

# 来点电流 重新行走

■本报记者 唐凤

人们可以想象这样一个场景:先进技术和康复手段能帮助脊髓损伤患者从轮椅上站起来,并开始走路。

脊髓损伤破坏了大脑和脊髓神经元之间的连接,在损伤下方的身体区域产生运动和感觉缺陷,从而导致基本神经功能丧失和瘫痪。几个世纪以来,人们认为脊髓损伤导致的瘫痪无药可医。

“脊髓损伤是运动系统内通信受损,导致大脑的运动指令信号无法通过脊髓传递到肌肉以产生运动,一般损伤是不可逆的。”中科院神经科学研究所研究员崔嵩告诉《中国科学报》记者。

但最近,瑞士研究人员通过定向硬膜外电刺激(EES)和密集的物理治疗等手段,帮助脊髓损伤患者再次行走。该研究为增强脊髓损伤后的神经功能恢复确立了一个技术框架。

未参与该研究的美国西雅图华盛顿大学的Chet Mortiz说:“该研究组的结果清晰地展示了治疗脊髓损伤的光明前景。”

## 从老鼠到猕猴

“准确地说,我的很多工作都是在中国北京理工大学的通讯作者、瑞士洛桑联邦理工学院神经生物学家 Grégoire Courtine 告诉《中国科学报》记者。

不过,十多年的空中飞人生活,除了辛苦,也让 Courtine 收获颇丰。

2016年,Courtine 团队与中国合作者成功地利用一种无线大脑植入物——通过再现大脑记录下的信号刺激腿部的电极——使脊髓损伤的猴子重新行走。

而在这之前,Courtine 团队已经在大鼠中进行了十年之久的实验。“令人高兴的是,猴子对这个方法的反应与小鼠非常相似。”Courtine 说。

研究小组首先分析了健康猴子在跑步机上行走时,大脑如何将电信号发送到腿部肌肉。之后,他们记录了脊髓里的电信号,这里是大脑信号到达腿部之前的“中转站”。

然后,研究人员在被切断脊髓的猴子身上重现了这些信号。他们将微电极阵列植入瘫痪猕猴的大脑中,获取并解码与腿部运动相关的信号。这些信号被发送到位于低位脊柱的电脉冲发生装置,从而触发猕猴腿部肌肉运动。

Courtine 回忆道,当时,经历了无数次失败的研究人员,在看到猴子能重新行走时,整个团队都在房间里尖叫。虽然,猴子的运动节奏并不完美,但它们的脚没有拖曳,动作的协调性足以支撑这些灵长类动物的体重。

“他们已经证明,动物不仅可以恢复协调能力,而且还能恢复对运动十分重要的承重能力。



图片来源:《自然》

这是一项伟大的工作。”致力于恢复瘫痪病人手臂运动的美国巴特纪念研究所神经科学家 Gaurav Sharma 说。

但对人类做同样的事情就更复杂了。“大脑解码要复杂得多。”Courtine 说。

## 重新行走

“电刺激的准确时间和位置对病人产生预期动作至关重要,目标刺激必须像瑞士手表一样精确。”瑞士洛桑大学医院神经外科医生 Jocelyne Bloch 说。患者还面临如何在目标电刺激下协调大脑行走意图等一系列挑战。

“基于对动物模型多年研究,我们对相关潜在机制有了深入理解,并能实时模拟大脑如何自然激活脊髓。”Courtine 说。

实际上,在大多数情况下,脊髓损伤后,受损神经系统仍保留一些通信,但这些联系不足以让人移动。于是,研究人员考虑使用电刺激给运动神经元额外的兴奋,增加从大脑收到的信号。

EES 是应用于脊髓的刺激,可以恢复脊髓损伤动物模型的运动能力,但一直以来,在人类身上效果较差,且原因尚不明确。

Courtine 计划先解决 EES 的问题。研究人员在 10 月 30 日发表于《自然—神经学》的论文中指出,先前的恢复行走的刺激方案之所以效果欠佳,可能是因为它们干扰了患者对肢体位置的感知,而短促的刺激既促进了运动,同时也保留了来自腿部的感觉信号。

终于,研究人员建立了一个新的治疗框架,

以促进脊髓损伤患者的恢复。他们对 3 名患有慢性脊髓损伤和下肢局部或完全瘫痪的男性患者施用了定向 EES。他们采用了运动神经元激活图和模拟模型,以鉴定针对不同肌肉群的最佳刺激模式。

“我们在脊髓上植入一个电极阵列,以便瞄准腿部的单个肌肉群。电极的特定配置被激活,控制适当的肌肉群,并模拟大脑发出的信号,从而产生步行。”Bloch 说。

在治疗后的几天内,患者逐渐从在跑步机上踏步到借助支撑行走,他们同时接受 EES。之后,他们可以依靠局部支撑或步行器独立行走,并且在没有使用 EES 的情况下恢复了腿部自主运动。

“所有 3 名研究参与者在经过一周的校准后都能借助支撑行走,在训练后的 5 个月内,自发性肌肉控制有了极大改善。”Courtine 说,“人类的神经系统对这种治疗的反应比我预想的还要深刻。”

Morit 提到,对于脊髓损伤研究来说,这是一个“突破性”进展。不过,俄亥俄州凯斯西储大学脊髓损伤临床研究人员 Kim Anderson 认为,这项技术可能无法帮助所有脊髓损伤瘫痪患者。这项研究的参与者在刺激开始之前仍保持了一定水平的运动功能,而大多数脊髓损伤的人没有多余的运动能力。

## 开发疗法

中国香港大学医学院解剖学系教授、暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院副院长吴武田

告诉《中国科学报》记者:“脊髓负责将大脑对身体各个部位的运动控制传达到身体各部分,其中充满了大量上行和下行的传导通路。一旦受损,这些神经纤维很难再生,重新恢复支配原来的靶细胞是治疗上的难点。”

目前,各国研究人员一直在努力寻找帮助脊髓损伤患者重新行走的方法,提出了从电刺激、药物到干细胞等一系列潜在疗法。

崔嵩提到:“脊髓损伤治疗一个方面是通过神经康复、干细胞修复或者脊髓搭桥(Courtine 团队的做法)来重建神经信号通路,另一个是通过脑机接口直接解码大脑运动指令,驱动外部装置代偿身体的运动功能。”

吴武田也认为,首先应在脊髓损伤早期调节炎症反应,减少再次损伤的严重程度,中晚期的病人的重点在于修复与再生,利用基因调控技术、小分子药物、应用生物材料搭桥等,并结合康复训练促进新的神经网络的形成。“借助人机联接的技术,比如用计算机将大脑信息传到损伤平面下的脊髓以支配其功能。”

美国波士顿儿童医院何志刚团队日前发现,一种小分子药物 CLP290 可使瘫痪的小鼠重新行走,相关论文刊登于《细胞》。

在 Courtine 论文发表前 1 个月,梅奥诊所物理治疗师 Megan Gill 和同事在《自然—医学》上描述了一个完全瘫痪的人在经过 43 周的训练和电刺激后,能在跑步机上行走。

去年,美国加利福尼亚大学圣迭戈分校和圣迭戈退伍军人管理局医疗中心研究人员在《临床检查杂志》上报告说,移植到脊髓受损实验鼠体内的人类神经干细胞,按照人类固有的生命周期节奏生长和成熟,移植约一年后,受伤实验鼠丧失的活动能力开始恢复。

吴武田提到,目前用于干细胞治疗脊髓损伤基于两方面的理论,首先是认为干细胞可以分化成为神经组织相关细胞,从而代替受损的神经组织重新建立神经网络,恢复神经冲动的传导;第二是神经干细胞分泌的物质,可以促进损伤部位的微环境改变,造成有利于再生的微环境。“神经干细胞疗法研究虽然取得了一些进展,但其机制目前尚不清楚,是否通过上述机制也没有确切实验证据。”他说。

此外,Courtine 和 Bloch 共同创立了 GTXmedical 创业公司,将利用相关研究成果开发为患者量身定制的神经技术,并致力于将这种重复模式转化为在各地医院和诊所都能使用的疗法。

相关论文信息:

DOI:10.1038/s41586-018-0649-2

DOI:10.1038/s41593-018-0262-6

DOI:10.1038/s41591-018-0175-7

DOI:10.1172/JCI92955

# 第一个吃巧克力的人

## 5300 年前的南美人或最早使用可可



厄瓜多尔或是世界上最古老巧克力的新故乡。

图片来源:PABLO COZZAGLIO

中心的 170 位欧洲科学家发布了一份意见书,提出应在短时间内改变法律,从而使拥有转基因编辑产生微小 DNA 变化的作物,遵循针对诸如选择育种而非 GM 生物体的传统方法所产生品种的法规。“从科学学的角度来看,最新裁决是讲不通的。”文章称。

他们还表示,这项裁决可能排挤了初创公司和小型生物技术公司,因为只有大型跨国公司能负担得起使其作物进入市场所需的极其漫长且花费颇高的监管流程。

今年 8 月,在法国蒙彼利埃召开的国际植物分子生物学大会的主办方开始了一项呼吁评审最新裁决的网上请愿。该活动目前已吸引了 5200 多个签名,包括 Inzé。请愿书称,裁决并非“科学理性”,并且欧盟应当基于科学监管作物基因技术。例如,和更加古老且没有那么精准的育种策略相比,基因编辑对人类健康或其他动物造成的风险并没有加大。

9 月 13 日,来自英国 33 家科学、农业和农业技术机构的研究人员向该国政府递交了一封公开信,鼓励将基因编辑视为非 GM 方法。

公开信称,根据 GM 生物体监管法规开展田间试验带来的成本对研究机构和小型生物技术公司产生了太多限制。同时,现有法律已经提供了针对新作物引入的审查、风险管理和控制、制裁和补救措施。

在欧洲之外,巴西植物育种公司 TMG 主导大豆研究和开发的 Alexandre Garcia 介绍说,该公司一直在扩大合作,并且在巴西基因编辑方面投资了若干研究项目,但现在需要将符合欧盟法规所需的额外合规工作考虑在内。

“至少在过去 6 年里,欧盟一直是巴西大豆的第二大市场。巴西是欧盟的主要供应商,因此如果农民计划在巴西的土地上种植大豆,他们需要欧盟规定。”Garcia 说。(宗华)



一个研究香蕉疾病的项目受到欧盟新的基因编辑法规的影响。

图片来源:Avalon

豆? 回答是‘还没人看过’。”

Blake 和同事现在用 3 种独立的证据论证这些古器皿(包括不加装饰的碗和精心装饰的喷瓶)曾经含有可可。他们从瓦片内部刮下烧焦的烹饪残渣进行分析,发现其中含有的淀粉颗粒只有在可可树种子荚里才能找到。它们还具有可可碱的化学特征,而这种化合物只存在于成熟可可种子中。最后一个关键点是对从陶器中提取的古 DNA 进行分析,其结果与现代可可树的序列相匹配。

这些证据表明,Santa Ana-La Florida 古村落的居民在距今 5300 年到 2100 年之前经常使用可可。研究小组在近日发表于《自然—生态与进化》的报告中表示,这一新发现是有记录以来最古老的可可使用方式。

此前,一些最古老的证据来自 Joyce 和同事发现的有 3100 年历史的洪都拉斯陶罐。Joyce 说,洪都拉斯位于遥远的南方,而野生可可树似乎是南美洲特有的,这一事实让她怀疑更早使用可可的证据还在更南部的地方。“而这些发现正是令人鼓舞的确认。”

但 Joyce 质疑厄瓜多尔的古代居民是否真的驯化了可可。她指出,当时的人可能只是从生长在那里的野生可可树上采集了可可豆。

佛罗里达州迈阿密通用遗传解决方案有限责任公司农业工程师 Juan Carlos Motamayor Arias 说,基因组证据暗示可可是在更北的地方进行的驯化。Motamayor Arias 和同事在今年 10 月初发表的一份基因组分析报告中追踪了 3600 年前在中美洲种植可可的基因指纹图谱。他表示,其研究小组在亚马孙河上游地区的样本中并未发现驯化的基因信号,而 Santa Ana-La Florida 古村落就位于该区域。

Blake 和同事则反驳说,Santa Ana-La Florida 的村民很可能驯化了可可树,因为他们在 19 种经过数千年使用的不同人工制品中发现了可可残留物。研究人员还说,驯化这种长寿树种可能没有留下明确的遗传信号,直到它们被输出到中美洲,因为那里没有野生可可树与驯化的可可树杂交。

目前,最大的谜团或许是可可树如何向北迁徙数千里。可可豆种子在储存过程中会很快失去活力,因此不易运输。Santa Ana-La Florida 村落的一些文物表明该遗址与太平洋存在关联。“人们会不会载着一船船的树苗把它们搬运到岸边?”Blake 猜想。

他还认为,这些新发现暗示着南美洲古文化对随后中美洲文明发展的影响比研究人员认为的更大,特别是考虑到 Santa Ana-La Florida 村落的器皿与此后中美洲使用的器皿风格类似。“这肯定是我们想要进一步研究的东西。”(晋楠)

相关论文信息:DOI:10.1126/science.aav8839

# 欧盟新规「精准打击」基因编辑研究

在欧盟最高法院给予基因编辑作物和转基因(GM)生物同等严格法律地位的 3 个月后,全球研究人员开始感觉到压力。其中,一些人正越来越直言不讳地反对这项裁决。

关于植物基因编辑的大多数基础研究并未受到影响,因为这些评估仅应用于被释放到环境中的生物体,但对现场试验或者商业化阶段造成了障碍。一些应用研究项目正感受到压力。

“我们在比利时开展了一年半的玉米田间试验突然被视为 GM 试验。”该国弗拉芒生命科学研究院(VIB)根特大学植物系统生物学中心科学主管 Dirk Inzé 表示。

他介绍说,作为裁决的结果,地方当局坚决要求采取额外的预先防范性措施,比如在研究人员的试验田附近放置围栏并且完成大量的记录工作。

与此同时,一家计划利用 CRISPR 帮助非洲香蕉产业的比利时初创公司表示已失去融资。一家巴西公司称,由于主要市场在欧洲,其已暂停耗资几百万美元、聚焦大豆的基因编辑项目。

一项 2001 年的欧盟指令要求 GM 生物体对于环境和消费者的影响必须得到辨别、追踪和监控。最新裁决则将这些限制强加于基因编辑作物,尽管基因编辑大多涉及 DNA 的微小、精确变动并且不会插入外来基因。

“我们看到,这一裁决对在野外利用 CRISPR 编辑植物开展研究的计划产生了寒蝉效应。”VIB 生命科学研究院所监管及负责研究的经理 René Custers 表示,“欧洲法院作出裁决后,针对一般性精准育种,尤其是 CRISPR 的氛围开始恶化。”

科学家还公开要求获得这项裁决的豁免。他们表示,这并不符合科学证据。10 月 24 日,来自十多个国家、75 个研究

## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## “惠康”和“盖茨”加入开放获取计划



总部位于伦敦的惠康基金会

图片来源:EDWARD/PUBLIC DOMAIN

由欧洲委员会和“科学欧洲”于 9 月发起的开放获取行动——“S 计划”招来两个重要新成员。支持研究的全球最大私人基金会中的两家——惠康基金会和比尔及梅琳达·盖茨基金会日前宣布,它们正在加入一个由 11 家欧洲资助机构组成的联盟,目的是要求其资助的研究一旦发表,所有人能立即免费获取到。

这两个新合作伙伴为要求科学家将论文发表于使其内容免费向公众开放而非收取订阅费的期刊这一努力增加了很多资金实力。现有的“S 计划”联盟合作伙伴共同支出约 87 亿美元用于研究。总部位于英国伦敦的惠康基金会每年资助约 13 亿美元用于生物医学研究,而总部位于美国西雅图的盖茨基金会在全球卫生研究和开发方面的开支超过 12 亿美元。

政策变动最大的部分是,到 2020 年 1 月,惠康和盖茨将不再承担资助者在所谓的混合开放获取(同时拥有订阅和免费内容)期刊上发表文章的费用。目前,大多数科学期刊遵循这种混合商业模式,允许论文作者支付费用后,其文章可被开放获取到。

过去 10 年间,惠康允许其资助者支付这些费用,部分原因在于该机构视其为帮助出版商在实现商业模式向完全开放获取转变过程中筹措资金的一种方式。“我们不再相信这是一种过渡。”惠康开放研究主管 Robert Kiley 表示,“我们正打算带来一场变革,使所有研究都可开放获取到。”

惠康将作出两项已成为盖茨基金会开放获取政策的变革:所有文章必须根据“知识共享”归属许可协议向公众开放,以促进内容的再次利用;研究成果一旦发表,必须能被免费获取到。

由两家机构中任何一家资助的作者可通过在开放获取期刊上发表文章遵循上述政策。或者,如果他们在付费期刊上发表文章,必须同时将其被接收的草稿添加到开放获取存储库 PubMed Central (PMC) 或者 Europe PMC (EPMC)。一些所谓的“绿色”开放获取期刊允许这种立即归档。

但大多数顶级期刊,比如《自然》《细胞》和《科学》,并不允许这样做,直到文章发表至少 6 个月后。尽管惠康在政策上允许作者在混合期刊上发表文章——条件是在 PMC 或者 EPMC 上立即归档,但“S 计划”的原则明确排除了混合期刊。(徐徐)

## 印度中微子项目扫清环境障碍



印度南部的泰米尔纳德邦 Theni 地区反对建造中微子观测台。图片来源:Naufal MQ/Getty

近日,在印度建造一座大型中微子观测台的努力终于清除了法律障碍。该国国家绿色法庭支持针对这个规划已久项目的环评许可。

激进派认为,为建造该设施而进行的挖掘工作将影响当地野生动物和资源。因此,他们对相关的环境清理工作发起了挑战。

这项规划好的耗资 150 亿卢比(合 2.06 亿美元)的试验被称为基于印度的中微子观测台,准备建造在该国南部泰米尔纳德邦山区距地面 1.2 千米的岩石下面。

物理学家希望,该探测器将帮助他们阐明中微子的相对质量。中微子是被称为宇宙射线的高能辐射撞击大气层时产生的难以琢磨的粒子。其行为困扰了物理学家 20 年。

2015 年 1 月,印度政府批准了对该观测台的资助,但自此以后,该项试验一直遭到环保人士和当地政客的反对。

在建设能够开始前,该项目还必须获得印度国家野生动物委员会和泰米尔纳德邦污染控制委员会的批准。目前来看,该设施不可能在 2024 年前完工。(徐徐)