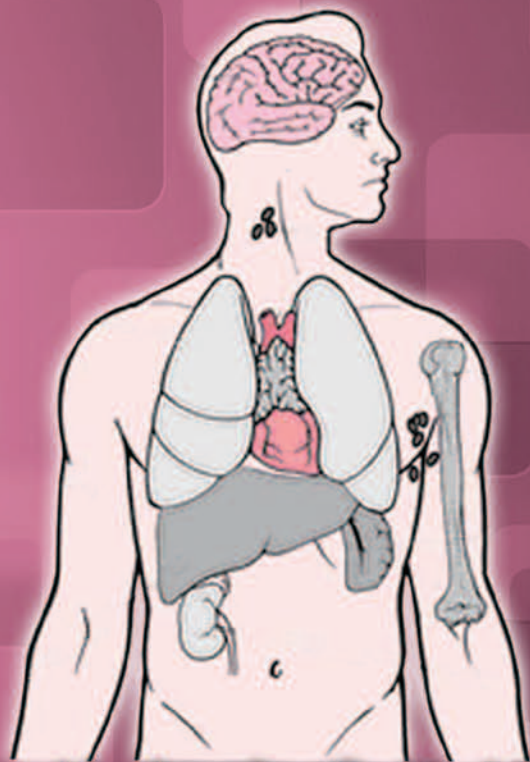


生命奥秘

LifeOmics

2013年 12月刊 总第61期



巨噬细胞，人体免疫系统的精灵
——巨噬细胞的过去、现在和未来

重口味疗法

神秘的候鸟重访现象



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题

巨噬细胞，人体免疫系统的精灵 ——巨噬细胞的过去、现在和将来

前言	01
一、巨噬细胞的研究历程	02
二、巨噬细胞始祖来源与分化亚型	05
三、巨噬细胞的具体分子模型与特点	12
四、巨噬细胞在各种疾病中的作用	17
五、与巨噬细胞有关的诊断和治疗	24
六、未来的研究热点方向	27
七、总结	29

下一期（2014年1月刊）预告：抗体靶向疗法的现状及其前景展望

下一期《生命奥秘》将以“抗体靶向疗法的现状及其前景展望”为题，详细描述这种“魔法子弹”取得的巨大成功，但同时也指出我们对它们的了解还需进一步加深。抗体疫苗的设计及相关疗法才崭露头角，它们的潜力有待我们去发掘和开发。

热点

重口味疗法	32
透过鼠眼看世界	41

百态

神秘的候鸟重访现象	48
能捕食大餐的奇妙设计——蛛网	51

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题

Worthy Issues

巨噬细胞，人体免疫系统的精灵 ——巨噬细胞的过去、现在和将来

Keehl, 男, 博士研究生, 研究方向: 病理生理学

前言

2013年4月28日, 世界上规模最大的一项艾滋病疫苗研究宣布失败, 这是人类在抗击艾滋病战争中的一次滑铁卢。艾滋病毒能够破坏人体免疫系统, 这次失败使科学家们不得不重新思考对人体免疫系统的认识。巨噬细胞作为人体免疫系统的极其重要的组成部分, 其重要性不言而喻。

巨噬细胞是能吞噬和杀灭胞内寄生虫、细菌、肿瘤细胞、以及自身衰老和死亡的细胞, 并能发挥机体的免疫防御、免疫自稳、免疫监视功能的抗原递呈细胞。巨噬细胞系统又称网状内皮系统, 是人体内具有吞噬功能的各种细胞的总称。由于其多组织分布和异质性的特点, 巨噬细胞一直以来都是科学家们热门的研究对象。本文将从巨噬细胞的研究历程、研究现状、分类、功能等多个角度对其进行阐述, 并展望其未来的发展趋势。

一、巨噬细胞的研究历程

Mechnikov Ilya Ilich是一位俄国免疫学家、病理学家，他发现了吞噬细胞，并建立了细胞免疫学说。Mechnikov是1908年诺贝尔医学奖得主。他于1884年发现了巨噬细胞——广泛分布于全身血液、组织的免疫细胞。巨噬细胞在我们体内发挥着重要的抵御外

界细菌病毒入侵的功能。巨噬细胞属于吞噬细胞中一种，属于单核细胞系统。

迄今为止，科学家已经发现了巨噬细胞的两个最基本的功能：吞噬作用和获得性免疫应答。

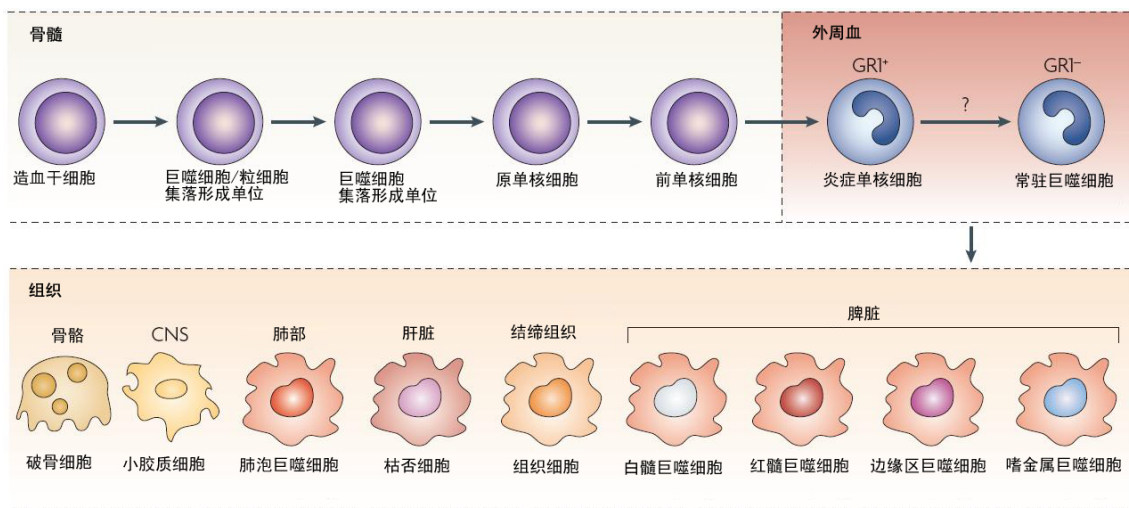


图1 核细胞由骨髓生成，在经过原单核细胞，幼单核细胞的分化后，在血液内仅生活大约3~4天即进入肝、脾、肺和淋巴等组织转变为巨噬细胞。核细胞变为巨噬细胞后，体积加大，溶酶体增多，吞噬和消化能力也增强，进而进行各种抵抗外界病菌入侵的功能。

图片来源: Mosser, D. M. and J. P. Edwards. (2008) Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 8(12): 958-969.

1. 吞噬作用

巨噬细胞的吞噬作用主要表现为以固定细胞或游离细胞的形式对细胞残片、凋亡细胞及病原体进行吞噬和消化，并激活淋巴球或其它免疫细胞，令其对病原体做出反应。这一过程在机体对急性炎症的反应上起着非常重要的作用，它可以使机体能够快速地抵御外来病菌的入侵。另外，在慢性炎症中，移除凋亡细胞亦为重要。在炎症早期，大量粒细胞会占据患

处。当这些细胞死去时，就会被巨噬细胞清除。在机体的一些其它部位，如肺脏、肝脏、神经中枢组织、骨、脾脏及结缔组织中，常驻的巨噬细胞会负责清除外来物质、坏疽组织等。必要时，还会召集游离的巨噬细胞，即募集巨噬细胞来帮助组织器官完成任务。

当异物被巨噬细胞吞噬后，它会被困于食物泡中并与溶酶体融合。在溶酶体中，酶和有

毒物质，如过氧化物等会将其消化。但也有一些细菌对此消化方法产生抵抗。不过最终，它

们都会死于分泌的消化混合物。

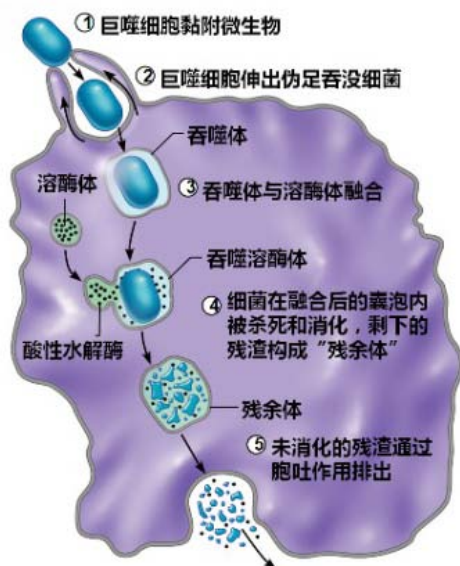


图2 巨噬细胞在黏附微生物后伸出伪足将细菌吞没，在胞体内通过溶酶体等的作用将吞噬体消化。

图片来源：<http://www.qkqb.com/archives/807.html>

2. 在获得性免疫中的角色

巨噬细胞是一种多功能细胞，在许多其它情况下也发挥重要作用。单核细胞和巨噬细胞在免疫应答中都起着重要作用。巨噬细胞可以同树突状细胞（Dendritic cells, DC）一起呈递抗原。同时，巨噬细胞又是一种外分泌细胞，它能够产生多种强力的趋化因子，比如肿瘤坏死因子（TNF- α ）和白介素家族（IL family），同时还包括一些酶及补体调节蛋白等。另外，巨噬细胞还携带着一些能接受淋巴因子的受体，让它们能够定向追踪比如癌细胞、病菌等之类的异物。

在消化掉病菌之后，巨噬细胞表达病菌的抗原（抗原是一种分子，在病菌表面表达，免疫系统据此来识别病菌）给T细胞。这种表达的抗原会与细胞膜融合在一起，并且会连接主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC），它的功能是制约白细胞将激活了的巨噬细胞识别为病

原体并阻止其诱导免疫应答反应。

最终，抗原提呈使机体产生对应病原体的抗体，并使其它巨噬细胞更容易黏附在病原体的表面进而吞噬并消灭病原体。值得一提的是，巨噬细胞的抗原提呈在淋巴系统中能够分泌IL-12，进而刺激Th1（T细胞的一种）增殖。与此过程类似，B细胞也会接受巨噬细胞提呈来的连有MHC蛋白的抗原标识，参与到细胞免疫当中。

巨噬细胞在对抗肿瘤细胞、真菌和寄生虫时却有着相似但不完全一样的过程。T细胞首先识别到异常细胞的特征抗原，然后转变为激活状态，并产生一些淋巴因子，如单核-巨噬细胞趋化因子（MCF）等。MCF能够使巨噬细胞进化为更为强大的亚型，从而分泌更多的细胞因子以及产生更强的吞噬能力。

当前的主流观点认为，巨噬细胞存在多种激活形式，广泛被人们接受的是巨噬细胞可以

因其所处的微环境被诱导分化成M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1型激活通路也被称为

经典激活形式，它能够强力地吞噬、消化、杀死外来入侵的病菌并产生各种单核因子。

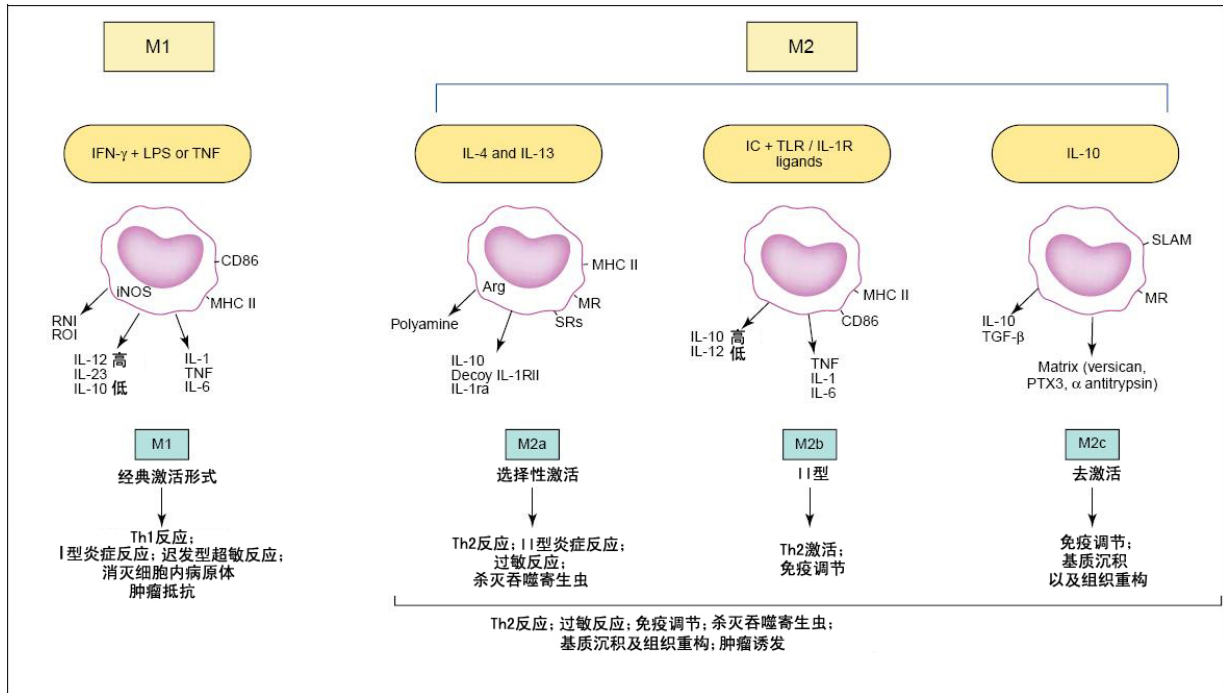


图3 M1型巨噬细胞被LPS和IFN- γ 等激活，并分泌IL-12，释放炎症因子或参与到Th1反应中。至于M2型激活途径（主要被IL-4诱导激活）则被认为通过分泌抗炎细胞因子，如IL-10参与到损伤修复当中，肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-associated macrophages, TAM）就是一种经典的M2型巨噬细胞。

图片来源：Mantovani, A., et al. (2004) The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, 25(12): 677-686.



二、巨噬细胞始祖来源与分化亚型

骨髓干细胞分化为单核母细胞后，进一步分化成前单核细胞，进入血液后，分化为成熟的单核细胞。随后穿过血管内皮迁徙到不同组织中，分化成具有组织特异性的巨噬细胞。本节将从组织分布的角度出发，阐述巨噬细胞对机体的影响过程。

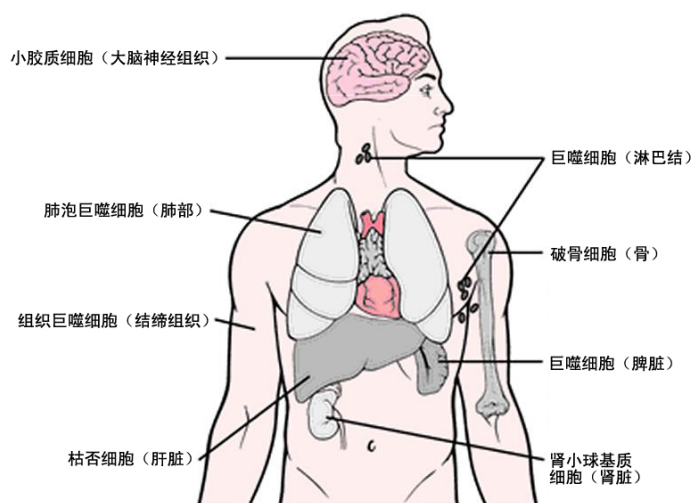


图4 每一种巨噬细胞根据其常驻位置的不同而有不同的命名，并发挥着相同或者相似的功能。
图片来源：<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/reticuloendothelial+system>

1. 尘细胞/肺泡巨噬细胞

肺部主要由两种细胞构成，一是肺泡细胞；二是肺巨噬细胞。当各种尘埃粒子进入肺泡后被肺巨噬细胞吞噬，成为尘细胞（dust cell）。随后尘细胞依靠呼吸道的纤毛运动等，与粘液共同排出体外。肺泡巨噬细胞低表达F4/80，高表达甘露糖受体及吞噬性受体，它可更多地发挥吞噬功能，如吞噬和清除抗原。肺泡巨噬细胞是机体抵御外来微生物侵袭肺脏的第一道防线。肺巨噬细胞受微环境影响，还能够分泌多种细胞因子，如肿瘤坏死因子TNF- α 、TGF- β 、il-4及il-10等来影响其它细胞。肺巨噬细胞的膜表面表达多种模式识别受体（PRR），这些识别受体主要有三类，第一类的主要功能是作为调理素或者激活

补体，如mac1；第二类是能够结合并吞噬抗原的内吞性质的模式识别受体，如toll-like受体；第三类具有信号分子性质的模式识别受体，它们被激活后能够影响基因转录活性，如甘露糖受体。

另外值得一提的是，目前认为肺泡细胞也分为一型和二型。一型能够形成肺泡壁，呈鳞片状，主要负责气体交换，但在肺泡中的数量只有二型的一半。而二型肺泡细胞的功能则更加多样，它不但能够增殖并分化成一型肺泡细胞，而且其细胞组成中含有大量的磷酸酯结构，以及更多样的表面活性蛋白。

肺泡细胞一型、二型和肺巨噬细胞共同发挥了肺部强大的气体净化和交换功能。

2. 脂肪组织巨噬细胞

脂肪组织巨噬细胞（Adipose tissue macrophages, ATM）主要位于脂肪组织。在正常体脂含量的人中，约有10%的脂肪组织巨噬细胞存在，而在肥胖人群中这一比例可达50%。在这些巨噬细胞中，以M2型居多，它们具有极强的抗炎作用。以体重增加，体脂含量升高为例，通过小鼠建立的肥胖模型的研究表明，在肥胖过程中，脂肪组织会募集F4/80、CD11C高表达的巨噬细胞，分泌TNF- α 、il6和inos等M1型巨噬细胞标志产物。此时巨噬细胞能够吞噬死亡的脂肪细胞，并同时分泌多种导致胰岛素抵抗的细胞因子。

而在急性的体重减轻模型中，实验研究表明募集的巨噬细胞同样增多，但这些巨噬细胞与因体脂增加而募集来的巨噬细胞不同，它们不会促进炎症反应，而是高表达清道夫1型2型受体为主，伴有脂肪分化相关蛋白（adipose differentiation-related protein, ADFP）、脂肪酸结合蛋白（Fatty Acid Binding Protein-4, fabp4）及载脂蛋白E（apolipoprotein E, apoe）等。在这种情况下，游离脂肪酸FFA会成为巨噬细胞募集的一个信号分子。可见脂肪巨噬细胞在体重增加和减轻方面扮演着多面手的角色。

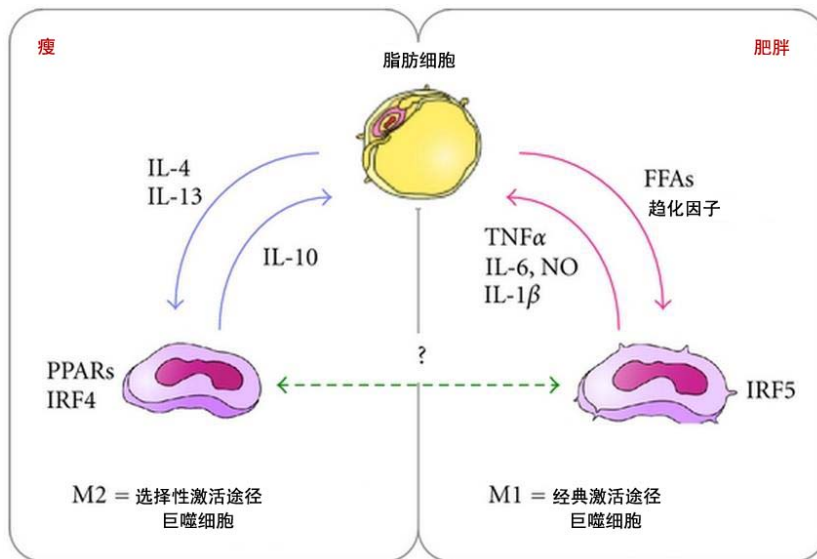


图5 脂肪细胞、巨噬细胞在肥胖状态和瘦状态下的相互作用。
图片来源: <http://www.hindawi.com/journals/iji/2011/720926/fig3/>

3. 组织细胞

结缔组织中也存在着一种巨噬细胞，我们称之为组织细胞（histiocyte）。组织细胞同样由诱导性多潜能干细胞分化而来，它们具有大部分免疫细胞所具备的特征和功能。组织细胞与其它巨噬细胞的不同点在于，它并无明显的因依所处器官的不同而不同的特征。其中

比较特别的一种叫做朗格汉斯细胞，它位于表皮组织中，数量极少，起着吞噬和抗原提呈功能，是机体中皮肤这道防线的主要防卫者之一。它在对抗侵入皮肤的病原微生物、监视癌变细胞中起着重要作用。

4. 枯否细胞

肝脏中的巨噬细胞又称肝脏巨噬细胞，血液中的单核细胞进一步在肝窦壁发育成枯否细胞（kupffer's cell）。它是巨噬细胞中最大的群体，占整个巨噬细胞群体的80%。枯否细胞体积较大，表面有伪足，胞内溶酶体种类较多。除了具有吞噬病菌和令肝细胞坏死的功能外，其表面还表达多种膜受体，如清道夫受体、toll样受体及内毒素受体等。这些受体均能在受到刺激的情况下分泌多种细胞因子，如

TNF- α 、il-1及il-6等，这些都会加重肝脏损伤。

另一方面，肝脏内也有丰富的淋巴管，需要强有力的调节能力来避免不必要或过度的免疫应答。体细胞在进入肝脏后会被肝脏纤维状基质细胞诱导为调节性巨噬细胞，这极有可能与肝脏复杂的内环境有关。肝脏免疫维持和耐受机制一直是研究的热点领域之一。

5. 小胶质细胞

神经组织控制着机体的行为、认知能力，它一直都是科学家探索的热点地带，其中起着调节功能的巨噬细胞——小胶质细胞更是重中之重。小胶质细胞（microglia）是神经胶质细胞的一种，相当于脑和脊髓中的巨噬细胞。它贯穿视网膜、脊髓及脑等器官。与小胶质细胞相关的疾病一直以来都因病情复杂、预后差、易复发及无特效药等问题困扰着医学界。

小胶质细胞是中枢神经系统（CNS）中最主要的一道免疫防线，约占大脑中神经胶质细胞的20%。小胶质细胞能清除中枢神经系统中损坏的神经、斑块及感染性物质。无数临

床和神经病理学研究表明，小胶质细胞在神经退行性疾病，如帕金森病、阿兹海默症和多发性硬化等的发病机理中起到十分重要的作用，过多激活小胶质细胞会引起神经毒性，它们同时也是促炎因子和氧化应激的重要来源。小胶质细胞除了具有巨噬细胞的常规标志物外，在激活状态下还会特异性地表达iba-1蛋白标志物。

值得一提的是，在病理状态下，外周血中的单核细胞会浸润到组织当中，发挥类似小胶质细胞或有利或有害于肿瘤发生、发展的功能。这是目前胶质细胞瘤的研究热点之一。

6. 类上皮细胞

通常我们把进驻上皮组织的巨噬细胞称为类上皮。它们能相互融合形成巨细胞（giant cell），这是肉芽瘤的标志，也就是说肉芽瘤一般会被定义为类上皮细胞的聚集。有些病原体能够逃脱宿主的免疫系统，而肉芽瘤就是由

巨噬细胞通过吞噬这类病原体然后聚集起来，阻止病原体进一步发展和扩散而形成的。一些常见疾病，如结核病、麻风病、梅毒和真菌感染等均有此特征。

7. 破骨细胞

破骨细胞主要分布在骨质表面和骨内血管通道周围。由多个单核细胞融合而成的巨噬细胞在有骨髓基质细胞和成骨细胞存在的条件下，聚合分化成破骨细胞。破骨细胞主要行使骨吸收功能，它作为巨噬细胞在调控方面的功

能成为近年来的研究热点。基质金属蛋白酶家族（MMP）中的MMP-9和MMP-13是破骨细胞分泌的蛋白中的两种，但目前这两种蛋白的具体功能仍不明确，是目前的研究热点之一，这可能与和骨相关的肿瘤的发生发展有关。

8. 霍夫鲍尔细胞

霍夫鲍尔细胞（Hofbauer cell）是一种研究得比较少的巨噬细胞，见于胎盘中，被认为

是阻止病原体从母体向胎儿传播的一道屏障。据文献推测可能参与胎盘的血管生成。

9. 肌肉组织中的巨噬细胞

巨噬细胞在肌肉修复、生长调节方面的作用具有两面性。第一，巨噬细胞能够发挥吞噬细胞的作用，在肌肉合成时进入肌肉组织间隙将损伤的肌细胞吞噬溶解。这一早期过程发生在肌肉损伤开始发生的24小时以内，巨噬细胞在此期间募集量达到顶峰，而在随后的24小时内迅速下降；第二，还有一部分行使非吞噬功能的巨噬细胞被募集分布在再生的肌纤维

附近，这一过程发生在肌肉损伤后的2-4天，并保持至肌肉的修复完成。简单总结就是第一批参与清除工作，第二批负责修复重建。

还有研究表明，巨噬细胞能够分泌细胞因子来介导增殖分化、生长修复以及调节，但是详细的分子机制尚不清楚，并且这一过程并不具有肌肉组织特异性，类似的现象在各类受损组织当中都有出现。

10. 树突状细胞

还有值得一提的是树突状细胞，它们与巨噬细胞来源一致。树突状细胞最重要的功能是行使抗原呈递功能，有着固定的形状。与大多

数巨噬细胞表达CD68不同，树突状细胞主要表达XIIIa、CD1c以及2型人类白细胞抗原。

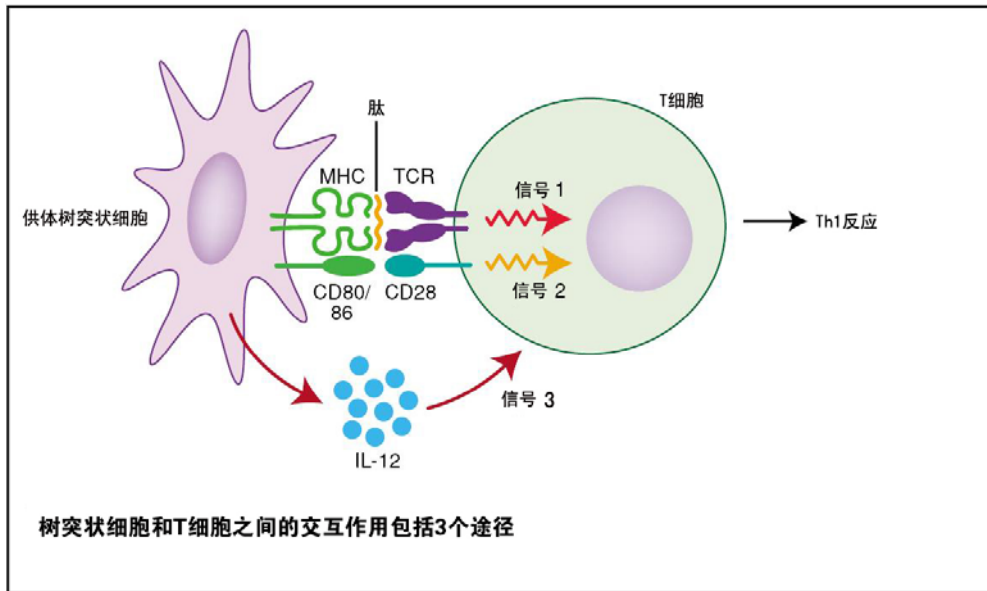


图6 人体内大部分DC处于非成熟状态，在摄取抗原，包括体外加工或受到某些因素刺激时即分化为成熟DC，而成熟的DC表达高水平的共刺激因子和粘附因子。DC在成熟的过程中，由接触抗原的外周组织迁移进入次级淋巴器官，与T细胞接触并激发免疫应答。
 图片来源：http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM4_03/S1462399402004283sup011.gif

小结

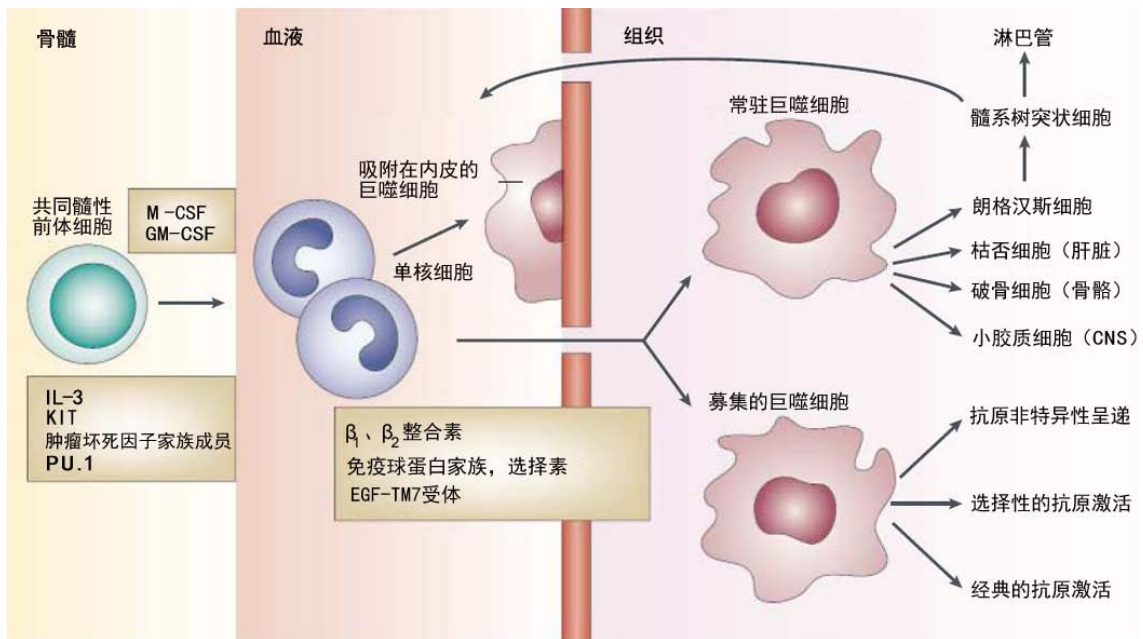


图7 巨噬细胞从骨髓形成、进入循环系统并且最终在不同部位分化。
 图片来源：Gordon, S. (2003) Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 3(1): 23-35.

循环系统中的单核细胞，在进入机体的各个部分后，依其所处微环境不同分化成不同功能的巨噬细胞，并对各种炎症刺激和免疫反应产生应答。一方面，巨噬细胞的这种多态性使

它们能够更有效地对抗病原微生物对机体的入侵；另一方面因为巨噬细胞因应微环境的不同而释放各种不同的细胞因子和趋化因子等，也能够更好且更全面地调节机体的稳态。



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

三、巨噬细胞的具体分子模型与特点

巨噬细胞几乎存在于各个组织当中，并且行使着不可替代的免疫、调节等功能。这些功能与它复杂的结构是分不开的。本节将以最为复杂的位于神经组织的巨噬细胞——小胶质细胞为例详细描述其特异性的组成和功能。

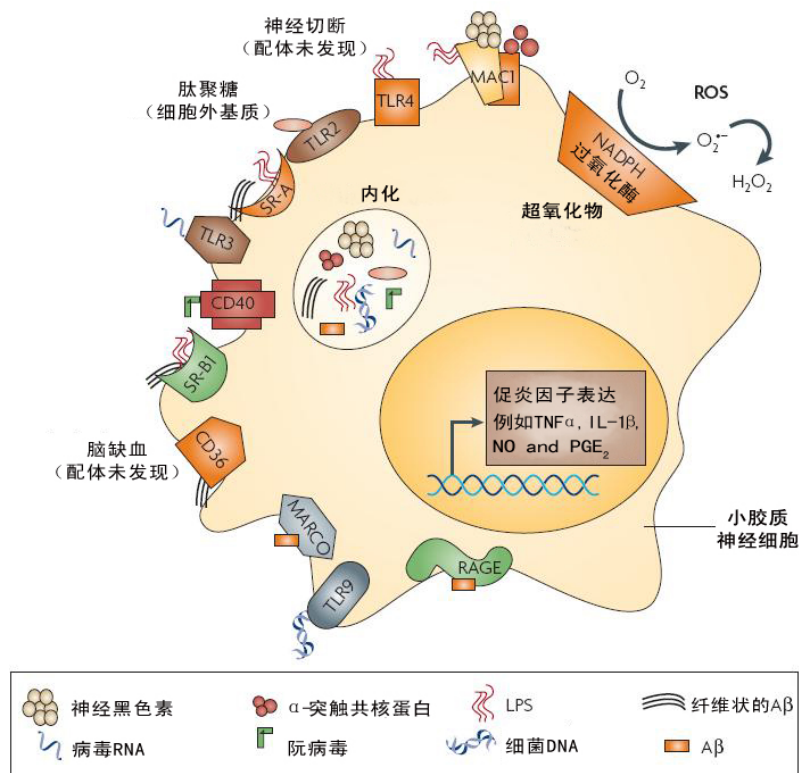


图8 巨噬细胞表面表达多种蛋白，包括CD14、CD40、CD11b、CD64、F4/80 (mice)/EMR1 (human)、lysozyme M、MAC-1/MAC-3和CD68等。

图片来源：Block, M. L., et al. (2007) Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 8(1): 57-69.

1. Toll样受体家族

Toll样受体（TLR）家族是参与免疫反应的一类重要蛋白质分子，它同时被认为是非特异性免疫和特异性免疫之间的桥梁。当病菌或微生物突破机体的物理屏障时会被TLR识别，随后机体被激活并产生免疫细胞应答。在调节

巨噬细胞方面，TLR能够特异性识别微生物病原体抗原，并分泌促炎因子以及上调共刺激分子，发挥诱导机体产生适应性免疫反应的重要作用。

1.1 TLR2/4

作为最早被研究的toll样家族受体，TLR2与TLR4具有相似的配体、分布以及下游的信号通路。TLR2的识别范围十分广泛，包括由真菌、细菌及病毒等微生物产生的病原体相关分子模式（**pathogen-associated molecular patterns, PAMP**），如脂多糖及脂多肽等，并且TLR2还极易与TLR1和TLR6聚合，形成的复合物能够发挥更强大的识别功能。研究发现敲除TLR2后，细胞不能对脂蛋白发生反应。TLR2的激活能够使下游产生大量的炎症因子，使巨噬细胞募集增加，并吞噬坏死细胞等。TLR4最重要的配体便是细菌脂多糖（LPS）——一种格兰仕阴性菌表达的PAMP。TLR4与MD2形成一种复合物，在细胞表面一起识别LPS，并能协同LPS绑定蛋白（LBP）和CD14进而一起激活细胞内的信号分子。最新研究表明，TLR4能够与其它受体

的信号通路发生相互作用，影响下游的信号分子表达。

1.2 TLR3

TLR3与2/4不同，它的主要配体是核酸类似物，如单链、双链RNA及DNA等，能更多地引起抗病毒反应，促进1型干扰素和炎症因子的释放。TLR3的特别结构使它能够与核酸分子形成稳定的复合物。小鼠模型中，将TLR3敲除后出现对鼠巨细胞病毒的易感性。而在TLR3合成障碍的人体上则发现了疱疹病毒的易感性。

1.3 TLR9

TLR9也属于核酸类似物敏感性的受体，它能够识别cpg（一种广泛表达于细菌病毒的DNA分子）而少见于哺乳动物细胞。激活的TLR9受体能够发生激烈的Th1反应。另有文献报道，TLR9参与到了机体对抗疟原虫病毒的过程当中。

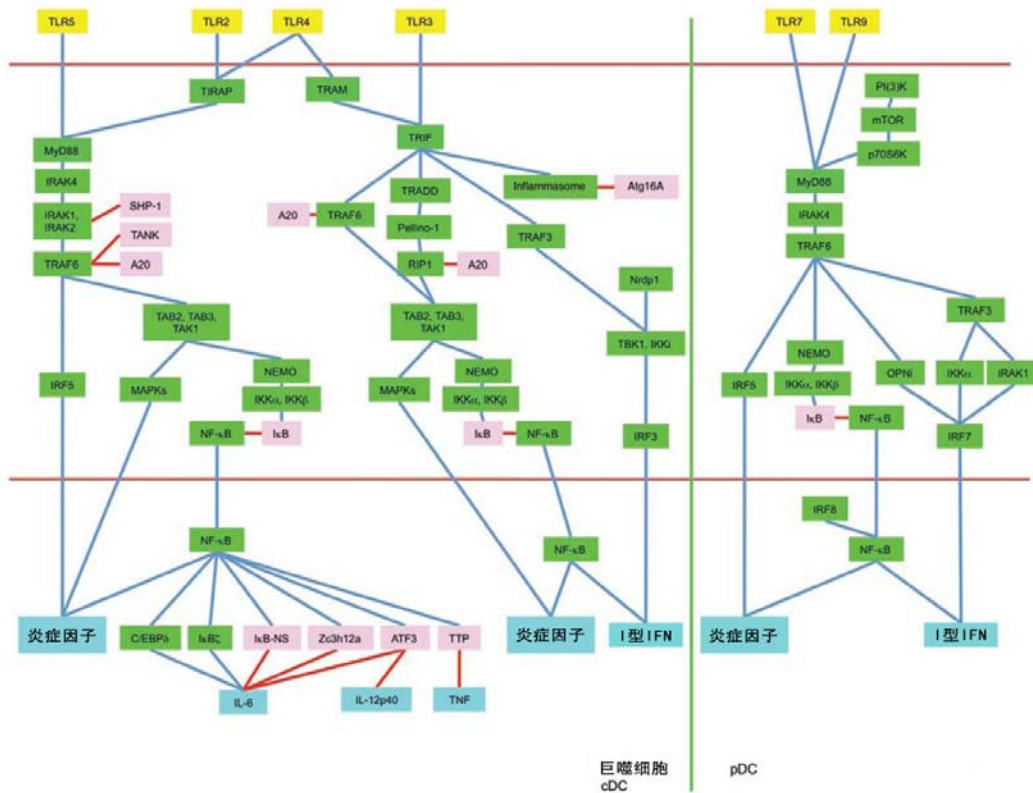


图9 Toll样受体家族的信号通路与复杂的相互调控关系。

图片来源：awai, T. and S. Akira. (2010) The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 11(5): 373-384.

2. 清道夫受体家族

清道夫受体家族 (scavenger receptor) 是巨噬细胞表面高表达的一组模式识别受体, 它们至少以6种不同的分子形式存在。清道夫受体家族可识别乙酰化低密度脂蛋白及LPS等阴离子聚合物。它们参与对病原体的识别和清除, 同时也参与对某些凋亡细胞的清除。

2.1 清道夫A型受体 (SR-A)

SR-A (cd204/msr1) 有3个亚型, 各型结构略有差别但是功能大致相同。LPS与LTA等多种阴离子体可通过SR-A被巨噬细胞识别和摄取降解, 起到集体防御功能。巨噬细胞还能通过SR-A吞噬凋亡细胞, 将用荧光标记的由地塞米松诱导的凋亡胸腺细胞与胸腺巨噬细胞共培养发现有50%的巨噬细胞发出荧光, 而荧光标记的非凋亡细胞则没有出现此类现象。SR-A还能够促进细胞黏附作用, 以及通过释放炎症因子影响炎症反应, 改变炎症进

程。

2.2 SR-B (CD36)

随着研究的深入, 人们发现清道夫受体在体内的配体相当广泛, 并且参与的生理过程, 如脂蛋白代谢和动脉粥样硬化形成等十分繁杂。随后SR-B被证明是高密度脂蛋白HDL的受体。对CD36基因缺失的小鼠研究发现, 巨噬细胞对ox-LDL的摄取能力显著降低。与SR-A一样, CD36可以无限制地摄取ox-LDL而不受负反馈的调节, 这在泡沫细胞的形成中起着重要作用。

3. CD40

CD40主要表达于DC细胞、巨噬细胞和B细胞, 属于肿瘤坏死因子受体家族 (TNFR), 能够介导广泛的免疫反应和炎症反应。研究表明, CD40与其配体在 β 淀粉样

蛋白激活小胶质细胞这一过程中起着不可或缺的作用, 因此被认为与阿尔茨海默症的早期阶段有关。

4. 糖基化终产物受体

糖基化终产物是高血糖环境下蛋白质等与血液中的糖类发生非酶促反应后的产物, 它被认为是由糖尿病引发的器官损害的罪魁祸首之一。糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation endproduct, RAGE) 已成为近年来糖尿病领域的研究热点。RAGE被AGE激活后, 其下游信号分子能够促进NF- κ B

等核转录因子入核进而介导炎症反应。此外, RAGE还是 β 淀粉样蛋白的受体, 这使得它在阿尔茨海默病的研究中受到广泛关注。另外, RAGE本身会因NF- κ B启动形成的正反馈机制而上调, 这一过程会导致急性炎症反应、血管形成紊乱以及器官损坏。

5. 红细胞补体受体家族 (CR)

5.1 CR1 (CD35, C3b/C4b受体)

CR1作为免疫粘附 (immune adherent, IA) 受体在免疫方面有以下几个功能：①可与结合在细菌或病毒上的C3b结合，促进吞噬细胞的吞噬作用；②促进两条激活途径中的C3转化酶 (C42, C3bBb) 的激活；③作为辅助因子，促使C3b和C4b灭活；④在B淋巴细胞膜上的CR1和CR2的协同作用下，可促使B细胞活化。

5.2 CR2 (CD21)

CR2是B细胞上的EB病毒受体。实验表明，当加入CR2的配体时，B细胞会被活化，并借结合在抗原复合物上的C3裂解产物，引起针对该抗原的二次抗体应答。

5.3 CR3 (CD11b/CD18)

CR3的配体是iC3b，但CR1、CR2也能

与iC3b反应。CR3是由分子量165kD的 α 链 (CD11b) 和95kD的 β 链 (CD18) 以非共价结合的方式形成的糖蛋白，识别此分子的单克隆抗体有Mac-1和Mo-1等。CR3与吞噬功能密切相关。白细胞粘附缺陷病 (leucocyte adhesion deficiency) 病人缺乏 β 链，此类病人的中性粒细胞不能停留在感染部位，因而病人易反复遭受感染。

5.4 CR4 (gp150/95, CD11c/CD18)

中性粒细胞和单核-巨噬细胞高表达CR4。CR4的配体为iC3b。研究者认为CR4在排除组织内与iC3b结合的颗粒上起着重要作用。CR4和CR3一样，与配体结合过程中需有二价离子的存在。CR4很可能在机体防御中发挥重要作用。

6. 巨噬细胞在不同激活途径中的不同的受体表达

不同的激活方式使巨噬细胞在表面受体上的表达也大不一样。在固有免疫反应中，当一些模式识别受体，如TLR/CD14等在受到微生物刺激进行识别后，巨噬细胞会分泌NO等产物，并继续进行抗炎反应和加强表面受体的表达。如清道夫A类受体和甘露糖受体表达增高后，能够促进噬菌和内吞作用。体液免疫反应中，FC受体或者其它一些补体受体被激活，吞噬作用也会因此而增强。另外，在巨噬细胞经典激活方式中，IFN- γ 受体被激活，进而再被LPS等刺激物刺激后，主要组织相容性

复合物 (MHC class II) 表达增加，细胞因子，如TNF- α 、IL-1及IL-6等释放增加。在选择性激活通路中，IL-4和IL-13受体的表达增加，继而盐皮质激素受体 (MR) 表达增加。巨噬细胞的活性通过其多种受体在T细胞、成纤维细胞等的调控下发生改变。各种细胞因子以及糖皮质激素都是巨噬细胞潜在的调节物。在去激活过程中，溶酶体的生成以及对凋亡细胞的摄取会引发抗炎反应，此时CD47和CD200R等表达会增加。

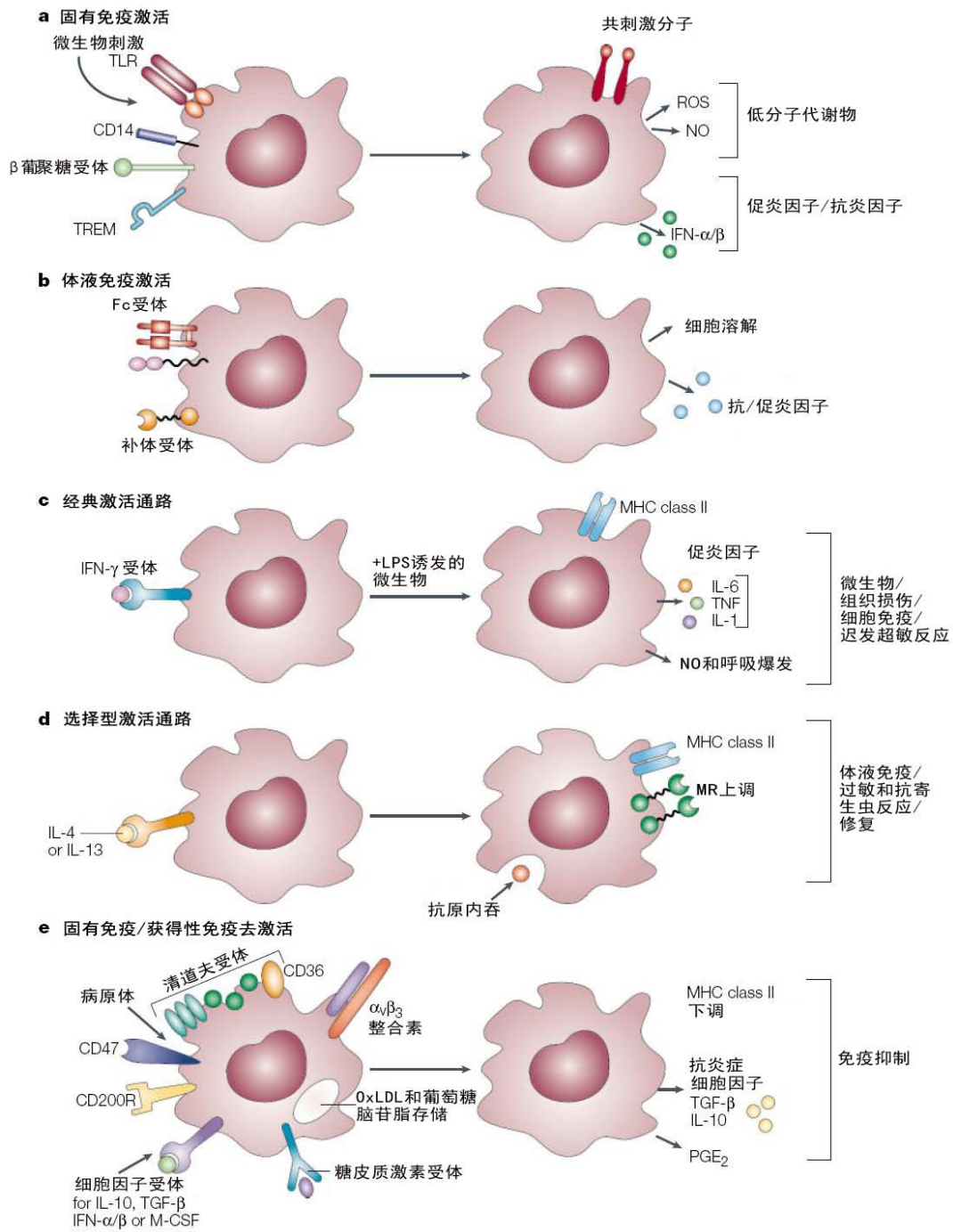


图10 巨噬细胞在不同的激活途径中表达不同的表面蛋白，并进行不同的免疫反应。
 图片来源：Gordon, S. (2003) Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 3(1): 23-35.

四、巨噬细胞在各种疾病中的作用

当组织受到感染或者损伤时，单核细胞会从循环系统进入相应组织并分化为巨噬细胞。通常情况下，在早期阶段，这些浸润的巨噬细胞会在病变部位分化为促炎状态，并分泌各种炎症介质，如TNF- α ，IL-1及NO等。这些因子均能够通过激活机体的抗微生物防御机制来消灭对机体的侵害因素，还能分泌如IL-12及IL-23等因子帮助Th1和Th17等T细胞发挥进一步的防御功能。虽然此时巨噬细胞能

够帮助机体清除入侵物质，但是这些分泌物的细胞杀伤作用仍然会对正常组织细胞造成损害，甚至加重病情。因此，巨噬细胞在某些时候会出现另外一种与之相对应的形态——M2型巨噬细胞。这种调节性的巨噬细胞能够加速损伤修复，但通常需要Wnt的配体的参与。越来越多的实验证明这种由炎症巨噬细胞向抗炎巨噬细胞的转变对解决许多急性炎症具有十分关键的作用。

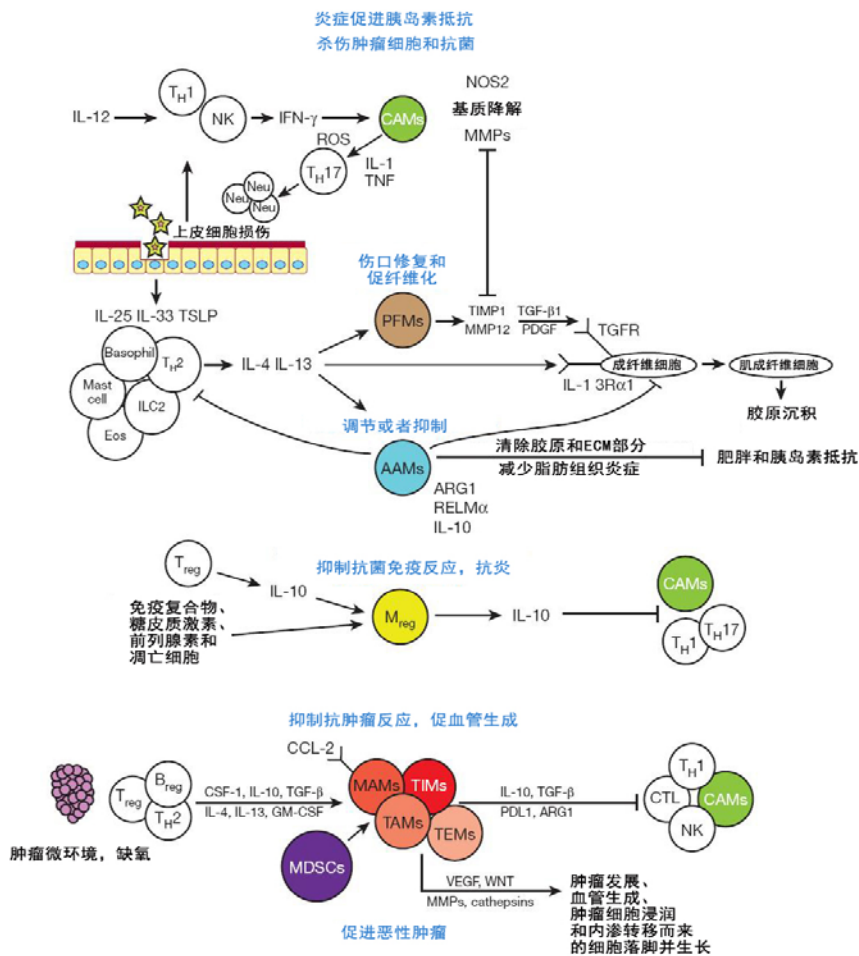


图11 巨噬细胞分泌的各种炎症因子经过复杂的信号转导发挥促进胰岛素抵抗、抗肿瘤和抗菌功能。

图片来源: Wynn, T. A., et al. (2013) Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 496(7446): 445-455.

1. 巨噬细胞和肿瘤

肿瘤组织中富含巨噬细胞。这种情况最早被认为是巨噬细胞做出的抗炎反应，但随后越来越多的证据表明这种巨噬细胞聚集能够促进肿瘤的发生、发展和迁移。

已有文献证实，巨噬细胞在肿瘤基质和白细胞渗透过程中是重要参与者。它们能够与血管、内皮细胞、淋巴管、淋巴细胞、上皮细胞和细胞外基质发生相互作用，进而促进肿瘤发生、侵袭和转移。目前的主流观点认为，巨噬细胞能够为肿瘤组织提供营养、促进肿瘤生长和血管生成、吞噬凋亡的肿瘤细胞、影响组织对缺氧的反应以及调节T淋巴细胞的抗肿瘤反应。许多实验已经证实，肿瘤相关巨噬细胞（TAM）属于选择性激活巨噬细胞（AAM），它们能够表达CD11b、GR-1、IL4R α （能够对IL-4以及IL-13做出反应）以及F4/80。

在已经成熟的肿瘤中，TAM能够刺激肿瘤发生迁移、进入血管与渗出，并能促进肿瘤的血管生成。在小鼠的乳腺癌中发现巨噬细胞会参与乳腺癌的转移，这与巨噬细胞对IL-4、IL-13与CSF1的应答有关。以IL-4为例，它能够促进肿瘤细胞和TAM分泌CSF1和EGF，进而促进肿瘤细胞浸润。TAM还能够通过分泌MMP家族蛋白等蛋白酶来改变肿瘤微环境，这些蛋白酶能够刺激肿瘤细胞释放EGF及HB-

EGF等，从而加速肿瘤侵袭和转移。至于IL-13，它能够激活AP-1转录因子产生TGF- β 。这一过程是Th1型细胞免疫反应所特有的。在实验性治疗方面，使用抗IL-13受体的药物能够减少肿瘤侵袭。

在肿瘤血管生成方面，巨噬细胞的存在与肿瘤血管的恶性增生有关。这一类促增生的TAM有一种特异性表达的受体叫做血管生成素受体（TIE2）。在敲除此受体的小鼠模型上表现出了肿瘤血管生成减少和肿瘤发生降低的情况。TAM能够分泌多种促血管生成因子，包括VEGF、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、PDGF以及FGF。在缺氧状态下，这种TAM会更多地募集到肿瘤组织当中。另外，它们还能够通过组织蛋白酶B和组织蛋白酶S来促进侵袭。

目前人们还没有完全弄清TAM出现各种激活状态的深层机制，TAM的营养功能、抗原呈递功能以及杀伤功能都需要更加明确的诠释。另外，巨噬细胞的这种能够被多样化激活的特性是否能够延伸至自然杀伤细胞和树突状细胞等其它一些免疫细胞依然是未知数。这都需要今后更加细致的工作来探索。总之，TAM在肿瘤发生和治疗过程中都扮演着重要角色。对TAM更加深入的研究无疑能够对治疗恶性肿瘤起到至关重要的作用。

2. 巨噬细胞和糖尿病及其并发症

2.1 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是2型糖尿病的重要临床表现，而肥胖又是病情发展的重要风险因素。有研究发现，在肥胖个体中巨噬细胞对脂肪组织的浸润比正常个体明显更多，这与巨噬细胞表达和分泌促炎因子有着密切联系。研究表明，M2巨噬细胞向M1巨噬细胞的转化促进了胰岛

素抵抗。肥胖状态下，机体的脂肪代谢发生紊乱，M1巨噬细胞因游离脂肪酸增多而募集，进而分泌各种炎症因子，如IL-5、IL-12、IL15及TNF- α 等。同时还能分泌其它趋化因子从而募集更多的巨噬细胞，形成正反馈现象。M2型巨噬细胞则能在胰岛素抵抗状态下分泌IL-10和胰岛素敏感因子来抑制炎症，并

增加胰岛素的敏感性。可见，在胰岛素抵抗的过程中M1和M2巨噬细胞都发挥了重要作用。

而巨噬细胞上的TLR4受体也同样与胰岛素抵抗密切相关。在巨噬细胞特异性敲除TLR4受体的小鼠模型上，给予高脂饮食后能够避免在野生型小鼠身上出现的FFA增加现象。这说明在肥胖个体中巨噬细胞TLR4表达增加促进了肥胖个体的IR。而当TLR4缺失时，脂肪酸诱导的炎症激活通路受到抑制，从而增强了组织对胰岛素的敏感性。另外，FFA水平的增高可以借助TLR4来激活炎症信号通路——JNK/IKK/NF- κ B，从而抑制胰岛素受体的表达。

巨噬细胞上还存在着另外一种高表达的受体——过氧化物酶体增殖物激活受体家族（PPAR）。其中PPAR γ 主要在巨噬细胞和脂肪细胞中表达。有研究表明PPAR γ 可抑制NF- κ B、AP-1及STAT家族等转录因子，从而抑制炎症因子的表达。另外，PPAR γ 在稳定血糖方面也有重要作用。巨噬细胞和与之相关的炎症反应在IR过程中发挥了重要作用，因此巨噬细胞已成为糖尿病药物治疗的新靶点之一。

2.2 糖尿病肾病

糖尿病肾病（Diabetic Nephropathy, DN）是肾衰竭的主要发病原因之一。据报道单核细胞在糖尿病肾病患者身上会出现浸润增多的情况。可见，作为炎症因子和调节因子的产生者，巨噬细胞在糖尿病肾病上也有着不可忽视的作用。有实验证明，糖尿病肾病的发病与肾纤维化及肾间质内巨噬细胞的浸润有关，而巨噬细胞浸润程度又与血糖水平、肾功能（如血肌酐水平）以及肾纤维化（肌成纤维细胞数量与W型胶原沉积）的程度成显著正相关。有实验报道，将巨噬细胞放在DM血浆中培养，IL-1和PDGF等致纤维化因子的分泌会显著增加，并可明显诱导肌成纤维细胞的增殖。另外，活化的巨噬细胞是体内活性氧簇的主要来源之一。有研究显示，氧化应激（ROS）可能是DN的发病机制之一。ROS能

激活糖醛还原酶，并配合糖基化终末产物激活NF- κ B，上调与肾纤维化相关的基因的表达，导致细胞外基质积聚，从而参与到DN的发生与发展当中。而一些还原性物质，如视黄酸可明显抑制MCP-1的表达，从而减少巨噬细胞在肾组织的浸润。

另外一种重要的炎症因子TNF- α 对肾脏的损害作用亦是研究热点。TNF- α 一方面直接刺激系膜细胞产生氧自由基，使过氧化脂质代谢产物增多，造成细胞内膜损伤；另一方面它还能通过促进其它炎症因子的合成与释放，促使细胞黏附因子，如ICAM-1、前列腺素E和血小板活化因子等的合成与释放，使巨噬细胞募集并黏附，造成微血管扩张和通透性增强。还有一些炎症因子，如膜细胞合成纤维粘连蛋白（FN）和层粘连蛋白（LN）能使系膜细胞TGF-R和PDGF分泌增加，从而参与到肾小球硬化的发生和发展当中。

有多项研究表明，在特异性敲除某些受体的糖尿病小鼠模型中，可以观测到巨噬细胞浸润程度的降低。如敲除清道夫A型受体能够促进巨噬细胞迁移至肾脏，这可能主要与它能影响ICAM-1的激活水平，并加速其附着在肾细胞外基质上有关。

巨噬细胞与糖尿病肾病的发生、进展均有密切关系，抑制巨噬细胞的浸润与活化可减轻肾损伤并保护肾功能。深入研究巨噬细胞参与肾损伤的机制，是探索糖尿病肾病防治方法的一个新途径。

2.3 糖尿病眼病

糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）是糖尿病最常见的慢性微血管并发症，它是四大主要致盲眼病之一。DR的发病机制复杂且影响因素众多。影响因素包括糖基化终末产物（advanced glycosylation end product, AGE）的形成增加、炎症反应、氧化应激加强及细胞因子表达增加等。其中炎症反应和细胞因子表达增加在DR的发生、发展中起了很重要的作用。在炎症细胞浸润、白细胞黏附性增加、毛细血管闭塞、血管通透性

增强、新生血管形成、细胞因子和趋化因子表达升高和血-视网膜屏障破坏等方面，科学家均发现巨噬细胞参与其中。单核细胞进入损伤部位并活化为巨噬细胞，分泌多种炎症因子（IL-1、TNF- α 、VEGF、BFGF、ANG1和TSP1）。此外，有巨噬细胞参与的炎症反应还与血管生成的其它环节有关，如细胞外基质的改变、血管内皮细胞的迁移增生和加速血管腔的形成等。

2.3.1 巨噬细胞和VEGF

VEGF可由活化的巨噬细胞产生，它能够直接促使新生血管的形成，反过来，还能影响巨噬细胞的功能。研究发现玻璃体腔注射VEGF可导致视网膜内巨噬细胞黏附增加及ICAM-1反应性的增加，进而介导血-视网膜屏障破坏。最近，有研究在PDR的新生血管内发现其巨噬细胞中有VEGF及其相关受体的表达。这表明巨噬细胞与DR发生发展的主要因子VEGF有着密切的联系。

2.3.2 巨噬细胞和TNF- α

巨噬细胞分泌的TNF- α 具有细胞毒性，具有促进血管平滑肌细胞凋亡、降低周围环境中血小板的稳定性和促进炎症反应等作用。而TNF- α 的产生又与AGE和其特异性受体的结

合密切相关。高糖环境下的巨噬细胞，除了能被诱导产生更多的IL-1及TNF- α 等细胞因子外，高血糖产物AGE还可作为抗原成分，诱导免疫细胞产生抗体，形成免疫复合物，进一步刺激巨噬细胞表达并分泌TNF- α 。

2.3.3 巨噬细胞和MMP

细胞外基质的降解可加重炎症反应并促进新生血管形成。巨噬细胞主要通过MMP影响细胞外基质的改变。巨噬细胞可直接产生MMP，也可通过VEGF诱导血管内皮细胞和视网膜色素上皮细胞（RPE）产生MMP。实验表明，RPE受巨噬细胞刺激后，MMP-2和MMP-9的分泌增加。同时在DR的高糖环境下，巨噬细胞更易于激活和浸润，从而增强MMP-1、MMP-2和MMP-9的活性，促进炎症反应。另外巨噬细胞源性的泡沫细胞也能加强MMP-2和MMP-9的活性。MMP-9能激活巨噬细胞释放IL-8，而IL-8可通过降解细胞外基质的屏障作用促进巨噬细胞的迁移。巨噬细胞通过产生MMP参与到DR的发生发展中，同时MMP又反过来通过加速巨噬细胞的聚集使DR更加严重。这样巨噬细胞和MMP之间形成恶性循环，加速了DR的发展。

3. 巨噬细胞和纤维化

巨噬细胞吞噬清除凋亡细胞的功能是它们的基本能力。当受到感染、病原微生物入侵或者有坏死的细胞存在时，巨噬细胞会被与疾病相关的一些信号分子激活。这些激活的巨噬细胞能够产生抗微生物的介质，比如一些活性氧或者蛋白酶等。它们能够帮助杀死病原体进而维持组织的稳态。但是，它们仍能分泌一些促炎因子，如TNF- α 、IL-1、IL-6和CCL2来进一步加速炎症反应。这种现象有时能导致伤口的愈合异常，最终出现纤维化。这一现象

已经在由各种条件性敲除的巨噬细胞所建立的伤口愈合模型上被充分证明了。因此，近年来的主要研究都集中在如何抑制炎症反应和阻止纤维化方向上。尽管当伤害停止时，大多数伤口愈合都会自行完成，但在一些急性的纤维化疾病上，创伤刺激并不能马上停止或者根本不知道刺激来源在哪。在这种情况下，将巨噬细胞由促炎型转变为抗炎型就显得十分关键。很多介导机制和各种相关的因子，如IL-4、IL-13、FC γ 受体、TLR通路和A2A受体通路等

都先后被研究人员发现并阐明。这些因子和受体都被证实能够激活巨噬细胞的抗炎作用。它们还能够继续分泌一些可溶性的细胞因子，如INS-1、VEGF和CSF1来促进伤口愈合。另一方面，巨噬细胞能够导致细胞外基质降解，吞

噬凋亡的肌成纤维细胞和细胞碎片来减轻免疫反应。因此，最近的纤维化研究主要集中在鉴别这些调节性的巨噬细胞以及据此发明一些与巨噬细胞抗炎作用有关的治疗策略上，如抗纤维化以及加速伤口愈合。

4. 巨噬细胞和代谢紊乱

随着生活水平的提高，各种代谢性疾病已成为21世纪威胁人类健康的重要因素，肥胖则是重要的研究热点之一。肥胖常伴随一系列代谢性疾病，包括胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂肪肝和动脉粥样硬化等，而这些疾病总有慢性炎症的伴随，因此巨噬细胞在这方面也发挥着举足轻重的作用。

脂肪组织分为白色脂肪组织（WAT）和褐色脂肪组织（BAT）。WAT不仅仅是能量的储存器官，还是能够通过分泌脂肪因子来调节脂质代谢的器官。而这一功能主要是由脂肪组织中的基质细胞和巨噬细胞共同参与调节的。在瘦型健康的个体中，脂肪组织巨噬细胞占基质细胞的10-15%，而这一比例在肥胖个体中则为45-60%。多出的这一部分能够分泌NOS2、TNF- α 及ITGAX等炎症因子，属于M1型巨噬细胞。早有文献报道，巨噬细胞能参与脂肪细胞的胰岛素抵抗。最新的文献表明，巨噬细胞还参与了白色脂肪组织的增大，使脂肪组织能够储存更多的营养物质。当脂肪组织出现一些急性的应激情况，脂肪细胞便会释放一些细胞因子，如CCL2、CCL5及CCL8等，它们会募集Ly6C阳性的炎症单核细胞进入WAT并分化成CD11c阳性的巨噬细胞，进而通过分泌促炎因子来促进胰岛素抵抗。

另外一种脂肪组织——褐色脂肪组织（BAT）则是主要的产热器官。几十年以来，人们一直认为产热是因为下丘脑的温度感应开关开启进而影响到了交感神经，最终导致产热。但是最新的研究表明，脂肪组织内的巨噬

细胞在体温调控中起着重要作用。在冷刺激下，BAT内的巨噬细胞的产热基因和WAT内参与甘油三酯分解的基因会被分别激活。比如缺失AAM的小鼠就不能由WAT向BAT供应足够的产热能源，这可能与巨噬细胞分泌的去甲肾上腺素有关。

巨噬细胞的抗炎、促炎双重身份也起着重要作用。近来的研究热点之一就是巨噬细胞极化在动脉粥样硬化（AS）中的作用。在AS中，巨噬细胞通过摄取修饰的低密度脂蛋白（LDL）转变成泡沫细胞。具体来讲，LDL经氧化修饰后能够激活循环血中的单核细胞，然后单核细胞通过降解细胞外基质迁移至组织炎症发生处，再通过摄取氧化型低密度脂蛋白（OX-LDL）形成泡沫细胞。此时的巨噬细胞可以产生促炎因子，如TNF- α 和IFN γ ，也可以产生抗炎的细胞因子，如IL-10和TGF-B等。高脂血症患者外周血中单核细胞会增多，并以炎症型单核细胞为主。炎症型单核细胞在血管中堆积，可直接损伤血管内皮细胞，并进入动脉壁分化成巨噬细胞，启动慢性炎症。外周血中ox-LDL可诱导巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）和粒细胞-巨噬细胞刺激因子（GM-CSF）表达。随着AS的发展，AS粥样斑块组织内巨噬细胞不断增多，并会极化成M1或M2型巨噬细胞。不稳定斑块组织中主要以M1型巨噬细胞为主，而稳定斑块组织中M2型巨噬细胞的比例增加，M1与M2型巨噬细胞处于动态平衡中。在AS晚期，患者血浆中出现Th2型细胞因子，激活M2型巨噬细胞，可

性肾排斥的大鼠模型证实M-CSF等促进巨噬细胞增生的细胞因子表达也显著增多，说明原位增生可能是浸润的巨噬细胞的另一个重要来源。对移植肾进行病理检查还发现，间质巨噬细胞数量与M-CSF相关，且在急性排斥时血清中M-CSF水平显著升高。

5.2 巨噬细胞和慢性排斥

急性排斥是术后一年内移植失败的主要原因，但长远来看慢性排斥导致的移植失败更多。研究表明巨噬细胞在慢性排斥中亦起着关键作用。具体来讲，在慢性排斥模型中，肾小球巨噬细胞浸润在移植后12-16周显著增多，这项研究进一步阐释了巨噬细胞在慢性排斥形成和发展中的作用。在大鼠模型中证实使用ANGII型受体拮抗剂可抑制与巨噬细胞相关的细胞因子的产生，使巨噬细胞浸润减少，进而使肾小管间质损伤减少。在移植后淋巴管生成

方面，巨噬细胞也起着重要作用。最近研究表明，新生淋巴管可能与慢性排斥有关。移植肾的淋巴循环系统可在移植后得到重新连接修复。巨噬细胞则通过表达血管内皮生长因子（VEGF）对淋巴管的生成起重要作用。另外，在新生淋巴管中存在的巨噬细胞还可释放iNOS，进一步造成移植肾损伤。

肾移植过程中还会出现缺血再灌注损伤（IRI）。在IRI过程中，固有免疫应答与适应性免疫应答相互影响，巨噬细胞参与其中并起关键作用。在IRI早期，肾脏巨噬细胞显著增多。对相关小鼠模型的研究证实，IRI的内源性配体可与巨噬细胞的模式识别受体，如TLR结合并参与IRI的发生过程。另外，在肾脏IRI时，巨噬细胞还可辅助适应性免疫应答的发生，对移植肾造成更大的损伤。



五、与巨噬细胞有关的诊断和治疗

巨噬细胞在各种疾病中的重要地位使针对巨噬细胞的治疗成为当今研究热点。下面我们就以几种常见疾病为切入点，探索以巨噬细胞为靶点进行治疗的研究现状。

1. 以巨噬细胞为靶点的治疗

此类治疗方案的代表药物有血管紧张素转换酶抑制剂（angiotension-conveting enzyme inhibitors, ACEI）、血管紧张素受体II阻滞剂（angiotensin II receptor blockers, ARB）、糖皮质激素和非甾体类消炎药等。

1.1 ACEI和ARB是肾素-血管紧张素系统的分子效应器

此类药物主要通过抑制巨噬细胞的功能来预防糖尿病视网膜损伤。实验动物模型的结果表明，ACEI和ARB可显著抑制大鼠视网膜新生血管形成、巨噬细胞黏附和视网膜ICAM-1的水平等。

糖皮质激素除了能抑制巨噬细胞的活性外，还能降低MMP的活性、下调黏附分子和VEGF的表达。实验研究表明，在糖尿病大鼠玻璃体腔内注射稀释的地塞米松后，能降低巨噬细胞间的黏附性，从而减少其聚集。另外，地塞米松还能显著抑制巨噬细胞源性的细胞因子，如TNF- α 和IL-1等，下调其分泌量可达80%。长效糖皮质激素曲安奈德有抑制巨噬细胞和中性粒细胞等向炎症部位迁移，阻止补体参与炎症反应等作用。研究发现DR患者在进行玻璃体切割术后，注射曲安奈德能明显降低房水中巨噬细胞的聚集水平。

阿司匹林属非甾体类抗炎药。有文献报道，阿司匹林可以抑制巨噬细胞释放MMP-2和MMP-9。高剂量的阿司匹林可通过抑制TNF- α 的表达，从而减轻糖尿病鼠视网膜巨噬细胞间的黏附，降低血-视网膜屏障的损害。另外，在糖尿病大鼠模型中，科学家发现

阿司匹林能明显下调中性粒细胞的信号调节酶的活性，从而减少DR视网膜的损伤。

1.2 以其特异性标记物为靶点

目前针对巨噬细胞的主要治疗手段还有以其特异性表达的标记物为靶点（如CSF1R）、以小分子化合物或抗体来竞争性抑制相应配体与巨噬细胞结合，从而降低巨噬细胞活性，达到治疗目的。这种手段在癌症治疗中已经到了临床试验阶段。而在防止纤维化方面，主要的治疗策略仍是防止巨噬细胞募集。这主要通过使用CCL2或者CCR2的抗体来抑制炎症巨噬细胞。例如，重组人血清淀粉样蛋白P（也叫做五聚环蛋白）在治疗自发性肺纤维化方面和治疗青光眼的术后疤痕方面均有良好疗效，这主要是通过促进巨噬细胞分泌IL-10，进而降低纤维化和炎症反应来发挥功效的。另外，使用抗体中和GM-CSF来达到治疗多重硬化症和类风湿性关节炎的方案已经到达了临床试验阶段。

相信在不远的将来，具有可塑性的巨噬细胞很可能会应用于控制肥胖、下调炎症因子和解决纤维化等方面。而巨噬细胞在抗炎型和促炎型之间的转化则极有可能应用于抗肿瘤领域。

1.3 巨噬细胞迁移抑制因子（MIF）

MIF是主要在内毒素和紫外线的刺激下由巨噬细胞和单核细胞分泌的一种强力的促炎因子。在使用DSS诱导的肠炎模型中，凝集素-1的表达增高。同时，MIF也在DSS诱导的模型中出现高表达。所以研究者使用抗MIF的复合物在动物模型上治疗由DSS诱导的肠炎模型。实验中，使用反义的ODN能够很好地在动物模型上达到疗效。但是这种以MIF为靶标的治疗方法在被应用到其它疾病，如病毒感染和抗肿瘤当中时疗效并不显著。这可能是由ODN降解速度较快造成的。

1.4 以IL-13信号通路为靶点的治疗

选择性地封闭IL-13信号通路已经在哮喘和特发性肺纤维化动物模型上取得了阶段性的进展。绝大多数的方案都是以制备IL-13受体的特异性抗体、可溶性抗体和嵌合蛋白为目标。最新的治疗方案是以人SNP分析为基础的，随后得出了IL-13R α 2能够被小分子化合物通过STAT6所影响的结论。未来以IL-13为

靶点的治疗或许能依靠更清楚的构效关系设计出更加特异性的药物。

1.5 临床上其它针对巨噬细胞的药物

随着人口老龄化状况的加剧，心血管病成为人类最主要的健康杀手。在抗击心血管疾病的药物中，以巨噬细胞为靶点的治疗方案一直都有着不错的进展。比如治疗风湿性关节炎时，可以使用单核细胞的抗体来抑制TNF- α 的分泌，英孚里希、依那西普和阿达木单抗在这方面都取得了不错的疗效。而5-羟基水杨酸则有时被用于炎症引起的肠炎。在各种以巨噬细胞为靶点的治疗中，CD64是个十分新颖的靶点。因为它的高亲和性，以及特异性表达在单核系统细胞上的特点，使其成为近年来的研究热点。在巨噬细胞特异性敲除CD64的小鼠身上，研究者发现慢性炎症导致的皮肤炎症显著改善。临床方面，针对类风湿性关节炎的治疗也获得了令人满意的结果。

2. 肿瘤相关巨噬细胞TAM方面的治疗措施

TAM已经被研究者们进行了广泛深入的研究，而以其为靶点的治疗方案也一直是研究热点领域。

2.1 调控TAM的表型

有研究表明使用CPG与IL-10受体的抗体可使TAM向M1型转化，并触发其抗肿瘤细胞的功能。多种敲除型小鼠模型上，科学家发现了TAM的M1或M2趋化性。而这些敲除掉的基因可能在M1和M2的转换中起关键作用，这为抗肿瘤治疗提供了新思路。

2.2 阻止TAM的募集

最新的结果显示，炎症趋化因子的抑制物能通过减少巨噬细胞的浸润来抑制肿瘤生长。TAM通过CSF-1/EGF促进乳腺癌细胞的侵袭，而阻断EGF受体或CSF-1受体可抑制巨噬细胞浸润和肿瘤细胞的迁移和侵袭。另外，

由于TAM趋向于定位肿瘤的缺氧区域，所以使用IFN- γ 转导的巨噬细胞也可能成为一种有效的抗肿瘤基因治疗方法。痢疾杆菌可特异性地诱导巨噬细胞凋亡。将其应用在小鼠模型中发现，Caspase-1依赖性的TAM出现凋亡。后期实验表明，肿瘤相比对照组有显著的减小。

2.3 抑制TAM的作用

在抑制TAM的作用中，十分重要的一点便是影响VEGF的释放，进而减少肿瘤血管新生。另外缺氧诱导的血管新生还依赖TAM分泌的CXCR4。CXCR4的拮抗剂在前列腺模型中表现出了显著的效果。其二，TAM产生的MMP家族能促进基质的分解和重塑，所以抑

制这些分子能阻止肿瘤细胞的侵袭和转移。双磷酸酯唑来膦酸是一种MMP的抑制物，在宫颈癌中，它能够抑制MMP9表达，最终影响肿瘤血管生成。其三，TAM产生的COX-2在肿瘤发生、发展过程中的作用也得到了实验支持，所以使用COX-2抑制物（非类固醇类的抗炎药）能减少各种肿瘤的风险。

2.4 调节TAM的免疫功能

TLR信号是TAM中NF- κ B重要的上游信号通路。在敲除TLR4的小鼠中，TAM既不产生促炎因子，也不产生促血管生成因子。另外，有实验表明肿瘤来源的热休克蛋白通过TLR4

刺激TAM，引起生长因子的产生，继而促进肿瘤生长。

在大多数肿瘤中，肿瘤细胞与巨噬细胞有共生关系：肿瘤细胞吸引巨噬细胞并维持其存活，TAM产生大量因子促进肿瘤的生长、侵袭与转移。以TAM作为治疗靶点，调控TAM的表型、阻断TAM的募集和存活、限制TAM的血管生成、阻止淋巴管生成和基质的分解及重塑等与TAM相关的促肿瘤作用，再辅以调节TAM免疫功能，将为未来肿瘤的治疗提供新线索。



百态 · 频道

www.LifeOmics.com

六、未来的研究热点方向

巨噬细胞从被发现到现在已经有近100多年的历史了。从其表面受体到内部信号通路，从细胞因子释放到对各个微环境的影响，从在各种疾病中产生的作用到对机体稳态的调节，巨噬细胞可以算得上已经被研究得相当透彻。但是科学家们还是在不断的探索中发现了其更多的不为人知的一面。这使我们对人体这一最重要的防御细胞的认识不断前进，并能够更好

地为人类健康服务。

最新的研究显示，科学家在巨噬细胞分型方面提出，除了M1、M2分型以外，M2型还可以被细分为M2a、M2b和M2c。甚至，更有学者将M2d和M4等加入巨噬细胞的分型中。对巨噬细胞进行更细致的分类，有助于我们更精确地掌握这一复杂细胞群体的功能，并加以利用。

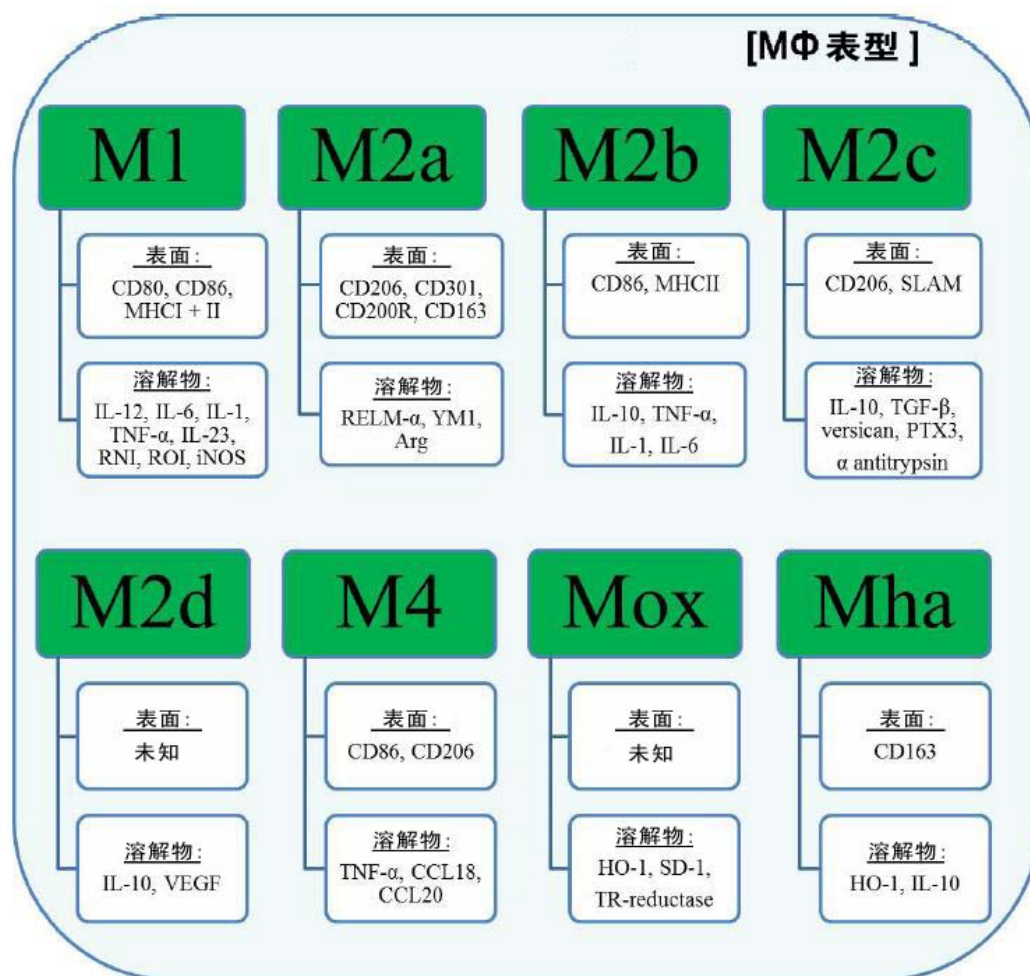


图13 近年来巨噬细胞根据其分泌物以及所表达的标记物被划分成更详细的亚型。
图片来源: Hristodorov, D., et al. (2012). Macrophage-Targeted Therapy: CD64-Based Immunotoxins for Treatment of Chronic Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)*, 4(9): 676-694.

在肿瘤治疗方面，巨噬细胞还有更多的领域值得研究。越来越多的证据表明巨噬细胞在肿瘤抗药性方面起着重要作用。例如，肿瘤细胞在化疗过程中释放巨噬细胞化学趋化因子（MCP-1），使巨噬细胞出现向肿瘤募集的现象。将CSF1受体抑制掉后，发现了局部的TAM减少，以及肿瘤增长速度、转移速度以及血管密度都降低的现象。这些发现使得TAM在化疗抵抗方面的功能得到更多的关注，以发挥抗药功能的TAM为靶点的治疗方案也处于积极的研究当中。

TAM具有多种亚型，而其可塑性的特征使科学家们致力于将TAM从M2促肿瘤型诱导成分泌IFN、NO及IL-12等强力的肿瘤抑制因子的M1型。现有的研究表明，联合使用长春新碱，环磷酰胺以及阿霉素，并且辅以CPG-ODN等免疫治疗，可以使TAM由M1向M2转变，从而上调MHC II、IFN- γ 、TNF- α 和IL-12。唑来膦酸也被证实能够减少VEGF表达，增加inos表达。此外，富含组氨酸的糖蛋白，COX抑制剂也都能够阻止TAM向M2型分化。有研究报道，Th1细胞、CD40阳性细胞也有影响TAM极化方向的能力。

由于TAM的强大作用，直接消除TAM是

现在临床治疗的选择之一。在小鼠肺癌模型中，清除巨噬细胞能够减少巨噬细胞的浸润和骨转移。在乳腺癌模型中，可以观测到巨噬细胞由M2向M1转化。在畸胎癌和横纹肌肉瘤中，肿瘤体积和肿瘤血管密度与巨噬细胞的浸润程度呈反比关系。更多的研究表明，巨噬细胞的清除能够提高化疗效果。索拉非尼在肝癌转移模型中有使巨噬细胞募集的效果，但唑来膦酸能够抑制这种效果并使肿瘤血管生成减少。氯膦酸盐是一直被用作治疗骨质疏松的药物，目前也用于在动物模型上去除TAM。这种方法已经被发现具有显著的抑制肿瘤增长的作用。最新的临床实验表明，氯膦酸盐能降低多发性骨髓瘤、乳腺癌和前列腺癌的骨转移几率。氯膦酸盐在治疗骨质疏松上的靶点是破骨细胞。它之所以还能作用于巨噬细胞，可能与它们的同源性有关。现已发现，氯膦酸盐能诱导巨噬细胞凋亡、巨噬细胞向肿瘤浸润以及VEGF和MMP9的表达。

总之在未来，越来越多的研究者不仅仅会将注意力集中在肿瘤细胞本身上，还会越来越多地注意到形成肿瘤微环境的其它参与者身上。而TAM或许是下一个更有效的治疗靶点。



七、总结

巨噬细胞具有多种重要的生理功能，与许多疾病的发生和发展有密切关系。每年都有更多、更新颖的关于巨噬细胞的高水平文章被发表，更有效的治疗方案被采用。可见这个在多种生理过程及疾病过程中扮演重要角色的细胞依然有着很多令人神往的未解之谜。这需要更多科学工作者投入更多的精力才能更好地利用巨噬细胞为人类健康服务。



参考文献

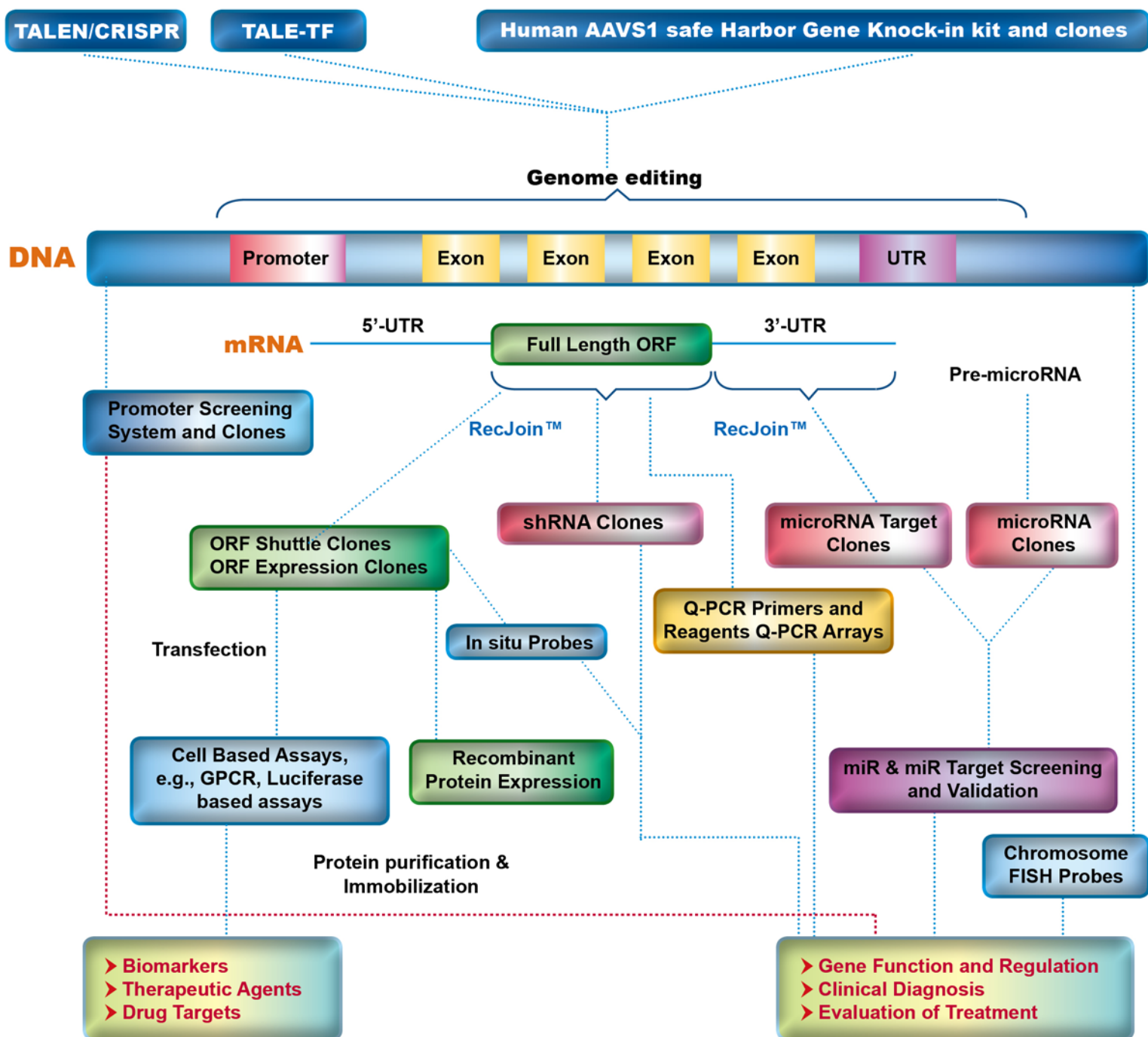
1. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 2000;406(6797):782-7.
2. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature immunology*. 2001;2(8):675-80.
3. Bouloumie A, Curat CA, Sengenès C, Lolmede K, Miranville A, Busse R. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2005;8(4):347-54.
4. Brown BN, Ratner BD, Goodman SB, Amar S, Badylak SF. Macrophage polarization: an opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine. *Biomaterials*. 2012 May;33(15):3792-802.
5. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3(1):23-35.
6. Gordon S, Martinez FO. Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. *Immunity*. 2010;32(5):593-604.
7. Hristodorov D, Mladenov R, Huhn M, Barth S, Thepen T. Macrophage-targeted therapy: CD64-based immunotoxins for treatment of chronic inflammatory diseases. *Toxins*. 2012 Sep;4(9):676-94.
8. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*. 2010 May;11(5):373-84.
9. Kharraz Y, Guerra J, Mann CJ, Serrano AL, Muñoz-Canoves P. Macrophage plasticity and the role of inflammation in skeletal muscle repair. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:491497. PubMed PMID: 23509419.
10. Mallmann MR, Schmidt SV, Schultze JL. Macrophages in human cancer: Current and future aspects. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 2012 (10).
11. Nagy ZS, Czimmerer Z, Nagy L. Nuclear receptor mediated mechanisms of macrophage cholesterol metabolism. *Molecular and cellular endocrinology*. 2013 Apr 10;368(1-2):85-98.
12. Nishihira J. Molecular function of macrophage migration inhibitory factor and a novel therapy for inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012 Oct;1271:53-7.
13. Okada S, Shikata K, Matsuda M, Ogawa D, Usui H, Kido Y, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes*. 2003;52(10):2586-93.
14. Sica A, Sacconi A, Mantovani A. Tumor-associated macrophages: a molecular perspective. *International immunopharmacology*. 2002;2(8):1045-54.
15. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):445-55.
16. 曹晓沧, 陈梦诗, 赵辉, 任贺, 黄鹤, 孟庆威. 巨噬细胞在炎症诱发肿瘤中的作用及其充当肿瘤治疗靶点的研究进展. *山东医药*. 2010;50(032):112-4.
17. 陈芳媛, 梁浩, 吉爱国. 单核/巨噬细胞——动脉粥样硬化的治疗靶点. *生命的化学*. 2011;31(6):785-9.
18. 范小娥, 田芳, 李筱荣. 巨噬细胞在糖尿病视网膜病变中的作用. *国际眼科纵览*. 2010;34(2):107-10.
19. 况晓东, 周晓燕, 艾有生. 巨噬细胞极化与代谢性疾病的研究进展. *实用临床医学*. 2012;13(4).

20. 李静, 李荣山. 巨噬细胞在大鼠糖尿病肾病发病机制中的作用. 中国中西医结合肾病杂志. 2005;6(2):79-82.
21. 李雪, 孙启全. 单核/巨噬细胞与同种异体肾移植排斥. 肾脏病与透析肾移植杂志. 2011;2:020.
22. 刘媛媛, 谢晓娜, 李广红, 李红岩, 刘丽, 朱栗文. 巨噬细胞与胰岛素抵抗研究进展. 实用医学杂志. 2011;27(20):3796-8.
23. 鲁郡, 雷涛. AGEs 对免疫细胞作用的研究进展. 国际内分泌代谢杂志 ISTIC. 2007;27(2).
24. 马雅莹, 蔺洁, 秦明照, 曾辉. 单核-巨噬细胞亚型与动脉粥样硬化. 中华临床医师杂志 (电子版) ISTIC. 2010;4(5).
25. 毛宝龄. 巨噬细胞与全身炎症反应综合征的研究现状与展望. 解放军医学杂志. 1997 (01):5-6.
26. 穆璐, 庄晓明, 刘锐敏, 曾静波. 血清巨噬细胞移动抑制因子, 肿瘤坏死因子- α 与糖尿病肾病的相关性研究. 首都医科大学学报. 2012;33(3):385-8.
27. 王锋, 汪年松. 巨噬细胞与糖尿病肾病. 国外医学 (泌尿系统分册). 2005;25(5).
28. 王玉容, 徐勇. p44/42MAPK在糖尿病肾病中的研究进展. 医学综述. 2010 (14):2084-6.
29. 杨莹. 巨噬细胞移动抑制因子在 2 型糖尿病大血管病变中作用的研究进展. 疑难病杂志. 2012;11(008):647-9.



功能基因组研究线路概览 (GeneCopoeia产品与服务)

Products and Services: A Functional Genomics View



热点

Hot Topics

重口味疗法



Max Nieuwdorp备好了淡棕色的人类粪便以用于移植。

据业内人士透露，在将来的某一天，粪便也有可能“变废为宝”，用来治疗某些疾病。不过还需要进行更加深入的研究。

Max Nieuwdorp从2006年开始在大学医学院（Academic Medical Center, AMC）的内科担任住院医师，没多久他就碰到了一个不幸的病人，那是一位81岁高龄的老太太，因

尿路感染引起的并发症而入院，看起来几乎没有什么机会康复了。当时这位老太太的身上已经长了严重的褥疮，还发着高烧，并且已经不能进食了。医生给这位患者用了多种抗生

素，结果肠道正常菌群也都被杀死了，引起了艰难梭状芽胞杆菌（*Clostridium difficile*）的机会感染，导致了严重的腹泻和肠炎。医生给她用了好几个厂家生产的万古霉素（vancomycin），这是治疗艰难梭状芽胞杆菌的标准方法，可是没过多久，艰难梭状芽胞杆菌也和标准的流程一样，出现了耐药性。

艰难梭状芽胞杆菌是一种非常有名的病原体，光在美国一年就会导致1.4万人死亡，其中很多人都和这位老太太一样，是在使用了大量抗生素之后诱发了艰难梭状芽胞杆菌的机会感染。

不过Nieuwdorp并没有就此放弃，他说：“我当时还很年轻，也很天真，所以就到PubMed上搜索，看看有没有什么办法能够救救这位老太太。”终于，Nieuwdorp搜索到一篇在1958年发表的文章，这是美国丹佛市科罗拉多大学（University of Colorado, Denver）一位名叫Ben Eiseman的医生发表的论文，介绍了一种“粪便移植术（fecal transplant）”。“于是我找到我的上级医生Joep Bartelsman，说我想试一试。”Nieuwdorp继续介绍道。

最开始Bartelsman还认为Nieuwdorp在开玩笑，不过最终他还是同意尝试一下。他们的方法很简单，先对这名老妇人进行肠道灌洗，看看能不能把艰难梭状芽胞杆菌给冲洗出来，然后再将健康人（这一次选择的是老太太的儿子）的大便提取物（肠道正常菌群）移植到这名老太太的肠道内。Nieuwdorp等人将老太太儿子的大便和盐（saline）混匀，然后通过鼻饲管将混合物直接注入了老太太的十二指肠（duodenum）里。

三天之后，这位好运的太太神奇般地自己走着出院了。于是Nieuwdorp和Bartelsman决定趁热打铁，在接下来的几个月里又用这种方法继续对另外6名艰难梭状芽胞杆菌感染的患者进行了治疗。由于这种方法太过恶心，所以他们俩通常都会等同事们去吃饭的时候才会

偷偷地开始操作。结果有4名患者很快就康复了，另外2名患者在重新接受了另外一名“捐赠者”提供的大便之后也很快恢复了。很明显，这些移植到患者体内的细菌重建了肠道正常的微生物环境，从而使患者得以康复。

不过当Nieuwdorp在院内会议上介绍他们的成功经验时，一位内科医生直接走到他的面前，脸上带着嘲讽的笑容说道：“如果你真的想让我们用大便来治疗艰难梭状芽胞杆菌感染，那你为什么不给心血管病人也试试？”然后这名医生就离开了会场。

不过这种质疑没有持续多长时间，现在很多医生都非常支持Nieuwdorp的疗法。也有越来越多的人意识到肠道微生物生态系统（gut's microbial ecosystem）与人体健康的关系，甚至还有一些人认为，如果将肠道微生物给彻底换一遍，还有可能治愈其它疾病，比如炎症性肠病（inflammatory bowel disease）、糖尿病（diabetes）和让医生们束手无策的慢性疲乏综合征（chronic fatigue syndrome）等。现在，越来越多的医生开始接受并使用大便移植疗法，在网络上也出现了各种各样的大便疗法“自助式”指南，帮助大家克服心理障碍，自己给自己治疗。

但是Nieuwdorp认为，我们现在对这种大便疗法的认识还不够透彻，缺少一整套科学的操作方案，所以他现在也是力主对大便移植疗法开展更深入科学研究的人士之一。大学医学院附属医院于今年的1月在著名的《新英格兰医学杂志》（*The New England Journal of Medicine, NEJM*）上发表了一篇文章，介绍了他们对大便移植疗法开展随机对照临床试验的相关工作，这是类似的科研工作第一次在世界上公开报道。Nieuwdorp也和好几个从事基础科研工作的科学家达成了合作，准备更深入地研究大便疗法背后的作用机制。Nieuwdorp希望这些科研工作最终能够让我们取其精华去其糟粕，摆脱恶心的大便，选取其中最有价值的有益菌株造福广大的患者。

从边缘走向主流

Nieuwdorp搜索到的那篇由Eiseman撰写的文章是好几十年前发表在《外科学》(*Surgery*)杂志上的一篇文章，文章中介绍了通过往患者的肛门里灌入液化大便的方法，治愈了多名伪膜性肠炎(pseudomembranous enterocolitis)患者的成功案例。虽然引起伪膜性肠炎的病原微生物也许不是艰难梭状芽胞杆菌，但是这两种病的临床表现却非常相似。而且这也并非是医疗史上首次使用大便的案例，早在公元4世纪，就有一位名叫Ge Hong的中国医生在医书中记载了用粪汤治疗食物中毒和严重腹泻的方法，而且在17世纪，中国的医生们也会使用大便治疗有肠道问题的牛。

在Eiseman的文章发表之后，也陆续有类似的案例在零星的报道，但是几十年过去了，整个医疗界都没有关注过这种疗法。由于抗生素的发展，这种古老的、原始的治疗手段几乎都快被人们给忘光了。

Nieuwdorp最开始也没有对这种技术给予太多的关注。当他治好了那7名患者之后，就到美国加州大学圣地亚哥分校(University of California, San Diego)做博士后去了，当时他研究的方向是血管与肠道内壁上的糖分子。2008年，Nieuwdorp又回到了阿姆斯特丹，直到这个时候他才把注意力重新放回到研究肠道微生物与机体代谢之间关系的问题上。并且他也将他之前的大便移植治疗结果进行了总结，于2008年发表在了荷兰的一家医学杂

志上。

由于耐药性问题日渐突出，现在艰难梭状芽胞杆菌感染复发的病例也慢慢多了起来。由于《纽约时报》(*The New York Times*)在2010年的时候刊登过一篇由美国明尼苏达大学医学中心(University of Minnesota Medical Center in Minneapolis)的消化科医生Alexander Khoruts撰写的文章，介绍了使用大便疗法成功治愈多个艰难梭状芽胞杆菌严重感染病例的成果，所以美国人对这种疗法的兴趣越来越大。“于是我意识到，应该让社区医生们也了解并接受这种技术，但是首先我们应该进行随机对照临床试验，证明这种疗法确实行之有效。”Nieuwdorp解释道。

于是他们用临床上治疗艰难梭状芽胞杆菌感染的经典疗法——万古霉素，或者万古霉素辅以肠道灌洗的方法和大便移植疗法进行了一次对比。他们计划在这次实验研究工作中一共招募120名患者作为实验对象，但是在对43名患者进行完试验之后，试验数据及安全监事会就终止了试验，因为在使用大便疗法的试验组里，治愈率高达94%，可是在使用万古霉素，或者万古霉素辅以肠道灌洗方法这两个对照组里，治愈率分别只有31%和23%，所以试验如果再继续下去，对剩下的对照组患者是不人道的。Khoruts认为，他们在NEJM上发表的那篇文章已经将这种大便疗法带到了最主流的医学平台上。

需要更多证据的支持

很多医生并不需要别人去说服他们，他们自己就会主动接受大便移植疗法。澳大利亚消化道疾病中心(Australian Centre for Digestive Diseases in Five Dock)的医生Thomas Borody就是其中之一，他从1988年就开始尝试这种大便疗法，已经对3000多

名患者进行了治疗，这些患者中不仅有艰难梭状芽胞杆菌感染的患者，还有很多其它过敏性肠病综合症的患者，比如炎症性肠病、便秘、关节炎(肠道综合症)、骶髂关节炎(sacroiliitis)等。Borody也根据这些工作成果发表了好几篇论文，比如在他去年发表的一

篇文章中就介绍了最新的进展，他用大便疗法对62名溃疡性结肠炎（ulcerative colitis）患者进行了治疗，治愈率达到了68%，病情缓解率更是高达92%。

虽然大家都认为Borody是这个领域里的先驱，但是他从未做过随机对照试验。与此同时，还有很多人成功地治疗过其它几种非肠道疾病，比如帕金森氏病、自闭症、多发性硬化（multiple sclerosis）等，这些成果似乎也与肠道微生物生态系统的改变有关。不过这些都只是零散的案例，样本量都太小，即便有好几个成功的案例，也缺乏对照试验的结果。

不过现在已经有好几个非常严格的临床对照试验正在进行当中，其中一个是由加

拿大麦克马斯特大学（McMaster University in Hamilton, Canada）开展的溃疡性结肠炎试验，另外一个则是由中国南京医科大学（Nanjing Medical University in China）开展的克罗恩病（Crohn's disease）试验。Nieuwdorp最近也刚刚开始了他的第二次试验，不过这一次他选择的是代谢综合征（metabolic syndrome）患者，所谓代谢综合征指的就是我们人体由于代谢失调，进而导致的肥胖，这往往是患糖尿病的前兆。去年，Nieuwdorp的团队报道称，将身材苗条的正常人的大便秘植给代谢综合征患者，可以增强这些患者机体对胰岛素的敏感度，这可是一个非常积极的信号。

肠道的感受

科学家们发现，大便秘植至少对15种以上的疾病有积极的治疗效果，但是到目前为止，还缺少足够的、确凿的科学证据。

用大便秘植方法治疗的肠道疾病

- ④ C. difficile感染复发患者
- ③ 过敏性肠道综合症患者
- ③ 慢性便秘患者
- ③ 溃疡性结肠炎患者
- ③ 克罗恩病患者

用大便秘植方法治疗的非肠道疾病

- ④ 代谢综合症患者
- ② 慢性疲乏综合征患者
- ② 多发性硬化病患者
- ② 特发性血小板减少性紫癜患者
- ② 自闭症患者
- ① 帕金森氏病患者
- ① 类风湿性关节炎患者
- ① 骶髂关节炎患者
- ① 口臭患者
- ① 粉刺患者
- ① 失眠患者
- ① 抑郁症患者

关键：

- ④ 随机对照临床试验
- ③ 病例系列已经发表
- ② 独立病例发表
- ① 暂未发表



美国纽约 Montefiore 医学中心（Montefiore Medical Center in New York City）的Lawrence Brandt也是一位大便秘植疗法的先驱者，他也正在招募艰难梭状芽胞杆菌感染复发患者，准备进行第二次临床试验。这项工作早在Nieuwdorp那篇NEJM文章发表之前就已经启动了，而且他们的试验设计和Nieuwdorp等人不同，Brandt的试验是全盲的试验，同时还设有安慰剂对照组。他们既会给患者使用健康者捐赠的大便，也会使用患者自身的大便。Nieuwdorp认为这种试验设计才是最标准的试验设计，所以他也准备在代谢综合症实验中采用这种方法。他说道：“有一些人会说他们并没有使用自己的大便。但是他们有时候也会出错。”

Borody表示他非常支持开展绝对的全盲试验，他自己就是一名溃疡性结肠炎患者，他也准备拿自己做实验。但是他认为，对于Nieuwdorp开展的艰难梭状芽胞杆菌感染试验

却没有必要这么干，因为早就已经有一堆的证据证明这种疗法的确非常有效了。Borody介绍说：“这种全盲的临床试验方案在一开始没能被伦理委员会通过。”

要求治疗的迫切需求

随着大便移植疗法的口碑逐渐传播开去，很多医生也都开始尝试这项疗法，很多私人诊所甚至还从中看到了巨大的商机。Khoruts就介绍说：“我认为，第一代尝试这种技术的医生都是理想主义者。可不幸的是这种状况已经发生了改变。”据Nieuwdorp介绍，很多患者现在都非常想接受这种治疗，他自己就经常接到这类电话和电子邮件，甚至有患者亲自找上门来要求为他们进行大便移植治疗。不过对于这些要求，Nieuwdorp通通都回绝了，但他会让其中的一些患者去找Borody。

与此同时，DIY式的大便自助治疗运动也在逐渐兴起。比如在互联网上就有网站教大家如何自己进行肠道灌洗；如何用奶昔机自己准备移植用的大便；如何用灌肠的方法，或者是鼻饲管给自己移植其他人的大便等。还有患者在YouTube上发布了一段视频，教大家在进行大便移植时如何用维克斯达姆膏（Vicks VapoRub，就是谢耳朵感冒时往胸前擦的那东西）盖住令人恶心的臭味。甚至还有人喝粪汤。

科学家们认为这些尝试都非常危险，因为大便移植疗法并不是毫无风险的。比如在今年8月初，就有两名患者在进行大便移植治疗时患上了诺如病毒（Norovirus）肠炎和腹泻。可是大便提供者的诺如病毒检测结果为阴性，所以医生们怀疑，是患者在其他地方感染了病毒。另外，还有一名78岁的老年溃疡性结肠炎患者在接受大便移植治疗之后不仅没有

缓解病情，反而加重了病情。当然这也可能与他的医生在开始大便移植治疗之前就停用了强的松（prednisone）有关。

为了降低治疗风险，医生们在开始大便移植治疗之前都会对供者进行体检，确保他们都没有携带可通过粪便传播的致病病原体（包括病毒、细菌和寄生虫等），除此之外，还会检测HIV、HBV、HCV、巨细胞病毒（cytomegalovirus）、EB病毒、空肠弯曲杆菌（Campylobacter jejuni）、人芽囊原虫（Blastocystis）等病原体。但是即便如此，还是不能保证绝对安全，而且非传染性疾病也并非就没有坏处。糖尿病、动脉粥样硬化（atherosclerosis）、自闭症和结肠癌等疾病也都会影响肠道微生物微环境的组成。科学家们正在开始从事这方面的研究工作，所以Khoruts认为还是应该谨慎一点，不要不加处理地完全使用捐赠者的大便，那样很有可能会带来麻烦。

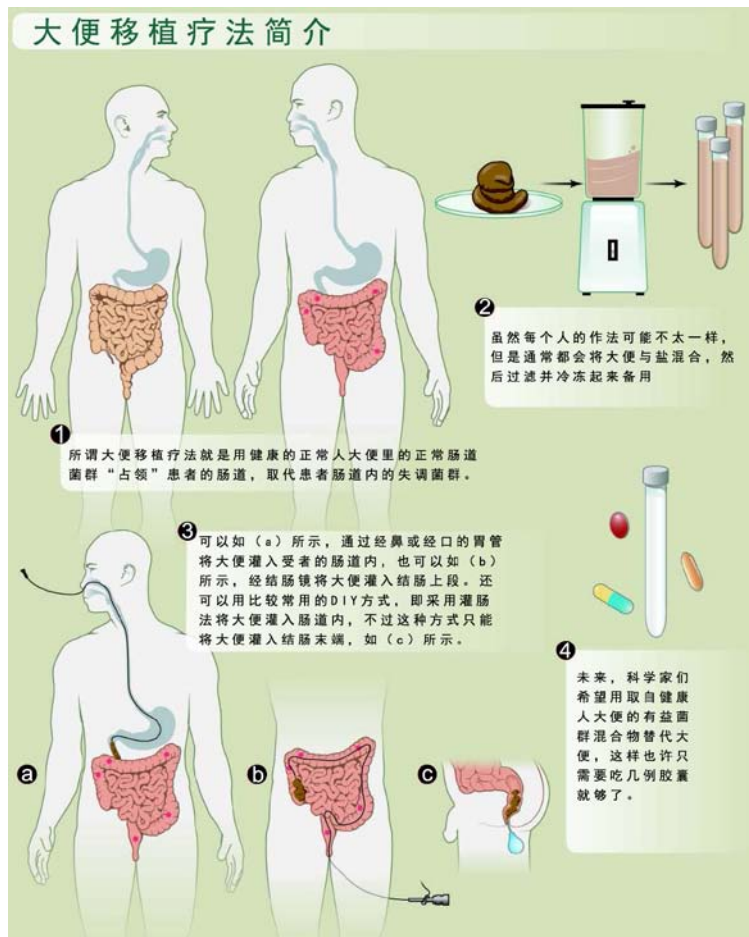
Khoruts正在研究如何确定最佳的大便捐赠者，他列出了一长串的标准，并且根据这些标准选择了一批健康的捐赠者，将他们的大便收集起来，进行冷冻保存，建成了一个大便资源库。到目前为止，Khoruts的患者中绝大部分选用的都是自己亲属捐赠的大便，可是其中鲜有非常健康者。“如果这名患者都70岁了，你当然用不着请希腊众神来救他。可是对于年轻点的患者来说，移植到他们体内的细菌会跟随他们好几十年，我们当然应该用一些好一点的细菌了。”Khoruts这样说道。

机制研究

了解大便秘植疗法起效的机制是更安全地开展大便秘植治疗工作的关键所在。这些供体菌群在进入受者肠道之后会长久地“定居”下来吗？是哪一些菌株发挥了最关键的治疗作用？外来的菌群与受者自身菌群会发生怎样的相互作用？为了解答上面这些问题，Nieuwdorp与荷兰瓦赫宁根大学（Wageningen University）的微生物生态学家Willem de Vos开展了合作。De Vos的专业是研究厌氧菌（anaerobic bacteria）。我们知道在肠道微生物中最多见的就是厌氧菌。“我们已经发现，在艰难梭状芽胞杆菌感染患者的肠道内，有一些非常重要的菌株已经消失了，而很多我们并不想看到的菌株则成为了肠道内的优势菌种。” De Vos介绍说。De Vos

还发现，在艰难梭状芽胞杆菌感染患者的肠道内，菌群的生物多样性非常低，与1岁大的孩子差不多。不过在接受了大便秘植治疗之后，源自供体的厌氧菌群都能够在受者肠道内定居下来，这些患者肠道内的生物多样性很快也就恢复正常了。

Nieuwdorp还和瑞典哥德堡大学（University of Gothenburg）的Fredrik Bäckhed进行了合作，Bäckhed掌管着一间动物房，他们专门培育无菌的试验小鼠。有了这些小鼠，就能够对每一种菌株的作用进行研究。“我们对不同捐赠者的大便进行了研究，希望能够找出可以区分健康者和患者的超级细菌。” Nieuwdorp介绍说。



Nieuwdorp等人的最终目的就是彻底放弃大便，只给患者移植最有价值的有益菌。不过据Borody介绍，这些人工培养的菌群可能也有其不利的一面。比如它们的活力可能就不如在大便完整生态系统中生存的菌群。再比如这些细菌在实验室的传代培养过程中可能会发生突变，丧失某些治疗功效。

但是很多科学家还是认为提取有益菌群才是未来的发展方向。日本东京大学（University of Tokyo）的Kenya Honda等人最近就发表了一篇文章，他们用17种无害的产气荚膜杆菌（*Clostridium*）成功地治愈了患有结肠炎（colitis）和过敏性腹泻（allergic diarrhea）的实验鼠。因为之前的研究发现，这些产气荚膜杆菌能够诱导调节性T细胞（regulatory T cell）抑制过度活化的免疫反应。

加拿大皇后大学（Queen's University）的Elaine Petrof和加拿大圭尔夫大学（University of Guelph）的Emma AllenVercoe联合开展了一项名为RePOOPulate的研究项目，他们从大便中找出了33种菌株，准备用这些细菌对艰难梭状芽胞杆菌感染患者和炎症性肠病患者进行治疗。他们希望用这些菌株取代大便移植疗法，既能够达到治疗的目的，又避免了大便移植疗

法带来的潜在危害。AllenVercoe最开始培育了70种细菌，然后Petrof又根据每一种菌株的致病性和耐药性从中挑选出了一些。在选择到最后阶段，Petrof则完全依靠自己的判断，我会问我自己：“我会给我妈用这种细菌吗？不会。那好，我就不选它。”

美国的Rebiotix公司也在做同样的工作。美国食品与药品监督管理局（FDA）最近刚刚给公司开了绿灯，准许他们开展II期临床试验，检测他们开发的数百种肠道菌群混合药物对艰难梭状芽胞杆菌感染患者的治疗效果。“我们并不认为我们的这个产品属于大便移植疗法。我们开发的是一种微生物恢复疗法。我们这属于生物治疗。”Rebiotix公司的创始人兼首席执行官Lee Jones在电子邮件里这样写到。

Nieuwdorp认为大便移植疗法还有很多其它用途，不过这还需要时间去开发。“我现在才36岁，我希望到我60岁的时候，微生物检测能够成为医院检验科里的一项常规检测手段。”Nieuwdorp说道。就目前的局面来说，Nieuwdorp也很高兴，因为再也没有人对大便移植疗法嗤之以鼻了。在他所在的医院里，医生们都在尝试用大便移植疗法治疗各种疾病。“而且现在也有人在用大便移植疗法治疗心血管疾病了。”Nieuwdorp笑着说道。

管理机构正在努力适应非传统疗法

将一个人的大便塞到另外一个人的肠子里，这件事做起来非常简单，可是管理起来就没这么容易了。伴随着快速兴起的大便移植疗法而来的是广大患者和医务人员对这项技术高涨的热情，管理部门正在思考应该如何应对这种局面。大便移植疗法所处的是一种灰色地带，介于组织器官

移植和益生菌疗法（probiotic therapies）之间，其风险现在还是未知的。配套出台相应的管理法规是非常困难的，因为这和输血等其它疗法不同，每一个人都可以在自己家里完成大便移植操作。

到目前为止，欧洲医药局（European Medicines Agency）还没有

出台相关的管理规定。临床医生们唯一需要注意的就是在术前要获得患者的知情同意，而且需要严格遵守一套筛选标准，找到合适的供者。在已经开展了数千例大便移植术的消化内科医生Thomas Borody的故乡澳大利亚也只有类似的非常不严格的管理规定。

可是美国的FDA最近却出台了一项规定。FDA于今年的5月2号和3号召开了研讨会，该组织的Jay Slater介绍说，FDA认为这种大便移植疗法是一种未获正式批准的新型疗法。这也就意味着，任何大便移植操作都只能在FDA批准的临床试验项目中开展，而且从事这项操作的临床医生们还需要填写一份新药使用申请表（Investigational New Drug application, IND），完成这一整套流程一般需要好几个月的时间。不过FDA也表示，对于涉及到延长患者生命的特例，他们也可以网开一面。

FDA的发言人表示，Slater的言论并不代表FDA会调整相关的政策。但是很多科研人员还是将Slater的言论解读为这是FDA在压制大便移植疗法。美国纽约Montefiore医学中心的Lawrence Brandt就表示，他拒绝了25名前来求医的艰难梭状芽胞杆菌感染复发的患者，因为他们医院的律师要求他这么做，尽管大量的证据表

明大便移植疗法对这些患者有奇效。

患者和医生们一直都在呼吁FDA不要干涉他们的治疗工作。在FDA召开的研讨会上，FDA的官员们听取了来自美国印地安那州的57岁的Catherine Duff（她之前是一名医务事物管理人员）的汇报，汇报中介绍了她是如何用大便移植疗法治好了艰难梭状芽胞杆菌感染，捡回了一条命的经过。Duff向FDA恳求道：“请为全美国和全世界的患者开一条绿色的生命通道吧，请快一点吧。”

同样参与了这次研讨会的美国明尼苏达大学医学中心（University of Minnesota Medical Center in Minneapolis）的消化科医生Alexander Khoruts认为，Duff的发言肯定给FDA的官员们留下了深刻的印象。FDA于今年7月18日发布的新版指南中就这样写到：“可以慎重对待艰难梭状芽胞杆菌感染患者”，这也就意味着，在某些情况下，医生们可以对患者进行大便移植治疗而无需获得FDA的批准。不过对于其它疾病，以及艰难梭状芽胞杆菌感染的婴幼儿患者，还是需要填写IND。大家普遍认为新版指南是FDA采取的一个权宜之计，以便给自己留出足够的时间，制定出更加贴合实际的管理规定。



患者的呼声。在FDA于今年5月召开的听证会上，艰难梭状芽胞杆菌感染患者Catherine Duff做了发言。

如果科学家们能够用有益菌群混合物来替代大便，那么通过FDA的审查就会容易很多，因为这样更简单，也更安全。在今年的7月29日，FDA就同意Rebiotix公司为他们开发的有益菌群混合物进行II期临床试验。但是一款类似的产品则没有获得加拿大联邦管理局（Canada's federal regulatory agency）的批准。在用33种取自大便的菌株混合物治疗了2名艰难梭状芽胞杆菌感染患者之后，加拿大卫生部

（Health Canada）于2011年叫停了这个名叫RePOOPulate的研究项目。因为这种混合制剂是一种人工产品，使用这种产品需要获得管理部门的批准，而且需要符合一长串的规定。

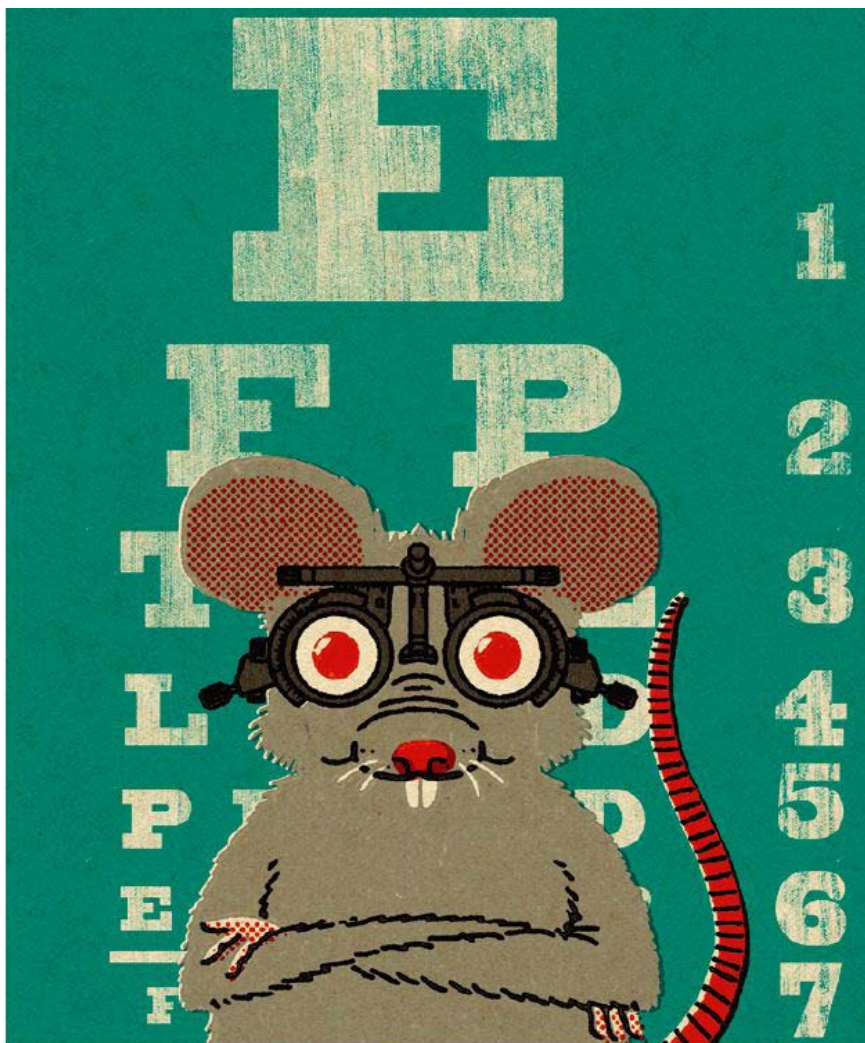
RePOOPulate项目的负责人Elaine Petrof认为，实际上他们也并不是没有道理的。加拿大卫生部也知道，这项技术并没有就此消失，只是希望他们不要牵涉其中。

原文检索：

JOP DE VRIEZE. (2013) The Promise of Poop. *Science*, 341:954-957.



YORK/编译



透过鼠眼看世界

有一些脑科学研究人员正越来越多地使用小鼠作为实验对象，开展与视觉处理机制（visual processing）相关的科学研究工作，但是另外一部分科研人员却认为这种做法是比较短视的策略。

当Cris Niell宣布他打算研究小鼠视觉功能的时候，比他更资深的神经科学家们对此项工作都是不太看好的。我们知道小鼠是昼伏夜出的动物，他出行主要依靠的是鼻子和胡须所提供的嗅觉和触觉，所以很多科研人员都认为那首脍炙人口的幼儿园儿歌——“三只小盲鼠”所描述的就是真实的情况，那么研究小鼠

的视觉功能就没什么意义了。用猴子做实验动物才比较恰当，因为猴子与我们人类一样，也有一双大大的眼睛，我们也都是直视前方的动物，并且都有非常敏锐的视觉。另外，科学家们还可以借助已经发展了几十年的灵长类动物实验技术，而且猴子的实验结果更接近我们人体的情况，更容易被运用到人体视觉研究工作

当中。“当时大家都在说，‘研究小鼠的视觉，我看他是疯了。’” Niell回忆说。

但是Niell自己坚信，小鼠一定会给他带来机遇。从20世纪60年代开始，科研人员就开始以猫和猴子做试验对象，研究大脑的视觉处理机制，即大脑通过哪种机制将眼睛看到的图像信息转换成大脑能够识别的图像信息。但是如果要在细胞水平上开展这种研究，科研人员需要能够非常精准地对神经元细胞进行试验、监测和记录，在猫和猴子的动物实验中很难做到这一点，可是对小鼠做这样的试验却比较容易。Niell认为，如果小鼠与我们灵长类动物拥有相似的视觉处理机制，那么用小鼠开展视觉研究就是很有意义的，至少可以获得大量的试验数据，帮助我们了解大脑是如何从视神经中提取信息的，或者帮助我们更进一步地了解大脑的视觉处理机制。

Niell好不容易找到了一位支持者，他就是美国加州大学旧金山分校（University of California, San Francisco）的Michael Stryker。Stryker之前也做过一些小鼠视觉研究试验。于是Stryker给Niell提供了一个博士后的职位，终于在2005年，他们正式开始了小鼠视觉研究工作。

差不多十年过去了，现在Stryker和Niell都转到了工业界发展，供职于较大的公司。不过在去年召开的神经科学年会（annual meeting of the Society for Neuroscience）上，Niell参加了小鼠视觉研究分会。2012年的3月，美国西雅图Allen脑科学研究所（Allen Institute for Brain Science in Seattle, Washington）宣布将投资超过1亿美元启动一

个为期十年的小鼠视觉中枢作图研究计划。同年6月，美国纽约的冷泉港实验室（Cold Spring Harbor Laboratory in New York）也举办了一个两周的视觉培训班，主要介绍的就是小鼠大脑的前叶和中枢部分。据该课程班的负责人，美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的神经科学家Andrew Huberman介绍，在参加这个学习班的22名同学当中，超过3/4都是使用小鼠作为研究对象，从事视觉系统研究的，而Huberman本人还使用过乌贼和猕猴。Huberman还指出，早在2001年他们班上只有一至两名学生是使用小鼠开展视觉系统发育研究工作的，而且还没有人从事功能方面的研究，所以他认为，现在这种局面简直就是一个爆炸式的增长。

这种转变主要是由于科技的进展、实验手段上的改进，这让科研人员们现在有能力用光线来监测，并控制小鼠特定的神经元细胞。动物试验后勤保障和伦理方面的考虑也是一大因素。与拿猴子做实验相比，用小鼠来做实验相对成本比较低，而且速度快、还不太容易招来伦理道德方面的争议。

不过Huberman也认为，小鼠研究成果能否照搬到人体上这还是一个需要讨论的问题，他表示，小鼠的视觉中枢就好比是我们神经科学界的一部智能手机。每个人都觉得有必要弄一部来玩玩，但我们真的有必要好好想一想，是不是只是因为小鼠试验比较简单才要这么干。这项工作可能是发明电以来最伟大的一项发现，也有可能只是一段毫无用处的小插曲。

向老鼠求助

Niell希望能够重复那些著名的视科学研究试验。上个月刚刚去世的David Hubel早在上世纪五六十年代时就曾经与Torsten Wiesel开展过这方面的试验。当时他们使用的实验

对象是猫和猴子。他们往动物的大脑里插入电极，然后用扬声器来记录大脑神经元细胞的活动情况。当给这些动物看斜线或者移动的小点时，Hubel等人就能发现（听到）神经元细胞

活动的信号。这些声音信号可以告诉Hubel等人，动物大脑里哪一些区域与处理视觉移动信号或边界信号相关。后来Hubel和Wiesel凭借这个工作获得了诺贝尔奖。这一研究成果也成为了经典的皮质运算（cortical computation）事例，证明神经元细胞之间的确有相互作用，能够传递信号、转换信号。

该结果证实，视觉皮质中枢里的神经元细胞能够以非常高的选择性对眼睛捕捉到的输入信号进行处理，比如其中有一些细胞只对斜线有反应，另外一些则只对水平线有反应，还有一些只负责识别左倾40度的条纹，另外一些只负责识别右倾30度的点线。

现在已经在美国俄勒冈大学（University of Oregon in Eugene）拥有一间实验室的Niell当时也意识到，这些发现是否准确其实很难确定。因为当时使用的电极常常会损伤动物娇嫩的脑组织，所以监测的作用没起到多少，更多时候起到的反而是损伤脑神经的作用。于是Niell和Stryker对整个试验重新进行了设计，他们这一次使用的是硅制的微电极，终于找到了一个能够对每一个小鼠脑神经细胞进行监测的新方法。

Stryker曾与Hubel和Wiesel一起工作，他回忆起第一次看到小鼠视觉试验（让小鼠看一连串斜线）时监测到的脑神经活动图时的情景。神经元活动信号在监测图上显示为指向特定方向的、非常尖锐的峰。而且当这些斜线的倾斜角度减少到20度的时候，脑神经元细胞就不再活动了。“我当时简直不敢相信这个结果，太漂亮了，简直就跟教科书里的一模一样。”Stryker说道。

这些试验表明，小鼠视觉皮质中枢里的神经元细胞与猫或猴神经元细胞的选择性是一样高的。Niell和Stryker认为，这足以说明可以用小鼠当作试验材料，开展视觉机制研究工作。

消息传出之后，很快就有人到他们实验室来参观。Hillel Adesnik和Bassam Atallah这两位神经科学家就属于最早的那一批参观

者之一，他们俩当时都还在美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的Massimo Scanziani实验室里工作。Adesnik和Atallah之前一直都在研究小鼠的大脑切片组织，想知道小鼠脑组织里哪些神经元细胞之间互相关联。用新鲜的小鼠大脑组织切片进行试验可以了解大脑神经元细胞对电刺激会做出什么样的反应，但是很难知道脑组织里发生了什么样的信号处理过程。所以Adesnik和Atallah一直都很想了解活体小鼠的脑神经组织对真实的生理刺激（比如视觉、听觉、嗅觉及触觉等）会做出什么样的反应。当他们听说了旧金山分校的试验成果之后，立即骑上他们的摩托车，驱车800公里赶了过来，向Niell和Stryker取经。

学习结束之后，Adesnik和Atallah，以及其他一些参观者回到各自的单位之后立即就启动了这方面的试验工作，用活体小鼠做试验材料，对小鼠的视觉神经中枢开展研究。逐渐发现了某些神经元细胞之间的相互作用机制，这些细胞通过彼此间的相互作用能够提取视觉图像信息。研究者们还发现了小鼠对哪些视觉刺激比较敏感，对哪些刺激比较迟钝。Scanziani认为小鼠的视觉中枢是我们神经科学研究领域的第一块基石，通过对小鼠视觉中枢的研究让我们将细胞与整个神经系统联系起来。

可是美国加利福尼亚州Salk生物研究所（Salk Institute for Biological Sciences in La Jolla, California）的神经生物学家Edward Callaway却认为，我们现在根本无法估计视觉中枢研究这块基石能够支撑我们在未来走出多远，他说道：“到目前为止，我们还没有通过对小鼠视觉系统的研究得到有实际意义的、最基础的新发现。不过这也不奇怪，毕竟我们研究猴子都有40多年了。”

但是之前的数据却给从事小鼠研究的科研人员们带来了很大的希望，他们相信小鼠这种简便、容易操作的试验动物可以给他们研究更加复杂的大脑带来便利。比如有证据表明，

小鼠的大脑也同样能够进行非常精细的工作，因为研究者们发现小鼠与灵长类动物一样，在初级视觉中枢（primary visual cortex）之外还有其它视觉中枢能够处理视觉输入信号。

就在Niell和Stryker正在研究“看条纹（stripes）”的小鼠的同时，英国伦敦大学学院（University College London）的Matteo Carandini也放弃了研究多年的猫和猴，选择了小鼠作为研究对象。Carandini感兴趣的是与行为相关的视觉神经通路（neural circuitry），因此必须对单个的神经元细胞进行监测。如果用猴做实验动物要做到这一点非常困难，虽然用猫能够做到这一点，但是猫太不听话了，很难完成我们指定的任务。于是Carandini选择了小鼠，他制订了一些训练程序（training programmes），帮助他们了解小鼠在活动时的感知模式，以及小鼠对这些感知到的信息会做出怎样的反应。

Carandini的科研团队发明了一种试验方法，在这个任务里每当小鼠看到条纹图案时就会按一下按钮。Carandini等人也会对跑步机上的小鼠或正在探索一个新环境的小鼠进行监测，了解小鼠当时的视觉处理情况。Carandini现在的计划是在开展这些试验的同时对小鼠脑内的某些神经元细胞进行操控，看看会不会影响小鼠的行为。

他想知道小鼠大脑的各部分之间是如何相互合作的，而且他认为这些科研成果一定有助于我们对更高级的动物开展相关的研究，比如研究感知觉与行为决策之间的关系，研究噪声等干扰刺激，或者口渴等生理刺激对行为决策的影响作用等。据Carandini介绍，他们现在的工作是了解大脑不同的部分是如何协作的。这是研究任何一个有大脑的动物时都必然会碰到的一个问题。



尚未明朗的局面

Carandini等从事小鼠视觉研究的科研人员都承认这种研究有其局限性。没有人否认小鼠的视力很差，Niell估计小鼠的视力只有我们人类的1%，这对于我们人类来说基本上与盲人无异。通常的看法是认为小鼠的视力与我们人类看最远处时的感觉差不多。

所以有很多任务是小鼠无法完成的，尤其是面部识别（facial recognition）或者视觉聚焦（visual attention）这样的工作对小鼠来说更是不可能完成的任务。“如果真的要开展更有意义的行为学方面的研究，那恐怕还是得使用灵长类动物作为我们的研究对象。”

Callaway这样说道，他正在开发针对猴子的遗传学研究手段。

不过拥护者们还是认为小鼠与我们人类之间的共同点要远远多过不同点。比如小鼠视觉皮质中枢里的神经元细胞就和我们人类视觉皮质中枢里的一模一样，这两个部分的比例也是一样的，而且这些细胞彼此之间的联系方式似乎都没有差异。并且从进化的角度来看，小鼠与我们人类的亲缘关系也比猫更近。并且由于小鼠的大脑不像我们人类或猫的大脑那样分为这么多不同的区域和结构，再加上小鼠能够分辨的图像种类更少，所以用小鼠做试验其实更加方便。Carandini就认为，大脑计算的基本原则应该是普遍存在的规律，所以用小鼠作为研究对象更有利于我们发现其中的规律。

可是这种观点并没有获得所有神经科学家的赞同。美国纽约大学（New York University）的神经科学家Tony Movshon就说道：“我可没发现有确实可靠的证据表明小鼠

拥有与我们一样的视觉皮质处理机制。我也不认为小鼠视觉皮质中枢的结构与我们的一样，同样，我也不认为小鼠是研究视觉的好材料。”

小鼠大脑与其它动物大脑最明显的差异是其大小，小鼠大脑视觉皮质中枢的体积只有猕猴大脑的1/15。猕猴初级视觉皮质中枢里神经元细胞的数量是小鼠初级视觉皮质中枢里神经元细胞数量的一千多倍，而且在猕猴大脑里与视觉相关的结构要远远多过小鼠。在我们灵长类动物的大脑里，有好几十个区域都与有特定作用的视觉机制有关，比如面部识别机制、运动追踪机制等。可是相比之下，目前在小鼠大脑里只发现有几小块区域与视觉有关，这些区域也都只有数微米至数毫米大小，而不是我们通常在其它动物里所看到的厘米级。“这么小的结构彼此之间是不可能有关联的，所以小鼠的视觉机制肯定和我们不一样。” Movshon斩钉截铁地说道。

繁忙的大脑

可能最大的问题还在于小鼠的视觉中枢不仅需要处理视觉信息，还需要承担很多其它任务，所以从这个意义上来说，小鼠的视觉中枢从根本上就与灵长类动物的视觉中枢不一样。这就好像研究心功能，有一些动物的心脏不仅承担了泵血的功能，同时还承担了气体交换和电解质平衡的功能，可是对于灵长类动物而言，这两项功能分别都是由肺脏和肾脏来承担的。

基于以上这些原因，Movshon并没有放弃猴视觉研究，他希望能够将最新的小鼠研究手段应用到他的猴视觉研究工作当中，他指出，其他人现在其实都认为小鼠就是个子很小、有着尖鼻子和胡须的猴，他们希望这样就能解决所有的问题。澳大利亚悉尼大学（University of Sydney in Australia）的视科学家Paul Martin也认为，当大家开始将小鼠

研究数据套用到我们身上时，一定会碰到很多难以解决的大问题。“超市里的手推车和1级方程式的赛车也都有四个轮子，也都同样遵守牛顿运动定律。但是决定这两种车最本质区别的发动机却完全不一样。” Martin这样解释道。

美国得克萨斯大学（University of Texas）的Nicholas Priebe也在提倡开展比较研究，以找出小鼠大脑与其它物种大脑在视觉处理机制方面的异同点。Priebe在今年就有了一个重大发现，他发现猫和小鼠大脑里有关视觉选择功能的区域有很大的差异。不过他也认为，小鼠的大脑即便与灵长类动物的大脑有差异，也不代表小鼠脑科学研究对于人脑科学研究没有意义，只是我们在进行套用时需要格外的小心。“如果你想完全套用小鼠的研究成果，那么一定会有大麻烦。” Priebe这样说

道。

我们一定要清楚，这场争论的焦点并不是应不应该用小鼠做试验对象，研究小鼠视觉皮质中枢的视觉处理机制，而是讨论在研究更高级的动物时应该注意哪些问题。很多科研人员都寄希望于能够通过小鼠研究提出假说，为灵长类动物的研究工作提供指导，他们也相信将来一定还是会在不同的物种之间开展比较研究。不过Callaway认为，我们已经对灵长类动物进行了好几十年的研究，所以一定有很多工作（问题）可以在小鼠实验中开展和研究，他说道：“不过在对小鼠视觉机制有所了解之前，我们是不可能开展这些工作的。”

这也是Allen脑科学研究所启动小鼠视觉中枢研究项目的目的之一。据该项目的负责人之一Clay Reid介绍，该项目的目标就是从根本出发，来研究大脑视觉工作机制这个宏大的课题。Reid等人计划先对小鼠视觉中枢里的

所有细胞进行分类，了解不同细胞之间的联系情况，然后再监测小鼠受到视觉刺激，以及对视觉刺激做出反应时大脑里都发生了哪些变化。他们还将对某些神经元细胞进行调控，抑制或者激活这些细胞，看看会不会影响小鼠的反应行为。这些试验工作并不仅仅是视觉研究工作。Reid介绍说：“我们是想发现小鼠大脑的工作机制，以及大脑活动与小鼠行为之间的关系。”如果这些研究取得了进展，掌握了一些线索，就可以指导我们提出假说，并且对其它动物开展相应的研究。

8年过去了，Niell很高兴看到有更多的科研人员加入到了他们的小鼠研究队伍当中。当然，小鼠这样一个简单的系统并不能回到所有有关我们人类大脑的问题，但是科学家们可以利用小鼠尽可能地掌握相关的信息。“用小鼠能够取得这么多的成果，傻子才会不选择小鼠。”最后Niell这样评论道。

原文检索：

Monya Baker. (2013) THROUGH THE EYES OF A MOUSE. *Nature*, 502:156-158.



YORK/编译

Gene and miRNA qPCR Arrays

GeneCopia提供的qPCR检测阵列是基于SYBR® Green I染料法的定量检测技术，可用于基因表达差异研究，具有易操作和可靠等优点。该系列产品有96和384孔板两种规格，专为检测不同组织或细胞中特定信号通路或疾病相关的基因（miRNA）的表达量而设计。检测结果所显示出来的表达差异，可帮助研究者获取关于这些基因的进一步研究线索。



特点与优势：

验证引物： 每对引物均使用专利算法设计并经过实验确证；

性能优越： 严谨的质量监控保证产品的高品质、特异性好及高灵敏性（最低可检测4个mRNA分子）；

覆盖范围广： 目录产品包含通路分析、癌症和其他研究热点，定制产品可根据客户要求选择设置。

类别	产品名称	描述	配套产品
基因表达量检测阵列	ExProfile™ Cancer Gene qPCR Arrays	癌症相关基因表达量检测阵列	RNAzol® RT RNA Isolation Kit All-in-One™ First-Strand cDNA Synthesis Kit
	ExProfile™ Pathway-Focused Gene qPCR Arrays	信号通路相关表达量检测阵列	All-in-One™ qPCR Mix All-in-One™ gene qPCR Validated Primers
miRNA表达量检测阵列	miProfile™ miRNome qPCR Arrays	覆盖miRBase V19.0	RNAzol® RT RNA Isolation Kit All-in-One™ qPCR Mix
	miProfile™ Cancer miRNA qPCR Arrays	人与鼠癌症相关miRNA表达量检测阵列	All-in-One™ miRNA First-Strand cDNA Synthesis Kit
	miProfile™ Disease and Focus-Group miRNA qPCR Arrays	疾病或特定群组相关的miRNA表达量检测阵列	All-in-One™ miRNA qPCR Validated Primers
表达量检测阵列的定制服务	Custom-made Gene or miRNA qPCR Arrays	有96和384孔板供选择 阵列定制和qPCR检测服务	
数据分析工具	Online data analysis tool	完全免费，且操作简便	

百态

Amazing Lives

神秘的候鸟重访现象

在北方，每到秋季，数十亿只鸟儿（从小巧玲珑的蜂雀到体型较大的天鹅）都纷纷离开其出生繁衍的地方，迁移到以南方为主的地区——通常是非常遥远的地方度过冬天。其中部分鸟儿穿越陆地，比如游隼（*Falco peregrinus*）从格陵兰岛飞到阿根廷北部，其它的则飞越海洋，比如体重仅为25g的穗鹀（*Oenanthe oenanthe*）就从加拿大北部飞过北大西洋到达欧洲西北部，然后向南再飞3000公里抵达西非。不管它们的路线如何，所有的候鸟在路上都面临着诸多挑战。因此，为何人们（包括研究作者）长期以来对鸟类的迁徙都如此着迷，也就不足为怪了。只是，一

本书还能加入什么新的东西，才能超越诸多前人已经证实的有效的结论？这才是我们感兴趣的问题。



来自史密森保护生物学研究所（Smithsonian Conservation Biology Institute）的鸟类生态学家John Rappole也注意到了这个问题，并提出了自己“思考的疑问”：什么是候鸟？它们是怎么形成的？这位科学家通过观察新大陆的雀形目鸟类（“鸣禽”），来引领读者通盘了解候鸟每年的循环生活。他的描述突出了野外观察，其中多数源于他四十多年来积累的经验以及有关新热带区迁徙鸟类非繁殖生态学的先驱性研究。不过，Rappole并不是简单地将“鸟类迁徙的各个方面”汇编成书，而是展现了“一幅集综合性与重要性为一体的巨大图景”，意在加深我们对这方面的理解。他个人在鸟类迁徙生态学和进化学方面所做出的择选性研究突出了候鸟和留鸟之间在进化学、生态学和行为特点上的比较。

因此，尽管他写的这本书拥有名为《鸟类迁徙生物学》的副标题，同时包含1300多条参考文献，但绝非是对鸟类迁徙研究进展情况的回顾，也不是关于鸟类迁徙的教科书。当然，必须承认Rappole对迁徙鸟类多个方面的处理（比如定位、导航、生理、中途停歇的生态学、追踪方法学、气候改变以及自然保护等）相当仓促，无法向读者反映最新的确切研究，但这一点并不重要。由于作者的思维方式、对现有的假说和理论的批判性的陈述以及另辟蹊径产生的新假说（通常具有抵触性且颇具争议）的缘故，使得这本书虽然很有挑战性，却可读性强、激动人心且颇具启发性。

一直以来，人们都用天生、遗传的习惯来说明鸟类的各种迁徙特点，这囊括了初生候鸟迁徙的开始、迁徙活动量（迁徙兴奋（Zugunruhe, migratory restlessness））以及当年才出生的无经验幼鸟的航向选择问题。正是由于他们发现了这些关系，迁徙路径假说——该假说认为幼鸟在其处女航中，尽管没有亲代或群体带队，却能够仅凭其与生俱来的方向感在固有的特定时长之内飞行，并抵达它们的越冬界——才得到了广泛的认可。

不过，Rappole选择了“目的地”假说，亦即参与迁徙的幼鸟掌握了“一种遗传性的进化本领，这能使它们返回到由亲代传承下来的祖传栖息地（通常是越冬地区）。”当然，现代许多常见的候鸟，特别是雀形目鸟类，都起源于定居在热带地区的祖先种群，这一点似乎已经很清楚了。然而，为何会出现这么一种返回原地的进化现象，目前证据依然很不足，我们仍然无法确知任何有关幼鸟如何识别或定位其越冬栖居地的信息。这里甚至有一个反例，就是一位名为A. C. Perdeck的研究者将初生候鸟——欧椋鸟（又称紫翅椋鸟（*Sturnis vulgaris*））以垂直于其族群特定的常规路线600公里的地点放飞时，它们就会继续沿着这个方向，按照常规的路径飞行。与此相对的是，同时放飞的成鸟却会调整这条人为制造的替代路线，重新找回属于自己族群的特定越冬地区。试想，如果幼鸟真的知道返回地所在，那么也应该像成鸟一样会对飞行路线进行调整。由此可见，候鸟未必对越冬地具有先天的预知能力。不过，这个例子并未完全否定Rappole的假说，因为我们可能需要考虑迁徙进化的时间比例。也就是说，目的地假说可能符合热带候鸟及其迁徙行为的早期进化，而现代的许多迁徙体系的进化期大都较短。比如，由人类引发的环境改变会对候鸟的分布起作用（例如欧洲移民到北美开垦土地导致的后果），它能够在很短的时间内对候鸟的迁徙类型产生极大的影响。这种相对快速的改变不仅仅是简单的行为性反应（灵活性），而且还建立在某个强大的微进化要素之上。

相对于短距离飞行的候鸟或留鸟而言，多种北方候鸟（特别是长距离飞行到热带地区的候鸟）的数量呈现出一种失衡的减少趋势，这已经引起了全球的关注。上述这种相异的趋势暗示了种群规模并非只是简单地根据繁殖地情况或迁徙行为而形成，而是包括了其它因素，特别是长距离迁徙的因素。原因也很明显：长距离飞行的候鸟的能量需求使其在迁徙之前以及迁徙过程中特别依赖足够的补给。所

以，对于一趟成功的迁徙旅程以及随之而来的成功繁殖而言，都需要有能够为候鸟提供充足食物的中途停歇地。而越冬地的环境条件也会影响随后的繁殖成功率，因此破坏条件不足的栖居地，甚而在候鸟的非繁殖地带创建新的栖居地显得颇为重要。同时，保护候鸟的迁徙体系也需要我们进一步了解相关问题：从非繁殖转为繁殖地带产生的储备效应以及相关的种群变化。因此，本文作者欣赏这本书在种群生态学和种群调控方面所投入的极大关注。另外，

书中还附有Alan Pine介绍周期繁殖动物种群动力学的两篇统计学文章。尽管对于一本讲述迁徙的书来说，这种附文显得有点儿不可思议，但这种关于种群动力学的扩展性附文是值得一读的。

我们希望，《候鸟》能激发与迁徙和繁殖相关的未来研究。因为将迁徙作为候鸟的整个年度生活循环的一部分来观察研究所获取的知识，比起仅将之视为一个单独而有趣的行为要丰富得多。

附：《候鸟——鸟类迁徙生物学》出版信息：The Avian Migrant The Biology of Bird Migration, by John H. Rappole, Columbia University Press, New York, 2013. 457 pp. \$80, £55. ISBN 9780231146784.

原文检索：

Franz Bairlein. (2013) Mysterious Travelers Revisited. *Science*, 341, 1065-1066.

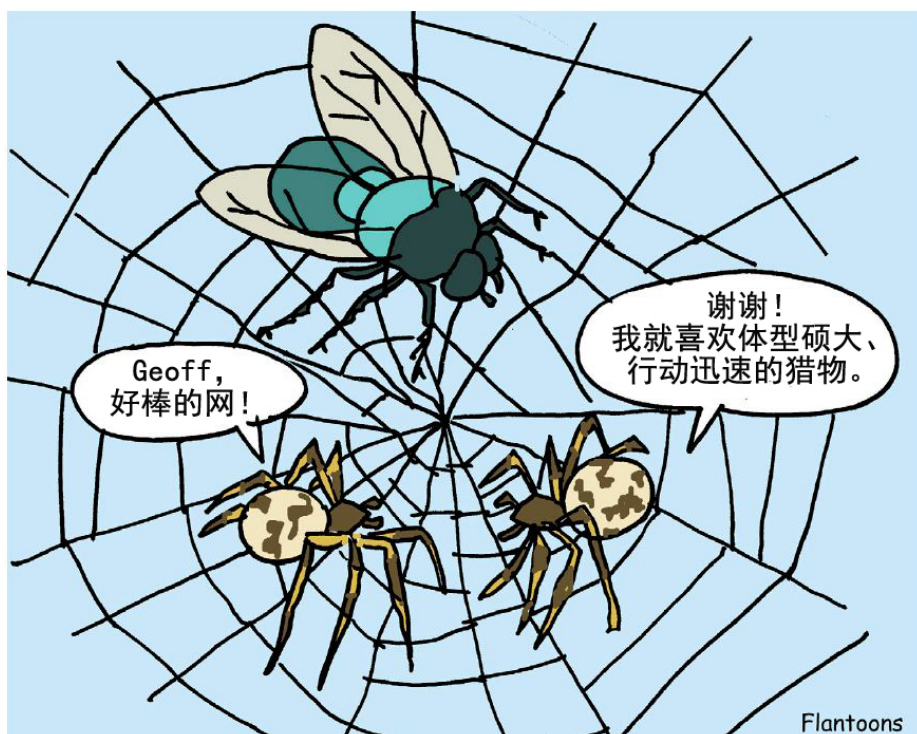


文佳/编译

能捕食大餐的奇妙设计——蛛网

大多数动物都不得不冒着生命危险捕捉猎物。但对于大多数蜘蛛来说，它们能用具有粘性的丝织出圆形的网来捕捉毫无防范的昆虫，等于减少了这种危险。不过，这并不意味着蜘蛛弄到一顿美餐是毫无问题的，因为它们面临着一种选择——是坚持织一张能黏住没什么营养价值的小昆虫，却会使体积较大、满足

口欲的猎物逃走，遭受破坏最小的蛛网呢？还是尽其所能去捕捉更美味诱人、体积较大的昆虫，即使这意味着万一捕猎失败，蛛网就会遭到破坏？来自美国塔博尔学院（Tabor College）的Andrew Sensenig决定探究一下其中的奥妙。



Sensenig等人从织圆形网蜘蛛的分支种群——园蛛（*Araneoidea*）中收集了10种不同种类的蜘蛛，把它们带回实验室里织网。研究小组在一台高速摄像机的严密监视下，向网内扔进去一条条细小的轻木块，以模拟蛛网黏住猎物的情形。为了模拟野外出现的不同昆虫，他们还不断改变投掷物的质量（分别为30 mg、100 mg及300 mg）和速度（1.3-5.5m s⁻¹）。

结果，研究小组发现，当所有质量的投

掷物速度增加时，蛛网捕捉及黏住轻木块的可能性均降低。这倒不奇怪，因为不管是昆虫还是木块，只要物体越大，速度越快，那么破坏丝网的能量也就越大。但Sensenig解释说，哪怕在遭受破坏的时候，蛛网也能够吸收投掷物的部分能量。而这部分能量到底是多少呢？为了弄清这个问题，研究小组测量了轻木块穿过蛛网前后的速度。由于已知木块的质量及初速度，木块撞网前后的动量也就能够计算出来了。结果发现，投掷物运动越快，蛛网吸收其

能量就越多。实际上，在他们研究的速度范围内，蛛网吸收能量的能力前后增加了六倍之多。此结果表明，蜘蛛会选择织一张能够以最

大几率捉住一顿大餐的网，哪怕冒着常常被冲破的风险也在所不惜。

原文检索：

Sensenig, A. T., Kelly, S. P., Lorentz, K. A., Leshner, B. and Blackledge, T. A. (2013). Mechanical performance of spider orb webs is tuned for highspeed prey. *J. Exp. Biol.* 216, 3388-3394.



文佳/编译



慢病毒完整解决方案

-  **40,000**个现货克隆，即选即包，完全**免费**！
-  ORF表达克隆的病毒低至**8000**元；miRNA、shRNA克隆的病毒低至**3000**元！
-  滴度高达 **10^{10}** copies/mL！
-  最快**20**个工作日内送货！
-  已发表几十篇**高分文章**，详情见官网。

活动时间：6月13日-12月31日

注：以上荧光图为真实实验结果图

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the middle. The text is overlaid on the image in a bold, red font with a white outline.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

www.LifeOmics.com
www.LifeOmics.com