



细胞系污染和责任编辑

Carolyn Sperry

编辑部助理

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

sperrymossa@gmail.com

近年新闻中常出现有关受到污染的细胞系的报道，很多人批评这浪费了数百万元的研究经费¹。Retraction Watch 曾发出警告，每六个研究员中就有一个使用错误的细胞系，²所以他们的研究结果很值得怀疑。虽然有关细胞系的问题在六十年代首次被发现，但该问题从未被完全解决，并继续引起有关研究可靠性和重复性的严重问题³。期刊责任编辑可以做什么去确保他的期刊是在正轨上呢？

为了解答这些问题，我访问了国际细胞系认证委员会 (International Cell Line Authentication Committee, ICLAC) 的主席 Amanda Capes-Davis。

问：什么是交叉污染，为什么它那么重要呢？

答：当一个细胞培养突然受到另一个培养的细胞污染，交叉污染就会发生。如果两个培养在同一时间被处理，或者共享试剂

(例如使用同一瓶液体喂养两个不同的细胞培养)。如果你在同一个地方有两个不同母体的细胞，其中一个通常会比另一个生长得快——就像在你的花园里，野草比你想要的植物生长得快！结果就像野草一样，生长得较快的细胞会长满并取代其他细胞。做细胞培养的科学家可能觉得这包含「人类细胞」或「乳腺癌细胞」。相反地，细胞培养可能跟科学家的期望相差甚远——老鼠细胞而非人类细胞，或者是脑的细胞培养而非乳房的细胞培养。

问：如果在六十年代和七十年代时就已经发现了这些问题，为什么他们到了今天依然存在呢？

答：我们在这个问题被发现的五十年后仍使用有问题的细胞系，这听起来也许很不可思议。在大多数情况下，这是因为意识不足的关系。细胞培养是一种需要学习的技巧。年轻科学家需要学习如何用我们所谓的「无菌操作」处理细胞，他们也需要学习影响细胞培养中的常见问题，包括一个细胞系可以被另外一个细胞系交叉污染的问题。年轻科学家依赖他们做细胞培养的实验室传授他们所需的知识，有些实验室在这方面做得很好，但其他则不一定——实验室可能未意识到常见的细胞培养问题或者觉得这些问题不会影响他们的研究。我们需要为年轻科学家专门设置容易入门的培训计划，我们应该从他们开始科研生涯时就教导他们如何进行优质的细胞培养。

问：期刊应对作者应该有什么要求，以确保他们投稿的研究不是基于污染了的细胞系呢？例如期刊应否要求作者在文章的材料和方法部分分享关于细胞系的资料？

答：国立卫生研究院 (National Institutes

1 Fung B. 'Oops, Wrong Cancer' : How Contaminated Cell Lines Produce Bad Research. The Atlantic. Published April 23, 2012. <http://www.theatlantic.com/health/archive/2012/04/oops-wrongcancer-how-contaminated-cell-lines-produce-badresearch/256246>. Accessed September 30, 2016.

2 Cape-Davis A. Hundreds of researchers are using the wrong cells. That's a major problem. Retraction Watch. Published December 8, 2015. <http://retractionwatch.com/2015/12/08/hela-is-the-tipof-the-contamination-iceberg-guest-post-from-cellculture-scientist>. Accessed September 30, 2016.

3 International Cell Line Authentication Committee. <http://iclac.org>. Accessed September 30, 2016.

of Health, NIH) 最近公布了「[报告临床前研究的原则和指引](#)」。根据 NIH 的指引, 作者应该在文章的材料和方法部分报告所有细胞系的来源, 它们的认证和支原体检测状况。“来源”指的是细胞库或者将细胞系提供予作者的同事, 如果细胞系来自细胞库, 作者应该列出目录的号码, 因为这可以帮助读者找到他们研究需要的相同材料。“认证”是一个测试, 目的是确认究竟细胞系是否属于原本材料的供体还是受到另一个细胞系的污染。支原体是一种很难从显微镜中观察到的细菌污染物。支原体污染, 和受到另一个细胞系的交叉污染都是常见问题, 但需要通过特别测试才能发现这些问题。

愈来愈多期刊将细胞系的要求加入它们的作者指引中, 我建议所有生命科学期刊将这项措施纳入发表实践中, 例如编辑可以参考[自然系列期刊](#)和[美国癌症研究协会出版的期刊](#)的要求。

问: 如果我是一本发表使用细胞系做研究的期刊的责任编辑, 我还可以做些什么协助处理这个问题呢?

答: 第一步是意识—你需要了解到, 如果你的作者使用细胞群, 这是一个可能会影响你的期刊的文章的问题。现时已有很多责任编辑应该知道的免费资源存在。我会特别推荐以下的资源:

1. [ICLAC](#) 的已知误识细胞系清单。期刊可以利用 ICLAC 的列表去留意那些为已知不适合研究模型的细胞系。
2. [Cellosaurus](#) 是一个编辑和作者可以查询细胞系的在线知识资源。我本人常使用 [Cellosaurus](#), 也觉得它是一个很好的方法可以查询有关细胞系的须知资料。

第二步是跟编辑委员会合作, 研究如何用适合期刊的方法去处理这个问题。对编辑委员会来说, 如果他们不是太多细胞培养方面的专业知识的话, 要加入认证测试也许有困难。要解决一个问题是一个按部就班的过程, 而且我们总是可以不断改进研究的报告方式。

问: 同样地, 我的编辑委员会应该采取什么措施去及早发现问题呢?

答: 编辑委员会需要考虑这个问题对期刊出版的文章会有什么影响。例如 [Molecular Vision](#) 杂志发现一个问题特别多的细胞系: RGC-5, 很多文章都使用了这个细胞系。他们的作者指引现在表明了所有使用 RGC-5 的稿件会在送同行评审前就会被拒绝。由于有问题的细胞系实在太多, 我们很难注意到每一个细胞系, 但有几个细胞系很广泛的被使用, 而且在发表的文章中可以很容易找到, 包括 KB, HEP-2 和 INT-407。这些细胞系会在口腔癌、喉癌和一般肠部的模型中使用, 然而这三种细胞系其实都是 HeLa, 来自子宫颈癌。

如果编辑委员会要求作者报告使用的所有细胞系的来源、认证和支原体测试 (就像之前提到的 NIH 指引), 这会有很大帮助。在期刊的作者指引中加入细胞系要求是最佳实践, 也可以真正帮助解决问题。

问: 如何认证细胞系?

答: 在处理一个细胞系的科学家需要准备一个 DNA 样本做测试。我们可以用一个基因测试去分析样本, 然后将样本跟其他细胞系的结果比较。科学家也可以利用网上资料库作比较。

谈到人类细胞系, 在认证测试领域工作的人员从几年前开始合作去发展一个各方同意、用以比较结果的标准。我们决定使用「[简短短縱列重複序列](#)」(short tandem repeat profiling, 缩写为 STR 序列), 这是一个在法证实验室里用以识别犯罪现场的测试。STR 序列很适合在人类细胞系中使用, 而且通常都是在核心设施或测试实验室中进行。

由于细胞培养牵涉很多不同物种, 而这些物种可以包含很多同系繁殖, 所以非人类的细胞系需要不同的做法。我们建议科学家应该至少查找细胞系的物种, 例如确保一个「鼠」生物细胞系而非人或者鼠的细胞系。DNA 条形码 (barcoding) 是一个非常简单的基因测试, 用以帮助找出物种, 而这种测试可以由实验室自己做或者由承包商完成。