

新靶点让癌细胞铁死亡更“敏感”

■本报记者 王昊昊

日前，中南大学湘雅三医院儿科教授杨明华团队在《自然-通讯》发表研究成果，揭示肿瘤细胞抵抗铁死亡的新型代谢机制，并首次提出靶向磷脂转运酶溶质载体家族47成员1(SLC47A1)介导的脂质代谢重编程增敏铁死亡新策略。

诱导铁死亡是肿瘤治疗新策略

肿瘤治疗的目标是清除肿瘤细胞，减少或不损伤正常细胞。但由于肿瘤耐药的存在，肿瘤防治仍充满挑战。因此，探索不同细胞死亡模式的信号通路和分子机制，有助于寻找新的抗肿瘤策略或优化现有治疗方案。

铁死亡最初被定义为一种选择性杀死癌细胞 RAS 的非凋亡性细胞死亡方式。目前，学界认为铁死亡是一种可调控性的坏死样细胞死亡方式，其发生发展主要依赖细胞内铁离子聚集和脂质过氧化产物的大量产生，最终导致细胞膜崩解破裂。

研究人员认为，深入探讨铁死亡的分子机制和代谢基础，有望开拓诱导铁死亡在肿瘤治疗中的应用。然而，癌细胞可以通过激活或重塑应激途径逃避细胞铁死亡，限制了铁死亡诱导剂的抗肿瘤作用。

“我们长期致力于白血病及肿瘤细胞死亡调控机制研究。”论文通讯作者杨明华说，该团队近年来通过大量研究发现，铁死亡可能是促进肿瘤死亡和克服肿瘤耐药的又一途径。

异常的脂质代谢是癌症的重要特征之一，与肿瘤的发生发展密切相关。脂质是铁死亡发生时的氧化底物，靶向脂质代谢重编程诱导铁死亡正成为肿瘤治疗的新思路。

磷脂转运酶是转运细胞膜内外磷脂的关键分子，对于维持细胞膜的流动性和细胞内



杨明华(中)和团队成员开展相关研究工作。受访者供图

的脂质稳态尤其重要。磷脂转运酶的表达异常和功能失调可引起脂质代谢紊乱，甚至导致细胞死亡。

“尽管磷脂转运酶参与细胞凋亡的调控，但其是否调控铁死亡未见报道。”论文第一作者、湘雅三医院儿科博士研究生林芝表示，在该研究中，团队提出靶向脂质代谢重编程的某个关键靶点，可以诱导铁死亡，达到治疗癌症的目的，这为抗癌提供了新思路。

发现铁死亡脂质代谢检查点

据悉，目前已知的磷脂转运酶大约有49种。为了揭示磷脂转运酶在铁死亡中的作用，杨明华团队在多个被诱导发生铁死亡的肿瘤细胞系中检测了49个磷脂转运酶的表达变化，结果发现 SLC47A1 是肿瘤细胞发生铁死亡过程中上调最显著的磷脂转运酶，提示

SLC47A1 可能是铁死亡的关键调控因子。

该团队通过大规模的脂质组学分析和体内外功能实验进一步发现，“沉默”的 SLC47A1 将激活合成酶长链家族成员4(ACSL4)-甾醇-O-酰基转移酶1(SOAT1)信号通路，介导多聚不饱和脂肪酸胆固醇酯在细胞中的大量累积，进而增敏铁死亡诱导剂(RSL3或Erastin)诱导的铁死亡。

“上述结果提示，磷脂转运酶 SLC47A1 是铁死亡过程中的脂质代谢检查点，参与维持细胞内胆固醇稳态，并调控肿瘤细胞铁死亡。”杨明华说。

“我们还发现一种具有脂质调控作用的转录因子——过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARA)，可正向调控 SLC47A1 表达。PPARA 和 SLC47A1 缺失均可增加细胞对铁死亡诱导剂的敏感性，而 SLC47A1 的过量表达可以逆转 PPARA 缺失细胞对铁死亡的敏感性。”杨明华表示，这意味着 PPARA 和 SLC47A1 有望成为增敏肿瘤铁死亡的新靶点。

据介绍，这一发现打破了学术界对磷脂转运酶 SLC47A1 的传统认识，不仅揭示了 SLC47A1 介导铁死亡抵抗的新机制，还丰富了脂质代谢的分子生物学理论。

老药新用或成抗癌“新利器”

据悉，一种抗癌新药从研发到上市平均耗时15年，并且需投入大量精力和财力。因此，新药研发的速度远跟不上肿瘤耐药的速

度。且研发成本之高，也导致抗癌新药往往价格不菲，普通人难以承受。

“我们是不是能从现有的药品中筛选出一些既便宜又好用的药物？”这是杨明华反复思考的问题。

在针对 SLC47A1 寻找抑制剂时，一种临床常用药物——西咪替丁，吸引了他的注意。

西咪替丁作为一种选择性 H2 受体阻断剂，是常用的止呕护胃药，临床上主要用于治疗胃、十二指肠溃疡及上消化道出血等。

“西咪替丁同时也是公认的选择性 SLC47A1 抑制剂。”杨明华说，鉴于 SLC47A1 负性调控铁死亡的功能，团队推测西咪替丁与铁死亡诱导剂可协同发挥抗肿瘤效应。

目前，杨明华团队已经在小鼠皮下移植瘤模型上初步证实了西咪替丁与铁死亡诱导剂 IKE 的协同抗肿瘤效应。该团队后续将构建肿瘤病人来源的移植瘤模型，进一步验证西咪替丁的抗肿瘤效应，有望为该研究的临床转化夯实基础，同时为西咪替丁在肿瘤领域的“老药新用”提供有力依据。

杨明华也希望能在临床上验证西咪替丁靶向增敏肿瘤细胞铁死亡。“相比研发一种新药需要花费的成本，一种便宜且有效的老药也许更是患者所急需的。”

论文审稿人一致认为，这是一项结构良好、技术可靠的研究，为代谢途径调控铁死亡敏感性提供了强有力的证据；该研究阐明了一种合理的机制，并以此发现了细胞对铁死亡药理学诱导敏感性的癌症治疗潜在方向；研究结果新颖，在铁死亡研究领域具有重要意义和价值。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35707-2>

发现·进展

中科院古脊椎动物与古人类研究所

发现古老长吻海洋爬行动物化石

本报讯(记者冯丽妃实习生王见卓)中科院古脊椎动物与古人类研究所研究员尚庆华等介绍了一种新发现的古老长吻海洋爬行动物化石。该发现为海洋爬行动物早期进化提供了新见解。相关成果1月5日在线发表于《科学报告》。

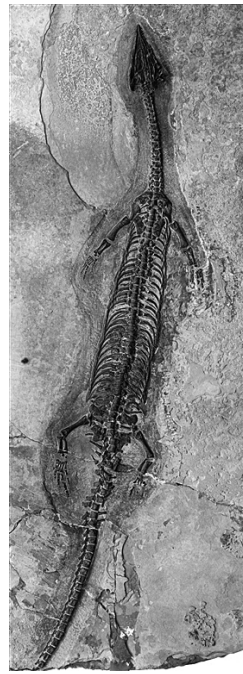
该化石出土于云南省罗平县关岭组二段，其所在岩层可追溯至约2.44亿年前的三叠纪，彼时早期海洋爬行动物开始演化出不同特征，并在外观上逐渐分化。

此次发现的化石样本有一个明显的长吻，占整个头骨长度约55%，同时拥有较大的眼窝和鳍状肢体，其残骸(尾部末端缺失)长46.2厘米。论文通讯作者尚庆华表示，该爬行动物总长可达64厘米。

研究人员表示，该样本代表了已知最古老的长吻肺鱼。肺鱼是一种原始海洋爬行动物家族，类似于水生蜥蜴，是后来的海洋爬行动物(如蛇颈龙)祖先。因为该物种的趾骨数较多，十分特别，研究人员将其命名为奇异罗平龙，并指出这一特征可能有利于脚趾的屈伸，以应对转向时脚蹼承受的流体力学力量。此外，研究还表明，它的长吻可能是为了便于抓住猎物并在追逐快速游动的猎物时减少阻力进化而来的。

“肺鱼可能在古特提斯洋西端(欧洲)演化出来，然后散布至东方和中国。”尚庆华表示。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-24930-y>



奇异罗平龙化石。受访者供图

中国散裂中子源微小角中子散射谱仪成功出束

本报讯(记者朱汉斌 通讯员张玮)记者从中科院高能物理研究所东莞研究部获悉，1月4日，中国散裂中子源(CSNS)微小角中子散射谱仪成功出束，开始束束调试。首次出束测试获得的小角模式样品处中子飞行时间谱、微小角模式 VSANS 探测器处中子强度分布等结果表明，谱仪光路与设计相符，标志着谱仪多狭缝技术方案有效实现、机械设备研制与安装成功。

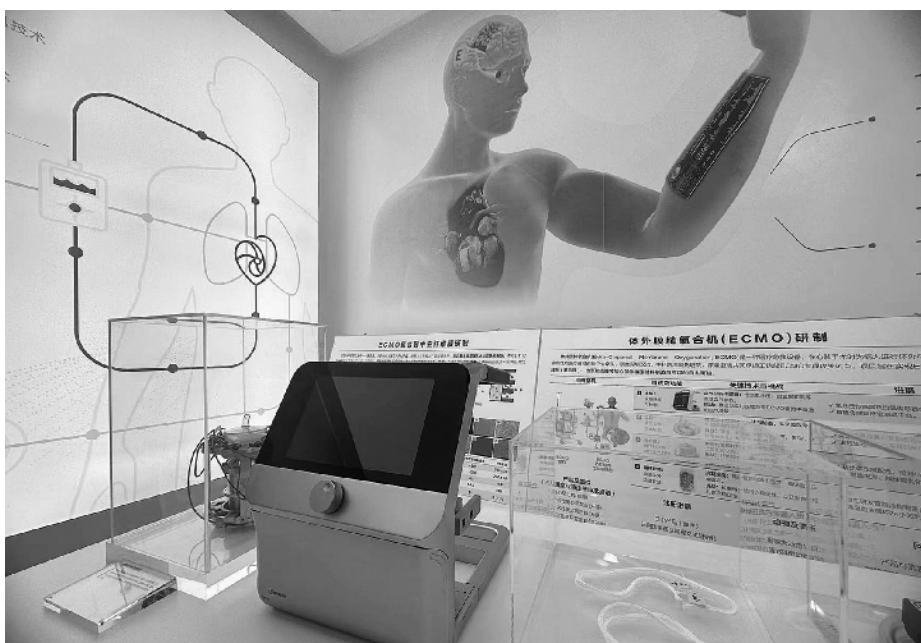
微小角中子散射谱仪由广东省科技厅资助，是国际首台飞行时间多狭缝微小角中子散射谱仪，兼具常规小角、极化小角和多狭缝微小角模式，配备液体、高温、流变、停-留、磁场、小角/广角X射线等样品环境和实验条件，可同时测量0.3~1000纳米的多尺度范围，获取样品的中子衬度分布、绝对质量、基本形状及散射体之间相互作用等信息。

微小角中子散射谱仪是CSNS第四台出束的合作谱仪，2019年11月开始建设，微小角中子散射谱仪项目组、中子学部相关专业组、中科院高能物理研究所东莞研究部等部门协力创新，克服疫情对谱仪建设的多重影响，攻克激光辅助多狭缝位置调节、陶瓷基体高位置分辨 GEM 探测器等首创关键技术，保证了谱仪设计、研制、安装与调试的顺利实施。

据介绍，微小角中子散射谱仪将应用于关系国计民生的重大前沿科学问题攻关。例如，生命科学领域使疫苗结构和作用机理、化学领域高分子基特种纤维加工成型关键技术、材料科学领域量子材料结构和性能关系、能源科学领域电池隔膜形貌调控等。微小角中子散射谱仪将与 CSNS 已运行的小角散射谱仪互补，广泛应用于生物、医药、化学、材料、环境、物理等多学科领域研究，为粤港澳大湾区和我国相关产业技术升级提供先进的研究平台支撑。

束的合作谱仪，2019年11月开始建设，微小角中子散射谱仪项目组、中子学部相关专业组、中科院高能物理研究所东莞研究部等部门协力创新，克服疫情对谱仪建设的多重影响，攻克激光辅助多狭缝位置调节、陶瓷基体高位置分辨 GEM 探测器等首创关键技术，保证了谱仪设计、研制、安装与调试的顺利实施。

据介绍，微小角中子散射谱仪将应用于关系国计民生的重大前沿科学问题攻关。例如，生命科学领域使疫苗结构和作用机理、化学领域高分子基特种纤维加工成型关键技术、材料科学领域量子材料结构和性能关系、能源科学领域电池隔膜形貌调控等。微小角中子散射谱仪将与 CSNS 已运行的小角散射谱仪互补，广泛应用于生物、医药、化学、材料、环境、物理等多学科领域研究，为粤港澳大湾区和我国相关产业技术升级提供先进的研究平台支撑。



1月6日，深圳，首台国产体外膜肺氧合系统(ECMO)上市颁证仪式举行。ECMO用于急性呼吸衰竭或急性心肺功能衰竭，以及其他治疗方法难以控制并有可预见的病情持续恶化或死亡风险的成人患者。国产首个ECMO设备和耗材套包，具有自主知识产权，性能指标基本达到国际同类产品水平。图片来源:视觉中国

中科院动物研究所等

长期运动可延缓全身多器官衰老

本报讯(见习记者刘如楠)1月6日，中科院动物研究所研究员刘光慧课题组、曲静课题组和中科院北京基因组研究所研究员张维琦课题组合作，在《创新》(Innovation)在线发表论文，系统绘制了机体14种组织器官在长期有氧运动下的单细胞全景图谱，并发现长期运动可以明显降低老年个体的泛组织衰老程度，且增强机体的抗感染能力。

研究人员通过行为学评估发现，长期有氧运动不仅增加了小鼠的肌肉耐力，还增强了其学习及记忆能力。此外，运动后，小鼠血液中炎症因子含量较对照组小鼠明显降低。为了进一步揭示运动对机体不同器官和细胞类型的影响，研究人员还分离获得了各组织器官的14种组织器官，基于高分辨率的单细胞或单细胞核转录组测序，系统绘制了运动组和对照组小鼠的泛组织单细胞基因表达全景图谱。

研究人员发现，小鼠心肌和骨骼肌中的基因表达改变对运动的高度敏感，与横纹肌组织中中线粒体数目随运动上调相一致。这表明长期有氧运动可以重塑机体多种器官组织的结构和功能，提升多种器官的生理功能，增强个体的学习记忆能力。进一步的机制研究表明，核心节律转录因子 BMAL1 的表达上调介导了运动在衰老过程中对心血管的保护作用。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.xinn.2023.100380>

2022 九大食品安全热点解读来了

■本报记者 李晨阳

“阳过”“阳康”们怎么吃才有助于身体尽快康复?“3·15”晚上曝光的“土坑酸菜”后来怎样了?某些品牌酱油真的存在“中外双标”问题吗?“海克斯科技”究竟是什么梗?1月6日，由中国科学技术协会指导、中国食品科学技术学会主办的“2022年食品安全与健康热点科学解读媒体沟通会”在京召开。多位院士专家对2022年度食品安全与健康九大热点进行了深入解读。

热点一:预制菜——资本狂热追逐下的冷思考

中国工程院院士、大连工业大学国家海洋食品工程技术研究中心主任朱蓓薇:随着“宅经济”“懒人经济”的快速发展，预制菜产品增长迅速。但产业迅速发展背后，亟须正视安全风险与供应链建设两大问题。预制菜从餐饮到工业化生产需要跨越产业链安全、风味标准化还原、专业装备创新、标准建设、冷链物流等多道门槛。因此，该产业当务之急是增强科技创新意识，以坚实的科技根基支撑产业的稳健发展。

热点二:“海克斯科技”——食品添加剂再度被妖魔化

中国工程院院士、北京工商大学校长孙宝国:合理使用食品添加剂不会对人体健康造成影响。网上走红的有关“海克斯科技”视频内容并非食品添加剂的合理使用，更大程度上是短视频博主为博眼球和赚流量专门拍摄的，夸大和扭曲了实际情况，反映出的本质问题是违规和滥用食品添加剂。政府相关部门应规范净化网络环境，营造良好的食品安全舆论氛围。

热点三:“土坑酸菜”——产业链安全不能有“坑”

中国工程院院士、湖南省农业科学院院长单杨:“土坑酸菜”由于管理粗放、卫生条件差等问题难以适应现代食品工业需求，高浓度盐水和排放也给当地生态环境带来压力。遭“3·15”晚会曝光后，当地政府引导农户和企业积极落实整改措施。目前已回填土坑6358口，新建标准腌渍池1365口，落实订单种植面积17万亩。建议相关部门进一步完善农产品的初加工规范体系，强化酸菜加工过程的监管。

热点四:金银箔粉——食品“镀金镀银”不可取

中国工程院院士、国家食品安全风险评估中心总顾问陈君石:食品中金银箔粉的添加量一般非常小(毫克级别)，不会产生食品安全问题。然而，金银不是人体必需的营养素，没有任何营养价值。我国没有批准将金银箔粉列入《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》(GB 2760)，也未允许其作为食品原料使用。消费者应树立科学理性的饮食消费观念，注重食品安全、美味和营养，不要被含金银箔粉食品的华丽外表所迷惑，更不要相信其具有保健或治疗疾病的功能。

热点五:大食物观——未来食品发展重要依托

中国工程院院士、江南大学学术委员会主任陈坚:树立大食物观，就是在确保粮食供给的

同时，保障肉类、蔬菜、水果、水产品等各类食物有效供给。第一，实现从耕地资源向整个国土资源拓展。第二，实现从传统农作物和畜禽资源向更丰富的生物资源拓展。第三，实现食物安全政策由单一的供给侧管理向需求侧管理拓展。食品行业要以大食物观为指引，努力在关键共性技术领域实现突破，为大食物观落地提供更多科技支撑。

热点六:雪糕不融——施了“法术”还是被误解

中国食品科学技术学会冷冻与冷藏食品分会副理事长、江南大学科学技术研究院院长范大明:影响雪糕融化速度的因素主要与环境温度和配料成分有关。雪糕中添加的增稠剂会在一定程度上减缓融化速度，合法合理使用不会对人体健康造成危害。“雪糕不融”引发的舆情事件反映出部分消费者对雪糕缺乏相关的科学常识，导致认知误区。建议各方加强对雪糕科学常识的普及，引导消费者走出对雪糕的认知误区，助力消费者提升认识水平。

热点七:酱油“双标”——食品难道真有国民差异?

中国食品科学技术学会副理事长、国家食品安全风险评估中心主任李宁:国内外销售的酱油产品，有添加食品添加剂的，也有不添加的，只要符合相关标准，都是安全的。炒作“双标”既不合理，也无意义。关于酱油“双标”的舆情事件提示我们，产业界不仅要保障产品的安全性，也要将产品信息科学客观地传递给消费者，帮助消费者树立正确的食品安全理念，提升识谣、防谣能力。

热点八:“阳”了怎么吃?——疫情防控新阶段的饮食健康

中国食品科学技术学会副理事长、中国疾病预防控制中心营养与健康所所长丁钢强:第一，要保证摄入充足的能量，要“吃饱”，不要节食减肥;少食多餐，选择容易咀嚼和消化的细软食品;清淡饮食，不吃过于油腻、干硬的食物。第二，要增加蛋白质摄入量，感染期间成年人每公斤体重摄入蛋白质1.2-1.5克，每天至少摄入1个鸡蛋、500毫升牛奶。对于乳糖不耐受者，可选择酸奶、无乳糖牛奶或奶酪。第三，要摄入充足的维生素和矿物质，尤其是维生素A、维生素C、维生素E及锌、硒。多吃新鲜蔬菜和水果，尤其是深绿色和红黄橙色的蔬菜和水果，注意色彩搭配。第四，要保证充足饮水。每天1500-2000毫升，发烧感染者可以适当增加。少量多次，以白开水为主，喝温水，不宜饮凉水或冰水。对于患有肾病、心脏病、高血压的老人，建议咨询医师确定饮水量。

热点九:“限包令”落地——食品过度包装有了“紧箍咒”

中国食品科学技术学会名誉副理事长、中国农业大学特殊食品研究中心主任罗云波:过度包装会导致环境污染、资源浪费。新修订的《限制商品过度包装要求 食品和化妆品》(GB 23350-2021)(含第1号修改单)中规范了31类食品的包装要求，极大简化了商品过度包装的判定方法。对此，企业应落实主体责任，尽早贯标、用标和达标;对于消费者，则应倡导绿色消费，避免购买过度包装的食品。