

本刊记者/李娜

质疑“植物 miRNA 可进入人体血液”实验遭驳

2011年9月,南京大学生命科学学院院长张辰宇教授在 *Cell Research* 报告了其实验组一项“惊人”发现:植物中的某些微小核糖核酸(microRNA,即 miRNA)可以通过日常食物摄取方式进入人体血液和组织器官,然后通过调控人体内靶基因表达的方式影响人体的生理功能。也就是说,来自植物细胞中的 miRNA 在跨界影响甚至调控动物的生理功能。显然,这严重违背人体生理学常识。

自发表以来,这项“匪夷所思”的研究结果一直受到国内外同行甚至非同行的激赏、质疑或者观望。与此同时,国内外研究者的迅速跟进,也缔造了一个关于 miRNA 的研究热点。这些实验组希望验证或驳斥张辰宇的研究,无论哪一种结果,都将引起生命科学界的瞩目。最近,接连发表在 *RNA Biolog* 上的 2 项研究结果向张辰宇实验组“宣战”了:他们做了类似实验,并没有得到相同的结果,这会不会意味着张辰宇实验组的研究存在着尚未被发现的巨大漏洞?不过,这些被拿来质疑上述“惊人”发现的研究结果,在张本人看来存在一定问题。他告诉《科技导报》,目前的所谓“质疑”存在不少“硬伤”,严格来说是一些设计上存在问题的初步实验。

一个新的研究热点

张辰宇这项惊人的发现,起源于其实验组 2007 年开始的一项关于血清中是否存在 miRNA 的研究,这个命题源于张对肿瘤形成与 miRNA 关系的推测。此前,科学界认为,人体血清中含有许多 RNA 降解酶,不可能有完整 RNA 存在。

很快,实验组经实验验证了 miRNA 在血清中的存在,且 miRNA 之所以能从细胞进入到血清中,是因为细胞将包裹于微小囊泡中的 miRNA 分泌到了循环系统中或细胞外。除了预期结果,更令人惊讶的发现是,实验组将人体血清中所有 miRNA 深度测序后确认,有一部分竟然属于外源性的植物 miRNA! 这怎么可能?

实验组很快展开了大量实验,最终在中国东部人群的血清、血浆中,发现并确证了 30~50 种具有完整序列的、并有较高

浓度(与一些具有功能的内源性 miRNA 相同浓度)的外源性植物 miRNA;并可通小鼠胃肠道,被完整地吸收并被运输到相应的靶组织和靶细胞中。其中最为典型的是,稻米中的一种 miRNA——miR168 被完整吸收后,在靶组织(肝脏)内可跨界调控动物的基因(LDLRAP1)翻译,进而影响摄食者的生理或病理生理。

实验组认为,这些发现揭示了某些食物中的外源性植物 miRNA 可被人体完整吸收,作为以前未知的活性分子,调节和影响摄食者的生理或病理生理。这是一项违背生理学常识的发现,但一经验证将意义非凡,因此不仅迅速掀起轩然大波,并且缔造了一个研究热点。

目前很多国际同行在做跟进和拓展研究。据张辰宇介绍,美国 Baylor 医学院的 Kendal D. Hirschi 教授发起成立一个由各国相关研究人员组成的联盟,来重复和拓展张辰宇实验组的发现;美国耶鲁大学教授 Askenase Philip 向张发出了合作邀请;美国国立卫生研究院 2013 年还以张辰宇实验组的发现作为其主要立项依据之一,设立了一个关于细胞外 RNA 通讯交流的“Common Fund”,其中就有一项要求做食物中外源性 miRNA 的吸收机制研究。

得出不同结果实验被批存“硬伤”

张辰宇实验组研究结果广受关注,生命科学界翘首等待其他同行的跟进实验。不过,最新发布的 2 项同类实验却没有得到相同结果。较受关注的是 2013 年 7 月,约翰·霍普金斯大学助理教授 Ken Witwer 发表在 *RNA Biolog* 的研究报告。

Ken Witwer 在实验中给猕猴喂食豆制品,并在不同时段对猕猴进食前后血液进行植物 miRNA 检测分析后发现,虽然观察到一些植物 miRNA 低水平扩增,但并不稳定,miRNA 的扩增不符合植物 miRNA 与饮食摄入量的线性因果关系。猕猴喝冰沙之前的血液样本中也发现了同样的 miRNA, Ken Witwer 甚至推测,这些 miRNA 可能是猕猴自身的基因片段,只是这些片段与植物 miRNA 非常相似。

虽然这篇文章在网络上被认为是“攻

击”张辰宇实验组研究结果的最有力依据,但有趣的是,这篇文章的审稿人之一竟然是张辰宇本人,“我非常熟悉这篇文章”,张辰宇认为,这项实验的研究者只在 2 只实验动物中检测了 5 种植物 miRNA,样本量太小,而且张辰宇强调,并不是所有食物中的外源性植物 miRNA 都可以被完整吸收,所以挑选哪些植物 miRNA 进行检测显得至关重要。他们自己的实验组则是在 2000 多种植物 miRNA 中确认了 30~50 种 miRNA 以较高浓度存在于人体血清中,并发现了其中几种具有生物功能。

张辰宇告诉《科技导报》,另外一项与其实验组结果不符的类似研究来自哈佛大学一个实验组,结果也发表于 *RNA Biolog*,他认为这篇文章的问题同样是检测了较少数量的植物 miRNA。

不过张辰宇认为,这些验证实验是非常有必要的,对于一个全新的研究领域,其未知的问题比较多,方法学也不成熟,只有经过不断的探索和尝试,才能最终将理论完善,将机制阐明。

最该受“争议”的反而关注较少

张辰宇实验组关于外源性植物 miRNA 可以通过日常食物摄取方式进入人体血液和组织器官,然后通过调控人体内靶基因表达的方式影响人体的生理功能的发现,是他系列发现的第 3 环。该系列发现的基础,即第 1 环是人与动物的循环系统中存在外源性 miRNA;第 2 环则是食物中外源性植物 miRNA 能被完整地吸收。这 3 点是否真正成立也正是目前张辰宇实验组所受争议的集中之处。

但是张辰宇认为,与这些争议相比,其背后的基础才是最应该受到“争议”或关注的,即 miRNA 是否真的能稳定存在于血清和组织中?

“人的血清中含有许多 RNA 降解酶,按常理不应有完整的 RNA 存在,事实却是我们检测到了,但 miRNA 为什么能稳定存在于血清和组织中?这个问题的机制尚不明确,研究结果也比较少。我们欢迎不同意见,只是希望这个问题能得到更多讨论。”张辰宇告诉《科技导报》。■