

渐

▲ 如何给渐冻人"解冻"是一个困扰全球科学家的世界级难题。近日, 中国科学院神经科学研究所研究员徐进研究组揭示了导致部分 ALS 的新机制,并发现从20世纪80年代开始在临床中用于治疗哮喘的药 物曲尼司特,有可能成为治疗 ALS 的新药。

一场心肌与时间的"赛跑"

夏至即将到来,然而,有一群人在这 个炎热的夏日却依然很"冷",这种煎熬甚 至比夏至的白昼更为漫长,因为6月21 日不仅是夏至日,还是世界渐冻人日。

肌萎缩侧索硬化症(ALS)俗称渐冻人 症。这种被世界卫生组织列为与艾滋病、 癌症等并列的绝症,平均每90分钟就会 夺去一名患者的生命,著名物理学家霍金 就被它折磨了50多年。

如何给渐冻人"解冻",是一个困扰全 球科学家的世界级难题。近日,一项令人 振奋的消息是,中国科学院神经科学研究 所研究员徐进研究组揭示了导致部分 ALS的新机制,并发现从20世纪80年代 开始在临床中用于治疗哮喘的药物曲尼 司特,有可能成为治疗 ALS 的新药。

这项日前发表在《大脑》杂志上的研 究成果,也给"解冻"渐冻人带来了希望。

被冰封的渐冻人

■本报记者 张思玮

ALS 是一种非常严重又复杂的神经

退行性疾病,它影响大脑和脊髓中与运动 相关的神经细胞,造成运动神经元死亡, 令大脑无法控制肌肉运动。这种疾病的初 期症状一般包括一侧或双侧手指活动笨 拙、无力、行动僵硬,随后肌肉也会因缺乏 运动而萎缩;而晚期的病人则完全失去行 动能力,就像慢慢被冰封住一样,最终通 常因呼吸衰竭而死亡。

然而遗憾的是,因为 ALS 的发病机制 现在尚无明确结论(只有5%~10%的病历可 能与遗传或基因缺陷有关), 所以目前临床 上还没有切实有效的治疗 ALS 的药物。

"ALS 的致病原因至今也不是特别明 确。"中科院神经科学研究所神经退行性 疾病机理研究组组长、研究员徐进在接受 《中国科学报》采访时表示,有多个因素在机 理上会促进 ALS 的发生,比如神经兴奋性 毒性、线粒体功能及神经炎症等。10%以下的 患者是由于基因突变引起,而其余的患者在 目前已知的致病基因上并不携带突变。

近年来的研究发现了越来越多的 ALS 致病基因,可由于渐冻人症是个进展迅速

的神经疾病,即使科学家对 ALS 有了更深 人的了解,也并没有找到有效的疾病治疗

目前,通过美国食品药品监督管理局 批准的治疗 ALS 的药物仅有两种——利 鲁唑和依达拉奉,主要的作用机制分别为 抗兴奋性谷氨酸毒性和脑保护作用。但徐 进表示,这些药物也只是对 ALS 的症状有 轻微缓解,最常用利鲁唑只能延长患者3 个月左右的寿命,而依达拉奉也仅是稍加 改善了患者的生活质量。因此,临床上亟 需尝试新的方法来帮助这些渐冻人。

发现新的治疗策略

好消息是,徐进课题组发现了一个 RNA 的降解通路有可能是治疗部分 ALS 患者的一个新药物靶点,而且徐进还告诉 记者,这个发现在《大脑》发表后已经被国 外实验室独立重复,因此可信度较高。

研究发现,C9orf72 六核苷酸重复扩 增(HRE)的双肽重复序列(DPR)对无义 介导的 mRNA 降解通路(NMD)有抑制 作用。NMD 是细胞中清除有害、错误 RNA产物的一种监测及防御机制,NMD 的抑制可能是由于表达富含精氨酸的 DPR 的细胞中 P-body 的减少所致。

"不仅如此,我们还发现用来治疗哮 喘的药物曲尼司特可以在我们的细胞和 在体实验范式中起到神经保护作用,提示 这个药物可能对 ALS 的治疗有益。"徐进 表示, 他们在细胞和果蝇模型中证明, 通 过遗传和药理方法重新激活 NMD 通路可 以阻碍 C9orf72 富含精氨酸的 DPR 诱导 的神经毒性,最后确定了曲尼司特为 NMD 激活药物。

"本项研究为 ALS 的治疗开创了一个 新的治疗策略,即激活 NMD。"针对上述 研究成果,浙江大学医学院附属第二医院 副院长、神经内科主任吴志英评价道,该 项工作首次阐释了 NMD 在 C9orf72 基因 突变导致的 ALS 发病中的作用,证实激活 NMD 可以作为治疗 ALS 的一个策略,进 一步研究发现一种 NMD 激活剂一 尼司特,对 C9orf72 突变导致的神经毒性 具有保护作用。

"虽然 ALS 的发病机制尚未完全清 楚,但RNA代谢紊乱是ALS重要的发病 机制。"吴志英对《中国科学报》表示,目前 C9orf 72 是高加索人群 ALS 最常见的致 病基因,其中30%~40%家族性和5%~7%散 发性 ALS 患者携带该基因突变。另外,其 他致病基因如 TARDBP 基因的突变也会 扰乱正常的 RNA 代谢,产生毒性的 RNA 产物,因此,这一新发现可能造福较多的 ALS 患者。

亟待开展临床试验

值得一提的是,曲尼司特虽然是一种 相对安全的治疗哮踹的药物,但距离应用 于临床治疗 ALS 还需进一步开展临床试 验评估。徐进强调,曲尼司特如果要用于 临床治疗 ALS, 首先必须经过严格的临床 研究和临床试验来确定其有效性。

徐进表示,由于 ALS 发病机理的复杂 性,可以合理预测曲尼司特只会对部分患 者有益。因此,在临床研究中最好可以鉴 别哪些患者可能受益,以及合适的治疗剂 量等。最终,还需要临床专家配合设计合 理的研究方案,从而检验该药物是否真的 对治疗 ALS 患者有效。

吴志英则表示,由于该药物靶点针对 的是 NMD, 开展临床试验时入组患者的 选择会比较关键。鉴于国内汉族人群 C9orf 72 基因突变的比例非常低,仅有大 约 2.3%的家族性和 0.3%的散发性 ALS 患 者携带该基因突变,只在我国开展临床试 验,人组样本量可能存在一定困难,因此 需要开展国际多中心的合作。

不过,徐进表示,由于曲尼司特从 1982年开始就在临床应用,而且对其药 理、药代、副作用等了解较多,是个典型的 老药新用的案例,因此更容易把此治疗方 法推向临床,并加快试验进程。

"有很多基础科学研究上的突破最终 在临床研究中失败,这在神经疾病研究中 屡见不鲜。由于 ALS 是其中最难攻克的一 种,只要有适当的疗效,都将是一个巨大 的突破。"徐进说。

"解冻"仍需多方位研究

虽然,该项研究为治疗 ALS 提供了一 种新的策略,但也仅能使部分患者受益。 要想真正为"渐冻人"解冻,仍需要进行多 方位的研究。

"若能对 ALS 患者进行早诊断、早治 疗可能会取得更好的治疗效果。"吴志英 指出,ALS 和其他神经退行性疾病一样,缺 乏早期特异的诊断标志物,因此有必要寻 找ALS特异的诊断标志物。

吴志英还表示,ALS 通常是多种发病 机制共同导致的,进一步阐明发病机制有 利于寻找新的治疗靶点,研发新的治疗药 物,制定联合应用多策略的治疗方案。达 到这一目标,除了高水平的基础研究,还 需要有高质量的临床研究来评估。

另外,吴志英认为,开展除药物治疗 外的新治疗方法,比如基因治疗、细胞移 植治疗等,也是ALS领域的一个重要研究 方向。徐进也认为,干细胞、基因治疗等新 方法会逐渐在临床中接受检验。

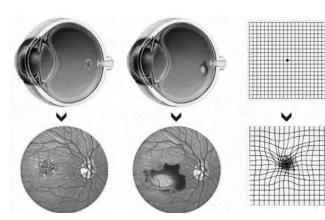
"尽管 ALS 的治疗有巨大挑战,但是 随着科学的发展,总会有越来越多的方法 可以尝试,多种药物的配合治疗也许会有 叠加效果。另外,人工智能的发展也会帮 助提高患者生活质量。"徐进相信,随着技 术的不断成熟,未来渐冻人症的干预治疗 策略会越来越丰富。

相关论文信息:

https://doi.org/10.1093/brain/awz070

制新发现

新给药技术 为黄斑变性患者带来希望



黄斑变性

最近,约翰斯·霍普金斯 医院的研究人员与美国 Genentech 公司,通过对 220 名"湿性"年龄相关性黄斑变 性(AMD)患者进行的临床试 验发现,使用一种新的植入 技术持续地将药物递送到眼 内,可以安全有效地帮助维 持视力并降低眼内注射的需 求。相关研究结果发表在《眼 科学》杂志上。

"目前的治疗方案需要 经常在就诊时注射药物,通 常每4~6周注射一次。失约 现象很常见,会导致视力发 生不可逆转的下降。"约翰 斯·霍普金斯医院威尔玛眼 科研究所眼科学教授 Peter Campochiaro 表示,"这项研 究表明该植入物安全有效, 只需要一次就诊,每6个月 补充一次药物即可。

年龄相关性黄斑变性是 一种进行性疾病, 其特征在 于中心视力丧失以及眼内光 敏视网膜细胞的永久性损 伤。湿性 AMD 属于严重 AMD, 它是已经导致 175 万 美国老年人失明的主要原 因。在这些个体中,视网膜中 的碎片堆积引发血管内皮生 长因子(VEGF)过量产生,该 生长因子刺激泄漏的血管过 度生长,从而引起肿胀,并在 未经治疗时导致视网膜瘢痕 形成,从而导致视力模糊。

目前,国内外还没有治 愈 AMD 的方法,但有几种药 物在直接注射到眼内时会抑 制 VEGF 并减缓疾病进展。 Campochiaro 指出,这些治疗 方法有助于保持中心视力, 但这种作用只是暂时的,部 分原因是药物的疗效并不持 久。即使是每月注射一次,也 可能出现由于血管渗漏停止 然后重新开始而导致视网膜 肿胀程度相对快速波动。

鉴于此, 为了保持药物 水平更稳定,研究人员测试 眼内并随着时间缓慢释放药 物的储药器。植入储药器后, 医生可以直接补充药物而不 必将其取出。

为了测试该技术的疗效 和安全性,研究人员在两年 内招募了 220 名湿性 AMD 患者,在每位患者的一只眼 内植入储药器,并在植入后 每个月跟踪视力和视网膜中 的液体水平,以及安全性和 副作用,持续9~38个月。

研究人员在58名患者 的储药器中加注了 10 mg/mL 的药物,在62名患者 的储药器中加注了 40 mg/mL的药物,在59名患者 的储药器中加注了 100 mg/mL的药物。对照组 41 名 患者接受每月注射 0.5 mg 药 物的传统治疗。

每次就诊期间, 眼科医 生都会评估视网膜肿胀的严 重程度和患者的视力,以及 新发黄斑出血的发展情况, 以评估是否需要对储药器进 行药物补充。

平均而言,患者在植人 加注有 100 mg/mL 药物的储 药器后 15 个月内不需要补 充药物,并且约80%接受此剂 量的的患者在超过6个月之 后才需要药物补充。

研究人员还表示,接受 100 mg/mL 药物的患者视力 有显著提高,平均能够多辨 识5个字母视标。相比之下, 储药器加注 10 mg/mL 药物 和 40 mg/mL 药物的患者可 以看清的字母视标分别比基 线少 3.2 个和 0.5 个, 其储药 器首次补充药物的平均时间 分别为8.7个月和13个月。 接受传统每月注射治疗的患 者能够看清的字母视标平均 比初次约诊时多3.9个。

研究人员表示,该技术对患 者也是安全的,未来将启动

对更大范围患者群体的进一 步研究。 (张思玮) 相关论文信息: https://doi.org/10.1016/j.

除了提高患者的视力,

了端口递送系统的价值,这 索出全国心梗救治的"上海速度"。 是一个通过小切口植入患者 在具体的实施细节上,中山医院急 ophtha.2019.03.036

"相比其他器官,心肌一旦死亡就不 能再生,并且随着总缺血时间延长,死亡 率也会增加,所以对于急性心肌梗死患者 来说,时间就是生命。"前不久,在复旦大 学附属中山医院胸痛中心建设成果新闻 发布会上,该院副院长钱菊英表示,心脑 血管疾病已成为所有死亡原因第一位的 疾病,并且超过所有肿瘤的总和。而在心 脑血管疾病中,冠心病危害严重,其中急 性心肌梗死又是冠心病中致死率、致残率 很高的疾病。

现有的研究表明,心肌缺血 40 分钟 以后就开始出现梗死,3个小时后心肌梗 死面积可能达 57%,24 小时后可达到 80%

"未来 10 年中国冠心病发生率会持 续升高,急性心肌梗死的发生率也会急剧 攀升。预计到 2030 年以后,中国会有 2000 多万的急性心肌梗死患者。"钱菊英直言, 一个地区胸痛中心网络的建设程度,直接 影响急性心肌梗死的救治水平。

不能忽视基层胸痛中心的作用

"开通血管是治疗心梗最好的方式, 但并非所有医院都具备这样的治疗条 件, 所以我国的胸痛中心分为标准版和 基层版。"钱菊英告诉《中国科学报》,目 前国内有近 4000 家医院申请胸痛中心, 截至今年3月,已经有920家医疗机构 获批胸痛中心。

目前,国内认定胸痛中心的标准主要 根据《中国胸痛中心认证标准》和《中国基 层胸痛中心认证标准》。

"千万不要忽视基层胸痛中心的作 用。因为急性心梗患者在转运之前的规范 化治疗、控制转运的时间,以及哪些患者 需要进行溶栓治疗,这些都非常重要。"中 山医院心内科副主任医师黄东说。

实际上,多数急性心梗患者都将"黄 金时间"浪费在院外。比如,患者及家属发 现症状后,并没有及时就诊,或者即便就 诊也没有就近去往有救治能力的医院。

而当患者顺利送到医院后,医生如何 在急性胸痛患者中快速、准确地识别出急 性心肌梗死患者也是关键问题。

"这就需要多部门、多学科的配合和领 导的重视及全院协调,特别是多科室的合作 至关重要。"钱菊英说,中山医院于2017年 成功通过胸痛中心认证,两年来该院已经摸

诊科副主任姚晨玲表示, 医院不仅对设 施的改善、胸痛中心标识进行了统一更 新,还创新"虚拟挂号"把预检和首次挂 号合二为一,而且不用排队,先诊疗,后 付费,并目能及时做心电图检查。与此同 时,还落实了高危胸痛危机值的报告,让 医务人员第一时间知道哪些是高危病人。

高敏心肌肌钙蛋白检测的重要性

采访中,中山医院检验科主任郭玮提 到了一种高敏心肌肌钙蛋白 T 检测 (hs-cTnT)对急性心梗患者的重要性。"它 能更灵敏探查既往易被漏诊的微小心肌 损伤,能帮助临床更早期诊断急性心肌梗 死,为心梗患者赢得黄金救助时间。

目前,国内很多医院选择采用床旁检测 (POCT)方式,然而 POCT 受方法学限制, 检测敏感性不足,容易出现假阴性,从而造 成临床对心肌肌钙蛋白中低水平的轻微心 梗和心梗早期患者的诊断出现误判,同时检 测结果的稳定性不足,也使动态评估心肌肌 钙蛋白变化无法完全可靠。

"考虑到这一点,我们仍坚持 hs-cTnT 检测,在切实保证结果高度灵敏性和准 确性的同时,通过对检验流程的积极优 化,推进检测 TAT(样本周转时间)的显著 加快,终于在国内率先实现大型检测分析 仪 20 分钟内出具 hs-cTnT 检测报告。"郭 玮说,2017年曾对国内37家大型检验科 进行调查,他们都采用高敏肌钙蛋白的检 测,但最后急诊检测时间平均时间在60 分钟,甚至最长的检测要达到90分钟。

那么,中山医院检验科如何做到20 分钟就出报告呢?郭玮告诉《中国科学 报》,他们主要从标本类型、检测方法两方 面入手。

比如,检验科专门为急诊医生设置一 个检验界面,提供胸痛中心专用医嘱包, 医生可以最快速度找到心肌肌钙蛋白的 申请;在抽血窗口设置优先照顾胸痛病人 的标识,胸痛病人可以最早获得样本的采 集;随后,进入到抽血的环节,会为抽血工 作人员提供标识设置并放置按铃,方便他 们最快锁定胸痛标本;而胸痛标本在电脑 系统里会有弹框提示,工作人员会立即处 理,并进行自动编号,省去了更多时间。

之后,在离心环节,医院专门有一个 小型的、专供胸痛标本的离心机,从启动 到结束只需 1.5 分钟。标本要上机检测时 间是9分钟,检验科对每一个胸痛标本都 跟随一个闹钟,闹钟一响,工作人员就可 以立刻过来处理胸痛患者的结果。

"可以说,20 分钟已经是一个非常难 实现的指标,因为全世界做到60分钟出 报告的也只有三分之一或者最多二分之 "中山医院检验科教授潘柏申说。

当然,并不是所有的急性心肌梗死的 患者都必须等待 hs-cTnT 检测结果。黄东 表示,如果心电图提示 ST 段抬高,且患者 临床症状符合急性心肌梗死,那么基本可 以确诊并进行下一步治疗。而对于那些 ST 段不抬高,且急性心肌梗死症状不典型的 患者,则需要等待 hs-cTnT 的结果。

胸痛中心建设不会一帆风顺

如果说技术并不是一所医疗机构建 设胸痛中心的难题,那么管理则会成为绕 不过去的"坎"

"综合性医院急诊要面对很多其他疾 病导致的紧急状况,如何从众多的病人里 有效筛出致命性胸痛、特别是急性心肌梗 死患者是一个难题。"中山医院医务处处

长孙湛表示,如果医院在管理上没有突破 的话,即使技术水平达到了,最终的诊疗 效果也未必能让人满意,达到胸痛中心建 设的标准。

孙湛表示,在胸痛中心前期准备工作 中, 医务处需要积极组织各方协调会,对 于胸痛中心整个流程进行判断,对每个流 程可能涉及到的职能部门和业务科室所 需要做的事情,详细地进行原因分析及对 策总结,分别列出需要改进的地方。

在流程再造方面,急诊就诊流程需要 优化,把胸痛患者从普通的急诊病人就诊 流程当中剥离开来并进行分离,所需要做 检查内容都做相应的设计,专门为胸痛的 患者设立专门的胸痛号,从挂号开始就进 行区分,同时在医生工作站里为胸痛患者 设置独立的检查以及紧急用药的医嘱包, 让其能够快速、准确地进行自我检查和初 步的药物治疗。

"时钟统一也必不可少。"孙湛说,如 果时钟不统一,院内所有数据的比较就没 有意义。"我们医院采用了 GPS 时钟来进 行统一授时、同步服务,所有和胸痛相关 的诊室都做到了完全的时钟统一。

而在如何提升胸痛中心的质量控制 方面,孙湛表示,医院应该主要通过联合 例会、典型病例讨论会、质量分析会等方 式来完成。

如今,随着大数据在医疗领域的发 展,孙湛期望,通过大数据智能化采集信 息,结合结构化病史,进入人工智能系统 分析得到一定的结论,再与医生经验相结 合,通过智能化辅助医生,快速、准确地对 患者进行诊断。

抑制脊髓细胞分子能止痛

面对阿片类药物的副作 用危机,人们迫切需要更安 全、更有效的治疗方法来缓 解疼痛。最近,美国圣路易斯 大学研究人员阐述了神经性 疼痛在细胞和分子层面的最 新理解,以及如何研制新方 法缓解疼痛, 为研制新型非 阿片类镇痛药物奠定基础。 相关研究发表在《美国国家 科学院院刊》上。

慢性神经性疼痛通常是 由多种损伤和疾病引起的。 相关调查显示,美国约有 1500~3000 万人正在遭受慢 性神经疼痛的折磨,而由此 相关治疗带来的经济负担超 过 6000 亿美元。

圣路易斯大学生理、药 理学教授 Daniela Salvemini 和同事发现在一个动物模型 中,特殊细胞受体似乎是创 伤性神经损伤疼痛发生的罪 魁祸首。

作为神经损伤的反应, 人体在脊髓背角生成一种叫 做 "鞘氨醇—1—磷酸盐 (S1P)"的分子,同时,S1P分 子能够激活在星形胶质细胞 表面"1类亚种鞘氨醇-1-磷酸盐分子(S1PR1)"的受体 蛋白质。星形胶质细胞是一

种特殊的神经系统支持细 胞,可导致神经炎症。

事实上,疼痛通路似乎 依赖于 S1PR1 分子的激活, 相反,如果阻断这种信号会 限制或者停止疼痛。

Salvemini 说:"这项研究 首次明确表明,星形胶质细 胞释放 S1PR1 信号能够激活 S1PR 分子,这是创伤性神经 损伤引起的神经性疼痛发展 和维持的必需环节。此外,研究 还证实了激活而不是抑制 S1PR1分子,可以驱使和维持 神经性疼痛。因此,关闭而不是 激活 S1PR1 分子是抑制神经 疼痛发展的必要条件,一旦确 定就会形成逆转效应。"

值得注意的是,抑制 S1PR1 分子的药物在长期使 用中未失去其有益作用,也 没有参与阿片类药物使用的 分子途径,这表明靶向 S1PR1 分子不太可能导致类 阿片类药物滥用。

Salvemini 认为,此项研 究结果确立了 S1PR1 分子作 为开发新疗法的良好目标, 创造一种新型非麻醉性止痛 (刘奕洋)

相关论文信息:DOI: 10. 1073/pnas.1820466116