

# 给癌细胞做“流调”

## 新技术可实时追踪其增殖与转移

■本报记者 唐风

在牛顿力学中，如果知道一个球的速度、位置以及所有作用力，就能确定其在未来任何时间的运动方向。一支研究团队希望在细胞上做同样的事情——追踪癌细胞在任何给定时间的位置，甚至预测它们未来会出现在哪里。

人们知道，当癌症局限于身体某部位时，通常可以用手术或其他疗法治疗。而大部分与癌症有关的死亡源于转移。现在，研究人员绘制出癌细胞详细的家族树，以便追踪细胞谱系，从而发现单个癌细胞何时变得异常，并开始“跳跃”到身体其他部位。相关论文近日发表于《科学》。

### 看到“转瞬即逝”

肿瘤转移的精确时刻转瞬即逝。该研究负责人、美国怀特黑德研究所的Jonathan Weissman表示，肿瘤转移隐藏在细胞的数百万次分裂中，很难实时监测。一直以来，许多研究团队都在尝试找到癌症转移线索。

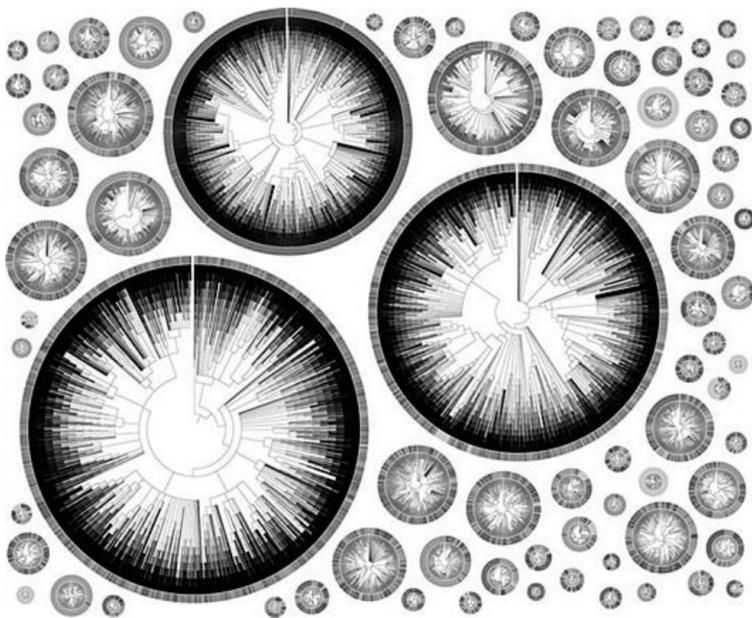
未参与上述研究的约翰·霍普金斯大学医学院细胞生物学教授 Andrew Ewald 表示，“了解癌细胞是如何被限制的可以帮助我们开发能预测个体癌症转移风险的方法。”其团队曾发现乳房乳管周围的细胞层能够捕获逃逸的癌细胞，以防止其在体内扩散。

2018年，华盛顿大学研究人员提出了一项描绘生物分子在实体肿瘤内部和周围流动的新技术。他们利用飞行时间二次离子质谱，观察到分子如何移动以及肿瘤如何向微环境中发送信号并消耗局部组织资源。

前不久，《中国科学报》从怀特黑德研究所获悉，Weissman 团队与加州大学伯克利分校、旧金山分校等机构研究人员，利用 CRISPR 工具实现了这一目标。

### 细胞同“系”不同“路”

过去，科学家通过比较癌细胞 DNA 图谱中的共同突变和其他变异追踪癌细胞谱系。然而，这些方法在一定程度上依赖于足够的自然突变，或其他能准确显示细胞间关



新技术帮助研究人员看到癌细胞转移。

图片来源: Jeffrey Quinn

系的标记物。

这次，研究人员决定自己添加标记。他们改造了人类癌细胞，之后将数千个转基因人类癌细胞植入小鼠体内，以模拟肺癌。“我们设计了一个有基因组 DNA 模板的细胞，用 CRISPR 在上面‘书写’。”Weissman 告诉《中国科学报》，这意味着一个孙辈细胞将在基因组中携带父母和祖父母的“笔迹”。

当细胞开始分裂时，Cas9 在目标靶位切割出小口。当细胞修复切口时，它会插入或删除一些随机的核苷酸，造成一种独特的修复序列。这种切割和修复在每一代中几乎都是随机发生的，从而形成一张细胞分裂图。借助计算

机模型，研究人员看到了有趣的结果：单个肿瘤细胞与他们的预期有很大不同。

研究使用的细胞来自团队建立的人类肺癌细胞系 A549。研究人员观察到不同肿瘤细胞转移倾向的巨大差异。即使在同一只小鼠中，有些只有很少的转移性事件，而有些转移速度则非常快。

之后，团队将同一细胞的两个克隆体植入不同小鼠体内。随着细胞增殖，研究人员发现后代细胞的转移速度非常相似。然而，来自同一细胞系的不同细胞后代却并非如此——随着细胞系被维持了多代，它们进化出了不同的转移潜能。

为了找出原因，团队开始寻找在非转移性、弱转移性和高转移性肿瘤中表达的基因。结果发现，一种编码角蛋白 17 的基因在低转移性肿瘤中比在高转移性肿瘤中表达更强。“当敲除或过表达角蛋白 17 时，我们发现这个基因实际上控制了肿瘤的侵袭性。”Weissman 说。

### 来有影 去有踪

该 CRISPR 方法也让研究人员能追踪转移细胞进入体内的位置和时间。

细胞转移轨迹可以在系统发育树中被精确绘制。论文共同第一作者、怀特黑德研究所的 Jeffrey Quinn 表示，这些图中有不同的颜色，每种颜色代表身体的不同位置，一棵色彩斑斓的树显示了高度转移的表型，即一个细胞的后代在不同组织间跳跃了多次。以一种颜色为主的树代表转移性较低的细胞。

通过这种方式绘制肿瘤进展，研究人员发现，一些克隆有教科书式的繁殖方式——从它们开始繁殖的左肺跳到身体的不同部位。另一些则不稳定，它们首先跳到其他组织中，然后再从那里转移。

此外，位于两肺间的纵隔淋巴组织，似乎也有各种各样的“枢纽”作用。Quinn 说，它们好像充当了中转站，将癌细胞连接到肥沃“土地”上，然后“殖民”。

而这些“中转站”对癌症治疗可能非常有用。研究人员表示，如果把癌症治疗重点放在这些部位，就可以在第一时间减缓或预防转移。

“我们想要构建一个驱动肿瘤分化的函数，测量它们在任何给定时间的位置，并预测未来的位置。”Weissman 说，“通过追踪体内肿瘤演进史，可以揭示肿瘤在生物学上的差异，而这通常是不可见的。”

Weissman 实验室的 Matthew Jones 说：“这将为我们在生物学中实现可测量的认定打开一个全新维度。我们正在重新定义什么是看不见的，什么是看得见的。”

相关论文信息：  
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1744>

## “小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然—免疫学】

### 微生物降解可防止过敏性气道炎症

澳大利亚莫纳什大学 Benjamin J. Marsland、Tomasz P. Wypych 研究组揭示了 L-酪氨酸的微生物降解可防止过敏性气道炎症。该项研究成果 1 月 25 日发表于《自然—免疫学》。

使用小鼠有限抗体库模型，研究人员确定了抗体—微生物相互作用在重塑细菌群落过程中增强了 L-酪氨酸代谢。这种作用导致对甲酰硫酸盐 (PCS) 浓度升高，从而保护宿主抵抗过敏性气道炎症。由于表皮生长因子受体和 Toll 样受体 4 信号解耦联，PCS 选择性降低了气道上皮细胞 CCL20 的产生。

这些数据共同揭示了肠道微生物衍生代谢产物的途径，该途径作用于远端气道上皮细胞从而减少过敏性气道反应，例如减弱哮喘的反应。

研究人员表示，肠道微生物组的组成由其生活环境决定，而该环境本身是由免疫压力(如黏膜 IgA)形成。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1038/s41590-020-00856-3>

【柳叶刀】

### 癌症术后死亡率和并发症变化获揭示

英国爱丁堡大学 Ewen M Harrison 团队研究了 82 个国家癌症手术后死亡率和并发症的全球变化。近日，该研究发表于《柳叶刀》。

研究组进行了一项多中心、国际前瞻性队列研究，招募在全身麻醉或神经轴麻醉下接受原发性乳腺癌、结直肠癌或胃癌手术，需要皮肤切口的成年患者。主要预后为术后 30 天内死亡或严重并发症。

2018 年 4 月 1 日至 2019 年 1 月 31 日，研究组从 82 个国家的 428 家医院招募了 15958 名患者。与高收入国家的患者相比，中低收入国家 (LMICs) 患者的病情更为严重，低收入或中低收入国家的胃癌 (校正比值为 3.72)、结直肠癌 (4.59)、中高收入国家的结直肠癌 (2.06) 的 30 天死亡率较高。

乳腺癌的 30 天死亡率没有差异，但在低收入或中低收入国家 (6.15) 和中高收入国家 (3.89)，主要并发症后死亡的患者比例最高。并发症后的术后死亡部分归因于患者因素 (60%)，部分归因于医院或国家 (40%)。缺乏持续可用的术后护理设施与 LMICs 每 100 例主要并发症中有 7~10 例死亡密切相关。癌症分期本身并不能解释死亡率或术后并发症的早期变化。

研究结果表明，LMICs 癌症手术后较高的死亡率并不能完全由疾病的后期表现来解释。将病人从手术并发症中解救出来才是最有效的干预。通过加强围手术期护理系统以发现和干预常见并发症，癌症手术后的早期死亡有望减少。

相关论文信息：  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00001-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00001-5)

## 卫星“离心” 土星“歪了”

本报讯 法国国家科学研究中心和索邦大学的两名科学家证实，卫星的影响可以解释土星旋转轴的倾斜。土星当前轴倾斜是由卫星迁移造成的，尤其是最大的卫星土卫六的迁移。他们还近日发表在《自然—天文学》的研究还预测，未来数十亿年里，倾斜会进一步加大。

最近的观测表明，土卫六和其他卫星逐渐远离土星的速度，比天文学家之前估计的快得多。将增加的迁移率纳入计算，研究人员得出结论，这一过程影响了土星自转轴的倾斜：卫星移得越远，其倾斜度越大。

土星倾斜的决定性事件被认为是“最近”发生的。在土星形成后的 30 多亿年里，它的自转轴一直只是轻微倾斜。大约 10 亿年前，其卫星运动触发了一种一直持



土星 图片来源: Dimitar Marinov

续到今天的共振现象：土星轴与海王星轨道相互作用，并逐渐倾斜，直到今天观测到的 27° 倾角。

## 疫情之下 全球抗癌研究不停步

据新华社电 受新冠疫情影响，全球癌症研究一度受到很大冲击。不过，随着全球严控疫情，全球癌症研究预计将持续推进，并迎来新发展。

### 分子诊断

分子诊断可用于癌症的早期发现、预后和治疗效果的预测。分子诊断是一种检测生物标记物存在的测试，这些生物标记物可从血液、尿液、肿瘤或其他样本中被检测出来。

美国《临床肿瘤学杂志》发布的最新研究显示，生物标记物 M371 在预测卵巢生殖细胞肿瘤的临床分期、肿瘤大小等方面非常准确。美国《新英格兰医学杂志》刊载的研究表明，通过分子诊断确诊为 BRCA 基因突变的转移性胰腺癌患者可以通过口服药物奥拉帕尼延缓癌症发展。

美国临床肿瘤学会发布的《2020 年癌症防治进展报告》认为，未来一大研究重点是早期分子诊断更好地识别癌前病变并预测何时需要治疗。

### 联合疗法

美国临床肿瘤学会发布的报告指出，

癌症外科治疗的改进应当属于 2020 年的“年度进步”。

多年来，研究人员在开发新的全身性癌症疗法方面不断取得进展，不仅提高了患者的生存率和生活质量，也在改变癌症治疗的外科方法。

手术前辅助治疗进展很大，胰腺癌、肾癌、前列腺癌和黑色素瘤的系统治疗进展帮助重塑了外科治疗。新辅助联合免疫疗法为晚期黑色素瘤患者更成功的微创手术铺平了道路。靶向治疗为肾细胞癌的治疗提供了替代方法，可能不需要手术。前期治疗使更多胰腺癌患者手术成为可能。

随着研究人员对癌症生物学的理解不断加深，新类型的靶向治疗等新疗法不断推出。研究人员还确定了更可能受益于特定治疗的患者群体，并在手术和放疗方面取得了长足进展。

联合使用不同类型疗法的试验表明，联合疗法能在不增加毒性的情况下延长生存期。比如，免疫治疗联合化疗可延缓转移性三阴性乳腺癌的进展。阿替单单抗联合化疗可延长大面积小细胞肺癌的生存期。利妥昔单抗联合来那度胺可提高两种常见 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的生存率。

### 癌症预防

预防癌症仍然是改善公共卫生的高度优先事项。预防癌症有很多策略，包括改变生活方式以降低癌症风险，采用更好的筛查工具来更快地诊断癌症，以及通过预防致癌物的感染来预防癌症。

英国《柳叶刀》杂志发布的研究显示，长期数据表明，人乳头瘤病毒疫苗正在降低宫颈癌的风险。加拿大拉瓦尔大学研究人员针对 14 个高收入国家的 40 项试验数据的分析表明，在接种人乳头瘤病毒疫苗的 5 至 8 年内，13 至 19 岁女性中的入乳头瘤病毒 16 型和 18 型的感染率下降了 83%，20 至 24 岁女性则下降了 66%；15 至 19 岁女性宫颈癌前病变的发病率下降了 51%，20 至 24 岁女性发病率则下降了 31%。

英国癌症研究基金会去年年底发布的《2020 年 12 项癌症研究突破》指出，澳大利亚昆士兰大学等机构的研究人员开发的癌症疫苗准备开展临床试验。这种治疗性疫苗针对关键肿瘤细胞，刺激肿瘤特异性免疫反应，从而有可能治疗多种白血病、非霍奇金淋巴瘤等血癌和乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤。(李雯)

## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 欧盟将收紧新冠疫苗出口



欧盟卫生事务专员 Stella Kyriakides 宣布新的疫苗出口规定。 图片来源: Thierry Monasse

近日，制药公司阿斯利康向欧盟表示，未来几个月可提供的新冠疫苗剂量将远低于预期。据《新科学家》报道，在此情况下，尽管欧盟并未阻止疫苗生产商向包括英国在内的其他国家销售疫苗，但却迈出了限制新冠疫苗出口的第一步——要求疫苗生产商在出口疫苗前发布相关通告。

1 月 25 日，欧盟卫生事务专员 Stella Kyriakides 称：“今后，欧盟所有生产新冠疫苗的公司如向第三国出口疫苗必须提前通告。当然，人道主义支援不受此影响，欧盟将采取一切必要行动维护公民及其权利。”

在明确疫苗是否有效前，许多国家就与疫苗生产商签订了协议，在特定日期前提供一定数量的疫苗。预订疫苗的各国也因此提前支付了组建生产设备所需的费用。

阿斯利康原本打算在 3 月底前向欧盟提供 8000 万剂疫苗。虽然欧盟尚未批准该疫苗，但预计很快就会批准。但上周，阿斯利康告诉欧盟，只能提供 3100 万剂疫苗。有报道称，这是因为比利时一家负责为欧盟生产该疫苗的公司正面临生产问题。

阿斯利康未向欧盟提供具体信息，但有知情人士透露，部分问题在于，尽管阿斯利康在去年 6 月份与几个欧盟国家达成了初步协议，但欧盟随后接手了谈判，直到 8 月份才敲定合同，这使得解决供应问题的时间所剩无几。此外，阿斯利康的许多交易是在“尽最大努力”的基础上进行的，因为在短时间内生产如此大量的疫苗是一个挑战。

据悉，欧盟还订购了 6 亿剂由辉瑞公司和 BioNTech 公司生产的疫苗。由于辉瑞对其位于比利时的工厂进行升级改造，该公司 1 月下旬的交货量将低于预期，直至 2 月 15 日交货量才会有所增加。

总之，对世界上一些贫困国家来说，新冠疫苗仍处于紧缺状态。世界卫生组织总干事谭德塞表示，收入最低的一个国家仅注射了 25 剂疫苗。(徐锐)

### 科学家，别搂着猩猩照了



展示灵长类动物和人类之间有清晰屏障和安全距离的照片应得到鼓励。图片来源: GETTY IMAGES

不要在社交网络上发布搂着猴子的照片，不要在电影或宣传照中出现与猩猩牵手的影像。在 1 月中旬发布的一套新指导方针中，国际自然保护联盟 (IUCN) 呼吁科学家、学生、自然保护主义者和看护管理员，停止发布自己与非人灵长类动物密切接触的图像。

多年来，自然资源保护主义者一直反对电影、广告和社交媒体将灵长类动物描绘成吸引人的宠物。美国杜克大学人类学家 Brian Hare 说：“描绘灵长类动物的方式，与它们是否能像野生动物般生存、人们是否会做可怕的事并试图让它们成为宠物之间，存在着因果关系。”他没有参与该指南的撰写，但称其是受欢迎和“需要的”。

两年前，杜伦大学灵长类动物学家 Sian Waters 等在 IUCN 内成立了一个专门研究人类与灵长类动物互动的专家组。第一个议程项目是，为非人灵长类动物的照片或视频建立最佳实践指南。

他们的实验证实，某些行为已对灵长类动物形象造成损害。例如，在人们与灵长类动物玩耍的视频传播出去后，渴望拥有灵长类宠物的用户在社交媒体上的发帖量出现上升。这加大了公众对灵长类动物是宠物、玩伴和照片道具的误解。

新的指导方针建议照片中要有一个清晰的物理屏障，即人与灵长类动物至少有 7 米距离。人类不应该抱着动物、用手喂食，或与动物玩耍。此外，照片应包括科学装备，如口罩、望远镜和记事本，以传达研究和护理灵长类动物的专业性。这份指南还要求已经近距离接触动物的“名人”发表公开声明，解释他们的旧照片为什么不道德。

不过，这可能会给一些依赖公众捐款的非营利组织带来问题。全世界有 100 多个灵长类动物庇护所，其中大部分收入来自捐赠。其宣传视频和照片经常显示孤儿灵长类动物被工作人员营救或正在康复。(王方)