

探查游离DNA 助力肿瘤早发现

◎本报记者 张佳星

“人体细胞也有生命周期。细胞衰老凋亡后，细胞内的物质会渗透出来。其中，DNA会随之‘崩裂降解’，进入血液，成为游离DNA。”中国医学科学院肿瘤医院防癌科副主任张凯教授告诉科技日报记者，“肿瘤细胞的游离DNA和正常细胞的游离DNA有所不同，这就给了我们探测肿瘤细胞的机会。”

随着分子检测技术的发展，科研人员能够“捕获”痕量DNA并可对其进行精准测序。近年来，越来越多的分子检测产品得以应用于肿瘤诊疗，为肿瘤的早期识别带来希望。近日，张凯联合跨远生物研发团队在《细胞》子刊发表了综述论文，全面总结了多癌种早期检测技术的发展现状，并分别从技术、临床验证及应用层面，论述了多癌种早期检测的各种问题和潜在的优化方向。

相关检测技术已应用于肿瘤患者诊疗

目前，除了宫颈癌疫苗能够做到提前预防肿瘤之外，其他癌种只能通过早期发现来提高患者的生存几率。“以乳腺癌为例，患者如果在乳腺癌0-1期时就被发现，生存率能够达到97%。而如果发展到乳腺癌4期才被发现，死亡率就会达到75%。”张凯说。

如何才能实现肿瘤的早筛早诊呢？张凯介绍，早筛的对象是健康人群，如果要向健康人群推广胃肠镜或有创的检测技术是非常困难的。而通过血、尿、便的检查就能排查患癌风险，人们会相对愿意接受。游离DNA会因细胞的凋亡而进入血液、尿液等便于获取的样本中。因此，如果能对其进行精准测定，并将其与相关癌种建立基因突变的关联性，就可以相对准确地提示早期肿瘤细胞的踪迹。

“通过精进相关技术，提升对微小早期信号的捕捉能力，就能在身体还没有出现症状的时候发现肿瘤，继而实施干预。”张凯说，例如随着二代测序技术能力的提高，微小量的DNA突变、DNA的甲基化程度都能被检测出来。以游离DNA分子检测技术发现肿瘤的方法会越来越成熟，但要在早期就发现肿瘤仍需要验证和技术的进一步更新。

事实上，游离DNA分子检测技术已经应用于肿瘤患者的诊疗。不同的肿瘤患者出现肿瘤往往是由不同的基因突变造成的。随着肿瘤治疗手段向精准化发展，明确突变基因进而实施对应的靶向治疗，有望获得更好的疗效。此外，游离DNA分子检测技术还可用于预测根治治疗后的患者的肿瘤复发率。

三种方式让游离DNA成为癌症“照妖镜”

游离DNA有能力成为“照妖镜”，主要通过以下三种方式。“基因突变是人们最常想到的肿瘤诱发原因。肿瘤细胞之所以成为肿瘤，是因为其内部的分子活动规律异常。例如编码蛋白的DNA发生突变，导致关键蛋



医务人员为患者进行上消化道肿瘤筛查。

白运行错误从而使细胞无限增殖。”张凯说，当前的DNA测序技术已经有了识别游离DNA上微小基因变异的能力。不过在实际应用中，这种检测方法犹如“深海捞针”，不仅检测范围广，还需要进行深度测序，因此成本较高。

第二种识别肿瘤细胞的方法，是根据游离DNA片段的大小规律来判断。正常细胞凋亡后，DNA会裂解成片段，且片段的大小基本是有规律的。张凯解释，这是因为DNA在细胞内都会缠到一种名为核小体的细胞核内的蛋白上。正常的DNA会每隔一段再缠上去，就像一串两两之间间隔一定距离的小灯笼。当DNA裂解时，片段也是这样一段一段断裂开的。但肿瘤细胞完全不同。由于核内的DNA发生突变，肿瘤细胞内的DNA片段断裂后长短不一且没有规律，因此和正常DNA裂解后的片段一对比，就能有效识别出肿瘤细胞。

“这种方法无需深度测序，成本较低。而且其识别肿瘤的准确率高，且便于找到肿瘤的源头，也就是敏感性和溯源性较好。”张凯补充说，根据这一原理发展出来的细分技术也被称为片段组学技术。

第三种方式是根据游离DNA甲基化修饰程度的不同来识别肿瘤细胞，相关检测技术被称为修饰组学技术。甲基化修饰体现的是不同DNA的“角色定位”。如果一个抑癌基因上检测出了装饰性分子基团，它的功能会出现问题，就会诱发癌变。

以上三种方式特点各不相同，哪一种可以作为游离DNA相关检测技术重点发展的方向呢？张凯认为，综合来讲，DNA深度测序技术更精确，但是价格昂贵、干扰因素多；片段组学技术相对成本更低，但还需要积累一定的数据，详细掌握片段的特征才能指导应用；修饰组学技术同样也需要更多实践验证。他介绍，有学者曾开展了这三条路线的检测效果的验证研究。结果显示，通过甲基化修饰程度来检测肿瘤的方法更有优势。

科研人员发现尿路颗粒物清除新机制

防止结石，肾脏里有群“清道夫”

◎洪恒飞 周炜 本报记者 江耘

发现长期驻留在肾脏的特殊巨噬细胞

如果体检时发现体内有肾结石或肾积水，人们的第一反应是要多喝水。按照常规认知，尿路里的颗粒物全靠流动的尿液才能带走。然而，最新研究表明，尿液冲刷并不是清除尿路颗粒物的唯一机制。近日，浙江大学医学院沈啸课题组和转化医学院史鹏课题组联合在国际学术期刊《免疫》发表的论文中称，他们发现小鼠的肾脏里存在着一种“清道夫”：大量巨噬细胞包裹在小鼠肾小管的管壁，探测尿液成分和吞噬颗粒物；遇到难清理降解的颗粒物，它们还会穿过管壁，将颗粒物“押送”着排出肾脏，避免颗粒物沉积、维护尿路通畅。由于小鼠与人类在肾脏生理结构和功能方面基本相似，因此，这一发现也为临床上防治肾结石带来新的启发。



图为人体肾脏模型。

生的机制，鲜有研究关注沉积的颗粒物是如何被清理的。

一次偶然的实验，让联合团队成员、浙江大学博士生何建和朱茜注意到在正常小鼠肾髓质内分布着大量的单个核吞噬细胞。通过一系列鉴定，联合团队确认这是一群长期驻留在肾脏的巨噬细胞。何建介绍，巨噬细胞是一类天然免疫细胞，它们的使命是清理体内的“危险分子”。

为了探究它们的具体功能，联合团队进行了一系列实验并得到了许多意外的发现。首先是这群巨噬细胞的外形。静态的细胞3D染色照片显示，肾髓质区域的巨噬细胞会伸出许多长长的伪足，包裹在肾小管外侧。而典型的巨噬细胞大多是圆滚滚的身材，外加零星的、短粗的伪足。

其次是这群巨噬细胞有着独特的“穿管”行为。联合团队发现这些巨噬细胞的伪足并不是简单包裹在肾小管周围，而是部分嵌入管壁，伸入到管腔。且它们直接穿过了胞体，而不是从细胞间的缝隙钻过。研究人员称，之前有学术期刊报道过巨噬细胞可以穿过小肠壁，但它们是通过细胞之间的缝隙进入肠道内。巨噬细胞这一直接穿越上皮细胞胞体的行为还是首次被发现。

为肾结石预防和治疗提供新思路

联合团队拍摄了一段影像，记录下了这群巨噬细胞的伪足在肾小管内外像八爪鱼腕足一样伸缩的画面。沈啸说，它们是在不断从管腔中探测尿液成分。直到在巨噬细胞的“肚子”里发现原本在肾

提升多癌种早期检测可及性是关键

在基础研究之上，国外有公司已经开发出液体活检产品，可以一次检测多达50种肿瘤。它不仅能够在症状出现之前帮助受试者判断是否患上肿瘤，还能够准确判断肿瘤的组织起源，助力精准治疗。

通过一次检测就能对受试者体内的癌症信号来一次大范围的摸排，还能对癌症组织进行溯源，这样的多癌种早期检测看起来事半功倍。那么，是不是检测覆盖的癌种越多越好呢？对此，张凯认为，简便、便宜的多癌种筛查是技术发展的目标。从可及性角度来讲，多癌种筛查意味着要筛查大量靶点，有时一个癌种就需要筛查多个靶点，相较于单癌种筛查价格更昂贵。

“多癌种早期检测仍需要进一步提高溯源性、特异性、敏感性。”张凯解释，从目前已有的产品来看，在溯源性好的前提下，特异性高的产品敏感性会差一点。这就像是如果要拍更大的视角，照片清晰度可能会较差；而想要照片清晰，就无法拍摄全景视角。目前，多癌种早期检测需要基于全面的临床验证，避免徒添患者焦虑，造成不必要的医疗资源浪费。

多癌种的早期检测相关研究在我国已经陆续开展。如在由复旦大学牵头、囊括江苏泰州近20万社区居民的队列癌症早期检测研究中，微量肿瘤甲基化序列的筛查技术得以应用，可以提早发现结直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌和胃癌等5种常见恶性肿瘤。中国科学院院士、复旦大学泰州健康科学研究院院长金力教授认为，该研究证明了癌症早期筛查可以通过微创血液检测完成，具有十分重要的应用价值。

数据显示，我国排名前10位的癌种死亡人数大约占癌症患者总死亡人数的80%以上。因此，张凯认为，多癌种早期筛查还应该抓住几个主要癌种，才能真正助力癌症防控关口前移。

小管里的颗粒物，研究团队才最终确认这群巨噬细胞的使命是清理肾小管内的颗粒物。

研究过程中，研究人员给小鼠腹腔注射了草酸钠，随后草酸根离子随血液循环进入了小鼠肾脏。经过过滤和水分重吸收，草酸钙在肾小管高度浓缩的尿液里析出、沉淀。与此同时，肾髓质的巨噬细胞进入了活跃期。部分巨噬细胞穿过了肾小管上皮，又变回了圆滚滚的样子。它们“肚子”里装着来自肾小管的颗粒物一起进入尿液，最终被小鼠排出体外。

沈啸表示，免疫细胞的跨上皮移动现象主要出现在体内有炎症的情况下。但在这项研究中，巨噬细胞所有的细胞行为都是在健康的小鼠体内发生的。肾髓质的巨噬细胞不断地伸出伪足对尿液进行采样，并且还能跨越上皮进入肾小管内协助颗粒物的排泄。这是正常机体的一个常态化运转过程。

研究团队还首次构建了特异性去除肾脏巨噬细胞的小鼠模型。“经过草酸钠的刺激，巨噬细胞缺乏了7至8倍。”沈啸介绍。在正常小鼠增加了7至8倍。沈啸表示，免疫细胞的跨上皮移动现象主要出现在体内有炎症的情况下。但在这项研究中，巨噬细胞所有的细胞行为都是在健康的小鼠体内发生的。肾髓质的巨噬细胞不断地伸出伪足对尿液进行采样，并且还能跨越上皮进入肾小管内协助颗粒物的排泄。这是正常机体的一个常态化运转过程。

沈啸表示，此次研究发现，除了已知的尿液冲刷清除颗粒物这一物理机制外，尿路的畅通还依赖于更为精妙的细胞机制，巨噬细胞的清理作用是肾脏维持稳态的一道防线。他表示，这项研究不仅首次揭示了尿液里存在“清道夫”，阐明了其清除肾小管内颗粒物从而避免尿路堵塞的细胞机制，还有望为肾结石等疾病提供新的预防和治疗方案。或许未来可以寻找特殊的药物分子，靶向增加肾髓质巨噬细胞的伪足跨管行为以及巨噬细胞向管内的迁移行为，从而提升对肾小管内颗粒物的清除效率。

医线传真

个性化锻炼方式与精神健康关联性揭示

科技日报（记者吴纯新 通讯员高翔 左盈）你知道最适合自己的锻炼方式是什么吗？锻炼和精神健康之间又有哪些关联？1月8日，记者从华中科技大学获悉，该校研究团队揭示了不同锻炼方式与精神健康的关联在不同人群中的差异性。相关研究成果日前在《通讯医学》发表。

过去10年，全球范围内精神健康问题的发生率增加了13%。在我国，60岁及以上老年人精神不佳的风险在所有年龄段人群中最高。

锻炼有助于促进精神健康，减轻抑郁、焦虑，改善情绪状态。然而，不同的锻炼方式在不同人群中产生的效果可能存在差异。

研究团队经过长期探索，具体分析了锻炼的频率、时长、类型和强度与不同性别、年龄、生活方式和健康状况人群精神健康的关联，并进一步量化了运动量与精神健康之间的非线性关系。研究发现，对于老年人、慢性病患者和从不喝酒、抽烟的人群来说，游泳或使用健身器材这类锻炼方式与精神健康的相关性更强。其中，对于老年人而言，每周至少6次55分钟中等强度的健身器材锻炼最为有益。

此外，和没有慢性病的群体相比，运动量越大、精神不佳的风险越低这一关联性，在慢性病患者中更显著。在运动量相同的情况下，保持不抽烟、不喝酒等健康生活方式的人群，精神不佳的风险比抽烟、喝酒的人群更低一些。

该研究可基于工作场所、学校、社区和家庭等各种环境，为不同性别、年龄、生活方式和健康状况的人群制定有针对性的个性化锻炼策略，帮助人们提升精神健康水平。

研究表明焦虑情绪或将加重乳腺癌病情

科技日报（记者雍黎 通讯员黄琪奥）1月8日，记者从陆军军医大学西南医院获悉，该院乳腺外科主任张毅团队联合陆军军医大学博士吴广延团队，首次揭示了焦虑情绪加速乳腺癌发展进程的中枢神经环路机制，从神经调控的角度为研究焦虑情绪如何影响乳腺癌发展提供了关键的理论依据，并为乳腺癌的治疗干预提供了新的策略和方案。相关研究成果发表于国际医学期刊《临床研究杂志》。

“乳腺癌已成为全球发病率较高的恶性肿瘤之一，严重危害女性健康。”张毅介绍，日常诊断中发现，不少患者患上乳腺癌后，由于过度焦虑导致病情迅速恶化。临床研究也发现，情绪异常会加速乳腺癌的发展，导致病情加重。为了厘清乳腺癌发展与情绪之间的关系，张毅团队以罹患乳腺癌的小鼠为模型，探讨了情绪对癌症患者的影响。

团队在实验过程中发现，通过光遗传和化学遗传技术激活小鼠大脑中主管焦虑情绪的大脑神经核团，增加小鼠的焦虑情绪后，小鼠的乳腺癌发展明显加快；反之，利用药物减少小鼠的焦虑情绪，则可抑制小鼠乳腺癌的发展。吴广延介绍，经过多次实验，研究团队得出结论：抗焦虑药物能够通过抑制中枢情绪相关神经环路来抑制交感神经的活动，使作用于肿瘤细胞或肿瘤微环境的去甲肾上腺素减少，从而减缓乳腺癌的发展进程。

“这一研究成果从脑-肿瘤交互关系的角度揭示了乳腺癌发展的机制，为肿瘤治疗提供了新的视角和方向。”张毅表示，该项研究除了对癌症患者的治疗有重要指导意义外，还有助于提升公众对乳腺癌与情绪之间关系的认识和理解。此外，研究也为抗焦虑药物在癌症治疗中的应用提供了科学依据。

“我们希望通过这项研究提醒广大医生和患者，在面对癌症这样的重大疾病时，除了要关注患者的身体状况，还要关注患者的情绪状态。通过药物或者心理调适来改善患者的焦虑、恐惧等不良情绪，或将提高治疗效果，获得更好的预后。”张毅说，未来研究团队一方面将继续深入研究神经系统在肿瘤调控中的作用和机制，探讨神经调控与现有的靶向治疗、免疫治疗的相互关系。另一方面将进一步在临床上开展相关药物试验，探索各种联合治疗方案。

新型候选药物分子有望对抗超级细菌

科技日报（记者赵汉斌）记者1月8日从中国科学院昆明动物研究所获悉，该所研究员赖仞带领研究团队通过纳米化改造，设计形成了一种对金黄色葡萄球菌有特异抑制作用的候选药物分子，为新型抗菌药物研发提供了新思路。相关成果近日在线发表于国际期刊《纳米快报》。

金黄色葡萄球菌可引发肺炎、脑膜炎、心内膜炎、中毒性休克综合征、菌血症及败血症等多种疾病，也容易引发术后及烫伤后的伤口感染。1942年，人们发现金黄色葡萄球菌对青霉素具有耐药性。1959年，临床上引入了甲氧西林这种耐青霉素β-内酰胺类抗菌药物。但两年后，科学家又证实了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的存在。该菌也被称为超级细菌，目前在全球大部分地区的检出率已超过30%。万古霉素的发现成为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的最后一道防线。但现在耐万古霉素的金黄色葡萄球菌也已出现。

此次赖仞团队设计了包含2至3个氨基酸的超短抗菌肽，并通过形成金-硫共价键的方式，将超短抗菌肽修饰到金纳米颗粒上，得到了直径约3纳米的多肽修饰金纳米颗粒。这种新型颗粒的抗菌活性和稳定性得到了极大增强，体内半衰期为17.5小时，且对金黄色葡萄球菌表现出特异抑制作用，主要作用于细菌的细胞膜并将细菌杀死。研究表明，多肽修饰金纳米颗粒毒副作用小，不易诱导耐药性，且综合治疗效果优于万古霉素，具有显著的抗菌候选药物研发特征。另悉，赖仞团队长期致力于新型抗菌候选药物分子的研发，目前已识别出1000多种抗菌肽。该团队也在对天然抗菌肽进行优化改造。

本版图片由视觉中国提供