

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

慢性阻塞性肺病患者预后预测模型的系统评价

【英国医学杂志】希腊约阿纳大学医学院 Evangelos Evangelou 研究团队系统分析和批判评价了慢性阻塞性肺病(COPD)患者预后的预测模型。这一研究成果日前在线发表于《英国医学杂志》。

研究组系统搜索了 228 篇符合条件的文献, 描述了 408 个预后模型的开发、38 个模型的外部验证, 以及 20 个针对 COPD 以外疾病预后模型的验证。408 个预后模型建立在 3 个临床环境: 239 个针对门诊患者、155 个针对住院患者、14 个针对急诊患者。这 408 个预后模型中, 最普遍的终点是死亡率(209 个, 占 51%)、COPD 急性加重(42 个, 10%)和再次住院的风险(36 分, 9%)。

总体来说, 最常用的预测因素是年龄(41%)、一秒用力呼气量(21%)、性别(18%)、体重指数(16%)和吸烟(16%)。在 408 个预后模型中, 100 个(25%)得到了内部验证, 91 个(23%)检测了校准开发模型。286 个(70%)模型无法展示, 只有 56 个(14%)模型可通过完整方程式展示。C 统计模型可对 311 个(76%)模型进行判别。38 个模型进行了外部验证, 但其中只有 12 个由一个完全独立的团队进行验证。只有 7 个预后模型的总体偏向风险较低。

总之, 该研究对 COPD 患者预后预测模型进行了详细的描述和评估, 发现它们的开发过程存在一些方法上的缺陷, 且外部验证率较低。未来研究应着眼于通过更新和外部验证来对现有的这些模型进行改进, 并在临床实践中对其安全性、临床有效性和成本效益进行评估。

相关论文信息: https://doi.org/10.1136/bmj.l5358

工程化改造噬菌体可抑制细菌抗性

【细胞】美国麻省理工学院 Timothy K. Lu 团队通过噬菌体尾部纤维突变进行工程化改造噬菌体宿主范围, 从而实现对细菌抗性的抑制。这一研究成果发表在近日出版的《细胞》上。

通过自然进化和结构建模, 研究人员在 T3 噬菌体尾部纤维蛋白中鉴定了宿主范围决定区(HRDR), 并开发了高通量策略以通过定点突变对这些区域进行遗传工程改造。受抗体特异性工程的启发, 这种方法可产生深层的功能多样性, 同时最大程度地减少对尾部纤维结构的破坏, 从而产生合成的“噬菌体”。

研究人员发现, 突变 HRDR 会产生宿主范围改变的噬菌体, 而筛选出的噬菌体可实现对外细菌生长的长期抑制, 这是通过防止耐药性的出现所实现的, 并且使用鼠模型可在体内起作用。

研究人员预计, 这种方法可能会促进下一代抗微生物药物的产生, 从而减缓耐药性的发展, 并可能扩展到其他病毒载体, 从而具有广泛的应用范围。

据了解, 抗生素耐药性感染的迅速出现促使人们对基于噬菌体的抗菌素的兴趣日益浓厚。然而, 细菌获得耐药性是成功开发噬菌体疗法的主要问题。

相关论文信息: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.015

更多内容详见科学网小柯机器人频道: http://paper.sciencenet.cn/Alnews/

治病救人的大科学装置, 中国有了

(上接第 1 版)

自 1993 年以来, 中科院近代物理所通过先进加速器技术和核探测技术的研发、重离子束治疗相关生物学基础研究以及与相关医疗机构合作进行的临床前期研究积累, 培养了一支高水平的重离子治疗技术人才队伍, 掌握了相关核心技术。

而后历经 26 年研发, 国内首台具有自主知识产权的医用重离子加速器——“碳离子治疗系统”终于问世。与国际上流行的治疗系统相比, 中科院研发的碳离子治疗系统采用了回旋注入与同步主加速相结合的技术路线, 电荷剥离注入、紧凑型同步加速器、多治疗模式和个性化治疗室布局等独特设计, 突破了国外产品的专利壁垒, 提高了性价比、降低了运行维护成本, 实现了国产重离子治疗设备零的突破。

基础研究向医疗器械的跨越

“创新本身就是一个不确定的过程, 也要承担一定的风险。”中国科学院院士詹文龙坦言, “近代物理所是做核物理的, 要走到临床上去, 不是一件容易事。”

如他所言, 26 年路漫且艰, 苦乐参半。肖国青等人对建造大科学装置很熟悉, 可这次他们要建的装置关乎人命, 不是普通的科研装置。装置建完调束束流, 并不能算任务完成, 还需要按照医疗器械的要求进行检测、临床和审评审批。碳离子治疗系统是核技术在生命科学领域中的应用与发展, 涉及核物理、加速器、生物、医学、影像学、电子学和人工智能等诸多学科。为此, 科研人员花了大量时间去学习医疗器械相关法规和标准并贯彻实施, 碳离子治疗系统才得以获批上市。

张亚平认为, 国产碳离子治疗系统探索出了一条“基础研究—技术研发—产品示范—产业化应用”的全产业链自主创新之路。而此次获批医疗器械注册标志我国有了自主知识产权的重离子治疗设备, 使我国高端医疗器械装备国产化迈出了新的步伐。

2016 年, 中科院设立“科技成果转化重点专项”(简称“弘光专项”), 碳离子加速器及产业化作为首个项目获得立项资助, 打通了成果最终走出实验室的“最后一公里”。

“国产碳离子治疗系统的获批上市, 是大科学装置回报社会的典范, 也是基础研究促进科技发展的典范。”正如肖国青所说的那样, 在高端医疗器械国产化的道路上, 中国科学家还将继续前行。

定制药物治疗脑病见成效

为某些遗传病的个性化治疗铺平道路

【本报讯】在使用一种专门针对基因突变的药物成功治疗了一个小女孩后——这种基因突变会使人患上一种通常致命的脑病, 开发这一创新策略的研究人员在本周公布了帮助更多患病儿童的标准。然而美国食品药品监督管理局(FDA)提醒说, 在采取进一步行动和仔细评估之前, 还需要对这种一次性疗法进行彻底的思考, 一部分原因在于那些极端绝望的父母有时会从一种治疗中看到并不真实的改善。

2017 年初, 在听说 6 岁的 Mila Makovec 患上了一种名为贝敦氏症的疾病后——这种疾病会逐渐损害脑细胞并最终导致青少年死亡, 波士顿儿童医院神经学家 Timothy Yu 和同事表示愿意提供帮助。

研究人员很快设计并让一家公司合成了一条核糖核酸(RNA)链, 目的是掩盖在一种名为 CLN7 的基因中出现的突变。随着时间的推移, 这种突变将导致 Mila 的脑细胞积累废物并最终死亡。

研究人员首先展示了这种潜在的疗法, 一种反义寡核苷酸, 他们称之为“Milasen”。这种药物可以纠正从她皮肤细胞中培养的 CLN7 缺陷。

在获得 FDA 批准后, 研究人员于 2018 年 1

月开始将 RNA 注入到她的脊髓液中。一年后, Yu 在一次会议上报告说, 研究小组很快发现 Mila 的病情有所改善, 如癫痫发作次数减少且时间缩短。

如今, Yu 的研究团队报告说, 尽管自治疗开始以来, Mila 的脑容量仍在持续下降, 但癫痫症状还是被抑制住了, 并且她的神经测试分数基本稳定或有所改善。

Mila 的案例被广泛认为是用一种定制的寡核苷酸药物治疗其他具有某些致病突变的个体的一个可能模型。Yu 估计, 其中可能包括 10% 的遗传性中枢神经系统疾病。

科学家在一篇 10 月 9 日发表于《新英格兰医学杂志》的论文中报告了这一研究成果。

然而, 由于这种新疗法的风险(包括药物的潜在副作用以及将药物注入脊髓液的过程), Yu 和他的同事在论文中写道, 这种疗法应该只适用于那些没有有效治疗方法的危及生命的大脑或神经系统疾病。

Yu 表示, 他的团队还没有准备好同其他联系过波士顿实验室的家庭进行合作。但一个患者权益倡导组织公开表示, Yu 的团队已经为一个患有运动失调毛细血管扩张症(一种神经退行性疾病的)幼儿设计了一种寡核苷酸药物, 并希望在今年秋天开始对其展开治疗。

Mila Makovec (右) 自从用一种针对其基因突变的药物进行治疗后, 癫痫发作的次数减少了。



图片来源: JULIE AFFLERBAUGH

Yu 还建议医生治疗一名患有严重疾病的年轻女性, 后者体内的一种寡核苷酸与一种突变相匹配, 这种突变使她患上了一种肌萎缩性脊髓侧索硬化症。

FDA 的官员在与 Yu 的研究团队的论文同时发表的一篇社论中指出, 这些被称为“n 为 1”的单一患者研究(因为只有一个患者)提出了科学和伦理问题。例如, 监管机构需要确定到底有多少实验室数据才能证明治疗可能有效, 以及

如何衡量治疗是否真的在帮助患者。FDA 在 5 月份与 Yu 和 Mila 的母亲讨论了这些问题, 并希望在接下来的几个月里继续与研究人员、患者团体、公司和其他方面就此进行交流。一名 FDA 发言人表示, 该机构希望在明年发布检测定制疗法(如寡核苷酸)的指南草案。(赵熙熙)

相关论文信息: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813279

科学此刻

把机器人变成“小白鼠”

把一只老鼠送进迷宫可以让人们了解它的脑是如何学习的。那么, 有没有可能随意改变老鼠大脑的大小和结构, 用来研究是什么让不同的行为成为可能?

这正是美国佛罗里达大西洋大学认知心理学家和计算学家 Elan Barenholtz、William Hahn 所提议的。他们在配备了人工智能的机器人上进行经典的心理学实验。其小型机器人漫游车可以通过摄像机移动和感知环境。它们由运行神经网络的计算机引导——这些模型与人类大脑有一些相似之处。

Barenholtz 在近日举行的美国心理学协会技术与社会会议上提出了“机器人心理学”的方法, 并介绍了如何使用这种不寻常的新测试对象。两人把神经网络装进机器人, 而非仅在计算机上研究它们。对此, Barenholtz 说, 尽管有许多研究小组试图建立模拟模拟大脑的某些功能, 但并不涉及让机器人走来走去、识别东西、执行复杂指令的认知功能。

“我们想用有机体本身引导自己的行为并获得回报。”Hahn 说, “一种方法是尝试建立最简单的模型。你在代理模型中放入的最低复杂度是多少, 才能让它像一只松鼠或猫那样行动?” Barenholtz 说, 两人的漫游者小汽车已经在“斯金纳箱”中获得了初步结果。



装有人工智能的漫游车可以为心理学家提供一种新的、高度可塑的大脑模型。图片来源: WILLIAM HAHN

在 B.F. 斯金纳的经典动物学习实验中, 一只鸽子在笼子中走动, 可能会走到某个特定地方, 而那个地方可能是带电的。它受到电击, 会很快学会不再去那里。或者, 鸽子啄到一个小按钮后会得到食物奖励。

“我们把(小汽车)放在一个箱子里, 箱子四面都有颜色。当它朝向正确方向时我们会奖励它。我们要问的是, 能否让这些机器人做出基于强化的行为。”Barenholtz 说, “我们从来不会告诉它‘这是正确的事情’。相反, 我们只是让它去探索。”目前, 机器人得到的“奖赏”是获知自己是正确的。

Barenholtz 表示, 这也是研究团队想要优化的一个方面。“这就引出了一个非常有趣的心理学问题: 奖励的本质是什么。我们的头脑里没有

分数。我们有内啡肽和血清素, 还有称之为奖励的东西。”他说。

在实验中, 机器人学会了面向正确的墙壁。对此, 研究者表示, 这表明它们有能力在现实世界中解决这类问题。另一方面, 反复试验表明, 即使执行如此简单的任务, 对机器人来说也并不容易。有人说, “这不可能是大脑, 大脑太复杂了。”

对此, Barenholtz 的答复是, 让我们看看它能否多走。“让机器人实验取代某些动物研究, 这是我们的一个动力。想象 100 年后, 我们还会在迷宫里用实验老鼠吗? 可能不会。”他说。(冯维维)

相关论文信息: https://doi.org/10.1126/science.aaz7641

科学家发现宇宙诞生之初的星系群



【本报讯】天文学家发现了已知最早的原星系团——含有星系团种子的一团气体。

深入了解星系团是如何形成的有助于科学家理解宇宙结构演化。但是, 银河系附近的许多星团已经成熟, 因此很难发现这些天体的早期阶段。这使得天文学家开始寻找遥远的来自早期宇宙的原星系团。

日本东京大学的 Yuichi Harikane 带领团队利用位于美国夏威夷莫纳克亚山顶的斯巴鲁望远镜确定了一个由 12 个星系组成的原始星系团。图片来源: NAOJ

镜, 在夜空中寻找存在更多星系的区域。研究人员对其中一个区域进行了后续观察, 以测量其星系的距离, 从而绘制它们的三维地图。研究揭示了由 12 个星系组成的一个原星系团, 它们存在于 130 亿年前, 也就是宇宙大爆炸后不到 10 亿年的时间里, 使它成为同量级已知最早的原星系团。

相关成果近日发表于《天体物理学期刊》。进一步分析表明, 该原星系团的星系形成恒星的速度至少比同等质量星系的平均速度快 5 倍。(晋楠)

相关论文信息: https://doi.org/10.3847/1538-4357/ab2cd5

《自然》及子刊综述

来自太空的新彗星

《自然—天文学》近日发表的一篇文章报道了一颗新发现的星际彗星的特征。这颗名为 2I/Borisov 的彗星来自太空, 但颜色和形态都与太阳系的其他活跃彗星类似。

虽然天文学家已知会有大量星际天体穿过太阳系, 但这些天体通常过于微弱, 难以被探测到。第一个探测到的星际天体‘Oumuamua 发现于 2017 年。出乎研究人员意料的是, ‘Oumuamua 并无慧星活动且形状硕长。两年后, 业余天文爱好者 Gennady Borisov 在 2019 年 8 月 30 日发现了另一颗快速靠近的彗星 C/2019 Q4。国际天文学联合会于 9 月 24 日正式确认了这颗彗星的高度开放轨道, 并将其更名为 2I/Borisov。

波兰克拉科夫雅盖隆大学天文台的 Piotr Guzik 和同事通过他们的数据挖掘代码注意到了这种开放轨道, 并在 9 月 10 日通过夏威夷冒纳凯阿火山的北双子座望远镜和西班牙拉帕尔马岛的威廉·赫歇尔望远镜对该彗星进行了观测; 9 月 13 日用威廉·赫歇尔望远镜再次进行了观测。作者发现了较大的慧发、较短的慧尾以及半径约 1 千米的彗核。经观测, 慧发的颜色统一但稍许偏红, 与太阳系彗星的差别不大。

由于 2I/Borisov 是在靠近太阳的途中被发现的(预计 12 月 8 日达到最近距离), 而且比‘Oumuamua 更亮, 天文学家将能获得关于该彗星更丰富、完整、准确的数据集, 因为从现在起约一年后, 这颗彗星将变得非常微弱以至于无法观测。

相关论文信息: https://doi.org/10.1038/s41550-019-0931-8

用于地震分类的交通信号灯颜色系统

近日, 《自然》发表的一项研究报道了一种简单的交通信号灯颜色分类系统, 它可用于指示某次地震后发生更大规模地震的可能性。这种方法或有助于管理震后响应。

大型地震通常伴有难以预测的余震, 而且这些余震有时候比原始地震规模更大。目前, 要判断某次地震是更大地震的前震还是一次主震, 仍非易事。

瑞士苏黎世联邦理工学院的 Laura Gulia 和 Stefan Wiemer 分析了 2016 年意大利 Amatrice—Norcia 地震序列和日本熊本地震序列的余震的平均大小分布, 称之为“b 值”。在大部分 6 级以上地震的余震序列中, b 值会增加, 即小型地震比大型地震发生得更多。但

是, 作者发现在意大利和日本的地震中, b 值在初始地震发生后下降了; 两种情况下, 后续都发生了更大规模的地震, 表明初始地震为前震。

研究人员认为 b 值可以用作一种指示初始地震发生后将发生更大规模地震的指标, 并提出了一种交通信号灯颜色系统, 根据 b 值的变化实时划分余震的威胁种类。他们使用该系统分析了历史上 58 次 6 级以上地震序列, 最终能够以 95% 的准确率预测某次地震是余震还是主震。

作者强调未来需要加大全球地震监测的研究和投资力度, 以便了解这项研究的完整影响。相关论文信息: https://doi.org/10.1038/s41586-019-1606-4 (冯维维编译 / 更多信息请访问 www.naturechina.com/st)