



DOI:10.14188/j.ajsh.20251004001

蝙蝠在生物医药研究中的应用前景

赵华斌^{1†}, 陈慧敏^{1,2†}

(1. 武汉大学 生命科学学院, 湖北 武汉 430072;

2. 西藏大学 生态环境学院, 西藏 拉萨 850000)

摘要: 翼手目动物, 通称蝙蝠, 其寿命远超同体型的其他哺乳动物类群, 对多种高致病性病毒表现出天然耐受力, 癌症发病率极低, 且是唯一能够主动飞行的哺乳动物类群。这些独特特征使蝙蝠成为抗衰老、病毒免疫、肿瘤抑制及代谢适应的重要研究模型。近年来, 来自生态学、演化生物学、基因组学、转录组学、生物化学与分子生物学、动物模型等多方面的证据表明, 蝙蝠的长寿与端粒维持、脱氧核糖核酸修复和炎症调控密切相关; 其病毒耐受性依赖于独特的干扰素系统、炎症小体调控及天然免疫应答模式; 其低癌症发生率可能与 p53 通路增强、基因组稳定性维持及逆转录转座子沉默等机制相关。此外, 蝙蝠还演化出高效的能量代谢、抗氧化及血糖调控系统, 以满足飞行所需的高能耗。系统综述了蝙蝠在衰老、免疫、肿瘤和代谢方面的分子适应机制, 并探讨其转化医学潜力, 旨在为人类相关疾病的防治提供新思路。未来需整合多学科研究手段, 进一步阐明其分子机制, 并推动基础发现向临床应用的转化。

关键词: 蝙蝠; 抗衰老; 病毒耐受; 肿瘤抑制; 代谢适应; 转化医学

中图分类号: Q95

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2025)06-0531-11

Application prospects of bats in biomedical research

Zhao Huabin^{1†}, Chen Huimin^{1,2†}

(1. College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China

2. School of Ecology and Environment, Xizang University, Lhasa 850000, Xizang, China)

Abstract: Bats (order Chiroptera) are the only mammals capable of powered flight. They exhibit lifespans significantly longer than those of other mammals of similar body size, show natural tolerance to many highly pathogenic viruses, and display remarkably low cancer incidence. These unique traits make bats an important model for studying anti-aging, viral immunity, tumor suppression, and metabolic adaptation. In recent years, evidence from ecology, evolution, genomics, transcriptomics, biochemistry and molecular biology, and animal models has revealed that bat longevity is closely linked to telomere maintenance, DNA (deoxyribonucleic acid) repair, and inflammation regulation; their viral tolerance arises from distinctive interferon systems, inflammasome modulation, and innate immune response patterns; and their low cancer incidence may be associated with enhanced p53 pathways, maintenance of genome stability, and repression of retrotransposons. In addition, bats have evolved highly efficient energy metabolism, antioxidant defenses, and blood glucose regulation systems to meet the high energetic demands of flight. This review systematically summarizes the molecular adaptations of bats in aging, immunity, cancer, and metabolism, and discusses their potential in translational medicine, with the aim of providing new perspectives for the prevention and treatment of human diseases. Future research should integrate multidisciplinary approaches to further elucidate the underlying molecular mechanisms and accelerate the translation of fundamental discoveries into clinical applications.

收稿日期: 2025-10-04 修回日期: 2025-11-22 接受日期: 2025-12-10

作者简介: 赵华斌(1980-), 男, 博士, 教授, 研究方向为动物多样性与适应性进化, E-mail: huabinzhao@whu.edu.cn; 陈慧敏(1999-), 女, 博士生, 研究方向为生物多样性与进化生态学, E-mail: huiminchen2022@163.com; [†] 为共同第一作者, 对本文有相同的贡献

引用格式: 赵华斌, 陈慧敏. 蝙蝠在生物医药研究中的应用前景[J]. 生物资源, 2025, 47(6): 531-541.

Zhao Huabin, Chen Huimin. Application prospects of bats in biomedical research [J]. Biotic Resources, 2025, 47(6): 531-541.

Key words: bats; anti-aging; viral tolerance; tumor suppression; metabolic adaptation; translational medicine

0 引言

生物医药研究将生物学和生理学原理应用于医学实践,旨在从分子层面解析疾病的复杂性,并通过调控微观机制实现治疗目的。天然产物自古以来就被广泛用于疾病防治,其中植物提取物不仅是重要的治疗资源,也是药物结构多样性的主要来源;现今已有相当一部分药物源于植物次生代谢产物的原型或改造形式^[1]。值得一提的是,蝙蝠科蝙蝠属多个物种的干燥粪便可入药,名为“夜明砂”,最早记载于《神农本草经》,别称天鼠屎、鼠矢、石肝等^[2-3]。随着基因组学、转录组学、蛋白质组学和合成生物学等前沿技术的融合,来自自然界的药物启发已由传统的偶然发现逐步转向系统性探索,并成为当前生物医药研究的重要前沿方向。

蝙蝠是哺乳纲(Mammalia)翼手目(Chiroptera)动物的通称,是哺乳动物中唯一能够真正飞行的类群。它们在演化过程中形成了独特的喉部回声定位系统,能够通过声波的持续时间和频率在全黑环境中感知周围环境^[4]。蝙蝠的生物多样性极为丰富,占全球哺乳动物物种的20%以上(>1400种),其中约70%的物种专性或兼性摄食昆虫,其余则以果实、花蜜、血液、鱼类或其他小型脊椎动物为食^[5-6]。在哺乳动物中,蝙蝠极具特殊性,主要体现在3个方面:(1)其超长寿命显著违背了“生存率理论”(rate of living theory)的预测,该理论假设代谢率与寿命呈负相关,即能量消耗越高寿命越短^[7];尽管蝙蝠的终身能量消耗均值(595 kcal/g)显著高于非飞行真兽类(275 kcal/g)和有袋类动物(138 kcal/g),一些蝙蝠物种其寿命可达20~40年,远超同等体型的其他哺乳动物^[8]。(2)蝙蝠对病毒表现出天然耐受性,携带的病毒数量较多,可能与其较高的物种多样性相关;目前已在蝙蝠中发现200余种可感染脊椎动物的病毒,其中绝大多数为RNA病毒,且多种病原体已在全球范围内引发疾病暴发^[9-11]。(3)蝙蝠表现出极低的癌症发病率;癌症通常源于有丝分裂细胞中遗传与表观遗传突变的积累,寿命延长意味着更多的细胞分裂次数和更长的致癌因素暴露时间,理论上应导致更高的癌症风险^[12-13];然而,在野生和圈养的长寿蝙蝠种群中几乎未见肿瘤发生^[13-18]。

因此,蝙蝠作为哺乳动物中的特殊类群,为人类疾病研究提供了独特视角,其在免疫调控、衰老延缓和代谢适应等方面的机制不仅对理解哺乳动物进化具有重要意义,也为免疫学、肿瘤学和药物开发等生

物医学领域提供了新思路。

本文系统综述了蝙蝠在衰老调控、病毒耐受、肿瘤抑制和代谢适应性等方面的最新研究进展,旨在为人类相关疾病的防治策略探索提供新的思路 and 方向。

1 衰老与长寿

哺乳动物的寿命通常与体型大小呈正相关,但对翼手目64种蝙蝠的分析显示,其实际寿命显著超过基于体型预测的预期值,可达体型相似的非飞行哺乳动物的3.5倍^[19]。其中,野外记录的布氏鼠耳蝠(*Myotis brandtii*)寿命长达41年,接近预测值的9.8倍^[20]。这种显著的长寿现象表明蝙蝠可能演化出独特的衰老调控机制。衰老是癌症、神经退行性疾病和心血管疾病等多种疾病的主要风险因素,其典型标志包括端粒缩短和慢性炎症等^[21-22]。蝙蝠不仅在整体衰老进程上表现出显著延缓,还具有极低的癌症发生率和卓越的DNA修复能力,因此被视为研究抗衰老机制的理想模型^[22-24]。这些特征使蝙蝠成为发掘抗衰老干预靶点、开发延缓年龄相关疾病新型策略的重要生物资源。本文将重点探讨蝙蝠衰老延缓的分子机制,主要包括:(1)端粒维持与DNA修复机制;(2)衰老相关炎症反应的抑制途径(图1)。

1.1 端粒维持与DNA修复机制

端粒是位于染色体末端的蛋白质-DNA复合结构,由重复序列及相关结合蛋白组成,能够保护染色体末端并维持基因组稳定^[25]。在真核细胞中,端粒会随细胞分裂逐渐缩短,这一过程与细胞衰老和个体寿命限制密切相关,其损伤还可促进多种年龄相关疾病的发生^[26-27]。然而,研究发现部分长寿蝙蝠物种并未表现出明显的端粒缩短现象,例如鼠耳蝠属(*Myotis*)物种在血液和成纤维细胞中虽不表达具有延长端粒功能的端粒酶,却未出现随年龄增加而缩短的端粒^[28-29]。这一现象提示长寿蝙蝠可能演化出了不依赖端粒酶的独特端粒维持机制以及更高效的DNA修复途径^[30-31]。

比较转录组分析结果显示,与其他哺乳动物相比,鼠耳蝠属蝙蝠多种组织中*atm*和*setx*基因均发生上调,其可能通过介导DNA损伤位点的转录沉默及保护复制叉处DNA的稳定性,从而参与蝙蝠端粒长度的维持^[28]。值得注意的是,这两个基因的缺陷在其他物种中均可引起端粒缩短和寿命减少。因

此,它们被认为是抗衰老研究中具有潜力的分子靶点^[32]。针对ATM和SETX同源通路的小分子激动剂或表达调控策略,开发ATM/SETX通路激动剂,模拟蝙蝠的端粒维持功能,为治疗端粒综合征(如先天性角化不良)和延缓细胞衰老提供新策略^[28]。此外,端粒延长替代通路(alternative lengthening of telomeres, ALT)也可能参与鼠耳蝠的端粒维持,但该假说尚需进一步的实验检验^[28]。深入解析蝙蝠ALT通路机制,有望为缺乏端粒酶活性的癌症(如某些肉瘤和神经胶质瘤)提供新的治疗靶点。

细胞复制过程中常伴随DNA损伤发生,而DNA修复基因的突变往往会导致类似加速衰老的表型^[33]。DNA双链断裂修复(DNA double-strand break repair)不仅有助于维持细胞寿命,还与长寿性状的进化密切相关^[34]。研究显示,鼠耳蝠在随年龄增长过程中,上调了与DNA损伤信号传导和修复相关的通路^[30]。此外,蝙蝠多个参与DNA损伤检查点和修复的关键基因(如 *atm*、*rad50*、*DNA-pkc*、*ku80*、*mdm2*)均经历了显著的正选择(positive selection, 一种自然选择类型,使得能够提升生存繁殖优势的有利性状在种群中扩散),在4种DNA聚

合酶编码基因(*pola1*、*pold1*、*polk*、*polm*)中也检测到正选择信号^[35-36]。以蝙蝠经过自然选择优化的DNA修复基因(如 *atm*、*rad50*等)为模型,筛选新型DNA修复增强剂,可用于减轻放疗/化疗副作用、预防年龄相关的基因组不稳定性,并作为放射防护药物的候选靶点^[36]。

1.2 衰老相关炎症的抑制途径

衰老是一个涉及细胞衰老、免疫衰老及器官功能障碍等多层面的复杂生物学过程,其显著特征是全身慢性低度炎症^[37]。衰老细胞分泌的衰老相关分泌表型(SASP)可促进慢性炎症并诱导正常细胞进入衰老状态,而慢性炎症则会进一步加速免疫细胞衰老,导致免疫功能下降、衰老细胞和炎症因子的清除能力减弱,从而形成炎症和衰老的恶性循环^[37]。因此,慢性炎症被认为是衰老的重要内源性驱动因素,而抑制炎症反应也被视为潜在的抗衰老策略。研究发现,鼠耳蝠属蝙蝠在衰老过程中未出现慢性炎症反应相关基因的上调,这与其他哺乳动物此类基因随年龄上调的普遍现象不一致,表明其已经演化出独特的抗衰老系统^[30]。

进一步的研究表明,蝙蝠在长期演化过程中形



图1 蝙蝠独特生物学性状的分子基础与转化前景

Figure 1 Molecular bases and translational prospects of unique biological traits in bats

成了多层次的抗炎调控机制,包括抑制NLR家族含pyrin结构域蛋白3(Nlrp3)炎症小体活性、减弱肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号传导以及抑制对细胞质DNA的应答^[38]。Nlrp3炎症小体可通过非经典半胱天冬酶11(Caspase-11)非依赖性途径调控外周组织和大脑中的年龄相关“无菌性”炎症,其缺失能保护小鼠免受随年龄增长而增强的先天免疫激活^[39]。在蝙蝠原代免疫细胞中,Nlrp3炎症小体的激活受到显著抑制,其机制涉及*nlrp3*基因转录启动减弱、新型剪接变体的存在以及富含亮氨酸重复序列结构域的修饰^[40]。研发靶向Nlrp3炎症小体的特异性干预策略,对于治疗动脉粥样硬化、2型糖尿病及神经退行性疾病等人类年龄相关的慢性炎症疾病,具有重要的转化潜力^[39]。此外,蝙蝠还能通过抑制TNF- α 表达减轻炎症,其在炎症刺激下表现出明显较低的TNF- α 水平^[41]。模拟蝙蝠的这种TNF信号抑制机制,为优化现有TNF抑制剂疗法(如治疗类风湿性关节炎)或开发新型免疫调节药物提供思路,实现抗炎效果的同时减少免疫抑制带来的副作用。同时,抑制干扰素基因刺激蛋白(STING/MITA)信号通路亦可能参与其中;已有研究表明,敲入大卫鼠耳蝠(*Myotis davidii*)*sting/mita*基因的小鼠较野生型小鼠呈现出更低水平的衰老相关炎症^[42]。因此,模拟蝙蝠抑制STING/MITA通路的天然机制,研发高效、特异性STING/MITA信号抑制剂,可成为治疗自身免疫性疾病(如红斑狼疮)及神经退行性疾病的新方向。

2 病毒耐受性

蝙蝠是多种重要人类病原体的天然宿主,包括尼帕病毒(Nipah virus)、亨德拉病毒(Hendra virus)、狂犬病病毒(Rabies virus)、埃博拉病毒(Ebola virus)以及类冠状病毒(Coronavirus-like virus)等。与其他哺乳动物不同,蝙蝠能够长期携带这些高致病性病毒而不表现出明显的临床症状,似乎已演化出独特的免疫适应机制,能够在维持无症状状态的同时有效控制甚至清除病毒(图1)^[43-48]。

2.1 免疫调节与病毒共存机制

在病毒侵染过程中,模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)能够识别病毒的病原相关分子模式并被激活,随后通过干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs)诱导干扰素(interferons, IFNs)的表达,从而驱动干扰素刺激基因(ISGs)的转录,进而激活宿主的抗病毒免疫应答^[49]。然而,病毒与宿主受体的相互作用常常会诱发促炎

细胞因子的异常分泌和定量失调,导致免疫细胞过度活化,从而引发组织损伤甚至致命并发症^[50]。与此不同,蝙蝠在有效清除病毒的同时,能够通过多层次的免疫调控机制避免免疫介导的组织损伤,形成对病毒感染的独特免疫适应策略^[51]。

蝙蝠通过关键免疫基因的演化改变来抑制过度炎症反应。研究发现,蝙蝠*tlr2*基因在共同祖先中发生突变并经历松弛选择,其与TLR1/TLR6的结合能力降低,从而削弱了炎症信号的传导^[52]。此外,*pyhin*基因家族作为已知的DNA炎症小体传感器,在蝙蝠中特异地缺失,这种缺失不仅有助于其适应飞行导致的氧化性DNA损伤,还能限制因DNA损伤而诱发的过度炎症反应,并减弱I型干扰素(type I interferons, IFN-I)的异常诱导^[53-54]。*pyhin*的丢失同时导致IFN- γ 通路激活受损,并伴随*irgm1*和*irgm2*等GTP酶基因的丢失^[54]。另一方面,蝙蝠通过Caspase-1与IL-1 β 之间的反向调控机制抑制炎症小体信号,从而减轻促炎反应与组织损伤^[55]。例如,黑妖狐蝠(*Pteropus alecto*)的Caspase-1基因受到正选择,第365位和371位氨基酸的特异性替换可抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β)和消皮素D(Gsdmd)的切割;而大卫鼠耳蝠IL-1 β 蛋白多个位点发生突变,使其难以被Caspase-1切割^[55]。同时,其他炎症相关基因也发生变异,如多个狐蝠物种缺失*nlrp1*基因,但肽聚糖识别蛋白1基因(*pglypr1*)和补体C5a受体2基因(*c5ar2*)发生基因复制;狐蝠科蝙蝠MyD88蛋白部分位点突变,则削弱其与TLR2结合,后诱导IL-8等炎症因子表达^[51]。这些在蝙蝠体内经历自然选择的特定免疫基因及其分子通路,为人类自身免疫性疾病和过度炎症反应相关疾病(如细胞因子风暴、脓毒症)的药物开发提供了全新的候选靶点。针对这些靶点设计小分子抑制剂或调控策略,有望实现更精准的免疫调控。

蝙蝠的干扰素系统相较于其他哺乳动物表现出显著的独特性^[56]。黑妖狐蝠IFN-I基因家族高度收缩,其中IFN- α 在多个组织和细胞中呈组成型表达,且在病毒感染后无显著变化;其ISGs在基础状态下高水平表达,但在IFN刺激后反而出现下调,这一特征可能在抑制病毒的同时有效控制了炎症^[57-58]。菊头蝠的IFN- δ 与IFN- ω 基因座发生适应性扩张,用以补偿IFN- α 的收缩,其中IFN- δ 表现出更强的抗病毒活性^[59]。在副黏病毒(paramyxovirus)感染时,蝙蝠优先激活IFN- β ,其抗病毒活性与其他哺乳动物的IFN-I和IFN- β 相当,但其体内组织的损伤风险更低^[60-61]。蝙蝠这种“预激活”且“低炎症”的干扰

素系统构架,为设计新型抗病毒治疗方案提供了生物学蓝图。例如,开发能够模拟蝙蝠 ISG 基础表达状态的免疫调节剂,或优先激活 IFN-III 通路的干预策略,可能在赋予机体抗病毒能力的同时,有效降低了传统 IFN-I 治疗引发的强烈炎症副作用。同时,蝙蝠 STING/MITA 蛋白的高保守丝氨酸残基(Ser358)发生突变,抑制其组成型激活,从而避免过度的干扰素应答及自身免疫性疾病^[62]。在转录调控方面,黑妖狐蝠的 IRF 转录因子功能增强,IRF7 在其体内组织中分布广泛,可快速激活 IFN 信号通路;IRF3 的第 185 位丝氨酸受到正选择,将该位点引入人 IRF3 可显著增强人类细胞的抗病毒能力^[63-64]。以蝙蝠 IRF3/IRF7 的增强特性为蓝本,筛选 IRF 通路激动剂,用于增强疫苗效价或作为广谱抗病毒药物的辅助成分。此外,黑妖狐蝠细胞中自噬相关结构处于组成型活跃状态,有助于高效清除病毒并维持炎症稳态^[65]。

2.2 对埃博拉和 SARS-CoV-2 病毒的耐受机制

特定的蝙蝠物种在感染埃博拉病毒和 SARS-CoV-2 病毒后不发病,与其独特的免疫适应机制相关。研究表明,蝙蝠对埃博拉病毒的耐受性与其宿主特异性 IFN-I 相关;蝙蝠 IFN-I 能在自身细胞中诱导强烈的先天免疫反应,从而显著抑制病毒复制,但在人体细胞中却难以发挥同样的抑制作用^[66-67]。此外,虽然蝙蝠的束缚蛋白(Tetherin)可在干扰素刺激下被诱导表达,但仅在过表达条件下才对埃博拉病毒表现出明显抑制,而人源束缚蛋白则能有效阻断埃博拉等丝状病毒从宿主细胞表面的出芽与释放^[68-69]。这些免疫应答差异可能是蝙蝠对埃博拉病毒具备高度耐受性的关键机制。

SARS-CoV-2 病毒的结构能够高效结合人类血管紧张素转换酶 2(Ace2)受体,其刺突蛋白(spike protein)S1-S2 交界处的多碱性弗林酶切位点由核苷酸插入形成,可被宿主蛋白酶切割,从而显著增强病毒感染力^[70]。然而,菊头蝠科蝙蝠可能通过平衡 Ace2 和膜联蛋白 A2 受体(Anxa2r)的功能实现对 SARS-CoV-2 的高度耐受性。尽管不同菊头蝠物种以及同一物种内个体对该病毒的易感性差异显著,但其关键宿主受体 Ace2 经历了趋同演化;例如马来菊头蝠(*Rhinolophus malayanus*)和非菊头蝠(*R. pusillus*)均演化出能有效结合 SARS-CoV-2 的 Ace2 突变体^[59]。同时,菊头蝠通过大片段重复导致 *anxa2r* 基因扩张,该基因的高表达能够显著抑制 SARS-CoV-2 的复制^[59]。对蝙蝠病毒受体多样性及演化路径的研究,不仅用于预测病毒的跨物种传

播风险,更可转化为具体的药物设计策略;例如,开发能竞争性阻断病毒吸附的小分子或多肽抑制剂,以创制广谱抗冠状病毒药物。

3 肿瘤抑制

癌症的发生源于细胞在生命周期中积累的遗传和表观遗传突变,这一过程在有丝分裂活跃的细胞类型中尤为显著。寿命越长的动物,其细胞分裂次数越多,暴露于内外源性致癌因素、慢性炎症和免疫衰退的时间也越长,理论上应具有更高的癌症风险^[12,71]。然而,无论在野生和圈养环境中,蝙蝠都极少被观察到发生肿瘤^[13-18]。现有研究表明,其抗癌能力可能源于多层面的协同适应,不仅涉及 p53 等关键肿瘤抑制因子的功能强化,还可能与基因组稳定性维持、免疫调控及炎症控制等机制密切相关。

3.1 p53 通路的功能强化

p53 是真核生物中重要的肿瘤抑制因子之一,可响应 DNA 损伤、氧化应激及致癌信号,通过诱导细胞周期停滞、凋亡和衰老及 DNA 修复等多种途径抑制肿瘤细胞的增殖^[72-73]。不同物种在细胞发生恶性转化所需的致癌打击(oncogenic hits)存在显著差异:小鼠成纤维细胞通常只需两次关键打击(*tp53* 或 *rb1* 的失活以及 *hras* 的激活)即可完成转化,而人成纤维细胞则往往需要 5 次打击^[74]。与此相比,多种蝙蝠的成纤维细胞仅需两次关键打击(如 p53 或 pRb 通路的失活以及 Ras 激活)即可实现转化^[13]。

蝙蝠可能通过 *tp53* 基因拷贝数扩张、启动子元件富集以及转录活性增强等多重机制显著提升 p53 功能。研究表明,大多数蝙蝠中存在 2~4 个 *tp53* 拷贝,莹鼠耳蝠(*Myotis lucifugus*)甚至检测到多达 7 个拷贝,其中包含两个完整的功能性拷贝,而一些未发生 *tp53* 基因复制的蝙蝠则依赖更多的启动子(6~7 个),通过转录调控机制增强 p53 表达^[13]。此外,蝙蝠成纤维细胞展现出显著高于人和小鼠的基础 p53 转录活性(部分蝙蝠物种的 p53 活性可超过 4 倍),且在 γ 射线诱导下, p53 转录水平进一步上调,并伴随更强烈的细胞凋亡表型^[13]。蝙蝠这种通过基因复制与转录调控,协同增强 p53 功能的独特模式,不仅揭示了其抵抗肿瘤的分子基础,更为人类开发模拟或增强 p53 活性的新型抗癌策略(如小分子激动剂或基因治疗)提供了进化启示与创新模板。

3.2 基因组稳定维持与抑癌调控

基因组不稳定性通过加速突变积累促进恶性表型的获得,是癌症发生的基础之一^[75]。在正常生理状态下,细胞依赖 DNA 损伤检查点、修复机制及有

丝分裂检查点等多层次系统以维持基因组的完整性,任一环节的失调均可能诱发基因组不稳定性,从而增加恶变风险^[76]。与此同时,慢性炎症微环境是癌症发生的重要基础之一:癌症早期,炎症细胞及炎症因子通过重塑肿瘤微环境促进细胞增殖与迁移;而在后期,肿瘤细胞则进一步利用炎症环境来增强扩散和转移能力^[77]。

值得注意的是,长寿蝙蝠针对这两大致癌基础均演化出了独特的适应机制。为应对基因组不稳定性,蝙蝠形成了高效的分子机制来维持基因组完整性、修复损伤并抑制肿瘤发生,从而有效抵御随年龄增长而累积的DNA损伤^[78-79]。研究表明,蝙蝠在DNA修复与肿瘤抑制方面表现出遗传强化:多个DNA修复、细胞增殖抑制及肿瘤抑制相关基因的表达上调,且33个肿瘤抑制基因和6个DNA修复基因显示正选择信号^[23,36]。这些在蝙蝠中经过自然选择优化的DNA修复与抑癌基因,为开发增强基因组稳定性、预防或治疗癌症的新型生物制剂或基因疗法提供了丰富的分子资源。此外,蝙蝠构建了高效的microRNA抑癌调控网络,其中3种对多种肿瘤具有抑制作用的miRNA(miR-101-3p、miR-16-5p、miR-143-3p)表达水平显著上调,而在乳腺癌和胰腺癌中起促进作用的miRNA(miR-221-5p)则表现为下调^[79]。这一天然高效且平衡的miRNA抑癌网络,为开发基于microRNA的癌症诊断标志物与靶向治疗策略提供了新的思路与分子工具。最后,蝙蝠还通过特异性抑制非LTR逆转录转座子活性,减少因转座元件跳跃导致的基因突变和基因组不稳定性,进一步增强了对癌症的抵抗力;研究亦证实,在长寿蝙蝠物种中的非LTR逆转录转座子的积累显著减少^[80]。蝙蝠对逆转录转座子的高效抑制机制,提示了通过抑制转座子活化以预防基因组不稳定性相关癌症的新型干预策略。

4 代谢适应性

飞行的能量消耗是陆地奔跑的3~15倍,蝙蝠在飞行时的代谢率最高可达静息状态的30倍以上,远超同等体型陆地哺乳动物的最大运动代谢率^[81]。维持如此极端的代谢水平不仅需要高效的能量与氧气供给系统,还伴随着大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,并对巨量糖类的消耗提出了精密调控要求。为此,蝙蝠在长期演化过程中形成了高效的能量代谢体系、强大的抗氧化防御机制以及独特的糖代谢适应策略,从而在飞行过程中实现能量供给与氧化平衡的稳定维持(图1)^[81-82]。

4.1 能量与氧气供给的系统适应

蝙蝠在演化过程中形成了一套极为高效的能量代谢与氧气供给系统,以平衡能量保存与爆发性飞行的需求。线粒体呼吸链提供了约95%的ATP,是运动所需能量的主要来源^[81]。研究表明,蝙蝠能量代谢相关基因在共同祖先阶段已发生特异性适应,其中23.08%的线粒体蛋白编码基因和4.9%的核编码氧化磷酸化基因受到正选择,显著高于其他哺乳动物^[81]。为满足飞行时极高的代谢需求,蝙蝠通过显著提升心率(飞行时可达约900次/min),并具备相对更大的心脏重量、更高的血红蛋白浓度、血细胞比容和红细胞数量,从而增强了血液的携氧能力与泵血效率,为飞行肌肉提供持续的能量与氧气供应^[83-85]。在呼吸系统方面,蝙蝠的肺部气体交换效率显著优于非飞行哺乳动物^[86]。尽管依旧采用效率较低的潮式通气模式,但其通过显著增大肺体积以增加呼吸表面积(肺泡约占肺实质的89%),且较宽的肺泡降低了吸气时的表面张力,从而节省能量^[86-87]。同时,蝙蝠血红蛋白具有更高的氧亲和力和较低的温度敏感性,使其在飞行过程中体温剧烈波动的情况下仍能高效运输氧气^[88]。这一特性可能源于血红蛋白 α 链关键位点的序列适应性改变,使其在高温环境下仍能保持氧亲和力,以满足飞行时极高的氧需求^[89]。蝙蝠血红蛋白独特的氧亲和力特性,为开发适用于人类输血医学或治疗缺血性疾病的下一代人造血液替代品或氧载体提供了优越的天然模板。此外,蝙蝠还通过提高Hsp70和Hsp90两种热休克蛋白的基础表达水平,有效缓解飞行过程中因代谢产热和高温造成的蛋白损伤^[90]。

4.2 抗氧化防御系统的激活与调控

蝙蝠在飞行过程中体温可骤升至42℃,导致线粒体氧化磷酸化过程加速并产生过量ROS,而ROS的积累与癌症、糖尿病、动脉粥样硬化等多种疾病的发病机制及衰老密切相关^[91-92]。然而,蝙蝠的平均寿命却远超同等体型的非飞行哺乳动物,提示其在演化过程中形成了高效机制以抵御氧化损伤^[93]。

蝙蝠的抗氧化防御系统极为发达。其血液、肝脏和肾脏中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性显著高于其他组织,而肝脏、心脏等组织中的 α -生育酚和 β -胡萝卜素含量甚至比大鼠和小鼠高出一到两个数量级,这些因素共同构成了强大的抗氧化防线,有效中和自由基并减轻氧化损伤^[94]。蝙蝠体内高效协同的抗氧化分子体系,为开发延缓衰老、预防退行性疾病的复合抗氧化剂或营养补充策略提供了直接的天

然参考。此外,蝙蝠的抗氧化能力具有高度的可塑性和可调节性。例如,冬眠蝙蝠的抗氧化蛋白表达量普遍高于非冬眠蝙蝠,大足鼠耳蝠(*Myotis pilosus*)会显著上调SOD、CAT和谷胱甘肽(Gsh)等抗氧化酶的表达以应对氧化应激^[95]。在冬眠状态下,其血液中的Gsh含量及SOD和CAT活性依然维持在较高水平,可能有助于缓解从冬眠过渡到活动状态过程中产生的氧化压力^[94]。

在缺氧环境中,ROS的过量产生可激活核因子E2相关因子2(Nrf2)、叉头框蛋白O(Foxos)等转录因子,从而诱导多种抗氧化蛋白的表达^[96]。研究表明,冬眠蝙蝠的内质网应激传感器——激活转录因子4(PERK-ATF4)信号通路被激活,进而促进蛋白激酶B(Akt)、Nrf2及核因子 κ B(NF- κ B)等关键抗氧化通路的活化^[97]。值得注意的是,蛰伏期蝙蝠体内谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferases, GST)和醌氧化还原酶1(Nqo1)水平依然与活动期相当,表明其抗氧化机制在低代谢状态下仍保持运转^[97]。进一步研究发现,尽管马铁菊头蝠(*Rhinolophus ferrumequinum*)从冬眠中觉醒时会产生大量的ROS,但其苏醒过程中磷酸化Nrf2、Keap1和Foxo1水平的上调能够迅速清除这些有害物质,从而有效保护大脑免受氧化损伤^[95]。蝙蝠通过精准调控Nrf2等核心通路以维持氧化平衡的机制,为开发治疗人类氧化应激相关疾病(如神经退行性疾病、缺血再灌注损伤)的靶向药物开辟了新途径。

4.3 糖代谢适应性与血糖稳态

食蜜或食果蝙蝠每晚能摄入相当于体重四分之一的糖分,这些糖几乎完全用于支持其休息与飞行的高能耗需求^[98-99]。为了应对如此巨大的糖负荷并避免高血糖,它们演化出高效的血糖调控机制,不仅保障了代谢稳态,也为人类糖尿病的防治研究提供了重要借鉴^[99]。

这些依赖高糖饮食的蝙蝠(如食蜜和食果蝙蝠)独立演化出高表达葡萄糖/果糖转运蛋白的适应性特征^[100]。例如,食蜜蝙蝠的蔗糖酶-异麦芽糖酶基因受到正选择,其结构域突变增强了对蔗糖的水解能力,而葡萄糖转运蛋白(Slc2a2)在肠道中持续高水平表达,加速了葡萄糖进入血液^[100]。同时,这些蝙蝠的十二指肠长度与食物含糖量正相关,并具有更多的肠细胞和微绒毛,从而显著提升了肠道吸收表面积,并为消化酶与转运蛋白提供了更大的分布空间^[100]。肠细胞数量的增加极大增强了肠道的吸收表面积,而微绒毛的增多则为葡萄糖转运蛋白和消化酶提供了更大的分布空间,共同构成了高效的

糖吸收基础^[100]。蝙蝠高效且精准的肠道糖吸收与转运体系,为糖尿病治疗提供了全新的仿生学思路:即通过设计特异性调节肠道葡萄糖吸收的抑制剂或激动剂,或增强外周细胞对葡萄糖的直接摄取与利用,从而开辟改善血糖控制的新靶点与策略。

蝙蝠还表现出独特的血糖调控模式。尽管食蜜和食果蝙蝠具有较大的胰岛体积和较高比例的 β 细胞(约66%),但其餐后血糖恢复正常时,胰岛素浓度并无显著变化,提示胰岛素并非其主要的快速调节因子^[101-103]。相反,高强度飞行被认为是关键机制。研究显示,蝙蝠血糖水平随飞行时间延长而下降,但仅在约75%的时间用于飞行时,血糖才会降至预期值,说明飞行通过显著增加能量消耗直接促进血糖利用^[99]。此外,飞行后肾脏中一氧化氮水平升高可能通过促进血管舒张和葡萄糖转运来缓解高血糖对肾脏的潜在损伤^[103]。蝙蝠这种不依赖胰岛素而通过高强度运动快速调控血糖的生理模式,为理解运动在血糖调节中的核心作用提供了强有力的进化医学证据,也为在糖尿病管理中开发模拟运动益处的“运动模拟药”奠定了理论基础。

5 总 结

蝙蝠是唯一能够主动飞行的哺乳动物,能够携带并与多种高致病性病毒长期共存而不发病,展现出独特的生物学特性,因而具有重要的生物医学研究价值。其超长寿命、对病毒的天然耐受性以及极低的癌症发生率,均与其在衰老调控、免疫平衡和代谢适应等方面演化出的特殊机制密切相关。此外,蝙蝠干燥粪便(夜明砂)作为传统中药,早在《神农本草经》中有记载,进一步凸显了其潜在的药用价值。因此,深入解析蝙蝠的独特生理和分子机制,不仅有助于揭示其抵御衰老、病毒侵袭和恶性病变的内在机理,也为人类相关疾病(如免疫紊乱、病毒性疾病和衰老相关疾病)的防治提供了新的思路与潜在靶点。

目前,蝙蝠研究仍处于起步阶段,未来亟需在多个层面开展深入探索:在分子和细胞水平系统解析蝙蝠衰老、免疫与代谢的调控机制;建立永生细胞系和类器官等体外模型,并结合基因编辑等技术验证关键靶点;同时强化基础学科(生物学、)医学相关学科(临床医学、免疫学、病毒学、药理学)、技术前沿学科(基因组学、合成生物学、人工智能、大数据科学、结构生物学)、转化与应用学科(公共卫生学、药物研发、生物工程)等多学科交叉,推动基础研究向临床应用转化,从而为相关疾病的防治提供全新的解决方案。

参考文献

- [1] Chopra B, Dhingra A K. Natural products: a lead for drug discovery and development[J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(9): 4660-4702.
- [2] 刘莹莹, 冯江, 江廷磊. 蝙蝠的生态系统服务研究进展[J]. *兽类学报*, 2025, 45(2): 137-151.
Liu Y Y, Feng J, Jiang T L. Research progress on ecosystem services provided by bats[J]. *Acta Theriologica Sinica*, 2025, 45(2): 137-151.
- [3] Riccucci M. Bats as materia medica: an ethnomedical review and implications for conservation [J]. *Vespertilio*, 2012, 16: 249-270.
- [4] Teeling E C, Dool S, Springer M S. Phylogenies, fossils and functional genes: the evolution of echolocation in bats[M]//*Evolutionary History of Bats*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2012: 1-22.
- [5] 江廷磊, 赵华斌, 何彪, 等. 中国蝙蝠生物学研究进展及其保护对策[J]. *兽类学报*, 2020, 40(6): 539-559.
Jiang T L, Zhao H B, He B, et al. Research progress of bat biology and conservation strategies in China[J]. *Acta Theriologica Sinica*, 2020, 40(6): 539-559.
- [6] Kunz T H, Braun de Torrez E, Bauer D, et al. Ecosystem services provided by bats[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1223(1): 1-38.
- [7] Sohal R S. The rate of living theory: a contemporary interpretation [M]//*Insect Aging*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1986: 23-44.
- [8] Austad S N, Fischer K E. Mammalian aging, metabolism, and ecology: evidence from the bats and marsupials[J]. *Journal of Gerontology*, 1991, 46(2): B47-B53.
- [9] Jones K E, Patel N G, Levy M A, et al. Global trends in emerging infectious diseases[J]. *Nature*, 2008, 451(7181): 990-993.
- [10] Moratelli R, Calisher C H. Bats and zoonotic viruses: can we confidently link bats with emerging deadly viruses? [J]. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 2015, 110(1): 1-22.
- [11] Mollentze N, Streicker D G. Viral zoonotic risk is homogenous among taxonomic orders of mammalian and avian reservoir hosts [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(17): 9423-9430.
- [12] Berben L, Floris G, Wildiers H, et al. Cancer and aging: two tightly interconnected biological processes [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1400.
- [13] Athar F, Zheng Z Z, Riquier S, et al. Limited cell-autonomous anticancer mechanisms in long-lived bats[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 4125.
- [14] Vincze O, Colchero F, Lemaitre J F, et al. Cancer risk across mammals [J]. *Nature*, 2022, 601(7892): 263-267.
- [15] Siegal-Willott J, Heard D, Sliess N, et al. Microchip-associated leiomyosarcoma in an Egyptian fruit bat (*Rousettus aegyptiacus*) [J]. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2007, 38(2): 352-356.
- [16] Bradford C, Jennings R, Ramos-Vara J. Gastrointestinal leiomyosarcoma in an Egyptian fruit bat (*Rousettus aegyptiacus*) [J]. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2010, 22(3): 462-465.
- [17] McLelland D J, Dutton C J, Barker I K. Sarcomatoid carcinoma in the lung of an Egyptian fruit bat (*Rousettus aegyptiacus*) [J]. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2009, 21(1): 160-163.
- [18] Pace C, Haulena M, Strobel M, et al. A review of neoplasms in a population of Jamaican fruit bats (*Artibeus jamaicensis*) under human care [J]. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2022, 53(3): 583-592.
- [19] Wilkinson G S, South J M. Life history, ecology and longevity in bats[J]. *Aging Cell*, 2002, 1(2): 124-131.
- [20] Podlitsky A J, Khritankov A M, Ovodov N D, et al. A new field record for bat longevity[J]. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2005, 60(11): 1366-1368.
- [21] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe[J]. *Cell*, 2023, 186(2): 243-278.
- [22] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [23] Cooper L N, Ansari M Y, Capshaw G, et al. Bats as instructive animal models for studying longevity and aging [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2024, 1541(1): 10-23.
- [24] Power M L, Foley N M, Jones G, et al. Taking flight: an ecological, evolutionary and genomic perspective on bat telomeres[J]. *Molecular Ecology*, 2022, 31(23): 6053-6068.
- [25] Jafri M A, Ansari S A, Alqahtani M H, et al. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies [J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1): 69.
- [26] Blackburn E H, Epel E S, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection[J]. *Science*, 2015, 350(6265): 1193-1198.
- [27] Chakravarti D, LaBella K A, DePinho R A. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2021, 184(2): 306-322.

- [28] Foley N M, Hughes G M, Huang Z X, et al. Growing old, yet staying young: the role of telomeres in bats' exceptional longevity [J]. *Science Advances*, 2018, 4 (2): eaao0926.
- [29] Blasco M A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2005, 6(8): 611-622.
- [30] Huang Z X, Whelan C V, Foley N M, et al. Longitudinal comparative transcriptomics reveals unique mechanisms underlying extended healthspan in bats [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(7): 1110-1120.
- [31] Cesare A J, Reddel R R. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2010, 11(5): 319-330.
- [32] Elson A, Wang Y Q, Daugherty C J, et al. Pleiotropic defects in ataxia-telangiectasia protein-deficient mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996, 93(23): 13084-13089.
- [33] Hastay P, Campisi J, Hoeijmakers J, et al. Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? [J]. *Science*, 2003, 299(5611): 1355-1359.
- [34] Tian X, Firsanov D, Zhang Z H, et al. SIRT6 is responsible for more efficient DNA double-strand break repair in long-lived species [J]. *Cell*, 2019, 177(3): 622-638.
- [35] Zhang G J, Cowled C, Shi Z L, et al. Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity [J]. *Science*, 2013, 339 (6118): 456-460.
- [36] Scheben A, Mendivil Ramos O, Kramer M, et al. Long-read sequencing reveals rapid evolution of immunity- and cancer-related genes in bats [J]. *Genome Biology and Evolution*, 2023, 15(9): evad148.
- [37] Li X, Li C T, Zhang W Y, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 239.
- [38] Gorbunova V, Seluanov A, Kennedy B K. The world goes bats: living longer and tolerating viruses [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(1): 31-43.
- [39] Youm Y H, Grant R W, McCabe L R, et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging [J]. *Cell Metabolism*, 2013, 18(4): 519-532.
- [40] Ahn M, Anderson D E, Zhang Q, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host [J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4(5): 789-799.
- [41] Banerjee A, Rapin N, Bollinger T, et al. Lack of inflammatory gene expression in bats: a unique role for a transcription repressor [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 2232.
- [42] Wang X, Jia J K, Wang Q, et al. *Myotis bat* STING attenuates aging-related inflammation in female mice [J]. *Zoological Research*, 2024, 45(5): 961-971.
- [43] Irving A T, Ahn M, Goh G, et al. Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir [J]. *Nature*, 2021, 589(7842): 363-370.
- [44] Middleton D J, Morrissy C J, van der Heide B M, et al. Experimental Nipah virus infection in pteropid bats (*Pteropus poliocephalus*) [J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2007, 136(4): 266-272.
- [45] Halpin K, Hyatt A D, Fogarty R, et al. Pteropid bats are confirmed as the reservoir hosts of henipaviruses: a comprehensive experimental study of virus transmission [J]. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2011, 85(5): 946-951.
- [46] Liu Y, Zhang S F, Zhao J H, et al. Isolation of Irkut virus from a *Murina leucogaster* bat in China [J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7(3): e2097.
- [47] Paweska J T, Storm N, Grobbelaar A A, et al. Experimental inoculation of Egyptian fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*) with Ebola virus [J]. *Viruses*, 2016, 8 (2): 29.
- [48] Lau S K P, Woo P C Y, Li K S M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(39): 14040-14045.
- [49] Chow K T, Gale M Jr. SnapShot: interferon signaling [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1808-1808.
- [50] Manickam C, Shah S V, Lucar O, et al. Cytokine-mediated tissue injury in non-human primate models of viral infections [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2862.
- [51] Tian S L, Zeng J M, Jiao H W, et al. Comparative analyses of bat genomes identify distinct evolution of immunity in Old World fruit bats [J]. *Science Advances*, 2023, 9(18): eadd0141.
- [52] Zeng J M, Zhang X Y, Huang C, et al. Dampened TLR2 - mediated inflammatory signaling in bats [J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2025, 42 (1) : msae253.
- [53] Härtlova A, Erttmann S F, Raffi F A, et al. DNA damage primes the type I interferon system *via* the cytosolic DNA sensor STING to promote anti-microbial innate immunity [J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 332-343.

- [54] Ahn M, Cui J, Irving A T, et al. Unique loss of the PYHIN gene family in bats amongst mammals: implications for inflammasome sensing[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21722.
- [55] Goh G, Ahn M, Zhu F, et al. Complementary regulation of caspase-1 and IL-1 β reveals additional mechanisms of dampened inflammation in bats[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(46): 28939-28949.
- [56] Bondet V, Le Baut M, Le Poder S, et al. Constitutive IFN α protein production in bats[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 735866.
- [57] Zhou P, Tachedjian M, Wynne J W, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(10): 2696-2701.
- [58] De La Cruz-Rivera P C, Kanchwala M, Liang H Q, et al. The IFN response in bats displays distinctive IFN-stimulated gene expression kinetics with atypical RNASEL induction[J]. *Journal of Immunology*, 2018, 200(1): 209-217.
- [59] Tian S L, Si J Y, Zhang L B, et al. Comparative genomics provides insights into chromosomal evolution and immunological adaptation in horseshoe bats[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2025, 9(4): 705-720.
- [60] Zhou P, Cowled C, Todd S, et al. Type III IFNs in pteropid bats: differential expression patterns provide evidence for distinct roles in antiviral immunity [J]. *Journal of Immunology*, 2011, 186(5): 3138-3147.
- [61] Lazear H M, Schoggins J W, Diamond M S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 907-923.
- [62] Xie J Z, Li Y, Shen X R, et al. Dampened STING-dependent interferon activation in bats[J]. *Cell Host and Microbe*, 2018, 23(3): 297-301.
- [63] Zhou P, Cowled C, Mansell A, et al. IRF7 in the Australian black flying fox, *Pteropus alecto*: evidence for a unique expression pattern and functional conservation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103875.
- [64] Banerjee A, Zhang X, Yip A, et al. Positive selection of a serine residue in bat IRF3 confers enhanced antiviral protection[J]. *iScience*, 2020, 23(3): 100958.
- [65] Laing E D, Sterling S L, Weir D L, et al. Enhanced autophagy contributes to reduced viral infection in black flying fox cells[J]. *Viruses*, 2019, 11(3): 260.
- [66] Towner J S, Amman B R, Sealy T K, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats [J]. *PLoS Pathogens*, 2009, 5 (7) : e1000536.
- [67] Kuzmin I V, Schwarz T M, Ilinykh P A, et al. Innate immune responses of bat and human cells to filoviruses: commonalities and distinctions[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(8): e02471.
- [68] Hoffmann M, Nehlmeier I, Brinkmann C, et al. Tetherin inhibits Nipah virus but not Ebola virus replication in fruit bat cells[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(3): e01821.
- [69] Kaletsky R L, Francica J R, Agrawal-Gamse C, et al. Tetherin-mediated restriction of filovirus budding is antagonized by the Ebola glycoprotein[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(8): 2886-2891.
- [70] Andersen K G, Rambaut A, Lipkin W I, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(4): 450-452.
- [71] Doll R. Commentary: The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2004, 33(6): 1183-1184.
- [72] Avivi A, Ashur-Fabian O, Joel A, et al. P53 in blind subterranean mole rats - loss-of-function versus gain-of-function activities on newly cloned *Spalax* target genes [J]. *Oncogene*, 2007, 26(17): 2507-2512.
- [73] Vousden K H, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(8): 594-604.
- [74] Rangarajan A, Hong S J, Gifford A, et al. Species- and cell type-specific requirements for cellular transformation[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(2): 171-183.
- [75] Hatakeyama M, Nozawa H. Hallmarks of cancer: after the next generation [J]. *Cancer Science*, 2022, 113: 885.
- [76] Yao Y X, Dai W. Genomic instability and cancer[J]. *Journal of Carcinogenesis and Mutagenesis*, 2014, 5: 1000165.
- [77] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [78] Seluanov A, Gladyshev V N, Vijg J, et al. Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2018, 18(7): 433-441.
- [79] Huang Z X, Jebb D, Teeling E C. Blood miRNomes and transcriptomes reveal novel longevity mechanisms in the long-lived bat, *Myotis myotis* [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 906.
- [80] Ricci M, Peona V, Boattini A, et al. Comparative analysis of bats and rodents' genomes suggests a relation between non-LTR retrotransposons, cancer inci-

- dence, and ageing [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13: 9039.
- [81] Shen Y-Y, Liang L, Zhu Z-H, et al. Adaptive evolution of energy metabolism genes and the origin of flight in bats [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107 (19): 8666-8671.
- [82] Thomas S P, Suthers R A. The physiology and energetics of bat flight [J]. *Journal of Experimental Biology*, 1972, 57(2): 317-335.
- [83] Keicher L, Shipley J R, Dietzer M T, et al. Heart rate monitoring reveals differential seasonal energetic trade-offs in male noctule bats [J]. *Proceedings Biological Sciences*, 2024, 291(2026): 20240855.
- [84] O'Mara M T, Wikelski M, Voigt C C, et al. Cyclic bouts of extreme bradycardia counteract the high metabolism of frugivorous bats [J]. *eLife*, 2017, 6: e26686.
- [85] Jürgens K D, Bartels H, Bartels R. Blood oxygen transport and organ weights of small bats and small non-flying mammals [J]. *Respiration Physiology*, 1981, 45 (3): 243-260.
- [86] Maina J N, Thomas S P, Hyde D M. A morphometric study of the lungs of different sized bats: correlations between structure and function of the chiropteran lung [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 1991, 333 (1266): 31-50.
- [87] Maina J N. What it takes to fly: the structural and functional respiratory refinements in birds and bats [J]. *The Journal of Experimental Biology*, 2000, 203 (20): 3045-3064.
- [88] Arévalo F, Pérez-Suárez G, Lóapez-Luna P. Oxygen-binding properties of bat hemoglobins [J]. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*, 1991, 99(1): 77-81.
- [89] Liu Y, Dong D, Han N J, et al. Molecular cloning and evolutionary analysis of hemoglobin alpha-chain genes in bats [J]. *Biochemical Genetics*, 2009, 47 (3/4): 257-265.
- [90] Ten Chionh Y G, Cui J, Koh J, et al. High basal heat-shock protein expression in bats confers resistance to cellular heat/oxidative stress [J]. *Cell Stress and Chaperones*, 2019, 24(4): 835-849.
- [91] Hanadhita D, Satyaningtijas A S, Agungpriyono S. Bats oxidative stress defense [J]. *Journal of the Indonesian Veterinary Research*, 2019, 3(1): 825-834.
- [92] Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function [J]. *Physiological Reviews*, 2002, 82(1): 47-95.
- [93] Munshi-South J, Wilkinson G S. Bats and birds: exceptional longevity despite high metabolic rates [J]. *Ageing Research Reviews*, 2010, 9(1): 12-19.
- [94] Wilhelm Filho D, Althoff S L, Dafré A L, et al. Antioxidant defenses, longevity and ecophysiology of South American bats [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Toxicology & Pharmacology*, 2007, 146(1/2): 214-220.
- [95] Yin Q Y, Ge H X, Liao C C, et al. Antioxidant defenses in the brains of bats during hibernation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152135.
- [96] Hermes-Lima M, Moreira D C, Rivera-Ingraham G A, et al. Preparation for oxidative stress under hypoxia and metabolic depression: revisiting the proposal two decades later [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 89: 1122-1143.
- [97] Huang W J, Liao C C, Han Y J, et al. Co-activation of Akt, Nrf2, and NF- κ B signals under UPRER in torpid *Myotis ricketti* bats for survival [J]. *Communications Biology*, 2020, 3(1): 658.
- [98] Baker H G, Baker I, Hodges S A. Sugar composition of nectars and fruits consumed by birds and bats in the tropics and subtropics [J]. *Biotropica*, 1998, 30(4): 559-586.
- [99] Kelm D H, Simon R, Kuhlow D, et al. High activity enables life on a high-sugar diet: blood glucose regulation in nectar-feeding bats [J]. *Proceedings Biological Sciences*, 2011, 278(1724): 3490-3496.
- [100] Camacho J, Bernal-Rivera A, Peña V, et al. Sugar assimilation underlying dietary evolution of Neotropical bats [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2024, 8(9): 1735-1750.
- [101] Contini M, Cruz G D, Althoff S F, et al. Heterogeneity in the preferential diet of neotropical bats impacts the pancreatic islet mass and α and β cell distribution [J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2024, 348: 114449.
- [102] Protzek A O P, Rafacho A, Viscelli B A, et al. Insulin and glucose sensitivity, insulin secretion and β -cell distribution in endocrine pancreas of the fruit bat *Artibeus lituratus* [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2010, 157(2): 142-148.
- [103] Castro D L J, Freitas R M P, Silva S B, et al. Insulin and glucose regulation at rest and during flight in a Neotropical nectar-feeding bat [J]. *Mammalian Biology*, 2021, 101(6): 987-996.