

精准干预阿尔茨海默病有了“病理时钟”

● 本报记者 张双虎

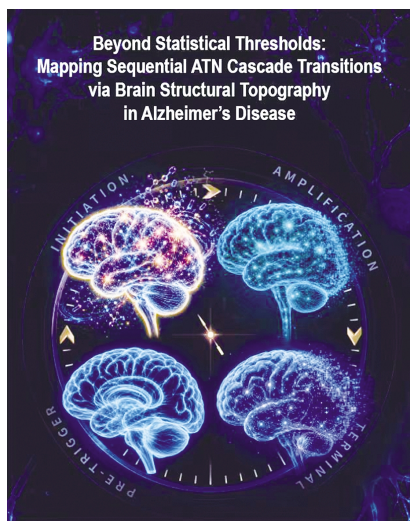
阿尔茨海默病(AD)是一种复杂的神经退行性疾病。近年来,以淀粉样蛋白(A β)、Tau蛋白和神经退行性改变为核心的ATN框架为AD的生物学分期和临床研究奠定了重要基础。然而,即使生物标志物状态相似,不同患者的疾病进展速度和治疗反应仍可能存在明显差异。

近日,北京邮电大学人工智能学院教授刘勇、研究员赵坤团队联合首都医科大学宣武医院、中国人民解放军总医院、山东大学齐鲁医院等单位在《科学进展》发表论文,从脑网络拓扑角度提出AD病理演变的“生物连续体”框架。研究团队将AD进展比作不断向前演进的“病理时钟”,从早期脆弱状态、病理启动到神经退行性改变,不同患者处在不同位置,这为精准干预提供了新的生物学坐标。

在“无异常”中发现“异常”

“我们发现,具有相似生物标志物特征的患者后续疾病进展和治疗反应并不相同。因此,仅知道某个指标是否异常,可能还不足以回答患者当前正处于疾病演变的哪一个位置。”论文第一作者、北京邮电大学人工智能学院博士研究生王栋说。

目前广泛使用的ATN框架主要根据A β 、Tau和神经退行性相关生物标志物是否达到异常阈值来对个体进行生物学分类。这种方法能够描述患者在



钟面展示的阿尔茨海默病渐进病程。

受访者供图

某一时点的病理状态,但对于不同病理过程之间如何相互作用,疾病正在向哪个阶段发展而言,仍有进一步的细化空间。

针对这一问题,研究团队提出了“生物连续体”的概念。与主要描述生物标志物异常状态的传统分类不同,该框架进一步关注A β 相关过程是否已经开始驱动Tau异常、Tau相关病理是否正在放大,以及疾病是否已经进入以下游神经损伤为主的阶段。研究团队希望借助可量化的脑影像特征,为这些难以直接观察的病理过程找到影像学表征。

脑网络拓扑有助理解“个体异质”

研究团队使用国内AD影像队列(MCADI)、美国ADNI和A4临床试验3个队列的3460名参与者数据,基于磁共振成像构建了个体脑区影像学相似

性网络,并通过脑梯度分析获得每位参与者的脑网络拓扑表征。A4临床试验是一项针对A β 阳性但认知功能仍基本正常人群开展的抗淀粉样蛋白临床试验。

在此基础上,研究团队进一步融合A β 、Tau、脑代谢等核心生物标志物,以及约7000种脑脊液蛋白表达和纵向认知随访信息,从轻度认知障碍人群中识别出4种稳定的脑网络拓扑模式,并在国内独立多中心MCADI中观察到对应的空间模式。团队进一步结合核心生物标志物和蛋白组信息分析,发现这些模式不仅表现为不同的脑影像特征,还与不同的分子过程和临床进展特征相关。

研究结果提示,这4种模式可能并非简单代表彼此平行的AD亚型,而更接近于病理连续体上的不同生物学位置:从病理级联尚未明显启动的早期脆弱状态,到A β 与Tau病理开始建立联系的启动阶段,随后进入Tau相关病理进一步扩大的放大阶段,并最终发展到以明显神经退行性改变为特征的较晚阶段。不同位置在认知表现、纵向认知下降和向痴呆转化风险方面也呈现出明显差异。

为精准干预提供新依据

研究团队进一步利用A4临床试验数据,探索这一分层框架与药物治疗反应的关系。整体来看,药物干预人群中未出现显著的认知下降延缓,但分层分析揭示了不同生物学位置的治疗反应

存在差异。

研究团队将1169名A4临床试验参与者映射到上述脑网络模式后,发现不同脑网络模式并非仅代表彼此平行的疾病亚型,还可能对应病理连续体上的不同生物学位置。而不同位置同时呈现差异化的分子特征、认知表现和纵向疾病进展轨迹。

“可以将这一过程理解为个体处在‘疾病进展时钟’的不同位置。”论文共同通讯作者刘勇说,“我们发现只有在病理‘启动阶段’进行药物干预才有效,这为理解AD异质性及探索精准干预提供了新的研究视角。”

该研究表明,不同生物学位置的治疗相关认知轨迹并不相同。其中,与病理启动阶段相对应的个体接受药物治疗后,认知下降速度相较安慰剂组更缓慢;而在以明显神经退行性改变为特征的较晚阶段,则没有观察到相同的有利趋势。

“这项研究并不是要替代现有ATN框架,而是希望对其进行补充。”刘勇说,“ATN告诉我们核心病理是否出现,而生物连续体有望让我们进一步理解这些病理过程如何相互作用和演变。”

刘勇表示,未来还需要在更多队列和临床试验中验证这一框架。如果能更加准确判断个体所处的生物学阶段,将为临床试验人群分层和阶段匹配的精准干预提供新的研究依据。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/sciadv.aef3787>

研究证实佩戴助听器可逆转老年轻度认知障碍

本报讯 上海交通大学医学院附属第九人民医院教授吴皓团队牵头的“中国老年听力与认知健康(CHOICE)”随机对照研究显示,伴轻度认知障碍的中重度听力损失老人规范验配助听器两年内,认知功能恢复至正常的比例达15.34%,约为未佩戴助听器对照组的6倍。相关成果近日发表于《美国医学会杂志-神经病学卷》。

听力与脑健康的关联已成为全球脑科学、听觉医学、老年医学与神经科

学共同关注的前沿方向。《柳叶刀》发布的痴呆预防委员会报告指出,听力损失在痴呆症的多项可调控风险因素中连续多年排在首位。

依托社区老年体检网络,CHOICE项目在上海、江苏、海南等地筛查3.5万余名老人后发现,我国60岁以上人群约77%存在听力问题,近30%为中度及以上致残性听力损失,而助听器使用率仅3.5%,重度以上耳聋者人工耳蜗使用率仅0.47%。

2020年至2024年,研究团队从社

区站点及耳鼻喉科门诊共纳入703名60岁及以上、伴中度至重度听力损失的轻度认知障碍老人,平均基线年龄74.5岁。受试者被随机分为两组,一组接受专业助听器验配及使用指导,另一组不佩戴助听器,仅接受听觉健康与生活方式健康教育。

两年随访结果显示,干预组即佩戴助听器的老人认知恢复正常的机会约为对照组的6倍。在两年内痴呆发生率方面,两组差异尚未达统计学显著,需更长周期、更大样本进一步

验证。

在认知障碍尚缺乏有效药物的背景下,这是首个中国人群随机对照试验。其数据证明,听力干预作为一种非药物、可推广手段,对已出现一定程度认知衰退的老年人具有明确认知改善价值。研究提示,认知衰退并非单向过程,及时的听力重建可使部分老人的认知功能回到正常轨道。(江庆龄)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2026.3395>