

# 抗生素威胁早产儿健康

## 过量使用扰乱微生物系统并带来其他疾病

是否应改变类固醇剂量? 注射利尿剂? 拿掉食管? 当踏进光线昏暗的美国杜克大学新生儿重症监护室(NICU)时,Rachel Greenberg要作出上百个关键决定。在Greenberg为托付给她照顾的新生儿做检查时,一些婴儿在手机发出的舒缓音调下表现出烦躁。

最小的婴儿不到一斤重,在透明的塑料箱中沉睡。角落里,计算机屏幕默默地喊着诸如“洗手”等信息。

当Greenberg的巡视接近尾声时,这位年轻的新生儿专家会探访新到成员之一——有着桃花心木般皮肤和一缕缕黑色头发的女婴。她是最近从社区医院转来的。这个女婴提前4周出生,并且尽管比NICU的大多数婴儿表现得很好,但其就诊记录中的一张便条令Greenberg很是担忧。

社区医院的医生在未开展感染测试的情况下,便为其注射了抗生素。Greenberg想知道这些药物是否必需。她自己为其做了血培养,但未发现细菌。或许,这个婴儿从未被感染过。又或者,她被感染过,但抗生素发挥了作用。在没有办法获知这些信息的情况下,Greenberg继续了此前的药物治疗。

和这名女婴一样,在美国早产的近50万名婴儿中,绝大多数都被注射过抗生素,即便并未出现感染迹象。很多早产儿在血液测试表明其并未生病后仍继续使用药物。然而,这一曾被视为保护医院最脆弱患者的最好方法,如今遭到挑战。“我们开始认识到,为早产儿注射抗生素的风险实际上可能超过了益处。”佛罗里达大学新生儿专家Josef Neu表示。

一些研究表明,即便能帮助对抗特定感染,但这些药物可能通过清除婴儿正在发育的肠道微生物群促成其他感染。由于扰乱了微生物生态系统,对婴儿尤其是早产儿没有限制地施用抗生素可能在以后的生活中引发一系列问题,比如哮喘和肥胖。同时,他们体内仍寄居着对抗生素有抵抗力的微生物。而这危及的可能不只是他们自己,还有更广泛的人群。

### 有代价的成功

如今,提早出生的婴儿通常都能活下来。大部分要归功于抗生素,因为它能在早产儿未成熟的免疫系统无法进行自我保护时抑制败血症、B群链球菌等感染。这些成功刺激了NICU中日常抗生素使用的稳步增长。根据最新统计,NICU开得最多的4种药物中有3种是抗生素。

然而,随着时间的流逝,科学家开始注意到,抗生素会增加婴儿患上这些药物所对抗疾病的风险,比如真菌感染、晚发败血症和一种被称为坏死性小肠结肠炎的致命肠道疾病。例如,在一项2009年发表于《儿科学》杂志的重要研究中,Greenberg的同事Michael Cotton证实,每多使用一天抗生素都会显著增加早产儿患上坏死性小肠结肠炎或者死亡的几率。

虽然研究人员仍在为最早的微生物何时



抗生素能帮助脆弱的早产儿活下来,但这可能是有代价的。

图片来源:JESSE S. JONES/UNIVERSITY OF FLORIDA

移居于人体——在子宫内还是出生期间——争论不休,但Greenberg和其他人担心,对婴儿过早使用抗生素会扰乱这些不可或缺的“居民”在体内立足。

实际上,肠道微生物群本身也是一个器官,重量和肝脏相当。它被认为在启动免疫系统方面扮演了关键角色,并且和人类大脑一样产生很多神经传递物质。遗传因素以及包括抗生素在内的环境因素在人类生命早期塑造了它的形成。华盛顿大学微生物学家Gautam Dantas介绍说,3岁左右,一种似稳态到来,而“人类要被迫接受这一架构”。

### 对抗生素产生抵抗力

Dantas最近开始追踪早产儿体内的这些动力学机制。在来自圣路易斯儿童医院的早产儿粪便样本中,他非常震惊地发现,每个儿童都曾接触过抗生素。没有哪个样本可充当对照物。于是,Dantas比较了来自暴露于抗生素几天和几个月的早产儿粪便样本。他发现,长期使用抗生素的婴儿仅拥有1/10的细菌多样性。此外,他们体内占主导地位的“居民”是肠道病原体的“名人录”。“我们推测这些仅是抗生素产生的高压下存活下来的细菌,并且它们可能来自NICU。”

过去两年间,Dantas追踪了这些微生物群在婴儿离开医院后发生了什么。他发现,最初,早产儿的微生物群保持着发育不良状态。但到

4~6个月时,它们的多样性和足月宝宝体内的微生物群相当。Dantas推测,早产儿“或许从未真的赶上正常水平”,因为他们在到达关键发育阶段时缺少正常的微生物补充。

这一发现或许解释了过早使用抗生素和诸如哮喘、自体免疫疾病、肥胖等疾病之间存在的日益增多的联系。例如,在对64580名儿童的医疗记录进行的回顾性分析中,那些在出生后最初24个月内暴露于抗生素的婴幼儿患上早期儿童肥胖症的风险会更高。

当Dantas分析曾在NICU中暴露于抗生素的两岁儿童的微生物群时,他发现了另一个令人不安的结果:细菌对他测试的每一种抗生素都有抵抗力,即便是号称抗生素杀手铜的粘菌素。这些儿童的肠道基本上变成对抗生素有抵抗力的微生物滋生地。

“这一画面可能不是非常糟糕,但肯定也不妙。”Dantas说,“我理解这些儿童有感染风险,但并没有看到证实这些药物有明确益处的令人信服的数据或者证据。”

### 改变心态

很多科学家认为,应对抗生素对婴儿产生影响的一办法是当婴儿在NICU时,停止不假思索地为其施用抗生素的行为。这也是Neu的试验想要做的事情。他介绍说,起初,佛罗里达大学机构审查委员会就其提出的随机对照试验方案犹豫不决,质疑他能否让足够多的父

母同意撤销针对早产儿的药物治疗。不过,Neu表示,一旦他们知道母亲或者孩子面临很高的感染风险时一定会接受抗生素治疗,通常会同意参加研究。

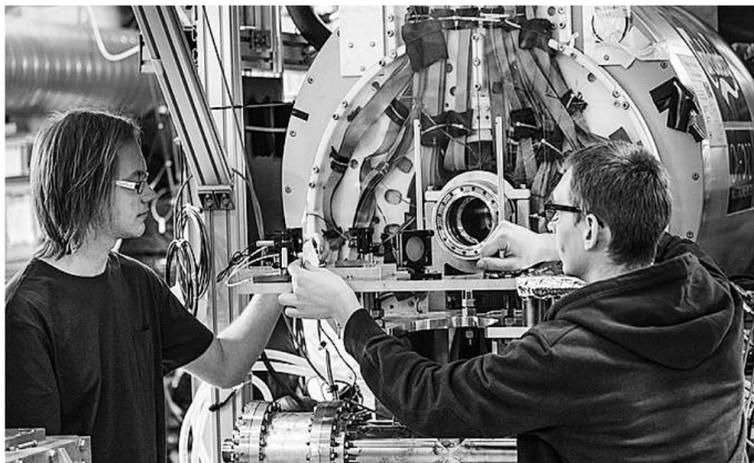
Neu和团队成员计划招募150名早产儿。不过,这项于去年启动的研究经历了缓慢的起步阶段。Neu说,事实证明,医生是最大的拦路虎。参与该研究的医生经常在婴儿出现最初的生痕迹象时便为其施用抗生素,即便婴儿并未被分配到对照组。一些同事告诉Neu,当他们的病人连在NICU中活下来都变得很难时,以后面临的哮喘或者肥胖风险便不再是他们担心的事情。

更好的感染测试或许能帮助改变这一心态。血培养并不是非常简单,而且需要24~48个小时。到那时,早产儿可能已经用上了抗生素。“除了血培养,目前还没有能告诉我们婴儿是否被感染的好办法。”Neu表示。

费城儿童医院新生儿专家Karen Puopolo最近开发了一种筛选足月婴儿是否患有严重细菌感染的快捷方法。她的算法基于胎龄、诸如羊膜囊何时破裂等产妇产风险因素以及婴儿的临床检查。根据一项在多家医院开展的最新研究,Puopolo的败血症计算器让使用抗生素的婴儿比例减半。目前,上百家其他医院也正在使用该计算方法。不过,Puopolo表示,开发针对早产儿的类似工具被证实极其困难,因为标准的风险因素会预测他们中的大多数被感染。(宗华编译)

# 原子反原子比比看

## 研究结果并未推翻爱因斯坦相对论



物理学家调整激光器开展反氢原子试验。

图片来源:MAXIMILIEN BRICE/CERN

试是比较被氢原子和反氢原子吸收的光的频率。根据量子力学,随着原子内的电子从较低能量状态跳至较高能量状态,一个原子仅能吸收带有特定能量和颜色的光子。同时,根据标准模型,氢原子和反氢原子应当拥有完全一样的状态并且吸收带有同样能量的光子。

如今,丹麦奥胡斯大学实验物理学家Jefrey Hangst和CERN的ALPHA合作组48名同事精确测量了被称为1S的反氢原子最低能量状态和被称为2S的较高能量状态之间的能量差异。迄今为止,这是普通氢原子中能量转

换的最精确测量。

如果实验人员处理的是普通氢原子,他们可以利用激光使原子进入2S状态,然后用电场“咯吱”它们,使其发出荧光。调整激光频率使荧光最大化,可追踪确切的能量转换。Udem介绍说,这种方式获得的结果比最新的反氢原子结果精确1000倍左右。

不过,该方法并不适用于反氢原子,因为ALPHA研究人员通常在每次试验时捕获约40个原子——少到无法产生可被探测的荧光。因此,他们依靠的是另一种方案。根据量子怪异

理论,要实现1S-2S的跳跃,反氢原子(或者氢原子)不得不吸收两个带有1S-2S转换所需一半能量的光子。当被激发时,一个原子可吸收第三个光子,并将其质子完全剥离。随后,反质子从“陷阱”中漂出,并且进入周围的粒子探测器阵列。在那里,反质子被湮没并且产生亚原子爆炸。通过计算逃逸的反质子,研究人员估计了他们激发的原子数量。

去年,ALPHA研究人员报告了反氢原子中1S-2S转换的首次观测结果。现在,他们证实,其同氢原子的观测结果相匹配。科学家在日前出版的《自然》杂志上报告称,吸收线的精确形状同反氢原子中看到的相匹配。“实际上,我们相当于在反氢原子中施加了激光光谱学。”Hangst介绍说,“这一直是我们终身追求的目标。”

美国印第安纳大学理论学家Alan Kostelecky表示,该试验似乎将相对论可能的违背限制收紧了10-100倍。“这无疑是个惊人的结果。”不过,Kostelecky介绍说,在标准模型范围内,相对论的违背可通过很多方式自己显示出来,并且有些已经被其他类型的试验严格限制。

Hangst表示,ALPHA团队可更进一步,使1S-2S转换的测量结果达到目前在氢原子中实现的精确度。“这不会在明年到来,但也不会再在10年后到来。”Hangst认为。至于反氢原子是否将真的和氢原子不同,大多数物理学家可能将其视为不太成功的尝试。不过,这仍值得一试。Ulmer说:“唯一的方法是寻找我们此前从未见过的新的物理学现象。”在最简单的一项比较中,Hangst和同事希望观察到反氢原子是否在地球引力下向上“坠落”。Hangst表示,该测试可能在今年进行。(徐徐编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 冰岛大学拒绝处分“肇事”医生



在接受人造气管移植后,Andemariam Beyene(右)和医生Tómas Guebhartsson合影。

图片来源:VILHELM GUNNARSSON

安排一名癌症患者接受首例人造气管移植的医生,将不会面临来自其工作的冰岛大学的纪律处分。在此次移植——植入其自身干细胞的聚合物支架——失败后,患者Andemariam Beyene死亡。发明该技术的外科医生Paolo Macchiarini一直是这起不当行为丑闻的核心。此事导致其被瑞典卡罗林斯卡学院和俄罗斯喀山联邦大学解雇。尽管Macchiarini曾在医学论文中吹捧其人造气管的成功,但除一人外,其他接受移植的患者均已死亡。幸存者则已将移植体取出。

近日,冰岛大学校长Jon Atli Benediktsson在一份声明中表示,该校教授、兰德斯皮托利大学医院胸外科医生Tómas Guebhartsson将不会因为在此事中所起的作用而被处分。2017年,一个外部伦理专家组对这起事件进行了调查。Benediktsson表示,尽管Guebhartsson的行为“被认为有争议,但并未达到给予其正式纪律处分的法律要求”。声明称,该校还对在2012年的一场专题讨论会上庆祝人工气管移植手术实施一周年的做法表示遗憾。

2009年,已经结婚并且有3个儿子的厄立特里亚地质学博士生Beyene患上气管瘤。在断定没有其他治疗选择后,Guebhartsson派他去见在斯德哥尔摩工作的Macchiarini。两人和一些同事在2011年6月为Beyene植入了人造气管。此事曾被《纽约时报》报道。但该聚合物支架多次崩溃并且导致感染频发。2013年1月,Beyene去世。尸检发现,植入物几乎已完全从Beyene的呼吸道脱离。

在Macchiarini被处分后,冰岛大学和兰德斯皮托利大学医院共同委托一个外部伦理委员会调查此事。该委员会的报告在2017年11月发布,包括很多关于Beyene治疗的细节。该专家组称,医疗记录显示,Beyene并非没有选择。他的肿瘤仅有2.5厘米长、1厘米宽,并且生长缓慢。这可以通过激光手术得到治疗。委员会称,对于手术的关键方面,Macchiarini欺骗了Guebhartsson,尤其是他并未获得伦理批准的事实。(徐徐)

## 欧盟欲进一步削减磷肥镉含量



位于摩洛哥胡里卜盖的磷矿

图片来源:FRANCESCO ZIZOLA/NOOR/REDUX

近日,关于欧洲削减有毒重金属——镉在磷肥中含量的高风险讨论会在比利时布鲁塞尔举行。欧洲委员会正寻求减少市民对这种化合物的暴露程度。研究发现,镉同肾脏和骨骼疾病存在关联。生产低镉肥料的公司和国家对这一可能颠覆250亿欧元行业的新限制表示欢迎,但也有公司强烈反对。科学在这场“战争”中已经缺失,每一方都声称有支持其观点的研究。

“工业界正在挑选最适宜的科学作为论据。”天主教鲁汶大学土壤科学家Erik Smolders表示。Smolders曾撰写一份白皮书,分析证实上述提议限制的科学依据。由磷酸盐岩制成的肥料天然含有可在土壤中累积的镉,并且要成为一些农业土壤中存在过的重金属镉负责。目前,就整个欧洲而言,平均每千公顷磷肥中含有约32毫克镉(32 mg Cd/kg)。在非洲北部发现的沉积磷酸盐岩天然拥有较高含量的镉,在俄罗斯磷矿中发现的所谓火成岩拥有的镉含量则很低。

人类通过消化从土壤中吸收这种金属的谷类接触到镉。在欧洲,这似乎并不是个大问题。例如,2015年,一项涉及整个欧洲的研究证实,在1271名非吸烟女性中,仅有0.6%受调查者的镉暴露量比“没有影响阈值”高。吸烟者拥有较高暴露量,因为香烟烟雾中含有镉。即便吸烟者被包括在内,该研究中1632名女性的镉暴露量均未超过会增加肾脏损伤风险的阈值。1689名儿童也是如此。

不过,欧洲委员会想进一步减少这种风险。2016年,该机构提议将磷肥中镉含量初步限制在60 mg Cd/kg,并在3年和12年后分别收紧至40 mg Cd/kg和20 mg Cd/kg。该计划引发了激烈争论以及密集的行业游说。

去年10月,欧洲议会投票赞成委员会提议的限制,但建议在一个更长的时间框架内实施:40 mg Cd/kg和20 mg Cd/kg的上限将在该立法被采用的6年和10年后生效。同时,如果肥料供应面临威胁,或许可以选择进一步推迟时间。(宗华)