



Max Nieuwdorp 准备了一份人类粪便以供移植。

图片来源:TIM WONG

臭烘烘的“香饽饽”

粪便移植渐为主流医学界接受

在担任荷兰阿姆斯特丹学术医学中心(AMC)内科医生之后不久,Max Nieuwdorp 遇到了一个棘手的病例:一名81岁的女性因尿路感染引起的并发症而入院治疗。她有严重的褥疮,且高烧不退、无法进食。在抗生素已经消灭了病人的结肠微生物种群后,一种名为艰难梭菌的机会性致病病菌入侵了她的身体,引起了严重腹泻和炎症性肠病。

成功案例

单单在美国,艰难梭菌这个“臭名昭著”的病原体在一年中已经至少使1.4万人丧命。治疗中,这名女性患者使用了几个疗程的万古霉素(这类病例中的常用抗生素)。但是,正如经常发生的一样,细菌产生了抗药性。

Nieuwdorp 不甘眼睁睁地看着病人生命的流逝。“我很年轻和幼稚。”他说,并开始检索医学期刊数据库以寻找任何可以挽救病人生命的方法。当他找到1958年Ben Eiseman(当时是美国科罗拉多大学丹佛分校的内科医生)的论文时,他知道自己该如何做了。我打算采取粪便移植的治疗措施,Nieuwdorp 告诉他的主管——Joep Bartelsman。

很快,Bartelsman 意识到 Nieuwdorp 并不是在开玩笑,他同意了 Nieuwdorp 的方案。治疗方案很简单:他们将对该病人进行结肠冲洗(希望借此也能清除艰难梭菌),并用来自捐赠者(她的儿子)的健康菌群替代。他们将她儿子的排泄物和盐水混合,通过插在鼻子上的一个薄塑料管,将混合物直接注射入病人的十二指肠。

治疗三天后,该病人出院了。Nieuwdorp 和 Bartelsman 决定在接下来的几个月治疗另外6名艰难梭菌患者。由于这种不寻常的治疗会令人尴尬,他们都会等到同事们午饭休息时才开展工作。其中4名病人立刻痊愈,另外两人接受了来自第二名捐赠者的粪便移植。

但是,当 Nieuwdorp 将结果呈现在医院会议上时,一名内科医生提出了质疑:“如果你想通过粪便治疗艰难梭菌感染者,你为什么不要把该方法也应用到心血管病人身上呢?”

类似的怀疑已成过去时。现在很多医生都同意艰难梭菌肠道感染能够通过粪便移植的方法治愈。研究人员还认为,这种大规模替代肠道微生物菌群的方法也有助于治疗其他疾病,例如炎症性肠病、糖尿病和难以捉摸的慢性疲劳综合征。越来越多的医生采用了粪便移植这种治疗措施。

Nieuwdorp 说,现在仍缺失的是一个真正科学的方法来开展粪便移植。Nieuwdorp 已经成为推广更多研究的主要倡导者。今年1月,AMC 团队在《新英格兰医学杂志》(NEJM)上发表的文章描述了一个粪便移植的随机对照临床试验——这类研究首次被公开报道。Nieuwdorp 还和其他实验室科学家开展合作,以更好地理解其作用机制。他希望,这些研究最终能帮助医生由粪便移植转为更精细的治疗手段:给病人注入选定的菌株。

成为主流

Eiseman 开创性的论文发表在《外科学》杂志上,描述了用肛门灌注液状粪便的方法治愈了4名患假膜性小肠结肠炎的病人。(症状和艰难梭菌严重感染的病人相似,但可能由一种不同的细菌引起。)这不是首次在医疗中使用粪便,用粪便悬浮液治疗食物中毒和严重腹泻首次由中国医生于4世纪进行,到了17世纪,它们被用来治疗有肠道疾病的乳牛。

2010年,《纽约时报》刊登了一篇文章——美国明尼阿波利斯市明尼苏达大学医学中心的胃肠病学家 Alexander Khoruts 用粪便移植的方法成功治愈了一名艰难梭菌严重感染的患者,之后美国学界对粪便移植的研究兴趣愈发浓厚。Nieuwdorp 说:“我意识到,为

让这个疗法能够被医生所接受,我们必须开展随机临床试验。”

随后的研究比较了粪便移植和万古霉素或万古霉素和肠道冲洗相结合的方式的治疗。研究人员选定了120名患者,但研究数据和安全监测在对43名病人进行试验后即终止,因为继续下去将不符合道德要求:94%接受粪便移植的患者得到治愈,相比之下,试验对照组的数据分别只有31%和23%。这一结果发表在NEJM上,“这使粪便移植又向主流医学迈进了一步。”Khoruts 说。

作用机制

了解粪便移植的作用原理是使治疗更加安全的关键。捐献者的粪便在术后会不会遗留在患者体内?哪一种细菌具有左右健康与疾病的能力?移植的微生物是如何与患者体内的微生物相互作用的? Nieuwdorp 与荷兰瓦赫宁根大学微生物生态学家 Willem de Vos(厌氧菌类的专家)展开合作,他们的团队是人类肠道领域研究的翘楚。de Vos 说:“我们已经证明,一些重要的菌株在艰难梭菌患者体内丧失了,而另外一些有害的菌株大行其道。”他的研究还证明,艰难梭菌患者体内的微生物多样性程度仅仅与一名1岁大的儿童相当。但经过抑制治疗之后,来自捐赠者的厌氧性细菌会停留在患者的肠道内,帮助患者恢复微生物多样性。

Nieuwdorp 的同事还包括瑞典哥德堡大学的 Fredrik Backhed,Backhed 管理着一座老鼠实验设施,那里的试验对象会在完全无菌的条件下生长,使科学家得以研究特定菌株的效果。Nieuwdorp 说:“我们正在对不同的捐赠者进行试验,以便找出可以左右健康与疾病的超级细菌。”

实验的希望在于:医生最终能够控制这些细菌的排泄与灌输。但澳大利亚消化疾病中心的胃肠病学家 Thomas Borody 说,这种经过培

“粪便移植为治疗很多疾病提供了新希望。但该领域的先驱者表示,还需要对它们进行更加科学地研究。”

养的细菌可能会产生副作用,相比拥有完整生态系统的粪便,其治愈效果要低。并且随着在实验室中不断繁殖,细菌可能会发生变异,丧失治愈能力。

许多人仍然相信细菌灌肠是行之有效的办法。最近,一个由日本东京大学 Kenya Honda 领导的小组报告:在治疗患有结肠炎和过敏性腹泻的老鼠的过程中,研究人员以17种无害的梭菌(曾被证明可以刺激免疫系统分泌调节T细胞)为治疗手段,有效地抑制了免疫反应过度。

在一项名为 RePOOPulate 的实验项目中,一个由加拿大金斯顿皇后大学的 Elaine Petrof 和圭尔夫大学的 Emma Allen-Vercoe 领导的研究小组,成功开发出一个由33个菌种组成的粪便装置,用于治疗艰难梭菌和炎症性肠病。他们希望这些菌种在为完整的粪便移植提供帮助的同时风险更小。Allen-Vercoe 最初培养了70个菌种,Petrof 以每一种菌种的致病性和抗生素抗性为依据,最终从中选出了33种。她说,在作最终选择的时候她依靠的是自己的判断力:“我会把这坨臭烘烘的东西塞进我妈妈的身体里吗?不会!那么我将把这个菌种剔除出去。”

一家名为 Rebiotix 的美国公司也是同道中人。最近,美国食品药品监督管理局放行了旨在治愈艰难梭菌的一项临床二期实验。Rebiotix 公司的创立者兼 CEO Lee Jones 在一份邮件中写道:“我们并不认为本公司的产品是粪便移植,相反,我们正在开发的是一种基于生物医药形式的微生物修复治疗方法。”

Nieuwdorp 认为这种治疗方法还存在多种可能性,但他认为要实现这些可能性需要时间。他说:“现在我36岁,如果到我60岁的时候微生物群分析可以成为医院实验室的标准程序,我将感到非常开心。”目前,粪便移植的禁忌已经不复存在,Nieuwdorp 对此感到非常开心。(段歆淳)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

政事

婴儿研究争议促 美权衡知情同意条例



关于知情同意条款的争论源于一项针对早产儿的研究。图片来源:Chris Sternal-Johnson

伴随一场关于早产儿研究的激烈争论,美国政府正在考虑改变生物医学研究人员告知病人一些临床试验风险的方式。这些规则和争论——使今年的一些新生儿研究被搁置数月——是上周美国健康与人类服务部(HHS)在华盛顿举行的一个长达1天的公众听证会的主题。

这场争论在生物伦理学界分歧很大,也给美国国立卫生研究院(NIH)带来了麻烦。NIH 一直资助新生儿研究,和人类研究保护办公室(OHRP)站在对立面。(OHRP 是针对研究伦理的联邦监管机构。)相比现有的医疗效果,OHRP 聚焦于如何最好在伦理上对研究进行管理——自从国会在2010年的《平价医疗法案》下又给这类研究拨款11亿美元,OHRP 的工作又增加了。

这场争论始于3月,OHRP 公开了一封批评 SUPPORT 主管的信件。SUPPORT 是一项耗资2000万美元,囊括23家医院的研究。SUPPORT 试图确定通常为早产儿设立的血氧水平和预防严重疾病的关系。

不以营利为目的的监督组织“公共市民”将 OHRP 的传播给记者,引起了媒体的广泛关注。OHRP 控告研究人员未能向研究中1300名婴儿的父母提供足够的警告。

然而,很多研究人员和 NIH 并不赞同 OHRP 的立场。6月,在《新英格兰医学杂志》的一篇社论中,NIH 院长 Francis Collins 认为,考虑到 SUPPORT 出色的设计和重要性,OHRP 的信是不合适的。Collins 出人意料的尖锐话语表明,有13年历史的 OHRP 正在被遏制。

研究人员表示,这场争论使一些涉及婴儿的研究中断,与此同时,一些组织者在评估和修改用于获得(病人的)知情首肯的材料。美国国家儿童健康和人类发展研究所(NICHHD)新生儿研究协作网的几个研究点停止招募新的病人以开展6个正在进行的试验。

美国爱荷华大学的 Edward F. Bell 表示:“OHRP 的信引发了大量的详细审查和深刻反省。”(段歆淳)

人事

诺奖得主受雇美斯坦福大学



Carl Wieman

图片来源:Noah Berger

现在,Carl Wieman 的“提高大学科学教育改革运动”将立足于美国斯坦福大学。这位诺贝尔物理学奖获得者、前白宫科学教育的“独裁者”受雇于该大学物理学系和教育研究生院。于9月1日生效的聘任合同给予 Wieman 一个学术职位,以便其从新方向进行学习研究。

2010年,Wieman 从加拿大英属哥伦比亚大学加入奥巴马政府,负责处理有关制定科学政策的问题,其中也包括与 STEM(科学、技术、工程和数学)教育政策制定的有关问题。他和妻子 Sarah Gilbert 领导了一个以其名字命名的学会,他与数个科学院系合作,以通过改变其教学方法,来改造本科课程。该项目的一个是:制作了有效教学实践汇编。

Wieman 表示,与在白宫科学技术政策办公室度过的两年时间相比,这个新工作让他“将时间花费在自己能找到更多乐趣和更令人满意的事情上”。在那个为了与多发性骨髓瘤作斗争而突然于2012年6月离开的岗位上,他试图改造每年为 STEM 教育提供的30亿美元的联邦投资。

在英属哥伦比亚大学和白宫,Wieman 正试着“找到方法让人们去做他们不想做的事情”。他补充道,这些努力“可能是必要的,但是它们不那么有趣”。他表示,那两种体验在其事业生涯里,“给了我更自私一点的权力。”该工作涉及到有趣的智力问题,与优秀学生和合作者合作,还有写论文。”他说。

但是这些学术诉求并非意味着完全提取自教育政策制定的前沿。“我将继续倡导有效教学实践的可采纳性,并劝告相关机构改进它们的 STEM 教育。”他说。(张章)

揭开“泰坦”生命之谜

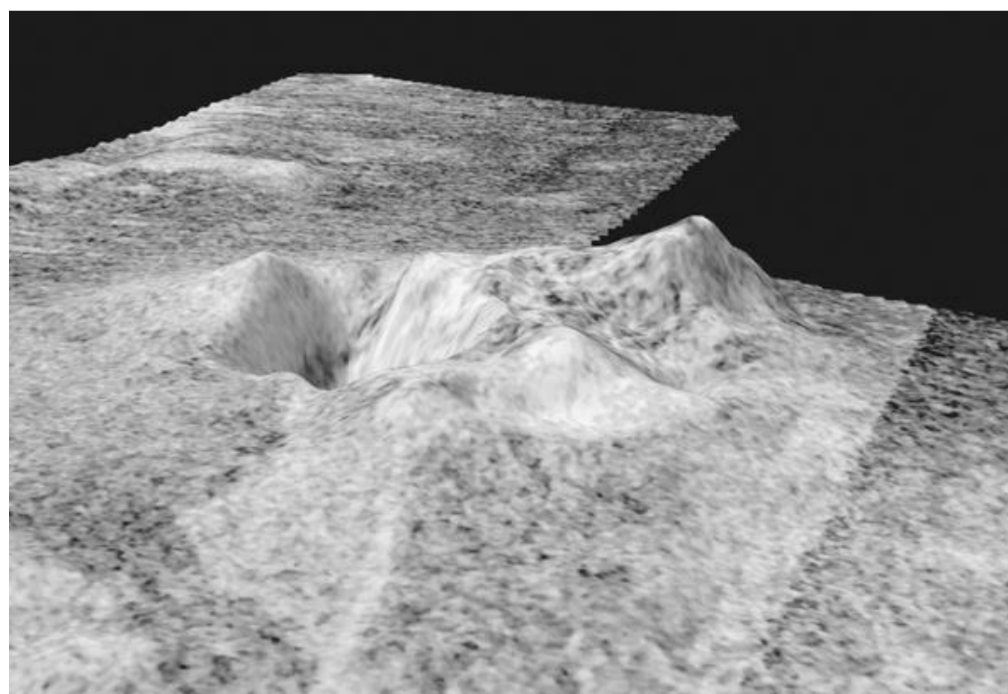
“卡西尼号”给你土卫六最真一面

巨大的、被阴霾笼罩的土卫六(泰坦)上是否有生命存在呢?许多行星地质专家认为是有生命的。卡西尼号宇宙飞船上的雷达图像显示,泰坦上看起来像火山似的东西会喷出冰冷的“岩浆”,并将甲烷送入大气层中。不过其他的卡西尼数据令一些行星物理学家有不同的看法。上周,他们发表报告称,泰坦似乎被包裹在几十公里厚的硬冰壳内——也许太过坚硬,以至于不能使岩浆从深处冒出来。

如果这种看法是正确的,那么所谓的“火山”将完全是另外的东西,而且泰坦在地质学上是死的,其大气中的甲烷——分割峡谷和填充湖泊的雨水的来源——可能正在减少。泰坦也许即将枯竭。

在上周的《自然》杂志上,美国加州大学圣克鲁斯分校(UCSC)的行星物理学家 Douglas Hemingway 和同事描述了他们如何结合对泰坦崎岖不平形状的测量及其地心引力,探测泰坦冰冷的内部。卡西尼号宇宙飞船自2004年开始绕土星运行,已经多次飞至泰坦附近。曾有很多次,研究人员监测到卡西尼发生多普勒偏移(泰坦巨大的引力场加速飞船偏离其预期轨道)的无线电信号频率。为判断泰坦的地形,研究人员将卡西尼的雷达作为高度计,通过重叠雷达图像获得其高度信息。

当将数据结合起来分析时,研究人员发现了一件有趣的事。“在有高地形的地方,其地心引力就会低于周围环境。”该研究的共同作者、同样来自 UCSC 的 Francis Nimmo 说。反之亦然,在低地形的地方,地心引力就会很高。“这非常奇特。”Nimmo 指出。冰层堆积很高的地方本应该有更强的地心引力,而不是更弱。



地质学家认为,泰坦上的索特拉光斑是一个1450米高的冰火山,不过行星物理学家对更多冰火山的存在持怀疑态度。图片来源:NASA

该科学团队得出结论,在高地形的下面,冰延伸到被认为位于泰坦外层冰下面的海水中。由于冰的密度比水小,凸起的冰柱会减小地心引力,尽管其位于高地形处。不过该团队认为,如果真是如此,冰层必须足够坚硬和厚实,以使

冰层上的冰柱不会更高,从而形成更多的表面凹凸。因此该团队的结论称,泰坦的冰壳从表面一直到至少40公里深处都十分坚硬。

Nimmo 问道,如果真是这样,冰岩浆怎么会从泰坦的内部喷涌出来呢?“我有点不愿意

完全排除火山活动,但是要想证明它会更加困难。”

然而,地质学家说,他们的照片不会撒谎。卡西尼团队成员、行星地质学家 Ellen Stofan 认为,卡西尼雷达图像上呈现的索特拉光斑“是一个冰火山”,“它有着火山能够进行的一切活动”。其高峰处有一个像火山口一样的中央凹陷,并被那些看起来像从火山口流出的沉积物所包围。

这些从泰坦上的火山中流出的充满甲烷的岩浆,可以解释该卫星的大气如何在太阳紫外线不断破坏它的情况下仍富含甲烷。若没有火山活动,这些甲烷可能是泰坦中年时大气中出现的一次性添加,最终将会消失。

当然,行星物理学家可能是错误的。美国帕萨迪纳市加州理工学院的行星物理学家 David Stevenson 指出,地心引力和地形数据有“相当大的不确定性”。“这是对它们进行的最简单的解释,它可能是对的,但我感到有些不安。”索特拉光斑是唯一一个地质学家很确定的冰火山。“在泰坦的所有信息中,我们都同意索特拉光斑是一个冰火山。”Stofan 称,“但这点信息太少了。”

卡西尼的任务计划将进行至2017年,但是它也许不会解决这场争论。Stevenson 称,之后并没有足够的近距离飞行来显著改善对泰坦地心引力的测绘。不过地质学家即将开始对泰坦巨大、平坦的平原进行近距离观察,这些平原或许是那些流动性过强而不足以形成火山口的岩浆在冰冻后形成的。如果详细的观察显示这些平原是有火山特性的,那么泰坦可能又会被重新认为是生命的。(张冬冬)