

生命奥秘

LifeOmics

2011年11月刊
总第40期



疫苗安全和研发展望

生物反恐战争的代价
鸚鵡为何会说话？



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题译述

疫苗安全和研发展望

前言

一、疫苗安全问题——抛开恐惧与猜测，认清疫苗的本质

二、吸取疫苗相关的经验教训，防止悲剧发生

1. 全球消灭脊髓灰质炎运动经验谈..... 10
2. 从疫苗接种抵制运动中吸取教训，防止悲剧发生 13

三、展望2020年——HIV、结核及疟疾疫苗研发新希望

下一期（2011年12月刊）预告：

细胞多向分化潜能简述——细胞染色质与细胞多向分化潜能及细胞分化的关系

胚胎干细胞因为其独特的特性，以及在再生医学领域里巨大的应用潜力，引起了很多人的关注。自从Yamanaka发明了细胞重编程技术之后，科学家们就都把研究重点放到研究细胞通过哪些机制建立并维持多向分化潜能的方向上。下一期《生命奥秘》将集合与胚胎干细胞相关的最新研究成果，向读者系统的介绍转录网络、染色质重构与修饰机制以及体细胞重编程等机制。

热点话题

生物防御战争的代价	36
-----------------	----

生命百态

鸚鵡为何会说话?	44
1. 人造鸟巢有助研究鸚鵡生态学及其生命周期	45
2. 鸚鵡真的会“说话”吗?	46
3. 在野外研究鸚鵡如何发声	48

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题译述

Worthy Issues

疫苗安全和研发展望



全球最伟大的公共健康成果大多与疫苗相关。过去10年间，许多学术期刊都介绍了疫苗抗击致命性疾病的事迹。目前市场上的疫苗产品日益多元化，这有助于我们抗击多种疾病。不过，投放于疫苗研发的资金依然紧缺，而且人们对疫苗安全性的担忧依然没有消减。下文列出的几篇文章介绍了疫苗这种关键性武器在21世纪面临的社会以及科学方面的挑战。

前言

疫苗取得的伟大成就不仅仅在于过去。

很明显，疫苗的巅峰时代几十年前就结束了。毕竟，1955年推出的索尔克脊髓灰质炎疫苗（salk polio vaccine）在发达地区迅速而明显地把疾病变成了遥远的回忆。20世纪70年代末，世界卫生组织（WHO）发起的消除天花“战役”使天花病毒从每年毒害千百万人的“杀手”变成生物安全实验室的“囚犯”。这些都是我们取得的巨大功绩，然而更好的成绩还在后面。

2011年5月26日出版的《自然》（*Nature*）探讨了疫苗的前景，以及影响它开发发展的因素——骄傲自满、资金短缺及疫苗在很多人中引起的不安。

世界范围内，5岁以下儿童的死亡事件中，高达1/3都是由腹泻和肺炎引起的。过去大约10年里，引发上述病例的微生物的疫

苗在发达地区成为儿童标准疗法的一个重要组成部分。假如这些疫苗能在世界范围内使用，那么每年将有成千上万儿童的生命得到挽救。

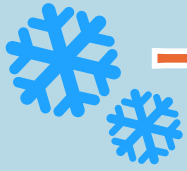
研究人员的不断努力将有助疫苗的开发应用。自从1967年全球抗击天花以来，艾滋病、疟疾和肺结核三者加起来每年所造成的死亡率比天花还多。尽管开发适用于上述三种疾病的疫苗之路漫长而又让人沮丧，但研究人员还是孜孜不倦地探讨新技术以开发新疫苗。

我们没有半点骄傲自满的理由。自1988年至20世纪末，尽管全球范围的消灭脊髓灰质炎运动取得了巨大的进步，疾病发生率减少了99%，但是疾病仍然潜伏在巴基斯坦、印度、阿富汗和尼日利亚。当地的接种人员正顽强地与地区动乱、政治腐败、高疾病感染率以及对疫苗安全性的猜疑抗争。

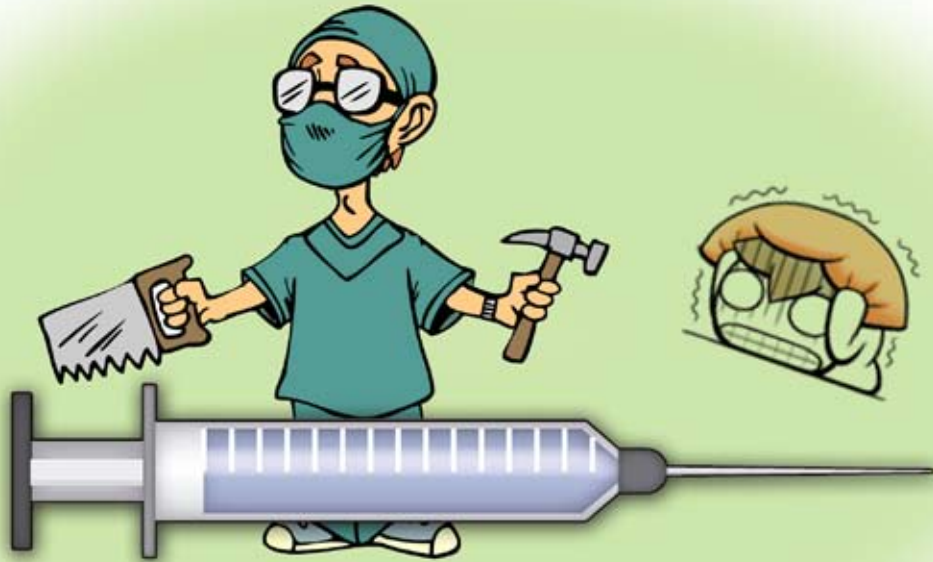
同样地，虽然长久的接种麻疹疫苗之“战”使全球从1980年的每年250万以上的死亡人数降低到现在的20万，但是在非洲和印度的大部分地区疫苗接种率仍然低于80%，而且承诺用于全球麻疹的基金开始下降。一些人认为这种疾病又开始在发展中国家复苏。欧洲已经爆发疫情，其部分原因是人们错误地把麻疹、腮腺炎和风疹三联疫苗与孤独症联系起来（认为它会导致孤独症发生），从而导致接种率降低。

疫苗可能会成为它们自身成功的受害者。比如说在发达国家里，接种疫苗已经使麻疹病人减少到一定比例了，这就使得人们认为选择不接种疫苗似乎也是没有危险的。甚至连医生和护士都深受这种推理之害，而且他们过度影响着父母是否会给小孩接种疫苗，当他们无法看清其实大多数疫苗的利大于弊时，他们就会夸大公众恐慌。追溯到上世纪五、六十年代以及七十年代，疫苗使人们在面对疾病风险时获得实实在在的保护，此时人们很容易接受疫苗对人体有细微风险的事实。

设计一种针对复杂流行疾病却又廉价有效的疫苗是一项更加艰巨的任务，世界各地的人们毫无疑问会像质疑其它事物一样质疑疫苗。但是利用疫苗改善人类健康的前景还是跟以前一样光明，资助者和公共卫生专家必须继续大力支持研究，同时通过全球接种疫苗工作和交流策略来说服那些对疫苗持怀疑态度的人。



一、疫苗安全问题——抛开恐惧与猜测，认清疫苗的本质



对于疫苗安全问题，公众常常持有的各种无端的恐惧和猜测，这反而会扰乱视线，让我们无法真正认识疫苗的本质。

John Salamone对疫苗并没有成见，也从来没有相信过任何可笑的谬论，例如疫苗对儿童有毒以及接种疫苗会使人患上孤独症（autism）和其它各种疾病。不过可惜的是，Salamone自己就亲身经历了疫苗的“危害”。他发现接种疫苗的确存在一些副作用，尽管发生率非常低。Salamone的儿子David在1990年服用了脊髓灰质炎糖丸疫苗，之后没多久David变得非常虚弱，而且不能像其他同龄正常婴儿那样爬行。在带David就诊并接受了大约两年的物理治疗之后，Salamone终于知道了事情的真相：David免疫系统的机能太差，所以他被疫苗里减毒的脊髓灰质炎病毒给感染了。Salamone指出，当年他简直就是在给David喂脊髓灰质炎病毒。他因无法再给公司带来效益而辞去经理一职，现居住在美国弗吉尼亚州芒特霍利（Mount Holly, Virginia）。

David的遭遇属于我们已知的接种疫苗的副作用之一，这种副作用的发生几率大约是1/2,400,000，这些不幸中招的大多都是免疫机能比较弱的儿童。其实当时市面上已

经出现了更加安全的灭活脊髓灰质炎疫苗，不过脊髓灰质炎糖丸预防效果很好，又比较便宜，而且方便服用，所以还是为大多数人所接受。其实在20世纪80年代，脊髓灰质炎就已经在美国绝迹了，所有新发病例都是因为口服了脊髓灰质炎糖丸疫苗而患病的。在90年代末期，通过Salamone和其他一些患儿家长的不断努力，终于让美国开始使用更加安全的灭活疫苗。

疫苗是给健康人，并且大多数情况下是给儿童使用的“药品”，所以对疫苗的安全检验标准要比其它大部分药物的安全标准苛刻很多。而接种疫苗之后让我们免于患上的疾病又都是些已经不太常见的，甚至是罕见的疾病，所以很多时候我们都会忘记疫苗的功劳。与此同时，很多原本很低的疫苗风险会因为公众的想象被无限放大。很多名人和积极分子以及类似于英国外科医生Andrew Wakefield（他因为对麻疹、腮腺炎和风疹三联疫苗的安全性提出了毫无根据的质疑而被吊销了医疗执照）一类的人士质疑疫苗的声音经常会掩盖科学的理性声音，让我们无法认清疫苗真正的副作用。现在，已经有很多谎言，比如麻疹、腮腺炎和风疹三联疫苗（measles, mumps and rubella vaccine, MMR vaccine）和疫苗防腐剂汞硫基苯酸钠（thimerosal）会导致孤独症等谬论都已经被拆穿了。不过这并不意味着疫苗没有问题，接种疫苗的确存在风险，比如在接种部位会出现皮疹或者压痛，严重一点的会出现发热性惊厥（febrile convulsion），甚至危及生命的感染。不过这些比较严重的副作用反应都只见于免疫系统机能低下的人群。

由于接种疫苗而导致的严重副作用非常罕见，所以我们很难证明真的是疫苗带来了这些问题，而且要确认这些疫苗的风险需要进行很长时间的研究。与此同时，公共卫生官员们则要面临艰难的抉择，他们不知道到底应该如何面对疫苗，也不知道应该如何向公众交代。不过美国马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学彭博公共卫生学院（Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health in Baltimore, Maryland）的儿科医师Neal Halsey认为，只有通过科研的研究，弄清楚疫苗真正的风险，我们才能赢得公众的信任。如果不开展科学研究，那么将会有更多的人对疫苗采取不信任的态度。

疫苗的副作用问题

科技的进步让今日的疫苗产品比过去更加纯净和安全。在绝大多数发达国家里，已经开始全面使用灭活的脊髓灰质炎疫苗，并且不再使用全细胞百日咳疫苗，因为这种百日咳疫苗使用的是灭活的细菌，它导致接种手臂肿胀、发热性惊厥以及虚弱无力的几率较高。

更高的安全性意味着科研人员们需要解决更多的“小麻烦（疫苗副作用）”。尽管疫苗产品在出厂之前都需要经过严格的安全检测，但是生产厂家不可能招募到足够的志愿人群对疫苗发生率低到万分之一甚至是十万分之一的副作用风险进行评估。唯一能够观察到这些副作用的方法就是在人群中大规模接种疫苗。

公共卫生官员们对疫苗安全性问题的警惕性也越来越高。2009年至2010年间爆发的H1N1流感疫情让多家大公司都摩拳擦掌，准备开发相应的疫苗产品。与此同时，公共卫生监管部门也采取了前所未有的监控措施，对这些新疫苗产品的安全性进行检测。美国科学家和公共卫生管理官员们对来自药品不良反应监测志愿报告（voluntary adverse-event report）、病案管理组织（managed-care organization）、医疗保险公

司 (health-insurance company) 以及免疫接种登记机构 (immunization registry) 和神经医师及各种医疗护理系统的数据进行了分析。欧洲科学家收集了15个欧洲国家的数据。中国的公共卫生官员也向基层医疗保健人员下达了指示, 要求他们必须在24小时之内上报各种疫苗接种副作用情况, 对于严重的副作用必须在2小时之内上报。

科研人员们最为关注的副作用之一就是格林巴利综合症 (Guillain-Barré syndrome)。这是一种会使人长期瘫痪甚至死亡的疾病, 不过大多数情况下经过治疗是可以好转的。1976年在美国大规模接种的猪流感疫苗 (swine-flu vaccine) 就导致全美每100万接种者当中有5至9人出现了格林巴利综合症的症状。不过, 后来对流感疫苗的研究并没有确认就是因为接种了疫苗才使人患上了格林巴利综合症, 不过公共卫生管理机构一直都在关注这个问题。在2009年至2010年间爆发的这次流感疫情当中又出现一些奇怪的事情, 在芬兰4至19岁的接种人群中出现了大约60例发作性睡眠 (narcolepsy) 的案例。他们当中绝大多数都注射了英国GlaxoSmithKline公司生产的H1N1疫苗Pandemrix。瑞典也出现了这种发作性睡眠集中爆发的情况。科学家们还未能最终确定流感疫苗究竟是不是罪魁祸首。

严格的监管也并非一无所获。在美国曾经发生过这样一件事。1999年, 美国公共卫生管理官员接到了15起肠套叠 (intussusception) 发病案例的报告, 这些患儿都是接种过轮状病毒疫苗的, 于是美国公共卫生管理部门暂停了这种疫苗的接种工作。至于疫苗导致肠套叠发病的具体机制还不清楚, 不过可以肯定的是活病毒可能会导致肠道淋巴肿胀, 加强肠道收缩, 这就有可能导致肠套叠发生。据估计, 这种疫苗导致肠套叠发生的几率大约是万分之一。

2007年, 美国加利福尼亚州奥克兰Kaiser Permanente疫苗研究中心 (Kaiser Permanente Vaccine Study Center in Oakland, California) 的副主任Nicola Klein等人发现, 年龄在12个月至23个月的婴幼儿在接种了麻疹、腮腺炎、风疹及水痘疫苗 (measles, mumps, rubella and varicella vaccines, MMRV vaccines) 之后的7至10天里, 发生发热性惊厥的几率要比接种了MMR疫苗和水痘疫苗的幼儿高。这一发现促使美国免疫接种咨询委员会 (US immunization advisory committee) 做出了停止使用MMRV疫苗的决定。之后的研究表明, 接种MMRV疫苗相比分别接种MMR疫苗和水痘疫苗出现发热性惊厥的几率只高一点点, 平均在每2300名接种幼儿中只会多出现1例发热性惊厥的患儿。

低收入和中等收入国家也正在积极努力改善他们的卫生监督系统, 因为这些国家的人民也都在瑞士日内瓦全球疫苗接种联盟 (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI Alliance) 这个国际项目的帮助下有越来越多的机会获得疫苗接种。这些国家和地区很快还将获得其它疫苗, 比如登革热疫苗和霍乱疫苗等。2006年, 总部位于美国华盛顿特区的泛美健康组织 (Pan American Health Organization) 在五个拉丁美洲国家里开展了一项建立公共卫生监控网络的项目。世界卫生组织也正在和全球包括伊朗、突尼斯、越南和印度在内的12个国家合作, 试图建立更加有效的方法和技术来监控疫苗的安全问题。据世界卫生组织领导这一项目的负责人Patrick Zuber介绍, 他们已经将一半的工作成果上传到了一个全球数据库当中。

与此同时, 另一部分科研人员开始了另一项工作, 他们准备进行更大规模的临床



试验来检验疫苗的安全性。美国新泽西州的Merck制药公司和英国的GlaxoSmithKline公司都将为他们各自的轮状病毒疫苗新产品RotaTeq和Rotarix招募6万人以上的志愿者进行临床试验，以了解其安全性问题。不过，如此大规模的实验依旧无法排除出现罕见意外的可能性，所以意大利西耶那Novartis公司负责全球疫苗和诊断试剂事务的Rino Rappuoli认为我们应该构建更好的监控体系，在疫苗上市接种之后进行严密防控。Rappuoli指出，作为一名公共卫生管理人员，在看到如此大规模的临床试验结果时可能会感到比较放心，但是还是不能回答这个科学问题——疫苗究竟安不安全？在墨西哥进行的一项疫苗上市初期的研究显示，在接种第一轮Rotarix疫苗之后患上肠套叠的可能性会略有增加，在澳大利亚也对Rotarix和RotaTeq进行了同样的研究，也获得了相同的结论。不过也有学者认为轮状病毒疫苗可能还会保护幼儿之后不会患上肠套叠疾病。

决策不及时公布或会失去公众的信任

即便我们发现了疫苗的潜在副作用，我们也无法确定接种疫苗后的长期安全问题。科学家们如果要确认这些副作用，有时需要在好几个国家里进行对照试验，覆盖人群在数十万甚至上百万。即便如此，科学家们还是没能确定在欧洲国家里出现的发作性睡眠爆发病例是否与Pandemrix有关。

欧洲科研机构疫苗副作用监控及交流协会（Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication Consortium）的科研人员们正在研究发作性睡眠病的诊断率，他们同时也在对欧洲多个国家里的对照病例（这些对照病例接种了不同的H1N1疫苗）进行比对研究。数据表明，自2008年起，在欧洲多个国家里发作性睡眠病的诊断率略有上升，不过2008年还没有开始接种H1N1疫苗。但是荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心（Erasmus University Medical Center Rotterdam）的研究员，同时也是一名药物流行病学研究专家的Miriam Sturkenboom认为，他们还是无法解释芬兰爆发发作性睡眠病的原因。英国GlaxoSmithKline公司也给加拿大的一家科研机构提供了资助，来研究疫苗是否与发作性睡眠病爆发有关。在加拿大刚刚有一款非常类似于Pandemrix的H1N1疫苗产品上市，但是还没有发作性睡眠病发病率上升的报道。

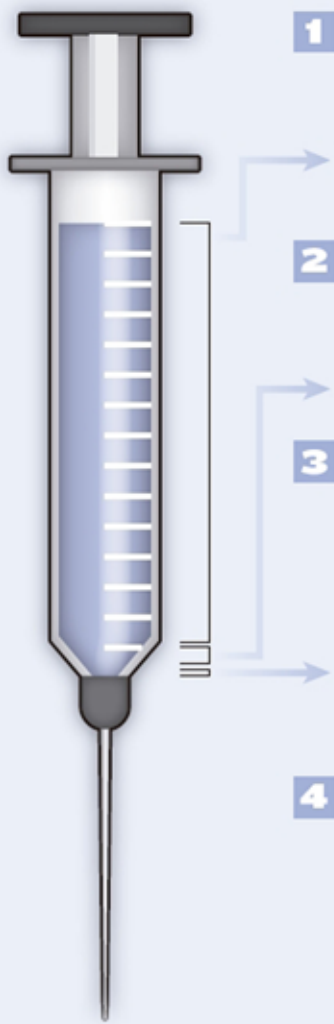
瑞士巴塞尔大学儿童医院（University Children's Hospital Basel in Switzerland）的儿科传染病专家同时也是Brighton合作组织（这是一家国际疫苗安全问题研究机构）总监的Jan Bonhoeffer认为，发作性睡眠病发病率上升的原因可能是因为公众和医护人员对该疾病的认知度提高或者是H1N1病毒感染造成的。Bonhoeffer指出，这次发作性睡眠病事件与以往因为接种MMR疫苗导致的孤独症事件非常相似，公众都非常想为一个比较罕见但是又非常严重，同时对它却又知之甚少的慢性病找出一个貌似“合理的”原因。

Bonhoeffer还认为科研人员应该对各种可能的安全问题迅速做出反应。否则，当他们下结论说某一种担心毫无科学依据时没有人会相信，并且我们又得花费很多年的时间重建在公众心目当中的形象。一个全球化的、更加安全的监控网络能够帮助科研人员找到更多的病例和数据，检测各种谣言的真实性。世界卫生组织也正是基于这种考虑，在全球开展了一项针对H1N1疫苗和格林巴利综合症致病关系的研究。



接种疫苗风险评估

很多疫苗都会有一些比较常见但是危害不大的副作用。有一些副作用比较严重，但是发生的几率却非常低，接下来我们按照发生几率从高到低列举几种比较常见的疫苗副作用。



1 最常见的副作用（发生几率高于1%的副作用）：接种部位出现红肿和疼痛、轻度发热、恶心呕吐、腹泻等。

2 较常见的副作用（发生几率在百分之一至十万分之一之间的副作用）：高热，甚至接种MMR疫苗之后会因为高热引起抽搐（发生率在三千分之一）。

3 比较少见的副作用（发生几率在十万分之一至百万分之一之间的副作用）：前期数据显示，现有的轮状病毒疫苗与幼儿接种后出现的肠套叠疾病有关，平均每十万名初次接种的幼儿中会出现一例患儿，但是整体风险还不清楚。其它疫苗导致严重变态反应的发生几率（平均100万人中会有1例）也要低于这类轮状病毒疫苗。

4 缺乏足够数据支持，尚无定论的副作用：格林巴利综合症，这是一种使人瘫痪的疾病，可能与接种季节性流感疫苗有关，但现在还不能下确切的判断。有报道称接种其它几种疫苗之后也会出现严重的并发症，但是因为这些病例都比较罕见，所以还很难判断究竟是不是因为接种疫苗所致。

资料来源：美国疾病预防控制中心。了解更多详情请浏览go.nature.com/s7rfio。

不过，大多数情况下要对疫苗产品进行严格的随机对照试验（这是发现因果关系的最高标准）还不太现实，因为这需要大量的志愿者。而且美国西雅图华盛顿大学的临床流行病学专家**Alfred Berg**认为，只在一地开展的随机对照试验结果还不足以说服很多科研人员，让他们相信这个结果可以“放之四海而皆准”。

就算公共卫生监控系统的效率更高、反应速度更快、监控范围更广，公共卫生管理官员们还是得依据有限的、不完整的数据资料快速做出决定。官员们往往会过分小心，但是这样也会让公众跟着担惊受怕。比如今年3月，日本公共卫生管理部门就推迟了一个肺炎球菌疫苗以及一个b型流感嗜血杆菌疫苗的接种计划，因为有四名儿童在接种之后死亡。但是事后发现，这几起死亡事件与疫苗接种无关。不过据瑞典索尔纳欧洲疾病预防控制中心（**European Centre for Disease Prevention and Control in Solna, Sweden**）疫苗预防疾病项目（**vaccine-preventable-diseases programme**）的负责人**Pier Luigi Lopalco**介绍，这起风波还是在日本造成了不小的恐慌。**Lopalco**介绍说，暂停一项疫苗接种计划要比恢复接种更加能够吸引媒体的注意，所以公众也只会记得暂停接种，只会记得令人恐慌的消息。

美国政府也曾因为在缺乏足够证据的情况下推动去除疫苗中的邻乙汞硫基苯酸钠成分而遭致批评。美国纽约布鲁克林医学中心（**Brooklyn Hospital Center in New York**）的儿科医生**Ken Bromberg**指出，人们会问，既然这东西没问题，你们为什么要去掉它们？这时你真的无法回答。但是什么都不干也会失去公众的信任。不作为肯定也是公众不能接受的。

找出潜在的隐患

科学家们早就知道有一些人接种疫苗之后更容易出现各种副作用。所以我们不太建议免疫功能低下的人接种减毒的活病毒疫苗。但是对于其它的副作用我们就不太清楚该如何预防了。有些人认为代谢功能紊乱的儿童在接种疫苗之后也更容易出现各种副作用，但是今年4月发表的两篇论文却持有不同的观点。根据**Klein**等人的研究，患有遗传性代谢功能紊乱的儿童在接种疫苗30天之内并没有表现出急诊就诊率或住院率增高的现象。另一项研究也发现，患有尿素循环障碍疾病（**urea cycle disorder**）的患儿在接种疫苗21天内也并没有表现出严重代谢问题出现比例增高的问题。

有一些研究人员希望医护人员能够通过遗传筛查的方法发现容易受到疫苗副作用“伤害”的那部分人群。美国明尼苏达州罗切斯特市梅奥医学中心（**Mayo Clinic in Rochester, Minnesota**）的疫苗接种工作人员**Gregory Poland**认为，一旦发现了这些与疫苗接种后出现副作用风险相关的遗传因素，那么就能通过遗传筛查明确的判断接种疫苗的利与弊。科学家们已经开始从牛痘疫苗着手进行相关的研究。**Kathryn Edwards**是美国田纳西州纳什维尔市范德堡大学（**Vanderbilt University in Nashville, Tennessee**）的一名免疫专家，她的课题小组发现有两个基因可能与疫苗接种之后局部出现皮疹有关。**Poland**的研究小组则致力于发现与疫苗接种后心肌心包炎有关的遗传风险因素。

不过，美国华盛顿特区美国国家儿童医学中心遗传及代谢疾病科（**division of genetics and metabolism at the Children's National Medical Center in Washington DC**）的主任**Marshall Summar**认为，即便证明接种疫苗真的对部分儿童（比如有代谢

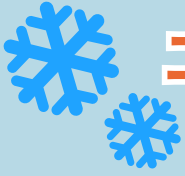
紊乱的儿童)有风险,我们也不能不给他们接种疫苗,因为那样做会承担更大的风险。通过接种疫苗可以预防的疾病大多都是非常严重、甚至是致命的疾病。

Edwards等人一直都在研究线粒体功能紊乱(属于代谢紊乱中的一种)的儿童在接种疫苗和自然感染之后会有什么样的反应。如果接种疫苗真的对他们意味着一种风险,那么临床医生们就应该想办法解决这个风险,比如确保这些孩子在接种疫苗之后能够得到很好的照顾等等。

开发更安全的疫苗产品和更好的生产流程也是非常重要的一项工作。**Novartis**公司在美国北卡罗来纳州**Holly Springs**的一家工厂就准备利用细胞培养技术,而不是业界常用的鸡胚培养技术生产流感疫苗产品。据**Rappuoli**介绍,这种工艺将提高产品的可靠性,减少儿童因为对鸡蛋过敏而在接种疫苗之后出现变态反应的可能性。如果有需要,该工厂还会在今年生产用于预防世界性流感的疫苗产品(**pandemic-flu vaccine**)。

科研人员们还在继续努力为那些比较“脆弱”、不能接种疫苗的人想办法,看看能不能为他们做些什么,找到其它的方法可以替代目前的疫苗产品。这些脆弱的人群包括免疫力低下不能接种牛痘苗(**smallpox vaccine**)的人群,还有不推介接种结核杆菌疫苗的HIV病毒感染婴儿以及接种黄热病疫苗后可能会产生类似黄热病疾病的老年人等等。但目前的问题是如何在保证疫苗安全性的前提下也能够保证疫苗的保护效果,美国加州大学洛杉矶分校(**University of California, Los Angeles**)的儿童传染病专家**James Cherry**认为,2010年美国加利福尼亚州爆发的百日咳疫情可能就是因为大量使用了目前被广大发达国家普遍接受并推广的、更安全的非细胞来源百日咳疫苗,这种疫苗的保护效力暂时还比不上传统的全细胞来源百日咳疫苗。

因此,科学家们普遍都认为接种疫苗还是利大于弊。但是随着接种疫苗之后疾病的发病率逐渐降低,公众也都慢慢忘记了疾病给他们造成的伤痛,所以他们对疫苗的要求变得越来越苛刻,对接种疫苗所造成的副作用也开始变得越来越不能接受了。**Edwards**指出,如果你不知道生病有多么痛苦,没有亲眼目睹疾病造成的伤害,那么你当然不愿意接受疫苗的副作用。但是,不论科学家们做出了多么大的努力,他们还是无法彻底消除疫苗的副作用。芬兰赫尔辛基芬兰国家健康及福利研究院(**Finland's National Institute for Health and Welfare in Helsinki**)的副院长**Juhani Eskola**认为,疫苗是具有某种生物学作用的生物制品,所以我们不可能生产出100%安全的疫苗产品。



二、吸取疫苗相关的经验教训，防止悲剧发生

1. 全球消灭脊髓灰质炎运动经验谈

在世界范围内彻底消灭脊髓灰质炎（polio）需要全世界都行动起来，从社区入手，从基层入手。

10年前，我们似乎就感觉到马上就能彻底消灭脊髓灰质炎了。当时全球的脊髓灰质炎发病率下降了99%，从1988年的每年患病35万人下降到2001年的不到500人，这一切都归功于全球消灭脊髓灰质炎行动（Global Polio Eradication Initiative, GPEI）的积极努力。

但是最后剩下的这1%却给我们带来了很多“刺激”。在这10年里，我们既有过在某国彻底消灭脊髓灰质炎的辉煌战绩，也品尝过有些原本已经彻底消灭了脊髓灰质炎的国家又发现了新病例的沮丧滋味。我们面临的困难包括后勤保障问题（尤其在战乱地区情况更加严峻）、管理问题、资金来源问题、政府支持减少问题、持续存在的各种诋毁疫苗的谣言和疫苗抵抗问题、沉默感染（即携带病毒并能够传染病毒的健康人群）问题以及非常罕见但确实存在的接种疫苗之后出现致病的问题。

尽管存在种种困难，我们还是在坚持开展消灭脊髓灰质炎的行动。不过可能我们太过执着，所以有时候会适得其反，脱离了群众。但是我们绝不会放弃与脊髓灰质炎的战斗，这种恐怖的疾病在25年前一天之内就能让1000名患儿瘫痪，如果能够彻底根除脊髓灰质炎，那么将会带来巨大的经济效益。据估计，如果彻底消灭了脊髓灰质炎，那么从1988年至2035年间至少将会为全世界节省下400亿至500亿美元的治疗费用。如果不消灭脊髓灰质炎，而采取其它防控措施将发病率维持在一个非常低的水平，那么这将会带来更大的开销，而且还要承担疾病大爆发、让很多人瘫痪甚至死亡的风险。

值得庆幸的是，我们在过去与脊髓灰质炎的交锋中学到了很多有用的东西，而且我们还在不断学习，尤其是在研究为什么有一些小孩子接种疫苗之后没有产生保护力。几年前，英国伦敦大学卫生和热带医学学院（London School of Hygiene and Tropical Medicine）流行病学与人口健康系的Heidi J. Larson（H.J.L.）和联合国一起开展了现场工作，了解了社区对疫苗的接受程度，而该学院的研究小组在他们工作的基础之上建立了一套早期预警系统，以便在公众产生大规模抵制疫苗的情绪之前就能够及时侦测到谣言，并且对谣言的出处进行调查，及时作出反应，详见go.nature.com/zfvi9s。



这名尼日利亚Kano地区的孩子正在口服脊髓灰质炎疫苗。

H.J.L.等人的研究工作主要针对消灭脊髓灰质炎行动最后阶段以及在发展中国家开展的其它免疫接种工作里的三个关键点展开。这三项关键工作分别是进行社会政治分析，在此基础上进行项目可行性研究并设计出相应的行动计划，然后按照当地的社会政治情况开展工作；找出谣言的起因以及公众拒绝接种疫苗的关键因素；制定出合适的、有效的沟通策略和免疫接种方案，让当地的民众能够切实感觉到他们自己才是能够决定自己是否接种疫苗的权利人。

问题所在

为了查明谣言是如何越滚越大，最终演变成一场全民抵制疫苗的危机的，我们有必要先来看看在印度和尼日利亚发生的事件。

尼日利亚在2003年发生的事件已经成为了一个经典案例，它足以说明在开展免疫接种工作之际及时获得当地民众的支持有多么重要。尼日利亚北部有五个穆斯林聚居区，他们分别是Kano、Zamfara、Kaduna、Niger和Bauchi。当这五个地区的宗教和政治领袖相信了口服脊髓灰质炎疫苗是美国传播HIV病毒的阴谋，并且还会让他们部族绝育的谣言之后，这五个地区对疫苗接种工作采取了一致的抵制措施。这个谣言在尼日利亚全国以及周边其它地区都有流传，而且一直持续了很多年。但是，自2003年4月尼日利亚大选之后产生的紧张政治形势才是这几个北方首领“相信”谣言的根本原因，他们就是希望把水搅浑，好给尼日利亚政府找麻烦。这一事件发生在这样一个大背景下：2003年5月开始了全球强化消灭脊髓灰质炎行动；在全球爆发了针对穆斯林国家的冲突事件；在美国，多个尼日利亚家庭起诉Pfizer制药公司，指控该公司在尼日利亚Kano地区为一种抗生素药物开展临床试验时可能存在不道德问题。

尼日利亚大多数地区对免疫接种的抵制时间都不长。但是在人口最多的Kano地区（该地区约有1000万人口），新近选出的政府首脑却对疫苗接种工作进行了为期长达11个月之久的抵制行动。这一举动让尼日利亚全国的脊髓灰质炎发病率暴增，2006年的发病人数比2002年时高出了5倍多，从2002年患病人数只有202人猛增到2006年的1143人。在该国流行的病毒毒株还扩散到其他15个国家，最远甚至波及到了印度尼西亚。在这些“受害”国家中还有一些是已经宣布彻底消灭了脊髓灰质炎的国家。

印度也是因为同样的社会经济原因，在几个主要是穆斯林人聚集的社区里产生了抵制疫苗接种的活动，因为他们受到谣言影响，相信这场接种脊髓灰质炎疫苗的活动是西方国家要让穆斯林绝育绝种的大阴谋，所以采取了抵制措施。

此次事件之后，印度的脊髓灰质炎患病人数也出现了猛增的现象，从2001年的268人增加到2002年的1600人，为此还专门开展了一次调查。结果发现在2002年出现的患病人群中有超过80%的孩子都是来自穆斯林聚居区的年龄不到两岁的男孩，也有80%是来自印度最穷地区之一的北方邦州（state of Uttar Pradesh）。

印度对接种疫苗的抵制活动各种各样，从公开的到隐秘的都有。在联合国儿童基金会（United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF）对印度北方邦州进行的挨家挨户式入户调查时，我们有时候会被告知他们家里根本没有小孩，但明明屋里就有小孩在哭。还有一些人家听说接种疫苗的工作人员要来了，马上就把门窗全都关上了。还有一位疫苗接种工作人员指着他胳膊上的伤痕说有人会用暴力的方式抵制接种工作。我们还发现，虽然绝大多数情况下都是孩子的母亲拒绝给孩子接种疫苗，但

她们通常都会说是孩子的父亲或者奶奶不让给孩子接种的。

从这两起事件之中我们可以发现一些共同点。抵制疫苗的地区都属于边远地区，那里通常都缺乏基础服务设施，比如干净的自来水等，而且他们对挨家挨户式的免费接种脊髓灰质炎疫苗工作都持怀疑态度。这两个地区也都涉及到了其他外部威胁的因素，比如来自西方的威胁和他们的穆斯林少数民族身份等等，还有一个共同点就是都是通过公共的社会渠道改变对疫苗的态度，从最初的抵制到后来的接受都是如此。

解决之道

在经历了上述一系列的信任危机之后，GPEI意识到需要通过一种新的方式来开展工作。教导式的大众传播途径，比如街道标语、海报和广播等方法在劝说边民和怀有抵触情绪的人群时收效甚微。

为了应对2002年印度的信任危机，GPEI采用了一种新策略，即通过与正式的和非正式的社会组织加强联系，同时与当地学术机构，比如北方邦州的Aligarh穆斯林大学（Aligarh Muslim University）和新德里的Islamic大学（National Islamic University）加强合作的方式来开展工作。GPEI训练社区成员，然后让他们下到社区里，成为当地一支支持开展消灭脊髓灰质炎行动的生力军，与反对接种疫苗的力量相抗衡。这一方法果然奏效，北方邦州脊髓灰质炎新增病例数大幅下降就是明证，该地区已经有一年多的时间没有出现新发病例了。

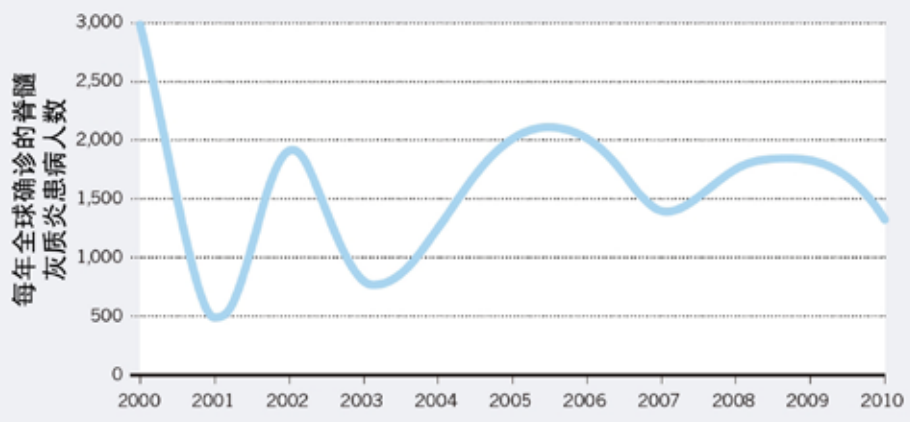
我们同时也应该意识到应该用脊髓灰质炎实际的控制情况，即儿童疫苗接种率和新发病例数来评价这支“生力军”的价值，而不应该用社区里召开会议的次数或宣传接种疫苗的天数来衡量。

另一项新举措就是发现哪些因素能够促使人们做出支持抑或是反对接种疫苗的决定。比如在尼日利亚的Kano地区，疫苗接种人员将每一个清真寺，每一个市场、学校和家庭都标注在地图上，然后一家一家地去拜访。了解印度和尼日利亚当地的传统、宗教和政治领袖的作用也是非常重要的。2009年初比尔盖茨对尼日利亚进行了私人访问，经过他的劝说，Sokoto地区的苏丹和Kano地区的新任政府首脑一致表示将支持消灭脊髓灰质炎行动。

目前，脊髓灰质炎病毒依旧在阿富汗、印度、尼日利亚和巴基斯坦肆虐。去年全球共有1351名新增脊髓灰质炎患者。

让人求生不得求死不能的恐怖疾病。

在20世纪80年代和90年代初期，每年全球都有数十万新增脊髓灰质炎患者。自从开展了消灭脊髓灰质炎行动之后，到2001年时全球只新增了500名患者，但是我们还是没有彻底消灭这种让人求生不得求死不能的恐怖疾病。



不过，GPEI组织的独立监督委员会传来了好消息，2010年，印度和尼日利亚新增脊髓灰质炎患者人数较之前下降了不止90%，在阿富汗也下降了34%。但令人揪心的是，2010年巴基斯坦的患病人数反而增加了62%。这主要是因为政府力量削弱，同时面临了其他更加紧要的事件，比如2010年的大洪水等事件的冲击，再加上免疫接种人员力量不足以及各种谣言等众多因素。不论是对于巴基斯坦还是全球的疫苗接种工作而言，有一个稳定的政治大环境，再加上公众中的支持力量是免疫接种工作取得成功的关键。

2009年，GPEI对一些国家进行了专门的评估，评估的主要内容就是在这些国家里开展消灭脊髓灰质炎的活动还存在哪些障碍。结果发现各地存在的问题都不一样，所以不存在一种放之四海而皆准的解决之道。在有些情况下，地方领导会大张旗鼓地积极支持GPEI的活动，比如尼日利亚Kano地区的政府首脑后来就带头给他的孩子服用了疫苗。可是阿富汗就不建议让政府官员出面带头，因为阿富汗是一个政治环境非常敏感的地区，所以最好不要表现出任何的政治倾向，以中立的态度开展免疫工作是最好的。

最后一点，在实际工作中，疫苗接种工作人员在开展之前一定要深入到社区当中，倾听当地民众的心声，了解他们心中想的是什么。上述这些经验也同样适用于其他免疫工作。我们应该认识到人和病毒一样都不容易对付。

2. 从疫苗接种抵制运动中吸取教训，防止悲剧发生



难道只有这样才能让那些犹豫不决的家长们醒悟吗？

发达国家里掀起的好几轮疫苗接种抵制运动已经带来了很大的损失，我们应该可以从中吸取到足够的教训，防止类似的悲剧再度上演。

现在，对于许多父母或者看护人员而言，给幼儿进行疫苗接种，需要他们具有很强的信念。Picture Emily初为人母，她8个星期前刚刚生下了一个健康的小宝宝。现在，按照计划，Emily的孩子应该接种疫苗了，这可以帮助小婴儿免受多达8种疾病的侵害，不过这些疾病都是Emily从未听说过的。由于缺乏相应的专业知识，Emily感到非常紧张，她担心接种疫苗之后小孩的免疫力会降低，因此Emily迫切地想多了解一点现代生命科学技术知

识。Emily甚至还想到小孩接种疫苗之后万一生病了去医院之后的“恐怖”场景，她可不能忍受医院里到处都是患者的恶劣条件，她在那里既不能给孩子喂奶，也不能换尿布，那小宝宝可就遭罪了。

当然，首选的信息获取渠道就是网络了，于是Emily在网上搜索了一下，结果让她大吃一惊。在前十个搜索结果里有三个都是不好的消息。这些信息显示，接种疫苗之后可能会出现过敏反应，严重的甚至会导致孤独症、糖尿病和癌症。到这里你可能会以为发达国家里像Emily这样的父母肯定都会拒绝给孩子接种疫苗了。

可事实恰恰相反，在发达国家，父母选择进行疫苗接种的比例非常高，而且这个比例一直都维持在较高的水平上。2009年，在世界经济合作与发展组织（Organisation for Economic Co-operation and Development）成员国里，平均有95%的孩子都会接种百白破疫苗（diphtheria-tetanus-pertussis vaccine, DTP）。在英国，自从出现了接种疫苗会导致孤独症的谣言（详细情况参见附图“惊恐的代价”）之后，曾经在2004年一度让麻疹-腮腺炎-风疹疫苗（measles-mumps-rubella, MMR）的接种率跌到了80%，不过现在这一数字已经回升到了89%。其它疫苗的接种率更是未受影响。在美国，有95%的蹒跚学步的孩子都接种了DTP疫苗。长期以来，平均每1000名美国儿童中只有4~6人没有接种过任何疫苗。近10年，澳大利亚的疫苗接种水平也呈现出逐年稳步上涨的态势。到2008年，澳大利亚两岁儿童的完整接种率达到了92.5%。在世界卫生组织（World Health Organization）6大区域（即非洲、美洲、欧洲、东地中海、东南亚和西太平洋）里的5个区域，自2000年至2010年间，麻疹病人的死亡率下降了90%。其中芬兰、古巴、英国、威尔士、巴西、墨西哥、美国、加拿大、韩国和澳大利亚等国都已经彻底消灭麻疹传染病或者快要彻底消灭麻疹传染病了。

不信任问题的由来

尽管我们上面介绍了很多疫苗接种工作可喜的一面，但是如果挖掘得更深一点我们就会发现，公众对疫苗接种工作还是存在很多担忧的。在2008年至2009年这短短一年的时间里，美国接种MMR疫苗的人数就骤减了3%，接种比例降至90.6%。在美国、英国和澳大利亚，有超过三分之一的家长都对孩子们需要接种的传统疫苗种类表示担心，对于新开发的疫苗，他们更是表示出不信任的态度。随着新疫苗的不断上市，这一趋势会更加明显。有人在2008至2009年度曾经在欧洲五国做过一项调查，调查结果显示，大约有五分之一的家长都对给孩子接种疫苗一事产生过疑虑。

各种家长联谊会，尤其是那些崇尚神灵和宗教的力量，反对疫苗接种的家长联谊会还一直在活动，使得百日咳（pertussis）、麻疹（measles）和B型流感嗜血杆菌（Haemophilus influenzae type b）等传染性疾病时有爆发。

不过，最大的担忧莫过于对某一款疫苗产品持有的莫名恐惧，这种恐惧哪怕只会让疫苗接种率稍微降低一点点，也可能让整个免疫计划彻底停转。日本曾经在上世纪70年代发生过一次这样的疫苗免疫危机。当时有两名儿童在接种了DTP疫苗之后24小时之内迅速死亡，继而导致整个DTP免疫计划立即停止，直到两个月之后才重新开始接种DTP疫苗，而且将接种人群从过去3个月大的婴儿调整为两岁大的幼儿。1979年，日本爆发了百日咳疫情，有超过1.3万名儿童患病，死亡41人。英国最近出现的MMR疫苗事件相比他们在上世纪70年代末发生的DTP疫苗事件来说则要逊色很多。当时整个英国的疫苗接种率从80%狂降到30%，可是随后出现了30多万名百日咳患者，死亡70人。

Julie Leask是一名专门研究免疫工作的社会科学工作者，他非常清楚地认识到，必须由更为中立的数据说话，由卫生工作者们不懈的努力来阻止类似的疫苗恐惧情绪再度蔓延。必须让有声望的专家来宣传免疫计划，同时还要搭配上非常专业的沟通策略。

恐怖经历

究竟是什么让大家感到恐惧呢？这个问题太复杂，关系到一个民族的历史、社会以及政治大环境。

孤立的几篇媒体报道不可能立刻影响到整个社会的疫苗接种率。一般来说，媒体都不太乐意支持对疫苗持批评态度的团体，除非有非常明显的证据表明政府是不可信赖的。正是那些相信各自假说的医生们发展了MMR疫苗和孤独症的关联以及DTP疫苗和大脑疾病（encephalopathy）的关联，这两种所谓的关联被一些受人尊敬的研究机构像神灵一样崇拜，这些科研机构都认为他们的学说就好像当年伽利略的学说一样，现在只不过是暂时没有被科学界接受。

英国大夫Andrew Wakefield是第一个提出接种MMR疫苗会导致孤独症的人，他和那些老派、传统同时又身处困境中的患儿家长以及好心肠的临床医生们一起向僵硬又不知变通的卫生专家们提出反对意见。Wakefield的理论为病因尚不明确的孤独症提供了一种解释。同样，公众对另一种疾病——婴儿猝死综合征（sudden infant death syndrome, SIDS, 指婴儿突然死亡，死因与心律失常和呼吸停止有关，随着我们对这种疾病的认识不断加深，20世纪90年代末已经很难再见到这类患儿了）的不了解也促使大家武断地将DTP疫苗接种同它联系到了一起。



英国医生Andrew Wakefield在2010年5月被吊销行医执照之后他的支持者们举行游行，对他表示支持。

但是上述事件已经足以让少数人对疫苗的担忧变成整个社会的主流声音。此时此刻，媒体编辑们通常都会有意无意地忽略医学专家的意见，但这些专家们才是有能力辨别事实真相的人。这个时候，媒体可能就会开始偏向于（或者貌似公平但实际上还是有所偏好的）报道缺乏科学依据的所谓理论。

在公众抵制接种疫苗时只有卫生专家们站出来澄清事实真相才能消除大家的恐慌情绪。不过卫生专家们也会受到公共信息的影响。1976年，英国爆发了DTP疫苗恐慌事件，当恐慌情绪发展到顶点时高达三分之一的医生（**general practitioners, GP**）都建议不要接种疫苗。1998年，在北威尔士MMR疫苗恐慌过去四个月之后，还有13%的医生和27%的护士认为接种MMR疫苗与孤独症有关。所以具备扎实的专业知识并且理性、坚定的卫生专家才是保证免疫接种计划得以顺利进行的关键。父母们也认为这些专家才是他们最为信赖的专家，他们的意见才值得相信。所以一旦医护人员丧失了父母们的信任，那将会带来非常严重的后果。

很多人都认为是因为父母对免疫工作不够了解所以才会不愿意接种疫苗。按照这种逻辑，只要对父母进行科普宣传就能够改变他们的错误观点，让他们重新回到疫苗接种室。可是根据诺贝尔奖得主**Daniel Kahneman**和**Amos Tversky**以及其他一些人的观察发现，实际情况根本并非如此。家长们通常都不会理性地做出判断是否应该让自己的小孩接种疫苗，他们也不会就凭一次判断做出最后的决定。受教育程度也与是否接种疫苗无关，实际上和支持疫苗接种的人群相比，在反对接种疫苗的人群中拥有大学学历的人更多。科学争论不会改变他们的决定，但可能会增加他们不选择疫苗的几率。

三种争取犹豫家长的方法

政府有三种方法可以达到或维持较高的，并且是安全有效的儿童免疫率。第一种方法是尽量缩小结构壁垒（**structural barrier**）。除了像Emily那样对疫苗安全问题不太放心的父母和医护人员之外还有一群人，他们需要担忧的不是疫苗安全问题，而是该如何让他们的孩子按时享受到计划免疫，因为这群人可能会因为交通不便，缺钱或者其它一些原因不能按时接种疫苗。

儿童计划免疫率较高的国家一般都会有非常完备且运转良好的计划免疫系统，比如他们会提供免费的疫苗接种服务，而且每个孩子都能非常方便地就近获得免疫，而且他们还都有非常完备的免疫记录，能够提醒家长按时接种。对家长和免疫机构制定经济奖惩措施也是一个行之有效的办法，比如在疫情爆发时不让未参加计划免疫的儿童加入儿童保健计划（**childcare**）或者进行强制免疫。但是计划免疫是一个系统工程，没有哪一项单独的举措是能够奏效的，只有全面开展各项措施才能获得成功。

第二个办法就是针对特定人群制定相应的沟通策略，让他们获得真正的收益。大约有3%~7%的儿童是没有接受过完整免疫的，因为他们的父母不愿意接种某一些甚至是所有的疫苗，而且这部分家长一般都比较顽固。但是大部分家长还是属于像Emily这样犹豫不决的类型，他们都比较小心翼翼，通常都会完成计划免疫接种，但是在面对“有污点的（有过不良反应或者有不利消息的疫苗）”疫苗时可能会表示拒绝或者推迟接种。

与这种犹豫不决的家长打好交道是最重要的，而且最好用确凿的证据和他们说话。政府部门和卫生机构一定要抛弃过去那种陈旧观念，认为家长们只会被动地等待政府部门发布消息和“指令”。政府官员们一定要认识到这一点，现今的家长已经知道如何根据他们自身的知识和社会资源来获取信息，做出自己的判断。

我们可以采取的方法包括有动机性访谈（motivational interviewing），健康专家们可以通过这种方式引导尚存犹豫的家长正视问题，然后在充分尊重他们自主性的前提下引导他们改变看法；其他诸如澳大利亚国家免疫接种研究及监测中心（Australia's National Centre for Immunisation Research and Surveillance）提供的决策帮助服务（详见go.nature.com/hp6l56）能够帮助家长们辨清利弊，做出正确的选择；还有一些有专家参与的家长组织以及有助于澄清谣言，促进大家进行免疫接种的社会媒体宣传也非常有用。

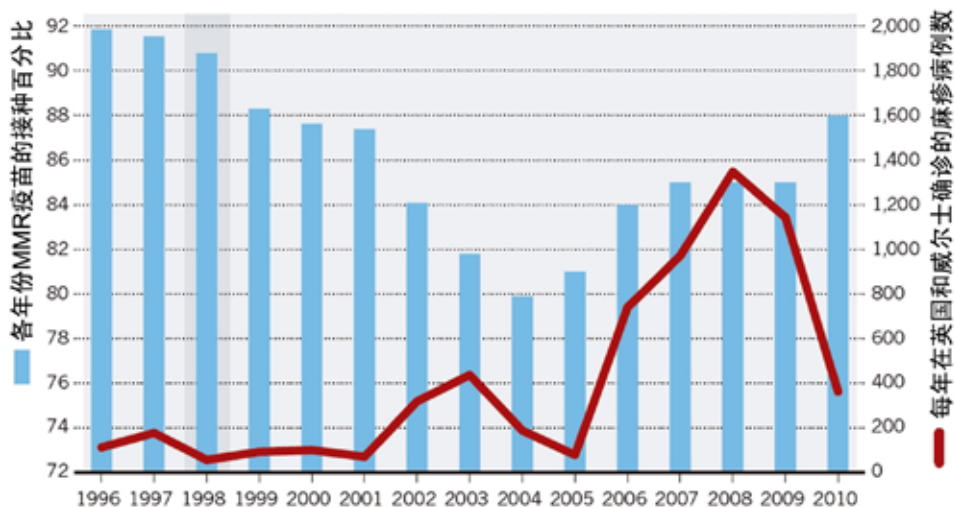
第三，一定要保证卫生从业人员的作用。这包括让他们自己对疫苗的安全性有信心，也包括要提高他们的水平，让他们能够百分之百打消家长们的忧虑。在医学课程和护理课程中要花费更多的时间讲授免疫接种知识，提供继续教育，及时更新知识。更加实用的方法是推出有效的系统，帮助医护人员更好地评价疫苗接种的效力，同时也可以让更多有能力、有资格的卫生从业人员参与到接种工作当中，不一定非要医生进行免疫接种工作。

政府在招募卫生从业人员方面应该做得更好，公众也应该积极参与进来，在接种疫苗之后及时上报不良反应，只有这样才能够让整个免疫接种系统运行得更加顺畅。公众的任何一点担忧都有可能阻塞言路，使问题不能得到反应，进而让心存疑虑的家长更加犹豫，继续充当旁观者的角色。

综上所述，家长们对疫苗采取抵制态度是完全可以理解的，这也是不可避免的，所以身为免疫接种工作人员应该提前做好相应的准备工作。一旦恐慌情绪蔓延开，那就太晚了。政府部门应该随时关注公众和免疫接种人员的状况，并且准备好积极的沟通计划，做好沟通工作。在进行沟通时还要注意让公众相信，相关人员正在积极开展后续研究工作，确保疫苗的安全性。比如美国在这方面就已经走在了前列，定期面向公众召开研讨会，告知政府进行的疫苗安全研究方面的日程。

惊恐的代价

在1998年有关接种MMR疫苗会导致儿童患上自闭症的谎言广泛传播之后，英国和威尔士儿童接种MMR疫苗的比率大幅度下滑，随之而来的就是麻疹患者明显增多。



未来该当如何

关于公众对疫苗的接受度大幅度下滑的问题还有许多工作要做。英国和美国政府已经开展了一系列的调查，以了解公众对这个问题的态度。其他国家也应该采取类似的措施掌握第一手资料，而且这些调查还应该较为一致，这样才便于对不同国家和不同时间的调查结果进行比较分析。此外，科研人员也应该以健康行为理论和切实的数据为依据开展科学研究。除了需要定量的数据之外还需要辅以一些可以定性的问题，比如“为什么是这样？”“怎么会是这样的呢？”等等。例如在对父母进行动机性访谈时就可以了解到他们是如何通过社会媒体渠道了解到与疫苗有关的负面信息的。

Sanofi Pasteur和英国伦敦卫生及热带医学学校（London School of Hygiene and Tropical Medicine）在去年12月建立了信任疫苗动机智囊团（MOTIV (Motors of Trust in Vaccination) Think Tank）。他们成立这个组织就是为了更好地认识有助于提高免疫接种率的各种因素。该组织建议开展一个研究项目，重点放在三个方面，分别是决策（decision-making）、社会规范（social norms）和交流沟通（communication）。他们要解决的问题包括哪些认知过程参与了家长们决定是否接种疫苗的决策过程？这些认知过程在不同的情况下起到的作用分别有多大？社交网络是如何让我们对某种疾病或疫苗形成自己的看法的？公众的参与大家对疫苗的信任程度和免疫促进组织的影响有多大？这个智囊团组织正在建立一个国际免疫接种决策中心，希望通过该中心来推动相关研究工作的开展，最终解决上述问题。

一款疫苗产品不论它有多么安全、多么有效，如果接种的人不多，它也就不会发挥多大的价值。在绝大多数发达国家里，公众对疫苗的支持度还是相当高的，但是大家对疫苗仍旧怀有不同程度的担忧情绪。所以我们必须根据实际情况制定相应的对策，必须在社会学、心理学和沟通技巧的基础之上和家长们进行沟通，争取打消他们的顾虑。

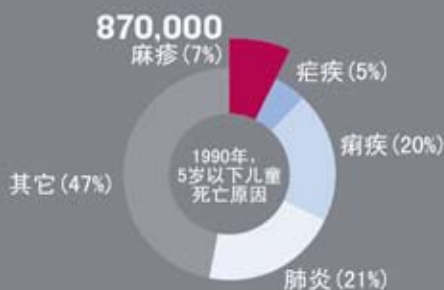


麻疹案例

目前人们在疫苗开发和疫苗分配方面取得的巨大进步意味着某些疾病是可以根除的。麻疹就是一种非常重要的研究个案。然而，尽管在遏制该疾病方面已获得了成功，但是政策因素、资金缺乏以及公众的恐慌阻碍了其疫苗的发展进展。

过去：一个杀手的毁灭

1980年，在疫苗接种广泛普及之前，大约有400万麻疹病例，并估计全球大约有260万人死于该病。随后联合国制定了儿童死亡率的控制目标，并迅速有效地控制疾病的蔓延，从而将由麻疹引起的儿童死亡率从1990年的7%降至2008年的1%。



目前：动荡地区

理想情况下，95%的儿童都需要接种两剂的麻疹疫苗以阻断疾病的传播。直至2009年，接近60%的国家接种至少一剂疫苗的覆盖率达到到了90%。但仍然有某些地区远低于这个覆盖率，而且部分地区还出现了覆盖率下降的趋势。

美国

官方宣称麻疹在2000年就被清除了，但是从其它地方不断引进的病例预示着将重新出现这种病毒。2011年，美国报道了自1996年以来最多麻疹病例，这导致人们担心该疾病会在未接种疫苗的儿童中爆发。

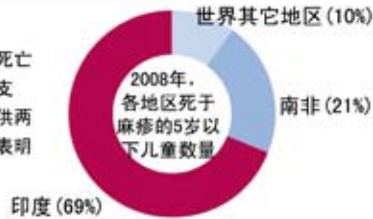
疫苗覆盖率

- 少于50%
- 50到79%
- 80到89%
- 90%或更多
- 未知

第一剂麻疹疫苗的接种覆盖率由世界卫生组织以及联合国儿童基金会估算而来。

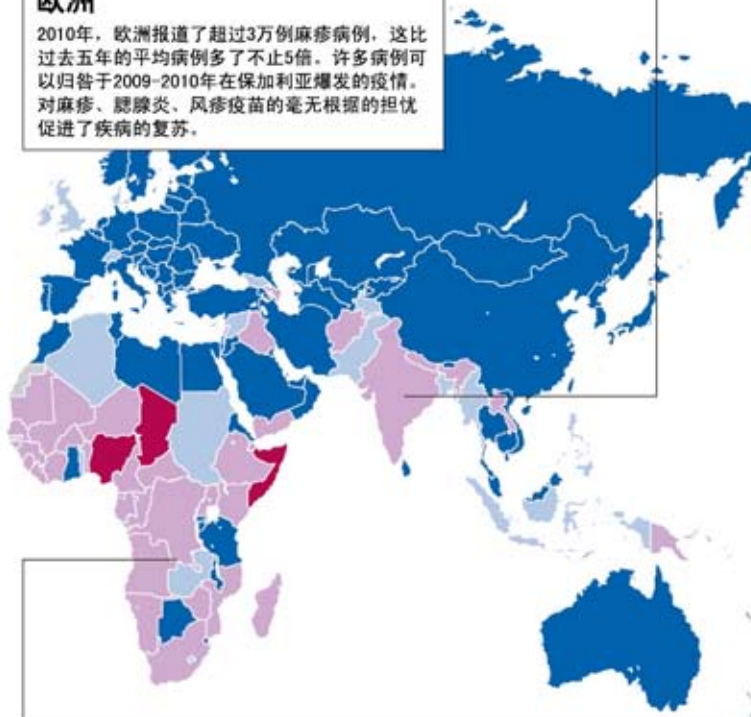
印度

印度正在努力争取降低麻疹死亡率。由于缺少资金以及政治支持，印度无法为所有儿童提供两剂疫苗。不过，目前有迹象表明这种情况正在发生改变。



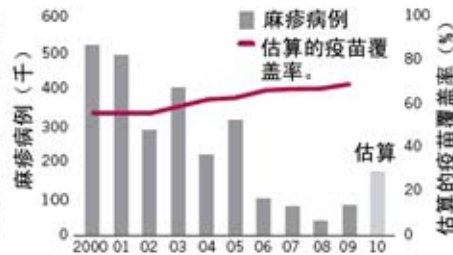
欧洲

2010年，欧洲报道了超过3万例麻疹病例，这比过去五年的平均病例多了不止5倍。许多病例可以归咎于2009-2010年在保加利亚爆发的疫情。对麻疹、腮腺炎、风疹疫苗的毫无根据的担忧促进了疾病的复苏。



非洲

过去两年，非洲28个国家发生了麻疹疫情，这主要是他们缺乏资金支持以及对后续的接种计划缺乏政治承诺，并且在疫苗投放方面也出现了问题。在津巴布韦、博茨瓦纳、马拉维和南非国家的一些宗教群体还出现了耐药性。



未来： 资金、担忧以及不确定性

由于麻疹死亡率下降，很多的资金都投入到其它疾病上，所以在这方面的投入就减少了。许多国家正努力引进研究人员推荐使用的第二剂麻疹疫苗以及其它新疫苗，例如，针对具有侵袭性肺炎球菌疾病和轮状病毒的疫苗，这将挽救更多的生命。



公共卫生部门指出，如果某些国家的免疫接种跟不上步伐，那么最坏的局面将是，2013年的死亡人数会超过500,000人。



如图中“现状”的那几条条柱所示，2008年后某些国家的免疫接种跟不上步伐，第一剂疫苗的接种覆盖率获得适度增加，但这还是不足以在全球范围内消灭疾病。

行业动态栏目

享受免费的网络推广
轻松宣传产品成果
有效提升知名度



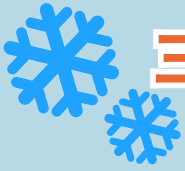
我们欢迎

- ★ 重大科研成果相关论文发表的新闻通稿、评论
- ★ 展会展览的新闻通稿、评论
- ★ 重大市场活动的新闻通稿、评论
- ★ 重要产品发布的新闻通稿、评论
- ★ 其它行业动态相关的原创稿件

来稿请以word的形式发送至：editor@lifeomics.com

发稿的同时，请注明您的姓名、联系方式、单位、职位等信息，我们会在核实后第一时间给予发布。





三、展望2020年——HIV、结核及疟疾疫苗研发新希望

艾滋病（acquired immune deficiency syndrome, AIDS）、疟疾（malaria）和结核病（tuberculosis）每年导致全球500多万人死亡，但是我们至今还没有为这三种疾病开发出传统意义上的疫苗。在迈进21世纪第二个十年的今天，我们有必要好好地理解这个全球性的卫生难题。最近有实验表明我们有望开发出HIV疫苗和疟疾疫苗。并且随着疫苗学（vaccinology）的发展，比如新型佐剂的开发、初次及加强免疫新方案（prime-boost regimes）的制定，以及胞内抗原呈递新机制（intracellular antigen presentation）的研究等等都将推动疫苗开发工作的进程，帮助我们设计出结核杆菌疫苗。接下来，我们将为读者介绍最近在疫苗学领域里取得的进展，还将重点介绍非常有用的系统生物学（systems biology）和抗原结构设计（structure-based antigen design）工具。有了它们的帮助，科研人员就能更深入地了解疫苗保护人体免受病原体侵害的作用机制，这样将会帮助我们设计出保护作用更强的疫苗。我们还会介绍几种新的、开创性的临床试验方法，它们将加快疫苗走向市场的进程。

艾滋病、疟疾和结核病是如今还在威胁人类健康的疾病当中最难对付的三种传染性疾病（关于这三种疾病的信息请参见背景知识：挑战感染性疾病）。自从艾滋病被发现以来，该疾病已经造成2500万人死亡，今天，还有3300万HIV感染者，每年新增260万患者，同时每年有180万艾滋病患者离世。相比之下，受疟疾折磨的人数要更多，每年大约有2.25亿人被疟原虫感染，大约有100万人会死于疟疾。世界上大约有三分之一的人受到过结核杆菌的感染，每年会新增960万感染者，有170万结核病人死亡，更为严重的是，结核杆菌耐药问题正在日益加重。鉴于此，联合国非常重视这个问题，他们把在2015年控制并阻止上述三种疾病的传播扩散作为联合国千年发展目标（millennium development goal）之一。为了达成这一目标，联合国扩大了疾病治疗、卫生宣教和其传统防控的范围。他们发放避孕套来防止艾滋病传播，发放蚊帐避免被疟原虫感染等等。

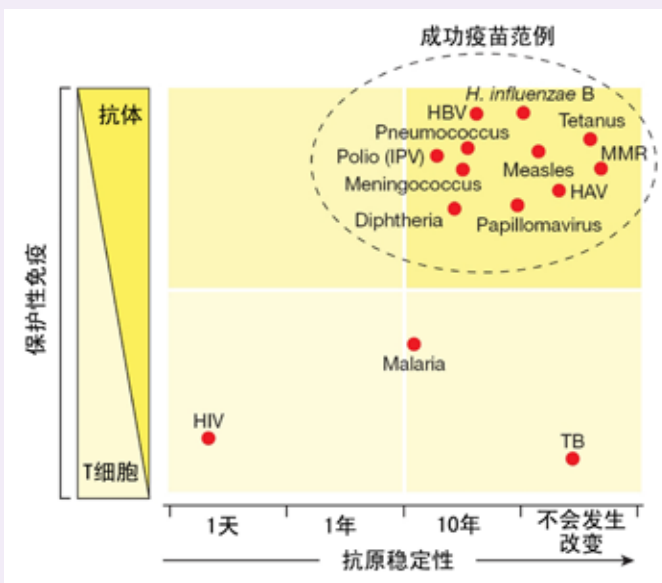
很奇怪，世界卫生组织没有将疫苗这种控制感染性疾病最有效的方法纳入到防控手段当中，这是因为没人相信我们能在2015年开发出预防艾滋病、疟疾和结核病的疫苗。不过，新的理论和技术表明我们有望在10年内开发出这三款疫苗。这些科技新进展包括新的初次及加强免疫策略、新的佐剂以及新的抗原呈递方法等等。此外，借助系统生物学等新方法对概念验证试验（proof-of-concept trial）得到的数据结果进行分析也非常有意义，因为这将帮助我们发现新的疫苗保护机制，还可以加快大规模临床试验的进程。开发出新的临床试验方法和管理措施也将加快疫苗研制的进程。



挑战感染性疾病

历史上成功的疫苗几乎都是那些可以刺激人体产生保护性抗体的疫苗，而且这些疫苗所能够预防的病原体几乎都是抗原组成比较稳定的，如下图所示。HIV、疟原虫以及结核杆菌这三种病原体都不属于这一类情况。它们的抗原组成情况多变，不稳定，而且它们都需要人体的T细胞免疫反应提供保护，所以我们至今没能开发出可以预防上述这三种病原体感染的疫苗。要想成功只能另辟蹊径。

HIV是导致艾滋病的元凶。该病毒的基因组序列高度异变。感染全球人口的HIV大致可以分为A、B、C和E这4个亚型，它们分别分布在非洲、北美洲和欧洲以及亚洲。即便在每一个亚型中，各HIV的序列差异也是非常大的。并且HIV在每一位感染者体内都在不断地进化和突变，所以病毒感染后产生的中和抗体以及T细胞免疫或者传统的疫苗都只能发挥非常小的免疫保护作用，根本无法防止其它HIV的感染。



疟疾是由疟原虫经蚊虫叮咬感染人体之后患上的一种疾病。疟原虫的子孢子经由蚊虫注入人体之后会迅速移动到肝脏，大约1周之后就会形成裂殖子，然后裂殖子会从肝细胞迁移至红细胞内继续增殖。最后形成配子，被蚊虫叮咬之后进入蚊虫体内。恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 和间日疟原虫 (*Plasmodium vivax*) 是感染人类的主要疟原虫。在疟原虫生长周期的不同阶段其抗原组成结构都会有所不同，而且在同一个阶段里也会有所差异，这就是疟疾疫苗难以成功的主要原因。

肺结核病由结核杆菌感染所致。结核杆菌进入人体肺部，在局部的巨噬细胞中生长，形成感染，在条件适当的情况下就会被激活，进而致病。免疫细胞会包围受感染的巨噬细胞形成肉芽组织，这时就形成了结核潜伏感染。一旦人体免疫力降低，例如感染了HIV之后，潜伏的结核杆菌就会被激活，从而致病。虽然100多年前发明的卡介苗依旧在很多国家使用，但是卡介苗无法避免潜伏感染发生，所以结核杆菌再激活依旧是一个大问题，并且结核杆菌感染情况会因为HIV流行而加剧。虽然结核杆菌的抗原性不会发生改变，但是我们人体主要是通过T细胞免疫来清除体内的结核杆菌，所以想要利用传统技术开发出比卡介苗效果更好的疫苗几乎是不可能的，而这方面的工作也全都以失败而告终。

1. 系统生物学及抗原结构设计

系统生物学（**systems biology**）要求尽可能地从各个不同层面收集所有的生物数据，并将这些数据整合起来，呈现出一种新的生物特性，这种生物特性是用传统的、来自各个独立生物部分的数据所无法呈现、也无法推测得到的一种特性。人体对疫苗的反应取决于基因、分子以及一段时空内的环境因子等多方面元素共同作用的结果。所以，系统生物学的研究方法尤其适用于疫苗开发。这些数据包括分子层面的检测数据，比如DNA序列、RNA和蛋白质的表达水平、miRNA分子之间的相互作用、蛋白间相互作用、蛋白与DNA分子间的相互作用以及代谢生物学（**metabolite biology**）等，还包括从亚细胞、细胞到组织等多个层面的检测，包括血液、免疫组织以及这些组织里的组成细胞等。其它相关的数据还包括人体和病原体的基因突变信息。最后，我们还需要了解最重要的一点信息，那就是每个人以及某个人群的免疫表型。因为要处理如此众多的信息，所以运算能力就成了开展系统生物学研究的关键因素。如果再从全球各地不同时间的数据库中了解人体的免疫表型信息，那么其信息量之大将远远超出人类的想象。通过运算分析将这些枯燥的数字信息转化成直观的图形信息，然后就可以在此基础上开发出更为详尽的运算模型，直接将系统表型与某个蛋白质或基因调控网络联系起来。如果这种运算模型能够做到足够精确和详尽，那么我们就可以利用它来预测疫苗的保护效果。

借助系统生物学方法我们也取得了一定的成绩，比较成功的例子就是开发出黄热病病毒疫苗YF-17D。该疫苗是目前为止防止黄热病毒感染最为有效的一款疫苗。在开发YF-17D疫苗的过程当中，系统生物学技术就起到了非常大的作用，我们通过系统生物学方法了解了该疫苗的作用机制及其与免疫原性之间的关系。通过对接种疫苗之后头两个星期人体内、外周血单核细胞的表达谱分析（**Expression analysis**），人们发现了可用于预测疫苗免疫效果，即能够刺激人体产生大量抗体和强烈T细胞反应的基因。人体接种疫苗之后，这些基因表达谱会发生变化。这些信息表明，在接种部位发生的局部免疫反应（该反应对接种疫苗之后人体能否产生获得性免疫至关重要）与基因表达谱之间有非常好的相关性。这类系统生物学分析方法的唯一缺陷就是它不能预测哪些信号是有效的，这是因为在分析时使用的免疫保护模型无法进行验证。这种疫苗保护效力预测信号还有其它用途。比如可以在无法判断疫苗接种后果或者明知会造成不良后果时用于预测疫苗的安全性和其副作用的大小。

除了系统生物学之外，抗原结构设计技术（**structure-based antigen design**，又名结构疫苗学，**structural vaccinology**）也能够帮上大忙，利用该技术可以人工设计出更优的抗原，刺激人体产生更强、保护范围更广的免疫反应。抗原结构设计技术主要通过稳定各种抗原的结构来达到增强免疫保护效力的作用。利用该技术可以让具有免疫原性的保守抗原决定簇暴露得更充分，从而增强其免疫原性；也可以在一个分子上设计好几个不同的抗原决定簇，刺激人体产生更广泛的免疫反应。这种技术已经用于艾滋病疫苗和疟疾疫苗的开发工作。



2. 艾滋病疫苗

在20世纪80年代初我们第一次发现了HIV，之后不久我们也成功地利用酵母细胞获得了重组HBV疫苗，所以当时人们坚信，只要有了人工表达HIV的胞膜蛋白就可以获得艾滋病疫苗了。不幸的是，直至今天我们也未能拿到这种疫苗，所以HIV也成为了迄今为止最难对付的病毒之一。其实我们并不是没有开发这种重组HIV疫苗，而且都已经进入了I期和II期临床试验，到了90年代中期甚至都准备开展III期保护效力试验了，可是体外实验却发现，接种这种疫苗后产生的抗体只能中和疫苗来源株病毒，对其它毒株全都没有保护效力，于是不得不推迟开展III期实验。几年后，VaxGen公司对一种混合了两种HIV B亚型病毒亚单位，同时伴有佐剂铝的疫苗的保护效力进行了检测。他选择了大约5000名HIV感染高危人群（其中大部分都是男同性恋）进行了实验。VaxGen公司在泰国也进行了非常类似的实验，他们选择了2500名吸毒人员，对一种混合了B亚型HIV胞膜蛋白和E亚型HIV胞膜蛋白gp120的疫苗AIDSVAXB/E进行了检测。很遗憾，这些实验的结果都是阴性的，不过这也不奇怪，因为我们早就知道HIV各亚型毒株之间的抗原差异非常大，而且接种疫苗之后人体内产生的抗体也不能中和病人体内分离出的病毒。因为这些刺激体液免疫反应的疫苗都先后败下阵来，于是科学家们开始转向开发细胞免疫，即通过T细胞介导的免疫反应的疫苗。我们已经知道，在其它灵长类动物中可以诱导出能够识别多种保守抗原表位的CD8⁺ T细胞，而且这些T细胞能够起到保护作用，在初次感染病毒之后能够降低动物体内病毒血症的严重程度，而且能够在很长一段时间内让体内的病毒载量维持在一个非常低的水平。对T细胞疫苗的追捧催生出了STEP实验方法。这是一种针对疫苗保护效力的研究方法，在试验中招募了3000名志愿者，其中一部分人接种了能够表达HIV Gag、Pol和Nef蛋白的不能完成复制的5型腺病毒疫苗，另一部分人给予了安慰剂作为对照。可惜的是实验失败了，这种腺病毒疫苗既不能保护人体免受HIV感染，也不能降低人体内的病毒载量。经历了众多失败之后开始有人产生了怀疑，他们甚至对开发艾滋病疫苗的可行性都提出了质疑。

2009年秋，RV144实验结果公布了，它又一次燃起了人们的希望。RV144实验是由美国军方、泰国公共卫生部等机构联手从2003年开始实施的，该项目将ALVAC疫苗和AIDSVAX疫苗结合起来，采用初次免疫-再次加强的免疫方法（prime-boost regime），先用能够表达B型HIV Gag蛋白和Pro蛋白以及E型HIV gp120蛋白的金丝雀痘病毒疫苗ALVAC进行初次免疫，然后再用AIDSVAX疫苗进行加强免疫。他们对泰国1.6万名异性恋者进行了实验，结果发现这种免疫方法能够达到31%的保护率。尽管有人认为这个结果不够理想，保护率太低，可能没有太大的实际意义，但是无论如何，RV144实验还是让我们看到了希望，不会彻底放弃艾滋病疫苗的开发工作。现在，已经有人打算继续进行新的实验，来验证这种初次免疫-再次加强方法的保护作用，可能还会做出一些改进。如果实验成功了，那么在十年之内我们就有望看到获得批准的疫苗产品。与此同时，美国国立健康研究院疫苗研究中心（NIH Vaccine Research Center）也正在进行一个II期临床试验项目。他们打算先用一种混合了多种亚型HIV的DNA疫苗进行初次免疫，然后再用5型腺病毒疫苗进行加强免疫。

经历了这么多次的失败和最近的成功让我们意识到，单靠抗体或者CD8⁺ T都不足以达到免疫保护的功效，只有将它们结合起来，发挥出1+1>2的协同效应才有可能取得

成功。不过这背后的免疫反应一定非常复杂，只有通过系统生物学的研究方法才有可能弄清楚。通过将各种初次免疫-再次加强免疫的效果与传统免疫效果进行对比的方法我们可以发现有用的免疫原性信号，将来还有可能发现有用的保护信号。由于目前还没有开发出有效的艾滋病疫苗，所以我们也无法发现保护信号。我们现在能做的就是检测一些终末指标以间接评价保护效力，这些终末指标包括特异性的 $CD4^+$ T细胞和 $CD8^+$ T细胞，或者人体内的病毒载量等等。

还有一些尚处于比较初期的研究工作结果也非常鼓舞人心。比如在猕猴（*rhesus macaque*）试验中发现，在初次接种了可以复制的5型腺病毒疫苗（本实验中使用了两种初次免疫疫苗，一种是表达SIV病毒Gag蛋白的疫苗，另一种是表达SIV病毒Nef蛋白的疫苗），再用表达HIVgp140蛋白的疫苗进行加强免疫后，全血细胞RNA表达谱会发生改变，通过这种改变可以明显区别疫苗接种组动物和对照组动物。在另一项使用短尾猴（*macaque*）的初次免疫-再次加强免疫实验中采用了系统分析方法对外周血终末单核细胞和淋巴结细胞的RNA表达谱进行了研究，结果发现了一个信号网络，通过该信号网络可以预测出特异性 $CD4^+$ T细胞和 $CD8^+$ T细胞反应的强度以及病毒载量的下降程度（图1）。对其它一些前期的临床试验进行跟踪研究还会发现更多更有价值的信息。比如对参与过STEP实验的部分志愿者进行为期两年的跟踪研究发现，携带有HLA等位基因B27、B57和B58（这几个基因都与更具保护性的 $CD8^+$ T细胞反应有关）的人群体内的病毒载量有所降低。人们还发现了一个目前尚且无法得到解释的现象，那就是体内抗腺病毒抗体滴度较高的人群以及没有割过包皮的男性人群被HIV感染的风险也较高。初期的系统分析表明，抗体滴度较高与几种抗病毒天然免疫通路（比如RIG-I通路、TLR通路以及炎症反应通路）的转录水平降低有关。

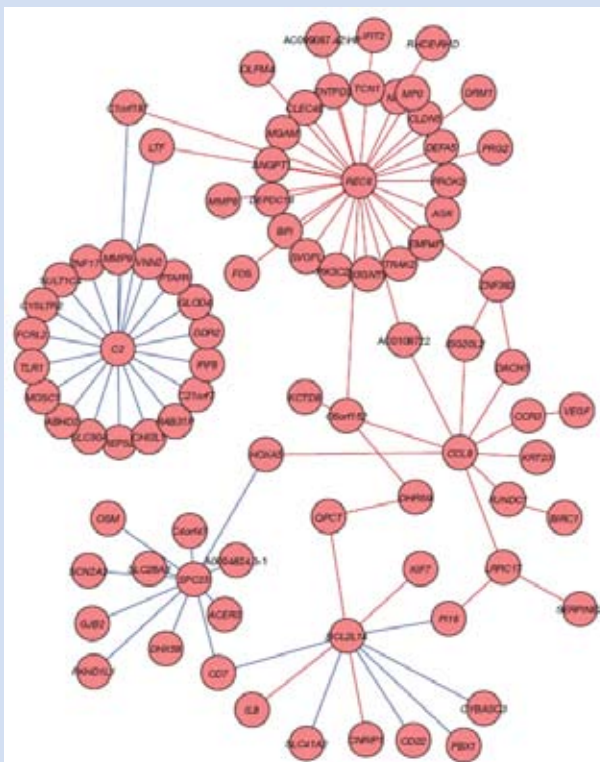


图1 在接种疫苗后体内出现的信号网络可用于预测辅助性T细胞反应的强度和病毒载量的改变情况。我们认为这种信号网络的预测能力要比某个分子的预测能力强得多。该信号网络代表了初次免疫数天之后的天然免疫信号，可用于预测针对SIV病毒Gag蛋白的特异性 $CD4^+$ T反应的增强幅度，还可以预测出在加强免疫几个月之后体内SIV病毒的载量下降多少。在这个信号网络中，每一个红色的圆圈，即节点代表了短尾猴接种疫苗6天后在外周血单核细胞中有表达的基因。每两个节点之间的线条表示这两个基因之间的关系。其中蓝色线条表示这些基因可以用于预测针对SIV病毒Gag蛋白的特异性 $CD4^+$ T反应，红色线条表示这些基因可以用于预测SIV病毒的载量。

我们不能对人体进行HIV感染实验，这是不人道的，所以只能对感染了HIV的人群进行研究。我们将进展型（**progressor**）感染者与控制型（**controller**）感染者的情况进行比较，可以发现免疫机制在其中起到的作用（图2）。所谓控制型感染者指的是那些感染了HIV之后能够将体内病毒载量控制在非常低水平的一类感染者，他们几乎不会演变为艾滋病患者。这群人主要受益于他们体内的免疫反应。因此，找出控制型感染者与进展型感染者之间在免疫反应方面的差异就可以帮助我们设计出有效的疫苗，即通过接种疫苗让所有人体内都能产生有保护作用的免疫反应。我们已经在控制型感染者体内发现了一些具有保护作用的遗传突变位点，尤其多见于主要组织相容性复合体（**major histocompatibility complex, MHC**）。此外，还发现了一些比较特殊的，具有保护效力的CD8⁺ T细胞反应。如果能够弄清楚产生这些差异背后的分子网络机制，那将对HIV疫苗的设计工作起到非常大的促进作用。

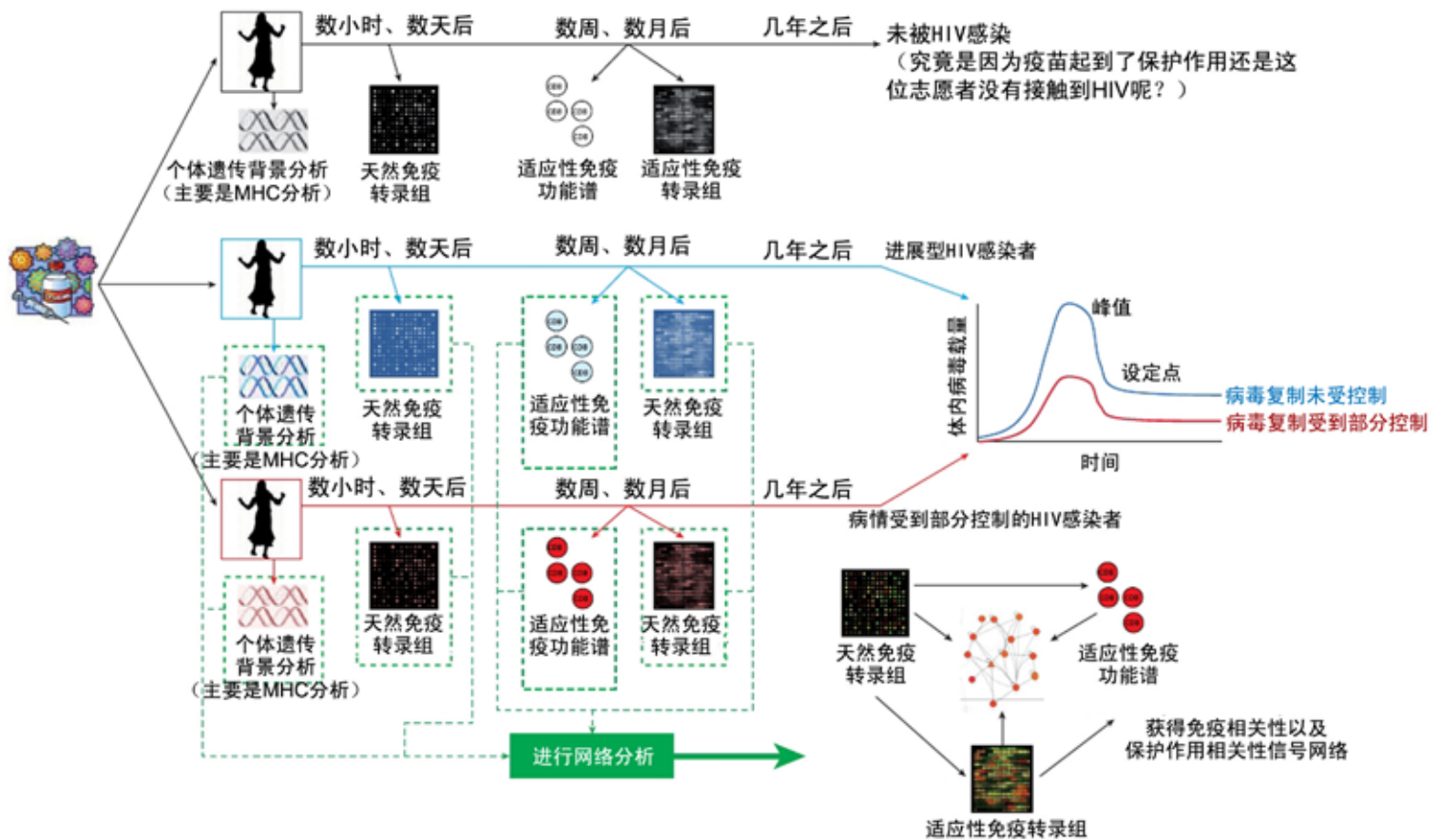


图2 利用大规模临床试验数据发现人体内对HIV感染具有保护效力的新型调控网络。两个大规模的HIV疫苗临床试验都失败了，发现疫苗的保护效果都不明显。于是有人接下来对这两个临床试验的数据进行了分析，想看看有没有可能这些疫苗在某个特定的人群中能够起到一定的保护作用。从原理上来说，通过对实验数据进行恰当的发掘，是能够

得到有价值的信息，来指导后续研究工作的。可以通过数据发掘工作找出免疫联系，也可以发现一些有意义的调控网络，帮助指导后续的疫苗设计开发工作。比如，找出接种疫苗之后依旧被HIV感染，但是属于控制型感染的那群人，如图中红色所示，再找出接种疫苗之后依旧被HIV感染，但是属于进展型感染的那群人，如图中蓝色所示，将这两类人群的数据进行对比就能得到不少有价值的信息。比如可以通过系统生物学的研究方法对人体接种疫苗之后，体内天然免疫反应和适应性免疫反应都发生了哪些改变进行对比研究，也可以对这两个人群自身的遗传背景信息进行分析。每一名志愿者在接种疫苗后不同的时间点都会被采集血样并被保存起来，直到我们知道谁被感染了，谁又属于进展型或者是控制型。在接种疫苗之后马上（数小时或数天）就会采集天然免疫细胞，然后在几个星期或几个月之后会采集适应性免疫细胞，然后利用各种高通量的分子水平分析方法，比如转录水平检测、转录因子结合情况检测、信号通路检测、遗传变异情况检测以及代谢产物和蛋白水平检测等多种方法对这些细胞进行检测。然后将所有的检测数据全都整合到一个动态的、可视化的网络模型当中。这种网络模型就能用于后续的疫苗保护实验，预测保护效果；也可以用于疫苗设计工作，通过预测激活网络中某一个靶点的方式设计出更加有效的疫苗产品。这种网络数据加上每一个人的MHC信息可以帮助科研人员发现更有保护效力的抗原决定簇，用于今后的疫苗设计工作。

在开发HIV疫苗的工作当中曾经使用过抗原结构设计技术对gp120蛋白进行过改造，以使其更加稳定，并且让蛋白分子上保守的CD4 T细胞结合位点暴露得更充分，能够与更多的中和抗体相结合。也有人利用同样的方法改造过流感病毒HA分子，这种改造过的HA分子刺激机体产生的抗体能够识别血凝素分子HA2区域上的保守位点。今天，我们还可以利用系统生物学的方法找出所有能够起反应的人体抗体，发现不同HIV株和不同亚型HIV上具有中和作用的抗原表位。有了这些坚实的基础，我们就能够改造、设计出新的、能够起到广泛保护作用的、可用于制备疫苗的HIV胞膜蛋白了。

3. 结核杆菌疫苗

说到结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)，我们现在其实是有疫苗可用的，在很多结核杆菌感染率很高的国家里还在继续给新生儿注射这种疫苗。这种结核杆菌疫苗可谓是疫苗界的“前辈”，它诞生于100年前。该疫苗由大名鼎鼎的卡介苗 (*Bacillus Calmette-Guerin, BCG*)——减毒的牛结核分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*) 制成。虽然对卡介苗的总体保护效力还存在不同的看法，但绝大多数人还是认

为卡介苗能够预防散发型结核杆菌感染，同时也有助于降低新生儿和儿童感染结核杆菌致病后的病死率。但是卡介苗无法预防慢性结核杆菌感染，对成年人也没有保护作用，不能防止成年人患上肺结核。因此，结核杆菌可以在人体内形成潜伏慢性感染，一旦人体免疫力降低就会激活致病，这种情况比较多见于老年人、患有遗传性免疫缺陷疾病的患者以及因为医疗原因暂时免疫力被抑制的患者，例如使用抗体抑制肿瘤坏死因子 α 的患者。现在，因为HIV感染促进结核杆菌感染也成为了一个非常常见的现象，全世界大约有1500万HIV和结核杆菌共感染的患者，感染的结核杆菌被激活也是这个人群最主要的死亡原因之一。全世界大约有20亿人属于结核杆菌潜伏感染者，其中有10%的人最终会在某个时候演变为活性结核病患者。目前，大约有12款结核杆菌疫苗产品正在进行临床试验。其中有一些属于亚单位疫苗，他们主要是由重组的结核杆菌Mtb72F融合蛋白或Ag85B-ESAT-6融合蛋白、Ag85-TB10.4融合蛋白以及Ag85B-ESAT-6-Rv2660c融合蛋白组成的，有些产品中还添加了AS02和IC31等佐剂成分。还有一些是表达各种抗原分子的DNA疫苗或病毒载体疫苗。还有一些亚单位疫苗在临床前研究中经反向疫苗学（reverse vaccinology）研究之后发现，他们能够加强卡介苗的免疫力。给婴儿接种这些亚单位疫苗将有望加强卡介苗的免疫保护效力，防止发生慢性结核杆菌感染。这些疫苗也可以用于接种了卡介苗的成人和青少年人群，用于加强免疫，还可用于感染了结核杆菌的人群，推迟结核杆菌的激活甚至避免它们激活。还有一部分人致力于改造卡介苗，希望能够提高卡介苗的保护效力。比如rBCG30就是一款经过改造的卡介苗，它能够大量表达85B抗原，所以加强了它的免疫原性。实际上，在临床试验中发现，和普通的卡介苗相比，rBCG30能够更好地诱导出特异性针对85B抗原的CD4⁺T细胞免疫反应。另一款经过改造的卡介苗产品rBCGDUreC:Hly是专门针对I类抗原呈递途径而设计的，所以这款疫苗能够大量表达单核细胞增多性李斯特氏菌（*Listeria monocytogenes*）溶细胞素。这是一种能够帮助结核杆菌从液泡（vacuole）“潜逃”至胞质溶胶（cytosol）中的蛋白，不过结核杆菌进入胞质溶胶之后就会经由I类抗原呈递途径处理，激活CD8⁺T细胞，进而杀灭结核杆菌。rBCGDUreC:Hly疫苗里还含有失活的尿素酶（urease）基因，所以它能够让胞质溶胶更好地酸化，促进细菌的释放。临床前研究表明，rBCGDUreC:Hly疫苗的毒力比传统卡介苗更弱，保护效果更好，现在rBCGDUreC:Hly疫苗已经进入了I期临床试验。

比较有意思的是，在我们使用卡介苗100多年后的今天，已经有30亿人接种过卡介苗，可是我们对结核杆菌的免疫性居然还是一无所知。我们还是不知道卡介苗为什么可以诱发机体产生保护力，也不知道为什么这种免疫力不能阻止结核杆菌持续性感染发生，我们更不知道需要哪种免疫反应的帮助才能达到无菌免疫（sterile immunity）或者防止潜伏感染的结核杆菌再度被激活。使用传统的研究方法都无法解答上述疑问。我们需要更加全面的研究方法，比如系统生物学方法，对各种不同的结核杆菌疫苗进行检测和比较，找出具体的免疫保护机制。我们还可以通过对结核病患者的研究了解到人体对结核杆菌的免疫情况。最近有两个研究使用了系统生物学方法对结核杆菌活动期患者血液细胞的转录情况与潜伏感染患者血液细胞的转录情况进行了比较研究，结果发现有一些基因与结核病的病情相关。虽然这一发现与结核杆菌疫苗的保护力关系不大，但是了解到结核病的发病机制还是有助于我们发现其它可用于疫苗开发的信号通路。

4. 疟疾疫苗

1967年以后我们大家都知道，给小鼠注射经辐射灭活的疟原虫子孢子（sporozoites）可以让小鼠免受柏格氏鼠疟原虫（*Plasmodium berghei*）的感染。随后我们又发现如果人被体内携带了多于1000个经辐射灭活的疟原虫子孢子的蚊虫叮咬，那么在9个星期内也不会感染上疟原虫，并且保护率高达100%。在疟疾流行区获得的自然感染（natural infection）也能够起到保护作用，不会再被其它的疟原虫感染。这也正是疟原虫可以让婴儿、儿童或者从未被感染过的成年人患上非常严重的疟疾，甚至死亡，却可以不会让疫区的成年人发病的原因。不过这种免疫保护效力的维持时间不长，所以被感染的人如果离开疫区一段时间就又会变成疟原虫易感者，如果他们回到疫区就很有可能会暴发严重的疟疾。

我们很难用纯化的抗原达到自然感染或经辐射灭活的疟原虫子孢子同样的免疫保护效果。现在我们能够达到的最好免疫效果就是使用疟原虫子孢子表面非常丰富的环孢子蛋白（circumsporozoite protein）作为抗原刺激人体产生的免疫保护反应。环孢子蛋白能够刺激人体产生相应的抗体，阻止疟原虫子孢子侵入人体肝细胞，还可以诱导产生T细胞反应，杀灭被疟原虫感染的肝细胞。我们用一种病毒样粒子RTS,S来表达环孢子蛋白。这种RTS,S粒子由189个环孢子蛋白抗原的氨基酸（包括重复序列和末端区域）构成，同时还融合了HBV病毒表面抗原RTS的226个氨基酸序列以及一段未融合的HBV病毒表面抗原。

因为RTS,S疫苗的免疫原性要比之前所有其它重组环孢子蛋白抗原的免疫原性都要好，所以有科研人员将RTS,S疫苗搭配上各种不同的佐剂制成了许多新的疫苗，并且最终对成人志愿者进行了免疫接种，然后又用感染了疟原虫的蚊子进行叮咬，进行了保护性检测。令人奇怪的是，在所有三个接种了不同RTS,S疫苗的实验组中，使用铝加上单磷酸脂质A作为佐剂的实验组和使用油水混合物乳液作为佐剂的实验组都没能发现保护作用，但是使用乳剂加上单磷酸脂质A和QS21作为佐剂的实验组的保护率却高达86%。有意思的是，这三组间的抗体滴度和T细胞免疫反应却又毫无差别，这说明B细胞反应和T细胞反应的质量才是关键，而不是数量。遗憾的是，在开展这项研究时没有用上系统生物学的研究方法，所以对免疫反应的检测也比较有限，所以我们只能在不知道具体作用机制的情况下凭借经验继续进行RTS,S疫苗的开发工作。

鉴于这种疫苗这么有效，我们又先后在成年人和婴儿中进行了几次临床试验。实验发现，该疫苗的短期保护效率大约在34%至66%之间，同时能够阻止30%的感染者发展为临床疟疾患者。后来又将疫苗的佐剂改为脂质体加上单磷酸脂质A和QS21，这种新型疫苗在头8个月里的短期保护率达到了56%，到了15个月时降到了45%。现在已经在招募志愿者进行III期临床试验工作，希望实验结果良好，能够在4年内让这款疫苗产品上市，用于婴幼儿免疫接种，详见http://www.gavialliance.org/resources/RTS_S_fact_sheet_Oct15_FINAL_version_3.pdf。还有一些人选择疟原虫裂殖子（merozoite）和配子（gametocyte）细胞的重组抗原来开发疟原虫疫苗，也有一些人在开发DNA疫苗和其它载体疫苗，当然辐射减毒的子孢子也没有被人忘记。

鉴于已经取得的成绩，如果再加上更为全面的反向疫苗学技术就更是如虎添翼了。

使用反向疫苗学技术可以在基因组中发现最具保护效力的抗原，然后利用这些抗原开发出具备长期保护效力的多成分疫苗。在寻找保护性免疫和非保护性免疫之间细微差别时就可以让系统生物学技术大显身手了。借此方法可以得到一个非常好的人体免疫模型，利用这个模型可以发现，在所有使用疟原虫子孢子的疫苗中只有经辐射后被减毒但没被杀死的子孢子疫苗才能起到保护作用，也可以发现只有搭配了合适的佐剂，例如AS02时，RTS, S疫苗的效果才最好。有了这个模型就能很好地判断在接种疫苗之后产生的免疫反应中哪些是保护性免疫反应，哪些是非保护性免疫反应。利用系统生物学方法还可以很好地解决因为疟原虫多样性带来的复杂问题。

此外，抗原结构设计方法也能解决复杂的疟原虫抗原多样性的问题。比如顶膜抗原1（apical membrane antigen, AMA-1）就是非常热门的一个疫苗候选分子，因为它能够有效抑制疟原虫裂殖子侵入红细胞。不过真要作为疫苗它还是不行，因为该蛋白存在抗原多样性问题，所以它的免疫保护效力太低，不适合作为疫苗。不过有研究发现，将两种不同的抗原结合起来可以对两种不同的疟原虫产生抑制作用。如果能有一个方法发现不同疟原虫的免疫显性表位，那么一定可以设计出具有广泛保护效力的超级疫苗。最近有报道称有人拓宽了AMA-1蛋白的免疫反应范围。还有人利用抗原结构设计方法对免疫显性表位进行了改造，将脑膜炎球菌（meningococcus）的抗原因子——H结合蛋白（该蛋白有三种不同的亚型）进行了改造，改造后的抗原能够刺激机体产生保护性抗体，而且这种保护性抗体可以识别各种天然的H结合蛋白分子。

5. 系统生物学的优势和劣势



5.1 赞誉声

系统生物学技术和信息可用于疫苗设计。因为我们可以通过系统生物学方法发现能够调控某一种特定免疫反应性质和质量的分子网络。如果将这些分子网络信息与疫苗的免疫保护效力结合起来，就可以发现我们所需要的，在接种疫苗之后能够被激活的免疫细胞特异性的分子调控网络，这样在设计疫苗时就能够做到有的放矢，比如可以通过某些经过恰当设计的抗原、佐剂以及载体等方式来激活这些免疫调控网络。还可以根据这些网络信息随时调整疫苗配方，反复进行小规模I期临床试验，不断对疫苗进行改进。在这个阶段只需要进行小规模临床试验是因为我们已经知道，疫苗与可用于预测疫苗效果的免疫反应调控网络的激活能力是呈正相关的。虽然患病的可能性非常低，但是这种免疫调控网络在绝大部分已接种人群中全都存在，所以没有必要像常规的临床试验那样招募好几千来进行统计学分析。我们还可以利用这种网络信息对不同配方的疫苗进行比较评估，看看哪一种疫苗对免疫网络的激活作用最大。最终，这些经过优化的疫苗就可以接受下一阶段临床试验的检验了。利用系统生物学可以做到在开展临床试验之前就大致了解疫苗的保护效力，这可以节省一大笔资金和时间，而且也可以挽救更多的生命。

5.2 批评声

系统生物学也会经常受到批评，因为它太过依赖计算分析，可是有一部分人认为计算机永远都不可能从各种高通量研究技术获得的海量信息当中发现有价值的生物信息，这些机器没有研究生物的感觉。可是这些持反对意见的人全都错怪计算机了，他们根本不知道计算机在系统生物学研究工作中到底占据了什么样的位置。在系统生物学研究工作中并不是自始至终都会用到计算机的，也不是完全依赖计算机获得最终生物学结果的，只是在将实验数据与实验假说相结合，构建生物学网络系统的时候才会用到它们。同样，我们也很难正确地评价计算机在疫苗学研究工作中的作用，这是因为到目前为止都还没有一个实验是以系统生物学研究的方式开展的。对使用计算机还存在另一种反对意见，这是因为我们还没能通过计算机构建的这些网络模型发现真正有价值的免疫作用机制。这可与我们的初衷不符，我们是希望能够利用系统生物学研究来预测疫苗的保护作用，最终达到加快疫苗开发的目的。如果这些数据能够为我们提供一些有用的信息，帮助我们了解疫苗能够产生免疫保护的机制还不错。还有人认为对血细胞进行分析毫无价值，因为这些循环细胞并不能真正代表起到免疫保护作用的免疫细胞。这一点质疑的确靠谱，对其它灵长类动物淋巴结细胞的研究的确让我们对免疫保护机制有了更进一步的认识。不过从实际操作层面来说，血细胞分析是在监测人体免疫反应时唯一可行的一种方法，也是在疫苗临床试验时了解疫苗保护力的唯一方式。

6. 改进实验方法可以加快疫苗开发进程

自从发现HIV至今已经过去30年了，可是我们一共只进行了四次疫苗保护实验，平均8年才开展一次。其中有两次实验发现仅靠抗HIV gp120蛋白的抗体不能给人体提供任何保护，有一次实验发现仅靠T细胞免疫也不能提供保护，另一次使用初次免疫-再次加强免疫方法（prime-boost regime）的实验发现结合B细胞免疫和T细胞免疫可能会有效果。也就是说我们至今为止一共只对三种免疫方案进行过验证。在面对疟疾时我们的情况也差不多，虽然有疟疾人体实验模型可用，也有很多种疟疾疫苗进行过I期临床试验，但是我们一共也就对两大类疟疾疫苗进行过检测，他们分别是多肽疫苗和RTS,S疫苗。值得注意的是，还没有有一款新型结核疫苗进行过疗效检测。如果我们真的想为疾病防控做点什么，那么一定不能再这样下去，不能再使用传统的策略，8年才进行一次实验。我们可以通过更有效的实验方法加快临床开发进程；利用系统生物学方法同时对好几种疫苗配方进行检测；还可以利用系统生物学方法辅助疫苗设计，打造出最有效的疫苗（图3）。

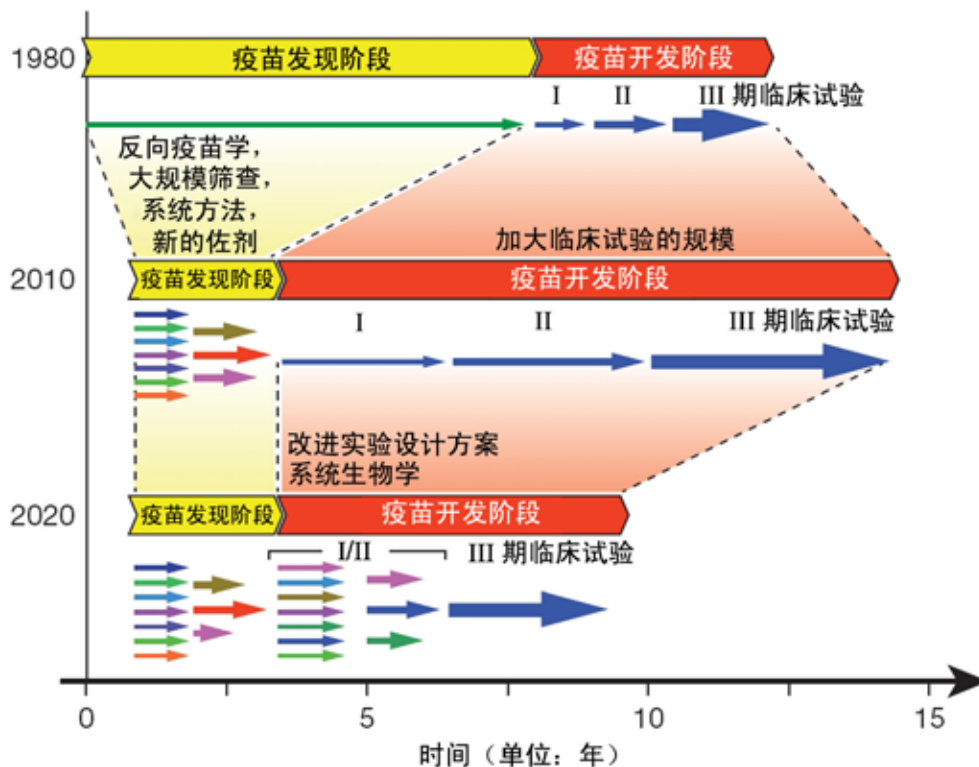


图3 近30年疫苗开发进程的变化情况。在20世纪80年代初期是疫苗开发最为困难的时期。当时技术手段有限，所以只能开发一些灭活的（killed）、减毒的（live-attenuated）疫苗以及类毒素（toxoid）疫苗和多糖（polysaccharide）疫苗。不过当时审批的要求比较低，所以临床试验的规模较小，只需要几百名志愿者就足够了，因此从这个角度来看疫苗开发的速度还是比较快的。到了90年代出现了DNA重组技术、基因组测序技术，所以加快了疫苗开发流程，同时也为很多以前不可能预防的疾病开发出了疫苗。高通量方法的出现让同时对好几种疫苗进行检测成为了可能，这极大缩短了疫苗开发的流程，可以迅速发现最好的疫苗。不过疫苗开发的整体时间和经费却有了大幅度的增加。今天要通过I期临床试验检测一个疫苗的安全性和II期临床试验检测保护效果所需要的志愿者数量要远远超出1980年时的水平。而且今天III期临床试验要求的志愿者人数已经大大超出了合理的范围，一款疫苗如果要通过审批，需要招募8万名志愿者参加III期临床试验。如果按照步骤先后进行I、II、III期临床试验，那么任何一款疫苗没有10年时间是不可能完成的。图中最底部的图形是我们最希望看到的结果，我们希望通过系统生物学和合理的临床试验设计方案可以加快疫苗开发的进程。可以在系统生物学技术的帮助下同时开展多个I期和II期临床试验，同时对多个试验项目进行检测和管理，直到发现最有潜力的疫苗为止。然后集中火力，为这一个疫苗开展大规模的III期临床试验，这样就能节省不少时间和经费。

要更有效率地开展临床试验需要各方面的全力支持，比如疾病高发区域以及资金方面的支持等。一般来说，一次为期3~5年的实验大约需要1亿美元的资金。科研单位一般都无力承担这么大的一笔经费开支。不过，要知道1亿美元和每年投入到HIV研究工作的预算相比连10%都不到。由于通过一个精心设计的疫苗保护实验可以得到非常重要的信息，哪怕实验失败了，疫苗没有显示出任何的保护作用也是如此，所以我们应该将疫苗保护实验工作放在首位。

我们可以通过同时检验好几种疫苗的方法来提高疫苗保护实验的效率。比如可以在一次大型的II期临床试验中同时对好几种不同的初次免疫-再次加强配方进行检测，可以利用系统生物学方法对每一个实验组进行详细的监测和分析，这样既可以检测疫苗的安全性也可以检测疫苗的保护性（即免疫反应）。这样我们就能发现哪些疫苗能够诱发相似的免疫反应，哪些疫苗能够诱发不同的免疫反应，还可以快速认识各种不同的疫苗开发平台（vaccine platform），激发更多的灵感。在早期临床试验中收集的数据可以帮助我们发现最有潜力的疫苗，然后再为这些“希望之星”安排更大规模的、具有统计学意义的实验，以检测它们的保护效果。虽然这种实验方式在早期可能会花费较多的经费，但是从总体来看，这种模式还是比较经济的，它不仅省钱而且省时，最重要的是它能够提高成功的机会。最近发现，利用初期实验结果来预测后期的免疫反应，并以此来设计临床试验也是完全有可能的。比如有一项研究发现，在接种黄热病疫苗3天和7天的时候采集的外周血单核细胞就可以帮助我们预测未来B细胞免疫反应和T细胞免疫反应的强度。另一个研究发现在接种禽流感病毒21天之后体内CD4+ T的比例也能用来预测未来产生记忆性B细胞的比例以及产生保护性中和抗体的能力，还能够预测出接种疫苗半年和一年之后体内记忆性CD4+ T的比例。

对整个疫苗管理流程的改变也会加快疫苗的开发进程，并且最终加快疫苗开发的脚步。有两个例子可以很好地说明这一切。第一个例子就是C群脑膜炎双球菌疫苗（meningococcus C vaccine）。这款疫苗的安全性已经得以证实，而且它也能够刺激人体产生具有保护效力的抗体，所以于1999年在英国得以大面积接种。接种不到1年，整个英国就再也找不到一例流脑患者了，所以可以说是这款疫苗挽救了很多人的生命。有人用经典的研究方法继续进行了至少5年跟踪研究，想看看这款疫苗的保护效果究竟如何，是否可以用于普通人群。另一款B群脑膜炎双球菌疫苗也在新西兰取得了类似的结果，当时新西兰正爆发流脑。这款疫苗在II期临床试验中被证明是安全的，也能够针对当时的流行毒株产生保护性抗体，于是新西兰当时就决定暂时同意该疫苗在全国范围内接种。结果1年之内，疫情消失了。这说明当发现疫苗有很好的保护作用时在4年之内就能够得到成熟且安全的疫苗产品。

正如图3所示，可以通过同时对更多的疫苗进行检验的方法加快疫苗的开发工作，当然，如果设计出更加合理的疫苗临床试验方案也会加快进入到III期临床试验的进程。

7. 结论

我们已经在开发HIV、疟疾和结核新疫苗的工作中取得了很多不错的成绩，如果能够对复杂的人体免疫机制有更多的了解，设计出更多更新颖的疫苗开发策略那么将取得更多的成就。改进临床试验流程，同时对多种疫苗和接种方案进行检测，利用系统生物学方法获得早期实验结果等等方法都会加快疫苗实验的进程，做到对新佐剂、新免疫方案和新抗原的快速检验。所有这些工作都会加快疫苗开发的步伐，也能加深我们对人体免疫机制的认识。

原文检索:

<http://www.nature.com/nature/journal/v473/n7348/full/473420a.html>


Roberta Kwok. (2011) THE REAL ISSUES IN VACCINE SAFETY. *Nature*, 473:436-438.

Heidi J. Larson&Isaac Ghinai. Lessons from polio eradication. *Nature*,473:446-447.

Julie Leask. (2011) Target the fence-sitters. *Nature*, 473:443-445.

THE CASE OF MEASLES. (2011) *Nature*, 473:434-435.

Rino Rappuoli& Alan Aderem. (2011) A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. *Nature*, 473:463-469.

 YORK、筱玥、小芳&李园枚/编译

生命世界 无奇不有

www.LifeOmic.com

热点话题

Hot Topics



生物防御战争的代价

自从2001年美国发生了炭疽（anthrax）恐怖袭击之后，美国全国已经花费了600亿美元用于防范生物恐怖袭击。但是投入这么大，却没能达到预期的效果。

小小的一支天花疫苗（smallpox vaccination）就让美国的生物反恐防线暴露了安全漏洞。2009年1月，20岁的美国海军陆战队一等兵 Cory Belken因即将开赴海外执行作战任务而接种了天花疫苗。但随后悲剧发生了，两周之后，Belken被诊断出患上了白血病，并且不得不接受化疗。用于制备这种天花疫苗的是一种毒力较低的活牛痘病毒，但是它有时候也会导致致命的感染。

可惜的是，面对天花，医生们手中只有3样武器，其中有2种还都处于试验阶段（是美国开发出来用于应对生物恐怖袭击的）。医生们给Belken使用了其中的一款抗体类药物，而且用药剂量提升到标准剂量的30倍，但是依旧无效。医生们使用的第二种药物是STS-246，但是之前只有一位与Belken一样因为接种疫苗而患病的患者接受过STS-246治疗。到医生给Belken使用第三种药物CMX001的时候，不幸的事情又发生了，Belken受到了细菌感染，而且感染扩散到了腿部，他不得不接受了截肢手术，锯掉了膝盖以下的两条小腿，这样才得以保住性命。在接受了上述所有三种药物治疗之后，Belken才开始慢慢恢复，所以我们也不知道究竟是哪种药物发挥了作用，救了Belken一命。

自2001年发生了炭疽生物恐怖袭击之后，美国就开展了大量的生物防御研究，但是发生了一些事情之后，大家开始对这类研究产生了怀疑，Belken就是这众多案例中的一个。就在911恐怖袭击发生之后不久，美国就发生了炭疽邮件事件，多个媒体和政治



人物都收到了含有炭疽杆菌的邮件，而且有5人因此而死亡，这在美国民众当中产生了极大的恐慌情绪。于是美国政府决定开展科学研究，寻找对策。他们希望针对天花、炭疽等生物武器开发出包括诊断、免疫保护和治疗药物在内的一整套防御体系。美国政府斥巨资在美国国立健康研究院（NIH）成立了生物医学先进研究与开发局（**Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA**），以推动基础研究成果的进一步开发和验证工作，同时还投资56亿美元启动了生物盾项目（**BioShield**），以专门负责购买已经成型的药物和疫苗类科研成果。但是，上述所有这些工作全都没有取得预期的效果。

据美国马里兰州巴尔迪摩匹兹堡大学医学院生物安全中心（**Center for Biosecurity of the University of Pittsburgh Medical Center in Baltimore, Maryland**）的分析，自2001年至今，美国联邦政府在生物防御方面已经投入了600亿美元。这些资金对美国正在崩塌的公共卫生系统的现代化改造也起到了一定的帮助作用。另外，**BioShield**公司还投资储存了2000万份牛痘疫苗，2875万份炭疽疫苗以及198万份治疗天花、炭疽和肉毒杆菌复合感染的四联药物。但是，很少有科研人员和政策制定者会对这些“成绩”表示满意，他们觉得仅仅拥有6种药物可以对抗天花、炭疽和肉毒杆菌这三种最致命的疾病是远远不够的。美国卫生与人类服务部（**US Secretary of Health and Human Services**）的**Kathleen Sebelius**在去年的一份声明中提到，他们这套生物防御体系，即诊断、疫苗、抗病毒药物和抗生素简直是漏洞百出、处处受阻以及到处碰壁。

批评家们认为问题主要出在决策者身上。他们没有做好策略规划，而且各部门之间缺乏有效的协调，目标又不够明确，关键是他们太天真了，以为只要花钱就可以买到一切。美国盐湖城犹他州立大学（**University of Utah**）传染性疾病预防专业的博士**Andrew Pavia**如此评论：没有证据显示，当局搞清楚了哪些问题才是需要解决的首要问题。同时他还提到：面对生物恐怖袭击，我们在基础科研领域需要关注哪些问题？在科研成果转化方面需要关注哪些问题？在储存相应的药品和试剂方面又需要注意哪些问题？直到今年早些时候，**Pavia**一直供职于美国国家生物防御科学咨询委员会（**National Biodefense Science Board**），该机构主要为美国健康与人口服务部（**US Department of Health and Human Services, DHHS**）提供与科技相关的咨询意见和建议。在去年3月，美国国家生物防御科学咨询委员会发布了一份报告——《对策在哪？》（**Where Are The Countermeasures?**），该报告给美国的国家生物防御工作提供了非常有价值的建议和意见。

除此之外，针对发病率比较低的，甚至是比较罕见的疾病开发治疗药物是一件比较困难的工作。即便是在万事俱备的条件下进行药物开发也是一件非常困难的事件，还有专家认为，投入的资金不够，没有对各大制药公司产生足够大的吸引力也是问题之一。美国防止大规模杀伤性武器及恐怖主义扩散委员会（**Commission on the Prevention of Weapons of Mass Destruction Proliferation and Terrorism**）成员**Randall Larsen**则认为，想想在近10年来我们已经在生物反恐领域里投入了600亿美元，这的确让人感到非常沮丧。问题在于这些钱是不是花对了地方。美国防止大规模杀伤性武器及恐怖主义扩散委员会在2010年1月调低了美国政府应对大规模杀伤性生物恐怖袭击的评级。



最该重点盯防的生物武器

上述提出的问题仍是目前的首要问题。由于经济不景气，如果美国国会到今年12月23日依然不同意财政削减计划，那么美国政府就很有可能会被迫削减NIH以及其他科研机构的科研预算。不过，还是有一些科研人员认为十年时间还不太可能看到回报，毕竟针对生物恐怖袭击的研究在十年前还几乎是一片空白，这十年是从完全白手起家的状态干起来的。亲身参与了生物防御研究以及相关政策制定工作的David Relman是美国斯坦福大学的一名微生物学家，他指出，从过去十年里投入的这笔巨大开销中他们也的确体会到了一些非常深刻的教训。如果他们当初的目标更明确一些，那么这么一大笔钱可能就会用在更合适的地方。不过在当时，他们真的也不清楚到底该干什么，也真的没有想到这项工作的难度有这么大。

这些从事生物防御研究的单位的资金主要都来自美国马里兰州贝萨斯塔（Bethesda, Maryland）的美国国家变态反应疾病及感染性疾病研究院（US National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID）。该研究院的科研预算在2003年猛涨至15亿美元，至今他们在生物防御工作方面一共已经获得了140亿美元的科研经费。批评者们认为就是这家研究院在早期对很多关键性的决策做出了错误的判断。

在2002年至2003年间公布的一系列报告中，美国国家变态反应疾病及感染性疾病研究院介绍了他们的科研资助计划，他们主要支持针对50多种首要病原体及3大类有毒物质开展的药物开发工作和疫苗开发工作。其中天花和炭疽这类危险性最高、最有可能用作生物武器的病原体被列为A类病原体，B类和C类主要包括通过食物和饮水传染的病原体，这部分与美国疾病预防控制中心公布的《候选病原体名单》（select agents）比较相似。美国国家变态反应疾病及感染性疾病研究院还投资了20多亿美元在全美国开设了15家实验室，这一举措属于当时提出的在美国计划、兴建和改造20家实验室从事高危病原体研究计划的一部分。

但是，有些专家认为为每一种病原体都开发疫苗和药物是一条错误的发展方向，这是因为有一些病原体很难用作生物武器，还有一些病原体即便被用作了生物武器，它们的危害也不是很大，但是为防范这些病原体投入的资金却是一个天文数字。这些专家们认为，为了更好地防御生物恐怖袭击，应该多储备一些可以用于治疗多种病原体感染的抗生素类药物和其它相关药物。Pavia指出，你们可以看看鼠疫（plague）和兔热病（tularemia）等细菌感染性疾病疫苗研发的投资情况，想想是谁做的决定，将大把的钱拿来为这些细菌病原体开发疫苗，而不是用于开发新的抗生素。

美国国家变态反应疾病及感染性疾病研究院在2007年调整了生物防御工作的研究策略，增加了对“广谱”类药物研究工作的投入。今年6月，一个美国联邦委员会建议应该对美国疾病预防控制中心的《候选病原体名单》进行一次修订。但是，美国国家变态反应疾病及感染性疾病研究院还是继续为鼠疫和兔热病的疫苗研究提供经费支持，而且他们还以兔热病举例解释说，科学家们通过对兔热病的研究发现了一些与其它病原体感染有关的人体免疫机制，所以对这类研究继续提供支持是非常有价值的。Michael Kurilla是美国国家变态反应疾病及感染性疾病研究院微生物学及感染性疾病分院下属的生物防御研究办公室的主任，他指着最近开展的广谱抗病毒药物研究工作介绍道，这项工作（广谱抗病毒药物研究）就是源自对Nipah病毒这种C类生物武器病原体的研



究成果。鉴于此，Kurilla认为对某些病原体以及大肠杆菌等模式微生物继续开展基础研究还是非常有必要的，他继续指出，如果因为大肠杆菌无处不在，所以每一个人都应该研究它，那么我们就永远无法获得通过对其它不那么常见的微生物开展研究得到的信息，也永远不会知道其它微生物的用处。

除了在生物反恐的基础研究领域发现了上述这些问题之外，批评者们对后来的生物反恐工作也持有诸多异议。比如，开发出的各种疗法和治疗药物并没有经过严格的临床人体试验的检测（不过对人体进行天花等病原体感染试验有悖伦理）。而且政府部门对于药物和治疗方案的研究工作也毫无头绪等等。

用于治疗天花的药物CMX001和STS-246就是很好的例子。CMX001是现有抗病毒药物西多福韦（*cidofovir*，是一种静脉注射的抗病毒药物）的改造产物。2000年，美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的化学家Karl Hostetler在北卡罗来纳州的三角研究园（Research Triangle Park, North Carolina）创办了Chimerix制药公司，用于生产西多福韦口服制剂。

2003年9月，美国国家变态反应疾病及感染性疾病研究院向Chimerix制药公司注资3600万美元，签署了一份为期5年的合作项目，希望Chimerix制药公司可以开发出用于治疗人体天花病毒感染的CMX001。在小鼠试验和家兔试验中都发现，CMX001的治疗效果非常好。于是，Chimerix制药公司与美国马里兰州德特里克堡的美国陆军传染性疾病医药研究所（US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases in Fort Detrick, Maryland）合作，对感染了猴痘（*monkey pox*，这是一种与人类天花病毒非常类似的病毒）病毒的猴子进行了CMX001的疗效评估试验。但是试验结果却并不理想，没有起到治愈效果，Chimerix认为这是因为CMX001在人体内和在猴体内的代谢途径不同所致。

与此同时，美国纽约的另一家制药公司SIGA则全力以赴地投入到了另一款药物的研究工作当中。SIGA公司开发的是一款小分子抑制剂类药物STS-246，它可以阻止病毒粒子的成熟。2006年，SIGA公司报道说在猴感染猴痘病毒的试验当中发现STS-246具有很好的保护效果。一边是Chimerix制药公司在到处争取科研经费，可在另一边，美国联邦政府却不断地投钱给SIGA制药公司。2010年10月，SIGA制药公司又和美国生物医学高级研究和发展管理局签订了一份合同，为他们的STS-246争取到了一份价值28亿美元的大订单。不过，Chimerix制药公司随即就提出了抗议，于是美国生物医学高级研究和发展管理局不得不将这份合同下调到4.33亿美元。

但是，在2009年发生的Belken事件表明，仅靠一两种药物是远远不够的，应对生物恐怖袭击的需要一个生物安全“军火库”。在联合使用了CMX001和STS-246之后Belken的病情才有所好转。曾经参与过2006年立法事件（该项立法活动直接促成了美国生物医学高级研究和发展管理局的成立）的美国前参议员Robert Kadlec承认，从实际情况看来，我们的确需要两种抗天花病毒药物。这一小插曲也告诉大家，开发对抗生物恐怖袭击新药的研发工作难度有多么大，尤其是在缺乏良好动物模型或人体患病及治疗数据的情况之下。比如天花病毒只感染人类，所以猴痘病毒还算不上是一个非常好的病毒模型。但是政府部门在考虑需要采购哪种药物，尤其是订单量非常大的时候经常都会需要动物实验的数据。而且，一些小型的生物技术公司也得靠这些动物实验的数据来争取科研经费。



美国马里兰州罗克维尔市（Rockville, Maryland）的Human Genome Sciences公司的执行副总裁Jim Davis指出，政府的管理流程也一直在不断地进行调整，美国联邦政府根本不知道他们需要什么。这让他们从事这一行的人都感到非常失望。2009年10月，美国食品与药品监督管理局（FDA）决定不给Human Genome Sciences公司开发的一款用于治疗炭疽杆菌感染的抗体类药物核发批准文件，但是美国生物学高级研究和发展管理局却已经和Human Genome Sciences公司签订了合同，要采购3.26亿美元的药物。Human Genome Sciences公司在向FDA提交药物申请时还以为他们符合条件，肯定没问题，但是FDA却认为只有比现有的抗炭疽杆菌药物——环丙沙星（ciprofloxacin）的疗效更好，才可能获得他们的批准。

Robin Robinson是美国生物学高级研究和发展管理局的局长，他介绍说他们正在投资，以帮助构建更好的动物模型。美国健康与人口服务部在2010年审议了医学反恐措施之后认为，应该给制药公司和生物技术公司提供更多支持，以帮助他们逾越基础研究和临床应用之间的鸿沟。美国健康与人口服务部还建议给FDA再拨款1.7亿美元，帮助他们升级生物反恐管理体系。

但是，对现有的生物安全防线进行修补需要投入更多的资金，所以有批评家认为之前花出去的600亿美元全都打了水漂。他们指出，耗费了5.338亿美元，由美国国土安全部（Department of Homeland Security）在全美30个城市设立探头，为监测可通过空气传播的生物恐怖武器而打造的“生物监视（BioWatch）系统”就是一个失败的明证。这套系统遭受诟病的部分原因就是因为它如果要发挥作用，需要技术人员手工采集气样，然后拿到实验室里进行分析，这样在最终的检测结果出来之前，10~34个小时就已经过去了，所以这套监视系统根本就起不到早期预警的作用。美国科学院（US National Academies）成立的一家委员会在去年发表的一篇题为《生物监视与公共卫生监控》（BioWatch and Public Health Surveillance）的报告称，生物监视系统面临着非常严峻的技术挑战和实际操作困难。新一代的生物监视系统正在研制之中，它将有望解决现存的一些问题。

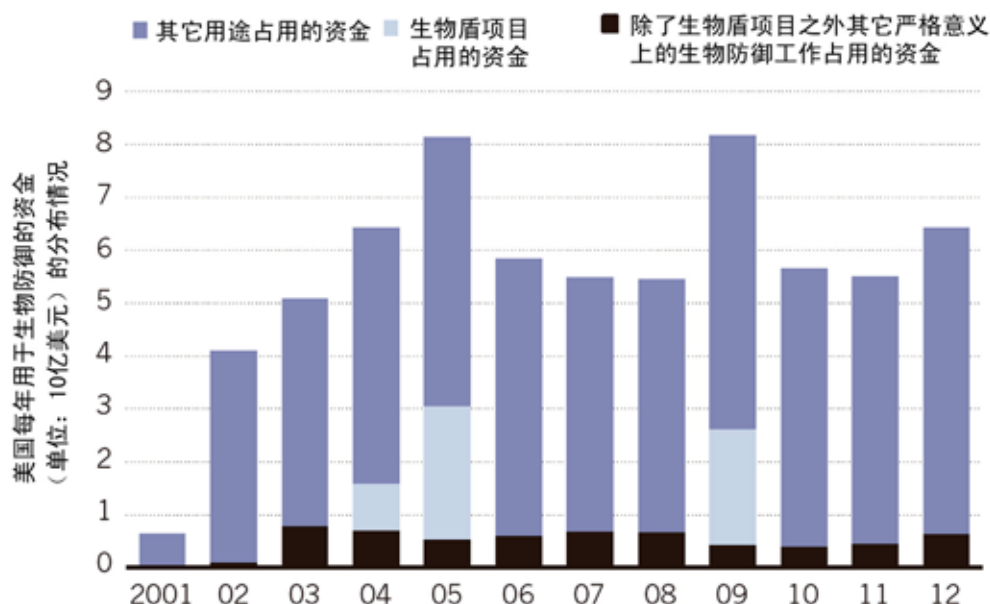
其实有很大一部分的生物反恐资金如下图所示的那样并没有投入到科研领域。美国疾病控制与预防中心收到了到目前为止最大的一笔科研经费，总计174亿美元，他们将其中的绝大部分投入到了长期以来一直缺乏资金的公共卫生基础设施建设工作中。这是因为美国疾病控制与预防中心认为美国如果面对现有的传染病都缺乏一整套有效的监测、预报和应对系统，那就更别提应对生物恐怖袭击了。

实际上，绝大部分的生物防御资金都投入到了其它的领域，就连美国生物学高级研究和发展管理局也亲自参与了抗流感药物的开发工作。实际上在所有600亿美元的生物防御经费当中，只有119.9亿美元是真正花在了生物防御领域。这也就是说从2001年到2011年这10年间，平均每年只有10亿美元用到了生物防御工作中。

制药公司们总是说要开发一款新药，至少需要10年时间，投入8亿美元才有可能获得成功。所以，在生物防御领域如果要取得一些成绩还得继续加大投入。Kadlec建议美国政府今后每年应该在生物领域至少投入100亿美元。

数十亿美元的生物反恐战争

美国的生物防御资金除了投入到生物防御工作当中之外还投入了其它的一些领域，比如公共卫生领域等。美国政府的生物盾项目主要负责购买已经开发完成的生物防御药物和疫苗。



资金争夺战

这些资金似乎还是不够用。生物盾计划预计到2013年结束，美国国会建议在2014至2018年间再给该项目投资28亿美元，这和之前投入到该项目中的资金数目相当。但是在其它方面则会削减预算，比如在公共卫生基础建设方面就会遭遇这方面的问题。在过去三年间，美国当地的卫生部门就已经因此削减了2.9万个工作岗位，这相当于有19%的卫生工作人员失业。

观察家们认为美国联邦政府现在应该好好审视一下生物防御策略，制定出一个更加合理、更加协调的策略，更加有利于平衡针对某种病原体的特异性药物的开发与广谱药物开发工作的策略。Relman认为，如果他们预计到2011年能够建造起一座防御军火库，那么我们就应该针对候选名单中的前几名展开重点攻关。然后还需要开展其它工作，为创新和产品开发打下坚实的基础。

美国明尼苏达州明尼阿波利斯市（Minneapolis）明尼苏达大学感染性疾病研究与政策中心（University of Minnesota's Center for Infectious Disease Research and Policy）的主任Michael Osterholm认为，十年之后的今天，他们站在了一个转折点上，这十年间走过的路是在过去需要上百年才能走完的。现在，为最坏的情况做好应对准备可能就是美国政府的最佳选择。

附表：

生物防御十年大事记	
时间	事件
2001年10月~11月	美国多家媒体和政治人物收到了炭疽邮件（Anthrax-laced letter）。事件中5人死亡，美国FBI对此事展开了大规模调查。 
2002年6月	美国总统George W. Bush签署法令，罗列了一份《候选病原体名单》，名单中将包括天花病毒和炭疽杆菌（如图所示）等所有最有可能成为生物武器的各种病原体。 
2004年7月	生物盾计划（Project BioShield）启动，这是一项耗资56亿美元的项目，主要目的是购买并储备各种应对生物恐怖袭击的药品和用具。
2004年11月	美国加利福尼亚州南圣弗兰西斯科（South San Francisco, California）的VaxGen公司获得了生物盾项目提供的8.77亿美元，以用于开发炭疽疫苗。不过，由于VaxGen公司没能达成既定目标，该合约于2006年终止。
2006年12月	美国国会成立了生物医学先进研究与开发局，专门负责管理生物盾项目。
2008年7月	美国马里兰州德特里克堡美国陆军传染性疾病预防研究所（US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases in Fort Detrick, Maryland）的科研人员Bruce Ivins（如图所示）在美国FBI准备以发动炭疽袭击罪名起诉他时自杀身亡。 
2009年7月	生物医学先进研究与开发局向美国马里兰州罗克维尔市（Rockville, Maryland）的Human Genome Sciences公司订购了4.5万份炭疽治疗药物，可是不久之后，这款药物却没有获得美国食品与药品监督管理局的批准。
2010年2月	美国司法部裁定Ivins一人对炭疽恐怖袭击负责，同时宣布结案。
2011年6月	一家咨询委员会建议对《候选病原体名单》进行修订，去除危害不太大的病原体，只包含最具威胁的病原体，如图中所示的埃博拉病毒（Ebola virus）。 
2011年6月	美国立法委员建议对生物医学先进研究与开发局再次授权，同时建议在2014至2018年度给生物盾项目拨付28亿美元的生物反恐经费。

原文检索：

Erika Check Hayden. (2011) THE PRICE OF PROTECTION. *Nature*, 477:150-152.

 YORK/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

联系人：蔡小姐

生命百态

Amazing Lives

鸚鵡为何会说话？



目前，一项世界上开展时间最长的野生鸚鵡研究转而关注一个新问题：在野生环境中，鸚鵡们相互之间在说些什么？

1. 人造鸟巢有助研究鸚鵡生态学及其生命历程

时间回溯到1985年7月，当Steve Beissinger在这块工作牧牛场研究食肉鸟类时，注意到一对绿尾鸚鵡在篱笆桩中空的地方筑巢。忆及此事，这位来自伯克利加利福尼亚大学（University of California）的生态学家指出，鸚鵡通常把窝筑在高高的树顶上，这使得对它们的研究变得极为困难。可是，这对小夫妻却把家安在离地面仅有几英尺的地方。于是我马上产生了一个念头，它们会不会愿意在人造鸟巢中住呢？。

两年之后，Beissinger试验了数种设计图，终于构建出了一种人工鸟巢。它是一条1米长的聚氯乙烯（PVC）管子，其内部衬以铁丝网，顶部和底部各有一个可移动的盖子。然后，他在管子的底部铺上木刨花，再把这个新发明固定在牧场的木桩上，静静地等待新房客的到来。大约一个月之后，一对如长尾鸚鵡般大小的鸟儿（学术上被称为绿腰鸚哥（*Forpus passerinus*）搬来定居了。第二年，Beissinger增加了40个PVC鸟巢，很快，许多新鸟巢就被鸟儿占据了。

如今，牧场的篱笆一线看上去就像是鸚鵡专用的公寓社区。在那儿，成双成对的鸚鵡夫妻们正忙着筑巢，雌鸟常常与鸟卵和雏鸟一块儿呆在鸟巢里，直至丈夫觅食归来才露出芳颜。每当雄鸟带着满咀（嗦囊）的种籽回来分给家人时，所有的家庭成员都会报以短促的唧唧喳喳声。同时，羽翼初长的雏鸟们闹哄哄地聚集在附近的芒果树上，也吵着要享用一顿美餐。

世事总是那么奇妙。尽管Beissinger在1987年时并未意识到什么，但其实他已经开创了迄今为止世界上开展时间最长的野生鸚鵡研究。而今，这个科研项目已经步入了第24个年头，这使得鸚鵡研究足以与Jane Goodall在坦桑尼亚的黑猩猩长期研究和Cynthia Moss在肯尼亚的大象研究相提并论。而且，它正如上述所言的那些著名研究一样，通过跟踪个体动物来改变人类对它们（如黑猩猩、大象）的认识，从而为我们敞开了关于鸚鵡的思维和行为的全新窗口。对此，一位在亚利桑那州圣多纳的美国鱼类及野生动物署（U.S. Fish and Wildlife Service）退休的鸟类学家Noel Snyder评论说，这个牧场试验点“是一个非凡的系统”，它产生了“数据的金矿”，这是因为人们“能够观察到鸟儿们完整的一生，并能进行试验性的操作。”

Noel Snyder的评论并不为过。正是因为Beissinger的人造鸟巢（目前数量已达106个），研究人员才得以发现鸚鵡的生态学及其生命历程的诸多细节问题。而今，这个项目已然进入了关注鸚鵡交流技巧的新阶段。就在上周，由康奈尔大学（Cornell University）的一位研究生和一位叫Karl Berg的鸟类学家带领的研究团队报告说，野生鸚鵡雏鸟的联络性鸣叫——一种功能类似于叫唤某个姓名的鸣声——是没有基因编码的。事实上，它们从父母那儿学会



了这种呼叫，大概就跟人类的小孩学会自己的姓名一样。这份报告由Berg等人写成了一篇论文，发表在《皇家学会学报B》（*Proceedings of the Royal Society B*）上。

Berg的这项研究首次为野生鸚鵡的学习性发声提出了实验证据。由于雄性和雌性鸚鵡在其整个生命历程中都能学会新的呼叫声（相比之下，大多数鸣禽都是只有年轻的雄性才能学会），Berg等人认为，鸚鵡很可能是研究人类如何获得说话能力的最佳动物模型。

不过，Berg表示，想要知道野生鸚鵡们彼此之间在说些什么，以及它们为什么会说话，需要长期的数据以及对鸚鵡生态学的深刻理解才行——而这正是牧场试验点所提供的东西。他说，“你不能光走进森林里，去为各个鸟巢交换鸟卵”，以期发现它们的鸣叫是天生的还是后天学会的。Berg的研究论文助手，康奈尔大学的行为生态学家、名誉退休教授Jack Bradbury补充说：“你必须知道它们的亲代种系。而在我们的星球，没有其它任何地方能像这里（牧场试验点）一样专为鸚鵡而设了。”

2. 鸚鵡真的会“说话”吗？

自打亚里士多德的时代起，人们就已经知道鸚鵡的聪明伶俐了，它们对人类的单词和语句拥有灵敏的记忆力以及不可思议的模仿能力。鸚鵡就像人类一样，是一种进化出了连续发音能力并能与其同胞交流的社交性动物。当它们被豢养时，它们不仅仅是对跟它们说话的人类做出反应（这种反应是狗、猫、黑猩猩及其它动物也能做出的），而且还能口齿清晰地做出回答，几乎就好像是在顶嘴。有时候，这些豢养的鸚鵡甚至还会在正确的场合下使用人类语言，正如那只被研究了30年的著名非洲灰鸚鵡Alex所证明的一样（*Science*, 11 February 2000, p.980）。

那么，鸚鵡Alex真的会“说话”吗？尽管它的才能令人印象深刻，但研究者们依然在探讨其语言背后的含义。许多人认为，要想真正搞清楚鸚鵡擅于说话的天赋，还需要知道它们的这种能力在自然界中产生的目的何在，以及为什么会优先进化出这种能力。位于拉斯克鲁塞斯的新墨西哥州大学（New Mexico State University）有一位行为生态学家Timothy Wright就提出了类似的问题：为什么这种鸟会耗费如此多的时间、精力和智能在发音上呢？有趣的是，他早前发现黄颈亚马逊鸚鵡（yellow-naped Amazon parrot）的叫声带有地方口音。Snyder则表示说：“找出发音对鸚鵡个体到底有什么好处并不是容易的事，这其中的逻辑叫人难以捉摸。”我们所知道的是，大多数种类的鸚鵡都挺长寿，它们把巢筑在高高的树冠上，还喜欢长距离飞行。所以，人们很难给它们配备无线电发射机——甚至连标准的鸟束带都没法绑上去——因为某些种类的鸚鵡能用其强有力的喙把带子扯掉。而且，大多数种类的雌雄鸚鵡看上去都是一样的，就连把它们区分开来都是一件头疼事。

现在让我们回到牧场试验点。在那儿，Beissinger最初的兴趣是鸚鵡生态学。他说：“由于偷猎行为和栖息地丧失，鸚鵡成为目前世界上最受威胁的鸟类之一（三分之

一的新世纪鸚鵡种类正处于灭绝的危险之中)。然而,我们却对自然界中的它们所知甚少。而这里就为我们提供了一个机会,让我们去发现它们在做什么。”

在搞人工鸟巢的这些年里, **Beissinger**及其团队用束带为**8500**多只南美小鸚鵡作了标记,记录下它们努力尝试的**3000**次筑巢工作,并跟踪了**16000**只鸟卵的命运。在此过程中,科学家们每天都对人工鸟巢进行监测,他们为每一只鸟卵标上编码,然后处理新生雏鸟,给它们测量称重,并把可塑的铝制彩带系在它们纤细的腿上。令人不可思议的是,鸚鵡们居然大度地容忍了这些爱骚扰别人生活的科学家。也因为如此,每一只束带鸚鵡及其家族谱系的记录都保存了下来,这样,研究者就能知道它们之间谁和谁有血缘关系了。

Beissinger等人在《动物行为学报》(*Animal Behaviour*)、《海雀》(*Auk*)和《生态学通讯》(*Ecology Letters*)等杂志上发表了一系列论文,报道了南美小鸚鵡复杂的社会系统。在此系统中,雄性鸚鵡的数目比雌性多,却遵守一夫一妻制。强壮的鸚

鵡夫妻为了得到高价值的人工鸟巢,会与竞争者激烈搏斗(这可能有助于解释上面的问题,即为何这些小鸟宁可忍受研究者的摆弄,也不肯放弃人工鸟巢)。值得一提的是,一只单身的鸚鵡几乎不可能保住自己的鸟巢,因此要是某对做父母的鸚鵡不幸死亡或被捕猎,那么其它鸟儿就会趁虚而入,杀死雏鸟,抢占鸟巢。这往往导致整个家庭的毁灭。这一发现对美国野生鸟类入境规定的起草产生了影响。



研究者正在测量小鸚鵡

Beissinger的工作也为**Berg**的鸚鵡交流研究打下了基础。**Beissinger**指出,他们把这种鸚鵡的生态学、群体统计学、社会系统以及孵育异步性的问题都解决了(这意味着鸟巢里的雏鸟年龄范围可由出生几天到**2**周不等,并且不影响研究的进行);正是因为他们已经了解了上述问题,**Berg**才得以研究它们的发音说话。就在**5**年前,**Berg**开始了鸚鵡发音的研究,并将此作为他的博士论文课题。

3. 在野外研究鹦鹉如何发声

豢养中的鹦鹉会模仿人类的语音及其它声音。但据Bradbury及其他研究者证实，在野外，鹦鹉会相互模仿彼此的声音。它们会以配对或组团的形式相互呼应，甚至还能配出地方口音来。

Berg为了弄清南美小鹦鹉如何学会这种发音，就从最基本的鹦鹉鸣叫——联络性鸣叫着手研究。不过，就连他自己也承认，在人类的耳朵听来，这种鸣叫根本就没什么含义——不过是一串简单的唧唧声罢了。照Berg的说法，我们的耳朵无法听出这些鸣叫声中的变化和信 息，因为“它们讲得实在太快了，在你打喷嚏的当儿，鹦鹉夫妇就能够发出20个联络性鸣叫。”要是把这些鸣叫按我们耳朵的接受能力慢速播放的话，那么一只鹦鹉单个的唧唧叫声听起来就是这样的：eh-ehhh-gehhlll-grrr-whoeeeee（播放鹦鹉正常速度及慢速的联络性鸣叫音频的网址：<http://vimeo.com/26317334>）。“所以，仅仅靠听，你是听不出它们在说什么的。并且，你也不可能像模仿某些鸣禽的调子一样，用吹口哨的办法模仿出这种鹦鹉的鸣叫声。”Berg还指出，他们能够研究鹦鹉的唯一办法，就是把它们的鸣叫转换成图谱，然后用电脑程序来运行它们。借助这种方法可以寻找某些细微的相似点，以及Bradbury及其同事Kathryn Cortopassi耗费数年致力研究想要发掘的东西。

在研究中，他们发现，南美小鹦鹉就像其它种类的鹦鹉一样，运用多种方式的联络性鸣叫来与它们家的其它成员进行交流。比如说，当一只雄鹦鹉返回鸟巢时，它会发出唧唧的叫声。而它的妻子可能用她的语言或者它们俩的语言回应丈夫，仿佛在说：“Joe，我听到你的声音了。Betty在这儿呢。”不过，Berg猜测，这小两口还在交流别的信息。他指出，在它们的鸣叫中，蕴含的信息绝不止是‘你好啊，亲爱的，我回来了。’这些话。但到目前为止，他还没能证实这个猜测。确实，准确说明鹦鹉鸣叫背后的基本生物学和认知是很难的事。而且，研究者们甚至还无法证实鹦鹉的鸣叫是后天学会而非天生就懂的，尽管豢养研究暗示了这一点。



为鹦鹉提供甜蜜的爱巢。一对野生南美小鹦鹉宣告54号人工鸟巢属于它们。

Bradbury曾在哥斯达黎加研究一种大型鹦鹉——橙顶锥尾鹦鹉（orange-fronted conure）。他猜测，当锥尾鹦鹉还在巢中接受喂养时，就已经学会“chee”这种联络性鸣叫了。Bradbury不无遗憾地指出，他们还是不可能获得足够多的样本数来证明这一点。确实，如果他拥有一窝锥尾鹦鹉，并且研究过程持续一个季度，就已经够幸运了。

而在牧场工作，并拥有106个人工鸟巢和20年鹦鹉家族谱系资料的Berg则不同，他拥有完美的组织来探索这个问题。他把9个鸟巢中的鸟卵整窝地进行相互交换，目的是使它们被无血缘关系的养父母抚养长大，而养父母与其生物学意义上的父母具有不同的鸣叫声，只要跟踪观察雏鸟的行为，问题就迎刃而解了；然后，他再另外启用八个鸟巢作为对照。在雏鸟孵出之后，Berg每周都会用视频和音频记录下鹦鹉父母回家及离家时鸟巢内外的情形。

在康奈尔鸟类实验室（Cornell Lab of Ornithology）中，Berg把各个声音谱图进行对比，并从统计学意义上分析了5000个这种联络性鸣叫。他发现，这些鹦鹉父母定下了一个基本的鸣叫模板，这个模板是每只雏鸟都能听懂的，只是把它稍微修改了一点点，才形成自家独有的联络性鸣叫。那么，不管雏鸟的生身父母是谁，只要它们在同一家庭里被孵出来，就都能学会这些略有相似的鸣叫声。这样，一家人在离窝之后还能够认出彼此。有趣的是，南美小鹦鹉就像人类一样，会延长照料孩子的时间，它们在雏鸟羽翼初长之后，还会继续喂养3周。平时，这些年轻的小鹦鹉栖息在同是羽翼初长的伙伴中间，共同构成鸟数多达300只的大型社会群体。对此，Berg认为，它们这样聚集，只会使其父母更难从中找到自家的孩子。所以如果没有联络性鸣叫，它们可就一筹莫展了。

对于这项研究的结果，其他学者认为是具有说服力的，但他们希望了解更多。Wright表示，Berg的研究抓住了问题的核心，即它们为什么一直学习其父母原始的联络性鸣叫。通过对南美小鹦鹉的研究，我们才有机会发现这种学习是否延伸到其成年阶段。现在看来确实如此，因为鹦鹉夫妇能够相互呼应对方的鸣叫——不过，问题又出来了，它们为什么还要继续学习呢？

这个问题目前似乎还没有明确的答案，但我们显然可以想到下一个问题：鹦鹉父母是否故意把自己的联络性鸣叫告诉雏鸟，就像人类的父母把孩子的名字告诉他们一样呢？Berg指出，目前为止，还没有证实其它种类动物也会有这种做法，但对于鹦鹉来说，这种行为有助于年幼的雏鸟在高度社会化的群体中建立自己的身份。

另外，还有科学家很想知道，这种鹦鹉从多小年纪开始学习它们的鸣叫。纽约亨特学院（Hunter College）的一位生物心理学家Ofer Tchernichovski如此评论，Berg的研究表明，南美小鹦鹉能够在很早的阶段就进行发音学习，这不就跟人类婴儿的牙牙学语差不多吗？



KARL BERG表示，不可思议的是，他们却在野外环境中完成了结果的证明。图片来源：康奈尔大学。

对此，Berg指出，科学家们目前仍然在讨论人类婴儿何时形成语言，又是如何形成的（见Science, 21 May 2010, p. 969）。他表示，鸚鵡可能就是研究这个问题的最佳动物模型。他这番话表明，鸚鵡就像人类婴儿一样，没有天生的说话能力，完全处于无助的状态，但它们却拥有容量相对较大的大脑和可持续发展的童年时期。因此，鸚鵡也像人类一样，能在开始学会它们的“名字”时触到关键的成长里程碑。Berg对此表示，在鸚鵡和人类之间有着某种适度的进化趋同。

最后，Berg对他的研究如此评价：在某种程度上，我们的结果并非不可思议，但不可思议的是，我们却在野外环境中完成了结果的证明。

原文检索：VIRGINIA MORELL. (2011) Why Do Parrots Talk? Venezuelan Site Offers Clues. *Science*, 333: 398-400.

 文佳/编译

研究前沿

www.LifeOmics.com

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of four people standing on the ground, two on each shoulder, and one person standing on the shoulders of the two in the middle. The text is overlaid on the center of the image.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



www.LifeOmics.com

www.LifeOmics.cn