

一种最遭忽视的热带病

科学家呼吁解决抗蛇毒血清短缺难题

午夜刚过, Abdulsalam Nasidi 的电话就响了, 打电话的正是尼日利亚卫生部部长。Nasidi 曾在尼日利亚卫生部工作, 电话那头希望他能赶紧去贝努埃河谷, 为许多奄奄一息的患者进行诊治。那里忽然出现了很多眼、口、鼻出血的病人。听到这些症状, Nasidi 的脑海里浮现出的是埃博拉、拉沙热、马尔堡病毒等一系列令人闻风丧胆的名称。

当他马不停蹄地赶到贝努埃, 发现病人已被安置在临时“医院”里。不过, Nasidi 很快意识到, 这些人可不是被什么病毒感染了, 而是被毒蛇咬了。原来随着雨季的到来, 河谷里很多毒蛇巢遭到了破坏, 而农民们恰好此时要进行春耕。因为很多人穷得买不起靴子, 结果他们的脚就暴露给了毒蛇。

Nasidi 想帮忙, 却发现实在是“巧妇难为无米之炊”。他手头只有一点抗蛇毒血清, 而且很快就用完了。一旦医院把所有的抗蛇毒血清用尽, 人们将无计可施。没有人知道会死多少人。不过, 据统计, 每年都有成百上千的尼日利亚人因被毒蛇咬而丧命, 进入雨季后情况更是恶劣。

如今, 蛇咬伤已经日益成为全球公共健康风险。据世界卫生组织(WHO)统计, 全球每年约有 500 万人被蛇咬, 超过 10 万人因此丧命, 还有 40 万人被截肢或永久伤残。澳大利亚墨尔本大学蛇毒研究者、非营利性组织“全球蛇咬伤行动”负责人 David Williams 感慨道: “这是最被忽视的热带病。”

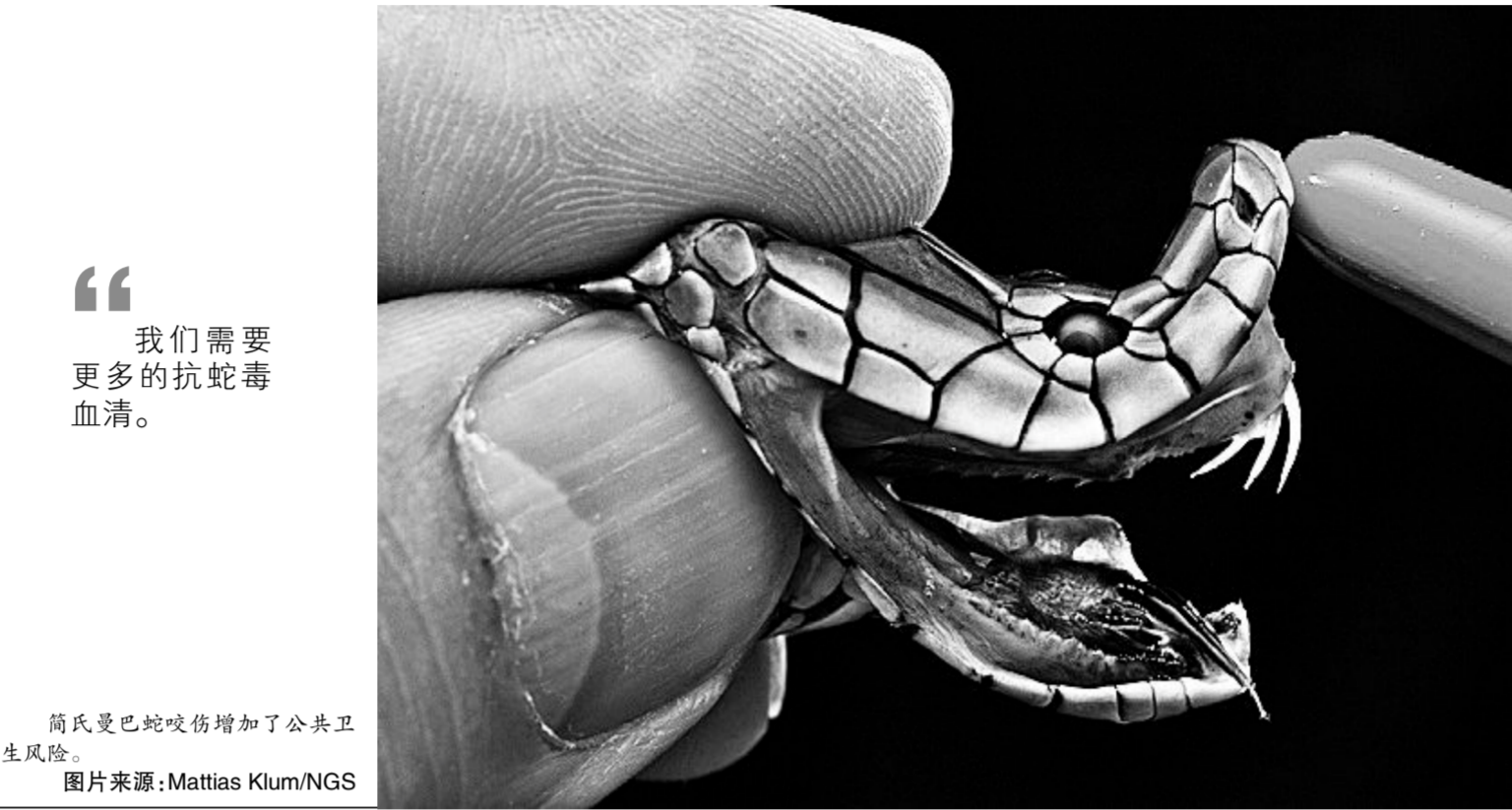
事实上, 现有的抗蛇毒血清足以应对大部分蛇咬伤, 但这些药物往往十分紧缺。2015 年 9 月, “无国界医生组织”(MSF) 宣称, 被用于治疗非洲几种致命毒蛇咬伤的抗蛇毒血清 Fav-Afrique 就要断货了, 原因是赛诺菲巴斯德公司决定在 2014 年停止生产这种药。MSF 政策顾问 Julien Potet 表示, 据估计, 一旦这种药停产, 每年被蛇咬死的非洲人就会增加 1 万。原因是蛇咬伤多发生在世界上最穷的地方, 因而往往被忽视。

聚焦毒蛇

不过, 今年 5 月, 在瑞士日内瓦召开的世界卫生大会上, 蛇咬危机终于成为议题。但尽管存在某些共识, 专家对于解决方案却产生了分歧。一些专家认为, 应该利用最新科技研发新一代的广谱抗蛇毒血清。另一些人则认为, 现有的抗蛇毒血清安全、有效且成本不高, 所以应想方设法提高产量、降低价格, 并积极推广。美国亚利桑那大学抗蛇毒血清研究专家 Leslie Boyer 坦言: “从医生的角度来看, 病人需要的是现在就能用, 而不是一味求新。”

这一分歧也折射出许多发展中国家面临的窘境, 是求助于高科技的解决方案, 还是依靠成本低廉的老办法? 不过对 Jean-Philippe Chippaux 医生而言, 答案很简单: “解决问题其实不难, 关键是我们缺乏真正去干的意愿。”

每年 12 月, Williams 都会看到大批被蛇咬伤的患者涌入巴布亚新几内亚的莫尔斯比港总医院。伤者几乎都是被大蟒蛇咬伤的, 这种毒蛇非常危险, 常在雨季出没。这些能够在医院接受抗蛇毒血清治疗的人已经十分幸运, 如果没有抗蛇毒血清, 死亡率高达 10%~15%; 有了它, 死



简氏曼巴蛇咬伤增加了公共卫生风险。
图片来源: Mattias Klum/NGS

亡率则降至 0.5%。这一现状值得全世界反思。自 19 世纪 90 年代法国医生 Albert Calmette 首次制备出抗蛇毒血清以来, 这种药物的生产方法几乎没有多大变化。研究人员从毒蛇身上取出微量蛇毒, 注入动物(如马和羊)体内, 使之产生相应的抗体。他们会逐渐加大注入的蛇毒剂量, 以产生较多的抗体, 再予以提纯并供给蛇伤患者。

在拉丁美洲的很多地区, 抗蛇毒血清由政府资助的实验室生产, 并免费发放。但在其他地方, 尤其是非洲撒哈拉以南地区, 这些药却在往极为短缺。此外, 由于贪污贿赂, 这些药物的价格往往被抬得奇高, 结果很多医疗机构买不起, 或者因担心患者付不起费用而不敢购入, 甚至一些患者也觉得抗蛇毒血清没有效用。

由于市场不景气, 一些制药企业放弃生产这类药物。“国际卫生行动”负责人 Tim Reed 表示, 因为弄不到药, 一些被蛇咬伤的人不得不采用土方法治疗, 例如, 喝汽油、电击、涂抹牛粪等。不过, 英国利物浦热带医学院阿里斯泰尔·里德毒液研究部门主任 Robert Harrison 表示, 抗蛇毒血清本身也存在一些弱点: 保存期有限且需要冷藏。此外, 虽然也有一些广谱类型, 但大部分抗蛇毒血清只能应对一种蛇毒。

老问题新方法

10 年前, Harrison 和来自哥斯达黎加大学的 José María Gutiérrez 领导的一个研究小组利用“蛇毒蛋白质组学”和“抗蛇毒血清组学”技术, 希望为撒哈拉以南非洲地区研发通用的抗蛇毒血清。他们试图识别出蛇毒中有破坏性作用的蛋白质, 结果发现了提供免疫响应的特殊位点抗原表位。

研究人员希望使用这些抗原生产综合血清。该研究虽然进展缓慢, 但仍取得一些成果。去年, Gutiérrez 等人分离并识别出眼镜蛇毒液中的众多致命毒蛋白, 并给各种蛋白的毒性打分。

今年 3 月, 一个巴西团队宣称自己取得了更大突破。他们设计出了某些编码珊瑚蛇毒抗原的 DNA 短片段, 成功使小鼠产生出了能对抗珊瑚蛇毒的抗体。

这些进展让 Harrison 信心倍增, 他认为三四年内新一代抗蛇毒血清即可诞生, 当然, 由于资源匮乏, 以及蛇毒确实成分复杂, 他承认这一预期显得过于乐观。

尽管眼下相关文章纷纷涌现, 但墨西哥国立自治大学毒物学家 Alejandro Alagón 并不相信这些方法有用。在他看来, 这些新手段成本太高。Alagón 认为, 依靠现有的成本相对较低的抗蛇毒血清才是王道。“你根本不可能找到更便宜的解决方案。”

来自会场的声音

这些争吵在本届日内瓦大会上汇集到了一起。75 位来自全世界的专家、卫生健康机构代表挤在联合国总部大楼三层的一间会议室里。

光线逐渐暗了下来, 伴随着窗外的雨滴, 一部由“全球蛇咬伤行动”参与制作的纪录短片讲述了一个催人泪下的故事: 为了给被眼镜蛇咬伤的女儿寻找抗蛇毒血清, 一对非洲夫妇带着她在崎岖的路上艰难前行。这个女孩是幸运的, 因为她最终活了下来; 但不幸的是, 她的胳膊残疾了。让人更悲伤的是, 女孩的姐姐就因被这种蛇咬伤而离开了人世。

让与会者认识到蛇咬伤问题严重性的正是

会议的主要目标, 在 90 分钟的会议期间, 参会者慷慨陈词。传达出来的中心议题是同一个——我们需要更多的抗蛇毒血清。

会议上也能听到愤怒的抗议声。Chippaux 和部分非洲代表深感失望: 根本没有几个非洲人应邀发言, 而这里才是抗蛇毒血清匮乏的重灾区。“我们的意愿完全被忽视。”Chippaux 说。

一些人认为, 目前非洲之所以会出现抗蛇毒血清不足, 根本原因在于这里的人总指望外界提供帮助, 而真正的解决办法是非洲人民自力更生, 生产出高质量的药物。另外, Alagón 觉得把希望寄托在抗蛇毒血清组学是个误区。“把精力放在这方面太浪费人力物力了, 或许到 2050 年这是可行的, 但我们必须解决燃眉之急。”

Williams 和 Gutiérrez 属于中间派, 认为问题的解决需要多线共进, 既要进行技术创新, 也需要现有药厂扩大生产。

事实上, 也有一些好消息。例如, 哥斯达黎加、巴西和墨西哥正在测试适用于非洲不同地区的抗蛇毒血清。另外, 一些政府也在设法降低这些药物的价格, 使其保持在民众承受范围内。

尽管如此, 应对蛇咬伤、解决抗蛇毒血清短缺之路仍笼罩着层层迷雾。Williams 认为, 本次会议只是个开始, 还需要更多会议促成一个真正可行的方案, 不过, 这毕竟让他看到了一丝曙光——人们已经开始认真考虑蛇咬伤问题了。

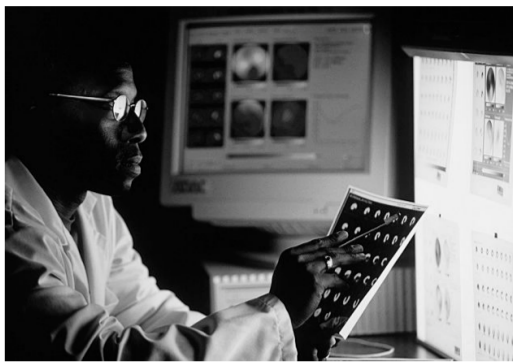
Boyer 则表示, 不管最终解决方案是什么, 当务之急是阻止非洲的这场灾难, 要让政府和民众相信抗蛇毒血清的安全性和有效性, 医疗机构能有药且民众能负担得起。

也许, Nasidi 的观点更易达成: 还是给那些农民提供一双靴子吧。
(张章)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

加拿大反应堆关停 威胁全球医用同位素供应



铟 99m 被用作一些医学扫描中的示踪剂。
图片来源: Will and Deni McIntyre

下个月, 加拿大乔克河核研究反应堆将停止生产一种被广泛用于诊断扫描的医用同位素。美国国家科学、工程和医学院在 9 月 12 日发布的一份报告中警告说, 全球剩余生产基地的任何意外运行中断, 都可能导致放射性示踪剂 99m 的严重短缺, 直到新设备在 2017 年和 2018 年上线运行。

乔克河反应堆产生了约 20% 的全球铟供应, 剩下的则来自位于欧洲、澳大利亚和南非的 6 座其他日渐老化的反应堆。这些反应堆轰击高浓缩铀靶, 以产生会衰变成铟-99。储备这些同位素是不可能的, 因为它们的半衰期很短——铟-99 有 66 个小时, 而铟 99m 仅有 6 个小时。因此, 供应中断会很快转化成医院里的短缺。2009 年, 在两座反应堆因检修和维护而关停后便发生了这种状况。

“我们将经历一段可能会持续到 2018 年的脆弱期。”美国国家科学、工程和医学院核和辐射研究委员会高级主管 Kevin Crowley 表示, 医生将被迫延迟依赖于这种同位素的医疗程序, 或者使用替代技术。铟 99m 最常见的医学用途之一是单光子发射断层扫描(SPECT)。SPECT 可被用于监控心脏和大脑中的血液流动, 并且扫描骨骼寻找肿瘤。

华盛顿大学医学院回旋加速器装置共同负责人、核药剂师 Sally Schwarz 表示, 无论如何, 自 2009 年起, 业界和政府正在协调铟的生产和运送上做了很好的工作。Schwarz 乐观地认为, 任何供应中断带来的影响都将是最低限度的。医疗界已学会有效利用铟, 而内科医生在面临同位素短缺时可使用替代性诊断技术。

与此同时, 位于澳大利亚、南非和欧洲的生产计划将在明年扩张, 而这会弥补关闭乔克河反应堆产生的大部分供应短缺。欧洲生产基地还打算使反应堆采用对恐怖分子来说利用价值相对较低的低浓缩铀, 澳大利亚则正在建造一座处理铟-99 的新设备。
(宗华)

俄社会学家提议 建纪念碑致敬同行评议



社会学家 Igor Chirikov 希望将一个丑陋的水泥块雕刻成致敬同行评议的纪念碑。
图片来源: Igor Chirikov

你是否喜欢将名字或者最新发表的文章标题刻在一座专门用于致敬同行评议的雕塑上? 如果是, 那么或许你写信给俄罗斯莫斯科高等经济学院(HSE)的 Igor Chirikov, 并为其提供一点捐助。

3 个月前, HSE 教育研究所所长 Isak Froumin 如何将学校外面一个丑陋的水泥块变得美丽一些向教职员征求意见。同时在莫斯科和美国加州大学伯克利分校高等教育研究中心任职的社会学家 Chirikov 提出了将水泥块变成全球第一座“匿名同行评议专家纪念碑”的想法。

这个艺术创作理念是: 将水泥块铸成一个模具, 然后在其 5 个可视面上喷涂“接收”“小修”“大修”“修改并重新提交”和“拒绝”。Chirikov 和朋友希望于 10 月 2 日在众筹网站 Kickstarter 上筹集到 1300 美元, 以便付给一位雕刻家开展此项工作。任何人只要捐赠超过 1 美元, 其名字都可以出现在该纪念碑附近的一个标志牌上。提供了至少 60 美元的赞助人可以将自己的一篇研究论文的标题装饰在模具的一边, 前提是他们是提出这一要求的前 20 位资助者之一。

“我们相信, 这座纪念碑将不仅是学校建筑物前面一个有趣的方形水泥块。”该团队在其 Kickstarter 页面上表示, “它将为同行评议和学术研究的未来增加一种神秘感。”来自全球的研究人员将到访此地, 触摸“接收”那一面, 以期同行评议之神将微笑着降临到他们的头上。当然, 一些不成功的研究人员会想要诅咒它。不过, 那是他们的事。同行评议专家自身或许也会将这座纪念碑视为值得膜拜的场所。

“这有点讽刺意味。”Chirikov 表示, “我确实想承认学术性同行评议的作用, 但我也想拿这一过程开个玩笑。”
(徐徐)

15 篇论文 2 亿美元 美一大学涉嫌篡改数据不当获利

日前, 美国州地方法院收到一封检举信, 控告一名科学家和杜克大学篡改实验数据, 不当获得高达 2 亿美元的联邦资助。

实际上, 端倪早已出现。2013 年 3 月的一个星期五, 北卡罗来纳州杜克大学的一个研究人员突然被捕, 罪名是挪用经费。被捕的生物学家 Erin Potts-Kant 当庭认罪, 承认在亚马逊和沃尔玛等商城刷杜克大学信用卡购物并伪造收据, 贪污公款 2.5 万美金。最后, 州法院判 Potts-Kant 缓刑和社会服务, 并征收了罚款。

但 Potts-Kant 的麻烦刚刚开始, 并且情况越来越糟。杜克大学随后调查发现, 她的工作也存在不少问题。Potts-Kant 的 15 篇论文目前已被撤销, 原因是含有“不可靠”数据。这些论文大部分属于肺部生物学领域。

调查人员分析了原始数据, 重新计算结果, 甚至重新做实验, 发现很多数据不可靠。另外, Potts-Kant 还有 3 篇论文需要修正, 4 篇部分撤稿, 3 篇被表达关切。

如果此次起诉罪名成立, 杜克大学将需要加倍偿还高达 6 亿美元的费用, 而爆料者最高可得到过亿美元回报。

“杜克大学的案子让全国科研机构十分震惊。”专门负责虚报费用案的律师 Joel Androphy 说。这一指控是依据美国联邦虚假申报法案(FCA) 迄今为止针对学术不端行为涉及数额最大的指控, 他提到, 如果胜诉, 将为“其他爆料者打开大门”。

目前, 虚报费用案在美国司法诉讼中的比例不断加大。1863 年通过的 FCA 给予任何一个公民代表政府指控通过欺诈行为获得的联邦经费的权利。如果指控成立, 回报非常丰厚, 爆料者可以获得高达罚款 30% 的报酬。2013 年, 爆料



杜克大学深陷数据造假风波。
图片来源: iStockphoto

者共提起 754 个 FCA 诉讼。近年来, 美国政府平均每年能从 FCA 案件中入账 35 亿美元。

相对而言, 这些案件很少将矛头指向研究型大学, 许多人爆料的是医疗卫生和军事项目中的“猫腻”。但这一情况正在改变。律师 Suzanne Jaffe Bloom 说: “FCA 正在越来越多地被用来起诉企业和研究机构中的欺诈行为。”

一般而言, 公立大学因为属于政府, 可能还有一点保护伞。例如, 2014 年, 爆料者以伪造数据为由将得克萨斯大学告上法庭, 最高法院终审宣判, 公立大学具有 FCA 豁免权, 不可以虚

假申报法案为由指控。私立大学则没有这样的待遇。而在过去 10 年, 获得联邦经费最多的 25 所大学, 其中有 11 所是私立的。

而杜克大学正是美国著名的私立大学, 研究经费充裕, 2012 年的数据显示, 其年度科研总开销超过 10 亿美金, 在全美排名第 7。而该案的爆料人是生物学家 Joseph Thomas。2008 年 Thomas 加入杜克大学细胞生物学系, 2012 年进入杜克医学院 William Michael Foster 实验室, 在 Erin Potts-Kant 手下工作。

Thomas 在指控中称, Potts-Kant 几乎在她

参与的所有实验和项目篡改数据, 有时不给小鼠合适的实验条件, 有时候根本就不做实验, 伪造数据, 还经常根据假设所需篡改数据, 使其具备统计意义。

而且, 他还提到, Foster 和杜克大学的其他研究人员在调查之前就了解 Potts-Kant 的工作存在问题, 例如同行在会议上对其数据的质疑, 以及她实际花在研究上的时间远低于所需工作量。但大学在申请经费以及项目汇报时却知情不报。

Thomas 声称, 尤其是自 2006 年以来, 杜克大学接收到的至少 49 个项目的 8280 万美元, “直接与 Potts-Kant 或 Foster 实验室的学术不端或欺诈行为有关”。他还提到, 这些伪造的数据也帮助其他机构获得 15 项额外经费, 共计 1.209 亿美元。

Foster, Potts-Kant 和 Thomas 均未接受采访。但杜克大学发言人 Michael Schoenfeld 则声明, 校方仅仅在贪污案件曝光后发现数据问题, 并立即通知多个联邦机构, 还按照联邦法律要求, 立刻展开正式调查。

“即便 Potts-Kant 的行为没能及时查清, 杜克大学也依据法律规定, 在 2013 年 6 月向若干政府机构通报了该问题, 并立即启动了正式的学术不端调查。”Schoenfeld 说, “自那时以来, 杜克大学针对经费问题, 为政府提供了大量信息, 我们还将继续配合相关部门的调查。”

不过, 未参与此案的一位律师表示, 该案件可能面临一些障碍。尽管大量稿件撤回意味着 Thomas 的起诉能满足 FCA 要求的“欺诈”存在, 但人们很难证实造假数据对获得经费至关重要。“一个重要的概念是, 你可能学术不端, 但没有虚报问题。”美国富理达律师事务所的 Torrey Young 说。
(张章)