



视觉中国供图

医线传真

气温骤降可引发缺血性脑卒中

科技日报讯(记者陈曦 实习生严晨)7月16日,第二届医学气象环境交叉创新大会在天津召开。天津医科大学第二医院副院长李新在会上表示,调查研究发现脑卒中发病风险增加可能与气温变化有关。

李新介绍,5年大样本70余万份的门诊高血压处方动态调查研究发现,老年人易随季节、气温变化而出现血压波动,且相关药物应用不足,这可能是导致脑卒中发病风险增加的原因。急性缺血性脑卒中发病和死亡与气象因素关系的研究显示,冬季气温下降2.30℃以上、夏季气温上升2.10℃以上会导致缺血性脑卒中发病增加,日平均气温低于2.8℃时其预后不良。

“由此可见,天气的剧烈变化为导致脑卒中发病的主要因素之一,尤其是气温骤降与脑卒中的发病关系更为密切。”李新说。

天津医科大学第二医院是国家级高级卒中中心和国家卫健委卒中筛查和防治基地医院。该医院于2013年开始进行卒中高危人群社区筛查与防治工作。

“我们团队对天津市延长供暖前后脑卒中的发病情况进行了多中心研究,通过246097例第一诊断为脑卒中的住院患者基本信息分析了延长供暖对脑卒中发病、死亡的影响。研究发现,延长供暖降低了寒冷季节脑卒中的发病率。而且相较于男性,延长供暖可能对女性更有益。”李新说,研究发现,延长供暖降低了寒冷月份脑卒中的死亡率,延长供暖前脑卒中死亡率波动在1.18%—4.91%,延长供暖后脑卒中死亡率则波动在0.91%—1.26%。

“除卒中气象风险预警外,我们还将逐步建立其他疾病的健康气象风险等级预报系统,对多种疾病进行科学预警,提升广大民众的疾病风险预防意识,减轻政府和民众医疗费用负担,同时发挥政府智库作用,为政府决策提供科技支撑。”李新说。



视觉中国供图

纳米颗粒在人体内寿命与其弹性相关

科技日报讯(记者吴长征)近日,科技日报记者从中国科学技术大学了解到,该校合肥微尺度物质科学国家研究中心副教授吕丽华课题组的研究揭示了纳米颗粒的弹性如何影响其进入体内血液循环后的寿命,以及如何通过调控其蛋白冠从而实现这种影响。相关研究成果日前发表在国际学术期刊《自然通讯》上。

纳米颗粒在疫苗、疾病诊疗等医学领域具有广阔的应用前景。研究发现,纳米颗粒的弹性显著影响其血液循环寿命和体内分布等生理过程。但是,颗粒弹性影响纳米颗粒生命周期的机制仍然未知。另一方面,纳米颗粒进入生命系统后,体内的蛋白质会快速吸附到颗粒表面上并形成蛋白冠。决定纳米颗粒的体内生理身份的,正是其蛋白冠,而非其自身的尺寸、形状和表面化学等物化参数。

针对上述问题,研究人员制备了一系列大小、形状、表面化学相似,但弹性在45千帕—760兆帕可调的核壳纳米球作为模式纳米颗粒。研究发现,在实验小鼠模型中,纳米颗粒的弹性对其血液循环寿命的影响,并非文献中普遍认为的“越软的颗粒血液循环寿命越长”,而是具有非单调性。根据弹性不同纳米颗粒可分为三类,弹性位于中间区域(15—75千帕)的纳米颗粒具有最短血液循环寿命;纳米颗粒的弹性与其细胞内吞效率之间缺乏明确关联。

同时,纳米颗粒与小鼠血浆混合后形成的蛋白冠,其组成也随纳米颗粒的弹性改变而发生非单调性变化。研究显示纳米颗粒的弹性通过调控蛋白冠中载脂蛋白ApoA1的吸附影响纳米颗粒的血液循环寿命。该项研究成果表明,未来有望通过调节纳米颗粒弹性以合理利用蛋白冠。人们有望通过调控蛋白冠来改善纳米颗粒在生物医药应用中的功效,指导安全有效的纳米药物设计。

罕见病“天价药”进医保 政策“福利”惠及黑龙江患者

科技日报讯(记者李丽云 通讯员田为 杨嘉安)近日,在哈尔滨医科大学附属第二医院(以下简称哈医大二院)肾内科病房里,39岁的罕见病患者王先生(化名)注射了一支“救命药”。据悉,这是黑龙江省首例使用阿加糖酶α药物进行酶替代治疗的法布雷病患者,也是黑龙江省第一个享受罕见病特效药医保政策“福利”的患者。

哈医大二院肾科主任杜玄一表示,法布雷病是一种X染色体连锁的遗传性疾病,患病后可引起一系列心脏、肾脏和脑等脏器病变,如不及时治疗会危及生命。据国外报道,该病的发病率仅为1/47600—1/117000。该病在我国也只有几百人确诊的报道。杜玄一介绍:“2018年5月,法布雷病等121种罕见病被纳入国家发布的首批罕见病目录。随着医学的进步、检测手段不断提高,这类疾病的检出率在逐年提高。”

按照《中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)》推荐的法布雷病一线疗法,可减少患者疼痛,延缓或阻止多系统病变。然而,这类治疗药物价格昂贵,患者一年的治疗费用需100万—120万元。我国现有包括法布雷病在内的各类罕见病患者约2000万人,每年新增各类罕见病患者超过20万人。面对日益增多的罕见病患者群体,用药保障步伐不断加快。在2021年国家医保目录调整中,用于治疗法布雷病的7个罕见病“天价药”被写进新版医保目录,让罕见病患者看到了希望,也让这一群体受到更多关注。

兵分多路解诊疗难题 让脆性X综合征不再“缺医少药”

◎本报记者 金凤

这是容易被忽视的一群人。他们年幼时看起来与同龄孩子无异,但随着年龄增长,他们表现出智力低下、多动、焦虑和语言延迟等症状,有时还会癫痫发作。他们是脆性X综合征(FXS)患者,这一病症在人群中的发病率约1/4000—1/8000。

作为一种由X染色体单基因突变引发的遗传性疾病,脆性X综合征目前尚无特效药。而由

由基因突变致病,在男性中多发

“脆性X综合征是一种罕见病,在男性中更为多发。在男性智力低下人群中,脆性X综合征患者的数量仅次于唐氏综合征。”南京医科大学附属儿童医院儿童保健科副主任医师李荣曾做过统计,在他2019年12月至2021年6月收治的780例智力低下和患有自闭症的男童中,有15例被确诊为脆性X综合征。

脆性X综合征,也称为马丁-贝尔综合征。1943年,学者马丁和贝尔发现一个家族两代人中的智力低下患者均存在X染色体异常。1991年,有学者发现位于X染色体的脆性X智力障碍1(FMR1)基因,这使脆性X综合征能通过基因诊断确诊。

“脆性X综合征的病因主要是FMR1基因启动子区域的CGG三核苷酸重复序列异常扩增。

有家族遗传性,部分症状与自闭症相似

脆性X综合征是智力障碍和自闭症谱系障碍的最常见疾病,部分患者的临床表现也与自闭症有一些相似。北京脆性X综合征关爱中心(以下简称关爱中心)理事长魏星表示:“目前,人们已发现800多个自闭症易感基因,例如FMR1、MECP2、TSC1/TSC2、PTEN等基因突变,可以引发自闭症。自闭症儿童中有5%—7%为脆性X综合征。”她介绍,脆性X综合征在国内外人群中的发病率是1/4000—1/8000。但在我国,目前还没有普通人群发病率的大样本量调查数据。

在李荣接诊的脆性X综合征患者中,脆性X综合征患者特殊,但有时也缺乏辨识度。“他们不

于对疾病的认识不足,许多家庭难以在孩子发育早期进行准确诊断和干预。

目前,医生们大多采用对症治疗及行为和语言综合治疗的方式帮助他们改善病情。各国学者也在探索采用靶向治疗、基因疗法、蛋白替代等疗法。有研究者呼吁,我国还需建立对脆性X综合征的诊疗指南,构建多学科诊疗模式,提高对脆性X综合征的整体认知和诊疗水平。

7月22日是脆性X综合征关爱日。脆性X综合征所来何处,它又是如何作恶的,最新的治疗策略有哪些?

正常人的FMR1基因有6—44个CGG重复,而FMR1基因的前突变患者有55—200个CGG重复,全突变患者有200个以上的CGG重复。”江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)生殖中心主任医师吴畏说,相对于正常人,CGG重复增加会使DNA甲基化异常,使得FMR1基因表达失活,导致脆性X智力低下蛋白(FMRP)缺失,引发脆性X综合征。

脆性X智力低下蛋白是一种调控因子,在神经元中大量存在。在大脑发育过程中,脆性X智力低下蛋白控制几种关键分子蛋白的表达。若脆性X智力低下蛋白缺乏,神经元会失去调控多种信使RNA的能力,从而影响脆性X综合征患者大脑的功能。

像唐氏综合征患者那么容易被识别。在他们很小的时候,他们的体态、相貌与正常儿童没有多少差别,但有的到了两三岁仍不会讲话、走路,有的八九岁时身高、体重已经超过同龄儿童,长着大脑袋、大耳朵,到了青春期的时候也要比正常人大。”李荣介绍。

科技日报记者检索发现,在不少关于脆性X综合征患者常见的躯体特征中,都有类似的描述:他们发育较快,前额突出,面形较长,面中部发育不全,大耳,鼻根宽,下颌大而前突,高腭弓,厚唇且下唇较突出,掌心出现指纹。大多数脆性X综合征患者表现出多动、癫痫、焦虑和语言延迟等症状。

近日,陆军军医大学新桥医院消化内科主任杨仕明带领的团队在学术期刊《微生物》(Microbiome)在线发表题为《Toll样受体4(TLR4)介导共生菌阿克曼氏菌肠道定植进而调节性T细胞免疫应答在溃疡性结肠炎中的作用及机制》的文章。

炎症性肠病(IBD)包括两种类型,即克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),其特征是胃肠道的慢性复发性炎症疾病。尽管确切病因尚不清楚,但人们早就认识到炎症性肠病的发病机制包括遗传易感性、环境暴露、肠道微生物群紊乱和免疫系统功能障碍。值得注意的是,微生物菌群失调可导致炎症性肠病。新证据表明,过度激活的免疫反应,尤其是通过肠道微生物组扰动介导的Toll样受体(TLR)依赖性免疫功能障碍,在炎症性肠病的发病机制中起关键作用。

Toll样受体4(TLR4)是模式识别受体(PRR)家族的重要成员,是肠道微生物群变化的关键感应器,在肠道中可特异性识别病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMPs)。研究人员在炎症性肠病患者的上皮细胞和固有层细胞中观察到Toll样受体4的

值得关注的是,脆性X综合征患者有很强的家族聚集性,李荣告诉记者:“如果母亲携带突变基因,儿子将有50%的概率患脆性X综合征,女儿虽然未必一定会患病,但如果携带了突变基因,以后可能也会生下脆性X综合征患儿。在我

已有三个较有潜力的治疗方向

早发现早干预,将为疾病治疗提供重要的时间窗口。采访中,多位医生、学者表示,随着基因检测水平的提高,目前医生已经可以通过分子遗传检测筛查脆性X综合征患者。吴畏介绍:“脆性X综合征确诊主要依据遗传学方法,例如通过常规PCR、甲基化特异PCR等分子遗传学方法,检测CGG的重复数量是否异常。”

不过,魏星透露,目前国内整体的脆性X综合征诊断率较低,许多临床医生对脆性X综合征了解不多,而脆性X综合征患者的临床表现各异,导致诊断率低、误诊率高。“究其原因,一方面是国内尚无针对脆性X综合征的诊断试剂,导致确诊难;另一方面,脆性X综合征的治疗还缺乏有效的药物,只有几种药物处于临床试验阶段。”魏星说。

不过,科学家们一直在积极寻求如何让脆性X综合征患者摆脱病痛。

亟须确立诊疗标准、加强研究

在特效药到来之前,人类是否对脆性X综合征束手无策?非也。

吴畏表示:“母系遗传是脆性X综合征常见的遗传模式,因此产前筛查是防止脆性X综合征患儿出生的第一道防线。目前只有少数国家将FMR1基因筛查纳入孕妇的常规检查。在我国,针对脆性X综合征的产前诊断数量也远低于唐氏筛查。”

“如果家族中出现过智力低下、智力障碍伴癫痫、自闭症等患儿,建议女性在备孕前进行优生咨询和产前诊断。若携带前突变的FMR1基因,可通过遗传学检测进而避免脆性X综合征患儿出生。”吴畏说。

“从临床上说,行为和语言训练治疗是脆性X综合征的主要治疗策略。”李荣说。

在魏星看来,目前我国亟须确立脆性X综

合症诊疗标准。“例如如何界定FMR1基因的前突变携带者和全突变患者,针对两者分别应做哪些检查。”她认为,明确标准后,不仅可以提高基层医院医生对脆性X综合征的基本认识,也可以帮助基层医院做好转诊工作。

“更重要的是,我们还需要对脆性X综合征的诊疗予以政策支持。目前,我国到底有多少人发病或者携带脆性X综合征的致病基因,是否可以将其纳入罕见病的管理,都需要研究。”她表示,将脆性X综合征纳入罕见病目录,为脆性X综合征诊疗提供依据,将吸引更多的学者、企业进行学术研究和临床试验,推动药品研发和患者的康复治疗。

“我们也希望能构建多学科诊疗模式,加大科研投入,建立研究队伍和合作培训网络,突破临床诊疗难点。”魏星说。

随着对该疾病分子和生物机制研究的明确,基因疗法、基因再激活和蛋白替代疗法被寄予厚望。

靶向治疗也成为脆性X综合征治疗趋势,如I类代谢型谷氨酸盐受体拮抗剂、γ氨基丁酸受体激动剂等。有研究显示,该疗法可能逆转脆性X智力低下蛋白的缺失,但目前尚处于研究阶段。

此外,老药新用的潜力也不可小觑,也有团队在寻找基于AI的药物发现以及诱导多能干细胞等新疗法中的治疗机遇。

微生物菌群失调可导致炎症性肠病。新证据表明,过度激活的免疫反应,尤其是通过肠道微生物组扰动介导的Toll样受体依赖性免疫功能障碍,在炎症性肠病的发病机制中起关键作用。

表达增加。先前的研究表明,Toll样受体4激活导致炎症和免疫调节基因的转录,进而参与炎症性肠病的进展。大量证据支持Toll样受体4信号通路在炎症性肠病中具有促炎作用。有趣的是,Toll样受体(包括TLR4)的基因突变和失调与动物模型中对炎症性肠病的易感性显著增强有关,这表明Toll样受体4是

肠道对上皮损伤和共生菌群识别反应所必需的。因此,Toll样受体4在炎症性肠病中具有双重作用:一方面,它可以放大最终导致慢性炎症的不适当的免疫反应;另一方面,在稳态条件下消除病原微生物是必要的。Toll样受体4对炎症性肠病病因学的影响是多维和多因素的,涉及遗传学、肠道微生物群和免疫反应之间的相互作用。

之前有关研究表明,Toll样受体4缺陷小鼠会发展为严重的葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎,这与肠道屏障功能受损和炎症细胞因子谱的变化有关。尽管Toll样受体4在维持免疫耐受和肠道稳态方面发挥着决定性作用,但在塑造结肠细菌生态学和微生物群相关免疫方面的作用尚未得到深入研究。在本次研究中,研究人员重点探索了Toll样受体4在结肠炎期间对肠道微生物群的重塑和宿主免疫的影响。

本研究发现由Toll样受体4缺失引起的肠道菌群失调会导致免疫反应失衡,并增加小鼠结肠炎的易感性。这些发现为宿主基因与共生菌稳态关系的研究提供了一个新的视角,可能有利于开发潜在的炎症性肠病治疗策略。

◎本报记者 雍黎
通讯员 唐波 李春梅



视觉中国供图