

潜伏的杀手

老人中普遍存在的突变血细胞或引发严重疾病

2014年,颇具声望的美国医学交流俱乐部在波士顿举行了一次会议。当 Kenneth Walsh 参加此次会议时,他期待着能有一顿可口的晚餐和一些有趣的谈话。作为波士顿大学医学院的心血管生物学家,Walsh 并未想到,关于一种奇怪的血细胞不平衡的演讲会同他的研究存在关联。随后,Walsh 看到了数据。“我差点从椅子上掉下来。”

当晚的演讲者是哈佛大学医学院的血液学家、肿瘤学家 Benjamin Ebert 和分子生物学家 Steven McCarroll。他们介绍说,上述被称为克隆性造血的现象——特定血细胞过度生长——要比预料得更加普遍。约 10% 的 70 岁以上老人受此影响。Ebert 报告称,更加令人震惊的是,该疾病会使患上心脏病或遭受中风的几率增加约 1 倍。

多年来,Walsh 一直在研究循环系统中异常的组织生长如何引发心血管疾病。不过,当晚的演讲刺激他重新装备实验室以探索克隆性造血和心脏病之间的关系。今年年初,Walsh 团队报告了初步结果,揭示了克隆性造血可能堵塞动脉的潜在机制。

估测发病率

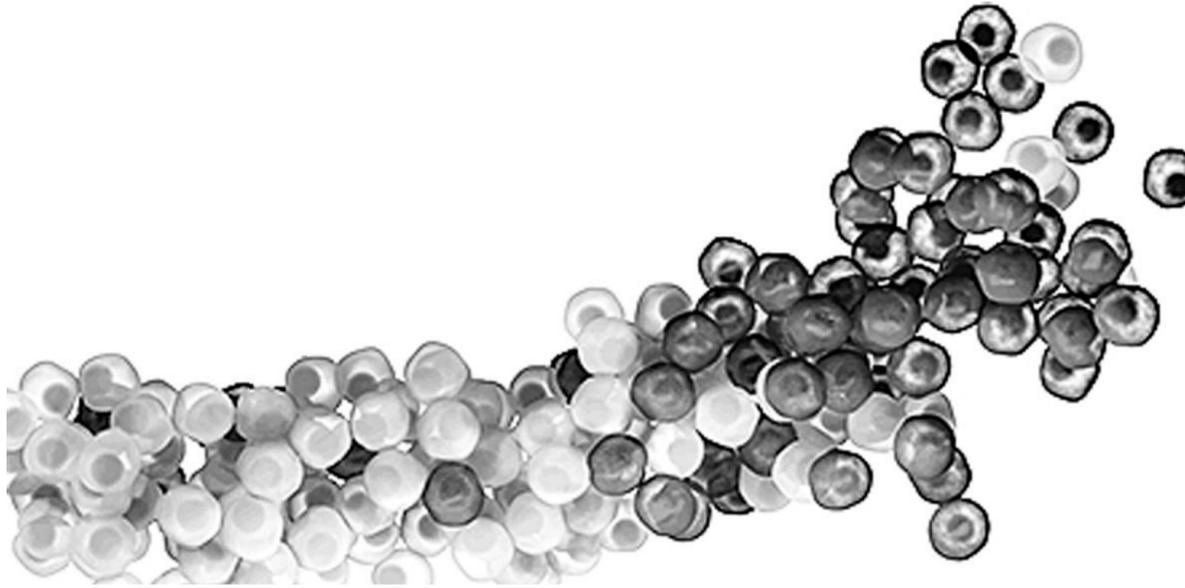
Walsh 并非是对该现象感兴趣的唯一研究人员。克隆性造血几乎总是伴随着衰老出现,并且或许比 Ebert 和 McCarroll 在 3 年前估测得更加普遍。“当我们到了一定年龄,克隆性造血可能会发生在我们所有人身上。”遗传学家 Kári Stefánsson 表示。Stefánsson 是总部位于冰岛雷克雅未克的基因解码公司首席执行官,一直在研究克隆性造血的患病率。近年来,研究人员查明了一些刺激该疾病出现的突变。如今,他们正在揭示证明克隆性造血可能通过多种方法——不只增加心脏病的发病率还有白血病和很多其他疾病——伤害人类健康的证据。

人类拥有 1 万~2 万个造血干细胞,其中大多数在骨髓里。这些干细胞每天能分裂产生 1000 亿个新的血细胞,并且不时产生突变——每个细胞约 10 年便会产生一个突变。一些遗传变异正在损伤并且杀死干细胞及其谱系,其他的则没有任何影响。不过,造血干细胞偶尔也会走运,获得可极大增加后代数量的有益突变。它们形成一个基因上相同并且在血液中异常丰富的群体,或者说是“复制品”。Ebert 和同事发现,在患有克隆性造血的病人体内,这些“复制品”通常占到全部血细胞的约 20%。

尽管研究人员在数十年前便对克隆性造血有了一定了解,但他们并不清楚该疾病会对人类健康造成何种影响。这些“复制品”可能普遍存在的首个线索出现在上世纪 90 年代。当时,加拿大松纳夫罗斯芒特医院血液学家 Lambert Busque 和同事利用一项复杂且不精确的测试估测了该疾病的发病率。他们的结果显示,克隆性造血的发病率在老年女性中激增。不过,几乎没有科学家跟踪这项研究。Busque 说:“在这个领域,我有段时间感觉很孤独。”

DNA 测序来帮忙

不过,更快捷、廉价的 DNA 测序使迅速扫



随着年龄增长,血液中仍可能含有过多的突变细胞群。

图片来源:V. ALTOUNIAN

描血液细胞以寻找上述“复制品”的基因证据成为可能。McCarroll 团队和 Ebert 团队是最早尝试该技术的研究组之一,尽管他们最初的目标大不一样。McCarroll 和同事想弄清楚出现在生命早期阶段的罕见突变能否增加患上精神分裂症的几率。他们分析了从 1.2 万余名瑞典患者中采集的血液样本数据,其中约一半患者有精神分裂症或者躁郁症。“我们发现了上千个获得性突变。”McCarroll 介绍说,问题在于它们位于错误的基因内。“它们集中在血液癌症基因中,而不是在大脑中活跃的基因内。”McCarroll 表示,“我们意识到自己发现了一些更加重要的东西。”

在约 100 米外的布莱根妇女医院,Ebert 及其团队也有了相同发现。“我们感兴趣的问题是:特定血癌的癌变前状态是否存在?如果存在,有多普遍?”Ebert 介绍说。为找到答案,他和团队成员分析了 1.7 万余人的基因组测序数据。这些人当时正在参与一项关于糖尿病和心脏病的长期研究。他们确认了克隆性造血在发病中所起的未曾预料到的作用。McCarroll 说,他和同事打电话时了解到 Ebert 的工作。在几个小时内,两个实验室交流了经验,并在 2014 年同时将论文发表。

“我们的数据和他们的数据非常契合,真是不可思议。”Ebert 说。两个团队断定,克隆性造血的发病率随着年龄渐长而迅速增加。在不到 50 岁的患者中,仅有约 1% 患有该疾病;而在超过 80 岁的人群中,有 12%~16% 的人患有该病。两篇论文还报告称,患有克隆性造血的人通常在包括 TET2、DNMT3A、ASXL1 在内的刺激血癌生长的基因中携带突变。

最近的研究则为有多少人患有克隆性造血提供了新的估测数据。分别由 Stefánsson 和荷兰内梅亨大学医学中心分子遗传学家 Alexander Hoischen 主导的研究发现,约 20% 的人在 60 多岁时会患上克隆性造血。Stefánsson 团队发现,在超过 85 岁的人群中,发病率飙升至 50%。华盛顿大学医学院儿科血液学家 Todd Druley 和同事发现,在参与研究的 50~70 岁女性中,克隆性造血的发病率高达 95%。McCarroll 表示,这些研究结果并不冲突。Druley 和同事采用的测序技术是如此敏感,以至于他们能辨别出更小的“复制品”。

通过其他方式伤害人类健康

克隆性造血可能很常见并且悄悄地发生,但它并非无害。Ebert 团队和 McCarroll 团队获得了患者的综合健康档案,并且梳理了克隆性造血和所患疾病之前的联系。健康档案显示,该疾病使血癌的发病风险增加了 10 倍。

虽然增加幅度很大,但患癌的绝对风险未有明显提高。加州大学圣地亚哥分校血液学家、肿瘤学家 Rafael Bejar 表示,在患有克隆性造血的病人中,有超过 90% 的人从未患上白血病,从而使类似于结肠息肉、出现异常的痣等其他癌前疾病。纽约斯隆凯特林癌症纪念中心血液学家 Ross Levine 认为,突变并未进一步提高患病风险的确定性困惑。“上百万人患有克隆性造血,但仅有一些人得了白血病。原因何在?”

不过,Ebert 团队发现,克隆性造血或许通过其他方式伤害人类健康。一些患有克隆性造

血的病人死于任何病因的几率比正常人高 40%。这或许是因为该疾病对患上动脉硬化的几率产生了巨大影响。“克隆性造血似乎和高血压或者糖尿病一样,是心血管疾病的危险因素。”Walsh 表示。

为阐明原因,Walsh 及其团队通过移植骨髓,在小鼠身上复制了克隆性造血。移植的骨髓拥有携带 Tet2 错误版本的细胞,并且可代替一些造血干细胞。在从手术中恢复过来后,这些啮齿类动物开始啃咬堵塞动脉的食物。研究人员采用的基因被改造的小鼠倾向于在血管中累积斑块,而患有克隆性造血的小鼠仅在 9 周内便比正常小鼠多累积了 60% 的斑块。今年年初,该团队在《科学》杂志上报告了这一发现。

被称为巨噬细胞的免疫细胞通过“寄居”在动脉内壁并且引发炎症,助推了心血管疾病的发病。Walsh 和同事发现,患有克隆性造血的小鼠并未产生更多巨噬细胞,但这些细胞能促发炎症。在引导炎症发生的分子中,这些细胞是有着强大威力的白介素-1β (IL-1β)。Ebert 和同事也将 IL-1β 同小鼠体内相当于克隆性造血的动脉硬化联系起来。

Walsh 表示,这些发现表明,靶向 IL-1β 或许能阻挡克隆性造血对动脉产生的影响。今年 8 月发表的一项研究证实,一种阻挡 IL-1β 的药物——康纳单抗抗体,降低了心脏病患者再次发病的几率。不过,改善幅度并不大——中剂量药物使发病风险降低了 15%,并且在很多人中未表现出益处。不过,Walsh 预测,该药物会在患有克隆性造血的人群中表现得更好。

(宗华编译)

小媒体大影响

研究称无论规模如何都能左右舆论走势



小型媒体机构也会引发公众讨论。

图片来源:REUTERS/Yuri Gripas

于芝加哥的《挖掘真相》代表了大型媒体,据估计每个月拥有 200 万次页面浏览量。

哈佛大学的 Gary King 领导的团队撰写关于广义政策领域的故事,包括种族、移民、气候和生育权。例如,如果广义领域是技术政策,那么特定的故事可能是优步司机对自动驾驶汽车有何想法。这些媒体可以选择政策领域、要报道的故事以及撰写的文章类型,比如调查性报道或者评论

文章。不过,如果某个故事超过特定的政策领域,研究人员会拒绝它。在试验之外,媒体可以自由发表任何故事。

随后,研究人员掷一枚硬币以决定所有关于相同话题的故事在连续两周的哪一周发表。最终,他们衡量了故事刊发那周以及不刊发那周关于特定故事和广义政策问题的推特文章数量。该团队日前在《科学》杂志上报告称,在故事被报道的那周,关于这些话题的推特文章增加

了近 63%。平均而言,在故事发表当天以及接下来的 5 天内,美国人撰写的关于特定政策领域的社交媒体文章多出来 1.3 万条。更重要的是,研究发现,新闻媒体可能在某些情况下改变人们的信仰。

该团队重复了 35 次试验,并且观察到这些故事产生的助推作用和性别、生活在美国哪个地区、拥有何种政治倾向以及对推特具有多大影响力并无关联。尽管出于保密原因,研究人员无法披露单个媒体的结果,但他们能证明将大型媒体从此项试验中移除并未对公众对话产生太大改变。这表明没有哪家大型新闻机构要对公众舆论的增加负责。

“研究结果令人震惊。”并未参与此项研究的斯坦福大学经济学家 Matthew Gentzkow 表示,人们会认为小型媒体对公众对话产生的影响很小,但恰恰相反,“影响很大”。

不过,如果研究人员招募的是大型主流媒体,增加的讨论可能会更多:当分析《纽约时报》报道的关于极少被提及话题的故事时,比如水力压裂如何影响饮用水质量,他们发现关于更广泛的水质问题的推特文章仅在 1 天内便增加了 3 倍。

尽管 Gentzkow 对研究结果感到兴奋,但他同时指出,仅有约 20% 的美国人使用推特,因此结果可能在社交媒体之外无法广泛适用。不过,对 King 来说,推特用户是评估媒体议程设置威力的宝贵资源,因为它们代表了那些愿意发声从而影响政策的人群。同时,他希望开展更多试验,以确定诸如获得普利策奖的关于上千名富翁和公职人员出于非法目的投资海外业务的“巴拿马文件”调查报道等合作项目是否会对公众讨论产生更大影响。

(宗华编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

欧洲药监局将迁往荷兰



欧洲药监局将落户荷兰。图片来源:iStock.com

在经过三轮投票后,荷兰首都和意大利时尚中心之间迎来“抛硬币”角逐,最终,负责评估欧盟人用和动物用药品的欧洲药监局(EMA),将迁往阿姆斯特丹。欧洲理事会近日在比利时布鲁塞尔举行投票后宣布了这一结果。“我认为荷兰是最佳选择。”荷兰莱登人类药物研究中心药理学家 Adam Cohen 说。

在欧盟最重要的科学机构中,EMA 被认为之一是英国脱欧后其他成员国争夺的最大战利品之一,因为英国决定离开欧盟,使 EMA 无法再留在伦敦。该机构成立于 1995 年,员工约 900 人,每年接待数以万计的参会者。

有 19 个欧盟国家竞争相成为 EMA 的新家。欧盟指出,为了满足 EMA 的日常需求,理想中的城市必须交通便利,没有跨国旅行的不利因素。此外,为了满足员工的日常需求,该城市还必须有良好的双语教学环境,方便员工子女学习。

于是,候选城市制作了精美的视频和网站,突出展示了它们的国际联系、生活质量和国际学校。此外,许多政治讨价还价也在最终决定中发挥作用。该委员会近日还在为欧洲银行的新家进行投票。

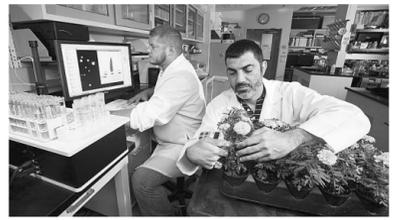
EMA 投票过程并不顺利。欧盟 27 个成员国的部长在布鲁塞尔进行投票,在第一轮投票中,每个国家都有 6 票,其中 3 票投给了第一选择的城市,2 票投给了第二选择,1 票投给第三选择。在经过两轮投票后,只有阿姆斯特丹和意大利米兰进入最后一轮投票,但最后一轮投票以平局告终。最终,两个城市被放置在一个箱子里,阿姆斯特丹被抽出。

EMA 的搬家引发了人们的担忧,即它可能会减缓新药的审批速度,尤其是如果许多员工决定不再为该机构工作的话。但在 EMA 的一项评估中,阿姆斯特丹是满足所有要求的 6 个候选城市之一。

这座城市有着诸多优点:它距离主要的欧洲经济区非常接近,国际航班也很便捷;城市公共交通十分发达;在 EMA 新址的步行范围内有足够的住房;也有许多以欧洲人为主导的学校。“但 EMA 仍无法避免面临更多旅行和语言问题,以及失去员工的局面。”Cohen 说。

(张章)

特朗普提议削减农业经费用于救灾



美国农业部研究人员在测量金盏花叶的叶绿素水平。图片来源:USDA

近日,美国特朗普政府宣布计划通过削减农业部(USDA)的保护和研究经费,支付飓风救援的部分费用。但这一计划遭到农业研究项目支持者的反对。

为了应对今年的飓风和森林大火,美国政府提出了 440 亿美元的追加拨款申请,并建议取消所有用于改善农业研究服务(ARS)建筑和设施的 2.12 亿美元资金,以及各种保护项目的 14 亿美元。

参议院农业、农村发展、食品和药物管理局及相关机构拨款小组委员会主席 John Hoeven 通过一位发言人表示,尽管他们将与合作制定救援方案,但“我们不支持通过牺牲农业经费来充补缺口”。

但特朗普政府指出,农业经费抵消计划已经得到部分国会议员的支持,并且一些用于飓风桑迪等紧急事件响应的经费——包括 2.04 亿美元的紧急保护活动费用,不再是必要的。而且,政府提议的农业研究建筑和设施经费削减也出现在 2018 年财政预算要求中,众议院拨款委员会提议将资金削减到 6000 万美元,参议院也表示支持。

今年早些时候,特朗普政府没有再次呼吁关闭 USDA 的 17 家实验室,但改善这些设施的努力将被搁置。

其他被要求让位飓风救援计划的项目还包括 USDA 保护管理项目的 2.3 亿美元,以及区域保护伙伴计划(RCPP)的 5.51 亿美元。与其他保护项目不同,RCPP 的资金主要用于伙伴关系项目,农民可以申请参与。美国国家可持续农业联盟(NSAC)在未来 5 年内将强制拨款 16 亿美元,但前提是相关经费不会被削减至低于 2014 年农业支出的水平。该计划支持者表示,削减开支是目光短浅的行为。

“对农民、农场主和农村社区来说,‘拆了东墙补西墙’应对极端天气事件,是一种不计后果的行为,与真正需求背道而驰。”NSAC 政策专家 Alyssa Charney 说。

(唐一尘)