《自然》杂志刊发论文报道惊人发现——

青藏高原16万年前就有人类生活

经济日报·中国经济网记者　佘惠敏

热点追踪

日前，世界顶级学术期刊《自然》杂志刊发论文报道了一个惊人发现：科学家检测了在海拔3280米的青藏高原白石崖溶洞找到的一块人类下颌骨，发现它属于丹尼索瓦人，且至少具有16万年的历史——由此一举大幅刷新了青藏高原的人类活动记录

《自然》杂志日前刊发了中国科学院青藏高原研究所、兰州大学和德国马克斯·普朗克进化人类学研究所等多家科研单位的合作研究成果——结果表明：早在16万年前，青藏高原上就已迎来人类的足迹。这书写了世界范围内史前人类征服高海拔极端环境的最早记录。

人类何时征服青藏高原

去年11月30日，世界顶级学术期刊《科学》杂志曾发表过一篇中国科学院古脊椎动物与古人类研究所高星课题组与西藏自治区文物保护研究所合作的研究论文，报道了在藏北羌塘高原海拔4600米的旧石器时代遗址——尼阿底，证实古人在距今3万至4万年前就已踏足青藏高原的高海拔地区。

而在该论文之前，从全球范围看，此前人类活动的最高海拔遗迹是发现于南美洲安第斯高原的Cuncaicha岩厦遗址，海拔4480米，年代为约1.2万年前。无论从年代还是从海拔，尼阿底遗址都超过Cuncaicha岩厦遗址。

当然，这个时间记录如今又被改写——白石崖溶洞的人类下颌骨将人类踏足青藏高原的记录向前推至16万年前。但海拔记录没变，三者比较，还是尼阿底遗址在海拔高度上胜出。

“放射性同位素定年结果显示，这块人类下颌骨至少具有16万年的历史。”参与此项研究的兰州大学副教授张东菊介绍，发现这块下颌骨的白石崖溶洞位于青藏高原东北部，具体在甘肃省夏河县甘家盆地。溶洞口高约5米，宽约7米，包含几个穴室。当地人介绍，该洞长达1公里以上。在溶洞入口的厚层沉积物中，研究人员发现了大量带有切割痕迹的动物骨头，还发现了包括石片、石核和刮削器在内的石器。

这块下颌骨最初在民间发现。自2010年开始，兰州大学的相关科研团队在洞穴和周围地区开展了广泛考古调查，终于在2016年确认了下颌骨的原始发现地点。2016年，研究人员还在调查区域新发现两个旧石器时代遗址，表明史前人类的活动并没有局限于洞穴，还存在于甘家盆地的旷野区域中。

“我们在2018年申请到国家文物局颁发的考古发掘执照，对白石崖溶洞遗址开展了正式考古发掘。”张东菊表示，遗址目前已出土很多骨骼碎片，但还未开展研究，并不确定其中是否有人骨，“我们正在做分析，未来会有答案”。

古蛋白质确认人种身份

那么，这件被研究人员称作“夏河人”的下颌骨化石，属于什么人类呢？

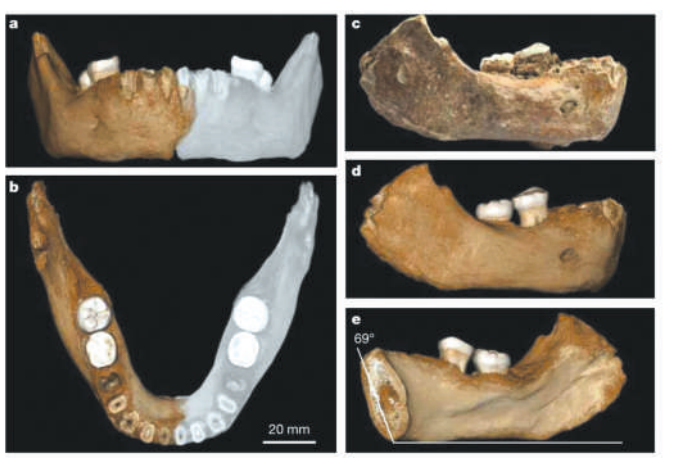
“这件化石保存了人类下颌骨右侧一半和两颗完整的臼齿，其他牙齿有一点牙根部分，但不完整。”张东菊说，“它的性状看起来比较原始，牙齿比较大，没有下巴颏，说明它应该不是现代人，可能是更古老的古人类。”

当然，这只是初步结果。要判断一个古人类化石的种属，最早只能依赖骨头的形状和结构特征及其测量数据，但随着技术的发展，我们目前还可以开展古DNA和古蛋白质分析。这就像古人判断孩子是不是自家亲生的只能看脸猜，而现代人却可以通过验DNA来准确判断彼此亲缘关系。技术的进步，能让人与人之间的关系判断更明确。

然而，研究人员试图从这件化石中提取DNA却失败了。幸运的是，他们进行的古蛋白质分析成功了。这其实很正常。因为DNA很脆弱，容易受到微生物污染，也容易随时间推移而降解消失。科研人员仅在极少数古人类化石中成功提取到古DNA信息，大部分化石仍仅能进行性状分析。而古蛋白质能比古DNA保留更长时间，也更容易保存。对此，研究人员从2000年起利用质谱法来识别化石中的蛋白质，并分析出它们的氨基酸序列。

“我们从夏河人保存最好的一颗牙齿中提取样品，从中发现了丹尼索瓦人独具的变异蛋白质。”论文作者之一、兰州大学博士生夏欢告诉记者，“2017年，研究团队发现这个信息时非常惊奇。因为，这是在丹尼索瓦洞之外，全世界明确发现的第一个丹尼索瓦人。”

丹尼索瓦洞的丹尼索瓦人曾是一个震惊世界的发现。2008年，在俄罗斯西伯利亚南部阿尔泰山脉的丹尼索瓦洞，人们发现了一个小女孩的指骨化石，并从中成功提取了DNA。根据DNA检测结果，她属于一个全新的人类种群——丹尼索瓦人。这一发现意味着人类近期族谱至少有3个截然不同的成员，分别是现代人、尼安德特人和丹尼索瓦人。该研究被《科学》杂志评为2012年度十大科学突破之一。



上图　青藏高原作为世界屋脊，以其独特的自然环境与风光吸引着全球目光。图为位于中国西藏自治区的卓木拉日雪山。

本报记者　高兴贵摄

左图　“夏河人”下颌骨。灰色部分是数字虚拟重建镜像。

（论文配图）

在丹尼索瓦洞中，科学家陆续获得了很多发现。但在丹尼索瓦洞之外，人们此前并没有明确发现过丹尼索瓦人。

尼安德特人和丹尼索瓦人均已灭绝。现有研究表明，丹尼索瓦人和尼安德特人有过基因交流。而且，丹尼索瓦人对现代人的DNA也有贡献，人们在现代低海拔地区东亚人口中和青藏高原藏族人中都发现了丹尼索瓦人的基因贡献。目前，丹尼瓦索人DNA占比最高的人群位于澳大利亚、巴布亚新几内亚一带。

科学家们推测，丹尼索瓦人虽然此前只在俄罗斯发现，但其主要活动范围可能在中国。由于丹尼索瓦人化石发现的少，而且很破碎，所以无法与中国已发现的古人类化石进行形态对比。而中国化石也很少保存有古DNA，所以，在这一新研究发表之前，没有证据来证实以上推测。

而现在，这块缺失的拼图终于合上了。

深入高原的古人类进化史

青藏高原平均海拔在4000米以上，高寒缺氧，资源稀缺，环境恶劣，对人类生存构成严峻挑战，被称作“地球第三极”。“对比研究显示，藏族人群有一部分非常小的基因来自丹尼索瓦人。”夏欢介绍，现今的夏尔巴人、藏族人和邻近种群都携带了有助于他们在青藏高原这一高寒缺氧地区生存的遗传变异，而这种遗传变异可能源自丹尼索瓦人。

过去，人们一直不解的是：丹尼索瓦人为何产生了对高海拔、低氧环境的这种遗传适应？毕竟，此前有关丹尼索瓦人的化石证据一直局限于海拔只有700米的丹尼索瓦洞。而现在，甘肃夏河白石崖溶洞丹尼索瓦人的发现，解开了这个谜题。

“夏河人”的下颌骨化石被部分包裹在碳酸盐结核中。研究者表示，它可能属于13岁至18岁之间的青少年，其性别目前仍无法判断，其年代与目前所知的丹尼索瓦洞中最古老的丹尼索瓦人化石相近。而且，其部分特征（如牙齿）与过往描述的丹尼索瓦人化石类似。

“丹尼索瓦洞的最新测年结果显示，丹尼索瓦人在该洞生活时间距今约为20万年到5.5万年，而夏河的丹尼索瓦人测定的最小年龄为距今16万年前，两者年代相近，很难说在哪里出现得更早。”张东菊说，古DNA保存对环境要求比较高，西伯利亚寒冷气候可能有利于丹尼索瓦人DNA的保存。而丹尼索瓦人古蛋白质在夏河人化石中成功保存，应该也与青藏高原相对较冷的环境有直接关系。“东亚发现过很多人类化石，但很少能保存DNA，也就很难确定其是否是丹尼索瓦人。”

“在甘肃夏河的发现表明，丹尼索瓦人适应高海拔、低氧环境的时间远远早于现代人。”张东菊说，古人类占据了处于中更新世的青藏高原并取得了成功，早在现代智人到来之前，他们就适应了高海拔低氧环境。夏河丹尼索瓦人提供了这些古人类在具有挑战性的环境下深入青藏高原的进化历史证据。

最后，研究团队在论文中表示：“我们的分析为更好理解东亚中更新世人类的演化铺平了道路。”

破解环形RNA之谜

本报记者　沈则瑾

当长链的核糖核酸（RNA）“变身”成环形RNA后，这些“重塑外形”的RNA是否连“内涵”也发生了脱胎换骨的变化？

中国科学院生物化学与细胞生物学研究所陈玲玲研究组首次发现，这群拥有独特结构的环形RNA可以抑制天然免疫因子PKR的活性，在细胞受病毒感染时，环形RNA被大规模“清除”，从而释放PKR参与抗病毒免疫。这揭示了病人体内环形RNA的“低含量”与自身免疫性疾病——系统性红斑狼疮疾病密切相关。

据悉，该研究为环形RNA在天然免疫中的重要功能研究奠定基础，并为自身免疫病的临床诊断和治疗提供了新思路。相关论文已于近日发表在国际权威学术期刊《细胞》上。

近年来，随着科学技术的发展，隐身于细胞中数以万计的环形RNA逐渐浮出水面。与已被科学家反复深度剖析论证与人类生命活动密切相关的线形RNA相比，在RNA分子家族的“新人”——环形RNA身上，至今仍有许多未解之谜。

陈玲玲研究组的前期研究证明，环形RNA生成速度缓慢。而在近期研究环形RNA的二级结构过程中，他们发现这些拥有闭环结构的环形RNA内部并不简单，能形成16-26个碱基对茎环结构。这一独特的“造型”能被天然免疫因子PKR识别并结合，由此，PKR活性受到抑制，可以避免体内因PKR过度激活引起的免疫反应。

而细胞中的核糖核酸酶RNaseL则可以让PKR恢复自由身，这一类酶在细胞受病毒刺激下可以作用于环形RNA，将其“切割”降解。然而，缓慢的环形RNA生成速度不足以回补这些被降解的环形RNA，PKR得以释放参与细胞的抗病毒免疫过程。

红斑狼疮是一类人体自身免疫系统出现故障的疾病。研究人员通过检测红斑狼疮病人体内数据发现，在环形RNA降解中，发挥重要“切割”功能的RNaseL在病人体内处于“弱激活状态”。与之对应的是，环形RNA普遍在病人体内数量很低，天然免疫因子PKR及其下游免疫信号通路则在体内过度激活“运转”。科研人员通过技术手段让环形RNA在病人体内的数量增多，可以观察到过度激活“运转”的天然免疫因子PKR，及其下游免疫信号通路被显著“控制”。

这些发现不仅首次揭示了环形RNA的降解途径，及其特殊二级结构特征，并提示环形RNA作为之前被忽略的一类新RNA分子家族，可以通过形成双链茎环结构发挥免疫调控的新功能。它们的“缓慢生成”“快速降解”以及“形成茎环结构”特性，使其在调控免疫稳态过程中扮演重要角色。相关研究进展为环形RNA代谢和功能研究奠定了重要基础，也为红斑狼疮等自身免疫病的临床诊断和治疗提供了新思路。

艺术展示的如铜钱草叶般的环形RNA形状。（资料图片）

首个国产生物类似药获批上市

将大幅降低我国患者相关治疗费用

本报记者　李治国

前不久，由上海复宏汉霖生物技术股份有限公司（简称“复宏汉霖”）研制的汉利康®（利妥昔单抗注射液）被国家市场监督管理总局正式批准生产上市。该药为我国首个生物类似药，并获得国家重大新药创制科技重大专项支持。

所谓生物类似药，是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品。汉利康®临床试验的主要研究者、中国医学科学院肿瘤医院副院长石远凯教授表示：“汉利康®是我国药政主管部门今年批准上市的第一款抗肿瘤药物，在临床研究中展现了良好疗效和安全性，与原研利妥昔单抗高度相似，没有临床统计学上的差异。汉利康®上市有助于提高生物药的可及性，也为中国淋巴瘤患者特别是非霍奇金淋巴瘤患者的治疗带来了全新选择。”

淋巴瘤是全世界最常见的血液癌症。根据国家癌症中心公布的数据，2014年，我国淋巴瘤的确诊发病率为5.94/10万。目前，我国的血液肿瘤治疗效果仍存在提升空间。

利妥昔单抗是由美国食品药品监督管理局批准的第一个用于治疗癌症的单克隆抗体，已被证明可显著提高淋巴瘤患者生存率。但由于原研药价格昂贵，很多患者无力负担。

2017年，人社部印发《关于将36种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知》，利妥昔单抗原研药通过谈判纳入医保乙类目录，可用于治疗非霍奇金淋巴瘤，最多支付8个疗程。而对于医保目录内的谈判品种，如有谈判药品的仿制药上市，将根据仿制药价格水平调整该药品的医保支付标准。因此，作为同一通用名药物，汉利康®后续将进一步推进各地医保落地。

在鼓励创新的同时，为最大限度降低患者负担，世界主要制药强国都通过鼓励生物类似药的研发来提高生物药的可及性。据了解，欧洲生物类似药市场发展最为成熟，政府大力支持使用生物类似药。

中国医药创新促进会会长宋瑞霖表示：“对于我国来说，首个生物类似药汉利康®获批，在医药创新历程中具有重要意义——中国正式进入生物类似药时代。如今，我国在生物类似药的开发上与欧美仅有三四年的差距，让我们对中国医药产业的创新发展充满信心。”

由于制造工艺和分子本身的特点，生物大分子药很难做到与原研药结构和功能完全相同，因此被称为生物类似药。欧盟、美国、中国和世界卫生组织分别给出了生物类似药的定义，尽管描述不完全相同，但都不约而同地强调了生物类似药的3个重要方面：质量、安全性和有效性。

2015年，我国发布《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，指导和规范生物类似药的研发与评价工作。根据市场监管总局的审评审批政策，生物类似药在经过头对头的比较之后，可以自动扩展适应症。目前，汉利康®已经获得原研药在中国已批准的3个适应症，在临床上，可以完全替代原研药用于非霍奇金淋巴瘤的治疗。

目前，汉利康®已正式获得上海药监局颁发的《药品GMP证书》。这标志着复宏汉霖已具备了符合GMP法规要求的生产质量体系，有能力保证在规定的质量条件下实现汉利康®的持续生产和上市销售。

压力大时吃垃圾食品更易变胖

本版编辑　郎　冰
联系邮箱　jjrbxzh@163.com