

闻“香”识帕金森

● 本报记者 王昊昊

18年前,高常青初获比利时牧羊犬“David”时,未曾料到强壮且漂亮的爱犬,能成为帮助他鉴别帕金森病患者的好助手。

此前已有科研成果提示帕金森病患者可能存在特殊的气味。过去几年里,已成为中南大学湘雅医院动物实验中心主任的高常青和该院神经内科教授郭纪锋、唐北沙团队,联合国内另外3所三甲医院,开展了一项多中心、前瞻性、双盲临床试验,发现比利时牧羊犬能嗅辨帕金森病患者皮肤挥发的近似麝香的气味,为帕金森病的诊断提供了全新思路。近期,这一原创性研究成果以封面论文形式发表于《运动障碍》。这是世界上首次报道并证实利用实验动物可辅助诊断人类帕金森病。

高常青坦言,如果没有在比利时的那段学习工作经历,很难有今天的成果。

故事还要从他读研时说起。

爱犬得灵感

高常青是土生土长的湖南人,1993年,他来到比利时根特大学医学院药理学 Heymans 研究所攻读博士学位。

1993年至2007年,高常青一直在比利时求学、工作。10余年的国外研究生活忙中有趣,最让他难忘的是一次傍晚时分的散步。

“那天我做完实验来到研究所附近散步,不经意间看到草坪上有位老爷爷在遛一只狗,它长得非常漂亮。”这让“天生就喜欢狗”的高常青瞬间来了兴趣。

有一天,他终于忍不住走上前去和狗主人交流,希望能拥有一只这样的狗。可惜狗主人对他并不十分“感冒”,首次“搭讪”以失败告终。高常青在工作之余多次“蹲点”,慢慢才和老爷爷熟络起来,得知原来这是一只比利时牧羊犬。这位老爷爷专门为比利时警察局培养警犬,警犬不卖给一般人,几条狗的价格就可抵一栋别墅。

高昂的价格和狗主人的婉拒让高常青望而却步,但他对比利时牧羊犬的喜爱丝毫未减。“我一直在通过各种方式增进与狗主人的关系,比如向他介绍中华文化,分享美食,推荐他参加中国驻比利时大使馆开展的一些文化活动。”高常青说。

终于,高常青的热情和坚持打动了

狗主人,他决定专门为高常青繁殖一只比利时牧羊犬。2004年,高常青如愿以偿,并为爱犬取名“David”。

拥有爱犬后,高常青把他曾经在电视、杂志上学到的各类训犬知识应用起来,一有时间就带着爱犬外出训练。

当时,医学界已经报道过犬只“闻”出主人身上的癌症等疾病的例子。高常青也对比利时牧羊犬的嗅觉和犬嗅辨人类疾病的相关医学案例做过研究。他说,狗和人类的鼻子构造不一样,狗吸入气体进入气道后有个过滤的过程,过滤完才将气体传输到肺部。比利时牧羊犬最大特点是鼻子很长,鼻子长鼻腔就长,鼻腔上的嗅觉细胞也更多,嗅觉神经也会更丰富。

“与人类大约10cm²的嗅觉上皮相比,犬的嗅觉上皮面积在170cm²以上,是人类的17倍;犬的嗅觉受体超过2亿个,是人类的40倍。犬的嗅觉受体受到更丰富的神经支配,加上鼻子的特殊构造,利于它辨别吸进的气味,而排除不需要的气味。”高常青补充道。

这给高常青一个启示,他的爱犬是否也能嗅辨人类疾病?

不谋而合

2007年,高常青回国进入中南大学工作,先后任中南大学湘雅三医院、中南大学动物实验部门负责人,这让他有机会实现其理想。

2011年担任中南大学实验动物学部主任后,高常青开始了对犬的训练。

“最初几年,我们的工作主要集中在犬嗅辨肺癌的研究上。训练过程中,我发现犬嗅到肺癌患者标本时,会有一个‘思索’的表情。这让我坚信能够在犬嗅辨人类疾病的研究上搞出一些成果来。”高常青说。

2016年,有报道提示帕金森病患者可能存在特殊的气味。高常青便找到我国著名神经病学家、湘雅医院神经内科教授唐北沙,希望开展合作研究。唐北沙将高常青介绍给了自己的学生、主攻帕金森病等神经退行性疾病的郭纪锋。

一经交流,二人不谋而合。如果证实比利时牧羊犬能通过嗅辨患者身上的气味辅助帕金森病的诊断,将为帕金森病的治疗提供新思路。

郭纪锋介绍,帕金森病是一种常见的神经系统变性疾病,它的诊断一直是个难题。理论上讲,需要取病人深部脑组织进行病理检查才能确诊,这在病人活着的时候很难完成。

“帕金森的发病率在整个人群中占1%左右,随着老龄化的加剧,帕金森病人的数量还会不断增



比利时牧羊犬能迅速定位放置患者样本的鉴别罐,并将头伸进罐子里待训犬员确认。

王昊昊/摄

加。”郭纪锋表示,帕金森病的临床表现主要是慢、抖、僵、硬,到了终末期会出现走路不稳的情况,严重影响生活质量。

郭纪锋表示,帕金森病还有很多非运动症状,比如嗅觉障碍、睡眠障碍、泌尿系统或消化系统问题。“帕金森病极为复杂的临床表现,决定了它的确诊难度很大,并且病人就诊时在病理上已经到了病程的中晚期。”

为了探讨帕金森病患者体味对疾病的诊断作用,中南大学湘雅医院牵头,联合中南大学湘雅三医院、南华大学附属第二医院、南京医科大学附属明基医院开展了一项多中心、前瞻性、双盲临床试验。

嗅辨帕金森病

研究利用犬嗅辨来自上述4家医院的两组人群(第一组包括109例服药治疗的帕金森病患者和654例正常对照;第二组包括37例病程小于两年、未服药的新发帕金森病患者和185例正常对照),探讨犬嗅辨帕金森病患者的敏感性和特异性。

研究结果显示,在第一组服药治疗患者中,当两只或全部三只嗅辨犬示警为阳性结果时,测试的灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比分别为91%、95%、19.16和0.10。同时,对未服药新发患者测试的灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比分别为89%、86%、6.6和0.13。

在对那些本以为是正常人,但犬嗅辨为帕金森病的试验参与者进一步检测时,

发现他们大部分都有或多或少的帕金森病早期临床表现。这提示犬可以嗅辨出早期的帕金森病患者。

记者在一次犬嗅辨现场看到,科研发助手将装有数个标本的罐子放在实验室内,其中标本A是临床确诊的帕金森病患者的标本。放置完毕后,全程未参与整个准备过程的训犬员将嗅辨犬带进实验室,让其从多个罐子中嗅辨帕金森病患者的样本,犬能迅速定位放置患者样本的鉴别罐。

那么,帕金森病患者身上散发出的究竟是什么味道?对此,高常青表示,这是一种近似麝香的味道,但其具体分子机制尚不明晰,这也是团队未来的研究方向。

“从临床角度来说,这项研究为帕金森病的诊断提供了一个新视角,这很难得。”郭纪锋表示,实验表明,犬嗅辨帕金森病的灵敏度和特异度均较高,通过对这一现象的临床转化,团队未来有可能开发具有临床应用前景的诊断与鉴别诊断方法。

“传统动物实验多是先造模,给药物或对动物做手术,然后观察比较实验组与对照组动物的区别,会对动物造成一定的伤害。我们的动物实验对动物没有任何伤害,在动物为人类作贡献的同时,我们对动物还很友好。”高常青说。

目前,湘雅医院动物实验中心共有8只嗅辨犬。谈及未来,高常青表示,团队正和不同的科室积极沟通,将努力通过进一步的犬嗅动物实验,为肿瘤、代谢性疾病等诊疗提供新线索。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/mds.29180>