

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第5卷 第3期 总第51期 2021年3月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源 编辑：徐静，喻爽

本期目录

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布..... 2

临床动态

- 1、Blood Adv: 血液检测可鉴定 COVID-19 重症患者..... 5
- 2、PNAS 解读! 中国科学家有望开发出治疗神经系统疾病的新型疗法! 6
- 3、Nature 子刊解读! 科学家成功实现在活细胞中进行超分辨率的 RNA 成像! 8
- 4、重磅! Science 论文解读! 我国科学家开发出细胞增殖追踪技术, 揭示维持肝脏稳态和再生的细胞来源..... 10
- 5、重磅! Science 论文解读! 新研究鉴定出负责肝脏维护和再生的细胞..... 12
- 6、Cell 论文解读! 发现新型骨细胞---osteomorph, 这为治疗骨质疏松症等骨疾病提供新的治疗靶标..... 13
- 7、Stroke: 房颤患者中, 较高的 BMI 或降低脑血管事件风险..... 16
- 8、Science 子刊: 揭示放疗和免疫疗法通过清除髓外红细胞前体细胞来限制肿瘤进展..... 17
- 9、2021 年 2 月 CRISPR/Cas 最新研究进展..... 19
- 10、Science: 利用双特异性抗体靶向癌症..... 24
- 11、JASN: 新型尿液测试可用于诊断肾脏移植排斥反应..... 26
- 12、Sci Rep: 干细胞胚胎移植促进血液学研究..... 27

科研动态

如何撰写一篇论文的摘要..... 29

临床药物

利用 β 阻滞剂药物—普萘洛尔或有望修复大脑中的血管畸形! 31

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 (2021年3月版)

尊敬的各位老师:

图书馆从最新出版的中文期刊中筛选出了《最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识》信息,供各位临床老师参考使用。

序号	篇名	杂志名称	年.卷(期):页码
1	儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识	中华儿科杂志	2021.59(3):169
2	胸部CT肺结节数据集构建及质量控制专家共识	中华放射学杂志	2021.55(2):104
3	结直肠癌CT和MRI标注专家共识(2020)	中华放射学杂志	2021.55(2):111
4	宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(2):107
5	维护牙周健康的中国口腔医学多学科专家共识(第一版)	中华口腔医学杂志	2021.56(2):127
6	口腔颌面部间隙感染诊疗专家共识	中华口腔医学杂志	2021.56(2):136
7	克莱恩费尔特综合征诊断治疗的专家共识	中华内分泌代谢杂志	2021.37(2):94
8	慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年)	中华全科医师杂志	2021.20(2):137
9	冠心病心脏康复基层指南(2020年)	中华全科医师杂志	2021.20(2):150
10	心房颤动基层合理用药指南	中华全科医师杂志	2021.20(2):166
11	室性心动过速基层合理用药指南	中华全科医师杂志	2021.20(2):175

12	严重烧伤患者深静脉置管操作和管理的全国专家共识(2020版)	中华烧伤杂志	2021.37(2):101
13	瘢痕早期治疗全国专家共识(2020版)	中华烧伤杂志	2021.37(2):113
13	《国际烧伤协会烧伤救治实践指南》2018版解读	中华烧伤杂志	2021.37(2):196
14	残疾儿童作业治疗有效性的系统评价(2019)解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(2):81
15	《国际专家组共识：成人隐匿性自身免疫糖尿病的管理》解读	中华糖尿病杂志	2021.13(2):129
16	加速康复理念在梗阻性黄疸规范治疗中应用的专家共识	中华外科杂志	2021.59 网络优先出版
17	外科常见腹腔感染多学科诊治专家共识	中华外科杂志	2021.59 网络优先出版
18	胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)	中华消化杂志	2021.41(2):76
19	中国儿童消化内镜诊疗相关肠道准备快速指南(2020)	中华消化内镜杂志	2021.38(2):85
20	2020年日本食管癌内镜黏膜下剥离术/内镜黏膜切除术指南解读：腺癌部分	中华消化内镜杂志	2021.38(2):98
21	中国神经营养性角膜炎诊断及治疗专家共识(2021年)	中华眼科杂志	2021.57(2):90
22	解读角膜缘干细胞缺乏诊疗的国际共识	中华眼科杂志	2021.57(2):95
23	胰腺炎相关内脏静脉血栓诊疗专家指导意见(2020年,沈阳)	中华胰腺病杂志	2021.21(1):1
24	中国淋巴瘤多学科诊疗模式实施指南	中华肿瘤杂志	2021.43(2):163
25	铂类药物晚期乳腺癌应用专家共识(2020版)	中华肿瘤杂志	2021.43(2):167
26	IgG4相关性疾病诊治中国专家共识	中华内科杂志	2021.60(3):192

27	医院主导的家庭心脏康复中国专家共识	中华内科杂志	2021.60(3):207
28	促进老年人季节性流感疫苗接种专家共识	中华医学杂志	2021.101(8):530
29	中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南 (2021 版)	中华医学杂志	2021.101(8):539
30	慢性鼻窦炎诊疗关注点及鼻窦 CT 评估与结构式报告专家共识	中华放射学杂志	2021.55(3):222
31	2020 版 WHO 软组织肿瘤分类解读 (一)	中华病理学杂志	2021.50(3):180
32	唾液腺肿瘤病理诊断规范	中华病理学杂志	2021.50(3):185
33	早发型帕金森病的诊断与治疗中国专家共识	中华神经医学杂志	2021.20(2):109
34	外科常见腹腔感染多学科诊治专家共识	中华外科杂志	2021.59(3):161
35	儿童肝移植围手术期管理专家共识	中华外科杂志	2021.59(3):179
36	《中国胰腺癌新辅助治疗指南 (2020 版)》 解读	中华外科杂志	2021.59(3):232

临床动态

1、Blood Adv: 血液检测可鉴定 COVID-19 重症患者

根据耶鲁大学的新研究，对于 COVID-19 患者而言，一项新的检测手段可以帮助他们摆脱重症风险。在最近的一项研究中，研究人员报告说，与白细胞激活和肥胖相关的一系列生物标志物或生物信号可以预测 COVID-19 患者的严重预后。



该发现发表在最近的《Blood Advances》杂志上。

“这些标记物含量高的患者具有更高的重症风险，需要进行机械通气，死亡率也相应更高，”第一作者，医学副教授 Hyung Chun 博士说。

此前，一些实验室研究已经确定了严重 COVID-19 的可能指标，包括 D-二聚体水平，血液凝结程度以及称为细胞因子的蛋白质水平，这些水平作为体内炎症反应的一部分而释放。但是，直到现在，还没有实验室标记物能够在出现严重疾病的临床体征和症状之前预测出哪些 COVID-19 患者将最终成为重症患者。

对于这项新研究，耶鲁大学的研究人员使用了蛋白质组分析（一种血液中多种蛋白质的筛查）来分析 100 名患者的样本，这些患者将继续经历不同水平的 COVID-19 严重性。在所有情况下，血液样本都是在患者入院的第一天收集的。研究人员还分析了耶鲁大学纽黑文医院系统内另外 3,000 多名 COVID-19 患者的临床数据。

他们发现，在后来成为重症患者的 COVID-19 患者中，与中性粒细胞（一种白细胞）相关的五种蛋白质（抵抗素，脂蛋白-2，HGF，IL-8 和 G-CSF）升高。这些蛋白质中的许多以前曾与肥胖有关，但与 COVID-19 或其他病毒性疾病无关。

值得注意的是，在那些症状出现之前，明显的中性粒细胞生物标志物升高，这些患者将继续经历更严重的症状。所有入院或转入ICU的COVID-19患者的中性粒细胞激活标志物均升高，而对于从未患过严重疾病的患者，这些生物标志物仍处于较低水平。中性粒细胞生物标志物水平较低的患者均未死亡。

研究作者，血液学医学副教授 Alfred Lee 博士说：“这是首次证明 COVID 患者血液中的一组生物标记物甚至可以预测重症监护病房入院前的情况”。

研究人员说，对这些指标的早期了解可以显著改善患者的治疗水平。

原文出处：Matthew L. Meizlish et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19, *Blood Advances* (2021). DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568

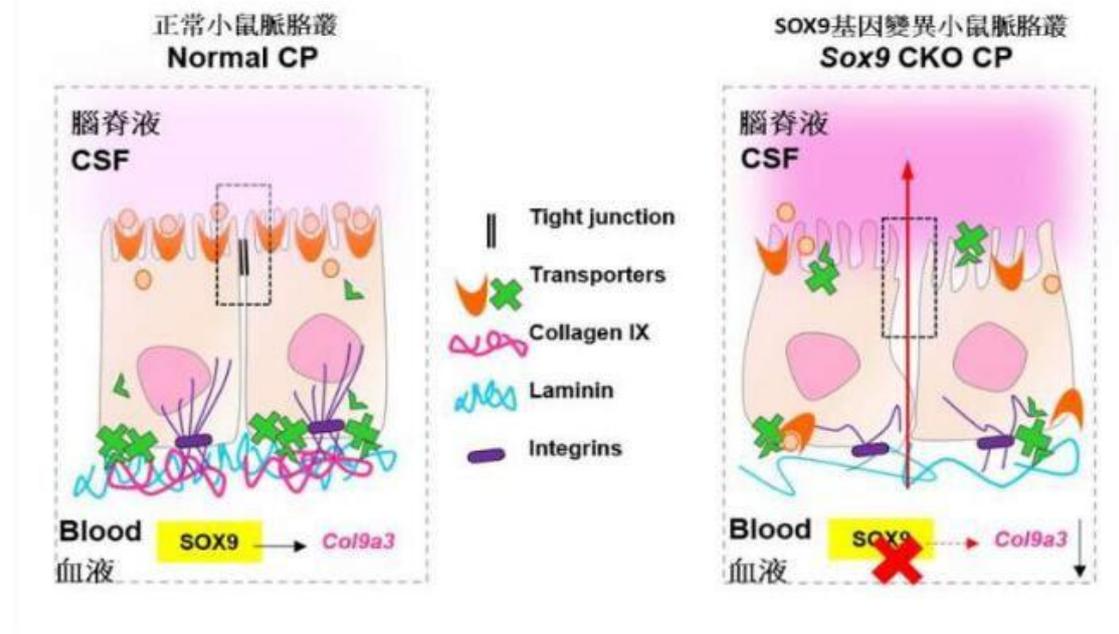
2、PNAS 解读！中国科学家有望开发出治疗神经系统疾病的新型疗法！

近日，一篇发表在国际杂志 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 上题为“SOX9-COL9A3 - dependent regulation of choroid plexus epithelial polarity governs blood - cerebrospinal fluid barrier integrity”的研究报告中，来自中国香港大学等机构的科学家们在治疗神经性疾病研究领域取得了重大研究进展。文章中，研究人员发现，SOX9 蛋白是脉络丛（Choroid plexus）功能的重要调节因子，其能确保脑脊液的正确组成；相关研究结果或能帮助科学家们理解血液-脑脊液屏障背后的分子调节机制，并未开发新型预防和治疗神经发育障碍的新型治疗性策略奠定一定的基础。

血液-脑脊液屏障的功能异常在多种神经系统疾病中非常常见。

脑脊液是一种透明、无色的体液，其围绕着大脑和脊髓，为其提供缓冲的功能并防止其受损；同时脑脊液也是大脑的营养输送和废物清理系统。这种主要的体液能被脉络丛的区域产生并分泌；脉络丛由改良的上皮细胞组成，这些细胞围绕着毛细血管和结缔组织的核心；脑脊液能过滤血液，并限制有害的分子进入中枢神经系统，从而就能形成血液-脑脊液屏障，来保护神经系统 and 大脑。

SOX9在血腦脊液屏障的作用 The function of SOX9 in blood-cerebrospinal fluid barrier



有研究证实，诸如自闭症和阿尔兹海默病等多种神经发育障碍都与脉络丛功能性损伤直接相关；先天性脑积水发生的主要原因之一就是大脑脑室中脑脊液的异常积累，每 1000 个新生儿中就有 1 名新生儿会受到这种影响；此外最近研究发现，并非中枢神经系统中的神经元或胶质细胞，而是 SARS-CoV-2 感染脉络丛，导致上皮血液-脑脊液屏障被破坏，并导致神经系统并发症的发生；尽管脉络丛在大脑稳态和发育过程中扮演着举足轻重的作用，但血液-脑脊液屏障如何在脉络丛中进行调控，科学家们依然不清楚。

有研究表明，脉络丛中的 SOX9 对于预防不希望的分子渗透入脑脊液中至关重要。研究者 KWAN Kin Ming 教授等人一直致力于研究小脑中神经细胞发育的遗传调控机制，此前实验中，他们观察到，实验室小鼠脉络丛上皮细胞中 SOX9 基因缺失后会导致脑积水的发生，这引起了他们极大的研究兴趣，进一步研究后，研究人员发现，SOX9 功能的缺失会导致血液-脑脊液屏障高渗透性的异常增加。

在正常情况下，脉络丛能抑制血液中的分子自由进入脑脊液中，而 SOX9 功能的丧失则会导致荧光示踪剂通过脉络丛进入脑脊液从而进入大脑组织中。在 SOX9 功能缺失的情况下，突变小鼠机体中脑脊液血源性蛋白的水平会急剧增加并异常堆积，这也是脑积水患者最常出现的症状，这种脑脊液组成的变化也会明显影响小鼠大脑的正常发育。通过 RNA 测序，研究人员发现，SOX9 是脉络丛中上皮合成胶原蛋白 IX 的必要条件；随后研究人员利用子宫内基因暂时性敲除的方法，证明了缺失胶原蛋白 IX 的小鼠与 SOX9 突变体的血液

-脑脊液屏障障碍表现出了密切的相似性。胶原蛋白 IX 的缺失明显会增加基底膜的脆弱性，从而就会扰乱维持上皮细胞极性所需的极化微管动态及紧密的连接结构，这些密切连接存在于相邻的上皮细胞之间，是限制未经授权的分子通过脉络丛的关键。

最后研究者 Kwan 解释道，该研究领域的最新研究进展表明，异常通透的血液-脑脊液屏障与神经发育障碍明显相关，比如先天性脑积水和自闭症谱系障碍等；为了理解如何预防对这一屏障的突破，或者如何修补可渗透屏障，研究人员就必须理解血液-脑脊液屏障功能背后的调节机制；以干预血液-脑脊液屏障或修饰脑脊液组分为目标的治疗性策略或有望成为治疗神经发育障碍和神经系统疾病的有潜力的方法；基于当前本文研究结果，目前研究人员正在尝试利用脉络丛的功能来缓解脑脊液相关的神经系统疾病的进展。

原文出处：

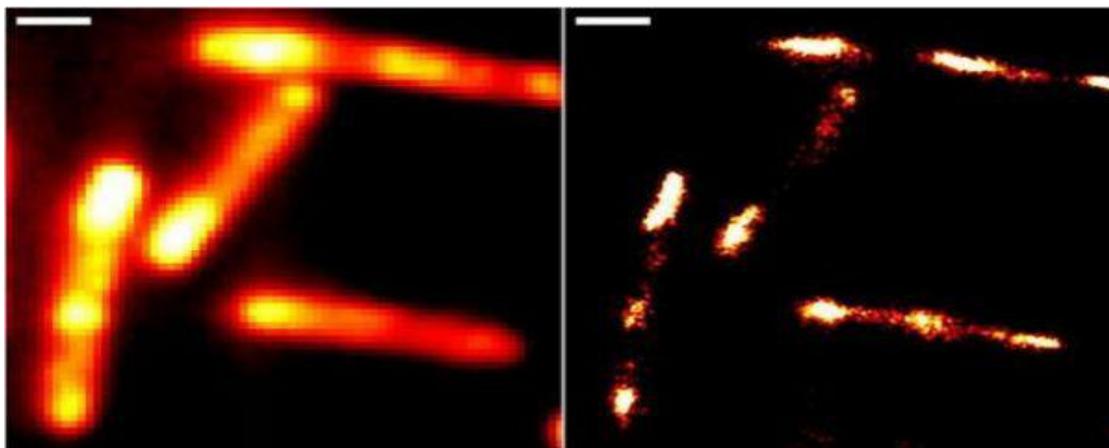
1) Keng Ioi Vong, Tsz Ching Ma, Baiying Li, et al. SOX9-COL9A3 - dependent regulation of choroid plexus epithelial polarity governs blood - cerebrospinal fluid barrier integrity , Proceedings of the National Academy of Sciences (2021). DOI: 10.1073/pnas.2009568118

2) Study brings new direction for treating neurological diseases by The Chinese University of Hong Kong

3、Nature 子刊解读！科学家成功实现在活细胞中进行超分辨率的 RNA 成像！

近日，一项刊登在国际杂志 Nature Biotechnology 上题为“Super-resolution RNA imaging using a rhodamine-binding aptamer with fast exchange kinetics”的研究报告中，来自海德堡大学等机构的科学家们通过研究实现了在活细胞中进行超分辨率 RNA 成像。RNA（核糖核酸）是多种基本生物学过程的关键，其能传递遗传信息，将其转化为蛋白质或支持基因调控。为了更详细地理解 RNA 的精确功能，研究人员设计了一种新型的荧光成像方法，其能使得活细胞 RNA 成像具有前所未有的分辨率。

这种方式基于一种新型的分子标志物，即称之为用于进行超分辨率成像技术的罗丹明结合适体（RhoBAST, Rhodamine-Binding Aptamer for Super-Resolution Imaging Techniques）这种基于 RNA 的荧光标志物能与染料罗丹明结合使用；由于其具有独特的特性，标志物和染料就能以一种非常特殊的方式相互结合，从而使得单个 DNA 分子发光。随后研究人员就能利用单分子定位显微镜（SMLM，一种超分辨率的成像技术）来使其可见，由于缺乏合适的荧光标志物，迄今为止，通过利用光学显微镜来直接观察 RNA 受到了非常严重的限制。



RhoBAST 技术是海德堡大学和 KIT 应用物理研究所的科学家们联合开发的，研究人员所开发的标志物能够基因进行编码，这意味着其就能与细胞中所产生的任何 RNA 的基因进行融合；RhoBAST 本身是无荧光的，但能通过一种非常特殊的方式与细胞渗透的罗丹明染料结合从而被点亮（发光），这就会导致 RhoBAST-染料复合体实现的荧光急剧增加，这也是产生优秀荧光图像的关键要求；然而对于超分辨率 RNA 成像而言，这种标记就需要额外的特性。

研究人员发现，每个罗丹明染料分子与 RhoBAST 的结合仅仅会保持一秒钟，随后就会再次脱离；在几秒钟内，这个过程会与一个新的染料分子重复。Gerd Ulrich Nienhaus 教授说道，在 RhoBAST 和罗丹明之间找到较强的相互作用，而结合特别快的交换动力学是相当罕见的；由于罗丹明只有在于 RhoBAST 结合后才会被点亮，所以标记物和染料之间出现的一连串新的相互作用就导致了不断地“闪烁”，这种“开关”正是单分子定位成像所需要的。

与此同时，RhoBAST 系统还能够解决另一个重要的问题，荧光图像是在激光光照射下所收集的，随着时间的推移，染料分子会被破坏；快速的染料交换确保了光漂白的染料会被新鲜的染料所取代，这意味着，单个 RNA 分子可以被观察更长的时间，这就能够大大提高图像的分辨率。最后研究人员指出，通过可视化肠道菌群和培养的人体细胞内的 RNA 结构，我们就能以出色的定位精度来证明 RhoBAST 或能作为 RNA 标记的超强特性。如今我们能利用超分辨率荧光显微镜揭示此前看不见的亚细胞结构和涉及 RNA 的分子相互作用的细节，这将会使得科学家们对生物学基本过程有一个根本性的新认识。

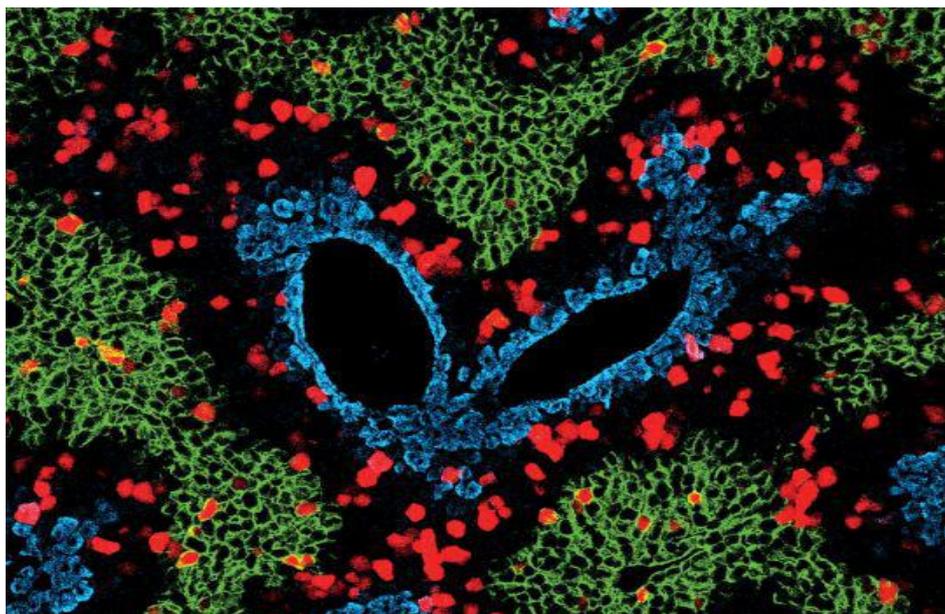
原文出处：

1) Sunbul, M., Lackner, J., Martin, A. et al. Super-resolution RNA imaging using a rhodamine-binding aptamer with fast exchange kinetics. *Nat Biotechnol* (2021). doi: 10.1038/s41587-020-00794-3

4、重磅！Science 论文解读！我国科学家开发出细胞增殖追踪技术，揭示维持肝脏稳态和再生的细胞来源

细胞增殖是所有多细胞有机体的基本过程，是实现发育、组织稳态、组织修复和组织再生所必须的。细胞增殖受到干扰是许多疾病的致病基础。监测细胞增殖的能力对发育生物学、肿瘤学、免疫学、神经科学和再生医学中的众多研究至关重要。目前测量体内细胞增殖的方法的局限性使得许多生命科学领域的基本问题没有得到充分解决。比如，尽管经过几十年的研究，人们在围绕肝脏稳态、修复和再生中的区域性肝细胞增殖仍然存在激烈的争论。

为了提供高时空分辨率的体内细胞增殖检查，来自中国科学院上海生物化学与细胞生物研究所、上海科技大学、南京医科大学、中国科学院大学杭州高等研究院和中国科学院干细胞与再生医学研究院等研究机构的研究人员在一项新的研究中利用两种正交的、位点特异性重组酶（Cre 和 Dre）的优势，开发出一种遗传增殖谱系追踪方法---ProTracer（proliferation tracer）。ProTracer 能够在特定细胞谱系中以高空间分辨率对细胞增殖事件进行时间上的连续记录。利用 ProTracer 的能力，这些作者在基因表达和功能上呈现异质性的成年小鼠肝细胞区域性增殖方面提供了新见解。相关研究结果发表在 2021 年 2 月 26 日的 Science 期刊上，论文标题为“Proliferation tracing reveals regional hepatocyte generation in liver homeostasis and repair”。论文通讯作者为中国科学院上海生物化学与细胞生物研究所研究员周斌（Bin Zhou）。



在组织稳态过程中，成体肝脏中的高度区域性肝细胞产生。在肝细胞特异性 ProTracer 小鼠的肝脏切片中，经免疫染色后，E-cadherin (E-CAD)(绿色)、谷氨酰胺合成酶(GS)(蓝色)

和 tdTomato(红色;ProTracer 信号)。通过 ProTracer 遗传记录的肝细胞增殖事件(tdTomato+) 在肝脏稳态期间高度富集于 E-CAD GS 肝小叶中区。

以前的鉴别具有优越增殖能力的肝细胞的研究大多依赖于对细胞亚群的谱系追踪，因此引入了潜在的选择性偏倚。是否存在增殖能力增强的特定肝细胞群体尚不清楚。为了解决这一基本问题，这些作者需要对整个肝细胞库中的增殖事件进行不带偏见的评估，而不是仅仅追踪整个肝细胞群体中的一个亚群。

在用三苯氧胺 (tamoxifen) 进行初始脉冲处理后，ProTracer 允许在多个器官和组织中对不同细胞谱系的体内细胞增殖进行时间上的连续遗传记录。通过使用肝细胞特异性启动子，ProTracer 可以特异性记录小鼠肝脏中的肝细胞（而不是任何其他细胞谱系）增殖。此外，ProTracer 能够在活体动物中对肝细胞增殖进行非侵入性的长期监测。

细胞增殖追踪显示，在整个肝细胞群体水平上，在肝脏稳态期间，在中区肝细胞 (midzonal hepatocyte) 的一个亚群中检测到更多的增殖，而在肝门脉周围肝细胞 (periportal hepatocyte) 中的增殖较少，在围轴肝细胞 (pericentral hepatocyte) 中的增殖最少。克隆分析表明，ProTracer 标记的大部分肝细胞发生了细胞分裂。

在对几种肝脏损伤（比如部分肝切除、胆管结扎和四氯化碳诱导的肝损伤）的修复和再生过程中，观察到了高度区域性的和动态的肝细胞产生模式。此外，利用 ProTracer 对其他细胞谱系的增殖进行遗传追踪，发现在部分肝切除后，巨噬细胞、胆管上皮细胞、内皮细胞和肝星状细胞的细胞增殖动态不同。

综上所述，这项研究提供了一个遗传系统来对体内细胞类型特异性增殖进行累积记录。通过对整个细胞群体的增殖事件进行遗传追踪，ProTracer 能够无偏见地检测主要负责组织稳态、修复和再生的特定细胞群体。

ProTracer 揭示了中区肝细胞的高度区域性增殖，显示它们在肝脏稳态过程中对维持肝细胞池的贡献较大。此外，ProTracer 还揭示了损伤后肝脏修复和再生过程中高度区域性的肝细胞产生。

ProTracer 的未来应用和进一步迭代将极大地促进科学家们对细胞产生及其在多个器官发育、生长、再生和疾病中的动态变化的理解。

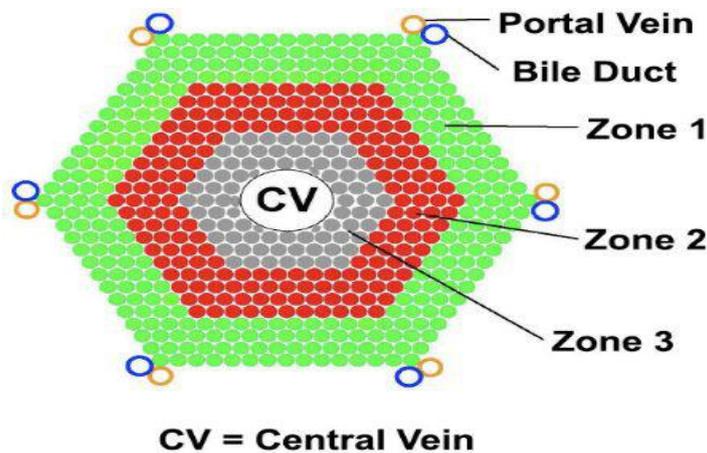
原文出处：

1) Lingjuan He et al. Proliferation tracing reveals regional hepatocyte generation in liver homeostasis and repair. *Science*, 2021, doi:10.1126/science.abc4346.

2) Emma R. Andersson. In the zone for liver proliferation. *Science*, 2021,

5、重磅！Science 论文解读！新研究鉴定出负责肝脏维护和再生的细胞

虽然自古以来人们就知道肝脏具有惊人的再生能力，但是负责维持和补充肝脏的细胞却一直是个谜。如今，来自美国德克萨斯大学西南医学中心的研究人员鉴定出负责肝脏维护和再生的细胞，同时也精确地指出了它们在肝脏中的位置。这些发现可能帮助科学家们回答有关肝脏维护、肝脏损伤（如脂肪肝或酒精性肝病）和肝癌的重要问题。相关研究结果发表在 2021 年 2 月 26 日的 Science 期刊上，论文标题为“Liver homeostasis is maintained by midlobular zone 2 hepatocytes”。论文通讯作者为德克萨斯大学西南医学中心儿童研究所副教授 Hao Zhu 博士。



肝小叶结构，存在三个区域：第 1 区、第 2 区和第 3 区，图片来自 UT Southwestern Medical Center。

肝脏执行重要的功能，包括化学解毒、血液蛋白的产生、胆汁排泄和能量代谢调节。从结构上看，肝脏由称为肝小叶（liver lobule）的组织单位组成，横切面类似蜂窝。各个肝小叶组织成同心区，肝实质细胞（hepatocyte，简称肝细胞）作为主要的肝细胞类型在其中执行各种功能。在过去的 10 年里，人们一直在争论，究竟是整个肝小叶中的所有肝细胞还是某个肝细胞亚群或干细胞负责新细胞的产生。

由于缺乏区分和比较肝脏不同区域中不同类型肝细胞功能的标志物，以前确定对肝脏再生负有最大责任的细胞的努力受到了阻碍。在这项新的研究中，Zhu 实验室通过比较整个肝脏中标记肝细胞的基因来解决这个问题。利用这种方法，他们确定了仅由特定肝细胞亚群开启的基因，然后将这些基因作为标志物来区分不同肝细胞亚群的身份和功能。

Zhu 及其研究团队培育出 11 种新的小鼠品系，每种品系都携带了一个特定肝细胞亚群的标志物。与之前建立的三种小鼠品系一起，他们观察了这些经过标记的肝细胞亚群是如何随着时间的推移发生增殖或消失的，以及哪些细胞亚群负责损伤后的肝脏再生。这些实

验使得他们能够直接比较不同的肝细胞亚群如何负责肝脏维护和再生。

Zhu 实验室成员发现，第 2 区的细胞产生的新的肝细胞填充了肝小叶的所有三个区域（第 1 区、第 2 区和第 3 区），而第 1 区和第 3 区的细胞则消失了。这些出乎意料的结果表明，不存在负责维护肝脏的罕见干细胞群体，相反，在肝脏的一个特定区域内，有一组常见的成熟肝细胞定期分裂，产生整个肝脏中的新的肝细胞。Zhu 实验室还将小鼠暴露在模拟常见肝脏损伤形式的化学物中，显示第 2 区的细胞最能逃避死亡、再生肝细胞和维持肝脏功能。

Zhu 说，“在人类中，第 1 区和第 3 区的细胞最常受到酒精、对乙酰氨基酚和病毒性肝炎的损伤。因此，可以理解的是，第 2 区的细胞不会受到影响肝小叶两端的毒性损伤，它们将处于肝脏再生的首要位置。然而，还需要开展更多的研究来了解人类肝脏中的不同细胞类型。”

为了更多了解第 2 区的肝细胞用于再生肝脏功能的机制，Zhu 实验室的成员进行了基因筛选，寻找对生长和再生重要的基因。他们发现了一个称为 IGFBP2-mTOR-CCND1 轴的通路，该通路在第 2 区很活跃，但在第 1 区和第 3 区则不那么活跃。当他们从小鼠身上剔除该通路的成分时，第 2 区的细胞不再产生新的肝细胞，从而确立了这是导致第 2 区的细胞再生能力的机制。

Zhu 说，“将第 2 区的肝细胞确定为再生性细胞群体，回答了一些关于肝脏生物学的基本问题，并可能对肝脏疾病产生重要影响。此外，我们构建的研究不同类型肝细胞的工具可用于研究不同细胞如何应对肝脏损伤或导致肝癌的基因变化。”

原文出处：

1) Yonglong Wei et al. Liver homeostasis is maintained by midlobular zone 2 hepatocytes. *Science*, 2021, doi:10.1126/science.abb1625.

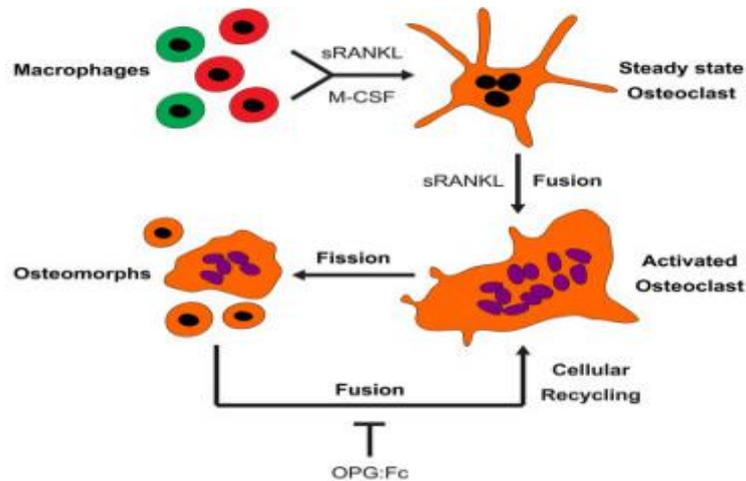
2) Emma R. Andersson. In the zone for liver proliferation. *Science*, 2021, doi:10.1126/science.abg4864.

3) Scientists identify cells responsible for liver tissue maintenance and regeneration <https://medicalxpress.com/news/2021-02-scientists-cells-responsible-liver-tissue.html>

6、Cell 论文解读！发现新型骨细胞---osteomorph，这为治疗骨质疏松症等骨疾病提供新的治疗靶标

在一项新的研究中，来自澳大利亚加文医学研究和英国伦敦帝国理工学院等研究机构的研究人员发现了一种新型的骨细胞，这一发现可能揭示了治疗骨质疏松症和其他骨骼疾

病的新方法。相关研究结果于 2021 年 2 月 25 日在线发表在 Cell 期刊上，论文标题为“Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption”。



图片来自 Cell, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.02.002

这些称为“osteomorph”的新细胞存在于血液和骨髓中，并融合在一起形成破骨细胞（osteoclast），即一种专门分解骨组织的细胞。它们具有独特的基因组特征，从而揭示了一种有希望的、尚未探索的治疗靶标。

论文共同通讯作者、加文医学研究所活体显微镜与基因表达实验室负责人 Tri Phan 教授说，“这一发现改变了游戏规则，它不仅有助于我们了解骨生物学，而且为骨质疏松症的治疗提供了重要的新途径。Osteomorph 表达几个似乎与骨疾病有关的基因，这可能会让科学家们找到全新的方法来靶向治疗骨质疏松症。”

显微镜下的骨吸收 (bone resorption)

在微观层面上，我们的骨骼在不断变化。为了支持骨骼的生长、维护和损伤修复，骨骼表面上的专门细胞会分解旧的骨组织（称为骨吸收），并重新建立新的骨组织。这种平衡的改变会导致包括骨质疏松症在内的骨骼脆弱。据估计，仅在澳大利亚就有超过 90 万人患上骨质疏松症。

为了更好地了解骨吸收，这些作者在实验模型中研究了破骨细胞，即专门吸收骨的细胞。利用可以深入观察活的骨组织内部的活体成像技术，他们注意到，破骨细胞做了一些不寻常的事情---它们分裂成更小的细胞，然后又重新连接起来形成破骨细胞。

论文第一作者、加文医学研究所骨微环境组负责人 Michelle McDonald 博士说，“这个过程对我们来说是全新的。到目前为止，大家的共识是，破骨细胞在完成工作后会经历细胞死亡，但是我们看到它们是通过分裂并再次连接在一起进行循环利用，我们推测这个过程可能会增加它们的寿命。我们还在血液和骨髓中发现了这些细胞，这表明它们可以前往

骨骼的其他部位，作为一种可能的细胞‘储备（reserve）’，当再次需要破骨细胞时，这些细胞可以随时融合和部署。”

独特的遗传特征

这些作者利用前沿的专门为研究骨骼中的这些细胞而开发的单细胞 RNA 测序技术，发现这些新的细胞开启了一些基因。

论文共同作者 Weng Hua Khoo 博士说，“这些细胞中开启的基因谱真地很有趣---虽然许多基因也被破骨细胞表达，但有几个基因是独一无二的。这一点，再加上活体成像观察到的新的再融合过程的证据，让我们确信我们发现了一种新的细胞类型，我们以 Mighty Morphin Power Rangers（恐龙战队）的名字命名，称之为 osteomorph。”

这些作者在实验模型中剔除了 40 个在 osteomorph 中开启的基因。他们发现，对于其中的 17 个基因，这种剔除会影响骨量和骨强度，这表明这 17 个基因在控制骨骼方面发挥了关键作用。

论文共同通讯作者、加文医学研究所副主任 Peter Croucher 教授说，“当我们进一步调查公开数据库中的人类基因组数据时，我们发现在 osteomorph 中开启的基因与导致骨骼发育不良和控制骨矿物质密度的人类基因变异有关。这些发现共同揭示了 osteomorph 在骨骼维护中是多么关键，了解这些细胞和控制它们的基因可能会揭示骨骼疾病的新治疗靶标。”

解释一种常见的副作用

除了揭示新的治疗途径外，这些作者的研究结果还为一种常见的临床现象提供了可能的解释。Phan 教授解释说，“一些停用骨质疏松症治疗药物地诺单抗（denosumab）的人会出现骨量减少和所谓的‘反弹性椎体骨折（rebound vertebral fracture）’的增加。”

这些作者说，地诺单抗阻断了一种分子，他们发现这种分子是成骨细胞形成破骨细胞所需要的。他们猜测，接受地诺单抗治疗的患者会在体内积累 osteomorph，当治疗停止时，这些 osteomorph 会被释放出来，形成吸收骨质的破骨细胞。

这些作者表示，研究地诺单抗和其他骨质疏松症药物对 osteomorph 的影响，可能为如何改进这些药物以及如何预防它们的停药效应提供信息。

Croucher 说，“虽然我们还没有完全了解 osteomorph 的作用，但是它们的存在使得我们对骨骼的理解发生了重大的变化。这项研究是一项跨多个科学学科的巨大国际联合努力。我们期待着探索这些细胞如何改变未来治疗骨质疏松症和其他骨骼疾病的方法。”

原文出处：

1) Michelle M. McDonald et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during

RANKL-stimulated bone resorption. Cell, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.02.002.

2) New type of bone cell could reveal targets for osteoporosis treatment

<https://medicalxpress.com/news/2021-02-bone-cell-reveal-osteoporosis-treatment.html>

7、Stroke: 房颤患者中，较高的 BMI 或降低脑血管事件风险

心房颤动（AF）是最常见的心律失常，全球范围内心房颤动的发病率有所上升。心房颤动与中风、心力衰竭和死亡风险增加显著相关。身体质量指数(BMI)已被证明是与心房颤动事件密切相关的因素，与其他心血管疾病一样。

超重和肥胖是心房颤动的风险因素，而体重不足也是新发心房颤动的一个风险因素。BMI 也会影响心房颤动患者不良结局的风险。虽然较高的 BMI 与一般人群的全因死亡风险增加有关，但在心血管疾病患者，如高血压、冠心病和心力衰竭患者中，有研究表明较高的 BMI 也会有利的临床结果相关。然而，BMI 对房颤患者临床结局的影响仍存在争议。

如果不考虑口服抗凝剂(OAC)治疗的影响，就无法阐明临床结果，包括卒中和大出血，因为 OAC 治疗对房颤患者预防卒中至关重要。以前有一些关于 BMI 对接受 OAC 治疗的房颤患者临床结果的影响的研究，这些研究的结论是，超重可能与有利的临床结果有关，包括卒中和死亡，而非大出血。

然而，关于体重过轻对房颤抗凝患者临床结局的影响，数据有限，尤其是这些研究的大部分研究对象是非亚洲人。与非亚洲人相比，亚洲人群的 BMI 分布不同，主要的区别是体重不足的患者在亚洲人中更为常见。事实上，评估亚洲房颤患者 BMI 与结局之间关系的数据很少。

藉此，韩国首尔大学的 So-Ryoung Lee 等人利用全国范围内基于人群的队列，评估了复用 OAC 的亚洲房颤患者的 BMI 与临床结局之间的关系。

研究数据来自 2015 年 1 月至 2017 年 12 月期间的韩国国民健康保险数据库，在有 BMI 信息的非瓣膜性房颤患者中，筛选出了口服抗凝剂的新使用者。并根据 BMI 分组分析了缺血性卒中、颅内出血、消化道出血住院、大出血、全因死亡以及综合临床结果。

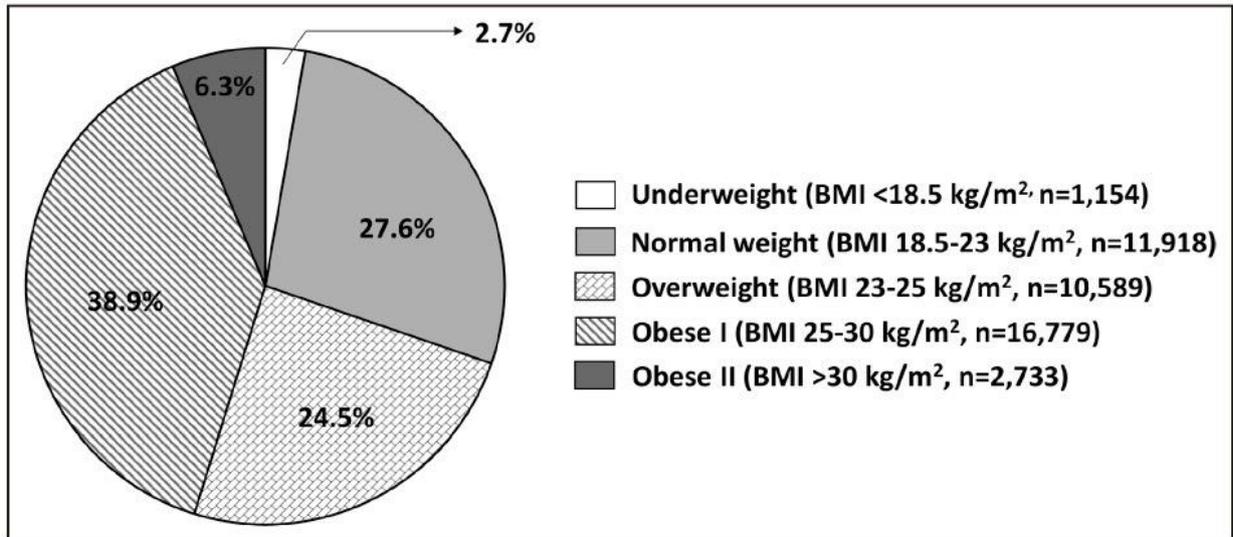


Figure 2. Distribution of body mass index (BMI).

在这项研究中，共有 43 173 名患者被纳入不同的 BMI 类别(kg/m²)：体重不足(<18.5)占 3%，正常(18.5 至<23)占 28%，超重(23 至<25)占 24%，肥胖 I(25 至<30)占 39%，肥胖 II(≥30)占 6%。

较高的 BMI（每增加 5kg/m²）与以下风险相关：较低的缺血性卒中风险（HR 0.891）、消化道出血住院（HR 0.785）、大出血（HR 0.794）、全因死亡（HR 0.658）和综合临床结果（HR 0.751），而和颅内出血（HR 0.815）无关。

体重不足组与综合临床结局风险增加相关（HR 1.398），主要由全因死亡风险增加所驱动。

此外，非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂与华法林对临床结局的影响在各 BMI 组中相似。

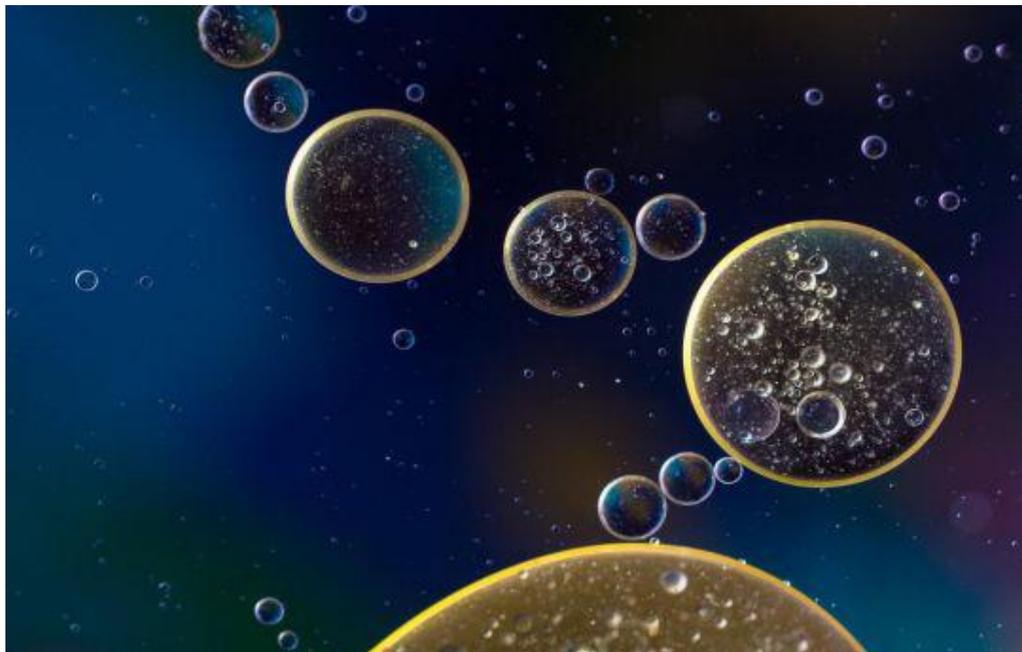
这个研究的重要意义在于：发现了在 AF 中，较高的 BMI 与较低的缺血性卒中、大出血风险和较好的生存率独立相关。体重不足的患者全因死亡和综合临床结局的风险更高。房颤患者的最佳 BMI 应根据综合护理路径进行确定和管理。

原文出处：Lee, S. R., Choi, E. K., Jung, J. H., Park, S. H., Han, K. D., Oh, S., & Lip, G. Y. (2020). Body Mass Index and Clinical Outcomes in Asian Patients With Atrial Fibrillation Receiving Oral Anticoagulation. *Stroke*, STROKEAHA-120.

8、Science 子刊：揭示放疗和免疫疗法通过清除髓外红细胞前体细胞来限制肿瘤进展

靶向辐射常被用于研究和治疗不同类型的癌症。在一项新的研究中，来自中国西安交通大学、山东第一医科大学、山东省千佛山医院、徐州医科大学和美国芝加哥大学、德克萨斯大学西南医学中心的研究人员着重关注一类细胞，它们释放的一种蛋白增强对癌症疗法的抵抗力，并促进肿瘤进展。相关研究结果发表在 2021 年 2 月 24 日的 Science Translational

Medicine 期刊上，论 文标题为 “Radiotherapy and immunotherapy converge on elimination of tumor-promoting erythroid progenitor cells through adaptive immunity”。



这项研究聚焦于 Ter 细胞，它们是髓外红细胞前体细胞（extra medullary erythroid precursor），能分泌神经肽 artemin。这些研究人员发现，局部肿瘤放疗、全身免疫治疗或这两种治疗方法的结合，能够消耗脾脏中的 Ter 细胞，减少 artemin 的产生，限制局部照射的肿瘤和辐射场以外的肿瘤的进展。

论文共同通讯作者、芝加哥大学放射与细胞肿瘤学主席 Ralph Weichselbaum 博士说，这些研究结果鉴定出的几种靶标可能“潜在地改善放疗和免疫治疗后的结果。这些方法的前景是令人兴奋的”。

这项研究使用动物模型和来自三组不同患者的样本，这些患者分别接受了放疗和化疗的联合治疗、免疫治疗和放射免疫治疗，用于治疗包括肺癌和黑色素瘤在内的各种癌症。

根据这些研究人员的说法，Ter 细胞耗竭、阻断 artemin 信号转导和免疫治疗的组合使用使得小鼠的肿瘤负荷得到加强控制。他们指出，Ter 细胞耗竭依赖于完整的由干扰素 γ 介导的适应性免疫反应。

Weichselbaum 说，靶向 Ter 细胞的 artemin 通路“增强了模型系统中免疫疗法的疗效”。Ter 细胞数量的减少以及 artemin 和 artemin 信号伴侣表达的减少都与接受放疗、放射免疫治疗和免疫治疗的患者的疗效改善有关。

这些研究人员提出，“总之，我们的研究证实放疗或免疫治疗与肿瘤诱导的脾脏 Ter 细胞之间相互对立的调节作用。”

这些研究人员认为，这些免疫疗法以及与放疗的联合治疗，“值得进一步研究，以了解它们与肿瘤促进通路之间的相互作用”。

原文出处：

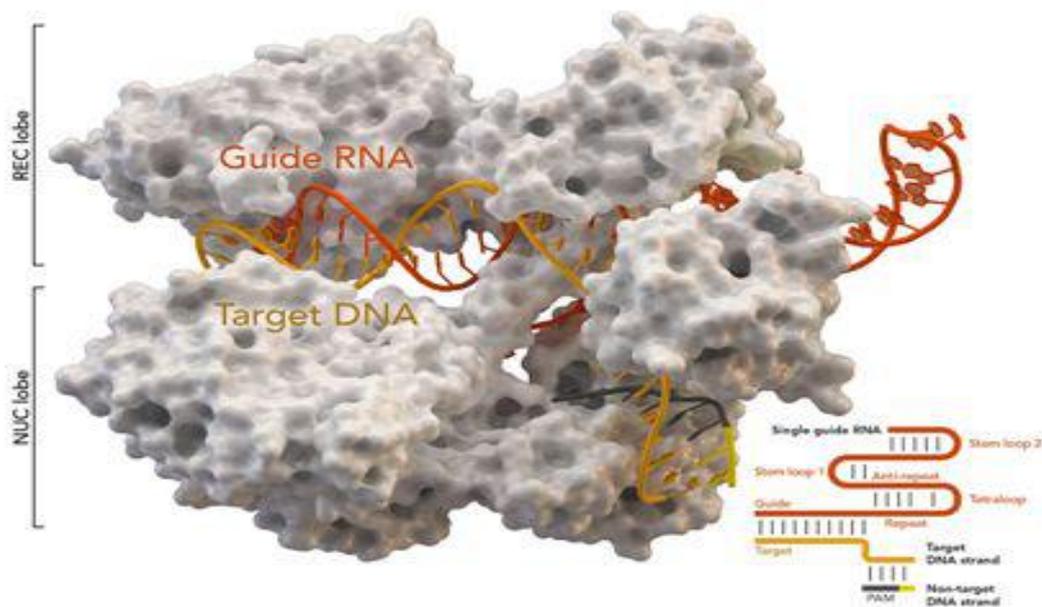
1) Yuzhu Hou et al. Radiotherapy and immunotherapy converge on elimination of tumor-promoting erythroid progenitor cells through adaptive immunity. *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abb0130.

2) Study uncovers inhibitory role of 'Ter cells' in cancer therapies
<https://medicalxpress.com/news/2021-02-uncovers-inhibitory-role-ter-cells.html>.

9、2021 年 2 月 CRISPR/Cas 最新研究进展

基因组编辑技术 CRISPR/Cas9 被《科学》杂志列为 2013 年年度十大科技进展之一，受到人们的高度重视。2020 年 10 月，德国马克斯-普朗克病原学研究所的 Emmanuelle Charpentier 博士以及美国加州大学伯克利分校的 Jennifer A. Doudna 博士因在 CRISPR-Cas9 基因编辑方面做的贡献荣获 2020 年诺贝尔化学奖。

CRISPR 是规律间隔性成簇短回文重复序列的简称，Cas 是 CRISPR 相关蛋白的简称。CRISPR/Cas 最初是在细菌体内发现的，是细菌用来识别和摧毁抗噬菌体和其他病原体入侵的防御系统。



图片来自 Thomas Splettstoesser (Wikipedia, CC BY-SA 4.0)

2018 年 11 月 26 日，中国科学家贺建奎声称世界上首批经过基因编辑的婴儿---一对双胞胎女性婴儿---在 11 月出生。他利用一种强大的基因编辑工具 CRISPR-Cas9 对这对双胞

胎的一个基因进行修改，使得她们出生后就能够天然地抵抗 HIV 感染。这也是世界首例免疫艾滋病基因编辑婴儿。这条消息瞬间在国内外网站上迅速发酵，引发千层浪。有部分科学家支持贺建奎的研究，但是更多的是质疑，甚至是谴责。

即将过去的 2021 年 2 月份，有哪些重大的 CRISPR/Cas 研究或发现呢？小编梳理了一下这个月 CRISPR/Cas 研究方面的新闻，供大家阅读。

(1)、Mol Cell: 新型基因编辑技术可让 CRISPR-Cas9 按顺序编辑 DNA

doi:10.1016/j.molcel.2020.12.003

在一项新的研究中，来自美国伊利诺伊大学芝加哥分校的研究人员发现了一种新的基因编辑技术，可以随着时间的推移对序列剪切或编辑进行编程。相关研究结果近期发表在 *Molecular Cell* 期刊上，论文标题为“Sequential Activation of Guide RNAs to Enable Successive CRISPR-Cas9 Activities”。

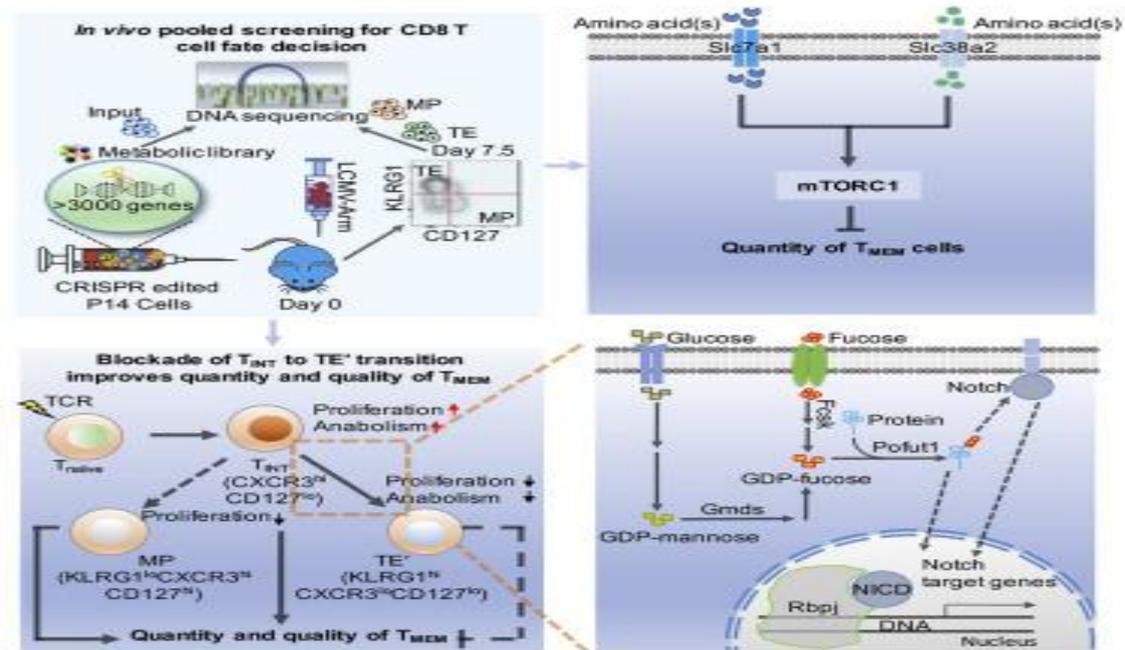
论文共同通讯作者、伊利诺伊大学芝加哥分校医学院生物化学与分子遗传学副教授 Bradley Merrill 说，“目前可用的基于 CRISPR 的编辑系统的一个缺点是，所有的编辑或切割都是一次性完成的。没有办法引导它们，让它们一个接一个地按顺序发生。”

Merrill 及其同事们开发的这种新方法涉及使用称为向导 RNA (gRNA) 的特殊分子，gRNA 在细胞内引导 Cas9 酶，并确定 Cas9 将在那里进行切割的精确 DNA 序列。他们将他们特别设计的 gRNA 分子称为“proGuide”，这些分子允许使用 Cas9 对 DNA 进行程序化的顺序编辑。

(2)、Cell 论文解读！揭示控制记忆 T 细胞产生的代谢机制

doi:10.1016/j.cell.2021.02.021

在一项新的研究中，来自美国圣犹大儿童研究医院的研究人员揭示了一种以前未知的生物机制，免疫系统通过该机制产生记忆 T 细胞来杀死细菌、病毒和肿瘤细胞。这一发现对适应性免疫系统如何产生这类记忆 T 细胞来应对感染具有多重意义。这一实验还揭示了抑制长寿记忆 T 细胞产生的机制，这些长寿记忆 T 细胞随着时间的推移不断更新来保护身体。用药物或基因方法阻断这些抑制机制，可能提高抵抗感染和癌症的保护性免疫力。相关研究结果于 2021 年 2 月 25 日在线发表在 *Cell* 期刊上，论文标题为“*In vivo* CRISPR screening reveals nutrient signaling processes underpinning CD8+ T cell fate decisions”。论文通讯作者为圣犹大儿童研究医院免疫学系的 Hongbo Chi 博士。论文第一作者为圣犹大儿童研究医院免疫学系的 Hongling Huang 博士和 Peipei Zhou 博士。



图片来自 Cell, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.02.021。

这些作者还发现了一种记忆 T 细胞亚型，他们将其命名为末端效应启动细胞（terminal effector prime cell）。绘制控制这类细胞的途径有可能操纵这一途径以增强免疫系统杀灭微生物和癌细胞的能力。绘制这种控制途径还提供了这样的启示：饮食对免疫功能的影响可能比以前认为的更大。

(3)、Nature 解读！一种新型 CRISPR 技术或能为基因疗法带来革命性变革 从而治疗人类的遗传性疾病 doi:10.1038/s41586-020-03086-7

近日，一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“*In vivo base editing rescues Hutchinson - Gilford progeria syndrome in mice*”的研究报告中，来自美国 MIT 和博德研究所等机构的科学家们报道了一项标志基因疗法里程碑式的研究成果。研究者表示，一种新型的 CRISPR 技术或能给基因疗法带来革命性的变革，从而为治疗遗传性疾病患者带来新的希望。

文章中，研究人员对儿童早衰症进行了研究，这是一种导致儿童迅速衰老的遗传性疾病，目前科学家们开发出的第二代 CRISPR 基因编辑技术—碱基编辑（base editing）已经在小鼠机体中进行了成功测试，在这一技术的帮助下，研究人员最终或有望纠正人类的终生遗传性疾病，包括儿童早衰症等。

(4)、Genome Res: 科学家有望增强 CRISPR 剔除技术的作用效率

doi:10.1101/gr.265736.120

近日，一篇刊登在国际杂志 Genome Research 上题为“*Enhancing CRISPR deletion via pharmacological delay of DNA-PKcs*”的研究报告中，来自都柏林大学等机构的科学家们通

过研究揭示了如何改善 CRISPR 的作用效率。CRISPR 剔除 (CRISPR-del, CRISPR deletion) 是一种新型的基因编辑工具, 其能以外科手术般的精确性剔除或切断活细胞中的特定 DNA 片段, 从而就能帮助科学家们研究机体中多种多样但却知之甚少的非蛋白编码的 DNA 元件的功能, 这些 DNA 元件被科学家们称之为基因组中的“暗物质”。

CRISPR-del 技术非常实用, 其拥有着非常广泛的应用, 比如从基础研究到最终治疗性手段的开发等; 但其所面临的主要障碍是作用效率较低, 这就限制了其应用, 也增加了实验室工作人员的工作量, 并降低了筛选应用的灵敏性。这项研究中, 研究者 Rory Johnson 教授等人开始寻找能改善 CRISPR 剔除技术的方法, 随后他们开发出了一种新型的报道系统来识别能改善剔除效率的因子。

(5)、Cell Stem Cell: 利用 CRISPR/Cas9 和 iPSC 技术构建出首个急性髓系白血病进展模型 doi:10.1016/j.stem.2021.01.011

在一项新的研究中, 来自美国西奈山伊坎医学院等研究机构的研究人员构建出首个细胞模型来描绘急性髓系白血病 (AML) 从早期到晚期的演变过程。通过使用基因编辑技术来改变让细胞变成恶性肿瘤细胞所需的基因, 他们能够确定早期疾病阶段的潜在治疗靶标。相关研究结果于 2021 年 2 月 10 日在线发表在 Cell Stem Cell 期刊上, 论文标题为“Sequential CRISPR gene editing in human ipSCs charts the clonal evolution of myeloid leukemia and identifies early disease targets”。

论文共同通讯作者、西奈山伊坎医学院肿瘤科学副教授 Eirini Papapetrou 博士说, “我们基本上从零开始构建了一种白血病模型, 该模型描述了作为这种疾病进展基础的分子变化的特征, 这使我们能够确定它的产生过程中最早发生的事件, 这些事件可以作为治疗靶标。通过构建首个跟踪人类白血病进化的细胞模型, 我们相信我们向揭开这种疾病的细胞生物学特性迈出了重要一步。我们鉴定出这种疾病过程中早期出现的分子脆弱性, 这有可能发现更好的 AML 的生物标志物和改进的新型疗法---这些目标在过去被证明是医学科学难以实现的。”

(6)、PNAS: 科学家识别出能帮助确定胃组织干细胞特性的三个关键基因!

doi:10.1073/pnas.2016806118

近日, 一篇发表在国际杂志 Proceedings of the National Academy of Sciences 上的研究报告中, 来自日本金泽大学等机构的科学家们通过研究识别出了三个关键基因, 其或能帮助确定胃组织干细胞的特性 (干性, stemness)。人体大约由 60 万亿个细胞组成, 这些细胞每天都在更新来维持机体组织的稳态, 尤其是消化道内的细胞能在几周内完成更新, 这要归

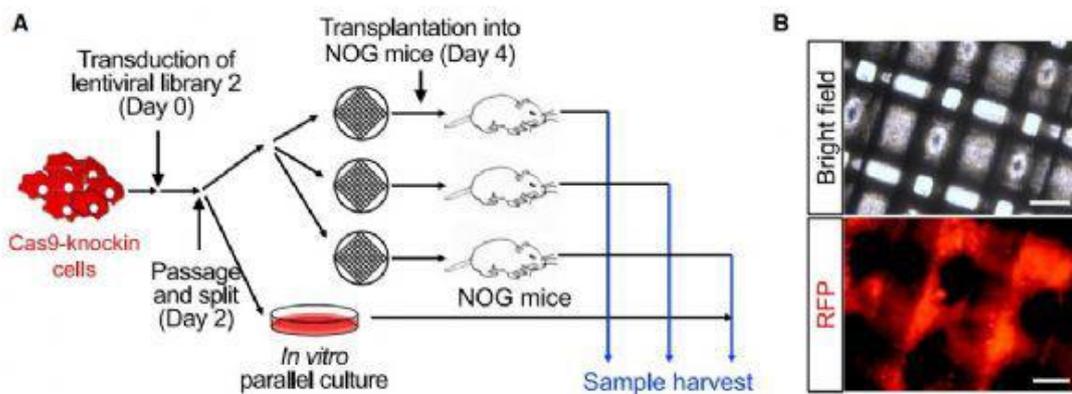
功于每个组织中干细胞的快速增殖，其在支持细胞功能方面发挥着非常重要的角色。

组织干细胞在诸如组织发生等多种现象中扮演着关键角色，当其分裂时其能通过产生分化的细胞来从损伤中恢复过来。组织干细胞能通过产生相同的细胞（自我更新）或通过分化为其它类型的细胞来做到这一点。这项研究中，研究人员通过研究发现了能表达 *Lgr5* 基因的胃组织干细胞的存在，*Lgr5* 能作为胃组织中胃腺基底部组织干细胞的标志物，其干细胞特性能被 Wnt 信号通路所抑制。然而，由于进一步在体内进行证实存在一定的技术难度，科学家们并不清楚 Wnt 信号调节的组织干细胞相关的分子机制。

(7)、Cell: 使用 Cas9 记录生物事件经过的时间和空间信息

doi:10.1016/j.cell.2021.01.014

生物反应是高度动态的，尤其是在活细胞中。因此，出乎意料的是，活细胞中这种反应的速率可能足够稳定以被用作钟表系统。DNA 是生命的遗传物质，已被提议作为记录信息的媒介。尽管 DNA 已被用于记录生物学信息和计算数学问题，但尚未将其用于记录时间信息。



图片来自 Cell, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.01.014

在这里，我们发现与典型的动态生物反应相比，Cas9 和 gRNA 产生的插入片段能够以稳定的速率发生，并且累积插入片段的频率是时间的函数。通过测量插入缺失频率，我们开发了基于 CRISPR-Cas9 的合成生物系统，能够以可复制的方式在培养的人类和小鼠细胞以及小鼠皮肤细胞中模拟记录和测量数小时至数周的绝对时间的方法。这些时间记录是在几种细胞类型中进行的，Cas9 的启动子和递送载体不同，并且在培养的细胞和活小鼠的细胞中都进行。作为应用，我们记录了热暴露和炎症发作以来化学暴露的持续时间和经过的时间长度，因此我们的系统可以用作合成的“DNA clock”。

(8)、Nat Commun: 在异染色质中，TALEN 的编辑效率是 CRISPR-Cas9 的 5 倍

doi:10.1038/s41467-020-20672-5

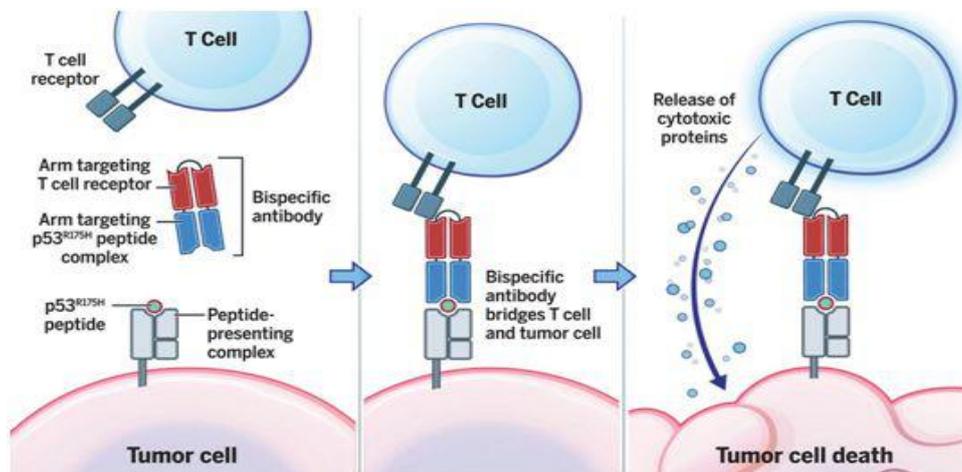
在一项新的研究中，来自美国伊利诺伊大学香槟分校的研究人员利用单分子成像技术对基因组编辑工具 CRISPR-Cas9 和 TALEN 进行了比较。他们的实验显示，在基因组中紧密压缩的称为异染色质（heterochromatin）的部分，TALEN 的编辑效率是 CRISPR-Cas9 的 5 倍。脆弱 X 综合征、镰状细胞贫血、 β -地中海贫血等疾病都是异染色质的遗传缺陷造成的。相关研究结果于 2021 年 1 月 27 日发表在 Nature Communications 期刊上，论文标题为“TALEN outperforms Cas9 in editing heterochromatin target sites”。

论文通讯作者、伊利诺伊大学香槟分校化学与生物分子工程教授 Huimin Zhao 说，这项研究增加了证据，表明需要更广泛地选择基因组编辑工具来靶向编辑基因组的的不同部分。Zhao 说，“CRISPR 是一个非常强大的工具，引发了基因工程革命，但它仍然有一些局限性。”

10、Science：利用双特异性抗体靶向癌症

肿瘤抑制基因 TP53（编码的蛋白产物为 p53）发生突变后是最常见的癌症驱动基因。然而，在发现 p53 突变蛋白在癌症中的关键作用数十年后的今天，人们仍然无法获得靶向它的药物。虽然有让发生突变的表皮生长因子受体（EGFR）或 BRAF 等癌基因编码的蛋白失活的药物，但是肿瘤抑制基因编码的蛋白已经通过突变而失活。通过使用药物制剂重新激活这类蛋白是非常具有挑战性的。因此人们正在积极寻找新的方法来靶向这些失活的蛋白，包括 TP53 编码的蛋白。

在一项新的研究中，来自美国约翰霍普金斯大学医学院的研究人员试图开发一种免疫治疗方法来靶向由发生突变的 TP53 基因编码的蛋白。p53 是一种细胞内蛋白，主要位于细胞核内，因此传统的基于抗体的疗法无法达到。然而，蛋白被蛋白酶体（proteasome）降解成肽，这些肽的一部分可以被人类白细胞抗原（HLA）呈递在细胞表面上。这在原则上使得合适设计的蛋白与细胞表面上的 HLA 结合时，可以识别细胞内蛋白的肽片段。



H2 双特异性抗体的作用机制，图片来自 Science, 2021, doi:10.1126/science.abc8697。

密码子 175 发生的精氨酸到组氨酸的替换 (R175H) 是最常见的 TP53 突变, 也是所有肿瘤抑制基因中最常见的突变。由 p53R175H 突变衍生出的多肽 HMTEVVRHC (突变氨基酸下划线表示) 可以与特定的 HLA 等位基因 (HLA-A*02:01) 结合, 从而在细胞表面上形成一种肽-HLA 复合物。HLA-A*02:01 是美国人群中最常见的 HLA-A 类型。因此, p53R175H/HLA-A*02:01 复合物是一个特别有吸引力的治疗靶点, 是许多癌症患者共有的。然而, 作为一种新抗原 (neoantigen), 这种肽-HLA 复合物通常以低密度存在于细胞表面上, 要想达到有意义的治疗效果, 需要一种有效的治疗形式。T 细胞可以在极低数量的抗原存在下被激活。因此, 这些作者试图产生一种基于 T 细胞的治疗法, 通过一种新开发的特异性地结合 p53R175H 肽-HLA 复合物的抗体将 T 细胞与癌细胞联系起来。

利用一种展示各种抗体可变区片段的大型噬菌体库, 这些作者鉴定出 H2, 它是一种与 p53R175H 肽-HLA 复合物具有高亲和力但不与其野生型对应物结合的的抗体片段。他们通过将 H2 与一种结合 T 细胞表面上的 T 细胞受体-CD3 复合物的抗体片段融合在一起, 将 H2 转化为一种基于 T 细胞的免疫治疗剂---双特异性单链抗体 (bispecific single-chain diabody)。这种双特异性抗体结合 p53R175H 肽-HLA 复合物的亲和力[解离常数(Kd)=86 nM] 高于 T 细胞受体的典型亲和力, 并重新引导 T 细胞识别表达这种复合物的癌细胞。尽管这种肽-HLA 复合物在细胞表面上的密度非常低, 但正如质谱法定量确定的那样, 这种双特异性抗体有效地激活 T 细胞分泌细胞因子并杀死靶癌细胞。这种杀伤取决于同源 HLA 和特定 TP53 突变的表达。这种双特异性抗体还能使小鼠体内的人类异种移植瘤发生消退, 无论是在肿瘤移植后不久就开始治疗, 还是在肿瘤已经建立好的情况下开始治疗。

这种 H2 抗体片段与 p53R175H 多肽-HLA 复合物的结构显示, H2 在突变氨基酸(His175) 和一个相邻氨基酸 (Arg174) 周围形成了一个笼状结构。这种笼状结构的稳定性为 H2 高度特异性识别这种突变肽-HLA 复合物提供了结构基础。

综上所述, 这些作者开发了一种基于抗体的治疗方法, 它以高度特异性的方式靶向一种来自常见 TP53 突变的新抗原。尽管肿瘤细胞表面的抗原密度很低, 但是它在体外和体内都能有效地激活 T 细胞和裂解肿瘤细胞。理论上, 这种方法可以用于治疗含有其他突变的癌症, 而这些突变很难用常规手段进行靶向。

原文出处:

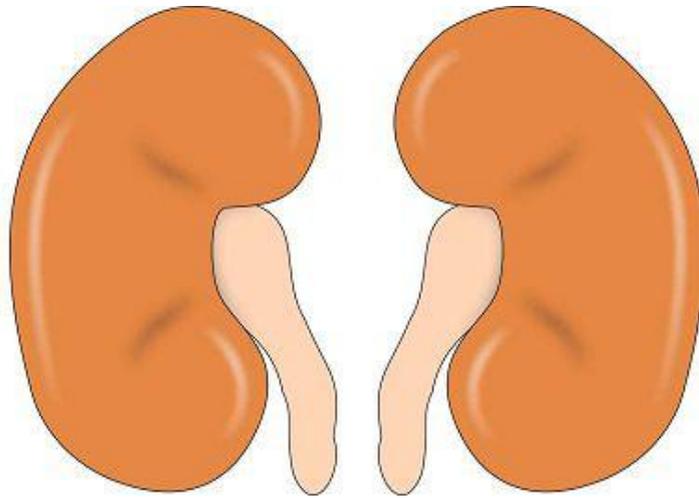
1) Emily Han-Chung Hsiue et al. Targeting a neoantigen derived from a common TP53 mutation. *Science*, 2021, doi:10.1126/science.abc8697.

2) Jon Weidanz. Targeting cancer with bispecific antibodies. *Science*, 2021, doi:10.1126/

science.abg5568.

11、JASN：新型尿液测试可用于诊断肾脏移植排斥反应

对于需要肾脏移植手术的患者而言，等待的时间可能需要长达六年。即使他们接受了移植，也有高达 20% 的患者会出现排斥反应。当受体的免疫细胞将新接收的肾脏识别为异物并拒绝接受供体的抗原时，就会发生移植排斥。当前测试肾排斥反应的方法包括侵入性活检程序，导致患者需要住院数天时间。布里格姆妇女医院和 Exosome Diagnostics 的研究人员进行的一项研究提出了一种新的非侵入性方法，即使用尿液中的外泌体（含有 mRNA 的微小囊泡）来测试移植排斥反应。他们的发现发表在《Journal of the American Society of Nephrology》杂志上。



图片来源：Www.pixabay.com

“我们的目标是开发更好的工具来监测患者，而无需进行不必要的活检。我们试图尽早发现排斥反应，以便在疤痕形成之前就可以对其进行治疗，” Brigham 肾脏移植科的副医师 Jamil Azzi 博士说：“如果不治疗排斥反应，会导致疤痕形成和完全的肾衰竭。由于这些问题，接受者可能会面临终身副作用。”

在这项研究之前，当医生怀疑移植接受者拒绝了供体器官时，他们下令进行活检或血液检查。活检程序会带来并发症的风险，并且 70-80% 的活检结果是正常的。此外，肌酐血液检查并不总是能得出确定的结果。由于当前测试的局限性，研究人员寻求替代和更简便的方法来评估移植效果。

在这项研究中，研究人员从 175 名已经接受医生建议的肾脏活检的患者中采集了尿液样本。从这些样品中，研究人员从新移植的肾脏的免疫细胞中分离出了尿液外泌体。研究人员从这些囊泡中分离出蛋白质和 mRNA，并确定了排斥信号（一组 15 个基因），可以区分排斥反应是否发生。值得注意的是，研究人员还鉴定了可以区分两种排斥反应的五个基

因：细胞排斥反应和抗体介导的排斥反应。

“这些发现表明，从尿液样本中分离出的外泌体可能是肾移植排斥反应的可行生物标志物，” Azzi 说。

这项研究与先前表征尿 mRNA 的尝试不同，因为临床医生分离的是外泌体，而不是普通的尿液细胞。外体囊泡可保护 mRNA 免受降解，从而可以检查 mRNA 内的基因是否具有匹配排斥特征。在先前的研究中，mRNA 是从肾脏脱落到尿液的细胞中分离出来的。但是，如果没有细胞外囊泡来保护 mRNA，则 mRNA 会很快降解，这使得该测试很难在临床环境中进行。

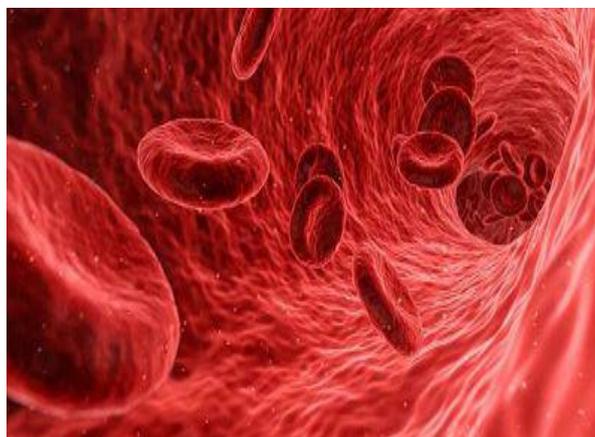
Azzi 说：“我们的研究表明，如果在不同的时间点从患者那里获取尿液并从微泡中测量 mRNA，表明其并不会随着时间流逝而消失，从而能够准确评估移植是否被排斥。”

原文出处：Rania El Fekih et al, Discovery and Validation of a Urinary Exosome mRNA Signature for the Diagnosis of Human Kidney Transplant Rejection, Journal of the American Society of Nephrology (2021). DOI: 10.1681/ASN.2020060850

12、Sci Rep：干细胞胚胎移植促进血液学研究

干细胞是一种具有分化产生所有其他具有特殊功能的细胞。造血干细胞（HSC）是血细胞发育的起源，在生物体的整个生命过程中都负责血细胞的形成。HSC 也用于治疗癌症和免疫系统疾病。

先前对 HSC 移植的研究涉及成年和胎儿小鼠的使用。这涉及使用包括辐射和施用 DNA 破坏性药物在内的方法去除受体 HSC。近日，筑波大学的研究人员首次提出了一种在小鼠胚胎中删除 HSC 的新方法。该报告首次描述了胚胎 HSC 的耗竭以及供体 HSC 通过胎盘移植到胚胎中的情况。



图片来源：Www.pixabay.com

文章作者，Michito Hamada 助理教授说：“我们能够利用小鼠中 HSC 发育的遗传基因，产生胎肝中完全缺乏 HSC 的小鼠，从而使这些小鼠成为 HSC 移植的理想受体。”缺少 Runx1 基因的小鼠无法存活到成年并在胚胎第 12.5 天死亡，部分原因是它们缺乏 HSC。该团队开发的受体小鼠具有 Runx1 转基因，可以部分恢复 Runx1 缺失的影响，尽管这些小鼠仍缺乏 HSC，但它们可以发育到胚胎第 18.5 天。

研究小组使用这些受体小鼠探索了从相同物种（同种异体）或不同物种（异种）移植 HSC 的效果。为此，作者检测了小鼠移植后，免疫系统发育之前的胚胎第 11.5 天的细胞分化情况。令人兴奋的是，超过 90% 的受体胎儿的 HSC 来自供体，而与物种无关。

对移植后在受体小鼠中发育的 HSC 的分析表明，它们促进了白细胞和红细胞的发育。此外，将这些细胞再移植到成年受体中后发现，HSC 具有功能并保留了正常功能。

Satoru Takahashi 教授解释说：“这些小鼠代表了一种可用于推进 HSC 研究的新工具。在早期发育阶段进行 HSC 移植的能力确实使我们能够探索胎儿的造血功能。”

原文出处：Hyojung Jeon et al, Generation of reconstituted hemato-lymphoid murine embryos by placental transplantation into embryos lacking HSCs, Scientific Reports (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-83652-9

如何撰写一篇论文的摘要

什么是摘要？

对于科研论文而言，摘要是一个完整的、自成体系的概述，通常它也被认为是研究论文中最重要的部分。作为一个 100-300 字的单个段落或结构化段落，摘要需要起到预览全文的作用，以吸引人的、专业上和科学上准确的方式向其他人进行介绍为什么进行这项研究，目标是什么，是否实现了这些目标，如何实现的，以及主要的发现等内容。此外，论文的出版和后续被引用的命运取决于摘要是否足够吸引读者的注意力并准确地传达研究的科学内容。

摘要的基本组成列表

无论什么学科，摘要的基本组成包括**背景或动机、问题陈述、研究方法、结果和意义等五个部分**。每个部分通常是几句话甚至更短，根据期刊的要求不同，可能会存在可拓展的空间。

同时，这些组成部分可以相互合并也可以彼此分离。下面我们就摘要的每一个基本组成部分加以说明，提供一些可用于撰写您的下一篇文章或会议摘要的基本技巧。

1)、动机：读者为什么要关心论文中提出的问题和结果？如果文中问题的不是显而易见地能引起别人的兴趣，那么就首先需要解决动机问题。如果论文的工作在一个众所周知的问题上取得了小幅的进展，那么先给出关于问题的陈述，指出论文所关注的是这个重大问题的哪个方面。这一部分应该包括论文工作的重要性以及如果研究取得成功的话可能产生的影响。

2)、问题陈述：您想解决什么问题？您在检验什么假设？您的研究是为了填补实践上的或者科学上的，还是理论上的空白？在摘要的这一部分回答这些问题，并避免使用过于专业的术语。在某些情况下，可以把问题陈述放在动机之前，但这只有在大多数读者已经理解这个问题为什么重要的情况下才有效。

3)、途径和方法：您做了什么来获得您的结果和解决您之前提出的问题？您做了什么重要的假设？切记表达得具体而简洁。方法部分通常可以与结果部分合并。

4)、结果：这一部分应该揭示通过您设定的研究方法获得了些什么结果，特别是那些最重要的发现。如果合适的话，可以在结果处给出结果的数值，但不要给出容易被误解的数值。注意避免含糊不清的限定词，例如“very”，“small”，而且，除非有

严格的统计分析结果作为支持，也不要用“significant”。摘要这部分并不会给您足够的空间来充分解释所有结果，因此仅需提及最重要的发现。

5)、含义和结论：您所取得的结果具有什么广泛的影响？这部分就是您用来吸引读者继续阅读论文其余部分的地方。摘要的最后几行应该引到导言的第一段，但不要重复已经说过的话。最重要的是，说明论文中的研究对您所从事的研究领域的影响，如果存在更广泛的应用，那么也应该提到。

额外的摘要撰写小技巧

遵循上述关于摘要部分的指导原则，来吸引读者对论文做进一步的了解，但同时还需要考虑以下几点：

(1) 绝对不能超出摘要的字数限制。

简单地说，如果摘要太长或格式不正确（结构化与非结构化），稿件很可能会被拒绝或视为不可接受。务必查看期刊指南以了解其对于摘要的要求。

(2) 结果的不确定性或局限性应予以说明。

通常只要使用谨慎的词语，例如“might”，“could”，“may”，或“seem”就可以了。

(3) 在摘要中加入相关领域的读者经常搜索的关键词或常用短语。

这样有助于使您的稿件跳转到搜索结果列表的顶部。关键词在给论文分配期刊编辑和审稿人时也会用到，所以对于稿件未来的命运是至关重要的。

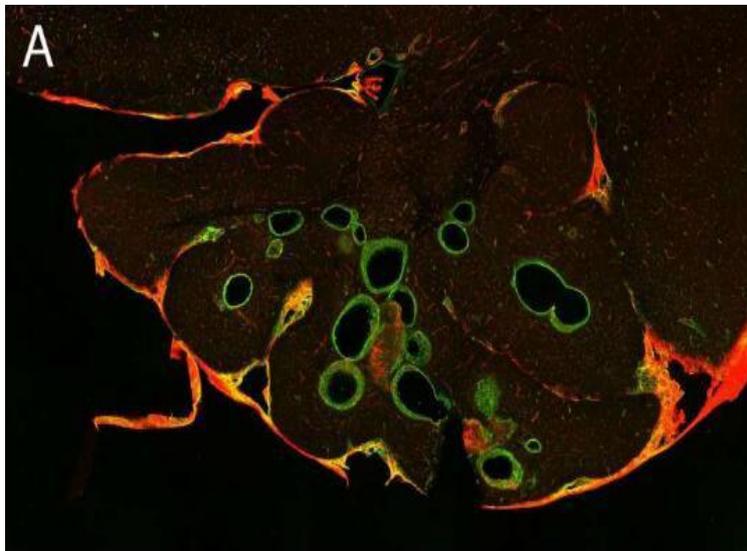
(4) 摘要的内容应与提交的期刊相匹配。换句话说，写摘要时要考虑期刊的读者；根据选定的出版渠道，可能需要为某些术语或概念提供特定信息或予以定义。

临床药物

1、利用 β 阻滞剂药物—普萘洛尔或有望修复大脑中的血管畸形！

近日，一篇刊登在国际杂志 *Stroke* 上题为 “Propranolol Reduces the Development of Lesions and Rescues Barrier Function in Cerebral Cavernous Malformations” 的研究报告中，来自乌普萨拉大学等机构的科学家们通过研究发现， β 阻滞剂或能帮助修复大脑中的畸形血管。药物心得安（普萘洛尔，Propranolol）是一种有效治疗婴儿血管瘤（类似胎记的草莓痣）的药物，同时其还能用来治疗脑海绵状血管瘤，这种疾病的主要特征是大脑和其它部位会出现血管畸形。

研究者 Petra Magnusson 指出，截止到目前为止，还没有针对这种患者的有效药物治疗手段，所以本文研究结果就显得特别重要了，因为其或有望帮助开发出治疗脑海绵状血管瘤的新型疗法。脑海绵状血管瘤（CCMs, Cerebral cavernous malformations）也被称为海绵状血管瘤或海绵状瘤，其是大脑和其它机体部位中血管发生的血管病变，是由遗传变化所导致的，其可能是遗传也可能是自发产生的。目前，利用手术移除这些病变是唯一可能的治疗方法，然而，对脑部进行手术干预是非常危险的，此外，由于血管畸形在遗传性疾病中会复发，因此研究人员就迫切需要开发出针对 CCMs 的药物治疗手段。



药物普萘洛尔是一种 β 阻滞剂，其主要用途包括治疗心血管疾病和高血压等疾病，然而其还能被用来治疗血管瘤，血管瘤是一种儿童最常见的血管畸形，而且有一些迹象表明，这种药物似乎对于治疗脑海绵状血管瘤（CCMs）也非常有效。这项最新研究中，研究人员通过联合研究揭示了药物普萘洛尔影响 CCMs 中血管病变出现的分子机理。

研究者 Magnusson 指出，我们分析了小鼠大脑中的血管畸形，其与人类遗传形式的疾

病相对应，即表现出了脑海绵状血管瘤；研究人员给小鼠所饮用的水中添加了药物普萘洛尔，同时观察到，脑海绵状血管瘤会变得越来越少以及越来越小；同时小鼠机体的血管功能会得到明显改善，而且血管泄漏事件发生频率降低，其血管细胞之间的交流也得到了明显改善。给予小鼠普萘洛尔的剂量相当于用于治疗人类疾病的剂量，文章中，研究人员使用电子显微镜详细分析了药物影响 CCMs 的分子机制。

最后研究者 Elisabetta Dejana 说道，本文研究最有意思的一点是，目前研究人员正在意大利进行一项临床研究，即让 CCMs 患者接受为期两年的药物普萘洛尔的治疗；在此期间，通过对血管进行磁共振成像技术来进行监测，研究人员就能了解小鼠大脑中血管畸形的发展情况。

原文出处：

1) Joppe Oldenburg, Matteo Malinverno, Maria Ascencion Globisch, et al. Propranolol Reduces the Development of Lesions and Rescues Barrier Function in Cerebral Cavernous Malformations, Stroke. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029676

2) Beta blockers can repair malformed blood vessels in the brain by Uppsala University