

治霾先治氨

■本报见习记者 卜叶

雾霾的成分及它们在大气中的相互作用一直是谜。美国的一项研究发现,雾霾成分中大约 3/4 是硝酸铵,其中的氨通常来自使用氨基液体肥料的农场或产生大量动物粪便的农场,该文最近发表在《科学》杂志上。

普林斯顿大学的环境工程师 Mark Zondlo 说:“氨是可怕的,它确实是大气中最糟糕的气体之一。”

氨一旦进入大气层,就会与其他化合物结合,产生直径小于 2.5 微米的微小颗粒,高浓度的氨似乎在加剧雾霾,而这些微小颗粒滞留在人体肺部和血液中,会导致疾病或过早死亡。

长久以来,人类对这种无色、气味刺鼻的气体在致命空气污染中所扮演的角色知之甚少。从某种程度上是因为追踪它非常困难。氨气总是急切地与其他化合物结合,导致这种气体的寿命很短,监测仪器很难捕捉到它们。

事情并未因此戛然而止。近年来,雾霾导致美国盐湖城地区居民肺炎和哮喘发作的问题日益严重,学校暂停户外活动,甚至健康的居民都抱怨喉咙发痒和咳嗽,有越来越大的压力迫使美国政府解决雾霾问题。

去年,来自 6 所大学、几个州和联邦机构的研究人员开展了一项前所未有的研究,以更好地了解盐湖城雾霾的精确化学成分和污染源。外界评论,在研究氨排放方面,很少有像 2017 年冬天盐湖城地区那样彻底的行动。

针对盐湖城地区的研究发现,雾霾中的氨很大比例来自农业和畜牧业,包括以氨为基础的肥料和动物粪便,此外,森林大火、汽车和工



管理农场的氨源,比如马里兰州的这堆鸡粪,可能是限制排放的关键。

图片来源:EDWIN REMSBERG/ALAMY STOCK PHOTO

业也有贡献。

中国是全球氨排放的热点地区之一,中国科学院大气物理研究所大气气中心主任王跃思接受《中国科学报》记者采访时表示,氨排放问题引起关注,主要是因为它在雾霾形成过程中扮演着非常关键的角色。在区域尺度的氨气排放清单中,农牧业的贡献较大,交通和工业过程

氨气排放较小。但在城市地区,汽车排放的氨气对雾霾形成的贡献可能比人们之前想象的要大得多。尤其在秋冬季,雾霾形成多与静稳天气条件有关,局地排放的氨气在城市内累积,使得雾霾中来自非农业源的氨气比例上升。

自 1990 年以来,欧洲国家采取了多种策略,包括限制化肥的使用和覆盖粪堆、控制乳

制品的经营,将农业、畜牧业的总排放量减少了 24%。但接下来,横亘在尚未把限制氨排放作为优先事项的国家,比如中国、美国面前控制氨排放问题的难度将进一步加大。王跃思表示,控制氨排放的技术相对成熟,难点在于落地和监管。

北京市环境保护科学研究院生态保护与环境规划研究所副所长韩玉花告诉《中国科学报》记者,近年来北京地区通过农业产业结构调整、降低化肥施用强度、关停或治理禁养区内的规模化养殖场等措施,实现了北京市农业氨排放量的削减;但整体看,目前,国内氨排放治理主要通过减少化肥施用、提高养殖场粪污的规范化处置水平等方式实现协同减排,农业氨排放控制技术尚处于摸索示范阶段。

有一点是确定的,如果盐湖城和其他地方的研究证据证明氨已成为颗粒物污染的一个重要驱动因素,那么可能会加快监管机构采取行动的步伐。王跃思表示,减少氨排放需要长期、多层次进行,但首先要行动起来,把已经确定的氨排放源控制好,比如农业施肥和畜牧养殖。还要开展详细的来源解析,为精准实施控制提供科技支撑。

此外,已有研究证明,氨作为 PM2.5 形成的重要前体物,需要与排入大气中的硫酸盐、硝酸盐等物质共同削减才能实现更加明显的减排效应。韩玉花表示,我国一些城市为控制农业氨排放已对种植业和养殖业提出要求,但从欧盟和美国的氨排放控制历程来看,农业氨排放控制将是一个长期复杂的过程。

相关论文信息:DOI:10.1126/science.aav3862

癌症免疫疗法“新星”冉冉升起

工程自然杀伤细胞初显威力

被称为“抗癌斗士”的 CAR T 细胞近年来证明了自己的威力。3 种使用 T 细胞治疗淋巴瘤或白血病的疗法已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。而且,目前已有数百项试验将其用于治疗其他恶性肿瘤,包括实体肿瘤。但这些细胞可能很快就会有了同伴。研究人员已经为其他免疫“卫士”——自然杀伤细胞和巨噬细胞——配备了同样类型的癌症归巢受体,而且自然杀伤细胞已经在临床试验中首次亮相。

CAR T 细胞的名字来自嵌合抗原受体(CAR),能帮助免疫细胞靶向癌细胞。CAR 自然杀伤(CAR NK)细胞更安全,生产速度更快、成本更低,而且它们可能在 T 细胞衰退的情况下起作用。CAR 巨噬细胞也有潜在优势,一家公司计划明年对这些细胞进行首次临床试验。

虽然它们不太可能取代 CAR T 细胞,但这些癌症治疗替代物“可能是细胞疗法的一个补充”,美国休斯敦得克萨斯大学 MD 安德森癌症中心血液学家和肿瘤学家 Katy Rezvani 说。她领导了 CAR NK 细胞在美国的首次试验,该试验于 2017 年开始。

制造 CAR T 细胞需要移除患者自身的 T 细胞,并通过基因改造以攻击携带特定免疫刺激分子或抗原的癌细胞。这些细胞在临床试验中取得了令人印象深刻的结果——在一名患者中,它们缓解了 83% 的儿童急性淋巴细胞白血病患者病情,但是一些已经接受了化疗或放疗的病人可能已没有足够的 T 细胞供应。

而这些强大的免疫战士可能会触发免疫系统分子(细胞因子)出现致命的泛滥,转而攻击普通的体细胞。

宾夕法尼亚大学血液学家和肿瘤学家 Saar Gill 说,CAR T 细胞最大的缺点可能是它们不能很好地对抗实体肿瘤。肿瘤会排斥试图进入的 T 细胞,并抑制免疫细胞进入和抑制 CAR T 细胞靶向抗原的产生。研究人员正在尝试几种方法提高 CAR T 细胞对抗实体肿瘤的能力。但科学家说,NK 细胞是一个诱人的选择。

“自然杀伤细胞是我们对抗癌细胞的第一道防线。”Rezvani 说。它们扫描体内的其他细胞,摧毁任何被感染或其他异常的细胞,包括肿瘤细胞。明尼苏达州转化免疫学家 Jeffrey Miller 指出,20 多年来,研究人员一直在试图利用 NK 细胞的抗癌活性。而通过增加 CAR 升级它们似乎能增强其效力。

例如,今年早些时候,加利福尼亚大学圣地亚哥分校干细胞生物学家 Dan Kaufman 和同事报告说,在小鼠中,CAR NK 细胞对卵巢肿瘤的抵抗能力与 CAR T 细胞相当,并且明显优于未改变的 NK 细胞。小鼠试验也表明,使用 CAR NK 细胞可能不会出现 CAR T 细胞的某些副作用,如细胞因子释放过多和神经损伤。

CAR NK 细胞也可能不那么容易受到肿瘤的攻击,因为 NK 细胞依赖其他受体识别肿瘤细胞,而不仅仅是 CAR 细胞,即使肿瘤的抗原发生改变,它们也能检测到。此外,Kauf-

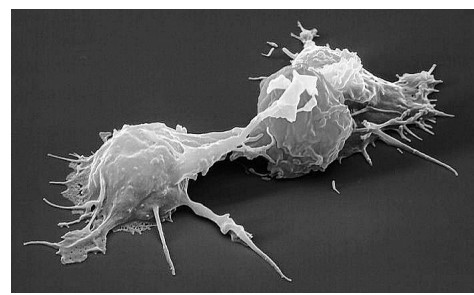
man 还指出,给患者注射多剂量的 CAR NK 细胞并将其用于肿瘤治疗是可行的,而 CAR T 细胞的成本则将患者限制在单一剂量内。

CAR NK 细胞的首批试验于 2016 年在中国进行,对象是患有多种癌症的患者,初步结果表明,这些细胞是安全的。今年在欧洲进行的一项试验对脑胶质母细胞瘤患者进行了 CAR NK 细胞治疗测试。在即将进行的 MD 安德森临床试验中,B 细胞淋巴瘤患者将在 CAR NK 细胞形成之前接受干细胞移植和化疗,研究人员希望这可以清除残留的癌细胞。

“我认为 CAR NK 细胞的未来是光明的,但我们正处于起步阶段。”霍桑纽约医学院血液学家 Mitchell Cairo 说。另一个阻碍 T 细胞使用的是来源问题:来自患者以外的 T 细胞可能会引发致命的免疫并发症,即移植排斥反应,移植细胞可能攻击受者自身组织。

但是来自供体的 NK 细胞似乎不会引起这种反应。虽然从献血者的血液中筛选出 NK 细胞是可能的,但这种方法很昂贵,可能会对献血者造成伤害。MD 安德森的两项试验都依赖于从脐带血中分离出来的 NK 细胞,然后植入 CAR。研究者表示,捐赠的脐带血是丰富的,大量 NK 细胞可以从中生长。

相比之下,还有试验通过从淋巴瘤患者身上提取细胞系中产生了足够的 NK 细胞。德国德累斯顿技术大学免疫学家 Torsten Tonn 说,尽管它们起源于癌症,但似乎是安全的。



自然杀伤细胞攻击肿瘤细胞。

图片来源:EYE OF SCIENCE

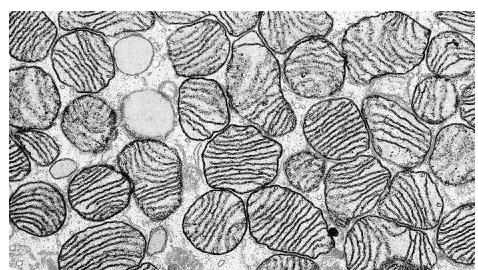
Kaufman 团队还在探索 NK 细胞的另一种可能来源:诱导多能干细胞。

所有这些方法都可能使 CAR NK 细胞无需再从癌症患者自身的细胞中提取和修改。Miller 指出,病人的免疫系统可能最终会排斥任何外来的 NK 细胞。但在此之前,Rezvani 和其他研究人员认为,捐赠者的 NK 细胞将有时间对抗癌细胞,但问题是它们能否坚持足够长的时间使病人受益。

与 NK 细胞一样,巨噬细胞可以摧毁癌细胞。但问题是,肿瘤内的大多数巨噬细胞都是“叛徒”,例如这些巨噬细胞可以通过压制免疫攻击来帮助肿瘤。“肿瘤能让巨噬细胞支持生长,并把它们变成自己的爪牙。”Gill 说。但是他和研究生 Michael Klichinsky 发现,用 CAR 装备巨噬细胞可以防止它们转换方向。

(唐一尘)

线粒体基因治疗遗传病有一手



这些线粒体含有自己的 DNA,但也会携带引发疾病的突变。

图片来源:CNRI/SCIENCE SOURCE

被誉为潜在革命性医学工具的基因组编辑器 CRISPR 并非万能。为细胞供应能量的细胞器——线粒体拥有自己的线粒体 DNA(mtDNA),并且那里的突变会产生包括耳聋、癫痫和肌肉无力在内的破坏性后果。

两项日前发表于《自然—医学》杂志的研究表明,两个更老的基因组编辑工具能减少患有线粒体疾病的小鼠体内的缺陷性 mtDNA,从而抵消突变的影响。该原理验证结果或为研发首个线粒体疾病疗法开辟了道路。“这些发现不同凡响,甚至使在人类身上开展相关试验成为可能。”未参与上述工作的美国哥伦比亚大学欧文医学中心线粒体生物学家 Martin Picard 表示。

不过,将这些成果转变成疗法将非常困难。编码该基因组编辑器的基因必须由病毒引入,而研究人员一直在为让类似的基因疗法奏效苦苦挣扎。同两项研究均未有关联的明尼苏达州梅约诊所分子遗传学家 Stephen Ekker 表示,“最新研究成果可随时在人类身上验证”。事实上,两个团队已经在为启动临床试验作准备。

作为在早期真核细胞内部“定居下来”的古细菌的后代,线粒体拥有自己的小型基因组以及一组未被细胞核中基因编码的独特蛋白质。每个细胞能包含上千个这样的细胞器,而 mtDNA 中的突变会引发一系列疾病。“如果你把所有的线粒体疾病综合在一起,你会发现它们是人类遗传性疾病最常见的起因之一。”领导其中一个研究团队的英国剑桥大学分子生物学家 Michal Minczuk 表示。

颇具争议的“三亲婴儿”方法能让儿童免于遗传线粒体疾病。它涉及将母亲卵子中的缺陷性线粒体替换成健康捐赠者的线粒体。但研究人员并未发现任何针对遗传了错误 mtDNA 患者的疗法。“目前有大量的需求未得到满足。”Ekker 说。

剪断突变 DNA 或能派上用场,因为线粒体会摧毁被切断的分子。更重要的是,这种潜在疗法可能无须消除无数线粒体中的所有缺陷性 mtDNA。迈阿密大学米勒医学院线粒

体生物学家 Carlos Moraes 介绍说,患有线粒体疾病的父母携带的 mtDNA 拷贝可能带有有害突变,也可能没有,而在症状出现前,两种突变的比例必须达到特定程度。“如果你能将这一比例降到阈值以下,临床表现可能就会消失。”

不过,CRISPR 不是一个选择。它依赖于 RNA 链指引剪切 DNA 的蛋白质前往基因组中的正确位置,而大多数研究人员怀疑线粒体能占用这些向导 RNA。为此,两个团队将时钟拨回前 CRISPR 时代,并且测试了另外两种编辑方法——锌指核酸酶(ZFNs)和转录激活因子样效应物核酸酶(TALENs)。两种方法均包括被设计用于在没有向导 RNA 的情况下导向目标追踪 DNA 的 DNA 剪切蛋白质。虽然这些系统比 CRISPR 更加繁琐且没有那么通用,但它们也能剪断特定位置的 DNA。

两组研究人员利用被认为无害的类似病毒,把负责编辑 DNA 蛋白质的基因运进突变小鼠的细胞中。在该菌株中,一些 mtDNA 拷贝在编码一种帮助组装线粒体蛋白质的转移核糖核酸(tRNA)的基因中产生了突变。和正常小鼠相比,突变小鼠体内的这种 tRNA 较少,尽管它们仅表现出轻微的心脏异常。

Moraes 和同事 Sandra Bacman 及其团队成员将携带 TALENs 基因的病毒注射进每只小鼠右侧的腿部肌肉中。作为对照,他们将缺

少 TALENs 基因的病毒注射进左侧相同的肌肉中。6 个月,在接受 TALENs 基因注射的肌肉中,突变线粒体 DNA 的数量减少了一多半,同时受损 DNA 和正常 DNA 的比例降低通常产生症状的 50:50 阈值。

Minczuk 和博士后 Payam Ganjamee 及同事设计了对等的 ZFNs 并将携带它们的病毒注射进小鼠的尾静脉中。一旦进入血流,这些病毒便会穿行至同样含有缺陷性 mtDNA 的心脏中。当科学家在 65 天后分析这些动物的心脏组织时,他们发现突变线粒体 DNA 的比例降低了 40% 左右。

由于轻微心脏异常很难被记录到,因此研究人员利用分子指标测量疗法的有效性。两个团队均确定在突变小鼠体内稀缺的 tRNA 在实施基因疗法后激增。Minczuk 的团队还测量了若干表明小鼠体内线粒体表现更好的代谢分子。

研究人员认为,为将该策略应用到人类身上,他们不得不确保针对 TALENs 和 ZFNs 的基因以合适的数量到达正确的组织。无论如何,Moraes 表示,他和同事正试图组织一场在患有 mtDNA 突变的病人身上开展针对其方法的安全性试验。这最早将在明年开始。Minczuk 表示,他的团队也希望启动临床试验,但目前并没有时间表。

相关论文信息:DOI:10.1126/science.aav5152

科学线人

全球科技政策新闻与解析

法国在削减开支中增加研究预算



法国研究部长 Frédérique Vidal (中)说研究预算仍在增加。图片来源:Nicolas Messyasz/《自然》

法国政府呼吁适度增加 2019 年的高等教育和研究预算。尽管在经济增长预期低迷之际,该国政府正在努力控制公共支出。

在 9 月 24 日公布的国家预算草案中,高等教育、研究和创新部 2019 年的预算将上升 2%,达到 251 亿欧元。然而,此次公布的数据并未考虑到明年的通货膨胀,这一数字预估为 1.3%。

在这笔资金中,88 亿欧元计划用于研究和创新,它比 2018 年增加约 4%。其中包括基础科学的 69 亿欧元、增长了 2.5%。

约 60 亿欧元将被划拨给法国公共研究机构,其中包括大型基础研究机构法国科学研究中心(CNRS)以及竞争性拨款资助机构(ANR),不过目前尚不清楚每个机构会得到多少拨款。

议会需要在年底前就预算草案进行讨论和投票。法国研究部长 Frédérique Vidal 在 9 月 25 日于巴黎萨克莱科学园区举行的新闻发布会上说,这些数字是积极的,如果提议获得批准,该部的预算将在两年内增长 5.3%。她说,同一时期,基础研究和 ANR 的投入将分别增加 8%和 9.3%。

Vidal 带领的机构负责法国高等教育和研究的大部分公共支出,但其他 5 个部门——经济和财政部、生态转型部、农业和粮食部、国防部和文化部也收到了相关目的的资金。2019 年,相关金额总计 28 亿欧元。

蒙彼利埃大学生物学家、“科学游行”活动组织创始人 Patrick Lemaire 认为,这样的分配意味着研究可能最终会收到不公平的对待。他说,法国没有首席科学家,所以“没有人科学预算辩护”。他表示,马克龙领导的政府在 2017 年的首次预算中发出积极信号后,今年的预算表现平平。

法国国家科学研究中心秘书长 Patrick Monfort 也对预算提案持悲观态度。他指出,ANR 需要更多资金提高其资助申请的成功率。他说:“这一比例现在在刚刚触及 13%,明年最多只能上升到 14%。”

(冯维维)

巴西总统选举或危及科学



人们上街游行抗议巴西总统候选人贾伊尔·博尔索纳罗。图片来源:Picture Alliance/《自然》

巴西一位右翼总统候选人掀起的民粹主义浪潮可能颠覆该国政治,并对研究预算和环境政策产生巨大影响。

备受争议的前军官,常被称为“热带特朗普”的贾伊尔·博尔索纳罗(Jair Bolsonaro)概述了一些计划,它们将削弱环境保护,并取消科学部。在 10 月 7 日举行第一轮总统选举投票中,他在民调中以微弱优势领先。

巴西多年的经济困境和腐败丑闻成为此次选举的背景。近十年来,该国联邦科学预算急剧下降,支持工业的政客正在逐渐削减该国的环境法规。两位领先的总统候选人对解决这些问题的看法截然不同,这让科学家感到不安。

博尔索纳罗是 13 名候选人之一。得票最多的两位候选人将在本月晚些时候参加决选。

最新民调显示,博尔索纳罗将与前圣保罗市长费尔南多·哈达德(Fernando Haddad)展开对决,博尔索纳罗的副总统竞选伙伴提出以军事干预解决政治失调。哈达德是巴西前总统路易斯·伊纳西奥·卢拉、达席尔瓦的替代候选人。卢拉是左翼工人党颇受欢迎的领导人,但他目前因腐败指控而处于监禁中,被禁止竞选总统。

博尔索纳罗是一位来自巴西众议院里约热内卢联邦选区的政治家,经常与保守的农村党团组织一起投票,这些党团在积极谋划削弱环境监管。博尔索纳罗提议让巴西退出 2015 年巴黎气候协议,并取消科学部和环境部,将其重组为农业、畜牧业和供应部。

在亚马孙地区,博尔索纳罗正试图以牺牲环境保护和土著社区的权利为代价,来促进农业和工业的扩张。气候观察组织执行秘书 Carlos Rittl 表示,博尔索纳罗政府向工业界部门传达的信息似乎是,他们可以在亚马孙做任何想做的事情。如果他获胜,“那将是一场噩梦”。

博尔索纳罗曾被认为是一个不可能获胜的候选人。最近,在分析 10 月底可能进行的决选时,他在民调中落后于大多数其他主要候选人。但最新决选结果显示,博尔索纳罗和哈达德在这场你死我活的比赛中势均力敌。(晋楠)