

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第3卷 第2期 总第26期 2019年2月20日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源
编辑：张卉，徐静，张矢，喻爽

西安交大一附院图书馆主页 <http://www.library.jdyfy.com:22229/>

本期目录

学科动态

- 1、癌症创新性诊断技术进展一览 2
- 2、重磅级文章解读：癌症转移研究新进展 6
- 3、CME：鉴别出一种与急性呼吸窘迫综合征的新型遗传突变 11
- 4、SciImmunol：新方法或能重新激活 T 细胞来有效抵御癌症 12
- 5、NatCommun：科学家鉴别出能有效治疗胶质母细胞瘤的潜在靶点 13
- 6、NATURE：通过脑脊液活检跟踪胶质瘤的演变 14
- 7、Cancer Cell：新型肿瘤治疗靶点被发现！或将改写癌症治疗格局！ 15
- 8、Cell：癌症疫苗又一突破！新型单细胞测序技术成功助力！ 17

科研动态

- 1、漫谈质谱流式细胞技术在药物研发各阶段的应用 20
- 2、SCI 期刊编辑：顶尖期刊投稿有哪些注意事项 22

临床用药

- 成人急性呼吸道感染抗菌药物合理使用：美国医师协会 (ACP) 和疾病预防控制中心 (CDC) 对高质量医疗的建议 24

学科动态

1、癌症创新性诊断技术进展一览

随着研究的深入，科学家们相继开发出了多种创新性的癌症新型诊断/检测技术，本文中，小编就对相关研究进行整理，分享给大家。

【1】Cancer Discov: 科学家开发出诊断膀胱癌的新型尿液检测技术

doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0825

近日，一项刊登在国际杂志 *Cancer Discovery* 上的一篇研究报告中，来自斯坦福大学医学中心的科学家们通过研究开发出了一种诊断并监测膀胱癌的高灵敏性尿液检测技术，这种技术是通过对患者尿液样本中的癌症 DNA 片段进行分析来判读结果的，研究者表示，这种针对膀胱癌的新型诊断技术重点对尿液样本进行分析，尿液与膀胱肿瘤有着密切的关联，而且膀胱肿瘤会向尿液中释放一些 DNA。

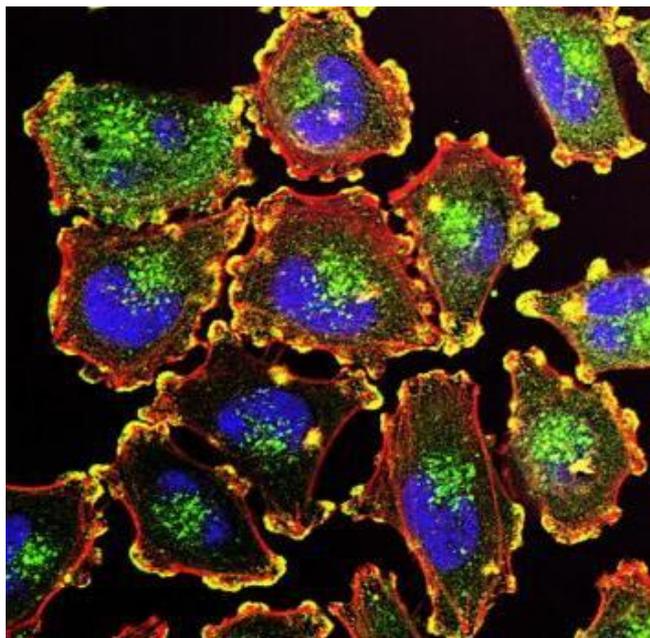
膀胱癌是第六大常见的癌症，每年在美国有超过 8 万人被诊断为膀胱癌，当前膀胱镜检查是最准确的膀胱癌诊断技术，这是一种对膀胱组织可视化的侵入性手段，其能采集膀胱组织样本进行分析，而另外一种方法则是通过细胞学检测来寻找癌细胞，这种方法虽然是无创的，但其敏感性却并不理想。

【2】科学家有望利用特殊的 DNA 标记开发出诊断所有类型癌症的新型检测技术

One test to diagnose them all: researchers exploit cancers' unique DNA signature

近日，科学家们开发出了一种能够检测所有类型癌症的新型检测技术，这种技术基于一种特殊的 DNA 标记，这种 DNA 标记在所有类型癌症中都存在。目前这项测试还没有在人类机体中进行，在研究人员确定其是否能用于人体之前还需要进行大量的临床试验。

不管是乳腺癌还是肠癌，每一种类型的癌症都有其不同的遗传特性，检测其中一种癌症类型的技术或许并不适用于其它癌症类型，长期以来科学家们一直在寻找癌症之间的共性，以便能够开发出一种适用于所有癌症类型的诊断工具，发表在国际杂志 *Nature Communications* 上的一篇研究报告中，研究人员就发现，当置于水中时癌症的 DNA 就会形成一种特殊的结构，这种结构与乳腺癌、前列腺癌、肠癌和淋巴瘤的样本中的 DNA 结构是相同的，因此研究人员利用该研究发现就开发出了一种新型的检测技术，该技术能在 10 分钟内有效识别出癌变的 DNA。



【3】 Nat Biotechnol: 重磅！科学家开发出新型微型传感器或有望加速癌症的诊断
doi: 10.1038/nbt.4316

近日，一项刊登在国际杂志 *Nature Biotechnology* 上的研究报告中，来自美国雪城大学的科学家们通过研究开发了一种新型的纳米材料来改善癌症的检测。文章中，研究人员通过研究开发了一种微型传感器，其能够特异性地分析血清中蛋白质-蛋白质之间的相互作用（PPIs），而 PPIs 所提供的信息或许对于生物医学研究而言是一大福音，因为目前很多研究人员正在试图使促进癌细胞生长和扩散的蛋白质失去功能。

研究者 Liviu Movileanu 教授表示，详细解读人类基因组的相关信息或能为研究人员提供新的思路来鉴别更多功能性的蛋白质，而 PPIs 强度的主要干扰就会导致机体疾病的发生，由于这些相互作用具有暂时性，因此研究人员就需要新方法来对其进行评估。这项研究中，研究人员通过研究设计、开发并且优化了一类特殊的生物物理学工具，即纳米传感器，其是一种高度敏感性、基于孔隙的工具，能够在单分子水平下对机体中的机械过程进行检测，比如 PPIs。

【4】 Clin Cancer Res: 新型的遗传标记或有望实现早期诊断恶性的前列腺癌
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0444

近日，一项刊登在国际杂志 *Clinical Cancer Research* 上的研究报告中，来自图尔库大学的科学家们通过研究发现了 HOXB13 和 CIP2A 基因自发性遗传改变的相互作用、恶性前列腺癌、疾病高风险以及患者生存率较差之间的关联，前列腺癌是卫生保健领域科学家们面临的一大挑战，每年全球有超过 100 万新发前列腺癌患者，而且有 30 万人因该病而死亡。

HOXB13 是已知在前列腺癌发病风险中扮演关键作用的基因之一，目前研究人员并未阐明其诱发前列腺癌的分子机制；而另一个名为 CIP2A 也被认为在人类肿瘤形成过程中扮

演关键角色，CIP2A 基因能够编码一种特殊的癌蛋白。研究者 Johanna Schleutker 教授表示，本文研究表明，基因HOXB13和CIP2A之间的协同作用会促进男性在早年间患上前列腺癌，而这种协同作用还与高水平的前列腺特异性抗原（PSA）和患者早期的生化复发有关，此外，HOXB13和CIP2A基因突变体的同时表达会刺激前列腺癌生长、迁移以及肿瘤形成。

【5】JCO Prec Oncol: 开发出一种能准确诊断复杂癌症病例的新型诊断工具

doi: 10.1200/PO.18.00002

近日，一项刊登在国际杂志JCO Precision Oncology上的研究报告中，来自瑞典萨尔格林斯卡大学的科学家们通过研究开发了一种新型诊断工具，其或有望对难以诊断的癌症进行检测并改善癌症患者的治疗。

研究者 Jonas Nilsson 教授表示，这项研究中我们描述的分析手段或能帮助那些缺少正确诊断的癌症患者进行诊断和治疗；对癌症患者进行正确诊断的关键就是确定并且定义肿瘤的特性和细节信息，但这与临床状况或许并没有关联，要做到这一点，研究人员就需要在患者死亡前和死亡后进行大量的分析。

【6】Adv Fun Mat: 研究人员开发出可以诊断治疗癌症的新系统

doi: 10.1002/adfm.201706793

一组来自慕尼黑工业大学、亥姆霍兹慕尼黑德国研究环境健康中心等单位的科研人员已经开发了一种系统可以帮助医生提高恶性肿瘤细胞检测准确率并提供额外治疗机会。而磁性铁蛋白复合物是这个系统的主要组成部分，这项研究成果于近日发表在 *Advanced Functional Materials* 杂志上。

纳米材料由于其可控的独特性质在生物医学领域应用广泛，同时纳米材料的性质可以由于与组织的相互作用而被改变，因此在特殊的生物学环境中研究并改变它们的性质就显得尤为重要。为此，研究人员开发出了一种优化过的遗传可控的系统用于研究细胞对超顺磁性铁蛋白的摄取及随后在胞内的运输。局部高浓度的可以吸收光的磁性铁蛋白产生了强烈的光声信号差异，允许研究人员选择性的清除高表达铁蛋白受体的细胞。



【7】Nat Commun: 人工智能助攻前列腺癌诊断和治疗

doi: 10.1038/s41467-018-04724-5

来自瑞典的科学家们的最新研究成果表明数据驱动的 AI 可以帮助我们更深入了解前列腺癌如何发展，最终可以帮助提高这种疾病的临床诊断和治疗结果。每种癌症都是独特的，它的特点随着时间变化而变化，这种所谓的肿瘤异质性是由于肿瘤内细胞的竞争性克隆以及可能增加转移概率的获得性基因突变。

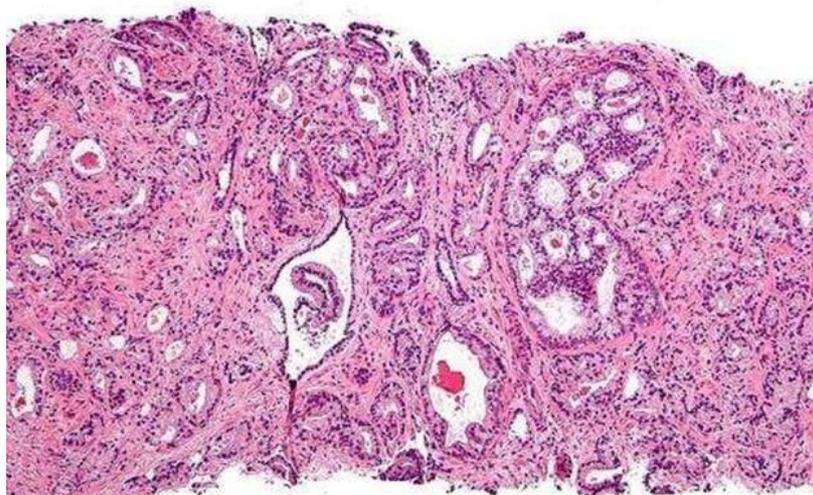
来自瑞典生命科学实验室的研究人员开发了一种数据训练的 AI 方法可以帮助我们更好地了解前列腺癌及其周围微环境异质性相关的主要事件。这个来自瑞典皇家理工学院 (KTH) 和卡罗林斯卡研究所的研究团队在 KTH 分子生物学教授 Joakim Lundeberg 的领导下获得了来自 6750 个肿瘤组织样品的空间转录组学 (一种定量分析基因的组织学方法，由 KTH 和卡罗林斯卡研究所的研究人员共同开发) 分析数据。相关研究成果于近日发表在《Nature Communications》上。

【8】Mol Oncol: 废物利用！新方法使乳腺癌诊断更精准

Study results may lead to improved diagnostics for breast cancer

一项发表在《Molecular Oncology》上的新研究表明对乳腺癌常规检测剩下的组织进行蛋白质和 RNA 检测可能会使检测结果更准确。通过使用细针抽吸 25 名乳腺癌病人和 33 名良性肿瘤病人的组织样品，研究人员发现通过蛋白质和 RNA 分析竟然可以完全将所有恶性肿瘤病人和良性病人区分开。

这项研究表明除了提供结论性诊断信息之外，通过微创技术对乳腺癌进行分型很重要，这样有助于决定每个病人最适合的疗法、监控疾病进程以及对治疗的反应。



【9】BJS: 呼出物检测助攻胰腺癌早期诊断，将之扼杀于摇篮

doi: 10.1002/bjs.10909

胰腺癌的预后通常很差，因为很多病人都是在晚期才诊断出病症。现在一项发表在《British Journal of Surgery》上的新研究表明通过分析呼出物也许可以帮助早期诊断出胰腺癌，而在这个阶段发现的胰腺癌是有可能治愈的。

在这项研究中研究人员检测了患局部和转移性胰腺癌的病患者的呼出气体中的挥发性有机物，并将之与患有良性胰腺癌或者是不患癌的病患者的呼出物进行比较。结果发现其中 12 种物质意味着胰腺癌。这些化合物主要来自三大类主要的化学物质：醛类、烷烃类和醇类物质。

【10】 Sci Transl Med: 科学家基于 DNA 片段的尺寸开发出了一种新型的癌症血液检测技术

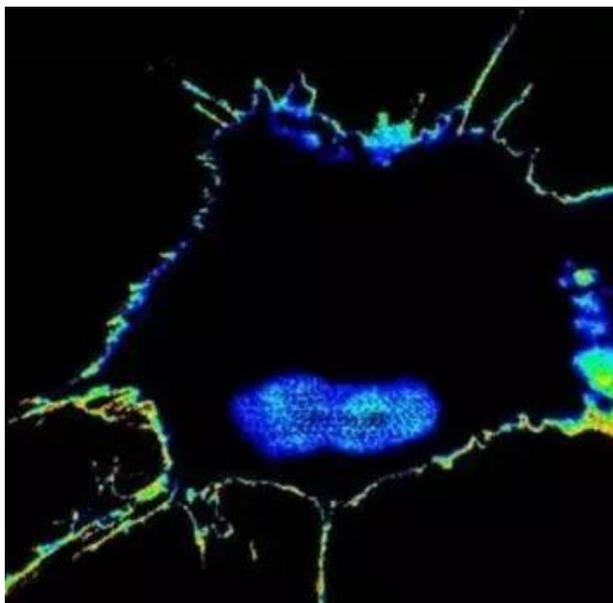
doi: 10.1126/scitranslmed.aat4921

日前，一项刊登在国际杂志 *Science Translational Medicine* 上的研究报告中，来自英国、丹麦、波兰、荷兰和瑞士的科学家们通过对血流中循环的肿瘤 DNA 片段的尺寸进行研究，开发了一种新型的癌症检测技术，文章中，研究者描述了如何在不同类型的癌症中应用这种新型技术。

研究者 Ellen Heitzer 指出，人类的血液中含有许多小型的 DNA 片段，其中大部分为白细胞，但有时候也会引入其它的分子，比如，孕妇血液中会有来自胎儿机体的 DNA，或者机体中会有来自癌变细胞的 DNA 片段；研究者表示，来自肿瘤的 DNA 在尺寸上不同于血液中其它类型的 DNA， 肿瘤的 DNA 片段尺寸往往要小于其它的 DNA 片段。

2、重磅级文章解读：癌症转移研究新进展

本文中，小编整理了近期科学家们在癌症转移研究领域取得的重要研究成果，分享给大家！



【1】 PNAS: 揭示蛋白 JAG1 在癌症干细胞分化和转移中起关键作用

doi: 10.1073/pnas.1815345116

在一项新的研究中，来自美国莱斯大学和杜克大学的研究人员发现发现一种较小的蛋白--- JAG1---似乎在癌症干细胞如何发生分化和转移中发挥着关键性作用。至关重要的是，

他们发现 JAG1 与在调节细胞命运中起着至关重要作用的 Notch 信号通路相互作用。相关研究结果发表在 2019 年 1 月 2 日的 PNAS 期刊上。

上皮细胞形成排列在器官外表面的组织。间充质细胞是通常参与伤口修复等过程的迁移性细胞。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是一个将上皮细胞转化成迁移性的间充质细胞的过程。癌症劫持了这一过程, 并通过让它停止在中间阶段而形成转移性的杂合细胞而变得最具侵袭性。

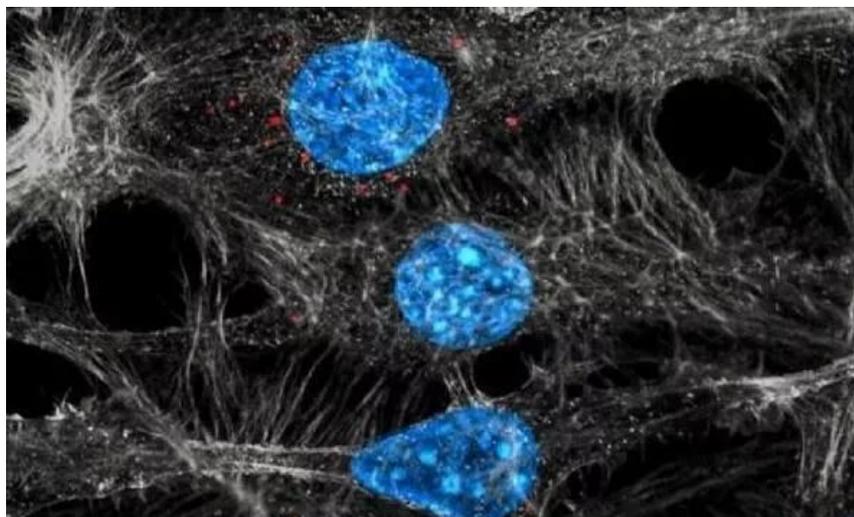
莱斯大学的研究人员之前已针对癌症干细胞如何通过控制参与胞外信号转导、伤口愈合和胚胎发育的 Notch 信号通路而在彼此之间和与外部世界之间进行通信提出了多种理论, 比如 EMT 理论、干性理论、癌症代谢理论和 Notch-Delta 理论。在之前的研究中, 他们已经发现激活这种信号通路的配体是如何发生差错从而让迁移性的癌细胞保持在一起并帮助它们附着到身体新部位的结缔组织上。

【2】Nat Cell Biol: 科学家有望开发出抑制癌症转移的新型疗法

doi: 10.1038/s41556-018-0256-3

某些乳腺癌患者在接受外科手术之前会进行化疗进行治疗, 这种肿瘤辅助疗法能帮助减少肿瘤的尺寸从而促进乳腺保留手术的进行, 甚至能够完全清除肿瘤; 在这种情况下, 很多乳腺癌患者在术后生活中很有可能并不会出现癌症复发的状况。但在化疗治疗中并不是所有的肿瘤都会发生萎缩, 如果肿瘤对辅助疗法产生耐受的话, 其就会引发高风险的转移性疾病, 也就是说, 肿瘤细胞会转移到机体的多个其它器官中, 比如骨骼和肺部等, 这是因为当原发性肿瘤被治疗时, 一部分癌变的细胞会对化疗产生耐受并在机体中开始扩散。

近日, 一项刊登在国际杂志 Nature Cell Biology 上的研究报告中, 来自瑞士洛桑联邦理工学院的科学家们通过研究阐明了癌细胞抵御化疗发生扩散的详细分子机制, 当对肿瘤模型进行研究后, 研究者发现, 两种常用的化疗药物: 紫杉酚和多柔比星能够诱导乳腺肿瘤释放外泌体, 在化疗治疗下, 这些外泌体会包含膜联蛋白-A6 (annexin-A6), 而膜联蛋白-A6 并不会存在于未治疗的肿瘤所释放的外泌体中, 研究者表示, 在外泌体中装载膜联蛋白-A6 或许会显著增强机体对化疗的反应。



【3】 iScience: 新型生物传感器或能有效监测癌症的转移潜能

doi: 10.1016/j.isci.2018.11.022

侵袭性癌细胞从肿瘤原始位点扩散到机体远端被称为癌症转移，癌细胞转移是诱发癌症患者死亡的主要原因，近日，一项刊登在国际杂志 *iScience* 上的研究报告中，来自加州大学圣地亚哥医学院的科学家们通过研究开发了一种工程化的传感器，其能检测并且测定单一癌细胞的转移潜能。

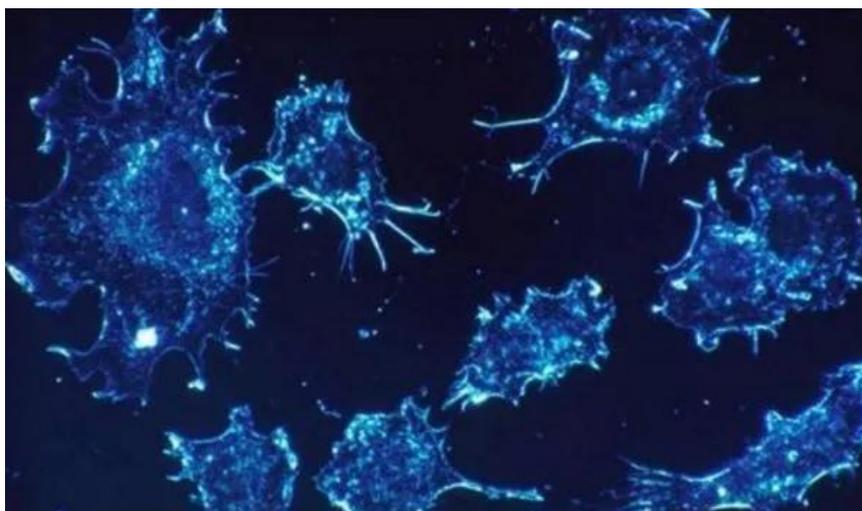
研究者 Pradipta Ghosh 教授说道，当并未发生转移时癌症或许并没有想象中那么可怕，尽管目前有很多方法能够检测癌症是否发生转移，但研究人员无法观察或测定肿瘤细胞在未来发生转移的可能性或潜力；这项研究中，研究人员就克服重重困难，开发了一种工程化的生物传感器，其能监测驱动肿瘤转移的多个信号程序，这种生物传感器能够检测到这些信号，而且这些信号只有当肿瘤细胞获得高转移潜能并可能致命时才会被激活。

【4】 Nat Med: 重磅！首次发现孤儿非编码 RNA 竟促进癌症转移，让癌症更为致命性

doi: 10.1038/s41591-018-0230-4

科学家们早就知道癌症能够劫持细胞现有的调节通路并将健康细胞转化为致命性的恶性肿瘤。然而，在一项新的研究中，来自美国加州大学旧金山分校的研究人员证实癌症并不仅仅是一个控制细胞管理操作的叛变者，它也是一个聪明的工程师，能够利用细胞中现有的原材料构建全新的促进疾病产生的调节网络。相关研究结果发表在 2018 年 11 月的 *Nature Medicine* 期刊上。

在研究小 RNA (sRNA) ---一类调节基因活性但不能编码功能性蛋白的 RNA---时，这些研究人员鉴定出在癌细胞中观察到但在健康组织中基本上不存在的候选 sRNA 分子。更重要的是，这些 sRNA 分子是这个领域的科学家们之前从未观察到的或描述过的。他们将这些 sRNA 分子称为孤儿非编码 RNA (orphan non-coding RNA, oncRNA)。



【5】 Cell: 细胞外基质通过调节糖代谢影响癌症转移

doi: 10.1016/j.cell.2018.08.017

UCLA 的研究人员已经发现细胞外基质可以通过调节细胞的糖消耗来控制细胞在体内的运动，细胞外基质是指细胞周围有蛋白质和碳水化合物组成的致密网状结构。这项研究发现细胞外基质单一成分的急剧改变会促进细胞代谢和迁移发生快速的变化。

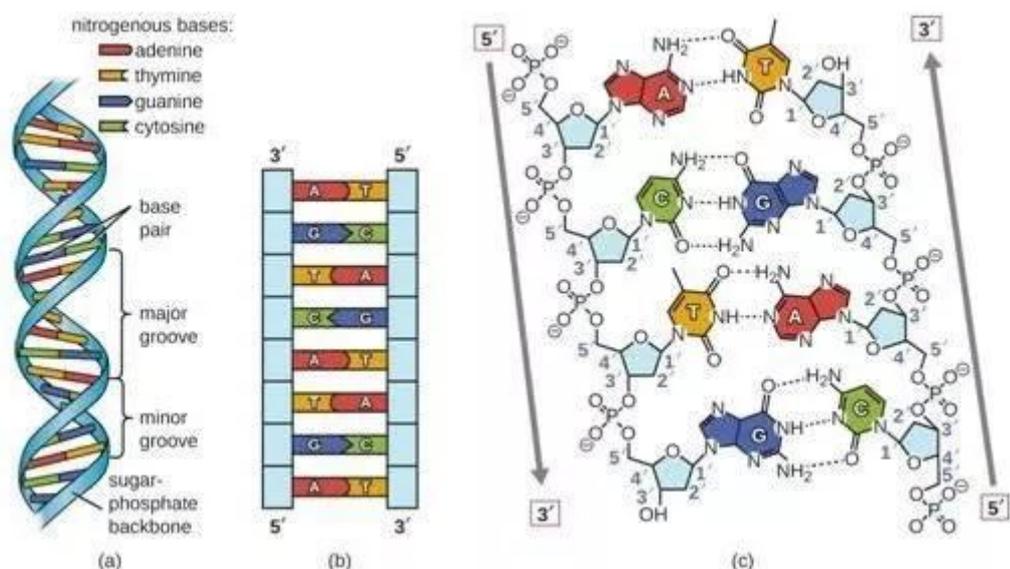
考虑到葡萄糖代谢在癌细胞生长和迁移过程中的重要性，科学家们已经对葡萄糖代谢如何受到内部和外界刺激做出反应进行了深入的研究，但还是少有研究关注代谢和细胞外基质中特殊成分改变的关系，而细胞外基质成分的改变在正常发育和疾病进展过程中都有发生。

【6】 Science: 来自个体癌症患者的所有转移性肿瘤中存在着相同的驱动基因突变
doi: 10.1126/science.aat7171

大多数与癌症相关的死亡是转移性肿瘤---由原发性肿瘤扩散到身体较远部位而形成的继发性肿瘤---引起的。尽管原发性肿瘤通常能够通过外科手术加以切除，但是转移性肿瘤通常需要接受标准化疗或靶向治疗等疗法。这种新型靶向疗法的成功取决于所有癌细胞（特别是来自转移性肿瘤）中特定突变的存在。

在此之前，大多数旨在破解癌症遗传变异性或异质性的研究主要集中在原发性肿瘤上。虽然这些信息仍然是非常有价值的，但它的大部分内容并不为人所知；癌细胞因它们发生变化、进化和逃避治疗的能力而声名狼藉，特别是当它们在体内扩散时。

由数十亿个细胞组成的肿瘤充满着基因突变；癌细胞和正常细胞在分裂时获得很多突变。鉴定出显著地促进癌症产生的驱动突变（driver mutation）对精确肿瘤学是至关重要的。在精确肿瘤学中，医生旨在根据患者所患癌症的基因组来进行治疗。



【7】 Oncogene: 澳门大学学者发现 CtBP 调节细胞胆固醇水平促进乳腺癌转移
doi: 10.1038/s41388-018-0570-z

原发癌细胞通过转移过程扩散到原发肿瘤外面的其他器官。大多数癌症病人最终死于癌症转移。上皮间充质转化（EMT）是与癌症转移相关的重要事件，但是对于癌细胞究竟

如何发生转移仍然存在很多谜团有待解决。

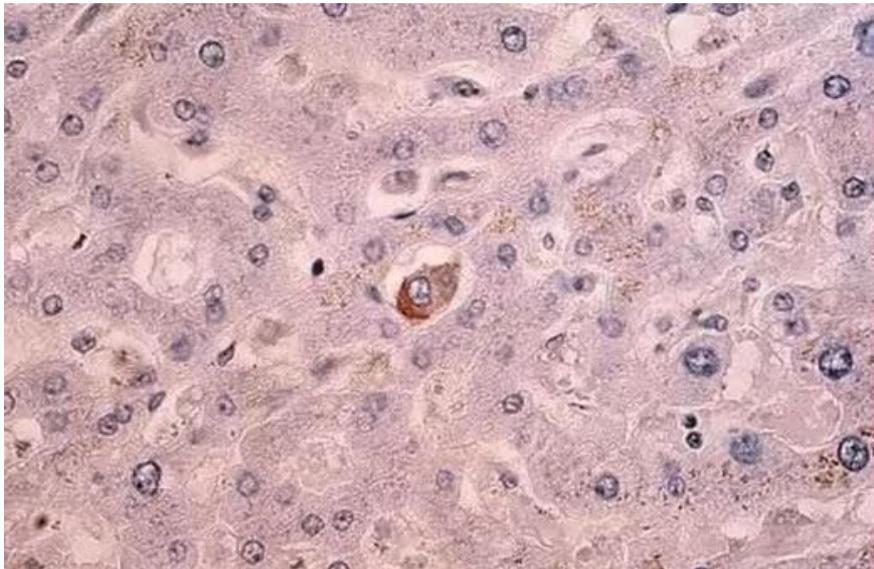
CtBP 是一个共抑制因子，在许多种癌症中都有很高丰度的表达，能够调节参与癌症发生、发展和转移的许多基因。最近来自澳门大学的研究人员发现 CtBP 能够通过与 ZEB1 形成复合体，在转录水平抑制 SREBF2 表达，进而调节细胞内胆固醇平衡。比较重要的是，CtBP 对细胞内胆固醇水平的抑制会导致 EMT 过程和细胞迁移的增强。

【8】Nat Genet: 打破传统观点！促癌分子或能有效抑制乳腺癌转移

doi: 10.1038/s41588-018-0252-3

近日，一项刊登在国际杂志 Nature Genetics 上的研究报告中，来自美国得克萨斯大学 MD Anderson 癌症研究中心的科学家们通过研究发现，一种名为转移相关肺腺癌转录物 1 (MALAT1) 的 RNA 分子或许能够有效抑制小鼠机体乳腺癌的转移，这或为后期科学家们开发新型乳腺癌疗法提供了新的思路。

研究者指出，MALAT1 是一种长链非编码 RNA (lncRNA)，此前研究人员认为其是一种癌症转移的促进子；Li Ma 博士说道，我们进行了长达六年的研究，利用严格的遗传学手段发现了 MALAT1 分子抑制癌症转移的功能。本文的研究结果挑战了此前研究人员对 MALAT1 进行研究所得出的结论，同时研究人员也希望能够开发出靶向作用与该分子相关的分子通路的制剂，当然后期他们还需要进行深入的调查研究。



【9】Science: 重磅！鉴定出一种导致休眠的癌细胞重新唤醒和转移的新途径

doi: 10.1126/science.aao4227

在一项新的研究中，来自美国冷泉港实验室 (CSHL) 的研究人员确定了缓解中的癌症反弹回来的途径之一。这些知识促进了一种旨在阻止癌症复发和转移的新型治疗理念。即使在成功的癌症治疗之后，之前从原始肿瘤中脱离下来的休眠的非分裂癌细胞可能仍然存在于身体的其他地方。如果被唤醒，这些癌细胞能够增殖并生长成转移性肿瘤。这些研究肺转移的研究人员如今鉴定出伴随着炎症的能够唤醒休眠的癌细胞的信号。

炎症是否能够直接导致癌症复发，如果确实如此的话，人们仍然不清楚它是如何导致的。在这项新的研究中，这些研究人员证实持续的肺部炎症，包括由烟草烟雾暴露引起的炎症，能够唤醒已扩散到肺部的休眠的乳腺癌细胞和前列腺癌细胞并让它们开始发生分裂。这些癌细胞如今能够在肺部中形成转移性肿瘤。对大多数常见的癌症而言，肿瘤转移导致大部分的癌症死亡病例。

【10】Gastroenterology: 一箭三雕！新药可抑制胰腺癌生长、耐药和转移

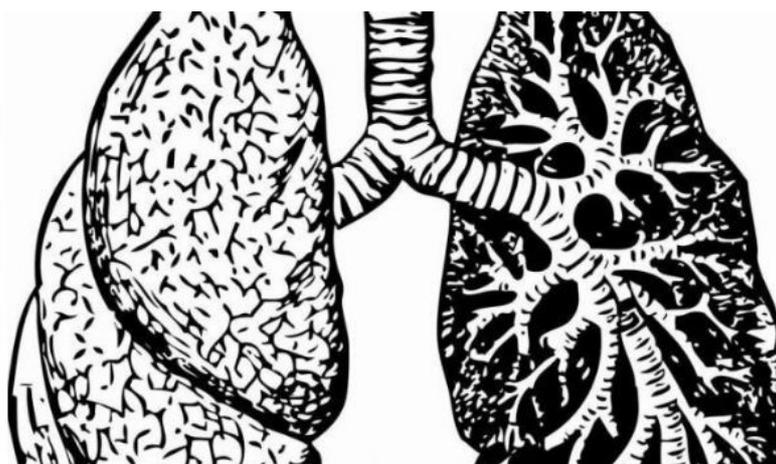
doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.028

根据一项由西达赛奈医疗中心（Cedars-Sinai）领导完成的最新研究，一种新开发的药物可以防止最常见的胰腺癌在实验小鼠体内的生长和转移。这项研究于近日发表在《Gastroenterology》上，该研究还发现这个叫做 Metavert 的药物也许可以防止病人对现有的胰腺癌化疗药物产生耐药性。

“这是一项令人兴奋的发现，可能有助于提高胰腺癌病人的生存率。”西达赛奈医疗中心 Samuel Oschin 综合癌症研究所药学和生物医学科学助理教授 Mouad Edderkaoui 博士说道，他是该研究领导作者。“如果我们可以验证这些结果，那么我们就有了可以显著延长胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）病人生存期的药物，而 PDAC 是一种非常难治的癌症。”

3、CME：鉴别出一种与急性呼吸窘迫综合征的新型遗传突变

近日，一项刊登在国际杂志 *Intensive Care Medicine Experimental* 上的研究报告中，来自瓦伦西亚大学的科学家们通过对 2000 多名患者的样本进行研究，鉴别出了一种与急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）相关的新型遗传突变。



图片来源：CC0 Public Domain

ARDS 是导致重症监护病房成年患者死亡的主要原因之一，此前研究结果表明，遗传突变或许参与了患者对该疾病易感性的发生。因此研究人员就想通过研究来寻找参与对败血症所诱导的 ARDS 易感性的新型基因，这项研究中，研究人员发现了三个候选基因，同

时还发现，名为 FLT1 基因的单核苷酸多态性或与 ARDS 发生直接相关。

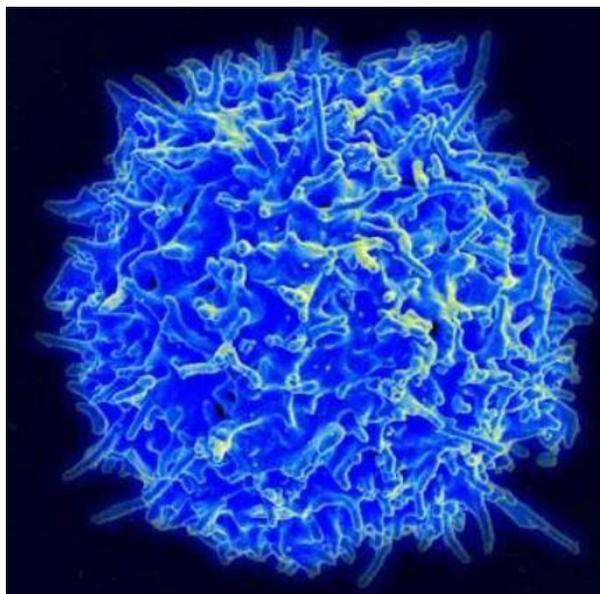
研究者 Javier Belda 说道，鉴别出与 ARDS 相关的基因或能帮助他们在临床中制定针对不同患者的新型个体化疗法；研究人员共对 2000 多名患者机体的样本进行研究，在第一项研究中他们共对 225 名败血症所致的 ARDS 患者及 899 名对照人群进行了基因识别和相应的关联性研究，最后研究者对 661 名败血症所致的 ARDS 患者及 234 名风险对照个体进行证实了第一项研究的结论。

研究者表示，我们鉴别出了一种血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)FLT1 的基因突变或许能作为 ARDS 的新型易感基因，后期我们还需要对基因组数据进行整合，使其作为一种可靠的识别疾病易感基因的有效方法。

原文出处：Natalia Hernandez-Pacheco, Beatriz Guillen-Guio, Marialbert Acosta-Herrera, et al. A vascular endothelial growth factor receptor gene variant is associated with susceptibility to acute respiratory distress syndrome, *Intensive Care Medicine Experimental* (2018). DOI: 10.1186/s40635-018-0181-6

4、SciImmunol: 新方法或能重新激活 T 细胞来有效抵御癌症

近日，来自美国弗吉尼亚大学等机构的科学家们通过研究发现了一种新方法，或能重新激活因抵御癌症而耗尽的 T 细胞的功能，相关研究刊登于国际杂志 *Science Immunology* 上。文章中，研究人员阐明了烯醇化酶 1 (enolase 1) 水平的下降对 T 细胞所产生的影响，以及如何绕过该影响给机体免疫系统“充电”。



图片来源：NIAID/NIH

此前研究结果表明，免疫系统有时无法有效抵御癌变的肿瘤组织，因为当肿瘤浸润性的淋巴细胞 (TILs) 攻击肿瘤组织时常常会失去能量，疲惫的 T 细胞或许就无法有效杀灭癌细胞，从而就会使得肿瘤组织不断增殖，研究者认为，T 细胞或许会因饥饿的肿瘤细胞

夺走葡萄糖而变得“无精打采”，这项研究中，他们就找到了一种新方法来解决这种问题，从而让 TILs 能够有效攻击癌症。

文章中，研究者对处于休眠状态和激活状态的 CD8+ TILs 进行研究，他们发现，CD8+ TILs 在对抗癌细胞一段时间后就会被耗竭，更有意思的是，T 细胞的耗竭或许是因为烯醇化酶 1 水平的下降，该酶存在于葡萄糖代谢通路中，肿瘤细胞会对其进行消耗，从而导致 T 细胞功能被耗竭，最终就会导致细胞的葡萄糖代谢水平下降以及氧化磷酸化水平下降 10 倍。

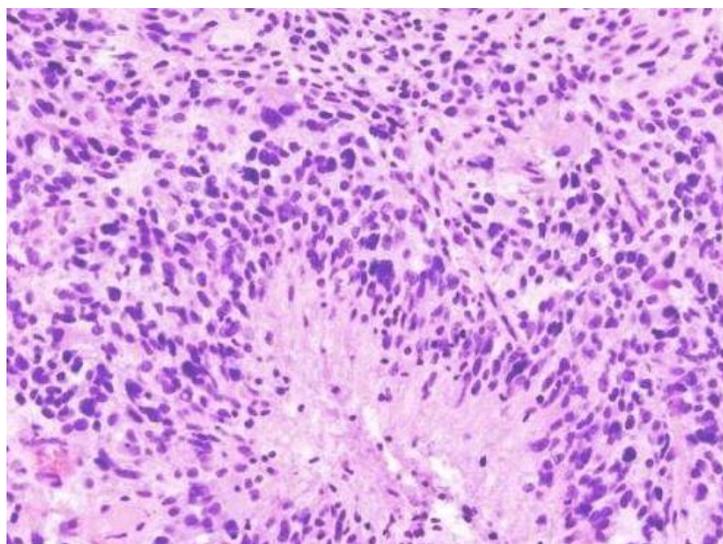
为了重新活化 T 细胞，研究人员选择绕过烯醇化酶 1，并给予 T 细胞丙酮酸盐，丙酮酸盐是酶类活性的最终产物，随后研究者发现，细胞的葡萄糖代谢和氧化磷酸化水平增加了，而这也明显改善 T 细胞中的能量水平。研究者在活体动物中检测了一系列检查点抑制剂的作用效果，他们发现，结合诸如抑制剂类的混合制剂后就能明显增加活性 T 细胞的水平，并能有效减缓肿瘤的生长。

下一步研究人员将会进行更为深入的研究来寻找适合在人类机体中使用的合适抑制剂，如果后期研究结果顺利的话，未来研究人员或将进一步进行人类临床试验。

原文出处: Lelisa F. Gemta, Peter J. Siska, Marin E. Nelson, et al. Impaired enolase 1 glycolytic activity restrains effector functions of tumor-infiltrating CD8+ T cells, *Science Immunology* (2019). DOI: 10.1126/sciimmunol.aap9520

5、NatCommun: 科学家鉴别出能有效治疗胶质母细胞瘤的潜在靶点

近日，一项刊登在国际杂志 *Nature Communications* 上的研究报告中，来自美国德州大学 MD 安德森癌症中心的科学家们通过研究发现，一种特殊的免疫调节子似乎能通过关闭机体的免疫监督机制来指挥胶质母细胞瘤（GBM）的进展，相关研究或有望帮助研究人员开发出治疗胶质母细胞瘤的潜在新型疗法。



图片来源: Wikipedia/CC BY-SA 3.0

研究者 Shulin Li 博士指出，传统观点认为，脑部肿瘤的进展常与癌基因的激活即肿瘤抑制基因的失活有关，然而遗传和表观遗传学突变或许并不是胶质母细胞瘤进展的唯一原因，有些免疫调节子似乎能干着同样的事情，而且其也是癌症的关键调节子，尤其是在特定的组织或环境背景下。胶质母细胞瘤并不像黑色素瘤和肺癌，其并不会引起强大的 T 细胞免疫反应，截止到目前为止，免疫疗法并不能成功治疗这种癌症，由于肿瘤的免疫抑制因素，胶质母细胞瘤被认为是无反应性的。

本文研究表明，通常被认为抑制机体免疫系统的纤维蛋白原样蛋白 2 (FGL2) 会在胶质母细胞瘤中高度表达，在肿瘤细胞中失活 FGL2 就能够消除拥有完整免疫系统的小鼠机体中的肿瘤进展，而理解这种类型的表达或许也能帮助发现诱发胶质母细胞瘤的原因。肿瘤细胞中的 FGL2 能控制一系列激活 T 细胞表达的树突细胞，更有意思的是，从肿瘤细胞中所分泌的 FGL2 能够抑制 CD103 树突细胞特殊亚群的分化，而该细胞能够诱发肿瘤杀伤性 T 细胞的激活，此外，研究者还发现，这些树突细胞还能寻找到一条前往中枢神经系统中肿瘤微环境的路径，从而有效激活 T 细胞。

本文研究非常重要，研究结果表明，机体免疫系统或能在中枢神经中心和肿瘤中相互作用才能有效，此前这种相互作用仅被认为在特殊的免疫器官中有必要，比如淋巴结中等，本文研究还阐明了一种此前并未描述的免疫抑制机制，后期研究人员将会继续深入研究来开发能靶向作用 FGL2 的治疗性策略。

原文出处: Jun Yan et al. FGL2 promotes tumor progression in the CNS by suppressing CD103+ dendritic cell differentiation, *Nature Communications*(2019). DOI: 10.1038/s41467-018-08271-x

6、NATURE：通过脑脊液活检跟踪胶质瘤的演变

导语：研究人员评估了 85 例接受腰椎穿刺的神经胶质瘤患者脑脊液中神经胶质瘤基因组的表型。

背景：弥漫性神经胶质瘤是成人中最常见的恶性脑肿瘤，包括胶质母细胞瘤和世界卫生组织（WHO）II 级和 III 级肿瘤（有时称为低级别胶质瘤）。遗传性肿瘤分析用于分类疾病和指导治疗，但涉及组织收集的脑外科手术。重复肿瘤活检可能是疾病过程中准确基因分型所必需的。虽然原发性脑肿瘤患者血液中循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的检测仍具有挑战性，但脑脊液 (CSF) ctDNA 的测序可能为胶质瘤的检测提供了另一种成本较低的方法。

方法：最近，研究人员评估了 85 例接受腰椎穿刺的神经胶质瘤患者脑脊液中神经胶质瘤基因组的表型。

结果：85 例患者中的 42 例 (49.4%) 在 CSF 中检测到肿瘤来源的 DNA，并且与疾病负担和不良结果相关。CSF 中胶质瘤的基因组包括广泛的遗传改变，并且与肿瘤活组织检查的基因组非常相似。肿瘤发生过程中发生早的改变，如染色体臂 1P 和 19Q (1P / 19Q

codeletion) 共同缺失, 和代谢基因异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 或 IDH21, 2 的突变, 在所有匹配的 ctDNA 阳性的 CSF 中被共享, 而生长因子受体信号通路显示出相当大的进化。

结论: 通过微创技术监测神经胶质瘤基因组进化的能力可以推动用于胶质瘤的临床开发和基因型定向疗法。

原文出处: Miller AM et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid. NATURE, 2019; doi: 10.1038/s41586-019-0882-3.

7、Cancer Cell: 新型肿瘤治疗靶点被发现! 或将改写癌症治疗格局!

在人类对癌症对抗的战争中, 免疫治疗和基因治疗从中脱颖而出, 其二者可谓是战功赫赫, 而纵观如今已经取得爆发式增长的基因编辑领域, RNA 编辑绝对是黑马中的黑马, 2017 年, W. Nicholas Haining 团队通过 CRISPR 技术对潜在的免疫治疗新靶点进行了大规模筛选, 鉴定出了很多与肿瘤免疫相关的基因, 在这些基因中, 有一个叫 ADAR1 的基因表现尤为突出。当将肿瘤的 ADAR1 基因敲除后, 耐药的肿瘤便能响应免疫治疗药物了。

ADAR1 基因不仅在免疫领域贡献突出, 其在基因编辑领域同样有不菲的成绩。来自加利福尼亚大学圣地亚哥医学院的科学家, 通过检测干细胞酶 ADAR1 基因, 为癌症的早期检测提供一种检查靶点, 用于癌症的早期检测, 并为癌症治疗提供靶点。该研究以“Hyper-Editing of Cell-Cycle Regulatory and Tumor Suppressor RNA Promotes Malignant Progenitor Propagation”发表在《Cancer Cell》杂志上, 进一步推动了 RNA 编辑的发展。

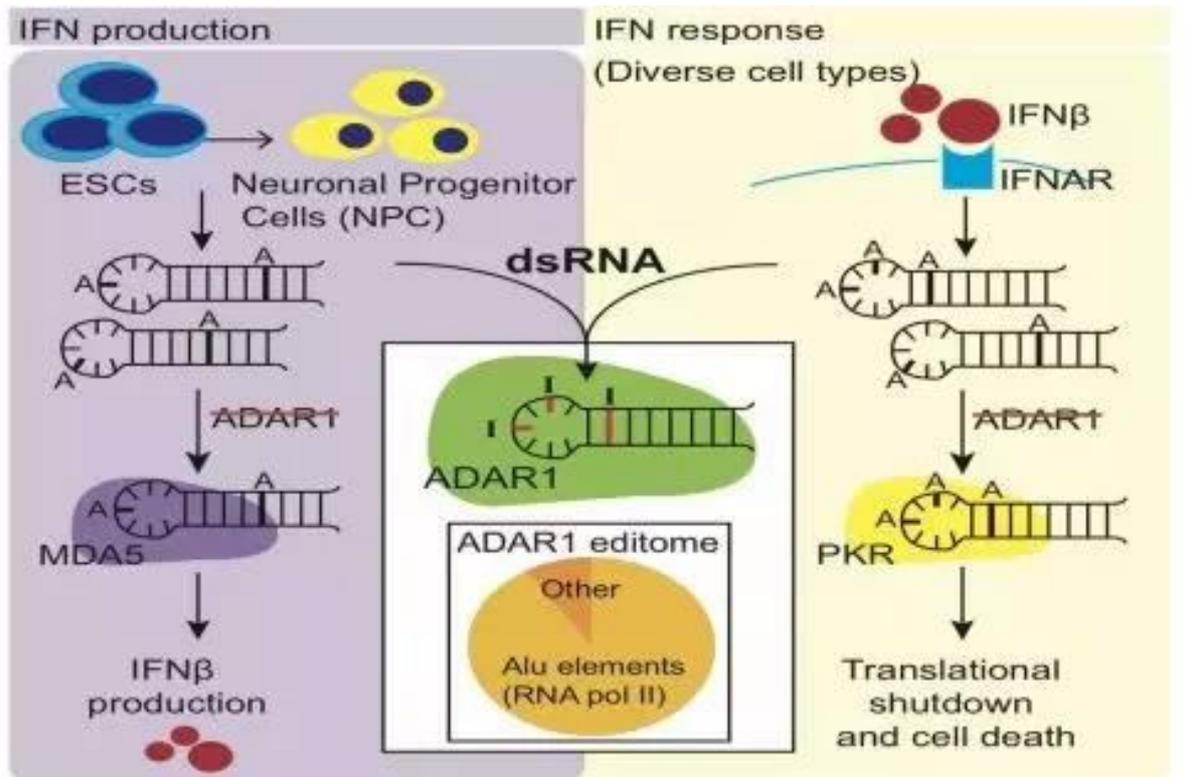
在每个健康的人类细胞中, 编码于 DNA 的遗传信息会被转录到信使 RNA, 转而被翻译成作为所有人体组织和器官(运转)主力的蛋白质。多数观点认为大部分恶性肿瘤都是由 DNA 突变造成的, 这些突变会导致相应蛋白产物的异常激活或失活, 并导致后续肿瘤细胞失控性的生长和增殖。

RNA 编辑是转录后 RNA 序列的突变被引入的过程, 它具有影响多种细胞过程的潜能, 然而至今(人们)对其如何影响的具体机理还知之甚少。

先前的研究显示基因组中有超过一百万个位点被不同程度地编辑过。尽管事实上这些编辑位点的大多数落在不翻译成蛋白质的区域, 但它显示了肿瘤和正常组织在 RNA 编辑水平上的差异与不同的临床检查结果有关。

目前, 只有少数编码 RNA 的编辑位点被功能性地描述过其特征。不过, 这些在非翻译区域的大多数 RNA 编辑事件是否以及如何影响肿瘤的生长仍然是一个谜。

腺苷脱氨酶是由 ADAR 基因编码的三个酶家族, 代表腺苷脱氨酶对 RNA 的作用。它们通过修饰双链 RNA 分子中的核苷酸来调节基因的表达, 在新的干细胞的发育过程中起着基础编辑的作用。



然而，ADAR1 基因其实是一把双刃剑，不仅在干细胞的发育过程发挥影响，也能在像肝癌、乳腺癌和白血病这样的癌症中被激活。由高级作者、医学博士、桑福德干细胞临床中心副主任、加州大学圣迭戈摩尔斯癌症中心副主任卡特里奥娜·贾米森领导的研究小组发现，ADAR1 酶的正常功能被恶性肿瘤细胞劫持，导致细胞恶性转化、促进休眠癌症干细胞的生产并抵抗治疗。

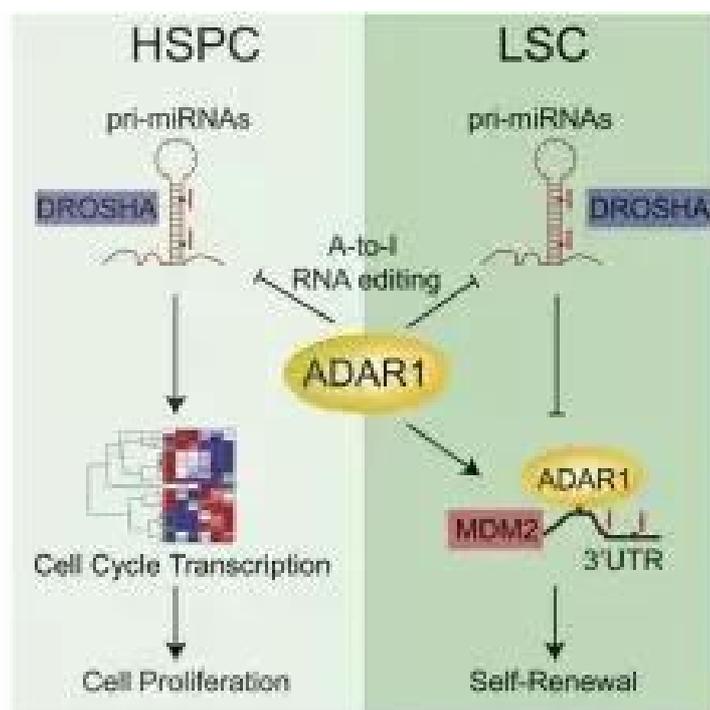
之前已有研究表明，与 RNA1 (ADAR1) 相关的腺苷脱氨酶的释放参与了许多恶性肿瘤的耐药。ADAR1 基因编码的 ADAR1 蛋白是一个双链 RNA (dsRNA) 编辑酶，它能将 dsRNA 上的腺嘌呤 (A) 转化为次黄嘌呤 (I)，而次黄嘌呤又会被“误”认作鸟嘌呤 (G)。也就是说，ADAR1 蛋白具有改变 dsRNA 序列的作用。

当 dsRNA 被一些感知蛋白 (如 PKR、MDA5 等) 识别后，这些蛋白在 IFN 的刺激下，会激活大量基因的表达，引发免疫反应。但是，如果 dsRNA 的序列被 ADAR1 蛋白改变，则可能使识别蛋白无法再感知它们，进而就无法激活相关的基因表达了。简单来说，就是 ADAR1 蛋白会阻断 IFN 信号通路。

然而，和 PD-1 和 CTLA4 这两个免疫检查点一样，ADAR1 蛋白的这种免疫调节功能可能被肿瘤利用。

因为 IFN 信号通路在肿瘤免疫中也发挥着重要作用。IFN 能激活 NK 细胞的毒活性，激活肿瘤特异性 T 细胞，诱导 T 细胞释放穿孔素、颗粒酶等杀伤肿瘤细胞，增强抗原呈递作用等等。

若 IFN 信号通路被阻断，肿瘤就可能抵抗免疫系统的攻击，使得免疫治疗失效。



在此次的研究中，我们发现，在正常的人类造血祖细胞中，ADAR1 诱导的超编辑损害了 miR-26a 的成熟，并通过 EZH2 间接抑制了 CDKN1A 的表达，从而加速了细胞周期的转变。

然而，在急变期慢性粒细胞白血病祖细胞中，EZH2 的表达缺失和 CDKN1A 的增加会抑制细胞周期转运，从而控制恶性肿瘤细胞的快速增殖。这为癌症早期的检测和治疗提供了另一种思路。通过对 ADAR1 基因进行检测不仅可以发现早期癌症，还可通过靶向敲除 ADAR1 基因来恢复癌症治疗敏感性，这简直是意外之喜！

RNA 编辑时代已经到来，此次研究结果将进一步调整基因编辑领域的蓝图，攻克癌症之路路途遥远，但我们从未停止进步，让我们再接再厉，共同攻克一步步难关！

原文出处：Jiang Q1, Isquith J2, Zipeto MA2, et al. Hyper-Editing of Cell-Cycle Regulatory and Tumor Suppressor RNA Promotes Malignant Progenitor Propagation. *Cancer Cell*. 2019 Jan 14;35(1):81-94.e7.

8、Cell: 癌症疫苗又一突破！新型单细胞测序技术成功助力！

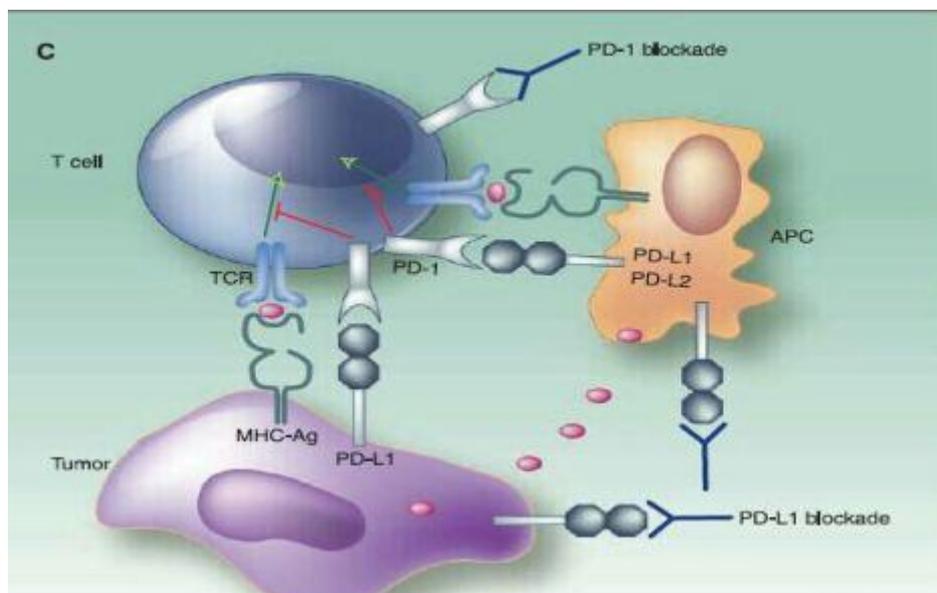
黑色素瘤是皮肤肿瘤中恶性程度最高的一种肿瘤，其扩散速度快，并且更偏爱男性。据《A Cancer Journal for Clinicians》2017 年发表的癌症统计，黑色素瘤发病率在男性中比在女性中高约 60%，死亡率在男性中比在女性中高出一倍以上。最糟糕的是黑色素瘤对放疗不敏感，所以晚期黑色素瘤患者从常规疗法中获益极少。但是免疫疗法打破了这一僵局。

近日，以色列 Weizmann Institute of Science 的单细胞测序领域大牛 Ido Amit 实验室（李汉杰博士为论文第一作者）和 Amos Tanay 实验室，联合 Netherlands Cancer Institute 的肿瘤免疫学界大牛 Ton Schumacher 在 *Cell* 上发表了题为 Dysfunctional CD8 T Cells Form a

Proliferative, Dynamically Regulated Compartment within Human Melanoma 的研究论文，揭示了免疫治疗之所以能够“全面开花”的关键：他们发现癌症中免疫细胞的异质性对免疫治疗的效果有重要影响，功能失调的 CD8 T 细胞在肿瘤微环境中处于动态分化和高度活跃的状态，而且很可能驱动着肿瘤特异性免疫应答。

作为免疫治疗的“头号种子”，PD-1/PD-L1 抑制剂在黑色素瘤治疗中的应用经历了“几级跳”。最初是在 ipilimumab (IPI, CTLA-4 单抗) 一线治疗失败后，采用 PD-1 单抗作为二线、三线治疗，结果发现疗效优于化疗，因此 PD-1 单抗成为 IPI 治疗失败后的标准治疗；之后，人们将 PD-1 单抗与 IPI 对比用于一线治疗，发现其疗效又比 IPI 好，于是 PD-1 单抗成为黑色素瘤一线标准治疗。

接着，在辅助治疗的 PK 中，PD-1 单抗再次战胜 IPI；紧随其后，PD-1 单抗又“拿下”了过去一直无法逾越的“高地”——脑转移(曾任美国总统的 Jimmy Carter 在接受 PD-1 单抗药物 pembrolizumab 治疗后，黑色素瘤的脑转移病灶达到 CR，且未出现新的脑转移灶)。



免疫疗法虽然效果显著，但它也有不可避免的副作用。根据以往的研究显示，免疫疗法的联合使用虽然会使得疗效翻倍，但是副作用也存在着叠加翻倍的现象，例如 PD-1 药物和 CTLA-4 药物联用副作用变大了。因此，需要进一步研究免疫治疗对于癌症细胞作用的关键机制以尽可能消除其毒性作用。

早在之前的研究中，科学家们对未接受过免疫治疗的黑色素瘤患者的肿瘤标本以及抗 PD-1 治疗期间连续性活检标本进行流式检测和免疫荧光染色。研究结果表明，CD69+CD103+肿瘤定植 CD8+T 细胞数目增加与未接受过免疫治疗的黑色素瘤患者黑色素瘤特异性生存改善有关。局部 IL15 表达水平与这些肿瘤定植 T 细胞数目有显著的相关性。包括 PD-1 和 LAG3 在内的几种免疫检查点表达增加，在抗 PD-1 免疫治疗早期这些细胞显著扩增。

之后，研究人员对 25 个黑素瘤患者的肿瘤内免疫细胞进行了单细胞转录组和单细胞 TCR 分析。他们的研究发现尽管不同免疫细胞亚型存在于大多数患者中，它们的相对丰度在不同患者中存在很大差异。值得注意的是，尽管丰度不同，所观察到的 CD8T 细胞的分化途径确是高度保守的。

也就是说，大多数观察到的 T 细胞类群在多数患者中都存在。这表明 T 细胞的转录状态在不同患者之间有一定的保守性，但不同患者中不同免疫细胞类群的丰度是有较大差异的。特别地，CD8 功能失调 T 在肿瘤浸润性 T 细胞中的比例最低为 3.6%，最高可达 72.1%。

这与我们这之前所认知的“CD-T8 细胞在肿瘤微环境中处于耗竭状态”是截然不同的，不仅如此，CD8T 细胞实际上在肿瘤微环境中是高度增殖，且动态分化的，经过一个“过渡状态”分化为功能失调状态。这为黑色素瘤疫苗提供了更多的免疫应答！

在此之前，来自德国海德堡大学医院的科学家已经证明：肿瘤中浸润的 T 细胞正是癌症疫苗诱导的新抗原特异性 T 细胞。在外周诱导出的 T 细胞可以穿过血脑屏障，到达颅内的病灶！

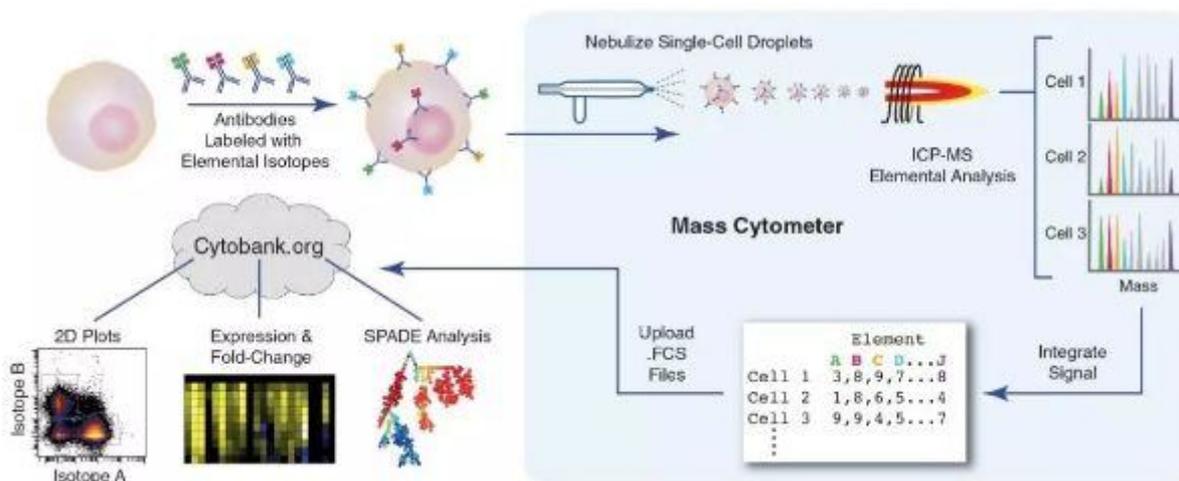
这一年来，免疫治疗可谓是，喜报频传，未来，还会有更多惊喜等着我们，让我们拭目以待！

原文出处：Li H1, van der Leun AM2, Yofe I1, et al. Dysfunctional CD8 T Cells Form a Proliferative, Dynamically Regulated Compartment within Human Melanoma. Cell. 2018 Dec 20.

科研动态

1、漫谈质谱流式细胞技术在药物研发各阶段的应用

质谱流式细胞技术（Cytometry by time of flight 或称 CyTOF）是多参数单细胞分析中最先进的技术之一。可应用于药物研发的各个阶段，包括优化药物筛选流程、发现新型标志物、筛选药物有效人群、实现用药后的免疫监测和预测等。在过去的几十年中，单细胞分析技术对药物的发现和研究产生了重大影响，其中，流式细胞技术在小分子和生物制剂中的应用促进了单细胞功能测定、细胞系分化和分选、生物标志物发现、药物毒性评估以及药代动力学和药效学的研究。传统流式细胞技术对单细胞分析的影响不容小觑。但是因为自身通道数量有限和串色等问题限制了它的应用。质谱流式细胞技术可以在有限样本的条件下同时检测近 40 种不同标志物，使得研究更全面，深入。质谱流式细胞技术的出现对单细胞表型、信号通路、功能性标志物的研究具有重要的意义，使其在药物研发中被广泛应用。



(1) 质谱流式细胞技术在药物研发临床前阶段中的应用

在药物发现和临床前研究中，流式细胞技术被广泛应用于高通量药物筛选，主要通过筛选含有报告蛋白的细胞系，在细胞系建立中分选（克隆）细胞，和功能性实验及生物标志物的探索。传统的流式细胞术只用于化合物库中的靶向筛选，而质谱细胞技术还可在先导化合物作用机制研究方面发挥重要作用，这些先导化合物一般都是针对特定的潜在治疗获益而预筛出的化合物。例如，在激酶抑制剂筛选领域，质谱流式可测定主要靶点的动态参数、同时也测定抑制剂作用于其它激酶的脱靶效应和靶点上下游通路的变化，由此可用于更完整地阐明抑制剂的药理学特征。换句话说，质谱细胞技术可以使研究人员能够创建潜在药物的激酶抑制图谱，这在早期药物研究中可以起到非常重要的作用。此外，质谱流

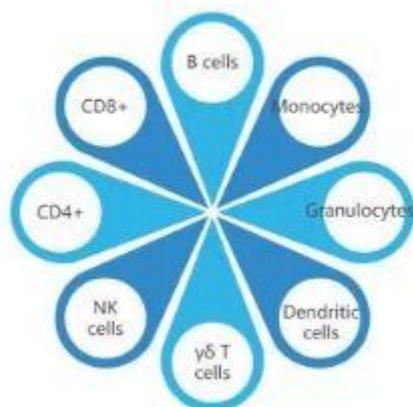
式细胞技术还可以进行多重信号传导测定与深度表型和功能测定，从而使研究人员能够对从血液或组织原代细胞中的复杂混合物进行临床前评估。当目标化合物进入临床试验，这将在转化药理学研究中起到关键作用。

（2）质谱流式细胞技术在药物研发临床阶段中的应用

在药物研发的临床阶段，当候选药物进入临床试验时，焦点通常转移到检测疗效，疾病严重性或治疗的非预期效果等生物标志物。质谱流式细胞术因可以在有限样本中同时检测近 40 个标志物使其具有独特的优势。深度表型结合功能测定，如与疾病或细胞功能障碍相关的细胞内细胞因子测定和关键磷酸化蛋白的基准水平（如转录因子：信号转导和转录激活因子，核因子- κ B），可用于患者分级以确定治疗的目标人群。

质谱流式细胞技术能加速发现剂量优化的药效学标志物，评估药物安全性的毒理学标志物，以及疾病严重性和治疗功效的生物标志物。立迪生物可提供质谱流式细胞的技术服务，包括免疫检测 Panel（29 个 markers）以及个性化定制服务等。

OncoVee[®] Human Immune Monitoring Panel



CD3	CD4	CD8	CD11c	CD14
CD16	CD19	CD20	CD24	CD25
CD27	CD28	CD38	CD45	CD45RA
CD45RO	CD56	CD66b	CD123	CD127
CD161	CCR4	CCR6	CCR7	CXCR3
CXCR5	HLA-DR	IgD	TCR $\gamma\delta$	

立迪生物提供的质谱流式细胞技术是用重金属代替传统荧光标记的高通量流式技术，相比于传统流式来说，它是对单细胞进行更系统、更精准的多参数定量分析，可以实现疾病相关免疫系统的深度、精细研究。其中，高纯度重金属同位素确保了最低的背景以及最小的信号重叠；飞行时间质谱（TOF）技术，使其具有极高的信号分辨能力，可以将各个同位素标签的信号完全分开，最大限度减少“串色”的发生；同时，使用基于钇元素的 **Barcoding** 技术，可以将不同样本混在一起染色及检测，这样，在提高数据质量的同时，也提高了实验通量，能够更加精准、高效的分析各个实验变量。

原文出处：Kondala R. Atkuri, Jeffrey C. Stevens, and Hendrik. Neubert Mass Cytometry: A Highly Multiplexed Single-Cell Technology for Advancing Drug Development. Drug Metab

Dispos. 2015 Feb 43:227 - 233.

Krieg C, Nowicka M, Guglietta S, et al. High-dimensional single-cell analysis predicts response to anti-PD-1 immunotherapy. *Nat Med*. 2018 Feb;24(2):144-153.

2、SCI 期刊编辑：顶尖期刊投稿有哪些注意事项

对于科研人员而言，在世界顶尖期刊发表科研论文，其意义之重要，可以用毕生的努力去诠释。它可以推动一个人学术地位的提升，也能为职业前景奠定坚实的基础。然而，这并不是是一件简单的事。

世界顶尖期刊多以严苛的录用比例出名。比如 2018 年 SCI 排名第 2 的期刊 *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*（《新英格兰医学杂志》），其拒稿率高达 95%。而作为国人最有耳闻的期刊 *Nature*，其稿件录用率也仅为 7.8%。那么，想在顶尖期刊发表论文，除了研究本身之外，还需要注意些什么呢？

在伦敦举办的一次 Naturejobs 职业展览会(Naturejobs Career Expo)上，*Nature* 的母公司——英国麦克米伦出版公司（Macmillan Publishers Limited）的编辑 Peter Gorsuch，以及 *Nature* 的编辑 Sadaf Shadan 为大家分享了一些科研成果发表过程中的建议，*Nature Communications* 的资深编辑&团队经理 Nicky Dean 也分析了这些牛刊看重的要素，以下是他们一些观点。

数据是所有研究工作的核心

Peter 指出，事实上，一篇论文如果没有出色的数据支撑，几乎不可能在顶尖期刊上发表。而且，即便数据出色，如果文章的质量很差也是不行的。

假设你在讲述一个“故事”

一篇文章应该从提出问题入手，之后形成逻辑论证。Sadaf 指出：“一篇优质论文通常少不了有力的证据和引人注目的结论。”所以，确保你的“故事”中没有任何漏洞。一项优秀的研究应该构建出某种系统或者想法的轮廓，一篇论文也应该讲述一个清晰明了、引人入胜的“故事”，同时在写作时对目标期刊的风格做到心中有数。比如，这篇论文是发在 *Journal of Virology*（病毒学期刊）合适呢？还是发在 *Infectious Diseases*（传染病学期刊）合适？

了解你的读者

没人有义务必须读完你写的文章，如果不仔细斟酌论文的受众的话，也会无形降低论文的潜在影响力。科研论文的受众很特别，但千万不要对你他们的知识水平值期待得太高，尤其是在影响力比较大的一些期刊上，这些期刊的收稿标准之一就是论文相关性比较宽泛。所以，尽管你的读者可能是科学家，但不一定就是你在研究领域的专家。

注意标题、摘要与结构

Nicky 表示，千万不要低估标题跟摘要的重要性。尽管学者们在论文写作末期才会考虑

这两个细节，但它们正是编辑跟审稿人最关注的点。要确保标题和摘要起到诱饵的作用，拉着读者往下读。这就意味着尽量不要在标题和摘要中使用不必要的专业术语。摘要部分应该介绍研究主题、论文要回答的问题，还应该总结主要研究发现，并对其可能产生的价值以及应用这些研究发现的前景给出观点性陈述。可以通过思考以下几个问题来展开论文：论文想展示的主要结论是什么？该研究成果会对哪些领域产生影响？与该领域之外的其他领域相关性有多大？

此外，留心自己平常所读论文的结构和语言。不只是自己的领域，其他领域也会为你提供很多的灵感。

充分利用图表

图表能够直观地展现你的发现，而且图表与图表之间一定要有逻辑顺序，并且与你论文所讲述的“故事”一一对应。在大数据时代，图表在科研成果中的应用简直到了泛滥的地步，所以你要懂得取舍。Peter 建议，在所有的数据中，选最能展现自己研究要点的数据，而不要将所有数据都往论文上堆砌。此外，科学研究最基本的能力之一就是能从别人的研究中受到启发或者获得灵感，因此在顶尖期刊上发表论文，就能让更多需要看到你研究的学者看见你的论文。

Nicky 说：“有的学者知道如何构思一篇论文，论文语言水平也很好。这些论文经过了深思熟虑和仔细打磨，观点成熟，结构清晰，让人一看就知道重点在哪里，这无形中就增加了读者的兴趣和论文的影响力，所以有想法还不够，论文写作水平也很关键。”

历经多年的科研训练，大多数人都形成了一种在论文中去展现“快来看看我做了些什么”的写作思维，但是如果真正想要提高自己的研究价值跟影响力的话，更应该建立在论文中展现“来看看这个问题为什么重要”的写作思维。

临床用药

成人急性呼吸道感染抗菌药物合理使用：美国医师协会（ACP）和疾病预防控制中心（CDC）对高质量医疗的建议

背景：

急性呼吸道感染(ARTI)是成人使用抗菌药物的最常见原因。而 ARTI 病人的抗菌药物使用常不合理。本文提出了健康成人（无慢性肺病或非免疫抑制状态）罹患 ARTI 后，使用抗菌药物的最佳建议。

方法：

对有关成人 ARTI 患者合理使用抗菌药物的证据进行文献回顾。用 Meta 分析、系统综述以及随机临床试验结果补充完善最新的专业临床指南。2015 年 9 月，使用医学主题词包括：“急性气管炎”、“呼吸道感染”、“咽炎”、“鼻窦炎”，和“普通感冒”，检索 Cochrane 图书馆，PubMed，MEDLINE，以及 EMBASE 来查找循证文献。

高质量医疗建议：

- 1、对气管炎患者，医生不宜对其开具检查或开始使用抗菌药物，除非怀疑其患有肺炎。
- 2、对伴有 A 群链球菌性咽炎症状（例如，长期发热、颈前淋巴结炎，扁桃体化脓或其它相关合并症）的患者，医生可用快速病原检测试验和/或 A 群链球菌培养来检测病原体。当患有明确的链球菌性咽炎时，临床医生宜用抗菌药物来治疗。
- 3、临床医生治疗急性鼻窦炎时要保守使用抗菌药物，当患者症状持续存在超过 10 天，或出现症状加重或高热（ $>39^{\circ}\text{C}$ ）、脓涕、面部疼痛至少持续 3 天，或当典型病毒感染持续 5 天，初有好转，后又出现症状恶化时才使用抗菌药物。
- 4、临床医生不应给普通感冒患者开具抗菌药物。

译者的话：

急性呼吸道感染包括急性单纯性支气管炎、咽炎、鼻窦炎和普通感冒，它是导致健康成人门诊就诊并使用抗菌药物的最常见疾病。抗生素使用尤其是在成人患者中的不合理使用，在门急诊普遍存在，造成诸如抗菌药物耐药、抗菌药物疗效下降、耐药株感染、药物不良反应等公共卫生的压力和严重后果。

2009 年，美国抗菌药物消费总额为 107 亿美元，社区门诊消费 65 亿美元，医院 36 亿，护理机构或长期照护机构消费 5.27 亿。据估计，大约有 50% 的门诊抗菌药物处方是不必要和不合理的使用。在这一背景下，作者结合近年来循证医学研究的证据，提出该建议。

健康成人急性呼吸道感染的大多为病毒性感染，非临床使用抗菌药物的指征，该建议对初始使用抗菌药物的情况做出了严格界定，力主减少不合理使用、降低门急诊抗菌药物处方量。同一问题在国内也非常普遍，值得参考借鉴。

原文出处：Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016 Mar 15;164(6):425-34. doi: 10.7326/M15-1840. Epub 2016 Jan 19.