

# 干细胞移植:鱼与熊掌难兼得

科学家尝试多种方法对抗移植后遗症

赤脚坐在和搭档合租的砖房客厅里,Lukas Wartman 摆开一双袜子。这座建于 1897 年的房子,后来经过了重新翻修。“好吧,让我们看看我能否穿上这双袜子。”Wartman 说。他将一只袜子放到被称为穿袜辅助器的弯曲塑料片上。这是一种经常被七八十岁的老人使用的设备,上面系着两根绳子。Wartman 慢慢地摆着袜子,将它们穿到脚上。随后,他抬起一条腿,然后将其移动到一只跑步鞋上。“我能触摸脚踝,但够不到脚趾。”Wartman 边说,边在半米长的鞋拔子的帮助下把脚挤进鞋子里。

Wartman 患有慢性移植抗宿主病(GVHD)。这是血液干细胞移植产生的令人虚弱的后果。当来自供体的免疫系统细胞增殖并攻击宿主组织时,GVHD 便会出现。这种免疫攻击让 Wartman 的肌肉发炎并且变得无力,以至于今年 1 月的一次摔跤撞破了他的头骨。为髋关节供应血液的血管的坏死导致一侧塌陷,从而使一条腿短了几厘米。Wartman 只能慢慢地跛着走路。他的眼睛很干,以至于每 20 分钟就要滴眼药水,咽喉也非常疼痛。迄今为止,GVHD 跳过了 Wartman 的器官,但随时可能损害他的肝脏、肺、胃肠道和生殖器。Wartman 服用的类固醇被用来镇定移植的免疫系统,但也让他的面部出现浮肿,并且面临着感染和患上骨质疏松症的高风险。

Wartman 的状况很严重,但并不罕见。在全球每年接受来自供体的免疫系统移植(无论是骨髓还是外周血干细胞移植)的 3 万余人中,高达一半的人受到 GVHD 的影响。移植数量和 GVHD 病例均在增长,但治疗方法并未跟上。在美国国家癌症研究所领导移植抗宿主和自身免疫部门的 Steven Pavletic 表示,标准疗法——诸如强的松类固醇会对抗免疫系统进行“地毯轰炸”,从而产生一系列副作用并且削弱对可能的致命感染产生的免疫反应。

## 细胞移植愈发成功

用于治疗白血病的细胞移植开始于上世纪五六十年代的骨髓移植。不过,这些早期的尝试通常以失败告终,因为除非供体是同卵双胞胎,否则宿主的免疫系统会在外来干细胞站稳脚跟前发起攻击。上世纪 60 年代,免疫学的发展使高度匹配的兄弟姐妹也能成为供体。加上对 GVHD 和其他并发症的管理不断改进,细胞移植的成功率到上世纪 70 年代中期急剧攀升。

近年来,内科医生学会了如何从供体血液中获取形成血液的干细胞并将其移植进患者体内,从而避开了在手术室中用针刺进骨盆以提取骨髓的必要。新的免疫抑制剂还使得从和宿主没那么匹配的供体移植骨髓或者外周血干细胞成为可能。同时,清除宿主细胞的预处理方案的改变,将移植手术扩大到年龄超过 55 岁的白血病患者中。这些人此前被排除在外,因为他们无法应对毒副作用。

于是,细胞移植变得越来越常见,也愈发成功。据全球血液和骨髓移植网络统计,2006~2012 年,利用细胞移植治疗高致命性血癌的成功率增长了 57%。接受移植的中等程度病情的

移植抗宿主病  
让 Lukas Wartman 的  
眼睛变得干涩,每 20  
分钟就需要滴眼药水。  
图片来源:  
WHITNEY CURTIS

癌症患者中,一半的人存活时间超过 3 年。如今,约 70% 的移植是利用外周血完成的,尽管这种方式面临着触发 GVHD 的较高风险。总之,这些趋势增加了 GVHD 这种由医学创造的疾病的发病率,同时 15%~20% 的 GVHD 患者因此死亡。

## 对慢性 GVHD 知之甚少

GVHD 可能发生在两个阶段。在接受移植的 100 天内,多达一半的患者会出现肿痛发炎的皮疹、恶心、呕吐、腹泻和肝脏异常。这一急性期从可能损伤组织的预处理方案开始,并且产生大量被称为细胞因子的免疫信使。随着细菌渗入血流,肠道创伤引发额外的问题。作为响应,免疫系统的“斗牛犬”——接受移植者的 T 细胞会陷入混乱。细胞因子加速 T 细胞克隆并且破坏限制克隆过程的调控 T 细胞。抗原提呈细胞通过将部分宿主抗原和来自肠道的细菌呈现给 T 细胞加剧了这种混乱。

在约 1/3 的病例中,免疫抑制治疗可消退处于 45 天急性期的 GVHD。身体的正常检查和平衡会清除造成损伤的 T 细胞,并且留下能“容忍”新宿主的细胞群体。Wartman 在接受了哥哥的骨髓后,便出现了这种情况。然而,正如第二次移植所发生的那样,急性 GVHD 症状会变成慢性形式。

慢性 GVHD 的生物学机制仍不清晰。除了 T 细胞异常,慢性 GVHD 还涉及生成抗体的 B

细胞和被称为巨噬细胞的清除细胞。不断累积的证据表明,和 T 细胞一样,来自供体的 B 细胞被过度生产,从而导致会攻击身体自身组织的高水平抗体产生。个别情况下,一种名为 Th17 细胞且高水平表达的 T 细胞类型分泌大量白细胞介素 17(IL-17),从而增加了巨噬细胞数量。这种抗体还通过附着于巨噬细胞上面的受体使情况更加糟糕,因为作为响应,后者会“吐出”转化生长因子 - $\beta$ ,即能激活产生胶原的纤维母细胞的免疫信使,从而导致组织纤维化。

## 寻求平衡

除了类固醇,目前治疗 GVHD 的主流是减少 IL-2 产生的药物。IL-2 是一种帮助 T 细胞群体扩散和多样化的细胞因子。Wartman 利用高剂量强的松和抑制 IL-2 的药物——他克莫司使 GVHD 保持稳定,但这种抑制不足以消除他的症状。由于移植物抗拒血病效应依靠 T 细胞,因此肿瘤学家很犹豫是否要完全抑制它们。“如果你阻止得过多,便要付出代价。”约翰斯·霍普金斯大学医学院肿瘤学家、血液学家 Leo Luznik 介绍说,“不幸的是,我们并未拥有可调高或调低的‘恒温器’,从而使 T 细胞抑制恰到好处。”

Luznik 和同事通过在移植后不久给予高剂量环磷酰胺寻求恰当的平衡。环磷酰胺是一种化疗药物,具有免疫抑制作用。这种在过度活跃的供体 T 细胞最初到达宿主体内时便将其“关

停”的方法,不仅能使患者容忍来自越来越不匹配的宿主的移植物,还将严重的急性和慢性 GVHD 的发生率减少至 15% 以下。尽管一些研究人员对增加的复发风险表示担心,但该疗法已经逐渐说服了持怀疑态度的人。

另一种“驯服”供体移植的方法依赖于在马或兔子体内产生,被称为抗胸腺细胞球蛋白的抗 T 细胞抗体。这种抗体在移植前不久被输入患者体内,理论上能减少宿主残留的 T 细胞,从而在清除来自供体的 T 细胞以缓解 GVHD 的同时,使移植排斥的风险最小化。不过,这种方法是有争议的。“有能带来好处的研究,必然也会有无法产生好处的研究。”在纽约西奈山医院伊坎医学研究 GVHD 的小儿科肿瘤学家 James Ferrara 表示。

Ferrara 认为,很快,辨别谁最有可能患上 GVHD 的更好方法将显著改善接受细胞移植的患者的选择。在寻找这种疾病的早期警告信号的过程中,他和同事研究了近 700 例移植受体,并且将 GVHD 患者血液中的蛋白水平同正常人的指标进行了比对。今年,Ferrara 带领的团队证实,ST2 和 REG3 $\alpha$  蛋白水平增高的患者更有可能患上严重的 GVHD 并因此死亡。他介绍说,此类生物标记可使不太可能患上 GVHD 的病人避免使用带有风险的类固醇——强的松,并且能提示对面临高风险的人实施积极治疗的必要。更重要的是,这些生物标记能帮助研究人员选择最好的参与者开展临床试验。

(宗华编译)

# 生命起源有新解 阳光或孕育地球生命



紫外线照射可能最早引发铁硫簇发生反应,而铁硫簇反应是所有活体生物新陈代谢的关键。

图片来源:Stocktrek Images

地球上生命的出现本身就是一个悖论:所有生物需要能量,但是对于利用能量,活生物体依赖酶。而酶进化了数十亿年时间以实现呼吸作用、光合作用,以及 DNA 修复等。因此,地球上最早出现的是酶,还是微生物呢?

近日,一项新研究表明,40 多亿年前,漂浮在地球原始海洋上的许多重要的酶,其中心存在铁硫簇;它们仅是由原始生物分子、铁盐以及紫外线产生的。而人们之前并不知晓紫外线也在其中扮演了重要角色。

“这项研究非常有趣,铁硫簇的形成很可能是一个生命起源的重要步骤。”美国卡内基研究所科学地球物理实验室地球物理学家 Robert Hazen 说。他致力于研究矿物质与活体生物之间的交互性。

通常,更多涉及生命起源的研究聚焦于有机建筑模块——例如氨基酸和核酸——在蛋白质和 RNA 中的出现和组装,而对于铁硫簇形成的研究很少。铁硫簇是酶的活跃内核,驱动细胞化学的各个方面。该研究负责人、意大利特兰托大学生物化学家 Sherif Mansy 称,基因分析表明,在人们最后的共同祖先存在时期,铁硫簇就已存在。“我从未发现某个有机体不依赖于它。”

但在氧气中时,现代代谢反应用于活体细胞内部的校准非常谨慎。如果没有生命,地球上的任何条件状况都将不存在。

为了发现铁硫簇是否为地球初期生命孕育的核心成分,或者地球最早的生物体在没有铁硫簇的情况下生长是否很好,Mansy 和同事在实验室重建了早期地球的状况。

特兰托大学生物化学家 Claudia Bonfio 移除了氧气,并混合了铁和谷胱甘肽物质,后者是

一种包含硫的肽物质,很可能存在于生命起源之前的化学汤中。当氧化铁在早期地球处于主导地位时,Bonfio 打开了光线开关,实验室出现了奇妙的转变。

“几分钟后,你会看到铁硫簇的形成。”她说。在紫外线照射下,溶液从紫罗兰色变成红色,这暗示铁和硫发生反应。“如果你等待更长

时间,将会有更复杂的簇状物质形成,使溶液变成褐色。”Bonfio 指出,紫外线能够同时从肽物质中游离出硫原子并氧化铁,使铁很容易与硫发生交联反应。相关研究报告日前发表在《自然—化学》杂志上。

之后,研究组在不同条件下测试了 30 多种其他潜在化合物,发现该反应能与更简单的含

Mansy 指出,太阳光可能对于早期铁硫簇合成具有重要意义,因为地球缺少臭氧层的保护,无法避免紫外线照射,40 多亿年前的情况比现在更加严重。此外,早期地球湖泊含有大量矿物质,其状况类似于实验室条件。英国医学研究委员会分子生物学实验室化学家 Jack Szostak 表示,特别是火山陨坑和碰撞地区内部,这里的水从岩石裂隙中渗出,能够将铁元素带到地球表面。所有生命基础化学物质都在充满水的碰撞陨坑中被煮沸过。

不过,Mansy 对这项最新研究的重要性持谨慎态度。他强调称,在实验室进行的模拟实验会与真实事件存在差异。“这一反应仅对于涉及化学网络的某些选择优势具有重要意义。”如果是这样的话,它将有助于解释非生物化学反应如何最终进化形成生命系统。

但是 Hazen 警告称,很可能地球最早生命孕育的确切时间顺序永远无法查证。“就像许多化学实验被称为‘生命起源’一样,它们具有一定启发性,而不是决定性。”他说。

目前,人们还未弄清地球生命起源。但中国数字科技馆资料显示,考古学证据表明,地球上最初的生命是细菌,在格陵兰岛上人们发现了 38 亿年前的细菌化石。然后依照细菌、真菌、单细胞生物、珊瑚虫等的顺序,形成了最早的海洋生物。之后,海洋生物进入陆地,又出现了鸟类。而最早的灵长目动物化石形成于 6500 万年前,人类最近的祖先南方古猿的化石在南非发现,大约有 600 万年历史。

(张章编译)

## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 美研究所因歧视女科学家遭起诉



Katherine Jones(左)和 Vicki Lundblad 称索尔克研究所的性别歧视伤害了她们的职业。

图片来源:Alejandro Tamayo

两位高级女科学家正在起诉其雇主——著名的索尔克生物研究所,指控其存在普遍且长期的性别歧视。这家位于美国加州圣迭戈的独立研究所是由脊髓灰质炎(小儿麻痹症)疫苗先锋乔纳斯·索尔克在 57 年前建立的。

在 7 月 11 日传送到圣迭戈州立法院的两件法律诉讼中,原告 Vicki Lundblad 和 Katherine Jones 因一系列伤害而要求未详细说明的赔偿。今年 64 岁的 Lundblad 是一位在端粒生物学领域声名鹊起的细胞生物学家,从 2003 年起到索尔克研究所工作。62 岁的 Jones 则是一位转录延伸(控制艾滋病病毒和癌症基因表达的过程)专家,她从 1986 年起就在索尔克研究所工作。两人都已经是终身教授,索尔克研究所拥有类似职位的女科学家共有 4 位。根据 Lundblad 的诉讼,索尔克现有 28 位男性终身教授。

在指控中,两名原告指责索尔克研究所长期存在系统的性别歧视。原告声称,索尔克的行政机构将她们排除在资助之外,向她们施压以缩小实验室、蔑视她们的研究,并阻止她们获得丰厚资助。

“索尔克让‘老男孩俱乐部’文化主宰,给索尔克的终身女教授造成了敌意的工作环境。”Lundblad 在其诉讼中说。根据 Jones 的指控,该研究所还阻止女科学家受益于 2013 年筹资活动所得收益,该活动宣扬“索尔克研究所强烈支持科学领域的女性的错误观点”。Jones 在诉讼中指称,索尔克领导人用女性教育员和科学家作为“捐赠者诱饵”,将她们的照片印在邮寄广告上派送给潜在的捐赠者,“以此使其看起来像是认识到了保留女科学家、晋升女科学家和平等支持女科学家的重要性”。

坐落于太平洋海滨园区的索尔克研究所是一家拥有 600 多名科研人员的生物学传奇中心,那里过去和现在都有着令人印象深刻的诺贝尔奖得主。据该所简报,2016 年,该所筹集到约 1.25 亿美元,其中包括衰老、癌症和免疫学、糖尿病、脑科学和植物生物学等领域的研究。

具有讽刺意味的是,目前该所所长是一名女性:发现染色体终端分子特性及共同发现端粒酶的诺奖得主伊丽莎白·布莱克本,她于 2015 年 11 月受聘并在 2016 年 1 月开始工作。

(晋楠)

### 气候学家响应巴黎召唤



法国总统埃马纽埃尔·马克龙(右)与美国总统唐纳德·特朗普 图片来源 Stephen Crowley

在美国总统唐纳德·特朗普反对《巴黎协定》之后,由于法国总统埃马纽埃尔·马克龙设立的 6000 万欧元资助计划,数百名气候科学家,包括很多美国人,都申请到法国工作。德国也宣布将设立类似的项目吸引研究人员。

马克龙在 6 月 8 日启动了“让我们的星球再次伟大”的倡议,并用 4 年 150 万欧元的资助吸引其他国家的研究员到法国工作。生物学家、法国科学研究中心研究总监、法国国家基础研究局的 Anne Peiroche 说,一个多月来,项目已经涌来了大量的申请人。

“每小时都有申请不断到来。”Peiroche 表示,大多数人申请的是在法国相对短期的工作,但有 154 名科学家是受到 4 年的长期工作吸引,或者更多人对该项目的组织者更感兴趣。她补充说,法国还在猎头一些顶尖气候科学家。该计划将在 9 月中旬选出 80 名候选人的名单,并在 11 月底宣布 50 位左右的获胜者。

其中的一名申请人是米苏拉市蒙大拿大学生物气候学家 Ashley Ballantyne。他的申请包括为全球综合碳观测网站奠定基础、综合卫星和气象数据以探寻生态系统如何对气候变化做出回应。“在美国,提升全球层面碳—气候交互作用的研究机遇寥寥无几,所以这个探寻有远见思想的项目非常吸引人。”他说。

Ballantyne 与法国和其他欧洲国家的科学家都有非正式的合作,其中包括巴黎附近吉夫伊维特有名的气候和环境科学实验室。他表示,自己的主要申请动机是巩固及让这些联系正式化。

佐治亚理工学院古气候学家 Kim Cobb 说,法国的提议“对美国很多科学家来说是一个极具吸引力的命题”。她补充说,美国气候科学正处于压力之下:科学家在等待国会是否会通过特朗普提出的对该领域经费的大幅削减。Cobb 说,如果她不是一个特殊研究环境中的一名具有终身席位的科学家,她将会“抓住机遇”到法国工作。

(冯维维)