

以身试毒 功在人类

自愿感染以研究药物渐成趋势

逗号状的霍乱弧菌能污染水和食物,快速杀死感染者。胃酸能消灭数十亿细菌,但如果你吞下1000个霍乱弧菌,其中一些能幸存下来,游入小肠。在这里,这些侵略者将释放出酶,穿透上皮细胞表面厚厚的黏液层。之后,霍乱弧菌将附着在上皮细胞上,并开始分裂,建立起有毒的细菌群落。这时,死亡的钟声敲响了。

在霍乱毒素的刺激下,肠道将流出液体,感染者开始忽冷忽热、呕吐和腹泻。重症患者每小时能排泄1升水样粪便,体液和电解质迅速丧失,并在半天内死亡。

1976年,在一个美国政府小组的要求下,马里兰大学医学院 Myron “Mike”Levine 开始有意给人注射霍乱弧菌。现在,他仍在这样做。

当时,Levine 的项目是所谓的人类挑战研究(主动感染霍乱弧菌和其他病原体以测试药品和疫苗)的一个组成部分,但经过40年发展,该项目“已经成为主流”。

严格的安全程序和削弱病毒的新方法,降低了人类挑战实验的风险,促使企业、大学和政府研究人员寻找新的挑战项目,以便为疾病和疗法研究提供强大“武器”。现在,人们正在主动感染疟疾、流感、志贺氏杆菌、登革热、诺瓦克病毒、肺结核、鼻病毒、埃希氏杆菌、伤寒、梨形鞭毛虫和弯曲杆菌。

不过,风险仍显而易见:如果感染上这些疾病,健康参与者会受到伤害,并可能生病。但越来越多研究人员表示,如果做得对,获得的收益也令人兴奋。一般,药物标准研发路径成本高昂,需要在数百参与者身上研究药物安全性、剂量和生物学响应。而人类挑战研究只需要数十位自愿者,大大节省了时间和金钱。拥护者还指出,有意感染实验能快速有效地标识潜在副作用。

“你不可能通过一个1亿美元的研究,弄清所有候选疫苗的安全和有效性。”亚特兰大埃默里大学疫苗中心主任、分子病毒学家 Mark Mulligan 说。他正在进行针对诺瓦克病毒和肺结核的挑战实验。

人们能从挑战实验中获得的远不止药物和疫苗。埃默里大学 Christine Moe 发现,与排泄物相比,呕吐物更易传播诺瓦克病毒。“有时人类挑战实验是回答关键问题的唯一方法。”她说。

曲折过去

人类挑战实验能追溯到18世纪。当时,英国医生 Edward Jenner 提出使用无害牛痘感染人体,以产生天花抗体。Jenner 将取自挤奶女工身上的牛痘注射入8岁男孩 James Phipps 体内,然后反复用天花病毒感染他。结果,Phipps 未感染天花。之后,Jenner 报告称,其他6000个接受疫苗的人,“绝大部分”产生了天花抗体。

但目前,人们主动感染有损伤甚至致命疾病将无法通过伦理审查。但20世纪初,主动感染被视为研究前沿:奥地利精神病学家 Julius Wagner-Jauregg 获得1927年诺贝尔生理学或医学奖,他将疟疾患者血液注射入神经梅毒感染者体内,以治疗他们的神经错乱和麻痹。

而且,许多研究人员主动感染病原体,分析

“有时人类挑战实验是回答关键问题的唯一方法。”

NIH 研究人员在给参与者感染流感病毒。
图片来源: CHARLES DHARAPAK



其实验药物或理论的有效性。其中一些人不幸身亡。

上世纪40年代,芝加哥大学和美国陆军合作进行挑战研究,在400名伊利诺伊州罪犯身上检验疟疾药物。但1976年,保护生物医学和行为研究人类受试者国家委员会要求停止利用囚犯进行挑战研究。

但监狱之外的此类研究仍在继续。1974年,美国国立过敏与传染病研究所(NIAID)为马里兰大学提供50万美元,筹建新疫苗研究中心。该中心从大学和教会招募志愿者,进行流感自愿感染研究。志愿者每天获得20美元奖金,并签署了风险告知书。

两年后,在NIAID的要求下,该中心增加了霍乱弧菌实验。“一个大问题是:‘有人愿意参加吗?’”时任该中心主任的Levine 回忆道。该中心克服困难最终进行了霍乱挑战实验,该研究不仅研发了一种候选疫苗,更好地理解了有效的免疫响应,更为一种霍乱疫苗不同作用机理找到有力证据。之后,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了主要基于Levine 团队研究的疫苗上市。

现代志愿者

随后10年间,Levine 团队开始了伤寒杆菌、大肠杆菌和轮状病毒的人主动感染实验。无独有偶,英国索尔兹伯里医学研究委员会也成立了流感研究机构,进行大规模人类挑战实验。1985年,美国沃尔特-里德陆军研究所(WRAIR)Ripley Ballou 及同事开始了疟疾主动感染实验。该项目倡议降低疟疾感染实验的风险,并提高效率,为之后的研究铺平了道路。

目前担任英国葛兰素史克公司美国疫苗开发和生产主管的Ballou 带领研究组喂养了一些蚊子,并将感染疟原虫的血液喂给它们。他和另外5个同事各自使用了一种候选疫苗,然

后让被感染的蚊子叮咬自己。“我得了疟疾,感觉从来没这么糟过。”Ballou 说,尽管立即接受治疗,“但它仍为我留下深刻印象,于是我立志要消灭这种疾病”。

Ballou 提到,在WRAIR 的第一个疫苗实验中,所有参与者都是他的朋友,而且受到感染后他们回到了自己家中。现在,WRAIR 开始招募平民,而且要在宾馆集中待10天,接受定期检查。

另外,技术进步也让实验更安全:与普通显微镜相比,聚合酶链式反应能检测出极少量的寄生DNA,并提早两天诊断出感染情况,如果志愿者立刻接受治疗,他们可能几乎没有任何症状。

这些研究取得了惊人成绩。“我们废弃了一整组疫苗。”Ballou 说。他们研发出了迄今为止被证明有效的唯一的疟疾疫苗——葛兰素史克公司的RTS.S。

开始复兴

不过,此类实验目前面临更严格的审查。上世纪90年代中期,FDA 要求研究人员在进行挑战实验前,需要递交试验性新药申请。

但流感主动感染研究似乎迎来了春天。上世纪八九十年代,弗吉尼亚大学医学院的 Frederick Hayden 指导进行了流感挑战研究,加速了达菲和瑞乐沙(预防及治疗流行性感冒药物)的研发。

但2000年该挑战研究被迫中止。当时Hayden 研究的一个参与者经历了FDA 所谓的“不良事件”。一个21岁的参与者在感染流感并使用了药物后出现心脏异常。“经历了数个不眠之夜,我仍然不知道引发这一问题的原因是什么。”Hayden 说。

于是,NIAID 的 Matthew Memoli 计划在

2011年启动的新流感挑战实验面临着不小的障碍。国立卫生研究院(NIH)的伦理部门被要求对其申请进行正式审查,这让Memoli 及同事忧心不已。“我们走了很多程序。”Memoli 说。

此外,研究人员精挑细选了志愿者。Memoli 表示,他们的年龄必须低于45岁,并进行了心电图等各种检查。该研究小组还与FDA 合作,在良好操作规程下培养了菌株,并精确计算了剂量。

在实验中,研究人员用雾化器将病毒扩散到参与者的鼻腔中,这些病毒能导致上呼吸道感染,但不会影响肺部。参与者在医院隔离了9天。“200位参与者没有出现严重并发症。最糟糕的情况是,一个参与者偷偷溜出去洗澡了。”Memoli 说。

另外,WRAIR 和NIH 在2011年召开了研讨会,讨论将人类挑战研究重新引入登革热研究。Durbin 等数位与会者认为,此类研究将能更安全,也将加速登革热药物研发。

2013年,Durbin 和同事开始了登革热挑战研究。研究人员混合了4种毒性弱化的登革热病毒株,研制出一种名为TV003的减毒活疫苗,并利用人体感染模型开展随机对照试验。在试验中,41名健康志愿者分成两组接受单次注射的疫苗或安慰剂,6个月后再用一种毒性弱化的登革热病毒感染他们,这种弱毒性病毒不会造成生命危险。

研究人员于今年3月16日在《科学-转化医学》期刊上报告称,安慰剂组有20人出现了如皮疹和白细胞计数低下等轻微症状,但疫苗组所有21人都没有出现这些症状,获得完全的保护。

不过,Levine 强调,人类挑战研究模型存在限制。“第一个问题是,‘我愿意让自己的孩子、兄妹或配偶参与实验吗?’”Levine 说,“如果答案是‘不’,我们就不能进行。”(张章)

引力波搜寻再添大手笔

非营利机构将资助新观测项目

万物起源是什么?宇宙的起源可能是最大的科学秘密之一,但令人惊讶的是,研究人员已经掌握了确凿证据试图解开这个谜题。弥漫在太空各个角落的宇宙微波背景辐射(CMB)是现存的最古老的光。它被释放自137亿年前,当时炙热浓密的初生宇宙冷却到光子首次能自由“旅行”。

宇宙大爆炸约38万年后到现在,这些光线一直在宇宙中穿梭。尽管已经非常古老,但可能仍保留着甚至更早之前发生的“故事”,尤其是可能有引力波的印记。在相对论中,爱因斯坦将一种跟电磁波一样的波动称为引力波,是时空曲率的扰动以行进波的形式向外传递。

为了寻找这些波,科学家启动了西蒙斯观测台。这一耗资4000万美元的望远镜项目,位于智利北部阿塔卡马沙漠,由总部位于美国纽约的非营利组织西蒙斯基金会资助。

“我们不知道引力波出现的水平会有多高,但我们有一个最低水平,如果它过小,将无法测量到。”宾夕法尼亚大学宇宙学家、西蒙斯观测台发言人 Mark Devlin 说,“当前的实验都无法做到,而西蒙斯基金会将推动我们取得一次飞跃。”

这些原始的引力波与激光干涉引力波天文台(LIGO)之前发现的并不同。宇宙膨胀论预言了这些波的存在。该理论认为宇宙在形成后出现了戏剧性膨胀。这种膨胀在时空产生了引力波纹。这些由宇宙大爆炸后产生的“原初”引力波发出的微弱微波信号以“B 模式”被印刻在CMB 上。2014年,南极天文台BICEP2 合作团队曾宣称发现了该模式。但相关分析随后被证明是错误的:该信号是太阳系星际尘埃粒子形成的产物。

“我认为我们有好方法弄清宇宙膨胀是否真的发生了。”西蒙斯基金会创始人 Jim Simons 说。但B 模式的发现可能不会让所有人信服。该理论的怀疑者不断增多,他们认为原始



西蒙斯观测台

图片来源:普林斯顿大学

引力波至今未见,已经排除了宇宙膨胀论的许多貌似最可信的版本。“我们看不到它,这点已经极为重要。如果我们继续看不见,我认为这将是一个重要的心理影响,使得我想要看看是否有更好的想法。”普林斯顿大学物理学家 Paul Steinhardt 说。Steinhardt 是宇宙膨胀论的创始人之一,但现在已经不再支持该理论。

不过,仍有许多天体物理学家支持膨胀理

论,因为这能解释目前宇宙的许多特征,例如宇宙似乎是平的和各个方向大致相同。“膨胀论是我们当下最好的理论。对我而言,这是促使我获得更好数据的动机。我们可能会找到一些反常情况,为一个更深奥的理论指引道路。”西蒙斯观测台执行委员会成员、普林斯顿大学理论物理学家 David Spergel 说。

对于西蒙斯基金会的捐款,未参与该项目的Steinhardt 表示,“我认为这是一个对该领域

非常慷慨的捐助,无论结果如何,它都将有历史价值。这也将是一项极好的精细工作,需要非常认真。”

据悉,西蒙斯观测台将装配约5万台光聚集探测器。该项目将为未来规模更大的“CMB 阶段四”打下基础。Devlin 预计,后者计划建造一个约由50万台探测器组成的射电碟形天线。

美国能源部高能物理学部门将资助“CMB 阶段四”,国家科学基金会和其他国际机构也可能参与其中。“届时,私有慈善机构和政府部门间的类似合作将继续。”Simons 说。

除了西蒙斯基金会,西蒙斯观测台还获得了普林斯顿大学、加州大学圣迭戈分校和伯克利分校、宾夕法尼亚大学和劳伦斯·伯克利国家实验室的支持。

1916年,在系统阐述其广义相对论(该理论认为引力是大质量天体周围发生的时空扭曲)之后,阿尔伯特·爱因斯坦思考的一个问题是,当一个天体晃动时会发生什么。相对论发表第二年,他指出了该问题的答案,认为时空会产生涟漪,形成“引力波”,并以该天体为核心以光速向外扩散。他和其他物理学家随即开始了争论:预测的引力波是否存在,或者它仅是新数学推论结果造成的人为现象。爱因斯坦本人也曾先后若干次改变立场。

1969年,马里兰大学物理学家约瑟夫·韦伯宣布用自己发明的一个探测器发现了引力波,当该探测器受到引力波撞击时会产生“振铃效应”。然而,他的研究结果未能得到复制,并几乎遭到了所有物理学家的反对。

2016年2月11日,来自LIGO 团队的科学家宣布,首次直接观测到引力波。科学家表示探测到的是由黑洞合并产生的一个时间极短的引力波信号——后来被命名为GW150914,持续不到1秒。它经过13亿年的漫长旅行,于当日抵达地球,被刚改造升级的LIGO 的两个探测器以7毫秒的时间差先后捕捉到。(张章)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

致命临床事故 迫使法国加强监管



雷恩大学中心医院。

图片来源:Electzik/Wikimedia Commons

在今年1月一项研究导致一人死亡、5人受伤住进医院之后,法国政府正在采取措施降低临床试验志愿者的健康风险。进行这项合同研究的位于雷恩的Biotrial 公司必须在一个月内提供“行动计划”,解释其在临床试验中如何避免出现重复性错误,否则将被吊销营业执照,法国卫生部部长 Marisol Touraine 于5月23日在该研究最终报告的新闻发布会上说。

这项由法国社会事务总监察组(IGAS)完成的报告并未指明潜在药物在此前的健康对照组中为何以及如何导致大脑损伤;该报告呼吁政府“动员国际科学界”找出什么地方出现了错误,并建议了一系列科学方法,如检测药物是否靶向了大脑其他目标,而非原本意图靶向的目标,并建议进行一项针对药物代谢作用潜在毒理特性的研究。

在上述致命临床试验中,Biotrial 对一种名为BIA 10-2474 的药物进行了检测,该药物可作用于机体的内源性大麻素系统(神经系统中由受体和其他分子构成的网络),其中一些药物可对大麻产生回应。该药物研发者、葡萄牙制药公司 Bial 认为,它可能在包括焦虑症、情绪紊乱以及帕金森氏症等广泛疾病中发挥作用。问题出现在第一阶段针对健康人群的药物安全临床试验中——患者每天多次服用50毫克该药物。而此前每次剂量最大达到100毫克或是多次药物剂量为20毫克时,90名受试者并未出现任何危险的负面效应。

IGAS 的新报告确认了今年2月公布的中期报告中的很多结论。督察人员表示,Biotrial 的研究设计符合法国相关法规以及现有标准,而且动物实验并未出现任何问题。但是该公司在首名志愿者(一名49岁的歌手兼作曲家,最终死亡)出现头痛以及视觉模糊等问题被送往医院之后却犯了大错误。例如,第二天早上,参与试验的其他志愿者依然被要求服用药物,并且该公司并未告知他们发生了什么事情。而且,Biotrial 公司直到1月14日才将事情报告给官方。

当天,Touraine 宣布了若干条临床研究出现问题后,旨在提升安全性、加强反应速度的措施。该国区域卫生机构将被要求在国有临床试验中心进行检查。(红枫)

亿万富翁批评 美宇航局小行星数据离谱



著名技术专家对NASA望远镜推测的小行星模型持怀疑态度。 图片来源:NASA/JPL-Caltech

微软公司前亿万富翁、专利积聚者、恐龙级极客、著名分子美食家 Nathan Myhrvold 有了新的关注点:小行星。这位华盛顿贝尔维尤高智创新公司执行总监表示,科学家对美国宇航局(NASA)一部有名的望远镜观测到的15.7万颗小行星进行体积评估的数据存在基本的错误。

在5月22日上传到arXiv.org 预印文本库的文章中,Myhrvold 将目标指向2009年启动的一台天文望远镜广域红外线巡天探测卫星(WISE),以及随后的一项近地天体红外探测器(NEOWISE)任务,这两台望远镜发现的小行星比其他望远镜更多。然而,Myhrvold 表示,WISE 和NEOWISE 研究团队的论文存在数据错误。“他们的研究结果没有一项能够复制。”他在接受媒体采访时说,“我发现其中的错误一个接着一个。”

在2011年的一篇论文中,WISE 和NEOWISE 团队宣称,其对小行星直径的测量误差低于10%。但是Myhrvold 表示,他们犯了错误,比如忽视了从小样本量推断整体数量时可能存在的误差。他们还忽视了在其小行星温度模型中算入基尔霍夫热辐射定律。基于他本人的模型,Myhrvold 表示,WISE 的小行星直径数据的误差可能为30%。在一些情况下,小行星的体积误差可达300%。“小行星比我们曾经认为的更加多变。”他说。他已经将论文交给《伊卡洛斯》期刊评审。

WISE 和NEOWISE 团队则对其研究结果表示维护。他们表示,Myhrvold 的批评并不成立。“如果对他文章中的每个错误我都要收费,那么我会变得非常富有。”加州大学洛杉矶分校 WISE 项目首席研究员 Ned Wright 说。Wright 表示,WISE 的数据和另外两台红外线望远镜 AKARI 和 IRAS 极为符合。为了找到那些红外数据对小行星体积估测的准确程度,科学家需要用雷达观测,小行星经过其他遥远恒星时的观测以及航天探测器的近距观测对其进行校正。通过这些,Wright 说,WISE 推测的体积误差在15%左右。(鲁捷)