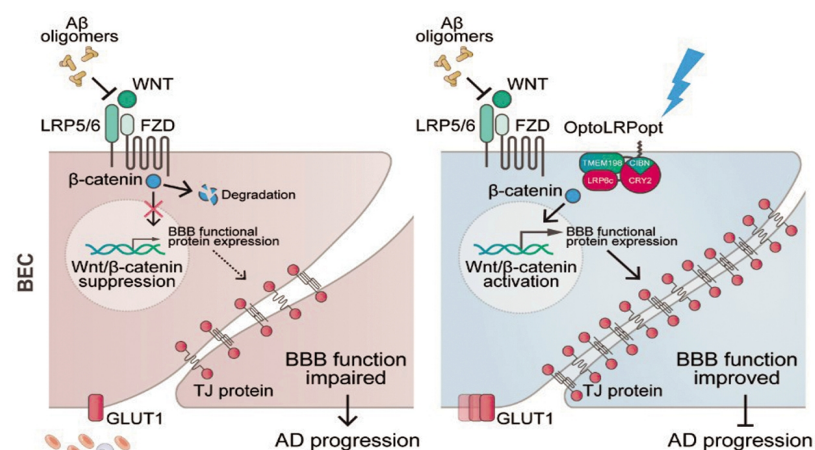


# 激活新通路可缓解 AD 血脑屏障功能障碍

本报讯 近日, *Brain* 杂志刊登了中山大学附属第七医院副研究员易陈菊团队与陆军军医大学教授牛建钦团队的一项有关阿尔茨海默病(AD)血脑屏障功能障碍的研究。该研究指出,溶解性 A $\beta$  寡聚体抑制了脑内皮细胞中的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,导致脑内皮细胞功能损伤和血脑屏障功能障碍,进而促进 AD 病程进展。研究利用新开发的光遗传学工具 OptoLRP6,能精确激活脑内皮细胞的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,发现可逆转和预防 A $\beta$  诱导的内皮细胞功能损伤,从而减轻 BBB 功能障碍,延缓病程进展,这为 AD 防治提供了新靶标与新策略。

AD 是一种进行性神经退行性疾病,临床主要表现为记忆力减退及认知功能障碍。由于该疾病的机制尚未剖析清楚,针对 AD 的治疗仍面临着巨大的挑战。目前,在我国 AD 已成为第五大致死病因,给社会带来严峻的公共卫生问题。因此,亟须探究其发病机制,开发治疗新靶点与新策略。

“血脑屏障由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞足突、周细胞和基膜构成,是血液与脑组织之间的一层物理屏障,在维持大脑微环境稳态中发挥着重要作用。其中的一个重要成分脑内皮细胞,是通过其紧密连接和黏着连接发挥屏障的功能。血脑屏障功能障碍是 AD 的病理特征之一,且与病



研究设计示意图。

受访者供图

程进展紧密相关。”易陈菊介绍说。

但目前关于 AD 中血脑屏障功能障碍的机制研究不足,阻碍了靶向调控血脑屏障功能以延缓 AD 病程进展的研究。

鉴于此,研究团队聚焦血脑屏障功能异常参与 AD 发生发展的相关机制,并发现在 AD 病人与小鼠模型中,脑内皮细胞功能损伤和血脑屏障功能发生障碍会随着病程进展而进行性加重。进一步研究发现,A $\beta$  寡聚体直接作用于脑内皮细胞,抑制其 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,从而破坏血脑屏障功能,促进病程发展。

为探索上调脑内皮细胞的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能否改善血脑屏障功能障碍,研究团队开发了光遗传学工具 OptoLRP6,可在蓝光刺激下特异激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。同时,通过体外实验发现,激

活脑内皮细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可以对 A $\beta$  寡聚体导致的血脑屏障功能障碍起到预防及治疗作用。

据悉,本研究中开发的光遗传学工具 OptoLRP6 可以在时间与程度上精确调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活,在 AD 防治中有潜在的应用价值。而及时恢复 BBB 功能是早期干预治疗 AD 的新策略。

此项研究工作得到了国家自然科学基金、广东省基础与应用基础研究基金及深圳市基础研究基金等项目的资助。中山大学附属第七医院易陈菊课题组博士后王琪、实习研究员黄小敏为论文共同第一作者,易陈菊、牛建钦以及英国曼彻斯特大学教授 Alexei Verkhratsky 为论文通讯作者。

(张思玮)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1093/brain/awac236>

(上接第 8 版)

为了给年轻医生,尤其是基层年轻医生提供更多的学习机会,宋玉琴担任了中国人体健康科技促进会淋巴瘤专业委员会的主任委员。她带领专委会开展了多样化的青年医师人才培养活动,为淋巴瘤领域搭建起一个知识交流和学术展示的平台,促进了淋巴瘤领域新知识、新观念、新手段的传播与推广。

2006年,北肿淋巴瘤科团队开启淋巴瘤的 MDT 诊疗模式。就北肿淋巴瘤内科而言,宋玉琴认为其 MDT 的发展共经历了三个阶段。第一阶段相对浅层次,即针对单个病例共同商讨最佳治疗方案。第二阶段是 2012 年后,MDT 模式向区域性、全国性推广。北肿不仅每年在北京举行 4 次临床病理讨论会,而且在全国范围内邀请多学科团队共同参与淋巴瘤专业交流,分享淋巴瘤病例。第三阶段是疫情发生后,MDT 向更加精细化、纵深化的方向发展,不断拓展覆盖领域,壮大人才队伍,并关注整个团队共同的学术进步。

“我不想病人来到医院感受到的全是绝望,也不希望他们从确诊的那天开始,就每天生活在死亡的阴影里,我希望他们充满信心和期许,也许明天就会出现新的治疗方式,彻底改变他的疾病预后。”这是宋玉琴历久弥坚的信念,也是她在淋巴瘤领域开拓创新、坚持不懈的永恒动力。

宋玉琴... 淋巴瘤治疗总有「柳暗花明」

## 瘢痕疙瘩诊疗找到新路径

本报讯 瘢痕疙瘩是一类皮肤瘢痕过度生长且无自愈倾向的疾病,常由痤疮、蚊虫叮咬、耳洞或其他创伤引起。近日,上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科教授章一新团队和上海市免疫所教授李斌团队合作,原创性提出新发病机制,为瘢痕疙瘩的诊疗提供新路径。相关研究发表于《细胞-分子免疫学》。

瘢痕疙瘩早期通常不会引起患者重视,随着疾病发展,会形成大面积瘢痕肿块,造成患者痛痒不适并影响美观。由

于该病的致病机制不明确,现有治疗有效性差,复发率达到 20%~90%。因此,突破瘢痕疙瘩诊疗框架、寻求新机制和新药物成为本领域的研究重点。

该研究发现,瘢痕疙瘩的致病机制不仅仅是局部疾病,还涉及系统性的免疫学异常,这指向了新的治疗理念,即全身调节。基于该理念,聚焦于病灶局部的现有治疗方法存在一定局限性,这也部分解释了治疗后复发率高的问题。

针对瘢痕疙瘩无法准确判断治疗终点的问题,该研究建立了全球首个分子

分型体系——H/N 分子分型体系用于判断临床治疗有效率、停药复发率,以及监测治疗后的疾病状态,有利于在复发早期发现并治疗。

同时,瘢痕疙瘩缺乏准确的诊断方式,目前医师主观判断的诊断标准只能达到约 81% 的准确率。常见的误诊疾病有增生性瘢痕和纤维肉瘤。增生性瘢痕最容易被误诊,导致患者错误接受放疗、同位素治疗,造成正常组织大范围损伤和花费高的问题。而纤维肉瘤早期的外观和病史与瘢痕疙瘩极其相似,误诊会造成治疗无效,病灶逐渐长大,以至于耽误疾病早期诊断和治疗,最后造成严重不良事件,如肿瘤转移、头颈部毁容。这

不仅会导致患者外观损毁无法重返社会,还可能危及生命。

针对以上问题,该研究发现的新型诊断标志物能够帮助医生进行初步诊断/鉴别诊断,遇到可疑病例及时进行病理检查,降低误诊率,避免严重不良事件发生。

为早日实现该研究临床应用,研究人员积极推进相关靶点药物临床试验工作。“瘢痕疙瘩诊断标志物临床级诊断试剂盒已进入研发阶段。”章一新团队成员许恒医师介绍。

(张双虎 黄辛)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41423-021-00834-1>