

原位细胞疗法像打疫苗一样治疗癌症

长期以来,嵌合抗原受体T细胞(antigen receptor t-cell immunotherapy, CAR-T)疗法虽在血液肿瘤治疗中屡创奇迹,但其高昂的成本与复杂的体外制造工艺却如同“达摩克利斯之剑”。传统的CAR-T需要将患者的T细胞提取出体外,在实验室进行数周的基因改造与扩增后再回输。这不仅导致每剂疗法售价高达数十万美元,长达3~6周的等待周期也让许多急重症患者失去了生存机会。

由加州大学与格拉德斯通研究所(Gladstone Institutes)的Justin Eyquem、Jennifer Doudna等人领衔的团队,成功开发出一种创新的“双载体系统”。该系统结合了工程化包膜递送载体(enveloped delivery vehicle, EDV)与定向进化的腺相关病毒(adeno-associated virus human T-cell targeted variant 7, AAV-hT7),首次实现了在生物体内直接对T细胞

进行原位、位点特异性的大片段DNA整合。这一技术突破意味着,癌症治疗有望从昂贵的“定制服务”转变为像注射疫苗一样便捷的“现成”给药,正式开启了细胞治疗的“体内制造”元年。2026年3月18日,相关研究成果发表于《Nature》。

该研究的核心精妙之处在于将基因编辑的“手术刀”与“修复模板”分别装载。EDV负责运送预先组装好的蛋白复合体,其表面修饰的特异性抗体如同精准的全球定位系统(global positioning system, GPS),确保载荷仅进入T细胞并提供初始激活信号。与此同时,进化版的AAV-hT7则克服了人类血清的拦截,高效地将CAR基因模板送达靶点。这种双管齐下的策略,在复杂的血液环境中实现了纳米级的精确手术,成功将CAR基因精确插入到T细胞受体的关键位点。

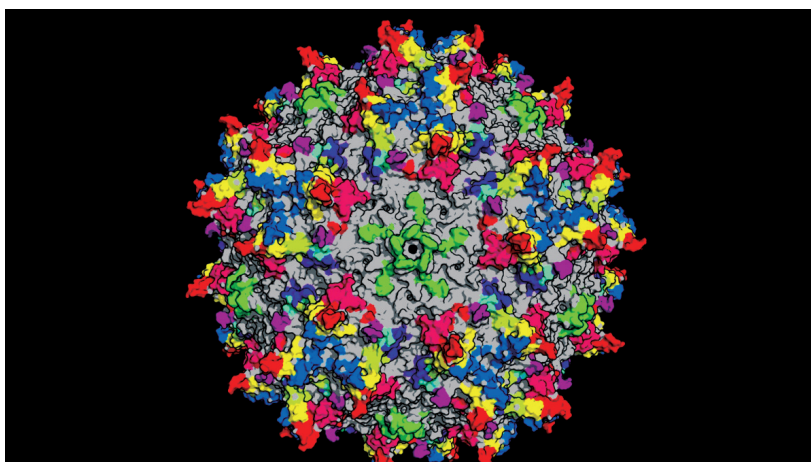
与传统方法不同,这项新技术选择在体内利用内源性启动子驱动CAR的表达。这种“生理化”

的调节方式模拟了天然免疫反应,避免了传统CAR-T因信号持续开启而导致的细胞过早“衰竭”。实验数据显示,在体内原位生成的CAR-T细胞由于从未离开过自然的生理微环境,保留了更强的生命力与杀伤力。这种“原生态”的免疫战士即便在较低剂量下,也能展现出比实验室制造产品更强大的肿瘤监视与清除能力。

在针对急性白血病和多发性骨髓瘤的小鼠模型中,单次注射该双载体系统便能在2周内彻底清除癌细胞。更令人振奋的是,该技术在一直被视为CAR-T“禁区”的实体瘤领域也取得了重大进展。研究证明,体内生成的靶向T细胞能够成功穿透物理屏障,消除恶性肉瘤。这一成果为占癌症总数85%的实体瘤治疗点燃了全新的希望,也证明了体内重编程技术在应对复杂肿瘤环境时的巨大潜力。

这一技术的潜在影响已不限于肿瘤治疗。已有研究和综述显示,CAR-T平台正被拓展至自身免疫病中的“免疫重置”、基于工程化调节性T细胞的免疫耐受重建,以及面向衰老细胞清除和慢性炎症控制的非肿瘤应用。

(来源:《Nature》)



经过基因工程改造的 AAV 变体,旨在通过 CD7 受体进入 T 细胞,从而实现
CAR-T 疗法至关重要的免疫细胞的精确递送

(图片来源:杜克大学官网)

从太空“聆听”到全球河流的潮汐脉动

“河口”一词源于拉丁语“潮汐出没之地”,潮汐作为塑造沿海生态与水文过程的关键力量,不仅控制着湿地分布、调节咸淡水



地表水和海洋地形卫星(SWOT)环绕地球运行

(图片来源:美国国家航空航天局)

混合范围,还深刻影响着沿海城市饮用水安全、三角洲农业灌溉乃至风暴潮洪水风险,但长期以来,由于河流地形复杂、原位观测站稀疏,加上传统卫星测高覆盖不足,全球多数河流的潮汐影响范围始终是未解之谜。

这种“管中窥豹”的观测格局在2022年底被彻底打破。随着“地表水与海洋地形”(surface water and ocean topography, SWOT)卫星的成功发射,全球水文学研究迎来了一场从“线”到“面”的革命。

SWOT卫星由美国国家航空航天局与法国国家空间研究中心联合研制,其核心利器是一台名为KaRIn的干涉雷达。与以往只能垂直向下测量的仪器不同, KaRIn利用雷达干涉技术,能够实现左右各50 km的双幅宽观测,总覆盖宽度达到120 km。这种二维宽幅成像能力,让科学家首次能够以厘米级的高度精度,实时俯瞰全球超过90%的地表水动态,将卫星测高的分辨率提升了数个数量级。

由德国慕尼黑工业大学 Michael Hart-Davis 领衔,集结了来自全球多个科研机构的联合团队,利用2023年3月至2025年5月的SWOT卫星数据,成功绘制出全球首份河流潮汐图谱,揭开了全球3172条沿海河流的潮汐脉动之谜。

研究团队经过严格的质量控制筛选出7200万个有效观测点,通过数据分析技术提取出半日潮(M_2)和全日潮(O_1)2大核心潮汐信号,并结合全球622个原位潮位站数据进行验证,结果显示卫星估算的潮汐振幅中位误差仅为数厘米,精度远超传统观测手段。通过4项关键指标——振幅置信度、信噪比、与河流地形的匹配度及13 cm的振幅阈值,研究将全球51627条河道划分为潮汐、可能潮汐、可能非潮汐和非潮汐4类,最终识别出超过16.5万km的潮汐影响河道,覆盖了全球10%的人口(约7.15亿人)和2.5%的农业耕地,填补了全球河流潮汐观测的空白。

有趣的是,研究发现河流的潮汐传播范围并非随机分布,而是受3大核心因素控制:河流规模越大,潮汐延伸越远,比如7级以上的大型河流(亚马逊河、长江类大河)潮汐中位传播距离达161 km,而小型河流仅13 km;河床坡度越平缓、河口宽度越宽阔,潮汐能量耗散越慢,其中坡度小于25 mm/km的河流潮汐可达44 km,河口宽度超1000 m的河流潮汐能延伸67 km。更令人意外的是,约25%的潮汐河流存在“上游振幅放大”现象,如德国易北河在汉堡上游因河道分支汇聚,潮汐振幅反而显著增大,这一复杂现象被卫星精准捕捉。

这一研究的实用价值已在刚果河的案例中得到体现:通过SWOT卫星提供的潮汐数据校正传统测高记录,研究团队成功修正了2023年刚果河洪水的洪峰时间,将原本误判的峰值提前两周,与实际灾情记录高度吻合,为极端水文事件分析提供了全新工具。

此外,该数据集还为多学科研究开辟了新路径:对生态学家而言,它能助力河口湿地保护与碳循环估算;对气候学家来说,可为海平面上升、特大型干旱的影响评估提供支撑;对水资源管理者而言,更是预测盐水入侵、保障沿海城市供水安全的关键依据。研究团队已公开相关数据与分析代码,随着SWOT卫星观测序列的延长,未来还将解析更多潮汐分潮与河潮相互作用机制,进一步提升潮汐预测精度。

(来源:《Nature》)