

# 生命奥秘

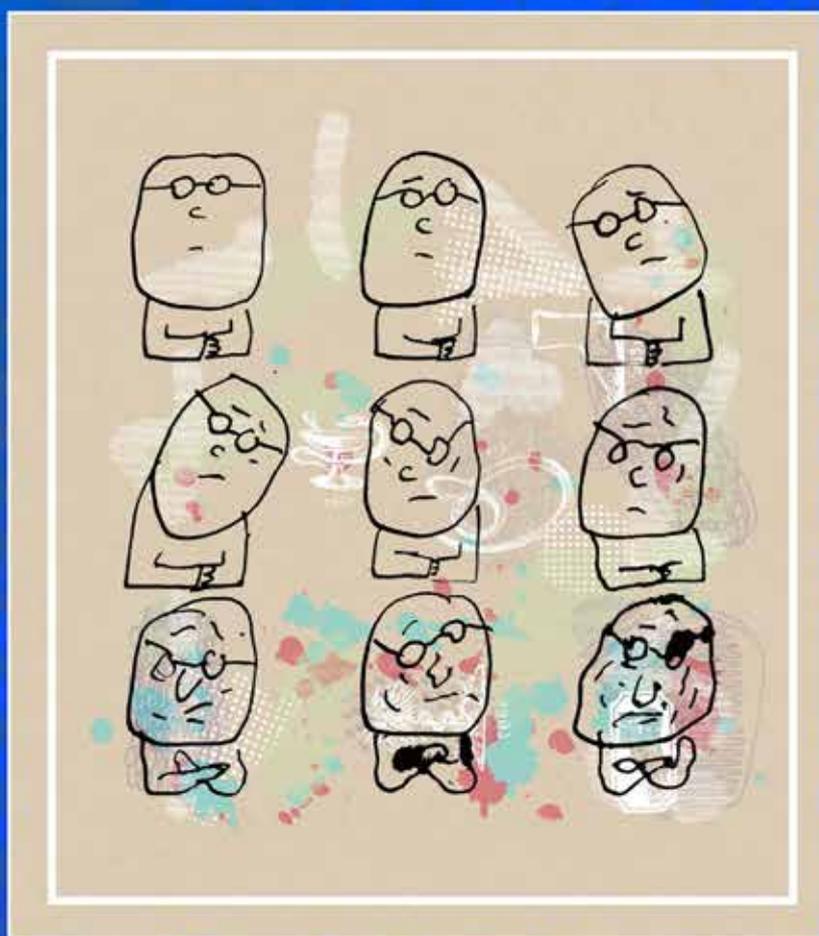
LifeOmics

2018年3月刊 总第103期

帕

金森

病



探究记忆的奥秘

夜行？日行？我的单眼我做主

——斗牛犬蚁可依习性微调单眼

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

# 目录 : CONTENTS

## 专题 — 帕金森病

前言 .....	01
一、帕金森病：200年的研究历程 .....	02
二、疾病研究：帕金森病四大问题 .....	04
三、病理学：朊蛋白理论 .....	05
四、早期预警信号：非运动神经功能症状 .....	12
五、技术方法 .....	20
1. 监测技术：“口袋医生”个性化监控帕金森病病情 .....	20
2. 电疗法：通过电刺激法治疗帕金森病 .....	24
六、观点：共享研究数据，助力帕金森病新药研发 .....	30

下一期（2018年4月刊）预告：2017年Nature Methods年度技术：类器官

下一期《生命奥秘》将以《2017年Nature Methods年度技术：类器官》为专题。每年年底，《自然方法》（Nature Methods）都会对过去一年中推动生物学发展的技术方法做出回顾与总结，由此评选出当年最受瞩目、影响力最大的技术。2017年，类器官（organoids）荣膺Nature Methods年度生命科学技术。

## 热点

探究记忆的奥秘 .....	34
---------------	----

## 百态

夜行？日行？我的单眼我做主 .....	40
——斗牛犬蚁可依习性微调单眼	
果蝇妈妈送给孩子的成长礼 .....	43



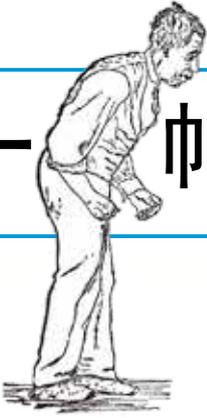
# 专题

## 帕金森病

### 前言

帕金森病（Parkinson's Disease）被发现至今已有200年了。本文详述了该病的研究历程，并指出目前对帕金森病的运动和非运动神经功能症状的了解逐步加深。此外，本文还展示智能手机在监控帕金森病上的新应用。

# 一 帕金森病：200 年的研究历程



## 1817 年

引自 James Parkinson 的论文

英国伦敦一名全科医生 James Parkinson 在早期根据症状确定神经疾病时，描述了六例“颤抖性麻痹”（the shaking palsy）。他对症状和疾病进展的描述（图）至今仍然大部分适用，只有一条是错误的——他声称，这类病人不存在认知能力减弱的症状。

“非自愿性的运动、肌肉力量减少……身体前屈，移动慌张：感觉和智力没有受损。”  
J. Parkinson *An Essay on the Shaking Palsy* (Sherwood, Neely & Jones, 1817).

## 1912 年

神经学家 Frederic Lewy 与德国 Alois Alzheimer 合作，使用新开发的技术对患有帕金森病的患者尸体大脑进行染色。Lewy 发现，在各组皮质下神经元内，存在着蛋白质聚集体（图）。他把这些蛋白聚集体命名为“路易小体”（Lewy body）。Lewy 还发现，这些聚集体的存在并不固定：少数帕金森病大脑中没有路易小体，而一些健康的大脑则含有它们。直到今天，关于路易体和帕金森病的确切关系仍是争论。



“使用先进的技术，我们从功能水平进入到分子水平，从而分析帕金森病。” F. H. Lewy  
In *Lewandowsky's Handbook of Neurology* (Springer, 1912).

## 1919 年

神经病理学家 Konstantin Tretiakoff 认为，帕金森病患者大脑黑质中神经元的丢失是帕金森病和脑炎后帕金森综合征（一种病毒感染后可能发生的类似于帕金森病的疾病）的病理特征。但是其他研究人员则认为，帕金森病的根源在于纹状体。Tretiakoff 的理论在几十年后才被普遍接受。

“我们的研究结果显示，黑质和帕金森病之间存在着密切关系，很可能就是因果关系。” K. Tretiakoff. PhD thesis, Univ. Paris (1919).

## 1960 年

维也纳大学（University of Vienna）的 Oleh Hornykiewicz 和 Herbert Ehringer 研究了两位帕金森病患者和四名脑炎性帕金森综合征患者尸体的大脑多巴胺水平。他们发现，相比于正常人，帕金森患者纹状体中的多巴胺水平较低。几年后，研究人员发现，纹状体的多巴胺来自黑质中的神经元。

“如果这一发现得到证实，那么也就意味着，多巴胺在特异性帕金森病和脑炎后帕金森病的病理生理学和症状学中发挥了重要作用。” H. Ehringer & O. Hornykiewicz *Klin. Wochenschr.* 38, 1236 - 1239 (1960), in German.

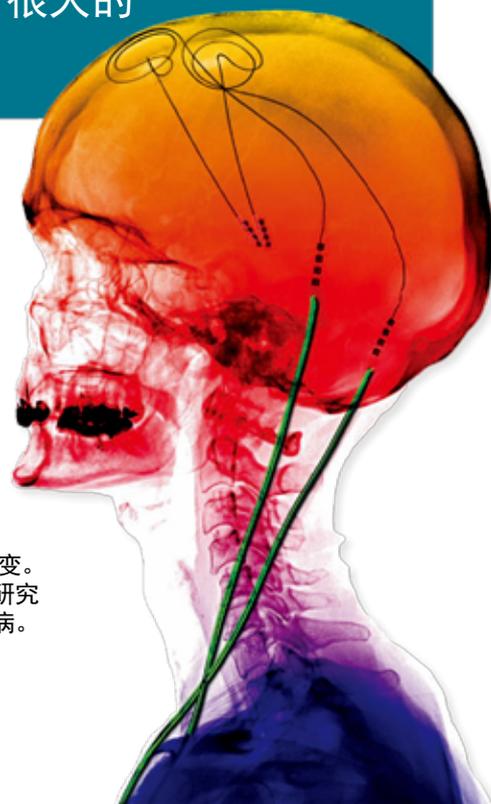
## 1961 年



为了通过恢复多巴胺水平来治疗帕金森病，Hornykiewicz 和同事 Walther Birkmayer 给患者服用多巴胺前体左旋多巴。在几个小时内，原本丧失运动能力的患者恢复运动能力，效果可以持续一天。该药物对脑炎后帕金森综合征患者也有效（*Awakenings* 一书和电影就描述了这个场景，图），并于 1970 年获得批准。其它基于多巴胺的治疗方法已被开发，但左旋多巴是缓解帕金森病运动症状的金标准。

“不能坐起来的卧床病人，不能从坐姿站起来的病人，以及站立时不能开始行走的病人，在服用左旋多巴后，都能正常完成这些动作。” W. Birkmayer & O. Hornykiewicz *Wien. Klin. Wochenschr.* 73, 787 - 788 (1961).

Liam Drew 指出，从帕金森病（Parkinson's Disease）被发现至今已有 200 年了，目前我们对它的理解和管理已经取得了很大的进展。但关于该病，我们还有一些谜题尚未解开。



### 1987 年

“我们观察到，高频刺激可以逆的方式抑制了震颤，并改善了患者的图形绘画能力，如螺旋。” A. L. Benabid et al. *Appl. Neurophysiol.* 50, 344-346 (1987).

法国格勒诺布尔大学（Grenoble University）的神经医生 Alim Louis Benabid 发现，对脑部丘脑进行电刺激可以缓解帕金森病的运动症状。深脑刺激可作为对左旋多巴不响应的患者的替代治疗。

### 1997 年 6 月

“即使我们所描述的突变仅与一小部分帕金森患者直接相关，它也为帕金森病症的生物机制提供了线索。” M. H. Polymeropoulos *Science* 276, 2045-2047 (1997).

国立卫生研究院（NIH）的遗传学家 Mihael Polymeropoulos 的团队鉴定了帕金森病的致病突变。该基因产生  $\alpha$ -突触核蛋白（ $\alpha$ -synuclein）。后来的研究显示，这种基因的两个拷贝和三个拷贝也会导致帕金森病。他们也发现了与罕见遗传疾病相关的其它突变。

### 1997 年 8 月

“含有路易小体的帕金森病和老年痴呆症可能都是  $\alpha$ -突触核蛋白导致的疾病。” M. G. Spillantini et al. *Nature* 388, 839-840 (1997).

Polymeropoulos 的成果发表时，神经生物学家 Michel Goedert 和 Maria Grazia Spillantini 正在英国剑桥大学（University of Cambridge）学习  $\alpha$ -突触核蛋白。他们对  $\alpha$ -突触核蛋白与帕金森病之间的联系感兴趣，并设计了一项研究，揭示了路易小体的主要成分是  $\alpha$ -突触核蛋白。

### 2003 年

“这项研究追踪了偶发性和症状性帕金森病例的病理过程，提出了基于易于识别的病变的分期。” H. Braak et al. *Neurobiol. Aging* 24, 197-211 (2003).

德国法兰克福歌德大学（Goethe University）神经解剖学家 Heiko Braak 领导的团队描绘了帕金森病的发展。Braak 的团队把病变和蛋白质聚集体在大脑中的传播分成六个阶段，其中一些阶段发生在出现运动症状和细胞丢失之前。具体细节仍然有争议，但“Braak 分期”为描述帕金森病的进展提供了一个有用的框架。

### 2008 年

“在影响多巴胺能神经元的脑环境中一定存在某种致病因素，这种致病因素可以从一种细胞系统扩散到另一种细胞系统。” J. H. Kordower *Nature Med.* 14, 504-506 (2008).

来自伊利诺斯州拉什大学（Rush University）和瑞典隆德大学（Lund University）的研究小组发现，将胎儿神经元移植到帕金森病人脑部能令其恢复多巴胺的分泌，但这些神经元中形成了类似路易小体的结构。这表明，该疾病可以侵入年轻、健康的组织。基于此，科学家们提出了新的假说，例如错误折叠的  $\alpha$ -突触核蛋白可以从一个细胞扩散到其它细胞，传染性类似于朊蛋白（疯牛病致病蛋白）。

### 2015 年至今

“然而，尽管临床前和临床证据显示肌酸的药效，但在长期临床试验中，肌酸不能减缓帕金森病的进展。” K Kiebertz J. *Am. Med. Assoc.* 313, 584-593 (2015).

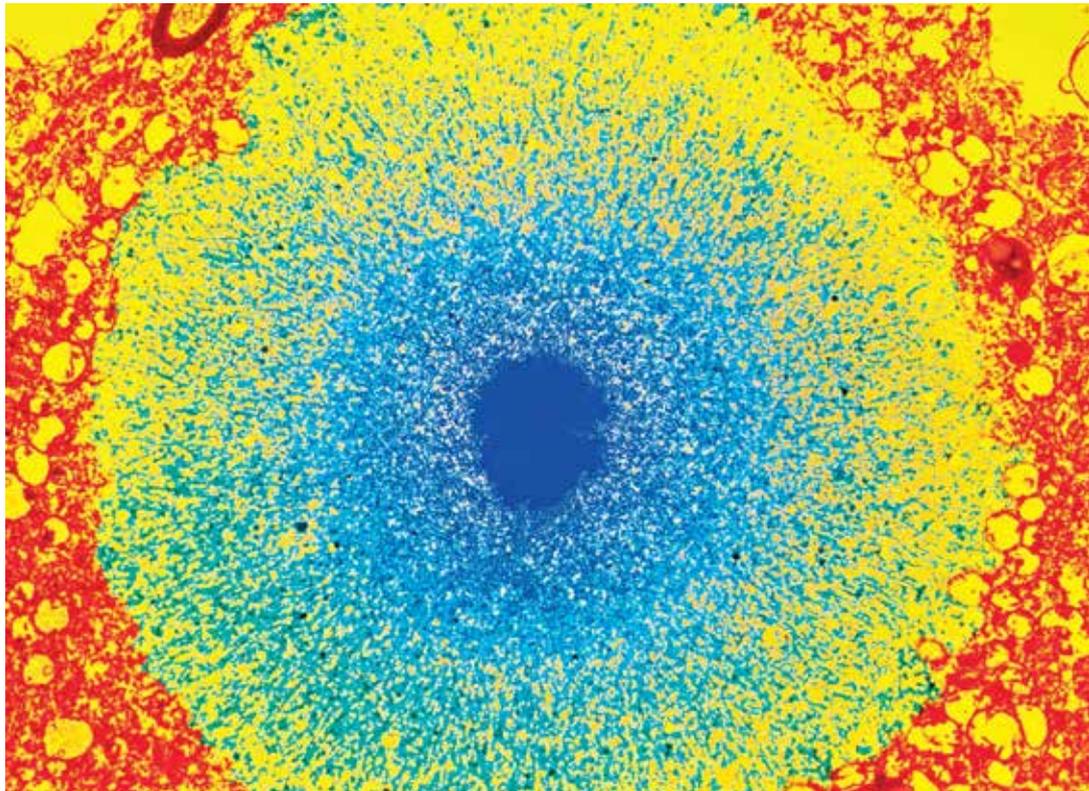
研究人员一直努力研发停止或延缓帕金森病发展的药物，但进展不佳。最近一项帕金森病药物肌酸水合物的临床试验（NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease Investigators）也以失败告终。人们一直在开发一些基于遗传学的治疗方法。但是 James Parkinson 在 1817 年提出的“一些补救过程可能很久被发现……疾病的进展可能被停止”仍有待实现。



## 二、疾病研究：帕金森病四大问题

问题	为什么重要	我们已知的	下一步
1. 帕金森病是如何开始的？	神经系统损伤可能在症状出现（如震颤）之前20年就已经存在了。到症状明显到可以临床诊断的时候，神经系统损伤已经十分严重。此时，治疗可能为时已晚。	各种非运动症状，包括睡眠问题、嗅觉丧失和便秘，在运动症状发生很久之前就出现了。但科学家不知道这些症状会不会发展成帕金森病。	许多科学家正在寻找基于血液或尿液的生物标志物，或成像剂来客观识别帕金森病风险，但是迄今为止还没有成功。
2. $\alpha$ -突触核蛋白在其中扮演了什么角色？	如果 $\alpha$ -突触核蛋白是帕金森病的原因之一，那么阻止其聚集的治疗方式可能能够减缓，甚至阻止帕金森病的进展。	帕金森病患者的大脑中含有特征性的 $\alpha$ -突触核蛋白。但目前人们还不确定这些团块是疾病的原因还是仅仅是疾病的标志物。	几种阻断 $\alpha$ -突触核蛋白的疗法正在进行早期临床试验。科学家正在开发成像技术来检测大脑中的 $\alpha$ -突触核蛋白。这些可能有助于该疾病的早期诊断。
3. 肠道与帕金森病有何关联？	如果帕金森病的病源来自于肠道，那么人们可能可以通过改变肠道微生物群或促进肠道内皮的健康来防止中枢神经系统受到影响。	帕金森病患者经常在运动症状出现之前出现胃肠道问题。人们在肠道神经元中也发现了 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体。但是目前还不明确到底是肠病理传播到脑，还是脑病理传播到肠。	对发病初期的帕金森的研究将有助于确定肠病理是不是帕金森病的发病原因。了解肠道-脑-微生物群轴在健康和疾病中的作用也能造福于帕金森病患者。
4. 帕金森病人分型的最佳方式是什么？	医生需要将药物与患者进行匹配，才能真正保证治疗的有效性。疾病分型将有助于设计药物的临床试验，并给患者及其家庭提供更多的预后信息。	与僵硬、运动迟缓或没有运动症状的患者相比，有震颤症状的患者预后通常要好一些。目前有多种因素被认为是帕金森病的诱发原因，但具体是哪些因素诱发了每个患者的疾病，还是未知之数。	遗传研究提供了一些线索。英国、加拿大和德国等多个国家的研究正在跟踪大型患者队列。这些遗传数据将能提供更多的帕金森病自然史信息。

### 三、病理学： 朊蛋白理论



这是一幅Lewy小体的透射电镜照片。Lewy小体由错误折叠的 $\alpha$ 突触核蛋白聚集而成。

一个存在争议但有望让我们对帕金森病（Parkinson's disease）的认识产生革命性改变的新理论正在兴起。该理论认为，在帕金森病患者大脑里广泛存在的错误折叠的蛋白质（misfolded proteins）就是导致该疾病的原因，不过并非所有人都认可。

2007年8月，Patrik Brundin和Anders Björklund 这两位瑞典神经科学家参加了在瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡研究院（Stockholm's Karolinska Institute）举办的一场专题讨论会。他们都认为，这是一场让人终身难忘的会议。不过Brundin和Björklund 均

不太记得会上讨论了哪些内容，因为他们刚刚拿到了几张非常有意思的组织切片图——一位帕金森患者的大脑组织切片图。在第一次茶歇时，Brundin和Björklund将神经科学家Jeff Kordower 拉到一旁，并给他看了那些幻灯片。这些幻灯片具有非常重要的意义，因为它们决定了当今很多科研人员对帕金森病发病机制的认识和理解。

提供这些组织切片图病理材料的这位帕金森患者的大脑里被移植了两块胎儿脑组织。虽然这些植入的脑组织还不满“16岁”，但是里面的脑细胞看起来却没有那么“年轻”，其中有些细胞甚至出现了“老年斑”。据目前在美国密歇根Van Andel 研究院（Van Andel Research Institute in Grand Rapids, Michigan）工作的Brundin介绍，Jeff 看了这几张组织切片图后，也惊呆了，认为这些组织就是Lewy小体（Lewy bodies）。Lewy小体是一种蛋白质聚集而成的结构，也是帕金森病的标志性特征。但是以往的观点认为，这些外源植入的胚胎脑组织里不应该出现Lewy小体，因为这些脑细胞还不够“老”。

目前在美国芝加哥市Rush大学（Rush University in Chicago, Illinois）工作的Kordower 之前也曾经对另外一位接受过胎儿脑组织移植的患者（该患者在接受手术后的第四年去世）大脑进行了检测，并没有在移植物

内发现Lewy小体。Kordower 等人的实验室里还有一块脑组织标本——接受胎儿脑组织移植术后14年的标本。经过检测，他们在这块标本里发现了Lewy小体。

当2008年Kordower 等人在《自然 医学》（*Nature Medicine*）杂志上发布这些研究发现时，整个学界都轰动了。论文指出，在时间充足的情况下，帕金森病患者脑组织内的Lewy小体病变会波及新植入的外源脑组织。

帕金森病和阿尔茨海默病（Alzheimer's diseases）等神经退行性病变（Neurodegenerative diseases）都属于进展十分缓慢的疾病。鉴于此，这些疾病一度被认为是因为年龄增大才出现的机能衰退现象。不过越来越多的证据显示，在这些患者的大脑里，有一些“幽灵”在四处游荡、作恶。这一革命性的新观点将诸多不同的神经退行性病变全都纳入了同一个发病机制中，但是目前还没有被大家普遍接受。美国纽约哥伦比亚大学（Columbia University in New York City）的神经科学家David Sulzer 表示，目前在神经退行性病变研究领域里，这一理论颇具争议。如果该理论成立，那么不仅会对神经退行性疾病的诊断带来深远的影响，同时也会对这一大类疾病的治疗起到极大的推动作用。这将彻底改变我们对帕金森病等神经退行性病变的认识和理解。

## 蛋白质的病变

1912年，研究人员首次在一位帕金森患者的大脑里发现了Lewy小体。但是直到1997年，我们才明确了它与帕金森病的关系。起初，遗传学家们发现了SNCA基因，该基因编码 $\alpha$ 突触核蛋白（ $\alpha$ -synuclein），这就是遗传性帕金森病的病因。随后，英国剑桥大学的一个课题组又发现， $\alpha$ 突触核蛋白就是构成

Lewy小体的最主要组成部分。这些发现都表明了Lewy小体与帕金森病之间的因果关联，同时也向我们介绍了一个新的“恶魔”—— $\alpha$ 突触核蛋白这个毫无任何已知功能的蛋白质。

现在，大家都认为这种蛋白质在神经元细胞之间的交流方面起到了一定的作用。但是，似乎并不是因为丧失了这种功能，才导致

帕金森病发病的。据Sulzer介绍，大家普遍认为，当 $\alpha$ 突触核蛋白发生错误折叠形成了新的特性，才具有毒性作用。但是这种错误折叠又与该蛋白在大脑内的播散有什么关系呢？为了解开这个问题，人们在2008年就开展了移植研究。剑桥大学课题组的领导者之一，Michel Goedert指出，研究表明 $\alpha$ 突触核蛋白聚集体应该是从患者的脑组织里转移到了外源移植组织内。这是有确切证据支持的。

之前也有理论认为，帕金森病是由错误折叠的蛋白质在患者大脑内播散而导致的。早在1982年，目前在美国加州大学旧金山分校神经退行性病变研究所（Institute for Neurodegenerative Diseases at the University of California, San Francisco）担任所长的生物化学家Stanley Prusiner就发现，传染性海绵状脑病（transmissible spongiform encephalopathies）是由朊蛋白（prion protein, PrP），而不是微生物导致的。在健康人体内，朊蛋白以正常形式存在，不过一旦它发生错误折叠，就会引发连锁反应，让更多的朊蛋白形成错误折叠，损害并杀死神经细胞，进而导致疾病。虽然该理论在当时引起了很大的争论，但还是在1997年时让Prusiner获得了当年的诺贝尔奖。

Prusiner一直以来都宣称，绝大多数神经退行性病变都是由朊蛋白引起的疾病。但也有很多科研人员从中挑出了一些毛病，其中最明显的一点就是传染性（infectivity）。人们通常认为，朊蛋白疾病是传染性疾病。大家肯定还记得上世纪90年代爆发的疯牛病，它让200多名食用过病牛肉的人（其中大部分是英国人）患上了克-雅氏病（Creutzfeldt-Jakob disease）。但我们也都知道，帕金森病在人群之间是不会传播的。因此，有一些科研人员不太认同，将 $\alpha$ 突触核蛋白看作是朊蛋白家族成员这一观点。比如美国宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania in Philadelphia）的神经科学家Virginia Lee就表

示，你可以说 $\alpha$ 突触核蛋白是朊蛋白样蛋白，但不能说 $\alpha$ 突触核蛋白是朊蛋白家族成员。

不过，这些疾病之间也有一些共通之处。比如，绝大部分克-雅氏病（这是最常见的人类朊蛋白疾病）病例也都不是因为感染而患病的，其中85%的病例都属于散发病例，这一点就与帕金森病非常类似。只有不到1%的克-雅氏病病例是因为感染而患病的，而且这些病例都处于不太常见的环境中，比如接受过神经外科手术。曾在Prusiner的实验室里工作，但目前是在加拿大多伦多大学（University of Toronto in Canada）已拥有属于自己的实验室的生物化学家Joel Watts就认为，大家之所以不愿意接受朊蛋白这个词，最大的原因可能还是因为历史包袱，因为一说到这个词，大家就会想起疯牛病。

不过该理论的支持者们也拿出了他们的证据，那就是在2003年时，德国法兰克福Goethe大学（Goethe University in Frankfurt, Germany）的Heiko Braak和Kelly Del Tredici开展的解剖学研究。Braak和Del Tredici对帕金森病患者、没有帕金森病症状但存在Lewy小体的人，以及健康志愿者进行了解剖学研究。Braak和Del Tredici根据Lewy小体的分布，对帕金森病的病程进行了分期。首先，病变发生于嗅球（olfactory bulb）部位，然后波及到脑干（brainstem）等部位；随后，病变沿脑干进入中脑（midbrain）、黑质（substantia nigra）等部位，引起运动神经症状；紧接着波及到低位前脑（lower forebrain），最终损伤大脑皮质（cortex）（图：帕金森病病程进展）。这种从鼻神经蔓延至消化道神经，再到控制自主神经功能的脑干神经的进展顺序也能够解释临床上的相应症状。即帕金森病患者在出现运动神经功能障碍之前，往往都会出现嗅觉丧失、便秘和吞咽功能障碍等症状。

据Del Tredici介绍，对此有人提出，错误折叠的 $\alpha$ 突触核蛋白组成了一种朊蛋白样病原

体（或者叫病毒），从而引发了这种病变。但是这一理论并没有引起广泛重视，直到5年之后，《自然 医学》杂志刊登了研究文章后，才重获人们的关注。

**寻找确凿可靠的证据**

有了新的假设，科学家们便开始积极地寻找确凿可靠的科学证据以验证该理论。他们想查看这些错误折叠的  $\alpha$  突触核蛋白是不是真的能够在患者的大脑中四处播散。

试管实验（体外实验）发现，单分子的  $\alpha$  突触核蛋白会发生错误折叠，并且促使其它  $\alpha$  突触核蛋白单体也发生错误折叠。这些错误折叠的  $\alpha$  突触核蛋白单体彼此会聚集在一起，形成寡聚体（oligomers），最终形成纤维样结构的多聚体（fibrils）。部分聚合物会解离，释放出的结构又会成为新的核心，与其它错误折叠单体重新聚集，从而进一步扩大影响范围。

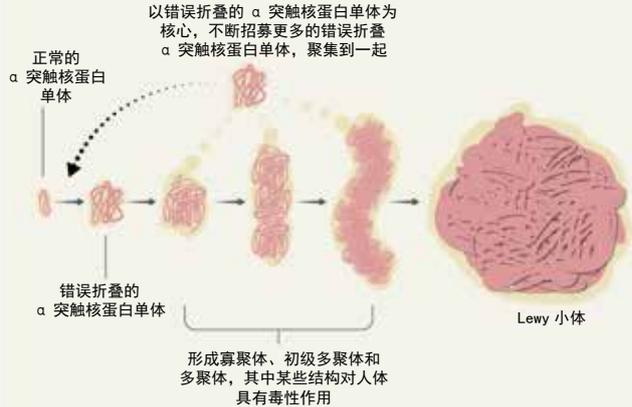
这种播散理论有一大问题，那就是大家普遍认为  $\alpha$  突触核蛋白只在细胞内存在，然而朊蛋白和  $\beta$  淀粉样蛋白（与阿尔茨海默病有关）都存在于细胞外。不过细胞培养实验也发现，神经元细胞能够吸收和释放  $\alpha$  突触核蛋白，但是具体机制不明。

由此可见， $\alpha$  突触核蛋白不但会发生错误折叠、相互聚集，而且还能够在神经元中进出。但是它们真的会在人体的大脑内四处播散吗？2012年，Lee的实验室回答了这个问题。据Lee介绍，这是一个非常简单的实验，你只需要找一个小老鼠，往它的大脑里注射一点体外表达的错误折叠蛋白质就可以了。Lee等人重点关注了纹状体（striatum）结构，因为这也是之前做脑组织移植手术时植入外源脑组织的部位。大脑纹状体结构与

**帕金森病病程进展**

错误折叠的  $\alpha$  突触核蛋白聚集成Lewy小体。随着帕金森病情的不断进展，这些Lewy小体也在患者的大脑内四处播散。

一个又一个  $\alpha$  突触核蛋白发生错误的折叠，彼此之间不断的聚集。随着体积不断增大，这些蛋白进而发生破裂、解离，分散的  $\alpha$  突触核蛋白又形成了新的核心，开始新一轮的聚合，如此反复最终形成Lewy小体——帕金森病的标志性病理结构。很多科研人员都认为， $\alpha$  突触核蛋白聚集成Lewy小体，可以减少游离的  $\alpha$  突触核蛋白对人体的伤害。



根据 Braak 的病理分期理论，随着帕金森病病程的进展，Lewy 小体会以特定的规律，在大脑中的多个部位相继出现。



**阶段 1 和 2**  
当Lewy小体还仅仅局限于脑干和嗅球部位时，病情尚处于早期阶段，即临床前期，此时主要影响自主神经系统和嗅觉。



**阶段 3 和 4**  
当颞叶皮质（mesotemporal cortex）和中脑（midbrain）出现Lewy小体时，患者开始表现出临床症状，比如睡眠紊乱（sleep disturbances）和运动神经系统症状。



**阶段 5 和 6**  
到了病程的晚期，在中枢皮质系统中广泛可见Lewy小体，患者开始出现情绪问题和认知功能障碍等临床表现。

- 阶段 1
- 阶段 2
- 阶段 3
- 阶段 4
- 阶段 5
- 阶段 6

黑质部位相互协调，共同控制人体的运动机能。神经递质多巴胺（dopamine）在此调控通路中发挥了十分重要的作用。经过6个月的实验，科研人员们终于在大脑与纹状体相连的部位看到了Lewy小体样的病变结构。随后又在黑质部位观察到了神经元细胞死亡的现象，而且纹状体多巴胺表达量降低，最终出现了运动功能障碍——成功构建了帕金森病小鼠动物模型。

下一步就是进行灵长类动物实验了。2014年，西班牙巴塞罗那大学（University of Barcelona in Spain）的一个课题组将取自人脑的Lewy小体注入猕猴的黑质和纹状体中。14个月后，科研人员也在猕猴的大脑中看到了神经退行性变的现象：首先是联络黑质和纹状体的长轴突发生了病变，随后是黑质神经元细胞自身发生了病变。不过该研究的样本量较小，而且猕猴也没有表现出功能障碍。但无论如何，这是我们第一次看到，帕金森病患者脑内的 $\alpha$ 突触核蛋白能够在灵长类动物大脑中引发帕金森病样病理改变。

不过按照Braak的理论，帕金森病最初的

病理改变并非发生于纹状体，而是在嗅球上。因此，Brundin的课题组也做了一项实验，实验的对象便是嗅球。他们与Lee的实验室开展合作，将体外表达的 $\alpha$ 突触核蛋白多聚体注入实验小鼠体内。结果他们发现，Lewy小体样沉积物在小鼠大脑中慢慢播散开。Brundin认为，这足以证明 $\alpha$ 突触核蛋白能够在小鼠大脑内沿着神经联络通路进行播散。他还指出，一年多来，他们在大脑中的40多个区域里看到了 $\alpha$ 突触核蛋白播散的现象，而且的确是沿着嗅神经解剖学通路播散的。他们也对实验小鼠的嗅觉功能进行了检测，也有同样的发现，即疾病最开始损伤的是嗅觉，十年之后，会患上帕金森病。

但也不是每个人都相信，Lewy小体与神经退行性病变之间有明确的关系。帕金森病患者也可以在出现Lewy小体之前就已经表现出脑内的神经退行性病变。而且有些细胞内即便出现了Lewy小体，也不会死亡。于是有一些研究人员提出，体积更小的 $\alpha$ 突触核蛋白聚合物可能毒性最大，而Lewy小体仅仅是具有一定的损伤能力而已。

## 拼图游戏

最大的争论集中在Lewy小体的分布问题上。如果 $\alpha$ 突触核蛋白仅仅沿着神经通路播散，那么就应该能够散播到大脑内的各个位置。可是目前发现似乎只有大脑中的某些神经元细胞更容易被它们影响。于是大家又开始关注一个比较老的假设，即有些神经细胞因为“先天”比较脆弱，所以更容易被错误折叠的 $\alpha$ 突触核蛋白伤害。这可能是因为这些细胞的废物清除能力（wasteclearance systems）比较弱，也可能是因为这些细胞内的线粒体（mitochondria）已经超负荷工作了。免疫系统似乎也在其中起到了一定的作用， $\alpha$ 突触核

蛋白能够引发免疫炎症反应。Sulzer等人就发现，炎症反应出现之后，这些“脆弱的”神经元细胞就会被机体的免疫反应清除。这种免疫清除反应又会将细胞内的 $\alpha$ 突触核蛋白释放出来，进而引发新一轮的免疫反应。

很多研究人员进一步提出， $\alpha$ 突触核蛋白的播散并不是一个值得关注的问题。美国芝加哥市西北大学（Northwestern University in Chicago, Illinois）的生理学家Jim Surmeier指出，如果 $\alpha$ 突触核蛋白仅仅只对某些，而不是所有神经元细胞造成伤害，那么起决定作用的应该就不是这些错误折叠的 $\alpha$ 突触核蛋白。如

果真的有这种神秘的决定因素，那么所谓的 $\alpha$ 突触核蛋白播散理论与帕金森病的发病机理之间的关系就不那么明确了。

Surmeier对帕金森病患者神经元细胞的脆弱问题也有他自己的看法。所有这些脆弱的神经元细胞都有两个共同的特征。首先，这些细胞都有很长的、高度分叉的轴突，而且这些轴突上还有很多的突触，因此，这些细胞可能都含有大量的 $\alpha$ 突触核蛋白。其次，这些细胞都非常活跃，因此能量供应总是处于一种紧张的状态。由此，Surmeier认为，这些细胞之所以会发生退行性病变，应该就是因为它们都处于一种应激状态，以致于这些细胞内的 $\alpha$ 突触核蛋白更容易聚集在一起。现在需要解决的问题是，病理的改变，究竟是外部因素促使的，还是内部因素诱发的。

如果细胞内的能量供应系统和废物清除系统都处于应激状态，那么我们就可以用炎症反应来解释前面观察到的解剖学现象了。到目前为止发现的绝大部分帕金森病基因都与线粒体和废物清除功能相关，这也支持了这种应激理论。而且细胞的线粒体功能和废物清除功能也都会随着时间的推移而逐渐减弱，这也符合帕金森病在老年人群中更加多见的现象。

不论 $\alpha$ 突触核蛋白聚合物是否会在大脑内播散，我们已经非常清楚，这些 $\alpha$ 突触核蛋白与帕金森病的进展都有明确的关系。细胞废物清除系统、能量供应系统，以及炎症反应这些因素应该都不能解决 $\alpha$ 突触核蛋白这个“致病”因素，因为机体内的所有这些机能都与 $\alpha$

突触核蛋白有关。Sulzer所在的一个课题组发现， $\alpha$ 突触核蛋白能够与多巴胺反应，产生一种新的 $\alpha$ 突触核蛋白，进而阻碍细胞的废物清除反应。这也可以解释，为什么产生多巴胺的神经元细胞更容易被 $\alpha$ 突触核蛋白伤害。据Sulzer介绍，这看起来似乎是另外一个问题，但这和之前发现的那些问题都是有关联的。我们已经有很多线索了，这就好像现在已经有了拼图游戏里用到的很多碎片，目前的问题是如何将这些碎片拼出一整块图画了。

不过这个拼图游戏还缺少最重要的一块图片，那就是 $\alpha$ 突触核蛋白播散理论。关于该理论，目前还不是特别明确。比如，如果这些 $\alpha$ 突触核蛋白聚合物真的能够在大脑内播散，那它们是如何从细胞中释放出来，又是如何再进入其它细胞的？美国哈佛医学院（Harvard Medical School in Boston, Massachusetts）的神经学家Dennis Selkoe指出，在人体大脑里，98%的 $\alpha$ 突触核蛋白都位于神经元细胞内，位于胞质内的某个封闭结构中，而不会释放到细胞外。他还认为，这些 $\alpha$ 突触核蛋白聚合物是否真的能够在神经系统内播散，这本身就是一个待解决的问题。难道是下游的神经元细胞会从上游神经元细胞那里接受这些蛋白质，还是这些蛋白质会在细胞之间传递？换句话说，究竟是因为 $\alpha$ 突触核蛋白聚合体的播散导致了神经功能异常，还是因为神经功能异常导致机体形成了 $\alpha$ 突触核蛋白聚合物？Sulzer认为，在不同的情况下，这两种可能性都存在。

## 预后

如果朊蛋白理论是正确的，那么就可以为帕金森病的诊治提供更多新的策略和思路，尤其在早期诊断方面将获得重大突破。这是因为我们有可能在人体的血液或脑脊液里发现错

误折叠的 $\alpha$ 突触核蛋白。Watts认为，我们可以根据这些年来在朊蛋白研究工作中取得的成果，开发一些早期诊断检测项目，比如对错误折叠的 $\alpha$ 突触核蛋白进行扩增检测。目前，跟

踪错误折叠的 $\alpha$ 突触核蛋白在神经系统内播散的技术正处于开发之中。其它神经退行性变疾病也早就利用可以与蛋白（比如 $\beta$ 淀粉样蛋白和tau蛋白）聚合体结合的示踪分子，来开展影像学检查和诊断了。 $\alpha$ 突触核蛋白的相关研究也正在进行中。

我们的最终目标就是开发出一种有效的治疗手段。据Brundin介绍，在朊蛋白研究领域里取得的进展将有助于我们发现新的治疗靶标，那就是位于细胞外的突触核蛋白。如果 $\alpha$ 突触核蛋白真的能够在细胞之间移动，那么就容易被各种药物，比如抗体治疗；但如果它们在细胞内，就很麻烦了。Lee等人的实验室在2014年发表的一项研究表明，抗体治疗真的比较有希望成功。Lee等人首先给实验小鼠大脑注入 $\alpha$ 突触核蛋白聚合体，紧接着又注入抗 $\alpha$

突触核蛋白的抗体。结果显示，Lewy小体的形成率明显降低，神经元细胞死亡的数量也有减少，小鼠运动功能障碍的情况也得到了明显的改善。这真的是一个非常令人兴奋的实验结果。不过这离人体实验的道路还很长，因为我们首先需要阐明 $\alpha$ 突触核蛋白的致病机制，及其在脑内的播散机制。

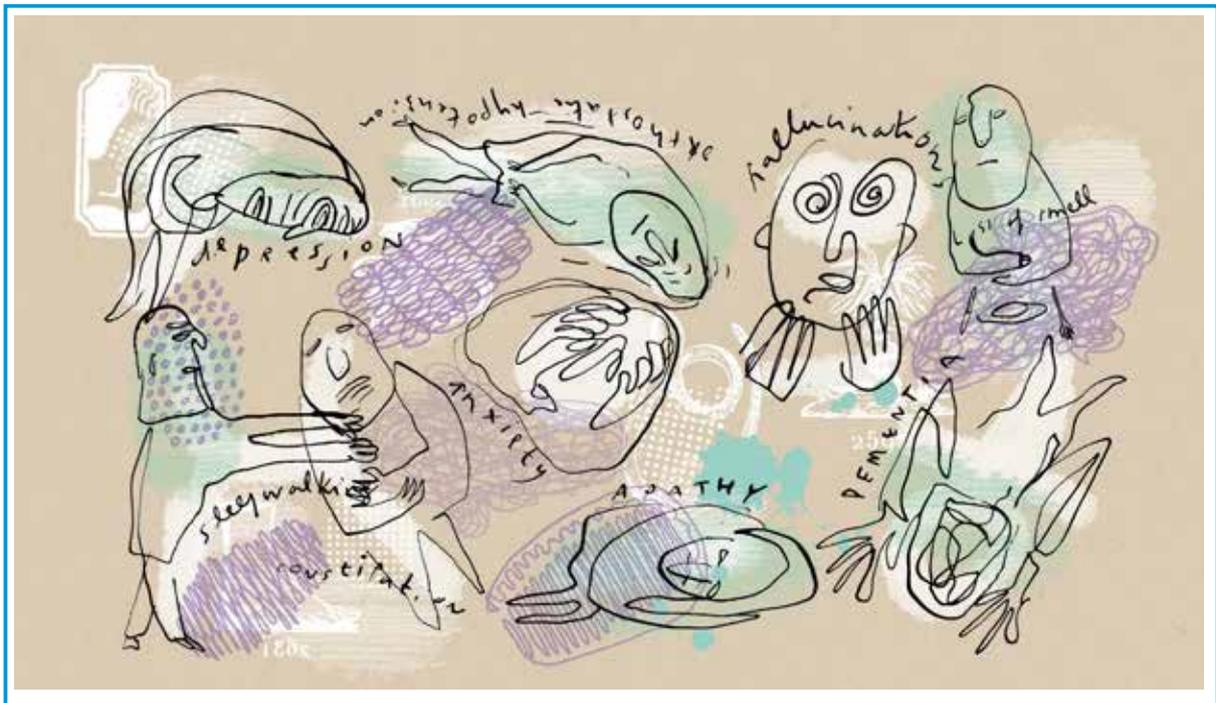
很多科研人员都发现了朊蛋白疾病和其它神经退行性变疾病之间的关系。Watts就认为，我们很难忽视它们之间的相似性。但是不论 $\alpha$ 突触核蛋白是否真的能够在脑内播散，弄清楚它们与帕金森病的关系，也会对我们认识这种疾病有很大的帮助。正如Goedert指出， $\alpha$ 突触核蛋白的聚合就是帕金森病的罗塞塔石碑（Rosetta stone）。



# 资讯 · 频道

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

## 四、早期预警信号： 非运动神经功能症状



睡眠障碍（sleep disorders）、嗅觉衰退等非运动神经功能症状，也许能够在帕金森病标志性的震颤症状（tremor）出现之前，成为诊断该疾病的关键诊断要点。

每晚入睡后，Mark（化名）都会感觉有野生动物在攻击他，致使他不得不奔跑、逃命。这种情景让他总是从睡梦中惊醒，大汗淋漓。为此，Mark去看了心理医生，医生对他进行了谈心治疗，同时也进行了心理分析，希望能找出Mark总是做这种恶梦的原因。可是好几年过去了，Mark的情况丝毫没有好转，于是他

向德国Paracelsus Elena Klinik临床研究中心（clinical research at the Paracelsus Elena Klinik in Kassel, Germany）的主任，神经学专家Brit Mollenhauer求助。结果，Mark被确诊患上了帕金森病，睡眠问题只是Mark的问题之一。在Mollenhauer的帮助下，Mark终于找到了正确的治疗方案。

据Mollenhauer介绍，大家都认为，震颤才是帕金森病的首发症状。但是在运动症状出现之前，其实人体早就已经患上了帕金森病了。大约有一半的患者都会像Mark那样，有睡眠障碍问题，我们称之为快速动眼时相睡眠行为障碍（rapid eye movement sleep behaviour disorder）。通常在这种问题出现之后的15年左右，患者会发展为典型的帕金森病。这种快速动眼时相睡眠行为障碍主要表现为在睡眠中出现非常真实的梦境，而且患者往往会对梦境做出动作反应。这主要是因为，负责让人体在睡眠过程中保持身体放松的神经系统机能受到了损坏。

当帕金森病患者们在确诊时被问及在几年前都有哪些不适时，他们往往都会回忆起有睡眠、抑郁，以及嗅觉方面的问题。但是直到最近，医务人员才开始意识到这些问题有可能就是帕金森病的早期征兆。但即便是面对Mark这样的高危人群，我们也没有什么太好的手段和措施，帮助他们避免患上帕金森病。

为此，那些从事帕金森病非运动神经症状研究的科研人员决定做点什么，藉此改变这种现状。临床医生在面对这些问题时也变得越来越有经验了，科研人员也希望能够找到更多、更好的办法，来解决这些问题。一些大型的临床研究也开始将这些非运动神经系统的症状纳入观察、衡量的指标当中，以此来判断帕金森病的起源和进展情况。及早发现早期患者，并对他们进行密切跟踪，了解疾病的进展状况，这是我们开发新型治疗手段和药物的关键所在。这些非运动神经系统的症状还有可能帮助科研人员了解帕金森病背后的病理学机理，这肯定要比我们之前预想的更加复杂。

目前，我们还很难对帕金森病进行早期诊断，通常都得等到患者出现震颤、步态僵硬，甚至行走困难时才能够确诊。但是等到这些症状都出现之后，疾病已经发展到晚期了。很久以前，神经学家们就已经关注到了帕金森病的非运动神经症状，但是花费了好多年，才对这些症状有了初步的认识和了解。

## 问对问题

据西班牙巴塞罗那Sant Pau医院（Sant Pau Hospital in Barcelona, Spain）的神经科医师Jaime Kulisevsky介绍，他们一直都认为帕金森病是一种单纯的运动神经性疾病，直到最近，这种看法才有所改变。但这其实是因为，医生在问诊的时候，没有询问相关的情况。2015年，国际帕金森病及运动障碍协会（International Parkinson and Movement Disorder Society）就将嗅觉问题（olfactory problems）和支配心脏的非自主神经细胞的死亡等指标，加进帕金森病的诊断标准中去。此后，医生也可以利用划痕试验（scratch-and-sniff test）和影像学检测对患者进行诊断了。

绝大多数治疗帕金森病的方法，比如深

部脑刺激疗法（deep brain stimulation）和左旋多巴（levodopa）药物都可以缓解震颤和肢体僵硬的问题。这些症状都是因为大脑中黑体（substantia nigra）里产生多巴胺的神经元细胞死亡而导致的。只有当运动神经系统症状被控制之后，我们才发现，原来帕金森病远远不止是运动神经系统和多巴胺的问题。多巴胺补充治疗无助于解决非运动神经系统的症状，而这些非运动神经系统的症状似乎是由身体里其它神经细胞死亡所致。

我们对认知问题和精神症状也只有一定的了解，因为患者们也相信，他们像其他人认为的那样，只是运动系统出现了问题。比如，幻觉（Hallucinations）就是部分晚期帕金森病

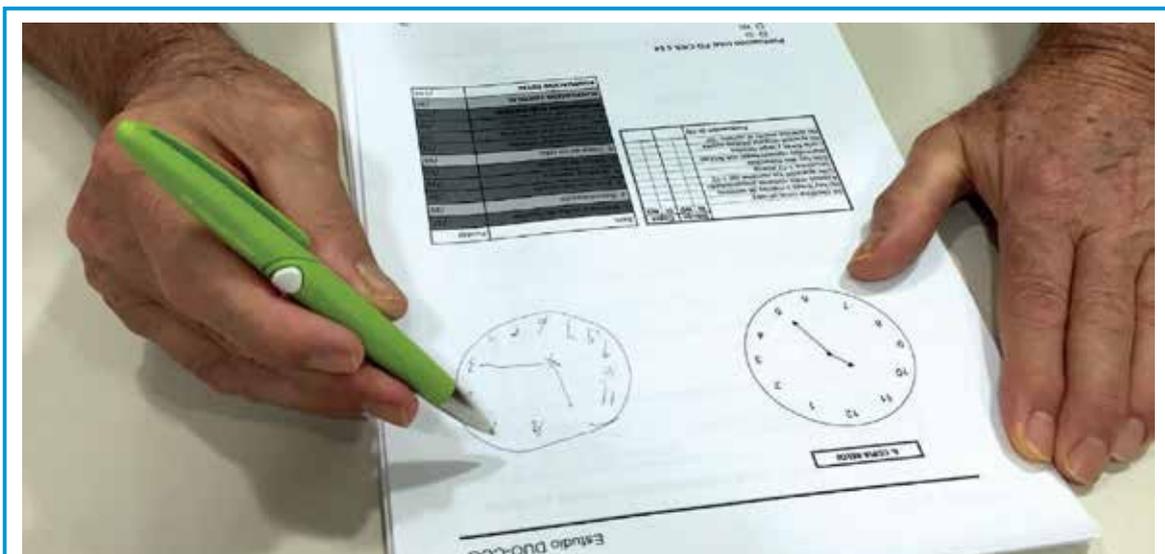
患者的症状。因此，医生们并不会常规地询问新诊断的帕金森病患者，是否存在幻觉问题。**Kulisevsky** 指出，如果医生不问患者这些情况，那么患者通常也不会告诉医生他们存在这些问题。

**Kulisevsky** 对认知障碍非常感兴趣。**COPPADIS**研究是一个在西班牙开展的，为期5年的多中心临床研究项目，**Kulisevsky**等人也参与了该研究项目。他们一共询问了50名帕金森病患者，从中了解了他们是否都存在幻觉问题。如果发现这些患者存在幻觉，那么**Kulisevsky**等人还会继续了解这些幻觉的严重程度及其性质。研究结果显示，幻觉问题要比我们原先预想的出现得更早（**J. Pagonabarraga et al. Move. Disord.** 31, 45–52; 2015）。在参与**COPPADIS**研究的患者群体里，患者们被确诊时，有30%的人都报告称见到过幻觉，包括视觉上的、触觉上的、听觉上的，感觉好像旁边有一个人。

轻度的认知障碍还会出现得更早。**Kulisevsky**常常询问这些患者的家属，以了解

这些患者是否能够做一顿饭，或者他们是否能够同时做两件事情。现在，我们有了问卷量表，来帮助我们更加容易地了解这些情况，并且能够对患者的帕金森病特异性认知功能障碍进行分级。据美国南加州大学（**University of Southern California in Los Angeles**）的神经学家**Giselle Petzinger**介绍，最近的评估认为，有20%的帕金森病患者在确诊时就已经出现了认知功能障碍，而且这些患者的年龄都不太大。五至六年之后，这个比例会进一步上升至40%。

而且，据美国纽约**Rochester**大学医学中心（**University of Rochester Medical Center in New York**）的神经学家**Irene Richard**介绍，有一半的帕金森病患者都有焦虑和抑郁的症状。这已经不仅仅是由运动障碍引发的问题了，因为帕金森病患者的生理机能问题与其抑郁症的严重程度之间毫无关系。**Richard**表示，很多人都不认为抑郁是帕金森病的一种症状。但**Richard**会告诉他们：“你可不能这么说道。”



画钟测验（clock-copying test）可以了解帕金森病患者的认知功能是否出现了问题。

## 常见的病因

临床医生们在临床工作中经常需要处置这些非运动神经系统方面的问题，而且这些疾病通常都会被诊断为其它疾病。比如，抑郁症、快速动眼相睡眠行为障碍等。可是帕金森病Michael J Fox研究基金会（Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research）的首席执行官Todd Sherer表示，这些临床处置的效果都非常差。我们现在还处在一个“打鼹鼠”式的研究模式中。现在看起来，唯一有效的治疗方法好像就是多锻炼。

Petzinger 非常同意Sherer的观点，她也认为我们对帕金森病的相关症状，了解得还非常不够。这种差距不仅仅存在于治疗方面，同时也存在于病理机制方面。Petzinger表示，我们虽然发现了这些症状和问题，但这些非运动神经系统症状之间却都是没有关联的。即便运动神经系统的症状也在认知方面有所表现，患者自己也会作出调整，使其能够更好的适应

周围的环境。

Petzinger 正在开展一项临床试验，来检测运动对改善帕金森病患者运动机能和认知功能障碍的效果。因为她认为，帕金森病患者依然具备一定的脑功能，也可以再学习一些技能。她们给予患者的运动处方可不是简单的蹦蹦跳跳一类的运动，或者其它简单的有氧运动，而是专门为帕金森病患者设计的，能够鼓励他们去学习新技能，同时开展多项任务的运动。一旦患者能够用正常的姿势，以正常的速度开始行走，而且能够坚持行走一定的距离，那么Petzinger等人就会再增加运动的难度。比如，需要更高的认知功能要求，在行走的同时弹球等。她们的这项临床研究将评价患者在接受了这些运动训练之后，与帕金森病有关的症状是否有改善。实验设置了试验组和对照组，分别是接受普通有氧训练的患者，以及接受了社会干预治疗的患者。

## 深入了解帕金森病的窗口

非运动神经系统症状的出现及其进展，也给我们打开了一扇了解帕金森病发病机制的窗口。这些症状的进展也与异常蛋白质在神经系统里的聚集和沉积情况相吻合。在大脑中负责运动机能的区域里能够发现Lewy小体，同样，在大脑的皮质区和外周神经系统里也能够发现这些异常物质。有迹象表明，这些Lewy小体与非运动神经症状有关，也与不依赖多巴胺的神经系统的损伤有关。

美国宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania in Philadelphia）John Trojanowski专门研究蛋白质聚集在神经变性疾病中的作用，他认为，多个部位都能够发现 $\alpha$ 突触核蛋白（ $\alpha$ -synuclein）的事实也可

以解释，为什么帕金森病患者会有如此多样的临床表现和症状。Trojanowski对各种不同程度的中风患者的临床症状进行了比对，结果发现，小脑区（cerebellum）中风并不会导致记忆障碍，但是海马区（hippocampus）哪怕发生一丁点的问题，就会引起明显的记忆异常。帕金森病患者通常都会表现出非常明显的运动神经问题，如果再加上多种非运动神经系统的症状，就可以明确大脑里哪个部位出现了异常。

德国法兰克福Goethe大学（Goethe University in Frankfurt, Germany）的解剖学家Heiko Braak认为，帕金森病的病程进展也可以分为多个阶段：首先是非运动神经系统出

现问题，然后开始表现出运动神经系统的症状，而这一切都与Lewy小体在体内的出现和分布一一对应。嗅觉系统是最早受累的神经系统，所以嗅觉衰退也是最早表现出来的临床症状。随后是低位脑干受累，从而会引发睡眠方面的问题。Braak还认为，运动神经系统的症状只有在病情发展到了第三和第四阶段时才会出现。到了疾病的末期，Lewy小体已经遍布大脑皮质区域了，患者也就开始出现认知功能障碍，直至最后表现为痴呆。

不幸的是，Braak提出的这种分期假说很难在人体中进行验证，因为我们目前还没有影像学的手段来检测大脑里的 $\alpha$ 突触核蛋白。唯一的手段就是根据患者表现出来的症状，对相应的神经系统区域进行组织学活检，查看其中是否真的出现了Lewy小体，可这也只能提供碎片化的信息。科学家们也在尝试从脑脊液中发现 $\alpha$ 突触核蛋白，但是这不能判断这些异常的蛋白位于神经系统的哪些部位。

目前，研究人员们能够做到的就是对富含多巴胺的神经元细胞进行影像学检测。早在上个世纪九十年代，美国神经疾病及中风研究院（US National Institute of Neurological Disorders and Stroke in Bethesda, Maryland）的神经心血管学家David Goldstein就开发出了一种放射性示踪剂，名为荧光多巴胺（fluorodopamine），它可以在正电子发射体层扫描摄影（positron emission tomography scan）下显示富含多巴胺的神经元细胞。该技术发明之后也让科研人员有了很多重大的发现。大约有一半的帕金森病患者都存在体位性低血压的问题，即这些人在站立的时候，血压就会下降。Goldstein发现，这种症状与心脏中的多巴胺神经元细胞死亡有关（D. S. Goldstein *et al. Neurology* 58, 1247–1255; 2002）。这也是第一次用最确凿的证据表明了帕金森病患者非运动神经症状的发病机制。

### 全身性的疾病

帕金森病会侵犯全身各处的神经细胞，引起一连串非运动神经系统的症状。每一位患者的症状各有不同，其中有一些症状是可以处置的，但改善的情况有限。目前还没有一个比较好的全身性治疗方案。

症状	症状的详细情况	病理改变	治疗措施
直立性低血压（Orthostatic hypotension）	患者在直立时血压突然下降	控制心脏的神经细胞死亡	行为干预，比如站起时放慢动作
快速动眼期睡眠行为障碍（REM sleep behaviour disorder）	梦游，会对梦境做出肢体动作反应，这些梦境往往都是非常逼真的	自主神经系统功能退化	苯二氮卓类药物，不过该药会使平衡障碍和神志失常的问题变得更加严重

（续下表）

(接上表)

症状	症状的详细情况	病理改变	治疗措施
嗅觉障碍 (Anosmia/hyposmia)	嗅觉部分或完全缺失	病理机制不明, 但是通常认为, 是源于大脑中的嗅球 (olfactorybulb) 发生了变性、退化	暂无
幻觉 (Hallucinations)	在初期会出现一些异常感觉, 但不会对日常生活带来太大的干扰; 到了晚期, 会明显影响日常生活	在早期, 这些幻觉可能与大脑中的视觉相关区域退化有关	暂无
抑郁 (Depression)	与其它类型的抑郁类似	病理机制不明	选择性5羟色胺重摄取抑制剂、5羟色胺及去甲肾上腺素重摄取抑制剂、认知行为疗法、心理治疗和生活方式干预等
焦虑 (Anxiety)	与其它类型的焦虑类似, 但也可能与运动障碍有关	病理机制不明	苯二氮卓类药物, 计划开展一项丁螺环酮 (buspirone) 临床试验来检测其疗效
淡漠 (Apathy)	对任何事物都没有兴趣, 但与抑郁无关	病理机制不明, 似乎与轻度的认知功能障碍有关	暂无
便秘 (Constipation)	与其它便秘类似	可能与消化道神经退化有关	改变饮食习惯、补充膳食纤维、使用益生菌, 多做体育活动等
轻度认知功能障碍	很难同时进行多项工作, 与功能无关的记忆障碍	可能与疾病早期大脑中非运动神经的损伤有关	正在开展临床试验, 以了解运动对改善轻度认知功能障碍的作用
痴呆 (Dementia)	语言、情绪、记忆, 以及其它正常功能全部衰退	到了疾病末期, 除了运动神经之外的其它大脑区域也全部衰退	用于治疗阿尔茨海默病的药物可能会有所帮助

## 早期征兆

Goldstein目前正试图运用他的成像技术找出帕金森病的早期征兆。他们面临的最大困难是只能招募到晚期的帕金森病患者来参加他们的临床实验。这主要是因为帕金森病的诊断技术带来的限制：目前，我们只能根据运动神经系统出现的症状来确诊帕金森病，可到了症状出现的时候，这些患者体内已经有一半的多巴胺能神经元细胞死亡了。

为了能够更好地开展临床实验，科研人员必须招募到尚处于病程初期的患者，并且对他们的病情进展进行更详细、更全面的跟踪。他们还必须明确帕金森病的危险信号，比如各种非运动神经系统的症状。而难点就在于这些症状太过繁杂，而且很多症状似乎都与帕金森病没什么关系。在帕金森病患者群体中，大约有95%的患者会丧失嗅觉，可是阿尔茨海默病患者和精神分裂症患者也会丧失嗅觉。

多个研究团体都在尝试借助生物标志物和影像学指标的方法，来增强这些非运动神经系统症状的特异性。比如美国神经变性疾病研究所（Institute for Neurodegenerative Disorders in New Haven, Connecticut）的所长Kenneth Marek就参与了帕金森病相关风险因子研究项目（Parkinson's Associated Risk Study, PARS）。该项目的目的就是要了解嗅觉丧失是否可以和影像学指标结合起来，以帮助我们更早地发现帕金森病患者。PARS项目的负责人给数千名参加网络筛查的志愿者们发送了划痕试验的方法，并且回收了5000份检测报告。然后，他们挑选出了嗅觉检测结果最差的那部分人，并按照他们的性别和年龄进行了分组，以对其进行更进一步的研究。这部分人中，有203人接受了更详细的临床检测和多巴胺成像研究；23人被发现存在嗅觉衰退和多巴胺水平较低的问题，鉴于此，他们被认为是帕金森病高危人群。这部分人中，有14

人（占整个群体的61%）在4年之内被确诊为帕金森病患者（D. Jennings *et al.* at the 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2014）。

与此同时，Goldstein还领导了一个美国国立卫生研究院（US National Institutes of Health, NIH）的课题组，开展了一项名为帕金森病风险因素（PD Risk）的研究。他们的研究目的就是要发现心脏经细胞死亡与神经递质水平降低之间的关系。该研究主要的手段就是腰椎穿刺液分析和影像学扫描。Goldstein已经于去年的9月在世界帕金森病大会（World Parkinson's Congress in Portland, Oregon）上公布了他们的前期研究结果。他们一共招募了3176名志愿者，结果发现其中有22人存在3个或更多的风险因素，比如嗅觉障碍或快速动眼相睡眠行为障碍等。然后，他们用三种不同的示踪剂（这些示踪剂分别检测多巴胺及其代谢产物）对这些人进行了影像学检查。三年之后，其中有4人患上了帕金森病，有2人被诊断为另外一种相关的疾病——Lewy小体痴呆（Lewy body dementia）。所有这些患者都在影像学检查中表现为多巴胺水平低下。因此，Goldstein认为这种影像学检查可以发现帕金森病高危人群。他表示，如果你已经失去了这些神经元细胞，那就不是危险不危险的问题了，而是你已经患病了，只不过是时间问题。

在这些临床实验中，为了了解疾病的进展情况，科研人员不仅要能够尽早发现患者，同时还需要找到可靠的、能够进行定量分析的生物标志物，以监测病程。据Marek介绍，他们之所以通过降低血压来治疗心脏疾病，通过抑制病毒复制来预防艾滋病，都是因为与病情密切相关。当这些指标发生改变，制药公司和临床医生们就知道，药物发挥作用了。

所以他们现在的工作就是为帕金森病患者也找到这样一个指标。

Marek和Mollenhauer希望，帕金森病进展标志物项目（Parkinson's Progression Marker Initiative, PPMI）这个大型的、国际性的研究项目能够实现他们的目标。PPMI项目将招募100名高风险的帕金森病潜在患者，400名最近刚刚确诊的帕金森病患者，以及200名健康对照者。研究人员希望通过他们来发现嗅觉异常、脑脊液中的神经递质水平降低，以及其它影像学指标与帕金森病的关系。由于PPMI项目的规模很大，所以极有希望发现帕

金森病早期征兆和能够用于显示病情进展的指标。

神经学家们已经知道，非运动神经症状的严重程度会对帕金森病患者的生活质量起到决定性的影响作用。现在，他们希望这些症状还可以帮助他们尽早地在运动神经系统的症状出现之前就发现帕金森病患者，并且对他们的病情进展情况进行监测。Goldstein指出，那些高危的、但是还没有发病的人群，是最适合进行延缓神经细胞变性过程的人群。非运动神经系统症状极有可能帮助我们找到延缓帕金森病进展，甚至阻止其进一步发展的良方。

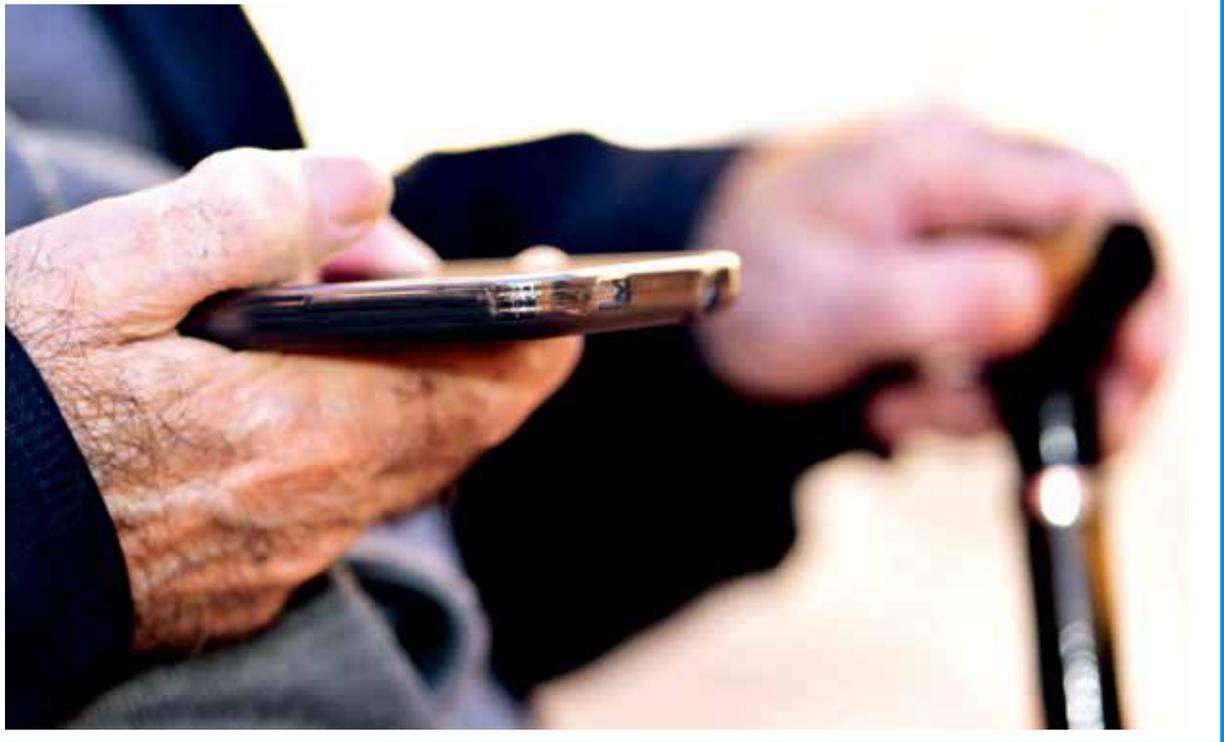


# 百态·频道

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

## 五、技术方法

### 1. 监测技术：“口袋医生”个性化监控帕金森病病情



利用现有技术，研究者们可以实时监控帕金森病患者的疾病进展。

当Steven DeMello成为一名健康技术研究员时，他并没有意识到不久之后会成为自己研究项目的参与者。该项目是加利福尼亚大学（University of California）一个计划的子项目，他花了几天时间研究通信技术（如智能手

机）在医疗保健领域的潜在用途。但刚入职几个月，他就被确诊患有帕金森病。祸不单行，一个月后，他又得知自己患了癌症。

帕金森病和癌症的医疗护理大不相同，他对此非常惊讶。为了监测他的癌症——罕见的

淋巴瘤，他需要定期接受血液测试，起初是一周一次。血液测试的5个指标能提示癌症的进展情况。DeMello指出，他们需要一直测试，以查看这些指标随着时间变化而发生的变化。这些指标很重要，而且他们也知道为什么重要。

然而，目前还没有有效、定量的方法来评估帕金森病的进展。每四个月左右，他都要去看神经病学家，并接受相关评估，完成帕金森病评级量表（Parkinson's disease rating scale, UPDRS）——一个由全球神经病学家创建、使用和验证的通用测试。该测试需要评估患者情绪、认知或身体能力的任何变化，并评估其步态中的震颤、僵硬和不规则性。UPDRS测试有效性较差，虽然多年来人们一直在尽力完善，但操作起来仍然非常繁琐，而且工作量大。它必须由神经科医生来完成，结果偏主观，并且取决于患者接受测试时的状态——帕金森病患者的状态波动很大。

由于两种疾病各具特点，所以护理方法存在差异比较正常。癌症来势汹汹，需要积极的

治疗；帕金森病则是一种慢性疾病，可能有日常的起伏，但一般会随着时间而不断恶化。值得指出的是，频繁和定量监测帕金森病好处多多，许多医生、患者和护理人员都希望找到有效的指标来表征帕金森病的进展。

DeMello意识到一种新的技术可能有助于监测该疾病。他下载了一个名为mPower的试验性智能手机应用程序。DeMello把自己当成小白鼠，以测试这款APP的有效性。mPower包含一些简单的测试——让用户点击屏幕，握着手机将手臂伸直，或把手机放在口袋里，在房间里走来走去——以便每天客观地测量和记录患者症状。

过去十年中，随着智能手机、智能手表和运动穿戴设备的日益普及，植入的传感器也越来越先进。研究人员希望利用这些智能设备检测帕金森病人的日常病情。由于帕金森病是一种进行性疾病，会影响患者的运动技能，因此帕金森病是测试智能设备中的传感器灵敏度的一个好方法。科学家们希望利用智能程序，为帕金森病的评估、治疗提供依据。

## 潜力爆发

英国伯明翰阿斯顿大学（Aston University）的数学家Max Little是mPower的开发人员之一。2006年，Intel公司聘请他参与一个项目，随后他开始了帕金森病的远程评估研究。当时，Intel公司收集了来自帕金森病人的数千个语音记录，而且Little之前开发了一种可以识别语音障碍的算法，因此Intel公司对该算法能否识别帕金森病人很感兴趣。事实证明，Little的算法在识别帕金森病人上非常成功，Little也开始考虑寻找其它机会，以利用这个算法来进行疾病远程监控。后来他在一个专门研究人与智能手机互动（以及如何利用这些数据客观量化行为）的实验室做研究，自此利用智能手机远程监控帕金森病的想法慢慢成

形。此后他一直在研究如何使用智能手机监控帕金森病。

Little表示，智能手机相当神奇，可以植入多种传感器。当我们走动时，智能手机上的传感器可以检测我们的运动和行为。Little仔细考虑了如何使用这些传感器来评估疾病：麦克风可以记录用户的声音；三轴加速计可以检测它们的三维运动，以提供关于步态、姿势和双手抖动的信息；陀螺仪测量旋转，而触摸屏则可以评估手指敲击动作和反应时间。

这样的信息非常有用，它们可以提示新的治疗是否有效，旧的治疗是否仍旧有效，或者是不是应该改变药物或剂量。DeMello一直在使用mPower，以了解自己病情的发展，特

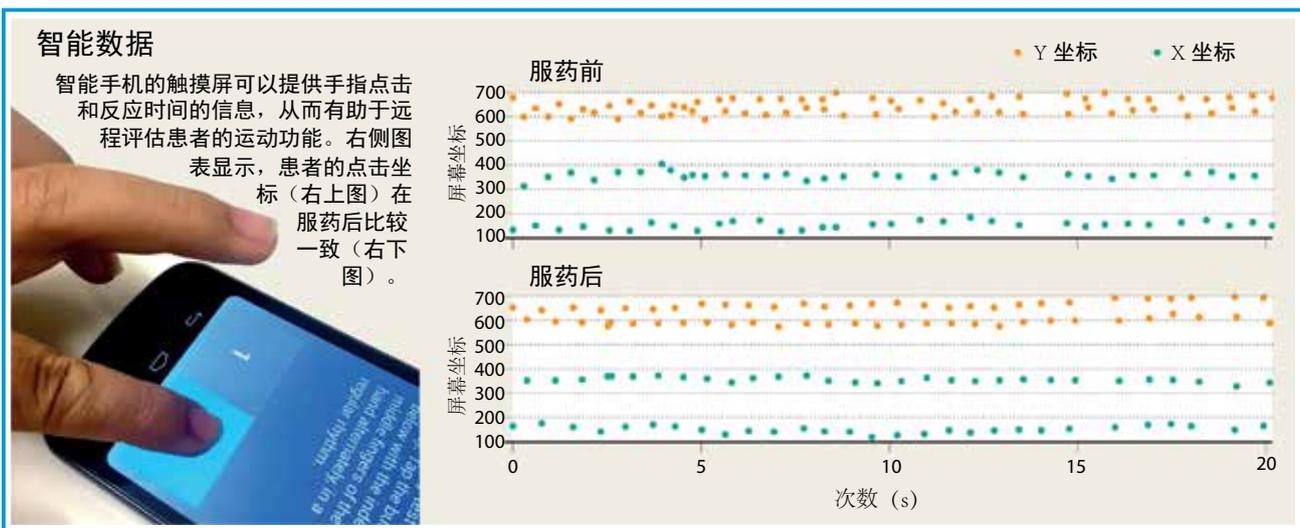
别是他身体状态的变化情况。因为mPower可以提供长期的跟踪，所以即使他一连几天状态不好，也不会特别担心。这是很重要的，因为之前遇到这种情况，DeMello就会特别焦虑。mPower上的数据显示，在经过一段很糟糕的日子后，情况会有所好转。这有助于DeMello了解自身的发病模式。

尽管mPower意义重大，但利用已有技术检测医疗情况，实践起来却并没有那么简单。人们借助mPower收集大量数据，然后研究人员可以从中筛选有用的部分，就像Little用语音录音一样。美国医疗技术公司（Great Lakes NeuroTechnologies，后文统一简称为GLN）的总裁Joe Giuffrida指出，如果不确定是否会出现有意义的的数据时，研究人员就很难从中挖掘大量的数据。

Giuffrida的公司开发了可穿戴、带有传感器的设备和应用程序，并致力于跟踪帕金森症状。Giuffrida在分析数据之前，先确定有意义的部分，而不是试图从大量未经验证的数据中挑选出信号。他表示，要开发算法，你首先需要一些金标准数据来测试输出是否正确。如果你只是把传感器放在患者身上，然后就当甩手掌柜，基本是得不到金标准数据的。GLN公司把传感器放在帕金森病患者身上，收集数据，同时请神经科医师确定参与者的UPDRS

评分；然后公司还记录了参与者数千小时的视频。研究者可以基于视频，确定同一时间UPDRS评分和传感器数据对应的数据，并使用这些已知数据构建算法。

然而，GLN的方法耗时长，成本高，公司的可穿戴式传感器和每月APP订阅都是收费的。mPower则是免费的，但在人们使用它之前，mPower必须得到相关部门的批准，才能使用用户反馈的数据进行分析。这些数据不断被评估。摩约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）计算机科学博士候选人Andong Zhan参与开发了一个基于Android平台的帕金森病情监控应用程序Hopkins-PD，这是mPower的早期原型。几个试验都在评估这款APP，其中一个名为智能手机-帕金森（Smartphone-PD）的试验自2014年以来一直在进行，以评估该APP。Zhan指出，该试验终于收集了足够的的数据，可以开始验证算法了。研究人员正在与纽约罗切斯特大学医学中心（University of Rochester Medical Center）的神经病学家Ray Dorsey合作。在患者使用这款APP前，Dorsey会通过电话会议评估部分患者。Zhan还指出，Dorsey给这些患者评分，然后Zhan等人将该分数与APP的分数相关联。



使用通用设备，而不是疾病监控的专业设备，可能会影响数据质量。阿斯顿大学（Aston University）的应用数学家、负责Hopkins-PD中数据质量控制的Siddharth Arora表示，因为这些测试是在家里使用智能手机进行的，所以某些数据的噪声可能会很多。在实验室，我们可以控制混杂因素，但家庭环境不可预测。例如，对于语音测试，可能有人咳嗽，从而影响信号。

尽管如此，Hopkins-PD算法还是获得了

一些引人注目的初步结果。手指敲击测试的结果可以评估一个人的运动功能，一些参与者服用药物后测试结果获得了显著改善（图“智能数据”）。这款APP还能记录更细微的信息。Arora指出，简单的软件和硬件可以显示帕金森患者运动性能的微妙差异，这很让人兴奋的。现在，Arora、Little等人正在改进这款APP，而其他人——包括药物和医疗设备公司——也积极参与类似试验。

## 测试时间

智能手机APP可能会改变帕金森疗法的测试和批准方式。Little与Roche的制药部门合作，开发了一款接受帕金森病临床试验的智能手机APP。

药物试验的问题是：参与者每年只接受几次测试。而DeMello发现，这种间隔时间过久的数据采集，很难量化患者的症状和疾病进展，更不用说反映患者对药物的响应了。此外，评估结果会受到测试当天患者情绪的影响。Roche公司早期发展信息学团队负责人Christian Gossens就指出，这些测试非常主观。而科学技术却不会受这样的影响。Gossens表示，Roche开发的帕金森病临床试验APP“消除了医生和患者情绪或压力的影响”，并消除了医生评分的主观差异。

目前该APP正在当前一项临床实验中接受非正式评估，并且已经显示了自己的潜力。Gossens指出，现在我们可以仔细观察、分析一名特定的病人，并分析某种特定疾病的发展。当你观察一组病人或一种疾病的一般性质时，你会发现疾病发展还是比较一致的。但是，当你仔细观察每个个体时，你会觉得病人之间的疾病发展差异性非常大。这种细致观察

使研究人员能够更加深入地了解药物和疾病。如果该APP被证明是有用的，Roche将考虑继续开展该APP的试验，以便向美国食品和药物管理局（FDA）申请许可。目前，FDA对这类智能手机APP也很感兴趣。FDA想知道现有技术能够发展到哪一步、能提供哪些有价值的服务，以及未来这类APP的临床试验如何监管。

利用现有技术，开拓新用途，可能会取得意想不到的效果。虽然目前尚没有有效的生物标志物可用于诊断最早阶段的帕金森病，但Little表示，他的团队已有初步证据证明mPower可以检测睡眠问题，而这些问题可能是早期帕金森病警示信号。

在那些医疗卫生系统相对不健全的国家，这些智能APP可能大有可为。Zhan指出，中国有超过200万帕金森病人未得到诊断，部分人是不知道自己患了帕金森病，部分人则是家庭条件所限，无法接受诊断或治疗。Zhan希望有一天，在中国和印度等国家，智能手机APP可以成为廉价、简单的帕金森病监测甚至诊断的工具。

Little认为智能手机潜力巨大，我们目前看到的，还只是冰山一角。

## 2. 电疗法：通过电刺激法治疗帕金森病



深部脑刺激被证实能治疗帕金森病，接下来需要了解的就是其具体机制。

在医生把电极植入你的大脑之前，你肯定会希望他/她准确知道会发生什么，以及为什么。但是，在帕金森病的深部脑刺激治疗（**deep brain stimulation, DBS**）中，专家们唯一可以确定的只是**DBS**确实有效。

在**DBS**中，研究人员将直径为毫米级的电极植入大脑，靶向比玉米粒还要小的目标。该目标通过成像数据精确定位。电极向丘脑下核（控制帕金森病患者运动症状的中心）提供温和的电刺激。

在过去几十年里，医学界已经接受了这

种治疗。加拿大多伦多大学（**University of Toronto**）的神经外科医生**Andres Lozano**表示，这种手术是非常安全有效的。据他估计，全世界每年约有10,000人接受帕金森病**DBS**手术，目前有超过14万人接受了电极植入。然而目前学界对**DBS**是如何恢复大脑运动回路功能的了解甚少。

但这方面的研究正在取得进展。我们对疾病理解的任何进展都有助于推动病人的个性化护理。加利福尼亚大学旧金山分校（**University of California, San Francisco**,

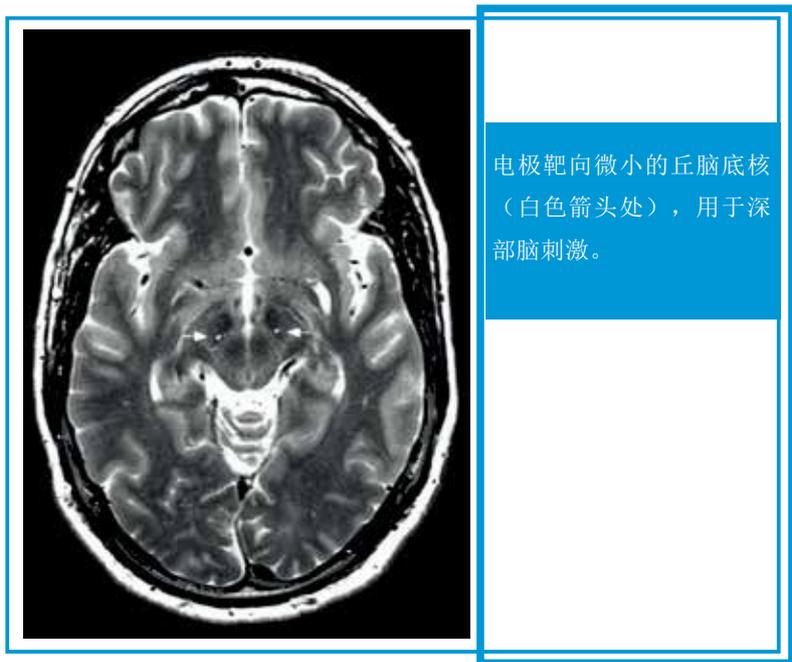
UCSF) 的神经学家Jill Ostrem指出, 我们现在只是用连续刺激的方式激活大脑, 这样粗糙的疗法能这么有效, 是非常让人意外的。试想

一下, 如果我们能提供更具个性化、更复杂的治疗, 那么帕金森病就没那么可怕了。

## 回路破坏者

关于帕金森病, 其最大的问题是: 它到底是如何破坏大脑回路而使其功能异常的。大多数帕金森病神经生理学的研究都集中于大脑的“运动回路”——由基底神经节、丘脑和控制运动的皮层组成。随着帕金森病情的发展,

负责产生神经递质多巴胺的基底神经节中的神经元死亡, 这最终导致运动回路功能丧失。Lozano指出, 多巴胺在调解神经活力方面发挥着重要作用。在缺乏多巴胺的情况下, 神经元开始功能异常。



起初, 研究人员把神经元的活动异常归因于20世纪80年代提出的“速率模型”。该模型由乔治亚州亚特兰大埃默里大学(Emory University)的神经学家Mahlon DeLong提出, 其具体内容为: 帕金森病是由于丘脑下核的基底神经节的区域中信号传导速率增高导致的。DeLong认为, 该区域的神经放电速度加快, 抑制了运动回路中的其它区域。他还

报道指出, 手术破坏丘脑底核后减轻了猴子的帕金森病运动症状。在20世纪90年代, 法国格勒诺布尔大学医院(University Hospital of Grenoble)的Alim-Louis Benabid等人基于DeLong的发现, 开发了帕金森病的DBS疗法。Benabid的团队证明, 给植入丘脑下核附近的电极提供高频电刺激, 可减轻帕金森病的运动症状, 例如僵硬。

此后DBS治疗的理论基础研究几乎没有多少进展，“速率模型”也逐渐被淘汰。相反科学家发现，似乎帕金森病起源于整个运动回路的正常激活模式的改变，而非某个特定点或区域的过度激活。加州大学旧金山分校的神经外科医生Philip Starr表示，现在的理论是运动回路过度地同步了。通常运动皮层和基底神经节中的神经元细胞都是独立激活的，而在帕金森病中这两者是一起激活的。值得注意的是，帕金森病的研究人员已经确定了患者基底神经节中存在高水平的β波——频率在15-30赫兹的脑电波。虽然健康的大脑也会发生这种频率的脑电波，但帕金森病患者中这种电波被放大，并且似乎与意识运动延迟或受损相关。

通常，基底神经节中产生多巴胺的神经元会防止这种同步激活；在这种“模式模型”

中，正是这些神经元的丢失消除了这种保护效果。但研究人员仍不清楚的是，这种过强的β电波是如何发生的。其中一种可能是这种激活模式从一个脑区传播到其它脑区。加州斯坦福大学（Stanford University）的神经学家Helen Bronte-Stewart指出，运动皮层中正常发生的β脑电波可以通过该区域中神经元的长轴突传播，这些轴突会延伸到基底神经节。此外，目前人们还不清楚β电波如何干扰自主运动。Starr的研究小组正在研究一种被称为相位—振幅耦合的现象，这在β电波干扰自主运动的过程中可能具有重要作用。根据这个模型，帕金森病患者的运动皮层被迫与基底神经节发出的β电波同步，而不是独立激活，最终使运动回路异常。

## 多种理论

在这种背景下，神经科学家还是不知道为什么DBS这么有效。当速率模型是主流理论时，研究人员认为DBS直接抑制了DeLong和Benabid等人观察到的过度激活。但之后研究人员发现，电刺激是激活而非抑制基底神经节中的神经元，神经科学家因此不得不重新评估速率模型。Starr表示，我们面临的情况是，虽然10多年来丘脑下电刺激成为了主流治疗，并且已经在全球范围内普及，同时有大量证据支持，但我们还是不知道其背后的机理。

大多数目前的模式模型理论认为，DBS通过在基底神经节中引入不规则模式的神经元活动，打破了运动回路中的不健康节律（β电波）。Lozano表示，他们在追踪运动回路中的β电波，并抑制它。他们在DBS治疗中看不到电刺激引起的输出，但没有输出总比引起麻烦的输出好得多。研究人员仍然在努力了解DBS是如何打破运动回路的同步模式的，虽然这个模型还没有被普遍接受。

无论DBS的保护机制是什么，一般的观点都是DBS的β电波阻滞作用来自刺激丘脑下核内基底神经节的细胞。但是日本冲绳科学技术学院（Okinawa Institute of Science and Technology）的神经科学家Gordon Arbuthnott等人提出了另一种理论。他们认为，DBS激发了连接运动皮层与丘脑下的神经元的长轴突，并且该效果沿着轴突反向传播到运动皮层，而不是向前传输到基底神经节。该假设认为，DBS阻断的是运动皮层中不健康的激活模式，而这个区域反过来阻断了基底神经节的β电波异常同步。

Arbuthnott指出，似乎运动皮层活动，β节律的丧失和恢复之间存在联系。这一理论支持了帕金森病是由运动皮层，而非由基底神经节驱动的模式。但该研究仍处于早期阶段——证据大多来自动物模型。直接在运动皮层区域进行电刺激并不能缓解帕金森病症状。

尽管DBS的机制成谜，但它的有效性让其迅速普及开来。研究人员目前正通过临床经验和技术进步，给予患者个性化的DBS治疗。

治疗的过程中讨论的一个热门问题是，在帕金森病的病程中，哪个阶段DBS最有效。大部分帕金森病患者都是在接受药物治疗10多年，疾病难以控制的情况下接受DBS的。2013年一项名为EARLYSTIM的临床实验得出结论，早几年进行DBS可能更有效。2014年，纳什维尔范德比尔特大学（Vanderbilt University）的研究人员进行的一项试点研究把DBS治疗时间更进一步提前了：他们给那些接受了6个月药物治疗的患者提供了DBS治疗。这两项研究都引起了舆论的抗议，部分原因是神经外科手术具有一定风险，同时也担心这些患者可能被误诊，患的是非帕金森病的运动障碍。

但一些临床医生认为，有可能且有必要确定哪一部分患者最可能从早期干预中受益。Bronte-Stewart表示，一般来说，最适合接受早期DBS治疗的患者是早发性和震颤性症状为主的帕金森病患者。接受DBS治疗之后，许多患者停止了服药，响应良好，且疗效稳定，其中部分患者非常幸运，甚至以后没有发生认知功能减弱。

目前，DBS的方案非常固定。DBS包括以连续剂量、固定频率的电刺激（频率仅可由专家调整）设计更灵活的方案，例如微调电流的时序、频率和空间分布，从而提高效率，并减少DBS的缺点。

英国牛津大学（University of Oxford）的神经学家Peter Brown正在研究刺激模式。改变电脉冲的时间可以从根本上改变DBS对功能障碍的运动回路节律的影响。Brown认为，可以通过调整电刺激的时间点来阻止功能异常，如果施加电刺激的时间点错误，可能会加重症

状。

德国Jülich研究中心（Jülich Research Centre）的Peter Tass等人正在研究一种被称为协调重置的方法，该方法是对各个丘脑下的神经元亚群顺序性地进行刺激。初步结果显示，这种方法是有效的。Brown对此印象深刻，他指出，接受几个疗程的治疗后，效果可以持续几周。

DBS也有副作用，例如言语障碍、不自主运动和认知损伤等，并且如果持续提供电刺激时，这些副作用尤为明显。Brown将其比喻为“不管是夏天还是冬天，一直给房子提供暖气”。他的团队是几个正在开发适应性DBS（电刺激随着生理信号的改变而改变）的团队之一。适应性DBS相当于为大脑安装一个恒温器（图“深部大脑恒温器”）。适应性DBS的难点在于如何选择正确的触发器。Brown的团队专注于基底神经节中的过度 $\beta$ 电波活动，并且已经证实，自适应DBS的疗效和常规DBS持平，但副作用更小。自适应系统消耗的功率也更小——这是一个非常关键的优势，因为当前用于DBS的标准电池只能续航3-4年，并且需要通过外科手术来更换。

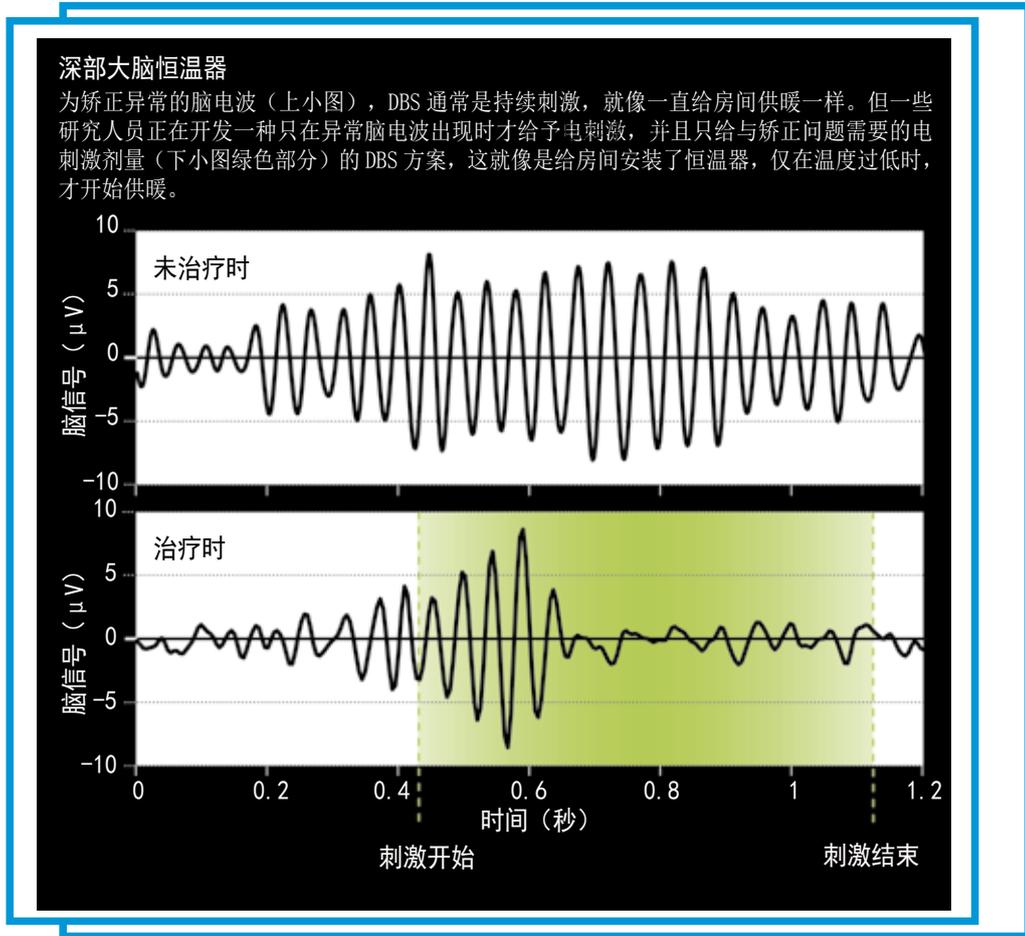
与此同时，Starr的团队已经找到了可以表征帕金森病的运动皮质神经元活力特征，并据此设计了在发病时给予电刺激的算法。Bronte-Stewart的团队则开发了一个自适应DBS平台。他们通过使用支持蓝牙的智能手表来检测震颤的发作，然后发信号给刺激器，启动DBS治疗。

这些自适应方法也可以帮助人们解开帕金森病的一些奥秘。例如，Ostrem一直使用来自Medtronic的新DBS系统——Activa PC+S。该系统可在症状发作之前、期间和之后灵活监测大脑活动。Ostrem指出，这些技术，加上来自高分辨率脑成像和建模的数据，

可以帮助神经科学家们针对特定的神经功能障碍来制定治疗方案。虽然帕金森病患者症状类似，但也许发病原因多种多样，有可能并不是每位帕金森病患者都适用于完全相同的治疗方

案。

尽管揭示DBS如何起作用至关重要，但提高治疗的精确性也非常重要，因为这至少能部分缓解破译DBS机制的迫切性。



## 特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

### 岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

### 要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 [editor@lifeomics.com](mailto:editor@lifeomics.com)

## 六、观点：共享研究数据，助力帕金森病新药研发



Mark Frasier指出，如果帕金森病的研究想取得进展，那么必须找到相关的生物标志物。要寻找生物标志物，就需要科学家们共享数据。

得益于遗传靶标的发现和针对其它疾病的旧药新用，当前帕金森病的药物开发速度是空前的。部分药物显示有希望延缓，甚至阻断帕金森病的发展。这些药物的临床试验需要可靠的工具来帮助进行患者的选择和分层，并揭示药物是否能够作用于潜在的疾病过程。但是由于缺乏观测疾病进展的客观指标，现在的临床试验几乎无法确定候选药物是否有效。

有效生物标志物的缺乏并不是由于缺乏数据。目前观察性研究和介入性实验的丰富数据集都已经非常成熟了，足以用于发现和验证生物标志物。问题是大多数数据和生物样本都被“锁”起来了。过去十年，生物医学研究人员开始共享数据，但帕金森病领域还是相对封闭的。帕金森病研究人员和资助者倾向于计划短期、聚焦于假设驱动的研究。该领域缺乏对长期基础研究的远见和资金支持，因此数据共享非常受限。

大多数生物标志物起源于对疾病病理生理学的理解。例如，阿尔茨海默病研究者通过了解蛋白质在患者大脑中的积累机制，把淀粉样蛋白和tau生物标志物确认为阿尔兹海默病的标志物，从而改变了阿尔茨海默病的药物开发。在帕金森病领域，人们已经开发了多巴胺

合成细胞的成像标记，但这只是疾病进展的间接指标，并不反映潜在的原因。为了识别和验证更好的帕金森生物标志物，我们必须更详细了解该疾病：症状表现和临床进展、疾病之前和期间的分子变化，以及这些变化对脑结构和功能的影响。

目前有几项研究都在试图开发帕金森病的生物标志物，这些研究包括美国国家神经病和中风研究所（US National Institute of Neurological Disorders and Stroke）的帕金森病生物标志物计划（Stroke Parkinson's Disease Biomarkers Program, PDBP）、迈克尔·福克基金会（Michael J. Fox Foundation）赞助的帕金森病进展标志物计划（Parkinson's Progression Markers Initiative, PPMI）和英国认知损伤发病率纵向研究-帕金森病（UK Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts with Longitudinal Evaluation — Parkinson's Disease, ICICLE-PD）项目。这些研究从患者和与之对应的对照志愿者中收集数据。PDBP和PPMI把数据即时放在了网上，以方便研究人员浏览。收集的数据包括医生和患者报告的临床评估、来自可穿戴设备、成像扫描以及血液和脊髓液样品的数据。挖掘这些

数据集有助于揭示帕金森病的病程及其潜在的病理生理学，而其对生物标志物的发现和验证也至关重要。

不过许多研究，包括大多数临床试验都将其数据集存储在其大学或公司服务器上，以致于丰富的数据没有得到充分利用。目前并没有激励机制鼓励临床研究人员公开其原始数据。一方面，想要公开原始数据，需要克服一系列障碍，包括获得志愿者的同意、解决数据的所有权和个人信息的去标识；另一方面，大学、公司及其研究人员对数据共享的担忧是合理的：共享数据产生的对数据质量和知识产权的控制以及如果有人基于这些数据发布研究结果，会使原团队容易失去信用。但这些问题都是可以解决的，不应成为共享数据的障碍。

美国大多数人都愿意与研究团体匿名分享他们的数据。研究人员现在必须接受这个想法。这将需要做到以下几点：首先，资助者必须在项目一开始就要求分享原始数据，以确保志愿者能够同意数据共享，并建立数据基础设施；第二，研究人员必须遵守数据标准，帮助他人使用数据；第三，政府和数据库政策必须确保数据被正确地去除标识，并存储在安全可靠的环境中。

作为这些行动的先决条件，学界必须就数据分类和命名达成一致。目前全球非营利

组织临床数据交换标准联盟（Clinical Data Interchange Standards Consortium）正在开发医学研究数据统一的术语，但标准化与帕金森病相关的术语还需要更多的努力。研究人员还需要建立新的数据集成和分析方法，以研究合并的数据类型（如分子分析结果、成像数据和主观临床报告）。科学家们还要能够通过集中式平台访问来自各种研究的标准化数据。此外，研究人员还要通过公私合作关系，利用政府财政和智力资源改变研究规范，让数据共享成为常态，而非例外。

有新的迹象显示，在帕金森病的研究领域数据共享也正逐渐成为趋势。但是，人们还需做出更多努力。随着对药物开发研究的推进，对客观、可靠的生物标志物的需求会不断增长。而对已有数据加以研究和开发，将会大大提高标志物发现过程的效率。构建数据共享需要基金会、政府、大学和工业界的集体努力。作为中间召集人，迈克尔·福克斯基金会（Michael J. Fox Foundation）将邀请利益相关者为这一过程提供资金，帮助建立一个计划，形成数据共享的文化，并研发一些催化生物标志物验证的工具。只有通过这种共同努力，我们才能为数百万帕金森病患者发现新的治疗方法。

原文检索：

Liam Drew. (2016) Two hundred steps. *Nature*, 538(7626): S2-S3.  
SARAH DEWEERDT. (2016) 4 big questions. *Nature*, 538(7626): S17.  
Simon Makin. (2016) The prion principle. *Nature*, 538(7626): S13-S16.  
Katherine Bourzac. (2016) Warning signs. *Nature*, 538(7626): S5-S7.  
Lauren Gravitz. (2017) Technology: Monitoring gets personal. *Nature*, 538(7626): S8-S10.  
Michael Eisenstein. (2016) Electrotherapy: Shock value. *Nature*, 538(7626): S10-S12.  
Mark Frasier. (2016) Perspective: Data sharing for discovery. *Nature*, 538(7626): S4.

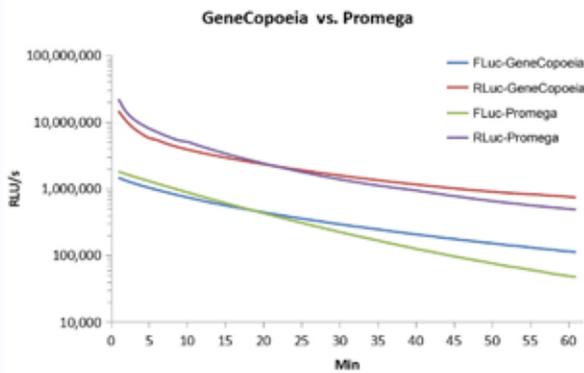
Eason&张洁/编译

# 荧光素酶检测试剂盒

• 性价比高、兼容性强、适用性好、灵敏度高 •

促销日期 2018年3月15日 - 6月15日

- 与 Promega 产品效果一致，价格下降 50% !
- 兼容 Promega pGL3~4 相对应载体，可替代 Promega E1910 等试剂 !
- 适用于多种不同细胞系样品的检测 !
- 对萤火虫 (Firefly Luciferase) 和海肾荧光素酶 (Renilla Luciferase) 极度敏感 !



**图 1.** 用 GeneCopoeia 的 Luc-Palr™ 高灵敏性双荧光素酶检测试剂盒检测萤火虫和海肾荧光素酶的活性。用 Promega 的 pGL4.13 和 pGL4.75 报告载体转染 HEK293 细胞，转染 48 小时后分别检测荧光信号，效果如上图所示。Fluc-GeneCopoeia 和 RLuc-GeneCopoeia 代表 GeneCopoeia 的检测结果，Fluc-Promega 和 RLuc-Promega 代表 Promega 品牌试剂盒的检测结果。

**图 2.** 萤火虫荧光素酶的活性被 Luo-H Buffer II 淬灭。用 Promega 的 pGL4.13 和 pGL4.75 报告载体转染 HEK293 细胞，转染 48 小时后检测萤火虫荧光信号（左柱），然后把 1 x Luc-H Buffer II 【不包含（中柱）或包含（右柱）底物】加入到微孔板后，用光度计再测荧光值，实验结果表明约 99.9% 的萤火虫荧光素酶活性被淬灭（中柱），而海肾荧光素酶反应不受影响（右柱）。

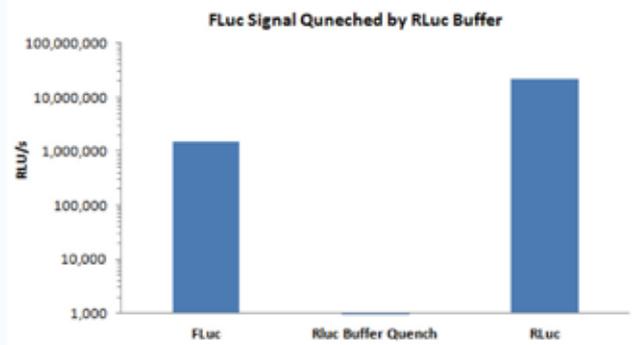


表 1

## 裂解型 Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits

产品名称	产品特性	荧光素酶	货号	规格	目录价	优惠价
Luc-Pair™ DuoLuciferase Assay Kit 2.0 <b>Hot!</b>	稳定型	萤火虫 (Fluc) 海肾 (Rluc)	LF001、LF002、 LF003	100/300/1000 rxns	¥ 1190 起	¥ 952 起
Luc-Pair™ DuoLuciferase HS Assay Kit <b>Hot!</b>	高灵敏性	萤火虫 (Fluc) 海肾 (Rluc)	LF004、LF005、 LF006	100/300/1000 rxns	¥ 1190 起	¥ 952 起
Luc-Pair™ Firefly Luciferase HS Assay Kits	高灵敏性	萤火虫 (Fluc)	LF007、LF008、 LF009	100/300/1000 rxns	¥ 600 起	¥ 480 起
Luc-Pair™ Renilla Luciferase HS Assay Kit	高灵敏性	海肾 (Rluc)	LF010、LF011、 LF012	100/300/1000 rxns	¥ 600 起	¥ 480 起
Luc-Pair™ DuoLuciferase HT Assay Kit	稳定型， 无需预先裂解细胞适 用高通量分析	萤火虫 (Fluc) 海肾 (Rluc)	LF013、LF014、 LF015	10/30/100ml	¥ 1220 起	¥ 976 起
Luc-Pair™ Firefly Luciferase HT Assay Kit	稳定型， 无需预先裂解细胞适 用高通量分析	萤火虫 (Fluc)	LF016、LF017、 LF018	10/30/100ml	¥ 640 起	¥ 512 起
Luc-Pair™ Renilla Luciferase HT Assay Kit	稳定型， 无需预先裂解细胞适 用高通量分析	海肾 (Rluc)	LF019、LF020、 LF021	10/30/100ml	¥ 640 起	¥ 512 起

★ 凡购买 (表 1) 任一产品，赠送价值 3960 元的载体 (表 2)

表 2

货号	产品	启动子	报告基因	示踪基因	筛选标记	抗性	酶切位点		研究
							MCS1	MCS2	
ZX001	pEZ-FR01 (10µg)	N/A*	Firefly (hLuc)	Renilla (Rluc)	Puromycin	Kanamycin	SpeI, MluI, SmaI, SalI, PmeI, XbaI, BamHI		常规启动子等研究
ZX002	pEZ-FR02 (10µg)	SV40	Firefly (hLuc)	Renilla (Rluc)	N/A*	Ampicillin		AsiSI, EcoRI, BspI, XhoI, SpeI	UTR 靶标等研究
ZX003	pEZ-FR03 (10µg)	miniCMV	Firefly (hLuc)	Renilla (Rluc)	Puromycin	Kanamycin	SpeI, MluI, SmaI, SalI, PmeI, XbaI		转录因子结合位点等研究

★ 凡购买荧光素酶试剂盒任一产品，同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3' UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆，可再享 9 折优惠！

表 3

## 分泌型 Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits

产品名称	产品特性	荧光素酶	货号	规格	目录价	优惠价
Secrete-Pair™ Dual Luminescence Assay Kit <b>Hot!</b>	分泌型荧光素酶，无需破碎细胞，吸取上清	Gaussia 荧光素酶 (GLuc)	LF031	100 rxns	¥ 1110	¥ 888
		碱性磷酸酶 (SEAP)	LF032	300 rxns	¥ 3110	¥ 2488
Secrete-Pair™ Gaussia Luciferase Assay Kit		Gaussia 荧光素酶 (GLuc)	SPGA-G010	100 rxns	¥ 620	¥ 496

## 客户发表文章举例：

- ◆ Let-7 microRNAs target the lineage-specific transcription factor PLZF to regulate terminal NKT cell differentiation and effector function. 2015. *Nature Immunology*, IF 21.506. Luc-Pair miR Luciferase Assay Kit.
- ◆ A Notch positive feedback in the intestinal stem cell niche is essential for stem cell self-renewal. 2017. *Molecular Systems Biology*, IF 9.5. Luc-Pair™ Duo-Luciferase Assay Kit 2.0.
- ◆ The Parkinson's disease-associated genes ATP13A2 and SYT11 regulate autophagy via a common pathway. 2016. *Nature Communications*, IF 12.124. Secrete-Pair Dual Luminescence Assay Kit
- ◆ VEGFA links self-renewal and metastasis by inducing Sox2 to repress miR-452, driving Slug. 2017. *Oncogene*. IF 7.519. Luc-Pair Duo-Luciferase Assay Kit 2.0.



扫一扫，关注官方微信

# 热点

## 探究记忆的奥秘

科研人员正在努力了解每一个个体记忆的奥秘，以及大脑在其中扮演的角色。



美国约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University in Baltimore, Maryland）的认知神经科学家Janice Chen肯定比大部分人都要熟悉BBC的经典剧集《神探夏洛克》（*Sherlock*），当然了，死忠粉除外。因为Chen的工作就是利用大脑扫描仪来研究观看、并复述这部剧开头片段的观众大脑里都发生了什么。最开始的镜头是一位美女在太平间里跟神探夏洛克调情，Chen听到过各种各样的复述情节。有些人表示，神探夏洛克当时的表现太无理了，而有些人则认为，神探夏洛克根本就没注意到这个女人当时很紧张。可是当Chen等人看到这些观众的大脑扫描结果时，她们发现了一些奇怪的现象。虽然这些人复述的内容不一样，但是他们的大脑活动情况却全都是是一样的。

越来越多的科研人员正利用大脑成像技术开展与人脑记忆相关的研究，Chen只是他们中的一员。人体及动物脑神经研究技术在近十年来取得的飞速发展让科研人员能够发现更多与个体记忆形成、组织，以及相互作用有关的基础机制。比如科研人员使用活化神经元标记技术准确定位了与啮齿类动物疼痛记忆有关的神经通路，并且利用该通路成功地再次激活了该记忆。在人体研究中，科研人员还发现了与某些特定记忆有关的信号，这些都揭示了我们的大脑是如何将记忆组织、并串联起来，形成回忆的过程。总有一天，这些科研发现可以帮助我们了解为什么随着人们年龄的增加（或者患有某些疾病），记性就会变差；还可以帮助我们鉴别目击证人在法庭上提供证词时，混入其中的虚假记忆；当然，更重要的一点就是，可以帮助我们提升记忆力。

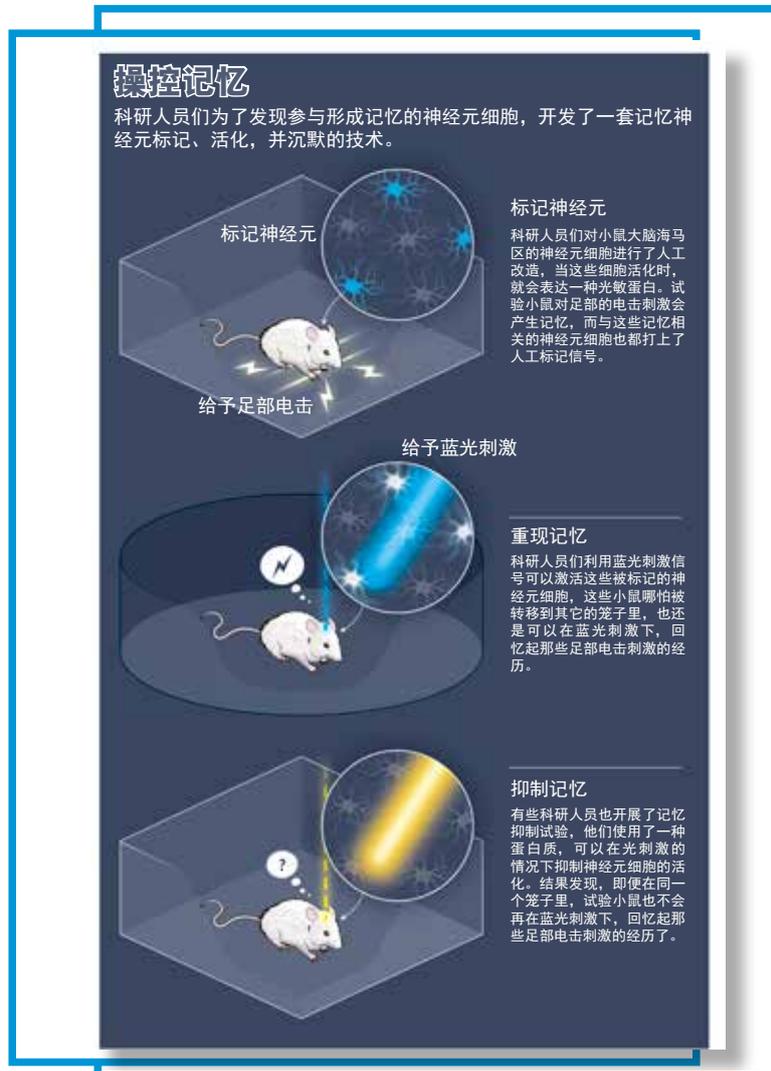
Chen等人的工作也预示着我们已经彻底改变了以往的记忆研究模式，即变得更加关注普遍定位和机制的研究模式。据加拿大多伦多儿童医院（Hospital for Sick Children in Toronto, Canada）的神经学家Sheena

Josselyn介绍，现在，啮齿类动物和人体研究的结果被真正地结合了起来，他对这种研究策略非常感兴趣，也想试试。

长久以来，我们一直都很难以抓到印记（engram，即单个记忆片段的生理痕迹）的踪迹。美国心理学家Karl Lashley是第一个研究印记的科研人员，他一生的主要精力都奉献给了这个研究领域。早在1916年左右，Lashley就用大鼠进行了迷宫试验，他先让大鼠学会走简单的迷宫，然后毁坏试验大鼠的大脑皮质部分，再将这些大鼠放到迷宫里。结果发现，不论毁坏的是大脑皮质的哪个部位，进行迷宫实验的结果都差不多。尽管经过多年的研究，但是科研人员还是没能找到大鼠的记忆中枢。早在1950年，Lashley就曾总结指出，在进行工作（印记定位工作）回顾时，他常常有这样一种感觉，那就是他可以肯定，学习好像是不可能完成的任务。

由此可见，记忆是一个高度分散的过程，它并不是由大脑里的某一个部位单独来负责的。不同种类的记忆会由大脑里的不同部位分别负责处理。大脑里有很多部位都与记忆的编码（encoding）和提取（retrieval）有关，比如海马区。可惜的是，Lashley只关注了皮质区，而忽略了海马区。今天，大多数神经学家都认为，既往的经验（历）会激活大脑多个区域里的多种神经元细胞，改变这些细胞的基因表达谱，形成新的神经联络，并且改变已有神经联络的强度等大脑里所有这一系列改变都被称作记忆。按照这一理论，记忆重现就是这些神经元细胞的再度活化。

虽然科研人员已经为这一理论框架制订了一些基本的原则，但是，要进行更高级的验证工作，确定都有哪些神经元细胞参与了记忆信息的储存和提取，还是非常困难的。直到近十年来，随着动物神经元细胞标记、激活和沉默等技术的发展，他们才有机会进行相关的单个记忆片段的研究工作（图：操控记忆）。



## 搜寻印记

Josselyn是最早在小鼠大脑中搜寻印记的科研人员之一。2009年，她所在的课题组极大地提升了小鼠杏仁核（amygdala，该区域与恐惧情绪有关）神经元细胞里CREB记忆蛋白的表达量。结果发现，当小鼠在学习铃声与足部电击的关系时，其中一些细胞活化、以及后来回忆时再活化的几率大大地提高了。Josselyn等人认为，既然大量表达CREB蛋白的神经元细胞与小鼠的记忆印记有关，那么

清除这些细胞应该就能够抹去相关的记忆。于是，Josselyn课题组对这一假设进行实验验证——利用毒素将这些细胞杀死后，对铃声与足部电击关系的记忆果然被清除。

几个月之后，美国加州大学旧金山分校（University of California, Los Angeles）的Alcino Silva等人也得到了相似的实验结果。他们利用生物化学技术，抑制了小鼠脑内过度表达CREB蛋白的神经元细胞，结果也成功抑制

了相应的恐惧记忆。Silva等人在实验过程中还发现，在任何时刻，过表达CREB蛋白的神经元细胞的兴奋阈值都要比周围的细胞更低（即更容易被激活），这说明，这些细胞随时都在准备接受新的信号。据Silva介绍，他们实验室有了一些全新的发现，这些发现都说明，某些细胞的确参与了记忆印记的形成过程。

但是这些记忆抑制研究只是揭开了印记现象的半边脸庞。为了打消其他科研人员对记忆印记现象的质疑，还需要提供更多的证据，比如按照实验人员的设计产生记忆。于是在2012年，美国麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology in Cambridge）的Susumu Tonegawa课题组就完成了如下一项工作。

科研人员对小鼠的脑神经元细胞进行遗传学改造，使活化的神经元细胞都表达一种光敏蛋白（light-sensitive protein），通过这种方式，他们对活化的神经元细胞进行了标记。Tonegawa等人重点关注的是小鼠海马区神经元细胞对记忆的作用。在这套标记系统被打开之后，他们给小鼠的足部施加了电击刺激。相

应的记忆神经元细胞继而表达光敏蛋白，这样一来，科研人员们就可以开展后续的记忆相关研究，找到与记忆形成有关的神经元细胞了。然后，科研人员对这些小鼠进行了光刺激，成功地让小鼠回忆起恐怖的电击经历。接下来，Tonegawa等人将实验小鼠转移到另外一个笼子里，再次给予足部电击刺激，同时激活小鼠大脑内与安全笼子记忆印记相关的神经元细胞。当这些小鼠返回安全笼之后，它们还是感到了害怕。科研人员通过这个实验，成功地给实验鼠人为地造成了错误的回忆。其他科研人员开展的研究也表明，采用相似的技术，可以对一段记忆进行标记和封锁。

Silva认为，多个课题组开展的这一系列工作已经清楚地表明，记忆的生理学痕迹，即所谓记忆印记是与某些神经元细胞相关的。海马区或杏仁核区的某些神经元细胞只是一部分与恐怖的足部电击印记有关的细胞，同时视觉、嗅觉、听觉，以及其它感觉细胞也都与这段印记相关。他猜在大脑中大约有10~30个不同的区域参与了记忆印记的形成过程。

## 更广泛的搜索

人脑成像技术的进步让科研人员能够在全脑范围内开展记忆印记有关研究工作。功能磁共振成像技术（functional magnetic resonance imaging, fMRI）就是被应用得最为广泛的一项人脑成像技术。但是这种技术却只能对大脑不同区域的活动进行检测，而无法开展单细胞层面的研究工作。因此，科研人员只能借助这种技术确定与不同活动联系最为密切的大脑活动区域。不过近几年来，通过更高级的分析发现，在人类回忆某段特定的经历时，大脑也会出现不同的活动信号。据美国宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania in

Philadelphia）的神经学家Michael Kahana介绍，这是认知脑科学领域里最重要的一项革命性进展。

这就是被称作多体素模式分析（multi-voxel pattern analysis, MVPA）的最新分析技术，有些时候也被称作大脑解码技术（brain decoding）。利用这种技术，研究人员将fMRI数据输入计算机，进行统计学分析，就会自动得出与某段经历或回忆相关的大脑活动结果。2005年，当时还是一名在读研究生的美国范德比尔特大学（Vanderbilt University in Nashville, Tennessee）的神经学家Sean

Polyn就参与了一项重要的人类记忆MVPA研究。在该研究中，他们招募了一批志愿者，让志愿者看一些非常著名的人物、地点和物体的照片，然后进行fMRI扫描，并且将扫描数据进行MVPA分析。计算机因此得出了与每一种（人物、地点和物体）照片相关的大脑活动结果。

然后，他们让志愿者再次躺进fMRI扫描仪里，并且尽可能地回忆他们看过的照片。志愿者的大脑里再次重现了那些计算机分析出的结果，而且与每一个类别相关的大脑活动结果都会在他们回忆起相应图片的几秒钟以前再次出现。比如，在想起某位名人的照片前，会出现相应的大脑活动，与人脸识别作用有关的大脑皮质区也会活化。这也是我们第一次找到直接的证据，可以证明在人们回忆起某段记忆时，他们的大脑会再次访问形成该记忆的区域。Chen指出，那是一项非常重要的研究。他目前的研究完全是该项工作的延续。

Chen等人也对他们的实验进行了改进，

以提高记忆解码的精准性。在“神探夏洛克研究”中，她们就发现可以对50个电视片段的相关大脑活动进行精确的区分。这些大脑活动都是非常特异性的，比如有些场景里有神探夏洛克出现，而另一些则没有，有一些场景是在室外发生的，另一些则是在室内等。

Chen等人在志愿者回忆电视片段时，在他们的海马区附近和后内侧皮质（posterior medial cortex）等几个高级神经中枢处发现了同样的大脑活动，尽管这些志愿者复述的内容并不一致。Chen等人甚至还在没有看过《神探夏洛克》电视剧，只是听别人介绍过剧情的人身上观察到了同样的大脑活动。

Chen表示，不同的人对同一个场景进行回忆时，在他们的复述有所出入的情况下，却在他们的大脑里看到了同样的印记，这真是一个令人吃惊的发现。该研究成果表明，在人类大脑里，甚至在更高级的神经中枢里，那些与记忆、复杂的概念和认知有关的形成过程，其背后的产生机制也许是相似的。

## 记忆合并

新的技术在帮助科研人员抓住记忆印记，研究记忆是如何产生的同时，也让他们可以开始研究记忆彼此之间是如何相互作用，并且随着时间而改变的。

美国纽约大学（New York University）的神经学家Lila Davachi利用MVPA技术研究了大脑是如何对有相同内容重叠的不同记忆进行分类的问题。2017年，Davachi和她的研究生一起给志愿者们观看了128个不同物体的照片，每一个物体都搭配一个场景，一共有四种不同的场景；每一个物体都只会搭配一个场景，但是不同的物体也会搭配相同的场景，比如在海滩上的杯子、海滩上的键盘和在城市里撑起的雨伞等。最开始，当志愿者们将物体与相应的

场景联系起来时，每一个物体都在他们的大脑里引起了不同的大脑活动。可是一个星期之后，当他们在回忆这些与相同场景搭配的物体时的大脑活动却变得越来越类似。这说明他们的大脑已经将相同场景的回忆归为了一类。Davachi认为，大脑的这种归类方法也许就是人类学习能力中归纳能力的来源。

美国德克萨斯大学（University of Texas at Austin）的神经学家Alison Preston认为，这种归类能力可以帮助人们用已有的知识去学习新的知识。2012年，Preston发表了一项研究，他们发现在人们先观看一组图片（比如一个篮球和一匹马），再观看另外一组含有相同元素的图片（比如一匹马和一座湖）时，他们

的大脑会激活与看第一幅图时相关的活动。这种再激活现象似乎可以将两组图片联系在一起。在学习过程中有相同大脑活动的人，在识别两个从未共同出现的图像之间的关联方面的表现会更好，比如将篮球和湖联系起来。**Preston**指出，这是我们的**大脑**自己在做关联，将我们没有看到的信息和知识自动地联系起来。这一过程对我们日常的很多活动都有帮助，比如只依靠几个已知的路标，就能在陌生的环境中行动等。能够将不同的信息联系起来，形成新的信息，这种能力对于创造力和想象力也是至关重要的。

**Preston**后来又继续研究了记忆关联背后的机制问题，结果发现，相关的记忆是可以彼此融合为一个记忆的，彼此有前后联系的记忆尤其容易合并。**Silva**还发现，小鼠也具备这种记忆合并能力。2016年，**Silva**等人发现，小鼠在一个笼子里获得足部电击经历（记忆）之后，再把它们放回几个小时以前呆过的、安全的笼子，结果还会有被电击的恐惧。研究发现，这些小鼠脑内与记忆有关的神经元细胞在被电击后的至少5个小时里，还处于易于活化状态，这就给相互重叠的记忆印记的形成提供了一个时间窗。实际上，通过细胞标记实验发现，有很多细胞参与了小鼠对两个不同笼子的记忆的形成过程。

这些研究成果表明，的确有很多神经生理学机制是可以将不同的记忆合并到一起的。**Josselyn**表示，记忆不是一个信息孤岛，大脑会将这些彼此相关的信息整合到一起，形成所谓的概念。可是这种记忆合并也会带来一些弊端，比如形成错误的记忆——**Silva**的实验鼠回到安全的笼子之后还是会害怕。从一段具体的经历提炼出一个抽象的概念和想法，就会存在丢失某些记忆细节的风险。当人们回忆起这段记忆时，这些印记会变得模糊，所以**Preston**认为，记忆并不是稳定的。

科研人员现在希望了解一段回忆是如何随着时间而变化的，以及记忆在被重新记起时又是如何被重建的。由于我们已经可以对动物的记忆印记进行人为的操控，所以相信在不久的将来，很快就可以了解神经元细胞是如何储存和发送信息的了。但**Preston**指出，现在这些理论都太陈旧了，而且太直观了，我们仍然不清楚这背后的机制。尤其在研究哪一个神经元细胞与哪一段记忆有关时，科研人员仍然需要更清楚地研究哪些神经元细胞与信息的获取有关、哪些与信息的恢复有关，并且哪些又与信息的丢失有关。**Josselyn**认为，我们正处在记忆研究的黄金期，我们手头有各种各样的技术可供使用，可以回答以往回答不了的问题。

原文检索：

Helen Shen. (2018) PORTRAIT OF A MEMORY. *Nature*, 553:146-148.

Eason/编译



# 百态

夜行?日行?我的单眼我做主

——斗牛犬蚁可依习性微调单眼

---



夜间活动的黑头牛蚁 (*Myrmecia nigriceps*) 的单眼位于头顶。

大部分航空工程师对飞行昆虫怎么定位飞行非常感兴趣——毕竟大家有共同语言嘛！想想也是，人类飞行员凭借航空地平仪来定位，而飞虫仅仅依靠头顶上的三只结构简单的眼睛（单眼：很可能具有追踪地平线位置，保持昆虫身体稳定的功能）就能完成，是不是很神奇？有意思的是，就连某些行走的昆虫（例如斗牛犬蚁 (*Myrmecia*, bull ant) 家族）也拥有这类不同寻常的微型眼睛，虽然最多不过是它们的某些成员在建立新居时用上。Ajay

Narendra已经了解到，斗牛犬蚁家族的不同成员往往居住在同一个地方，但各有不同的活动时间。那么，它们这种特殊的微眼会不会有某种精密的调控，以适应不同的生活方式呢？

为此，Narendra和Willi Ribi穿上靴子（以防蚂蚁的毒刺），到堪培拉附近的各大国家森林公园及山区，收集白天活动的斗牛犬蚁 *M.croslandi*和清晨/白天活动的*M.tarsata*；而傍晚活动的黑头牛蚁 (*M.nigriceps*) 和夜间活动的梨形牛蚁 (*M.pyriformis*) 则只能在晚

间靠红外光进行捕捉。如此这般，这俩人就能在“被蚂蚁发现之前锁定它们了”。不过，据Narendra回忆，最具挑战性的是收集不同种类斗牛犬蚁中的飞蚁成员，因为它们每年才出巢一次，而且只有少数蚁巢才有这种飞蚁。但无论如何，他们最终还是收集到了夜间飞行的黑头牛蚁和白天飞行的梨形牛蚁（均为雄性）。

回到实验室之后，两位研究者利用光电显微镜拍下蚂蚁微眼结构的细节图。据Narendra介绍，与飞蚁相比，行走工蚁的单眼显得非常小，以至他不得不极其小心地处理那精细的眼睛结构。其中，白天活动的*M. croslandi*拥有最小的单眼晶体（76 μm），在暗光下及夜里活动的蚂蚁则拥有较大的晶体（129 - 201 μm）；而飞蚁的晶体至少比前者（走蚁）的大10倍。接着，两位研究者将四种走蚁的眼睛感光部分——感杆束（rhabdom）——进行了比较。结果发现，在暗光条件下较为活跃的蚂蚁拥有尺寸最宽大的感杆束（可能是有

助于增加光感度），而飞蚁的感杆束数量足足是走蚁眼内的3倍！

Narendra和Ribi知道，许多昆虫都能在飞行中运用其单眼感知偏振光，因此，他们也试图在蚂蚁的单眼中搜寻可能检测出偏振光的结构。结果令他们印象深刻：两种白天活动的走蚁（*M. croslandi*和*M. tarsata*）都拥有这种结构，而倾向于晚间活动的蚂蚁则缺乏这种结构。研究者还发现，尽管黑头牛蚁在夜间飞行，但两种飞蚁的单眼都配备有可能对偏振光敏感的眼部结构。这表明，它们的微眼很可能就是偏振光的检测器。

除此之外，两位科学家还惊奇地发现，夜间飞行的雄性黑头牛蚁单眼内拥有反光晶体结构，它们位于感杆束的顶部。由于其它动物在暗光条件下也会利用类似的反射膜来增强光感度，因此，Narendra猜测，夜间活动的飞蚁在行动时，也会利用这种额外的光感来最大程度地辨识微光，寻到准确的路径。

原文检索：

Narendra, A. and Ribi, W. (2017). Ocellar structure is driven by the mode of locomotion and activity time in *Myrmecia* ants. *J. Exp. Biol.* 220, 4383- 4390.

文佳/编译

# 果蝇妈妈送给孩子的成长礼



一只雄性黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*)。

在人类普遍感叹生存艰辛的同时，昆虫的生活也并不见得容易：即使没有被集约化的农业管理和杀虫剂消除，全球史无前例的变暖速率也在威胁着它们的生存。在愈加温暖的未来，这类变温动物将会面临怎样的存活状况，目前尚不清楚。对此，美国佛蒙特大学（University of Vermont）的Brent Lockwood告诉我们，人们对这类动物适应环境情况的了解大多基于对成虫的研究结果，而极少涉及高温对其早期生命阶段产生影响的可能性。对于陆生动物来说，这样的忽略问题严重。因为发育中的昆虫幼体与其成年父母毕竟不同，它们

在整个早期的生命阶段基本上没有机动性，无法避开最热的气候条件。除此之外，受精卵也无法随着疏忽而至的热浪来袭而激活自身的保护性基因，只能依赖由其母亲遗传给它们的保护性RNA分子库。因此，Lockwood和来自美国内布拉斯加大学（University of Nebraska）的Kristi Montooth猜测，这类母体分子之一——Hsp23 mRNA——可能具有编码某种蛋白质的功能，从而保护细胞免受过热环境的损伤。因此，他们决定研究果蝇（*Drosophila*）的卵，以观察它们在热浪侵袭的条件下，是否能够被妈妈赠送的Hsp23 mRNA保护好，生存

情况如何。

Lockwood和Cole Julick首先促使果蝇妈妈产生含有高水平保护性Hsp23 mRNA的卵子，然后让她们与雄性果蝇交配，随后在富有营养的果胶中产卵。接着，他们对其进行加温，使果蝇受精卵处于22-40℃的温度区间约45分钟。这种升温法模拟了自然环境中经常发生的突发性温度变化——在这种炎热的气温下，水果的腐烂数量会在一天内迅速增多。最后，他们将果蝇的受精卵转移到相对舒适的22℃环境中，监测其15天的存活和发育情况。

令人感到惊异的是，从母体获得高剂量Hsp23 mRNA的果蝇受精卵的活力明显高于拥有普通剂量的同伴。举个例子，普通受精卵在短暂暴露于34℃高温之后，死亡率约为50%；而高水平Hsp23 mRNA受精卵只有10%。仅仅是一个基因的作用，却引发了巨大的影响，实

在是了不起！当然，实验还没结束。三人研究小组对果蝇的普通受精卵（保护性分子水平较低）的发育情况进行了追踪，时间跨度囊括了从幼虫到蛹化的过程。结果，他们惊奇地看到了短暂的热浪如何在多日之后严重地影响果蝇的生长发育：很显然，从普通受精卵孵出的果蝇幼虫的爬行能力无法像拥有丰富Hsp23 mRNA的同伴的那样好。

对此，Lockwood表示，上述结果表明，单个基因能够对整个生物机体产生很大的影响，而母体效应的重要性不仅仅体现在早期胚胎的生理状况，还贯穿幼体的整个生长发育。他目前很想知道，果蝇群体是否在经历过较暖气候之后，才进化出了这种特殊的耐温策略？如果它们仅经历过较冷的气候呢？两相比较，会是怎样的结果？我们拭目以待。

原文检索：

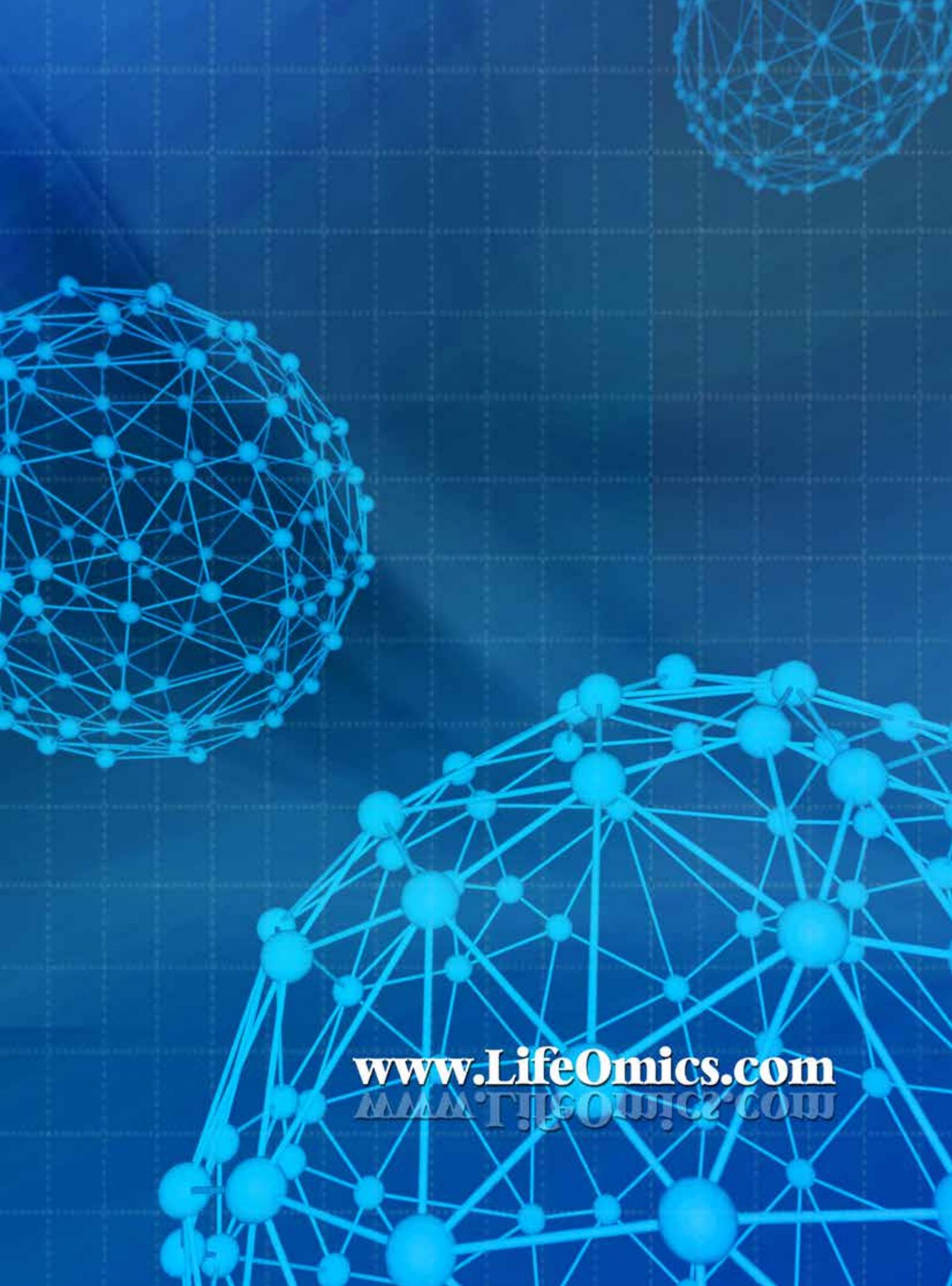
Lockwood, B. L., Julick, C. R. and Montooth, K. L. (2017). Maternal loading of a small heat shock protein increases embryo thermal tolerance in *Drosophila melanogaster*. *J. Exp. Biol.* 220, 4492-4501.

文佳/编译

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the middle. The people are wearing dark jackets and light-colored pants. The sky is filled with soft, white clouds, and a bright sun is visible in the upper left corner, creating a lens flare effect. The overall scene conveys a sense of teamwork and achievement.

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255



[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)  
www.LifeOmics.com