

既不造成药物依赖,又无明显副作用

新型止痛药:对药物成瘾说“不”

本报记者 姜靖 综合外电

让无人机在天上好好飞

美「空中搜索网」项目将监管城市上空无人机

本报记者 聂翠蓉 综合外电

客机和直升机可以通过驾驶员向空中交通控制中心报告它们的飞行情况,即使驾驶员没有及时汇报,这些飞机足够大,用雷达很容易探测到,因此随时都在监控之下。但在商业用途和无人机爱好者的推动下,城市上空的无人机已经越来越多,雷达系统现在还没有好办法对它们进行跟踪监管。

“空中搜索网”让无人机和谐飞行

对于无人机这一新鲜事物,目前还没有开发出向交通控制中心发送它们所在位置的系统,即使设计出这样的系统,也不敢保证所有的无人机都能遵守。现在,美国国防部高级研究项目局(DARPA)想要改变这种现状。

DARPA于9月14日宣布了一个新项目,取名“空中搜索网”。DARPA发布的公告称,空中搜索网项目将寻求创新型技术,为大城市内飞行在1000英尺以下的无人机提供长期、大范围的管制,空中搜索网主要保护军用无人机免遭海外攻击,但最终目标是在民用领域保护美国特大城市居民免遭恐怖分子利用无人机实施的恐怖威胁。

美国国家航空航天局曾在今年测试过自主研发的无人机空中交通管制系统(UTM),允许大量无人机同时在空中飞行,不会与其他无人机和直升机相撞。UTM允许无人机操作员输入飞行计划并核实飞行计划,当它与其他无人机发生冲突,系统会拒绝其飞行请求。

DARPA在声明中表示,现在保护大型飞机的空中跟踪工具和挑战,这些工具无法满足需求。

运用软件已非常成功,但低空飞行的无人机是更棘手的挑战,这些工具无法满足需求。

DARPA想要绘制出空中所有无人机特别是无人知晓、怀有敌意的战区无人机的位置图。为追踪城市上空的无人机,DARPA想要这个搜索网里每个无人机都当作监管节点,随时提供其附近一定范围内的无人机情况,不管这个无人机是停在某处暂停休息还是正在飞行之中,都要统计到网络中。DARPA想要利用现有传感器和能负担得起的低成本硬件建立这个监控网,并计划9月26日开会,听取相关人士对这一项目的意见。

反激光干扰器可保护无人机

无人机即将装上第一批激光器设备了,这些设备不是用来攻击敌对目标,而是用来阻击那些试图将它们从空中击落的敌方激光器。

激光逐渐进入军备竞赛领域。随着越来越多的国家为军队装备高能激光武器,新的防御系统成为军队急需。现在,可保护无人机的反激光干扰器Helios进入了我们的视野,它能保护无人机和其他武器免遭敌方攻击。

自行飞行的无人机非常容易受到地面上车载或手持的全新激光设备的伤害,因为没有飞行员,当激光破坏了飞机的光学系统后,无人机会容易失去方向感,最后从空中坠落下来。

美国加利福尼亚州专门从事动力系统和光学系统前沿技术研究的公司Adsys Controls开发出这款反激光干扰器,公司首席执行官布瑞安·高德伯格并没有对外详细说明书其工作原理,许多细节还无从了解。但其主要思路是,能探测到即将射过来的激光束并识别出激光束的能量、波长、脉冲和来源地等关键特性,然后反过来向敌方激光器发出一束低能量的激光,来干扰敌方激光的控制系统。

返回的反射光看起来特别像向目标靠近的原始激光,它能够欺骗敌方激光器让它们误认为已经击中目标无人机,其实激光距离目标还有好几米远。“与短暂关闭信号相比,它能对后续激光进行跟踪形成动态的持续保护,但现在买它还不是时候。”高德伯格说。

但是这款反激光干扰器的“技巧”遭到了多方质疑。质疑者认为,如果敌方激光器也能像它一样捕捉到干扰器的激光特性,反激光干扰器岂不是“手足无措”?

不知从何时起,止痛药已经成为一种常备药。然而,止痛药的过度使用不仅造成药物依赖,还会带来危害性副作用,甚至导致死亡。

止痛药也让詹姆斯·扎迪纳“烦不胜烦”。每当发表了新论文或被评论文章提及止痛药,这位美国杜兰医学院的研究员位于新奥尔良实验室的电话就会响个不停,电子邮箱也会爆满。来自全国各地的患者向他诉说着各种“不堪承受之痛”。新药何时上市?面对这个被问及千百次的问题,扎迪纳只能无奈地回复说,现在还不行,但他正快马加鞭研制新药。话虽这么说,但他知道,这非常难。

过去20年里,扎迪纳始终奋战在对付人类古老的敌人——疼痛的最前线。他试图研制一种新型止痛药,既不会产生药物依赖,又不会有像奥施康定那类处方阿片类药物的副作用。

据《麻省理工科技评论》报道,最近,伴随着因食用阿片类药物而死亡案例的增多,以及药物依赖在美国的泛滥,扎迪纳感到前所未有的紧迫感。像海洛因那样的阿片类处方止痛药,可能使得人们身体对它产生依赖。美国国家药物滥用研究所管理人员及美国国家卫生研究所疼痛联盟创始人大卫·托马斯认为,几十年来,研究人员一直致力于将止痛药物中的成瘾特性与疼痛缓解的特性进行适当的分离,但要两者进行分离又谈何容易。

但是扎迪纳和他的团队在《神经药理学》杂志上发表的一项研究表明,他们在治疗老鼠疼痛的过程中并没有产生阿片类药物五种常见的副作用,包括耐受性增加、运动功能障碍和呼吸困等等。这些副作用往往是服用阿片类药物致死的原因。接下来他们将进行人体测试。

现状——阿片类药物仍当常用止痛药

缓解人们长期以来经受的痛楚,又不对人体健康造成损害,这是人们一直努力的方向。然而,相比美好的愿景,现实要残酷得多。

据美国国家药物滥用研究所调查显示,多达8%的病人服用尼古丁类止痛药治疗慢性疼痛的病人中有8%会对药物产生依赖。在托马斯看来,这导致有一段时间人们很难拿到阿片类药物来治疗疼痛。这种情况在上世纪90年代得以改变。诸如奥施康定等新型阿片类药物的出现,缓解了医生与某些病人对止痛药的需求。当时,医生和病人认为,美国有大约一亿慢性疼痛病人正在忍受不必要的痛苦。

正可谓矫枉过正。时至今日,即使有更好的替代药物可供选择,阿片类药物仍被当成缓解疼痛的默认药物。密歇根大学慢性疼痛与疲劳研究中心主任丹·克鲁表示,现在许多医生认为,阿片类药物对任何疼痛都有效,他们习惯于直接告诉病人,如果真的无法承受疼痛就试一下,尽管明知服用这些药物有成瘾的危险。

由此一来,造成非常可怕后果。数据显示,美国仅在2014年,就有超过18000人死于阿片类药物的过量使用,约平均一天就有50人,是2001年的三倍多,这其中还不包括那些因对止痛药依赖进而转向吸食海洛因的人。最近,疾病控制与预防中心官员甚至认为,这一问题的严重性堪比1980年艾滋病的大规模流行。

然而,研制对人类健康无害的止痛药却异常困难,主要是因为人体的疼痛传导机制非常复杂。无论是身体外层皮肤的划伤,还是严重创伤导致的神经细胞受损,都会被大脑认为是疼痛信号。现在,克鲁和其他研究员发现,疼痛可能来自第三种情况——信号在大脑神经细胞内的错误释放。

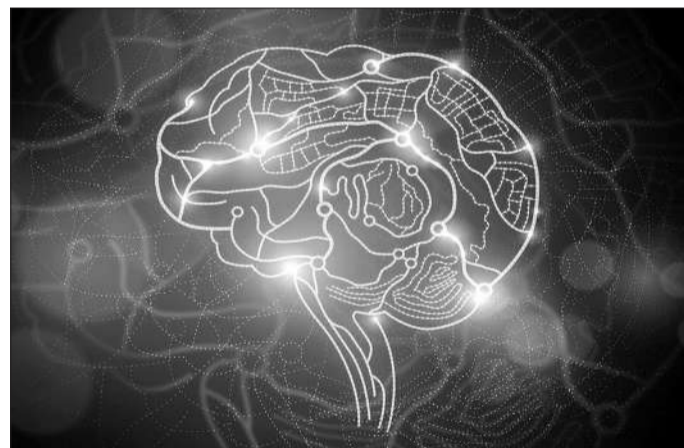
这些不同疼痛机制的存在也意味着,解决阿片类药物问题的途径不尽相同,当扎迪纳等试图消除阿片类药物的危险性时,其他科学家或许正围绕其他疼痛机制来研发新型止痛药。

机制——减弱身体传到大脑的痛觉信号

减少疼痛最主要的方式就是直接减弱身体传递到大脑的痛觉信号,即停止大脑对疼痛的反应。

人体几乎所有组织都有被称为“痛感”的神经末梢,这些细小纤维的工作就是收集信息并将其传输到中枢神经系统,使大脑产生疼痛反应。这些神经末梢作为疼痛传感器,其中一部分能对压迫做出反应,当受到压迫刺激时,他们能够向脊髓发出电脉冲,从而使我们能切实感到疼痛;还有一些神经末梢能够对温度变化做出反应,当受到过热或者过冷刺激时就会产生疼痛信号。当身体受伤时,炎症细胞向受伤部位聚集并释放至少12种不同的化学物质,引导其他细胞对抗并清理病原体、修复受损组织,同时炎症细胞也会刺激受伤部位的神经末梢触发更多疼痛信号。像脚蹼及膝盖扭伤这类局部损伤,通过热敷或服用布洛芬这类消炎药足以抑制疼痛信号。

有时,如遭受严重损伤、截肢及糖尿病神经病变时,神经纤维或神经细胞本身会发生生理性痛



变,神经细胞内一些基因可能被激活或抑制。活性细胞器如钠离子通道——一种允许钠出入细胞的蛋白质,能够产生电脉冲,其数量或类型会发生改变。通过这些电脉冲,神经细胞之间能够进行相互交流。即使没有外在的刺激因素,额外的钠离子通道的突发活动,也能使神经爆发电活动。“自发的,甚至没有伤害性刺激”,耶鲁大学神经学教授斯蒂芬·韦克斯曼解释说,这会使人们感到极为疼痛。化疗就是一个常见原因,“有时它导致的疼痛是如此严重,以至于病人会说‘它是如此令人难以忍受,我宁愿死于癌症也不愿忍受这种治疗的疼痛’”。

钠离子通道有9种。牙科诊所使用的局部麻醉剂使所有钠离子通道失活,从而达到止痛的目的。一般止痛药物则不行,因为有些钠离子通道存在于脑和中枢神经系统中。韦克斯曼等人正在寻找一种起关键作用的钠离子通道,他在某一罕见基因突变所致的不表达这种钠离子通道的人群中发现了这种可能性。因为体内缺乏这种钠离子通道,这些人一生都感觉不到疼痛。相反,如果一个人天生就拥有一个比较活跃的通道,这将会使得他对疼痛的感受如同深陷熔岩般煎熬。

基于韦克斯曼的研究,美国辉瑞公司开发了一种药物,现已在5位患者身上测试,类似止痛药物正在研制过程中。至少在理论上,这些药物不会有太大副作用。

突破——新型止痛药能关闭疼痛开关

神经系统包括脑、脊髓和周围神经,其中,脊髓是低级中枢,接受周围的神经信号并传出大脑的命令。我们的周围神经是疼痛感受器,它将疼痛信号传入脊髓,脊髓中的神经细胞再将疼痛信号传入中枢神经和脑内的神经元,这正是使我们感受到疼痛的部位。这也是所有阿片类药物,从奥施康定到海洛因和吗啡发生作用的位点——通

过绑定神经细胞连接处的μ受体,就像关闭激活神经细胞的开关,减少神经细胞的活跃度。因此,当服用了这类药物,大脑里的神经细胞对周围神经细胞传递来的疼痛信号就不再做出响应。

纽约大学医学院急诊医学教授路易斯·尼尔森近期在参与制定疾病预防控制中心的《阿片类药物使用指南》时指出,阿片类药物并没有触碰痛源,它们仅仅是关闭了大脑对于疼痛的感知。他认为,小剂量的阿片类药物只是改变了疼痛的感觉而已,也就是说,疼痛仍然存在,只是感觉不到而已。

μ受体不仅对止痛药物有反应,也会对身体自然产生的一种信号传递媒介——内源性阿片肽有反应。例如,运动过程中,身体会分泌内啡肽(一种脑下垂体分泌的类吗啡生物化学合成物激素),让人产生一种“奔跑的愉悦感”。问题是,身体对海洛因以及奥施康定的反应与对内源性物质的反应并不相同。

与内源性阿片肽不同的是,止痛药物通常能够激活中枢神经系统的特殊细胞,比如说神经胶质细胞。神经胶质细胞能够清理体内的细胞碎片并调节神经中枢系统对疼痛的应答。然而,神经胶质细胞被激活时,他们可以分泌炎性物质,从而致使身体产生更多的疼痛信号。事实上,许多研究人员认为,正是这种被过度激活的神经胶质细胞,导致人体对长期使用的止痛药产生耐受性,使得病人需要服用更多的止痛药才能达到同等的效果,最终这些高剂量的止痛药会导致致命的呼吸障碍。

如果扎迪纳能够最终研制出一种类似内源性阿片肽的药物,能够结合μ受体而不激活神经胶质细胞,以上这种情况的发生是可以避免的。20世纪90年代,扎迪纳及其团队在大脑中分离出了先前未见的一种疼痛麻痹物质,将其称为内啡肽。从那时起,他们就开尝试人工合成内啡肽的替代物。

在去年冬天发表在《神经药理学》杂志上的一项研究中,扎迪纳已在老鼠身上测试了一种内啡

肽类药物。像他之前研制的诸多合成药物那样,这种药物在缓解动物疼痛方面与吗啡具有相同甚至更好的功效,更令人喜悦的是,这种药物并不会产生严重的副作用。现在,他正在与投资者以及生物科技公司洽谈把它转化成可食用的药片。一旦他筹集到资金创办自己的公司,或与其他公司签署授权协议,他们将申请初步人体试验。“只有用于人体才能知道这种药物的实际功效。”他说。

不过,扎迪纳研发的新药仍可能会激活大脑中的奖赏区域,这或许会使人感到轻微的兴奋而致瘾。不过,这类新药或能减弱阿片类药物快速提升的耐受性,以及停药后的生理戒断症状。扎迪纳说:“到底是冒着成瘾的风险服用止痛药,还是为了不上瘾而忍受疼痛?这是病人和医生共同面对的两难选择,我工作的动力就是让大家不再受此困扰。”

然而,千万别高兴的太早。因为,即使扎迪纳研制的新药物大获成功,这种新药物或其他新型钠通道止痛药也对一种疼痛束手无策。克鲁过去20年一直研究这种疼痛,直到最近才确定这种疼痛确实存在,而且这种疼痛对所有阿片类药物没有一丁点反应。通过脑影像研究,克鲁了解到,这种情况之所以会发生,是因为大脑中对疼痛的反应出了问题,而不是疼痛产生部位出了问题。他认为,这才是一些患有纤维肌痛、头痛和肠易激综合症的年轻人疼痛的原因,而很久以来医生们都找不出病因。又有什么药物能够取代阿片类药物来缓解这些病人的疼痛呢?克鲁认为,这些病人需要服用的药物,必须通过产生神经递质而停止发放错误信号,而一些抗抑郁药具备这一功能。

托马斯指出,克鲁的研究正是如今阿片类药物被过量使用的证据。“如果你在车祸与战争中受伤了,你的手臂发生了肿胀,你感受到剧烈的疼痛,这些药物会尽快为你缓解疼痛。但是从长远的角度来看,这些药物被滥用的问题,将不利于病人的健康。”托马斯说。