



链滴

基础科研论文的底层逻辑

作者: [PTianwen](#)

原文链接: <https://ld246.com/article/1672795304582>

来源网站: 链滴

许可协议: [署名-相同方式共享 4.0 国际 \(CC BY-SA 4.0\)](#)

-

<p>首先，科研逻辑的概念是什么？简而言之，科研逻辑本质上是因果关系论证逻辑，我们做课题的程实质上就是对一串因果上下游关系的论证</p>
-

<p>那么，如何对因果关系是如何进行论证的？就是利用 rescue 实验，对科研逻辑中的因果关系进行充分论证！</p>
-

什么是 rescue 实验？</h2>
-

<p>说起 rescue 实验，不得不提他理论起源，那就是柯霍氏法则 (Koch's Postulates)。柯霍是一个病原微生物学家，他在研究中发现，为了证明一个病原体 and 疾病之间的因果关系必须要满足以下三点：1. 病原体和疾病表型具有相关性；2. 去除病原体，疾病表型减弱；3. 相同病原再次感染，可以重新出现疾病表型 (rescue)。通过总结，将以上三点成为柯霍氏法则，用于证明病原体和疾病之间的因果关系</p>
-

<p></p>
-

<p>随着 DNA 双螺旋结构的揭秘，我们进入了分子研究时代，于是，为了证明分子和表型之间的关系，根据最初的柯霍氏法则衍生出来了分子柯霍氏法则：1.基因和疾病表型有相关性；2. 去除基因，疾病表型减弱；3. 重新过表达该基因，被减弱的表型再次恢复 (rescue) </p>
-


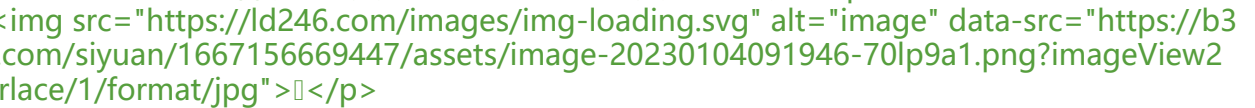
<p>为了方便大家完全理解，这里再为大家做个比喻，进行类比</p>
-

<p>比如一个水管，水从上游流向下游，在水管中间有一个黑匣子，我们看不到水管在黑匣子内部的结构，但是黑匣子上面有 9 个阀门，一旦通水，9 个阀门都会里飘起来，为了确定哪一个阀门控制着水从上游流向下游，我们需要在通水的情况下，逐个关闭阀门，如果关闭哪个阀门之后，下游水流被切了，提示我们该阀门很可能控制水流向下游，于是我们再打开阀门，发现水流恢复，这个再打开阀门过程就称之为 rescue 的过程，类比到实验上，就是我们做 rescue 实验的过程</p>
-

<p>相信大家已经看出来了，上面这个例子关闭阀门的过程，就相当于验证候选基因的过程，再次打开阀门的过程，就是 rescue 实验的过程，经过关闭 + 再打开的 rescue 这两个过程，就可以充分的证分子和疾病表型之间的因果上下游关系了。这也是科研逻辑因果关系论证的必要的两步：正向 + 反向实，这里的反向也就是我们说的 rescue</p>
-

<p>所以，我们可以得出，rescue 实验的本质就是控制逻辑上游不变，针对逻辑节点进行向干预，以观测逻辑上游对下游各个环节的影响是否出现恢复性改变。进而证实该环节是续环节的逻辑上游，也就是因，下游就是果</p>

结合 Cancer cell 的科研逻辑实例进行阐述 rescue 实验如何做的

-

- 这篇文章的提出并证实的科研逻辑（也就是 work model）是 KRAS*抑制 IRF2 表达，IRF2 抑制 XCL3 表达，CXCL3 招募 MDSC，MDSC 抑制 T 细胞，进而导致促癌表型
- 为了证实这个科研逻辑各环节之间的因果上下游关系，必须进行 rescue 实验。再次提醒：rescue 实验的本质就是控制逻辑上游不变，针对逻辑节点进行反向干预，以观测逻辑上游对下游各个环节的影响是否出现恢复性改变
- 比如，为了证实 IRF2 处于 CXCL3 的上游，首先必须进行正反向两个角度论证，正向论证就是过表达 IRF2 发现抑制 CXCL3 表达，反向论证就是敲除 IRF2，发现 CXCL3 表达增强。此外，为了证实 KRAS* 突变确实通过抑制 IRF2 激活 CXCL3 表达，还要进行 rescue 实验。即：在 KRAS 突变的情况下控制上游不变，既然 IRF2 被抑制，则我们进行反向干预，再过表达 IRF2 (rescue)，以观测 KRAS 对 CXCL3 的激活（下游）被削弱，以此证实 KRAS 突变确实通过抑制 IRF2，解除 IRF2 对 CXCL3 抑制，进而激活了 CXCL3 的表达。如此，则 KRAS—IRF2—CXCL3 这一因果上下游关系成立。同类拓展，以此类推，我们就可以证实该文章的逻辑框架中的每一个环节的因果上下游关系

-
-

在具体的科研课题中 rescue 实验如何设计呢？

-

- 具体而言，一般包括单节点 rescue、双节点 rescue 两种设计方式，当然再延申的则有多节点 rescue。在此，再次强调，rescue 实验设计的本质就是控制逻辑上游不变，针对逻辑节点进行反向干预，以观测逻辑上游对下游各个环节的影响是否出现恢复性改变
- 单节点 rescue** | 我们控制上游不变，比如保持 KRAS* 突变状态（上游）针对单个逻辑节点进行反向干预（rescue），比如删除 MDSCs（KRAS 突变下 MDSCs 是增多的，以反向干预就是删除），以观测上游对下游的影响是否恢复，这里就是观测 MDSCs 删除后对 KRAS 突变（上游）介导的 T 细胞功能和促癌表型的影响（下游）是否会消失。如果删除 MDSCs 可以使 KRAS 突变导致的 T 细胞抑制和促癌表型消失，则 MDSCs 逻辑节点的因果上下游关系得以论证。以此类推我们可以继续证实这篇研究论文逻辑框架中的各个逻辑节点是否处于猜想的逻辑因果上下游对应节点
- 双节点 rescue** | 我们控制上游不变，比如保持 KRAS* 突变状态（上游）针对两个逻辑节点进行反向干预（rescue），比如删除 MDSCs（KRAS 突变下 MDSCs 是增多的，以反向干预就是删除）的同时，再删除 T 细胞（MDSCs 删除后解除了其对 T 细胞的抑制，T 细胞增殖，因此反向干预就是再删除 T 细胞）；以观测上游对下游的影响是否回复，这里就是观测 MDSCs 删除后对 KRAS 突变（上游）介导的 T 细胞功能和促癌表型的影响（下游）是否会消失；同时也观测 T 细胞删除后对 MDSCs 删除引起的 KRAS 突变所致表型改变（抑癌）是否能够再次被恢复（促癌）。以便可以充分论证 KRAS*—（抑制）MDSC—（抑制）T 细胞—促癌表型这一逻辑因果上下游关系
- 事实上，在当前，研究论文中，如果只是发现了一个新的表型，根据其意义，大概能发表在 3-5 SCI（比如以上示例文章中的 KRAS* 突变促癌表型）；如果在表型基础上发现并证实了 1-2 个逻辑点因果关系，大概文章水平在 5-10 分 SCI（比如以上示例文章中的 KRAS* 突变通过招募 MDSC 抑制 T 细胞，导致促癌表型）；如果在表型基础上发现并证实 3-5 个逻辑节点的因果关系统型，文章水平才比较确信发到 10+ 水平 SCI（比如以上示例文章中的 KRAS* 突变通过抑制 IRF2 表达，激活了 CXCL3 表达，CXCL3 招募 MDSC，抑制 T 细胞，再导致促癌）

-