

# 糖尿病治疗的“里程碑”

## 新抗体可将发病时间至少推迟两年

■本报见习记者 程唯伽

I型糖尿病是一种慢性自身免疫性疾病，在儿童和青少年中最为常见。然而，该病难以根治，患者需长期注射胰岛素治疗。不过也幸亏胰岛素，能让患者过上相对正常的生活。

如今，继胰岛素之后，I型糖尿病又一里程碑式的研究新鲜出炉。美国耶鲁大学免疫生物学和医学教授 Kevan Herold 带领团队，使用 CD3 抗体 teplizumab，通过两周免疫治疗，可将 I 型糖尿病发病时间至少推迟两年。这一研究发表在《新英格兰医学杂志》上。

### 将攻击扼杀在萌芽中

想要抑制 I 型糖尿病，还得从它的发病机制说起。

I 型糖尿病是由于免疫系统错误地把胰岛当成细菌和病毒持续攻击，导致患者胰岛功能迅速衰竭引发的自身免疫性疾病。发病时，患者的免疫系统会持续破坏产生胰岛素的  $\beta$  细胞。当疾病被诊断出时，大部分  $\beta$  细胞已经消失。

然而，科学家发现，其实 I 型糖尿病早在被临床确诊多年之前就已开始。在疾病尚未诊断前，免疫系统的“哨兵”T 细胞主导着对胰腺的轻微攻击。但在这期间，胰腺中的  $\beta$  细胞基本上仍完好无损，这就为提前干预挽回其损失提供了一线生机。

基于此发现，加州大学旧金山分校免疫学家 Jeffrey Bluestone 教授展开了深入研究。早年间，他曾设计过一款抗体，用于关闭激活的 T 细胞。该抗体通过靶向细胞表面名为 CD3 的分子起作用。通过抑制活化的 T 细胞，该抗体能够阻止自身免疫性攻击。

不过，令这位学者更加感兴趣的是，如果 CD3 抗体能够对抗 T 细胞对胰腺的攻击，是否意味着可以抑制 I 型糖尿病发病呢？

为此，Bluestone 与 Herold 合作展开了动物测试。他们在糖尿病小鼠模型患病前将 CD3 抗体注射到动物体内，观察其反应。

“结果表明，这种处理使很多小鼠免于糖尿病。而且在后期优化过程中，我们发现 CD3 抗体似乎在 T 细胞跃跃欲试正准备攻击胰腺的动物，以及处于糖尿病边缘或刚刚患糖尿病的动物中疗效最好。”Bluestone 说。

得到满意的结果后，Herold 和 Bluestone 决心将实验对象转向人体。

### 新抗体延缓糖尿病进展

该研究由一个名为 TrialNet 的糖尿病临床试验网络支持，以测试 Bluestone 设计的



免疫疗法有望延迟 I 型糖尿病发病时间。  
图片来源：ISTOCK.COM

CD3 抗体 teplizumab 的疗效。

实验共招募 76 名参与者，55 名均为未滿 18 岁的未成年人。其中最小的参与者 8 岁，最大的参与者 40 多岁。他们血液中都可检测到两种或更多的与糖尿病有关的自身抗体，是 I 型糖尿病的高危人群。

这些参与者被随机分配为治疗组和安慰剂组。其中 44 人接受单一的 14 天疗程的 teplizumab 治疗，药物剂量在最初 5 天逐渐提高，每日翻倍，直到第 5 天达到每平方米体表面积 862  $\mu\text{g}$ ，并持续到第 14 天。而另外 32 人则注射安慰剂。随后实验人员对所有参与者进行了中位 745 天的随访。

实验结果非常喜人。统计发现，治疗组和安慰剂组差异显著。Teplizumab 组诊断为 I 型糖尿病的中位时间为 48.4 个月（约 4 年），而安慰剂组为 24.4 个月（约 2 年）。Teplizumab 组共有 19 人在随访期间被诊断为 I 型糖尿病，而安慰剂组有 23 人。

尤其在随访的第一年间，安慰剂组有 14 人被诊断为 I 型糖尿病，而 teplizumab 组仅有 3 人。

这些数据表明，在高危人群中，teplizumab

延缓了临床 I 型糖尿病的进展达两年之久。更可喜的是，teplizumab 的副作用并不像人们担心的那样严重——最常见的如淋巴细胞减少，大多都可在 45 天内恢复。

### 多管齐下有望缓解并发症

Herold 表示，这些结果对于有患 I 型糖尿病风险的个人和患者家属具有临床意义。

“延迟临床 I 型糖尿病的发病可能意味着疾病负担也会随之推迟，这样患者能够更好地管理疾病，例如控制在婴儿期、小学、高中甚至大学之后。有了 teplizumab，我们可以干预并从根本上改变这些高危受试者的疾病进展。此外，我们期待在随访期间了解更多患者信息，以评估那些延迟诊断疾病的患者的长期结果。”Herold 说。

“此项研究等于科学家开发出一种预防 I 型糖尿病的疫苗。”中国中医科学院广安门医院主任医师倪青从事内分泌代谢病临床及基础研究工作多年，他告诉《中国科学报》，对于 I 型糖尿病多发的国家，疫苗的使用可能使 I 型糖尿病患病率降低，从而降低发病率、推迟发病时

间，有利于延缓并发症、延年益寿，对促进人类健康意义重大。

“在冰岛等北欧国家，I 型糖尿病患者约占 90%，该研究成果在欧美等国更具有实践意义。我国是一个人口大国，I 型糖尿病现患人数也在 600 万以上，该研究对我国 I 型糖尿病的预防和治疗同样具有重要的参考意义。”他说。

不过倪青指出，像 I 型糖尿病这种与免疫调节有关疾病的发病具有种族、遗传基因等多方面差异性，所以该成果未必能在全世界推广应用。

据倪青介绍，I 型糖尿病的发病与生活环境如内分泌干扰物、人体先天禀赋即免疫系统紊乱引起的炎症或病毒感染等相关。针对很多年轻患者，如儿童、青少年等，患病后采用中医治疗也可缓解或逆转病情。

倪青表示：“对于胰岛功能较差，需靠注射胰岛素控制血糖的患者，配合中医药综合治疗可以降低并发症的发病率，减少胰岛素用量，降低低血糖发生率，稳定血糖谱。”

相关文章信息：

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>

# 向“水银柱”说再见

## 400 年压力测量技术升级在望

计量学领域的革命正在加速。继 2019 年 5 月国际计量学大会通过了启用新修订国际单位制(SI)的决议后，计量学家又有了新的奋斗目标：压力。美国研究人员现已开发出定义压力及其衍生 SI 单位的新方法。压力单位帕斯卡基于汞的测量方法自 1643 年起一直沿用至今。新的方法或许在一年内完成替代。

单位面积受到的力通常被定义为压力，1 帕斯卡相当于每平方米受到 1 牛顿的力。以往对帕斯卡的测量是通过一种基于汞元素的气压值测定设备。马里兰州美国国家标准与技术研究院(NIST)拥有世界上为数不多的最精确压力计之一，作为其他压力传感器的校准基准。

但现在，NIST 的研究者开发了另一套高精度的压力测量方法，该方法的基本原理是将压力视为能量密度，即单位体积内包含的能量。能量密度这一单位也从 SI 导出。

新方法用光进行更高精度的压力测量，设备是由气体和真空通道组成的光学谐振腔，通过探测其中的气体原子以确定压力。研发团队希望在明年可以证明该设备的准确性与压力计相媲美，并鼓励实验室将这一设备作为测定标准。

若这一手段被计量界广泛认可，意味着对汞元素的需求将减少。汞具有毒性且在国际上可能面临限制。此外，新技术通过自然基本常数直接测量压力，意味着科学家可以在不依赖压力计测量的其他量(如密度)的情况下得出 1 帕斯卡的数值。

理论上讲，新的方法可以让任何人都有机会利用基本原理测量压力，而无需繁琐的工作。中国科学院理化技术研究所正高级工程师高波表示，其团队正在研究极低温度的测量方法。

### 改进空间

长期以来，计量学家一直在努力让压力计的测量结果更准确。最初的压力计可追溯到意大利物理学家 Evangelista Torricelli 在 1643 年发明的水银压力计。

现代版的压力计包含两根汞柱，通过平衡



美国国家标准与技术研究院的固定长度光学谐振腔是测量压力的新手段。 图片来源：NIST

压力与汞的重量产生的力进行测量。压力测定的重要依据是汞样本的密度，但得到更精确的密度值是研究者一直努力的事情。

NIST 计量学家 Jay Hendricks 表示，现有的压力计已经达到了精度极限，而新的压力测量方法还有很大提升空间。

此次 NIST 提出的新型压力传感器，准确的名字叫固定长度光学谐振腔(FLOC)。它能够对通过充气腔的激光速度和真空中相同光束的速度进行比较。光速会随气体密度的变化而变化，量子化学家可以根据原子的性质加以计算。

在稳态的温度系统中，计量学家可以将这些密度测量结果(模拟腔内颗粒数量)与摩尔兹曼常数结合，后者将温度与动能联系起来，从而计算出气体的“能量密度”，即压力。

Hendricks 用“干脆利落”形容这种方法，因为它只用量子计算和自然基本常数计算腔内气体颗粒的数量，从而得到压力测量结果。“本质上讲，我们有‘量化’的压力。”他表示，“这是新一代国际单位制的精神，现在这些基

本单位都与基本物理常数挂钩，而不是通过其他任意引用的对象。从计量学的角度看，这实在是太棒了。”

高波表示，NIST 的新一代压力测量技术有很大潜力，但还有一些问题需要解决，比如气体中的杂质将对测量结果以及实验过程产生怎样的影响，以及如何剔除这种影响。Hendricks 表示，针对某些特定情况的压力测量，FLOC 可在一年内成为初步的工业测量标准做好优化准备。

研究团队表示，FLOC 的测量结果在正常大气压下的不确定性为百万分之六，这几乎与汞压力计精度相当，不确定性最低可达百万分之三。在测量较低压力时，其不确定性是汞压力计的 1/3。英国国家物理实验室(NPL)计量学家 Stuart Davidson 称，这项工作令人“印象深刻”。

### 变革驱动力

但对其他国家的计量学家来说，说服他

们采用 FLOC 为测量标准仍需时日。NIST 将首先致力于采用 FLOC 为其主要的测量标准。为此，NIST 将公布新旧方法测量出的结果并进行比较，同时进行内部审查。该结果已在国际度量衡委员会的一个附属机构的监督下得到了确认。

之后为了获得官方认可，确保 FLOC 结果准确，NIST 须向同一机构提出申请，将该设备与德国布伦瑞克计量研究所传统压力计的测量结果进行比较。

为了让新的测量方法更广泛地为人接受，计量学家可能还需要看到另一个实验室复制出第二个 FLOC，并获得同样的测量结果。其他国家的测量实验室正在致力于开发相同设备，但还须时日。

Davidson 表示，对于新的测量设备来说，其准确性和人们对其的信任度需要长时间构建。

理论上讲，由于 SI 基本单位现在是用常数定义的，所以一旦有可复制的、精密的测量技术将压力的数量与常量联系在一起，这样的测量方式是应该被接受的。

根据这些定义，FLOC 将成为定义压力的一种方式，而且可以从根本上推动科学发展。“就像提高图像分辨率一样，当人们能更准确地测量压力时，就能更清楚地看世界。这就像一幅图片，在构建出相应的观测设备之前，你不知道自己会看到什么。”

(任芳青)

## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 非洲科学院推动数据共享



非洲科学院正在制定指导方针，以确保政策可造福非洲人和科学家。  
图片来源：Pius Utomi Ekpei/AFP/Getty

非洲科学院(AAS)已开始着手制定非洲大陆的第一个跨学科指导方针，即如何收集、存储和共享研究数据及样本，以保护研究参与者权益，并使非洲公民受益。

近日，AAS 数据和生物样本数据治理委员会成员在肯尼亚内罗毕召开了首次会议，评估了现有挑战，收集和整理了非洲研究数据，包括在医学研究和生物勘探领域具有潜在价值的信息——审查那些可作为化合物的植物和动物等自然资源，以转化为药物或其他商品。

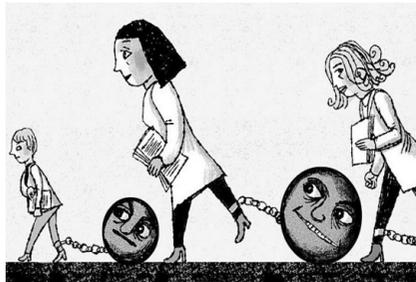
数据共享——尤其在基因学和生物多样性领域——是整个非洲的热门话题。在南非，一项将于明年生效的信息保护法案可能会阻止科学家在“广泛同意”的前提下收集数据或生物样本(例如血液和组织)。一些当地科学家正在游说政府给予豁免，称其可能会阻碍艾滋病和结核病等的研究。

疾病爆发期间的研究程序也存在争议。在 2014 年至 2016 年埃博拉疫情期间，前往西非的外国医务工作者和研究者将一些受感染国家的血液样本(有时未经捐赠者同意)带回国内，以便更快进行分析。尽管人们试图恢复这些样本或查明它们的使用情况，但许多样本仍在外国实验室，且不清楚非洲人是否会从这些研究中分享到好处，比如新的治疗方法等。

即使数据共享政策应作为国际合作关系的一部分，非洲科学家也认为可能无法违背强大的捐助者或研究伙伴的意愿。一位因形势敏感而不愿透露姓名的非洲研究人员表示，非洲科学家可能不会对不公平的政策提出质疑，以免错失他们受资助的机会，而只能简单地接受不公平的条件。这位科学家说，这对年轻研究人员来说尤为明显。

AAS 委员会表示，明确的国家或机构数据共享政策可以维护科学家的权益。“有了这些框架，研究人员将变得不那么脆弱，能够更好地与他们的捐赠者接触，以实现相互尊重并从中受益。”(程唯伽)

## 女计算机学家发文数 118 年后或可赶上男性



图片来源：ROBERT NEUBECKER

近日发表的一份分析报告称，在 21 世纪，女性计算机科学家每年发表的研究论文数量可能会一直低于男性同行。

这项研究使用大量数据和统计方法估算女性在相关领域发表论文的比例，衡量了在消除性别不平等方面取得的进展。“虽然性别平衡正在改善，但进展比我们期望的慢。”美国艾伦人工智能研究所 Oren Etzioni 与合著者写道。

研究人员分析了 1970 年至 2018 年间发表的近 300 万篇计算机科学领域的期刊和会议论文。通过名为“性别 API”的在线数据库，研究人员对每位作者的名字进行了统计。该数据库根据政府数据和社交媒体资料显示的各国已知名字与性别之间的关联，预测出名字是男性或女性的可能性。研究人员利用该数据计算了女性每年发表论文的比例。

研究人员以既往论文的增长率推断，计算机科学领域的论文最早只会在 2137 年左右达到出版性别平衡。他们还调查了计算机科学领域论文中作者跨性别合作的情况，结果发现女性作者同性合作偏好程度正在下降，而男性作者的这一比例正在上升。

Etzioni 及同事在研究报告中写道：“希望这个研究能激励该领域的人考虑改善现状的方法。”

这一发现与 2018 年发表在《公共科学图书馆·综合》的一项研究结论一致。澳大利亚墨尔本大学 Luke Holman 及同事分析了 115 个科学领域的论文情况，发现在其中的 87 个领域，女性科学家发表论文所占比例明显低于 45%。

他们发现，在男性人数较多的学科中，作者性别比例的变化往往是最慢的。一个可能的解释是，这些领域存在偏见，影响了男女之间的相对发表率。(辛雨)