

首次人体碱基编辑试验降低坏胆固醇

本报讯 胆固醇是体检中必须关注的一项。其中,低密度脂蛋白(LDL),即坏胆固醇,是导致动脉硬化、心脏病等的关键因素。

在近日于美国费城举行的美国心脏协会会议上,美国生物技术公司 Verve Therapeutics 报告了一种名为 VERVE-101 的治疗方法,可以使肝脏中的 PCSK9 基因永久性失活,而它正是调控坏胆固醇的基因。

这是首次开展有关碱基编辑这种基因编辑技术的人体试验并取得了效果。该技术未来有望用于控制胆固醇水平。

碱基编辑技术由美国哈佛大学化学生物学家 David Liu 团队于 2018 年开发,相较于其他基因编辑技术更为精确,且不会对 DNA 双链造成破坏。

Verve Therapeutics 报告称, VERVE-101 通过一次性注射,可使受试者血液中的 LDL 含量减少 55%。

这些受试者患有杂合子型家族性高胆固醇血症,这是一种可能危及生命的遗传性疾病。患者从出生起 LDL

的水平就很高。此外,受试者还患有严重的晚期冠状动脉疾病,需要服用最大剂量的降脂片,如他汀类药物。

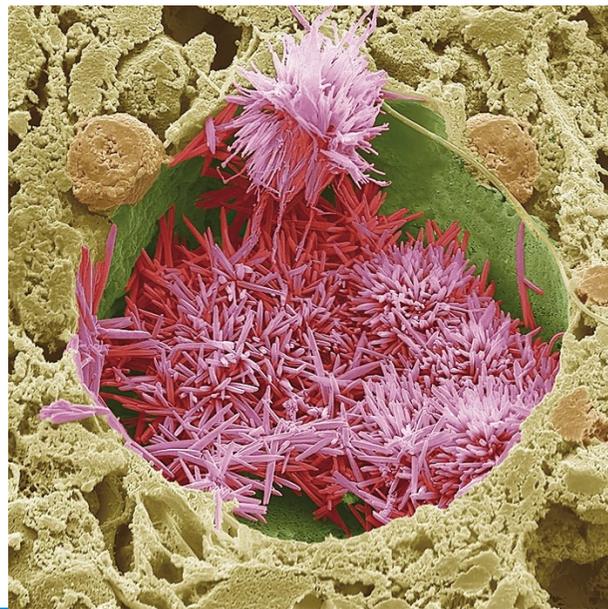
在试验中,研究人员向受试者体内注射脂质纳米颗粒。这些颗粒中包裹着两个 RNA 分子,其中一个编辑腺嘌呤碱基的信使 RNA 分子,另一个是识别 PCSK9 的向导 RNA 分子。这些颗粒进入体内并被肝细胞吸收后,会进入细胞核。然后,碱基编辑器会改变 PCSK9 的序列,将腺嘌呤碱基和鸟嘌呤碱基进行替换,从而使 PCSK9 失活,并阻止肝细胞产生 PCSK9 蛋白。

在接受 VERVE-101 治疗前,受试者的平均 LDL 水平为 193mg/dL。28 天后,接受中低剂量 VERVE-101 治疗的受试者 PCSK9 水平降低了 84%、LDL 水平下降了 55%,其相关指标下降幅度也远超传统疗法。

在接受更高剂量 VERVE-101 治疗的受试者中,LDL 水平下降 55% 的效果持续了 6 个月。在一项针对猴子的临床前研究中,单剂量治疗后,LDL

人类肝脏脂滴胆固醇结晶扫描电镜图像。

图片来源: Steve Gschmeissne



水平下降的效果持续了 2.5 年。

“这是一大里程碑——首次证明对人类进行碱基编辑具有临床效果。”美国匹兹堡大学心脏病专家 Ritu Thamman 说,从临床角度看,它有可能开创治疗冠状动脉疾病的新路径,用一次性治疗替代每天服用药片。

但该研究也招致了批评,因为这种治疗方法有一些副作用,受试者出现了短暂的发烧、头痛和身体疼痛等

流感样症状,以及肝酶的暂时升高,不过受试者在几天内恢复了正常。此外,其间出现了两起严重不良事件,其中一名受试者死亡。这引发了人们对该疗法安全性的担忧,并导致 Verve Therapeutics 股价暴跌了近 40%。

一些研究人员认为,安全问题至关重要,基因变化的长期影响尚不可知,因此基因疗法应优先用于那些目前无可用治疗方法的疾病。(徐锐)

(上接第 7 版)

江帆:解决儿童早期发展问题有助长远健康

3 城乡差异给儿童青少年健康带来挑战

记者:城乡差异会给儿童青少年健康带来怎样的挑战?

江帆:卫生公平性是健康领域的重要议题,在中国城乡差异确实是卫生公平性中的重点所在。这一特点无论在联合国千年发展目标的儿童死亡率指标上,还是在联合国可持续发展目标的儿童早期发展指标上都有体现。

我们一项发表在《柳叶刀-区域健康(西太平洋)》的研究,对我国东部地区和西部地区儿童发展水平进行调查。结果显示,西部地区儿童早期发展风险率是东部地区 2 倍以上,并且同一地区内部也存在明显城乡差异。

目前政府在完成脱贫攻坚任务后进一步推进乡村振兴,这将从系统上

解决城乡差异问题。在此基础上,不同领域还需要有一些针对性方案。例如今年 4 月 3 日,由国家卫生健康委、国务院妇儿工委、国家乡村振兴局和联合国儿童基金会联合启动的全国“助力乡村振兴战略——基层儿童早期发展城乡差异问题的,这将从提升人口素质角度助力乡村振兴。

该项目涉及全国各省份,尤其是西部以及农村地区,其目的就是把促进儿童早期发展的循证措施融入基层妇幼保健体系,同时通过多部门联动,在社区、乡村构建一个提升家长养育技能的服务保障网。在国家卫生健康委妇幼司领导下,目前组建了一

个国家级专家团队,希望能够为推动这一极为重要的工作提供专业力量,为提升国家人口综合素质而努力。

记者:与《柳叶刀》的合作中,您最大的体会是什么?

江帆:与《柳叶刀》的编辑团队交流与合作过程中,我最大体会是《柳叶刀》的使命驱动,让医生和卫生研究人员更多地跳出卫生系统思考健康问题的策略。《柳叶刀》一直在引导医生从解决个体的健康问题入手,思考如何更好地解决社区群体健康问题,从关注诊室里某一个病人到关注社区,甚至这个社区是无国界的,是全球的。通过推动影响国家、地区甚

至全球的政策发展,帮助提升人类的健康。

在此过程中,不仅是我,我们团队、学生都受到了影响。我们医生一方面从微观角度探索疾病的机制,另一方面也不能忽略社会环境、气候变化等社会环境因素给健康造成的影响。正是因为健康研究范畴的大尺度以及日新月异,所以医学是一门需要终身学习的学科。

记者:今年是《柳叶刀》创刊 200 年,您想对《柳叶刀》说什么?

江帆:我想引用老子《道德经》中的一句话送给《柳叶刀》,“光而不耀,静水流深”,光芒虽然熠熠但从不张扬,水流看似平静但充满力量。《柳叶刀》闪着光芒,但并不耀眼,还能温暖别人;看上去波澜不惊,但蕴藏着力量。