

# 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4期 总第52期 2021年4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. Cell Reports Medicine: 关键蛋白突变影响 SARS-CoV-2 感染..... 5

2. Nat Commun: 新研究有助于治疗脑癌..... 7

3. Science 子刊: 肿瘤无处逃! 临床前研究表明三特异性 duoCAR-T 细胞可有效治疗  
抗原异质性癌症..... 8

4. Cancer Cell: 肠道菌群如何导致结直肠癌向肝脏的转移? ..... 15

5. Cancer Cell: 科学家找到转录因子 IKZF3 突变导致 B 细胞瘤的原因..... 18

6. PNAS: 揭示心肌微观结构有助于治疗心脏病..... 23

7. Nature Communication: 科学家揭示肠道菌群的改变与未破裂颅内动脉瘤的进展有  
关..... 24

8. Blood: 重磅! 科学家揭示 RNA 结合蛋白 YBX1 在急性髓系白血病中的分子机制  
..... 26

### 科研动态

SCI 文献阅读技巧: 3 位博士总结如何看文献, 干货满满! ..... 29

### 临床药物

1. ACS Omega: 三类常见药物可由于治疗 COVID-19..... 33

2. Protein & Cell: 科学家分析基于相分离的新冠联合用药新策略..... 34

3. ProAgio 药物有望预防胰腺癌和乳腺癌..... 37

## 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4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	连续性血液净化治疗新生儿急性肾损伤专家共识	中华儿科杂志	2021.59(4):261
2	声带麻痹诊断及治疗专家共识	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2021.56(3):198
3	慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)	中华结核和呼吸杂志	2021.44(3): 170
4	儿童口腔门诊全身麻醉操作指南	中华口腔医学杂志	2021.56(3): 231
5	口腔诊疗中的牙周基本检查评估规范	中华口腔医学杂志	2021.56(3): 238
6	儿童泌尿系结石诊疗中国专家共识	中华泌尿外科杂志	2021.42(2): 81
7	中国合并白内障的原发性青光眼手术治疗专家共识(2021年)	中华眼科杂志	2021.57(3): 166
8	中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南(2021年)	中华眼科杂志	2021.57(3): 171
9	中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)	中华肿瘤杂志	2021.43(3): 243
10	肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)	中华肿瘤杂志	2021.43(3): 269

11	可切除胃癌精准诊治共识与争议	中华肿瘤杂志	2021.43(3): 282
12	急性缺血性卒中合并心脏病患者血压管理专家共识	中华内科杂志	2021.60(4): 302
13	艾司洛尔注射液抗心律失常中国专家建议	中华内科杂志	2021.60(4): 306
14	脑膜癌病诊断专家共识	中华医学杂志	2021.101(11):755
15	2020 年美国心脏协会心肺复苏及心血管急救指南	中华实用儿科临床杂志	2021.36(5): 321
16	儿童泌尿道感染诊治规范	中华实用儿科临床杂志	2021.36(5): 321
17	阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021 年)	中华传染病杂志	2021.39(3): 139
18	氧化亚氮与氧气混合吸入镇静镇痛技术在烧伤外科应用的专家共识（2021 版）	中华烧伤杂志	2021.37(3): 201
19	结直肠癌分子标志物临床检测中国专家共识	中华胃肠外科杂志	2021.24(3): 191
20	预防接种知情告知专家共识（下）	中华预防医学杂志	2021.55(3): 289
21	中国高龄老年人血压水平适宜范围指南（T/CPMA 017-2020）	中华预防医学杂志	2021.55(3): 335
22	加拿大安大略护士学会 2017 年《成人哮喘护理：促进哮喘控制（第 2 版）》指南	中国实用护理学杂志	2021.37(9): 641
23	世界卫生组织耐药结核病治疗整合指南(2020 年版)解读	国际呼吸杂志	2021.41(6): 401
24	肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识	国际肿瘤杂志	2021.48(3): 129
25	新生儿肠道病毒感染诊疗与预防专家共识	临床儿科杂志	2021.39(3): 161
26	高危非转移性肾癌术后辅助治疗中国专家共识(2020)	临床泌尿外科杂志	2021.36(4): 251

27	加拿大妇产科学会前置胎盘诊断与管理指南(2020版)解读	实用妇产科杂志	2021.37(3): 183
28	2020年美国母胎医学会“剖宫产血栓栓塞预防的咨询建议”解读	实用妇产科杂志	2021.37(3): 186
29	成人慢性气道炎症性疾病急症诊疗急诊专家共识	临床急诊杂志	2021.22(4): 227
30	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(4): 241
31	肝细胞癌合并胆管癌多学科诊治中国专家共识(2020版)	中国实用外科杂志	2021.41(3): 241
32	中国肌内效贴技术临床应用专家共识(2020版)	中华物理医学与康复杂志	2021.43(2): 97

## 临床动态

### 1、Cell Reports Medicine: 关键蛋白突变影响 SARS-CoV-2 感染

在有关 SARS-CoV-2 的诸多科学问题中，关于年龄与致死率之间的关系尤为引人注目。为什么这种疾病有时候会放过年近百岁的老人，有时候又会导致年轻人的死亡呢？

对此，来自亚利桑那州立大学生物设计研究所的 Karen Anderson, Abhishek Singharoy 及其同事在进行的一项新研究可能会提供一些线索。他们的研究重点关注了 MHC-1 分子，这是人类适应性免疫系统的关键成分。

研究表明，某些 MHC-I 的变体形式可以通过刺激强烈的免疫反应来帮助保护人体，而另一些则可能使个体容易受到病毒攻击，严重疾病甚至可能死亡。

Anderson 说：“我们的发现表明，针对 SARS-CoV-2 产生强烈而多样的 T 细胞应答的能力可能对限制疾病的严重程度很重要。这项工作的关键是利用蛋白质结构来预测单个 MHC-1 肽的结合能力。”

像所有脊椎动物一样，人类在所有有核细胞中都携带 MHC-1 分子。MHC-1 的主要作用是帮助人体清除病毒和其他病原体的感染。它通过收集病毒片段，将其运送到细胞表面，然后将其提供给 CD8 + T 细胞。

但是，MHC-1 是一种多态性分子，这意味着它以多种形式存在，它们结合病毒片段的能力和呈递给 T 细胞的能力明显不同。根据存在的 MHC-1 变体或等位基因的不同，身体可能对 SARS CoV-2 产生成功的免疫反应，也有可能未能成功，从而使身体变得更加脆弱。

在《Cell Reports Medicine》杂志上发表的一项新研究中，作者描述了一种称为 EnsembleMHC 的复杂算法，旨在预测哪些 MHC-1 等位基因最能结合病毒片段并将其呈递给 T 细胞。他们还鉴定了 108 种来源于 SARS CoV-2 结构蛋白的病毒肽，这些蛋白被认为是有效的免疫原分子。



图片来源: [www.pixabay.com](http://www.pixabay.com)

这项研究检查了 52 个常见的 MHC-1 等位基因, 发现它们结合来自完整 SARS CoV-2 基因组的病毒片段以及来源于被认为是最重要的病毒蛋白的关键结构子集片段的能力存在显著差异。

CD8 + T 细胞能够识别这些结构蛋白的多种表位。CD8 + 细胞遇到上述分子时, 它们通常会靶向感染的细胞进行破坏。

当研究人员比较来自 23 个国家的 COVID-19 数据时, 他们发现该疾病的死亡率与 MHC-1 变体的分布密切相关。具体来说, 具有特定 MHC-1 等位基因的人群 (SARS CoV-2 肽片段的结合能力较强), 显示出较低的 COVID-19 的死亡率, 表明这些有利的 MHC-1 等位基因在遇到新型冠状病毒时会产生强大的免疫反应。

这项工作对于监测个人和人群对 COVID-19 的脆弱性具有重要意义, 并且还可以帮助研究人员找出最能激发免疫反应的 SARS CoV-2 病原体的重要组成部分, 这是未来疫苗的关键部分。

此外, 仅比较那些对 S, N, M 和 E 蛋白表现出高结合亲和力的等位基因时, 低 COVID-19 死亡率与这套有利的 MHC-1 等位基因之间的关联最强, 再次表明该病毒的结构蛋白质在产生免疫反应中最有效。

研究表明, 具有能够与 SARS-CoV-2 结构蛋白肽结合的 MHC-1 等位基因的患者可以刺激 CD8 + T 细胞应答增强, 并改善感染后结果并降低死亡率。

这项新研究中描述的强大技术进一步揭示了 MHC-1 等位基因与免疫反应之间的微妙关系, 并将帮助研究人员查明 SARS CoV-2 中最重要的免疫原性病毒片段, 以帮助未来的

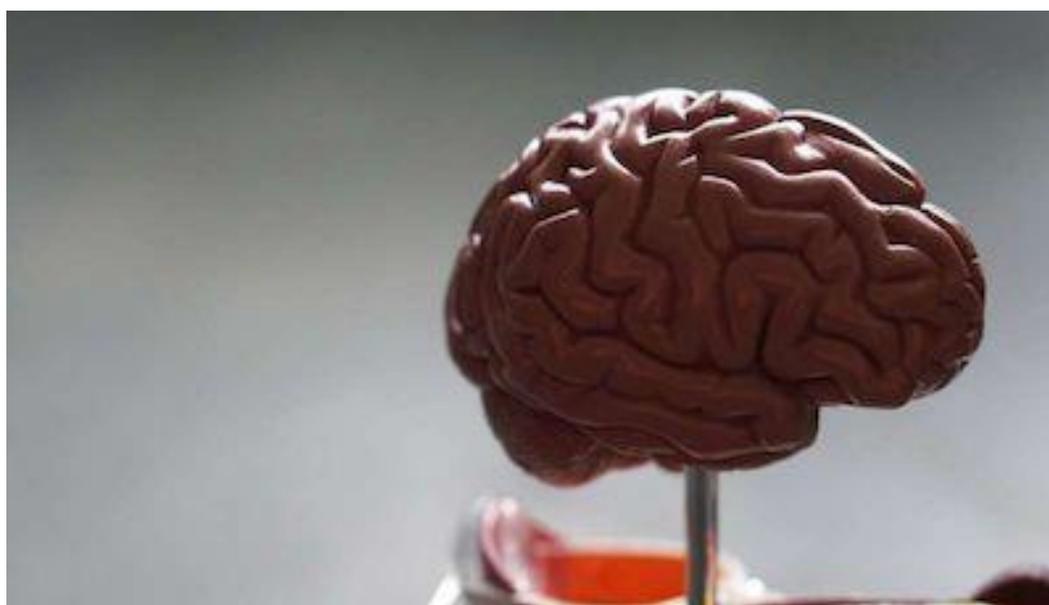
疫苗开发。将此类信息与患者的临床数据和遗传特征相结合，可能有助于确定那些仍处于这种难以捉摸的疾病风险最大的人群。

原文出处：Eric A. Wilson, Gabrielle Hirnise, Abhishek Singharoy et al, Total predicted MHC-I epitope load is inversely associated with population mortality from SARS-CoV-2, Cell Reports Medicine (2021). DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100221

## 2、Nat Commun: 新研究有助于治疗脑癌

此前研究表明，胆固醇与心脏健康之间具有重要的联系，但它同时也调控了脑癌的生长和扩散。近日，VCU 梅西癌症中心研究人员 Suyun Huang 博士最近发现胆固醇在脑癌细胞中的失调现象，表明调控胆固醇的相关基因可能成为未来药物的靶标。

多形性胶质母细胞瘤（GBM）是一种最常见的侵袭性脑癌，患者的平均生存期为 14 个月。目前迫切需要找到新的有效治疗方法。



图片来源：Www.pixabay.com

最新研究发表在《Nature Communications》杂志上，揭示了一种名为 YTHDF2 的基因是导致 GBM 发展的关键环节。

“这是令人振奋的发现，因为我们可以通过使用 YTHDF2 小分子抑制剂来控制 GBM 的生长和扩散，我们的实验还表明，我们可以通过阻断 YTHDF2 的表达来阻止脑癌细胞的形成和生长，因此它也可能成为药物开发的有力靶标。”

EGFR 在许多侵袭性癌症（包括 GBM）中经常过度活化，并且已知 LXR  $\alpha$  调节细胞内的胆固醇水平，HIVEP2 参与脑组织的发育。。 Huang 的团队发现，EGFR 驱动 TYHDF2 的过度表达，然后通过降解 LXR  $\alpha$  和 HIVEP2 基因的编码蛋白，维持较高的胆固醇水平，

从而促进 GBM 细胞的侵袭性生长和发育。

该研究首次描述这种细胞信号级联反应现象，它有助于填补 GBM 发生与发展的“路线图”的重要缓解。这也是首个揭示 N6-甲基腺苷（m6A）在脑肿瘤生长和胆固醇代谢中起作用的研究。Huang 的团队发现，YTHDF2 表达的增加引起 LXR  $\alpha$  和 HIVEP2 mRNA 的 m6A 修饰，从而抑制了它们的功能。

接下来，Huang 和她的合作者计划评估不同的 YTHDF2 抑制剂，并确定它们在实验室和动物模型中的作用。Huang 说：“靶向抑制 EGFR 以及胆固醇调节都是 GBM 治疗的有希望的策略。我们的研究提供了一种新方法，可能有助于调节和治疗 GBM。”

原文出处：Runping Fang et al, EGFR/SRC/ERK-stabilized YTHDF2 promotes cholesterol dysregulation and invasive growth of glioblastoma, *Nature Communications* (2021). DOI: 10.1038/s41467-020-20379-7

### 3、Science 子刊：肿瘤无处逃！临床前研究表明三特异性 duoCAR-T 细胞可有效治疗抗原异质性癌症

随着靶向 CD19 的嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法（CAR19 T 细胞）和靶向 CD22 的 CAR-T 细胞疗法（CAR22 T 细胞）的出现，对 B 细胞白血病和淋巴瘤的治疗有了明显的改善。然而，CAR-T 细胞治疗后的复发仍是一个障碍，而且有多达 50% 的接受 CAR19 T 细胞治疗的患者在治疗后第一年内复发，这些复发患者的相当一部分人表现出 CD19 抗原丢失。同样地，CAR22 T 细胞治疗急性淋巴细胞白血病（ALL）后的复发与恶性肿瘤细胞的 CD22 蛋白下调有关，以至于 CAR22 T 细胞无法再识别和杀死它们。在首先利用 CAR19 T 细胞治疗再利用 CAR22 T 细胞治疗的过程中，CD19 和 CD22 肿瘤表面抗原的顺序丢失也在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中有报道。同样地，在 CD20 靶向抗体利妥昔单抗（Rituximab）治疗过程中，CD20 抗原丢失在非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病（CLL）和滤泡性淋巴瘤中有报道。为了解决肿瘤抗原逃逸的问题，来自美国 Lentigen 公司的研究人员之前已经开发了一种靶向 CD19 和 CD20 抗原的串联双特异性 CAR20-19 构建体，并在 1 期临床试验中显示出有前景的疗效和耐受性。

利用多特异性 CAR-T 细胞靶向肿瘤细胞据推测可减轻肿瘤抗原逃逸，提高治疗效果。此前，Lentigen 研究人员已在人源化小鼠异种移植模型中证实，duoCAR-T 细胞（双 CAR-T 细胞，即表达两个串联在一起的 CAR 的 T 细胞）在控制 HIV 感染方面比 monoCAR-T 细胞（单 CAR-T 细胞，即表达单个 CAR 的 T 细胞）更有效。

如今，在一项新的研究中，Lentigen 研究人员让表达靶向 CD19 和 CD20 的串联 CAR

的慢病毒载体转导原代 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞，所表达的串联 CAR 通过 P2A 自切割肽与靶向 CD22 抗原的 monoCAR 操作性连接在一起，据此开发出三特异性 duoCAR-T 细胞，并评估了这种三特异性 duoCAR-T 细胞解决抗原逃逸问题的能力。相关研究结果近期发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“Trispecific CD19-CD20-CD22 - targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models”。



这些作者构建出 4 种 duoCAR 构建体（称为 D1、D2、D3 和 D4），每个构建体的两个开放阅读框都被一个 P2A 肽隔开，它们在 T 细胞表面上的表达谱如图 1 所示。DuoCAR D1 由靶向 B 细胞抗原 CD19 和 CD20 的串联单链可变区片段（scFv）结合结构域、来源于 CD8 的铰链和跨膜结构域、ICOS 共刺激结构域、CD3 激活结构域以及位于 CD3 激活结构域之后的第一代靶向 CD22 的 CAR 基因、来源于 CD8 的铰链和跨膜结构域、CD3 激活结构域组成。D2 与 D1 相同，只是用 OX40 结构域代替了 ICOS 共刺激结构域。D3 含有与构建体 D2 相同的靶向 CD19 和 CD20 的串联 CAR 基因，该串联 CAR 基因后面是一个靶向 CD22 的 CAR 基因、第二代 ICOS 共刺激结构域和 CD3 激活结构域。D4 含有靶向 CD20 和 CD19 的串联 CAR 基因和 CD27 共刺激结构域，还含有靶向 CD22 的 CAR 基和 ICOS 共刺激结构域，此外每个共刺激结构域后面是一个 CD3 激活结构域。

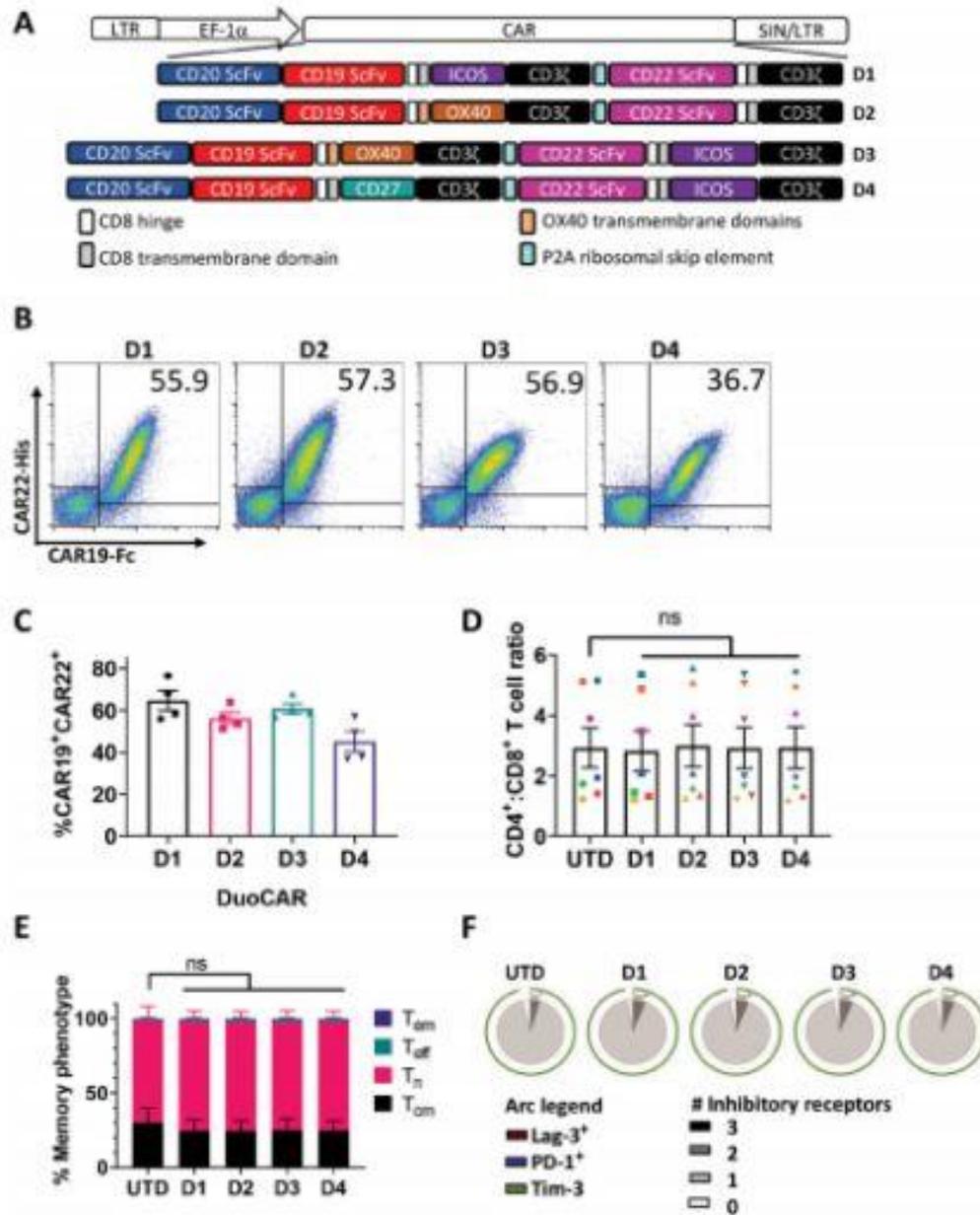


图 1.双顺反子 DuoCAR D1、D2、D3 和 D4 设计、表达和表征。

图片来自 Science Translational Medicine, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401。

将每种 duoCAR 构建体转导原代人 T 细胞，由此获得 duoCAR D1 T 细胞、duoCAR D2 T 细胞、duoCAR D3 T 细胞和 duoCAR D4 T 细胞，并在体外培养中增殖 8-10 天。基于四项独立的转导实验，duoCAR D1 的平均表达为 64%，D2 为 56%，D3 为 60%，D4 为 45%。这些作者能够持续制造 duoCAR-T 细胞，而且这些 duoCAR-T 细胞没有任何不希望自发激活、衰竭或终末分化的证据。

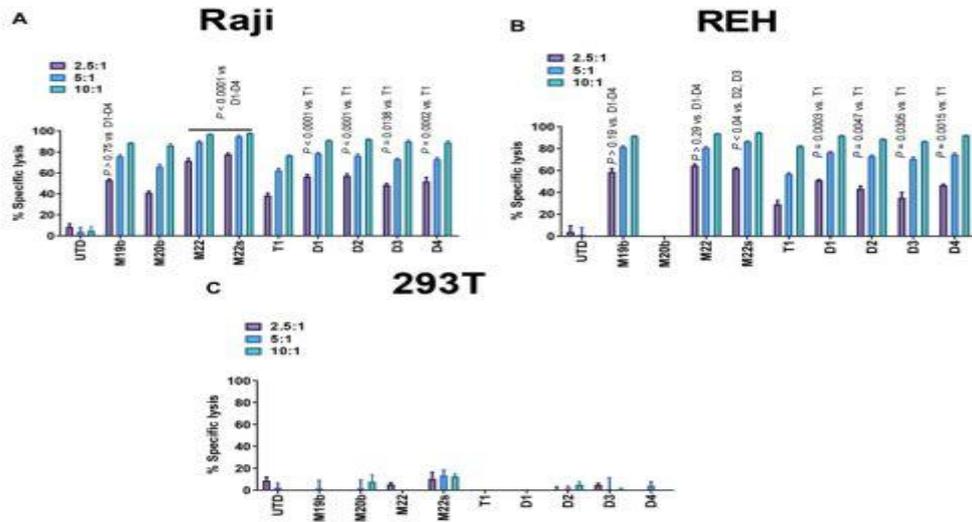


图 2. DuoCAR D1、D2、D3 和 D4 在体外对肿瘤细胞具有较强的特异性毒性。

图片来自 Science Translational Medicine, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401。

他们利用肿瘤细胞系 Raji (CD19+CD20+CD22+) 和 REH (CD19+CD20-CD22+) 进行体外测试，发现相比于 monoCAR-T 细胞，duoCAR T 细胞更强效地裂解 Raji 细胞和 REH 细胞，但是没有一种 duoCAR T 细胞裂解靶抗原阴性细胞系 293T (CD19-CD20-CD22-)，这表明这种肿瘤杀伤作用并不是抗原非依赖性的(图 2)。此外，他们还发现这四种 duoCAR 细胞在外能够特异性表达三种表面抗原 (CD19、CD20 和 CD22) 中任何一种组合 (比如仅表达其中的一种抗原、仅表达其中的两种抗原和表达这三种表面抗原) 的肿瘤细胞 (图 5)。

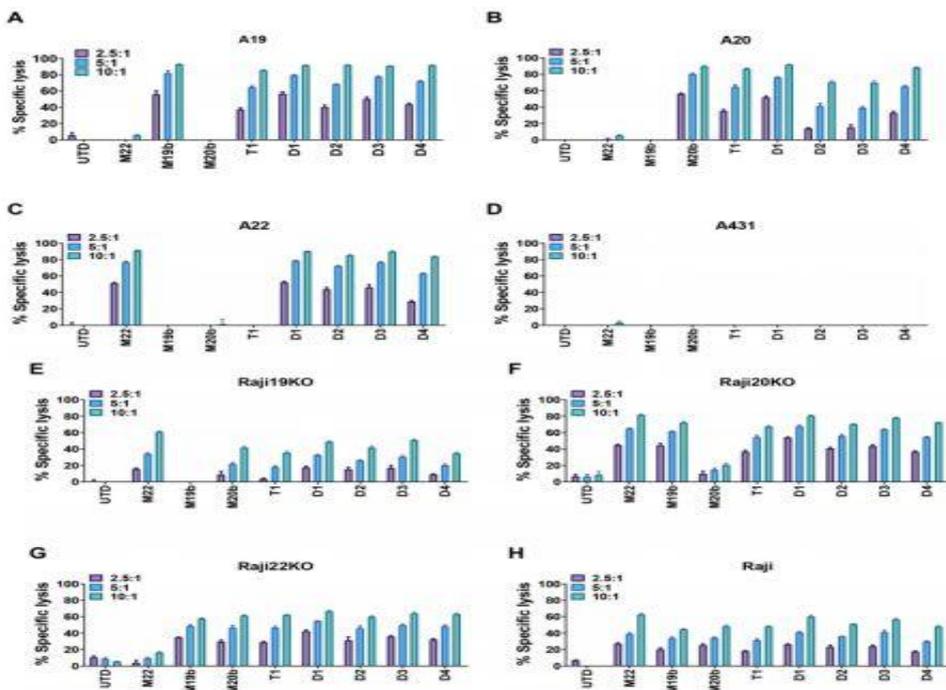


图 5. CAR-T 细胞对抗原工程靶细胞的体外细胞毒性研究。

图片来自 Science Translational Medicine, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401。

他们还收集 duoCAR T 细胞与 Raji 细胞系一起在体外培养时的上清液，并测量上清液中 duoCAR T 细胞分泌的可溶性细胞因子。他们发现 duoCAR T 细胞产生细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF 和 IL-9，此外在一定程度上还产生 IL-4。正如预期的那样，未用携带 CAR 的慢病毒载体转导的 T 细胞（下称 UTD T 细胞）并不产生细胞因子，从而证实这种细胞因子产生依赖于 CAR（图 3）。

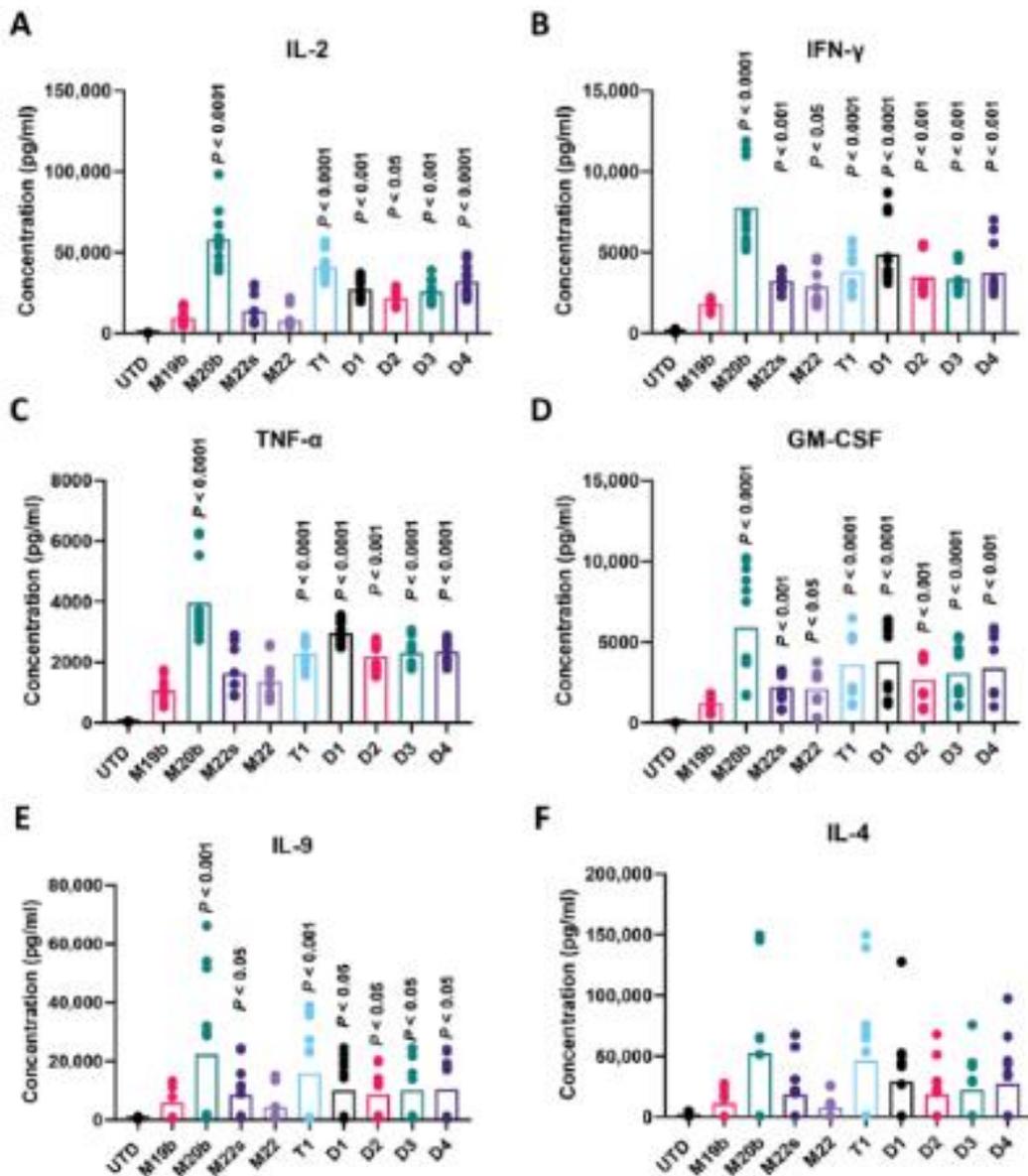


图 3.在与 CD19+CD20+细胞系 Raji 共培养时，CD22+CAR-T 释放的细胞因子。

图片来自 Science Translational Medicine, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401。

接着，他们在体内测试了 duoCAR-T 细胞的疗效。为此，他们在 Raji NHL 肿瘤异种移植小鼠模型和 NALM-6 ALL 小鼠模型中测试了 duoCAR-T 细胞，在这两种小鼠模型中，每种模型都呈现三阳性 CD19+CD20+CD22+抗原表达表型。在 Raji NHL 肿瘤异种移植小鼠模

型中，给每只小鼠注射的 duoCAR-T 细胞剂量分为高剂量 ( $5 \times 10^6$ ) 和低剂量 ( $2 \times 10^6$ )，结果发现在高剂量组中，这四种 duoCAR-T 细胞在第 14 天开始显著地和强效地抑制 Raji 肿瘤生长，而在低剂量组中，这四种 duoCAR-T 细胞都能控制 Raji 肿瘤负荷。在 NALM-6 ALL 小鼠模型中，这四种 duoCAR-T 细胞介导了显著的肿瘤排斥反应（图 4）。

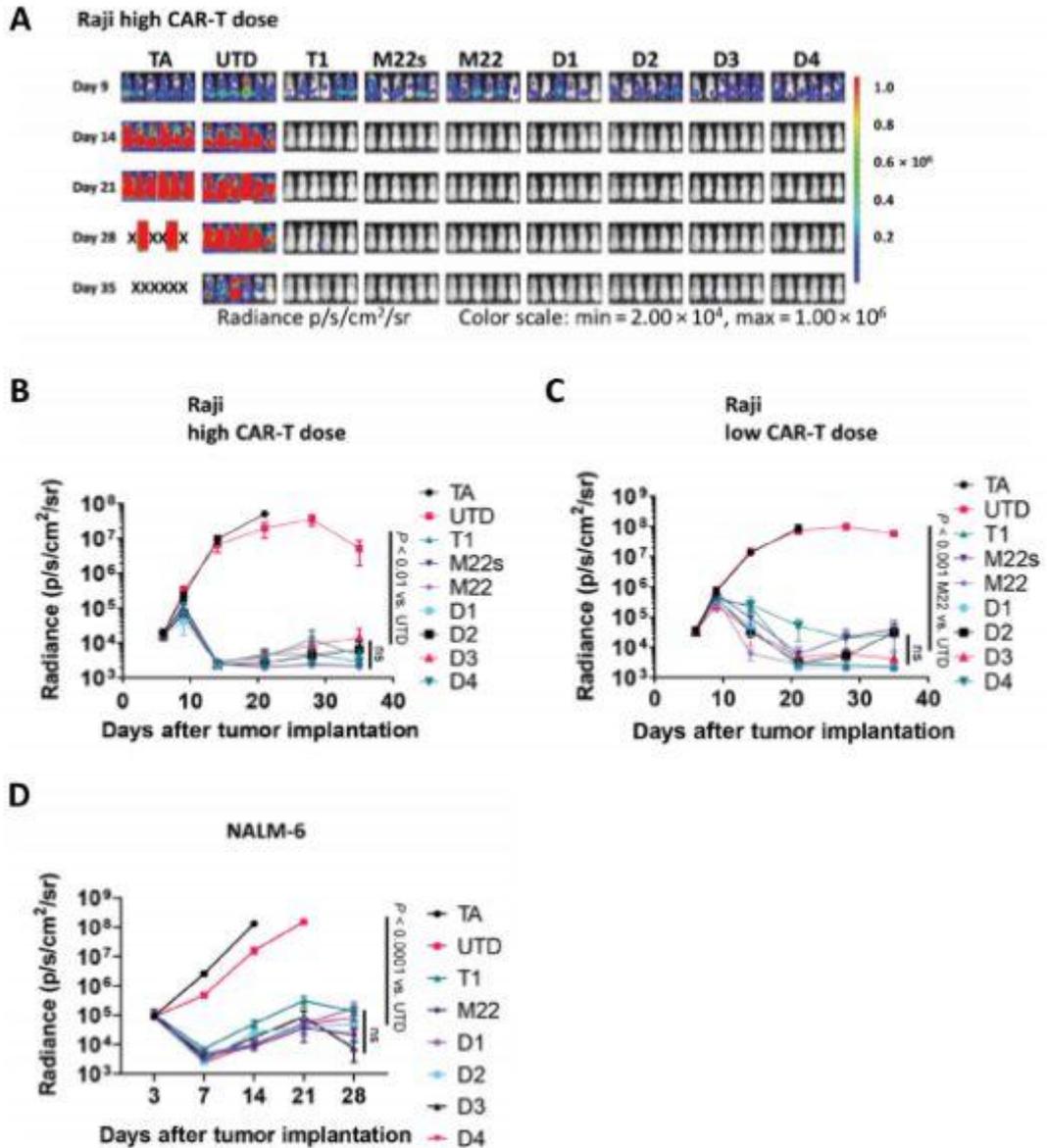


图 4. DuoCAR-T 细胞根除淋巴瘤和白血病异种移植模型中的 B 细胞肿瘤。

图片来自 Science Translational Medicine, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401。

此外，为了测试 duoCAR-T 细胞对抗原丢失的肿瘤细胞突变体的抗肿瘤功能，给 NSG 小鼠体内植入  $5 \times 10^6$  Raji 细胞（由 Raji19KO 细胞、Raji20KO 细胞、Raji22KO 细胞和亲代 Raji 细胞组成，每种细胞占 25%）。这种 Raji 细胞混合物代表着一种抗原异质性肿瘤，在这种肿瘤中，一些肿瘤细胞在一定程度上丢失了靶抗原的表达，比如 Raji19KO 细胞不表达

CD19, Raji20KO 细胞不表达 CD20, Raji22KO 细胞不表达 CD22, 而这种靶抗原表达的丢失会阻止相应的 CAR-T 细胞激活和抗肿瘤免疫。在注射这种 Raji 细胞混合物 7 天后, 这些小鼠接受  $5 \times 10^6$  个 duoCAR D1/D2/D3/D4 T 细胞和作为对照的 monoCAR-T 细胞。在第 14 天时, 他们发现这四种 duoCAR T 细胞强效地排斥抗原异质性的 Raji 肿瘤, 而且在这项研究结束时, 这些小鼠仍然保持病情缓解状态。相反之下, monoCAR-T 细胞不能控制对照组小鼠体内的肿瘤负荷 (图 6)。

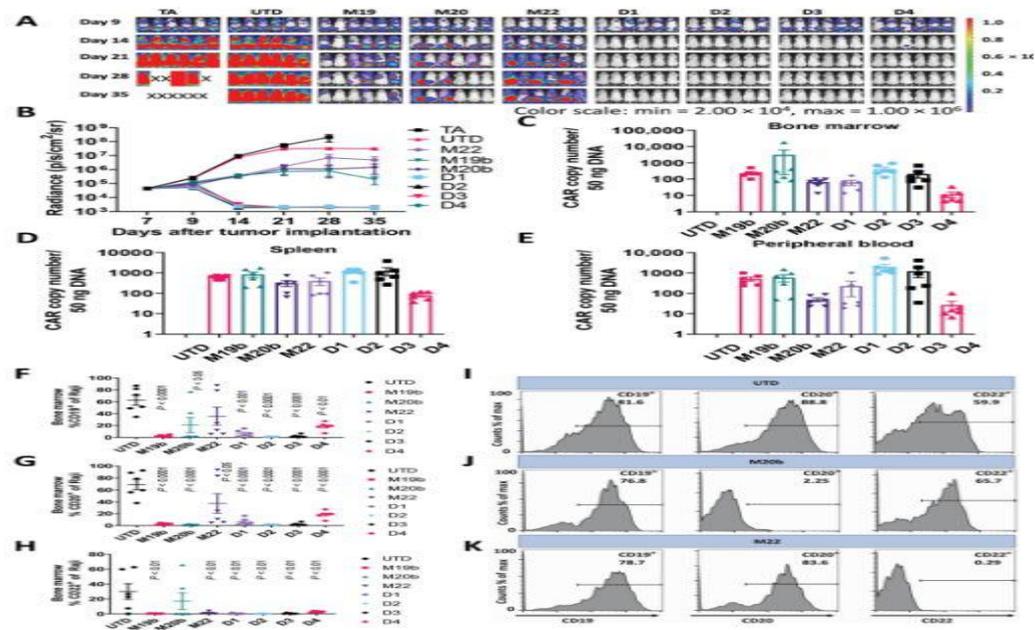


图 6. 在抗原异质性 Raji 肿瘤模型中, duoCAR 在体内的抗肿瘤活性和持久性。

图片来自 Science Translational Medicine, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401。

此外, 他们还发现当结合靶细胞上的表面抗原时, 与 monoCAR 设计相比, duoCAR 构建体能够使 CD3 强健地磷酸化, 并激活下游信号传导蛋白 Akt 和 MAPK p38, 以及远端信号介质 STAT5。此外, 这种 duoCAR 设计保留了同源 monoCAR 的关键激活特征, 而且激活幅度极小下降或没有下降。

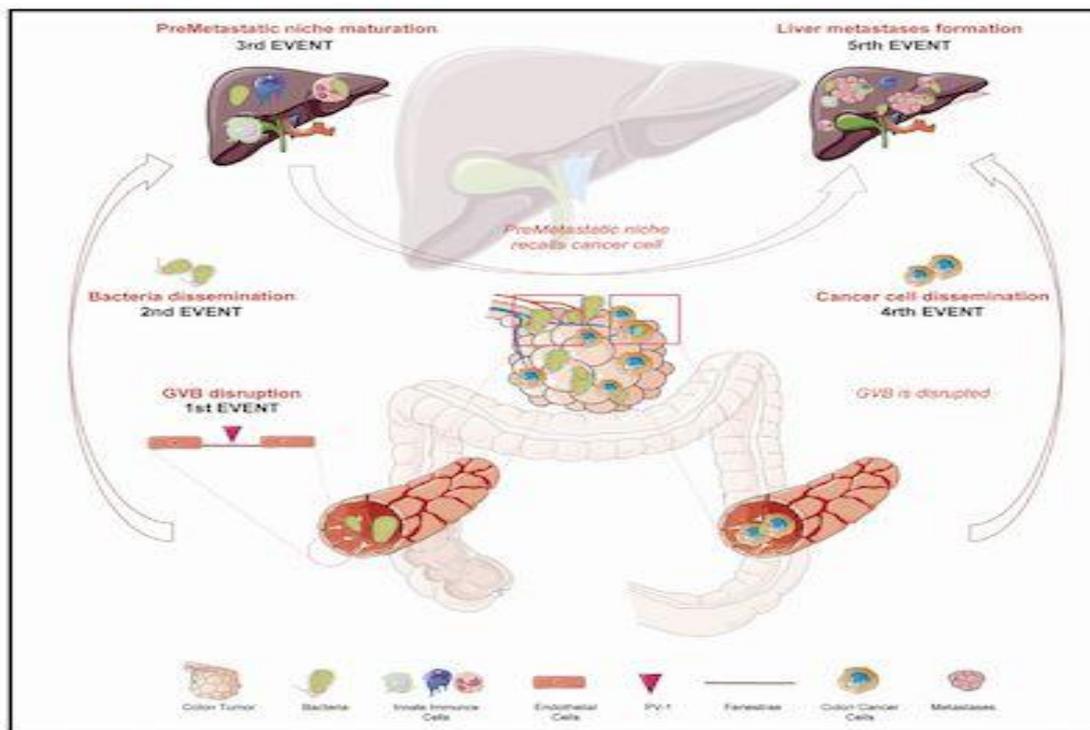
总之, 这项研究在体外和体内证实了 duoCAR-T 细胞的高功能性。这种方法广泛解决了抗原异质性的紧迫问题。此外, 这些作者发现了一个未预料到的不包括 CD28 或 4-1BB 结构域的最佳共刺激结构域的组合, 这表明科学家们对与高活性和长期持久性相关的 T 细胞信号转导的理解仍在继续完善。在 CAR-T 方法被认为得到真正优化之前, 必须考虑到激活 (由 CD3 磷酸化可知)、长期持续性 (由 Akt 激活所示) 以及对通常由细胞因子介导的生理信号作出的反应 (比如 STAT5 磷酸化)。此外, 从 p38 和 Erk1/2 磷酸化来看, duoCAR 中一些激活信号的减少表明, 最大的初始激活可能与疾病控制不相关。这项研究开发的 duoCAR-T 细胞方法在当前 CAR-T 细胞疗法的基础上进行了改进, 克服了肿瘤异质性和肿

瘤抗原逃逸的临床挑战，同时保较高的抗肿瘤效力和持久性。

原文出处: Dina Schneider et al. Trispecific CD19-CD20-CD22 - targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models. *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401.

#### 4、Cancer Cell: 肠道菌群如何导致结直肠癌向肝脏的转移?

癌症的恶化与转移 (Metastasis) 会受到一种名为“促转移龛 (premetastatic niche)”结构的形成而加速发生，而后者主要由原发部位肿瘤相关因子的刺激形成。此前研究发现，结直肠癌细胞往往会向肝脏转移。在最近发表在《Cancer Cell》杂志上的一篇文章中，来自意大利 Humanitas 研究医院的 Maria Rescigno 教授等人发现肝脏中促转移龛的形成依赖于结肠癌原发部位附近的细菌扩散，而该过程是由于肠道血管屏障的损伤导致的。由于 PV-1 是指征肠道血管屏障损伤的标志物，因此其有希望作为预测结肠癌细胞向肝脏转移的诊断标记。



图片来源: [www.cell.com](http://www.cell.com)

在这项研究中，作者首先调查了结肠癌患者肠道血管屏障损伤的情况。为此，作者收集了 179 名未转移结直肠癌患者以及 10 名健康人的肠切片样本，并进行了染色分析。结果显示，PV-1 的表达水平在结肠癌原发部位以及周围健康组织中并无明显差异。进一步，作者将患者样本根据其后期进展情况分为两组，其中 100 名患者没有发生转移与恶化，另外

79 名患者则发生了转移与恶化。分析结果显示，发生转移与恶化的患者样本中 PV-1 的表  
 达量明显高于前者。该结果预示着 PV-1 可能是预测患者肠癌进展的新型标志物。

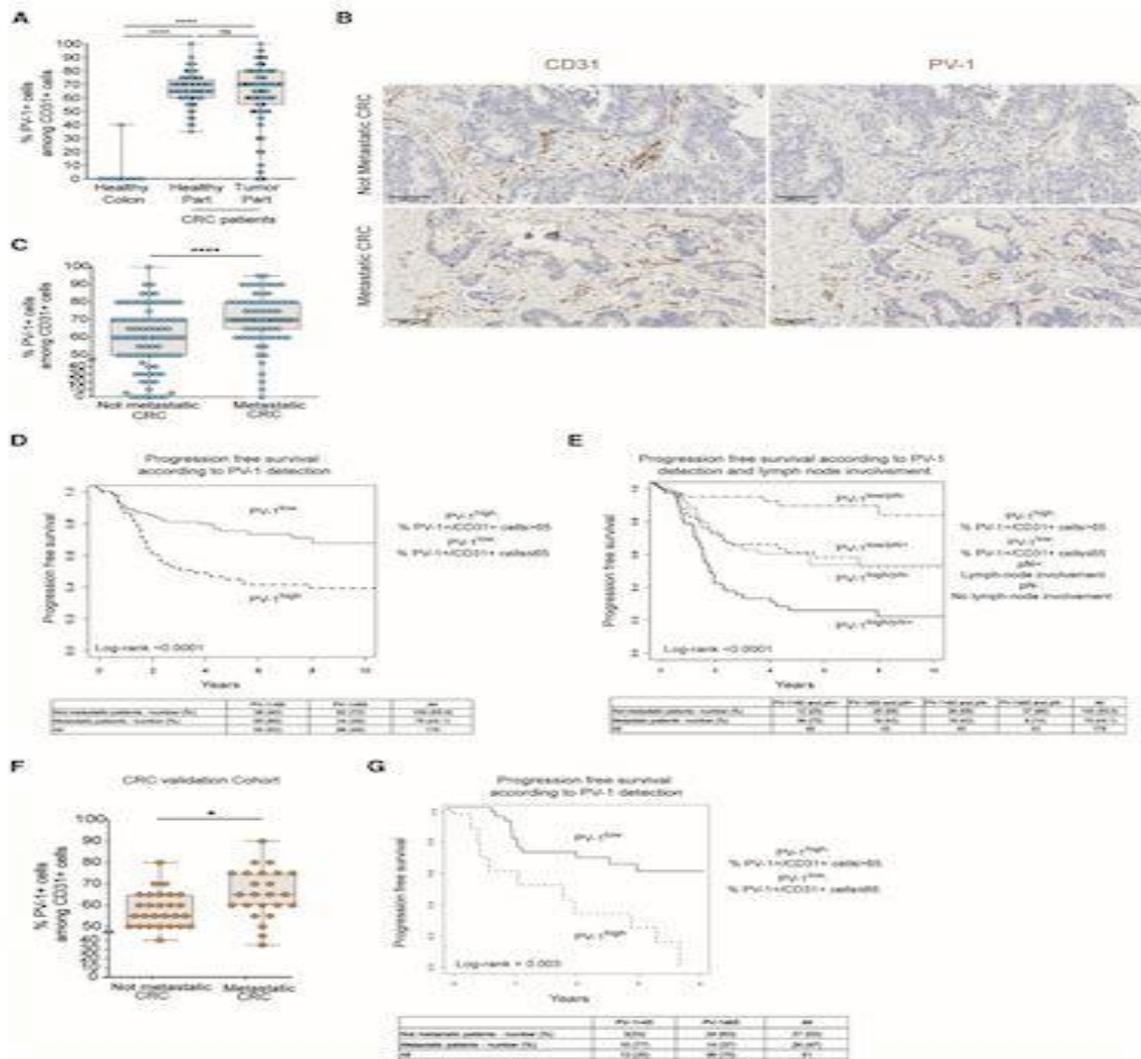


图 1.PV-1 是预测结肠癌患者肝脏转移风险的新型标志物

进一步，作者对肠癌患者血管屏障损伤所导致的后果进行了探究。16s rDNA 染色结果表明。在肠道血管损伤发生后，患者肝转移部位会有大量的细菌聚集，该结果将肠道血管组织损伤与细菌的转移之间建立了联系。在此基础上，作者对细菌在肝脏中的定位进行了进一步的探究。结果表明，细菌往往更加倾向于聚集在具有高增殖能力的癌细胞组织间隙。

那么细菌的迁徙以及在肝脏中的聚集究竟对癌症的转移恶化产生怎样的影响呢？对此，作者建立了自发性的小鼠肠癌模型，在 APC 基因缺失的情况下，小鼠会自发性地出现肠道肿瘤病变。之后，作者利用 FITC-Dextran 对小鼠的肠道完整性进行了检测，结果表明，肿瘤发生到一定阶段之后会出现肠道破损，这意味着细菌可能会从肠道向组织内部扩散。之后，作者通过细胞学等角度的分析，发现细菌在肝脏部位的聚集会重塑后者的基因表达图

谱，并且刺激其分泌一系列驱化因子，这将进一步诱导中性粒细胞以及巨噬细胞向肝脏的聚集。

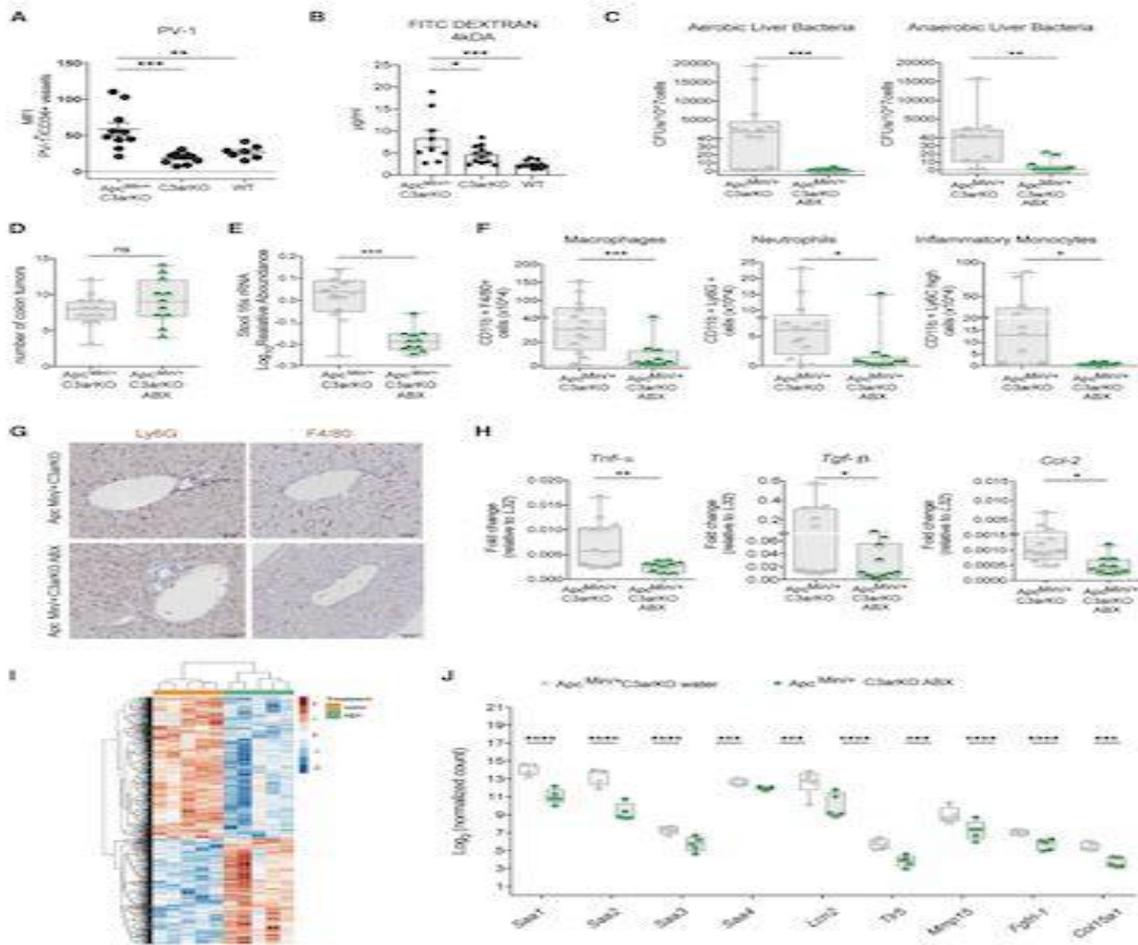


图 2.细菌聚集导致肝脏中促转移壁龛的形成

通过对细菌进行分离培养以及功能学方面的分析，作者鉴定出了一类叫做 E.coli C17 的大肠杆菌菌株，该细菌能够刺激肠道血管屏障的损伤，进而导致肠道细菌向宿主体内的转移，其中代表性的就是细菌向肝脏的转移并且刺激后者招募中性粒细胞，进而诱导其成熟。

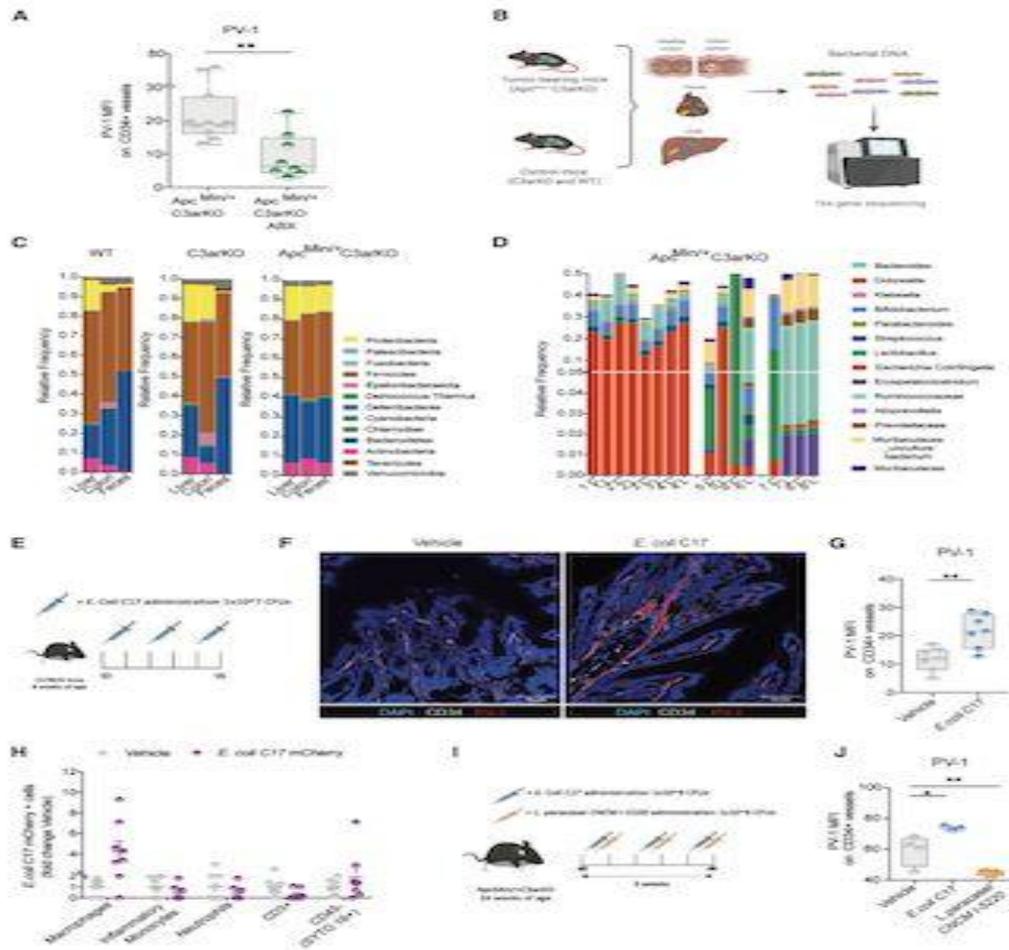


图 3.大肠杆菌 C17 诱导肠道血管屏障的损伤以及细菌向肝脏的转移

最后，作者建立了 AOM-DSS 诱导的小鼠自发性肠癌模型，并且给与小鼠抗生素处理。结果显示，抗生素处理并不会影响原发部位的肿瘤数量，但是会显著影响其向肝脏的转移效率。综上，作者首次揭示了肠道菌群促进结直肠癌细胞向肝脏转移并促进其促转移瘤形成的内在机制，并且提供了诊断结直肠癌恶化风险的新型标志物，这些发现对于将来结直肠癌的研究与临床治疗均有特殊的意义。

原文出处: Bertocchi, Alice et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver. *Cancer Cell* (2021). DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.03.004>

### 5、Cancer Cell: 科学家找到转录因子 IKZF3 突变导致 B 细胞瘤的原因

IKZF3 热点突变(IKZF3-L162R)被认为是慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)的驱动基因，但其功能尚不清楚。Dana-Farber 癌症研究所 Catherine J. Wu 研究小组取得一项新突破，以 A hotspot mutation in transcription factor IKZF3 drives B cell neoplasia via transcriptional dysregulation 为题发表在最近 *Cancer Cell* 杂志上。作者发现突变

体 *Ikzf3* 改变了 DNA 结合特异性和靶点选择, 导致 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)信号通路的过度激活, 核因子 kB (nuclear factor kB, NF-kB)的过度表达, 在老年小鼠中出现 CLL 样疾病的发生。人类携带 *IKZF3* 突变或 *IKZF3* 高表达的 CLL 同样显示 BCR 过度表达, 且对 BCR 信号通路抑制剂 ibrutinib 敏感性降低。



Article

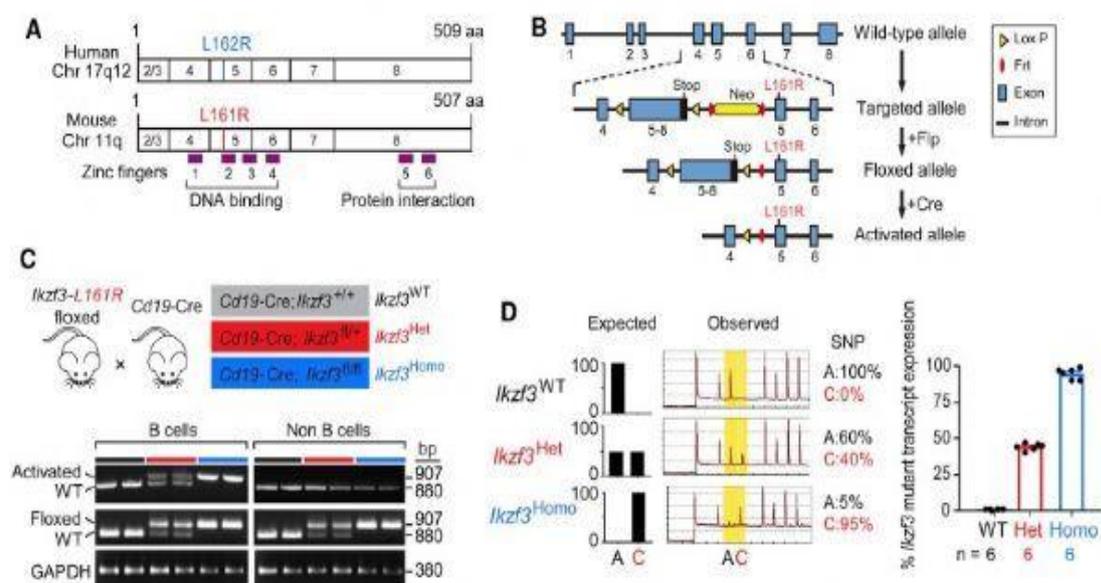
## A hotspot mutation in transcription factor *IKZF3* drives B cell neoplasia via transcriptional dysregulation

Gregory Lazarian,<sup>1,2,3,23</sup> Shanye Yin,<sup>1,4,23</sup> Elisa ten Hacken,<sup>1,4,23</sup> Tomasz Sewastianik,<sup>4,5,6</sup> Mohamed Uduman,<sup>7</sup> Alba Font-Tello,<sup>1,8</sup> Satyen H. Gohil,<sup>1,9,10</sup> Shuqiang Li,<sup>9,11</sup> Ekaterina Kim,<sup>12</sup> Heather Joyal,<sup>1</sup> Leah Billington,<sup>1</sup> Elizabeth Witten,<sup>1</sup> Mei Zheng,<sup>13</sup> Teddy Huang,<sup>9</sup> Mariano Severgnini,<sup>14</sup> Valerie Lefebvre,<sup>3</sup> Laura Z. Rassenti,<sup>15</sup> Catherine Gutierrez,<sup>1,4</sup> Katia Georgopoulos,<sup>16</sup> Christopher J. Ott,<sup>17</sup> Lili Wang,<sup>18</sup> Thomas J. Kipps,<sup>19</sup> Jan A. Burger,<sup>12</sup> Kenneth J. Livak,<sup>1,9</sup> Donna S. Neuberg,<sup>20</sup> Fanny Baran-Marszak,<sup>2,3</sup> Florence Cymbalista,<sup>2,3</sup> Ruben D. Carrasco,<sup>4,5,21</sup> and Catherine J. Wu<sup>1,4,9,22,24,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

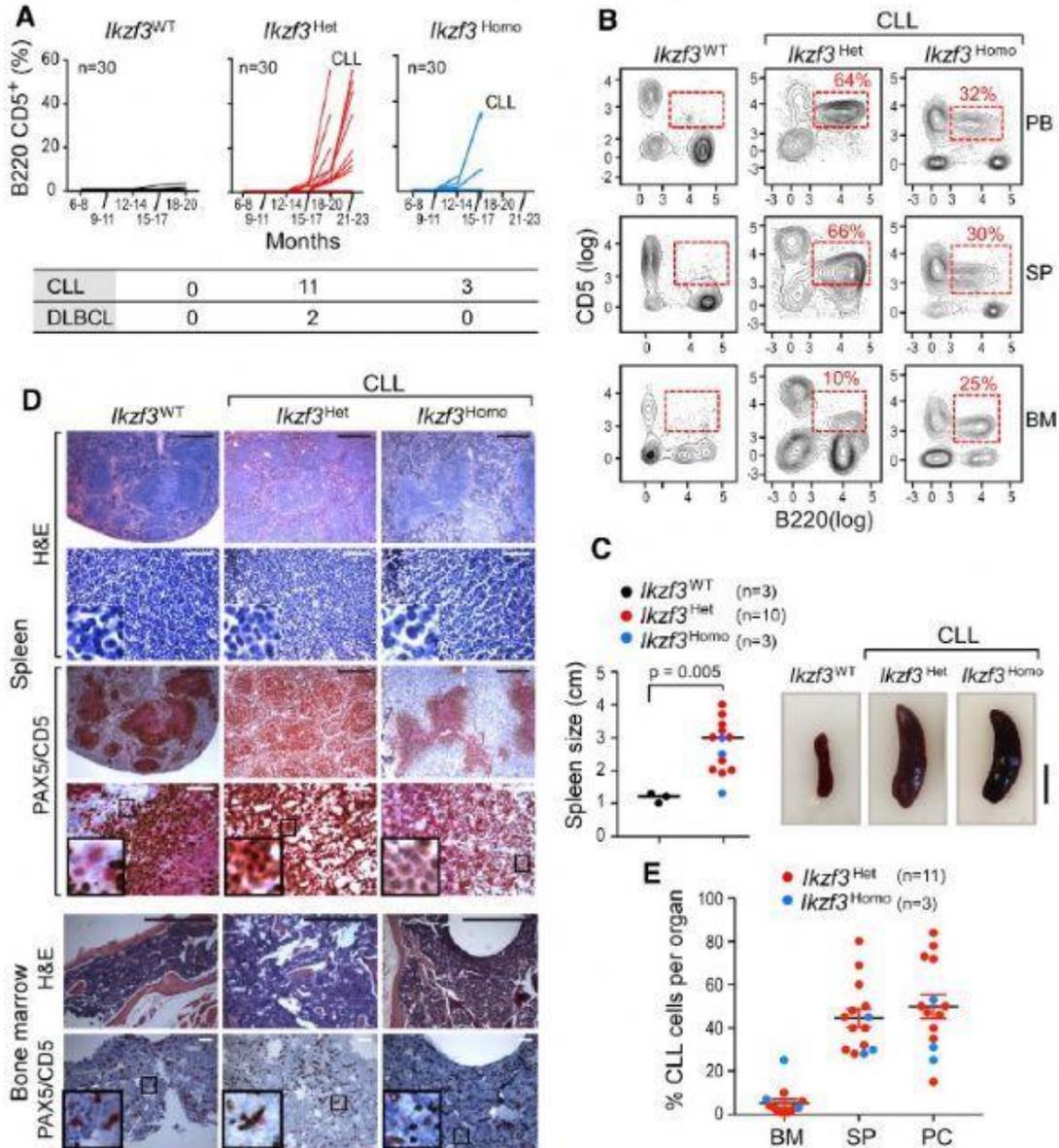
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.003>

为了在体内研究 *IKZF3* L161R 点突变的影响, 作者构建了条件性的 **Knock-in** 小鼠模型, 利用 *Cd19-cre* 系统, 实现在 B 细胞特异性地表达 *IKZF3* L161R, 因此本文中共出现三种基因型小鼠, 分别是 *Cd19-Cre; Ikzf3*<sup>+/+</sup>, hereafter *Ikzf3*<sup>WT</sup>), heterozygous (*Cd19-Cre; Ikzf3*<sup>fl/+</sup>, hereafter *Ikzf3*<sup>Het</sup>), and homozygous mutant (*Cd19-Cre; Ikzf3*<sup>fl/fl</sup>, hereafter *Ikzf3*<sup>Homo</sup>) 小鼠。



Conditional expression of *Ikzf3*-L161R mutation in a mouse model

接下来，作者利用流式细胞仪技术对 B220+CD5+ CLL 样细胞进行了监测。结果显示，在 *Ikzf3*<sup>WT</sup> 小鼠中，直到 24 月，也无 CLL 样细胞出现；相反，36%（11/30）*Ikzf3*<sup>Het</sup> 小鼠和 3%（3/30）*Ikzf3*<sup>Homo</sup> 小鼠在 18-24 月期间均出现 CLL 样细胞，同时呈现出增大的脾脏，表明 **IKZF3 L161R 点突变是一个 CLL 的驱动因素**。



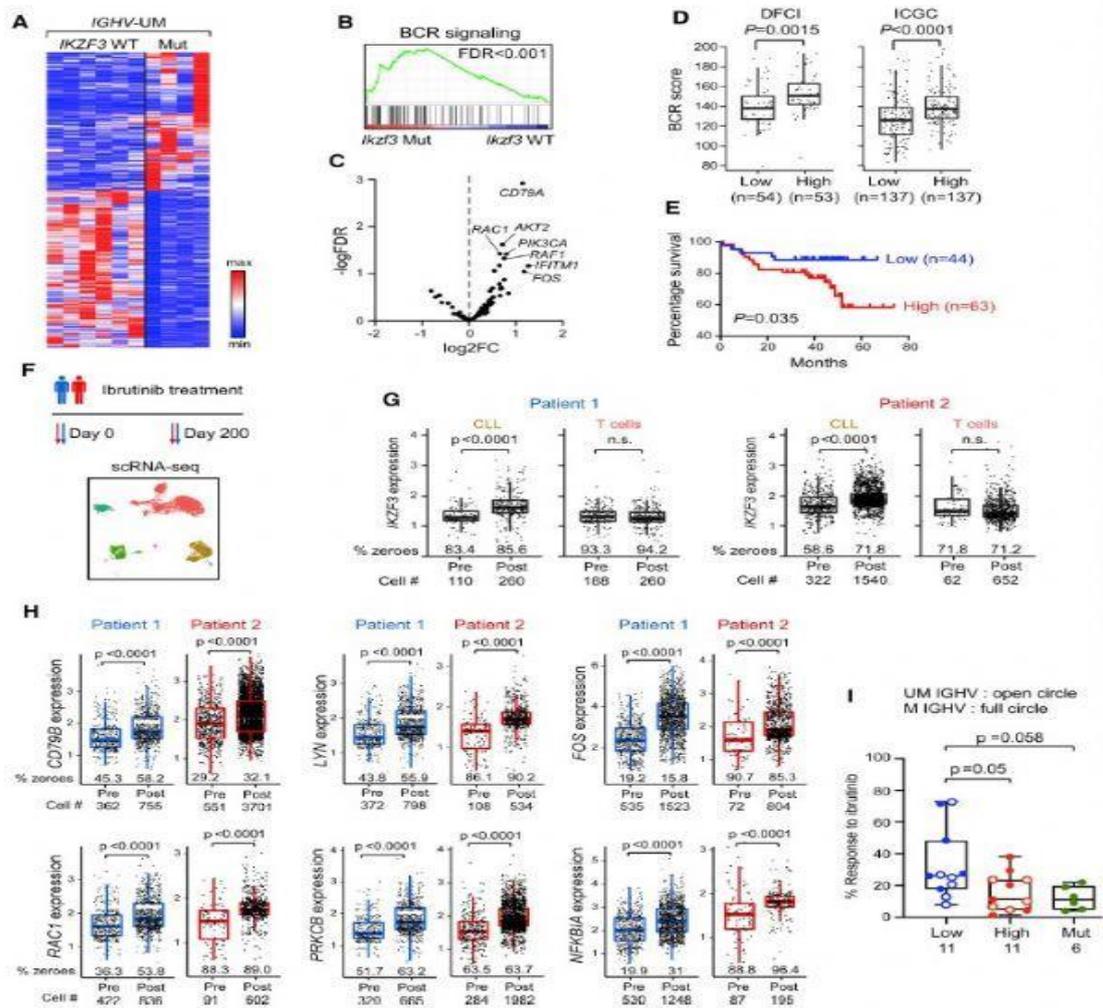
L161R mutation is sufficient to generate murine CLL-like disease

为了探索分子机制，作者对分离的脾脏 B 细胞 (*Ikzf3*<sup>WT</sup> vs. *Ikzf3*<sup>Homo</sup>) 做了 RNA-seq 和 ChIP-seq(抗 IKZF3)。RNA-seq 结果显示有 402 个上调的和 742 个下调基因，Gene ontology (GO) 分析，显示变化基因多于免疫调节(immune regulation)相关。ChIP-seq 结果显示 *Ikzf3*<sup>WT</sup> 和 *Ikzf3*<sup>Homo</sup> 细胞中分别鉴定到 3794 和 2795 个 peak，但是只有 910 个是共同的，表明 *Ikzf3* 突变改变了其 DNA 结合特异性。进一步作者利用 Cistrome-GO、组蛋白修饰的 ChIP-seq 和



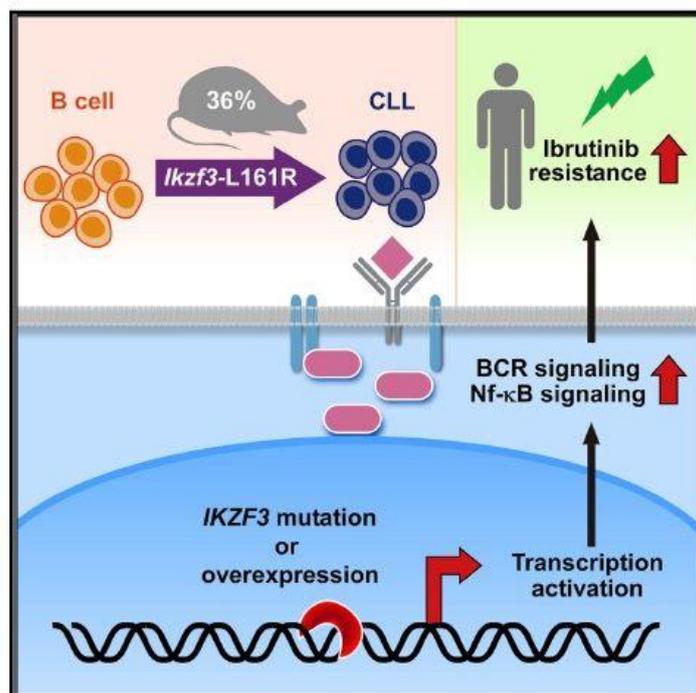
后续进一步研究作者发现 *Ikzf3* 突变可以上调激酶 LYN，从而导致致癌性 BCR/NF- $\kappa$ B 信号轴的过度激活，驱动 CLL 的生成和维持白血病细胞的生存。这一结果也在人 CLL 样本中获得了验证，同时较高 IKZF3 表达有较差预后。

为了探索 IKZF3 对 BCR 信号通路抑制剂 ibrutinib 敏感性的影响，作者对未治疗和 ibrutinib 治疗好的病人样本进行了单细胞测序，显示与未治疗时候相比，CLL 细胞中 IKZF3 表达量有所增加，暗示抑制剂 ibrutinib 对于高表达 IKZF3 的 CLL 细胞具有选择性，也表明 IKZF3 突变或者高表达可能赋予了 ibrutinib 暴露下 CLL 细胞更强的适应性。重要的是，作者发现较低表达 IKZF3 的相比，IKZF3 高表达或者突变的细胞表现出更弱的 ibrutinib 响应率。



IKZF3 as a key regulator of BCR signaling and drug response in human CLLs

总之，该文是一篇经典的肿瘤学文章，涵盖了小鼠动物模型，人样本，表型分析以及各种测序结果分析。整篇文章揭示了 IKZF3 突变在 CLL 中的致癌功能和分子机制，希望根据分子机制来指导目前临床治疗策略，如克服 IKZF3 介导的 BCR 抑制剂耐药的必要性。



原文出处: Lazarian et al., A hotspot mutation in transcription factor IKZF3 drives B cell neoplasia via transcriptional dysregulation. *Cancer Cell* 39, 380 – 393, March 8, 2021.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.003>. PMID: 33689703

## 6、PNAS: 揭示心肌微观结构有助于治疗心脏病

根据最近一项研究，来自东弗吉尼亚医学院，佛罗里达州立大学和弗吉尼亚大学的研究人员首次在心脏跳动的关键阶段观察到细小的肌肉细丝结构。该研究发表在《PNAS》杂志上。

心脏是独特的肌肉，大多数人每秒都会收缩并松弛一次。这项研究的作者，东弗吉尼亚医学院生理科学副教授 Vitold Galkin 表示，每次心跳都依赖于心肌中细丝和细丝之间的周期性相互作用，这种过程是由钙水平的升高和降低所决定的。



图片来源: [www.pixabay.com](http://www.pixabay.com)

在“收缩期”阶段，钙结合到细丝上并允许与粗细丝相互作用以产生心肌收缩所需的力。

Galkin 说：“几十年来，心脏跳动这一关键阶段的肌肉细丝的结构始终没有得到清楚的揭示。这极大地限制了我们对钙对细丝调节的理解。”

研究人员工作了两年，以解决准备细丝结构样品以及检测的复杂性所带来的挑战。克服了这些挑战后，研究小组使用冷冻电子显微镜直接观察了心脏收缩和动时的细丝结构，这些发现为心脏病研究开辟了新途径。

佛罗里达州立大学生物医学科学副教授 Jose R. Pinto 说：“我们现在可以完全了解遗传性心脏病是如何影响其工作能力的。我们为心脏细丝创建了一个新的结构模型，在此基础上，我们现在可以解决一些有关心脏在健康和疾病中的功能的现有问题。”

研究小组的数据揭示了细丝的各个部分如何协作，其中包括从心跳的舒张期（当心肌松弛时）过渡到收缩期，即心肌收缩并泵血的时刻。

Galkin 说：“我们对心肌调节的理解的进步为设计合理的治疗措施铺平了道路，最终有助于改善患病心脏的心肌功能。”

佛罗里达州立大学生物科学教授，共同研究人员 P. Bryant Chase 说，这项研究之所以具有开创性，有几个原因。这包括在三种钙浓度下沿着细丝的单个体结构的识别-包括收缩钙中以前未知的结构-以及使用猪心脏细丝的方法，这种细丝的大小和心率与人的心脏非常相似。“我们的结果为了解和建模细丝在健康和疾病中提供了新的基础。”

原文出处：Key research advance could spawn new treatments for heart diseases

## 7、Nature Communication: 科学家揭示肠道菌群的变化与未破裂颅内动脉瘤的进展有关

未破裂颅内动脉瘤（UIA）是一种危及生命的脑血管疾病。肠道菌群组成的变化是否参与 UIAs 的发生，目前尚不清楚。

基于此，来自中国医学科学院阜外医院心血管疾病国家重点实验室副主任陈敬洲教授带领团队对来自健康对照组和 UIA 患者的粪便样本进行测序，并进行 MWAS。随后，该课题组对参与者的代谢情况进行血清代谢组学分析，找出 UIA 相关的微生物种类，并探讨它们对宿主氨基酸和脂肪酸代谢的影响。相关研究成果以“**Alterations of gut microbiota contribute to the progression of unruptured intracranial aneurysms**”为题在线发表在《Nature Communication》杂志上。

## Alterations of gut microbiota contribute to the progression of unruptured intracranial aneurysms

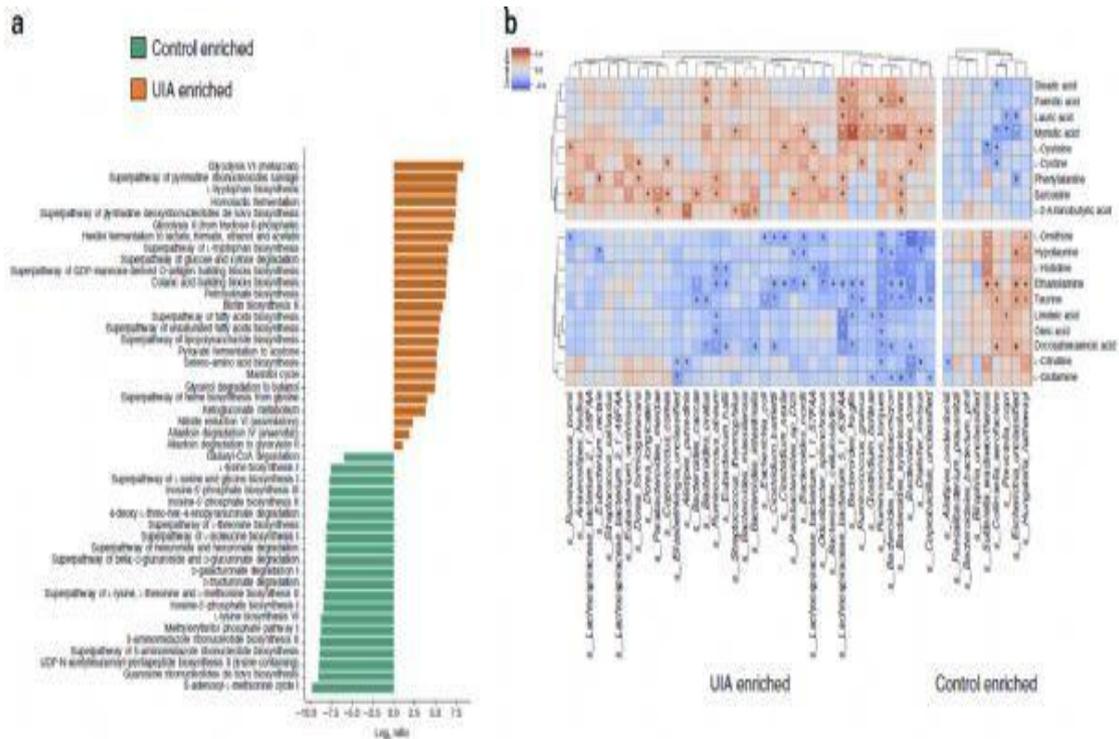
Hao Li<sup>1</sup>, Haochen Xu<sup>1</sup>, Youxiang Li<sup>2</sup>, Yuhua Jiang<sup>2</sup>, Yamin Hu<sup>3</sup>, Tingting Liu<sup>1</sup>, Xueqing Tian<sup>1</sup>, Xihai Zhao<sup>4</sup>, Yandong Zhu<sup>4</sup>, Shuxia Wang<sup>5</sup>, Chunrui Zhang<sup>6</sup>, Jing Ge<sup>1</sup>, Xuliang Wang<sup>1</sup>, Hongyan Wen<sup>1</sup>, Congxia Bai<sup>1</sup>, Yingying Sun<sup>1</sup>, Li Song<sup>1</sup>, Yinhui Zhang<sup>1</sup>, Rutai Hui<sup>1</sup>, Jun Cai<sup>7</sup>, Jingzhou Chen<sup>8</sup>

Affiliations + expand

PMID: 32587239 PMCID: PMC7316982 DOI: 10.1038/s41467-020-16990-3

尽管近年来进行了广泛的研究，但对 UIAs 发病机制的确切机制知之甚少。除了一些不可治疗的危险因素，包括遗传因素、老年和女性，还有一些可治疗的危险因素会增加 UIA 的发生，如高血压、吸烟和酗酒。越来越多的证据表明，肠道微生物群通过影响宿主代谢和免疫稳态，是心血管疾病的关键危险因素。然而，没有直接证据表明肠道微生物群的变化与 UIA 之间存在直接的因果关系。在本研究中，该研究团队鉴定了 UIA 相关的微生物种类，并探讨了它们对宿主氨基酸和脂肪酸谱的影响。利用小鼠粪便移植模型和哈氏疟原虫灌胃，研究人员发现了哈氏疟原虫丰度改变对循环牛磺酸水平和 UIAs 发生率增加的潜在影响的证据。

目前的认识认为慢性炎症是 UIAs 发病机制中的主导因素。在本研究中，在移植了 UIA 患者粪便的小鼠血清中检测到促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平的升高，证实了 UIA 患者肠道菌群的变化与更强的全身炎症之间可能存在因果关系。研究人员先前强调，类杆菌具有潜在的促炎症作用，并与炎症性肠病相关。有趣的是，该研究的数据显示，在 UIA 患者的粪便中，类杆菌属的细菌群落在 UIA 个体和小鼠中的比例过高。此外，最近的一项研究报告，用 *H.hathewayi* 治疗的小鼠表现出细胞因子释放减少和树突状细胞 NF- $\kappa$ B 活化降低。



UIA 患者肠道菌群的功能特征, doi:10.1038/s41467-020-16990-3

综上所述，该研究团队描述了 UIA 患者肠道微生物群紊乱的情况。该研究的发现扩展了人们对异常肠道微生物群在 UIAs 发病机制中的潜在作用的认识，并为 *H.hathewayi* 相关牛磺酸缺失作为 UIAs 发病机制中的关键因素的作用提供了重要证据。该研究结果指出了通过补充 *H.hathewayi* 和牛磺酸来预防 UIAs 发展的策略。但是该研究团队的研究人群仅包括中国北方人群中的中老年人。因此，该研究目前的研究结果在可推广性方面可能存在局限性。在未来的研究中，这一范围可能会扩大到包括亚洲其他种族和高加索人等其他群体。

原文出处：Li, Hao et al. “Alterations of gut microbiota contribute to the progression of unruptured intracranial aneurysms.” *Nature communications* vol. 11,1 3218. 25 Jun. 2020, doi:10.1038/s41467-020-16990-3

## 8、Blood: 重磅！科学家揭示 RNA 结合蛋白 YBX1 在急性髓系白血病中的分子机制

RNA 结合蛋白（RBP）是转录和翻译的关键调节因子，通常在癌症中失调。尽管越来越多地认为 RBP 对于正常的造血和作为致癌基因或肿瘤抑制物的血液系统恶性肿瘤很重要，但是用于维持和维持白血病的基本 RBP 仍然难以捉摸。

基于此，武汉大学张好建教授团队在 *Blood* 杂志上在线发表题为“**YBX1 is required for maintaining myeloid leukemia cell survival by regulating BCL2 stability in an m6A manner**”

的文章。该研究发现：RNA 结合蛋白 YBX1 调控髓系白血病细胞存活并对 AML 发生发展至关重要，但不影响正常造血和造血干细胞功能。深入的机制研究发现，YBX1 与 IGF2BPs 起协同作用，稳定 m6A 标记的 mRNA，进而调控 AML 细胞中 MYC 和 BCL2 表达水平。

## YBX1 is required for maintaining myeloid leukemia cell survival by regulating BCL2 stability in an m6A-dependent manner

Mengdie Feng<sup>1</sup>, Xueqin Xie<sup>1</sup>, Guoqiang Han<sup>1</sup>, Tiantian Zhang<sup>1</sup>, Yashu Li<sup>1</sup>, Yicun Li<sup>1</sup>, Rong Yin<sup>1</sup>, Qifan Wang<sup>1</sup>, Tong Zhang<sup>1</sup>, Peipei Wang<sup>1</sup>, Jin Hu<sup>1</sup>, Ying Cheng<sup>1</sup>, Zhuying Gao<sup>1</sup>, Jing Wang<sup>1</sup>, Jiwei Chang<sup>1</sup>, Manman Cui<sup>1</sup>, Kexin Gao<sup>1</sup>, Jihua Chai<sup>1</sup>, Weidong Liu<sup>1</sup>, Chengli Guo<sup>1</sup>, Shaoguang Li<sup>2</sup>, Lingbo Liu<sup>3</sup>, Fuling Zhou<sup>4</sup>, Jianjun Chen<sup>5</sup>, Haojian Zhang<sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33763698 DOI: 10.1182/blood.2020009676

从 8 至 12 周龄的 Ybx1cKO 和 WT 小鼠中提取骨髓细胞，用造血干/祖细胞富集试剂盒富集谱系阴性细胞(Lin<sup>-</sup>)，并在 8 克/毫升凝聚胺、10 纳克/毫升白介素-3、10 纳克/毫升白介素-6、20 纳克/毫升干细胞因子的存在下用 MSCV-MLL-AF9-IRES-YFP 逆转录病毒感染两次。通过尾静脉注射将感染细胞( $2 \times 10^5$ - $3 \times 10^5$ )移植到亚致死剂量(7.5Gy)照射的 C57BL/6 小鼠体内。

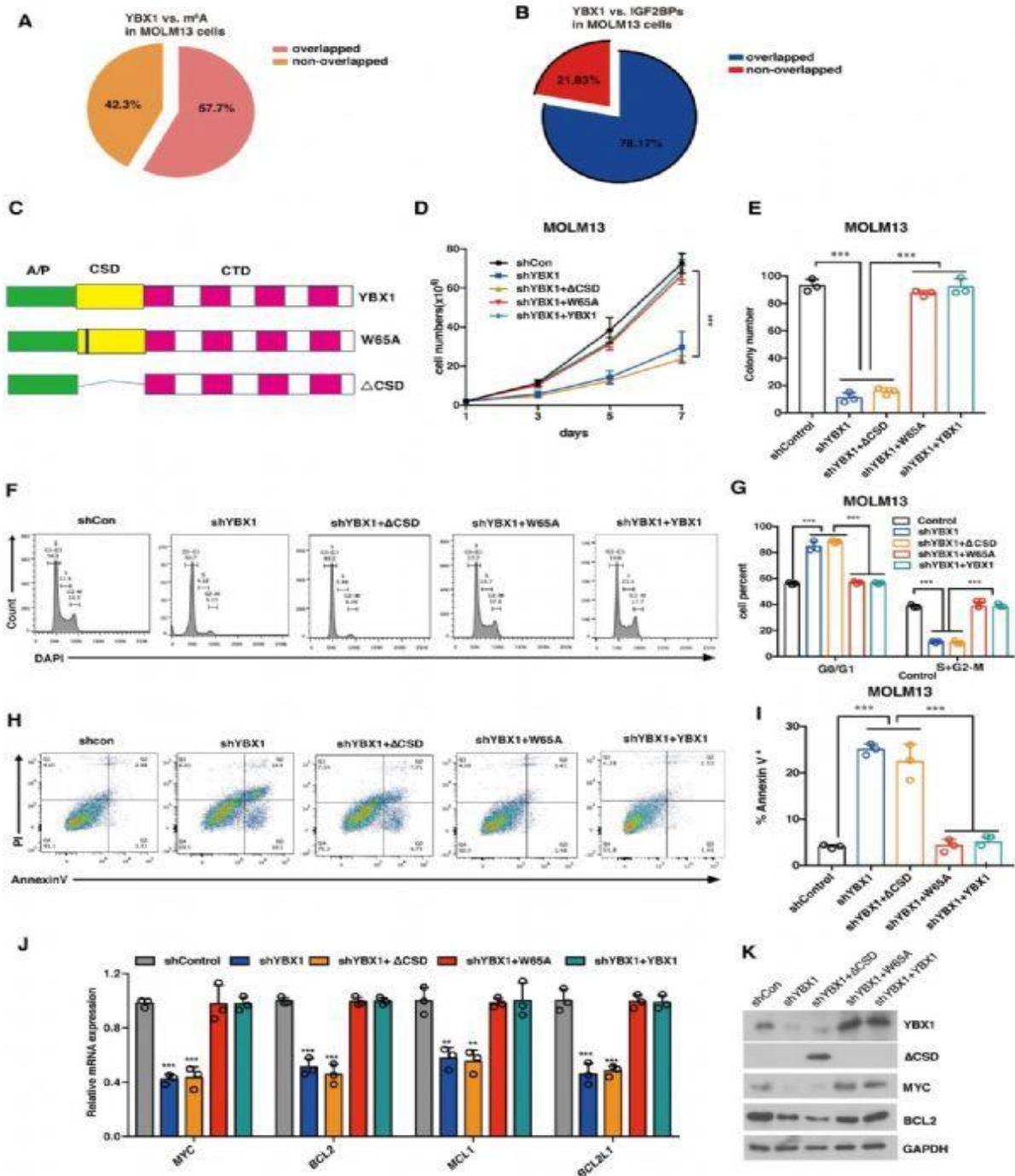
接下来，将具有稳定表达的 shRNAs 靶 YBX1 或 shControl 的 HEK293T 细胞接种到 12 孔板中。用最终浓度为 5 克/毫升的放线菌素 D 处理细胞，并在指定的时间点收集。总核糖核酸用三唑提取，逆转录聚合酶链反应分析。肌动蛋白用作内源性对照。根据以前的研究估计了基因的半衰期。在给定时间内，mRNA 浓度的消失速率(dC/dt)与衰变速率常数(Kdecay)和 mRNA 的细胞质浓度(C)成正比。这意味着 50%的基因是衰变的。

最后，在 RIPA 用蛋白酶抑制剂鸡尾酒(罗氏)溶解细胞，并在每个泳道上加载到 4-12% 的 SDS PAGE 凝胶上。转移后，聚偏氟乙烯膜被封闭，并在 4°C 下与初级抗体一起孵育过夜。在 TBST 洗涤三次后，膜在室温下用辣根过氧化物酶结合的二级抗体孵育 1 小时，然后用 TBST 再洗涤三次，然后用 ECL 蛋白质印迹底物孵育并暴露于 x 光超受体。

综上所述，该研究团队显示 YBX1 是以 m6A 依赖性方式维持髓样白血病细胞存活的特别要求。该研究团队发现，YBX1 的表达在髓样白血病细胞中显著上调，YBX1 的缺失显著诱导凋亡，促进分化，并降低原代人和小鼠急性髓样白血病 (AML) 细胞在体外和体内的增殖和受损的白血病能力。体内。YBX1 的丢失不会明显影响正常的造血功能。从机制上讲，YBX1 与 IGF2BP 相互作用并稳定 m6A 标记的 RNA。此外，YBX1 缺乏调节细胞凋亡相关基因的表达，并以 m6A 依赖的方式促进 MYC 和 BCL2 的 mRNA 衰变，这归因于

YBX1 缺失导致的存活不良。因此，该研究团队的发现揭示了 YBX1 在维持髓样白血病存活中的选择性和关键作用，这可能为 YBX1 在髓样白血病中靶向治疗提供了理论依据。

supplemental Figure 5



YBX1 以依赖 m6A 的方式维持急性髓系白血病,doi:10.1182/blood.2020009676

原文出处: Feng, Mengdie et al. "YBX1 is required for maintaining myeloid leukemia cell survival by regulating BCL2 stability in an m6A-dependent manner." *Blood*, blood.2020009676. 24 Mar. 2021, doi:10.1182/blood.2020009676

## 科研动态

### SCI 文献阅读技巧：3 位博士总结如何看文献，干货满满！

发表 SCI，阅读文献非常重要。今天我们总结了几个牛人博士 SCI 如何阅读文献。

#### （一）从 phd 到现在工作半年，发了 12 篇 paper， 7 篇 firstauthor

需要读文献有不同的读法，但最重要的自己总结概括这篇文献到底说了什么，否则就是白读，读的时候好像什么都明白，一合上就什么都不知道，这是读文献的大忌，既浪费时间，又没有养成良好的阅读习惯，导致以后不愿意读文献。

1）、每次读完文献（不管是细读还是粗读），合上文献后，想想看，文章最重要的关键信息是什么，如果不知道，就从 abstract、conclusion 里找，并且从 discuss 里最好确认一下。这样一来，一篇文章就过关了。关键信息其实都不会很多，基本上是一些 concepts，如果你发现你需要记得很多，那往往是没有读到重点。

2）、扩充知识面的读法，重点读 introduction，看人家提出的问题，以及目前的进展类似的文章，每天读一两篇，一个月内就基本上对这个领域的某个方向有个大概的了解。读好的 review 也行，但这样人容易懒惰。

3）、关于写文章的语法，读文章的时候，尤其是看 discussion 的时候，看到好的英文句型，最好有意识的记一下，看一下作者是谁，哪篇文章，哪个期刊，这样以后照猫画虎写的时候，效率高些。比自己在那里半天琢磨出一个句子强的多。当然，读的多，写的多，你需要记得句型就越少。其实很简单，有意识的去总结和记忆，就不容易忘记。

#### （二）phd 期间发表 7 篇 paper， 4 篇 firstauthor

##### 先看综述，先读综述

可以更好地认识课题，知道已经做出什么，自己要做什么，还有什么问题没有解决。对于国内文献一般批评的声音很多。但它是你迅速了解你的研究领域的入口，在此之后，你再看外文文献会比一开始直接看外文文献理解的快得多。而国外的综述多为本学科的资深人士撰写，涉及范围广，可以让人事半功倍。

##### 有针对地选择文献

1）、关键词、主题词检索关键词、主题词一定要选好，这样，才能保证你所要的内容的全面。因为，换个主题词，可以有新的内容出现。

2)、检索某个学者查 SCI, 知道了某个在这个领域有建树的学者, 找他近期发表的文章。

3)、参考综述检索如果有与自己课题相关或有切入点的综述, 可以根据相应的参考文献找到那些原始的研究论文。

4)、注意文章的参考价值刊物的影响因子、文章的被引次数能反映文章的参考价值。但要注意引用这篇文章的其它文章是如何评价这篇文章的。

### 如何阅读文献?

1)、注重摘要: 摘要可以说是一个论文的窗口。多数文章看摘要, 少数文章看全文。真正有用的全文并不多, 过分追求全文是浪费, 不可走极端。当然只看摘要也是不对的。多数文章题目、摘要简单浏览后, 直接把几个 Figure 及 Title 与 legend 一看, 一般能掌握大部分。

2)、通读全文: 读第一遍的时候一定要认真, 争取明白每句的大意, 能不查字典最好先不查字典。因为读论文的目的并不是学英语, 而是获取信息, 查了字典以后思维会非常混乱, 往往读完全文不知所谓。可以在读的过程中将生字标记, 待通读全文后再查找其意思。

3)、归纳总结: 较长的文章, 容易遗忘。好在虽然论文的句子都长, 但每段的句数并不多, 可以每一段用一个词组标一个标题。

4)、确立句子的架构, 抓住主题: 读英文原版文献有窍门的。我们每个单词都认识读完了却不知他在说什么, 这是最大的问题。在阅读的时候一定要看到大量的关系连词, 他们承上启下引领了全文。中国人喜欢罗列事实, 给出一个观点然后就是大量的事实, 这也是中文文献的特点, 我们从小都在读这样的文章, 很适应。

西方人的文献注重逻辑和推理, 从头到尾是非常严格的, 就像 GRE 里面的阅读是一样的, 进行的是大量重复、新旧观点的支持和反驳, 有严格的提纲, 尤其是好的杂志体现得越突出。读每一段落都要找到他的主题, 往往是很容易的, 大量的无用信息可以一带而过, 节约你大量的宝贵时间和精力。

5)、增加阅读量: 由于刚刚接触这一领域, 对许多问题还没有什么概念, 读起来十分吃力, 许多内容也读不懂。后来随着阅读量的增加, 最后可以融汇贯通。所以, 对新手而言, 应当重视阅读文献的数量, 积累多了, 自然就由量变发展为质变了。

## 提高阅读的效率

1)、集中时间看文献：看文献的时间越分散，浪费时间越多。集中时间看更容易联系起来，形成整体印象。

2)、做好记录和标记：复印或打印的文献，直接用笔标记或批注。pdf 或 html 格式的文献，可以用编辑器标亮或改变文字颜色。这是避免时间浪费的又一重要手段。否则等于没看。

3)、阅读顺序：根据阅读目的选择合适的顺序。一般先看 abstract、introduction，然后看 discussion，最后看 result 和 method（结合图表）

## 文献的整理

1)、下载电子版文献时（caj, pdf, html），把文章题目粘贴为文件名（文件名不能有特殊符号）。

2)、不同主题存入不同文件夹。文件夹的题目要简短，如：PD, LTP, PKC, NO。

3)、看过的文献归入子文件夹，最起码要把有用的和没用的分开。

4)、重要文献根据重要程度在文件名前加 001, 002, 003 编号，然后按名称排列图标，最重要的文献就排在最前了。而且重要文献要注意追踪。运气好，你可以得到更多的线索；运气不好，发现别人抢先了。据此修正你的实验。

## 英文文章写作

1)、平时阅读文献，注意总结常用句型和常用短语（注意，文献作者必须是以英文为母语者，文献内容要与你的专业有关）。

2)、找 3-5 篇技术路线和统计方法与你的课题接近的文章，精读。

### **（三）phd 期间发表 9 篇 paper， 5 篇 firstauthor**

1)、先找 5 篇跟自己论文最相关的外文文章，花一个月的时间认认真真的看，反复看，要求全部读懂，不懂的地方可以和同学和老师交流一下。一个月以后你就已经上路了。

2)、如何读标题：不要忽视一篇论文的标题，看完标题以后想想要是让你写你怎么用一句话来表达这个标题，根据标题推测一下作者论文可能是什么内容。有时候一句比较长的标题让你写，你可能还不会表达。下次你写的时候就可以借鉴了。

3)、如何读摘要：快速浏览一遍，这里主要介绍这篇文章做了些什么。也许初看起来不好理解，看不懂，这时候不要气馁，不管它往下看，等你看完这篇文章的时

候也许你都明白了。因为摘要写的很简洁，省略了很多前提和条件，在你第一眼看到摘要而不明白作者意图的时候看不懂是正常的。

4)、如何读引言：当你了解了你的研究领域的一些情况，看引言应该是一件很容易的事情了，都是介绍性的东西，写的应该都差不多，所以看文献多了以后看这部分的内容就很快了，一扫而过。有些写得很经典的句子要记下了，下次写就可以用了。

5)、如何读材料：当文献看多了以后，这部分内容也很简单了，无非就是介绍方法。

6)、如何看试验结果：看结果这部分一定要结合结果中的图和表看，这样看的快。主要看懂试验的结果，体会作者的表达方法（例如作者用不同的句子结构描述一些数字的结果）。有时看完以后再想想：就这么一点结果，别人居然可以大篇幅的写这么多，要是我可能半页就说完了？

7)、如何看分析与讨论：这是一篇文章的重点，也是最花时间的。一般把前面部分看完以后不急于看分析讨论。我会想要是我做出来这些结果我会怎么来写这部分分析与讨论呢？然后慢慢看作者的分析与讨论，仔细体会作者观点，为我所用。当然有时候别人的观点比较新，分析比较深刻，偶尔看不懂也是情理之中。当你看的多了，你肯定会看的越来越懂，自己的 idea 越来越多。

8)、如何看结论：这个时候看结论就一目了然了，然后再反过去看看摘要，其实差不多。

9)、把下载的论文打印出来，根据与自己课题的相关性分三类，一类要精读，二类要泛读，三类要选择性的读。分别装订在一起。

10)、看完的文献千万不要丢在一边不管，3-4个月一定要温习一遍，可以根据需要，对比自己的试验结果来看。

11)、学会记笔记，重要的结论，经典的句子，精巧的试验方案一定要记下来，供参考和学习。

12)、有些试验方法相同，结论不同的文献，可以批判性的阅读。出现试验方法相同，结论不同的原因有下：试验方法描述不详细，可能方法有差别；试验条件不一样；某些作者夸大结果，瞎编数据。

读的多了，读起来就快了，而且也会慢慢喜欢上看外文文献，收获自然也就多了。

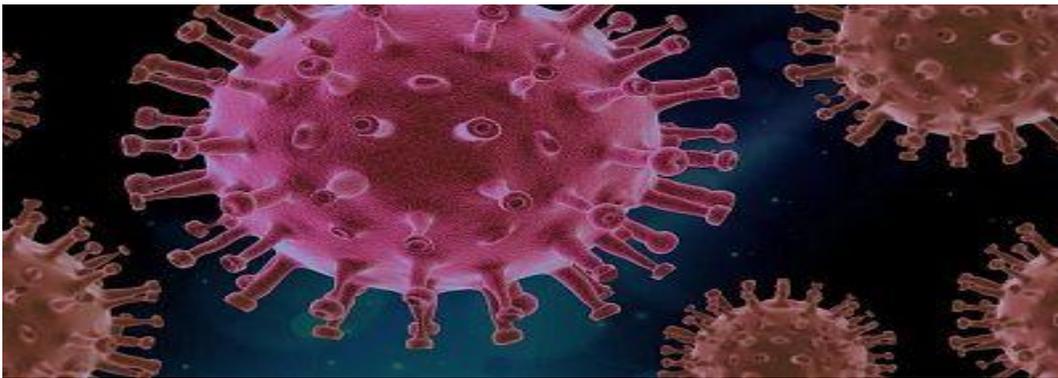
## 临床药物

### 1、ACS Omega: 三类常见药物可由于治疗 COVID-19

根据最近一项研究，三种常用的抗病毒药和抗疟药在体外可有效预防 SARS-CoV-2（引起 COVID-19 的病毒）的复制。这项工作还强调了针对多种细胞系测试化合物以排除假阴性结果的必要性。

该团队包括北卡罗来纳州立大学和合作制药公司的研究人员，研究了三种已证明对埃博拉和马尔堡病毒有效的抗病毒药物：tilorone, quinacrine 和 pyronaridine。

“我们正在寻找可以阻止病毒进入细胞的化合物，” Collaborations Pharmaceuticals 的资深科学家，该研究的共同通讯作者 Ana Puhl 说。“我们之所以选择这些化合物，是因为我们知道其他能够成功对抗埃博拉的抗病毒药物也是 SARS-CoV-2 的有效抑制剂。”



图片来源: [www.pixabay.com](http://www.pixabay.com)

这些化合物针对 SARS-CoV-2 以及普通感冒病毒 (HCoV 229E) 和鼠肝炎病毒 (MHV) 进行了体外测试。研究人员利用了代表人类 SARS-CoV-2 感染潜在靶标的多种细胞系。他们用不同的病毒感染了细胞系，然后研究了这些化合物在细胞中阻止病毒复制的程度。

“在人类衍生的细胞系中，我们发现这三种化合物的作用都与 remdesivir 相似，后者目前正在用于治疗 COVID-19，但是，它们在 Vero 细胞中根本无效。”

当这些化合物最初针对埃博拉病毒进行测试时，研究人员看到了相似的结果。它们对人源细胞系有效，但对 Vero 细胞无效。换句话说，不同细胞系对化合物的反应可能不同。“这表明有必要在许多不同的细胞系中测试化合物以排除假阴性。”

该研究的下一步包括在小鼠模型中测试化合物的有效性，并进一步了解它们如何抑制病毒复制。

“最有趣的发现之一是这些化合物不仅防止病毒潜在地与细胞结合，而且它们还可以抑制病毒的活性，因为这些化合物作用于溶酶体，” Puhl 说。“对于正常细胞功能很重要的溶酶体被病毒劫持，使其进入细胞或从细胞中出来。因此，如果这种机制被破坏，它就无法感染其他细胞。”

原文出处：Ana C. Puhl, Ethan J. Fritch, Thomas R. Lane et al, Repurposing the Ebola and Marburg Virus Inhibitors Tilorone, Quinacrine, and Pyronaridine: In Vitro Activity against SARS-CoV-2 and Potential Mechanisms, *ACS Omega* (2021). DOI: 10.1021/acsomega.0c05996

## 2、Protein & Cell：科学家分析基于相分离的新冠联合用药新策略

迄今为止，数以千万计的人已经感染了严重的急性呼吸综合症冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)，导致爆发了名为冠状病毒病 2019 (COVID-19) 的呼吸道疾病。作为冠状病毒家族的一个新兴成员，SARS-CoV-2 是一种有包膜的正链 RNA 病毒，它可能是所有 RNA 病毒中最大的基因组。SARS-CoV-2 的核衣壳 (N) 蛋白主要负责识别病毒 RNA 并将其包裹成螺旋对称结构。也有报道称 N 蛋白可以提高病毒 RNA 的转录和复制效率，这暗示着它在冠状病毒的生命周期中起着至关重要的作用。

基于此，清华大学交叉信息研究院曾坚阳课题组与清华大学生命科学学院李丕龙课题组合作在《Protein & Cell》在线发表题为“Understanding the phase separation characteristics of nucleocapsid protein provides a new therapeutic opportunity against SARS-CoV-2”的研究，该研究在 SARS-CoV-2 N 蛋白能自发相分离的基础上，进一步探究了病毒 RNA 及复制相关蛋白参与 N 蛋白分相的情况，并结合前期大数据筛选结果，发现了两个靶向 N 蛋白的小分子药物可以特异性干预 N-viral RNA-nsp12 复合物的相分离特性，进而提高其他抗病毒药物进入靶点的效率，最终提出基于相分离的抗病毒药物联合使用新策略。

### Understanding the phase separation characteristics of nucleocapsid protein provides a new therapeutic opportunity against SARS-CoV-2

Dan Zhao <sup># 1</sup>, Weifan Xu <sup># 2 3</sup>, Xiaofan Zhang <sup># 1</sup>, Xiaoting Wang <sup>4</sup>, Yiyue Ge <sup>5</sup>, Enming Yuan <sup>1</sup>, Yuanpeng Xiong <sup>6</sup>, Shenyang Wu <sup>7</sup>, Shuya Li <sup>1</sup>, Nian Wu <sup>1</sup>, Tingzhong Tian <sup>1</sup>, Xiaolong Feng <sup>8</sup>, Hantao Shu <sup>1</sup>, Peng Lang <sup>1</sup>, Jingxin Li <sup>5</sup>, Fengcai Zhu <sup>5 9</sup>, Xiaokun Shen <sup>10</sup>, Haitao Li <sup>3 11</sup>, Pilong Li <sup>12 13</sup>, Jianyang Zeng <sup>14</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33770364 PMCID: PMC7994959 DOI: 10.1007/s13238-021-00832-z

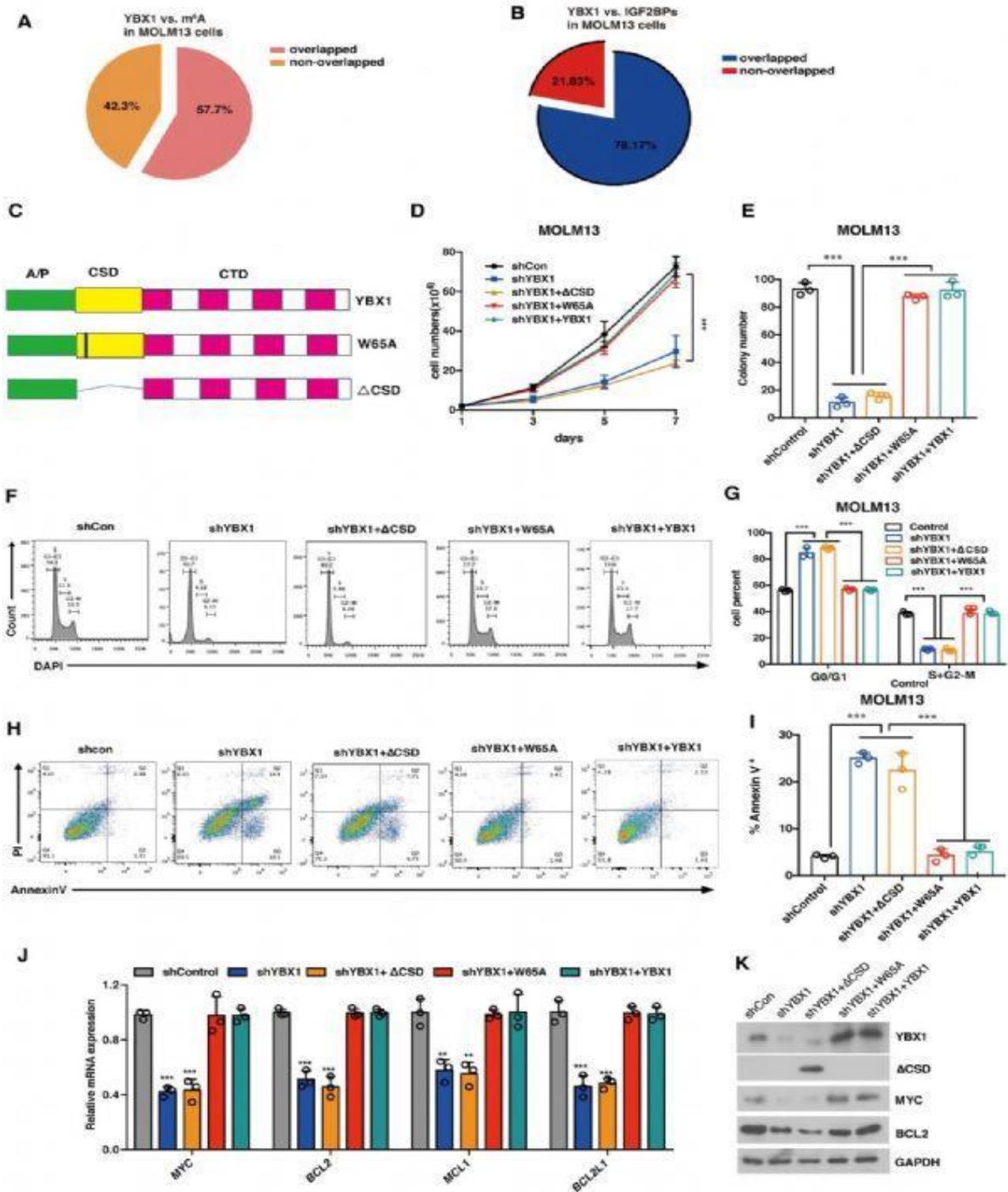
IUPred2 程序显示 SARS-CoV-2 N 高度无序，并包含三个内在无序区域（IDR），其中一个也显示出类似病毒的区域。然后，该研究团队使用原核表达系统表达并纯化了带有 mEGFP 标签（EGFP 的单体变体，A206K）或 His 标签的重组 SARS-CoV-2 N 蛋白，以了解体外 N 驱动的 LLPS 的特性。共聚焦荧光显微镜显示，SARS-CoV-2 N 易于自缔合，形成许多微米大小的球形冷凝物。进一步的延时观察表明，SARS-CoV-2 N 冷凝物在它们的两处相交处融合并聚结成较大的凝结核。验证了 SARS-CoV-2 N 冷凝物的类液体性质。该研究团队还使用了光漂白后的荧光恢复（FRAP）来深入研究 N 蛋白冷凝物中内部分子的动力学。

接下来，为了确定 SARS-CoV-2 N 各个域对其相分离的贡献，该研究团队使用原核表达系统设计并表达了五种截短形式，并揭示了剩余部分 LLPS 在所有截短处的能力都比全长的弱得多。此外，该研究团队根据中国国家生物信息中心 2019 年新型冠状病毒资源。值得注意的是，SARS-CoV-2 N 的 IDR2 域内富含丝氨酸精氨酸（SR）的区域是最常见的 10 个最常见突变中的 7 个热点。随后，该研究团队在体外表达和纯化了几种突变蛋白，包括 R203K, S194L, S197L 和 S188L 突变体（前 5 个突变中的 4 个）。有趣的是，这些突变体显示出比野生型 N 蛋白明显弱的相分离，与其他研究一致，表明 SR 区会影响多价 RNA-蛋白质或蛋白质-蛋白质相互作用，并且 SR 区的磷酸化作用可能会减少这些相互作用。

最后，检查了它们对 SARS-CoV-2 N-RNA-nsp12 复合物的相缩合性质的影响。有趣的是，与 DMSO 处理组相比，CVL218 或 PJ34 处理导致 SARS-CoV-2 N-RNA-nsp12 冷凝物的尺寸增加更多。更重要的是，无论有无 nsp12，在 CVL218 或 PJ34 处理下 SARS-CoV-2 N-RNA 缩合物的大小均显著大于 DMSO 处理组。此外，FRAP 分析表明，在 CVL218 或 PJ34 处理的组中，SARS-CoV-2 N-RNA-nsp12 缩合物的荧光回收率比对照处理的荧光回收率要快。同时，在纤维素分析中，CVL218 或 PJ34 处理显著改善了 N 蛋白与 nsp12 的共定位。考虑到与体外反应系统相比更为复杂的细胞内环境以及其他宿主因素的可能参与，通常很难确定病毒生命周期中 SARS-CoV-2 N 与 nsp12 之间的详细相互作用。然而，CVL218 或 PJ34 处理对 SARS-CoV-2 N 的相分离特性的影响以及与 nsp12 的关联暗示了这两种化合物作为选择性分隔物的可能作用，以改善其他抗病毒药物的药效。

综上所述，该研究团队的结果表明，N 蛋白驱动的 LLPS 是抗病毒药物设计的有希望的目标，因此，深入了解 N 蛋白在调节 RTC 的可及性方面的功能将促进抗 SARS 的发展。

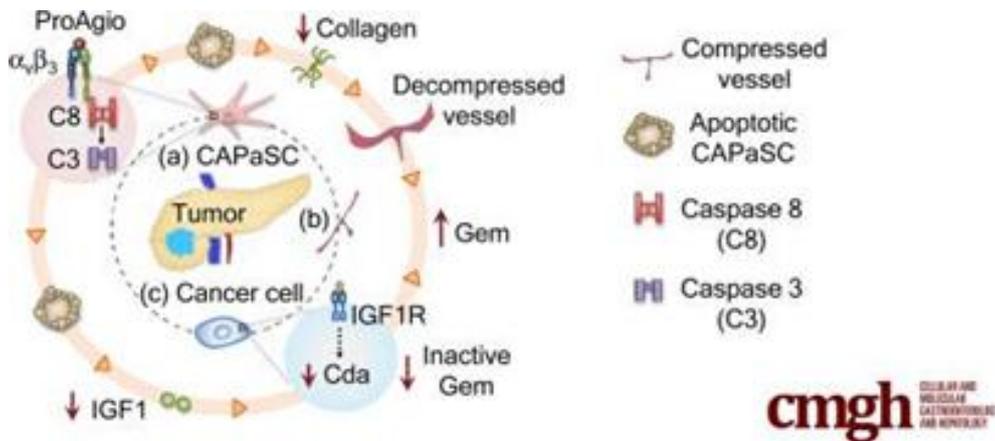
supplemental Figure 5



SARS-CoV-2 N 经历相分离, 病毒 RNA 促进 SARS-CoV-2 N 的相缩合, doi:10.1007/s13238-021-00832-z

原文出处: Zhao, Dan et al. "Understanding the phase separation characteristics of nucleocapsid protein provides a new therapeutic opportunity against SARS-CoV-2." *Protein & cell*, 1 - 7. 26 Mar. 2021, doi:10.1007/s13238-021-00832-z

### 3、ProAgio 药物有望预防胰腺癌和乳腺癌



致密的纤维化基质是造成胰腺癌的原因，胰腺癌的五年生存率仅为 8%，因此具有致死性高且难以治疗。在三阴性乳腺癌患者中，研究表明，致密的基质与较差的生存率和较高的复发率有关。

所有实体瘤都会形成与癌症相关的成纤维细胞，因为其会促进血管生成或新血管的发育。血管生成在癌症扩散中起着重要作用，因为实体瘤需要血液供应才能生长。

但是在胰腺癌和三阴性乳腺癌中，形成的基质是非常致密，通常没有办法让常规药物穿透它并有效地治疗癌症。

在实体瘤中形成的基质还可以帮助肿瘤逃避人体的免疫系统。免疫疗法是一种利用人体自身的免疫系统抵抗癌症的治疗方法，对由致密的基质（富含与癌症相关的成纤维细胞）保护的肿瘤效果较差。

基于此，佐治亚州立大学生物学教授刘志仁及其团队开发的 ProAgio 药物可有效治疗胰腺癌并延长小鼠的生存期，该药还可以有效治疗三阴性乳腺癌，其研究成果分别发表在《Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology》和《Journal of Experimental Medicine》杂志上。

## Simultaneously targeting cancer-associated fibroblasts and angiogenic vessel as a treatment for TNBC

Malvika Sharma <sup># 1</sup>, Ravi Chakra Turaga <sup># 1</sup>, Yi Yuan <sup>1</sup>, Ganesh Satyanarayana <sup>1</sup>, Falguni Mishra <sup>1</sup>, Zhen Bian <sup>1</sup>, Wei Liu <sup>1 2</sup>, Li Sun <sup>3</sup>, Jenny Yang <sup>4</sup>, Zhi-Ren Liu <sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33561195 PMCID: PMC7876552 (available on 2021-10-05) DOI: 10.1084/jem.20200712

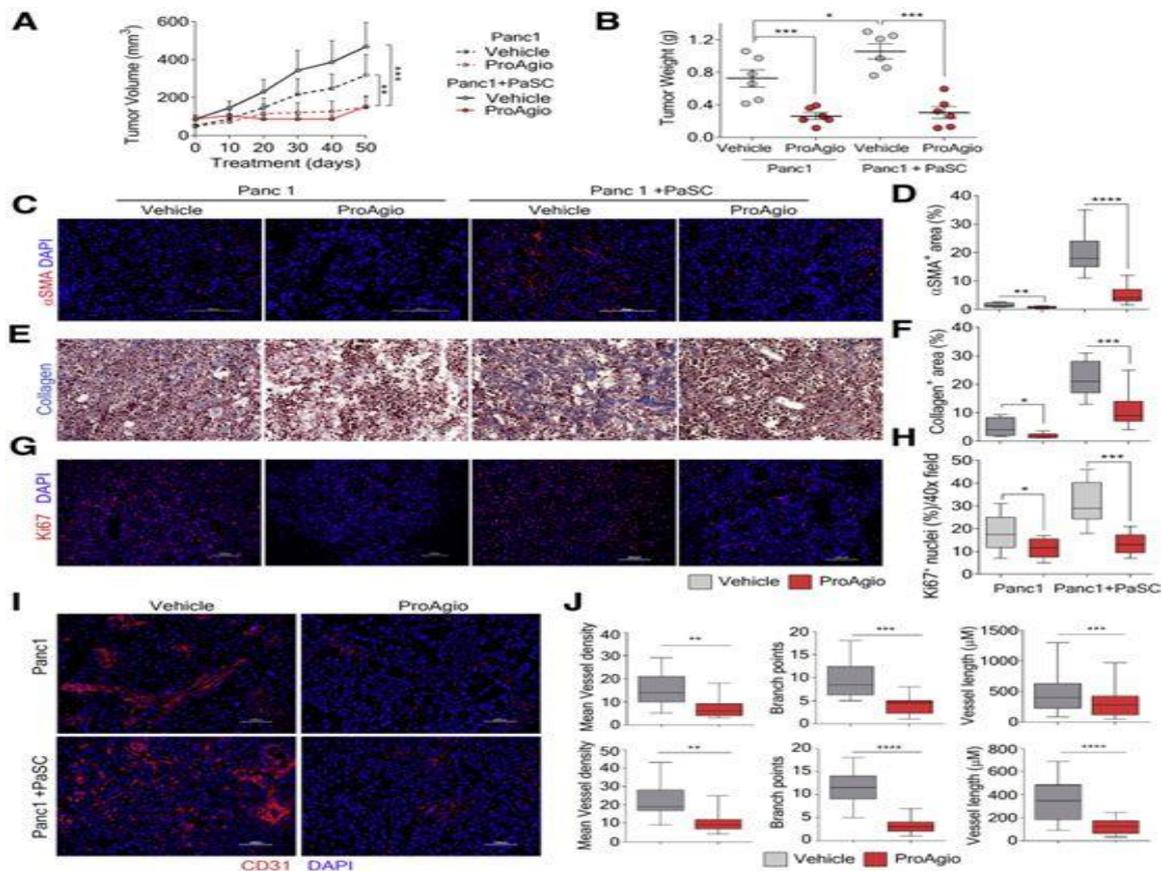
## Modulation of Cancer-Associated Fibrotic Stroma by An Integrin $\alpha_v\beta_3$ Targeting Protein for Pancreatic Cancer Treatment

Ravi Chakra Turaga <sup>1</sup>, Malvika Sharma <sup>1</sup>, Falguni Mishra <sup>1</sup>, Alyssa Krasinskas <sup>2</sup>, Yi Yuan <sup>1</sup>, Jenny J Yang <sup>3</sup>, Shiyuan Wang <sup>4</sup>, Chunfeng Liu <sup>4</sup>, Sun Li <sup>4</sup>, Zhi-Ren Liu <sup>5</sup>

Affiliations + expand

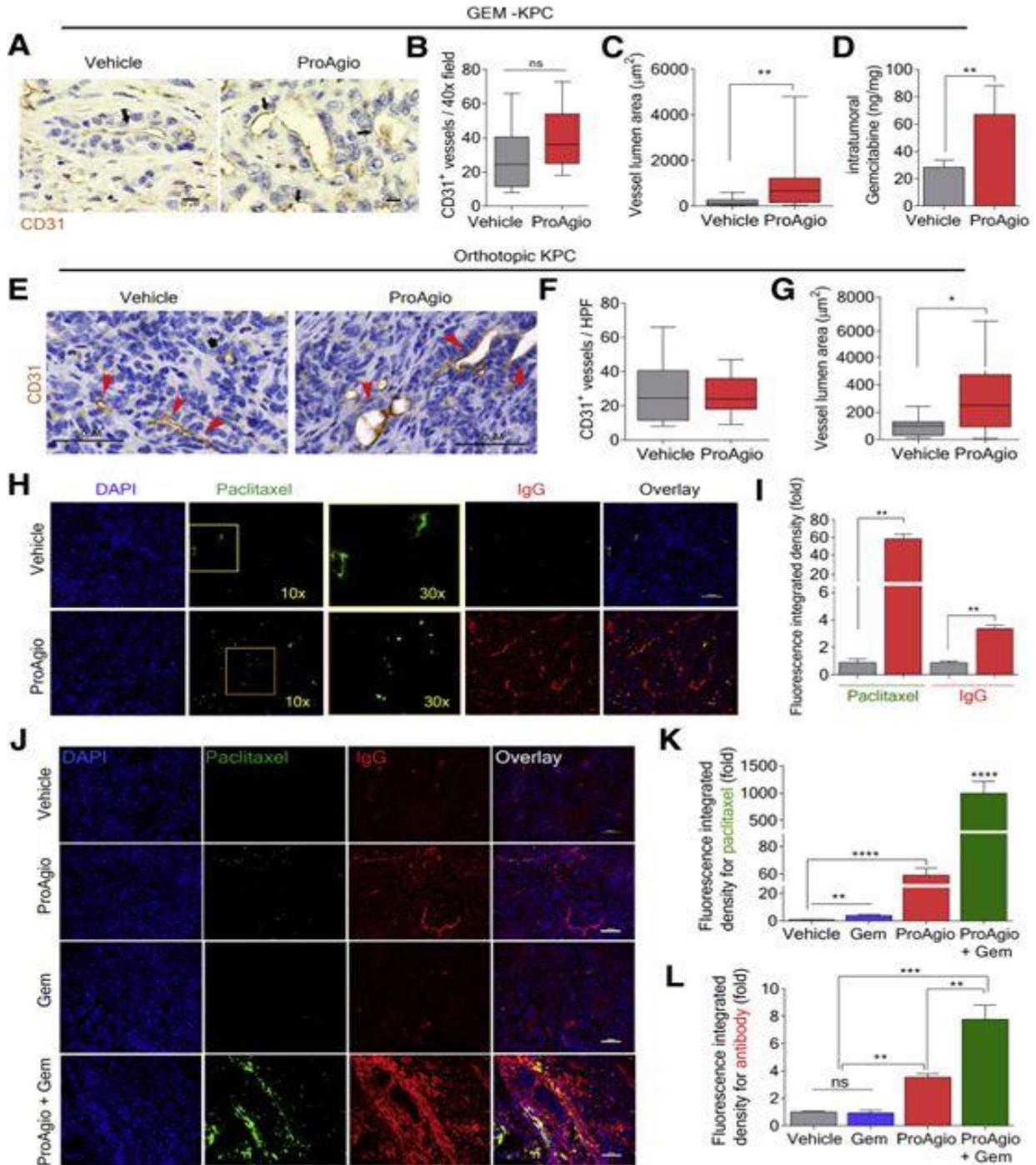
PMID: 32810598 PMCID: PMC7674520 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.08.004

由人蛋白质产生的 ProAgio 靶向细胞表面受体整联蛋白  $\alpha_v\beta_3$ ，其在与癌症相关的成纤维细胞上表达。成纤维细胞是产生胶原蛋白和其他纤维分子的细胞，可被肿瘤动员起来，形成厚实的物理屏障（称为基质），可保护癌症并帮助其生长。该药物通过在表达整联蛋白  $\alpha_v\beta_3$  的癌症相关成纤维细胞中诱导细胞凋亡或程序性细胞死亡而起作用。



ProAgio 靶向整合素  $\alpha_v\beta_3$  抑制肿瘤生长并提供生存益处

在这两项研究中，该研究团队表明 ProAgio 对肿瘤脉管系统具有深远的影响。就胰腺癌而言，它会重新开放由于致密基质造成的高血管外压力而塌陷的血管。在三阴性乳腺癌的情况下，该药物的抗血管生成活性减少了不规则的、渗漏的血管生成。在这两种情况下，ProAgio 都可以有效地治疗癌症。



ProAgio 打开塌陷的肿瘤血管，增加药物输送

ProAgiO 药物的独特之处在于它仅靶向与癌症相关的成纤维细胞(也就是不活跃的成纤维细胞),成纤维细胞是活跃参与支持癌症的细胞的亚类。这中特效极大地减少了药物的副作用并提高了效力。

在我们受伤时,在有伤口的地方,正常的成纤维细胞会分泌纤维以限制损伤并促进愈合。然而肿瘤区域如果出现伤口的话基本上是不会愈合的。静止的成纤维细胞可能在阻止癌症扩散中发挥作用。但同时也会阻止药物的进入,从而影响治疗。我们要做的就是把这些不好的成纤维细胞杀死,而尽量避免损伤好的成纤维细胞。

ProAgiO 已获得由刘教授创立的制药研究公司 ProDa BioTech 的许可。2018 年,ProDa BioTech 从美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)获得了 200 万美元的资助,用于将药物转移至早期临床试验之前所需的毒理学和药代动力学研究。这些研究已经完成,该公司已提交了新药研究(IND)申请,这是美国食品和药物管理局(FDA)批准的将 ProAgiO 应用于人类受试者的授权申请。一旦获得 IND 许可,下一步就是立即开始临床试验。这项确定患者耐受性和 II 期推荐剂量的首次试验将于 2021 年初在马里兰州贝塞斯达(Bethesda)的美国国立卫生研究院临床中心开始,并由美国国立癌症研究所的肿瘤学家 Christine Alewine 博士领导。埃默里大学(Emory University)将于 2021 年下半年开始对乳腺癌和胰腺癌患者进行多站点试验。

这两项研究表明,ProAgiO 是一种有效的胰腺癌治疗药物,因为它特异性地耗尽 CAPaSC,消除肿瘤血管生成,从而增强胰腺癌的药物输送和 Gem 疗效。同时在三阴性乳腺癌小鼠模型中,ProAgiO 耗尽 CAFs、减少缺氧、减少赖氨酰氧化酶(LOX)的分泌、减少转移,为其提供生存益处,接下来就让我们拭目以待 ProAgiO 的临床试验把,真是大大造福人类呀!

原文出处:

1、Sharma M , Turaga RC et al. Simultaneously targeting cancer-associated fibroblasts and angiogenic vessel as a treatment for TNBC. *J Exp Med*. 2021 Apr 5;218(4):e20200712. doi: 10.1084/jem.20200712. PMID: 33561195; PMCID: PMC7876552.

2、Turaga, Ravi Chakra et al. “Modulation of Cancer-Associated Fibrotic Stroma by An Integrin  $\alpha v \beta 3$  Targeting Protein for Pancreatic Cancer Treatment.” *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology* vol. 11,1 (2021): 161-179. doi:10.1016/j.jcmgh.2020.08.004