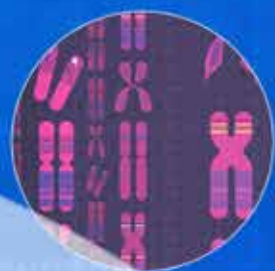
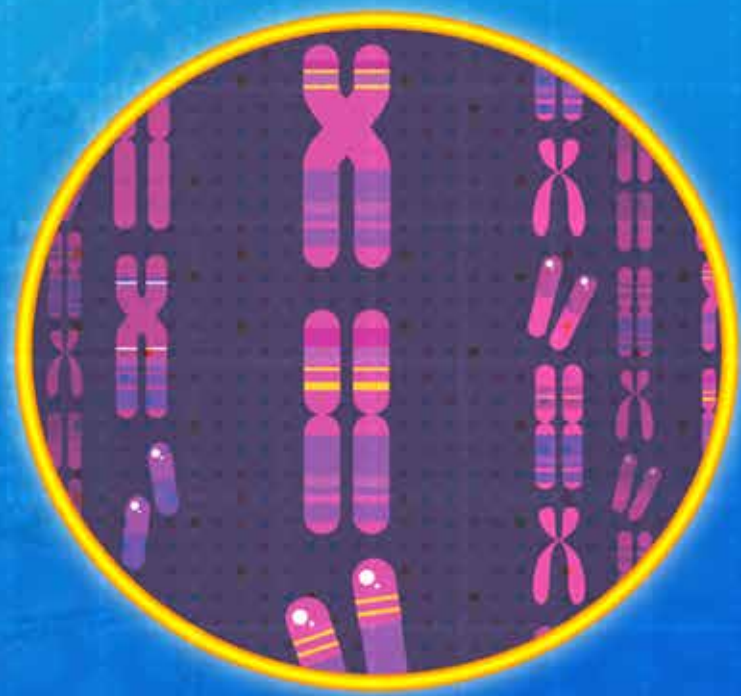


生命奥秘

LifeOmics

2017年 6月刊 总第96期



精准医疗

稳定基因组结构的秘密武器：DNA环化

白沙湖静水椎实螺：聪明反被压力误

无奇不有
生命世界
解读生命
走进科学

目录 : CONTENTS

专 题 — 精准医疗

前言	01
一、精准医疗简史	02
二、技术和疗法	04
1. 基因测序助力个性化基因组分析	04
2. 基因测序有助罕见疾病诊断	09
3. 基因疗法有望重新获批临床	13
4. 药物遗传学检测有望开启个性化处方新时代	19
三、医学伦理	25
1. 患者的信任和参与是关键	25
2. 匿名能保护个人隐私遗传信息吗?	30
四、观点&访谈	35
1. 精准肿瘤学或为假象	35
2. 精准医疗首创项目的运作模式和面临的挑战	37

下一期（2017年7月刊）预告：疼痛

下一期《生命奥秘》将以《疼痛》为专题。该专题将探讨治疗慢性和神经性疼痛的新方法，相关内容涉及疼痛研究（包括从古埃及到现今的疼痛疗法的发展进程）和疼痛疗法的相关进展。

热点

稳定基因组结构的秘密武器：DNA环化	42
--------------------------	----

百态

白沙湖静水椎实螺：聪明反被压力误	48
蜗牛也会用壳攻击敌人	51

专题

Worthy Issues

精准医疗

前言

人们根据个体的基因特征、生活方式和生活环境来制定医疗保健方案，这并非现代才有的概念。随着遗传学的发展，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。

精准医疗简史



公元前 4000-200 年

印度的阿育吠陀医学 (Ayurvedic medicine) 是最古老的医学体系。该体系医学的目标是保持身体、精神和灵魂之间的平衡。治疗需要针对每个人的体质展开。

公元前 400 年 希腊体液学说

Hippocrates 建立了希腊医学体系。他认为，每个人都由四种体液——血液、粘液、黄胆和黑胆——组成，根据病人的年龄和健康状况进行治疗。

1763 年 澄清和分类

“分类学之父” Carl Linnaeus 基于症状，把疾病分为诸如“发烧”或“疼痛”等类别。但是这种分类并不总能提高治疗效果。

1865 年

法国生理学家 Claude Bernard 在介绍他的《实验医学研究导论》(Study of Experimental Medicine)时写道：“真正的医学圣地在实验室里”。随着细菌学和新兴技术的发展（例如血压袖带和 X 射线），科学家们开始研发更好的治疗手段。医生专注于评估症状、查看短期病史，并根据诊断快速地将患者进行分类。



1878 年 污染的溶液

美国医生在福勒氏溶液中使用砷来提高白血病患者和白细胞计数。虽然这种方法对大多数患者无效，并且可能引起肝脏疾病等副作用，但却成为了标准治疗。

1892 年 艺术作品

加拿大医生和病理学家 William Osler (下图) 在其重要著作《医学原则与实务》(The Principles and Practice of Medicine) 一书中写道：“如果不是因为个体之间的巨大差异，医学应当是科学，而不是艺术。”



从豌豆到人

1900 年

三位欧洲植物学家——Hugo DeVries、Carl Correns 和 Erich von Tschermak——借助开花植物、玉米和豌豆发现了孟德尔遗传定律。他们意识到，孟德尔在 1865 年就提出了相同的理论，虽然他的论文在很大程度上被忽视。这一次，科学界注意到了遗传定律这一伟大理论。

1902 年

伦敦医生 Archibald Garrod 研究了尿黑酸尿症 (alkaptonuria, 该病患者的尿液呈黑色)。尿黑酸尿症常出现在兄弟姐妹之中。Garrod 认为，这种疾病的发生可归因于孟德尔的遗传定律，因为这是由于代谢相关的某个基因发生突变造成的。他指出，一个物种中的两个个体身体结构不可能完全相同，他们体内的化学过程也不可能完全一致 (AE Garrod Lancet 2, 1616-1620; 1902)。

药物遗传学的兴起

1932 年

杜邦实验室 (DuPont Laboratories) 的 Arthur Fox 在实验室合成了苯硫脲 (phenylthiocarbamide, PTC)。一阵风吹来，PTC 粉末吹散在风中。同事抱怨 PTC 所散发出的苦味，但 Fox 本人却丝毫感受不到这种味道 ((A. L. Fox Proc. Natl Acad. Sci. USA 18, 115-120; 1932))。遗传学家 Laurence Snyder 发现对 PTC 的“味盲”是隐性遗传，提示对化学物质的反应的遗传起源的存在 (L. H. Snyder Ohio J. Sci. 32, 436-440; 1932)。

1907 年 血型匹配

纽约西奈山医院的 Reuben Ottenberg 是首个在输血前记录和匹配献血者和输血者血型的医生。虽然这种做法使输血更安全，但直到几十年后，它才成为标准做法。

一线治疗往往具有个性化但却是无效的，因为医生缺乏对疾病生物学的了解。随着医学变得更加科学，医生开始根据疾病对患者进行分组。现在，遗传学的发展让医生可以基于病人的遗传特质选择治疗方案。

1990 年 遗传干预

美国研究人员启动基因治疗试验，给两名具有严重联合免疫缺陷（severe combined immunodeficiency, SCID）的女孩的血细胞中插入功能性腺苷脱氨酶基因。两名女孩因此建立了更强大的免疫系统。

1998 年 乳腺癌个性化治疗

美国食品和药物管理局（FDA）批准首个个性化药物和诊断测试：针对 HER2 蛋白过表达的乳腺癌患者的曲妥珠单抗。这是精准医疗在癌症治疗上的首个主要应用。

2003 年 人类基因组 1.0

经过 13 年的努力，花费了大约 30 亿美元，6 个国家的科学家

合作完成了人类基因组计划（Human Genome Project），对来自几个志愿者的染色体中 20000 个以上的基因进行了测序。



2009 年 肿瘤测试

马萨诸塞总医院（Massachusetts General Hospital）表示，他将是第一家为所有癌症患者进行基因测序的医院。它将检查 13 个基因的 110 个突变，以预测哪些药物将是最有效的。费用约为 2000 美元，如果保险公司不报销这部分费用，医院或病人就得承担这笔费用。

2014 年 测序成本大幅下降

美国生物技术公司 Illumina 宣布建成了一个新的基因测序系统，对全基因组进行测序，成本仅为 1000 美金。然而，该仪器本身成本高达一千万美金，是现有测序仪器成本的 10 倍，因此该仪器的推广受到了限制。

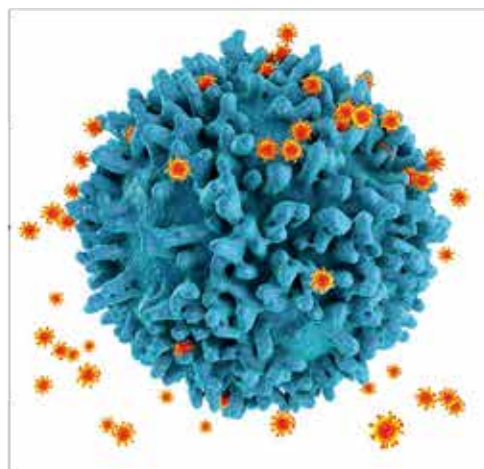
1957 年

美国遗传学家 Arno Motulsky 提出，遗传性状是人们对相同药物响应不同的决定因素。1950 年代药物使用日渐增长，药物的不良反应更常见。例如，部分人对抗疟疾伯氨喹啉敏感，原因是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶突变；部分人对麻醉药物琥珀酰胆碱反应延长，原因是胆碱酯酶缺乏。为此，Friedrich Vogel 创造了“药物遗传学”一词。

基因时代

2002 年

科学家发现了二十分之一的艾滋病患者（右图）对逆转录酶抑制剂阿巴卡韦敏感的原因。HLA 的类型——免疫系统用于识别自身细胞和外来侵入物的蛋白标记物，常用于器官移植配型——能预测哪些患者能对该药物产生响应（S. Mallal *et al.* *Lancet* 359, 727–732; 2002, and S. Hetherington *et al.* *Lancet* 359, 1121–1122; 2002）。大型临床试验表明，对患者进行基因分型，消除了超敏反应（S. Mallal *et al.* *N. Engl. J. Med.* 358, 568–579; 2008）。



2004 年

Roche Diagnostics 公司的 AmpliChip CYP450 测试——根据细胞色素 P450（CYP）酶对患者进行分类的微阵列——在美国和欧洲均获得批准。P450 部分决定个体如何代谢，以及如何对药物产生反应。该测试可以帮助医生在癌症治疗和精神疾病治疗中，选择合适的药物类型和剂量。然而，该测试成本很高——超过 1000 美金，意味着它无法得到广泛推广。

2007 年

FDA 批准基因测试以改善华法林治疗。华法林是一种血液抗凝药物，每年有 200 万美国人服用该药物。患者对药物的反应差别很大，服用错误的剂量会导致血栓或过度出血。该基因测试检测 CYP2C9 和 VKORC1 的两种基因突变，后者影响血液凝结，同时也是华法林的靶点。FDA 更新了华法林标签，注明了部分决定个体对该药物响应的遗传特征。

2012 年

英国首相 David Cameron 发起了 10 万基因组计划（100,000 Genomes Project），以计划对癌症患者及其家属进行基因测序。其它大规模的测序项目也试图将精准医疗推进到临床。2015 年，美国总统 Barack Obama 启动了精准医疗计划，该计划耗资 2.15 亿美元，用于研究 100 万志愿者的基因组和健康状况，并建立所需的数据库和隐私标准。2016 年初，中国也启动了精准医疗计划，同时展开大规模基因组测序工作，并将其与临床数据连接。

二、技术和疗法

1. 基因测序助力个性化基因组分析



凝胶电泳是基因组测序工作中常用的一项技术。

测序技术和数据处理技术领域里取得的惊人进展，让个体化基因组分析更快地应用到日常临床医疗工作当中。

大部分人都愿意相信，他们清晰的头脑与污经过十几年的辛苦工作，花费了30亿美金的科研经费，人类基因组计划（Human Genome Project）项目终于在2001年获得了首个人体基因组的DNA测序结果。现在，又过去了15年，科技的进步已经让我们拥有了新一代的测序仪。今天，我们已经可以在一天的时间里，只需要花费一千美元，就可以获得多个基因组

的测序结果了（图“技术飞跃”）。

英国桑格研究所（Sanger Institute in Hinxton, UK）的高级科学运营经理Cordelia Langford当年就曾参与过人类基因组计划项目，据他介绍，现在测序已经是最简单的工作了。不过，如今的测序技术还不够完美，比如测得的碱基序列的信息还会出错，有一些DNA片段还是不能被测序等。除了测序之外，

还需要做大量的数据分析工作。不过无论如何，今天的测序技术已经取得了质的飞跃，我们已经可以用快速、廉价的方法完成在过去需要花好几年和大量金钱才能完成的基因组测序工作，从而让精准医疗时代更快到来。

基因组测序能够确定DNA的碱基序列，即一段DNA具体是由哪些碱基（ATGC中的某一个），按照什么样的顺序连接起来的。人类基因组大约由30亿个碱基对组成，这些DNA一共形成了23对染色体。

基因组测序技术的发展已经让不少患者获益良多，而且目前的基因组测序价格已经足够便宜，这使得个人基因组测序可以在日常的临床医疗工作中顺利开展。比如，英国桑格研究所正在对罕见病患者和肿瘤患者进行个人基因组测序，这也是基因组学英国项目（Genomics England）中的十万人基因组测序工作的一部分。其中，有很多患者已经从基因组测序中获益，疾病诊断和治疗水平也获得了改善，而且科研人员们也从中更多地了解到这些疾病的致病突变信息。

不过，在遗传分析工作当中，测序并不是唯一的选择。在由美国国立健康研究院（NIH）负责的精准化医疗项目（Precision Medicine Initiative）中，其中一项非常关键的工作就是非常传统、也没有多少高精尖技术含量的工作——基因分型（genotyping）。即在不清楚基因组序列信息的情况下，明确某个个体携带了哪些特定的基因变异。但是开展基因分型前，你首先得知道你想对什么基因进行分型。而测序就是揭开DNA奥秘的唯一方法。

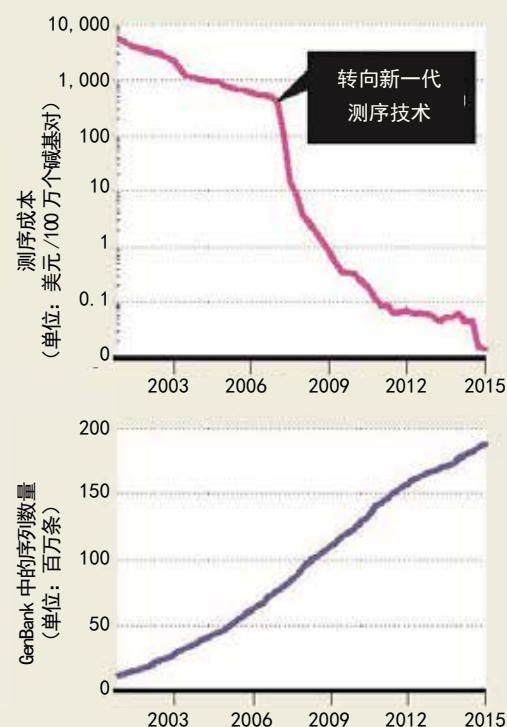
数百万计的分子

进行基因组测序，首先需要把基因组打碎成数百万个小片段。当年在人类基因组计划中用到的桑格测序法，就需要对一部分的DNA片段进行扩增，每扩增一次，都会延长一个碱基；随后再用凝胶电泳对这些扩增产物进行分

离；最后通过放射显影或者荧光显影技术，来确定每一个末端碱基。Langford指出，每一条片段都需如此逐一进行测序。

技术飞跃

由于自2008年起，人们采用了新一代的测序技术，所以测序的成本急速下跌，而公开的序列数量则有了迅猛的增长。



直到今天，人们还在使用桑格测序法，不过是由机器进行自动化操作。大规模平行测序技术（massively parallel sequencing）可以在一天内完成个人基因组测序的工作。据Langford介绍，现在可以同时数十亿个片段进行测序和序列读取。

英国桑格研究所使用的是多种不同的现代测序技术，他们也在对这些技术进行比较和评测。不过他们最常用的还是合成测序法（sequencing by synthesis, SBS），这也是十万人基因组测序项目中最常用到的技术。

在这种测序方法中，研究人员会以待测序DNA为模板，合成一条互补的DNA链。由于在合成这条DNA链时他们会逐一将最后一位碱基添加到新合成的链上，所以只需要知道每次添加了哪一个碱基，就能够在合成新链的同时，完成测序工作。在每次有碱基加入新合成链的末端时，这些被不同荧光颜色标记的碱基都会使DNA链合成工作暂停，此时光学扫描仪就能够读出荧光颜色，从而知道又加入了哪一个碱基。最后洗去使合成反应暂停的化学物质，让合成反应继续。如此循环，便可完成整个测序工作。

SBS测序技术早在上世纪90年代就由英国剑桥大学（University of Cambridge）科研人员创办的Solexa公司开发出来。Solexa公司于2007年被美国加利福尼亚州圣地亚哥的Illumina公司收购。目前，Illumina公司已经占据了全球90%的测序市场。该公司的首席科学官David Bentley表示，SBS测序技术的不断发展，需要遗传工程师们开发出更好的DNA聚合酶，这些酶能够以荧光标记的碱基为原料，合成DNA链。这种DNA合成过程完全模拟活体细胞内的DNA合成过程。Bentley还表示，技术的关键就在于不使用任何天然的原料。由于能够使用非天然的化学原料，所以现代测序技术才能够有如此强大的实力和如此高的测序效率。

接下来的挑战就是软件方面的问题，即如何分析这些片段的测序结果，并且将它们拼接成一个完整的基因组序列。Langford将这个过程的比喻成是在完成一幅超级复杂的拼图。但是这和拼图游戏也存在差异，拼图游戏还有一幅完整的图画做参考和指引。在基因组测序工作中，我们只能以当年人类基因组计划获得的人类基因组参考序列为参考，猜测每一个片段可能位于基因组中的哪个位置，尝试着拼出整个个体基因组。由于参考基因组和每个人的基

因组还是有所不同的，而明确这些差异，才是精准化医疗的目的所在。

条条大路通罗马

Illumina公司的SBS测序技术只是目前流行的测序技术之一，还有很多其它的测序技术，比如Ion-torrent技术就是另外一种不错的技术。该技术与SBS技术类似，也是在合成新链的同时完成测序工作。不过该技术无需使用荧光标记，只需每次有新碱基被加入新合成DNA链时，检测合成反应释放出来的氢离子（hydrogen ions），从而完成测序工作。该技术的原理是氢离子的释放会改变反应体系的pH值，从而完成检测。测序仪会逐一洗掉一种碱基，进而判断出哪一种碱基会引起pH值的改变，这样就可以知道是哪一种碱基加入了新合成DNA链，也就知道了DNA的序列信息。

每种测序技术每次检测出的DNA链的长度是不同的，测序长度会影响后续序列组装的难度。美国加利福尼亚州门罗公园的太平洋生物科技公司（Pacific Biosciences, based in Menlo Park, California）推出的测序技术就有读长优势。据该公司的首席科学官Jonas Korlach介绍，在读长方面，他们的测序技术比其它新一代测序技术要强一百倍。所以使用他们的测序技术，在基因组拼装时要简单得多。DNA片段能够完成一次测序的长度越长，就越容易解析复杂的长片段结构（long-range structural features），只是这种技术的成本更高。

英国牛津纳米孔技术公司（Oxford Nanopore Technologies）使用的则是另外一种技术。他们让DNA链穿过一个细小的、位于多聚体薄膜（polymer membrane）上的蛋白质纳米孔（protein nanopores）。该技术能够在DNA链通过纳米孔时完成测序工作，无需进行DNA合成。该技术主要检测不同碱基组合

在通过纳米孔时发出的特定电信号。MinION公司推出的便携式测序仪使用的就是这种技术。据牛津纳米孔公司的首席科技官Clive Brown介绍，该测序仪只有一台手机那么大，重量不足100克，而市面上最小的新一代测序仪却重达46公斤。对于偏远地区的用户，比如发展中国家用于应付突发公共卫生事件的临时诊所里，这种便携式测序仪就显得尤其重要了。2014年西非爆发埃博拉疫情时，MinION测序仪就发挥了重要的作用，在野战医院完成了大量的病毒基因组测序工作。

在各个不同的测序技术之间，我们很容易比较其便携特性，但是并不是所有的比较都能够如此简单和直接。比如对测序成本的比较，就取决于每一个测序实验室有多少基因组需要检测。测序的准确性也是一项较难比较的指标。通常，测序仪生产厂家会说测序准确性在90-99.9%之间，这往往指的就是99.9%，但是也同样会发生大量的错误（R. L. Goldfeder et al. *Genome Med.* 8, 24; 2016）。因此，研究人员在进行基因组测序时，往往会重复多次，以便获得一个比较可靠的结果。我们平时所说的测序深度指的就是测序次数。而且，最终数据校对工作的准确性才是最重要的。

“钓鱼”

不论使用哪一种测序技术，科研人员和临床医生们都会面临一个重要的抉择——是进行全基因组测序，还是仅仅对目标区域进行测序。他们可以选择某一个特定的染色体为测序目标，还可以选择某一个基因为测序目标。

比如，外显子组（exome）就是基因组中所有蛋白质编码基因的总和，仅仅进行全外显子组测序就好比在“钓鱼”，是需要使用“鱼饵”的。据Langford解释，这个“鱼饵”可以是一群人工合成的、能够与特定外显子结合的小片段DNA。每一个“鱼饵”上都连着一个磁珠，最后会用磁场将这些“鱼饵”，连同被它们“捕获”的“鱼”——目标外显子一起打捞上来。Langford认为这是一项非常精妙

的技术。科研人员可以根据自己的需要任意设计“鱼饵”，也可以从公司购买商业化的“鱼饵”。

Illumina公司的Bentley补充指出，临床应用有所不同，因为仅仅针对某一个特定的外显子可能还不够，因而只有全基因组测序才能够有意外的发现。比如，发现某个基因与疾病的关系，而这在之前是不清楚的；或者重新确定了某个基因的重要性等。在某些研究工作中，外显子组测序已经足够了。但是随着精准医疗的发展，这肯定是越来越跟不上需求的。从伦理道德的层面上来说，也需要充分了解每一位患者的信息，不能有任何遗漏。

目前很多大型医疗中心都已经建立了自己的测序中心，能够满足各种需要，包括全基因组测序、全外显子组测序和精准基因测序等。比如美国马萨诸塞州波士顿市的Dana-Farber肿瘤研究所（Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts）就在他们的网站上明确指出，在开始诊疗工作之前，他们会首先为每位诊疗者确定一套最合适的测序方案。他们还详细解释了全基因组测序的作用（能够尽可能地发现基因组异常），同时也提到，在很多情况下特定基因测序已经足够了，而且特定基因测序具有样本量大、成本低廉和数据分析简单等优势。

美国纽约冷泉港实验室（Cold Spring Harbor Laboratory in New York）的Sara Goodwin就当前的各种基因测序技术写过一篇系统性的综述，其中介绍了选择测序技术时需要考虑的因素（S. Goodwin et al. *Nature Rev. Genet.* 17, 333-351; 2016）。她认为，限定分析范围往往是我们及时获得结果的关键；她同时指出，影响测序速度的关键往往不是测序技术本身，而是数据分析工作这一环节。Langford非常赞同这个观点，他指出，开发更好的数据分析软件，用来处理海量的测序数据，才是我们迫切需要解决的问题。

预测几年之内还将出现更多的测序技术，而使用最基本的DNA测序策略，还可开展RNA

测序工作。但是关注RNA会让我们的注意力全都集中在基因组中的RNA编码区域上，这样一来，就会错过DNA中很多重要的调控区域，因为其中有很多DNA是永远都不会转录生成RNA的。是选择DNA测序，还是RNA测序，抑或同时进行DNA和RNA测序，这都取决于临床需要。

另外一个问题是表观遗传学测序，即了解DNA上的表观遗传化学修饰情况（比如甲基化修饰等）。这些表观遗传学修饰对于基因的活性调控至关重要，因为了解基因的表达情况与了解基因的变异情况同样重要。据Bentley介绍，虽然目前表观遗传学分析仍处于研究阶

段，但是已经可以提供很多非常重要的信息了。如果仅仅盯着组成DNA链的四种碱基，而不考虑这些碱基上的化学修饰情况，就会错过很多具有重要临床意义的变异。

现有的测序技术已经为很多患者提供了非常有意义的帮助，但是个体化测序却不能回答临床医生们所有关于DNA与疾病关系的临床疑问。近15年来，测序技术有了长足的发展，但还有很多问题亟待解决。不过Bentley相信，我们很快就能攻克这些难关。在临床上广泛开展个体化基因测序分析是大势所趋，而且没有任何放缓的迹象。



MinION便携式测序仪在2014年爆发的西非埃博拉疫情中发挥了重要作用，完成了很多病毒基因组的测序工作。

2. 基因测序有助罕见疾病诊断



Elizabeth Davis在被误诊30年后，接受了外显子测序检测。结果显示，她携带了一种基因突变，并提示了一种有效的疗法。

患有一种罕见疾病，但医生无法确诊让人忐忑不安。基因测序可能可以解决这一难题。

从六岁起，Elizabeth Davis就开始不能正常走路，此后她一直在寻找答案。随着时间的推移，其它神秘的症状，包括脚痛、腿无力、手臂周期性虚弱和声音低沉等陆续出现。当她走路时，她的膝盖会碰在一起，脚趾会蜷曲起来。成年后，她甚至无法去杂货店买东西。

多年来，她遍访医生。从九岁开始，矫形医师对她进行了四次手术，以延长她的后跟腱。神经病学家虽然对她的大脑和脊柱进行了磁共振成像（MRI）扫描，但没人能给她确诊。在她三十多岁时，一位医生提出她可能患

了大脑性麻痹，随后给她做出了遗传性痉挛截瘫的诊断，但没有人能确定是否的确如此。Davis现在已经40岁了，并且是两名男孩的母亲，她只想知道确切的病症，但是没人能告诉她。

直到2012年，Davis在北卡罗来纳大学（University of North Carolina）教堂山分校参加了一项试验，科学家们对她的血液样本进行了外显子（编码蛋白质的那部分DNA）测序。在饱受疾病折磨的30年后，她终于知道了问题的根源——*GCH1*基因突变。这种突变表明她可能对左旋多巴的药物有响应。这种

药物会为大脑提供多巴胺，并能帮助一些帕金森病患者。服药三天后，她站在一家商店里，脚趾没有蜷曲。两个月后，她可以自己去诊所——这是她拄拐杖17年后的第一次。

这个令人振奋的故事在某种程度上证明，第二代基因测序有潜力改变人们的生活。测序成本现在已经大幅下降，这使该技术在诊断罕见疾病上起到了重要作用，并为一些被罕见疾病困惑了几十年的患者找到了答案。

但是，北卡罗来纳大学（University of North Carolina）的医学遗传学家James Evans对此存疑。他认为，Davis只是一个幸运的例外。就目前来说，生物学家对于基因的解读非常有限，大量基因的功能仍处于未知阶段。即使出现明确的诊断，医生们通常还是束手无策。

不过有时候，确诊本身就是一种莫大的安慰。加拿大多伦多病童医院（Hospital for Sick Children）遗传学家Christian Marshall指出，大量病人多年来接受了各种各样的检测，一直无法确诊。测序后，他们知道自己得了什么病，起码不用再反复奔波寻求一个答案。

破译密码

自20世纪60年代以来，科学家们一直在筛查与苯丙酮尿症、唐氏综合征和囊性纤维化等疾病相关的DNA突变。2003年人类全基因组的完整测序为此开辟了一个新的局面。科学家可以直接读取个人DNA并寻找异常，而不是寻找已知的导致疾病的特定突变。通过与健康个体的基因进行对比，他们可以找到那些可能与疾病（一些常规测试无法确诊的疾病）相关的突变。

这个梦想正在被逐步实现，其中一大原因

是测序技术越来越快捷和便宜。Davis等长期无法确诊的病人是首批受益者——该技术有30%的确诊率。

在诊断遗传性失明、神经发育延迟和儿童急性疾病上，基因测序格外有优势。当患者的父母双方都接受测序时，确诊的成功率会提高，能从40%提高到接近75%。

Marshall表示，对于一些患者来说，测序远远优于旧形式的遗传分析。在100名参加基因测试的儿童中，他发现全基因组测序产生的精确诊断率为34%——通过标准染色体微阵列分析和靶向目标基因测序（targeted panel sequencing, TPS）的确诊率只有13%。这是巨大的进步！

据Global Genes（一个公益组织）统计，全球范围内约有3.5亿人患有罕见疾病。这当中一半是儿童，其中又有约80%有遗传根源。哈佛医学院（Harvard Medical School）分子遗传学家Heidi Rehm指出，到目前为止，研究人员已经测序了成千上万的外显子和基因组，成千上万的人通过这种方式得到确诊。

Rehm还表示，有时确诊能带来改变生活、甚至挽救生命的治疗。这些信息通过家庭传播，能够促使亲人们寻求治疗或改变生活方式，以防止疾病的发生（近亲有很大概率携带相同突变）。当医生发现有一些无亲属关系的人患有相同的罕见疾病时，他们也能够定义新的疾病，从而帮助之后的患者确诊。

Evans则指出，基因组规模的测序极大提升了人们确诊遗传疾病的能力。他建议所有长期寻找答案而不得的病人都接受基因测序。

突变的含义

尽管某部分人能够得到确诊，但是即使使用测序检测，仍有多达75%的疑似遗传性疾

病患者无法得到答案。其中一个原因是单纯的序列检测是不够的，我们更需要的是解读这些序列的含义。不同的研究团队对同一个基因的解读经常会出现分歧。在最近的一项研究中，9个诊断实验室分析了99个遗传异常。实际上，仅有三分之一的解读是各个组都一致的。经过讨论和审查，认定一致的解读有所增加，但也仅为71%。

难以达成一致的其中一个原因是遗传变异是非常普遍的。典型的基因组包含数百万个可能影响或可能不影响健康的突变。英国桑格研究院（Wellcome Trust Sanger Institute）的遗传学家Matthew Hurles还指出，一些疾病是多个遗传突变共同作用的结果，这种共同作用是算法难以捕捉的。Hurles是解密发育障碍研究（Deciphering Developmental Disorders）的主要负责人。该研究分析了约14,000个患有严重、且未确诊疾病的儿童的外显子。他表示，即使是单基因疾病，建立并确认疾病与-突变之间的关联也需要通过统计测试、复杂的数据分析和临床测试。

为了寻找疾病相关突变，科学家们正在开展一些大型的大规模数据集编译，并鼓励开放共享的项目。这与长久以来某些商业和学术团体为保持其在遗传研究上的优势，对数据高度保密的做法背道而驰。总部设在桑格研究所的英国数据库DECIPHER编译了来自世界各地的250个学术中心的18,000个个体数据，而由此促成的论文已发表超过1,000篇。

在美国，由国立卫生研究院（NIH）资助的临床基因组资源（Clin Genen Resource, ClinGen）运营着另一个免费公开数据库ClinVar。DECIPHER、ClinGen和其他一些数据库现在通过Matchmaker Exchange（光是基础设施就花了三年来建造）的中心枢纽连接了

起来。Hurles指出，大数据带来大麻烦。为了充分利用数据，我们必须发明大量的信息处理操作和程序。

测序后，研究人员经常会发现一些与待研究疾病无关、但很有争议点的突变。应该怎样处理这些突变也是研究者们要解决的问题。例如，对发育迟缓的儿童进行测序，结果可能会发现乳腺癌或早发性阿尔茨海默病的高风险。Rehm表示，这些次要结果仅出现在约1%的测序人群中，该怎样告诉病人这些风险，怎样不增加病人家属的精神创伤都是难题。

当Icahn基因和多维度生物医学研究所（Icahn Institute for Genomics and Multiscale Biology）的基因组学家Eric Schadt开始教学生对自己的基因组进行测序时，其他医学院的院长警告他，如果学生发现自己罹患某些疾病的概率很高，他们可能会自杀，他们的家人可能起诉。但Schadt并没有止步。他觉得积极影响一定比消极影响多。因为大多数人还是倾向于得到信息，并利用这些信息应对问题。

Rehm指出，在未来，医生将能够把基因测序纳入常规临床护理范围，并且不需要遗传学家的指导。她正在开展一个名为Medseq的项目，这是一项包括医生和患者的随机临床试验，目的是开发可靠的程序来传递测序结果。该研究表明，即使不是遗传学专家，医生也可以了解检测结果，并将其交付给患者。对此，Rehm表示，问题是，医生是否会让病人进行各种测试，并且是否会错误解读结果。这一点她们还不确定。

数据之外

然而，将诊断过渡到治疗仍然是漫漫长路。大多数获得答案的患者会发现，自己得了

一种没人知道该怎么治疗的新疾病。即便如此，许多患者表示，确诊仍然带给了他们一定程度的心理安慰，特别是往返于多个医生之间寻找答案无果之后。通过了解突变是遗传的还是自发获得的，这对他们的家人也有重要意义。并且确诊可以让他们找到其他病友，彼此帮助。

Sophia Mercer在2012年北卡罗来纳大学（University of North Carolina）的一项测序研究中发现，她五岁的女儿Grace携带了一种名为*DYRK1A*的基因突变。经过多年的体检和误诊，她终于知道了导致Grace精神和身体残疾（小头症和发育迟缓）的根源。

现在Grace九岁了，但还穿着尿布。她在学校听课也有困难。当她受到惊吓时，只会用手捂住耳朵瞎跑，却不知道注意安全。知道了遗传根源，医生和老师排除了注意力缺陷多动障碍的可能性。诊断也缓解了Mercer的内疚，因为她一直认为是自己怀孕期间没注意，才导致Grace发生这些残疾。通过Facebook，她找到了一个*DYRK1A*突变国际病友群。

现在Mercer不再感到那么孤独了。她表示，当知道有很多小孩子发生了和Grace一样的情况时，她心里好受了很多。至少她们知道Grace到底得了什么病，这本身就是一个奇迹。



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

3. 基因疗法有望重新获批临床



经历了一系列的失败之后，基因治疗（genetic therapies）终于走出了实验室，朝着临床应用迈进了一步。

20年前，基因治疗还是备受瞩目的宠儿。这种能够直接将DNA或RNA注入细胞，用于治疗疾病的新技术给全世界的人们带来了希望，大家都盼望着这种新技术能够尽早走进临床。

据英国伦敦玛丽女王大学Barts肿瘤研究所（Barts Cancer Institute at Queen Mary University of London）的分子肿瘤学家Nick Lemoine回忆，当时，他们感觉用不了几年，基因治疗就能够发展成熟起来。通常来说，一款小分子药物上市需要15年，但是第一个基因治疗的临床实验（用于治疗乳腺癌）从概念验证到开始实验，只用了5年。

Lemoine等人于1999年发表了他们的研究成果，但是仅仅几个月后，就有一名十多岁的志愿者在参加美国宾夕法尼亚大学

（University of Pennsylvania）实施的靶向另外一种代谢性疾病的基因治疗临床实验期间不幸去世。这次实验当中使用的病毒载体引发了严重的免疫反应，结果导致志愿者死亡。随后几年，在法国和英国进行的基因治疗临床实验当中，又有多名重症联合免疫缺陷（severe combined immunodeficiency）青年患者在接受基因治疗后患上了白血病——这都被认为与基因治疗有关。

随着这些负面事件的不断出现，从事基因治疗技术开发的公司逐渐对这项技术失去信心，转向了其它领域。美国费城Spark Therapeutics公司的CEO、血液学家Katherine High表示，这些备受关注的基因治疗负面事件逐渐发酵，人们就是否应该开发

基因治疗技术提出了严重质疑。

尽管基因治疗出现了这么多失败的案例，投资也大幅度减少，但是科研人员们还是没有放弃，他们相继开发出了更加安全，同时基因导入效率更高的新方法，还用一系列的临床实验验证了其安全性和效果。到目前为止，全世界已经开展了2300多个基因治疗实验，其中绝大多数实验都是由科研机构开展的小规模实验。这些实验涉及多种疾病和多种基因治疗技术。据High介绍，这些实验有能力让基因治疗重新走上正轨。人们通过这些实验，对基因治疗的安全性有了更加实际的体会，从中知道了应该使用哪些载体，不应该使用哪些载体。

这些工作终于获得了回报。在经历了2008年的低潮之后，生物技术又有了新的进步，生物公司也纷纷回过头来，重新审视基因治疗技术。数十家新兴公司获得了大型制药公司的资助，或者在股市上募集到了资金。比如位于美国西雅图市的Juno Therapeutics公司就是一个非常著名的例子。他们2014年时的市值已经达到40亿美元，此时距离该公司成立还不到一年。

不过，目前只有少数基因治疗药物获得了上市批准。第一个获批的是中国2003年批准的Gendicine，主要用于治疗头颈部肿瘤。此外，2012年，欧洲医药管理局（European Medicines Agency, EMA）给荷兰阿姆斯特丹UniQure公司的Glybera也颁发了上市许可，用于治疗非常罕见的脂蛋白酯酶缺乏遗传病（该病容易引发胰腺炎）。但是Glybera这种有可能是史上最昂贵的药物，其商业表现并不太好。

今年，EMA又为GlaxoSmithKline公司的Strimvelis颁发了上市许可。该药物主要用于治疗罕见的儿童免疫综合症。不过美国食品

与药品监督管理局（FDA）至今没有批准过任何一种基因治疗药品。有几种治疗罕见的遗传性眼病和血液病，以及血癌的基因治疗药物有望在几年内获得FDA的批准。

据UniQure公司的首席医学官Christian Meyer介绍，基因治疗药品之所以如此难以获批，主要是因为缺乏设计合理的临床实验来证明这些药品的安全性和疗效。他指出，最近几年，制药公司的介入和支持加快了高质量的、可靠的、能够获得FDA等监管机构认可的临床实验的出现，这些实验可以证实基因治疗药物的安全性和疗效，有望彻底改变基因治疗领域的现状。

虽然对于基因治疗的安全性、长期效果，以及治疗成本，大家还存在很大的疑虑。但是第一代基因治疗产品这种“高精度”的治疗手段，很快就会来到我们身边了。

学术发展情况

虽然基因治疗临床实验遭受了失败，但是与基因治疗有关的论文的发表数量仍然逐年走高。其中在1970年至1978年间发表的相关文章，全都在讨论伦理问题。



病毒载体

各种基因治疗技术之间的差别非常大，但是不论采用何种技术，都面临同一个问题，那就是如何让核酸进入靶细胞。

据以色列耶路撒冷哈达萨医疗中心Goldyne Savad基因治疗研究所（Goldyne

Savad Institute of Gene Therapy at the Hadassah Medical Center in Jerusalem) 的所长Eithan Galun介绍, 基因治疗包括三大部分: 核酸转移、核酸转移、核酸转移。可见关键在于你转移了多少核酸、转到哪去了, 以及什么时候转的。

美国宾夕法尼亚大学 (University of Pennsylvania) 基因治疗项目组的组长James Wilson非常赞同这个观点, 他表示, 核酸转移永远都是基因治疗技术里的关键限速步骤。

1999年那次失败的基因治疗实验就是Wilson等人开展的。与绝大多数最初期的基因治疗实验一样, 当时使用的核酸转移载体都是逆转录病毒 (retroviruses) 载体, 这种载体能够转运RNA。后来, Wilson又转向了开发腺相关病毒 (adeno-associated viral, AAV) 载体——这是目前使用得最广泛的基因治疗载体。

小颗粒的AAV病毒几乎不会引起人体免疫反应, 并且还能够纠正单链DNA错误。不过AAV病毒基因疗法并不能让外源核酸整合到靶细胞的染色体里, 所以其最好是用于治疗不可分裂细胞的疾病, 比如神经元细胞或视网膜细胞等。如果用于可分裂细胞, 由于AAV病毒转移的外源核酸不会随着细胞的复制而复制, 所以最终这些外源DNA会消失, 从而丧失治疗作用。AAV病毒由于颗粒较小, 所以无法转运大量的基因。在使用时, 通常是将其载体直接注入患者的血液当中, 或者直接注入组织里。

经过人工修饰的慢病毒载体 (lentiviruses) 也属于逆转录病毒, 也经常被应用于基因治疗领域, 这种病毒能够使外源DNA整合到靶细胞的染色体里。使用慢病毒载体, 最好是先将靶细胞从患者体内取出, 然后在体外用慢病毒载体进行转染, 导入外

源DNA, 最后将这些人工修饰过的人体细胞回输到患者体内, 完成基因治疗。美国马萨诸塞州蓝鸟生物科技公司 (Bluebird Bio in Cambridge, Massachusetts) 的首席科学官Philip Gregory认为, 慢病毒载体非常适合用于往基因组里‘塞入’新的东西, 尤其适用于修饰那些用其它技术难以搞定的细胞。

与AAV病毒载体相比, 慢病毒载体的容量更大, 不过也有缺点。据Gregory介绍, 人们还无法精确地控制慢病毒载体在人体染色体上的插入位置。这很容易带来安全性的问题, 因为随意的插入很有可能会破坏重要的基因, 使其失去正常的功能。不过到目前为止, 人们还没有在临床实验中观察到慢病毒载体引发过这类问题。

据美国匹兹堡大学 (University of Pittsburgh in Pennsylvania) 的分子遗传学家Joseph Glorioso介绍, 1型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus 1, HSV-1) 也是比较常用的一种病毒载体, 它主要被用于转染神经系统细胞。Glorioso等人已经使用HSV-1病毒在治疗疼痛方面取得了鼓舞人心的成果。他们的主要方法是借助HSV-1病毒载体让神经系统里的内源性阿片类物质表达量上升。Glorioso等人相信, HSV-1病毒载体技术也非常适合于治疗其它脑部疾病。

近几年来出现的, 以CRISPR - Cas9为代表的基因编辑技术 (gene-editing technologies) 给基因治疗, 尤其是精准基因治疗带来了新的动力。基因编辑技术让我们可以完成以往无法用病毒载体处理的大片段基因改造, 以及基因修正 (gene corrections) 工作。2016年7月, 中国四川华西医院 (Sichuan University's West China Hospital in Chengdu) 就批准了一

项对体外T细胞改造以治疗肺癌的实验，这将是全球第一个CRISPR人体实验。另外还有一些科研人员在尝试体内基因组编辑（genomic editing in vivo）。比如美国马萨诸塞州坎布里奇的Editas Medicine公司打算在2017年开展采用CRISPR技术治疗一种罕见眼病的临床实验。

罕见病

绝大多数基因治疗临床实验针对的都是单个基因里的罕见突变导致的疾病，比如罕见的眼病、血液系统疾病或者中枢神经细胞疾病等。据美国宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）的眼科专家Jean Bennett介绍，有好几个因素让外层视网膜（outer retina）成为了大家“喜爱”的焦点。这些因素包括视网膜非常小、很容易接触到，而且利用高分辨率成像技术很容易发现视网膜上的变化。此外，科研人员们还可以只对一只眼睛作实验，用另外一只眼睛做对照。而且，好几种罕见的视网膜疾病都有狗只动物模型，方便开展动物实验，这些都是大家选择视网膜疾病的原因。

Bennett于上世纪八十年代便开始研究视网膜疾病。他在2007年启动了一个小型的临床实验，实验对象都是因为RPE65基因发生突变而失明的遗传病患者。该实验成功之后，Bennett等人又与Spark Therapeutics公司合作，于2015年进行了一个规模更大的3期临床实验。该试验一共治疗了31名患者。研究人员希望他们的治疗能够改善这些患者的视力。Spark Therapeutics公司希望能够在2016年年底向FDA递交上市批准所需的材料。Bennett指出，这也许是在美国第一个上市的基因治疗产品，那将是激动人心的一刻。另

外，这还将为其他开发眼病疗法的人们开辟一条新的道路。

血液系统疾病是备受大家“青睐”的疾病，部分原因是我们在血液干细胞治疗血液肿瘤方面已经积累了数十年的经验。2016年6月，Spark Therapeutics公司宣布他们已经开展了一个治疗乙型血友病（haemophilia B）的小型临床实验，所有4名参与实验的患者体内全都产生了足够多的凝血因子，无需继续注射外源性凝血因子了。同年7月，美国加利福尼亚州的BioMarin制药公司（BioMarin Pharmaceutical of San Rafael, California）宣布，他们的甲型血友病（haemophilia A，这也是最常见的一种血友病）临床实验取得了成功。

如果后续的大型临床实验能够重复这些成功的实验结果，那么基因疗法就有可能为全世界的血友病患者提供一个一劳永逸式的治愈方案。Glorioso认为，虽然我们还不清楚基因疗法用于治疗血友病的疗效能够维持多久，但是基因治疗在血友病领域的成功已经是一个非常了不起的成果了。

据Gregory介绍，基因治疗在地中海贫血（*lassaemia*）和镰刀形细胞贫血（*sickle-cell disease*）等罕见的单基因点突变血液系统疾病方面的研究也在稳步进行中。其主要治疗策略是取出患者自身的造血干细胞，对其进行基因修复，然后再将这些干细胞回输给患者。2015年末，Bluebird Bio公司公布了他们的成果——有2名地中海贫血患者经过治疗之后，再也不用输血治疗了，并且一直都非常健康。其他公司也都在用基因疗法治疗这些疾病的临床实验中观察到了阳性的结果。

基因治疗还可以利用血液途径，将目的蛋白转运至其它器官。比如Bluebird Bio公司

就利用这种策略来治疗肾上腺脑白质营养不良症（cerebral adrenoleukodystrophy）。这是一种中枢神经系统疾病，每年全球有2万名新生男婴患有这种疾病，1992年上映的电影《罗伦佐的油》（*Lorenzo's Oil*）让我们了解到了这种罕见疾病。这种疾病是因为 *ABCD1* 基因发生突变导致的，Bluebird Bio公司将人工改造过的造血干细胞送入人脑，随后这些干细胞表达足量的目标蛋白，从而起到治疗该疾病的目的。他们在2016年对17名患者进行了临床实验，结果有16名患者的症状都得到了缓解。

目前还有许多临床实验都正在如火如荼地开展，以验证基因疗法对中枢神经系统疾病的治疗功效。比如美国芝加哥市的AveXis公司在今年5月宣布了一项激动人心的临床实验成果，他们对15名脊髓性肌萎缩（spinal muscular atrophy，这是导致新生儿死亡率最高的遗传疾病）患者进行了基因治疗，取得了不错的效果。

肿瘤治疗

迄今为止，最吸引眼球的基因治疗项目还是适应性T细胞转移技术（adoptive T-cell transfers），即将人体自身的免疫T细胞取

出，改造之后再输回人体的技术。有了这种技术，很多难治性的血癌都得到了很好的控制，不过也不时有报道称，有患者死于这种临床实验。

目前主要有两种经过改造的T细胞，分别是抗原受体嵌合（chimaeric antigen receptor, CAR）

T细胞和T细胞受体（T-cell receptor, TCR）T细胞。据Glorioso介绍，CAR T细胞上含有能够与特定肿瘤细胞结合的受体，同时还能够引发更强的免疫杀伤作用，所以在治疗难治性白血病时能够带来



输血是治疗地中海贫血的主流方法，而基因治疗的出现给患者们带来了一道新的曙光。

让人意想不到的疗效。

虽然几十家科研机构 and 制药公司都在尝试使用基因治疗手段治疗各种血液系统恶性肿瘤，但这可不是一件容易的事。2016年7月，Juno Therapeutics公司宣布，FDA已经暂停了他们的CAR T治疗急性淋巴细胞性白血病（acute lymphoblastic leukaemia）的临床实验，因为有3名患者在实验期间死亡。不过后来证实这3名患者是因为在预试验期间使用了另外一种药物，而不是因为CAR T细胞本身死亡的，所以FDA很快又重启了这项实验。

与CAR T细胞相比，TCR T细胞因为能够识别肿瘤细胞表面或者内部的某种特定蛋白，所以对它进行改造的特异性要求更高。据Juno Therapeutics公司的CEO Hans Bishop介绍，

虽然TCR T细胞的临床实验要少得多，而且相关技术不太先进，但是却能够作用于更多的靶点，从而为我们提供了更多的选择。

目前使用这些T细胞来治疗实体瘤的效果还不太好，因为这需要人工T细胞先到达肿瘤所在部位，并且在不伤及健康细胞的情况下，与肿瘤微环境展开战斗。Bishop表示，随着科学研究的进展，他们发现TCR T细胞比CAR T细胞更好。Bishop希望在未来几年里能够看到人工T细胞提高恶性肿瘤治愈率的好消息。

随着监管机构逐步允许基因治疗上市，科研人员们希望监管机构能够像针对其它新药那样，评价基因治疗产品的风险收益比。Gregory指出，绝大部分疾病的预后都较差，也没有很好的治疗手段。FDA鼓励大家将风险收益比合适的产品应用于临床，以帮助众多的患者。

上市

与小分子药物或生物药品不同，基因治疗产品的特点是一旦治疗开始，就不能中断。据Meyer介绍，他们需要跟踪患者几年，以了解疗效能持续多久，并要及时预测是否可能出现现在无法预知的安全性问题。

此外，由于绝大部分基因治疗临床实验的规模都比较小，而且实验的时间都不长，所以我们还无法全面地了解基因治疗的效果。Bennett表示，他担心人们可能会因为忽视了某些问题，而错误地打开了闸门，引发更加严重的问题。所以一步一步来非常重要，一定要确保我们对基因治疗的安全性和效果有充分的认识。

很多科研人员都将基因治疗的上市之路与其它新药漫长的临床实验过程做过比较。比如，据Bishop介绍，30多年前出现的单抗类药物就引起过很大的安全性及制造方面的担

忧。众多实验室和制药公司经过大量的科学研究之后才发现，其实大家的担忧是多余的。Bishop认为基因治疗的情况也将会差不多。

High表示，没有哪一项发现，或者新技术会在一夜之间彻底改变这个世界。如果有人试图让你相信他有一颗魔术子弹，能够解决基因治疗引起的所有问题，那一定是吹牛。我们需要对疾病（尤其是遗传学作用复杂的疾病）的生物学本质有更深入的了解。我们需要更多、更专业的临床医生，尤其是对疾病了解更深入的临床医生与我们展开合作。

接下来要提到的就是让人头痛的经济问题了。基因治疗的拥护者们需要为昂贵的费用做好准备。比如Glybera这种药物的价格就在120万美元左右，不过好像只需要用一次就够了。

法国巴黎Lysogene公司的CEO Karen Aiach表示，那些能够成功治疗致命的、罕见疾病的药物会一直维持高价格。Aiach的公司正在为Sanfilippo综合症这种罕见的神经系统疾病开发基因疗法，她的女儿是该病患者。Aiach承认费用是一个大问题，她们需要开发新的商业模式，找到最合适的价格和最合适的保险方案。

高昂的治疗费用会引起一系列大问题，但是人们并不会因此而不得使用基因治疗，哪怕是血友病这种有其它治疗手段的患者也会选择基因治疗。Glorioso表示，只用打一针就够了，还不够吗？这比用一辈子其它药物要便宜多了。

Wilson认为，基因治疗是一种典型的破坏性技术。它如此不同，会影响整个医疗现状。因此我们需要对基因治疗有一个更加充分的认识。我们会成功，也会失败，这就是科学，我们还在不断地学习。现在，基因治疗还不是临床诊疗常规，还处在发展的最初阶段。

4. 药物遗传学检测有望开启个性化处方新时代



个体化处方（Personalized prescribing）正在逐渐走向我们，但是真的有足够的证据能够证明其作用，使其成为标准化的临床诊疗常规吗？

常规化疗药物对10岁的白血病患者Jason Saunders已经不起作用了。由于常规化疗药物的毒性代谢产物在Saunders的体内不断蓄积，使他变得非常虚弱，所以他不得不在治疗一段时间后中断治疗，让身体得到一定的恢复，但这也同时会让他体内的肿瘤细胞得到喘息的机会。

毒性代谢产物之所以会在Saunders的体内蓄积，是因为他携带有一种基因突变，因此他的身体无法代谢别嘌呤硫醇（thiopurines）这种最常见的、用于治疗急性淋巴细胞白血病的化疗药物。在白种人人群中，携带有这种基因突变的人大约只有10%，*TPMT*基因正是编码这种别嘌呤硫醇代谢酶的基因，正常人体内都携带有两个正常的*TPMT*基因，但是Jason体内只有一个。

幸运的是，美国田纳西州孟菲斯市圣

犹大儿童研究医院（St Jude Children's Research Hospital in Memphis, Tennessee）的医生们发现了Jason的基因问题。Jason被确诊患上了白血病之后，他的主治医生做的第一件事就是采集他的血样，为他进行药物敏感型测试。结果表明应该给Jason使用较低剂量的别嘌呤硫醇，这样他就可以持续化疗，不需要老是间断了。Jason的病情现在已有了明显的好转。

对白血病患者进行*TPMT*基因检测，在所谓个性化医疗（即根据每一名患者自身遗传背景的不同，给予相应的、有针对性的治疗措施）领域里是最常见的一个例子，因为该检测结果能够帮助临床医生们有效地降低别嘌呤硫醇的毒副作用。目前，该基因检测在很多地方已经成为了强制性检测，只要是需要接受化疗的患者，都需要接受该基因检测，对于其他需要使

用别嘌呤醇进行治疗的患者，比如炎症性肠病（inflammatory bowel disease）或者风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）等患者，也都会被建议进行*TPMT*基因检测。

通常，都是临床医生在需要处方该药物的时候，才会让患者进行基因检测，但是Jason却没有被要求按照这个流程行事。他不仅做了*TPMT*基因检测，还做了一系列药物代谢基因的检测，这也是圣犹大儿童医院PGEN4Kids项目的要求。检测结果会被放入Jason的健康档案，如果他今后被处方了有可能增加毒副作用的药物，这些检测信息就会立即弹出来，提醒那位处方医生。这样一来，Jason就不需要再做相关的检测，也不需要再等待检测结果，处方医生能够立即知道应该选择哪种药物，以及应该使用多大的剂量。

为了达到这个目的，圣犹大医院以及其他一些研究型医院都在做类似的工作，他们同时也做了很多其它的工作，比如对临床医生们做了大量的培训，告诉他们应该如何判读遗传检测结果和数据；筹措资金，确保这些意义重大的项目能够继续进行下去等。虽然离最终目标还有一段距离，但是圣犹大医院的医生、药剂师和遗传学家们却非常乐观，因为他们手上已经有了一套临床程序，这套程序可以让遗传检测结果应用于日常的临床工作，从而帮助他们为每一位患者“量身定做”临床用药方案（包括使用哪种药物，使用多大的剂量等）。

比如圣犹大医院的肿瘤科医生Jeffrey Rubnitz在谈到Jason的治疗方案时，就没有太多的新鲜感和兴奋感。因为这对他们而言，只是常规的临床工作，每天都在重复。但是其他的医生们还在观望，他们希望知道这套流程是否真的能够作为临床上的诊疗常规，从而大规模地推广开来。

前路漫漫

药物遗传学（pharmacogenetics）指的是每个人的遗传背景会影响他们在使用某种药物之后的反应。其实这套理论并不新奇。通常，大家都认为这套理论源于美国华盛顿大学（University of Washington, Seattle）的遗传学家Arno Motulsky在1957年时发表的那篇论文。他在文章中论述了使用抗疟药伯氨喹（primaquine）和肌松药氯化琥珀胆碱（suxamethonium chloride）之后的副作用都是可遗传的，以及这些副作用都与某些酶的活性缺失有关的观点。

数十年之后，我们越来越发现基因变异与药物的反应有关。而这些基因中的绝大多数和*TPMT*基因一样，都是某种药物代谢酶编码基因。有些基因突变会使药物的毒性增加，而有些基因突变则会减弱药物的疗效。到上世纪九十年代，随着这份药物代谢突变基因名单的不断延长，大家开始意识到，遗传学筛查有可能会为我们开启个性化处方的新时代，并将极大地改善临床治疗的结局。

可是实际上，在当今的临床工作中，只有少数几种基因检测在常规地开展。其中最有名的是与抗病毒药物阿巴卡韦（abacavir）有关的检测。HIV病毒感染者都会使用这种药物。在白种人人群当中，高达10%的人携带有一种*HLA-B*基因（这是一种免疫系统基因）。这些人如果使用阿巴卡韦，会有50%的机会发生危及生命的超敏反应。与其它一些基因一样，这种变异基因的携带比例在不同的种族当中也是不一样的。比如在非洲裔人群和东亚人群里，这种变异基因的携带比例还不到3%，但是在印度裔人群当中，却高达20%。该突变基因于2002年被发现，随后临床医生们对需要处方阿巴卡韦的人群进行该突变基因的检

测，从而极大地降低了阿巴卡韦超敏反应的发生率。而HLA-B基因检测已经成为了HIV病毒感染者必须完成的临床检测项目。

但是一系列的状况也让个性化处方遭受了打击，没能实现预期的宏伟目标。比如好几项著名的、备受关注的临床实验都没能得出明确的结论，证实药物遗传学干预能够获得我们预期的好结果。与此同时，我们发现与药物副作用相关的基因突变的速度降了下来。另外，我们还慢慢发现，遗传对药物作用的影响并没有我们最开始预计的那么大。目前，大约有20种基因突变能够明确地预测对80-100种药物的作用，但是这只占FDA批准药物总数的7%。

药物遗传学理论的支持者们认为，虽然这个数字看起来不怎么好，但是却对改善患者的临床医疗保健水平起到了明显的作用，因为这7%的药物在美国的处方量中占到了总处方量的18%。但是，非优效的临床实验结果让临床医生们犹豫了。很多药物遗传学的拥护者指出，在临床上开展遗传学检测的要求之高近乎苛刻，但是反对者则认为，正是因为还没有足够的证据证明有必要开展这些遗传学检测，所以才必须进行严格的管理。

在权威的领导下前进

据药物学家Mary Relling介绍，美国圣犹大医院（St. Jude's）之所以开展PGEN4Kids项目（Relling也是该项目的负责人），部分原因是为了向广大的医务工作者证实，药物遗传学是可以在临床上开展的。Relling指出，如果他们证明这种做法是失败的，那么其他人也不用做了。大家别再纠结是不是应该做了，知道应该怎么做才对。

PGEN4Kids项目是由美国圣犹大儿童医院与美国国立健康研究院（NIH）联合开展的一项临床研究项目，它针对所有到该院就诊的患

者。所有签约参与该实验的患者（在所有就医患者中有97%的患者参加了该项目）都将进行230个与药物反应有关的基因的遗传学检测。

目前人们还不清楚如果这些基因发生突变，会对药物反应带来哪些影响。这些检测数据仅供科研使用，临床医生们不会用到这些检测结果。但是能够明确预测23种药物反应的7个基因的检测结果，会放入圣犹大医院的病人电子档案当中，如果病人有可能碰到相应的问题，检测结果会自动弹出，给临床医生们以提示。

遗传学筛查的提前预警作用非常重要。大部分使用药物遗传学检测的医生，都会先拿到遗传学检测结果之后再开处方。但是Relling指出，第一次接诊患者，向他们要遗传学检测报告时，你不会每次都想到检测，你想到的是开某个药物的处方。

在美国纽约西奈山医院（Mount Sinai Hospital in New York）开展类似工作的遗传学家Stuart Scott也深有同感——临床上很多患者都是在出了问题之后，才想到做药物遗传学检测的。Scott也深感沮丧，他表示，从这个角度来说，他不知道是不是更有利一些，但是提前检测肯定是一种趋势。

随着DNA检测费用的不断降低，与传统的特定针对某个基因进行的检测相比，“一网打尽”式基因检测正成为性价比越来越高的一种选择。尽管遗传学检测正变得越来越简单方便，也越来越便宜，但是临床医生们却不太会解读遗传学检测报告。因此，圣犹大医院的这个项目还有一个重点，那就是教会临床医生们看遗传学检测报告。

为了达到这个目的，圣犹大医院使用了由NIH资助成立的临床药物遗传学学会（Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC）颁布的指南。Relling是CPIC的领导。CPIC是一个由

药物遗传学专家组成的国际组织。到目前为止，该组织已经针对33组药物—基因提供了详细的指导意见。CPIC组织自2011年开始，陆续根据最有力的证据（例如*TPMT*基因与别嘌呤醇）推出上述指导意见，他们也正在以每年3~4个基因的速度，以同样的证据级别，陆续颁布新的指导意见。

比如在最近刚刚发表的一篇文章里就专门介绍了针对*CYP2D6*和*CYP2C19*这两种基因发生突变的患者，应该如何处方某几种彼此相关的抗抑郁药物，因为这两种基因突变之后，会影响这些抗抑郁药物的代谢。该文章的作者建议，应该避免给这类基因突变患者处方某些抗抑郁药物，如果实在有需要，也应该剂量减半使用。Relling希望，将来圣犹大医院的病人档案里也能够纳入CPIC的指导意见。

缺乏证据

美国这些顶尖医院开展的基因筛查工作的确解决了很多困扰临床医生的药物遗传学实际问题，但是如果将基因筛查列为常规的临床检测项目，还需要充分的证据加以支持，以证实其价值。

据Scott介绍，他们有很多非常棒的科技。他们也在不断开展教育和平台搭建工作。但是做这些工作花的全是科研经费。而医疗保健系统对药物遗传学的资金投入力度，决定了未来的收益。

不过相关的人员都有这样一种感觉，那就是他们已经做得足够好了，科学基础已经足够扎实了，也通过大量的观察性研究证明了临床药物遗传学的价值。Relling表示，PGEN4Kids项目的科学性是非常强的，不开展这些检测是不道德的。

英国利物浦大学（University of Liverpool, UK）的临床药理学家Munir

Pirmohamed认为，目前针对药物遗传学检测设定的标准太高了，简直到了不合理的地步，他将其称作“遗传学例外主义（genetic exceptionalism）”。Pirmohamed指出，我们都知道，对一位肾衰的患者在选择应该使用哪些药物，应该使用多大剂量的时候都会考虑他的肾脏功能情况，但面对同样会影响药物代谢的基因变异时，我们却要求提供级别更高的证据来证明这一点（大家都会要求我们提供随机对照实验来证明这一点），这是没有道理的。

但并不是所有人都这么认为。美国北卡罗来纳州大学教堂山分校（University of North Carolina at Chapel Hill）的医学遗传学家James Evans就认为，对于药物遗传学筛查应该持谨慎态度。他表示，我们应该小心一点。我们需要确凿的证据证明进行这些检测真的有价值、有意义。

可是药物遗传学家们并没有通过随机对照研究（这也是循证医学领域里的金标准）来证实这一点。Evans一直都直言不讳地表示，基因组医学在夸大其词，也一直在直截了当地宣传，什么才是最好的证据。他指出，是否需要使用药物遗传学，取决于是否对患者有益。比如针对抗凝药华法令（warfarin）的药物遗传学研究就没能得出有益的结论。

华法令事件是非常有借鉴意义的。人体对这种药物的代谢速度差异极大。代谢速度过快，起不到好的治疗效果，代谢速度太慢，会增加出血的风险。因此，在启动华法令治疗时，需要连续数周检测患者血液中的华法令的药物浓度，然后再相应地调整用药剂量。鉴于有两种基因与华法令的代谢密切相关，因此有人设计了这样一个临床实验，想看看对这两个基因进行遗传学检测，是否有助于临床上更好地使用华法令这种药物，从而帮助医生更好地

调整华法令的用药剂量。但是实验结果却发现，这种遗传学检测毫无意义。

不过我们还是看到了一些希望。Pirmohamed随后又进行了一项研究，发现结合了患者的年龄、体重和使用其它药物的情况等信息之后，的确能够改善华法令的用药情况，只不过改善的幅度不太大。也就是说，联合其它信息，比单独使用药物遗传学检测的结果，收到的效果会更好。所以Evans表示，他认为这是药物遗传学的前途所在，但是药物遗传学肯定不可能在方方面面都带来革命性的改变。



Mary Relling（图左）正在努力证明药物遗传学检测能够改善患者的临床结局。

Pirmohamed所在的一个团队已经从欧盟的地平线2020（Horizon 2020）项目中拿到了1700万美元的经费，用于开展大型的、药物遗传学随机对照实验。无处不在的药物基因组学项目（Ubiquitous Pharmacogenomics）也将花费3年的时间，在欧洲7个国家的7家医院里，针对8000名患者开展研究，以查看药物基因组学会对这些患者的预后带来什么样的影响。该项目将对13个基因进行检测，所有患者将被随机分配到两个实验组里，其中一组接受药物遗传学干预（即根据检测结果来处方药物），另外一组不接受干预。

药物遗传学的支持者们还强调一点，即这些实验的结果会影响临床医疗实践工

作。在诸如圣犹大医院开展的一系列观察性研究当中已经看到了阳性的实验结果。Pirmohamed认为，英国的十万人基因组项目获得的数据也将成为有力的证据，帮助药物遗传学在临床上进一步推广。

Relling也非常有信心，她认为，接诊患者之后首先进行临床基因分型将成为临床诊疗常规。她表示，她们用了50年来做研究，

来证实为什么需要这么做。但是2008年针对HIV病毒感染者在处方阿巴卡韦之前做的HLA-B基因检测随机对照实验

却并没有得到明确的结果，这已经成为了大家的共识。因此，将于明年启动的药物基因组学项目（该实验的结果将于2020年公布）对个性化处方的未来至关重要。

对于Jason的母亲Shelley Saunders而言，临床药物遗传学似乎已经准备好了进入其黄金时代。她表示，登记参加PGEN4Kids项目是她最容易做的一个选择，她不明白为什么有些人不愿意接受。

但是临床医生Evans和Pirmohamed都很清楚，不能因为某个想法看起来很好，而危及患者的安全。随着证据的不断积累，医院会开展越来越多的药物遗传学检测。但是医学从来就是一门保守的学科，只有积累了足够确凿的证据，才会做出实质性的改变。

特约编辑招聘启事

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

岗位职责：

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

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

要求：

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

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

三、医学伦理

1. 患者的信任和参与是关键



当依靠数据收集的精准医疗项目开始获得使用者的信任时，医生、病人和研究人员都能从中受益。

1996年，Kathy Giusti被诊断为多发性骨髓瘤——一种罕见的、通常致命的癌症。某个星期五的晚上，她接受了第一次骨髓活检。在房间外面，一群科学家拿着冰箱准备取她的骨髓样本。她告诉她的医生，看到这些科学家加班到那么晚，她很惊讶。对此，医生表示，这是因为她的组织很宝贵。

为了使精准医疗充分发挥其潜能，数百万人必须共享他们的基因组数据、健康记录和医疗经历。对研究人员来说，这一切都是宝贵的。数据库里面的数据越丰富，患者获得的护理服务就越好。

这需要在医学研究中赋予普通人更多的权

利——不仅需要通过参与人数的增加来提高研究质量，而且还需要通过参与者说出自己的心声，从而影响待研究问题的优先顺序。Giusti在1998年与姐姐创立了多发性骨髓瘤研究基金会（Multiple Myeloma Research Foundation）。她指出，尽管对隐私的关注仍然存在，但是患者和他们的亲人一直在推动医疗系统的改革，这将使个性化医疗成为可能。

激励个体患者参与精准医疗，需要大量的时间、工作、教育和经济资源。如果想要诸如美国这种包含上百万名志愿者的精准医疗计划等项目成功，他们不仅要与积极主动、身患重

病的病人建立信任，还要和健康志愿者建立信任。早期以患者为中心的研究项目已经表明，这种信任能造福研究人员、药企，尤其是病人。

参与临床试验的渠道

即使是受过良好教育、财务相对自由、住在靠近美国主要医疗中心的民众，也很难获得最好的医疗服务。1998年，Marty Tenenbaum被诊断罹患黑色素瘤，并已转移至肝脏，当时这种病的存活率是0。经过大量的查询，他很幸运地参与了一项新的临床治疗试验。更幸运的是，Tenenbaum对新疗法产生了响应。最后该项试验失败了，但Tenenbaum的病情得到了控制。

这种经历和基因组测序行业的火爆，促使Tenenbaum——一名计算机科学家和前斯坦福大学（Stanford University）教授——在2008年成立了一家名为CollabRX的个性化医学咨询公司。该公司使用生物信息学向客户提供治疗建议，收费在3.5万-5万美元之间。Tenenbaum的愿望是使用信息技术，填补癌症研究和临床护理之间的空白。

2012年Tegal收购CollabRX时，Tenenbaum想成立一个非营利组织，为更多的人服务。因此，他设立了癌症共同体（Cancer Commons）。该组织的目标是让更多的癌症患者接触到最优秀的医生的专业知识，特别是那些不能到最好的医疗中心接受治疗或难以支付个人咨询费用的人。

Tenenbaum认为大批医生、遗传学家、研究者讨论个体案例，决定采用何种治疗的科学讨论是隐藏的财富。Tenenbaum表示，药物组合有数百万种可能，临床试验无法一一测试。不过最好的肿瘤学家和肿瘤医生正在试验他

们的病人，尝试新的药物组合，看看会发生什么。然而学到的很少：肿瘤医生们的讨论、失败的假设都不会记录在个体患者的病历中，而且相关的数据并没有在医院外获得共享。有这么多的实验，却没有被学习，这非常可惜。

华盛顿大学西雅图大学（University of Washington）的肿瘤学家C. Anthony Blau表示，每一位病人都提供了一个非常复杂的数据集，我们几乎无法解释。Blau是为难以治疗的乳腺癌患者寻找治疗方法的专家。搜索大量数据库的能力，可以帮助肿瘤学家更快地找到正确的治疗方法。

Tenenbaum通过一个名为Ask Cancer Commons的在线门户网站推广这种数据共享方式。病人或他们的护理人员可以上传病历或遗传测试等资料，并描述他们的病情。由超过100名志愿肿瘤科医生和遗传学家（包括Blau）组成的团队，承担虚拟的肿瘤专家委员的职责，对案例进行审查，并提供反馈。

短期内，Tenenbaum希望这能为无法在本地获得高质量癌症护理的人群提供帮助。但随着更多的人参与，数据库将会增长。患者数据和虚拟肿瘤专家委员会的报告将进入数据库，帮助医生做出更好的临床决策。癌症共同体组织会追踪、了解医生们的决策，并检查这种策略是否有效。

医院也在促进数据库的增长。在2015年的试点测试中，来自三个肿瘤专家委员会的50个病例由志愿者总结，并由医生验证。最终，Cancer Commons将积累足够多的经过核验的数据来构建算法。这种算法可以从复杂的患者记录和肿瘤委员会审议中挑选出重要信息，替代人工整理总结信息。该项目被称为Insight Network，目前正在筹资，预计在未来几年内将全面投入使用。

随着这些项目的推进，人们会更多地了解疾病相关知识。Blau指出，那些热心的病人会带头进行数据共享，推动医学进展，最终惠及整个病人群体。

互惠互利

最大的在线数据共享健康项目之一的PatientsLikeMe开始于2004年，其重点是神经系统疾病。自那时起，该项目已扩大到包括2500种疾病。PatientsLikeMe现在大约有50万用户，其中大多数病情严重。通过该网站，这些人可以跟踪他们的症状、加入讨论和完成研究调查。

机械工程师和网站PatientsLikeMe的共同创始人Jamie Heywood称PatientsLikeMe为“一个前瞻性流行病学平台”。到目前为止，PatientsLikeMe已经发表了超过75项研究，这些研究主要是与学术机构或企业研究人员合作的。PatientsLikeMe与FDA、药物公司AstraZeneca等公司建立了合作伙伴关系，并且通过与制药公司和研究人员共享患者数据来获得资金资助。

1998年，Heywood的弟弟、29岁的Stephen被诊断患有肌萎缩性侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis, ALS），这促使Heywood成立ALS治疗发展研究所。该研究所采取了不同寻常的方法——在小鼠中筛选药物，并在包括Stephen在内的三名参与者身上开展干细胞试验，来实时发布研究结果。

Heywood指出，患有严重疾病的人会感到非常孤独。他们希望被当成合作伙伴来对待，而不是受试者。这就是PatientsLikeMe尝试做的事情。分享数据和经验可能有助于其他人。如果知道自己能帮助研究人员和制药公

司，病人会产生正面的情绪影响。Heywood的弟弟已在八年前去世，但他的数据还在帮助他人。

为了建立信任，并鼓励人们共享数据，该网站力求通俗易懂，方便使用。这里并没有复杂难懂的医学术语，患者使用诸如“大脑冻结”等词语来描述他们的感觉，这些词语随后会自动与标准医疗代码匹配。该公司还尝试了解用户，调整与用户互动的方式。例如，某些患者需要在诊断后迅速作出决定，而退行性疾病的患者则不需要那么急。

在传统的自上而下的研究中，数据是按照严格的时间表收集的。PatientsLikeMe则不同，用户可以随时随地添加数据，但这使其在统计学上的严谨性相对薄弱。Heywood指出，在检验因果性上，真实观察性研究远比不上双盲前瞻性研究，了解用户上传数据时的偏向性对流行病学家等人来说非常困难。但是当患者是主导时，他们会提供一些研究人员通常不能获得的数据。

关于以患者为中心的研究如何造福患者和药物公司的问题，Heywood指出了—个范例，PatientsLikeMe和西北大学（Northwestern University）、美国药物公司Merck&Co.展开了失眠症的合作。Merck公司开发出新的睡眠药物suvorexant后，联系PatientsLikeMe，并要求网站调研用户的睡眠模式。Heywood表示，基于对75,000名用户的初步调查，他们提出了大约50个假设。

随后，团队缩小了问题集和研究组别。2013年，对超过5000名用户进行的调查显示，只有13%的受访者被诊断患有失眠，但73%未被诊断的患者也报告了失眠症状。数据表明，许多患有严重疾病的人都有入睡困难的问题——这可能加重疾病，医生应该意识到

解决失眠问题的需求。在历时五年的持续研究中，参与者将收到关于他们各自的睡眠模式信息。

该网站另一个自我跟踪工具对Allison Silensky特别有用。Silensky自从2008年以来一直是PatientsLikeMe的用户。Silensky是该公司用户咨询委员会的成员，患有双相障碍。该网站的情绪跟踪器可以帮助Silensky注意并记录她的情绪趋势，否则她可能会忘记告诉医生。她表示，如果她在看医生时感觉良好，那么她不会意识到自己前三周的情绪非常糟糕，因为她只活在当下。

她还指出，起初，她的医生警告她不要涉足互联网上的东西，但她很快就尝到了甜头。几年后，Silensky发现了一个她以前没有注意到的趋势：过去几年都是春天住院。现在她的医生在1月会对她的药方进行调整，治疗师在春天增加她体检的频率。此后，她再也没有住过院。



当弟弟Stephen（右）生病时，Jamie（左）和Ben Heywood（中）成立了PatientsLikeMe。

建立信任

患有严重和罕见疾病的病人及其家属可

能非常积极地参与数据共享项目。但是，如果研究人员想了解疾病如何发生，个性化医学也需要健康的志愿者。位于北卡罗来纳州达勒姆的杜克转化医学研究所（Duke Translational Medicine Institute）的患者参与部主任Bray Patrick-Lake指出，这是一个全国运动，我们需要每个人的参与。

研究和真实案例表明，可能帮助他人这一想法能激励人们分享他们的数据。由NIH资助的一项未公开的调查发现，精准医学的支持者必须说服人们，分享个人数据能为公众利益做出贡献。生物医学伦理学家Sandra Soo-Jin Lee正在研究不同群体对将生物银行的电子健康用于研究的看法。

Lee在加州斯坦福生物医学伦理中心（Stanford Center for Biomedical Ethics）的团队仍在分析这些结果。这些结果基于对20个焦点群体，包括拉美裔、亚裔和非洲裔美国人的调查，但她已经发现这些人对该项目的“紧张”态度。令人兴奋的是，数据可能带来新的靶向治疗或发现，但只有大量数据才有用。有些人也担心，这些信息将被政府用于非医疗目的，而其他人士则感到会“失控”。许多人担忧的是，谁会从个人数据中获利。Lee指出，有人担心真正的数据使用者到底是谁——尤其是第三方将使用这些信息来开发昂贵的治疗手段。

为公众利益捐赠数据和组织是一回事，但利益分配是另一回事，利益分配往往不均。例如，研究人员未经同意便从非洲裔美国妇女Henrietta Lacks卵巢的肿瘤中提取细胞，然后诱导出永生细胞系——HeLa细胞系，这个细胞系长期以来一直是癌症研究的主力。但是，这项研究的好处没有得到平等分配：非裔美国人的癌症死亡率仍然高于美国任何其他种

族群体的死亡率。

加州大学 (University of California) 旧金山分校医学人类学家Barbara Koenig指出，在一个根本不平等的卫生系统中，很难争辩说每个人都应该分享。她通过大型公共数据共享项目来研究知情同意的缺陷。Koenig表示，没有愿意服务大众的企业，大多数人只会在自己发生悲剧，或亲友发生悲剧时，才会选择分享数据。如果人们知道他们会受益，他们是会愿意分享的。

Heywood认为，如果开展大型政府项目的研究者怀着“因为我们想造福全民，所以全民都会支持我们”的想法，那么他们就大错特错了。人们只会误解他们的目的。他指出，建立信任需要时间。

非营利健康倡导组织遗传联盟 (Genetic Alliance) 的首席执行官Sharon Terry表示，继续开展“复杂、自上而下的临床研究志愿者招募”并不奏效。Genetic Alliance有一个PEER项目，是一种在线资源，不仅允许患者向研究人员提供他们的信息，还允许患者选择与谁分享、分享多少。

Terry表示，她们的实验是使用社交媒体来吸引志愿者。她认为卫生保健行业并不能越过社区组织而深入民众。所以Genetic Alliance正试图从从事教育和社会服务的人那里学习经验。

Giusti承认，现在精准医疗的推广力度还不够，很难深入普通民众。但是，一旦人们相信他们“正在走向治愈之路”，他们就愿意参与。

发挥作用

多发性骨髓瘤研究基金会 (Multiple Myeloma Research Foundation) 在攻克该疾病上取得的进展，很大程度上要归功于那些愿意为加速研究而向生物银行捐献组织的患者。该项目被称为CoMMpass，于2011年启动，自那时起已经成功验证了几种药物靶点和治疗策略。例如，该项目表明，用三种药物联合治疗，患者生存期更长，并且疾病没有进一步发展。但这些项目十分昂贵——CoMMpass成本超过4000万美元。对此，Terry表示，这种高成本运营模式的可持续性很成问题。

澳大利亚基因组健康联盟 (Australian Genomics Health Alliance) 的领导者Kathryn North指出，大型国家、国际项目是使精准医疗生效的唯一方法。该领域的大多数人都承认这一点。像美国精准医疗计划这样的项目是一个伟大的开始，但它们只是一个开始。要真正推动个性化医疗，经济、政治和官僚等多方面的障碍都要克服，可能只有病人群体才能做到这一点。North指出，最大的倡导者是患者群体，因为他们最迫切看到医疗的发展和转变。

Terry表示，期待个性化医疗的病人群体面对的问题是——我们能否影响大型学术机构、大型制药公司和联邦机构？即使他们想改变，也必须有额外的激励驱使他们这样做。她一直寄希望于公共压力、利益和联合呼吁。如果精准医疗有一天能造福大众，这可能是由于少数病人以身作则，推动医疗变革的成果。

2. 匿名能保护个人隐私遗传信息吗？



我们很有可能无法确保遗传数据的个体隐私信息不会被泄露，但是这又会带来多大的问题呢？

Misha Angrist现在非常担心陌生人也能够看到他的遗传信息，虽然他早在2007年时就实名公开了这部分资料。Angrist是世界上第四个向个人基因组计划（Personal Genome project）提交自己遗传序列数据的人。个人基因组计划是由美国哈佛大学医学院（Harvard Medical School）的遗传学家George Church提议启动的一个项目，其主要目的是通过鼓励大家共享遗传学数据和医疗数据，推动医学发展。

在美国杜克大学社会科学研究院（Duke University's Social Science Research Institute in Durham, North Carolina）从事生物伦理和科技政策研究的Angrist这样评价：这类似于一种政治宣言。一直以来，出于

对个人隐私的考虑，从事遗传学研究的科研人员都不能与基因序列所有者（研究对象）有接触，Angrist对这种现状感到非常沮丧。他认为，他们不能与研究对象对话，让他感觉非常愚蠢，并且感到困惑。这些禁令让Angrist等科研人员无法收集更多的信息，比如被研究者最近的医疗记录，以及与身体健康有关的生活习惯等。这些信息可以帮助Angrist等人判断被研究者的患病风险。而禁令则让Angrist等人员无法与DNA捐赠者发展出相互信任的关系。

设立个人基因组项目的目的就在于鼓励大家共享DNA序列信息、医疗记录，以及其他科研人员关心的、与患病风险有关的、与基因变异相关的个人信息、环境信息，以及生活方

式信息。该项目明确表示，他们无法保证信息是匿名的，而且会公开这些数据。每一位参与者都会先在网上做一份调查问卷，以确保他们充分认识到公开个人遗传学信息的风险和益处。

与此同时，美国精准医疗项目（US Precision Medicine Initiative）也正在计划收集100万人的遗传信息和医疗记录，英国的十万人基因组项目（UK 100,000 Genomes Project）也在通过英国国民医疗服务系统（National Health Service）开展类似的数据收集活动。这些活动引起了个人隐私关注者的注意，他们担心会有太多的个人信息泄漏给公众。但是这两个项目都表示，他们会隐去数据提供者的个人身份信息，而且保证储存数据的服务器绝对安全，只有获得授权的人才能够访问，而且禁止任何人追溯这些个人信息的来源。不过他们也承认，匿名行动不可能100%可靠。IT专家们已经证实，至少有一些个人信息是比較容易被反溯出来源的。科研人员和管理者们都在试图明确，一旦这些个人信息泄漏了个人隐私，会造成多么大的危害，他们又该如何尽可能地降低这种泄密的风险。然而，我们很有可能无法在技术层面找到解决方案，只能在管理手段上尽可能地完善。

姓名里包含了哪些信息？

匿名数据并非我们想象的那种无法确认来源的数据。虽然在个人基因组项目中，不是每个人都像Angrist那样会公布自己的姓名，但是该项目并不能保证信息的匿名性。2013年，美国哈佛数据隐私实验室（Harvard's Data Privacy Lab）的负责人、计算机专家Latanya Sweeney就通过非常简单的方法（即将数据与公共数据记录进行比对的方法），找出很多匿名信息的“主人”。当时，超过一

半以上的“匿名”信息都包含有提供者的出生日期、性别和邮编等信息。通过与选民注册数据库等公共数据库进行交叉比对，就很容易找出这些“匿名”信息的主人。最终Sweeney在579个匿名信息中确定了241人的身份。个人基因组项目的工作人员也承认，Sweeney只错了7次。

个人基因组项目并不是唯一一个这么容易就被揭密的项目。美国纽约哥伦比亚大学（Columbia University in New York City）的计算机专家Yaniv Erlich专门研究Y染色体DNA里的短串连重复序列（short tandem repeat, STR）。他的数据全都来源于公开的数据库——千人基因组计划（1000 Genomes Project）数据库。Erlich也选择了另外两个开放的公共家系数据（genealogy databases）来进行交叉比对。千人基因组计划并没有收集志愿者的姓名或出生日期、社会保障号等其它身份信息，而且由于在这个数据库里储存了大量未使用的样品，所以无法明确某个样品的信息是否储存在这个数据库里。这正像他们在知情同意书里写到的那样：“有了这些措施，任何人都很难在这些数据库里找出属于任何人的个人身份信息。”

不过虽然有这些承诺，Erlich还是找出了将近50位DNA捐赠者的个人信息。由于Y染色体只遗传给男性后代，所以很容易与“姓”对应上。这也就是说，虽然某位基因组序列捐赠者没有参与某个家系研究，但是他的亲戚可能会参与，科研人员们通过比对他们Y染色体上的STR，就很容易发现他们是本家。Erlich于2013年发表了他的研究结果，他估计使用这种办法，能够确定美国12%男性的姓氏。3年之后的2015年，随着基因组数据的不断增多，以及数据比对技术的不断发展，这个比例进一步增加到了20%。据Erlich介绍，毫无疑

问，确定个体的身份将变得越来越容易。只要有一定的知识，再花上一点功夫，你就能够通过遗传学数据确定一个人的身份。

即便是那些一开始就同意公开自己身份的志愿者，也不会愿意将自己的一切个人信息都曝光给公众，有些信息甚至连他们自己都不愿意知道。比如DNA双螺旋结构的发现者，同时也是公共基因组计划（Public Genome Project）志愿者的James Watson就要求，对他的载脂蛋白E编码基因信息进行保密，因为该基因如果发生某种突变，则表明阿尔茨海默病的发病几率会升高，他不愿意知道自己是否就是那个不幸者。

不过澳大利亚昆士兰医学研究所（Queensland Institute of Medical Research in Australia）和美国华盛顿大学医学院（University of Washington School of Medicine）的科研人员们则指出，仅仅去除数据库里的基因信息，还不足以隐藏个体的身份。基因组里的其它信息，即使是相隔很远的DNA片段信息都与高危突变（higher-risk mutation）有关。Watson就要求删除了一大段基因组数据信息。但是研究人员指出，这样做也许毫无用处。随着我们对基因组的认识不断加深，我们将很容易估计出基因组内各个位点发生突变之后的危害性有多大。

相对风险

如果我们能够确保个人隐私的安全，那么接下来的问题就是，应不应该确保个人隐私的安全。有一些风险相对比较小，比如发现某人参加了某个研究项目，这可能只会让他感到有一点难堪罢了。但是有一些人会利用这种途径寻找自己的生身父母，但是他们的亲生父母可能并不希望看到这样的结果。还有一些人也可能就此发现，自己的父母不是自己的亲生父

母。

目前，与医疗记录和其它信息泄露有关的问题在不断增加。如果我们可以通过基因组数据确定一个人的姓名，而该基因组数据还附带相应的医疗记录信息，那么个体的性传播疾病、酗酒，或者精神疾病的相关诊疗记录也有可能被泄露。很多人都会担心这会让他们在工作中遭受歧视。如果某些治疗费用较高的疾病，或者慢性病信息被泄露，那么在购买医疗保险时也可能被拒保或者加高保费。

因此，很多个人隐私捍卫者担心，虽然精准医疗项目颁布了一些守则，但是这远远还没有上升到法律高度，个体隐私并没有得到法律保护。美国加利福尼亚州圣地亚哥的非赢利组织世界个人隐私论坛（The World Privacy Forum, a non-profit organization based in San Diego, California）表示，精准医疗项目收集的数据并不受美国主要的医疗隐私法律（US health-privacy law）——1996年通过的医疗电子交换法案（Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996）的保护。而且他们还担心，法院会来裁定个体信息在什么时候提交给科研人员，这样一来，就相当于个人放弃了自己的医患保密权利（doctor-patient confidentiality）。毕竟，法院在之前就曾经做过这样的判决，因为手机用户已经与手机运营商共享了自己的位置信息，所以警方就可以不需要授权，直接收集个体移动电话的位置信息。

据美国杜克大学Sanford公共政策学院（Duke University's Sanford School of Public Policy）专门从事基因组相关法规研究的生物学家Robert Cook-Deegan介绍，人们还非常担心因个人隐私泄露而引致的职场和医疗保险歧视问题。美国2008年通

过的反基因歧视法（Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008）本来应该提供这方面的保护，但是该法案并不能覆盖长期医疗保险（cover long-term care insurance），或者丧失工作能力保险（disability insurance）。如此一来，诸如阿尔茨海默病等很晚才发病，一旦发病之后又需要支付高额医疗费用的疾病，可能就得不到医疗保险的赔付，这会让患者承受巨大的压力。加拿大政府最近也就反基因歧视法案展开了辩论，欧盟也颁布了他们的反基因歧视法案。英国

保险协会表示，在2019年以前，客户投保时他们不会要求客户提供预测性的遗传检测结果，但是英国还没有相应的

反基因歧视法案。

有一些担心只是一种猜测，比如可能会有某人的DNA被故意放置在案发现场等。Erlich认为，实际上，关于如何处置个人隐私的问题，最困难的一点在于我们根本就不清楚，个人隐私泄露之后的危害是什么。

Erlich认为，更可能的情况是，个人隐私泄露的风险可能并不会超过人们自愿提供信息的可能性。Erlich指出，在2013年由英国剑桥大学（University of Cambridge, UK）和微软研究院（Microsoft Research）共同完成的一项研究中发现，我们只需要查看个人的Facebook，了解他们都喜欢什么，就能够很容易地确定每个人的性取向、政治倾向和种族

特征，而且准确率还相当高。这可要比从基因组中寻找你的个人信息容易得多。Erlich总结：在我们的基因组中，还没有哪一个遗传标志物能够表明你是不是同性恋。

美国加州大学圣克鲁兹分校生物分子科学与工程中心（Center for Biomolecular Science and Engineering at the University of California, Santa Cruz）的社会学家Jenny Reardon则认为，个人隐私就不应该是我们关注的焦点。今年5月，一场专门讨论精准医疗时代个人数据问题的研

讨会召开了。

Reardon担任了这次大会的主席，她认为，个人隐私并没有让我们认识到什么是最根本的问题，这个社会应该如何更好地利用这些数据。我们应该更加关注

如何利用这些数据，改善人们的生活。但是没人愿意讨论这些话题。

明确知情同意的概念

Erlich认为，不论个人隐私会带来什么问题，肯定不会在技术上寻找解决方案，因为数据加密和伪装的技术价值都有限，对个人隐私保护得越严密，数据的价值也就越低。Erlich认为我们应该好好想想，如何才能更好地处理个人隐私和知情同意问题，以及如何以尊重和坦诚的方式对待自愿提交DNA的每一个个体。

在这个问题的处理上，Erlich和美国纽约基因组研究中心（New York Genome Center）



的科研人员们一起，与美国国家乳腺癌同盟（National Breast Cancer Coalition in Washington DC）展开合作，开展了一个名为DNALand的新项目，专门研究乳腺癌的遗传风险因素。在23andMe、Family Tree DNA和Ancestry.com等基因检测公司做过遗传学检测的人自愿向DNALand项目提交他们的检测结果。反过来，DNALand项目则会免费给他们的用户提供遗传咨询服务，可能还会根据遗传比对结果，帮助他们确认自己的亲属，当然也会促进医学的发展。在志愿者签署的知情同意书里会明确表明参与该项目可能会带来的风险和益处，志愿者也可以选择随时退出该项目。如果要向第三方分享数据，也需要获得更进一步的知情同意。

但是在获得知情同意时还存在一个问题，那就是这些遗传学数据一旦被收集，就会被储存起来，而且有可能被用于其它的、非最初设计的用途。据Cook-Deegan介绍，这就是科学研究，你根本不知道你会有什么新发现。建立

数据库的人在收集数据、签署知情同意书时，就要有非常长远的眼光。精准医疗项目就建立了一整套指南，来保证整个项目的透明度，同时也充分尊重参与者的意愿。这些指南也有助于我们在将来开发更加具体的隐私保护条例。Cook-Deegan认为，我们目前面临的问题就是要确保，我们有一套完整的系统，能够从根本上充分地尊重个体的权利和利益。

如果不清楚如何保护每一名项目参与者的隐私权，那么参与者就可能不愿意进行DNA检测了。Angrist表示，我们不能拿活人做实验，不能眼睁睁地对参与者说假话，告诉他们不会对他们造成任何危害。如果真的产生了什么危害，那就糟糕了。

不过Angrist也认为，详细地向参与者介绍研究的风险与益处会破坏隐私权平衡。如果你告诉某个人，他的孩子患了暂时无法诊断出来的疾病，他们可能会说：“只要有助于加快你们的科学研究，我们愿意放弃隐私权。”



百态 · 频道

www.LifeOmics.com

四、观点&访谈

1. 精准肿瘤学或为假象



Vinay Prasad指出，现在精准肿瘤学并没有发挥多大用处，说不定，它只是个假象。

精准肿瘤学的重要意义在于通过筛查个体携带的突变，给患者使用靶向该突变的药物，从而长期缓解癌症，并延长患者存活期。其基本思路是借助基因测序，将患者与对其最有效的药物进行匹配，而不考虑肿瘤起源的组织。由于出现少数个体对精准肿瘤学响应奇佳报道，医学界以及病人都对精准肿瘤学满怀期待。

一个典型的例子是，一名患有转移性膀胱癌的病人在接受药物依维莫司治疗后，疾病得到了很好的控制。该病人的测序结果显示，他携带影响mTOR通路的突变，该通路是依维莫司的作用靶点。虽然媒体大肆炒作这些罕见病例，但是大多数癌症患者并没有从精准肿瘤学中受益。同时对照研究中，精准肿瘤学也并没有明显提高治疗效果。精准肿瘤学仍然是一个有待验证的假设。

不过，也有极少数患者从精准肿瘤学中受益。德克萨斯州休斯顿MD安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）的一项约2600名志愿者参加的大型测序项目显示，仅有6.4%的人携带了已有靶向药物（targeted drug）的突变。类似地，美国国家癌症研究所（US National Cancer Institute）的治疗选择分子分析（Molecular Analysis for Therapy Choice, NCI-MATCH）试验招募了795名具有复发性实体瘤和淋巴瘤的患者，但是截至2016年5月，该试验仅为2%的患者找到了匹配的靶向治疗。

效果不佳

即使为患者找到了匹配的靶向药物，治疗效果也不一定优于常规治疗。患有多种复发性癌症的患者接受靶向治疗药物后，仅有大约

30%的患者对其响应，无进展生存期中位值仅为5.7个月。以这个数字乘以能找到靶向药物的患者比例，也就是2%，以此估计仅有约1.5%的复发性、难治性实体瘤患者能从精准肿瘤学中受益。

这也就意味着，红得发紫的精准肿瘤学，其实只能造福极少数患者。过去十年中，很多患者接受了测序（Foundation Medicine生物科技公司已经为18,000多名患者提供了测序服务），但这些年来对精准肿瘤学响应特别好的患者仍然屈指可数。我和同事非常仔细地检索了生物医学文献，只发现了32例这样的病人。

此外，这样的报道还有一些主要的缺陷。文献往往会忽略两个关键问题：这些患者接受的前期治疗的次数和响应的持续时间，以及接受治疗的患者总人数。因为即使是最严重的恶性肿瘤，如胰腺癌，患者的个体差异也非常大，部分患者的生存期可能远远长于平均生存期。事实上，我们发现几种情况，“特殊”响应者对传统化疗的响应就非常好，对靶向治疗的响应也一样好。因此，我们不得不指出，这些文献报道并不能反映精准肿瘤学的成功，而只是选择性地报道了那些“本来就更易存活”的个案。

客观来看，精准肿瘤学的前景和潜力不容置疑。理想的情况是，在尽量控制精准医疗不断高涨的成本和靶向治疗不可避免的毒副作用的前提下，一小部分患者能从精准肿瘤学中受

益。

结论待定

在医疗科学中，治疗策略的最终判断是随机对照试验。到目前为止，精准肿瘤学的随机对照试验只有一项。SHIVA试验中，99名癌症患者根据携带的突变选择治疗，96名患者接受医生选择的治疗。结果显示，两组患者的无进展生存期中位值（主要终点primary endpoint）几乎没有差别（分别为2.3个月和2.0个月）。

不过仅靠一次试验根本不足以证明精准肿瘤学在任何情况下都不起作用。SHIVA将患者与靶向突变所在通路的药物配对，而不仅仅是用药物靶向突变，这样四分之一以上的患者都能找到匹配的药物。但是更严谨的试验需要进一步的随机对照试验，使用不同的药物和其它靶向替代途径。这些试验必须要很好地使适用性和一般性（能真正进入试验的患者占整体报名的志愿者人数的比例）保持平衡。在我们判断精准肿瘤学是否可行之前，还需要进行更多的试验。

精准肿瘤学的确振奋人心。试问，哪位医生或病人不想利用遗传学来为个人定制治疗方案？但时光机也同样振奋人心。谁不想倒转时钟，回到癌症发生前？然而，就目前而言，无论是精准肿瘤学还是时光机，都不可行，成本也比较高昂，且前途未卜。现在精准肿瘤学被过分炒作，有误导社会民众的风险。

2. 精准医疗首创项目的运作模式和面临的挑战



美国精准医疗计划（Precision Medicine Initiative, PMI）旨在收集多于100万名志愿者的健康数据。美国国立卫生研究院（US National Institutes of Health, NIH）的科技、宣传和政策副主任Kathy Hudson接受了《自然》（*Nature*）杂志的访谈，指出了她在工作中面临的挑战。

拥有100万名志愿者的精准医疗计划需要做些什么呢？

精准医疗的任务是为实现更有针对性的治疗和预防，保持人们的健康，创造所需的知识、政策、基础设施和文化。这是美国有史以来最大的纵向队列研究计划。精准医疗计划将产生丰富的数据，可用于解决健康和疾病的问题——一些长久困扰着我们的问题，尤其是健康差异方面的问题。

近年来的大规模纵向研究，像百万老兵计划（Million Veteran Program）和英国生物银行（UK Biobank）为你们提供了哪些宝贵的经

验和教训？

大型纵向研究都需要从提前定义的小规模、一致的数据开始。每个人对有价值的数据的定义都会不同，我们也并不需要收集所有有价值的的数据。随着时间的推移，以及基础架构的不断完善，收集的数据也会得到扩展。

项目中的所有合作伙伴必须密切合作。挑选合作伙伴的标准不仅仅是他们有多么优秀，而是他们与团队合作的密切程度。在之前的一些项目中，我们并不是这样选择合作伙伴的。

我们还要确保数据可以快速得到广泛使用。我们正在创建一个很棒的数据集，并需要一些基础设施，来促进这些数据广泛应用于研究。我们需要牢记这一点。数据共享不限于研

究人员之间，参与者之间也应该数据共享。这也是精准医疗计划比较独特的一点。

参与者在PMI中能起到什么主动作用？

我们和潜在合作者共同设计试验计划。各个合作伙伴都会派出代表，全程参与到计划的各个环节。

参与者还将决定哪些用户可以访问这些信息。如果有人想把数据共享给医疗服务提供商，或是希望我们这样做，我们会进行相应的设置。PMI中获取的信息不需要经过医疗服务提供商，而一般的纵向研究信息都是通过医疗服务提供商来分享的。

招募志愿者进行临床研究很困难，你们打算怎么招募志愿者？

我们通过两种方式招募志愿者。其中一种是卫生保健提供者。这些合作伙伴会为潜在志愿者提供项目信息，收集初步体检结果，并收集生物样本。这是NIH比较熟悉的方式。

当Obama总统宣布启动PMI后，他表示要大规模招募志愿者。这就是我们提出直接志愿者这一概念的原因，任何地方的任何人都可以选择成为志愿者。我们希望确保志愿者的多样性，志愿者群体不应仅仅包括喜欢新技术、有健康理念的中、青年人。

这种招募模式会不会带来一些新问题？

如何吸引人？如何收集他们的信息？如何与他们保持联系？如何向无法上网的人提供项目的相关信息？如何接触处于社会经济阶层底端的、健康状况普遍较差，但未得到充分代表

的底层民众？我们从未进行过如此规模的公众研究，所以设计这样一个开放的、吸引人的、对每个人都有意义的系统很具有挑战性。

你们是否也需要应对整合来自患者的数据所带来的问题？

是的。新型PMI参与者技术中心将使用可穿戴设备、传感器和探测器的数据。例如，我戴在手腕上的设备会告诉我每天走了多少步，但实际上它产生的原始数据能提供更多信息。集成这些类型的数据和新技术是纵向研究中比较令人兴奋的地方。

你们将如何维系所有成员之间的信任，特别是志愿者的信任？

我们需要确保将关于数据的收集、保护、共享以及我们能从中学到的所有信息都告知参与者。我们必须保持高度透明，任何参与者、潜在参与者或公众成员都可以知道我们在做什么。我们还需要确保，我们所做的科学研究将增强我们与参与者之间的联系，而不是弱化这种联系。

我们需要信守承诺，这意味着履行承诺，让参与者参与到PMI的各个阶段，并尽我们所能保护隐私和信息安全。虽然完美的系统并不存在，网络世界也充满危险，但是我们会尽全力保护参与者的隐私。

你们最大的担忧是什么？

隐私和安全问题！我们也担心发展步伐的快慢，因为我们现在正以前所未有的速度完成这个项目。我们需要确保快速推进，但同时也要保证推进方向的正确性。

原文检索:

1. <http://www.nature.com/nature/outlook/precision-medicine/index.html>
2. Amber Dance. (2016). Medical histories. *Nature*, 537: S52-S53.
3. Andrew R. Scott. (2016) Read the instructions. *Nature*, 537: S54-S56.
4. Emily Sohn. (2016) Diagnosis: A clear answer. *Nature*, 537 (1038): S64-S65.
5. Eric Bender. (2016) Industrial strength. *Nature*, 537: S57-S59.
6. Liam Drew. (2016) The right drug for you. *Nature*, 537: S60-S62.
7. Katherine Bourzac. (2016) Participation: Power to the patients. *Nature*, 357: S66-S68.
8. Neil Savage. (2016) THE MYTH OF ANONYMITY. *Nature*, 537: S70-S72.
9. Vinay Prasad. (2016) Perspective: The precision-oncology illusion. *Nature*, 537 (1038): S63.
10. Eric Bender. (2016) Q&A: Kathy Hudson. *Nature*, 537(1038): S69.

Eason&张洁/编译



预制稳定细胞系

种类齐全

价格优惠

即日发货



癌细胞对活体的作用研究



信号通路及生物应答研究



药物对癌细胞的作用研究



细胞骨架研究

选择 GeneCopoeia 预制稳定细胞系：

- 出货前，细胞的存活率达到 95% 以上，活细胞比例高；
- 保证无支原体、细菌、真菌或其它影响细胞生长的污染；
- 报告基因表达稳定、均匀；
- Cas9 预制稳转株利用 Safe Harbor 整合位点，保持 Cas9 稳定表达的同时又无细胞毒副作用；
- Cas9 预制稳转株为单克隆，保证稳定整合，在单一基因背景下持续高水平表达。

• CRISPR-Cas9 预制稳转株 让基因组编辑在肿瘤细胞分析中更便捷！

多种细胞系可选；单克隆；整合位点安全高效；国内领先的预制细胞库

• Luciferase+GFP 双标签肿瘤细胞稳转株

多种细胞系可选；快速建立移植瘤模型

• GFP 荧光标记肿瘤细胞稳转株

多种细胞系可选；快速建立移植瘤模型

• 细胞结构相关预制稳转株

单克隆；细胞骨架研究

• TRE 预制稳转株

单克隆；信号通路研究；生物应答研究

现货



CRISPR-Cas9 预制稳转株

细胞系	启动子 / 筛选标记	Cas9 插入位点	货号	规格	目录价	促销价
H1299	CMV/Puro	AAVS1	SL501	2x10 ⁶ cells/vial x1 vial	¥ 10,000	¥ 8,500
HEK293	CBh/Puro	AAVS1	SL502			
Hela	CBh/Hygro	AAVS1	SL503			
A549	CBh/Hygro	AAVS1	SL504			
HEK293T	CBh/Puro	AAVS1	SL505			
Neuro2a (小鼠)	CBh/Puro	ROSA26	SL506			
HEK293T	TRE/Hygro	AAVS1	SL507			
Neuro2a (小鼠)	TRE/Hygro	ROSA26	SL508			
Neuro2a (小鼠)	CBh/Hygro	ROSA26	SL509			
Neuro2a (小鼠)	CBh/Puro	ROSA26	SL510			
Neuro2a (小鼠)	CBh/Neo	ROSA26	SL511			
MCF-7	CBh/Hygro	AAVS1	SL514			
MDA-MB-231	EF1a/Hygro	N/A	SL515			
MDA-MB-468	EF1a/Hygro	N/A	SL516			
T-47D	EF1a/Hygro	AAVS1	SL517			
HepG2	CBh/Puro	AAVS1	SL518			
AGS	EF1a/Hygro	N/A	SL520			
BxPC-3	EF1a/Hygro	N/A	SL521			
SNU475	EF1a/Hygro	N/A	SL522			
HT-29	EF1a/Hygro	N/A	SL523			
MCF-7	EF1a/Hygro	N/A	SL524			
SNU-1	EF1a/Hygro	N/A	SL526			

— Luciferase+GFP 双标签肿瘤细胞稳转株 —

— GFP 荧光标记肿瘤细胞稳转株 —

细胞系	启动子 / 筛选标记	货号	规格	目录价	促销价
NCI-H1299	CMV+SV40/Puro	SL001	2x10 ⁶ cells/vial x 1 vial	¥ 7,000	¥ 5,950
NCI-H661		SL002			
NCI-H1975		SL003			
LoVo		SL004			
COLO 205		SL005			
HT-29		SL006			
SNU-475		SL007			
C3A		SL008			
PLC/PRF/5		SL009			
Panc 10.05		SL010			
CFPAC-1		SL011			
BxPC-3		SL012			
KATOIII		SL013			
NCI-N87		SL014			
AGS		SL015			
HCC70		SL016			
MCF7		SL017			

细胞系	启动子 / 筛选标记	货号	产品规格	目录价	促销价
NCI-H1299	SV40/Puro	SL101	2x10 ⁶ cells/vial x 1 vial	¥ 6,000	¥ 5,100
NCI-H661		SL102			
NCI-H1975		SL103			
LoVo		SL104			
COLO 205		SL105			
HT-29		SL106			
SNU-475		SL107			
C3A		SL108			
PLC/PRF/5		SL109			
Panc 10.05		SL110			
CFPAC-1		SL111			
BxPC-3		SL112			
KATOIII		SL113			
NCI-N87		SL114			
AGS		SL115			
HCC70		SL116			
MCF7		SL117			
MDA-MB-231		SL118			

易锦生物
iGeneBio

复能基因
FulenGen

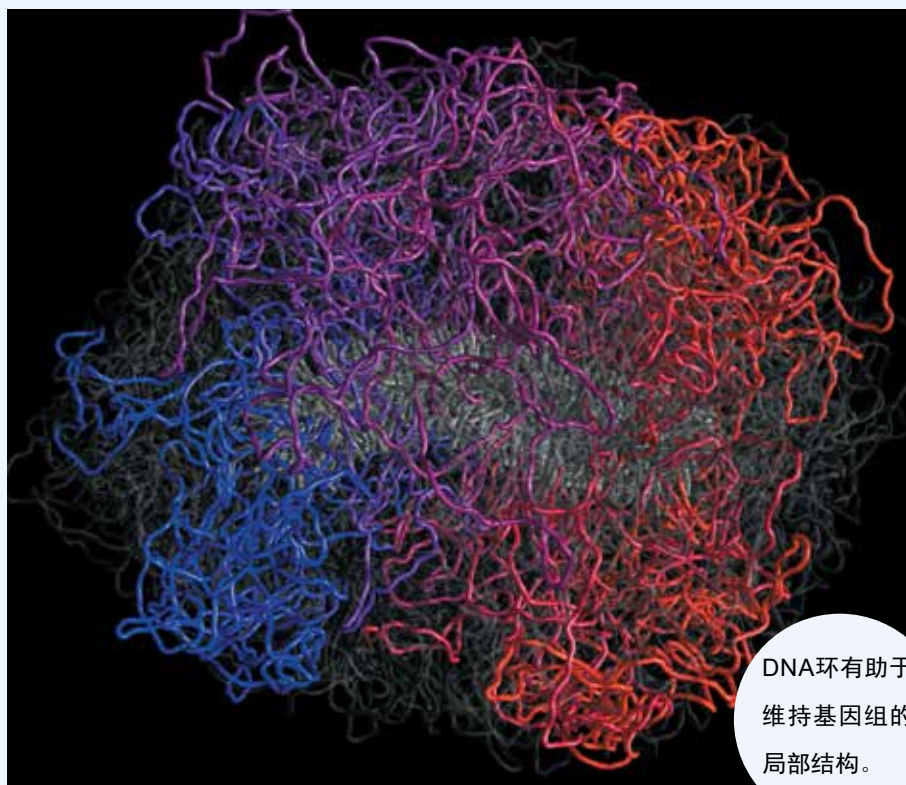
地址：广州科学城揽月路3号F区8楼(510663)
电话：4006-020-200 020-32068595
邮箱：sales@igenebio.com
网址：www.igenebio.com
www.fulengen.com



热点

Hot Topics

稳定基因组结构的秘密 武器：DNA环化



DNA环有助于
维持基因组的
局部结构。

最新研究表明，基因组似乎是通过一个简单的过程来维持结构的。但目前我们并不知道该过程是如何具有这种能力的。

某天，剑桥麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology）生物物理学家Leonid Mirny在办公椅上转过身，拿起了笔记本电脑的电源线。他用手指穿过电缆，绕出了一个圈。突然他灵机一动，想到了“马达不断挤压线圈是个动态的过程！”

Mirny之所以高兴，不是因为理解了电脑配件的原理。相反，他其实是在谈论基因组的中心组织原理——大概2米的DNA可以绕成结构清晰的螺旋，包裹在人体的细胞里。

Mirny认为，DNA是通过环形的“马达”蛋白不断形成螺旋结构的。这个过程被称为“挤压成环”，它有助于将DNA的局部区域维持在一起，以防止DNA的链与基因组的其它部分纠缠在一起，甚至赋予染色体形状和结构。

几十年来，科学家一直都在讨论类似的假设，但是Mirny的模型，以及得克萨斯州休斯敦贝勒医学院（Baylor College of Medicine）遗传学家Erez Lieberman Aiden的一个类似研究，为呈爆炸式增长的基因组3D结构研究增加了新的分子细节。这些模型清晰地解释了来自各个项目的基因组不同部分之间的物理相互作用的大量数据——这就是这两项研究得到如此多关注的原因。

但这些解释并非没有争议。尽管科学家们已经越来越清楚，基因组的环形结构可以调节基因表达，并可能导致细胞发育和癌症等疾病，但Mirny和Aiden模型的预测超出了任何人的想象。

然而，哪个分子机器负责环的形成仍然是一个谜。正如Mirny所提出的那样，如果某个蛋白质扮演马达的角色，那么该蛋白消耗能量的速度就应该非常快。Mirny还指出，他的一位医生朋友告诉他，‘这就是你们领域的希格斯玻色子’，因为这个模型解释了基因组生物学中最深奥的一个问题，不过其正确性可能需要很多年才能被证实。

虽然Mirny的模型与Lieberman Aiden的模型非常相似，但也存在着巨大的差异。判断这两个模型哪个是正确的，比整理一些零零碎碎的理论要有意义得多。英国牛津大学（University of Oxford）著名的染色体研究员Kim Nasmyth认为，如果Mirny的理论是正确的，那么这算得上DNA酶学的一次彻底革命。现在基因组生物学领域最大的问题是，到底是哪个蛋白负责将DNA挤压成环的。

成环之谜

遗传学家已经知道，三十多年来，基因组形成环状结构，从而使调控元件可以靠近它们控制的基因。但是人们还不清楚这些环是如何形成的。

多位研究人员多年来一直独立提出挤压成环的模型。第一个提出该理论的研究者是美国希望城贝克曼研究所（Beckman Research Institute of City of Hope）的遗传学家Arthur Riggs。他在1990年的一份报告中首次提出了“DNA缠绕”理论，当时该报告并没有受到重视。学界通常认为，Nasmyth是挤压

成环模型的首次提出者。

正如Nasmyth所说，这个想法是2000年在意大利阿尔卑斯山游玩一天后灵感一闪得到的。他们之前发现了黏连蛋白（一种在细胞分裂过程中帮助分离姐妹染色体的蛋白复合体）的环状形状。Nasmyth从他的攀岩设备上获得启发，想到染色体可能通过穿透黏连蛋白，从而被激活，这就像攀岩绳索穿过钩环一样。Nasmyth认为，这似乎解释了一切。

Nasmyth在一篇篇幅较大的、共73页的综述文章中，用几段话描述了这个想法。他表示，当时没有人注意到这个想法，甚至伊利诺伊州伊万斯顿西北大学（Northwestern University）的生物物理学家John Marko也没有注意到。Marko在十多年后，提出了一个数学模型，补充了Nasmyth的口头论证。

五年前，Mirny也加入了挤压成环的阵营。他想解释由伍斯特马萨诸塞大学医学院（University of Massachusetts Medical School）的生物学家Job Dekker编译的数据集。Dekker是Mirny的长期合作者。Dekker一直在使用一种被称为Hi-C的技术来观察染色体上不同位点之间的物理相互作用。Hi-C以整个细胞核为研究对象。该技术利用高通量测序技术，同时结合生物信息分析方法，研究全基因组范围内整个染色质DNA在空间位置上的关系。它通过捕获染色质内全部DNA的相互作用模式，从而获得高分辨率的染色质三维结构信息。

Dekker及其合作者采用的Hi-C测试结果揭示出长度在20万到100万个碱基之间的DNA分散开来，各自成环，在DNA块的内部发生互动。

这些“拓扑关联领域（topologically associating domains, TAD）”有点像拥挤

的火车车厢。同一节车厢内，人们可以相互碰撞，但是不能和相邻车厢内的乘客相互接触，除非他们穿过车厢门。人类基因组可能长达30亿个核苷酸，但相互作用大多数发生在局部，发生在TAD内。

Mirny和他的团队花了一年多，用电脑模拟来解释TAD的形成。机缘巧合之下，Mirny恰好参加了一个会议，Marko在该会议上谈到他当时没有发布的挤压成环模型。（Marko创造了这个术语，至今仍在使用）。这正是Mirny理论缺失的部分。研究人员尝试了挤压成环模型，结果发现这样确实有效。形成环的物理行为保持了局部基因区域的良好组织。该模型重现了Hi-C图谱许多更精细的特征。

Mirny等人在2015年8月在bioRxiv预印服务器上发表了论文，他们谨慎地使用概括性的“挤压成环因子”来表示马达蛋白。但是这篇文章并没有放弃对马达蛋白的猜测：黏连蛋白是细胞处于不分裂，染色体松散包装时，基因成环的驱动力。他们在之后的论文中补充道，在细胞分裂过程中染色体紧密包装时，黏连蛋白也是挤压成环的驱动力。

一个非常关键的线索是CTCF蛋白，该蛋白在未固缩染色体每个环的底部与黏连蛋白相互作用。在很长一段时间里，研究人员一致认为，当这些CTCF蛋白质随机碰撞，并锁定在一起时，DNA就会形成环。但是如果任何两种CTCF蛋白可以配对，那么为什么仅在局部区域形成环，而不是在远距离的两端DNA区域之间成环？

Mirny的模型假设CTCF是黏连蛋白的停止标志。如果黏连蛋白遇到了DNA环尾部的CTCF，就会停止挤压成环，自然而然把两个蛋白结合在一起。

Mirny实验室的前博士，现就职于加州大

学旧金山分校 (University of California, San Francisco) 的生物物理学家Geoff Fudenberg指出, 鉴定出黏连蛋白是“重大的进步”。他认为, 没有人在活细胞或活体内看到过这些分子马达。但是, 根据数据总结的各个特征都符合这一猜想。

例如, 实验表明, 减少细胞内的黏连蛋白会减少DNA成环。若过表达黏连蛋白, 则DNA成环增加, 甚至会使染色体形成类似微小蠕虫的结构。

起初, 这些研究的作者并不理解这些结果背后的机制。随后, Mirny在bioRxiv上预印了那篇意义重大的论文。MRC伦敦医学科学研究所 (MRC London Institute of Medical Sciences) 细胞生物学家Matthias Merkenschlager指出, 这篇论文改变了人们对基因组生物学的看法。Mirny的团队最终在2016年5月的《细胞报告》(Cell Reports) 中公布了这项成果。

多种发现?

Lieberman Aiden在2015年3月的电话会议中首次形成了他的关于挤压成环的想法。他和他之前的导师、剑桥博德研究所 (Broad Institute) 的遗传学家Eric Lander发表了一些最详细的、高分辨率的人类基因组Hi-C图谱。

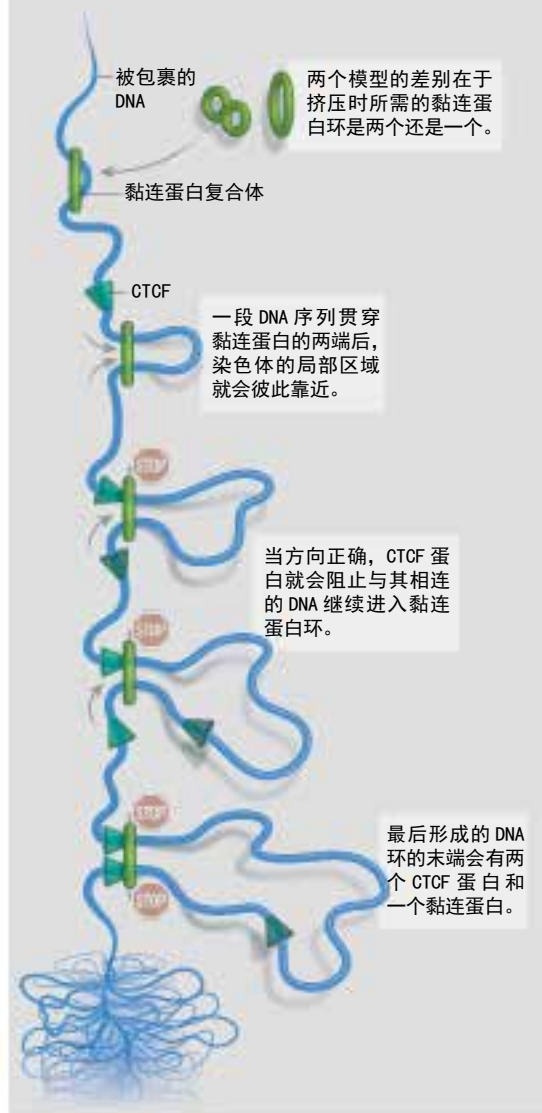
在电话会议期间, Lieberman Aiden试图从他的数据中解释一个奇怪的现象: 几乎所有的DNA环中CTCF的朝向都相同。他意识到, CTCF是挤压成环的停止点, 具有固有的方向性。正如开车的人只有在前进的方向中遇到停车标志需要停车一样, 挤压成环因子只有遇到特定方向的CTCF才会停下来。

他的实验室敲除和翻转了CTCF结合位点,

并用Hi-C测试了该模型。经过一次又一次的测试, 他们的数据终于符合该模型了。该小组于2015年7月投稿接受审查, 并在三个月后公布了这一调查结果。

驯服 DNA 长链缠结

基因组的挤压成环模型有助解释染色体的特定区域间如何保持如此近的距离, 以及为何黏连蛋白复合体的环通常与 CTCF 蛋白 (通常与特定 DNA 序列结合) 连接。



Mirny在2015年8月递交给bioRxiv的论文没有达到相同的实验验证水平, 但其包含了

利用计算机模拟来解释CTCF方向偏向性的内容。事实上，这两个模型预测基本相同，这导致一些旁观者猜测Aiden是不是受了Mirny模型的启发。但Lieberman Aiden坚持声称他是独立提出自己的模型的。Aiden强调，在看到Mirny等人的论文之前，Aiden等人就已经提交了这篇论文。

两者的模型的确有一些微小的差异。Mirny用一个漫画来描述他的模型，黏连蛋白像一个戒指进行挤压，而Lieberman Aiden的机制图则包含两个环，像一对相连的手铐（图：驯服DNA长链缠结）。伦敦大学学院（University College London）的细胞生物学家Suzana Hadjur称，这种机制性的细微差别在确定黏连蛋白在挤压成环中的作用中“非常重要”。

Lieberman Aiden和Mirny均没有非常强调挤压成环系统中是有一个还是两个黏连蛋白，他们分歧的关键在于黏连蛋白在环形成过程中的核心作用。Mirny坚持认为，黏连蛋白是挤压成环的动力来源，而Lieberman Aiden则简单地驳斥了这一想法。他认为黏连蛋白只是一个很大的甜甜圈，作用并没有那么重要，它可以打开和关闭，但是Aiden等人很有信心，黏连蛋白自身并不是‘马达蛋白’。

相反，他怀疑有其它因素在推动黏连蛋白挤压成环，很多学者也同意这一观点。荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心（Erasmus University Medical Centre）的分子生物物理学家Claire Wyman指出，黏连蛋白吸引和释放DNA，只需要消耗很少的能量，而Mirny的模型如果是正确的，那么黏连蛋白在染色体上移动的速度应该非常快。Wyman表示，她希望这是可能的，但是一切迹象都显示可能性为零。

“马达”蛋白可能还包括RNA聚合酶，

该酶负责根据DNA模板合成RNA。维也纳分子病理学研究所（Research Institute of Molecular Pathology）的染色体生物学家Jan-Michael Peters近日在《自然》（*Nature*）上发表的论文指出，RNA聚合酶可以在基因组上将基因转录成RNA，从而在基因组上长距离移动黏连蛋白。Peters表示，RNA聚合酶是一种推动挤压成环的马达。但是，他还补充指出，数据表明RNA聚合酶并不是唯一的“马达”蛋白。

伦敦弗朗西斯·克里克研究所（Francis Crick Institute）的生物化学家Frank Uhlmann提出了另一种不需要马达蛋白的方案。在他看来，黏连蛋白复合体可以随机沿着DNA滑动，直到它碰到CTCF位点，就开始挤压成环。Uhlmann指出，这个模型只需要与附近的DNA链随机互动——这似乎可能性更大。Uhlmann认为我们不需要对未经实验证明的活动（马达蛋白）进行假设。

研究人员正在尝试收集一种或多种模型的实验证据。例如，在加州劳伦斯利弗莫尔国家实验室（Lawrence Livermore National Laboratory）中，生物物理学家Aleksandr Noy试图在试管中观察挤压成环过程。实验中，他只往试管中放入三种成分：DNA、一些提供能量的ATP，以及一些黏连蛋白和集缩素蛋白（两者组成了一种名为SMC的蛋白复合体，SMC在有丝分裂染色体集缩中起着非常重要的作用）。

Noy指出，他们在试管中观察到DNA形成了环形。他正在与Mirny合作。这表明SMC和黏连蛋白可能具有马达功能。不过事实上，他们现在还不知道答案。

马达之谜

也许最能反映“黏连蛋白是马达蛋白”

这一理论的实验发表于2017年2月。马萨诸塞州波士顿哈佛医学院 (Harvard Medical School) 的细菌细胞生物学家David Rudner等人对枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 进行了延时Hi-C图谱绘制, 揭示了SMC沿着染色体剪切, 并以超过每分钟50,000个碱基的速率创建DNA环。这个速度与Mirny的模型对人类细胞的估计是一致的。

Rudner尚未证明SMC能否使用ATP来实现这一点。但是, 他指出他快完成了——如果黏连蛋白在人体细胞中的作用不同, 他会非常“震惊”。

现在, 关于黏连蛋白是不是马达蛋白的争论日益升级。很多研究者, 包括加州大学伯克利分校 (University of California, Berkeley) 的细胞生物学家Doug Koshland都坚持认为, 对Mirny的理论保持合理的怀疑仍

然是有必要的。他担心的是, 挤压成环模型的简洁性和优雅性, 已经在改写教科书了。然而事实上, 它的正确性还有待考察。

虽然这可能是专家之间的学术争议, 但Mirny指出, 如果他的模型是正确的, 那么这对现实世界有重大影响。例如, 在癌症中, 黏连蛋白经常会发生突变, CTCF位点也同样如此。黏连蛋白的突变也发生在几种罕见的人类发育障碍中。如果致病机制使挤压成环过程受阻, 那么也许深入了解马达蛋白可以更好地帮助解决这个问题。

但他的主要兴趣仍然是更基础的东西。他只是想了解为什么DNA会形成环的形式。虽然他的模型假设了很多关于黏连蛋白的事情, 但问题是, 他不了解其他任何能解释这些环的形成方式。

原文检索:

Elie Dolgin. (2017) DNA's secret weapon against knots and tangles. *Nature*, 544(1038): 284-286.

张洁/编译



百态

Amazing Lives

白沙湖静水椎实螺： 聪明反被压力误



图片展示的
是一只似乎曾遭受
过龙虾攻击的白沙
湖静水椎实螺。

不得不承认，生活有时真是压力山大。不管是一个需要在逐渐干涸的小水塘中努力呼吸的淡水螺，还是一名即将面对可能改变自己人生的考试的学生，当压力来临之际，他们可能都很难形成良好的记忆；即便是最聪明者，恐怕也会陷于其中。对此，加拿大卡尔加里大学（University of Calgary）的Ken Lukowiak表示，数年以来，他们一直在探索压力如何改变记忆的形成和唤起记忆的能力。因此，很自然地，他对小小的静水椎实螺（humble pond snail, *Lymnaea stagnalis*）如何形成记忆非常感兴趣。最近，他的团队在萨斯喀彻温省（Saskatchewan）的白沙湖（White Sand Lake）发现了一种“聪明”的静水椎实螺，它们只需要接受一次训练课程，便可学会在脱氧水中保持呼吸道关闭。相比之下，“普通”的静水椎实螺则需要接受多次训练才能摸到窍门。鉴于此，Lukowiak想到，要是让这些“聪明”的萨斯喀彻温省静水椎实螺经历一次符合它们级别的“打击”，那么其记忆恢复能力会发生什么变化呢？

说干就干。Lukowiak与其众多助手分别训练“聪明”和“普通”的静水椎实螺，让它们学会在脱氧水中保持呼吸道的关闭。方法很简单，只要这些螺想探出水面呼吸，研究人员就轻轻地敲打它们。这样，在一次训练课程结束后，未经受压力的“聪明”静水椎实螺就掌握了保持其呼吸道关闭的方法；而同样未经受压力的“普通”静水椎实螺——来自于卡尔加里之外的池塘——则需要两次训练课程，大约相差1小时才能赶上前者的进度。接着，研究人员对静水椎实螺进行一系列压力场景训

练——包括热浪、饥饿、捕食者追击以及对螺壳的损伤，研究小组利用这些因素，来确认那些“聪明”的静水椎实螺在遭受上述压力打击后，记忆是否会受损；同时，他们也希望明确“普通”的静水椎实螺是否能增强记忆，而且可以仅在一次训练课程后就能回忆起关闭呼吸道的学习内容。

结果令人惊讶。压力感似乎能强化“普通”卡尔加里静水椎实螺的记忆，虽然训练次数减少，但它们还是能够回忆起自己必须保持呼吸道闭合这个训练内容，而那些静水椎实螺优等生们则似乎发生了些许挣扎。虽然它们在只嗅到来自萨斯喀彻温省家乡的勇猛龙虾的可怕气味时，记忆并没有受到什么影响，但热浪、饥饿时食物的芳香以及螺壳少许的损伤都会使它们形成记忆的能力受损。

对此，Lukowiak表示，聪明会使静水椎实螺的复原性降低，因此它们无法像那些智力比它们普通得多的同胞那样解决压力问题。当然，他也承认，压力竟然会对这些聪明的静水椎实螺产生如此不良的影响，实在令人始料未及。他继续告诉我们，尽管“聪明”的和“普通”的静水椎实螺都是刚刚从水塘中捕捞上来的（均经历了夏日高温的洗礼），但“聪明”者的记忆形成显然由于热浪的打击而受阻。此外，在他所见的野生螺中，有不少外壳都受到损伤，这也可能会影响其记忆。但是，静水椎实螺的这种野外生存能力到底受到什么因素影响而发生改变，则依然不清楚。

简而言之，“聪明”的静水椎实螺尽管拥有更高的智商，能形成良好的记忆能力，但在压力情况下反而成为明显的不利因素。目前，

Lukowiak希望能进一步了解静水椎实螺记忆受损的原因。他有个想法，可能“聪明”的静水椎实螺确实形成了记忆，但在压力情况下无法检索到，这就好比一个聪明的学生参加考试

时产生的突发空白情况。恐怕，这种因考试引发的大脑呆滞情况由来之久，并且超出了所有人的想象。

原文检索：

Hughes, E., Shymansky, T., Swinton, E., Lukowiak, K. S., Swinton, C., Sunada, H., Protheroe, A., Phillips I. and Lukowiak, K. (2017). Strain-specific differences of the effects of stress on memory in *Lymnaea*. *J. Exp. Biol.* 220, 891-899.

文佳/编译



蜗牛也会用壳攻击敌人

自然选择为狩猎动物装配了很棒的装备——包括牙齿、利爪和毒汁。相应地，柔弱的猎物则可以用毒素、外壳和钉状武器来防卫。当我们看到狩猎者在攻击中所展示出来的种种武器装备，以及防卫者逐渐进化而来的诸多反攻击措施时，再回看蜗牛的壳，就会觉得它的装备似乎很一般。但据日本北海道大学（Hokkaido University）的Yuta Morii及其国际合作研究小组最近发表的一篇论文所言，我们实在是小看蜗牛了。更重要的是，他们的研究还能够告诉我们一些有关物种形成的奥秘。

*Karafka*蜗牛的壳具有不同的大小、颜色和形状，彼此看上去差异很大，因此，人们曾经将某些*Karafka*品种的蜗牛归属于其它种类。直至后来，人们才发现这些蜗牛无论是从解剖学，还是从遗传学上来看，都难以区分。如果说，这些蜗牛都能在几乎相同的小环境中栖居，尤其能在同一地域中共存，那么为何它们的壳会进化成如此多种多样的形式呢？对此，Morri等人猜测，捕食行为很可能在此起到关键的作用。

为了确认捕食行为是否能促使这种蜗牛产生表型辐射，研究小组对来自日本和俄罗斯的

几种*Karafka*蜗牛进行了研究。首先，他们用一把小镊子轻轻地推动蜗牛，或者将它们与捕食性甲虫关在一起，然后观察其行为。



结果出现了两种截然不同的防卫策略。其中一些蜗牛的行为就像我们在花园里常见的那些蜗牛一样，缩回自己的壳里，以此作为挡住具有攻击性的甲虫的盾牌。但是，还有一些种类的蜗牛做出了令人惊讶的举动：它们毫不犹豫地回击，而且来回摆动自己的外壳，有板有眼

地回击跳到它们背上的甲虫。

如果这种狩猎者—猎物的相互关系有助于驱动蜗牛产生人们所见的表型辐射，那么我们不妨设想上述的行为差异会与蜗牛壳的形态多样性相关。为了验证实情是否如此，Morri等人将蜗牛壳的几种特性进行了描述（比如高度和直径），然后将这些特征与蜗牛的防卫行为进行关联。结果研究小组发现，能回击甲虫的蜗牛拥有相对较宽的壳孔径。如果说蜗牛狭窄的壳洞对于阻挡狩猎者来说非常有利，那么较宽的壳孔径则为蜗牛用强壮的身体摆动自己的壳（就像战斗阵营一样）作了充分的准备——

这听起来非常有道理。此外，总的来说，以防守为主的蜗牛的壳直径一般较小，这表明，较窄的壳孔径能为蜗牛提供更安全的撤退保障。

到目前为止，这项研究能够告诉我们的一个事实就是：蜗牛壳既可以是防守的盾牌，也可以是出击的武器——使蜗牛得以应付狩猎者的攻击。然而，这篇论文的重要进展在于：它说明了狩猎者辐射猎物的相互关系可能驱动了物种的形成。种系发生分析显示，消极的（撤退）和积极的（回击甲虫）防卫策略与蜗牛壳的外形相关，分别在岛屿和大陆蜗牛物种中产

生了不相关的进化。那么，这种相似的蜗牛壳形状与其行为的并行性进化表明，蜗牛对抗捕食行为的防卫形式选择是造成其行为和形态差异的原因。长期以来，尽管众多研究人员都认为捕食的压力可能驱动了蜗牛的种系形成，但这到底是如何发生的，人们却一直都无法弄清。而Morri等人则另辟蹊径，向我们展示了蜗牛对抗狩猎者的适应性能促使它们发生表型辐射，这可能恰恰是揭示种系发生的关键一步。

原文检索：

Morii, Y., Prozorova, L. and Chiba, S. (2016). Parallel evolution of passive and active defence in land snails. *Sci. Rep.* 6, 35600.

文佳/编译



A group of people are standing on their hands, forming a human pyramid. The pyramid is composed of several layers, with the top layer having one person, the middle layer having two people, and the base having three people. The background is a bright, cloudy sky with a large, glowing sun in the upper left corner. The overall image has a purple tint.

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