

# 别“帕”，精准诊疗迈出关键一步

● 本报记者 刁雯蕙

手抖、僵硬、行动迟缓、生活不能自理、长期卧床……帕金森病作为全球最难治愈的疾病之一，被称为老年人的“健康杀手”。目前，全球至少有1000万名帕金森病患者，而我国的患者人数已超过300万，是世界上帕金森病患者最多的国家。

帕金森病主要依靠患者病史和典型的运动障碍症状得出诊断，而对于早期非特异性症状，如睡眠障碍或嗅觉丧失，通常误诊率非常高。因此，如何对帕金森病进行精确诊断是一个重要的科学问题。

近日，深圳理工大学（以下简称深理工）讲席教授、中国科学院深圳先进技术研究院研究员叶克强团队发现一种新型正电子发射计算机断层显像（PET）示踪剂“ $[^{18}\text{F}]-\text{F0502B}$ ”，可在突触核蛋白病中显像聚集神经细胞突触核蛋白 $\alpha\text{-Syn}$ 。该研究已在小鼠模型和灵长类动物模型上得到验证。

研究成果近日发表于《细胞》。目前，研究团队正在开展临床试验，有望为帕金森病的精确诊断提供解决手段。

## 开发新型示踪剂

帕金森病的病理特征主要表现为黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易小体形成，这是该疾病诊断的“金标准”，但这只能在逝去的帕金森病患者体内才能检测到，对于疾病诊断与治疗没有任何实质性帮助。也就是说，目前尚无对帕金森病早期精确诊断的特异性方法。

帕金森病一旦发生，将随时间推移而渐进性加重。有证据显示，该疾病早

期的病程进展比后期快，如果患者在早期能够得到精确诊断并开始治疗，就可缓解病情、延长生存期。

脑成像扫描是辅助帕金森病诊断和排除运动障碍等其他原因的极好工具，若与详细的病史和体格检查相结合，有助于精确诊断。

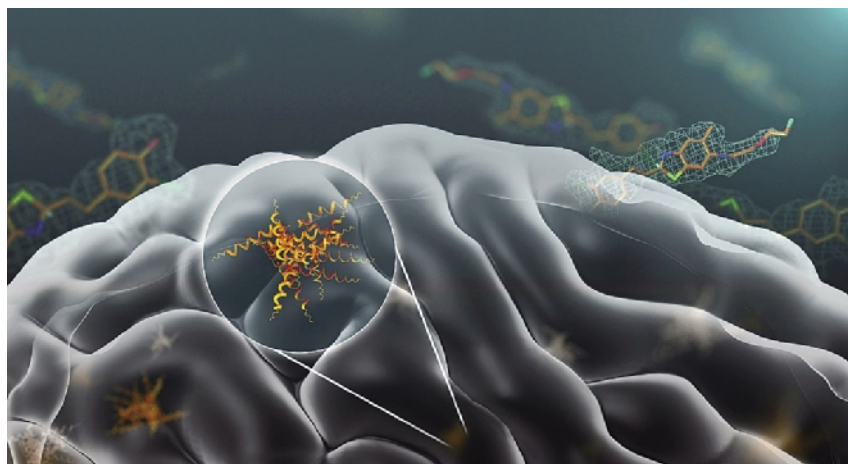
$\alpha\text{-Syn}$  作为帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩等神经退行性疾病的关键致病蛋白，是帕金森病成像诊断中一个极具价值的成像靶点。此外，帕金森病患者脑内 $\alpha\text{-Syn}$ 聚集物密度低于阿尔茨海默病患者脑内 $\text{A}\beta$ （ $\beta$ -淀粉样蛋白）和微管相关蛋白（Tau）的聚集物密度。因此，开发 $\alpha\text{-Syn}$ 的特异性PET示踪剂更具挑战性。

但遗憾的是，全球尚未发现可应用的 $\alpha\text{-Syn}$  PET示踪剂。

为了满足迫切的临床需求，叶克强团队通过对 $\alpha\text{-Syn}$ 结合配体的近5年研究，发现了一些共同的分子结构特征，据此筛选合成了一系列分子衍生物，并进行了体外 $\alpha\text{-Syn}$ 、 $\text{A}\beta$ 和Tau纤维结合实验。团队通过有机合成进一步优化了顶层结构骨架，随后对相关小鼠脑切片进行免疫荧光和组化分析，最后得到了一种新型苯并噻唑-乙烯基-苯酚衍生物（F0502B）。

研究团队进一步通过冷冻电镜确定了复合物的原子结构。通过观察发现，运用氟-18放射同位素标记的小分子化合物以高亲和力和高选择性结合了 $\alpha\text{-Syn}$ 原纤维。

“由此，我们可以得出 $[^{18}\text{F}]-\text{F0502B}$



新型示踪剂特异性聚焦显像突触核蛋白艺术图。

中国科学报社科学可视化中心制图

是一种很有前景的在突触核蛋白病中显像聚集 $\alpha\text{-Syn}$ 的先导化合物。”论文第一作者项捷表示。

审稿人在评价中指出，突触核蛋白病是一种神经退行性疾病，与大脑中 $\alpha\text{-Syn}$ 的聚集有关，因此对这种聚集物的成像检测具有重要的诊断价值。

## 为药物研发提供有力工具

叶克强团队一直致力于包括帕金森病在内的神经退行性疾病的发病机制、早期诊断与药物开发的研究。该团队在系统总结了上百篇前沿学术论成果的基础上，提出“大脑中存在一条神经信号通路，该通路的激活是导致神经退行性疾病的核心理论”的研究理论。相关研究成果已发表于《自然》《细胞》《自然-医学》等。

“有用的神经影像放射性示踪剂应具有多个化学和药理特性，即高血脑屏障通透性、快速从正常脑组织和血液中清除、对靶点的高亲和力和高结合选择性。研究

表明，F0502B具有良好的脑通透性，可迅速从正常脑组织中清除。”项捷说。

此外，恒河猴帕金森病模型体内PET显示， $[^{18}\text{F}]-\text{F0502B}$ 能特异性识别其体内的 $\alpha\text{-Syn}$ 聚集物。而且，在两种非人灵长类帕金森病模型中，聚集的 $\alpha\text{-Syn}$ 水平可能随时间的推移而增加，导致PET特异性结合信号升高。

“开发 $\alpha\text{-Syn}$ 示踪剂是目前帕金森病及相关疾病精准诊疗的瓶颈之一。叶克强团队的研究表明，如果能够在后续临床试验中展示出其相应的敏感与特异性，那么将彻底改变这类疾病的临床诊疗规范，也为未来新一代的治疗药物研发提供有力工具。”浙江大学附属第一医院教授章京评价说。

复旦大学附属华山医院神经内科副主任王坚也认为，叶克强团队在该研究中发现的新型示踪剂有可能是帕金森病研究领域迈向疾病修饰疗法的关键一步。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.06.004>

# 中山大学揭示长寿家族的肠道菌群特征

**本报讯** 中山大学生命科学学院润泽微生物组研究实验室教授陆勇军团队与中山大学附属第三医院脑病中心教授陆正齐团队合作，揭示了长寿家族的肠道菌群特征。相关研究论文近日发表于《衰老细胞》。

该研究的对象为广东省梅州市蕉岭县具有明确出生证明的人群，自2019年10月至2020年3月，研究共纳入155人，其中长寿家族人群43人、

普通人群112人，每组均分为长寿老人（ $\geq 90$ 岁）、老年人（75岁~89岁）、年轻老年人（60岁~74岁）和中青年（ $\leq 59$ 岁）人群，并利用16S rDNA测序和非靶向代谢组学分析两组人群的微生物组和共代谢物特征。

研究发现，长寿家族队列的长寿个体拥有不同于普通人群长寿个体的微生物组和代谢组特征，并进一步发现了与衰老呈正或负相关的系列代谢

物，其中正相关代谢物派烷血栓素A2（PTA2）的水平在长寿家族个体及其年轻后代中始终高于普通人群，并与年龄呈正相关。互作网络分析结果表明，这些与衰老正相关的代谢产物与肠道瘤胃菌科、乳球菌等的相对丰度紧密相关。

功能分析显示，PTA2对宿主健康具有保护作用。为进一步证实生理浓度下PTA2的这一作用，合作团队基

于液相色谱串联质谱法定量测定了健康人群和与年龄相关的脑小血管病人血清样本中的PTA2浓度，发现病人的PTA2浓度显著低于健康人群。

该研究证实肠道微生物组及其代谢产物在健康老化中的作用，提示PTA2可以作为健康老化潜在的干预靶点之一。

（朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1111/ace.13848>