



图片来源:V. ALTOUNIAN/SCIENCE

培养消炎药的“接班人”

科学家看好促炎症消退分子应用前景

医生们从未找到 Charles Serhan 在 1990 年亚洲之旅期间,到底是什么东西在他的肠道上刺出一个洞。它可能是未煮熟米饭中的一粒米,抑或海鲜菜里的一个贝壳碎片。无论原因是什么,当 Serhan 被飞机送回美国波士顿时,他已痛不欲生。“我几乎都站不起来了。”Serhan 回忆道。他将自己的痛苦归因于脱水 and 严重的时差反应,“因为我并没有发烧”。

Serhan 是哈佛医学院的一位生物化学家和实验病理学家。在妻子劝说他去医院后,医生在 Serhan 的腹部发现了一个葡萄柚大小的脓肿。很明显,肠道细菌已经顺着刺痕进入他的腹腔。此时,体内天然的前线防御反应——一连串的免疫细胞和分子,亦即通常所说的炎症反应不仅没起到作用,反而让病情变得更糟。脓团、白血球和在刺痕处形成的细菌全部发作,同时炎症反应开始扩散,造成了危及生命的腹膜炎。Serhan 被直接从电脑断层扫描仪上送到手术室。

促炎症消退分子潜力巨大

此前,Serhan 一直在研究与炎症反应相关的分子。不过,Serhan 说要感谢此次创伤事件,尽管最终接受了 3 次手术,但这让他直观地感受到如何控制炎症是如此的重要。同时,这促使他更加深入地探究机体是如何“管理”这个强大过程的。

Serhan 和其他科学家已经发现,同他们此前预料的相反,人们的身体会“部署”一套精心设计的机制,以关闭或者消退为应对伤口和感染而天然产生的炎症反应。这个精心的“策划者”便是一系列促炎症消退分子,包括 20 余种脂质、蛋白质、激素及其他可消减引发炎症的细胞和分子的化合物。

不过,促炎症消退分子的作用或许超越了抑制炎症的范围。在动物实验研究中,它们

会促进受损组织的修复。一些证据显示,其在传染性感染如流感的恢复过程中也必不可少。研究人员找到一些线索,表明这些分子停止信号至少介入了一些涉及长期炎症反应的普通慢性疾病,包括哮喘、动脉粥样硬化和阿尔茨海默氏症。

辨别这些停止信号是利用它们治疗疾病的第一步。“人们开始意识到这类化合物的潜力。”研究牙周病的马萨诸塞州剑桥市福尔塞斯研究所牙科医生 Thomas Van Dyke 表示,“而且我想说这种潜力是巨大的。”

对于一些分子来说,这种潜力将很快变成现实。一种促炎症消退化合物的合成版本已在对抗眼睛发炎时表现出广阔的应用前景。Van Dyke 和同事正打算启动一项针对牙龈炎患者体内其他促炎症消退分子的安全性研究。

其他研究人员则期望,这些分子最终能被用来对抗癌症到糖尿病的所有疾病。“我们将利用促炎症消退的药物治疗诸多慢性疾病。”爱尔兰都柏林大学分子细胞生物学家 Catherine Godson 预测说。

英国伦敦大学玛丽皇后学院药理学专家 Mauro Perretti 表示,由于该类药物将激活人体抑制炎症反应的自然通道,因此它们比现有的消炎药更加安全。“基于促炎症消退的药物将会是更好的选择。”

分子猎人

让 Serhan 重新思考炎症反应的研究开始于跟瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡研究所生物化学家 Bengt Samuelsson 攻读博士后期间。Samuelsson 曾因发现细胞如何产生一系列引发炎症和其他生理反应的分子而与他人共享 1982 年诺贝尔生理学或医学奖。在寻找其他可作为信号的脂质时,Serhan 和同事在 1984 年从白血球中分离出一种此前未被发现的分子。他

们将其称为脂氧素。

在实验室研究中,其他更熟悉的脂质信号会刺激炎症。但 Serhan 在 1987 年搬到哈佛大学后继续开展的试验中发现,脂氧素会平息炎症。1992 年,在另一项惊人的研究中,他和同事发现阿司匹林能触发细胞产生脂氧素。这也解释了为何该药物会具有一定的、为人们所熟知的消炎作用。

随着更多关于脂氧素“做了”什么及其如何同促炎症分子相互作用的数据出现,Serhan 和同事意识到,脂氧素只是一种关闭炎症反应的更大机制的一部分。随后,他们开始寻找其他具有同样作用的化学物质。“你也可以说,我们是分子猎人。”Serhan 表示。

20 世纪 90 年代末,Serhan 带领的团队开始利用一种不同的“圈套”捕捉脂质信号。他们将气泡注入老鼠背部的皮肤中,然后注入促炎症反应的细菌或分子。在气泡中形成的小液滴充满了脂质。研究人员基于它们的质量和电荷,利用液相色谱-串联质谱对其进行分类和确认。

十年间,Serhan 实验室收获了其他 3 组促炎症消退脂质。其他团队则扩展了结束炎症反应的分子清单。Serhan、Perretti 和其他科学家开展的研究揭示了这类分子的一些作用机制。同时,他们还促进了另一项重要任务的解决,即修复炎症带来的组织损伤。

不过,一些研究人员并不像 Serhan 和其他人那样如此相信这些炎症停止信号的巨大潜力。这些化合物在体内存在的浓度极低,以至于无法让宾夕法尼亚大学脂类生物学家 Garret Fitzgerald 相信它们会产生太大的影响。“我并不是说它们在消退炎症的过程中不重要,而是证据很不完备。”Fitzgerald 说。不过,他也承认这并不意味着这些化合物不会产生疗效。在更高浓度下,这些分子或者由它们制成的药物可能会引发有益的效果。

“人们开始意识到这类化合物的潜力,而且我想说这种潜力是巨大的。”

临床实验成为关键

目前,研究人员正在临床上测试这些分子的应用前景。现有消炎药的局限性提供了强大的动力。一些包括皮质类固醇和治疗风湿性关节炎的抗体在内的药物,如果被长时间使用,便会抑制整个免疫系统,让病人很容易感染甚至患上癌症。相反,促炎症消退分子并不会降低免疫系统与感染和癌症作斗争的能力。

加州大学旧金山分校血管生物学家 Michael Conte、Serhan 和同事当下正在努力研发能促炎症消退分子运送到发炎动脉内的支架或其他设备。“我们想让血管成形术更多地变成像被蚊虫叮咬了一下那样简单。”Conte 说。据他预测,该团队将大约于两年后在人体上测试这些设备。

这些分子的其他潜在用途则更为深远。例如,2013 年,中国研究人员报道称,一种含有脂氧素的面霜能缓解婴儿常见的炎症性皮肤病——湿疹。一种消退素的合成物已在治疗干眼症的实验中表现出一定的功效。

Van Dyke 和同事计划在明年早些时候开始他们的临床实验。他们将让患有牙龈炎的中年志愿者像使用漱口水一样,服用一种脂氧素及其衍生物。牙龈炎不会直接引发牙齿脱落,但会导致牙周炎。促炎症消退分子并未在动物实验研究中产生副作用。Van Dyke 希望将它们用于人体也是安全的。这些分子会刺激细胞只有在炎症发生时才会产生的受体,因此“如果你没有炎症,它们就不会产生作用”。

促炎症消退分子很难合成,而且即使对临床实验来说也很难有足够的量。不过,来自加州大学伯克利分校的 Karsten Gronert 预测说,假若最初的实验显示出良好的前景,那么业界将很快克服这些障碍。“只要从实验室到临床成功了,随后该领域将获得极大发展。”(闫洁)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

罗马尼亚撤销博士学位法令引发科学家抗议



罗马尼亚总理 Victor Ponta 在去年 12 月宣布放弃自己的博士学位。

图片来源:Daniel Mihailescu/AFP/Getty

罗马尼亚科学家对总理 Victor Ponta 发布的一项紧急政府法令作出了愤怒的回应。该法令允许人们可以在没有任何解释的情况下,要求该国教育部撤销其博士学位。此前,像大多数国家一样,在罗马尼亚获得的博士学位只有经过调查后才能被撤销。

这项于 2014 年 12 月 30 日颁布的法令,紧随 12 月 16 日 Ponta 在一份宣布放弃国际法博士学位的声明而来。多年来,Ponta 一直被剽窃指控所困扰。

1300 余人在一封批评该法令的公开信中签,其中大部分是罗马尼亚科学家。公开信指责道,Ponta 改变法令的意图在于保护自己免受关于其在 2003 年从布加勒斯特大学获得博士学位的质疑。这已成为 Ponta 的一个政治包袱。公开信还认为,新颁布的法令并不符合基本的学术标准。

“获得博士学位并不只是个人行为,而是涉及学术机构和学术活动。因此,放弃该称号不能仅由学位持有人说了算。”公开信要求罗马尼亚宪法法院出面解决该问题。

在布加勒斯特大学道德委员会提供了剽窃的证据后,该校在 2012 年试图撤销 Ponta 的论文。不过,一个由政府指派的全国道德委员会洗清了关于其学术不端的嫌疑。

随着关于该论文的质疑在政界持续增加,12 月 16 日,Ponta 致信布加勒斯特大学,要求撤销其博士学位,理由是其新委任的研究和教育部部长 Sorin Cimpeanu 需要一个没有分心的开始。12 月 18 日,该校同意了撤销请求,但将剽窃作为撤销理由。

Cimpeanu 起草了这项紧急法令,并表示任何科学类博士学位的持有人都可以要求教育部撤销其学位。由于该法令即时生效,教育部随后很可能会这样做。在日前召开的新闻发布会上,Cimpeanu 介绍说,申请人无须证明他们的撤销请求是正当的。

来自英国萨福克大学的罗马尼亚医学社会学家 Cristian Dogaru 起草了上述公开信。他表示,科学家对此事“非常失望且愤怒”。

对于有媒体关于就公开信作出评论的请求,Ponta 和 Cimpeanu 均未作出回应。(闫洁)

欧洲动物权利保护者加大活动力度



马普所外的一位抗议者举着一个被钉在十字架上的玩具猴子。图片来源:Michael Latz/dpa/PA

要求停止利用非人灵长类动物开展研究的动物权利保护者,在德国和意大利加大了活动力度。近日,约有 800 位动物权利保护者在位于德国蒂宾根的马普生物控制论研究所门前,呼吁停止用猴子做实验。

SOKO Tierschutz 动物权利保护组织的带头人 Friedrich Mülln 发起了最近的这场运动。他告诉《自然》杂志,该组织将继续发起针对研究所的活动,“直到利用猴子做实验的部门被关闭为止”。

去年 9 月,位于奥格斯堡的 SOKO Tierschutz 在其网站上贴出一段视频,其内容为一位马普生物控制论研究所的前动物看护人员在研究所内秘密拍摄。一则宣称实验室有违规操作行为的电视报道用了该影片。不过,马普学会委托开展的初步调查并未显示研究所对动物福利方面存在系统性问题。该学会表示,蒂宾根的科学家为旨在理解人类大脑的全球研究作出了重要贡献。

在类似秘密行动中,一位匿名人士利用智能手机在意大利罗马大学一间灵长类动物实验室拍摄了猴子被困于笼中的画面。将报道和娱乐融合在一起的知名节目《抽丝剥茧》,在最近一期报道中使用了该影片,并且称罗马大学的科学家在没有监管的情况下秘密开展工作。该电视报道还表示,其制作人联系了意大利卫生部和当地卫生局,但两者都无法解释清楚实验室里在做什么实验。

罗马大学在一份声明中表示,所有实验方法的细节和科学结论都在国际科技期刊上发表,并在科技文献库 PubMed 里存档且有据可循。同时,实验室对动物的使用作了记录,并且定期接受该国卫生部和当地卫生局的审查。通常,意大利被视为欧盟科研动物使用规定的严格执行者。

欧洲神经科学协会联盟主席、米兰大学药理学专家 Monica Di Luca 说,欧洲范围内针对研究人员的日趋频繁的抗议活动“令人担忧”。利用非人灵长类动物开展的研究,对治疗精神和神经疾病至关重要。政客们总是在向科学家要成果,但“如果研究人员背负的压力过大,便无法高效地作出回应”。(宗华)

甩不掉的氚

日本福岛核电站面临废水处理隐患

笨重的水箱像灰色的蘑菇一样,在日本福岛第一核电站此起彼伏。近 1000 个 10 米高的钢铁容器中装着 56 万余吨放射水,它们是由渗入毁坏的反应堆建筑中的地下水积累而成并被抽出。该核电站的运营者东京电力公司(TEPCO)表示,公司目前已去除了储藏水中的大部分放射性核素,但无法去除其中的氚。因此,目前公司仍不敢把污染水排入太平洋。“这些被污染的水是我们需要解决的最紧迫的问题。”该核电站经理 Akira Ono 说。

不过,解决方法已隐隐在望。一家美国公司表示已研究出一种催化过程,大体上可把福岛核电站所有的氚集中到体积仅有 5 立方米的水中,其花费是 10 亿美元。该公司是获得日本政府拨款且有望实现除氚技术的 3 家公司之一。它需要在 2016 年 3 月前证明,其技术可以应对福岛核电站的挑战。

2011 年 3 月 11 日,地震和海啸导致福岛核电站 6 个核反应堆中的 3 个反应堆被熔解。时隔 4 年后,TEPCO 仍处于为期 40 年、耗资 800 亿美元的核电站退役任务的早期阶段。2014 年 11 月,该公司清除了 4 号机组储藏的最后一批 1331 个使用过的核燃料棒,从而为拆除该机组扫清了道路。接下来,该公司需要找回受损的核燃料。

TEPCO 认为,3 个被破坏的反应堆中,有一个反应堆的燃料碎片可能通过反应容器熔入了混凝土安全壳厂房中。但“我们并不确切地知道那些燃料棒在哪里”,Ono 说。强放射风险使检查员无法接近发生熔化的震中区域,遥控设备最终可用于检查并清除被破坏的核燃料。

同时,全体机组人员必须连续不断地让水



这个系统可去除福岛核电站污染水中的核素,但无法去除水中的氚。图片来源:EPA ORLANDO

在反应堆建筑中循环以冷却燃料,并获取每天渗入的 300 吨地下水。经过一年多努力,他们可以用过滤器和吸附器构成的系统缓慢地净化储藏水。Ono 表示,现在已确定去除了 62 种放射性核素。

但去除氚面临着严峻挑战。氚是氢原子的一种同位素,可置换水中的氢原子,并直接穿过过滤器和吸附器。由于只能发出低能量的 β 粒子,氚的放射性风险较小。加利福尼亚大学旧金山分

校放射健康专家 James Seward 表示,来自海洋的排放物只会“非常有限的人类健康隐患”。

但政治风险是另外一个问题。日本法律规定,核电站可向环境中排放的氚的浓度上限为每升 6 万贝可勒尔。事实上,作为常规运行的一部分,全球几乎所有核电站都会向环境中释放氚。但它们通常不会一次性处理大量氚。东京海洋科技大学生物地球化学海洋学家 Jota Kanda 表示,即便是逐渐排放福岛核电站的氚和水也有可

能遭到渔民反对,他们会“担心消费者不相信”打捞自日本东北海岸海产品的安全性。

Kanda 表示,从氚饱和水中分离氚的现有技术“极具挑战性,成本高昂,而且极耗时间”。2013 年 12 月,日本经济产业省的一份咨询委员会报告称,目前没有任何一项技术适用于福岛核电站。2014 年 8 月,该省给 3 家公司拨款 840 万美元,用于研究有前途的替代方案。在其中一个公司退出后,该机构正在招募替代者;第二家公司、俄联邦国家单一制企业(FSUE)莫斯科放射性废物管理企业未对此给予回应;而第三家公司——加利福尼亚州的 Kurion 公司则向媒体介绍了它的项目。

Kurion 公司对一个叫作联合电解催化置换的过程作了改进。它一开始会把污染的水分子电解成气态氧与氢和氚的混合气体。当污水自上而下被连续注入时,这种氢混合气体会流入盛着铂催化剂的塔中。随后,催化物会触发置换。在此过程中,水中的一个氢原子会与气体中的一个氚原子替换位置。然后,清洁的氢气涌向塔的上方,而含有密度更高的氚的水会在塔底聚集。

该过程类似于一些核反应堆从重水中净化污染氚的方法。但 Kurion 公司首席技术官 Gaëtan Bonhomme 表示,该公司已经优化了塔的设计,这样可一次把进入电解槽中的氚挤压至 25% 的原体积水中。然后通过反复循环水,进一步集聚氚。

等 2016 年年初该项目结束后,经济产业省和 TEPCO 将决定下一步的行动。富山大学氢同位素研究中心主任 Masao Matsuyama 说,最终如何处理这些氚“要看 TEPCO 和政治家的决定”。(冯丽妃)