十年“驯”菌，他们送给糖尿病患者一份“礼物”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/41396.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年，管宁子结束在美国佐治亚理工学院的博士后工作，回国加入华东师范大学教授叶海峰团队，任副研究员。

“你就一门心思做这个课题。”叶海峰给管宁子布置了一个看似不难的任务——负责改造一种可以口服的益生菌，使它能够自行感知葡萄糖变化，并在需要时生产降糖物质。然而，直到今年8月12日，这项研究成果才正式发表于《自然》。

叶海峰团队利用合成生物学技术对益生菌“大肠杆菌Nissle 1917”进行改造，在其体内植入特制的“基因芯片”，构建出葡萄糖感知与功能性响应益生菌（GIFT）。口服后，GIFT可在肠道中短暂驻留，“基因芯片”转录翻译的葡萄糖探测器开始工作，当葡萄糖浓度升高时，“药物生产线”立即启动合成胰高血糖素样肽-1（GLP-1），待浓度回落，生产线自动“停产”。

在多种糖尿病小鼠模型和自然发生2型糖尿病的食蟹猴中，GIFT可有效改善它们的症状。而对广大2型糖尿病患者而言，未来或许无需每天注射胰岛素或服药，只要定期喝一杯定制酸奶，便能有效控制血糖。



叶海峰（左二）与两位一作管宁子（左一）和孔德强讨论问题。受访者供图

十年历程

叶海峰对糖尿病的关注由来已久。

2007年，叶海峰硕士毕业。抱着学习国外先进生物医学知识和技术的初心，他来到瑞士苏黎世联邦理工学院教授马丁·福塞内格团队攻读博士学位。福塞内格是合成生物学领域开山鼻祖之一，在其团队中，叶海峰的主要研究课题是利用合成生物学和光遗传学方法开发光控基因表达系统，为糖尿病治疗提供新思路。

2011年，叶海峰作为第一作者在《科学》发表论文。他与合作者将经过改造的哺乳动物细胞植入糖尿病小鼠体内，再用蓝光启动GLP-1表达，从而改善小鼠的血糖稳态。这项工作奠定了叶海峰后续的研究基础，也让他开始思考能否利用工程化细胞减轻糖尿病患者长期服药或注射的负担。

回国后，叶海峰团队又陆续开发出由远红光、绿茶成分等外部信号控制的基因表达系统。相关研究颇具创新性，却始终存在一个共同限制，即治疗系统需要外界发出指令，部分方案还依赖工程细胞移植。“我们希望构建一个在生物体内工作的‘感知-
响应’系统，实时检测与疾病相关的信号，并自主判断何时需要启动治疗。”他说。

2016年是叶海峰入职华东师范大学的第三年。实验室运行平稳，他与福塞内格团队合作的3篇糖尿病相关论文集中发表，其他工作也在稳步开展。此时，叶海峰判断，是时候把多年前的设想变为现实了。

然而，最初的两年并不顺利，团队尝试了多种感知元件和益生菌底盘，却始终找不到合适的组合。叶海峰逐渐意识到，团队虽熟悉哺乳动物细胞的编程改造，但在微生物工程方面积累不足。

因此，当了解到管宁子具有微生物工程改造背景时，叶海峰很快向她递出了橄榄枝。不久后，管宁子带领团队筛选了数十种天然转录调控因子，最终在一种土壤细菌中找到了葡萄糖响应型转录调控因子HexR。

不过，挑战才刚刚开始。“真正的挑战是让HexR被装入一种安全的益生菌后，能在复杂的肠道环境中准确运行。”管宁子说。

原因在于，HexR并不是一个“装入”细菌后便能直接工作的现成部件。此后很长一段时间，团队就像调试精密仪器一样，反复更换和搭配不同的配套“零件”，寻找能让“药物生产线”准确启停的最佳组合。

2020年，研究团队终于成功构建出符合要求的GIFT。接下来，他们又在正常小鼠中验证体内运行和安全性，并在多种糖尿病小鼠模型及自然发生2型糖尿病的食蟹猴中验证了治疗效果。加上后续审稿和补做实验，这项工作前后持续了10年。

“研究的过程很坎坷，但很有意义。”叶海峰表示，GIFT构建了一套完整的“感知—响应—调节—反馈”闭环系统，形成自主响应的调控过程。这意味着未来患者不仅有望告别注射，还能够避免持续高浓度药物带来的全身性不良反应，且有望降低低血糖风险。

三载投稿

2023年10月，叶海峰团队将论文投给《自然》，此后他们迎来了漫长的审稿过程。“最初负责我们这篇论文的编辑还辞职了，中途换了另外一位编辑。”叶海峰告诉《中国科学报》。

第一轮审稿持续了4个多月，两名审稿人中，一人给予积极评价，另一人则对动物模型、长期疗效、安全性和实验细节提出了一系列问题。

研究人员补充了多种糖尿病小鼠模型，并按照审稿意见新增了一项为期5周的非人灵长类动物实验。不过，他们并没有全盘接受审稿人的意见。比如，关于药代动力学的问题，团队就和审稿人来回沟通了多次。

传统小分子或蛋白质药物进入体内后，通常可以通过药物浓度随时间的变化描述其吸收、分布和清除过程。而GIFT是一个会短暂驻留、感知环境并动态产生治疗性分子的活体系统，传统药代动力学方法难以描述其工作方式。不过，研究人员并未因此而忽略安全性问题。他们系统研究了GIFT在小鼠体内的分布、驻留和排出过程。结果显示，GIFT主要存在于盲肠和结肠，停止给药5天后，粪便中的GIFT数量就会降至检测下限以下。

8个多月后，研究人员补完实验后再次投稿。第二轮审稿足足花了7个半月，由于对于药代动力学等问题始终难以达成共识，编辑重新找了3位审稿人。

不久后，新的审稿意见返回，审稿人均对他们的工作表示认可——“为糖尿病治疗提出了一种令人鼓舞、富有创新性的新方法”“回应了糖尿病治疗领域一个尚未得到满足的关键需求”。其中一位审稿人甚至表示：“尽管我也一直在探索基于微生物组的糖尿病治疗方法，但这个项目在动物研究方面已经远远超过我此前开展的任何工作。”

一份礼物

团队将改造后的益生菌命名为GIFT，这个名字包含着叶海峰的期许——“希望它能成为送给糖尿病患者的一份礼物”。

作为一名在合成生物学领域深耕多年的科学家，叶海峰不仅注重让实验室成果上“书架”，也追求让它们上“货架”。在课题启动之初，团队就将安全、有效、成本纳入了实验设计。

值得一提的是，为判断GIFT转化落地的潜力，团队还将其与“减肥神药”司美格鲁肽进行了头对头比较。结果显示，GIFT组未出现过敏、甲状腺相关指标异常等不良反应，与基础胰岛素联合使用时，也未增加低血糖事件。在胃肠道不适、精神状态等安全性评估中，GIFT组未发现明显异常。

叶海峰介绍，团队正依托1年前成立的公司加速产业化落地。他们与一家美国公司合作，计划将GIFT做成能够抵御胃酸的肠溶胶囊，倘若一切顺利，预计两年左右能拿到美国食品药品监督管理局的一般公认安全（GRAS）认证，以保健品形式上市。他同时强调，目前GIFT尚不能直接进行临床试验，下一阶段需进一步对GIFT进行优化改造，并继续验证菌株的长期安全性。

“GIFT在成本方面具有显著优势。即便计入研发成本，预计其售价也比现有同类药物低一半。”管宁子表示，相较需要表达、纯化和化学修饰的多肽药物，工程菌主要依靠发酵、离心和冷冻

干燥制备，工艺相对简单，原料成本也较低。

“产业化推进也需要更多政府资金与社会资本的支持。”叶海峰表示，“最终，我们希望GIFT真正走向临床，为全球数亿糖尿病患者提供一条更安全、更温和、更贴近生命本能的‘中国路径’。”

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41586-026-10909-6

《中国科学报》(2026-08-13第1版要闻)
作者：江庆龄 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发