

世界首例 神經疾病模型豬誕生

廣東科學團隊創舉 未來可用於帕金森症等疾病治療

世界首例神經疾病基因模型豬在廣東誕生，帕金森、阿爾茨海默等神經疾病的藥物研製有望突破瓶頸。廣東科學家領銜的國際研究團隊，首次利用基因編輯技術和體細胞核複製技術，成功培育出亨廷頓舞蹈病基因敲入模型豬。這項研究30日於國際生物學頂尖學術期刊《Cell》刊載。團隊成員表示，「舞蹈症」模型小豬可精準地模擬出人類神經退行性疾病，可用於幹細胞治療等手段的臨床前評價，最終造福人類。

大公報記者 盧靜怡廣州報道

亨廷頓舞蹈病、帕金森、阿爾茨海默等神經疾病一直困擾着人們。然而傳統研究的動物模型在測試相關藥物時作用不大。為此，廣東科學家團隊展開研究並最終成功培育出世界首例神經疾病基因敲入豬。該研究論文共同通訊作者為暨南大學粵港澳中樞神經再生研究院教授李曉江、中科院廣州生物醫藥與健康研究院研究員賴良學、美國Emory大學教授李世華。

李曉江表示，亨廷頓舞蹈病等神經退行性疾病，隨着年齡增長就會產生，並呈可遺傳、漸進性地發展。然而，由於缺乏合適的動物模型進行藥物篩選，目前尚無有效的治療方法。他坦言，過去表達突變基因的小鼠模型，並不能表現出像病人腦中的重要病理特徵，如典型神經細胞死亡等。「許多有治療效果的藥物在小鼠模型中有效，在臨床上對病人往往無效。」

此次在神經退行性疾病中立功的是小豬。與傳統實驗室的小鼠不同，豬的心血管系統、消化系統等都與人的情況極其相似。不過，最初敲入突變基因的豬模型不易存活，無法傳代。

基因「敲入豬」遺傳「舞蹈症」

團隊後來大膽嘗試基因編輯技術，用

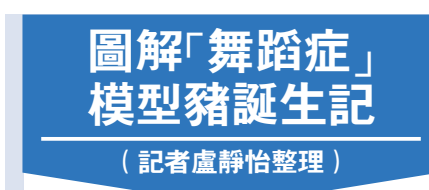
基因「剪刀」CRISPR/Cas9技術，將人突變的亨廷頓基因插入到豬的相關基因表達框中。

敲入突變基因後，下一步利用複製技術培育出帶有突變基因的新生豬，能夠成功關鍵還看實驗進展。負責此項實驗工作的閻森先後篩選了上千個細胞，才挑出確定帶有突變基因且狀態最好的細胞。隨後，團隊運用體細胞核移植技術進行複製，將這細胞放入卵母細胞中，複製出帶突變基因的新生豬。

加速免疫缺陷病新藥研發

新生豬歷經五個月的觀察後，出現運動障礙等漸進性發病症狀。新生豬身體狀態不好，在團隊的呵護下，新生豬產下的第一代小豬終於出生。李曉江說，第一代小豬能夠模擬亨廷頓病患者在大腦紋狀體的神經元選擇性死亡的典型病理特徵，在行為上也表現出類似亨廷頓病「舞蹈樣」的異常行為，顯示這些小豬後代已穩定地遺傳了亨廷頓病症。

團隊表示，神經疾病基因「敲入豬」的成功，長遠將促進針對阿爾茨海默病、帕金森症等神經退行性疾病，以及免疫缺陷、腫瘤、代謝性疾病的藥物研發進程。



(記者盧靜怡整理)

1 研究團隊利用CRISPR/Cas9基因編輯技術，將人突變的亨廷頓基因（即人外顯子1中包含150CAG重複序列）插入到豬的亨廷頓蛋白內源性基因中。

2 研究團隊運用體細胞核移植技術進行複製，最終獲得2880個胚胎。
3 這些胚胎被轉移至16頭代孕豬，最後成功培育出6頭帶有突變基因的新生豬。這6頭豬被稱為F0代。



▲廣東科學家團隊利用「基因剪輯」+「複製技術」，培育世界首例「亨廷頓舞蹈症」模型豬。網絡圖片

4 研究團隊用F0代母豬和野生公豬交配，獲得F1代豬。
5 研究團隊再用F1代公豬和野生母豬交配，獲得F2代豬。

6 過去兩年，研究團隊通過這種繁殖方式，獲得了15頭F1代豬和10頭F2代豬，全都呈現突變亨廷頓蛋白陽性。

親睹複製豬誕下一代「最激動」

【大公報訊】記者盧靜怡廣州報道：在廣州九龍鎮的一座「豬賓館」上，生活着一群身嬌肉貴的實驗小豬，牠們能精準地模擬人類的疾病，為人類試藥。然而，牠們的誕生並不容易。「研究這麼久，最激動的一刻是複製的小豬終於出生，搖搖晃晃地站穩了。」暨南大學粵港澳中樞神經再生研究院副研究員閻森，除了埋首實驗外，幾乎每天都到探訪這些小豬們。

在複製小豬誕生前，作為重頭戲基因剪輯、複製工作密鑼緊鼓進行着。「每天早上7點進入細胞間，看細胞、換液、不停地跟細胞打交道，一抬頭已是下午3點。」閻森說，篩選出陽性複製細胞並不容易，她常常好不容易篩選到的複製細胞，如果

狀態不好又得重來。在終於完成複製、成功培育帶有突變基因的新生豬後，照顧和觀察豬隻又成為她的重心。

「經過五個月觀察，小豬出現了亨廷頓舞蹈症的狀況，表現得像人一樣四肢亂動。」閻森說，最後的關鍵環節就是讓小豬繁衍出帶基因突變症狀的下一代。小豬在繁殖下一代過程並不容易。

「因為病情，母豬和公豬都不太容易發情，我們要改善牠們的環境，嘗試將牠們與不同的豬進行交配，才交配成功。」她說，在複製豬產下的第一代豬種，看到病症的行為學表現，與人類更為相似的病例特徵，她覺得最為激動。「小豬們很可愛，牠們為人類作了無償和偉大的貢獻。」



▲▼科研人員抱着「亨廷頓舞蹈症」模型豬 受訪者供圖

- **2008年**，暨南大學粵港澳中樞神經再生研究院教授李曉江和美國Emory大學李世華「夫妻檔」，成功建立了世界首隻轉基因亨廷頓病猴模型。惜猴子模型在出生後較短時間內死亡，同時無法傳代。
- **2010年**，「夫妻檔」找到了中國科學院廣州生物醫藥與健康研究院研究員賴良學，他們合作研究首隻轉基因亨廷頓病模型豬。豬模型雖具有明顯的病型特徵，但不易存活，無法傳代。
- **2013年**，團隊利用基因編輯技術（CRISPR/Cas9），將人突變的亨廷頓基因插入到豬的內源性亨廷頓基因的表達框中。然後，他們運用體細胞核移植技術進行複製，成功培育出帶有突變基因的新生豬。
- **2018年**，研究成果刊登在生物學頂尖學術期刊《細胞》上。

粵團隊研究進程 (記者盧靜怡整理)

龍省公鐵兩用冷鏈物流基地投用

【大公報訊】記者王欣欣哈爾濱報道：30日9時10分，編組40節集裝箱，裝載1000噸薯條的79004冷鏈貨運班列從哈爾濱夏家冷鏈物流基地發車開往昆明，標誌着黑龍江省最大的公路、鐵路兩用冷鏈物流基地正式投入使用。據相關負責人介紹，夏家冷鏈物流基地將依託綏芬河、滿洲里兩大鐵路口岸站，以及大連、丹東、營口等港口，開展多式聯運，開行至俄羅斯、韓國、日本等國的冷鏈跨境班列。

日倉儲量可達1.2萬噸，具備商品集散、貨物倉儲、市場分銷、城市配送等功能，客戶可不出基地就能辦理全國鐵路各站和地區的發貨與接貨業務。



▲冷鏈貨運班列從哈爾濱夏家冷鏈物流基地發車往昆明 大公報記者王欣欣攝

深圳破1.4億元假冒港日藥品案

【大公報訊】記者方俊明廣州報道：「在廣西玉林及廣東潮汕地區生產，運送至深圳進行儲存和分銷，整個鏈條完整而精密。」廣東省食品藥品監督管理局30日透露，深圳破獲一個龐大的地下假藥團夥，涉案金額近1.4億元港幣，繳獲假冒香港、日本等廠家生產的假藥10種。而僅去年廣東共立案查處食品藥品違法案件超3.1萬宗，搗毀窩點316個。

據廣東省食藥監局公布，經過4個多月的摸排深挖，深圳鹽田區食藥監部門聯合警方，搗毀位於羅湖區荷崗街道海園倉庫2個假藥經營窩點，現場抓獲嫌疑人邢某、王某兩人，繳獲假藥達10種，包括假冒香港多個廠家生產的「海狗丸」、「公牛牌風濕靈」、「骨節靈」，以及假冒日本品牌的「風濕舒絡寶」等；共計1957箱，合計貨值約8060萬元人民幣。據現場查獲的資料判斷，該案涉案金額約1.1億元人民幣（約為1.4億港元）。

經查實，該假藥組織是一個分工明確、配合緊密的龐大的地下犯罪團夥，其貨品從廣西玉林及廣東潮汕地區進行生產，運送至深圳進行儲存和分發銷售，整個鏈條完整而精密，具有極強的隱蔽性。目前，該案件上下游製假售假窩點基本被打掉，主要犯罪嫌疑入全部落網，警方正在進一步調查中。



▲目前食品藥品違法製假手段不斷翻新。圖為繳獲部分假冒食品藥品 大公報記者方俊明攝

哈市「契約制」爆發科創優勢

【大公報訊】記者王欣欣哈爾濱報道：哈爾濱市內有一條國內最長的創新創業一條街——南崗區大直街，總長15.8公里，集聚18所高校，串起3個國家級大學科技園，擁有20萬科技人員，35位院士，科教資源密度世界唯一，足見其科技資源的豐厚。近年「契約制」市校合作新模式的實施，打破了原來「科技強而經濟弱」的魔咒，去年哈爾濱市技術合同交易額增加到

136.22億元人民幣，增長了52.78%。哈爾濱市科技局長李志傑介紹，哈市探索實施市校合作新機制：契約機制；探索出一種發揮高校科技優勢的有效載體：科技創業（科技人員攜帶科技成果領辦、創辦和參股科技企業）。三年來，哈爾濱市共轉化大學大所科技成果1097項。近兩年以平均每天有3.5戶科技企業誕生的速度，刷新着這座城市的「雙創」紀錄。

復活假首日30萬人擠爆羅湖口岸

【大公報訊】記者黃仰鵬深圳報道：30日是香港復活節假期首日，深圳羅湖、福田以及深圳灣等多個口岸一開即迎來入境客流「爆棚」態勢。深圳邊檢負責人介紹，今年復活節恰巧遇上內地的周末雙休，大批到內地旅遊踏青、掃墓祭祖的港澳居民與赴港購物、探親的內地居民等客流疊加，令深港口岸迎來出入境雙向客流高峰。

而在福田和皇崗口岸，29日就已相繼呈現幾波次大量香港居民入境的客流小高峰，當天該站共查驗旅客逾27.5萬人次。30日，皇崗、福田口岸從清晨6時30分始便迎來了入境客流高峰。大批選擇前往珠三角或內地省市等短線旅遊踏青、掃墓祭祖和乘高鐵到粵東及福建旅遊的港澳居民，加上海外遊及港澳遊內地旅行團返程擠滿了入境大廳及橋頭，大部分是一家大小出遊，拖男帶女推着行李到來。

同日，深圳灣口岸的入境大廳亦是擠得滿滿當當。截至下午15時，該口岸共查驗入境旅客近7萬人次。

福田皇崗檢客流27.5萬人次
復活節是香港居民舉家遊玩、回鄉探親的首選假期，加之與清明節臨近，不少香港居民選擇這個時候回鄉祭祖，羅湖口岸更是因其地理位置和通關便捷等因素成為香港居民入境內地的首選口岸。今年復活節假期首日，羅湖口岸異常火爆，僅上午6時30分至14時，羅湖口岸通關總人數就超過17萬人次，其中入境人數超過14萬人次。預計當日總客流量將超過30萬人次。接下來的三天，羅湖口岸將持續迎來復活



▲邊檢民警在福田口岸入境大廳自助查驗通道指導旅客快速通關 大公報記者黃仰鵬攝

「一箭雙星」成功發射兩北斗衛星

【大公報訊】記者王欣欣哈爾濱報道：3月30日，中國在西昌衛星發射中心用長征三號乙運載火箭（及遠征一號上面級），以「一箭雙星」方式成功發射第三十、三十一顆北斗導航衛星。新華社



圖說中國