

发病率增加 70%

一种常见化合物与帕金森病密切相关

本报讯 帕金森病可能是世界上病例增长最快的神经退行性疾病。在过去 25 年间，其全球患病率翻了一番。

大约 90% 的帕金森病例不能用遗传学解释。有迹象表明，接触土壤和地下水中常见的化学溶剂三氯乙烯 (TCE) 可能会引发帕金森病。

一项近日发表于《美国医学会杂志 - 神经病学》的开创性流行病学研究提供了迄今最令人信服的证据，表明暴露于 TCE 会增加人们患帕金森病的风险。

TCE 是一种无色液体，很容易穿透生物膜，并很快从液体变成蒸气。人体通过皮肤或呼吸摄入 TCE，后者主要用于生产制冷剂和重工业中的脱脂剂。但在 20 世纪，TCE 被用于制作无咖啡因咖啡、干洗、清洁地毯等。此外，TCE 还可用于生产分娩中的吸入手术麻醉剂。

TCE 可在土壤和地下水中长久存在。如今，在许多食物、美国多达 1/3 的饮用水、母乳、血液和尿液中都能检测到 TCE。

迄今关于环境中 TCE 与疾病关系的文献，只涉及不到 20 名接触 TCE 后患上帕金森病的患者，缺少大规模的研究。这项由加利福尼亚大学旧金山分校研究人员领导的研究，分析了 1975 年至 1985 年间，在北卡罗来纳州勒琼海军陆战队基地训练的 8.5 万名海军陆战队队员和海军人员的医疗记录。

当时，该基地的水井被泄漏的地下储油罐、工业泄漏物和废物处理场的废物污染。基地用水的 TCE 水平是当时美国环境保护署 (EPA) 规定水平的 70 倍以上。

研究人员计算了当时勒琼海军陆战队基地军人的帕金森病发病率，并将其与驻扎在彭德尔顿海军陆战队基地 (TCE 水平不高) 超 7.2 万名军人的发病率进行了比较。

结果发现，与在彭德尔顿海军陆战队基地训练的军人相比，水井被 TCE 严重污染的勒琼海军陆战队基



美国北卡罗来纳州勒琼海军陆战队基地。

图片来源: ALLEN BREED/AP

地军人几十年后患帕金森病的风险高出 70%。此外，许多未患帕金森病的军人存在勃起功能障碍和嗅觉丧失等帕金森病的早期先兆。

今年，EPA 宣布 TCE 存在“对人类健康造成伤害的风险”，并表示将制定一项规则规范其使用。但有关专家认为，这些规则对环境中已经存在的 TCE 来说毫无意义，而且如何减少接触是一个很棘手的问题，因为与杀虫剂不同，地下水中的 TCE 记录并不全面。因此，对于环境中的 TCE 暴露，还有许多工作要做。 (徐锐)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2023.1168>

来瑞组单抗治疗中重度特应性皮炎安全有效

本报讯 美国乔治·华盛顿大学 Jonathan I. Silverberg 团队研究了来瑞组单抗治疗中重度特应性皮炎的疗效与安全性。相关成果近日发表于《新英格兰医学杂志》。

来瑞组单抗是一种靶向白细胞介素 13 的高亲和力 IgG4 单克隆抗体，可防止白细胞介素 4R α -白细胞介素 13R α 1 异二聚体受体信号复合物的形成。

研究组进行了两项设计相同、为期 52 周的随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床试验，两项试验都包括 16 周的诱导期和 36 周的维持期。符合条件的中度至重度特应性皮炎患者以 2:1 的比例被随机分配接受剂量为 250 毫克的来瑞组单抗 (基线和第 2 周的负荷剂量为 500 毫克) 或安慰剂治疗，每两周皮下给药一次，并对诱导期结果进行长达 16 周的评估。主要结局是研究者的全球评估 (IGA) 评分为 0 或 1 (表示皮肤病变被清除或几乎清除; 范围为 0 至 4)，在第 16 周时比基线降低 (表示改善) 至少 2 分。次要结局包括湿疹面积和严重程度指数评分 (EASI-75 缓解) 改善 75%、瘙痒以及瘙痒对睡眠干扰的评估。此外，研究人员还对安全性进行了评估。

在第一项试验中，来瑞组单抗组 283 名患者中有 43.1% 达到主要结局，安慰剂组 141 名患者中有 12.7%；两组 EASI-75 缓解发生率分别为 58.8% 和 16.2%，组间差异均显著。在第二项试验中，来瑞组单抗组 281 名患者中有 33.2% 达到主要结局，安慰剂组 146 名患者中有 10.8%；两组 EASI-75 缓解发生率分别为 52.1% 和 18.1%，组间差异均显著。对瘙痒和瘙痒对睡眠干扰的测量表明，来瑞组单抗治疗对患者结膜炎发病率高于接受安慰剂治疗的患者。诱导期内大多数不良事件的严重程度为轻度或中度，不会导致试验中止。

研究结果表明，在两项 3 期临床试验的诱导期内，16 周的来瑞组单抗治疗对患有中度至重度特应性皮炎的青少年和成人有效。 (柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206714>

科学家找到第二个天生“免疫”老年痴呆的人

本报讯 根据《自然 - 医学》近日发表的一项研究，一名男性身上一个被新识别出的 RELN 基因罕见遗传变异 (编码信号蛋白 reelin)，与常染色体显性遗传性阿尔茨海默病 (ADAD) 超过 20 年的复原力有关。这是此类复原力的第二例报告，凸显出一个新的分子通路，或可作为治疗目标，以潜在增加所有形式阿尔茨海默病的复原力。

ADAD 是一种罕见的遗传形式阿尔茨海默病，通常是由于 PSEN1 基因 (编码跨膜转运蛋白早老素 1) 的一个特定突变。其特点为早发认知损伤，如年龄较轻 (通常在 40 岁至 50 岁) 时就出现记忆力衰退。此前报告的一个案例描述一名 ADAD 女性有一个罕见的突变，被称为“Christchurch”。在编码载脂蛋白 E

(APOE) 的基因上，她在预计发病年龄后保持认知无障碍近 30 年，尽管在大脑中显示出阿尔茨海默病的迹象。

在这项研究中，德国汉堡 - 埃彭多夫大学医学中心的 Francisco Lopera、Yakeel T. Quiroz、Joseph F. Arboleda-Velasquez、Diego Sepulveda-Falla 和同事分析了哥伦比亚 1200 名携带 PSEN1 变异、有 ADAD 倾向者的临床和遗传数据。他们发现一名男性尽管携带早发 ADAD 的 PSEN1 变异，但直到 67 岁仍保持认知完整。

研究人员将这名男子与此前报告 ADAD 延迟的女性进行了比较，发现两人大脑中都出现了广泛且大量的淀粉样蛋白病理，这是阿尔茨海默病的病理特点。但是 tau 蛋白 (大脑中一种微管稳定蛋白) 在内嗅皮质

的积聚有限，这一脑区典型地受到阿尔茨海默病早期临床阶段的影响。

作者进行了遗传测序，发现第二名患者有一种不同类型的变异：一种罕见的 RELN 新变异 (H3447R，名为 COLBOS)。他们认为，这一变异导致一个 RELN 配体 (一种结合分子) 或可更有效限制 tau 蛋白积聚，但仍需要进一步研究。这种变异参与保护这些人的 APOE 和 reelin 蛋白，其功能作为一般细胞受体的配体发挥作用。研究人员认为这可能是耐受阿尔茨海默病的共同机制。

他们总结说，新发现凸显了一个此前未知的分子通路，可能赋予阿尔茨海默病风险升高的人对认知障碍的复原力。 (赵熙熙)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>