

# 探寻大脑中的贫困印记

## 科学家在孟加拉国研究营养不良如何影响儿童发育

上世纪60年代末,一组研究人员开始向危地马拉农村地区有小孩的家庭分发一种营养补充剂。他们正在测试一个假设,即在生命的最初几年里获得足够多的蛋白质能减少发育不良的发生率。

事实的确如此。获得补充剂的儿童比对照组儿童平均高出1~2厘米。不过,好处并未就此止步。接受了补充营养的儿童变成青少年后在阅读和知识测试中的得分更高。当研究人员在本世纪初重回此地时,在最初3年里接受了补充剂的女性完成了更多年的学业,而男性获得了更高的收入。

“如果没有这些后续追踪,此项研究很有可能被遗忘。”美国乔治亚州埃默里大学妇幼营养专家、领导后续研究的Reynaldo Martorell表示。相反,此项研究使诸如世界银行等金融机构将早期营养干预视为在人类健康方面的长期投资。

自危地马拉研究以来,包括巴西、秘鲁、牙买加、菲律宾、肯尼亚和津巴布韦在内的全球各地的研究,开始将婴幼儿的生长缓慢或者发育不良同较低的认知测试得分和糟糕的学校成绩联系起来。

一幅画面逐渐显现出来:小时候过矮是诸如饮食欠佳、腹泻病经常发作等不良条件的迹象,并且是智力低下和夭折的预测指标。据估测,发育不良影响全球1.6亿儿童。不过,并非所有的发育不良均同这些糟糕的结果存在关联。如今,研究人员正试图解开生长和神经发育之间的关系。营养不良是唯一的罪魁祸首吗?情感上受冷落、传染病或者其他挑战是否也发挥了作用?

在孟加拉国首都达卡的贫民窟内,Shahria Hafiz Kakon是试图回答这些问题的先锋。在那里,约有40%的儿童在两岁时出现发育不良。作为孟加拉国腹泻疾病研究国际中心的卫生官员,Kakon正在领导一项前所未有的发育不良儿童大脑成像研究。“在孟加拉国,开展大脑成像研究是一个非常新的想法。”Kakon说。

### 对贫困儿童开展脑成像研究

以西方标准衡量,1.63米高的Kakon并不高,但在其工作的由小型住宅楼改造而成的达卡市一家诊所里,她比大多数女性同事都要高。在最近的一个早晨,Kakon和一位半夜给她打电话的母亲呆在一起:这个女人的儿子发烧了。在为男孩做检查前,Kakon像往常一样,询问了他的母亲家庭状况如何以及他在学校表现得怎么样。很多父母称呼Kakon为apa——在孟加拉语中是“大姐姐”的意思。

大约5年前,盖茨夫妇基金会开始对追踪生活在逆境中的婴幼儿的大脑发育感兴趣,尤其是发育不良和营养不良的婴幼儿。该基金会曾在Kakon的诊所研究过儿童对疫苗的反应。高比率的发育不良以及该团队同参与者形成的紧密联系,促成了最新研究。

为顺利开展研究,基金会使这个达卡团队

“科学家正在探寻大脑发育同包括营养、亲子互动在内的一系列指标存在何种关联。

在孟加拉国首都达卡市,一名儿童正在做脑电图。

图片来源: Smita Sharma for Nature



同美国波士顿儿童医院和哈佛医学院儿科神经科学家Charles Nelson取得联系。Nelson在脑成像和童年逆境研究方面经验丰富。2000年,他开启了一项追踪儿童大脑发育的研究。这些儿童在条件艰苦的罗马尼亚孤儿院中成长。尽管吃穿不愁,但他们几乎得不到任何激励,也没有社交或精神支持。很多经历了长期的认知问题。

Nelson的研究表明,这些孤儿的大脑带有被忽视的印记。核磁共振成像显示,到8岁时,和由亲生父母抚养长大的孩子相比,他们拥有较小的灰质和白质区域,而这部分大脑同注意力和语言相关。在刚会走路时便从孤儿院搬到寄养家庭的儿童则避开了一些缺陷。

参与达卡市研究的儿童经历了完全不同的成长环境。他们被通常共同生活在狭小空间里的大家庭包围。Nelson介绍说,他们是生活在小房间里并且整天盯着白色天花板的孩子的反面”。

不过,孟加拉国的儿童的确面临着营养和卫生设施不足的问题。研究人员此前并未分析此类条件对大脑发育造成的影响。目前有一些针对在贫困中长大的儿童开展的脑成像研究。不过,它们大多数关注的是高收入地区,比如美国、欧洲和澳大利亚。Nelson表示,无论那里的孩子有多贫困,大部分都能获得一些营养食品、清洁用水和卫生设备。生活在达卡贫民窟的儿童则在污水横流的开放沟渠边生活、玩耍。“全世界还有很多儿童像生活在达卡的孩子一样。”Nelson说,“但在大脑层面上我们对其一无所知。”

### 逆境的印记

2015年年初,Nelson团队和孟加拉国研究人员将达卡简陋的诊所改造成先进的实验室。为了利用脑电图(EEG)设备,他们不得不找到一个墙壁上没有电线且没有空调设备的房间,因为这两者都会干扰设备探测大脑活动的功能。

与此同时,研究人员设立了一个针对功能性近红外光谱技术(fNIR)的房间。应用fNIR时,儿童需要戴着测量大脑血流的传感器发带。虽然该技术提供的大脑活动信息同来自功能性核磁共振成像的结果类似,但它不需要大型机器,儿童也无须保持静止不动。自上世纪90年代起,fNIR被用在婴儿中。目前,该技术在低收入国家越来越有吸引力。

研究人员还在诊所附近的医院里开展了核磁共振成像。迄今为止,他们扫描了12名2~3个月大但发育不良的婴儿。和罗马尼亚的孤儿以及发展中国家那些在贫困中成长的儿童类似,这些孩子比20名发育良好的婴儿拥有更少的灰质区域。对于这么小的孩子来说,很难区分是哪个区域受到了影响,但拥有较少灰质同6个月大时在语言和视觉记忆测试中的较差分数存在关联。

达卡研究中的约130名儿童在36个月大时接受了fNIR测试,而研究人员在发育不良和生长于其他逆境的儿童中发现了不同模式的大脑活动。这些儿童的个子越矮,对诸如卡车等社交性的图像和声音作出响应时的大脑活动便越多。个子比较高的儿童对诸如女性面孔等社交性的刺激物作出更多响应。

EEG在发育不良的儿童中探测到较强的脑电活动,以及一系列反映解决问题和大脑区域之间交流的脑电波。这让研究人员大吃一惊,因为在孤儿和贫困儿童中开展的研究通常发现脑电活动被抑制。这种差异可能同达卡的儿童面临的不同类型的逆境相关,包括食物不安全、感染以及母亲患抑郁症比例较高。

### 定义儿童大脑发育标准轨迹

此类研究面临的一个挑战是研究人员仍试图找出正常的大脑发育看上去是什么样子。达卡研究开始的几年前,一个由英国和冈比亚研究人员组成的团队对冈比亚农村地区两岁前儿童进行了EEG和fNIR测试。此次研究也得到了盖茨夫妇基金会的资助。

和达卡研究类似,科学家正在探寻大脑发育同包括营养、亲子互动在内的一系列指标存在何种关联。他们还试图定义儿童大脑发育的标准轨迹。

俄勒冈健康与科学大学儿科神经科学家、盖茨夫妇基金会顾问Daniel Marks表示,基金会和美国国立卫生研究院有很大的推动力来详细阐明正常大脑发育的轨迹。“这只是问题紧迫性的一种反映。”

盖茨夫妇基金会发现和转化医学部副主任Jeff Murray介绍说,对达卡研究进行资助的动机在于,它将揭示预示着成年后不会拥有好结局的婴儿大脑的不同模式,并且可被用于探究哪些干预措施发挥了作用。(宗华编译)

# 艾滋病“功能性治愈”再现曙光

## 南非一名艾滋病儿童患者8年未服药却成功控制住病毒

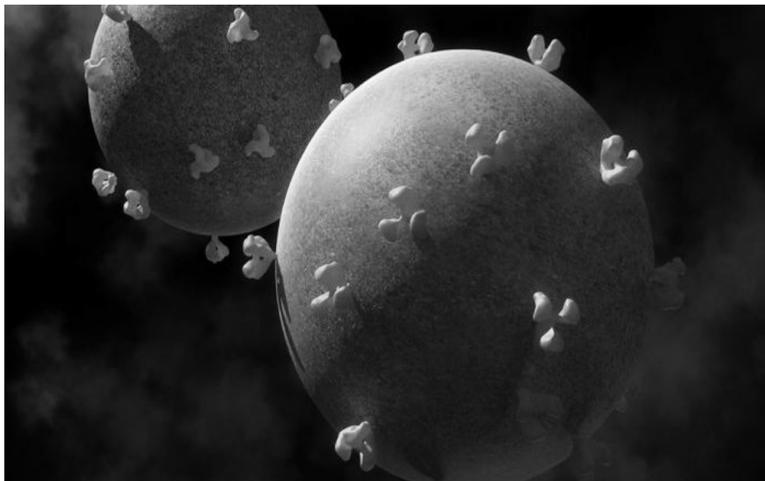
南非一名被艾滋病病毒(HIV)感染的儿童正在不使用抗病毒药物(ARV)的情况下控制病毒。这重新推动了寻找方法使人们无须治疗便能长期控制病毒的努力。

为保护隐私,这名儿童的性别并未被公开。他的母亲是一名HIV感染者,而他在8周大时就开始接受ARV治疗。作为一项临床对照试验的一部分,治疗在第40周时停止。如今,8年半过去,病毒并未反弹,这名儿童的身体状况也不错。研究人员日前在法国巴黎举行的国际艾滋病会议上报告了这一成果。他们强调,这并不意味着HIV感染已被治愈。这名儿童仍携带有低含量病毒。虽然标准测试看不见这些病毒,但超灵敏测试很容易检测到它们。

不过,这个病例或许为如何使长期缓解成为可能提供了新线索。对于大多数停止服用药物的HIV携带者来说,病毒通常会数周内卷土重来。如果长时间的“药物假日”成为可能,便可以简化人们的生活,大幅降低治疗开支并且减少长期的副作用。对所谓的“持续病毒缓解”的研究,或许能为彻底根治艾滋病(AIDS)的研究提供一些信息。

迄今为止,还有两例关于儿童停止治疗后好几年未检测到病毒的报告。研究人员认为,如果患者在感染后很快开始接受治疗,长期缓解的机会便有可能增加。上述南非儿童便是这种情况。

新的病例提供了一个独特的研究机会,因为它是一项血液样本每隔一段时间就会被保存下来的大型临床试验的一部分。“我们确认了这名儿童的情况。这让人感到兴奋,因为它或许为未来提供了答案。”参与此项研究的斯坦陵布什大学HIV/AIDS临床研究人员Mark



在感染后不久便接受治疗,或许能减少体内HIV初始“储藏库”的大小。

图片来源:Donald Bliss and Sriram Subramaniam, NIH

Cotton表示。在会议上,该团队描述了遗传学和免疫学研究来解释缓解期,但同时表示,强有力的线索仍未出现。“未来还有很长的路要走。”Cotton说。

不过,对于一些参会者来说,这只是单一的病例,并且可能是“密西西比婴儿”的重演。后者拥有类似的历史,并且同样受到科学家和公众的密切关注。然而,在停止治疗27个月,病毒卷土重来。“就目前而言,单一病例的报告产生

的价值很有限。”澳大利亚墨尔本彼得一杜赫提感染与免疫研究所所长、知名HIV治疗研究人员Sharon Lewin表示,“我们知道这种情况发生了并且需要了解原因所在。但人们对此事产生如此多的兴趣,我很惊奇。”

极少有人在不接受ARV治疗的情况下控制HIV。这些所谓的“精英控制者”通常拥有在不接受治疗的情况下使免疫系统产生异常强大的抗HIV应答的遗传因素。ARV治疗表现

得很好,但问题在于HIV会结合在一起并且在长寿的免疫记忆细胞内休眠。一旦治疗停止,它们便会卷土重来。为消除病毒,或者说实现彻底根治,研究人员尝试缩小病毒“储藏库”,但迄今为止几乎毫无进展。

感染后很快接受治疗可能减少初始“储藏库”的大小,从而使其更容易排空。即便不可能将其排空,从更小的“储藏库”中出现的新病毒数量可能较低,以至于免疫系统在没有药物的情况下便可将其抑制。

巴斯德研究所病毒免疫学家Asier Sáez-Cirrión一直在追踪23位法国病人。他们在感染后不久就开始接受治疗,并且在平均7年的时间里体内的病毒已无法被标准测试检测到。此项研究被称为VISCONTI队列研究。参与者平均接受了3年的治疗,但出于各种原因,决定停止治疗。其中一人已有近17年未接受治疗。同时,这些病人并未拥有同“精英控制者”相关的遗传特征。

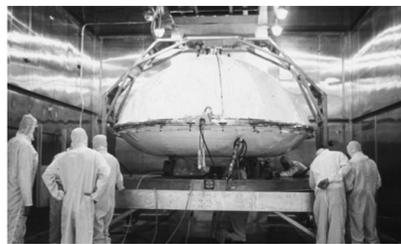
2013年,当这些病人首次被报道时,很多研究人员并未对相关数据给予太多关注,因为它是一系列病例报告,而非对照研究。“VISCONTI将旗帜举了起来,并且说一些事情正在发生。但很多人认为,它是垃圾,无关紧要。”英国牛津大学临床研究人员John Frater表示,“但它并不是垃圾。”

Frater拥有好几项正处于设计阶段的对照试验。这些试验计划让及早开始治疗的病人停止接受ARV治疗,然后对其展开深入研究,从而确定为何一些人拥有长期缓解。“到底是什么驱动了这一切?”Frater表示,“如果我们觉得艾滋病可以治愈,那么除非我们理解这种机制,否则真的很难向前发展。”(徐徐编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 美科学家反对限制火星探索



上世纪70年代,“北欧海盗”火星着陆器在专门建造的烤箱中进行杀菌。图片来源:NASA

从2012年抵达火星开始,美国宇航局(NASA)“好奇”号着陆器就在电击和钻探岩石,以期找到过去生命的证据。但它可能永远没有机会研究一些更加令人兴奋的事情:今天火星微生物存在的可能性。未来几年,当该漫游者爬到伊奥利亚山旁时,将会经过从轨道看上去拥有断断续续的神秘暗条纹的岩石,这可能标志着季节性的渗水。但NASA行星保护办公室(负责阻止地球微生物入侵其他天体的机构)称,它可能会禁止其访问。该机构担心“好奇”号会污染这种所谓的特殊区域,因为该漫游者在发射之前并未完全消毒。

而康奈尔大学行星科学家To Alberto Fairén认为,这完全没有道理。她和若干名同事在近日发表于《天体生物学》期刊的新闻专栏中认为,或迟或早,人类——不能被消毒的两足动物漫游者将会踏足火星,这将无可挽回地扰乱找到火星“土著生命”的任何希望。“我们需要在载人任务之前仔细、全面地研究火星的特定区域。”他说。

现在,NASA的部门变动或将为Fairén以及一些“好奇”号团队成员的观点打开入口。NASA在今年7月宣布,行星保护办公室将迁出其科学指挥部长期所在地,搬到华盛顿特区NASA安全与任务保证办公室,这个地方更习惯于将协议转变为工程实践。行星保护办公室长期主任Cassie Conley可能会面临保住工作的竞争压力,她可能会被某个对消毒要求不那么严格的人取代。同时,到今年年底,美国国家科学院、工程院和医学院有望对该办公室进行一次从头至尾的全面检查,评估它如何运行、是否与现有科学并肩前进等。今年年底,NASA将举办一次主要研讨会,并对火星上的特殊区域(除最严格消毒探测器之外,禁止其他所有设备进入的温暖、湿润区域)进行重新定义。

NASA政策最终是否会改变,仍要等到行星保护办公室新的负责人走马上任才有眉目,也要等国家科学院专家组和特殊区域研讨会作出的决定。但一些行星科学家并未因为这场争论而失眠。宾夕法尼亚大学地质学家Jim Kasting说,火星上的土壤如此致命,“在火星近表面环境中找到生命的几率接近于零”。(晋楠)

## 在线获取的近半数文章可免费阅读



图片来源:《自然》

今年6月,一项大型研究跟踪了10万篇期刊论文的网络申请,结果发现人们试图在线获取的近一半学术文章可以免费、合法地获取。

这项8月2日发表于预印文本PeerJ的研究,分析了来自一个叫作Unpaywall的网络浏览器扩展的读者数据。它可以搜索互联网并找到可免费阅读的付费专区的文章版本。

这个工具在今年4月运行,由此项研究的两名作者Jason Priem和Heather Piwowar研发,他们在加拿大温哥华共同成立了非营利公司Impactstory。Priem说,该工具已经被全球8万多人下载,现在每天使用量在5万次左右。

当Unpaywall用户搜索一篇期刊论文时,该工具可查询一个叫作oAID的数据库。该数据库同样由Priem和Piwowar建立,其中包含了拥有数字对象标识符(DOIs,广泛用于学术出版的识别码)的所有6700万篇期刊论文的记录。它可以向用户发信号,让其知晓这篇论文的免费阅读版本是否可以获得。

研究者分析了Unpaywall用户在6月份一周内设法获取的10万篇文章的服务器日志,发现其中47%的研究成果可以在网上某个地方合法地免费阅读。Priem说,约一半的可获得内容是在过去两年中发表的。

荷兰莱登大学科学技术研究中心副主任、《情报计量学杂志》编辑Ludo Waltman说,这项尚未进行同行评议的文章“严谨且覆盖广泛”。

研究还分析了文章是如何变成“免费阅读”的。通过Unpaywall搜索的超过20%的学术文章可直接从期刊获取,且拥有清晰的许可说明这些文章是否不仅可以免费阅读,还可以免费下载或转发。有9%的研究仍位于付费专区,但作者随后向在线资料库上传了他们的文章(或是其另外的版本,如同行评议手稿)。

最有趣的一类文章是15%上传到出版商网站的可以免费阅读,但却没有任何明确开放获取许可的文章。作者将这些鲜少被讨论的文章称为“青铜”开放获取,从而与广泛使用的“金色”开放获取和“绿色”开放获取的定义形成对比。(冯维维)