

肠道感染会引发帕金森病吗

■本报记者 唐凤

肠道感染可以导致小鼠模型出现一种类似帕金森病的病理现象。

这一发现表明，某些形式的帕金森病可能是由一种机制引起的，即免疫细胞对感染引起的自身免疫反应作出反应，从而导致多巴胺神经元受到攻击。这为治疗策略提供了新途径。相关论文近日刊登于《自然》。

帕金森病以手脚震颤、动作迟缓等症状著称，目前的医疗手段只能缓解症状，但不能阻止病情发展，也无法治愈。从1990年到2016年，全世界帕金森病患者的数量增加了一倍多，从250万人增加到610万人。一个相对保守的预测是，全球患者人数将在未来30年翻一番，到2050年达到1200多万人。

阿尔法-突触核蛋白的错误折叠并在大脑中堆积被认为是帕金森病发病的重要原因之一。

“虽然黑质多巴胺能神经元的缺失是帕金森病病理的主要特征之一，但这种神经退行性病变的原因仍然是一个谜。多年来，人们提出了多种机制。最普遍的观点认为，神经元死亡是由细胞内直接发生的机制(细胞自主)引起的，例如产生过多的氧化应激或能量产生受损，以及与清除缺陷线粒体或蛋白质障碍相关的有毒成分的积累。”该研究通讯作者之一、加拿大蒙特利尔大学的 Michel Desjardins 告诉《中国科学报》。

肠子里的帕金森

这并不是第一次将帕金森病与肠道联系在一起。

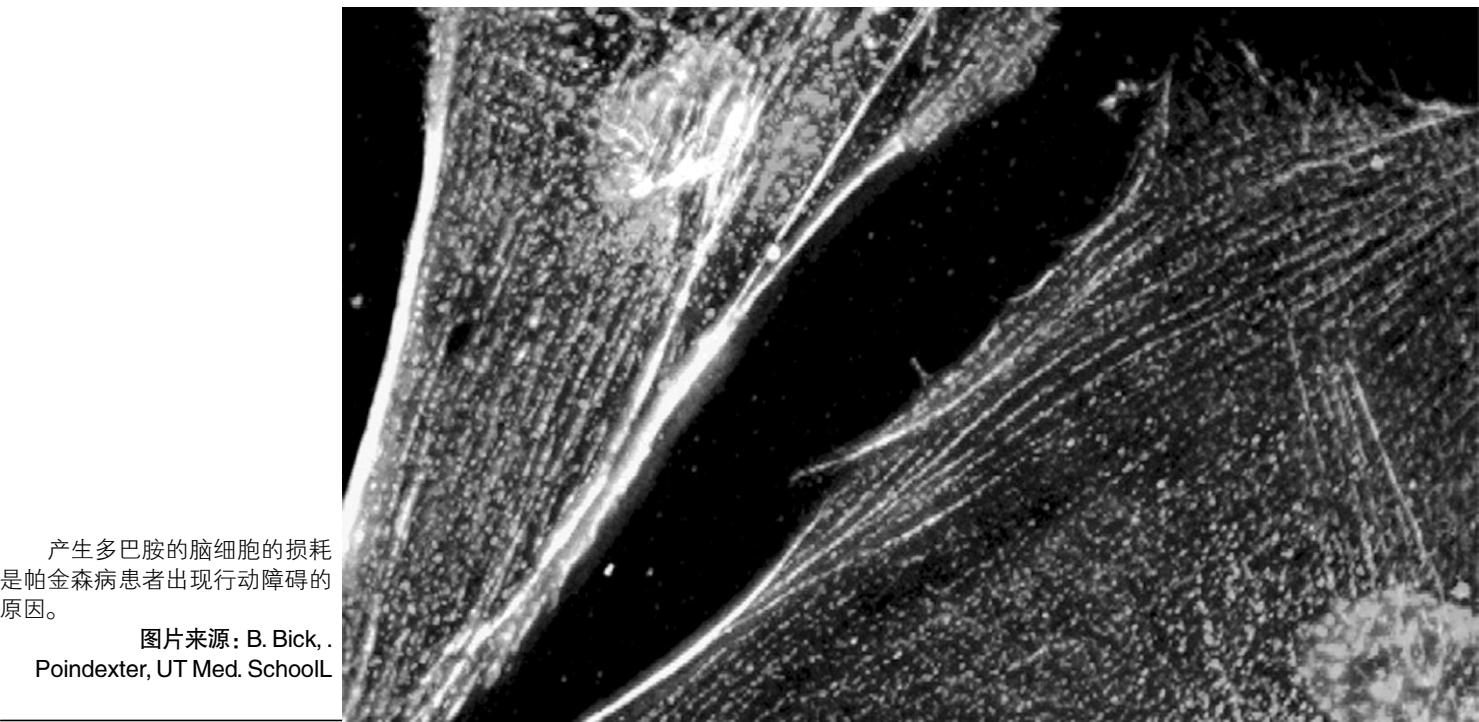
2003年，德国神经解剖学家 Heiko Braak 和同事提出，帕金森病患者负责控制肠道的中枢神经系统内也堆积了这种问题蛋白质。这被称为 Braak 假说。

今年6月，为弄清错误折叠的阿尔法-突触核蛋白能否从肠道扩散至大脑，美国约翰斯·霍普金斯大学研究人员向数十只健康小鼠肠道内注入25毫克折叠错误的人造阿尔法-突触核蛋白，然后隔一段时间对小鼠脑组织进行取样分析。

结果发现，问题蛋白质先是堆积在肠道与迷走神经的连接处，然后经迷走神经扩散至整个大脑。迷走神经是最长的脑神经，广泛分布于心肺胃肠中。

具体而言，注射1个月后，研究人员发现阿尔法-突触核蛋白已经扩散到迷走神经背部运动核(位于脑干最低处的一部分)，这对应了 Braak 假说的第一阶段。3个月内，扩散到大脑黑质致密部(SNc)蓝斑，甚至达到杏仁核、下丘脑和前额叶皮层，这也符合 Braak 假说。

到7个月，阿尔法-突触核蛋白蔓延到其他大脑区域，包括海马、纹状体和嗅球。此时，SNc 和纹状体中产生多巴胺的神经元明显减少。小鼠出现了抑郁和焦虑迹象，嗅觉功能障碍，空间学习和记忆与认知能力等也出现障碍。相关论文发表在美国《神经元》杂志。



产生多巴胺的脑细胞的损耗是帕金森病患者出现运动障碍的原因。

图片来源: B. Bick, PoinDEXter, UT Med. School

“由于这个模型是从肠道开始的，我们可以用它研究帕金森病发病的整个范围和时间过程。”该研究共同高级作者、约翰斯·霍普金斯大学医学院神经学教授 Ted Dawson 说，“例如，我们可以在一个动物模型中测试帕金森病早期阶段的预防治疗方法，直至帕金森病全面暴发。”

但是，一直以来，小鼠模型被认为不适用于帕金森病研究。

不合适的模型？

约10%的帕金森病例由于 PINK1 和 Parkin 等蛋白质的基因突变所致，这些蛋白质与线粒体有关。带有这些突变的病人发展出帕金森病的年龄更早，但在小鼠模型中，相同的突变不会产生疾病症状。这使得许多研究人员得出结论，小鼠可能不适合帕金森病研究。

“例如，在我们的研究中使用了一个特定的小鼠模型，它缺乏一种名为 PINK1 的特定蛋白质。有趣的是，如果人类缺乏 PINK1，他们很可能在生命早期就患上帕金森病，然而，缺乏 PINK1 的小鼠从未出现过类似症状。这表明这个‘方程式’缺少了一部分。”Desjardins 说，“我们首先做的是生成一个模型，使用缺乏 PINK1 的小鼠，并想办法在这些小鼠中诱发帕金森病样症状。”

该研究合作者、蒙特利尔大学神经学家 Louis-Eric Trudeau 和蒙特利尔神经研究所的 Heidi McBride 认为，这种差异有一个解释：这些动物通常被关在无菌设施中，并不能代表人类经常接触传染性微生物所遇到的

的情况。

该研究负责人之一、麦吉尔大学微生物学家 Samantha Gruenheid 相信，细菌感染和帕金森病间的联系将激励人们对与疾病起源相关的免疫反应的进一步研究，从而能够开发和测试新的治疗方法。

此外，“目前大多数帕金森病模型都基于这样一种认识，即神经元死亡缘于其内部有毒元素的累积。”Trudeau 说，“然而，这并不能解释帕金森病病理在患者出现运动障碍和任何明显的神经元丢失前数年就开始出现的事实。”

肠道知道你的颤抖

而这要从肠脑轴说起。肠脑轴是指肠生理与脑生理间的相互作用。当然，这可以通过许多不同的方式发生：肠神经系统和中枢神经系统间的直接联系，通过免疫系统的间接交流，或肠道内微生物分泌的影响神经元功能的可溶性因子。

重要的是，肠脑轴已经被证明在疾病环境中很重要。肠道疾病(如炎症性肠病)常伴有神经系统症状(如抑郁症)，提示这些症状可能是由两个器官间的“交谈”引起的。在帕金森病的背景下，肠脑轴的确切作用并没有被完全了解。

“我们的数据支持了 PINK1 是免疫系统抑制因子的观点，并提供了一个病理生理模型。在该模型中，肠道感染是帕金森病的触发事件。这突出了肠脑轴在该疾病中的作用。”Desjardins 告诉《中国科学报》。

具体而言，该研究小组发现，在缺乏与帕

金森病相关基因的小鼠中，导致幼鼠轻微肠道症状的细菌足以在其晚年引发类似帕金森病的症状。

在正常小鼠中，免疫系统对肠道感染做出了正确反应。在缺乏 PINK1 的小鼠模型中，免疫系统反应过度，触发了“自体免疫”，导致免疫系统攻击机体中的健康细胞。在受感染的突变小鼠中，细胞毒性 T 淋巴细胞存在于它们的大脑中，并能攻击培养皿中的健康神经元。

“自身免疫机制参与了疾病的发生，这表明帕金森病可能是一种自身免疫疾病。我们的数据支持一个模型：细胞毒性 T 淋巴细胞参与杀死帕金森病患者多巴胺能神经元。”Desjardins 说。

因此，研究表明帕金森病是在肠道感染和自身免疫机制参与后引发的，之后(可能数年)才出现运动障碍和多巴胺能神经元丧失。因此，在出现运动症状和神经元丧失前，人们有一段时间可以应用免疫系统调节治疗，“阻击”身体颤抖。

目前仍有许多工作要做，以揭示感染可以触发 PINK1 缺陷宿主肠道自身免疫的确切机制，以及这种现象是只针对一种感染还是针对多种感染。“我们在鉴定导致帕金森病动物模型自身免疫反应的分子机制，并筛选小化合物库，以确定自身免疫反应的抑制剂，同时开发新的方法检测人体自身免疫反应的参与情况，以便早期发现易患这种疾病的人并进行预防治疗。”Desjardins 说。

相关论文信息：
https://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035
https://doi.org/10.1038/s41586-019-1405-y

科学七日

空间

X 射线太空望远镜发射升空

德俄两国合作的太空望远镜已经离开地球，它将用高能 X 射线绘制出第一张完整的宇宙地图。7月13日，俄罗斯制造的“质子-M”运载火箭从哈萨克斯坦拜科努尔航天发射场发射了“光谱-RG”太空望远镜，如今它正在前往 L2 的100天旅程中。L2 是第二个拉格朗日点，也是一个引力稳定的停止点，位于地球绕太阳运行的轨道上。

在那里，“光谱-RG”的两架机载望远镜将绘制出宇宙的 X 射线地图，这些 X 射线的能量高达30千伏。预计该望远镜将探测10万个星系团、300万个超大质量黑洞和来自银河系70万余颗恒星的 X 射线。“光谱-RG”主要科学目标是研究暗能量的本质。

印度探月计划受挫

由于火箭发动机出现技术故障，在原定7月15日发射时间的56分钟前，印度空间研究组织(ISRO)取消了第二次探月任务。据报道，“月船2号”宇宙飞船原计划前往月球南极，实现印度官方首次在月球表面着陆的任务。这艘飞船配备了14个仪器——13个印度仪器器和1个美国宇航局的仪器，旨在研究月球的岩石、土壤、矿物和大气，并探测水的存在。

按照计划，这艘飞船将用印度地球同步卫星运载火箭 Mark III 发射。工程师已给火箭的低温发动机注入燃料，但随后发现泄漏，于是启用预防措施推迟了发射。ISRO 表示，可能会宣布新的发射时间。

“月船2号”距离印度2008年首次绕月飞行任务已有11年。2013年，俄罗斯退出了一项计划中的航天器合作项目。

机构

干细胞研究机构资金不足

美国加州再生医学研究所(CIRM)的新



近日，德俄 X 射线望远镜搭乘俄罗斯“质子-M”火箭从哈萨克斯坦发射升空。

图片来源：俄罗斯宇航局

项目资金告罄，将不再接受拨款申请。CIRM 成立于2004年，当时加州选民通过了一项为干细胞研究提供30亿美元资助的投票倡议。在过去的15年里，CIRM 已经资助了1000多个研究项目，包括55个临床试验，如今资金已面临枯竭。该机构新的补助金只剩3300万美元，但经评估，积压的研究申请将花费8800万美元。

CIRM 已经资助的大约260个项目将按原计划继续进行，但其不断减少的资金使人们对加州干细胞研究的未来产生了怀疑。由 CIRM 支持者成立的倡导组织美国治疗协会正在考虑在2020年率先发起一项投票倡议，为这个处境艰难的机构提供55亿美元，但尚未宣布具体计划。

人物

图灵荣登新版钞票

英国央行7月15日宣布，数学家艾伦·图灵将取代物理学家斯蒂芬·霍金，和其他许多著名科学家一起成为英格兰银行发行的新

版50英镑纸币的成员。图灵被认为是计算机科学的创始人和民族英雄，在二战期间帮助破译了德国加密机的密码。

2018年，英国央行呼吁公众推荐可以出现在新版50英镑纸币上的科学家，并收到了989名合格候选人提名。委员会同意入围12人，最终决定则由英国央行行长 Mark Carney 做出。其中，古生物学家玛丽·安宁、晶体学家罗莎琳德·富兰克林和数学家斯里尼瓦萨·拉马努努都是纸币人物的竞争者。

事件

埃博拉疫情

刚果民主共和国暴发的埃博拉疫情已经蔓延到该国最大城市之一戈马。7月14日，刚果民主共和国卫生部表示，一名牧师在戈马一个治疗中心被诊断出患有这种疾病。据报道，牧师曾在疫情暴发的热门地区布滕博停留。在察觉身体不适后，牧师搭乘公共汽车前往戈马，并由当地医生将其转到埃博拉治疗中心。卫生部已经为公共汽车上所有乘客接

种了埃博拉疫苗，并将对他们进行为期21天的监测。

刚果民主共和国卫生部表示，由于牧师被迅速诊断出埃博拉病毒，所以戈马市的埃博拉病毒传播风险很低。据统计，自2018年8月1日以来，埃博拉病毒已造成大约1665人死亡。

卫星导航故障

自7月11日以来，欧盟全球卫星导航系统“伽利略”一直处于服务中断状态。官员表示，地面基础设施的一个技术问题是造成此次故障的原因。该问题目前已经查明，但官方没有公布更多细节。

地面跟踪网络是卫星导航系统的重要组成部分，它几乎实时向26颗“伽利略”卫星上传轨道修正数据。“伽利略”于2016年开始提供服务，今年7月15日官网的一份声明强调，该系统仍处于试验阶段，以便在明年全面投入使用前检测技术问题。

趋势

根据两项研究分析，随着强制性疫苗接种法的扩大，法国和意大利的疫苗接种覆盖率有所增加。目前，两国已要求儿童接种白喉、破伤风和脊髓灰质炎疫苗。

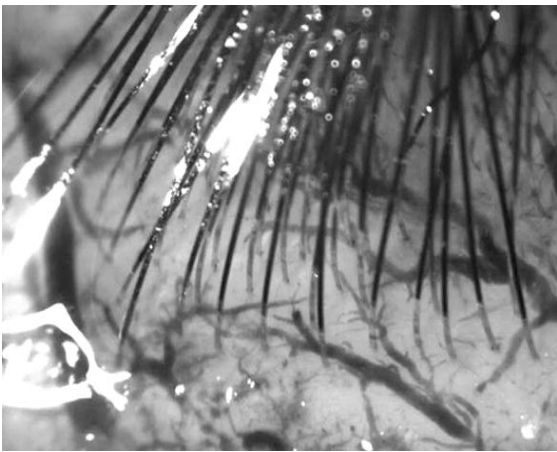
法国是欧洲对疫苗不信任率最高的国家之一。从2018年起，法国为本国婴儿强制接种了8种疫苗，其中包括针对乙肝、肺炎球菌和脑膜炎球菌C疾病的疫苗。对法国法律造成的影响初步分析发现，2018年前5个月出生的婴儿接种疫苗的比例高于前一年同期出生的婴儿。

2017年7月，意大利暴发大规模麻疹疫情，4000多人感染。随后意大利强制要求儿童接种6种疫苗。第二份调查发现，这些疫苗接种的覆盖率有所增加。2016年，87%的两岁儿童接种了麻疹疫苗；2018年，这一数字在30月龄的儿童中升至94%。该研究于6月发表在《欧洲监测》上。(程唯珈)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

马斯克进军脑机交互



Neuralink 正在开发一种超薄电极系统。该电极可穿入大脑，读取或刺激神经元。图片来源：NEURALINK

特斯拉、SpaceX 创始人埃隆·马斯克高调宣布其初创神经科技公司 Neuralink 进军人脑与电脑连接领域。近日，在美国加州科学院举行的一场直播活动中，马斯克详细阐述了自己的雄心并公布了一些初步研究成果，有数千人在线观看。他描述了该公司的目标，即使使用植入大脑的微型电极“治疗重要疾病”，并“实现与人工智能的共生”。

该目标计划关于应用的细节仍然很少，但在会上，马斯克简要介绍了 Neuralink 一些超微型电极的第一批啮齿动物数据。马斯克透露，该公司已经通过该设备让猴子用其大脑控制电脑；公司的目标是在2020年底前，将电极植入因脊髓损伤而瘫痪的人体内。

Neuralink 首席神经外科医生、旧金山加州太平洋医疗中心 Matthew MacDougall 做了相关演示，但在美国进行这样的实验需要获得美国食品药品监督管理局的批准。

据悉，第一代 Neuralink 技术由一个芯片组成，芯片中含有神经元大小的聚合物线，外科手术机器人把这些聚合物线缝进大脑，记录神经元发出的电信号，并将其传输到耳后的无线设备上。直播活动中发布的一份白皮书显示，该公司使用该系统将一只活体小鼠身上的数千根电极“线”记录下来。

其他几个研究小组最近也推出了超微型电子探针，旨在把对脑组织的损伤降到最低，并从神经元中收集清晰、长期记录。密歇根大学神经工程师 Cynthia Chestek 称，Neuralink 将数千根这样的电极连接到一个工作的大脑界面是令人兴奋的壮举。“这是迄今为止使用神经尺度探针的最大通道计数系统。”她表示，对 Neuralink 来说，一个迫在眉睫的问题是，探针和加工芯片中的材料能在多长时间内免于被降解，并做出可靠记录。“你需要让整个体系持续几十年。我想这是他们下一步的主要关注点。”(辛雨)

美夏威夷望远镜因抗议关闭



抗议者封锁通往莫纳克亚山的道路，一名警察在现场监视。 图片来源：Caleb Jones/AP/Shutterstock

近日，美国夏威夷莫纳克亚山附近聚集了一批抗议者，他们反对在这座山上建造30米望远镜(TMT)。目前，周围十余个天文观测站已经疏散了工人。

由于法律的限制和进行的抗议活动，TMT 的建造工作已经延迟了4年。先前夏威夷州裁定 TMT 的建筑许可有效，该设施有望在7月继续建设。但近期，针对这一项目的反对者又一次聚集在通往莫纳克亚山的道路上，他们举示意牌表达对 TMT 建造工作的反对。

目前，莫纳克亚山上的两座望远镜已经停止收集数据，研究人员和其他员工已经撤离。因此受到波及的项目包括加州大学洛杉矶分校关于银河系中心的研究。该研究原本计划在7月16日使用其中一个望远镜收集银河系中心超大质量黑洞周围恒星运动的数据，这些数据将帮助科学家测试广义相对论。

当地居民认为，在莫纳克亚山上建造大型望远镜，是对这座神圣山峰的掠夺。研究受到影响的科学家表示，理解莫纳克亚山在当地人心中的意义，希望双方和平解决这一问题。

虽然阻止 TMT 的建造是违法行为，但警方在7月17日逮捕33名夏威夷原住民长老后，很快便释放了他们。

夏威夷州长大卫·伊格7月17日签署公告，允许执法部门关闭莫纳克亚山脚下的更多路段。他在同日举行的新闻发布会上称，“我们一直试图以一种尊重的方式平衡各方诉求。”他表示知晓当地原住民对这座山的崇拜和举行的仪式。(任芳言)