

· 导 读 ·

本期导读主题：活体生物药、类器官、肿瘤诊断与免疫治疗相关的生物标志物、新型抗菌药物、外泌体和干细胞治疗等技术与方法。

按照美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的定义, 又称为活体生物药的生物治疗活制剂(live biotherapeutic products, LBP)是指符合以下3个特点的生物制剂: 一是含有活体生物如细菌, 二是用于防治人类疾病, 三是非疫苗。而益生菌(probiotics)则指以保健为目的应用于人体的微生物活制剂。LBP可包括益生菌, 但益生菌不仅可用作LBP。有更多的益生菌已在各国通过食品添加剂及美容产品等方式进入市场并应用于人体。2022年底, FDA正式批准粪便微生物生态制剂用于成人艰难拟梭菌的复发感染。这个通过肛门单次给药的Rebyota制剂, 成为首个获批的LBP, 应该说是本领域里程碑式的重大事件。其基本作用机制, 就是重建肠道正常菌群从而抑制致病性艰难拟梭菌的定植, 主要通过产生抗菌化合物及刺激宿主免疫而发挥作用。有兴趣的读者可以参考鲍江舰等作者有关艰难拟梭菌运动功能及产孢能力的论文^[1]。除了可防治细菌感染, LBP在生物医药的多个重要领域也有一席之地。邹丹阳等^[2]所撰写的综述对LBP相关领域的前沿进行了介绍, 概述了LBP的天然菌株和工程菌以及LBP的适应症, 也简单评述了针对代谢性疾病的LBP设计, 并展望了本领域的未来发展。而陈钊炜等^[3]的综述则重点介绍了针对先天代谢性缺陷的LBP设计及与此相关的合成生物学原理及应用。利用遗传工程改造的

LBP表达代谢病中缺陷的特定酶, 从而实现相关疾病的生物治疗, 应是本领域未来发展的重要方向。以上两篇综述在LBP的基本原理方面略有重叠, 但互补性比较强, 相得益彰, 读者可以一并阅读。这两篇综述对本领域的挑战及相关生物治疗的安全性及副作用这两方面略有概括, 但略欠深入, 希望其他作者将来可以继续补充, 对LBP的短期及长期风险、针对脆弱群体的特定风险以及监管问题提出适切的评述。

利用细胞模型和模式生物来研究人类生物学与疾病各有缺陷, 因此催生了以类器官为代表的三维器官培养技术, 希望兼具细胞培养及体内研究的优点, 为人类疾病机制与治疗的研究提供更好也更接近人体微环境的模型。作为多细胞三维体外培养模型, 类器官既有一定的自我更新能力, 也能更好地模拟体内不同类型细胞共存的微生境。类器官可以来源于原代祖细胞、多能干细胞和肿瘤细胞, 为求更加接近体内实境, 也可以混合包括免疫细胞在内的不同类型细胞进行共培养。利用Lgr5⁺肠道干细胞获得消化系统及其他组织的类器官, 是近年本领域的重要突破和亮点。荷兰学者Hans Clevers作为这方面的学术带头人, 过去曾对消化系统类器官进行过比较深入的评述。在此基础上, 刘鸿渊等^[4]关于消化系统类器官的综述重点介绍了近年来利用Lgr5⁺干细胞及其他细胞取得味蕾、食管、胃、肝和小肠类器官的最新进展。

有关内容深入浅出, 希望对本领域有更多了解的读者可以从中得到很多有用的信息, 也可以对有关的重点和热点有更多的了解。消化系统类器官用于宿主与微生物及宿主与病原体相互作用的研究, 是近年海内外学者特别注意的方向, 综述中对此也略有涉及。有兴趣的读者还可以参考 Hans Clevers 在 2021 年发表的两篇综述。

肿瘤防治特别是免疫治疗近年取得很大进展, 其中免疫检查点的发现及在肿瘤免疫治疗中的应用得到 2018 年诺贝尔医学奖的表彰。利用可以有效阻断免疫检查点的人源化抗体进行肿瘤的免疫治疗, 已取得长足的进步。在部分病人中可取得持久而显著的疗效, 有些甚至得到治愈。但正是由于在不同类型及不同病人中其疗效仍相差甚远, 如何选择病人及如何减少副作用都成为下一阶段的重要目标。要实现这两大目标, 都必须在加强基础及应用基础研究的前提下发现并应用能够有效预测疗效的生物标志物。郭蕊等^[5]有关免疫检查点相关肿瘤免疫治疗的预测性生物标志物的综述, 从肿瘤生物标志物、肿瘤微环境生物标志物、循环相关生物标志物、宿主环境生物标志物以及组合生物标志物等方面比较全面地总结了本领域的最新研究进展, 信息量较大, 也有不少适切和中肯的评述。要实现肿瘤的精准免疫治疗, 要解决抗药性和副作用等问题, 预测性生物标志物是关键。为此, 我们需要更深入地了解 T 细胞抗肿瘤活性的分子机制以及调控此活性的免疫及非免疫通路, 在此基础上不仅可以发现新的预测性生物标志物, 也可以设计更有效的组合治疗方案。与此相关, 本期还有另外两篇由同一批作者撰写的有关肿瘤生物标志物的综述。梁有洋等^[6]关于乳腺癌早期筛查和诊断生物标

志物的综述提出了乳腺癌早筛早诊的问题, 而郝明炫等^[7]关于神经胶质瘤生物标志物的综述则对神经胶质瘤诊断与预后评估的分子检测作出总结。评判任何肿瘤分子诊断方法可以用 3 个标准。第一是分析有效性(analytical validity), 讲的是诊断方法的精确性、重现性和可靠性。第二是临床有效性(clinical validity), 就是说诊断方法确实可以将病人划分成预后显著不同的两组。第三是临床可用性(clinical utility), 就是经过临床试验确定诊断方法确实可改善病人预后。无论乳腺癌还是神经胶质瘤, 通过各种方法包括高通量分析技术和组学方法发现新的生物标志物, 为将来可能的临床应用奠定基础都确有必要。但如果认为目前已经有符合以上 3 个标准的成熟并可应用于乳腺癌早筛早诊的生物标志物, 那是严重脱离临床实际的。这一点希望读者阅读时有所注意。即使是已经应用于乳腺癌临床诊断的 CEA 和 CA15-3 指标, 主要用于监测乳腺癌的转移, 并不适用于早筛早诊。至于神经胶质瘤的诊断与预后评估, 本期综述中提到的 *IDH1/2* 基因突变、*BRAF* 基因突变与融合及 *p53* 基因突变等诊断标志物以及 1p/19p 共缺失、*MGMT* 基因启动子甲基化等预后标志物则已经应用于临床。实际上, 其他一些生物标志物, 包括 *TERT* 启动子突变、*EGFR* 基因扩增、*CDKN2A/B* 基因座缺失及组蛋白 H3.3 G34 突变等, 也已进入神经胶质瘤的临床诊断及预后评估。

多重耐药微生物的出现及在全球的蔓延对人类及动物健康造成重大威胁。张慕琛等^[8]就 β -桉木醇与替加环素联用对 *tet(X4)* 基因阳性大肠杆菌的体外协同抗菌作用的研究论文, 是在对付耐药性大肠杆菌方面的有益尝试。 β -桉木

醇是从中国台湾扁柏树干中提取的具有抗病毒、抗菌和抗炎活性的单萜类天然化合物。本文结果显示以 β -桉木醇与替加环素联用可以逆转耐药大肠杆菌对后者的耐药性,成为有效遏制抗生素耐药性的重要新手段。抗菌肽是另一类具有广谱抗菌活性同时较难产生耐药性的生物活性物质。徐小放等作者的另一篇论文^[9],提出了识别抗菌肽的生物信息学新方法,该方法利用自然语言处理技术建模,为抗菌肽序列的识别提供了新思路,也是多学科合作共同应对多重耐药微生物的范例。如果能够同时进行实验验证,将可为有关算法的进一步改进提供重要参考。

外泌体是来自内吞体的纳米级别细胞外囊泡,可在生理及病理条件下参与细胞间通讯及免疫调控,也对肿瘤微环境的形成以至肿瘤的发生发展有重要影响。黎娜等^[10]关于胶质母细胞瘤外泌体作用机制的综述,就外泌体的制备方法和生物学特征及其在肿瘤细胞增殖、血管生成、免疫逃逸和耐药性方面的作用和分子机制展开评述,并展望其在肿瘤诊治方面的应用前景。外泌体的一个重要的应用是作为药物载体,例如可以将蛋白质、脂质和核酸送递到靶细胞包括肿瘤细胞。此外,外泌体也可用于再生医学中的组织工程。将例如间充质干细胞等细胞包裹在水凝胶中导入体内,可以减少发炎并提高某些组织的再生能力。将间充质干细胞换成来源于间充质干细胞的外泌体,也有类似的效果。作为将外泌体导入体内的水凝胶是一种比较理想的生物材料。佟莹莹等^[11]撰写的综述就水凝胶负载干细胞外泌体在组织再生领域的应用作出了较好的总结与评述,可以帮助读者了解本领域的重要进展和挑战。值得注意的是,外泌体是医学生物工程的重要领域,具有一定

的发展潜力。过去几年已有 1.8 亿美元投资在外泌体医学产品的研发方面,有 120 多种外泌体医学产品正在进行临床试验,其中 40%以上处于二期临床。据估计,有关外泌体医学产品市场的年增长率也可能达到 40%。不少人乐观地认为,FDA 会在不久的将来批准第一个外泌体医学产品应用于人体。

前面关于外泌体的介绍已经涉及再生医学、组织工程和间充质干细胞。骨髓来源的间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)在再生医学特别是骨及软骨组织工程等方面都展现出较好的应用前景。由于 BMSC 具有多潜能分化能力,也有抗炎及免疫调节活性,在其他领域包括神经系统变性疾病的干细胞治疗研究中也有一定的优势。刘阳等^[12]通过构建三转基因 BMSC 实现多巴胺的稳定合成,为将经过基因改造的重组 BMSC 用于帕金森病的干细胞治疗提供了新的研究方向。有关构思已在大鼠帕金森病模型中得到一定的验证,值得进一步深入研究。尽管目前 FDA 批准的干细胞治疗仅限于血液及免疫系统的癌症或遗传病,神经系统变性疾病的干细胞治疗一直是再生医学的重点领域,我们对于此领域的快速进展及干细胞治疗最终走进此类疾病的临床应用仍充满期待。

REFERENCES

- [1] 鲍江舰, 杨君仪, 邵瑞瑞, 张婷, 廖健, 程玉梅, 官志忠, 齐晓岚, 陈峥宏, 洪伟, 崔古贞. *flhL* 基因显著影响艰难拟梭菌运动功能及产孢能力[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1578-1595.
BAO JJ, YANG JY, SHAO RR, ZHANG T, LIAO J, CHENG YM, GUAN ZZ, QI XL, CHEN ZH, HONG W, CUI GZ. The *flhL* gene significantly affects the motility and sporulation abilities of *Clostridioides difficile*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023,

- 39(4): 1578-1595 (in Chinese).
- [2] 邹丹阳, 董雨萌, 陈晶瑜. 活体生物药: 生物技术推动的创新药研发前沿[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1275-1289.
ZOU DY, DONG YM, CHEN JY. Live biotherapeutic products: the forefront of innovative drug development driven by biotechnology[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1275-1289 (in Chinese).
- [3] 陈钊炜, 郭敏, 郑华军. 活体生物药的应用及在遗传性代谢缺陷病治疗中的展望[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1290-1303.
CHEN ZW, GUO M, ZHENG HJ. Application of live biotherapeutic products and perspective in the treatment of inherited metabolic disease[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1290-1303 (in Chinese).
- [4] 刘鸿渊, 王若帆, 李绪隆, 吴正阳, 孙金丽, 陆唯怡, 王贤丽. 消化系统类器官研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1332-1350.
LIU HY, WANG RF, LI XL, WU ZY, SUN JL, LU WY, WANG XL. Advances in organoids of the digestive system[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1332-1350 (in Chinese).
- [5] 郭蕊, 李小宁, 郝明炫, 梁有泮, 王磊, 杨昭. 用于肿瘤治疗的免疫检查点抑制剂相关预测生物标志物的研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1403-1424.
GUO R, LI XN, HAO MX, LIANG YF, WANG L, YANG Z. Advances in predictive biomarkers associated with immune checkpoint inhibitors for tumor therapy[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1403-1424 (in Chinese).
- [6] 梁有泮, 郝明炫, 郭蕊, 李小宁, 李永超, 喻长远, 杨昭. 乳腺癌早期筛查和诊断生物标志物研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1425-1444.
LIANG YF, HAO MX, GUO R, LI XN, LI YC, YU CY, YANG Z. Biomarkers for early screening and diagnosis of breast cancer: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1425-1444 (in Chinese).
- [7] 郝明炫, 梁有泮, 郭蕊, 李小宁, 李永超, 王磊, 喻长远, 杨昭. 神经胶质瘤生物标志物研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1445-1461.
HAO MX, LIANG YF, GUO R, LI XN, LI YC, WANG L, YU CY, YANG Z. Advances of glioma biomarkers[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1445-1461 (in Chinese).
- [8] 张慕琛, 宋黄威, 邹之宇, 杨思源, 李会, 代重山, 刘德俊, 邵兵, 吴聪明, 沈建忠, 汪洋. β -桉木醇联合替加环素对 *tet(X4)*阳性大肠杆菌的体外协同抗菌作用[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1621-1632.
ZHANG MC, SONG HW, ZOU ZY, YANG SY, LI H, DAI CS, LIU DJ, SHAO B, WU CM, SHEN JZ, WANG Y. Synergistic effect of β -thujaplicin and tigecycline against *tet(X4)*-positive *Escherichia coli* *in vitro*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1621-1632 (in Chinese).
- [9] 徐小放, 杨春德, 舒坤贤, 袁新普, 李默程, 朱云平, 陈涛. 基于BERT与Text-CNN的抗菌肽识别方法[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1815-1824.
XU XF, YANG CD, SHU KX, YUAN XP, LI MC, ZHU YP, CHEN T. An antibacterial peptides recognition method based on BERT and Text-CNN[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1815-1824 (in Chinese).
- [10] 黎娜, 罗丽, 杨雅婷, 刘兆梅, 邱小燕, 王明玉, 王炜, 肖雄. 胶质母细胞瘤外泌体的作用机制研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1477-1501.
LI N, LUO L, YANG YT, LIU ZM, QIU XY, WANG MY, WANG W, XIAO X. The action mechanism of glioblastoma cell-derived exosome: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1477-1501 (in Chinese).
- [11] 佟莹莹, 金威洋, 杨光华. 水凝胶负载干细胞外泌体在组织再生领域的应用研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1351-1362.
TONG YY, JIN WY, YANG GH. Application of hydrogel-loaded stem cell exosomes in the field of tissue regeneration[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1351-1362 (in Chinese).
- [12] 刘阳, 常俊彦, 王悦, 杨盼, 马彩云, 刘高峰, 郭俣, 刘长青, 王春景. 稳定高效合成多巴胺的骨髓间充质干细胞系的创建和鉴定[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1773-1788.
LIU Y, CHANG JY, WANG Y, YANG P, MA CY, LIU GF, GUO Y, LIU CQ, WANG CJ. Establishment and characterization of bone marrow mesenchymal stem cell lines stably synthesizing high-level dopamine[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1773-1788 (in Chinese).

(本文责编 郝丽芳)