



阿尔茨海默病的困境与出路

本报记者 张佳星

《都挺好》一剧热播之后,老年痴呆即阿尔茨海默病(以下简称AD)再次走入大众视野。不过,医学上它的发生、发展至今仍是一个谜。当人们认为β淀粉样蛋白的沉积导致神经元损伤是它发生的罪魁祸首时,进行多年药物开发的巨头药企却不得不宣布已经进入Ⅲ期临床试验的一切努力均告失败。

在人类对AD的研究过程中,多次以为生机“乍现”,却只是漫漫黑夜中的流星。近日,以“衰老与神经退变的生物学基础及临床干预”为主题的香山科学会议第647次学术讨论会召开,中国科学技术大学神经退行性疾病研

究中心申勇教授讲到,目前能确定的因果关系是:衰老是神经退行性疾病的最大风险因素,年纪越大患病的可能性越大。

数据显示,65岁的人群中约有10%的人患病,而在85岁人群中则约有50%的人患病。“AD患者记忆受损为首发症状,这提示了海马的早期受累,进而出现多个认知领域的受损,提示更为广泛的皮层损伤。”北京协和医院神经科主任崔丽英教授说。

随着我国社会快速老龄化,AD的发病率会越来越高。《都挺好》除了反映原生家庭矛盾的刻骨铭心,也是对我国即将步入老年社会的隐忧敲响警钟。因此,对AD机制的解密迫在眉睫。

上讲,让人源SIRT1多产生出来,可以抗衰老并减少衰老的并发症例如AD。

“哈佛教授David Sinclair发现了白藜芦醇在体内和体外均可以有效促进SIRT1的去乙酰化酶活性进而延缓衰老,并成立了一家生物技术公司,将它以7亿美元的价格卖了出去。”朱冰说,但是接手公司一年后就放弃了这个高额买进的“烫手山芋”。风波前后,白藜芦醇被

高调炒作,至今仍与花青素、胶原蛋白并称为口服抗衰老的三座大山。

最终是中国科学院生物物理研究所许瑞明研究组用结构生物学的方法揭示了去乙酰化酶SIRT1与激动剂白藜芦醇之所以发出了“一拍即合的光”,是因为其用于检测的荧光修饰基团做了“拉郎配”的第三方。许瑞明解出了蛋白结构,结果不言自明,白藜芦醇被请下“神坛”。

旁路突破:脑梗与痴呆或许关联密切

“近年的临床试验显示,靶向单一的药物治疗未取得突破性进展。这提示我们单一目标和单一治疗手段并不适合痴呆。”首都医科大学附属北京天坛医院副院长、神经病学中心主任王拥军教授认为,对AD的治疗应考虑它患病的综合因素。

“近期的研究提示血管疾病与痴呆之间具有较强的相关性。”王拥军说,牛津血管研究也提示卒中病史和卒中严重程度增高显著增加痴呆的风险。此外,来自美国、加拿大的一系列研究表明血管因素在痴呆发生中起着重要作用。

有多项流行病学和病理研究的结果指向这一结论。崔丽英表示认同,血管因素在痴呆发生中的作用可能是一个多通路作用的结果,除了脑血管病会造成血管性脑结构损伤外,还可能由于低灌注脑白质损伤进而导致神经环路受损、皮层神经元凋亡。

“神经血管单元受痴呆、卒中、代谢和免疫功能生物学的综合影响,需要采用多学科

方法来综合理解血管生物学和认知之间的机制关系。”王拥军强调,血管危险因素、脑小血管病和淀粉样蛋白的相互作用构成了AD的病理机制。

AD的发生很可能是环环相扣、多条通路的“多米诺骨牌”。“AD发病的最初阶段主要是脑血管结构的改变、脑血流动力学改变、血脑屏障破坏;随后可能是脑小血管疾病引发的脑结构和网络的改变。”王拥军解释,AD与血管的关联一方面是血管损害、血脑屏障破坏等引发认知障碍;另一方面可激发和加速神经变性过程。

这些路径最终指向AD,但人们很可能只了解到线路图中的细枝末节,或者个别节点,而居高临下的整体如何仍未可知。

目前有一些试验显示,尼莫地平虽不能预防伴血管性认知障碍的急性缺血性卒中患者的认知下降,但可改善患者的记忆能力。“这些研究结果为我们探索预防AD提供了新的方向。”王拥军说。

新机制现曙光:是因是果仍不得而知

研究显示,AD患者的脑内存在异常高水平的炎性因子及其相关免疫炎症的标志物。“但是现在仍不清楚炎性因子是因为有了AD的病症之后,机体的防卫,还是AD的起因。”与会一位专家表示,也有研究在尝试清除炎性因子,看是否能改善认知功能。

在AD新药的领域,中国于2018年6月传出好声音,由中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所和上海绿谷制药联合研发的治疗AD新药“甘露寡糖二酸(GV-971)”当月顺利完成临床Ⅲ期试验。该药于当年11月由国家药品监督管理局接受申报。

据GV-971发明人中国科学院上海药物研究所耿美玉教授介绍,GV-971抗AD作

用机制独特,除了抑制β淀粉样蛋白之外,还可以通过调控肠道菌群降低脑内炎症反应。该制剂能够靶向AD发病的多个环节,多靶点一齐发力,既能针对重点,也能兼顾大局。

据国际AD协会2018年报告,目前全球共有约5000万AD患者,2050年将达1亿5200万人。美国AD协会预计,如有一款针对多种可能的病因、改变AD病程并改善症状的新药上市,未来5年可将重度AD病例减少50%,2050年将减少80%。

虽然对于AD发病的机理仍不确定,但越来越清晰的一点是,对付AD的妙药,不会是“单线程”的,而应该是个“多面手”。

探索艰难:以为差之毫厘却是谬以千里

2016年11月23日,巨头药企礼来公司宣布其AD新药Solanezumab在Ⅲ期试验中未达到临床主要终点,试验失败。随后的2017年和2018年,美国默克和辉瑞公司也先后宣布其关于AD的新药研发失败。

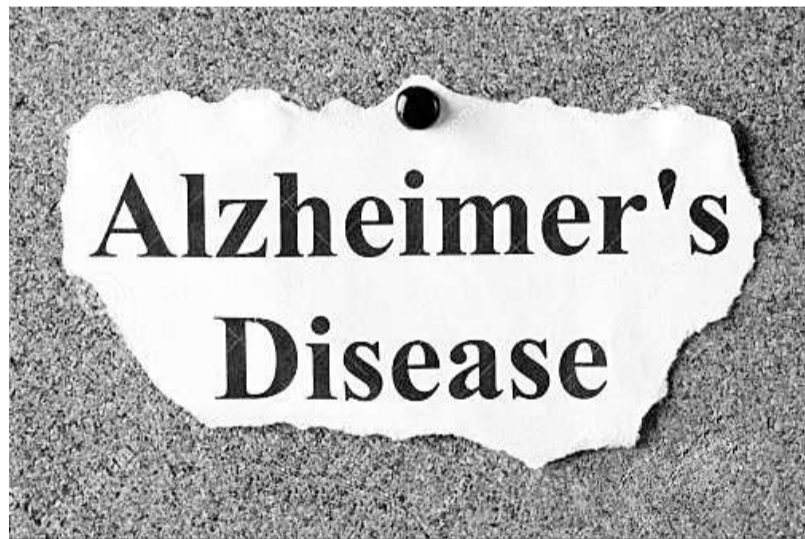
“近20—30年来针对β淀粉样蛋白(AD患者脑中的沉积物)的AD治疗研究都是失败的结果。”崔丽英介绍,AD作为一种老年神经退行性疾病,目前仍旧在探索潜在的治疗靶点。

失败的药物研发以有害蛋白的聚集为AD发病的原因。研究发现,AD患者的神经系统中会发现多种错误折叠蛋白,进而构成不可溶的聚合物,患上AD。过去认为消除这些蛋白就可恢复认知。

因此人们以这些蛋白为靶子,用药减少蛋白可以缓解AD症状,然而在细胞、动物上有效的药物,在人体上却数据不佳。巨头经年、巨资的临床研究给出的结果是,实验药物组与安慰剂组没有显著差异。

为什么会这样?人们开始怀疑蛋白沉积假说可能并不完善,也有人批评该假说其实在机制理论上未加证实,因而给出了错误的引导。

机制的不明了,使得一些看起来只差毫厘的结论,其实谬以千里。“在线虫和酵母中都明确看到了Sir2表达过量之后,会延缓衰老。”中国科学院生物物理研究所研究员朱冰介绍,Sir2及其同源物被延长模式生物生命周期已成学界共识,而“人体中的Sir2”是人源SIRT1。理论



“淋巴瘤君”难缠但没那么可怕

第二看台

实习记者 于紫月

随着生活方式、环境等综合因素的变化,我国最常见的恶性血液肿瘤之一——淋巴瘤发病率不断上升,逐渐成为国内公众健康的一大挑战。近日,上海市抗癌协会推出了新版《居民常见恶性肿瘤筛查和预防推荐》,癌症由去年的7种扩展至14种,淋巴瘤就在增加之列。

淋巴瘤为何“难缠”?哪些是易感人群?其患病征兆有哪些?目前的防治现状如何?在全国肿瘤防治宣传周之际,科技日报记者带着这些问题采访了淋巴瘤联盟主任委员、北京大学肿瘤医院淋巴瘤科主任朱军。

淋巴瘤高危人群要及时排查

常常有患者提出疑问,淋巴瘤是否会扩散至全身?“淋巴系统是全身免疫性系统的最重要组成部分,淋巴瘤一旦发现就是全身性疾病,这一点与肺癌、肝癌等实体瘤具有本质上的不同。”朱

军表示。正如上海市抗癌协会官方公众号上“淋巴瘤君”的自白书——“无处不在就是我”。

记者了解到,淋巴瘤虽总体上可分为霍奇金和非霍奇金淋巴瘤两大类,但其亚型分型、分类极为复杂。“根据世界卫生组织对淋巴瘤的最新分类,目前已出现不下70种病理类型。”朱军指出,学界对于淋巴瘤的认识还在不断完善。

总体来讲,肿瘤的发病原因包括化学因素、物理因素、放射因素、病毒感染等,内因则为人体本身细胞、基因的突变。二者综合来看,便有一部分人增加了罹患淋巴瘤的几率。

哪类人群为高危人群?“有家族易感倾向的人群当属其一。”朱军进一步介绍,所谓“家族易感倾向”并非指遗传性,而是指家族基因在外界条件的诱导下易出现变异,因此增加患病风险。

“此外,基于某些感染因素致病的患者也可能易患淋巴瘤。”朱军举例,如B细胞异常所致的淋巴瘤与乙肝病毒感染有关,因此乙肝患者合并出现淋巴瘤的几率会比未感染乙肝人群高很多;再如,亚洲常见的BNK/T细胞淋巴瘤已明确与EB病毒感染有关,该病毒携带者自然也在某种

程度上成为了淋巴瘤高危人群之一;胃炎、胃溃疡甚至胃癌等的罪魁祸首之一——幽门螺杆菌的感染与一种胃黏膜相关的淋巴瘤有直接关系,因此患有上述胃病的人们就要注意排查淋巴瘤的可能性了。

与其他肿瘤相比更易治愈

任何一种病症都会有征兆,淋巴瘤也不例外。朱军告诉记者,当出现不明原因的发烧、消瘦、淋巴结增多、增大,甚至身体某些部位出现不明包块的时候,就要引起警惕,尽快到专业正规的医疗机构进行筛查。

正是由于很多人认识到淋巴瘤为全身性疾病、一旦“中招”,便在身体中“无处不在”,所以认为淋巴瘤比其他癌症都可怕,一旦患上便自觉未来暗无天日,因此在感官认识上排斥淋巴瘤,即便出现上述症状也讳疾忌医,存有侥幸心理。

“事实上,总体来看淋巴瘤是目前众多癌症中控制率、治愈率最高的肿瘤之一。”朱军指出,全国范围肿瘤医院接收的淋巴瘤患者5年生

率平均为40%左右,专科医院接收的患者5年生存率可高达62%,而肺癌仅为15%、肝癌更低,仅为12%。

“究其原因,是我们赶上了新药研发、快速推进上市的好时代。”在朱军看来,淋巴瘤患者相对于某些难治肿瘤来说“运气好一点”,放、化疗对淋巴瘤的疗效相对较好,为患者生存率的改善提供了基础。

“近20年来,不少新药尤其是针对免疫或靶向药物出现,与基础化疗相结合形成更加精准的治疗方案,大大提高了淋巴瘤的治愈率,目前淋巴瘤的治疗进入了靶向、免疫治疗与化疗等多种手段结合的时代。”朱军介绍,“近年来针对淋巴瘤的免疫及靶向新药蓬勃发展,国内药企在药物创新方面也得到了一个开花结果的阶段,包括百济神州开发的BTK抑制剂等新药在内,可能进一步改善不同类型淋巴瘤的治疗效果。”

“希望患者能够客观地认识淋巴瘤,不迷信、不害怕,并充分信任专业医师的能力,医学界也正在多学科协作、专病化发展的研究、诊疗模式,共同对抗‘淋巴瘤君’。”朱军说。

政能量

世界健康产业大会聚焦“银发经济”

“银发经济针对于全球老龄化所面临的新形势、新需求、新挑战,为发展老龄产业带来了新机遇、新市场、新经济。”17日,第八届世界健康产业大会召开,世界健康产业大会研究院院长黄明达表示,无论人口总量、老龄人口数量、老龄化发展速度,我国均为世界第一,然而我国健康产业与我国养老产业仍旧边界不清。

一个庞大的“银发市场”正悄然降临,不仅因为社会老龄化程度的加剧,还由于老年人开始探寻更加潮流的生活方式。从银发舞团到高龄网红,老年人以充满活力形象出现在以往被视为“年轻人地盘”的互联网领域,有调查显示,59%的67岁以上美国人每天至少登录一次社交网络。日本总务省发布的报告显示,老年人正成为高技术、智能产品的有力消费群体。在此背景下,第八届世界健康产业大会以“开启全球银发经济新时代,共谋世界康养产业新未来”为主题,为超老龄化国家日本、比较老龄化国家乌克兰、快速老龄化国家中国、还有即将老龄化国家印度、暂不老龄化国家非洲国家等共同参与,处于不同老龄化阶段的代表共同探讨银发经济、老龄产业、抗衰老疗养、健康医疗旅游、大健康投资开发经营等问题。

黄明达表示,疾病已不再是老年人唯一关注的健康问题,而是全要素、全方位、全环境的健康维护问题;另一方面社会也不仅仅关注老年阶段的健康,而是关注从小到老全周期、全过程健康,最终落脚到老年阶段的健康。世界健康产业大会研究院对全球老龄化现状综合分析结果显示:全球人类都已步入老龄化社会。全球老龄化社会的到来,意味着银发经济和老龄产业的迅速发展,并将催生健康经济和康养产业进入黄金发展期。(记者张佳星)

医疗界

“打印”首根仿生钽棒为坏死股骨换新“梁”

记者近日从中南大学湘雅医院获悉,该院日前完成了一项“黑科技”手术。医院骨科胡懿德教授团队,利用我国自主研发、3D打印出的世界首个仿生骨小梁多孔钽金属支架,为股骨头坏死患者实施了精准植入手术。这为股骨头缺血坏死患者,提供了新的治疗手段。

在人体中植入钽金属仿生骨小梁结构,骨组织生长速度大大高于钛棒,其更优的生物相容性,让钽支架成为骨科医生的“最爱”。然而,目前全球少数几家能制作此种材料支架的企业,主要采用机械加工,制造“均码”钽支架。这类支架规则的“蜂巢状”孔隙结构,不能十分完美的贴合骨小梁结构。为此,胡懿德团队联合中南大学粉末冶金国家重点实验室周科朝教授团队,共同研发了国产化钽金属粉末材料,并通过一年多反复设计和3D打印,为患者定制了世界首根个性化“钽棒”。“进口钽棒顶端为圆柱体平面,在与圆弧形股骨头接触时,仅单个接触点受力。而3D钽棒顶端为弧形,与股骨头关节面弧度更匹配。同时,这也增加了关节面软骨下骨接触面积,可更好防止股骨头关节面塌陷。”胡懿德说。

据悉,该钽棒也是国家重点研发计划(3D打印个性化植入器械临床应用研究与推广)的成果。胡懿德说,只有增材制造,才能使钽棒弹性模量和表面摩擦系数,与人体松质骨更为接近,实现更好的诱导骨长入性能。此次手术中还采用了3D打印模具定位技术,避免术中调整假体位置,大幅缩短了手术时间。(记者俞慧友 通讯员王洁)

首个“脊柱肿瘤综合诊治中心”成立

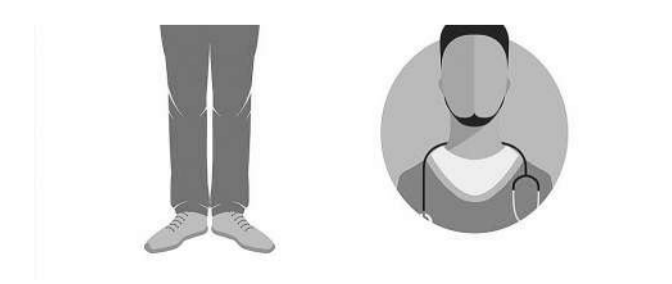
近日举行的第十届全脊椎肿瘤整块切除学习班暨第九届脊柱外科学术论坛上,复旦大学附属中山医院骨科成立了全国首个脊柱肿瘤综合诊治中心,致力于规范脊柱肿瘤的诊治,提高患者的满意度,培养脊柱肿瘤综合诊治的人才队伍。

“几乎所有恶性肿瘤都可能发生脊柱转移。”脊柱肿瘤综合诊治中心主任董健说,我国每年新发肿瘤病例超过300万,随着肿瘤外科技术的发展以及各种抗肿瘤药物和放疗等方法广泛应用,肿瘤患者带瘤生存期显著延长,肿瘤发生脊柱转移机会也大增。

早前,国家卫健委印发通知,决定于2018—2020年在全国范围内开展肿瘤多学科协作(MDT)诊疗试点工作,通过建立MDT标准化操作流程,提高肿瘤诊疗水平和效率。决定强调试点医院要发挥带动作用,逐步在全国推广MDT模式。自2014年起中山医院对脊柱转移性肿瘤患者通过多学科协作(MDT)形式综合处理,形成了精细化阶梯治疗模式,并联合病理科、核医学科、放射科、肿瘤科、放疗科等开设脊柱肿瘤MDT门诊,近5年该院脊柱肿瘤手术病人达到了年均20%的增长。

相较于脊柱肿瘤MDT门诊,脊柱肿瘤综合诊治中心对于各相关学科的优势资源整合力度更强,更有利于患者的精细化管理和追踪随访。上海市医学会常务副会长、秘书长谭晖表示,成立脊柱肿瘤综合诊治中心,可以实现各科资源和优势的最大化整合,提高脊柱肿瘤患者的诊治质量,从根本上降低医疗费用,改善患者的就医体验。

(胡安南 记者王春)



(本版图片来源于网络)

扫一扫 欢迎关注 唠唠健康 微信公众号

