

阿尔兹海默症患者正在增多和年轻化 我们能否按下遗忘的“减速键”

见习记者 林晓晖 通讯员 江晨 张弛

我们常常觉得阿尔兹海默病熟悉又遥远。

在传统的公众观念里,它被误解为“衰老的一部分”,认为这是步入老年才会罹患的疾病——人到那岁数,记不清事、认错人似乎稀松平常;在影视或是文学作品中,我们能够代入患者受困于错乱时间的无助与迷茫,却很少追问,为什么庞大的记忆载体能够凭空消失?我们又该做些什么来对抗遗忘?

不久前,国际知名医学刊物《阿尔兹海默病杂志》(Journal of Alzheimer's Disease)上刊登了一篇由首都医科大学宣武医院贾建平团队撰写的论文,文中介绍一名19岁男孩在两年前出现记忆下降症状,随着病程进展,开始经常丢失个人物品、记不清是否吃过饭,最终无法完成学业。他被临床诊断为目前世界上最年轻的阿尔兹海默病患者。

文章引起不小的轰动。这一难解的疾病再次走入人们视野中心。

“老年痴呆”年轻化了吗

阿尔兹海默病常和“老年痴呆”混为一谈。

实际上,阿尔兹海默病是“老年痴呆”的其中一类。它是一种起病隐匿的、慢性进行性发展的中枢神经退行性疾病,是最常见的痴呆症形式。

19岁患者的出现让年轻人“虎躯一震”,追问:我记性也不好,一转身就忘事,这是阿尔兹海默病的早期表现吗?记忆衰退和认知障碍离我们更近了吗?

首都医科大学宣武医院贾建平医生的回应给这群慌了的年轻人打了一针强心剂:这一病例极为罕见,遗传、环境和老化是导致阿尔兹海默病发病的三大影响因素。青年人出现记忆下降等情况,主要是因为心理、环境等原因,相较于老年人出现认知障碍的情况要少。

浙江大学医学院附属第一医院神经内科学副主任医师彭国平对此表示,生活节奏快,压力大,疲劳、睡眠不足都会对大脑产生影响,青年人出现短时性记忆下降的情况是存在的,并非都是出于病理性原因。目前从临床上看,阿尔兹海默病患者仍以60岁以上的中老年群体为主,年轻人非常少见。

过去,被确诊的患者几乎都是发病晚期岁数较大的老年人,“等到认知功能或者生活自理能力出现严重问题了,患者才被送来医院。”彭国平说,早期阶段的患者容易被忽略和误诊。但实际上,这一群体一直存在,现在我们通过更先进的识别和诊断技术,能够更早地发现他们。

当然,出现记忆下降仅能作为一条参考依据。阿尔兹海默病的最终确诊,需要进行一系列检查和评估。

彭国平介绍,首先需要进行“病史和查体”,询问过往病史,进行神经系统体格检查。这两者是基本资料,主要用于分析疾病发生的可能因素并做一些简单的疾病鉴别分析。在没有其他可以解释的病因的情况下,患者出现逐步加重的认知损伤或者记忆衰退,才可被高度怀疑是阿尔兹海默病的可能。

下一步,患者会参与神经心理量表的检测,可能是回答一些常识问题,也可能是按要求作画、计算、回忆、命名,以及情绪、社会认知、精神行为方面的评估。医生会由此分析患者的认知损害出现在哪些认知域,并根据测评结果评估损害的程度。最后,通过抽血化验、头颅核磁共振等检查,医生会分析有无其他致病因素,大脑中是否出现海马区萎缩等因素,必要时可能还要做示踪剂PET、脑脊液检查,以分析阿尔兹海默病相关的生物标志是否异常,由此作出最为精准的诊断判断。

2019年,彭国平正是通过这层层筛查,确诊了一位37岁的阿尔兹海默病患者。患者的父亲也同样患有该病,很明显,是家族遗传,基因分析也最终证实了这一点。彭国平对这位病患印象深刻。这是他从医以来遇到的最年轻的患者。

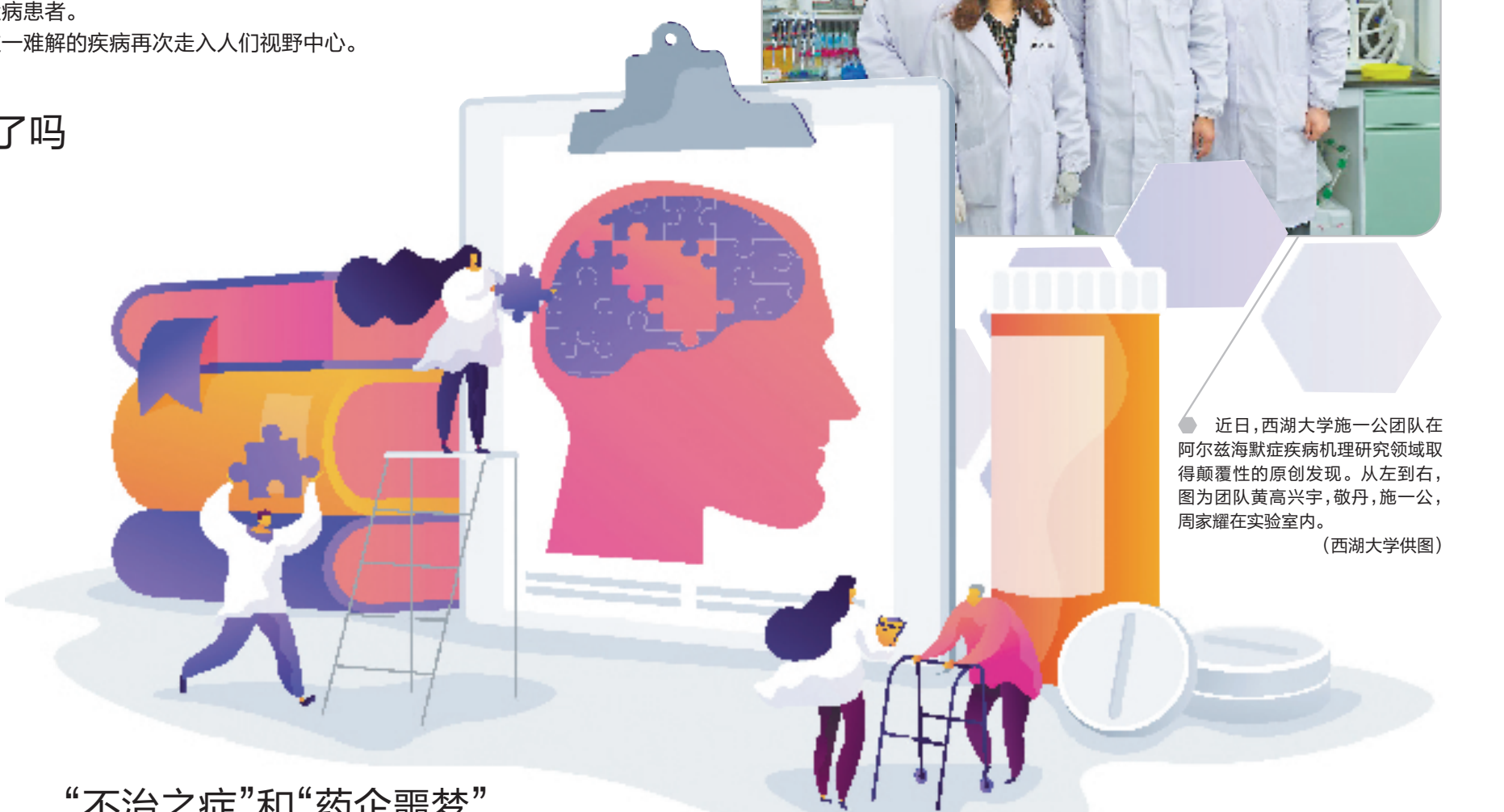
在临床上,以65岁为分界线,阿尔兹海默病通常分为早发性和晚发性两个类别,“其中早发性患者的病程进展往往更快”。在对患者的长期随访中,彭国平观察到了这样的结果。

这位年轻患者比他的父亲发病进展更快,经过3年左右的时间就从轻度发展到中度,疾病已经开始影响他的日常生活能力。另外,患者也出现非认知方面的症状,比如走路不稳、说话不流畅等小脑共济失调的表现。

“早发性患者通常的临床表现更多、进展更快、预后表现相对更不乐观。”彭国平说,风险其实就在这里,虽然目前年轻人发病的概率很低,但确实需要重视预防。

目前已知,可影响阿尔兹海默病的因素包括:肥胖、缺乏体育锻炼、缺乏脑力活动、抽烟、高血压高血糖高血脂、脑外伤、抑郁情绪等。这些风险因素控制的越好,今后发生阿尔兹海默病的风险越低。

迄今,阿尔兹海默病还没有治愈的药物和诊疗手段。及早介入,延缓进展,是我们现阶段能做的最大努力。



“不治之症”和“药企噩梦”

阿尔兹海默病的研究过程曲折又缓慢,就像一场迷宫里的摸索。1901年,德国精神病学家爱罗斯·阿尔兹海默医生(Alois Alzheimer)在一位51岁的“老年痴呆”患者的病理解剖报告中描述,她的脑组织萎缩,神经细胞中有一团团纠结在一起的纤维,另外还有大量微小的斑块堆积物散布在神经元间。

阿尔兹海默医生在显微镜下的重大发现后来被证实为“大脑中淀粉样斑块与神经纤维缠结”。现代精神病学创始人之一埃米尔·克雷柏林首次将由此种病理改变引起的临床症状与体征命名为“阿尔兹海默病”。

百余年过去,围绕这一疾病的致病机理出现了各种理论与假说——遗传说、胆碱能假说、β-淀粉样蛋白斑块说、Tau蛋白说、炎症说……目前最主流的观点Aβ假说认为:脑内细胞外β-淀粉样蛋白(Aβ)逐渐沉积和细胞内Tau蛋白聚集导致神经元死亡,并产生认知障碍,诱发了阿尔兹海默病。这一假说因为有强大的基因证据支持很快获得了学术界的广泛认可。

基于此假说的药物研发,产生了一些富有争议的结果。但遗憾的是,目前没有任何药物能够完全逆转阿尔兹海默病的发展进程。截至2019年,宣告临床试验失败的阿尔兹海默病治疗药物超过了十种。

在这个领域中烧掉大量研发费用,却以失败告终的著名药企,包括但不限于渤健、卫采、默沙东、礼来、阿斯利康、罗氏、辉瑞等国际制药巨头。“过去的两年里,FDA(美国食品

药品监督管理局)连续通过两款治疗阿尔兹海默病的单抗类药物,主要的作用机制还是清除脑子里那些淀粉样斑块和沉积。”彭国平说,“但是药物价格昂贵,且不良反应比较大,真正上市后临床使用率很低。我们目前更多的还是采取症状型药物治疗。”

研发成本极高,治疗效果十分有限,诸多尝试折戟沉沙——阿尔兹海默病药物的研发可以称得上是各大药企的“噩梦”。

难点究竟在哪儿?西湖大学生命科学学院博士后周家耀介绍,和人类已经攻克单基因缺陷引发的疾病相比,阿尔兹海默病是一类典型的多基因疾病。这类疾病成因复杂,致病机理不清楚,但是找到这些基因内在的联系或许是突破口。

2022年4月2日出版的《自然/遗传学》杂志上刊登了英国卡迪夫大学遗传学家瑞贝卡·西姆斯(Rebecca Sims)的一项实验成果,通过全基因组关联分析,他们证明之前发现的33个遗传位点正确性的同时,又找出了另外42个新的遗传位点,将阿尔兹海默病的遗传因子数量扩大了一倍多。

这些基因看起来很复杂,但如果仔细观察就会发现,它们大多富集在免疫通路,尤其是小胶质细胞上。它们作为基因证据指向了最近10年才发展出来的学说——小胶质细胞的异常激活引发的过度免疫反应,从而导致神经突触的剪切和神经细胞的死亡。

“但是小胶质细胞为什么会在阿尔兹海默病患者当中被异常激活?这又和目前已知的阿尔兹海默病最大的风险基因APOE4有什么关系?这些目前还是一个谜。”周家耀补充道。

一边是药物研发在迷雾中摸索,艰难前行;另一边,老龄化的浪潮下更多的患者开始涌现。

根据《中国阿尔兹海默病报告2021》公布的数据,我国60岁及以上人群中,有1507万例痴呆患者,其中阿尔兹海默病患者983万例。有专家预测,未来十年,我国阿尔兹海默病患者将达到3000万人。阿尔兹海默病已经成为威胁人类尤其是老年人健康的一个主要病症。

面对遗忘,人类真的束手无策了吗?

想要对抗遗忘,首先要了解记忆的机理。“神经科学家埃里克·坎德尔(Eric Kandel)因为发现了神经突触的结构变化和记忆的关系而获得了2000年的诺贝尔奖。虽然具体的细节我们尚未探明,但是神经突触和记忆的关系是学术界的一个共识。”周家耀介绍。

小胶质细胞正与神经突触密切相关。它是神经胶质细胞的一种,是中枢神经系统的免疫细胞,能够对大脑中的“垃圾”进行清理,也能对神经突触进行修剪。

保护记忆的“机关”

想要对抗遗忘,首先要了解记忆的机理。“神经科学家埃里克·坎德尔(Eric Kandel)因为发现了神经突触的结构变化和记忆的关系而获得了2000年的诺贝尔奖。虽然具体的细节我们尚未探明,但是神经突触和记忆的关系是学术界的一个共识。”周家耀介绍。

小胶质细胞正与神经突触密切相关。它是神经胶质细胞的一种,是中枢神经系统的免疫细胞,能够对大脑中的“垃圾”进行清理,也能对神经突触进行修剪。

通常来说,人的神经突触数目在两岁时达到峰值。这时候,小胶质细胞活跃起来,剪切那些没有被“训练”过的突触;随后,突触数目不再增多。这类免疫细胞“没事儿干了”,一般会进入休眠期。这一发现发表在2011年的《科学》杂志上。

2016年和2021年,《科学》两度报道小胶质细胞对于神经突触的“剪切”功能会在阿尔兹海默病患者中被异常激活,从而导致患者最大的症状“失忆”。也就是说,原本理应在“沉睡”的小胶质细胞,又活跃起来了,甚至开始“乱剪”神经突触了。

近日,西湖大学施一公团队在阿尔兹海默症疾病机理研究领域取得颠覆性的原创发现。周家耀是团队成员之一。他介绍,追着这条线索一直深入,团队开始猜想小胶质细胞的异常激活,是不是因为控制它的“开关”出现了问题?于是,他们盯上了LilrB蛋白。这个免疫检查点蛋白在2013年被美国科学院院士卡拉·沙茨(Carla Shatz)证实和神经突触的剪切相关。

“我们发现LilrB蛋白大量表达在小胶质细胞表面,所以我们怀疑作为一个免疫检查点蛋白,它有可能控制着小胶质细胞的激活。”周家耀说。考虑到此前有科学家通过基因测序技术发现,APOE4是阿尔兹海默病最大的风险基因。那么,APOE蛋白与LilrB蛋白之间是否存在某种联系?APOE蛋白全长有299个氨基酸,在人群中有APOE2、APOE3和APOE4等3种亚型。研究发现,APOE2的携带者,不易患阿尔兹海默病;而APOE4的携带者,患病风险成倍增加。

“在大量研究基础上,我们大胆猜想,LilrB家族蛋白和APOE蛋白有相互作用,并且只和APOE4结合,而不与APOE2结合。”周家耀解释,这一猜想如果成立,或有可能解释阿尔兹海默病的生物化学原理:APOE4与LilrB蛋白的结合激活小胶质细胞,导致了神经突触的剪切,

进而致使失忆并引发阿尔兹海默病。这样的结合,像不像游戏中的精巧机关,控制着记忆的消失?

经过反复实验,结果正如他们所预期。APOE4与LilrB3可以结合,而APOE2几乎完全不结合,并且二者结合之后成功激活小胶质细胞。

2023年1月2日,《细胞研究》以封面文章在线发表题为《LilrB3是APOE4表面受体》的研究论文,首次报道发现了一个能够特异性结合APOE4蛋白,而几乎不和APOE2蛋白结合的免疫检查点受体蛋白LilrB3。

由此,这项研究找到了遗忘的“机关”,可能为APOE4导致阿尔兹海默病提供了全新分子机理解释,也为人类征服阿尔兹海默病带来了一线曙光。周家耀也是论文的共同通讯作者和第一作者。他说,未来研究团队将在该成果的基础上深入研究,并布局阿尔兹海默病的药物研发。

“阿尔兹海默研究领域可以分为防、诊、治三大方面。”彭国平感慨,过去十几年里,阿尔兹海默病的诊断技术进步尤为显著。疾病的诊断方式已经从临床诊断发展到生物学诊断。“我们采用PET示踪剂等生物标志物的检测技术,能够更直观地呈现典型的病理改变。但是这种方式价格比较昂贵,而且很多医院无法开展。我们更想通过对外周血里的生物标志物检测来实现早期和精准的诊断。”他说。

彭国平表示,浙江大学医学院附属第一医院认知障碍诊疗团队也在开展对血浆蛋白标记物的检测。他们在前期研究中也发现这些指标和PET及脑脊液生物标志物指标一致性很高,在诊断阿尔兹海默病的有效性和特异性都达到90%以上,未来很有可能推广到临床。“到时候不用注射示踪剂、不用做腰椎穿刺,抽一管血就可以通过检测血浆筛查疾病,方便多了。”

在特效药物还没有出现之前,如何攻克记忆力衰退的难题,预防的意义远大于救治。彭国平提出,或许我们可以建立一个预测模型,根据患者的年龄、受教育程度、病史、家族史、生活习惯等提前预测风险,若能够在无症状期及早预警和干预,有很多患者的病情或许可以阻断或延后。

保护记忆,对抗遗忘,是一场持久战。我们什么时候能够走出“迷宫”,没有人能够给出答案。但是就像我们发现越来越多的生物标记物一样,我们在反复碰壁、一路标记中摸索出一个又一个新的路径与方向。

科技速递

浙江设计自发钻土种子载体

本报讯(见习记者 林晓晖)种子还能自发钻土?

浙江大学计算机学院设计学团队参与国际跨学科交叉合作,联合设计了一种可以自发钻土的种子载体E-seed,适用于在人类难以进入的地区进行空中播种。日前,这项研究成果被作为封面文章刊发在国际顶级期刊《自然》。

该论文的共同通讯作者为浙江大学王冠云研究员、宾西法尼亚大学杨海教授、雪城大学张腾教授、卡内基梅隆大学姚力宁教授、卡内基梅隆大学罗丹荔为第一作者。浙江大学团队包括孙凌云教授、王冠云研究员、博士生郇家骥、阳月等。

据研究团队介绍,E-seed的设计灵感来自于自然界中一种名叫犍牛儿苗(Erodium)的植物。

这是一种春季开花的矮小植物,看上去并无特殊之处,而当花谢果实时,它便开始华丽“变身”。在我国西部的荒漠中,犍牛儿苗是很重要的植物。为了适应干旱,它练就了高超的本领——种子自带“马达”和“钻头”,可以钻入地下,当环境适宜时再发芽生长,将荒漠变为绿洲。因此,犍牛儿苗被称为“荒漠强者”。

这种“钻头形”种子,会在下雨或湿度增高时,把原本螺旋扭紧的身体展开,将种子头推入土里,从而使其免于被鸟类等动物掠食,也免受恶劣环境的影响。这有利于种子生根发芽。小小的种子竟有如此神奇的奥秘。于是团队开始深入分析犍牛儿苗种子在适应干旱气候时进化出的奇特的自发钻土机制。

犍牛儿苗种子的身体像钻头般紧密缠绕,尾部有一个长而弯曲的尾巴。当遇到湿气时,钻头般的身体吸水后展开并不断旋转,从而使种子头部埋入土中。研究团队受此启发,对E-seed的材料和结构进行设计,最终开发了一套包括化学清洗和定型等五步流程以制造种子载体。

E-seed源于自然的“模仿对象”大大超越了它的“模仿对象”。

犍牛儿苗种子的成功钻土过程对土壤和自然环境要求较高。为了使人造种子载体E-seed适用于更广泛的环境,研究团队开发了带有三条尾巴的E-seed。它能更有效地推动自身的直立提升钻土成功率,从而超越犍牛儿苗种子的性能。另外,E-seed也可以通过改变种子身体大小、定制双螺旋结构等实现不同场景的需求。

在研制过程中,团队通过大量的环境模拟实验来验证E-seed对钻土和发芽的促进效果。为了进一步了解实际应用的可行性,研究人员同时对人造种子载体进行了大量的实地测试。

“人造种子载体E-seed的研究有着重大意义,对自然环境有着深远影响。”论文的共同通讯作者、浙江大学特聘研究员王冠云介绍,这种生物工程技术在现实世界中的应用,对推进生态设计至关重要,可以解决多种问题,比如避免山体滑坡、减少物种入侵、助力植被恢复等。E-seed还可以植入传感器,并用于环境监测、协助自然勘探等。

“国家作物种质库2.0项目”启动

“国家作物种质库2.0项目”近日在中国农业科学院启动,将通过加快种质资源遗传信息和实物整合、数字种质库建设和管理等工作,提升信息化水平和保护利用能力。

作物种质资源是种业创新的源头。为加强种质资源保护与利用,探索数字技术和信息技术推动种业振兴,中国农业科学院与腾讯公司近日发起“国家作物种质库2.0项目”,将围绕种质资源的数字化信息保护利用,展开全方位合作。

据了解,“国家作物种质库2.0项目”将主要开展三方面工作:建设和完善“种质库2.0”数据集成与分析系统;提升作物种质资源鉴定能力条件;建设可视化交互式信息展示系统。通过上述工作,将建成面向育种家的数字种质资源信息综合服务平台,提供加速育种数字化工具,以及可共享种质资源的全基因组基因型鉴定信息,破解从资源到育种的关键痛点,引领种业科技向国际先进水平迈进。(据新华社消息)

