

急性缺血性卒中早期神经功能恶化有了防治方案

本报讯 近日,《美国医学会杂志·神经病学》发表了首都医科大学宣武医院吉训明院士团队一项随机对照研究。结果显示,急性缺血性卒中发病24小时内静脉应用替罗非班抗血小板治疗可以显著降低早期神经功能恶化,且不增加颅内出血和系统性出血风险。

急性缺血性卒中神经功能恶化与不良临床结局密切相关,一直是该领域的临床难题,早期抗栓治疗被视为防治急性缺血性卒中神经功能恶化的关键策略。口服阿司匹林等抗血小板

治疗已被证实可以降低卒中复发、改善临床结局,但由于存在耐药性、起效时间慢及患者吞咽障碍等问题,应用现有的口服抗血小板方案治疗急性缺血性卒中,仍有10%~20%患者会发生神经功能恶化。

替罗非班是一种可静脉应用的抗血小板药物,相较于口服抗血小板药物,其具有特异性更强、起效速度更快等优势。为明确静脉应用替罗非班在降低急性缺血性卒中早期神经功能恶化方面的作用,研究者发起了一项多中心、开放标签、随机对照研究,在国

内10家中心纳入425例未接受静脉溶栓或取栓治疗的急性非心源性缺血性卒中患者,在卒中发病24小时内随机给予静脉替罗非班(213例)或单纯口服阿司匹林(212例)。研究结果显示,静脉应用替罗非班治疗的患者,72小时内神经功能恶化(定义为NIHSS评分较基线增加 ≥ 4 分)的发生率仅为4.2%,而常规口服抗血小板药物治疗组为13.2%。在安全性方面,两组患者在72小时内症状性脑出血率没有显著差异。

美国卒中大会主席 Tudor Jovin 教

授指出,该研究成果为错失静脉溶栓或机械取栓治疗的急性缺血性卒中患者提供了一种很有前景的治疗方法。耶鲁大学医学院卒中与血管神经病学系主任 Lauren Sansing 教授认为,该研究结果为急性缺血性卒中患者提供了除阿司匹林以外的抗血小板治疗新方案。

据悉,首都医科大学宣武医院赵文博和李思颖为论文共同第一作者,吉训明和首都医科大学宣武医院马青峰教授为共同通讯作者。(张思玮)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0868>

青光眼基因治疗有望实现“单次给药,长效降压”

本报讯 近日,中山大学中山眼科中心教授张秀兰团队与剑桥大学教授 Patrick Yu-Wai Man 合作,利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术靶向敲除碳酸酐酶 2 (Car2) 基因,在小鼠模型上单次给药获得持续降低眼压两个月以上的显著作用,为青光眼提供了广谱、长效降低眼压基因治疗的可能性。相关成果发表于《细胞报道医学》。

“我们打破了传统基因治疗研究框架,从临床实际需求出发,寻找适合所有青光眼类型的 Car2 基因进行广谱基因治疗研究。”论文共同通讯作者张秀兰表示,该研究成果具有极大的临床转化潜力,基因编辑药物有望替代传统药物治疗手段,实现“One shot gene therapy——单次给药,长效降压”的目标,为所有类型的青光眼患者减轻疾病负担。

青光眼是全球范围内第一大不可逆致盲性眼病。基因编辑能够提供单次干预、长效治疗的可能,是青光眼理想的治疗工具。张秀兰团队历经3年多时间的潜心研究,从临床降眼压药物的作用机制出发,寻找适合所有青光眼类型的 Car2 基因进行广谱基因治疗研究,利用 CRISPR-Cas9 技术敲除 Car2 基因,通过单次玻璃体腔注射,在小鼠模型中获得长达两个月的降眼压效果,为青光眼提供了广谱基因疗法的可能性。

张秀兰团队首先针对小鼠 Car2 基因设计了六条 sgRNA 序列,并在体外利用

T7E1 实验结合深度测序技术评估各 sgRNA 的基因编辑效率。为了进一步提高基因编辑效率,团队筛选出两条 sgRNA 并构建双靶点 CRISPR 系统,结果表明基因编辑效率被显著提升至 97.3%。接着,为了验证 Car2 基因敲除能否降低眼压,该团队将双靶点 CRISPR 系统包装至 ShH10 血清型的腺相关病毒 (AAV) 载体中。ShH10-AAV 对负责房水生成的睫状体组织有很高的亲和性。通过单次玻璃体腔注射,团队证明双靶点 CRISPR 系统能够靶向睫状体组织,减少 CAR2 蛋白的表达。眼压监测结果也表明 Car2 基因敲除能够显著降低正常小鼠的基线眼压——相较于对照组减少约 3mmHg,并且持续两个月以上。

为了进一步探索 Car2 基因敲除对青光眼的治疗效果,研究团队采用了 DBA/2J 小鼠和磁珠诱导慢性高眼压模型两种实验性青光眼模型。结果表明 Car2 基因敲除能够显著降低青光眼模型小鼠的眼压,并且能够延缓甚至阻止高眼压带来的组织学损伤。此外,在慢性高眼压模型中,以临床常用降眼压药物派立明(布林佐胺)滴眼液作对比,发现 Car2 基因敲除降眼压效果略优于派立明。该发现极大增加了基因编辑药物替代传统药物治疗青光眼的可能性。(朱汉斌)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.xcrn.2024.101524>

本报讯 近日,我国科学家团队在《细胞》发表有关人类原肠胚三维重建的研究论文。该工作构建了完整胚胎中不同细胞类型与基因表达的三维空间分布点云图,进而利用数字 3D 重构了首个完整人类原肠胚模型,首次揭示了人类胚胎尾端组织中心调控原肠运动。此项研究工作填补了原肠胚阶段人类胚胎各细胞谱系发育知识的空白。

中国科学院动物研究所和北京干细胞与再生医学研究院研究员于乐谦、郭靖涛,中国农业大学教授魏育蕾及中国科学院动物研究所王晓琰博士为论文通讯作者。

出于生命伦理的考虑,人类胚胎的体外培养被限制在 14 天内,而人类原肠运动发生在受精后 14 至 21 天之间,因此被认为是人类发育的“黑匣子”。在原肠运动阶段,只有一层细胞的囊胚会发生重组,形成一个含有 3 个胚层(即外胚层、中胚层和内胚层)的结构,而新形成的 3 个胚层细胞会组合并协调发育为各种器官。每一个胚层的细胞都能发育为特定的器官和组织。若能借助技术手段,了解自然情况下胚胎原肠运动发育景观,对理解早期胚胎发育异常导致的流产和胎儿疾病的发病机制有深远的临床意义,并能为体外类胚胎模型的构建提供蓝图。

在该工作中,研究人员借助 3D 重构胚胎。研究者发现,中胚层很

有可能在尚未迁出原条时就已经发生了细胞命运决定,分化为轴向中胚层、近轴中胚层、中间中胚层和侧板中胚层等谱系,并依据决定好的命运迁移到相应位置上。

此外,3D 重构的空间位置信息使研究者可以探索原肠运动过程中另外一个重要的事件,即体轴形成。哺乳动物的躯体有 3 条体轴——头-尾轴、背-腹轴,以及左-右轴,各种组织器官沿着体轴依序排列。已知在脊椎动物胚胎发育过程中,主要依赖一类被称为组织中心的细胞作用,令躯体 3 条体轴逐渐建立。该研究关注了 7 条发育过程中的重要细胞信号通路,并整合空间分布信息,分析了在轴向建立过程中信号配受体等的表达情况,发现在该时期人类胚胎尾部很可能存在一个和中部脊索类似的组织中心。这为窥探人类极早期胚胎发育打开了一扇全新的大门。(李晨阳)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.041>

科学家首次 3D 重构完整人类原肠期胚胎