

# 电流激起免疫学“革命”

## 实验揭示神经系统与免疫系统关联

每一天,无论干什么,Katrin要进行6次电刺激。每隔一段时间,她就会从口袋里取出一小块磁铁,然后把它贴在锁骨的皮肤上。之后,她会受到60秒钟的电刺激,她的喉咙能感受到轻微的震动。如果她这时说话,就会有颤音。过一会儿,这种感觉会消失。

这块小磁体能启动植入体内的一个设备,使之发射一系列毫安级别的电脉冲——这和常见助听器中的电流是一样的。这些脉冲能刺激她的迷走神经(连接着脑干和身体几大器官,包括心脏和肠道的神经纤维)。

### 一场革命

自20世纪90年代起,迷走神经刺激技术就被广泛用于治疗癫痫,并且在21世纪初期被用于治疗抑郁症。今年70岁的Katrin是荷兰阿姆斯特丹的一名健身教练,她的名字可能会出现在电刺激治疗的历史记录中。因为Katrin用电刺激控制类风湿关节炎。5年前,她加入了一项临床试验。该试验是首个探索电刺激治疗自身免疫性疾病临床潜力的试验。

该临床试验负责人、美国纽约费恩斯坦医学研究所神经外科医师Kevin Tracey认为,迷走神经是神经-免疫系统联系的主要组成部分。他指出,电刺激对红斑狼疮、克罗恩病等自身免疫性疾病,可能比药物更有效。

如果Tracey能成功,那么使用电刺激调控免疫系统将会是免疫学领域的重大突破。

俄亥俄州肯特州立大学神经科学家Dianne Lorton表示,Tracey是研究神经和免疫之间关联的先驱。但她和其他研究者警告说,目前神经回路的抗炎机制还不明确。

Tracey也同意这一观点,但他仍然觉得电刺激具有巨大潜力,并指出“在有生之年,我们将会看到某些仪器会替代药物”。Tracey认为,对迷走神经或其他周围神经施加电刺激可以治疗许多疾病,包括糖尿病、高血压和出血。“这开启了一个新的领域。”他说。

### 电击的价值

Tracey研究神经免疫纯属偶然。1998年,他正在研究一种名为CNI-1493的实验药物,其能通过降低一种免疫蛋白——肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )的水平遏制动物炎症。

CNI-1493通常被用于静脉注射,有一天,Tracey决定将其注射入大鼠的大脑,以观察脑卒中是否会降低TNF- $\alpha$ 的水平。但接下来发生的事情让他大为惊讶。

向大脑内注射CNI-1493减少了大鼠整体TNF- $\alpha$ 的产生。其他实验也表明,大脑注射药物比静脉注射有效得多,前者的效力是后者的10倍。Tracey推测,CNI-1493能作用于神经信号。

后续实验支持了这一想法。他将CNI-1493注入大鼠几分钟,观察到大鼠的迷走神经被激活。迷走神经调节了一些非自主功能,包括心率、呼吸和把食物推入肠道的肌肉收缩等。而且,Tracey认为,迷走神经或许可以控制炎症。他切断迷走神经后,CNI-1493的作用消失了。Tracey指出,这个发现意味着或许不

“在电刺激免疫疗法进入临床之前,搞清楚其中的具体回路非常重要。”

SetPoint公司的植入式电刺激器可以对迷走神经施加电刺激。

图片来源:Patrick T. Fallon



需要药物就能刺激迷走神经。

接着,他进行了一个关键性的实验。他给大鼠注射了致命剂量的内毒素。内毒素的作用大致模拟了人类的败血性休克。然后,Tracey使用电极刺激动物的迷走神经。结果显示,治疗组血液中的TNF- $\alpha$ 含量为对照组的1/4,并且没有发生休克。

Tracey立刻意识到,迷走神经刺激能阻止TNF- $\alpha$ 和其他炎症分子的激增。但要将该技术延伸到炎症治疗上,Tracey需要更清楚地了解电刺激对免疫系统的作用机制和可能的副作用。

接下来的15年里,Tracey团队进行了一系列动物实验,以确定迷走神经刺激的作用位置和机制。这些实验似乎表明,当迷走神经被刺激时,信号将传导到腹部,然后通过第二神经进入脾脏。

作为免疫“车站”,循环免疫细胞会定期在脾脏停留一段时间,然后返回血液。Tracey团队发现,进入脾脏的神经会释放一种名为去甲肾上腺素的神经递质,作用于脾脏中的T细胞。

Tracey指出,T细胞被激活后,会释放另一种乙酰胆碱的神经递质,然后乙酰胆碱与脾脏中的巨噬细胞结合。当注射内毒素后,这些免疫细胞通常会释放TNF- $\alpha$ 到血液中。但巨噬细胞在乙酰胆碱作用下,会减少炎症蛋白的产生。

2014年,日本大阪大学神经免疫学家Akiko Nakai报道证实,交感神经刺激T细胞限制了它们离开淋巴结并进入循环,从而抑制这些细胞引起身体其他部位的炎症。但在许多自身免疫性疾病中,这种神经信号常被阻断。

Lorton和加州洛马琳达大学神经学家Denise Bellinger发现,自身免疫性疾病大鼠模型中的交感神经通路存在突变。人类也是如此。由于交感神经过度释放去甲肾上腺素,并因此受损,从而导致这些交感神经失去对炎症的抑制作用。随着疾病的进展,这些神经再次回到免疫

系统——但这次它们并不调控T细胞,而是与其他免疫细胞亚群形成联系。这些重新排列的神经通路实际上会促进炎症。Bellinger指出,这种异常的神经回路通常发生在脾脏、淋巴结和关节处,并引起疾病。

但Bellinger、Lorton等人都对Tracey的迷走神经刺激降低炎症的发现持怀疑态度。澳大利亚墨尔本大学神经科学家Robin McAllen也试图寻找迷走神经与刺激脾脏T细胞的神经之间的关系,但到目前为止一无所获。

Bellinger认为,迷走神经“间接”地通过其他神经产生作用。在电刺激免疫疗法进入临床之前,搞清楚其中的具体回路非常重要。她提到,因为“解剖结构很大程度上决定了副作用的类型和强度”。

但这些怀疑者也不得不承认Tracey方法的潜力。Tracey坚信,迷走神经电刺激法可以进入临床,并且具有显著疗效。

### 前路漫漫

癫痫病人或抑郁症病人接受迷走神经电刺激后,往往会发生一些副作用,例如喉咙疼痛和紧张,或嗓音发颤。刺激迷走神经也可以产生降低心率或增加胃酸等副作用。

不过,在这方面Tracey十分乐观。人类迷走神经包含约10万个单独的神经纤维,其分支能到达各种器官。但每种神经纤维被激活时需要的电量不同,差异可达50倍。

Tracey的研究生Yaakov Levine曾发现,参与减少炎症的神经纤维的活化阈值较低,只需要2.5亿分之一安培(常用的抑制癫痫电流的1/8)就可以激活这些纤维。虽然治疗癫痫每天需要长达几个小时的电刺激,但动物实验表明,单次短暂的电刺激就足以长时间

控制炎症。Levine指出,在乙酰胆碱的调控下,巨噬细胞在24小时内都无法产生TNF- $\alpha$ 。

2011年,由于动物研究大获成功,且已经最优化了电刺激条件,外加获得了SetPoint公司的资金支持,Tracey开始开展人体试验。第一次临床试验的监督者是阿姆斯特丹大学风湿病专家Paul-Peter Tak。在过去几年中,有18类风湿关节炎患者,包括Katrin,接受了电刺激器体内移植。

6周内,Katrin和另外11名参与者的症状得到了改善。实验室检查显示,这12名患者血液中的TNF- $\alpha$ 和白细胞介素-6等炎症分子水平降低。刺激后14天,疗效消失,再次电刺激,则又会有所改善。

自那以后,Katrin在继续使用电刺激的同时,仍然需每周注射抗风湿药物甲氨蝶呤,以及每日服用一次名为双氯芬酸的消炎丸,但她停止服用高剂量的免疫抑制类固醇。Katrin的关节状况有了很大改善,最后得以重返工作岗位。

无独有偶,加州大学圣地亚哥分校创伤外科医生Raul Coimbra正在研究利用电刺激治疗脓毒性休克。但他的研究还发现了迷走神经刺激疗法必须克服的一个重大挑战:与小鼠不同,一些人可能对该技术有抵抗力。

人类基因组编码了其他动物中未被发现的、额外的、不起作用的乙酰胆碱受体蛋白。如果这种异常受体获得大量合成,就会破坏信号通路,并使巨噬细胞对乙酰胆碱无响应。这意味着,这些巨噬细胞在迷走神经刺激的情况下,仍然可以继续释放TNF- $\alpha$ 。

到目前为止的小型临床试验已经显示,有些人对迷走神经刺激没有反应。因此,检测患者是否携带这种突变,有利于判断患者是否应该接受电刺激器植入疗法。(唐一尘编译)

# 毒品交易破坏中美洲森林

## 毒贩洗钱盯上土地清除

Kendra McSweeney知道,有些东西失去了。当美国哥伦比亚俄亥俄州立大学的这位摄影师在2011年到洪都拉斯莫斯基蒂亚地区研究当地原住民社群时,她看到了极为震撼的一幕:曾经丛林密布的地貌景观的中央地带被大片地、不加选择地全部清除。

她向当地人发生了什么,他们指出了唯一一个罪魁祸首:洛杉矶贩毒集团(在本世纪头十年中期,恰好在墨西哥毒品战狂风骤雨之时移居到这一地区的走私者)。在McSweeney移居到洪都拉斯东部地区约10年之后,当地走私者需要找到一种方式将资金聚集在合法经济领域,而土地清除是他们的首选方法,比如通过放牛牧场、农工业种植园和木材开采等方式。

McSweeney想了解更多。为此,她和同事决定了解是否能够将6个国家——危地马拉、萨尔瓦多、洪都拉斯、尼加拉瓜、哥斯达黎加和巴拿马——2001年至2013年间毒品走私进行匹配。他们花费了几年才从美国缉毒官员办公室获得了毒品流通数据集。而森林消失数据则来自于马里兰大学全球森林变化网站。最终,他们发现其中3个国家在两者之间存在关联:危地马拉、洪都拉斯和尼加拉瓜。

随后,研究人员要了解有多少森林因为毒品走私而被清除。他们表示其他因素,特别是当地农民清除林地也在助推森林损失。但这些损失相对较小,它们经常出现在主路旁或是在人口高度密集区。与此相对,该团队估测,因为毒品走私而丧失的森林往往呈现出位于遥远地带、大规模森林迅速流失等特点。“犯罪集团想要攫取大量金钱,所以你看到的都是大事:更大



可卡因走私正在让洪都拉斯、尼加拉瓜和危地马拉等国指定保护区内30%~60%的森林消失。图为洪都拉斯莫斯基蒂亚保护区。

图片来源:DAVE YODER/National Geographic Creative

面积的森林以更快的速率被砍伐,各个地带被砍伐后形成的“补丁”往往相互孤立。”新墨西哥州阿尔伯克基美国渔业和野生动物服务署空间生态学家、曾基于相关数据写过一篇文章的Steven Sessie说。

该团队用包括砍伐规模、速度等15个指标,建立了一个可将贩毒集团森林砍伐与其他

种类的森林流失进行区分的模型。他们的发现表明,可卡因走私占洪都拉斯、危地马拉和尼加拉瓜过去10年森林流失率的15%~30%,相关成果近日发表于《环境研究快报》。

“我们看到一些地方有着秘密飞机跑道,那里每年有100公顷森林被砍伐,这不是什么农民拿着板斧在伐木。”Sessie说,“进行这样程度

的砍伐需要天然气、电锯和人手。这是一种不可持续性的森林砍伐。”

这些森林流失对当地土著居民是个坏消息,他们为此无家可归,失去了几代人赖以生存的森林。因为毒品走私而导致的地表覆盖变化还会旨在减缓气候变化效应的国际项目置于危险中,而且会威胁全世界7%的生物多样性。

这是一个突出的问题,因为很多被清除的土地位于自然保护区内,洪都拉斯的雷奥普拉塔诺生物圈保护区就是如此。但洪都拉斯森林保护研究所(ICF)该保护区区域经理Marco Espinoza却否认森林流失与毒品走私有关。“我们并没有发现因为毒品走私而流失森林的地面数据。”他说。但ICF却有记录表明近期公园内牛的数量增加了。

纽约大学生态和进化生物学家Liliana Dávalos则表扬了这一工作。“如果毒品走私在破坏森林,他们至少发现了其中的相关性。”但她同时指出,研究人员并未将大片森林流失与毒品走私明确关联。它们还可能是因为生产活动或是合法农业导致的。为了凸显其中的因果关系,她说,研究人员需要拥有土地记录、土地拥有者转换记录以及其他“非常难以获得”的资料,尤其是当那些活动非法之时。

关于该团队研究结果是对是错,McSweeney说,当地毒品贸易——占美国可卡因市场约90%——正在破坏该地区。“在中美洲,包括一些毒品走私者在内,没有人曾要求重新改变可卡因的路径。”她说,“每一天,他们都在为原本应该解决这一问题却没能解决的政策付出代价。”(晋楠编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 日本科学家回击匿名指控



东京大学

图片来源:Perry Li

去年9月,有匿名者指控日本东京大学6个著名研究组的22篇论文存在问题数据和图片,随后该校成立调查委员会进行调查。近日,在调查组完成调查前,一位遭到指控的研究人员站出来为自己的工作进行辩护,逐条反驳了不实指控,并对数篇文章确实存在的问题表示道歉。

“我们相信这些错误并不会影响论文的主要结论。”染色体动力学专家Yoshinori Watanabe在近日张贴于Dropbox的一份声明中说。他还补充说正与期刊讨论更正或撤回有问题论文“哪个更恰当”。他表示,至少有一个期刊已经同意刊登“简短勘误”。

这些篡改和伪造数据的指控出自个人或一个名为“普通研究者”的组织之手,这些资料分两批寄给了东京大学、经费机构、媒体和网站。23篇有问题论文中有7篇来自Watanabe研究组。

Watanabe逐个分析了对这23篇论文的指控,并发布在个人网站上。他罗列了自己认为的“普通研究者”出错或误解的地方。

此外,Watanabe也对确实存在问题的地方进行了修正,其中包括调查委员会识别出的5篇问题论文中出现的数字错误。这5篇论文分别刊登在《科学》(自然)和欧洲分子生物学组织(EMBO)的《EMBO通讯》上。

“作为实验室负责人,我会为这些错误负责,并对科学界表示诚挚歉意。”Watanabe写道。他还希望相关修正能让大家满意。

EMBO已经同意该研究组更正图像。但《科学》和《自然》尚未作出决定。而且,Watanabe表示,这些问题虽然违背了处理图像的最佳标准,但“最严重的错误并非故意而为”。

不过,东京大学调查委员会暂时将一些错误定义为“严格意义上的篡改或捏造”。目前,尚不确定该校是否会采取一些惩戒措施。东京大学公共关系办公室也拒绝透露相关调查情况。“调查报告完成后会对外公布。”该办公室称。(张章)

## 美环保局炒掉38位科学顾问



Scott Pruitt

图片来源:Gage Skidmore

美国环保局(EPA)局长Scott Pruitt目前正在梳理一个主要咨询委员会的成员构成,并在近日发给该机构高级官员的一封信中表示将裁撤掉科学顾问委员会(BOSC)中的数十名成员。而且,EPA研发办公室代理主任Robert Kavlock表示,到8月所有委员会成员3年合约期满后,将不再续约,也就是解散现任委员会。

Kavlock表示,由于需要重新建立该委员会,EPA还取消了夏末和秋季的所有小组委员会会议。“我们希望更新BOSC执行委员会及其5个小组委员会,在2018年重新开始工作,继续提供研究意见和建议。”他说。

该委员会成员均由Pruitt选定,对EPA研究项目的技术和管理问题提供建议。首个任期的委员会成员通常会得到第二个3年的重新任命。但日前,Pruitt打破常规,决定不再为目前的9位BOSC成员续约。BOSC执行委员会主席、明尼苏达大学科学教授Deborah Swackhamer在一封电子邮件中表示,新一轮的“不再续约”影响范围并不止于此。

Swackhamer指出,在49个剩余的委员会委员中,38位在8月底将不会续约。她还提到,小组委员会将不再有主席或副主席,同时,执行委员会将只有3位成员。目前,EPA正在为新委员会收集提名。

该机构发言人Amy Graham表示,EPA感谢目前所有BOSC成员的工作,并鼓励他们任期结束后继续申请委员会工作。“BOSC未来任命将采取包容性原则,并欢迎相关科技领域的所有人前来申请。”Graham说。

实际上,美国总统特朗普上台以来进行了一系列环保改革,包括选择气候变化怀疑论者Pruitt担任EPA局长,并且4月EPA官网全新改版,移除了奥巴马政府包括清洁电力计划在内的所谓“过时”政策语言,以反映该局“在特朗普总统和Pruitt局长领导下的新方向”,这引起了环保人士乃至国际社会的担忧。(张章)