

无症状颈动脉狭窄精准诊疗有了全新策略

● 本报记者 张思玮

近日, *MedComm* 发表了首都医科大学宣武医院神经外科徐新 / 焦力群教授团队在动脉粥样硬化研究领域取得的重要突破。该研究从无症状颈动脉狭窄(aCAS)患者斑块组织中分离鉴定出小细胞外囊泡(sEVs), 揭示其通过 miR-497-5p/UCP2/ROS 通路介导内皮炎症和易损斑块形成的关键机制。同时, 研究团队还成功筛选出 5 个血浆来源 sEV miRNA 作为预测斑块易损性的新型无创诊断标志物, 为 aCAS 的精准诊疗提供了全新策略。

缺乏可靠的无创诊断标志物

aCAS 是缺血性卒中的重要危险因素之一。然而, 当前指南对血运重建的获益仍存在争议。越来越多的证据表明, 斑块易损性(如纤维帽破裂或斑块内出血)而非单纯管腔狭窄的程度是卒中风险的核心决定因素, 但其分子机制尚不明确, 且缺乏可靠的无创诊断标志物。

sEVs 是重要的细胞间通讯载体,

其中组织来源亚群(Ti-sEVs)相较于体液或体外细胞培养来源 sEVs 更能精准反映疾病特异性病理过程。但斑块来源 sEVs 和大细胞外囊泡(psEVs)在易损斑块形成中的作用及可能机制尚不明确。

鉴于此, 研究团队从 aCAS 患者稳定或易损颈动脉斑块中分离提取了 psEVs, 通过体内、体外实验探索了其在动脉粥样硬化发病机制中的生物学功能和关键机制。此外, 研究团队还通过测序分析了 psEVs 中的 miRNA 表达谱, 随后通过多队列临床研究设计探索了血浆来源的 sEV miRNA 作为斑块易损性诊断生物学标志物的潜力。

首先, 研究人员从 aCAS 患者稳定或易损斑块(纤维帽破裂或斑块内出血)中分离提取 psEVs 并进行相关表型和纯度鉴定。随后, 采用多队列研究设计, 对稳定 / 易损斑块 psEVs 进行 miRNA 表达谱测序, 筛选差异表达 miRNA, 并探索血浆 sEV miRNA 预测斑块易损性的效能。最后, 利用体外内

皮细胞模型和 ApoE-/- 小鼠动脉粥样硬化模型, 结合双荧光素酶报告实验等技术, 阐明 psEVs 介导内皮炎症和易损斑块形成的分子通路。

驱动斑块易损性的重要介质被揭示

研究结果显示, psEVs 可被内皮细胞高效摄取, 显著诱导 NLRP3 炎症小体激活和细胞焦亡, 导致内皮通透性增加和单核细胞黏附增强, 尤以易损斑块 psEVs 表现出更强的促炎作用。在 ApoE-/- 小鼠模型中, 外源性 psEVs 可靶向聚集于斑块区域, 特别是易损斑块 psEVs 显著加速小鼠主动脉易损斑块形成。

通过 miRNA 测序分析, 研究人员发现了 21 个差异表达 miRNA 可区分稳定与易损斑块(纤维帽破裂或斑块内出血)来源 psEVs。此外, 41 个差异表达 miRNA 可进一步区分易损斑块的两种亚型。

其中, 血浆 sEV miR-497-5p、miR-152-3p、miR-204-5p 可有效区分稳定斑块与易损斑块。血浆 sEV

miR-23a-3p 和 miR-143-5p 能进一步区分纤维帽破裂与斑块内出血。并且, 上述标志物在独立外部验证队列及高通量液体活检平台(HNCIB)中验证有效, 稳定性好。

此外, 鉴于 sEV 主要通过传递 miRNA 发挥生物学作用, 研究团队选择了表达上调的 miR-497-5p。进一步机制研究发现, 易损斑块 psEVs 通过递送 miR-497-5p 靶向抑制线粒体抗氧化蛋白 UCP2, 激活 ROS/TXNIP/NLRP3 通路, 引发炎症级联反应并加剧内皮损伤, 最终导致易损斑块形成。

焦力群表示, 该研究证实颈动脉斑块组织来源 psEVs 是驱动斑块易损性的重要介质, 提出其释放到循环中的 5 种 miRNAs 可作为高敏、无创生物学标志物, 用于 aCAS 患者高危斑块风险分层。此外, miR-497-5p/UCP2 通路的发现为动脉粥样硬化的防治提供潜在干预靶点。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/mco2.70220>

科学家揭示能量跨膜运输新机制

本报讯 中国科学院分子植物科学卓越创新中心研究员范敏锐团队, 联合西湖大学研究员吴旭冬团队、复旦大学研究员张金儒团队和浙江大学研究员苏楠楠团队, 首次解析了病原体、植物叶绿体腺苷三磷酸(ATP)运输蛋白的三维结构及运输 ATP 的分子机制, 为设计药物治疗相关疾病以及改造蛋白提高作物产量提供了重要思路。近日, 相关研究成果发表于《自然》。

专性胞内病原体, 如引起性传播疾病和传染性失明的沙眼衣原体、引起流行性斑疹伤寒的立克次氏体等, 因自身能量代谢能力退化, 需依赖宿主细胞获取 ATP。它们的细胞膜上存在一种特殊的蛋白质, 能够将宿主细胞的 ATP 转运到病原体内部, 并将其水解产物核苷二磷酸(ADP)和磷酸根(Pi)等量运回宿主细胞, 从而“窃取”宿主细胞能量, 实现生长繁殖。该蛋白被称为 ATP/ADP 运输蛋白(NTT), 同样

存在于植物叶绿体等质体细胞器中, 帮助叶绿体高效利用细胞能量, 被认为在蓝细菌通过内共生方式向叶绿体演化的过程中发挥了重要作用。尽管 NTT 研究已有 50 多年历史, 其具体的 ATP 识别和跨膜运输机制仍不清晰, 阻碍了药物设计和蛋白改造的进展。

这项研究中, 研究团队首次解析了肺炎衣原体和植物叶绿体 NTT 的高分辨率三维结构, 发现二者尽管来源不同, 但三维结构高度相似, 印证了叶绿体 NTT 来源于衣原体的假说。进一步研究表明, ATP(或 ADP+Pi)结合位点位于 NTT 中央, 由保守的氨基酸特异识别 ATP。此外, NTT 由 N 端和 C 端两个相对刚性的结构域组成, 二者之间通过相对摆动促进 ATP 结合、跨膜运输和释放。

(江庆龄)

相关论文信息:

<http://doi.org/10.1038/s41586-025-08743-3>

本报讯 西安交通大学第一附属医院临床营养科联合西安交通大学医学部公共卫生学院教授刘鑫团队, 基于代谢综合征或高危个体, 创新性构建了“宏量营养素-体力活动比值”指标, 系统揭示了能量摄入和消耗平衡与血脂异常的关联规律, 并识别出肠道微生物及其代谢产物在该过程中的潜在调节作用。相关研究成果在线发表于《美国心脏协会杂志》。

研究表明, 宏量营养素-体力活动比值, 尤其是高脂肪或高饱和脂肪酸摄入与总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平升高显著相关, 而总能量并未观察到显著关联; 与饱和脂肪酸-体力活动比值最低组相比, 最高三分位组的血脂异常风险高出约 2 至 3 倍。

饮食结构与体力活动水平能够直接影响肠道微生物生态系统的组成与功能, 从而调控宿主脂质代谢。作为菌群-宿主互作的重要介质, 肠

道微生物代谢产物在“营养素-运动-血脂代谢”关联中的调控机制鲜有报道。研究团队利用机器学习方法构建了基于不同宏量营养素-体力活动比值的微生物风险评估, 并发现这些评分与血脂水平显著正相关。研究还发现某些菌属与多个宏量营养素体力活动比值及多项血脂均有显著关联。此外, 研究筛选出的核心菌属, 对血脂异常的预测性能良好。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040042>

系统揭示能量摄入、消耗平衡与血脂异常的关联规律

(李媛)