基因组学技术也许会帮上大忙。

美国加州大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles）的Hilary Collier专门研究细胞G0期的调控问题。她一直在思考一个问题，是否存在多种不同形式的静息状态呢？这也是Kaldis非常感兴趣的一个问题。Collier曾经对在不同时期，分别处于3种不同生长阻滞剂（growth arrest）作用下的细胞的基因表达情况进行过基因芯片分析，从那之后，她开始对G0期产生兴趣。她们课题组诱导一些细胞进入静息期，然后将这些细胞与增殖期的细胞进行了对比。结果发现，静息期细胞的代谢还是非常活跃的，这些细胞与G1期的细胞相比，组蛋白修饰模

式有着明显的差异：与增殖期细胞相比，这些细胞则更加依赖戊糖磷酸途径（pentose phosphate pathway）。



Hilary Collier认为，可能存在好几种不同形式的静息状态。

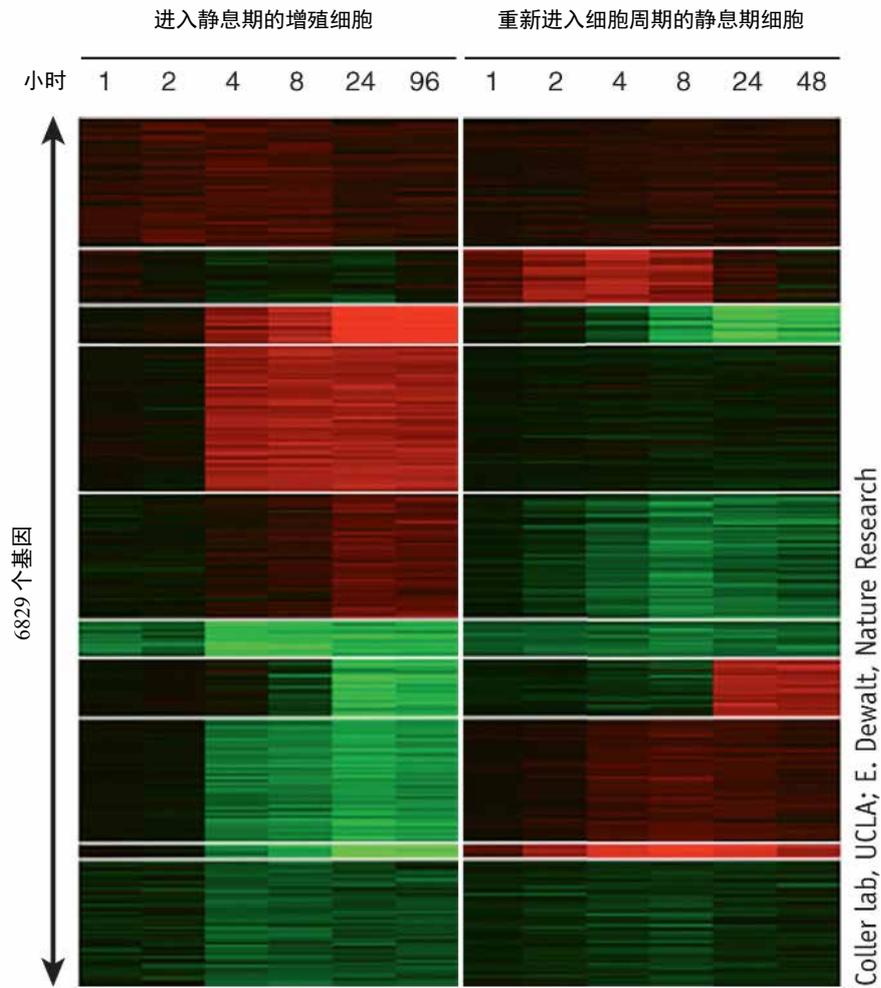
据Collier介绍，静息期细胞在很多方面都与G1期的细胞有着明显的差异。静息状态本身就是一个动态的状态，会根据基因表达谱的改变而发生变化，使细胞进入静息期，或者维持静息状态，乃至离开静息期。这套“细胞静息程序”里包括了多种与细胞生长和分裂有关的调控因子，以及抑制细胞凋亡和分化的基因，甚至与细胞间通讯有关的基因也包括在内。静息期细胞里，抑癌基因的表达也有明显的上调。这些静息细胞并不是不活跃的细胞，它们会非常积极地抑制细胞凋亡和分化作用。因此，有很多科研人员都认为，G0期其实是G1期的另外一种延续。

RIKEN研究所开发的mVenusp27K⁻静息期感受器，能够帮助我们发现这些静息期的细胞。据该工具的开发者Miyawaki介绍，他们

团队已经利用基因表达数据对这些感受器进行了验证。但是Miyawaki等人也注意到，这些感受器并不能发现细胞在何时进入G0期，因此他们自己也认为，这套工具现在还不够完美。Collier对这个mVenusp27K⁻静息期感受器非常感兴趣。到目前为止，她们团队还没有使用过Fucci系统，不过她们也认为该系统是一种非常强大的科研工具。Collier打算利用mVenusp27K⁻这个Fucci衍生系统来区分G0期和G1期的细胞。比如对活体小鼠进行实验，以对整个细胞周期进行观察。

据Florian介绍，长久以来，科研人员们一直认为，肿瘤细胞的无限增殖就是问题所在。这种观点催生出了第一代化疗药物。在人体内，增殖速度最快的组织莫过于骨髓组织和肠道粘膜组织。白血病细胞的增殖速度也相当快，我们很难看到有实体瘤细胞能够达到这么快的增殖速度。在实体瘤组织中，有一些细胞几乎不怎么增殖，还有一些细胞会发生坏死，另外一些细胞则通过静息期细胞进行补充，而所有这些细胞往往都是对化疗药物不敏感的细胞。

了解细胞周期和G0期，已经成为了生物学研究领域里的关键问题。虽然我们很容易杀死增殖期的细胞，但是想杀死静息期的细胞，可就难多了。也许新的感受器能够为肿瘤学家们提供帮助，这些感受器可以帮助实验室对细胞周期进行更深入、更全面的分析，从而找到新的线索，帮助我们了解细胞分裂的过程和机制。



无论是增殖期的成纤维细胞进入静息期（左小图），还是静息期的成纤维细胞再次进入细胞周期（右小图），基因表达谱都会有非常明显的改变。

原文检索：

Vivien Marx. (2017) Cell biology: tracking a cell' s cycle. *Nature Methods*, 14(3): 233-236.

Eason /编译

AMAZING LIVES

The text 'AMAZING LIVES' is rendered in a large, bold, red, 3D-style font with black outlines and shadows. The letters are arranged in a slightly curved path across the top of the image. Several ants are perched on the letters: one on the top of the first 'A', one on the top of the second 'M', one on the top of the 'I' in 'LIVES', and one on the top of the 'I' in 'AMAZING'. The background is a bright blue sky with soft white clouds.

百 态

The Chinese characters '百' (hundred) and '态' (forms/states) are written in a large, stylized, red font with a yellow outline and a drop shadow. They are positioned in the center of a dark grey horizontal band. The '百' character is on the left and the '态' character is on the right.

蚂蚁如何解决环境改变导致的交通问题



蚂蚁从分布在三角形各顶点的供食器中觅食

自从发明了内燃机，交通堵塞就成为我们生活中不可避免的一部分。对此，澳大利亚悉尼大学（University of Sydney）的Tanya Latty表示，任何交通系统都要面临一个问题：如何处理交通拥堵。她解释说，有时候，路上的车简直超出了系统的处理能力。而蚂蚁也同样会经常碰到这种困局。它们在建好的气味引导型高速公路上匆忙奔波，在觅食时通过使用这条路进行持续“加固”。然而，食物来源的品质会发生变化，从而迫使这群勤勉的昆虫作出反应，结果就会导致“交通拥堵”。

Latty和Madeleine Beekman了解，蚂蚁的习惯是坚持使用通过反复测试的可靠路径，几乎如同人类习惯使用沥青路一样。那么，阿根廷蚁（Argentine ants）是否能够监测到食物品质的变化？如果可以，它们是否能够相应地调整自己的运输网络，从而最大程度地改变所面临的状况？

研究者为微小的蚁群准备了三个供食器，随后将它们分别置于小三角形或大三角形的顶点。其中一个顶点盛着较浓的蔗糖（ 1mol l^{-1} ），另两个为稀释成 0.5 mol l^{-1} 的蔗

糖。然后，Latty将蚂蚁的行为拍摄下来，看它们如何在蚁巢和三个供食器之间奔波。接着，Latty分次将诱人的蔗糖浓缩溶液转移到另外两个浓度稍低的供食器那边，来观察蚂蚁的反应。当然，她也承认，研究的最难之处在于找到一种既缜密而又无偏差的方法来确定蚂蚁的“路径”。最初，他们试着用肉眼进行观察，但很快就意识到人类的大脑极擅长观察“模式”，即便是未显现，他们也能“看”出来。不过，在与Michael Holmes和James Makinson组队研究蚂蚁的偏好之后，它们的套路终于开始浮现在人们眼前。

Latty告诉我们，在实验的最初几分钟，蚁群构建了许多条路径。其中，盛着最浓糖浆的供食器迅速地获得了数目最多的路径支持：蚁群分配了超过60%的觅食队伍去掠夺最浓的糖浆。但当她将盛有蔗糖浓缩溶液的供食器移到另一个供食器放置处时，蚂蚁竟然能够适应

这种改变。并且，它们并不是另辟新径，而是加强原先没有充分利用的已有路径。与此同时，蚂蚁砍掉了通往刚被稀释的供料器的路径数目。这种现象给Latty留下了深刻的印象。她表示，蚂蚁在早期构建的路径足以应付大多数仅由精简路径引起的交通网络适应。也就是说，当曾经在全盛期受到重用的外激素路径遭到蚁群废弃时，具有指引性的气味随之消失，这条路也就失去了价值。

Latty认为，蚂蚁在构建交通系统方面天生具有非凡的处理各种限制和权衡问题的能力，她承认自己十分惊讶于蚂蚁的全能性。在她发现蚂蚁运输网络的灵活性明显超出预期之后，更加渴望了解蚂蚁个体在形成其交通网络方面所起的作用。还有，当时来运转之际，这些勤勉的昆虫又如何运用记忆来创造新的交通网络呢？这些问题都有待研究。

原文检索：

Latty, T., Holmes, M. J., Makinson, J. C. and Beekman, M. (2017) Argentine ants (*Linepithema humile*) use adaptable transportation networks to track changes in resource quality. *J. Exp. Biol.* 220: 686-694.

文佳/编译

研究人员用超敏跑步机监测沙蚁的回家步法



我们都知道，现实生活中，让事情变得简单可不是件容易的事。这对科学家也是如此。有研究者想要研究一个问题：沙蚁（*Cataglyphis*, desert ants）在寻找茫茫回家路时是如何充分利用自带的整套航行工具的。当他们记录蚂蚁穿越沙漠的步法时，碰到了难题——根本没有办法控制环境的每一个特征。当然，自20世纪60年代后期出现了球型“跑步机”这种研究工具后，人们就能监测沙蚁行色匆匆的动作了；但若要记录它们回家的每一个快速奔跑细节，这玩意儿还不够灵敏。直到德国弗莱堡大学（University of

Freiburg）的Matthias Wittlinger与德国蒂宾根大学（University of Tübingen）的Hansjürgen Dahmen和Hanspeter Mallot联合组队，才将旧的设备进行了更新。他们重新设计了跑步机，将一个空的轻量级泡沫聚苯乙烯球放在充气床垫上，这样长腿沙蚁就能轻易地控制它。然后，他们用改装过的光电鼠标来监测球体的反应性。这样，Dahmen就能成功地监测沙蚁回家路上完成的每一个细微的动作了。

Wittlinger、Verena Wahl和Sarah Pfeffer需要确认的一点是：当蚂蚁呆在无摩

擦的球体顶端时，是否仍能像平常疾步穿越沙漠一样导航回家。于是，他们仨将球型跑步机转移到了“突尼斯”——这项工作完全是通过电池操控的气泵、塑料储气瓶和便携式电脑完成的。接着，研究者利用此前放在沙漠里的一个供食器（里面盛有饼干碎屑）诱捕了沙蚁，然后迅速在每一只蚂蚁的后背上固定了一支大头针，将它们约束在跑步机球体上，继而记录蚂蚁返家的路径。蚂蚁直接奔向它们可能找到窝巢的地方才减慢速度，然后开始漫无目的地寻找迷失的家。当蚂蚁在跑步机的表面行走，

以找回错误定位的窝巢时，跑步机神奇地成功记录了它们的内外侧腿步伐大小的细微差异。接着，三位研究者将跑步机旋转90度，以骗过蚂蚁的航行罗盘，试图使之沿切线方向行走。结果，蚂蚁不得不根据太阳的即时转变位置来改变自己的行进方向。

对此，Wittlinger表示，正是因为使动物登上球体来研究其定位行为成为可能，才使他们得以极其详尽地分析沙蚁的复杂行为。接下来，他希望能通过改变蚂蚁的周围环境，以获知更多关于它们的返家策略。

原文检索：

Dahmen, H., Wahl, V. L., Pfeffer, S. E., Mallot, H. A. and Wittlinger, M. (2017) Naturalistic path integration of *Cataglyphis* desert ants on an aircushioned lightweight spherical treadmill. *J. Exp. Biol.* 220: 634-644.

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, three people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the three people in the middle. The people are wearing dark shirts and light-colored pants. The sky is bright and cloudy, with a large, faint circular light source in the upper left corner.

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