

# 治疟急需新弹药

## 除虫菊酯抗性迫使研究人员寻找替代办法

当 Janet Hemingway 在 1977 年开启蚊子研究领域的事迹时,每 10 秒钟便有 1 名儿童死于疟疾。然而,这种疾病以及携带它的蚊子在全球卫生问题优先级列表上的排名并不靠前。

如今,这一状况已被改变。久负盛名的英国利物浦热带医学院(目前由 Hemingway 任院长)以及其他科学家对至少 23 种蚊子的基因组进行了测序,以寻找可能帮助他们征服疟疾的线索。与此同时,疟疾一跃成为全球卫生领域的首要议程。多亏了一系列资助,死亡人数已经减半,并且此后又减少了一半。

不过,有一件事情从未改变。和 1977 年一样,全世界仍依赖于同一类杀虫剂:除虫菊酯。然而这些化合物可能正在接近使用寿命的末期,因为蚊子以惊人的速度发展出对它们的抵抗力,而即将推出且能替代它们的化合物目前几乎没有。“如果我们不能迅速对此做些什么,将马上面临一场公共卫生灾难。”Hemingway 表示。

### 除虫菊酯发挥巨大作用

过去 10 年间,除虫菊酯在全球对抗疟疾方面发挥了巨大作用。它们用于喷洒在室内墙壁上(所谓的室内滞留喷洒,英文简称 IRS)的主要化合物,以杀死传播疟疾的蚊子,并且是唯一可被用在蚊帐上的杀虫剂。全球在对抗疟疾方面取得的大部分成功来自这两项干预措施。在去年发表于《自然》杂志的一篇文章中,由牛津大学研究人员 Simon Hay 领导的小组估测,在 2000—2015 年,约 6.33 亿疟疾死亡病例得以避免,而 68% 的病例数下降归功于经杀虫剂处理过的蚊帐,10% 归功于 IRS。除虫菊酯还在对抗传播黄热病、登革热和寨卡病毒的主要蚊子——埃及伊蚊方面起到了一定作用,尽管蚊帐在对抗埃及伊蚊上没有那么有效,因为埃及伊蚊主要在户外和白天叮咬人群。

除虫菊酯拥有一些明显的优势:它们能高效地杀死蚊子、很快起作用,并且尽管有毒,但和其他替代化合物相比,对人类更加安全。不过,南非金山大学威茨疟疾研究所所长 Maurreen Coetzee 表示,当经杀虫剂处理后的蚊帐在本世纪初得到大规模推广(10 亿多顶蚊帐被分发出去)时,对杀虫剂抗性给予的考虑很少。

不过,科学家不应为此感到震惊。自上世纪 40 年代起,一种较早使用的杀虫剂——滴滴涕在减少疟疾病例方面起到了主导作用。但在很多地方,抗性抵消了部分成果。例如,在斯里兰卡,借助于滴滴涕,疟疾几乎被消灭。但到了上世纪 60 年代末,当抗性普遍存在时,该国疟疾病例飙升至每年 50 多万个。那时,Rachel Carson 在《寂静的春天》一书中强调了滴滴涕的毒性效应,同时很多国家禁止使用该杀虫剂。

### 控制蚊子的工具类型多样化

很多科学家将希望寄托在不太可能遇到

“如果我们不能迅速对此做些什么,将马上面临一场公共卫生灾难。”

为测试杀虫剂药效,蚊子被暴露在经过处理的蚊帐条中。

图片来源:JOHN CAIRNS



抗性问题的证实有有毒性的病媒控制新方法上,比如通过基因改造使蚊子在幼虫时死去,设置引诱蚊子并将其杀死的陷阱,或者培养具有杀虫作用的细菌或真菌。“我们需要将用于控制蚊子的工具类型多样化,而不是把注意力完全放在化学控制上。”荷兰瓦赫宁根大学医学昆虫学家 Willem Takken 表示。不过,Hemingway 和其他科学家提醒说,即便这些新工具证明了自己的实力,想要最好地发挥作用仍需要很多年。Hemingway 认为,首要任务是保护和改善已经起作用的工具。对她来说,这意味着改良杀虫剂。

这便是为何 Hemingway 在 2005 年创建了旨在开发全新类型杀虫剂并在 5~8 年内让它们上市的公共/私人合作机构——创新性病媒控制联盟(IVCC)。自 IVCC 创建以来,比尔与梅琳达·盖茨基金投入了 2 亿多美元,美国国际开发署、惠康信托基金和其他机构则分别贡献了数百万美元。与此同时,IVCC 正在努力帮助科学家寻找更加聪明的办法,以利用现有杀虫剂,或者通过某些防止耐药性产生的方式将它们和其他干预措施结合起来。

对于 IRS 来说,一种选择是转向其他可用的杀虫剂类型:有机氯化物、氨基甲酸酯和有机磷酯。在对除虫菊酯产生抗性的蚊子于 1999 年和 2000 年引发疟疾疫情后,南非开始重

新使用有机氯化物——滴滴涕。不过,很多国家避开了这种杀虫剂,而这不只是出于环境原因。由于滴滴涕和除虫菊酯通过非常相似的机制发挥作用,因此一些对除虫菊酯产生抗性的蚊子同样对滴滴涕有抵抗力。

一些国家从使用除虫菊酯转向一种被称为虫磷的有机磷酯杀虫剂。不过,Hemingway 介绍说,有机磷酯杀虫剂的价格要贵 4 倍。“喷洒这种杀虫剂的房屋相对较少,因为可用的经费并未增加 4 倍。”而且,随着很多国家转向利用同一种化合物,对它的抗性也将同时出现。

### 寻求组合工具

2011—2016 年,Ranson 领导了一个由欧盟资助、名为 AvecNet 的项目,以评估对抗蚊子的新武器并选取其中一种进行临床试验。研究人员最终选择了将除虫菊酯和一种被称为吡丙醚的化合物结合起来的办法。吡丙醚可预防蚊子产生受精卵。2014 年,该团队开始在布基纳法索的 40 个村庄测试上述办法。试验结果应当在最近几周内揭晓。“它承载了太多东西。”Ranson 表示,“如果这种方法未表现出任何改善的迹象,那么我怀疑是否要对其开展进一步的临床试验。”

另一种组合工具已经上市,但并未被广泛

使用,因为它的功效仍受到质疑。该工具将除虫菊酯和一种名为增效醚(PBO)的化学物质结合起来。PBO 能阻碍帮助有抵抗力的蚊子分解除虫菊酯的酶。小规模研究表明,这种组合工具的有效,但目前并未开展任何大型临床试验。

为发现用于室内喷洒和蚊帐的新化合物,IVCC 同包括巴斯夫、先正达、住友商事在内的若干大型化学公司合作,在其分子库中筛选 400 多万种化合物。IVCC 负责人 Nick Hamon 介绍说,接下来的几个月里,其将选择 3 种化合物进行大规模毒理学试验。用在蚊帐上的任何候选化合物将不得通过其他苛刻的测试:除了保证安全,它们还须在至少 20 次清洗中存留下来并且连续 3 年表现良好。“我们非常幸运地能在上世纪七八十年代持续使用除虫菊酯。”Hamon 说。

运气或许不会像很多人担心的那样很快地用完。虽然蚊子可能在一个剂量的杀虫剂中幸存下来,但化学物质会通过某些方式令蚊子变得衰弱。同时,产生抗性所需的基因或许通过缩短蚊子的寿命,使其自身受到损伤。宾夕法尼亚大学帕克分校昆虫学家 Matthew Thomas 介绍说,如果蚊子的生存时间少于 14 天,疟原虫便不会有足够的时间生长到能感染人类的阶段。“一些证据表明,此类事情的确会发生。”

(宗华编译)

# 让瘫痪病人重获触觉

## 开创性大脑植入物依旧任重道远



匹兹堡大学研究人员 Andrew Schwartz 在晃动由 Nathan Copeland 控制的机械手臂。

图片来源:UPMC/Pitt Health Sciences

或被切断。

在出于其他原因接受过大脑手术的患者中进行的试验显示,用电流刺激接收身体其他部位感觉信息的大脑区域——躯体感觉皮质,可产生像触觉一样的感觉。不过,这些都是相对原始的努力。“人们描述自己感受到了嗡嗡声或振动,但这并不是一件自然的事情,并且通常涉及多个手指。”最新研究的共同作者、匹兹堡大学神经外科医生 Elizabeth

Tyler-Kabara 表示。

相比之下,Copeland 的躯体感觉皮质中被移植进两个微电极阵列(每个约 4 毫米宽),还有两个电极被放置在控制手和胳膊运动的运动皮质中。来自所有这些电极的电线从他的头顶伸出,并且和一台电脑以及一个机械手臂相连。

当研究团队在植入该设备的 4 周后刺激感觉大脑区域时,Copeland 经历了像触感一样的感觉。当其大脑中的电极相关联的机械手臂

手指上的传感器被触摸时,他能分辨出是哪个手指正在被刺激,有时还能分辨出是手指的哪个区域。

该文章描述了最初 6 个月的经历,但植入物目前伴随 Copeland 已有 17 个月,并且一直保持稳定。Tyler-Kabara 表示,这很是鼓舞人心,因为它表明,这些连接并未随着时间的流逝而发生改变,同时电流刺激没有损伤到大脑。

不过,此项研究仍然存在局限性。尽管 Copeland 报告称感觉到了最基本的像压力一样的触摸,但并未经历对移动、温度或疼痛的感知。与此同时,他无法感觉到机械手臂的指尖或拇指。移动芯片或者加入更多芯片或许会让手更加敏感。然而,和对压力的感知相比,诸如移动等感觉是由更难接近的大脑区域感知的。同时,和手相比,对应脚等其他身体部位的大脑区域也更难接近。

这些挑战或许通过研制拥有更多电极的植入物或者利用能被植入大脑更深层的灵活材料才能克服。科学家还在研究植入物和假肢指尖的无线连接。根据现有技术,每个额外的芯片都需要更多连接到大脑的电线,而这会增加感染的风险。

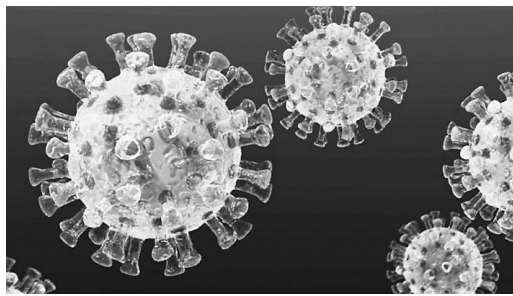
英国纽卡斯尔大学神经科学家 Andrew Jackson 表示,即便取得了这些进展,想让机械手臂获得全部的感觉仍是不可能的。“身体健全的人们认为理所当然的那种灵活操作,要依赖于手上很多接收器产生的非常复杂的信号。因此,我认为,从改善控制力的角度来说,这些技术的用途可能有限。”

不过,Jackson 表示,让瘫痪或失去四肢的人哪怕恢复最基本的触摸感,也会改变他们的生活。“如果一个人很多年感觉不到自己的手臂,从如何感觉与外部世界关联的角度来说,最新研究确实会带来很大的不同。”(徐徐编译)

## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 法巴斯德研究所承认非法进口病毒样本



MERS 病毒艺术图

图片来源:Scienceside

一位来自韩国巴斯德研究所(IPK)的研究人员带着该国中东呼吸综合征(MERS)暴发时采集的样本,在没有适当文件批准的前提下,就乘坐洲际飞机,将这些样本送到法国巴斯德研究所(IP)进行分析。

两家研究所均承认该事件曾发生,IP 表示这违反了法国生物安全性条例。但它们强调该旅行并未危害任何人,因为样本已经过灭活处理。

但近日,这一去年发生的事件才被《韩国时报》爆出。报道称,2015 年 10 月 11 日,一名 IPK 科研人员携带着 MERS 病毒样本,乘坐大韩航空公司客机,从首尔飞到巴黎。之前数月,韩国大规模流行 MERS 疫情,导致 186 人患病,38 人死亡。该报断言,“IPK 严重违反了生物安全性规范,并试图进行遮掩。”

10 月 24 日,IPK 发布声明试图弱化该事件。该研究所安全委员会进行的审查也显示,这些样本已经利用戊二醛固定剂进行了处理,符合标准病毒灭活规范。因此,这些病毒是非传染性的,不需要特别申请,便能登上航班。而且,该研究所称,样品在飞机的行李舱,而非《韩国时报》说的那样在随身行李中。

IP 也表示,《韩国时报》的报道是错误的。在接受《科学》杂志电话采访时,IP 主席 Christian Bréchet 承认这次病毒进口工作违反了生物安全性条例,但出于该原因,样本在到达后就被销毁了。

据悉,该样本到法国后,进入了 IP 结构病毒学部主任 Félix Rey 的研究室。“我忘了说这些病毒已经灭活。”该 IPK 研究人员在发给 Rey 的邮件中提到。她还要,Rey 团队“利用显微镜分析再次确认该病毒的存在”。但她没有回应《科学》的邮件采访。

而一周后,Rey 回复称自己的研究室将不接收和处理这些样本,因为它们违反了法国药品局针对高致病微生物和毒物(MOT)的生产、使用、运输、出口和进口的条例。“我很抱歉地通知你,即便是灭活的,MERS 病毒也属于 MOT,需要经由特殊程序进口样本。IP 专门部门已经销毁了这些样本。”Rey 在邮件中写道。

IPK 是一家私有的非营利性健康研究机构,由 IP、韩国科技部和 Geongyi 省于 2004 年合作成立。(张章)

## 南非高校暴力冲突升级



警察与南非示威学生发生冲突。

图片来源:Siphiwe Sibeko

近日,南非大学生举行游行示威,要求政府加大教育补贴。此次抗议行动在短短时间内席卷南非一半以上大学。鉴于游行活动逐步演变为校园暴力,许多大学已暂停授课。

夸祖鲁-纳塔尔大学天体物理学家 Kavilan Moodley 提到,该校图书馆于 9 月被烧毁,南非政府被迫出动警力镇压。不过,该机构仍进行着科研和教学工作。但在该国其他地区的高校,例如开普敦半岛科技大学,所有课程和实验室研究均已暂停。

停课源于一次纵火袭击。10 月 11 日,3 名男性被锁在一栋大学建筑中,然后建筑起火,所幸最后未造成人员伤亡。这次事件后,各地高校进入一级防范禁闭状态。“禁闭可能延续 1 周,自从发生纵火袭击后,我们已无法保证师生安全。”开普敦半岛科技大学工程系副院长 Mellet Moll 说。

此次校园暴力影响了南非 26 所高校,并波及了研究领域。但这次事件对科研的影响并不均匀。开普敦大学、威特沃特斯兰德大学和比勒陀利亚大学的科学家表示,尽管受到干扰,并存在不少困难,但他们仍能继续工作。

但在开普敦半岛科技大学和西开普敦大学,抗议活动成为研究工作的“灾难”。一位学者表示,西开普敦大学正处于“水深火热”中。

实际上,南非学生自 2015 年开始就纷纷抗议学费增加,也曾爆发类似的学生示威活动。而南非政府表示,该政府将持续援助最贫困的学生就读大学,但无力负担所有学生的教育费用。于是,该国教育部宣布提高 2016 学年学费,私立大学可将学费提升 8%,略高于南非的年通货膨胀率。但引发全国部分大学生的抗议,最终不了了之。

今年 9 月份,教育部部长表示,2017 学年由各高校与学生协商提高学费,但涨幅不会超过 8%。虽然这让政府能够置身事外,但仍引发了南非大学生的不满,最终演化成“学费必须降”暴力抗议活动。

目前,各高校的管理层也都处于困境。“我们现在处于危机中,大学自身什么也做不了。”Moll 说。(张章)