



治疗帕金森病有新法 昔日的运药载体，今朝成了“药”

◎本报记者 陈曦

近日，南开大学药物化学生物学国家重点实验室薛雪研究员团队联合中国科学院过程工程研究所马光辉院士、魏伟研究员团队通过研究，用聚乙二醇(PEG)修饰二维纳米材料

P-sheet,使其停留在神经细胞表面而不被内化,最大程度与神经细胞膜结合,并通过调控细胞膜上的一种名为酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP₂)的磷脂,引起下游级联反应,从而从根本上抑制神经递质释放,有效缓解帕金森病运动功能障碍。相关研究论文近日在线发表于国际期刊《今日纳米》。

的人体试验。研究人员计划将500万个诱导多能干细胞(iPS)注射到患有帕金森病的病人大脑中,来自健康捐赠者的诱导多能干细胞将发展成

能够产生多巴胺的脑细胞。但是这种疗法会出现免疫排斥反应,存在形成畸胎瘤的风险,干细胞的获取也存在伦理争议。

帕金森病传统疗法效果有局限

目前,我国有约300万名帕金森病患者,据世界卫生组织专家预测,到2030年,我国帕金森病患者数量将达到500万人。目前可用的治疗方法只能改善症状,但无法阻止疾病的恶化。

“分泌的多巴胺细胞减少和脑内多巴胺浓度降低是帕金森病的发病机制。这会导致患者出现震颤、步伐异常、动作缓慢等运动症状和抑郁、睡眠障碍、嗅觉减退、便秘等非运动症状。”中国帕金森病一站式诊疗中心暨中国帕金森病诊疗培训基地天津市环湖医院中心负责人陈蕾主任介绍。

目前临床上最常用的治疗方法就是多巴胺的替代法,帕金森病患者通过服用左旋多巴制剂,来补充脑内多巴胺的不足。“左旋多巴是多巴胺的前体物质,被细胞摄取之后可代谢为多巴胺。”薛雪解释道。服用左旋多巴制剂后,帕金森病患者的症状会得到明显改善。

然而补充多巴胺只是治标,它不能从根本上阻止神经元的损伤,而且随着帕金森病的进程,还可能引起患者出现“开关现象”和“剂末现象”等的副作用。

陈蕾解释,“开”表现为尽管未加用任何相关治疗,患者却突然活动正常,肢体僵硬消失,可以

活动自如;“关”则主要表现为帕金森病患者会突然出现肢体僵直,比如走路时突然迈不开步子,举步维艰。出现“开关现象”,帕金森病患者就会在“开”与“关”之间来回转换,苦不堪言。

而“剂末现象”也是帕金森病常见的并发症,药物有效时间会逐渐缩短,甚至服药后药效只能维持1—2小时。“它的发生与左旋多巴制剂使用的剂量和使用时间有关系,随着药物使用的剂量的增大和时间的增长,就会逐渐出现这种并发症。”陈蕾说。

除了药物治疗外,目前科研人员也在探索一些新疗法治疗帕金森病。

“目前比较受关注的是免疫疗法。”薛雪解释,当畸形的α-突触核蛋白聚集,就会破坏脑细胞的内部运作,导致帕金森病等由大脑损伤引发的认知障碍。科研人员通过针对α-突触核蛋白制备疫苗或单抗抗体对该病进行靶向治疗。“但目前免疫疗法成本较高,而且脱靶率很高,因此并没有达到对帕金森病很好的治疗效果。”文章第一作者、薛雪研究团队的黄丽文博士介绍。

此外,还有科研人员尝试用干细胞治疗帕金森病。日本京都大学的研究小组于今年7月30日宣布了世界上首例利用干细胞治疗帕金森病

纳米材料为治疗帕金森病提供新策略

在传统的纳米药物中,纳米材料多作为载体的角色出现,这种纳米药物包装过程比较繁琐,不利于实现量产。然而纳米材料不仅是递送药物和基因的良好载体,一些纳米材料还表现出神经保护作用。

“我们想通过一种比较简单方式,即把纳米材料本身作为药物,然后通过一定的机制作用于细胞,从而产生治疗作用。”薛雪说。

目前已知,二维纳米材料与生物膜相互作用后可形成影响生物膜功能的结构,驱动膜磷脂发生一系列的变化。在帕金森病中,细胞的脂质代谢是紊乱的。因此,联合团队希望通过特异性改变膜磷脂代谢,起到缓解帕金森病的作用。

而且二维纳米材料是薄片状物质,可以直接与细胞膜进行相互作用,进而减少用药过程中,细胞的代谢、传递和释放所致的疗效损失。

联合团队成功探索了P-sheet与神经细胞膜的强相互作用,并通过实验,证明了P-sheet可有效缓解帕金森小鼠的运动功能障碍。此后,进行的病理学实验表明,P-sheet对中枢脑黑质区域

未来治疗帕金森病还得迈过这些“坎”

虽然针对帕金森病的治疗取得了很多进展,但还存在一些难题影响疾病的治疗效果。

首先,对于脑部疾病的治疗,血脑屏障都是一道绕不过的“坎”。血脑屏障的存在,阻止了绝大部分小分子和大分子的转移,目前已有药物的血脑屏障通过率也不足5%,严重限制了神经中枢系统疾病的治疗。”薛雪说。

要想解决这个问题,一方面需要增强药物的靶向性,使药物可以特异性地作用于脑细胞。另一方面可以从增加血脑屏障的通过率入手。

“在提高特异性和增加血脑屏障通过率这两方面纳米材料都具有广阔前景。”薛雪举例,在我们的研究中,就可以通过在聚乙二醇链上连接上一些可以靶向到细胞的分子伴侣或者配体,同时通过调节纳米材料的大小和表面修饰来增加血脑

屏障的通过率。

其次,帕金森病患者的个体症状差异大、变化多,其诊疗尤为复杂。

“一项研究表明,在上海这样的一线城市,帕金森病患者由起病至确诊所需的中位时间为10个月,在此过程中误诊率达23.53%。”陈蕾说,帕金森病一旦发生,疾病会随着时间推移而逐渐加重,且帕金森病在早期的疾病进展会快于后期。

薛雪表示,目前缺乏对帕金森病早期精准诊断的有效手段,这需要先了解帕金森病在早期产生的病理变化,并且把这些变化筛选出来,有针对性地研发早期检测探针。纳米材料可以作为检测探针的有力“候选者”,未来帕金森病可以实现早期诊疗一体化。

医线传真

相分离激活蛋白质翻译 为男性不育诊断和治疗提供依据

科技日报讯(记者王春)我国近20年不孕不育率从6.9%增长到17.1%,其中男性病因约占40%。遗传突变和基因表达异常是男性不育的重要因素。然而,精子形成过程中仍有许多谜题尚未破解。

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)刘默芳研究员联合上海交通大学医学院附属新华医院黄昊研究员及国内外多家实验室研究发现,RNA结合蛋白FXR1可通过液-液相分离激活小鼠后期精子细胞中核糖核糖(mRNA)的翻译,保障精子形成过程的正常进行。该成果近日在线发表于国际学术期刊《科学》上。

RNA调控在精子发生中起重要作用。在精子细胞形成过程中,随着细胞核被逐步压缩,基因组的转录活动将逐渐降低直至完全停止。后期精子细胞发育所需基因需提前转录为mRNA,然后以接近于“休眠”的翻译抑制状态储存起来,至特定发育阶段被激活翻译,合成蛋白质发挥功能。但这些mRNA是如何被翻译激活的,科学家对其中的机制知之甚少。

研究团队以小鼠为模式动物展开此项研究。研究发现,一个RNA结合蛋白FXR1在小鼠睾丸中特异性高表达,并且大量出现在后期精子细胞的多聚核糖体组分中。在生殖细胞中敲除FXR1基因后,小鼠睾丸中与FXR1结合的mRNA翻译活性降低、蛋白表达明显减少;小鼠则表现为无精、雄性不育。

进一步研究发现,精子细胞中FXR1与多个翻译相关因子存在相互作用,并在体内形成一种动态且可招募大量mRNA的液滴结构。现有理论认为,此类液滴结构通常是某些生物大分子(如蛋白质或核酸)在细胞内达到一定浓度后,形成独立于周围环境的无膜亚细胞器结构,以执行特定生化反应或生物学过程,其形成过程被称为液-液相分离,该现象普遍存在于真核生物细胞。随后,研究人员通过体外实验证明,FXR1具有显著的液-液相分离能力。据此,研究人员推测FXR1可能通过液-液相分离形成上述液滴结构,进而参与mRNA的翻译激活过程。

为了验证这一猜想,研究人员在体外培养细胞和体内精子细胞中分别测试了FXR1液滴形成能力与mRNA翻译活性的关系。研究结果显示,破坏FXR1的液滴形成能力将导致mRNA翻译活性降低。随后,研究人员利用CRISPR-Cas9结合半克隆技术,进一步将小鼠生殖细胞中的FXR1突变为无法形成液滴的FXR1突变体,发现小鼠生殖细胞中mRNA的翻译活性明显降低,小鼠表现为无精、雄性不育。

该研究揭示了小鼠后期精子细胞中由FXR1液-液相分离介导的mRNA翻译激活新机制,有助于进一步认识复杂的精子发生过程,为男性不育诊断和治疗提供理论依据。

“内镜精灵”揭榜创新任务

科技日报讯(记者吴纯新 通讯员张晚)近日,科技日报记者从武汉大学人民医院获悉,工业和信息化部、国家药品监督管理局日前公布了人工智能医疗器械创新任务揭榜单位评审结果,由该院与武汉大学、浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院、中国地质大学(武汉)、武汉楚精灵医疗科技有限公司联合申报的“消化道内窥镜影像辅助诊断软件”(内镜精灵)项目,在百余家申报项目中脱颖而出,揭榜挂帅医疗智能辅助诊断产品方向课题,这也是湖北省唯一入选项目。

本次人工智能医疗器械创新任务榜单,面向全国征集并遴选一批具备较强创新能力的单位集中攻关揭榜,共设智能辅助诊断、智能辅助治疗、智能监护与生命支持等8个方向,每个方向只留赛道前十作为揭榜单位。

“消化道内窥镜影像辅助诊断软件”是由武汉大学人民医院消化内科负责人于红刚教授带领团队自主研发的基于深度学习技术的人工智能内镜下辅助诊疗系统,可对消化内镜下视频图像进行实时监测,规范医师内镜操作,并实时辅助医师提示可疑病灶,减少漏诊、误诊,提高早期癌症检出率,助力消化道系统肿瘤的早发现、早诊断、早治疗。

于红刚介绍,该项目将建设成人工智能消化内镜中心,深度融合AI+5G技术,实现辅助诊断、质控管理、远程诊断的临床应用,助力消化道肿瘤早诊早治。

业界人士集聚宜兴 共商医疗器械产业发展大计

科技日报讯(柳鑫 王舟 记者过国忠)近日,来自业界的专家学者、企业家等相聚在江苏宜兴,共同参加2022国际创新医疗器械(宜兴)生态峰会,共商我国医疗器械产业高质量发展大计。

国家药品监督管理局副局长徐景和介绍,近十年来,我国针对高端医疗器械装备短板,重点规划建立了长三角和粤港澳大湾区两个医疗器械审评检查分中心,以及人工智能医疗器械创新合作平台和生物材料创新合作平台,并集中力量加快关键技术攻关,突破了一批技术装备瓶颈。目前,我国已建有29家医疗器械重点实验室,有173个创新医疗器械获批上市。这些创新医疗器械接近或达到了国际先进水平。据悉,到2025年,我国医疗健康市场规模将达25800亿元,其中医疗器械市场规模将达13000亿元,占比超过50%。

“高质量创新是医疗器械产业发展的核心。行业要注重加大研发投入和资本支持,科研机构要关注临床需求,与本土企业、临床专家、政府智库等进行合作,多方携手共建本土医疗器械产业链。”碧迪医疗全球副总裁、大中华区总经理邓建民说。

峰会上,宜兴市发布了医疗器械产业发展政策,其中创新医疗器械研发项目最高可获补助500万元,国际一流机构在宜兴建设创新研发项目及成果转化项目最高可获1亿元支持,设立具有独立法人资格研发中心最高可补助1000万元。

小心! 不当刺激可能会让痣变成癌

◎本报记者 金凤 通讯员 胥林花

绝大多数人身上或者脸上都会有一些痣,有的痣与人一辈子相安无事,但有的痣却是“危险分子”,不知不觉中就长成了癌——恶性黑色素瘤。恶性黑色素瘤,虽然发病率并不高,但恶性程度大、转移发生早、死亡率高。

近日,在南京举行的第一届江苏省肉瘤、恶性黑色素瘤大会中,有专家提醒,长在易受摩擦部位的痣,应尽早处理;皮肤越白皙,越要注意避免暴晒。

从痣变癌有不少病例

江苏省抗癌协会肉瘤、恶性黑色素瘤专业委员会主任委员、江苏省肿瘤医院放疗科主任医师宋丹表示,我国目前恶性黑色素瘤新发病例每年约2万例,但近几年增长迅速,过去50年发病率增长了约6倍,软组织肉瘤也有类似的情况。从临床上来看,发生在躯干或四肢的黑色素瘤,约35%—50%与原发性有关,也与短波紫外线反复照射密切相关。这也让很多人担心,自己的痣,会不会偷偷长成癌呢?“从痣变癌的病例其实不少。”宋丹说。

“如果痣长在比较容易受到摩擦的部位,比如腰部、足底、背部等,应尽早处理。用针挑、腐蚀药物或不彻底的冷冻以及激光等方法刺激黑痣,有可能诱发痣恶变。”宋丹解释,痣中黑色素细胞如果频繁受到不良刺激,就会增加细胞的非正常分裂、增殖、修复的次数,这个过程可能会诱发致癌基因突变,增加其恶变的风险。

“如果因为美容需要祛痣,应当到正规医院专科门诊,由专业医师来评估祛除方法,不能随意法

痣中黑色素细胞如果频繁

受到不良刺激,就会增加细胞的非正常分裂、增殖、修复的次数,这个过程可能会诱发致癌基因突变,增加其恶变风险。

痣,避免不当刺激致癌。”宋丹建议。

皮肤越白越要避免暴晒

“过度紫外线照射,会诱发恶性黑色素瘤”“皮肤白皙的人暴晒更容易得恶性黑色素瘤”网络中的这些声音是否有科学依据?宋丹表示,对于暴晒与恶性黑色素瘤的关系,要分析人种和具体情况。

宋丹介绍,欧美人群属于白种人,恶性黑色素瘤发病率较其他人种更高。欧美人群患恶性黑色素瘤的类型以浅表扩散型和雀斑痣样型为主,这两种类型的恶性黑色素瘤与日晒有密切关系;而中国人等亚洲人群,患肢端型、黏膜型的恶性黑色素瘤比较多,这些黑色素瘤长得深也容易转移,与暴晒的关系并不是特别大,但也不能完

全忽视紫外线的影

响。“这是因为皮肤越白,皮肤中所含的黑色素越少,对于紫外线的防护力越弱。如果接受不当的阳光照射,比如频繁进行日光浴、经常性晒伤,或是频繁通过紫外线灯照射来‘美黑’,会有诱发恶性黑色素瘤的风险。”宋丹提醒,晒太阳可以补充维生素D,预防缺钙,但同样要适度。尤其是皮肤越白皙,越要注意避免暴晒,经常在阳光下工作的人群,也要做好防晒。

另外,身上色素痣总数超过50颗的“多痣”人群,要比普通人群更加小心,及时处理可能的“坏分子”。长期服用某些抗生素、激素或抗抑郁药物的人群,也要特别小心恶性黑色素瘤的发生。

早发现早治疗可提高生存率

无论是恶性黑色素瘤还是软组织肉瘤,越早发现越早规范治疗,效果会更好。宋丹以恶性黑色素瘤举例,I期的恶性黑色素瘤患者,规范手术后五年生存率高达90%;即便到了III期,合理治疗后五年生存率也可达到30%以上,但如果到了IV期,五年生存率只有不到5%。

他建议,患者应当注意定期体检,身体上的痣出现边界不明、红肿疼痛、突然变大等异常情况时,一定提高警惕。对于肉瘤的早期发现要注意的是:当身体出现一些症状,局部疼痛肿胀或是可以触摸到一些异常出现的包块,也建议及时到医院明确原因。

