

## 近3/4已知细菌未获关注

**本报讯** 美国密歇根大学安娜堡分校的微生物学家 Paul Jensen 想看看人工智能工具,能否用来综合分析不同微生物的研究成果。于是他找到了与自己研究的远缘链球菌相关的全部论文,但总共只有几十篇。事实上,许多微生物学家面临着类似的困境,甚至更糟。

近日,Jensen 在 bioRxiv 上公布了一项研究成果,发现仅 10 种细菌就占了所有论文的一半,而近 3/4 已命名的细菌竟然没有一篇专门研究它们的论文。

“人们只详细研究了少数几种细菌。”Jensen 表示,“但更多细菌,尤其是对人类健康和地球环境至关重要的微生物,目前相关研究特别缺乏。”

像其他生命科学家一样,微生物学家也会研究模式生物,希望从大肠杆菌这样被充分研究的实验室“宠儿”中获得适用于其他生物的意见。

为了量化微生物学领域对少数模式

生物的“偏爱”,Jensen 查阅了一个包含 43409 种独特细菌的数据库,并统计了美国政府运营的生物医学文献库 PubMed 索引的论文数量。这些论文会在标题或摘要中提到细菌的名称。

不出意外,大肠杆菌以超过 31.2 万篇论文名列榜首,占总数的 21%。前 10 名中的其他细菌有金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌和幽门螺旋杆菌等。然而,有 74% 的已知细菌在任何论文的标题或摘要中都没有被提及。

过去 25 年里,已知细菌与被研究的细菌之间的差距越来越大,部分原因是研究人员对微生物进行了大规模测序,不断扩展微生物名录。

意大利特伦托大学的 Nicola Segata 对研究结果倍感沮丧,但并不惊讶。除了一两个例外,大量存在于健康人类微生物组中的细菌并没有进入 50 种最佳研究细菌名单。Segata 等人发现的许多对人类健

康至关重要的微生物甚至未被命名,更不用说研究了。“还有很长的路要走,才能达到应有的研究水平。”Segata 表示。

美国得克萨斯大学奥斯汀分校的 Brett Baker 指出,在海洋和土壤等多种生态系统中发现的微生物同样未得到充分研究。“自然界的许多主要生物都不在这个名单上,这是一个问题。”

研究人员表示,纠正细菌的发表偏差并非易事,但要想从微生物组研究中获益,就必须这样做。其中一个挑战便是在实验室中培育未被充分研究的微生物。“大肠杆菌之所以流行,部分原因是它容易生长,许多获得充分研究的微生物都具有这种特性。”Baker 说。

Jensen 乐观地认为,科学家可以学习培育重要但研究不足的微生物。在 Baker 看来,微生物学家可以从大自然中汲取灵感,研究实验室培育的微生物混合物。“这些东西往往不愿意独自生存。”

大量努力也许能填补空白。加拿大非营利组织“开放科学”的项目经理 Shantal Al Habib 表示,该机构的“向创新看齐”项目刚刚启动了一项耗资 100 万美元的工作,旨在描述 1000 种微生物在 1000 种不同条件下的生长特点,具体包括不同营养状况、氧气水平和温度等。

“开放科学”位于美国旧金山的科学项目负责人 Pete Kelly 补充说,这些数据将免费提供给科学家,帮助训练人工智能模型,以进一步深入了解微生物。

Jensen 参加了“向创新看齐”项目。他认为,这样做的目的并不是让微生物学家放弃大肠杆菌等模式生物,转而研究更奇特的物种。“如果我们继续以同样的方式研究微生物学,那么要花 1 万年才能很好地了解所有不同的微生物。”(赵宇彤)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1101/2025.01.04.631297>

(上接第 8 版)

## 2024 年淋巴瘤治疗:新药物与方法带来新突破

### 4 套细胞淋巴瘤

BTK 抑制剂在套细胞淋巴瘤(MCL)一线诱导和维持治疗中显示出了很好的效果。TRIANGLE 研究纳入 870 例初治 II-IV 期且适合进行自体造血干细胞移植术(ASCT)的 MCL 患者,后者被 1:1:1 随机分配到三个组:A 组(免疫化疗+ASCT)、A+I 组(伊布替尼+免疫化疗+ASCT)、I 组(伊布替尼+免疫化疗,不含 ASCT)。随访 31 个月后,A+I 组的 3 年无

失败生存率(FFS)为 88%,高于 A 组的 72%,显示含伊布替尼的免疫化疗诱导后序贯 ASCT 在疗效上优于标准治疗方案。

此外,A 组与 I 组的 3 年 PFS 率相似,分别为 72%和 86%,表明 A 组并未优于 I 组。

无化疗方案也为老年 MCL 一线治疗带来了新的曙光。ENRICH 研究纳入 397 例 ≥60 岁初治 II-IV 期 MCL

患者,随机分配至 IR 组或 R 联合化疗组,结果发现两组的中位 PFS 分别为 65.3 个月和 42.4 个月,5 年 OS 率分别为 57.7%和 54.5%,且 IR 组血液学毒性较低。

MRD 驱动的分层治疗为精准化治疗提供了更多依据。EA4151 研究纳入年龄 18~70 岁且处于首次缓解期的 MCL 患者,其中 uMRD6 患者被随机分

至自体移植+3 年利妥昔单抗维持组或单独 3 年利妥昔单抗维持组,3 年 OS 率分别为 82.1%和 82.7%,表明 uMRD6 组患者并未从巩固移植中获益;MRD+ 但移植后转为 uMRD6 的患者(n=17)3 年 OS 率和 PFS 率均为 100%,而移植后仍为 MRD+ 的患者(n=13)3 年 OS 率和 PFS 率分别为 63.6%和 48.8%,表明该部分患者可能从移植中获益。

### 5 外周 T 细胞淋巴瘤

国际 T 细胞淋巴瘤项目纳入全球 75 个中心超过 1500 例外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)患者,其中 19 个中心更新了 735 例患者的长期随访数据,结果发现 10 年 PFS 率为 27%(5 年为 31%),10 年 OS 率为 40%(5 年为 44%),但是对于生存超过 5 年的患者,未来 5 年的生存率为 84%。

一项 RCT 研究将初治 PTCL 患者随机分入 CHOP 联合罗米地辛组或单 CHOP 组,中位随访 6 年,亚组分析证实在 CHOP 方案基础上联合罗米地辛可以改善滤泡辅助 T 细胞起源的 T 细胞淋巴瘤患者的生存,中位 PFS 分别为 19.5 个月和 10.6 个月。AATT 研究

纳入 104 例初治 PTCL 患者,随机给予自体或异基因移植,结果发现 7 年 PFS 和 OS 在两组间并无差异。

新药新方法为复发难治 PTCL 患者带来了很好的生存获益。一项多中心 II 期研究纳入 161 例复发难治 PTCL 患者,给予戈利昔替尼单药治疗,结果发现 ORR

率为 44.3%,CR 率为 24%,中位 PFS 为 5.6 个月。此外,PI3Kd 抑制剂、EZH1/2 双重抑制剂等新药也是 PTCL 治疗的探索方向。一项前瞻性研究纳入 25 例复发难治 PTCL 患者,给予罗米地辛、阿扎胞苷、来那度胺和地塞米松联合治疗,结果发现 ORR 率为 56%,CR 率为 12%。

### 6 未来展望

新的治疗药物和治疗方法为淋巴瘤患者的生存带来了更好的获益,突破了既往治疗的瓶颈,但是新药的长期毒

性依然值得关注。如何通过对现有治疗手段的合理组合进而实现治疗的精准化和个体化,最终达到延长患者生存和

提高生活质量的目的,依然需要进一步深入探索。

(作者单位:恶性肿瘤发病机制

及转化研究教育部重点实验室、北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所)