

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2期 总第50期 2021年2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、2021年初必看的顶刊 Top10 研究..... 7
- 2、Nature：开发出基于蛋白的新型生物传感器，可快速检测冠状病毒蛋白和抗体.....9
- 3、2021年1月 Science 期刊不得不看的亮点研究..... 11
- 4、Mol Cell：新冠病毒如何短时间内摧毁肺脏..... 17
- 5、AJHG：研究揭示林奇综合征背后的基因突变..... 19
- 6、2021年1月 HIV 研究亮点进展..... 20
- 7、Blood：镰刀型血液病疗法同样对 COVID19 有效.....24
- 8、Sci Rep：癌症药物载体结构如何影响其靶向性.....25
- 9、Cancer Immunol Res：胰腺癌细胞如何逃逸免疫治疗..... 26
- 10、Science：病毒序列可以揭示 SARS-CoV-2 如何传播和进化..... 27

科研动态

- 1、高质量国基金申请书的必备要素..... 29
- 2、如何撰写论文引言中的文献综述部分？ 35

临床药物

- 1、Cell 子刊：止吐药胃复安可抑制白血病干细胞增殖.....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2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	酒精性肝病基层诊疗指南(2019年)	临床肝胆病杂志	2021.37(1):36
2	亚太肝病研究学会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南(治疗部分)简介	临床肝胆病杂志	2021.37(1):41
3	胎儿镜激光治疗双胎输血综合征技术规范(2021年更新版)	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(1):67
4	女性外阴硬化性苔藓临床诊治专家共识(2021年版)	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(1):70
5	《2021 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第1版)》解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(1):75
6	胃癌全胃切除术后食管空肠吻合口并发症防治中国专家共识(2020版)	中国实用外科杂志	2021.41(2):121
7	从2020年国内外主要指南更新变化解读胃肠间质瘤精准诊治	中国实用外科杂志	2021.41(2):125
8	中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020版)	中国实用外科杂志	2021.41(1):1
9	机器人结直肠癌手术中国专家共识(2020版)	中国实用外科杂志	2021.41(1):12
10	肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020版)	中国实用外科杂志	2021.41(1):20
11	普通外科围手术期疼痛管理上海专家共识(2020版)	中国实用外科杂志	2021.41(1):31

12	国际泌尿病理协会前列腺癌病理分级 2019 年共识简介	中华病理学杂志	2021. 50(2) :167
13	2020 年国际泌尿病理协会前列腺癌分子病理标志物更新解读及研究	中华病理学杂志	2021. 50(2) :172
13	胎儿透明隔腔超声检查专家共识	中华超声影像学杂志	2021. 30(1) :1
14	复杂性双胎产前超声临床常见问题专家共识	中华超声影像学杂志	2021. 30(1) :5
15	胎儿唇腭裂产前超声检查专家共识	中华超声影像学杂志	2021. 30(1) :11
16	儿童心力衰竭诊断和治疗建议（2020 年修订版）	中华儿科杂志	2021. 59(2) :84
17	细菌性阴道病诊治指南（2021 修订版）	中华妇产科杂志	2021. 55(1) :3
18	阴道毛滴虫病诊治指南（2021 修订版）	中华妇产科杂志	2021. 55(1) :7
19	需氧菌性阴道炎诊治专家共识（2021 版）	中华妇产科杂志	2021. 55(1) :11
20	混合性阴道炎诊治专家共识（2021 版）	中华妇产科杂志	2021. 55(1) :15
21	肝包虫病影像学诊断专家共识	中华放射学杂志	2021. 55(1) :5
22	急性胸痛三联征多层螺旋 CT 检查技术专家共识	中华放射学杂志	2021. 55(1) :12
23	原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)	中华肝脏病杂志	2021. 29(1) :25
24	《中国髌股关节骨关节炎诊疗指南（2020 年版）》要点解读	中华骨科杂志	2021. 41(2) :129
25	18F-FDG PET/CT 肿瘤显像报告书写指南	中华核医学与分子影像杂志	2021. 41(2) :124
26	临床实验室应对突发公共卫生事件体系与能力建设专家共识	中华检验医学杂志	2021. 44(1) :12
27	哈佛南岸计划 2019 版强迫症药物治疗流程解读	中华精神科杂志	2021. 54(1) :71

28	抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识 (2020年更新版)	中华结核和呼吸杂志	2021. 44(2):81
29	2020年欧洲呼吸学会慢性阻塞性肺疾病撤除吸入糖皮质激素的指南要点解读	中华结核和呼吸杂志	2021. 44(2):147
30	《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》更新解读	中华结核和呼吸杂志	2021. 44(1):11
31	儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识 (2020版)	中华流行病学杂志	2021. 42(1):44
32	艰难梭菌感染诊断(T/CPMA 008-2020)	中华流行病学杂志	2021. 42(1):58
33	艰难梭菌感染诊断团体标准解读	中华流行病学杂志	2021. 42(1):64
34	心房颤动患者心脏康复中国专家共识	中华内科杂志	2021. 60(2):106
35	免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)	中华内分泌代谢杂志	2021. 37(1):1
36	非ST段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南(2019年)	中华全科医师杂志	2021. 20(1):6
37	非ST段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南(实践版·2019)	中华全科医师杂志	2021. 20(1):14
38	高血压基层合理用药指南	中华全科医师杂志	2021. 20(1):21
39	血脂异常基层合理用药指南	中华全科医师杂志	2021. 20(1):29
40	急性心力衰竭基层合理用药指南	中华全科医师杂志	2021. 20(1):34
41	慢性心力衰竭基层合理用药指南	中华全科医师杂志	2021. 20(1):42
42	中国反常性痤疮/化脓性汗腺炎诊疗专家共识(2021版)	中华皮肤科杂志	2021. 54(2):97
43	白癜风诊疗共识(2021版)	中华皮肤科杂志	2021. 54(2):105
44	中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)	中华皮肤科杂志	2021. 54(2):110
45	硫唑嘌呤治疗免疫相关性皮肤病专家建议	中华皮肤科杂志	2021. 54(2):116

46	《国际烧伤协会烧伤救治实践指南》2016版解读	中华烧伤杂志	2021. 37(1) :97
47	神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)	中华神经外科杂志	2021. 37(1) :2
48	儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识(2020版)	中华实用儿科临床杂志	2021. 36(1) :2
49	中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版)	中华糖尿病杂志	2021. 13(1) :14
50	中国胰腺癌综合诊治指南(2020版)	中华外科杂志	2021. 59(2) :81
51	《中国胰腺癌新辅助治疗指南(2020版)》解读	中华外科杂志	2021. 59: 网络预发表
52	儿童肝移植围手术期管理专家共识	中华外科杂志	2021. 59: 网络预发表
53	美国糖尿病学会2021年“妊娠合并糖尿病诊治指南”介绍	中华围产医学杂志	2021. 24(1) :73
54	肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020版)	中华消化外科杂志	2021. 20(1) :1
55	机器人结直肠癌手术中国专家共识(2020版)	中华消化外科杂志	2021. 20(1) :16
56	《肝胆疾病标准数据规范》系列解读	中华消化外科杂志	2021. 20(1) :29
57	儿童腹腔镜食管裂孔疝手术操作专家共识	中华小儿外科杂志	2021. 42(1) :1
58	北京协和医院经皮心内膜心肌活检临床操作规范	中华心血管病杂志	2021. 49(1) :12
59	中国白内障围手术期干眼防治专家共识(2021年)	中华眼科杂志	2021. 57(1) :17
60	戊二酸血症1型诊治专家共识	中华医学遗传学杂志	2021. 38(1) :1
61	脑卒中病情监测中国多学科专家共识	中华医学杂志	2021. 101(5) :317
62	美国和加拿大免疫实践咨询委员会带状疱疹疫苗接种指南解读	中华医学杂志	2021. 101(5) :363

63	老年患者围手术期多模式镇痛低阿片方案 中国专家共识（2021版）	中华医学杂志	2021. 101(3):170
64	胸部肿瘤经皮穿刺活检中国专家共识 （2020版）	中华医学杂志	2021. 101(3):185
65	腰椎侧方椎间融合术应用中国专家共识	中华医学杂志	2021. 101(3):199
66	遗传性耳聋基因筛查规范	中华医学杂志	2021. 101(2):97
67	中国肺动脉高压诊断与治疗指南（2021版）	中华医学杂志	2021. 101(1):11
68	儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识 （2020版）	中华预防医学杂志	2021. 55(1):4
69	中国肺癌筛查标准(T/CPMA 013-2020)	中华肿瘤杂志	2021. 43(1):1
70	中国女性乳腺癌筛查标准(T/CPMA 014-2020)	中华肿瘤杂志	2021. 43(1):8
71	中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京)	中华肿瘤杂志	2021. 43(1):16
72	IV期原发性肺癌中国治疗指南(2021年版)	中华肿瘤杂志	2021. 43(1):39
73	原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)	中华肿瘤杂志	2021. 43(1):60
74	抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专 家共识(2020版)	中华肿瘤杂志	2021. 43(1):78
75	中国原发性肝细胞癌放射治疗指南(2020 年版)	国际肿瘤学杂志	2021. 47(1):1
76	同步放化疗期间应用聚乙二醇化重组人粒 细胞刺激因子中国专家共识(2020版)	国际肿瘤学杂志	2021. 47(1):11

临床动态

1、2021 年初必看的顶刊 Top10 研究

【1】NEJM：初步临床试验表明 Moderna 公司新冠候选疫苗 mRNA-1273 的疗效为 94.1% doi: 10.1056/NEJMoa2035389.

2020 年 12 月 30 日,发表在 NEJM 期刊上的一篇标题为“**Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine**”的同行评议论文提供了备受关注的 COVE 临床研究的数据, 该研究评估了 Moderna 公司生产的针对 COVID-19 的候选疫苗 mRNA-1273。这项将持续两年的研究的主要分析结果提供了这种疫苗可以预防有症状感染的证据。在随机接受这种疫苗或安慰剂的 3 万多名参与者中, 疫苗组有 11 人出现症状性 COVID-19, 而在接受安慰剂的参与者中, 这一数字为 185 人, 这表明预防症状性 COVID-19 的疗效为 94.1%。严重的 COVID-19 病例仅在接受安慰剂的参与者中发生。

【2】Nature：从 COVID-19 中康复后, 人体免疫防御可至少持续 6 个月的时间 doi: 10.1038/s41586-021-03207-w.

随着抗击 SARS-CoV-2 的人数不断攀升, 一个关键性的问题越来越重要: 他们对这种新型冠状病毒的免疫力能持续多久? 在一项新的研究中, 来自美国洛克菲勒大学和西奈山伊坎医学院等研究机构的研究人员提供了一个令人鼓舞的答案, 表明那些从 COVID-19 中恢复过来的人至少有 6 个月的抗病毒能力, 而且很可能要长得多。相关研究结果发表在 Nature 期刊上。

【3】Nat Med：突破！科学家揭示癌细胞肝脏转移的癌症患者预后较差的原因！ doi: 10.1038/s41591-020-1131-x.

近日, 一项刊登在国际杂志 Nature Medicine 上的研究报告中, 来自密歇根大学等机构的科学家们通过研究解释了为何癌症扩散到肝脏的患者往往预后疗效较差。研究者指出, 当癌症患者机体的癌细胞扩散到肝脏时, 其病情往往要比癌细胞扩散到机体其它部位更加糟糕, 不仅如此, 变革性的免疫疗法往往对这些患者的治疗效果不佳。这项研究中, 研究人员揭开了其中的原因和一种可能性的解决策略, 他们发现, 肝脏中的肿瘤或会“虹吸”关键的免疫细胞并使得免疫治疗变得无效; 但在小鼠肝脏中将免疫疗法与放疗相结合或能恢复这些免疫细胞的功能并产生较好的治疗效果。

【4】 JCI Insight: 生姜或有望治疗特定的自身免疫性疾病

doi: 10.1172/jci.insight.138385.

自然疗法或中草药疗法时下非常流行，在年轻人群中尤其如此；但其中有多少是有科学依据的，我们并不清楚；众所周知，生姜（ginger）具有抗炎和抗氧化作用，这或许就使其成为了一种非常受欢迎的草药补充剂来治疗人类炎症性疾病。近日，一项刊登在国际杂志 JCI Insight 上的研究报告中，来自密歇根大学等机构的科学家们通过研究发现，作为生姜根中主要的生物活性化合物，6-姜辣素（gingerol）能够治疗性地抵御诱发小鼠机体特定自身免疫性疾病的分子机制；此外研究人员还对狼疮和抗磷脂综合征进行了研究，这两种疾病均会导致机体出现广泛的炎症并随着时间延续损伤机体器官。

【5】 Cell: 科学家有望利用干细胞疗法成功纠正颅缝早闭症小鼠模型的颅骨和大脑功能 有望转化到人类临床应用中 doi: 10.1016/j.cell.2020.11.037.

近日，一项刊登在国际杂志 Cell 上的研究报告中，来自美国国立卫生研究院等机构的科学家们通过研究成功利用干细胞使得部分颅骨实现再生，从而就有望修正颅缝早闭（craniosynostosis）幼年小鼠的颅骨形状，并逆转其学习和记忆的缺陷。据美国 CDC 数据显示，在每 2500 名新生儿中就有 1 名新生儿会受到颅缝早闭的影响，目前唯一的治疗方法就是在出生后一年内进行复杂的手术，但颅骨缺陷通常会在后期复发，本文研究结果有望帮助开发出更加有效且侵入性较小的疗法来治疗颅缝早闭。

【6】 JAMA Network Open: 中国科学家开发出了一种新型深度学习技术 或有望成功预测胃癌患者的隐匿性腹膜转移！ doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32269.

近日，一项刊登在国际杂志 JAMA Network Open 上题为“Noninvasive Prediction of Occult Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer Using Deep Learning”的研究报告中，来自中国科学院深圳先进技术研究院等机构的科学家们通过研究开发了一种深度学习技术来帮助预测胃癌患者的隐匿性腹膜转移，文章中，研究人员提供了一种新型和非侵入性的方法来诊断胃癌患者，相关研究结果有望帮助开发对胃癌患者进行个体化的手术治疗。

【7】 Cell: 重磅！科学家开发出新型着色技术成功绘制出了大脑的多色图谱！
doi: 10.1016/j.cell.2020.12.012.

近日，一篇刊登在国际杂志 Cell 上的研究报告中，来自哥伦比亚大学等机构的科学家们通过研究开发了一种名为 NeuroPAL 的着色技术来识别线虫大脑中的每一

个神经元；NeuroPAL，即神经元多色标记图谱，其能帮助研究人员在秀丽隐杆线虫中进行相关研究。该着色技术能利用一种遗传方法给神经元细胞涂上颜色，其能帮助科学家们识别出动物神经系统中的每个神经元，同时还能记录处于活动状态的整个神经系统。

【8】 Nature: 新研究揭示 COVID-19 比典型肺炎持续时间更长，造成更大的损害 doi: 10.1038/s41586-020-03148-w.

引起肺炎的细菌或病毒，如流感病毒，可以在几个小时内肺部大面积扩散。在现代的重症监护室（ICU）中，这些细菌或病毒通常会在患病的头几天内被抗生素或人体免疫系统控制住。但是，在一项新的研究中，来自美国西北大学医学院的研究人员发现新冠肺炎（COVID-19）是不同的，相关研究结果发表在 Nature 期刊上。

【9】 Alzheimer's & Dementia: 警惕！不健康的饮食模式或会降低甚至抵消健康饮食所产生的健康效应！ doi: 10.1002/alz.12277.

诸如地中海饮食等健康饮食方式常常会给机体健康产生积极性的影响，但在健康饮食中加入不健康的饮食给机体健康所产生的影响，目前研究人员并不清楚；近日，一项刊登在国际杂志 Alzheimer's & Dementia 上的研究报告中，来自拉什大学医学中心等机构的科学家们通过研究发现，经常摄入不健康的饮食或会减少地中海饮食方式对机体健康的益处。

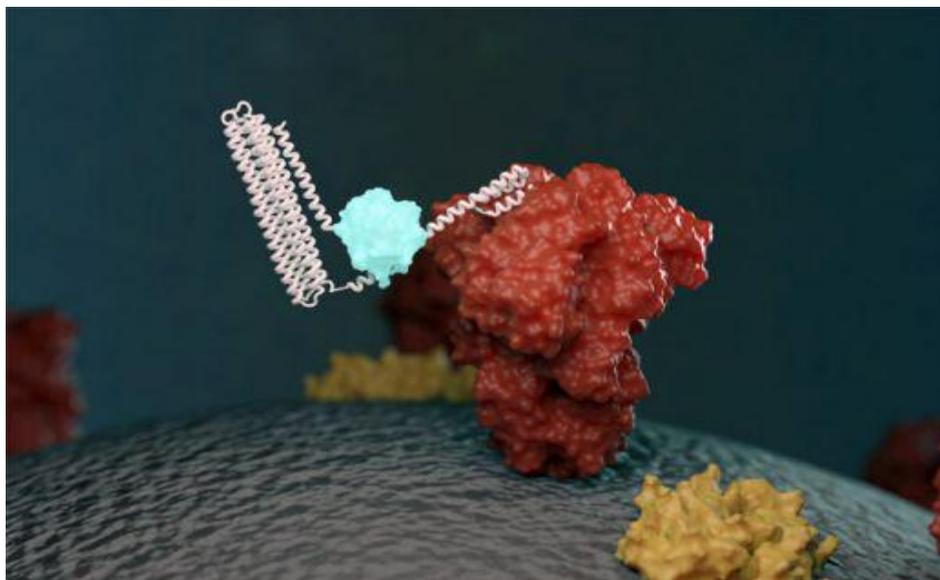
【10】 Cell 论文详解！ 大数据揭示无论癌症的来源如何，癌症可分为 112 种亚型，在每种亚型中，控制癌症转录状态的主调节蛋白几乎完全相同
doi: 10.1016/j.cell.2020.11.045.

数千种不同的基因突变与癌症有关，但一项针对近万名患者的新研究发现，无论癌症的来源如何，肿瘤都只能分类为 112 种亚型，而且在每种亚型中，控制癌症转录状态的主调节蛋白几乎完全相同，与每个患者的特定基因突变无关。这项研究证实了主调节蛋白提供的分子逻辑整合了许多不同的和患者特异性突变的影响，以实现特定肿瘤亚型的转录状态，从而极大地扩大了可能对相同治疗做出反应的患者的比例。相关研究结果发表在 Cell 期刊上。

2、Nature: 开发出基于蛋白的新型生物传感器，可快速检测冠状病毒蛋白和抗体

在一项新的研究中，来自美国华盛顿大学的研究人员开发出一种新方法检测构成大流行冠状病毒 SARS-CoV-2 的蛋白以及针对这种病毒的抗体。他们设计出基于蛋白的生物

传感器，当与这种病毒的蛋白组分或特异性的 COVID-19 抗体混合在一起时会发光。这一突破可能在不久的将来实现更快、更广泛的检测。相关研究结果于 2021 年 1 月 27 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“De novo design of modular and tunable protein biosensors”。



新型生物传感器与目标分子结合并发光的图解。

图片来自 Ian Haydon/UW Medicine Institute for Protein Design。

如今，为了诊断冠状病毒感染，大多数医学实验室都依赖于一种名为 RT-PCR 的技术，这种技术可以扩增这种病毒的遗传物质，使得它可以被观察到。这种技术需要专门的工作人员和设备。它还会消耗实验室的耗材，而这些耗材现在在全世界都很抢手。供应链的短缺使得 COVID-19 在美国及其他地区的检测结果放缓。

为了在不需要基因扩增的情况下直接检测患者样本中的冠状病毒，论文通讯作者、华盛顿大学医学院生物化学教授、蛋白设计研究所所长 David Baker 领导的一个研究团队利用计算机设计了新型生物传感器。这种基于蛋白的设备能够识别病毒表面的特定分子，与之结合，然后通过生化反应发出光。

抗体测试可以揭示一个人过去是否感染过 SARS-CoV-2。它正被用来追踪 COVID-19 流行病的传播，但它也需要复杂的实验室用品和设备。Baker 团队还构建出当与 COVID-19 抗体混合后会发光的生物传感器。他们发现，这种生物传感器对血液中也可能存在的其他抗体（包括那些针对其他病毒的抗体）没有反应。这种灵敏度对于避免假阳性检测结果很重要。

Baker 说，“我们在实验室中表明，这种新型生物传感器可以很容易地检测模拟鼻液或

捐赠血清中的病毒蛋白或抗体。我们的下一个目标是确保它们可以在诊断环境中可靠地使用。这项研究说明了从头开始设计具有新的和有用的功能的分子装置的力量。”

除了 COVID-19 之外，Baker 团队还发现，类似的生物传感器也可能经设计后用于检测医学相关的人类蛋白，如 Her2（某些形式的乳腺癌的生物标志物和治疗靶标）和 Bcl-2（在淋巴瘤和其他一些癌症中具有临床意义），以及细菌毒素和靶向乙肝病毒（HBV）的抗体。

原文出处：

1). Alfredo Quijano-Rubio et al. De novo design of modular and tunable protein biosensors. Nature, 2021, doi:10.1038/s41586-021-03258-z.

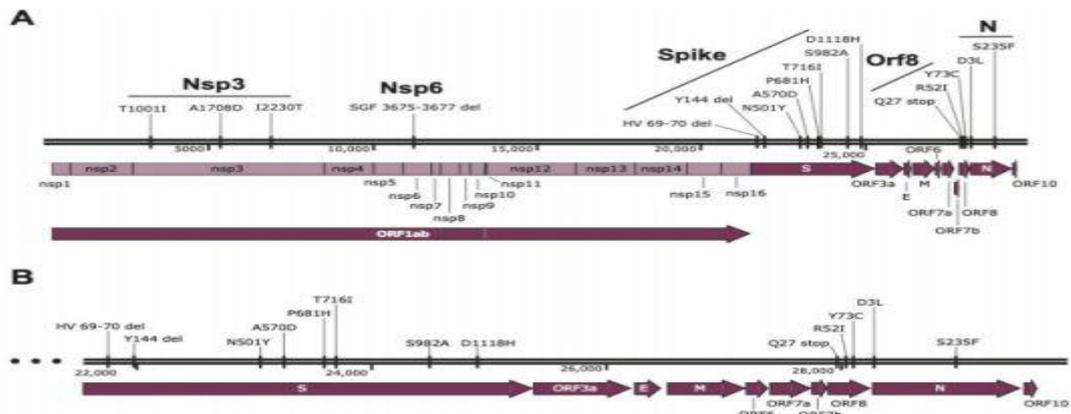
2). New biosensors quickly detect coronavirus proteins and antibodies
<https://phys.org/news/2021-01-biosensors-quickly-coronavirus-proteins-antibodies.html>

3、2021 年 1 月 Science 期刊不得不看的亮点研究

2021 年 1 月份即将结束了，1 月份 Science 期刊又有哪些亮点研究值得学习呢？小编对此进行了整理，与各位分享。

【1】Science: 新研究表明 BioNTech-Pfizer 新冠疫苗基本上仍可有效中和英国突变株 B. 1. 1. 7 doi:10.1126/science.abg6105

在一项新的评估 BioNTech-Pfizer COVID-19 疫苗中和新型冠状病毒 SARS-CoV-2 英国突变株 B. 1. 1. 7（之前称为 VOC 202012/01）的能力的研究中，来自德国 BioNTech 公司和美国辉瑞公司（Pfizer）的研究人员发现，与在武汉发现的 SARS-CoV-2 参考毒株相比，该疫苗没有丧失对英国突变株 B. 1. 1. 7 的免疫保护。相关研究结果于 2021 年 1 月 29 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B. 1. 1. 7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine - elicited human sera”。



英国突变株 B. 1. 1. 7 中的蛋白编码突变。

图片来自 bioRxiv, 2021, doi:10.1101/2021.01.24.427991。

在这项新的研究中，这些作者分析了 40 名在临床试验期间接受过 BNT162b2 疫苗接种的人的血液样本。他们总结说，他们的结果表明，英国突变株 B. 1. 1. 7“不太可能逃脱……这种疫苗介导的免疫保护”。

【2】 Science 论文解读！揭示利用新开发的 ExSeq 测序技术高分辨率确定 RNA 在细胞中的位置 doi:10.1126/science.aax2656

在一项新的研究中，来自美国麻省理工学院和哈佛医学院的研究人员利用一种新的组织扩张技术，设计了一种方法，对组织样本中的信使 RNA (mRNA) 分子进行标记，然后对 mRNA 进行测序。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 29 日的 Science 期刊上，论文标题为“Expansion sequencing: Spatially precise in situ transcriptomics in intact biological systems”。

这种方法提供了一个独特的快照，可以了解哪些基因在细胞的不同部位表达，并可以让科学家们更多地了解基因表达如何受到细胞位置或其与附近细胞的相互作用的影响。该技术还可以用于绘制大脑或其他组织中的细胞，并根据它们的功能对它们进行分类。

论文共同通讯作者、麻省理工学院神经技术学教授 Ed Boyden 说，“基因表达是所有生物学中最基本的过程之一，它在所有健康和疾病相关的生物过程中发挥作用。然而，你需要知道的不仅仅是基因是否开启或关闭。你想知道基因产物的位置。你关心的是它们属于哪种细胞类型，它们在哪个细胞中起作用，甚至它们在细胞的哪个部分起作用。”

【3】 Science 论文解读！揭示湿疹和牛皮癣的发育起源 doi:10.1126/science.aba6500

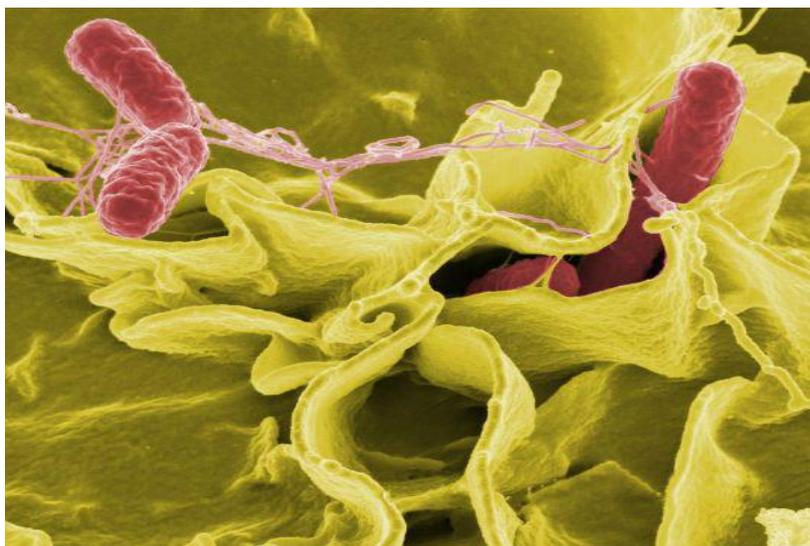
在一项新的研究中，来自英国韦尔科姆基金会桑格研究所、纽卡斯尔大学和伦敦大学国王学院的研究人员构建出高度详细的皮肤细胞图谱，它揭示了发育中细胞的过程在炎症性皮肤病患者的细胞中被重新激活。他们发现，来自湿疹和牛皮癣患者的皮肤与发育中的

皮肤细胞有许多相同的分子途径。这为治疗这些痛苦的皮肤病提供了潜在的新药物靶点。这些结果也为炎症性疾病提供了全新的认识，为针对类风湿性关节炎和炎症性肠病等其他炎症性疾病的研究开辟了新的途径。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 22 日的 *Science* 期刊上，论文标题为“Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease”。作为旨在绘制人体每一种细胞类型的全球人类细胞图谱（Human Cell Atlas）努力的一部分，这种新的发育中皮肤和成年人皮肤的综合图谱是全球科学家的宝贵资源。它还可能为再生医学提供一个模板，帮助科学家们在实验室中更有效地生长皮肤。

【4】 Science: 重大进展！宿主代谢物琥珀酸促进沙门氏菌存活机制

doi:10.1126/science.aba8026; doi:10.1126/science.abf8414

在一项新的研究中，来自以色列魏茨曼科学研究所和内盖夫本-古里安大学的研究人员发现了沙门氏菌利用一种代谢物对柠檬酸循环（Krebs cycle）进行重编程以促进自身生存的方法。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 22 日的 *Science* 期刊上，论文标题为“Host succinate is an activation signal for *Salmonella* virulence during intracellular infection”。在这篇论文中，他们描述了他们对沙门氏菌对琥珀酸作出的反应的研究，以及揭示了琥珀酸在一般的细菌感染中可能发挥的作用。美国麻省总医院的 Jason Lynch 和 Cammie Lesser 在同期 *Science* 期刊上发表了一篇标题为“A host metabolite promotes *Salmonella* survival”的观点类型文章，概述了这项研究。



图片来自 CC0 Public Domain。

当细菌进入身体时，免疫系统会做出反应以便杀死它们，从而阻止它们造成损害。该反应的一部分涉及巨噬细胞的激活。之前的研究已表明，它们也会产生化学物质，引发炎

症反应，以减缓这种病原体的扩散。在这项新的研究中，这些研究人员仔细观察了这一过程，以更好地理解为什么这种炎症反应并不总是在感染期间发生。

【5】 Science 论文解读：临床前研究表明 plitidepsin 比所谓的神药瑞德西韦更能有效地抵抗新冠病毒 doi:10.1126/science.abf4058

抗病毒药物瑞德西韦（remdesivir）于 2020 年获得美国食品药品监督管理局（FDA）紧急使用授权，用于治疗 COVID-19。plitidepsin 是一种受到有限批准的用于治疗多发性骨髓瘤的药物。在一项新的研究中，通过在临床前模型中开展研究，来自美国西奈山伊坎医学院、马里兰大学医学院和加州大学旧金山分校等研究机构的研究人员报道，plitidepsin 比瑞德西韦更有效地抵抗 SARS-CoV-2。相关研究结果于 2021 年 1 月 25 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A”。

作者说，这些结果表明 plitidepsin 应当作为 COVID-19 疗法接受进一步评估；由于它靶向一种宿主蛋白而不是病毒蛋白，如果这种治疗在人类中被证明是成功的，SARS-CoV-2 病毒就不容易通过突变获得对这种药物的抗药性。

【6】 Science 论文详解！基于 CRISPR/Cas9 的单细胞谱系追踪，揭示癌症异种移植物转移的速率、途径和驱动因子 doi:10.1126/science.abc1944

当癌症局限于身体的一个部位时，医生通常可以通过手术或其他疗法进行治疗。然而，大部分与癌症有关的死亡，是由于它的转移倾向，发送自己的种子（癌细胞），可能在全身生根。转移的确切时刻转瞬即逝，混杂在肿瘤中发生的数百万次分裂中。美国怀特黑德研究所成员 Jonathan Weissman 说，“这些事件通常是不可能实时监测的。”

如今，在一项新的研究中，Weissman 领导的一个研究团队把 CRISPR 工具变成了实现这一目标的一种方法。Weissman 实验室与加州大学伯克利分校计算机科学家 Nir Yosef 和加州大学旧金山分校癌症生物学家 Trevor Bivona 合作，以进化生物学家看待物种的方式对待癌细胞，绘制出极其详细的家族树。通过探究这个家族树的分支，他们可以跟踪癌细胞的谱系，以找到单个肿瘤细胞何时变得异常，将其后代扩散到身体的其他部位。相关研究结果于 2021 年 1 月 21 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Single-cell lineages reveal the rates, routes, and drivers of metastasis in cancer xenografts”。

Weissman 说，“通过这种方法，你可以问这样的问题：‘这个肿瘤转移的频率有多高？转移的部位来自哪里？它们去了哪里？’通过能够跟踪肿瘤在体内的历史，你可以揭示肿瘤的生物差异，而这通过常规手段是观察不到的。”

【7】 Science 论文解读！通过对病毒表面蛋白进行建模，确定流感病毒、HIV 和冠状病毒的进化和逃逸突变，从而为开发通用疫苗奠定基础

doi:10.1126/science.abd7331; doi:10.1126/science.abf6894

针对某些病毒（包括流感病毒和 HIV）的有效疫苗如此困难的原因之一是，这些病毒变异非常迅速。这使得它们能够通过一种称为“病毒逃逸”的过程，逃避特定疫苗产生的抗体。

在一项新的研究中，来自美国麻省理工学院的研究人员如今设计了一种新的基于最初为分析语言而开发的模型的方法，可在计算上构建病毒逃逸的模型。该模型可以预测病毒表面蛋白的哪些部分更有可能发生突变，从而使得病毒逃逸，它还可以识别出不太可能发生突变的部分，使其成为开发新疫苗的良好靶标。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 15 日的 Science 期刊上，论文标题为“Learning the language of viral evolution and escape”。

在这项研究中，Berger 和她的同事们鉴定出用于开发针对流感病毒、HIV 和 SARS-CoV-2 的疫苗的潜在靶标。自从这篇论文被接受发表后，这些研究人员还将他们的模型应用于最近在英国和南非出现的 SARS-CoV-2 新变种。他们说，这一尚未经过同行评审的分析表明应当对这种病毒变种的基因序列进行进一步调查，以确定它们是否有可能逃脱现有疫苗的影响。

【8】 Science: 抑制肾型谷氨酰胺酶依赖性的谷氨酰胺分解可以消除衰老细胞

doi:10.1126/science.abb5916; doi:10.1126/science.abf6368

在一项新的研究中，来自日本东京大学、庆应义塾大学和九州大学等研究机构的研究人员发现抑制小鼠肾型谷氨酰胺酶（kidney-type glutaminase, KGA）依赖性的谷氨酰胺分解可以消除衰老细胞。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 15 日的 Science 期刊上，论文标题为“Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders”。在这篇论文，他们描述了使用 RNA 干扰（RNAi）寻找衰老细胞生存所需的酶，随后诱导它们死亡。

这项研究涉及使用 RNA 干扰来寻找衰老细胞生存所需的酶。这促使他们仔细研究谷氨酰胺代谢，特别是谷氨酰胺酶 1（glutaminase 1, GLS1）。测试表明，它对衰老细胞的生存至关重要。然后，这些研究人员抑制了受试小鼠体内的谷氨酰胺酶 1 途径。在让这些变化有时间发挥作用后，他们发现，抑制这一途径会导致衰老细胞的死亡。从长期来看，他们发现，这也减少了与年龄相关的器官问题，也减少了与肥胖相关的健康问题。

【9】 Science: 重大进展！微管蛋白糖基化控制精子运动机制

doi:10.1126/science.abd4914

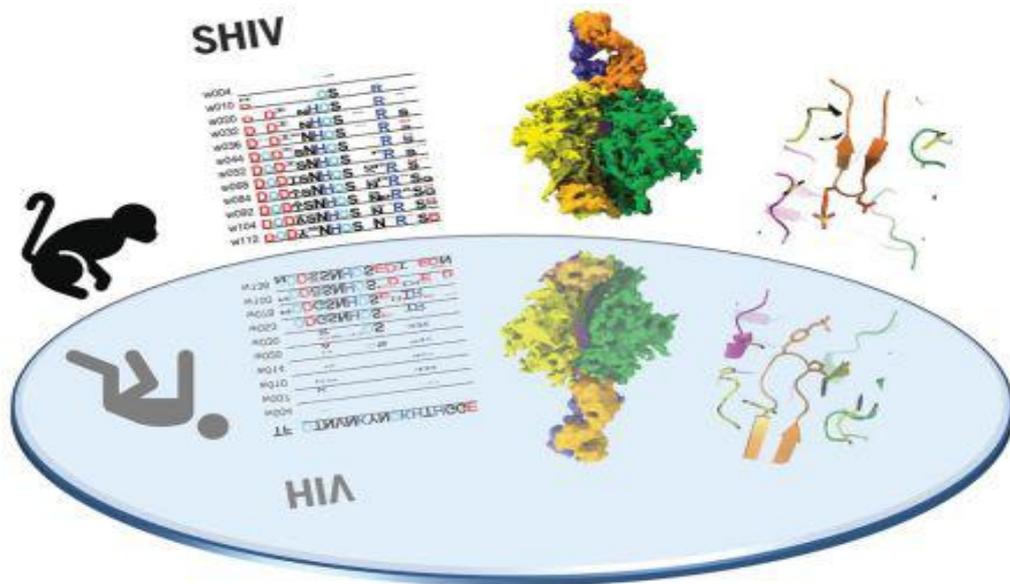
每个真核细胞的一个重要组成部分是细胞骨架。微管是由一种叫做微管蛋白的蛋白组成的小管，是细胞骨架的一部分。纤毛和鞭毛，是我们身体中大多数细胞中伸出的天线状结构，含有许多微管。鞭毛的一个例子是精子的尾巴，它是雄性生育的重要条件，因而也是有性繁殖的重要条件。鞭毛必须以非常精确和协调的方式跳动，才能使精子逐步游动。如果做不到这一点，就会导致雄性不育。

在一项新的研究中，来自法国巴黎居里研究所、巴黎科钦研究所、德国马克斯-普朗克分子细胞生物学与遗传学研究所、波恩大学和意大利米兰人类技术中心等研究机构的研究人员如今发现微管蛋白的一种特殊的称为糖基化（glycylation）的酶修饰是让精子保持直线游动的关键。这些发现提示着对这种修饰进行干扰可能是人类某些形式的男性不育症的根源。相关研究结果发表在2021年1月8日的Science期刊上，论文标题为“Tubulin glycylation controls axonemal dynein activity, flagellar beat, and male fertility”。

【10】 Science: 在恒河猴中重现 HIV 包膜蛋白 Env 和广泛中和抗体的共同进化，为开发高效的 HIV 疫苗奠定基础 doi:10.1126/science.abd2638

人们普遍认为，开发有效的基于中和抗体的 HIV-1 疫苗，需要一致性地激活多个表达特异性识别一种或多种经典的广泛中和抗体（bNAbs）表位簇的免疫球蛋白受体的生殖系前体 B 细胞，然后通过高效的抗原驱动选择来实现抗体亲和力成熟。事实证明，如何通过免疫接种来完成这一壮举是一项艰巨的科学挑战。合理设计 HIV-1 疫苗的一个障碍是缺乏一种合适的远交系灵长类动物模型，在这种模型中 bNAbs 可以被普遍诱导，从而使得负责这类免疫反应的分子、生物学和免疫学机制能够以可重复和迭代的方式进行研究。

在自然感染的人类中，由 HIV-1 引起的中和抗体与病毒 Env 以独特的分子模式共同进化，在某些情况下获得了相当大的中和广度。这些研究人员从 3 个产生了 bNAbs 的 HIV-1 感染者身上构建了携带主要传播/创始者 Env 的 SHIV，并使用这些 SHIV 感染了 22 只恒河猴。7 只恒河猴产生的 bNAbs 表现出相当大的中和广度和效力。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 8 日的 Science 期刊上，论文标题为“Anterior cingulate inputs to nucleus accumbens control the social transfer of pain and analgesia”。



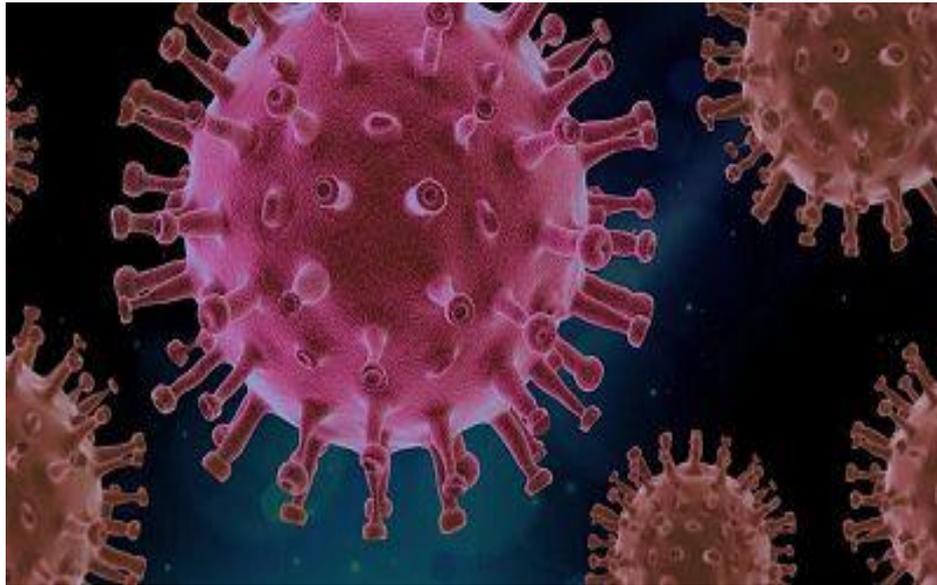
图片来自 Science, 2021, doi:10.1126/science.abd2638。

出乎意料的是，SHIV 感染在恒河猴身上引起了 Env-抗体共同进化的分子模式，这种分子模式反映了在受到携带同源 Env 的 HIV-1 毒株感染的人类身上所看到的情况。相似之处包括对表位识别的保守性免疫遗传、结构和化学解决方案，以及导致病毒持续存在的 Env 氨基酸的精确替换、插入和缺失。

4、Mol Cell: 新冠病毒如何短时间内摧毁肺脏

如果科学家确切知道 SARS-CoV-2 病毒在被感染的最初几个小时内对我们的肺细胞有什么影响？他们能否利用这些信息来寻找能够完全阻止病毒复制过程的药物？发现几种现有的 FDA 批准的药物，包括一些最初设计用来对抗癌症的药物，可以阻止冠状病毒的发展，这表明答案是肯定的。

波士顿大学的一个研究人员团队试图回答这些问题。他们同时用 SARS-CoV-2 病毒感染了成千上万的人类肺细胞，然后精确地追踪了感染后最初几分钟内所有这些细胞中发生了什么。



结果表明, BU 团队揭示了迄今为止在冠状病毒感染开始时肺细胞内部触发的所有分子活动的最全面图。他们还发现, 至少有 18 种经过 FDA 批准的现有药物可能会在感染人后不久被重新用于抵抗 COVID-19 感染。实验上, 这些药物中有五种将冠状病毒在人肺细胞中的传播减少了 90% 以上。他们的发现最近发表在《molecular cell》杂志上。

“使这项研究与众不同的是, 我们在病毒感染肺细胞后仅一小时就观察到了感染的早期时间点。令人震惊的是, 病毒在感染过程中如此早就已经开始损害细胞”, 这项研究的资深研究员之一, BU 的 NEIDL 的病毒学家 Elke Mühlberger 说。

该研究的另一位资深研究员, BU 的 CNSB 主任 Andrew Emili 说: “最惊人的方面是该病毒影响了多少分子途径。这种病毒确实对肺细胞进行了彻底的重塑。”

病毒无法自我复制, 因为它们缺乏制造蛋白质的分子机制, 这就是为什么它们依靠感染细胞劫持细胞的内部机制并利用它传播自己的遗传物质。SARS-CoV-2 会完全改变细胞的代谢过程, 甚至在感染后三到六小时内破坏细胞的核膜。Mühlberger 说: “感染致命埃博拉病毒的细胞在感染的这些早期点没有显示任何明显的结构变化, 即使在感染的晚期, 核膜仍然完好无损。”

核膜围绕着细胞核, 细胞核拥有细胞的大部分遗传信息, 并控制和调节正常的细胞功能。由于 SARS-CoV-2 破坏了细胞核, 整个细胞的状况迅速恶化。在围困下, 这些细胞会死亡, 这些细胞通常在维持我们呼吸时发生的氧气和二氧化碳的必要气体交换中发挥作用。随着细胞死亡, 它们还会发出促进炎症的窘迫信号, 触发一系列生物活性, 从而加速细胞死亡, 并最终导致肺炎, 急性呼吸窘迫和肺衰竭。

原文出处: Ryan M. Hekman et al, Actionable Cytopathogenic Host Responses of Human

Alveolar Type 2 Cells to SARS-CoV-2, *Molecular Cell* (2020). DOI: 10.1016/j.molcel.2020.11.028

5、AJHG: 研究揭示林奇综合征背后的基因突变

大肠癌是第三大最常见的癌症形式。尽管 90% 的病例在 50 岁以上的人群中，但年轻人中仍有较高的发病率，其中原因仍无法解释。

家族病史是发展大肠癌的高危因素之一，通常建议具有此类病史的人比建议的 45 岁年龄进行更频繁的筛查测试或开始筛查。具有癌症家族病史的人通常通过基因检测来寻找与癌症风险相关的突变。但是，这些测试并不总能够提供有用的信息。



在《*American Journal of Human Genetics*》杂志上的一篇新论文中，密歇根州医学部人类遗传学系的 Jacob Kitzman 博士和一组合作者描述了一种筛选所谓的遗传变异体的方法，该变异体在人类希望找出可能导致疾病的突变。

为此，他们参考了一种称为 Lynch 综合征的遗传病，也称为遗传性非息肉性结直肠癌。像 BRCA1 一样，林奇综合征背后的一些基因也得到了很好的描述。但是，“与 Lynch 综合征相关的基因中可能存在的遗传变异，对此科学家们基本上一无所知，” Kitzman 说。

由于大多数突变在人群中很少见，因此很难确定是否有任何特定的问题。一次在实验室中研究一种变体会花费很多时间，因而无法用于做出临床决策。

研究小组使用一种称为深度突变扫描的技术，着手测量基因 MSH2 中突变的影响，该基因突变是 Lynch 综合征的主要原因之一。

他们使用 CRISPR-Cas 技术从人细胞中删除了 MSH2 的正常副本，并用 MSH2 基因中每个可能突变的文库代替了它。这产生了细胞混合物，其中每个细胞都携带一个独特的 MSH2 突变。用称为 6-硫代鸟嘌呤的药物处理该细胞群，该化学疗法仅杀死具有 MSH2 功能变体的细胞。

Kitzman 指出，与直觉相反的想法是，存活的细胞是不具有 MSH2 功能的细胞，即具

有最可能引起疾病的突变的细胞。利用其他患者特定的信息，这些变体中的一些可能能够重新分类，并且那些人通知他们应该接受更严格的筛查。

原文出处： Xiaoyan Jia et al, Massively parallel functional testing of MSH2 missense variants conferring Lynch syndrome risk, *The American Journal of Human Genetics* (2020). DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.12.003

6、2021年1月HIV研究亮点进展

人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV），即艾滋病（AIDS，获得性免疫缺陷综合征）病毒，是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒。1983年，HIV在美国首次发现。它是一种感染人类免疫系统细胞的慢病毒（lentivirus），属逆转录病毒的一种。HIV通过破坏人体的T淋巴细胞，进而阻断细胞免疫和体液免疫过程，导致免疫系统瘫痪，从而致使各种疾病在人体内蔓延，最终导致艾滋病。由于HIV的变异极其迅速，难以生产特异性疫苗，至今无有效治疗方法，对人类健康造成极大威胁。

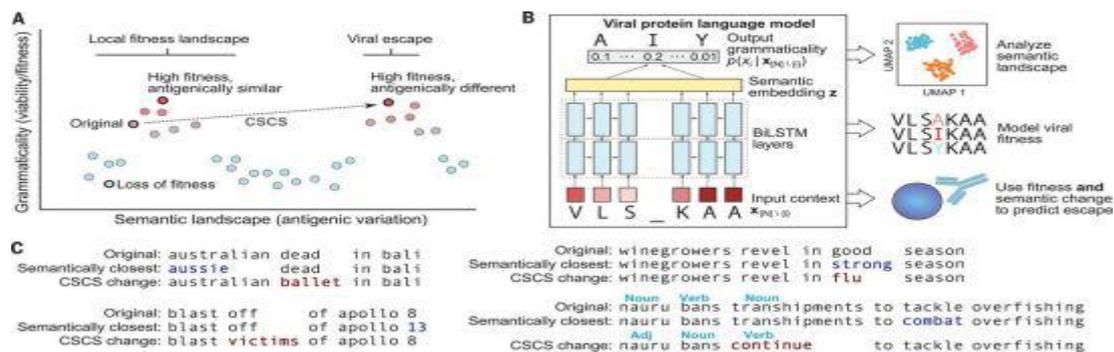
自上世纪八十年代以来，艾滋病的流行已经夺去超过3400万人的生命。据世界卫生组织（WHO）统计，据估计，2017年，全世界有3690万人感染上HIV，其中仅59%的HIV感染者接受抗逆转录病毒疗法（ART）治疗。目前为止HIV仍然是全球最大的公共卫生挑战之一，因此急需深入研究HIV的功能，以帮助研究人员开发出可以有效对抗这种疾病的新疗法。为阻止病毒大量复制对免疫系统造成损害，HIV感染者需要每天甚至终身服用ART。虽然服用ART已被证明能有效抑制艾滋病发作，但这类药物价格昂贵、耗时耗力且副作用严重。人们急需找到治愈HIV感染的方法。

即将过去的1月份，有哪些重大的HIV研究或发现呢？小编梳理了一下这个月的HIV研究方面的新闻，供大家阅读。

【1】Science 论文解读！通过对病毒表面蛋白进行建模，确定流感病毒、HIV和冠状病毒的进化和逃逸突变，从而为开发通用疫苗奠定基础

doi:10.1126/science.abd7331; doi:10.1126/science.abf6894

制造针对某些病毒（包括流感病毒和HIV）的有效疫苗如此困难的原因之一是，这些病毒变异非常迅速。这使得它们能够通过一种称为“病毒逃逸”的过程，逃避特定疫苗产生的抗体。



图片来自 Science, 2021, doi:10.1126/science.abd7331。

在一项新的研究中，来自美国麻省理工学院的研究人员如今设计了一种新的基于最初为分析语言而开发的模型的方法，可在计算上构建病毒逃逸的模型。该模型可以预测病毒表面蛋白的哪些部分更有可能发生突变，从而使得病毒逃逸，它还可以识别出不太可能发生突变的部分，使其成为开发新疫苗的良好靶标。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 15 日的 Science 期刊上，论文标题为“Learning the language of viral evolution and escape”。

在这项研究中，Berger 和她的同事们鉴定出用于开发针对流感病毒、HIV 和 SARS-CoV-2 的疫苗的潜在靶标。自从这篇论文被接受发表后，这些研究人员还将他们的模型应用于最近在英国和南非出现的 SARS-CoV-2 新变种。他们说，这一尚未经过同行评审的分析表明应当对这种病毒变种的基因序列进行进一步调查，以确定它们是否有可能逃脱现有疫苗的影响。

【2】 Science: 在恒河猴中重现 HIV 包膜蛋白 Env 和广泛中和抗体的共同进化，为开发高效的 HIV 疫苗奠定基础 doi:10.1126/science.abd2638

人们普遍认为，开发有效的基于中和抗体的 HIV-1 疫苗，需要一致性地激活多个表达特异性识别一种或多种经典的广泛中和抗体 (bNAbs) 表位簇的免疫球蛋白受体的生殖系前体 B 细胞，然后通过高效的抗原驱动选择来实现抗体亲和力成熟。事实证明，如何通过免疫接种来完成这一壮举是一项艰巨的科学挑战。合理设计 HIV-1 疫苗的一个障碍是缺乏一种合适的远交系灵长类动物模型，在这种模型中 bNAbs 可以被普遍诱导，从而使得负责这类免疫反应的分子、生物学和免疫学机制能够以可重复和迭代的方式进行研究。

在自然感染的人类中，由 HIV-1 引起的中和抗体与病毒 Env 以独特的分子模式共同进化，在某些情况下获得了相当大的中和广度。这些研究人员从 3 个产生了 bNAbs 的 HIV-1 感染者身上构建了携带主要传播/创始者 Env 的 SHIV，并使用这些 SHIV 感染了 22 只恒河猴。7 只恒河猴产生的 bNAbs 表现出相当大的中和广度和效力。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 8 日的 Science 期刊上，论文标题为“Anterior cingulate inputs to nucleus accumbens”。

control the social transfer of pain and analgesia”。

出乎意料的是，SHIV 感染在恒河猴身上引起了 Env-抗体共同进化的分子模式，这种分子模式反映了在受到携带同源 Env 的 HIV-1 毒株感染的人类身上所看到的情况。相似之处包括对表位识别的保守性免疫遗传、结构和化学解决方案，以及导致病毒持续存在的 Env 氨基酸的精确替换、插入和缺失。

【3】 Clin Infect Dis: 妊娠期抗逆转录病毒治疗可增加宝宝出生后的心血管疾病风险
doi:10.1093/cid/ciab030

全世界大概有 3800 万人感染了艾滋病毒 (HIV)。一半以上的 HIV 感染者为女性，而且大部分在育龄阶段。通过合适的干预措施，多为联合抗逆转录病毒治疗 (ART)，可以预防 HIV 发生母婴传播。虽然在充分的保护措施下，胎儿出生后逃过了 HIV 感染，但在胎儿期母体 HIV 感染和 ART 双重打击暴露对胎儿的发育会有什么影响呢？

近日发表在《Clinical Infectious Disease》杂志上的一项研究，评估了宫内暴露于母体 HIV 和 ART 对出生后心血管重塑模式的影响。该研究为一项前瞻性队列研究，纳入了 34 名 HIV 暴露但未感染 (HEU) 的婴儿和 53 名非 HIV 暴露的婴儿，从胎儿生活到出生后 6 个月进行评估。心血管检查包括超声心动图、血压和颈动脉内膜中层厚度 (CIMT) 测量。

在 6 个月大的有宫内 HIV 暴露史的婴儿中，观察到亚临床心脏损伤，并伴有血压升高和 cIMT 增厚。其中一半的人达到高血压诊断标准。该研究结果表明，宫内暴露于 ART 的未感染 HIV 的婴儿的心血管疾病风险可能增加。

【4】 JAMA Netw Open: HIV 患者血 CD4+ T 细胞计数和病毒载量是否与认知障碍风险相关？ doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.31190

尽管抗逆转录病毒联合疗法 (cART) 得到了更广泛的应用，但 HIV-1 感染仍然是一个全球公共卫生挑战。即使是接受治疗的慢性艾滋病毒感染患者，神经认知障碍也常常持续存在，影响生活质量。HIV 阳性人群中神经认知障碍的患病率在不同的研究中有所不同：在一项综述中，有研究表明，近一半的 HIV 阳性个体存在认知障碍，但也有其他研究表明，受影响的人不到 20%。这种变异性可能反映了病毒-宿主动力学和 cART 治疗状态的异质性。其他因素可能包括临床环境和地理区域的文化、社会经济和教育差异以及神经心理学测试方法，包括使用适当的规范性数据，以及处理神经和精神混杂因素。另一项使用标准神经心理学评估和适当规范性数据的研究回顾发现，即使是轻微的神经认知损伤，也与执行日常生活工具性活动的的能力受到干扰之间存在着密切的联系。

识别与体内感染相关的神经解剖学途径可以描述这些缺陷背后的神经病理过程。然而，

发表的来自相对较小的异质队列的神经影像学结果是不一致的，限制了迄今得出的结论的普遍性。有研究团队探索了大脑结构与最常用的 HIV 负担临床评估 (CD4+ T 细胞计数和病毒载量) 的关系，研究结果发表在了 JAMA Netw Open 杂志上。

这项分析证明了一项全球合作倡议的可行性和实用性，可以了解艾滋病毒感染的神经特征。通过更大的合作努力，研究者将能够在有力的分析中评估可能调节神经系统结果的因素，包括 cART 治疗方案、共病、共感染、药物使用、社会经济因素和人口统计学因素，以及这种大脑结构差异的功能影响。了解可能导致 HIV 阳性个体神经精神和认知结果的神经生物学变化，对于识别有神经症状风险的个体、推动可能保护中枢神经系统的新疗法以及监测治疗反应至关重要。

【5】达匹韦林阴道环，预防艾滋病的新选择

世界卫生组织 (WHO) 今天建议，作为联合预防方法的一部分，可以将达匹韦林阴道环 (DPV-VR) 作为具有重大感染风险的患者的预防策略。

DPV-VR 可以减少感染 HIV 的风险。为了正确使用阴道环，必须将其在阴道内佩戴 28 天，然后再换上新的阴道环。阴道环由硅树脂制成，易于弯曲和插入。该环通过在 28 天之内容将抗逆转录病毒药物达匹韦林 (dapivirine) 从阴道环中缓慢释放到阴道中而起作用。

两项 III 期随机对照试验发现，使用 DPV-VR 可以降低女性感染 HIV 的风险，长期耐受性良好。使用 DPV-VR 可使女性感染 HIV 的风险降低 27%-35%。开放标签延伸研究的结果表明，始终使用 DPV-VR 的女性的 HIV 风险降低率则更高。

DPV-VR 可以与口服 PrEP (暴露前预防) 一起使用，作为不希望或无法每天服用口服片剂的女性的选择。尽管避孕环已问世了数年，但 DPV-VR 是第一个预防 HIV 的产品。

【6】2020 BHIVA/BASHH/BIA 指南：成人 HIV 检测

2020 年 12 月，英国艾滋病协会 (BHIVA) 联合英国性健康与艾滋病协会 (BASHH)、英国传染病协会 (BIA) 共同发布了成人 HIV 检测指南，该指南主要提出了 HIV 检测建议，内容涉及 HIV 检测频率，社区和自我采用，检测方法，检测技术等。

【7】每月口服一次，预防 HIV！默沙东公布 2a 期研究数据：支持 islatravir 用于暴露前预防 (PrEP)！

默沙东 (Merck & Co) 近日在 2021 年艾滋病毒预防研究会议 (HIVR4P 2021) 上公布了 2a 期临床试验 (NCT04003103) 新的中期数据。该研究正在评估每月一次口服 islatravir (前称 MK-8591) 片剂在成人中的安全性、耐受性、药代动力学 (PK)。中期结果表明，所研究的 2 种剂量 (60mg 和 120mg，每月口服一次) 用于暴露前预防性用药 (PrEP) 均达

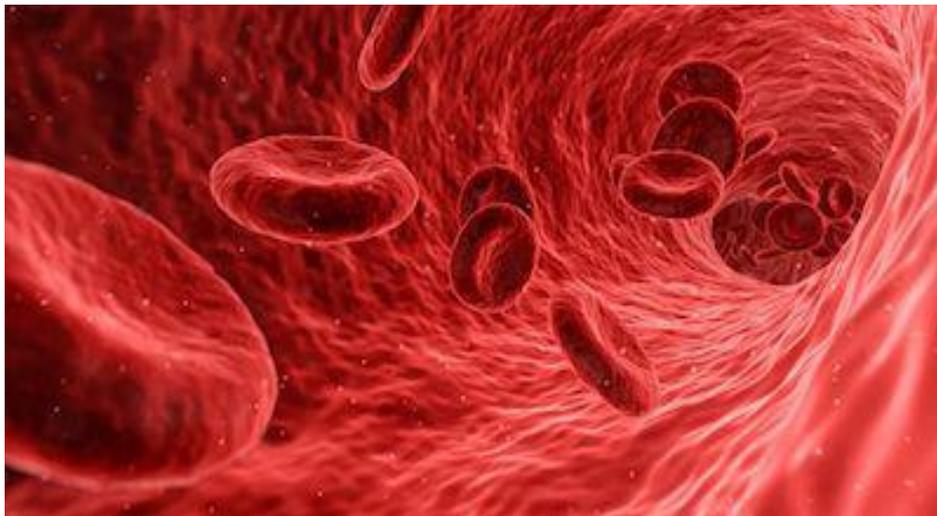
到了预先指定的疗效 PK 阈值。在使用盲法数据的中期分析中，发现 2 种剂量均具有可接受的耐受性。

islatravir 是默沙东在研的一款新型口服核苷类逆转录酶易位抑制剂（NRTTI），正在临床试验中评估各种配方，联合其他抗逆转录病毒药物治疗 HIV-1 感染，以及作为单药疗法对 HIV-1 感染进行暴露前预防性用药（PrEP）。

该研究的首席研究员、匹兹堡大学妇产科和生殖科学教授 Sharon Hillier 博士表示：“这些结果为 islatravir 作为一种每月一次的口服 PrEP 方案的进一步研究提供了支持。目前迫切需要更多、更有效的 HIV 预防方案，以帮助更广泛的人保护自己。”

7、Blood: 镰刀型血液病疗法同样对 COVID19 有效

在最近一项研究中，科学家发现了一种降低镰状细胞患者中风风险的方法，该方法为潜在的治疗因 COVID-19 等引起的炎症和血凝症状提供了新思路。他们首次研究了使用免疫细胞蛋白作为抗炎治疗方法，以减少镰状细胞病患者的血液凝结。今天发表在《Blood》杂志上的一项研究解释了 Ac2-26 肽如何触发镰状细胞病患者免疫细胞的生物学开关。伦敦 Brunel University 炎症研究与转化医学中心（CIRTM）主任费利西蒂·加文斯教授说：“我们的目标是一种病理生理免疫应答，以帮助机体抵抗疾病。它为预防与血栓-炎症相关的疾病的新疗法铺平了道路。”



像镰状细胞病一样，COVID-19 会引发危险的炎症和血栓形成（血液凝结），从而导致中风，心脏病发作和肺栓塞（肺部血液凝结）的风险增加。由于老年人的血栓形成和发炎的风险会随着年龄的增长而增加，因此结果也可能对老年人产生重大影响。该小组研究了 91 名年龄在 18 至 52 岁之间的人的血液，其中一半患有镰状细胞病。

Ac2-26 肽存在于免疫细胞或白细胞中性粒细胞中。触发后，Ac2-26 会在一种途径上起作用，这种途径是一种蛋白质和受体，可以迅速镇定炎症。中性粒细胞起着第一反应者的角色，在紧急情况下首先出现在现场。在那儿，就像在钓鱼一样，他们抛出了 NET（嗜中性粒细胞外诱捕器）以捕获病原体并保护身体。但是有时候，NET 也可以加重疾病。它们堆积并形成其他细胞（如血小板）所粘附的支架。这种积聚会导致血栓炎症-许多疾病和病症的标志，包括镰状细胞病，慢性肾脏病，败血症和癌症。

这是第一项表明肽 Ac2-26 可用于改变中性粒细胞在镰状细胞病患者中的反应的研究，从而使中性粒细胞丧失了产生有害的 NET 的能力，这些 NET 可能导致血栓炎症。加文斯教授说：“这些独特的发现可能不仅刺激镰状细胞疾病，而且刺激与血栓炎症相关的其他疾病的药物发现，例如缺血性中风，衰老，心脏病，癌症，甚至是 COVID-19。”

原文出处: Junaid Ansari et al. Targeting AnxA1/Fpr2/ALX Pathway Regulates Neutrophil Function Promoting Thrombo-Inflammation Resolution in Sickle Cell Disease, *Blood* (2021). DOI: 10.1182/blood.2020009166

8、Sci Rep: 癌症药物载体结构如何影响其靶向性

癌症的罪魁祸首是细胞的分裂已经变得无法控制。这些细胞获得了优于正常细胞的生长优势，并通过改变参与生长和代谢的细胞途径来操纵其环境。在过去的几十年中，很多研究揭示了癌细胞相关的分子途径和蛋白质活性的改变，并且已被确定为治疗干预的目标。

然而，如何选择性靶向癌细胞并确保药物以足够的量到达肿瘤，同时不会严重影响正常细胞，仍然具有挑战性。在这方面，具有生物相容性递送载体（对正常细胞无毒）可能具有应用潜力。

一种潜在的候选物质是卟啉，卟啉是一组有机环状化合物，可形成人体中几种蛋白质的功能中心。卟啉以其光敏作用而闻名，也就是说，它们具有在光刺激下释放活性氧的能力。这些反应性物质使卟啉具有抗癌活性。卟啉还有另一个优势：在结构上，它们由四个称为吡咯亚基的亚基组成，这些亚基赋予它们特定的电子特性。这些电子性质与癌细胞上的受体结合，促进卟啉在癌细胞中的选择性积累，从而用作有效的药物递送系统。但是，与卟啉结合的官能团的空间位置（原子排列）如何促进卟啉偶联药物在癌细胞中的最大积累和分布尚未得到很好的研究。

为了回答这个问题，东京理科大学的研究人员更深入地研究了卟啉衍生物的结构如何影响肿瘤的积累。他们的发现发表在《Scientific Reports》杂志上。主持这项研究的 Tojo

博士在解释其动机时说：“卟啉由于其在癌细胞中的蓄积能力而被用作治疗癌症的新药的基本骨架。它们具有不同的官能团修饰位置以进行药物结合。这些位置是否赋予不同的物理性质和膜通透性尚不清楚，我们的目的是研究这些差异如何影响药物的递送。” 在他们的研究中，研究人员探索了卟啉中官能团的β（第三）和内消旋（中间）位置。首先，他们使用乳腺癌细胞系研究了这些功能性位置如何影响癌细胞。他们发现，介孔衍生物在细胞中的蓄积量比β衍生物高3倍，而且具有较小官能团的衍生物比较大的衍生物具有更好的聚集性。

接下来，他们研究了这些官能团的位置如何影响卟啉进入癌症的途径。他们发现卟啉结合物与血浆蛋白形成复合物，从而促进它们通过内吞小泡的转运。另外，这些化合物还可以通过细胞膜扩散到细胞质中。此外，考虑到它们的富电子性质，卟啉可能与将其转运至细胞的血清蛋白相互作用。因此，研究人员测量了不同的位置如何影响这些卟啉偶联物与血清蛋白的亲合力，以及增加的亲合力如何增强肿瘤的积累。他们发现，介观位置改善了卟啉缀合物的细胞内积累，但对小功能基团向细胞内的移动没有重大影响。

Tojo 博士总结了他们的发现，“我们的研究表明，卟啉的官能团修饰位置极大地影响了膜的通透性和细胞内肿瘤的积累。我们希望我们的发现可以为新型卟啉的结构设计提供指导。” 总体而言，他们的研究深入了解了如何考虑药物传递系统（如卟啉）的结构以达到最大功效，从而有望为癌症药物传递的发展铺平道路。

原文出处：Koshi Nishida et al, Evaluation of the correlation between porphyrin accumulation in cancer cells and functional positions for application as a drug carrier, Scientific Reports (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-81725-3

9、Cancer Immunol Res：胰腺癌细胞如何逃逸免疫治疗

胰腺癌是所有癌症中最致命的癌症之一，它能够通过改变微环境来逃避免疫细胞的攻击，从而使免疫细胞抑制而不是支持对肿瘤的攻击。科学家们还发现，这种抑制反应的某些信号传导分子，包括一种叫做STAT1的蛋白质，可能是潜在的治疗靶标。该发现发表在2021年1月28日的《Cancer Immunology Research》杂志上。Georgetown Lombardi主任兼这项研究的首席研究员Louis M. Weiner博士说：“这是免疫攻击诱导胰腺癌衍生的免疫抑制的第一个证明，为这种致命的癌症提供了一种新的免疫疗法。”

胰腺导管腺癌(PDAC)占有胰腺癌的90%以上，预计到2021年在美国将有近60,000例患者。尽管最近在癌症免疫疗法方面取得了重大进展，但这种癌症很少对这种治疗方法

产生反应。这种治疗抗性的原因之一是 PDAC 的肿瘤微环境，它能够抑制有助于攻击癌细胞的免疫反应。

Reham Ajina 博士是乔治敦大学医学中心的肿瘤生物学项目的学生，他通过对小鼠进行研究，以探索最负责识别和杀死癌细胞的免疫细胞 T 细胞如何引发抗肿瘤反应。T 细胞反应在许多癌症中都有，但在大多数胰腺癌组织中却很罕见。Ajina 说：“肿瘤组织不仅包括癌细胞，还包括各种非癌性成分，例如免疫，脂肪和神经元细胞，以及构成肿瘤微环境的纤维和血管。正常情况下，T 细胞识别并杀死癌细胞，但是看来恶性胰腺细胞正在试图通过影响肿瘤微环境的成分来促进癌症的发展和生长，从而逃避 T 细胞的免疫攻击，这一过程被称为重塑。抑制这种重塑是试图治疗胰腺癌的主要挑战。”

约翰霍普金斯大学和橡树岭国家实验室的合作者提供了尖端的分析技术，从而能够在小鼠中可视化这种重塑的关键过程。除了发现重塑和免疫逃逸之外，研究小组还能够确定这种抑制反应的中介之一，包括一种称为信号转导子和转录激活子 1 (STAT1) 的活化蛋白。研究人员假设基于 STAT1 的信号转导可以逆转这种耐药机制。

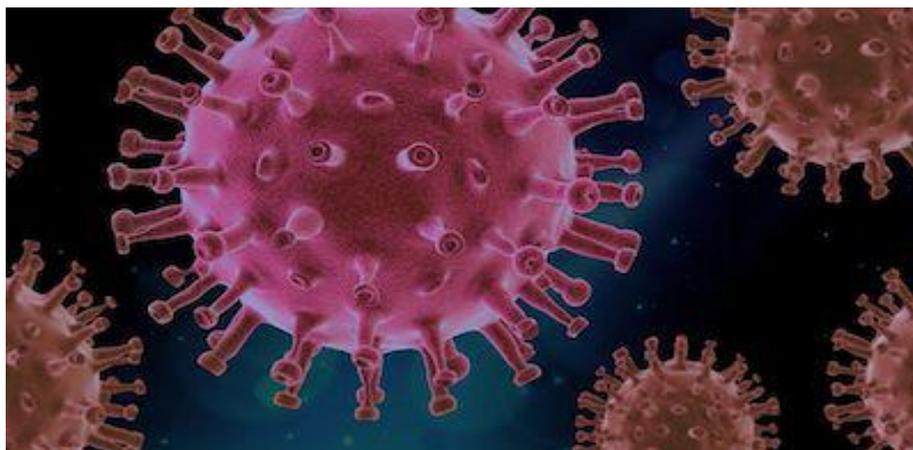
研究人员选择了一种经 FDA 批准的药物 ruxolitinib, 该药物以 STAT 信号通路为靶标，可以在小鼠中进行测试。实际上，该药物的使用克服了肿瘤保护性重塑反应，并有助于改善对免疫疗法的反应。“我们在小鼠中的临床前研究表明，ruxolitinib 与其他批准的免疫疗法相结合可以改善胰腺癌患者的预后。这种治疗侵袭性癌症的方法很有希望，我们希望在临床试验中对其进行测试。”

原文出处： Louis M Weiner et al, Antitumor T-cell Immunity Contributes to Pancreatic Cancer Immune Resistance Cancer Immunol Res January 28 2021 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0272

10、Science: 病毒序列可以揭示 SARS-CoV-2 如何传播和进化

艾默里大学生物学副教授 Katia Koell 称，SARS-CoV-2 病毒变种的出现对抗 COVID-19 的斗争中增加了曲折，表明需要对该病毒进行更好的基因组监测。

Koelle 说：“改进的跨州 SARS-CoV-2 基因组监测确实将帮助我们更好地了解引起大流行的病毒在美国的发展和传播，因此需要更多精力用于样本收集和基因测序的集中。研究人员需要访问此类元数据，以便更好地跟踪病毒在地理上的传播方式，并确定可能难以控制的任何新变种，以便更有效地做出反应。”



Koelle 研究了病毒进化与病毒传染病流行病学传播之间的相互作用。相关文章发表在《Science》杂志上，提出了 SARS-CoV-2 测序对控制 COVID-19 大流行的重要性。

通过从各个患者样品中对其基因组进行测序，本文总结了有关 SARS-CoV-2 的关键见解。它还列举了仍然存在的挑战，包括将元数据收集和整合到遗传分析中，以及需要开发更有效和可扩展的计算方法以应用于数十万个基因组的需求。

如果在鼻腔拭子或咽拭子中发现 SARS-CoV-2 核酸，则它可以证实该该名患者携带该病毒的可能性，无论他们是否患有 COVID-19 症状。

“对病毒进行测序就像对其进行指纹识别一样，” Koelle 解释说。“并且基于指纹在样本之间的匹配程度（即它们在遗传上的接近程度），您有时可以了解谁在感染别人。分析一段时间以来从给定区域的受感染个体获取的样本序列，可以提供更多信息。”

对 SARS-CoV-2 测序数据的分析使研究人员能够估计 SARS-CoV-2 从排出到进入人体内的时间。

病毒基因组可以在复制过程中发生突变，并在传播给其他人时改变其遗传构成。这些随机突变中的大多数可能不会影响病毒的传播性或毒力，但其中一些可能会使它更难治愈。例如，早期证据表明，最近在英国出现的 SARS-CoV-2 变异可能更容易传播，而且可能伴随更严重的症状。南非的一个变种显示出可能会降低现有疫苗的功效的迹象，而巴西首次发现的一个变种也包含一些突变，卫生官员担心这些突变可能会使病毒传播得更快。

原文出处: M. A. Martin et al., “Insights from SARS-CoV-2 sequences,” *Science* (2020). science.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.abb3995

科研动态

1、高质量国基金申请书的必备要素

关于基金申请书的写作技巧，已有非常多的论述。近年来，在互联网上搜索，可以找到大量基金申请的模板、范文和写作技巧或“攻略”。在国际上，由于西方国家科研经费停滞或削减，资助申请难度增大，如何提升项目批准机会，也是个热门话题。例如，Nature 杂志曾刊文介绍如何写好申请书。美国基金会也有如何写好申请书的指导资料发布。这些资料，虽然极具参考价值，但真正在实际撰写申请书时，往往又因与自己的申请选题契合度不高，而难以有效运用到写作过程中。

一份高质量的申请书，必须具备一些基本要素。具有创新学术思想是申请项目获得资助的根本，这由国家自然科学基金的定位决定。申请书的写作格式必须符合基金指南、基金管理规定和申请书撰写要求的规定，这是申请能否进入评审程序的门槛，否则可能会不予受理。

在此基础上，保证申请书的文字表达清楚，使评审专家易于阅读和评审，成为提高申请竞争力的重要因素。在基金申请中，相似的选题，有经验的申请人，能够将其创新思想论述得淋漓尽致，使评审专家印象深刻甚至拍案叫绝；而没有经验的申请人，常常写得让“小同行”感觉漏洞百出，让“大同行”倍感晦涩难懂。基金申请能否获得资助，由同行专家的评审最终决定，而他们是否准确、全面地理解申请书的创新思想，成为关键。

一、申请书内容的论述要求分析

基金申请书的创新学术思想，主要通过科学问题、研究思路和技术方法等相互关联的几个主要组成部分来体现。申请书报告正文设定撰写提纲，就是引导申请人以比较通行的方式，更好地阐述其创新学术思想。按照基金评审程序，提交申请书后就不能再做修改，而且评审过程中不得与评审专家进行交流和补充，因此，完善的撰写提纲，将力图保证申请书涵盖评审专家需要了解的全部内容。

申请书既应当是选定的研究工作的预演，也应当是面向同行评审专家的书面答辩。申请人需要全面陈述科研工作中从发现科学问题，到构思研究方案，到开展实际工作和最终获得研究成果的全过程。这些过程，正是在实际研究工作中应当做到的。检验申请书是否达到论述要求的标准是，能否成功地使评审专家全面理解申请项目的创新学术思想，便于他们对申请项目做出较好的评价。

撰写提纲的每一部分都有更为详细的要求，并且根据申请人提供的反馈，每年可能会有一定的调整，以提升申请书的易读性和表达能力。在撰写申请书之前，申请人应切实理解每一部分内容的写作目标。同时，提交的申请书应完全符合其格式要求，不得自行减项，或者曲解提纲原意。

二、基金评审程序和申请书中常出现的问题

（一）.项目形式审查及申请书中常出现的问题

基金委工作人员在项目申请截止后 45 日内，完成对申请材料的初步审查（简称形式审查）。按照基金委统一要求，审查内容涉及近 30 个方面，主要包括申请资格、申请书格式和申请书内容完整性等方面。对于形式审查不合格的申请，将不予受理，不再进入之后的评审程序。

近几年的实际工作中发现，形式审查不合格出现频率比较高的问题是：

- （1）申请人或主要参与者职称信息不一致；
- （2）申请人或主要参与者未签名或签名与基本信息表中人员姓名不一致；
- （3）申请书缺页或缺项、缺少主要参与者简历；
- （4）未按要求提供证明信、推荐信、承诺函等原件；
- （5）依托单位或合作研究单位未盖公章、非原件或名称与公章不一致。

从以上问题可以看出，因形式审查不合格而不予受理的申请书，最主要的原因是在撰写申请书时不够细心，或是对申请书填写要求理解不够准确。其根源可能是申请人未仔细阅读年度项目指南，单纯依靠经验或道听途说写作；或是撰写申请书动手过晚，导致时间仓促没有机会仔细检查；或是项目组内部的沟通和配合出现问题，导致各人提供的资料和盖章手续不合规定或相互矛盾。

（二）.通讯评审及申请书中常出现的问题

对于通过形式审查的申请项目，基金委将按照规定的程序组织同行评议。基金委工作人员根据申请书内容和有关评审要求，从同行专家库中随机选择 3 到 5 名专家进行通讯评审。为便于相互比较，对内容相近的项目申请，会尽量选择同一组专家评审。因此，这一阶段的评审专家，基本上是对申请项目内容甚至申请人很熟悉的专家，俗称“小同行”。针对不同的项目类型，基金委对评审专家在评议申请书时给出相应的评议要点，提出明确的评审标准和评审意见撰写要求。例如，最常见的面上项目评议要点主要有以下方面：

- （1）评议申请项目的创新性，明确指出项目的研究价值和创新之处。要对 申

请项目的科学意义、前沿性和探索性进行评述，在评议学术价值的同时，对有应用背景的申请项目还要进行潜在应用价值的评议。

(2) 对申请项目的研究内容、研究目标及拟解决的关键科学问题提出具体评议意见。

(3) 申请项目的整体研究方案和可行性分析，包括研究方法、技术路线等方面进行综合评价；如有可能，请对完善研究方案提出建议。

(4) 研究队伍状况、前期工作基础和研究条件以及经费预算进行评价。如申请人承担过自然科学基金项目，应当考虑其项目完成情况；同时还应考虑申请项目的研究内容与申请人和项目组主要成员承担的其它科研项目的相关性和区别。

(5) 评审过程中应特别注意发现和保护创新性强的项目，积极扶持学科交叉的研究项目。

世界各国基金会在同行评议时，都有自己的评议要点或准则，这体现了不同基金会对资助项目的价值取向。国家自然科学基金面上项目评议要点的第一条就是创新性，所以，创新性是基金项目的灵魂。因此，想要说服通讯评议专家支持自己的项目，首先就需要在申请书中完美给出评议专家要的“答案”——项目的创新性是什么。

根据评议要求，通讯评审专家还会对每个申请项目给出评价等级。在“综合评价”一栏中可选择“优、良、中、差”；在“资助建议”一栏中可选择“优先资助、可资助和不予资助”。基金委根据通讯评审情况，对申请项目排序和分类，供会议评审专家评审时参考。评价等级较差的申请，将作为备查项目，如无特殊情况，会议评审中不作讨论。也就是说，这些项目原则上在此评审阶段已落选。通讯评审过程中，专家的负面意见主要集中在以下方面：

(1) 对本领域已有研究现状了解不清楚或不全面，拟研究的科学问题或所设计的研究内容有较大简单重复前人工作或项目组自身已有工作；

(2) 拟选择研究的创新性科学问题不明确，未提炼出明确的关键科学问题；

(3) 对拟开展的研究工作缺乏清晰连贯的科学构思或工作模型，逻辑不清，未准确地定位和分析拟解决的关键科学问题，只是简单地套用某些常规的研究手段；

(4) 已完成基金项目的绩效不够突出；

(5) 预期研究成果过高、过多，超出了申请人以往研究基础和项目组以往研究工作所表现的能力；

(6) 申请书中出现过多错误，如语句不通、术语拼错、英文摘要粗糙、重要参

考文献缺失及引用错误等。

（三）. 会议评审的特点分析

基金委根据学科组成与特点，在各学科组建一定数量的会议评审专家库。每年从会议评审专家库（也可根据工作需要，特邀个别专家）中选取规定人数（不同学科领域有所差异，少则 13 人，多则 20 人）的评审专家，组成当年度的会议评审专家组，对项目申请进行会议评审。

基金委在会议评审前，向评审专家提供评审所需要的项目申请书、通讯评审意见等材料，介绍专家会议评审的基本流程、规定和要求，特别是要明确相应领域申请数量、审议项目（上会）数量和拟资助项目额度。评审专家会在此基础上，进行广泛的集体讨论，客观公正地提出评审意见，对申请项目进行无记名投票以决定是否予以资助。

会评专家组的学科覆盖面很广，而专家人数有限，每个专业方向上仅有少数专家。这种评审方式就是俗称的“大同行”评审，其特点是多数专家对申请项目的具体研究内容等细节并不很熟悉。同时，由于会议时间有限，申请项目数量大，专家组对每项申请的平均讨论时间可能短至若干分钟。因此，他们主要根据通讯评审意见、主审专家（专业相对接近的会评专家）的介绍、申请项目的题目、摘要等信息做出判断。在此情形下，申请书的题目、摘要就显得尤为重要。

根据上述各部分的分析可见，常规的基金同行评议分为通讯评审和会议评审。这两级评审形式不同，但专家都会从科学价值、创新性、社会影响以及研究方案的可行性等方面进行判断和评价，并提出评审意见。此外，他们还会考虑申请人和参与者的研究经历，研究队伍构成、研究基础和相关的研究条件，项目申请经费使用计划的合理性等方面。从程序上看，会议评审最终决定项目资助与否，然而，由于会议评审时间短促，而且是在通讯评审结果的基础上进行讨论和表决的，因此，通讯评审的“小同行”意见，反而显得更加关键。

三、撰写申请书对策申请国家自然科学基金时，要顺利通过各阶段评审，最基本的要求是申请书的格式必须严格遵照基金委的规定。在此基础上，结合评审各阶段的特点和评审专家提出的问题，在申请书各部分内容的撰写中，需注意以下几个方面，以进一步提高申请项目的竞争力。

（一）. 立论依据的科学性

在撰写立论依据时，要明确提出拟开展研究的创新科学问题，并论证科学问题的

充分性。

一个基金项目必须围绕明确的创新科学问题，这在同行评议专家的评审要点中是最重要的评价依据。如果通讯评议专家在申请书中看不到创新科学问题，就很难撰写正面的评价意见。在这方面，实际评审中得到较差评价的申请书，往往仅仅是对拟开展研究的领域进行一般性的综述。基金项目要研究的科学问题，通常应当是申请人着手写申请之前就已经关注和思考。申请书中的国内外研究现状、科学意义和社会价值等内容，是为申请人关注的科学问题提供相应的支撑，使评审专家更加信服。这样，该科学问题就立论有据，且不与以往的研究构成简单的重复。

此外，选题的研究意义和价值，也是同行专家评审的重要考虑因素。申请者应站在较高的理论高度，具体地阐述开展本项研究对科学进步的贡献，如，项目的选题可能会开辟新的研究领域，或是深化对本领域重要科学问题的认识。另一方面，还应分析对社会的可能回报。在写作中要打破“我是专门从事这方面研究的，当然应该资助我把工作做下去”的思维定式。

（二）. 研究思路的可行性

为解决特定的科学问题，申请书中需要提出一套完整研究思路，从而向评审专家表明，申请人对开展研究工作已有较深入的思考。拟研究的科学问题可能有若干种类型，例如：

（1）全新的科学发现，属于同行以前没有注意到的现象或观测材料；

（2）同行公认的科学问题，已有较多的研究和探讨，申请人拟从独到的研究视角开展工作，以图深化对该科学问题的研究；

（3）对过去已有研究工作提出质疑，或是开辟更优化的研究方式。对不同类型的科学问题，应分别设计一套有一定技巧的研究构思和适用的工作模型和验证方法，并需要提供相应的分析和论证。

考虑到参与评审的“小同行”专家很可能也在开展同领域的研究工作，对当前的研究现状非常了解，申请书中所设计的研究内容必须是站在以往研究的基础上，而非完全从头开始，以避免与他人工作简单重复。

基金项目经费和执行期限都有限，需要制定明确、有限的科学目标。申请书中科学目标应有所限定，根据所设立的研究目标，本次研究能达到什么样的研究程度。考虑到许多同行可能在做类似的研究工作，对于大部分的选题，一个基金项目通常只是将研究工作推进一步，而不是将其完全解决。因此，务必在研究内容中能具体表达自

已在研究思路上的独到之处，以体现申请的项目如何推进本领域研究进展。因此，仅把“系统研究”“全面总结”“集成研究”等作为研究特色，很难得到同行专家的认可。

（三）. 技术支撑的可靠性

申请书中这部分内容主要是向同行专家展示申请者开展研究工作能力并取得进展的把握。现代科学多数为实验科学，实验方案的设计尤为重要。面对小同行锐利目光的审阅，需要尽量提供涉及项目工作进展的技术细节，以确保专家认同项目的可行性。例如，所需要的基础数据、资料和样品能否顺利获取？根据研究内容中的工作模型和研究思路，需要使用哪些行之有效的技术手段和方法与之匹配？拟使用的仪器设备的性能，能否够满足研究工作的要求？如要开展相关的模拟实验，实验条件和流程怎样设置和控制？关键的仪器设备或实验条件能否落实？这些都可能是同行专家希望了解或要审核的内容。从实际评审工作看，越是专业接近的“小同行”，对这部分内容越加挑剔。

（四）. 学术积累、学术信誉及可信度

此部分内容主要在于展示申请人及项目组成员在相关领域有基本的工作经验和科研训练，掌握了相关的知识和技能，在所从事的科学研究工作中有成功的经历，如解决过某些科学和应用问题，发表过相关的学术成果等。撰写这部分内容的重要原则是客观和实事求是。多数同行对申请人的情况比较了解，如果提供与事实不符的材料（如发表文章、已有的项目资助及获得奖项等存在不实信息）以试图提升项目组水平，反而会成为整个申请的致命缺陷，被同行专家以学风问题一票否决。

（五）. 申请书各部分的合理衔接

在完成申请书全文过程中，除要尽量做到行文流畅，条理清楚外，一定还要注意各部分之间的合理衔接。科学问题、研究内容、技术路线、研究基础、研究队伍和经费预算等各方面，应当思路连贯、互相支撑。例如，研究内容中欲开展某方面的工作，在技术路线中应有相应的具体实施方案（使用仪器设备、实验流程和达到的技术指标等），而在研究队伍中，就应有相关的人员分工该项工作，而经费预算中也需列入相关的开支。

此外，针对会议评审中“大同行”专家的审核，还要注意在申请题目和项目摘要上多下功夫。申请题目要力求简短，有学术高度且适度。摘要部分可用有限的文字，以类似“故事梗概”的形式，表述研究思路的巧妙构思，令通讯评审专家（小同行）

在第一时间留下深刻印象，并吸引他们深入阅读，令会议评审专家（大同行）在很短的时间内了解申请书创新学术思想的精髓。针对会议评审中“大同行”的评审特点，一方面要尽量少用那些特别难理解的专业术语，一方面要努力拓宽自身的专业知识面，使自己能在更宽的学术视野中描绘自己研究工作的科学意义，以更好地说服那些“大同行”。

四、结束语

本文仅仅是从基金评审工作的角度提出的一些建议，主要希望申请人能在申请书的表达形式上有所提高，以避免在评审过程中不必要的失分。必须强调，基金委希望资助的是创新性研究，而不仅仅是一份写作华丽的申请书。发现和研究创新性的科学问题，才是基金项目本质。因此，更需要在日常科研工作中勤奋积累和思索，仅靠申请写作是难以做到的。

原文出处：从国家自然科学基金申请和评审程序探讨如何提高申请书质量。中国科学基金。作者简况：国家自然科学基金委员会地球科学部 姚玉鹏 熊巨华

2、如何撰写论文引言中的文献综述部分？

撰写研究论文时，很重要的一部分是文献综述。这一部分通常放在引言中，具有多种用途：

首先，文献综述为读者概述了与论文主题相关的方面有哪些已经发表的重大进展，这些信息可以使读者了解论文中的工作是在怎样一个背景下开展的。

其次，完善的文献综述可以使读者更容易发现当前研究认识上的空白。众所周知，研究的目标是扩展整个科学界对事物的认知，并为所研究的课题提供新的见解。因此，指出文献中的知识空缺可以带来新的进步，并使您的研究更具吸引力。

第三，文献综述为编辑和审稿人提供了为什么进行研究的依据。全面的文献综述为优秀的研究论文奠定了基础。

尽管结构合理的文献综述如此重要，但是许多研究人员并不知道如何撰写这一关键部分，甚至不知道如何开始。下面我们提供一些专家提示，教您如何开头，如何构建内容丰富且令人信服的文献综述。

搜索并评估相关文献

开始搜索相关文献时，我们建议先确定与所研究的问题相关的关键字，它们的有效搜索与研究主题相关的数据库的必备工具。通过搜索关键字确定了感兴趣的文章之后，阅读

摘要来快速确定该论文是否与自己的研究问题相关。如果相关，到其参考文献部分查找其他也可能相关的文章。

留心一下在这些相关参考文献中经常出现的论文或作者，因为这通常表明他们的工作与您的课题息息相关。

接下来，对于找出来的每篇文献，确定它是否适合用到您的研究论文中。这可以通过确定作者试图回答的关键性问题、研究的优缺点以及关键的结果和结论来完成。诸如引用次数之类的典型指标可以帮助您了解各个文献的影响力。通常，引用次数较高的文章表明它们对该领域具有重要的贡献。

更重要的是，在选择相关文献构建文献综述时，尽量包含尽可能多的最新文献，这将表明您熟知该领域的前沿研究。另一方面，引用开创性或基础性的文献也同样重要：那些作者的功劳必须给与认可。

组织文献综述内容

收集了相关文献之后，就该开始组织文献综述了。通常前言部分应遵循漏斗形的框架：以泛论开始，以重点信息结束。首先，介绍过去研究人员已经完成了哪些工作，这样您就可以在前人研究内容的基础上陈述自己文中所述研究的重要性。

接下来，指出文中研究试图填补当前文献中的哪些知识空缺。文献综述的这一部分将烘托出您的研究将带来什么样的进步，并说明为什么您的研究是必要的。

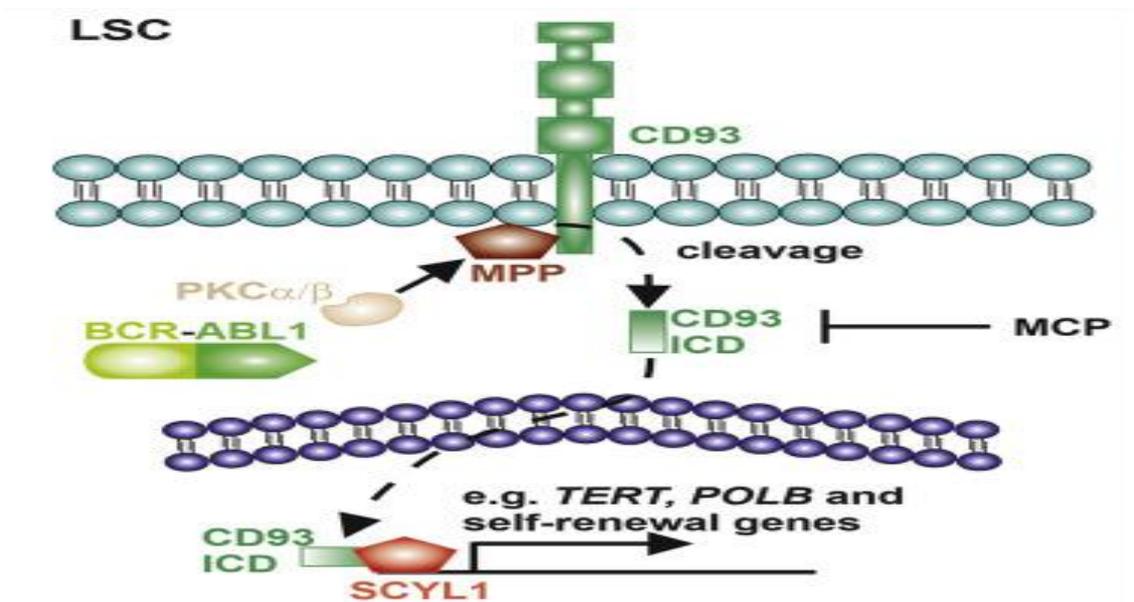
最后，以论文中的研究将如何解决前几段中指出的知识空缺来结束文献综述。

遵循这种格式，读者就不仅能了解为什么您的研究很重要，而且还会了解前人工作的局限性（即知识空白），从而了解您的研究的新颖性和影响力。

临床药物

1、Cell 子刊：止吐药胃复安可抑制白血病干细胞增殖

在一项新的研究中，来自瑞士伯尔尼大学医院和伯尔尼大学的研究人员发现并测试了一种能有效抑制白血病干细胞增殖的药物：胃复安（metoclopramide，也称为甲氧氯普胺）。胃复安作为一种抗呕吐药物，可以干扰仅白血病干细胞用来增殖的独特 CD93 信号通路。这有可能开发一种利用胃复安选择性地消灭白血病干细胞的治疗方法。相关研究结果发表在 2021 年 1 月 26 日的 Cell Reports 期刊上，论文标题为“Metoclopramide treatment blocks CD93-signaling-mediated self-renewal of chronic myeloid leukemia stem cells”。



图片来自 Cell Reports, 2021, doi:10.1016/j.celrep.2020.108663。

慢性骨髓性白血病（CML）是由于造血干细胞（白血病干细胞）退化，从而导致称为粒细胞的特定白细胞不受控制的形成。因此，在这项研究中，这些作者的研究重点是确定白血病干细胞的信号通路和控制机制。作为一种通常用于治疗恶心和呕吐的抗呕吐药物，胃复安提供了一种有希望的方法。

利用胃复安特异性阻断白血病干细胞增殖

首先在动物实验中分析和记录了表面分子 CD93 在控制白血病干细胞增殖中的确切作用，随后在患者白血病干细胞的实验中进行了同样的分析和记录。这揭示了 CD93 在白血病干细胞中的独特调控功能。这种功能在体内的动物实验中得到了证实。进一步发现，这种调控功能只适用于白血病干细胞，而不适用于正常的造血干细胞。此外，这项研究还表明，胃复安在体外干扰了刺激白血病干细胞增殖的信号通路，而且在动物实验中，也通过

阻断白血病干细胞增殖，明显提高了 CML 动物模型的生存率。这为胃复安在治疗人类 CML 方面也可能显示出积极的效果提供了有力的证据。

广泛的研究

论文共同通讯作者兼论文第一作者、伯尔尼大学教授 Carsten Riether 解释说，“为了开发一种新的、有前途的对抗 CML 的方法，来自众多学科的贡献是必要的，必须追求不同的研究方法。在筛选程序中，我们得到了候选药物胃复安，随后在体外和体内实验中都能证实它对 CD93 信号通路的影响。”

下一步的研究活动是什么

这些研究结果将 CD93 精准定位为负责白血病干细胞增殖的特异性调控因子。这确定了一条有前景的靶向白血病干细胞的途径。如今还必须开展进一步的研究来自证实它的临床效果和相关性。论文共同通讯作者、伯尔尼大学教授 Adrian Ochsenbein 说，“多亏了这个专业人才库，我们才得以将胃复安确定为用于治疗 CML 的一个有希望的候选药物。凭借广泛的研究基础设施和我们优秀的国内和国际网络，我们有望在合理的时间内获得临床结果。”

原文出处：

1). Carsten Riether et al. Metoclopramide treatment blocks CD93–signaling–mediated self-renewal of chronic myeloid leukemia stem cells. Cell Reports, 2021, doi:10.1016/j.celrep.2020.108663.

2). Metoclopramide inhibits proliferation of leukemia stem cells
<https://medicalxpress.com/news/2021-01-metoclopramide-inhibits-proliferation-leukemia-stem.html>