

编者按 科学界每一次公布疑难病症的最新研究进展,都会成为公众关注的焦点。人们期待将理论上的方案尽快转化为行之有效的疗法和药物。本期的两篇稿件,对近日备受关注的两项疑难病症新进展作出了客观解读。

我们从未停止攻克人类疑难病症的脚步,也期待公众能以科学理性的视角看待理论与实践上的每一次进步。

# 对抗红斑狼疮 青蒿素任重道远

本报记者 张佳星

6月17日一早,屠呦呦团队公布了最新研究进展,其中之一是青蒿素有了“新使命”,将对战红斑狼疮,这一相关研究的一期临床试验结果谨慎乐观。据媒体报道,据前期临床观察,青蒿素对盘状红斑狼疮、系统性红斑狼疮的治疗有效率

分别超90%、80%。

红斑狼疮被称为“不死的癌症”,美国乐坛小天后赛琳娜·戈麦斯曾因患上红斑狼疮而接受肾移植治疗。那么,红斑狼疮究竟是一种什么样的疾病,为什么治疗困难?有哪些治疗方法可以用来对抗红斑狼疮?青蒿素在治疗红斑狼疮过程中,扮演了什么角色?

## “不死的癌症”,或由自身免疫系统引发

大片的蝴蝶状红斑是红斑狼疮的典型症状,更严重的可能表现为大泡样皮疹或紫癜样皮疹,因此经常被认为是皮肤问题。

但这只是表象,因为任何一种皮疹都可能出现于红斑狼疮患者身上。表象背后是更严重的病理变化。大量患者死亡是由于脏器受损和衰竭,这也是为什么小天后赛琳娜会接受肾移植治疗的原因。

“系统性红斑狼疮是自身的免疫系统发生了很大的问题。”北京协和医院风湿免疫科主任曾小峰教授表示,免疫系统是身体的“警察”,它的表面有“侦察触手”,如果看到“外侵”就会攻击,但是如果免疫系统出现问题,难以判断是外侵还是“自己人”的话,就会对身体产生巨大损伤。

在多种红斑狼疮中,被称为“不死的癌症”的是系统性红斑狼疮,一般认为它主要是由于体液

免疫的B淋巴细胞反应性过高,促进免疫球蛋白、抗体细胞抗体等分泌细胞产生相关抗体和免疫复合物,免疫复合物在不同脏器和组织沉积、发生、发展,最终导致危及生命。

系统性红斑狼疮的真正病因是什么,目前并未有确凿的科学依据,但随着分子水平的探索,越来越多微观层面的线索显示出来。例如,今年2月22日《细胞》杂志发布我国科学家研究成果,发现环鸟苷酸合成酶(cGAS)通路的异常激活也是系统性红斑狼疮等一类自身免疫疾病的关键致病因素。相信越来越多与红斑狼疮发病相关细胞通路的揭秘会像“拼图”一样慢慢将发病机理揭示出来。

“而盘状和系统性其实完全不是一回事。”曾小峰表示,盘状红斑狼疮病发体表,可视为皮肤病进行治疗,并没有生命危险。

## 尚无特效药,联合治疗控制见成效

资料显示,迄今为止美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗红斑狼疮的药物包括1948年批准的阿司匹林,1955年批准的羟基氯喹和糖皮质激素。2011年又批准了新的生物制品药物贝利木单抗。

从化学药物到激素类药物再到生物制品的抗体类药物,人们一直在探索治疗狼疮的新型药物。曾小峰团队不久前对第11届欧洲狼疮大会提到的新型药物进行了梳理,目前药物研究热点包括抑制B淋巴细胞激活因子、抑制干扰素途

径、抑制T细胞和B细胞信号传导的药物等,聚焦于免疫系统中的不同免疫细胞的调控等。

联合治疗是目前临床上采用越来越多的治疗方式。曾小峰介绍,例如国外研究团队临床试验显示贝利木单抗联合常规治疗可改善疾病活动度和实验室指标,并有助于激素减量和节省医疗费用资源。

“通过联合疗法的探索,现行的治疗方法已经大大提高了患者的存活率。目前,5—10年存活率能达到90%左右。”曾小峰说。

# 阿尔茨海默病疫苗问世? 可能还需十年

## 第二看台

本报记者 刘霞

近日,一条有关“阿尔茨海默病疫苗研制成功”的新闻上了热搜,微博上讨论量过亿,人们纷纷为“新疫苗”的到来而欢呼雀跃。但情况真的如此吗?

科技日报记者追根溯源发现,新闻的主角新墨西哥州立大学(UNM)研制出的是可减轻Tau蛋白聚集病理的额颞叶痴呆(FTD)动物模型rTg4510,而不是阿尔茨海默病动物模型。尽管这种疫苗可以减少Tau负荷,改善实验鼠的认知能力,但研究人员承认,人类阿尔茨海默病疫苗的成功研制可能至少还需要十年。

阿尔茨海默病是一种什么“疑难杂症”?为何疫苗研制如此之难呢?

### 发病机理复杂多样

“阿尔茨海默病”就像脑海中的橡皮擦。它俗称老年痴呆症,是一种神经系统退行性疾病,患者会出现记忆力减退、语言障碍、反应迟钝、迷路、精神行为异常等现象,更有甚者会不认识自己的亲人。数据表明,2018年全球有5000万老人患有阿尔茨海默病,平均每3秒钟就有一位老人陷入

这种困境。

阿尔茨海默病是如何被发现的?

复旦大学附属华山医院神经内科主任医师郁金泰博士介绍,1905年,德国精神科医生和神经病理学家阿洛伊斯·阿尔茨海默在检查一位其长期观察随访、名叫奥卡斯特·德特尔的55岁女性死亡病人的大脑切片时,发现她的大脑明显萎缩,有异常“沉淀物”沉积在脑组织。该患者生前存在明显的记忆力丧失,严重的偏执狂等症状。1910年,医学界将这名不知原因的病例以阿尔茨海默医生的名字命名。

据郁金泰介绍,目前,仅有几种药物可以部分缓解症状,没有方法可以阻止这种疾病的发生,更不用说治愈该病。

阿尔茨海默病是如何被引发的?据郁金泰介绍,阿尔茨海默病是一种以脑内细胞外β淀粉样蛋白(Aβ)逐渐沉积形成老年斑和细胞内Tau蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结为主要病理特征的神经退行性疾病。它分为家族性和散发性。家族性阿尔茨海默病不到5%,主要由APP、PS1和PS2等相关基因突变引起;散发性阿尔茨海默病的病因至今仍不清楚,一般认为是遗传和环境因素共同作用的结果。

近期,有证据显示,微生物感染有可能在阿尔茨海默病的发病中也起到非常重要的始动作用。

而郁金泰团队的最新研究显示,肥胖、高血压、糖尿病、吸烟、酗酒等可调控危险因素也会增加阿尔茨海默病的发病风险;而教育水平、良好睡眠、健康饮食、积极运动可以降低阿尔茨海默病的发病风险,这为将来阿尔茨海默病的预防提供可能。

### 设计清除Tau缠结的抗体

据UNM官网报道,该校研究人员将目光瞄准了Tau蛋白的聚集和沉积。Tau蛋白是神经元内部的一种稳定结构,但其可以缠结成长长的一团,神经元之间的通信能力,导致病患失忆、失语,就像身处记忆的迷雾中,看不见来时路。既然找到了“敌人”,那如果能精准靶向这个蛋白,就有可能治好阿尔茨海默病。UNM分子遗传学和微生物学系副教授格兰·巴斯卡博士团队在此思路的指引下,使用病毒样颗粒(VLPs)设计出一种新疫苗。他们发现,当疫苗注射给实验鼠时,它们产生了抗体,从实验鼠的大脑中清除了Tau蛋白,且这一反应持续了数月。

研究人员用一系列迷宫实验对这些实验鼠进行了测试。结果表明,接种疫苗小鼠的表现明显优于未接种疫苗小鼠的表现;磁共振成像扫描显示,接种疫苗的动物脑萎缩较少,表明疫苗可以防止神经元坏死。

研究负责人之一、博士候选人尼科尔·马斐斯

说:“这些发现似乎表明,我们可以用自身免疫系统来制造针对这些缠结的抗体,并且,这些抗体实际上可以结合并清除这些Tau缠结。”

马斐斯还发现,实验鼠大脑皮质(控制躯体运动的最高级中枢)和海马(大脑中被认为是感情和记忆中心的部分)中的缠结明显减少。他说:“这些结果证实,使用疫苗干预靶向Tau缠结可以修复记忆受损并防止神经元死亡,这给了人类穿越记忆迷雾的曙光。”

### 人类疫苗问世尚需时日

“但在实验鼠身上取得一定疗效并不意味着人类疫苗很快就会问世。”郁金泰强调说:“无论Aβ疫苗还是Tau疫苗,都存在一个普遍的问题:在动物模型上往往均可显示较好的效果,但进入到人体临床试验后往往疗效就不明显了。这主要和阿尔茨海默病的复杂性相关,相关阿尔茨海默病动物模型往往使用转基因小鼠,遗传背景单一,病理表现较单纯,而真实世界中的阿尔茨海默病病患,无论发病机制都是病理表现都要比转基因动物模型复杂的多。”

据《今日美国报》报道,UNM发表声明称,尽管巴斯卡团队也希望为人类开发出阿尔茨海默病疫苗,但他们也承认,这种疫苗距离问世可能需要数十年,且可能需要耗费巨资。

## 已研究多年,有效成分是双氢青蒿素

抗疟之后,青蒿素的“新使命”是对抗系统性红斑狼疮这个目前没有特效药的疾病。

更确切地说,完成新使命的有效成分为双氢青蒿素,也被简称为DHA。承担“双氢青蒿素治疗红斑狼疮临床前研究”项目工作的中国中医科学院中药研究所研究员杨岚在其题为《双氢青蒿素及其红斑狼疮新适应症研究概述》中写道,中国中医科学院中药研究所屠呦呦课题组1972年从中药青蒿中分离得到青蒿素,1973年用硼氢化钠还原青蒿素得到了双氢青蒿素(DHA)。

抗疟药氯喹,其同类化合物羟基氯喹被美国FDA批准为红斑狼疮治疗药物,目前为临床治疗类风湿、红斑狼疮等自身免疫性疾病的基础用药。受此启发,屠呦呦课题组在上世纪90年代开展DHA治疗红斑狼疮的临床前研究。资料显示,团队以两种常用的红斑狼疮小鼠模型对DHA进行了药效及其作用机制研究。

随后,在完成DHA治疗红斑狼疮药效学和安全性研究的基础上,1995年至1997年委托北京中医医院进行了双氢青蒿素片治疗对红斑狼疮进行了临床预试验,以双氢青蒿素片治疗36

例系统性红斑狼疮9.1周,显效1例,有效30例,无效5例;治疗37例盘状红斑狼疮,显效18例,有效18例,无效1例。

“除7例有胸闷、恶心、胃脘不适感,但可自动缓解外,无其他不良反应。”杨岚表示,双氢青蒿素片对各种光敏性红斑皮损退效果明显,对关节痛等全身症状及全血细胞减少、贫血、血小板减少、尿蛋白阳性、血沉增快等指标均有不同程度的改善,对同时服用激素的系统性红斑狼疮患者,均未增加用量且逐渐减少激素用量时,病情仍可好转。

“根据DHA对红斑狼疮新适应症的临床前药理毒理和临床预实验的结果,以及其作为抗疟药多年的临床应用基础,我们认为双氢青蒿素具备开发成为新一代治疗红斑狼疮安全、有效药物的潜质。”杨岚表示,基于双氢青蒿素所具有的独特含过氧基团的倍半萜内酯结构不同于现有的红斑狼疮治疗药物,进一步深入研究揭示其作用机制,对青蒿素类药物治疗红斑狼疮等自身免疫性疾病的临床应用和新型药物的开发具有指导意义。

## 药品上市尚早,临床试验才刚起步

据相关媒体报道,该项临床试验已获得临床试验批件,开展1期临床试验,项目已于2017年12月公告进入临床二期试验。

实际上,在药品经过审批上市之前,应经过1期、2期、3期临床试验阶段,分别达到试验设计终点后才提请监管机构批准上市。这条“过关路”布满坎坷,有专家统计,从1期临床最终走到上市的有效成分仅占10%左右。

“1期是检验安全性的,多会进行药代动力学等相关研究,了解不同剂量对人体的影响。”曾小峰介绍,2期开始进行有效性研究,3期将引入更大规模的人群进行试验,验证药物的安全、有

效性。

从目前的阶段看,双氢青蒿素治疗狼疮的临床阶段研究处于起步阶段,未来还有大量的临床试验和精确设计的研究需要推进,离获批上市还有相当的距离。

“目前没有特别好的治疗药物,绝大部分的生物制剂都失败了。”曾小峰说。所谓特效药物的研发征程仍旧仆仆后继,充满坎坷。去年8月底,医药巨头阿利康就宣布,其研发的狼疮药物Anifrolumab未能到达3期临床试验的主要终点,尽管其在2期临床研究时有多个终点显示能够显著降低狼疮疾病活动。



## 医疗界

### 我国已建立 500余个县级创伤救治中心

为了提高创伤救治水平,降低严重创伤的死亡率及致残率,我国已经建立了500余个县级创伤救治中心,创伤救治体系不断完善。这是记者近日从在成都召开的第三届国际危急重症急救高峰论坛上获悉的。

北京大学人民医院院长、中华医学会创伤学分会前任主任委员姜保国介绍,2016年9月,国内从事创伤救治的100余家医疗机构、500余名创伤救治专业人员联合成立了“中国创伤救治联盟”,整合现有的医疗机构相关专业人员,优化创伤急救流程,制订严重创伤救治规范,建立了符合我国国情、能满足地方需要的区域性交通创伤救治体系,促进我国创伤医学的发展。

“以前,很多县域内因交通意外造成的严重创伤患者,因为当地缺乏创伤救治中心,不得不转院到大城市救治,在转院过程中容易耽误治疗,危及生命。现在,有了县级创伤救治中心,病人入院后,相关专家立即开展紧急抢救,大大节省了救治时间。”姜保国说。

国家卫生健康委员会医政医管局副局长焦雅辉说,“中国创伤救治联盟”致力于严重创伤救治模式的研究和推广,并构建了以综合医院为核心的区域性创伤救治体系,使创伤死亡率下降了40%。目前,国家卫生健康委员会正在加强资源整合,在全国推广这种创伤救治体系的建设。

### 科技赋能乡村医生 破解基层慢病管理难题

乡村医生是基层慢病防治的第一线守护人,一些乡村受限于村医服务能力和设备水平,存在慢病管理难的问题。在近日召开的全国慢病管理大会上,“未来诊室”“健康小屋”等由卫健部门指导启动的智慧健康项目用科技赋能村医,为基层慢病管理带来了新的解决方案。

“心血管病、肿瘤、糖尿病、呼吸系统疾病等慢病是人们健康道路上的头号隐患。通过慢病管理,可以把患者的身体状况维持在相对满意的水平上,减轻治疗负担。”中国农村卫生协会会长朱宝铎说。

据朱宝铎介绍,全国有130余万村医,做好农村居民慢病管理是他们的重点工作之一,但村医学历层次和医疗技术水平不高,年龄老化的情况较为普遍。用科技手段给村医赋能,是改善基层慢病管理效果的重要方案。

云南省屏边县白云乡就有一批“尝鲜”的村医们。白云乡有14个自然村,很多村寨只能步行进入,为了给老百姓做常规体检,村医们经常背着装满医疗设备和试剂的大箱子翻山越岭。

村医路玉萍告诉记者,由国家卫健委指导、复星基金会启动的“未来诊室”智慧健康计划走进白云乡后,不仅带来了便携B超、心电设备、智能眼镜等先进又轻巧的设备,还给大家配备了“三甲助理”。她口中的“三甲助理”是指大数据智能问诊系统。只要输入患者症状信息,系统就会自动提示需要追问的问题,推荐检查和化验项目,给出疾病诊疗建议。

信息化的互联网+慢病管理系统,提供多样化检测项目的“健康小屋”,可以无创快速检测糖尿病的仪器……大会展出的各类产品让更多公众认识到了科技在慢病管理领域的丰富应用。

“配备智能软硬件系统为基层增强硬实力,用工具和培训提升村医的软实力。科技手段可以促进医疗资源丰富地区的经验合理下沉,在智慧医疗的加持下,普通村医也可以提供相对高水平的医疗服务。”复星医药董事长陈启宇说。

### 向“白色瘟疫”宣战 我国出台遏制结核病行动计划

每年新报告肺结核患者约80万例,部分地区疫情严重、耐药问题较为突出。时至今日,“白色瘟疫”依然威胁着我们。我国日前出台遏制结核病2019到2022年行动计划,将强化各项结核病防治措施,加快履行终止结核病的国际承诺。

由于患者大多脸色苍白,结核病被形象地称为“白色瘟疫”。2018年,联合国召开的结核病高级别会议上提出“2035年终止结核病流行”的目标。

记者了解到,该行动计划由医疗、教育、医保、科技等8个部委“各负其责”,全社会协同发力,将开展重点人群结核病防治强化、重点地区结核病扶贫攻坚、遏制耐药结核病防治、结核病科学防治和防治能力提升等六项具体行动,向结核病“宣战”。

该行动计划明确,结核病防治工作要纳入当地经济社会发展规划和政府目标管理考核内容。国家卫生健康委员会将与发病率高于55/10万的省签订目标责任书,各地逐级签订责任书,层层压实责任,督促各项防控措施落实。

疾控专家指出,该计划首次明确了疾控机构牵头负责管理辖区内的防治工作,对定点医院、基层医疗卫生机构进行指导和考核。

值得注意的是,该计划还提及“预防性治疗”,要开展艾滋病病毒感染者/艾滋病患者、结核病发病高风险儿童的预防性治疗试点。

国家卫健委疾病预防控制局负责人表示,作为30个结核病高负担国家之一,中国始终积极响应全球结核病防控倡议,已成功实现结核病疫情持续下降。

如今,我国结核病防控新的阶段目标是:到2022年全国肺结核发病率降至55/10万以下,死亡率维持在3/10万以下的较低水平。多位专家表示,措施已到位,关键在“落实”。

(以上均据新华社)