



图片来源: Gary Neill

返老还童不是梦 科学家试图用年轻血液让衰老组织重生

异种共生是一种有着150年历史的将两只活体动物血管系统连接起来的外科技术。它模仿了共享血液供应的自然实例,比如连体双胞胎或共享子宫中同一胎盘的动物。

在实验室里,异种共生为测试某种动物血液中的循环因子在进入其他动物体内时做了什么提供了一个难得的机会。针对异种共生的啮齿类动物开展的试验带来了内分泌学、肿瘤生物学和免疫学领域的众多突破,但大多数发现都发生在35年前。由于一些尚不清楚的原因,该项技术在上世纪70年代之后逐渐被埋没。

不过,在过去的若干年里,少数实验室开始恢复异种共生研究,尤其是在衰老研究领域。通过将一只年轻小鼠和年轻小鼠的循环系统连接在一起,科学家已经获得了一些引人注目的成果。在心脏、大脑、肌肉和几乎每一个被研究的组织中,年轻小鼠的血液似乎为日渐衰老的器官带来了新生,使年轻小鼠变得更加强壮、聪明和健康,甚至让它们的毛发变得更加光泽。目前,这些实验室已开始辨别年轻血液中的上述变化负责的成分。去年9月,在美国加利福尼亚州开展的一项临床试验首次开始测试年轻血液为患有阿尔茨海默氏症的年迈患者带来的益处。

共生的力量

1864年,生理学家Paul Bert开展了最早有记载的异种共生试验。当时,他取掉了两只白鼠肋腹部的皮,然后将两只动物缝合在一起,以期创造一个共享循环系统。生物学完成了剩下的工作:随着缝合的交叉部位重新生长出毛细血管,自然伤口愈合将两只动物的循环系统连接在一起。Bert发现,向一只老鼠血管中注入的液体很容易流入另一只老鼠体内。这项工作使其在1866年获得法国科学院奖励。

从Bert最初开展的实验起,上述过程并未发生多大改变。该技术曾用于水螅、青蛙和昆虫实验,但在啮齿类动物实验中表现最好。到了20世纪中叶,科学家利用异种共生的小鼠或大鼠研究了一系列现象。例如,有团队通过利用一对异种共生的大鼠,否定了胰岛素是血糖中糖分造成的观点。两只大鼠中,仅有一只每天被喂食葡萄糖。但由于共享循环系统,它们的血糖水平相似。不过,只有真正食用了葡萄糖的大鼠患上了胰岛素。

康奈尔大学生物化学家和老年病专家Clive McCay最先将异种共生应用于衰老研究。1956年,他的团队将69对年龄几乎全部不同的共生大鼠两两接合在一起。这些被接合起来的大鼠包括一只半个月大和一只16个月大的配对,分别相当于人类的5岁和47岁。研究人员在其工作的描述中写道:“如果两只大鼠不能彼此适应,其中一方会不停啃食另一只的头直到后者死掉。”在69对共生大鼠中,有11对死于一种神秘的、可能是组织排斥反应的共生疾病。

在McCay的首例异种共生衰老试验中,在年轻和年迈大鼠被接合在一起9~18个月,年轻大鼠的骨骼在重量和密度上和年轻同伴接近。1972年,来自加州大学的两位科学家研究了年轻和年轻共生大鼠的寿命。年轻大鼠比对照组多生存了4~5个月,这首次表明年轻血液的循环可能影响寿命。

尽管这些发现引人注目,但异种共生研究还是逐渐被抛弃。据研究该项技术历史的专家推测,或是研究人员认为他们已从中学到了全部东西,或是向相关机构申请异种共生研究的门槛过高。不论原因是什么,试验中断了。直到一位叫做Irving Weissman的干细胞生物学家使异种共生研究重生。

追根溯源

1955年,在蒙大拿州大瀑布城一个小镇医院病理学家的指导下,16岁的Weissman学会了将小鼠接合在一起。他记得当时把一种荧光示踪剂加到一只共生小鼠的血液中,然后观察它在两只动物体内来回流动。“这实在是太神奇了。”Weissman说。

接下来的30年里,他继续利用自然共生动物史氏菊海鞘研究干细胞和再生。1999年,当Wagers还是Weissman在斯坦福大学实验室新招的博士后时,她提出研究造血干细胞的运动和命运。Weissman建议她利用共生小鼠,并使用荧光标记追踪其中一只小鼠体内的细胞。Wagers的实验很快产生了两项关于造血干细胞特性和迁移的发现。同时,还激发了她在斯坦福大学的朋友。

2002年,Rando实验室的博士后Irina

Conboy在一次期刊俱乐部的会议上展示了Wagers的一篇文章。当时,Irina的丈夫,来自同一实验室的博士后Michael Conboy正在会议室后面昏昏欲睡,说到将小鼠缝合在一起时,他被惊醒了。“多年来我们一直在讨论的是:衰老似乎关乎体内所有细胞,全部组织好像一起迅速衰退。”Michael介绍说。然而,他们无法想出一个现实的实验来研究到底是什么调节了身体衰老。

“我当时想,‘嘿,等等,这些组织在共享血液。’”Michael说,这能回答他们多年来一直存有疑问的问题。在演讲结束时,他冲到Irina和Rando面前。不过,在Michael还未阐述完自己的想法时,Rando便说道:“我们一起做吧。”

他们和Wagers展开合作,后者负责试验中年迈年轻共生小鼠的缝合手术,并教会Michael该项技术。5周后,年轻血液修复了年迈小鼠的肌肉和肝细胞,主要通过引发衰老干细胞重新开始分裂。

该团队还发现年轻血液让年轻小鼠脑细胞的生长加速,尽管该项工作并未在2005年一篇描述他们相关成果的论文中被提及。总之,研究结果表明,血液中含有一些调节不同组织衰老节奏但又难以捉摸的因子。

2008年,已在加州大学伯克利分校工作的Irina和Michael将肌肉再生与促使细胞分裂的Notch信号通路的激活作用或阻止细胞分裂的转化生长因子-β的灭活作用联系起来。2014年,他们辨别出一个在血液中循环的抗衰老因子:催产素。这是一种以参与分娩和用作黏合剂而著称的激素,而且是被美国食品和药品监督管理局批准、可用于催产的药品。无论是男人还是女人,催产素水平都会随着年龄而下降。当被注入年轻小鼠的体内时,该激素很快通过激活肌肉干细胞恢复肌肉活力。

Wagers则一直在哈佛大学开展抗衰老研究,并在2004年成立了自己的实验室。她招募了研究不同器官系统的专家,帮助其研究年轻血液对各种器官的抗衰老效应。在同事的帮助下,Wagers开始筛选年轻血液中富含而年迈血液中没有的蛋白质。其中一种跳入了他们的眼帘:生长分化因子-11(GDF11)。Wagers等人发现,直接单独输入GDF11足以增加肌肉的力量和活力,并能逆转肌肉干细胞中的DNA损伤。

“即使人们了解了如何让细胞变得年轻,有些事情还是要慎之又慎。”

人体试验须慎之又慎

当然,关于在很长一段时间内激活干细胞(通常是年轻血液所干的事)是否会导致过多的细胞分裂,也存在一些挥之不去的疑虑。“我的怀疑是使年轻动物细胞重生的长期治疗,不论是血浆还是药物,会导致癌症的增加。”Rando说,即使人们了解了如何让细胞变得年轻,有些事情还是要慎之又慎。

Michael Conboy则担心另一件事情:他见过很多共生小鼠死于共生疾病,因此在人体上试验异种共生技术必须非常谨慎。“对于大量血液或血浆被定期输入年轻体内的任何试验,我都会非常小心。”

对此,位于加利福尼亚州的初创公司Alkahest首席执行官Karoly Nikolich表示,他很理解这些安全上的考量,但同时强调迄今已在人体上安全开展了数百万例血液和血浆输入。Alkahest开展的初步研究有望在今年年末结束。公司计划启动更加深入的研究,测试年轻血浆在治疗不同类型的痴呆和与年龄相关的疾病中所发挥的作用。

考虑到抗衰老领域的希望曾不断遭遇破灭,关于年轻血液的所有警告都是合理的。过去20年里,研究人员确认了众多治疗方法的抗衰老本质,包括限制饮食的热量,在葡萄皮中发现的化学物质——白藜芦醇,保护染色体完整性的端粒酶,可延长小鼠寿命的免疫抑制药物——雷帕霉素以及随着人类年龄增长其功能和数量会下降的干细胞。

然而,只有两种方式即热量限制和雷帕霉素被证明确实能延缓或逆转很多哺乳动物不同组织因衰老而产生的影响,但两者均未能转化成抗衰老疗法。前者在灵长类动物身上产生了相互矛盾的结果,而后者有毒副作用。

相比之下,年轻血液似乎能逆转衰老带来的影响,而对人体产生的已知安全考量可能很少。同时,迄今在多个实验室开展的异种共生衰老研究中,相关结果获得了证实。不过,科学家和伦理学家仍旧担心针对该疗法的安全性和有效性证据出现之前,会在获批前临床试验之外开展人体试验。专家警告说,未经许可的干细胞移植已经成为一个新兴产业,而无限制的年轻血液输入会变得更容易。(闫洁)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

美儿科专家希望 放松大麻医疗研究限制



图片来源: DON GOOFY

美国儿科学会(AAP)1月26日敦促联邦放松大麻禁令,促进该药物潜在医学功效研究。在近日在线发表于《儿科》杂志的一项声明中,该组织在强烈反对青少年大麻使用的意见声中顶风前行,认为大麻在医疗方面的使用,包括在青少年医疗中的使用,已经越来越受欢迎,因此需要更多研究以更好地了解这种药物什么时候以及如何发挥作用。

“目前,在儿童与青少年医用大麻方面尚无任何研究。”加利福尼亚州斯坦福大学儿科专家、新政策发起人之一Seth Ammerman在一则新闻报道中如是写道,“因此,大麻在医疗方面对大脑发育的影响仍不清楚。”

但是由于目前大麻与其他若干种药物,如海洛因、迷幻药、麦角酸二乙基酰胺等均被美国毒品管制局(DEA)划分为I类控制药物,认为该类药物“当前在美国未被认可为医疗用药”,因此研究人员如果想跟进其中任何一项研究都会遇到很多障碍。AAP提出把大麻划归到II类控制药物。而根据DEA规定,该类药物属于可以用于治疗患者但同时应仔细开处方的药物,因为它们具有“药物滥用的高度可能性”。II类控制药物包括很多麻醉剂如吗啡、羟考酮,还有兴奋剂如利他林、阿得拉等。

此前,一些具有说服力的报道称,曾有重症儿童接受印度大麻治疗。一些家庭则选择搬迁至科罗拉多州——美国23个在法律上允许成年人医用大麻的州(包括哥伦比亚特区)之一——近日为大麻研究亮起了绿灯,拨款840万美元用于研究大麻在小儿癫痫症以及儿科肿瘤方面的功效。去年6月,在DEA的要求下,美国食品与药品监督管理局表示正在分析大麻是否可以作为I类控制药物中划分出去。而AAP的新政策或将加速这一过程。(冯丽妃)

意大利犬类繁殖公司员工 因虐狗获刑



Gianluca Felicetti(左)是被起诉的Green Hill公司总裁。图片来源:LAV

一家繁殖猎犬用于动物研究的公司Green Hill的3名员工因不正当杀死与虐待犬类近日在意大利布雷西亚地方法院裁决中被定罪。Green Hill公司行政总监Ghislaine Rondot和基地兽医Renzo Graziosi分别被判处了18个月的监禁;该公司主任Roberto Bravi被判处了一年监禁。第4名被告人则被判无罪。法院将在60天内就此次裁决动因作出书面公布。

Green Hill是美国马歇尔生物资源公司旗下分公司以及欧洲最大的犬类研究提供者,2012年6月,环保联盟Legambiente和动物权益保护组织LAV对该公司提起诉讼。同年7月,布雷西亚法庭要求该公司暂时关停繁殖基地并没收所有动物。Legambiente和LAV随后拥有了3000多只犬的监护权,并把它们送给了意大利全国各地的寄养家庭。对Green Hill员工的审判在2014年6月开始。

公诉方咨询人、兽医Enrico Moriconi回顾了警方收集的证据,他说2008~2012年间繁殖基地共有6023只犬死亡;而在2012年没收该基地的狗之后,另有98只死亡。Moriconi表示,其中法庭鉴定44个案例中的犬被施以安乐死,尽管它们仅遭遇可治愈的轻微疾病。其中一些猎犬没有经过麻醉就服用了Tanax——一种可以导致心肺衰竭的药物,被认为是不合伦理的杀生方式。

对于虐待犬类的指控,Moriconi强调,这些狗并未遭遇毒打或是其他生理伤害。“但是它们在行为上没有得到应有的尊重。”他说。这些狗从来没有被放到户外,或有一块地方让它们自由活动与社交,这些因素是保证“它们幸福感的因素”。Moriconi表示,这些狗还被关在依靠人工照明或是没有光线的肮脏的地方,经受夏日酷暑炙晒。而且一旦生病,它们得不到任何医疗帮助与照料。

Moriconi表示,Green Hill公司还会把狗悬置在类似吊带的设备上驯服它们。缺乏地面接触让狗不停地抽动,最终变得充满恐惧,失去行动能力,处于僵直状态。意大利比萨大学动物行为学家Angelo Gazzano说:“如果这些狗不能与地面接触,失去平衡,这对它们来说一定非常艰难。”(红枫)

寻找第4种中微子 证实暗物质理论进入关键时期

经历了数十年搜寻和多次失望之后,暗物质理论迎来关键时刻。科学家认为,这种神秘物质占宇宙物质总和的85%。

在经历了重大升级之后,欧洲核子研究委员会(CERN)的大型强子对撞机(LHC)预计今年3月重新启动。它被广泛认为是近期能够产生和确定一种名为大质量弱相互作用粒子(WIMP)理论中的粒子的最后机会。另外,一个超高灵敏度的“直接探测”实验——设计捕捉来自天空的自然生成的WIMP流,也将于今年启动。

但到目前为止,无论LHC还是“直接探测”实验,都未能发现WIMP。这些失败表明,暗物质是由其他东西组成的。美国加州大学欧文分校研究粒子宇宙的理论学家Kevork Abazajian表示,之前就被认为是冷门候选者的一系列替代选择,现在看起来“没那么怪异”了。

无论暗物质是什么,大多数天文学家相信它确实存在。全部普通、“可见”的物质无法产生足够重力,解释星系内部恒星速度以及星系在星系团里的运动。而暗物质将揭开谜团,因为它不会吸收和散射光,而科学家只能通过它对普通物质的万有引力得知其存在。但不同理论提出了哪种相关粒子具有这些特性的不同假设。

WIMP则是理论学家的心爱之物。它们相对较重——约在1吉电子伏特(大约为1个质子质量)到1兆兆电子伏特之间,因此也相对较慢或“冷”。这些特性非常切合当下宇宙演化的最好模型。冷暗物质光环是星系和星系团形成的原动力。WIMP还解决了物理学的两个独立分支(粒子物理学和宇宙学)的问题。WIMP的质量及其与其他粒子相互作用的强度将有助于解释为何希格斯玻色子拥有质量。但这些数字还意味着,



LHC重启后,科学家希望能产生WIMP。图片来源: Harold Cunningham

WIMP可能是在宇宙早期以恰好合适的速率被合成的,这也被称为“WIMP奇迹”。

尽管位于物理学家急需的清单上,WIMP仍然保持着神秘。2013年,LHC关停维护,其WIMP搜寻计划落空。而且南达科他州桑福德地下研究设施大型地下氙(LUX)探测器实验最敏感的“直接探测”实验,在2013年进行的首次主要运转中也未能发现WIMP。

今年,WIMP或将现身。已提高效率的LHC将结合13兆兆电子伏特的能量撞碎质子,其此前运行的最高能量为8兆兆电子伏特。这样一来,额外的能量将产生之前无法产生的粒子。无独有偶,今年夏天,一个名为XENON1T实验的WIMP探测器——位于意大利中部格兰萨索地下,也计划启动。XENON1T项目发言人、美国哥伦比亚大学粒子物理学家Rafael Lang表示,该设

备的敏感度将比LUX大50倍。

但美国伊利诺伊州费米国家加速器实验室宇宙学家Scott Dodelson提到,一连串令人失望的失败意味着一些理论学家已经开始从WIMP领域撤退,并开始寻找替代方案。

其中一个可能的“候选者”是中微子。这种粒子能与其他种类的物质产生弱相互作用,这正是暗物质的特性之一。三种目前已知的中微子特性与暗物质并不完全相符。但假设的第四种中微子可能是合格的“候选者”。这种中微子名为“惰性”中微子,因为它与其他类型中微子相比,它产生的相互作用更加微弱。

2014年12月,欧洲空间局的普朗克卫星绘制了来自早期宇宙的古老辐射图,但排除了拥有与其他中微子一样小质量的惰性中微子的存在。另外,中国大亚湾中微子实验也得