

我科研团队提出新型神经调控技术

瞄准运动“油门” 治疗帕金森病

◎本报记者 罗云鹏 通讯员 刁雯薰

帕金森病是老年人中最常见的神经退行性疾病之一，患者通常表现为手抖、表情僵硬、运动迟缓、肢体震颤。据《全球疾病负担数据》显示，全球帕金森病患者超过600万人，我国帕金森病患者约有300万人。

近日，记者从中国科学院深圳先进技术研究院获悉，该院脑认知与脑疾病研究所研究员路中华、副研究员戴辑、研究员鲍进团队，提出一种用于治疗帕金森病的新型神经调控技术。在非人灵长类动物（猕猴）上的实验显示，该技术在不影响大脑其他神经环路的情况下，可对帕金森病累及的关键神经环路进行精准靶向干预，为帕金森病临床治疗提供潜在全新策略。相关研究日前发表在《细胞》上。

神经环路影响帕金森病

当前，帕金森病的病因和发病机制并不明确。过往研究表明，有两条关键神经环路影响帕金森病，它们分别是“直接通路”和“间接通路”。两条环路各有一类关键神经元，即有促进运动作用的D1中棘神经元（以下简称D1神经元），和有抑制运动作用的D2中棘神经元（以下简称D2神经元）。“D1神经元就像油门，而D2神经元就像刹车。当车子想要启动时，油门踩不动，刹车松不开，车身就会不停地颤，车也就启动不了了。帕金森病患者亦是如此。”路中华介绍。

中脑黑质区域的多巴胺神经元大量死亡，会使其不能精准调控D1神经元和D2神经元。这使得D1神经元的促进运动作用降低，而D2神经元的抑制运动作用增强，导致两条关键神经环路活动失调，进而产生一系列运动障碍症状。

“想要特异性调控D1神经元的功能，并起到治疗帕金森病运动症状的功效，需要对D1神经元进行遗传改造和操控，这是在灵长类动物和人脑中完全无法实施的。”鲍进说。

对此，研究团队提出了一种全新的帕金森病神经调控技术，即向大脑的黑质区域递送可高效感染神经元的逆向AAV病毒，辅以化学遗传学手段，对D1神经元所在的“直接通路”进行精准活动调控，从而实现从帕金森病运动症状的靶向干预。

面对存在着近千亿个神经元的大脑神经网络，特异性



首都医科大学附属北京天坛医院开展以“关爱帕金森”为主题的义诊活动。医护人员带来一套自行研发的帕金森虚拟体验工具包，人们可通过“沉浸式”穿戴，感受帕金森患者行动的不易。

调控D1神经元及其所在的“直接通路”，且不影响其他神经环路并非易事。自2017年开始，研究团队通过大量实验和多轮筛选，获得高效且特异性逆向标记D1神经元的AAV病毒衣壳、中棘神经元强效启动子，以及与系统给药匹配的遗传学元件，并据此组成新型神经调控技术。

“通过动物实验，我们发现该技术不仅在帕金森病小鼠模型中验证有效，且在帕金森病猕猴模型中同样有效。”戴辑说，“该技术可显著改善帕金森病动物模型中几乎所有的核心运动症状。”

新型神经调控技术的研发得益于学科交叉融合，其涉及分子生物学、病毒学、遗传学、动物行为学、电生理学等诸多领域。“该工作在实施过程中层层递进，从病毒载体的设计开始，不断优化整个化学遗传学方案的各个环节，并最终实现了预期目标，充分体现出现代科学发现需要循序渐进和厚积薄发的特点。”中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心研究员孙强对该工作评价道。

新疗法有望实现临床转化

据悉，在当前帕金森病的临床治疗中，基本采取服用

左旋多巴药物的治疗方式。相关数据显示，约有30%的帕金森病患者在服用左旋多巴2至3年后，会出现异动症等副作用，服用左旋多巴5年后出现副作用的患者人数则会超过50%。且对于晚期帕金森病患者，左旋多巴通常难以起到治疗效果。

“令人振奋的是，对比现有的左旋多巴药物治疗，新型神经调控疗法起效更快；单次给药后药效维持至少24小时（左旋多巴通常药效不超过6小时）；在长期持续给药（超过8个月）后药效稳定，且不会引发服用左旋多巴后常见的副作用。”路中华说。

另悉，在脑疾病研究中，帕金森病、抑郁症、精神分裂症等神经系统疾病均伴随着特定神经环路功能异常，靶向干预功能异常的神经环路将是未来脑疾病治疗研究的重要方向。然而，目前尚未有技术能够在灵长类动物中实现对神经系统疾病有关的神经环路的靶向调控及干预。

北京生命科学研究所以研究员曹鹏表示，由于非人灵长类动物与人在帕金森病理上具有相似性，因此这一疗法具有极高的临床转化可能。

美国国家医学科学院院士、著名神经病学家史蒂芬·海曼教授评价称：“这项研究迈出了以精准靶向可控的化学遗传学技术治疗帕金森病的重要一步。”

全新“外挂”让细胞“工厂”快速开工

可将治疗性蛋白质的响应速度提升到分钟级别

◎本报记者 张佳星

“细胞‘工厂’能够生产患者缺失的生命物质，比如胰岛素等。但‘工厂’合成蛋白质需要一定时间。”近日，华东师范大学生命科学学院、上海市调控生物学重点实验室教授叶海峰告诉科技日报记者，为满足临床的即时性要求，该团队发明了一种人工定制细胞快速“外挂”系统（PASS系统），可缩短治疗性蛋白质产生的时间。

《自然》子刊《自然·化学生物》日前刊登

了这一成果，并配发行业专家评论：多功能PASS系统采用了巧妙的模块设计，实现了治疗性蛋白质的快速、精准分泌，是推进下一代智能细胞疗法走向临床应用的重要工具。

据介绍，对一些急性发作的疾病，例如哮喘、心绞痛等，定制细胞如果需要数小时甚至数天才能表达释放出足量的治疗性蛋白质，将无法达到治疗要求。“我们希望以最快的速度获得治疗性蛋白质。”叶海峰说，团队为此尝试过其中最耗时间的环节——表达蛋白环节。

论文第一作者、华东师范大学博士研

究生王欣怡介绍，团队将足量治疗性蛋白质提前生产好，储存在细胞的某个“仓库”中。只要控制“仓库”门打开，就可以实现对治疗性蛋白质的可控快速释放。基于此，团队将目的蛋白和内质网回收信号融合表达，并在其间嵌入一段可以被蛋白酶识别的肽链。当这个“链子”被蛋白酶水解切除时，锚定在内质网上的治疗性蛋白质就会迅速释放到细胞外。

据介绍，研究人员通过调控蛋白水解酶的活性，设计构建了三种精准可控的蛋白质快速释放系统，分别为临床药物小分

子调控的蛋白质快速释放系统、响应肿瘤抗原的杀伤蛋白快速释放系统以及光诱导调控的蛋白质快速释放系统。

论文表明，只需要光照15分钟，1型糖尿病模型小鼠的血糖就会下降。叶海峰说，“仓库”里如果装入降血压、止疼肽等，也可以用来治疗高血压、慢性炎症性疼痛的疾病模型小鼠。

叶海峰表示，该研究将治疗性蛋白质的响应速度提升到分钟级别，可为基础生物学研究和基因、细胞治疗提供切实可行的治疗性蛋白质瞬时递送新方案。

行走速度与步数哪个更重要

◎实习记者 周思同

快步行走是一种简单方便的体育锻炼方式，这种方式介于散步和跑步之间，不受年龄、性别、体力等方面的限制，属于低投入、高产出的有氧健身运动。日前发表在《美国医学会杂志·内科学卷》双周刊和《美国医学会杂志·神经病学卷》月刊上的研究指出，在与慢速走步数相同的情况下，每天快走约30分钟能够进一步降低罹患心脏病、癌症、痴呆症和死亡的风险。同时，研究还发现每天步行超过1万步并没有显示出明显的额外好处。

这项研究的结论是否说明，在行走锻

炼时，速度比步数更重要呢？记者就这一问题采访了韶关市第一人民医院（南方医科大学附属韶关医院）骨关节、运动医学专业专家伍鹏欢。

“如今，随着各种步数统计软件的普及，人们通常会用自己走了多少步路来衡量锻炼的效果。但步数越多，并不完全等同于能量消耗越多、健身效果越好。”伍鹏欢认为，如果想通过走路来健身锻炼，那么除了步数以外，行走时的运动强度也是衡量的重要标准。比如起身倒杯水、丢个垃圾之类的日常活动中产生的步数，实际上都属于“无效步数”，因为在进行这些活动时，人们的行走速度，即运动强度往往是不达标的。

若是按照这种不达标的强度进行锻炼，就算每天走到一万步，也不会达到很好的运动效果。

那么，如何判断行走时的强度是否达标呢？伍鹏欢介绍，最直观的判断标准便是行走时的心率。一般而言，人的最大心率数值为220减去年龄，比如一个20岁的人，最大心率数值便是200。而运动的时候我们需要达到的心率，应当为最大心率数值的60%—75%。只要在运动时让心率保持在这个范围内，并且运动半小时以上，便能取得比较好的锻炼效果。

“在条件允许的情况下，我们可以在运动时佩戴监测手环等工具，随时监测自己的心率；若没有相关工具，也可以以行走时的状态为参照。在行走10到15分钟后，能够达到微微出汗而又说话自如的状态，可证明本次锻炼有效。”伍鹏欢说。

伍鹏欢介绍，快步走时，重力和肌肉收缩的双重刺激能帮助人体维持骨量、增强肌肉力量、提升关节稳定性、预防骨质疏松。同时，快走还可以明显减少罹患2型糖尿病的可能性。有糖尿病家族史的人如果经常快走，可以显著提高胰岛素敏感性。长期快走能增强心肌收缩能力、锻炼肺功能，还有助于预防高血压、高血脂、脂肪肝等慢性病。

“虽然快步走的益处很多，但若是强度过高，也可能出现一些负面作用。”伍鹏欢提醒，如果走路过多过快，超过了身体可承受的范围，再加上姿势不对，容易造成膝关节、踝关节、腕关节及腰部

的疼痛和损伤，同时也并不能提升锻炼效果。

研究显示，随着每天行走步数的增加，死亡风险会逐渐降低，但当每日步数达到一定数量时，死亡风险便不会进一步降低。对于60岁及以下成年人而言，每天走路8000—10000步，死亡风险即可达到最低；对于60岁以上的老年人而言，每天走路6000—8000步，死亡风险即可达到最低。

伍鹏欢表示，人们应按照个人的年龄和身体情况，适当安排行走锻炼的步数和速度。如对青少年来说，每天1万步是保证生长发育的基本活动量；对中老年人来说，每天最好不要超过1万步。

在速度上，中青年人群适合以快速行走提高心率，从而达到消耗多余热量的效果；老年人则适合采用中低速行走。而对于糖尿病患者来说，不应简单通过步数衡量健身效果，而应通过时间把控，行走30—40分钟可达到最佳效果。

伍鹏欢提醒，为了保证最佳的锻炼效果，应当在锻炼前做好一定的准备，如穿着透气服装、选择较为专业的跑鞋。如有条件，可前往相关医疗机构或体育指导机构进行身体评估，确定适合自己的锻炼强度。锻炼过程中，应当放松心情，步行过程中应尽量注意腹式呼吸的技巧；步行的时间一般在30分钟左右，每日一次，每周至少两次；晨起不宜运动，应待太阳升起雾气散开后再进行运动。“运动贵在坚持，只有持之以恒，才能见效。”伍鹏欢说。



老人在公园内行走锻炼。

医线传真

糖尿病前期如何逆转

专家指出关键在于改变生活方式

◎本报记者 代小佩

11月14日是联合国糖尿病日，今年的主题是“了解风险 了解应对”。对糖尿病前期患者尽早进行干预，是降低患糖尿病风险的重要手段。我国糖尿病患者众多，据估算，我国有近1.5亿糖尿病患者，而糖尿病前期患者则高达3.88亿。

“2007—2008年的全国性糖尿病流行病学调查显示，我国20岁以上的人群中，糖尿病前期的患病率为15.5%。”北京大学人民医院内分泌科主任罗樱樱接受科技日报记者采访时称，“我国糖尿病前期患者数量庞大，患病率高。但由于糖尿病前期几乎没有任何症状，所以容易被忽视。”

糖尿病前期是介于糖尿病和正常血糖之间的中间状态。糖尿病前期患者的血糖值比正常人高，但没有达到糖尿病诊断标准，即空腹血糖高于等于6.1毫摩尔每升但低于7.0毫摩尔每升，或餐后2小时血糖高于等于7.8毫摩尔每升但低于11.1毫摩尔每升。2001年，糖尿病专家提出“糖尿病前期”一词，用来替代此前的空腹血糖受损（IFG）和糖耐量异常（IGT），旨在让医生及公众对血糖轻微升高引起足够重视。

罗樱樱表示，遗传、超重或肥胖、家族史、妊娠高血糖以及不良生活方式等因素均可引起血糖代谢异常，引发糖尿病前期，“最主要的诱因还是不良生活方式”。糖尿病前期是糖尿病的预警信号。罗樱樱称：“糖尿病前期人群进展为2型糖尿病患者的风险远高于正常人。”

好在糖尿病前期有逆转的可能。也就是说，如果血糖控制好，可以阻止糖尿病前期进展为糖尿病，甚至有望让血糖恢复正常。比如，对于因超重导致的糖尿病前期，通过减重就可以实现逆转。

不过，并不是所有的糖尿病前期都可以逆转。罗樱樱告诉记者：“糖尿病前期患者中，有约1/3的人血糖可能恢复正常，有约1/3的人会进展为糖尿病，还有约1/3的人会维持在糖尿病前期状态。”

那么，糖尿病前期患者如何才能成功实现逆转呢？罗樱樱强调，关键在于改变生活方式。“对于糖尿病前期患者，通过饮食控制和运动等生活方式干预，可以延迟或预防2型糖尿病的发生。”她说。

我国著名的“大庆研究”证明了这一点。20世纪80年代，中国开始进行一项糖尿病前期干预的研究。该研究通过对大庆油田大样本人群长达30年的调查和随访发现，对生活方式干预6年，可使患2型糖尿病的风险下降39%，2型糖尿病发病中位时间推迟3.96年。

什么是合理的生活方式干预呢？罗樱樱表示：“糖尿病前期患者要控制饮食总热量，增加蔬菜摄入量、减少酒精和单糖的摄入量，其中超重或肥胖患者要减轻体重，每天食用盐的总量不超过5克；每天要进行至少20分钟的中等强度活动。此外，还要定期监测血糖。”

近年来，也有一些研究提出，生活方式干预和有效药物干预“双管齐下”，可以增强干预效果，降低糖尿病前期进展至糖尿病的风险。“但用药之前一定要到医院进行评估，让医生决定是否必要用药。”罗樱樱强调，“生活方式的干预才是控制糖尿病前期进展最重要的手段。”

对于糖尿病前期患者，早期筛查很重要。“早筛查早干预，有助于实现逆转。”罗樱樱称，“有妊娠糖尿病、超重或肥胖，有家族史、巨大儿生产史的高危人群等需要定期筛查，如果发现血糖异常就要尽早干预。”

需要注意的是，糖尿病前期患者即使成功逆转，也要保持健康的生活习惯，定期监测血糖。因为糖尿病前期不仅是罹患糖尿病的危险因素，也是可能引发高血压、高血脂等心脑血管疾病的危险因素。

“一定要重视糖尿病前期的发现和干预，这是降低糖尿病发病率、节约相关医疗成本和社会资源的有效措施。”罗樱樱强调。

直肠癌肿瘤微环境和 新辅助化疗的调节关系揭示

科技日报讯（记者罗云鹏）11月13日记者获悉，华大生命科学研究院联合中山大学第六附属医院研究团队，揭示了直肠癌在新辅助化疗下肿瘤微环境的动态变化和耐药性影响，并为临床制定有效治疗方案提供新依据。相关研究成果发表在《细胞报道医学》上。

结直肠癌（包括直肠癌）作为我国高发恶性肿瘤之一，其治疗方案一直是研究热点。目前，对于进展期的直肠癌通常在术前采用氟尿嘧啶、奥沙利铂等药物进行新辅助化疗，但新辅助化疗对肿瘤微环境的影响机制尚不清楚，肿瘤微环境和新辅助化疗的疗效关系亦有待研究。

此次，研究团队共招募29例直肠癌患者，在新辅助化疗前后分别对患者进行取样，并对样本进行单细胞和空间组测序。研究团队将样本分为完全缓解、部分缓解和无明显缓解三个组，通过对患者治疗前后以及不同组别之间的对照研究，构建肿瘤微环境在新辅助化疗前后细胞图谱的动态变化过程。

“通过结合华大单细胞技术和高精度空间转录组技术，我们得以对新辅助化疗下的肿瘤微环境进行系统全面研究。”华大生命科学研究院副研究员秦鹏飞介绍，“高精度空间转录组信息的加入，使得我们在研究细胞空间分布、相互作用、信号调控及细胞分化等方面，获得更加准确和具体的研究结果。”

据悉，该研究揭示了肿瘤微环境和新辅助化疗之间的复杂调节关系。一方面，研究团队首次发现新辅助化疗对肿瘤微环境中的多种成分产生了重要影响，并和疗效正相关；另一方面，研究团队还发现，肿瘤微环境中有一类成纤维细胞会促进肿瘤的生长和迁移，使治疗效果变差。

“近些年的研究表明，新辅助化疗对结直肠癌表现出了和新辅助化疗类似的治疗效果，同时有效避免了放疗引发的诸多并发症，减少了患者痛苦。因此，如何提升新辅助化疗的治疗效果就变得尤为重要。”中山大学附属第六医院副主任医师林宏城表示，“我们的样本和研究，为研究肿瘤微环境和新辅助化疗疗效之间的相互关系、改进治疗方案提供了重要支持和依据。”

本版图片由视觉中国提供