



www.LifeOmic.com

www.LifeOmic.cn

生命奥义

2012年 9月刊
总第48期

LifeOmics

阿尔茨海默病研究进展概述

测序“狂人”

蚊子不畏落雨打

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题译述

阿尔茨海默病研究进展概述

前言

一、关于阿尔茨海默病	01
1. 关于阿尔茨海默病	01
2. 被忽视的老龄化问题	02
3. 美国政府启动阿尔茨海默病计划	07
二、阿尔茨海默病研究进展	09
1. 淀粉状蛋白——小蛋白，大影响	09
2. 借助遗传学技术揪出危险分子	15
3. 让人纠结的阿尔茨海默病治疗靶点选择问题	23
4. 寻找理想的阿尔茨海默病疫苗产品	31
5. 寻找阿尔茨海默病的生物标志物	34
三、活动是阿尔兹海默病的最佳良药	47

下一期（2012年10月刊）预告：肿瘤干细胞——肿瘤治疗的新希望？

肿瘤是威胁人类健康的重大疾病，随着时间的推移，虽然治疗手段和可用药物越来越多，肿瘤仍然是目前最难以治愈的疾病之一。目前，科学家提出了肿瘤干细胞这一概念，其与肿瘤治疗息息相关，尤其涉及肿瘤转移与肿瘤复发。现在肿瘤干细胞已经成为了国际上肿瘤研究的热点，不断有新的发现被报道，为肿瘤治疗带来了希望，下期专题将就这一新概念及其当前研究现状进行介绍。

热点话题

测序“狂人”	51
--------------	----

生命百态

蚊子不畏落雨打	57
偏左侧的阔嘴鲈截杀偏右侧的虾虎鱼	59

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题译述

Worthy Issues

阿尔茨海默病

研究进展概述

前言

目前全世界大约有3000万人在遭受着阿尔茨海默病（也称老年痴呆症）的折磨。有报告指出，预计在20年之内，全世界老年痴呆症的患者人数会增加一倍。在2012年9月21日“世界阿尔茨海默病日”即将来临之际，《生命奥秘》将带领你探讨该疾病的机理，了解其重要研究进展及预防方法，希望能起到抛砖引玉的作用，让更多人关注老年痴呆患者，给他们更多的关爱。

一、关于阿尔茨海默病

1. 关于阿尔茨海默病

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease）是最常见的一种痴呆症，它会引起记忆、认知以及行为障碍。疾病症状通常进展缓慢，但随时间推移会逐渐恶化，严重时会影响患者的日常生活能力。

其实在1976年以前，人们一直使用“老年痴呆症”这个名字来描述这种疾病，而不是“阿尔茨海默病”。直到1976年，美国国家老龄化研究院（US National Institute on Aging, NIA）的科研经费募捐主任Robert Butler才开始推广“阿尔茨海默病”这个概念，因为这样可以让他们更容易找到经费赞助。当时人们将健忘和具有像孩子一样行为的老年人定义为老年痴呆（senile dementia），并且没有将这种情况看做是一种疾病，大家都认为这是人体衰老之后的正常表现，所以也没人开展老年痴呆症预防和治疗方面的研究工作。

几种常见痴呆症简介

疾病名称	引发的症状	神经病理学基础	在所有痴呆症患者人群中的占比情况
阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)	记忆力减弱、抑郁、判断力降低、思维混乱	β 淀粉样蛋白斑块形成、形成神经纤维结节	50~80%
血管性痴呆 (Vascular dementia)	与阿尔茨海默病的症状相似，但是记忆力一般不会出现问题	由于各种微小中风灶的原因，引起大脑供血不足	20~30%
额颞痴呆 (Frontotemporal dementia)	性格和情绪改变、语言能力障碍	大脑发生局限性额颞叶损害	5~10%
路易体痴呆 (Dementia with Lewy bodies)	与阿尔茨海默病的症状相似，同时伴有幻觉和震颤	大脑皮质神经元细胞内出现路易小体（该小体主要由 α -synuclein 蛋白形成）	<5%

注：各种常见痴呆症引发的症状有相互重叠的情况发生

2. 被忽视的老龄化问题

2.1 被忽视的老龄化问题

据美国阿尔茨海默病协会 (Alzheimer's Association) 统计指出，在2000年，美国年龄超过65岁的人口占总人口的比例大约是4.5%，当年美国阿尔茨海默病的新增患者人数为41.1万。十年后的2010年，上面这两个数字分别增长至5.1%和45.4万。

不仅仅在美国是这样，现在这已经成为了遍及世界各国的普遍规律。实际上如果我们将所有会导致与阿尔茨海默病症状类似的疾病的患者全都统计在一起，那么全世界大约有3560万名老年痴呆症患者，大约占到世界总人口的0.5%。而且这个数字只会越来越多。根据《2010年世界阿尔茨海默病报告》（这是一份评估老年痴呆症对世界经济影响力的报告）的数据，预计在20年之内，全世界老年痴呆症的患者人数会增加一倍。

这份报告是由阿尔茨海默病国际 (Alzheimer's Disease International, ADI) 这家世界各国阿尔茨海默病协会的联合机构提交的，在这份报告中同时也包括了其它会导致老年痴呆症的疾病。全世界有数十家科研单位正在开展科研攻关，希望能够找到可以预测、预防这类疾病发生的方法，或者开发出相应的诊断和治疗技术，但是到目前为止还没人成功。所以该报告认为，老年痴呆症还会给世界经济带来更大的损失。

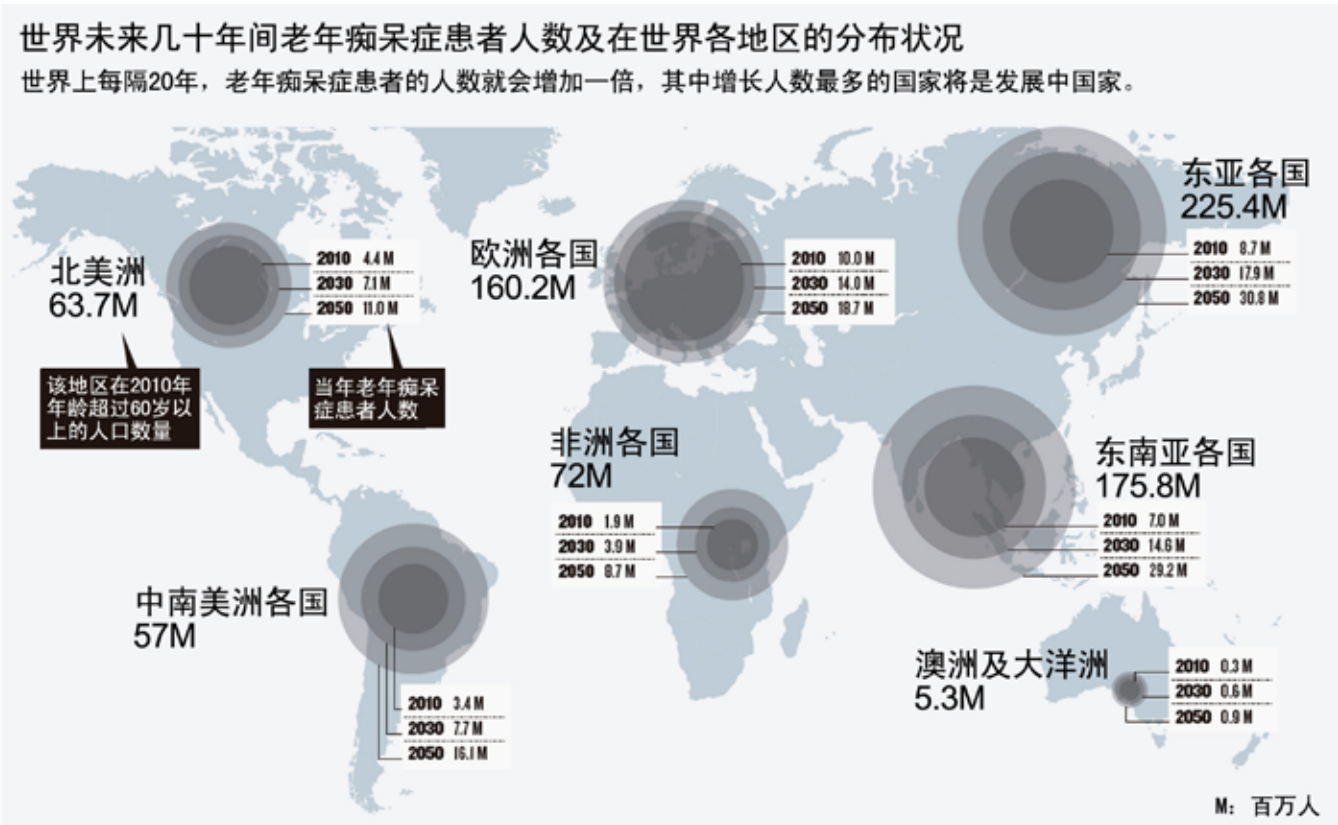
2010年，老年痴呆症给世界经济带来的损失大约是6040亿美元。癌症和心脏病造成的损失可就相形见绌了。根据世界人口的统计数据，ADI在这份报告中指出，到2030年时，老年痴呆症给世界经济造成的损失将比现在增加85%，这是因为很多发展中国家在世界经济活动中起到的作用变得越来越大，而这些国家随着人均寿命的延长，罹患老年痴呆症的患者人数也会激增。

Anders Wimo是瑞典卡罗林斯卡研究院（Karolinska Institute in Stockholm）的流行病学专家，她参与撰写了上述报告。Wimo指出，现在已经发现，在发达国家老年痴呆症患者的人数呈线性增加的态势，但是在低收入国家老年痴呆症患者的人数呈现的却是指数增加的态势。所以我们现在急需一个解决问题的办法。

这份ADI报告使用了目前能够得到的最详尽数据，对老年痴呆症直接给社会和医疗带来的经济压力进行了分析，同时他们也考虑了家庭护理和生产损失所带来的间接成本。2010年，全球由老年痴呆症造成的经济损失中大约有90%的损失发生在发达国家，其中有70%发生在西欧和北美，相比之下，只有不到1%的损失出现在低收入国家，但是在低收入国家里有很大一块费用发生在家庭护理工作上，可是这一部分工作一般都是由家庭成员承担，所以并没有造成实际上的消费支出。在最发达国家和最不发达国家之间，照顾每一个老年痴呆症患者的护理费用平均相差达5倍之多。

2.2 亚洲的老龄化问题

《2010年世界阿尔茨海默病报告》还指出，全世界目前有一半的老年痴呆症患者居住在高收入国家，39%的居住在中等收入国家，只有14%的居住在低收入国家。但是这一状况在不久的将来就会被完全改变，这主要是因为中国和印度等发展中国家的居民收入将来会出现明显的增长，生活水平提高将促使老年人口急剧增加。



图片来源: World Alzheimer Report 2009, Alzheimer's Disease International

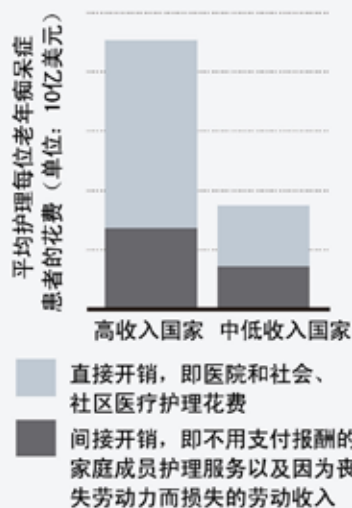
当中最主要的影响就是庞大的人口数量。在撰写这份报告时，Wimo和另外一位来自英国伦敦国王学院Martin Prince精神病学研究所（Martin Prince of the Institute of Psychiatry at King's College London）的作者查阅了大量的流行病学资料。他们发现老年痴呆症患者在60岁以上人群中的比例在世界各国之间都不存在差异，一般都在5%~7%之间。

随着印度和中国等发展中国家的生活水平不断提高，那里人民的预期寿命也必将有所延长。由于罹患老年痴呆症疾病最大的危险因素就是高龄，所以老龄人口的增多也就预示着老年痴呆症患者数量的增多。该报告预计，每隔20年，世界上老年痴呆症患者的人数就将增加一倍，即到2030年时这个数字将达到6570万，到2050年时将达到1.154亿。新增的患者将主要来自发展中国家。

另外，随着工资的增长，人们对给老年痴呆症患者服务的专业医疗护理服务的需求也会相应增加，至少在已经出现过大量阿尔茨海默病患者的发达国家里是这样。其中中国尤其应该注意，因为中国在1978年开始实施计划生育政策，这也就是说在20年之后，当年那批年轻父母已步入老年，但是他们的家庭将根本无法提供中国过去那种由家庭成员承担的护理服务，必将依赖专业医疗护理人员的帮助。

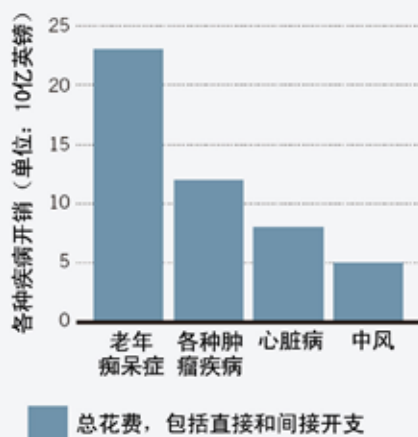
全球因为老年痴呆症疾病而承担的花费和损失情况

平均护理每位老年痴呆症患者的花费在高收入国家和中低收入国家之间差异巨大。



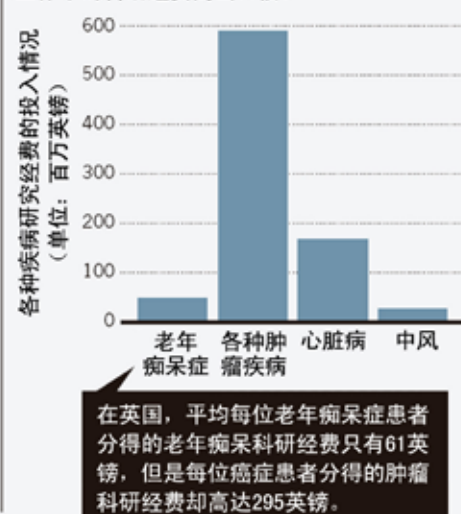
各种疾病开销的比较

在英国，老年痴呆症耗费的医药费要比其它各种常见疾病高出很多。



各种疾病经费投入的比较

在英国，政府和各个慈善团体每年在各个疾病上投入的科研经费相差巨大，其中投入到肿瘤研究中的经费规模要比投入到老年痴呆症研究工作中的科研经费高出11倍。



图片来源: Alzheimer's Disease International / Alzheimer's Research Trust and Dementia 2010.

目前还没有对世界各国其它慢性疾病患者的详细分析报告可供参考，与老年痴呆症疾病的情况互为借鉴。不过根据英国阿尔茨海默研究基金会（UK Alzheimer's Research Trust）提交的《2010年世界痴呆症报告》（Dementia 2010），英国每年花费在痴呆症患者身上的经费约为230亿英镑，约合380亿美元，这几乎是用于癌症患者的两倍（120亿英镑），比心脏病（80亿英镑）和中风（50亿英镑）的花费就更多了。

可是科研经费的投入情况却和上面这种差异完全不匹配。英国在2008年投入到癌症研究工作中的科研经费要比痴呆研究多出12倍，在美国则要多出13倍。“我们不可能给所有看起来不错的申请者提供经费支持。”美国NIA负责痴呆疾病研究的首席科学家Neil Buckholtz无奈地解释道。

2.3 解决之道

由于老年痴呆症的危害巨大，所以已经有一些国家行动起来，准备从好几个方面入手解决这个问题。比如德国早在2009年就已经在波昂建立了一所德国神经退行性疾病研究中心（German Centre for Neurodegenerative Diseases, DZNE），而且每年给该研究中心提供6600万欧元（约合9500万美元）的科研经费。DZNE研究所的所长Pierluigi Nicotera曾指出，只有彻底弄清楚老年痴呆症的发病机理和临床表现，才有可能研究出有针对性并且有效的防治措施。

但是这些科研人员面对的可不是一个容易对付的对手。因为到目前为止，很多与老年痴呆症相关的最基本问题都没能解释清楚。比如引起老年痴呆症的病因是什么？发病机理是什么等。

现在科学界普遍认为，阿尔茨海默病是由淀粉样蛋白（amyloid）引起的病变。患者大脑中 β 淀粉样蛋白大量表达，并聚集成团，形成斑块而致病。因为这种斑块会释放出有毒的 β 淀粉样蛋白碎片，通过一种我们目前还不太清楚的机制让人体致病。

另外还有一种疾病的表现与阿尔茨海默病比较相似，那就是脑血管病变引发的老年性痴呆。由于血管病变，使得大脑中局部供血不足，形成所谓的“微中风（microstroke）”病灶，破坏正常的大脑组织，最终导致认知障碍。关于有多少比例的老年痴呆是由 β 淀粉样蛋白斑块引起的，多少比例的老年痴呆是由血管病变引起的这个问题科学家们现在还没能得出一致的意见。不过对老年痴呆患者的大脑尸检表明，致病原因似乎并不是我们想象的那么简单：阿尔茨海默斑块的确比较常见，但是却几乎全都伴有血管病变，即这两种病变都有可能在老年痴呆症疾病的发生过程中发挥了作用。

英国认知功能及老龄化研究项目（UK Cognitive Function and Ageing Studies）曾经在2011年对450份大脑进行过研究，结果他们发现在老年痴呆症患者人群中，有4/5的大脑里都存在血管损伤的迹象，但是几乎所有的大脑里全都存在 β 淀粉样蛋白斑块。科研人员怀疑，这些血管损伤很有可能起到的是辅助作用，即只是加重了 β 淀粉样蛋白斑块的病理损伤作用。但是该研究同时还发现，在没有患上老年痴呆症的对照人群中，也有大约3/4的大脑里存在血管病变，在其中一些年龄比较大的老年人的大脑中也能够发现明显的 β 淀粉样蛋白斑块。

2.4 瞄准 β 淀粉样蛋白斑块开展攻关

虽然目前老年痴呆症的致病原因还不清楚，而且至少存在上述这两种致病因素，但是绝大多数有志于开发老年痴呆症治疗药物的制药公司还是选择针对 β 淀粉样蛋白斑块开展攻关，研制有针对性的新药。这是因为遗传性早发阿尔茨海默病（**heritable, early onset form of Alzheimer's disease**）最主要的致病因素之一就是负责编码及代谢 β 淀粉样蛋白的基因发生了突变。尽管在所有痴呆症患者人群中，这种家族性疾病患者人数的比例还不到5%，但是这些制药企业还是“希望” β 淀粉样蛋白在那些老年痴呆症疾病的发展过程中或多或少地能发挥一定的作用。但是到目前为止，还没有一款针对 β 淀粉样蛋白的药物取得过成功。可是这些制药厂商们还是不死心。现在有很多人都在寻找能可靠代表阿尔茨海默病的分子标志物，如果他们成功了，那么就有可能在我们还没有出现老年痴呆症状之前，即大脑还没有发生不可逆的损伤之前进行药物试验，那样或许还会有一线希望。

当然，有一些科学家们并没有放过另外一个可能的致病因素——血管病变，他们想知道另辟蹊径会不会取得不一样的结果。实际上，临床上早就开始使用降血脂的他汀类药物（**statins**）和降压药物作为心肌梗死和中风高危人群的常规预防用药。如果血管因素真的和老年痴呆密切相关，那么那些在过去二三十年里长期服用他汀类药物和降压药物的老年人就应该不太容易患上老年痴呆症。

可是到目前为止，还是没有太多的流行病学资料能够支持这种假设。但是迄今为止最为严谨的调查研究项目——鹿特丹项目（**Rotterdam Study**）的参与者在2011年3月于加拿大多伦多召开的国际阿尔茨海默病大会（**Alzheimer's Disease International conference**）上却宣布，他们观察到被诊断为老年痴呆症患者的人数正呈现逐渐减少的趋势。

鹿特丹项目早在1990年就已经启动了，这是一个流行病学调查项目，并且被寄予厚望，希望能够成为流行病学科学调查的一个典范。该项目旨在发现包括老年痴呆症在内的多种疾病的危险因素。它在1990年、2000年和2006年分别从当地招募了1.5万名中年人参与调查，并且从那以后一直对他们进行跟踪调查。据在该调查项目中负责神经科学问题和影像诊断技术的流行病学专家**Monique Breteler**介绍，最初的调查结果显示，在特定年龄层人群中痴呆症的发病率有略微减少的趋势，而且在没有被确诊为老年痴呆症的人群中，他们大脑里血管病变和 β 淀粉样蛋白斑块的发生比例也会偏低。

荷兰莱顿大学医学中心（**Leiden University Medical Centre**）专门研究老年人健康问题的**Rudi Westendorp**指出，如果老年痴呆症不能得到有效的控制，那么其它的老年性疾病就会给老年人带来更大的痛苦。因为那些老年痴呆症患者对疼痛的感觉不敏感，也不能够很好地表达他们的各种不适感。所以像水痘带状疱疹（**herpes zoster**）这类正常人会感到剧痛的疾病对于这些老年痴呆症患者却不算什么，因此他们的家人往往就会忽略这些问题。同时随着年龄的增长，视力和听力也会急剧下降，所以我们迫切需要解决这些问题，比如开发出神经移植技术来修复受损的视网膜等。

3. 美国政府启动阿尔茨海默病计划

在美国十大致死疾病当中，阿尔茨海默病排名第六，而且更令人感到恐怖的是医生们现在对这种疾病毫无办法，既不能治愈，也不能有效地预防该疾病的发生、控制其发展。预计到本世纪中叶，美国至少会有1100万人患上这种疾病，到时候美国每年的医疗开支将高达1万亿美元，这对美国政府可是一笔不小的开支。鉴于此，美国政府迫切希望科研人员能够早日找到有效控制阿尔茨海默病的方法。

近日，美国政府就启动了一个总额最高将达到5000万美元的资助计划，这笔经费专门拨给美国国立健康研究院（NIH），用于资助“到2025年有效预防和控制阿尔茨海默病项目（prevent and effectively treat Alzheimer's disease by 2025）”。

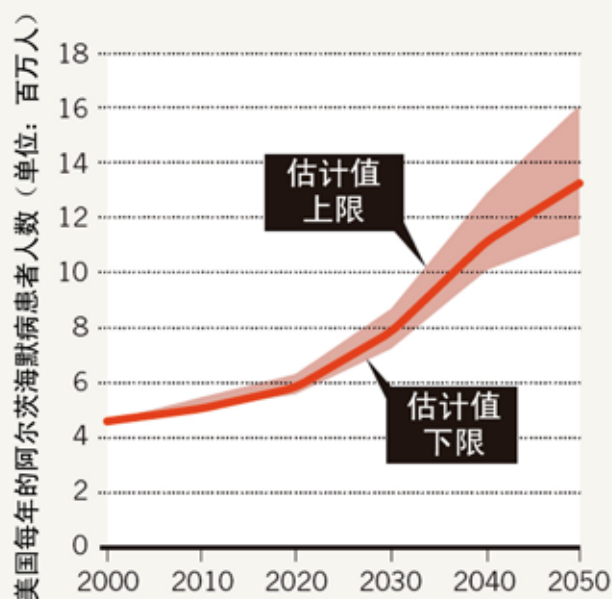
其实NIH今年对阿尔茨海默病的投入已经高达4.48亿美元了，其中有一半的资金都已经由美国国家人类基因组研究院（National Human Genome Research Institute）和美国老龄化研究院（National Institute on Aging）分配到各个相关的课题组。他们计划对阿尔茨海默病进行一次全基因组（whole-genome）和全外显子组（whole-exome）的研究，看能否发现可用于预测患病风险（即高危因子）或者不易患病（即保护因子）倾向的相关突变位点。这些科学家们已经收集了数千份来自阿尔茨海默病患者和对照人群（比如携带了高危因子，但是尚未表现出阿尔茨海默病症状的老年人群等）的DNA样本。第一批研究结果将于今年年内公布。

在另一半经费中有400万美元将用于资助与阿尔茨海默病有关的小型研究项目，还有200万美元则用于资助利用诱导性多潜能干细胞（iPS cell）构建阿尔茨海默病细胞模型的相关工作。剩下的经费将全部用于资助两个非常有希望的临床研究项目，其中一个项目基于这样一个前提：最新的影像诊断技术发现，在患者出现阿尔茨海默病症状之前的10~15年时间里，患者的大脑就已经开始出现病变的表现，所以我们应该可以通过这种新技术对有潜在患病风险的人群进行长期监控。

这个项目将获得1600万美元的资助，这也是到目前为止第一个在尚未出现阿尔茨海默病的症状之前就进行干预、希望能够藉此阻止疾病发生的一个临床研究项目。该项目预计五年完成。他们使用了由美国Genentech公司生产的一种叫做crenezumab的抗体来完成这项预防性研究。crenezumab其实已经进入了II期临床试验，主要用于治疗轻到中度症状的阿尔茨海默病患者，该抗体能够与不溶性的 β 淀粉样蛋白

逐年增加的患病人数

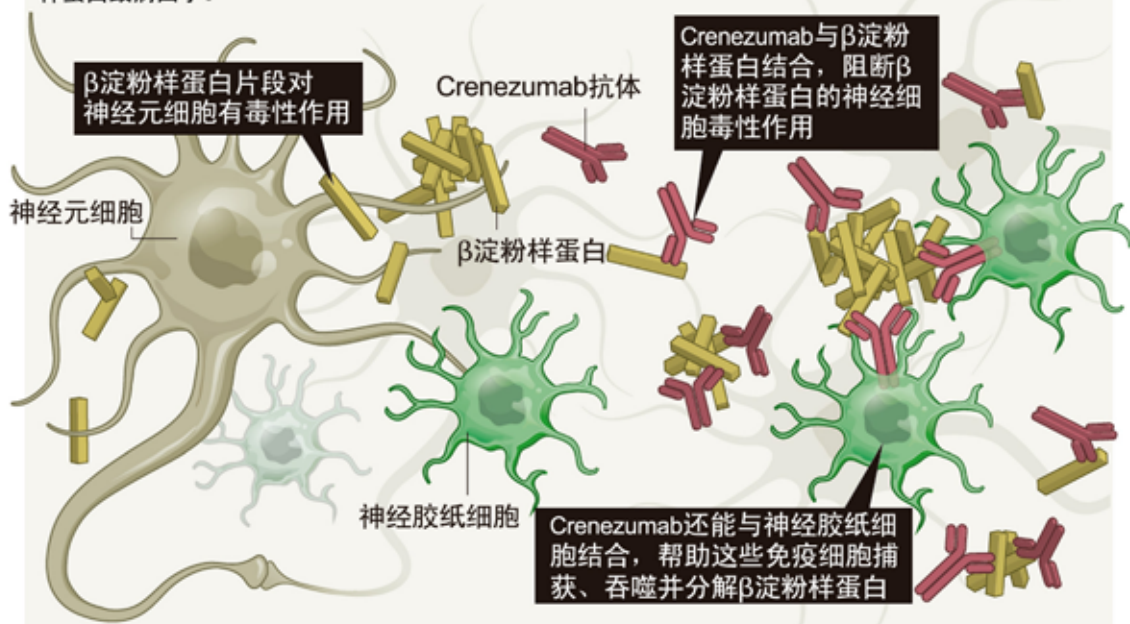
阿尔茨海默病的患者人数也将逐年增加。



($\text{amyloid-}\beta$) 片段结合, 阻止这些蛋白在人体大脑中聚集, 损害大脑神经元细胞, 导致阿尔茨海默病发生。**crenezumab**既能够中和这些 β 淀粉样蛋白, 同时也能让大脑中的免疫细胞更加容易识别这些蛋白并清除它们。美国Banner阿尔茨海默病研究所(Banner Alzheimer's Institute, BAI)和美国安蒂奥基亚大学(University of Antioquia)的一个科研小组合作, 准备在300名没有症状, 但是其中有2/3的人都携带阿尔茨海默病易感基因的对照人群中使用安慰剂进行对照试验。这些易感人群通常在44岁左右就会出现轻度的认知功能障碍, 49岁时就会完全痴呆, 这比普通散发型阿尔茨海默病的发病年龄提早了好几十年。

神经细胞卫士

Crenezumab抗体是一种有望治疗阿尔茨海默病的药物, 因为它既能够与 β 淀粉样蛋白结合, 阻断 β 淀粉样蛋白的神经细胞毒性作用, 又能够与神经胶质细胞结合, 帮助这些免疫细胞捕获、吞噬并分解 β 淀粉样蛋白致病因子。



其中很多志愿者都来自一个居住在麦德林的, 被研究得非常清楚的哥伦比亚大家族, 以及生活在他们周围的一群人, 这群人估计有5000人左右。他们来自于各行各业, 既有受过教育的城市人, 也有农民, 不过大家源自同一个祖先——一个在18世纪来到这里的开拓者。虽然这些人中绝大多数都不知道, 也不想知道他们自己是否携带了阿尔茨海默病易感基因, 但估计其中大约有1500人携带了该疾病的易感基因。

另外一个临床试验项目将获得790万美元的资助, 这是由美国华盛顿大学(University of Washington)的神经心理学家Suzanne Craft和同在西雅图市的弗吉尼亚州普吉特湾保健中心(VA Puget Sound Health Care System)的老年病学研究人员共同开展的一个项目。他们计划检验鼻内胰岛素喷雾疗法能否改善轻度认知障碍, 或者早期阿尔茨海默病患者的临床症状。我们知道在人体大脑中与记忆和认知功能有关的区域里有着丰富的胰岛素受体。可是在阿尔茨海默病患者脑内, β 淀粉样蛋白会破坏这些胰岛素受体, 进而破坏我们的记忆。在大鼠实验中发现, 提高大脑供血血管里的胰岛素

含量有助于阻断 β 淀粉样蛋白的破坏作用，保护胰岛素受体。所以**Craft**才有了这种想法，给轻度认知障碍或早期阿尔茨海默病患者使用鼻腔胰岛素喷雾疗法进行治疗，结果出乎意料地好，在为期4个月的治疗之后，大约有3/4的志愿者病情得到了稳定，而且有一部分患者的症状还出现了好转的迹象。

Craft兴奋地表示，她在拿到这笔资金之后将在今后的工作中扩大临床试验的规模。不过她也担心这个项目会和其它很多阿尔茨海默病研究项目一样，难以获得长期的支持，她还担心美国的阿尔茨海默病国家战略不能持续。

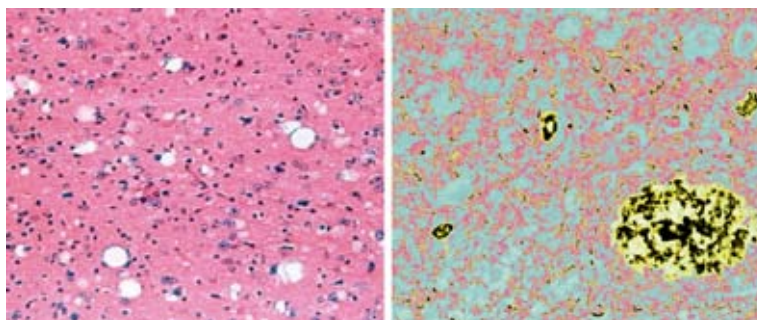
5月15日，美国卫生与人口服务部（US Department of Health and Human Services）的咨询委员会建议，如果想在2025年之前得到能够有效治疗和预防阿尔茨海默病的措施或技术，美国政府就应该尽快将每年用于阿尔茨海默病研究的财政预算提高到20亿美元。这将是NIH目前对阿尔茨海默病投入经费的四倍。

美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的神经学家**Paul Aisen**表示，开发治疗阿尔茨海默病特效药物的工作现在是万事俱备，只欠东风。这股东风就是资金。**Aisen**同时也是一个由美国政府资助的、长达21年的科研项目的负责人，这个叫做阿尔茨海默病合作研究（Alzheimer's Disease Cooperative Study）的项目就是希望通过开展临床研究找到治疗阿尔茨海默病的特效药物或治疗手段。

只要美国国会能够通过NIH 2013年的预算案，其中就包括为阿尔茨海默病研究再增加8000万美元的经费，那么很快就能在年内启动后续的临床研究工作。支持者们宣传说如果今天不增加阿尔茨海默病的科研投入，那明天我们将为此付出更加昂贵的代价，这是典型的捡了芝麻丢了西瓜的愚蠢行为。

二、阿尔茨海默病研究进展

1. 淀粉状蛋白——小蛋白，大影响



上图中右图是阿尔茨海默病患者大脑的脑组织病检切片，如图中所示，可见到大量的淀粉样蛋白斑块（amyloid plaques），左图是患上了羊瘙痒病（scrapie）动物的脑组织切片，其中同样可以见到类似的蛋白斑块。

25年之后，对有可能导致阿尔茨海默病的淀粉样蛋白的研究又重新与朊病毒（prion）研究走到了一起。

1984年9月，一群来自世界各地的顶尖科学家齐聚苏格兰，他们这次讨论的主题是一种新发现的、羊（山羊和绵羊）得的怪病。

他们把这种病叫做羊瘙痒病（scrapie）。这些大牛能够聚集到一起绝不仅仅是因为这种怪病给畜牧业造成了损失，而是因为他们发现这些患病的羊是一种绝佳的实验材料——正好可以帮助我们研究这种发病率正变得越来越高的、能够破坏大脑的疾病。这种羊瘙痒病似乎有传染性，可以在动物之间进行传播，可是科学家们却始终找不到致病的病毒或者其它病原体，对于一种传染病来说这一点是非常奇怪的。我们只发现了一个线索，那就是动物患上这种怪病之后，大脑里会出现很多由数百万条蛋白纤维（每一条纤维又是由成百上千条蛋白质聚合而成）聚合在一起形成的不溶的蛋白斑块。于是有人提出了这样一种非常大胆的假说，他们认为这种蛋白质（斑块）就是致病原，他们称之为朊病毒（prion）。

在那次苏格兰大会召开的第一天晚上，几名科学家正在一起共进晚餐。其中就有来自西澳大利亚大学（University of Western Australia）的神经病理学家Colin Masters和来自德国科隆大学（University of Cologne）的蛋白质测序专家Konrad Beyreuther。当时Masters向Beyreuther提到在一种人体疾病患者脑内也发现了同样的蛋白质斑块，这种人体疾病就是阿尔茨海默病。Beyreuther表示，他在那次会面之前还从来没有听说过阿尔茨海默病。

我们已经记不清阿尔茨海默病究竟有多少次成为公众关注的焦点了。自从人类在几十年前第一次发现这种疾病之后，它就成为了所有病因不明的、早发痴呆症的代名词。我们现在熟知的，主要侵犯老年人的阿尔茨海默病实际上更准确的叫法应该是老年痴呆症（senile dementia），只不过这种病最多见于老年人群中，所以没有必要（没有价值）再为他们重新定义一种新的疾病了。

1.1 神奇的蛋白质

现在已没有多少人记得，在最初开展阿尔茨海默病研究的时候，大家都认为这种病是由朊病毒引起的。不过现在有人又开始重新思考朊病毒与阿尔茨海默病的关系了。比如在2010年年底，德国Tübingen大学（University of Tübingen）的Mathias Jucker课题组就报道他们发现可以用朊病毒的方式传染阿尔茨海默病。Jucker等人将阿尔茨海默病患者的脑组织注入试验小鼠脑内，结果小鼠也出现了类似于阿尔茨海默病的大脑病变（Eisele, Y. S. et al. *Science* 330, 980–982, 2010）。这些研究成果让我们不得不重新开始思考阿尔茨海默病的致病机制问题。

其实20多年前Masters和Beyreuther就已经有过上述想法了。Masters早在1984年时就在阿尔茨海默病患者的脑组织活检标本中发现了蛋白斑块，这些斑块和羊瘙痒病患动物大脑中的蛋白斑块非常相似，在斑块周边都经常会见到已经死亡的神经元细胞与这些神经元细胞的轴突、树突缠绕在一起形成的结节。对这些病理切片用刚果红染色之后，再在偏振光下观察可以发现，这些阿尔茨海默病斑块与羊瘙痒病斑块一样，都会发出苹果绿一样的荧光，说明这些斑块中含有大量的氢键，正是这些氢键将蛋白质紧紧聚集在一起。科学家们通常将这种蛋白质称作淀粉样蛋白（amyloid）。

美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的淀粉样蛋白研究专家George Glenner曾在报道中指出他们从阿尔茨海默病患者脑血管里的淀粉样蛋白沉积物中分离到了一种小分子蛋白质。那么Glenner发现的这个小东西是不是就是阿尔茨海默病患者大脑蛋白质斑块的组成成份呢？亦或是这种小分子蛋白更像朊病毒一些呢？

Masters和Beyreuther在那次苏格兰大会的晚餐上就达成了合作意向，他们决定携起手来研究这个课题，事实上他们的确比其他研究者干得更出色——就是他们提出了阿尔茨海默病的淀粉样蛋白致病假说。

起初，Masters花大力气纯化得到了一些阿尔茨海默病淀粉样蛋白，这种纯化工作就和纯化用于制造原子弹的铀原料一样麻烦。然后他把这些蛋白样品送到了德国Beyreuther的实验室。Beyreuther用甲酸（formic acid）将这些蛋白质样品裂解，最后从裂解片段中筛选出最小、最稳定的蛋白质。结果发现组成淀粉样蛋白的这种最基本蛋白单位其实只不过是一段大约由40个氨基酸组成的肽段。Masters和Beyreuther将这种多肽单元称作A4。对A4进行测序发现它不是朊病毒，也不是和朊病毒类似的物质，但是这种A4多肽的确是Glenner从阿尔茨海默病患者脑血管中分离到的物质。

Beyreuther实验室之后很快又发现A4就是另外一种比较大的神经元蛋白——淀粉样蛋白前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）的一部分。而且他们还发现APP编码基因位于人体第21号染色体上。这是一个重大发现，因为人体就是因为多出了一条21号染色体才会患上唐氏综合症（Down's syndrome），而唐氏综合症患者一般在40岁左右脑内就会出现阿尔茨海默病患者特有的这种蛋白斑块。APP蛋白和A4多肽过表达很有可能就是促使唐氏综合症患者脑内出现蛋白斑块的原因，这也很有可能就是阿尔茨海默病的致病原因。

1.2 聚集情况严重

自然而然，其他从事阿尔茨海默病研究的科研工作者都会沿着这条APP线索继续走下去。但是Beyreuther和Masters当时还发现了另外3条非常重要的线索，很可惜，这些线索在之后的十年时间里都长时间地、完全被我们忽略了。

除APP外的另外3条非常重要的线索

线索	具体内容
第一条线索	Beyreuther观察到A4多肽会形成多种不同的可溶性聚合体。A4多肽在特定的环境中极易聚合在一起，一般来说A4二聚体要比A4单体更多见。
第二条线索	全长的A4多肽极易聚集。Beyreuther在得到全长A4序列之后就开始人工合成不同长度的A4多肽，其中就包括从第42位氨基酸开始的一系列A4羧基末端片段。Beyreuther等人发现，如果人工合成的肽段越靠近A4的末端，那么它们就越容易聚集。而且聚集速度极快，就像雪花凝集一样。
第三条线索	Beyreuther和Masters得到了A4抗体，而且他们还用这种抗体对脑组织中的淀粉样蛋白斑块进行了检测，结果发现这种抗体的灵敏度超乎大家的想像。他们研究发现，大脑中的这些蛋白沉积物出现的比例要比我们想象的多得多，几乎在每一位80岁以上老年人脑内都存在这些沉积物。在我们年轻人脑内这些沉积物只不过更为分散。但是在认知能力正常的50岁死亡人群中，还是有20%的人脑内可以检出这些沉积物。这说明阿尔茨海默病几乎就是不可避免的，因为早在我们发病之前，甚至在出现症状的30年前，我们脑内就已经开始出现这些蛋白斑块了。

1.3 淀粉样蛋白假说

到了20世纪80年代末，Beyreuther和Masters基本上已经完成了A4多肽的相关研究。轮到其他的科学家（大部分都是美国科学家）从他们手中接过接力棒，继续从事阿尔茨海默病的研究了。但他们干的第一件事就是给A4多肽重命名，将它改作 β 淀粉样蛋白（amyloid- β ）。这里的“ β ”指的是淀粉样蛋白中最多见的 β 折叠结构。而且从那时开始，这些科学家们已经不太看重淀粉样蛋白和朊病毒之间的关系了。

不过即便如此，后来者们看起来干得也不错，他们也慢慢了解了一些 β 淀粉样蛋白的致病机制。在20世纪90年代早中期，体外研究发现， β 淀粉样蛋白如果聚集到一起，是会对大脑神经元细胞产生毒性的。对早发的家族性阿尔茨海默病患者家族进行遗传学研究也发现，他们的APP编码基因出现了突变。对其中一种APP突变基因进行更进一步的分析又发现，这种基因表达 β 淀粉样蛋白的能力是正常基因的7倍。在能够过表达人体APP蛋白和 β 淀粉样蛋白的转基因小鼠脑内也发现了和阿尔茨海默病患者一样的蛋白质斑块。这些小鼠也同样表现出了认知能力障碍。由此看来，淀粉样蛋白致病假说似乎能够成立，即如果大脑内 β 淀粉样蛋白的表达量过高，它们就会聚集成蛋白纤维，最终形成蛋白斑块，促使神经元细胞死亡。

但是后来的研究发现情况并非这么简单。更深入的遗传学研究发现，家族性阿尔茨海默病其实通常都不是因为总 β 淀粉样蛋白过表达而导致的，而是其中一种不太常见的突变体A β 42蛋白略微过量表达才致病的。A β 42蛋白是一种全长的 β 淀粉样蛋白，一共由42个氨基酸组成，Beyreuther早就发现这种突变体极易发生聚集。

发现这种A β 42蛋白之后，蛋白斑块致病假说也得到了进一步的支持，因为早在20世纪90年代中期有研究者就发现在蛋白斑块中含量最多的就是这种A β 42蛋白。可问题是，过量表达A β 42蛋白的小鼠动物模型（类似于前面提到的过量表达APP蛋白的小鼠动物模型）却没有表现出比较严重的神经元细胞损伤和认知障碍等问题。长期从事阿尔茨海默病研究的哈佛大学医学院神经专家Bruce Yankner认为，其实这些小鼠实验动物也出现了一定程度的认知功能下降，只不过程度没有我们人类那么严重。



和上图所示的朊病毒一样， β 淀粉样蛋白可能也会以一种传染性病原体的方式在大脑组织中广泛传播。

还有一部分科研人员怀疑以脑容量如此小，寿命又如此短的小鼠作为动物模型不太能够真实反映阿尔茨海默病这种进展缓慢、影响的范围又是我们人类大脑这么大范围的疾病的真实状况。于是有一部分人在20世纪90年代末又提出 β 淀粉样蛋白斑块可能不是阿尔茨海默病的致病原因。比如有脑组织活检就发现，阿尔茨海默病患者的症状与他们脑内蛋白质斑块的多少之间不成正相关关系。正如Beyreuther和Masters最开始观察到的那样，这些蛋白斑块其实早在症状出现之前就已经存在于我们人体大脑组织里了。

不幸的是，世界上最大的几家制药公司全都把宝押在了 β 淀粉样蛋白斑块上，他们为此开发出了无数的药物，结果全都在临床试验中铩羽而归。不过与此同时，还有一些人提出了另外一种新假说，这种假说将阿尔茨海默病和其它一些能够形成淀粉样蛋白斑块的疾病全都概括起来，将它们看作是同一类疾病。

1.4 寡聚物概念重出江湖

遗传学研究几乎已经肯定，可以在一定程度上认为， β 淀粉样蛋白聚集是阿尔茨海默病的致病机制。蛋白斑块中的这些蛋白纤维是最容易聚集的蛋白，所以它们也是我们最容易想到的头号嫌疑犯。就在蛋白斑块假说受到质疑之后不久，科研人员们的目光又转移到了其它的蛋白聚集物上，那就是Beyreuther他们最早发现的 β 淀粉样蛋白寡聚物。

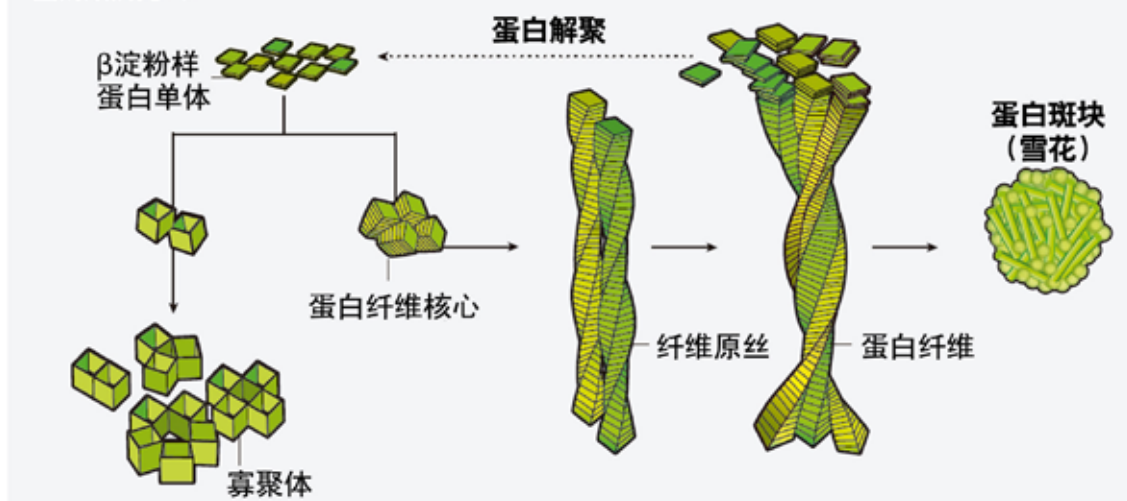
在20世纪90年代早、中期，美国加州大学尔湾分校（University of California, Irvine）的Charles Glabe和美国哈佛大学（Harvard University）的Dennis Selkoe报道他们在试验中发现了 β 淀粉样蛋白寡聚物。他们发现这种寡聚物是在能够致病的蛋白纤维形成过程中出现的一种中间体分子，而不像大家所认为的这些寡聚物就是致病分子。可是到了1998年，美国伊利诺伊州西北大学（Northwestern University）的William Klein实验室却发现这些寡聚物就是导致阿尔茨海默病的致病因子。当Klein等人往 β 淀粉样蛋白溶液里加入某种化学物质，阻止它们聚集之后发现，这些寡聚物分子能够杀死附近的神经元细胞。这些蛋白寡聚物至少具有突触抑制作用，所以影响了我们人体大脑的学习和记忆功能。Selkoe和Glabe实验室很快也都重复出现了这个结果，小鼠动物实验也同样证实 β 淀粉样蛋白寡聚物的确具有细胞毒性。

到了21世纪，一种新的理论又出现了，该理论认为 β 淀粉样蛋白纤维自身的毒性比较弱，但是它们可以诱发炎症反应，对大脑造成伤害，而且这些纤维（尤其是在形成了非常致密的蛋白斑块之后）会释放出一些可溶的 β 淀粉样蛋白，这些可溶蛋白再形成一些寡聚物，危害我们的大脑。可是这种理论同样认为 β 淀粉样蛋白寡聚物是最大的麻烦制造者。实际上，从某种意义上来说， β 淀粉样蛋白纤维反而会起到一些保护作用，因为它们可以“捕获”那些聚集的 β 淀粉样蛋白，让它们成为危害更小的蛋白沉积物。

目前认为， β 淀粉样蛋白寡聚物可以通过直接与神经元细胞细胞膜或某种特定受体（可能是胰岛素受体或者是NMDA谷氨酸受体）结合的方式发挥细胞毒性作用，影响细胞的信号传导功能。可是如果这些 β 淀粉样蛋白寡聚物仅仅只是对神经元细胞有伤害，那么它们就不太可能破坏大脑自身的清除机制，也就没什么机会致病了。所以这些 β 淀粉样蛋白寡聚物可能还有另外一招，那就是和朊病毒比较相似的传染性。

淀粉样蛋白的两种聚集模式

神经元细胞合成的正常 β 淀粉样蛋白单体至少可以以两种方式聚集。其中一种方式就是形成不可溶的，最终可以形成蛋白斑块的蛋白纤维。另外一种方式就是形成可溶的寡聚物。这些寡聚物分子非常小，可以进入神经突触。目前认为这些寡聚物分子就是导致阿尔茨海默病发生的致病元凶。



1.5 重新和朊病毒拉上关系

其实早在1984年，后来的诺贝尔奖得主，美国加州大学旧金山分校（University of California at San Francisco）的Stanley Prusiner就提出阿尔茨海默病可能是由朊病毒引起的。可是在发现 β 淀粉样蛋白不是朊病毒之后，他的意见就被大家给抛弃了。到了21世纪初期，我们又发现Prusiner其实是对的。 β 淀粉样蛋白和朊病毒都属于对神经元细胞有毒性、同时又能够自我复制的蛋白质。

其实Prusiner也参加了那次苏格兰大会，他也在那天晚上的餐桌上，可是Prusiner对于朊病毒复制机制的看法完全错了。最开始Prusiner认为感染性的朊病毒是一种折叠出现错误的蛋白质单体，这种错误蛋白又可以诱导其它构象正确的蛋白改变构象，变成和它们一样的错误蛋白，Prusiner认为朊病毒就是通过这种方式来复制的。

后来美国麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology）的化学家Peter Lansbury在20世纪90年代中期做了一系列的体外实验，结果他发现在阿尔茨海默病和羊瘙痒症疾病中最关键的自我复制因子不是蛋白单体，而是蛋白寡聚体。一旦形成了这些寡聚体，它们就会形成模版，或者叫种子，以自身为核心吸引其它的蛋白单体快速地聚集成团。据现在已经是美国马萨诸塞州坎布里奇Link Medicine生物技术公司首席科学官的Lansbury介绍，这就属于那种一点点小改变就会带来很大影响的非线性现象（nonlinear phenomena）。

有一种“种子”可以作为新寡聚物合成的模版，还有一种“种子”可以促进形成更高聚集度的蛋白纤维。Lansbury发现这种最初的聚集作用发生得非常快，而且他还在朊蛋白和A β 42蛋白上都发现了帮助蛋白聚集的粘性氨基酸序列。在存在这些A β 42蛋白片段或全长的A β 42蛋白的情况下，附近所有的 β 淀粉样蛋白就很容易聚集到一起。Beyreuther所谓的“雪花”理论就非常贴切，这个过程其实和雪花凝集的过程一模一样。

最近，Jucker等人又从阿尔茨海默病患者含有 β 淀粉样蛋白的脑组织标本中发现，这种组织标本可以促进小鼠大脑中蛋白斑块的形成。 β 淀粉样蛋白“抵抗力”没有朊蛋白那么强，所以也没有朊蛋白那么强的传染性，不能在个体间传播，但是 β 淀粉样蛋白却能够以和朊蛋白比较类似的方式在大脑组织中传播。就职于海德堡大学（University of Heidelberg）的Beyreuther指出，他已经有很多年没有从事过 β 淀粉样蛋白的研究了，但是当他听说了Jucker的研究成果之后又开始对这个小东西产生兴趣了。

在阿尔茨海默病发病晚期，细胞内多见的Tau蛋白聚合物也具有类似的传染特性，帕金森氏病患者多见的 α -synuclein蛋白也具有这种传染特性。科研人员们认为其它多种与淀粉样蛋白有关的疾病的发病机制也都和阿尔茨海默病比较类似。都是在大脑中与相应症状相关的易感区域里形成有细胞毒性的蛋白寡聚物，然后再进一步扩散到其它部位，最后造成相应的症状，导致疾病发生。“比如我们都知道帕金森氏病患者在表现出运动神经症状大约20年之后，也都会出现痴呆的症状。”Lansbury解释道。与此相反，阿尔茨海默病患者最先表现出来的一般都是认识和记忆障碍。

Beyreuther认为从理论上来说，在我们的食物、空气和饮水中可能存在一些可以进入到大脑里的蛋白质，这些蛋白质能够促进淀粉样蛋白聚集，它们就好像促进我们玻璃上雪花凝集的灰尘颗粒一样。如果真的是这样，那我们可就麻烦了。

2. 借助遗传学技术揪出危险分子

找到该疾病的致病基因将有助于我们更好地认识疾病的发病机制，不过这么多年过去了，我们还是没抓到这个隐藏在幕后的黑手。

报纸上经常会爆出类似于“科学家们又发现了一个与阿尔茨海默病相关基因”的头条新闻，这种报道看多了会让人产生一种错觉，好像我们很快就能彻底挖出所有与阿尔茨海默病有关的基因一样。至少对于那些家族性阿尔茨海默病（这种患者一般发病时间较早，多在中年发病）患者来说好像是这么回事。*APP*、*PSEN1*和*PSEN2*这三个基因似乎都在家族性阿尔茨海默病发病机制中起到了最主要的作用。上面这三个基因每一个都与 β 淀粉样蛋白的合成有关，而大量 β 淀粉样蛋白聚集是目前公认的导致阿尔茨海默病的发病机制。

可是在所有阿尔茨海默病患者中，超过90%的患者都是在65岁以后的晚年时才发病的，他们并不是家族性阿尔茨海默病患者。这一大群人患病风险因素与家族性阿尔茨海默病患者的风险因素目前看起来似乎是不太一样的。根据全世界科学家们的科研成果来看，至少已经发现了十几种基因似乎与这种普通类型的阿尔茨海默病相关，这些基因都直接参与了 β 淀粉样蛋白的处理和聚集过程。可是这些基因的具体作用目前还不是太清楚，而且它们加起来的致病作用似乎也达不到60-80%，这个比例可要比科学家们估算出的遗传致病因子的作用小多了。

载脂蛋白E（apolipoprotein E, ApoE）编码基因的作用看起来比较大。一个拷贝的*ApoE*基因就能够让阿尔茨海默病的患病风险提高4倍，两个拷贝的*ApoE*基因就能够

让阿尔茨海默病的患病风险提高10倍。据美国阿尔茨海默病遗传研究协会（US-based Alzheimer's Disease Genetics Consortium）的主席Gerard Schellenberg介绍，如果想预测某人老了以后是否会患上阿尔茨海默病，那么试试ApoE基因吧，它比其它所有基因加起来的预测作用还要强大。

尽管我们认为ApoE基因在阿尔茨海默病的发病过程中起到了主要作用，但是还需要大量的实验证据加以支持。随着全基因组关联研究（GWAS）技术的兴起，科学家们又掀起了新一轮寻找其它阿尔茨海默病致病基因的热潮。科研人员们用GWAS这种方法对数万名健康人和阿尔茨海默病患者人体里的数百万个单核苷酸多态性位点（SNP）进行了分析。通过这种方法可以发现与阿尔茨海默病有关的遗传突变信息，从而帮助我们发现阿尔茨海默病致病基因或者有害突变。

2.1 统计分析的力量

差不多有十几篇利用GWAS方法对阿尔茨海默病开展研究的文章已经发表了，其中绝大多数研究都是由美国和欧洲的大型科学协会开展的。但是这类研究一直都饱受争议，因为经常在事后会被人找出一些假阳性的结果，而且很多结果别人都无法重复。就算是遗传致病因素更强的家族性阿尔茨海默病研究也不例外。但是后来对更大规模，但是遗传差异更小的人群进行SNP分析以及统计分析之后发现，有十几个基因都与阿尔茨海默病患者高风险相关。

比如在2009年曾经召开过一次学术会议，欧洲神经变性疾病联合项目组（EU Joint Programming Initiative on Neurodegenerative Diseases）主席Philippe Amouyel就在会上和他的一位长期合作者，Cardiff大学（Cardiff University）的遗传学家Julie Williams进行了数据比较。据Amouyel回忆，他们都发现了同一个致病基因。这一发现真的是太重要了，因为这说明这个基因很有可能真的就是一个致病基因，而不是实验误差或者统计误差造成的假象。

后来又有一些实验室得到了同样的结果，将好几个研究的结果集中起来，进行统计分析的荟萃分析（meta-analyses）也得到了同样的结论。所以说Amouyel等人发现的这个基因真的很有可能就是阿尔茨海默病的致病相关基因。Schellenberg指出，当人们都在批评GWAS技术时，我们最好的回应就是做一个更大规模的GWAS分析，如果几个独立研究全都得到了同样的结果，那就是最好的回应。

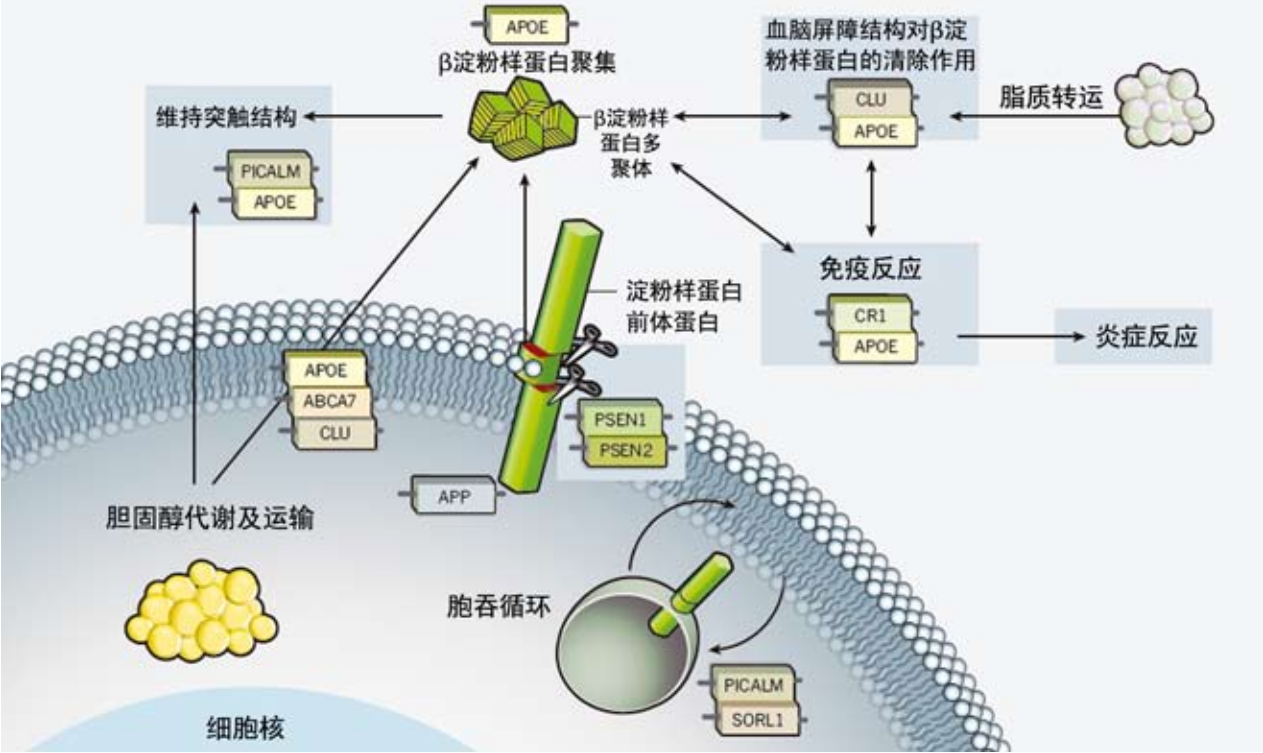
这些通过统计分析发现的“致病”基因还真的具有生物学意义，其中大部分基因都和与阿尔茨海默病相关的炎症损伤或者代谢异常有关（图“与阿尔茨海默病相关的遗传学危险因素”）。“这些基因似乎都是与脂质代谢和免疫反映途径相关的。不过这些都是推测的结果，目前还没有实验数据支持这些假设。”美国纽约哥伦比亚大学Taub阿尔茨海默病及老龄化大脑科学研究所（Columbia University's Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain）的副所长Richard Mayeux说道。更重要的是，这些基因中还有很多都和β淀粉样蛋白代谢通路相关。

不过这些最近发现的基因还是不能够清楚解释阿尔茨海默病的发病机理，如果真的要这些发现还有点价值的话，那我们只能说这些基因有可能可以给各种阿尔茨海默病发病机制假说提供一点点潜在的理论依据。据比利时安特卫普大学（Belgium's

University of Antwerp) 的分子遗传学家Christine Van Broeckhoven介绍，那些一直在研究不依赖淀粉样蛋白的阿尔茨海默病致病机制的科研工作者们会认为遗传学证据表明他们是对的，可是另外一群认为淀粉样蛋白就是导致阿尔茨海默病的科研人员也会说“看，我说是这样的吧”。

阿尔茨海默病相关遗传风险因素

研究发现好几个基因都与阿尔茨海默病的发病有关。这些基因在细胞里广泛参与了多条胞内生化通路，如图中所示。由此可见，阿尔茨海默病的发病机制是非常复杂的，是多种因素共同作用的结果。



2.2 运载车队

由于有些基因和胞内多条不同的信号通路都有关联，所以问题变得更加复杂了。比如，阿尔茨海默病患病高危风险因子之一的由**CLU**基因编码的丛生蛋白（clusterin）就既和 β 淀粉样蛋白的聚集过程有关，又与 β 淀粉样蛋白的清除过程有关。丛生蛋白又被称作载脂蛋白J（apolipoprotein-J），因为它是载脂蛋白E的辅助因子，可以促进人体内的胆固醇转运到中枢神经系统里。补体受体蛋白1（complement receptor 1, **CR1**）也是一个阿尔茨海默病的风险因素，这种蛋白是人体抗感染天然免疫系统里非常重要的一个组成因子，但是它与 β 淀粉样蛋白的清除过程也有关系。不过**CLU**突变基因和**CR1**突变基因对整体患病风险的提升作用却并不明显，大约只有15%左右，也就是说这两个基因的作用比**APOE**基因要小得多。

目前对于载脂蛋白E在阿尔茨海默病中的作用还存在争议。作为体内最主要的胆固醇以及其它脂质和可溶于脂质的各种分子向中枢神经系统进行转运的运载工具，载脂蛋白E很有可能也与β淀粉样蛋白从大脑中运出有关，只不过目前还不清楚其中具体的转运机制。人体内主要存在三种载脂蛋白E异构体，其中最高危的异构体APOE4是稳定性最差的一个，该异构体极大地影响了人体大脑内胆固醇和β淀粉样蛋白的转运过程。而APOE2是表达量最高、同时也能够对人体起到保护作用的一种异构体。APOE3是比较常见的一种异构体，它与阿尔茨海默病的发病有关，APOE2蛋白可以对抗APOE3蛋白对人体的致病作用。

美国西雅图市华盛顿大学（University of Washington）神经病理学系的主任Thomas Montine认为，载脂蛋白E同时也能够对人体大脑中因为细胞损失而产生的免疫反应发挥调控作用。因为β淀粉样蛋白导致人体大脑细胞死亡之后，人体内的天然免疫系统就会受到刺激产生相应的免疫反应。但是在人体大脑受到其它损伤，比如中风之后同样也会产生这种免疫反应。如果炎症反应持续的时间足够长，那么就会表达很多有毒的化学物质，加重神经细胞的损害。在帕金森氏病等其它神经变性病变过程中也经常会观察到类似的现象。据Amouyel介绍，几乎在所有致病假说模型中都存在APOE4的影子。

很多学者都相信载脂蛋白E的胆固醇转运功能一定在阿尔茨海默病的发病机制中占据着非常重要的地位。“虽然大脑的重量只有整个人体重量的2%，可是人体大脑里的胆固醇储量却占整个人体胆固醇储量的25%”。加拿大蒙特利尔麦基尔大学（McGill University in Montreal, Canada）的神经生物学家Judes Poirier介绍说。人体的大脑之所以具有复写（rewire）功能（即所谓的可塑性），就是因为大脑神经元细胞可以形成新的突触，并且让这些突触结构保持稳定。所有这些生理活动全都需要胆固醇的参与，缺乏载脂蛋白E或者该蛋白发生变异的小鼠在突触损伤之后会出现严重的修复障碍。所以Poirier说：“载脂蛋白E是我们人体内的运输大队，它们源源不断地向我们的大脑输送胆固醇原料，我们的大脑才能保持或者恢复可塑性。”

2.3 多重作用

载脂蛋白E的重要作用也得到了其它实验证据的支持。比如其它与胆固醇相关的基因如果发生突变，人体患上阿尔茨海默病的风险也会增加等。PICALM基因就是一个与胆固醇有关的基因，PICALM蛋白在载脂蛋白E的脂质转运过程中能够起到辅助作用。ABCA7基因也是一个与胆固醇转运过程相关的基因。“我们现在讨论的这6到7个基因都是经过多次实验证实的，它们全都与人体大脑内的脂质稳态环境有关。”Poirier介绍。

通过载脂蛋白E还能够将阿尔茨海默病和其它一些疾病联系起来。据Mayeux介绍，阿尔茨海默病与心血管疾病和糖尿病的关系就非常密切，你几乎找不出一个研究能够证实它们之间没有关联。可是现在的问题在于单独出现中风或者单独患上糖尿病都不能够预示着将来一定会患上阿尔茨海默病。”不过那些携带APOE4基因，同时又是糖尿病患者的人患上阿尔茨海默病的风险会比同样只携带APOE4基因，但是不是糖尿病患者的人高出一倍。

另外一个奇怪的现象就是携带APOE4基因也是心肌梗死和中风的高风险因素。

Schellenberg解释说：“如果单独来看，那么我们可以说APOE4基因只和脂质代谢有关，和β淀粉样蛋白相关作用全都无关。”同样地，服用可以降低胆固醇水平的他汀类药物可以延缓，甚至预防阿尔茨海默病患者出现认知障碍等症状，尽管相关的临床试验还没有得到有足够说服力的结论。

现有的证据还不能很好地将上述这些变异基因的致病作用全都整合到一起，但是已经有人在从事这方面的工作了。比如已经有4个大型的阿尔茨海默病GWAS研究项目已经开展了这方面的工作，而且他们还联合起来，组成了一个国际阿尔茨海默病基因组计划（International Genomics of Alzheimer's Project）这样的荟萃分析组织。该计划将对4万名阿尔茨海默病患者以及正常的对照人群进行研究，而且他们还计划开展一次所谓的“宏大荟萃分析（mega-meta-analysis）”，深入挖掘过去被我们所忽略的阿尔茨海默病危险因素。据Amouyel介绍，他们正在分析上千万个SNP位点，这个密度已经非常高了，已经对人体基因组做到了足够的覆盖。

这项研究还希望能够发现哪些致病基因与哪些症状有关。但是由于同一个样本人群的表现不同，又或者因为多个不同样本人群等原因会使情况变得非常复杂，不利于我们对此进行分析。Van Broeckhoven指出，在很多GWAS分析的开展过程当中，科研人员们通常都无法得到患者详细的既往患病情况，也不太可能得到他们死后的大脑组织标本。所以他们手头根本就没有太多有价值的资料，还没有开始就已经输在了起跑线上。Van Broeckhoven指出，从今天的情况来看，不得不承认，我们在过去错失了很多有价值的机会。由于利用统计方法很难找到比较少见的有意义突变，所以一般情况下，这类研究都会忽略那些在人群中出现率不到5%的SNP位点信息。

2.4 探索外显子组

GWAS研究只能够对人体基因组内的SNP位点进行分析，所以就留下了很多盲区。由于利用统计方法很难找到比较少见的有意义突变，所以一般情况下，这类研究都会忽略那些在人群中出现率不到5%的SNP位点信息。

但是随着DNA测序技术的飞速发展，测序速度不断上升的同时测序费用又在不断下降，所以现在科学家们对整个基因组进行分析就变得容易多了。于是Schellenberg等人就计划用基因组测序的方法来填补以往研究中遗留下来的空缺。为了节省时间和经费，他们决定先对外显子组（即人类基因组中所有的编码基因序列）进行测序，寻找与阿尔茨海默病发病相关的突变基因。Schellenberg指出，他宁愿测2000个外显子组序列，也不愿测100个基因组序列。因为如果你想发现一些比较罕见的东西，那么你就必须得扩大搜索范围。

尽管各种新式武器频繁亮相，但是传统的方法也没有完全过时，还有一些科研人员基于各种致病假说，在利用传统的基因寻找方法开展这方面的研究。比如Mayeux团队就在SORL1基因中发现了好几个与阿尔茨海默病相关的SNP位点。SORL1蛋白与细胞摄取APP的行为有关。Mayeux表示，面对他们的研究成果，还是有不少人表示怀疑。不过在最近发表的一个GWAS研究工作中，他们的结果得到了肯定。功能试验同样给Mayeux等人提供了证据，在SORL1蛋白表达量低的小鼠的脑内，β淀粉样蛋白的含量就比较高。

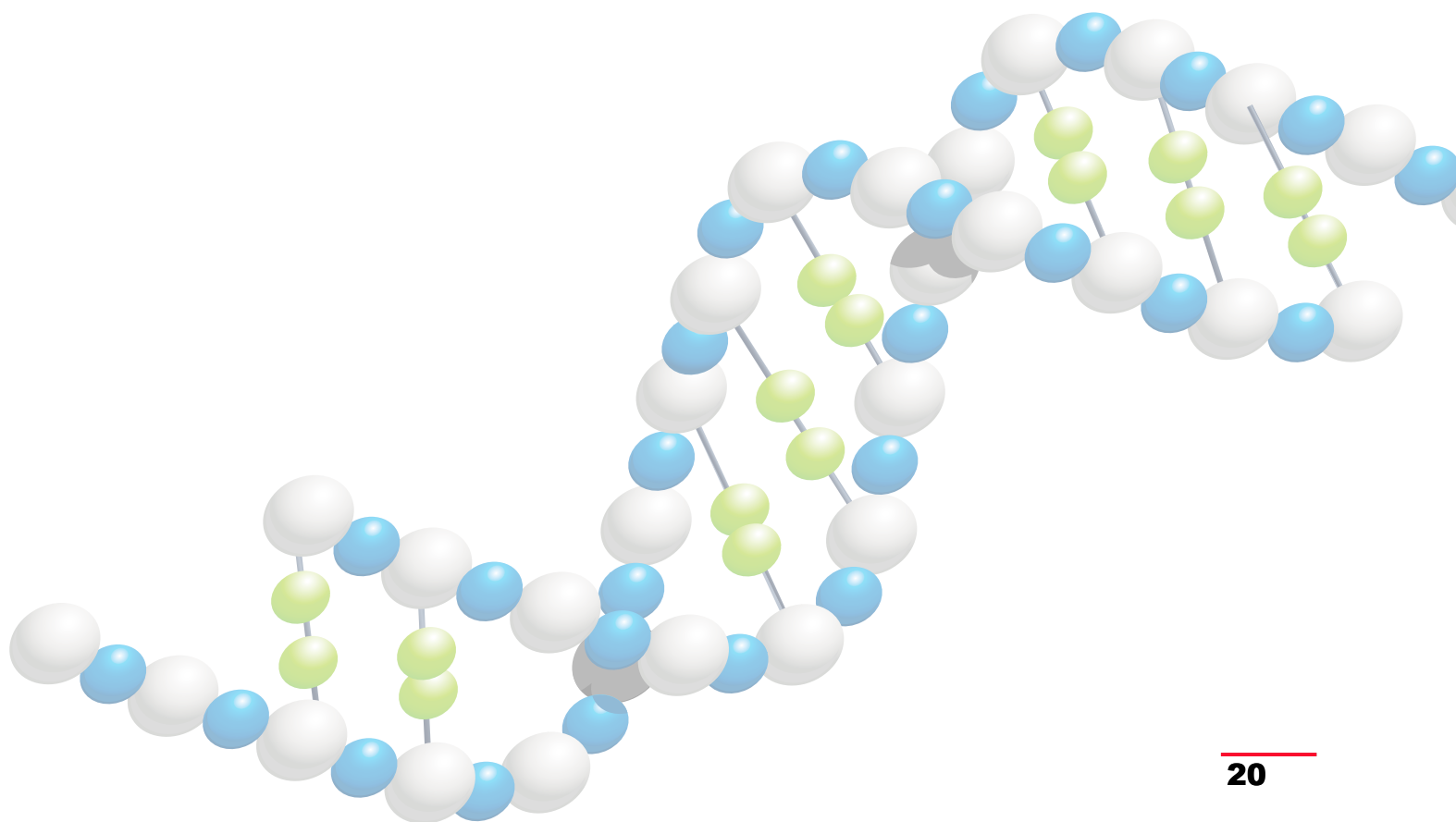
Montine研究小组在患者血液和脑脊液中寻找能够预示阿尔茨海默病发病的分子标志物时也发现了一个致病相关因子。这个来源于患者大脑的神经营养因子与其它好几种神经疾病都有关系，我们可以通过该蛋白的表达水平来预测阿尔茨海默病的患病风险，预测准确度相当不错。但是目前还是没有一个清楚的证据能够证明哪一个（些）基因发生突变，就会让我们患上阿尔茨海默病。Montine指出，他们研究过，可是没有发现明显的相关性。可是我们现在还没有对整个外显子组进行测序嘛。

2.5 一生的损害

我们最后将要介绍的这个风险因素就是人体遗传背景与我们人体在一生的生命历程中所经受的各种损伤的共同作用的结果。Montine认为，对于阿尔茨海默病这样一种和人体老龄化密切相关的疾病，人一生中面临的种种伤害可能都起到了非常重要的作用。

比如，糖尿病和中风都会导致自由基等反应活泼物质的生成，自由基这些物质会给人体内的脂质、蛋白质和核酸等生命基本组成材料带来有毒的化学修饰反应。这种氧化压力就是阿尔茨海默病患者体内最常见的一种情况。这种氧化压力会给我们人体的神经细胞造成损伤，甚至会让神经细胞死亡。据Montine介绍，虽然这是人体衰老的必然过程，但是在阿尔茨海默病患者体内，这些自由基的损失程度更加严重。线粒体是细胞内的能量供给中枢，正常情况下会对细胞内的氧化压力进行随时监控，现在已经有好几个课题组开始这样一个研究工作，他们想知道线粒体DNA是不是也是阿尔茨海默病的一大患病风险因素。

不过这些以环境因素为研究对象的研究工作碰到了和遗传学家们一样的问题，那就是资料搜集和分析问题，因为这个过程太费时间，而且需要大量的经费投入。不过只有搜集到了足够的资料，才能分析并提出致病假说，帮助我们对阿尔茨海默病进行诊断和防治。Montine表示，遗传学家们发现了相关性，但是没有发现因果关系。不过现在是时候设计实验来证明其中的因果关系了。



miRNA/基因筛查阵列 及定制服务



帮您找准靶点， 正中红心

阵列采用基于SYBR Green的qPCR检测方法，与杂交探针阵列相比，具有假阳性低、灵敏度高、操作简便等特点。主要应用于基因表达量差异筛查、miRNA筛查及iPS、癌症和信号通路等中的相关生物靶点的筛查和研究。

名称	描述
人源全基因组 miRNA筛查阵列	将已验证的1126条特异引物固定在96孔反应板上制备的特异表达量miRNA筛查阵列
基因筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
miRNA筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
iPS筛查阵列	包含有保守区域DLK1-Dio3内65个iPS相关miRNA，可用于检测干细胞的分化程度或诱导性iPS细胞的全能性水平，同时也可筛选特异miRNA用于细胞多能性功能研究。
阵列定制服务	可根据客户需要定制个性化的筛查阵列。

基因突变可防御阿尔兹海默病

近日发表的研究性论文表明，有少数幸运的人携带有一种与生俱来的、能够预防阿尔兹海默病的基因突变，这就给医生和科学家们带来了一线希望。这一发现不仅证实了阿尔兹海默病的主要病因，同时也提出这一疾病其实是老年人常见的认知功能衰退的一种终极形式。这个首次被发现的、能够预防阿尔兹海默病的突变位于编码 β 淀粉样前体蛋白（APP）的基因上，而APP在大脑中发挥了未知的功能，且长期以来研究者们猜测APP可能是阿尔兹海默病的核心病因。

位于冰岛雷克雅维克的基因解码公司（deCODE Genetics）的首席执行官Kári Stefánsson指导了这项最新研究。他指出，如果 β 淀粉样蛋白斑块被确认为阿尔兹海默病的病因，那么就会促使科学家们开发出相应的药物来阻断斑块形成，从而治疗或预防破坏性的阿尔兹海默病。他与他的研究团队在1795名冰岛人中，对比了他们的全基因组序列和疾病病史，首次发现了阿尔兹海默病的保护性变异。随后，研究者在大约40万名思堪的纳维亚人中研究了这一变异的情况。

这个变异非常罕见，但是对那些幸运的携带者们却有着极大的影响，哪怕他们只携带了一个拷贝的突变。冰岛人中大约有0.5%的人为携带者，而芬兰人、瑞典人和挪威人的携带率为0.2%-0.5%。在冰岛人中，突变携带者在85岁时不被诊断患有阿尔兹海默病的几率为未携带者的5倍以上。携带者的寿命也会更长，50%的携带者将有机会庆祝自己的85岁生日。

大多数老年人都会患有轻度神经衰弱，但是这一突变似乎能够减缓它的发生。突变携带者在85岁时不会患上认知功能衰退（例如失忆健忘）的几率为非携带者的约7.5倍。住在疗养院的冰岛老年人每年接受三次认知能力测试，携带者的测试结果较非携带者的好。

对于Stefánsson而言，这些研究结果说明阿尔兹海默病与认知功能衰退其实是硬币的两面，它们拥有共同的病因——大脑中 β 淀粉样蛋白斑块的形成，即便在未患阿尔兹海默病的老年人中也存在有较小的斑块。Stefánsson指出，病理学家们一直怀疑阿尔兹海默病与正常的老年化改变之间存在着大量的相似之处。他说，如果一种药物能够产生与突变类似的效应，那么这种药物就能够减缓认知功能衰退的发生，也能预防阿尔兹海默病的发病。

Stefánsson等人发现，这个罕见突变能够导致APP的某个氨基酸发生改变。一种名为 β 分泌酶1（ β -secretase 1, BACE1）的分解酶通常在这个氨基酸所处位置的附近区域将APP分解为较小的 β 淀粉样蛋白片段，而这个氨基酸的改变足以降低BACE1的酶解活性。

通过阻碍BACE1的酶解来治疗阿尔兹海默病，这已经不是什么新想法了。十多年来，制药公司一直在研制“BACE抑制剂”，目前有一些抑制剂也已进入了临床试验阶段。Philippe Amouyel是法国里尔市巴斯德研究院（Pasteur Institute）的一名流行病学专家，他认为，Stefánsson的研究可以说明，通过阻断 β 分泌酶分解APP的酶解作用，确实有可能预防阿尔兹海默病的发病。但是他也告诫道，现在还难以准确的确定淀粉样蛋白的毒性作用可能会在什么时候被缓

解。如果为了防止阿尔兹海默病的发生，需要尽早阻断这些毒性作用的话，那么我们就需要设计出一套新的临床试验方案来确定一种有效的治疗方法。

Stefánsson认为，他的研究结果也有力地证明了全基因组测序能够发现那些非常罕见的遗传突变，而这些突变可以让人更加了解常见疾病的发病机制。他坚持认为，大多数的个体差异（包括疾病患病风险）是由常见的遗传变异决定的，但是每个常见变异仅仅很微弱地影响了患病几率。相比而言，罕见突变能够强烈地影响疾病患病风险，但是这仅仅发生在少数患者身上。罕见突变并不能解释大部分的（疾病）机制，但是它们能够从关键机制上阐明这些疾病是如何发生的。他和他的研究团队即将发表有关影响其它疾病（包括卵巢癌和痛风）患病风险的罕见突变的研究论文。他指出，他们将会看到更多的罕见突变。

3. 让人纠结的阿尔茨海默病治疗靶点选择问题

全世界的科研人员都在针对多种神经病变机制进行阿尔茨海默病治疗药物的开发工作，虽然很多研发方案看起来都比较可行，也很有可能成功，但是到目前为止还鲜有成功的案例出现。

对于从事阿尔茨海默病研究的科研工作者来说，2003年可谓是一个大吉大利之年。因为美国食品与药品监督管理局（FDA）就是在那一年批准了第一款用于抑制脑部异常活动的药物——美金刚（memantine）上市的。科学家们已经发现了好几种阿尔茨海默病的潜在作用靶点，药物开发人员可以针对这些靶点开展新药研发工作，至少从目前的情况来看，这个方向还是正确的。

美金刚是目前美国市场和欧洲市场上为数不多的几种能够用于阿尔茨海默病患者，帮助他们延缓身体和智力损伤的药物中的一种。这些药物全都能够增强阿尔茨海默病患者大脑中正常神经元细胞的活力，从而在一定程度和一定时限内填补死亡神经元细胞留下的“空当”，起到一定的掩饰作用。这些药物作用的维持时限一般都会超过半年，但是其中没有一款药物能够真正延缓阿尔茨海默病病情的发展。因此科研人员们已经开始改变策略，不再着重于缓解症状，而是从根本入手，直接解决阿尔茨海默病的致病根源。

截至2011年，有好几款新药进入了后期临床试验阶段，其中有4款药物都是能够“治本”的新药。尽管我们已经取得了这些看起来还不错的成绩，但是还是有很多人对于阿尔茨海默病新药研发工作充满了怀疑。因为现在还没有确切的证据能够表明这些药物真的能够奏效，可是与此同时却有很多人不好看这些药物的前景。

3.1 问题的关键

很大一部分问题在于我们从事药物开发的科研人员对阿尔茨海默病本质的认识还非常不够，因此无法找到合适的药物作用位点。阿尔茨海默病是一系列作用因素长期共同作用的结果，但是在这条漫长的致病链中，有很多环节我们还都不知道，也没有人知道砍断哪个环节就一定能够阻断病情的发展。由于科研经费有限，再加上各种致病假说和潜在的药物作用靶点层出不穷，这都使得药物开发人员无所适从。

尽管存在着众多可能的药物作用靶点，可是在最近进入III期临床试验的4款新药中，有3款新药针对的都是同一个作用靶点——折叠错误的 β 淀粉样蛋白肽段（amyloid- β ）。在阿尔茨海默病患者的大脑里，这种 β 淀粉样蛋白会在神经元细胞之间聚集成团，成为不溶性的蛋白斑块。虽然很少有科研人员会不承认 β 淀粉样蛋白是阿尔茨海默病的致病因素之一，但是有很多人却不认为 β 淀粉样蛋白是一个好的药物作用靶点。

β 淀粉样蛋白斑块是阿尔茨海默病的标志物之一。实际上，大脑扫描成像结果也发现，在阿尔茨海默病症状出现之前的10~15年，这些患者大脑里就已经开始出现这种蛋白斑块了。所以很多科研人员都认为 β 淀粉样蛋白是一个非常好的药物作用靶标，因为针对它们开展治疗甚至还有望起到预防阿尔茨海默病发生的作用。可是单纯的清除 β 淀粉样蛋白却并不能够阻止病情的发展。一旦患者开始表现出阿尔茨海默病的症状，那么再针对 β 淀粉样蛋白进行治疗就不会起到任何治疗作用了。

所以我们可能还是需要多种不同的药物，来阻止或者逆转阿尔茨海默病对人体的认知能力造成的伤害。有一些科研人员认为针对其它作用靶点效果可能会更好，这就是针对神经元细胞里一种叫做神经原纤维缠结块（neurofibrillary tangle）的纤维蛋白聚集斑块动脑筋。这种纤维蛋白斑块是由一种有毒性的tau蛋白聚集而成的，该斑块与阿尔茨海默病患者出现症状的时间早晚密切相关。

还有一些科研人员愿意尝试其它的方法，比如脑部手术，或者尝试临床上用于治疗其它疾病的药物，比如治疗糖尿病的药物或关节炎的药物，看是不是会在阿尔茨海默病患者的治疗上表现出一定的疗效。阿尔茨海默病是一种很复杂的疾病，所以我们应该也会有很多种办法，但是途径太多也容易让人迷路，这就是我们现在面临的处境，很让人头疼。

3.2 阻止被清除

各种证据都显示 β 淀粉样蛋白就是导致阿尔茨海默病的致病凶手。遗传学研究也在家族性阿尔茨海默病（familial Alzheimer's disease）患者家族人群的大脑里发现了异常的 β 淀粉样蛋白，细胞试验和动物试验也都表明这些折叠发生错误的蛋白与大脑神经元细胞死亡以及记忆和行为障碍有关。在近二十年里，基本上所有针对阿尔茨海默病的治疗措施都在围绕 β 淀粉样蛋白做文章，科研人员们想尽了各种办法，比如抑制 β 淀粉样蛋白的产生，或者让不溶的 β 淀粉样蛋白斑块溶解等。

但是 β 淀粉样蛋白可不是那么容易被搞定的。据美国克利夫兰临床研究机构下属的Lou Ruvo脑科学研究中心（Cleveland Clinic's Lou Ruvo Center for Brain Health）的

主任Jeffrey Cummings介绍，以 β 淀粉样蛋白为治疗靶点进行干预的治疗策略还存在一个问题，即应该在阿尔茨海默病病程进展的哪一个阶段进行干预治疗，关于这个问题还存在着太多的不确定性。 β 淀粉样蛋白的生理学背景非常复杂，它的代谢通路就有好几条，所以我们很难以 β 淀粉样蛋白为靶点开展治疗工作。

γ 分泌酶（ γ -secretase）和 β 分泌酶（ β -secretase）这两种酶能够切割淀粉样蛋白前体蛋白（APP），将APP分解成两个不同的部分，其中较小的肽段就是 β 淀粉样蛋白。这些 β 淀粉样蛋白小分子会聚集在一起，成为比较小的、稳定的寡聚物（oligomer），然后这些寡聚物再聚集到一起，就成了致病的不溶性蛋白斑块。在这一系列的步骤当中，每一个步骤都可以是我们用药物开展攻击的突破口。

方案之一就是开发 γ 分泌酶和 β 分泌酶的抑制剂，从源头上阻止 β 淀粉样蛋白生成。但是这么做存在很大的风险，因为这两种分泌酶并不仅仅是APP水解酶，它们还能够水解很多其它的蛋白质，其中就包括非常重要的Notch蛋白。在阿尔茨海默病药物开发史上，近年发生的一件事可谓是最沉重的一个打击，那就是美国印地安那州印第安纳波利斯的礼来制药公司（Eli Lilly）突然宣布终止了正在进行中的 γ 分泌酶抑制剂新药semagacestat的III期临床试验，因为在一次临床实验期间的分析中发现，semagacestat不仅不会减缓阿尔茨海默病的病程发展，反而还会加快病情的进展。

目前礼来制药公司还在调查这种“反常”现象背后的原因。据礼来制药公司负责整个临床试验工作的高级医学顾问Eric Seimers介绍，可能的原因之一就是我们的大脑不允许对 β 淀粉样蛋白进行人为的干预，任何人为的干预措施都会给我们的脑带来不利的影响。当然可能性更大的另外一种解释就是抑制了 γ 分泌酶之后的确可以减少 β 淀粉样蛋白的产生，但是与此同时可能也抑制掉了 γ 分泌酶的另外一种功能，恰好这种功能就是我们人体大脑所必需的。在临床试验中还发现有一些志愿者患上了皮肤癌，这很有可能是semagacestat抑制了 γ 分泌酶，随后影响了Notch信号通路而导致的副作用。

既然抑制 γ 分泌酶宣告失败，那么抑制 β 分泌酶是否可行呢？在水解APP的过程中， β 分泌酶要比 γ 分泌酶的特异性更高，因此很多制药公司都把目光锁定在了 β 分泌酶上面，希望能够开发出疗效更好的 β 分泌酶抑制剂类药物。但是 β 分泌酶的构象却给我们造成了大麻烦，因为我们如果要很好地抑制 β 分泌酶的活性结合位点，就必须造出一个很大的抑制分子，可是这么大的一个分子又不能够通过血脑屏障，无法到达人体的大脑组织里，起不到治疗效果，至少是不可能以口服的方式达到治疗目的的。虽然包括礼来制药公司在内的众多制药公司在开发 β 分泌酶抑制剂的工作中遭受了一些挫折，但他们还是没有放弃，现在已经有一些 β 分泌酶抑制剂进入了初期临床试验阶段。

3.3 以淀粉样蛋白为靶标

虽然几乎所有人都被引导忽略分泌酶的作用，试图直接用被动免疫疗法（passive immune therapy）清除体内的 β 淀粉样蛋白。但是到目前为止，只有两款这类免疫制剂让我们看到了一点希望，它们就是礼来制药公司开发的solanezumab以及辉瑞制药公司下属的Janssen免疫药物研发部门开发的bapineuzumab（这款药物最初实际上是由爱尔兰都柏林的Elan制药公司开发的），这两款药物都属于单抗类药物，它们都能够与

β 淀粉样蛋白结合，并有助于清除它们。目前solanezumab和bapineuzumab都已经进入了III期临床试验，大约有数千名轻到中度的阿尔茨海默病患者参加了临床试验。

美国伊利诺州芝加哥市一家名为阿尔茨海默病协会（Alzheimers Association）的非营利机构的首席医学官和科学官William Thies指出，可能每一个大型制药巨头和一些小型制药公司手里都已经掌握了一些药物，这些药物至少在小鼠动物模型上是能够清除淀粉样蛋白的。但是这些药物在拿到明确的治疗效果之前都不可能进入人体III期临床试验。当然如果淀粉样蛋白致病假说能够得到证实，对这些药物也会是一个好消息。

可是有很多研究证据都表明，一旦患者开始出现阿尔茨海默病的症状，即使再进行治疗，至少是针对 β 淀粉样蛋白进行治疗已经不太可能会得到比较好的治疗效果。针对bapineuzumab药物开展的一次为期18个月的II期临床试验让很多科研人员都产生了疑惑。因为虽然大脑扫描成像结果显示，使用bapineuzumab的确可以减少患者大脑里的淀粉样蛋白斑块数量，但是这种病理学上的改变对患者的认知能力却不能带来丝毫好处。用疫苗进行的试验也得到了同样的结论，因此很多人都开始对这种治疗方案产生了疑问，现在有越来越多的科研人员认为针对 β 淀粉样蛋白的药物可能更大的价值在于预防阿尔茨海默病的发生，而不是在疾病发生之后进行治疗，所以他们主张应该选择尚未出现阿尔茨海默病症状的人群进行这类药物的临床试验。对已经出现症状的阿尔茨海默病患者进行清除淀粉样蛋白的治疗就好像清理刚刚经历了一场大洪水之后的房子，虽然房子还在那，可房子里的东西已经全乱了，可能房子里所有的东西都已经被冲走了。

另外还有一种理论认为这些淀粉样蛋白斑块实际上就是人体大脑的一种自我保护措施，大脑通过这种方式将有毒的 β 淀粉样蛋白寡聚物聚集到一起，固定起来，以降低它们的危害。在阿尔茨海默病免疫疗法开发方面走在前列的Elan公司就基于这种理论开发了一款非常有潜力的产品，那就是scyllo-inositol。据Elan公司的首席科学官Dale Schenk介绍，scyllo-inositol能够与某些 β 淀粉样蛋白的中间结构体结合，阻止它们形成斑块，同时也能够消除它们对大脑神经元细胞的毒性作用。

可是很多人担心，科研人员们可能在一个根本证实不了的假说的基础上浪费了大量的时间和金钱。Cummings指出，他认为 β 淀粉样蛋白是一个没用的靶点，我们现在面临的最大的风险就是一旦bapineuzumab的临床试验以失败告终，那么很多制药公司可能都会放弃阿尔茨海默病这个硬骨头，转向其它更有可能取得成功的疾病研究领域，因为他们毕竟都是企业，最终是以盈利为目的，要对他们的股东负责。

部分于2011年开展临床试验的阿尔茨海默病治疗药物简介

药物名称	目前所处研发阶段	作用机制	所属制药公司
Bapineuzumab	正在进行III期临床试验	针对 β 淀粉样蛋白N末端的人源单克隆抗体	辉瑞制药公司 下属的Janssen公司
Solanezumab	正在进行III期临床试验	针对 β 淀粉样蛋白中间段的人源单克隆抗体	礼来制药公司
静注用免疫球蛋白 (IVIg)	正在进行III期临床试验	从人血中提取的免疫球蛋白, 理论上具有抗 β 淀粉样蛋白和抗炎的作用	百特制药公司
Latrepirdine (Dimebon)	正在进行III期临床试验	理论上具有线粒体稳定作用, 因而能够发挥神经元细胞保护作用, 抑制神经元细胞的功能出现异常	辉瑞制药公司 下属的Medivation公司
Scyllo-inositol / ELND 005	II期临床试验已经结束, 正在计划开展III期临床试验	阻止或抑制 β 淀粉样蛋白聚集	Elan制药公司
亚甲蓝 (Methylthioninium chloride), 商品名 Rember	II期临床试验已经结束, 正在计划开展3期临床试验	作用机制不明, 可能具有抑制 τ 蛋白聚集的作用, 也可能是通过抗 β 淀粉样蛋白聚集的作用来达到治疗目的	TauRx制药公司
CERE-110	正在进行II期临床试验	携带了神经生长因子编码基因的腺病毒载体, 通过开颅手术的方式定向给药	Ceregene公司
PBT2	正在进行IIb期临床试验	是一种小分子金属螯合剂, 能够阻止 τ 蛋白超磷酸化修饰, 也能阻止 β 淀粉样蛋白聚集	Prana生物技术公司
Davenutide/AL-108	II期临床试验已经结束	神经元细胞微管稳定剂, 能够阻止 τ 蛋白超磷酸化修饰和神经纤维瘤结节形成	Allon公司
BMS-708163	正在进行II期临床试验	γ 分泌酶合成抑制剂	百时美施贵宝制药公司
PF-04494700/ TTP488	正在进行II期临床试验	RAGE抑制剂, 能够调节神经胶质活性, 抑制 β 淀粉样蛋白斑块形成	辉瑞制药公司
Tideglusib/NP-12(Nypta)	正在进行II期临床试验	GSK-3抑制剂, 阻止 τ 蛋白超磷酸化修饰	Noscira公司

3.4 tau蛋白致病理论

就在 β 淀粉样蛋白的致病性还没有被最终确定的时候，很多科学家就已经把目光转移到就在 β 淀粉样蛋白的致病性还没有被最终确定的时候，很多科学家就已经把目光转移到了另外一个嫌疑犯身上，那就是tau蛋白。

tau蛋白的主要作用就是在正常的神经元细胞里对微管（microtubule）这种细胞结构起到稳定的作用。不过在我们人类患上阿尔茨海默病或者其它tau病（tauopathy，这是一大类神经变性疾病，主要是由人体大脑中的tau蛋白发生病理性聚集所致）时，tau蛋白会发生重度磷酸化修饰，在神经元细胞里大量聚集，从而失去正常的功能，不能起到微管稳定作用，导致微管崩塌，最终形成神经纤维瘤结节（neurofibrillary tangle），阻断了正常的神经信号的传递作用。

可是美国纽约州Feinstein医学研究所（Feinstein Institute for Medical Research in Manhasset, New York）负责研究阿尔茨海默病的专家Peter Davies认为，单就淀粉样蛋白和tau蛋白中的任何一个都不足以导致阿尔茨海默病发生，它们两者再加上神经纤维瘤结节的共同作用才与阿尔茨海默病的临床症状关系更为密切。Davies指出，如果你的脑袋里可以存在大量的淀粉样蛋白，没关系，这不会让你痴呆的。可是如果tau蛋白再出了问题，那你可就麻烦了。

Davies这帮人称自己作“tau理论者（tauists）”，因为他们相信tau蛋白才是阿尔茨海默病的关键。现在这帮tau理论者正在研究如果干扰tau蛋白的磷酸化反应，或者干扰tau蛋白的磷酸化酶，是不是有可能减缓阿尔茨海默病的发展，甚至起到逆转整个病程的作用。不过Davies也表示，除非你能让tau蛋白恢复功能，并且让阿尔茨海默病患者的症状有所改善，不然谁都不知道这种理论是不是正确的。

有关tau蛋白的研究所取得的进展要比对 β 淀粉样蛋白的研究缓慢得多，这部分是由tau蛋白还不如 β 淀粉样蛋白的关注度高所致，故对tau蛋白投入的资源也要少很多，另外一部分原因就是tau蛋白和 β 淀粉样蛋白不一样，tau蛋白是人体内的正常蛋白，它在维持细胞正常运转方面起到了不可缺少的关键作用。尽管困难重重，但还是有很多科研人员没有放弃，一直在努力工作，现在至少已经有一款针对tau蛋白的药物已经进入II期临床试验了。2011年4月份，西班牙马德里的Noscira生物制药公司对一款针对tau蛋白磷酸酶GSK-3的抑制剂药物进行了欧洲药物疗效实验（European efficacy trials）。其实这已经是第二款进入人体临床试验阶段的GSK-3抑制剂药物了。第一款GSK-3抑制剂药物是lithium，不过由于lithium临床试验的规模比较小，所以没能得到确切的结论。

有关tau蛋白的治疗问题，最大的一个谜团是老药新用方案。2008年，新加坡TauRx制药公司的科研人员发布了一个让整个业界轰动的消息。他们当时对亚甲蓝（methylene blue，又称美蓝，是一种已经过时的抗疟药物，也被用于治疗尿道感染和躁狂、抑郁双相型障碍综合症）这种药物进行了一点改造，然后对321名轻到中度的阿尔茨海默病患者进行了疗效测试。84周之后，服用这种药物的实验组人群在认知功能减退方面要比对照组人群好81%。

TauRx制药公司的科研人员还宣称他们开发的这款名为Rember的药物还能够抑制tau蛋白聚集，但是他们却一直没有公布相关的研究数据。可是这款药物明显是一款历史悠久的老药，安全性毋庸置疑，那么TauRx制药公司为什么要这么做呢？他们公布的

试验结果到现在还是一个迷。另外一个独立的调查机构至少在动物模型上研究发现，这款亚甲蓝药物可以清除 β 淀粉样蛋白，但是对tau蛋白却没有丝毫的作用。虽然疑点重重，可是TauRx制药公司还是在欧洲和美国为他们计划在今年12月开展的临床试验项目大量招募阿尔茨海默病患者作为志愿者，他们还计划进行更大规模的III期临床试验。

3.5 延缓病情进展

阿尔茨海默病是一种大脑神经元细胞发生死亡，从而使神经通路被打断而导致的疾病。由于神经元细胞死亡，神经冲动、各种想法、大脑记忆等功能全都不能正常完成。因此除了针对 β 淀粉样蛋白和tau蛋白开发药物之外，还有很多人和很多药物着眼在如何保护神经元细胞，减缓病情进展，而不是逆转病情的问题上。

美国圣地亚哥的Ceregene公司开发的CERE-110就属于这一类保护性药物。CERE-110是一款转基因产品，能够表达神经生长因子（nerve growth factor, NGF）。这是一种神经元营养因子，是所有神经元细胞必需的一种因子。由于NGF不能通过血脑屏障，再加上只有受损的神经元细胞才需要这些NGF编码基因，所以我们只能通过手术的方法给受损神经元细胞定向输送CERE-110。

虽然做开颅手术不象打针吃药这么简单，可是据CERE-110的发明人，美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的Mark Tuszynski介绍，到目前为止他已经做了一百多例这种手术，还没有出现过安全问题，一次手术只需要几个小时而已。Tuszynski表示，这种手术不能根治阿尔茨海默病，但是我们希望这种方法能够让更多的神经元细胞幸存下来，能够部分减轻对阿尔茨海默病患者的症状，提高他们的生活质量。

从1983年开始就已经在俄罗斯被用作抗组胺药物的Dimebon也具有神经元细胞保护作用。在2008年为Dimebon开展了一个仅有155名轻到中度阿尔茨海默病患者参加的小规模II期临床试验，可是却得到了一个出人意料的好结果。用药组的认知能力和日常生活自理能力都有了明显的提高，而且疗效可以持续12个月的时间。

但是另外一次更大规模的试验却没能得到同样让人振奋的结果。2010年，为Dimebon开展了首次大规模的III期临床试验，结果在用药组和对照组间没有发现任何的差异。而第二次III期临床试验还是失败了。美国南加州大学（University of Southern California）的Schneider对此发表评论，指出‘有很多类似于Dimebon的药物，我们都不知道它们的作用机制，但是还是有很多科研人员对它们乐此不疲，真不知道这个时候他们的科研素养都去哪了’。

阿尔茨海默病将自己的秘密隐藏得非常深，我们到现在也还没有认清它的真面目。所以科学家们就想到了各种各样的治疗方案，不过基本上所有人都同意针对淀粉样蛋白、tau蛋白一类的靶点开发阿尔茨海默病治疗药物。阿尔茨海默病协会的Thies表示，‘我们手头现在已经有很多药了，所以我们拥有各种可能性’。这就是我们现在需要的。目前的问题只是没人知道哪种药物的疗效最好而已。

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

联系人：蔡小姐

4. 寻找理想的阿尔茨海默病疫苗产品

经历了十年的挫折和失望之后，阿尔茨海默病疫苗又一次给我们带来了一线希望，人类将有可能依靠这些疫苗改善阿尔茨海默病患者的临床症状，甚至最终还有可能彻底预防患上这种疾病。

让人体自身强大的免疫保护力来攻击人体自身蛋白，这似乎太不靠谱了（因为存在自身免疫耐受机制，对自身抗原耐受是免疫系统的重要特征），而且即便真的能够成功，风险也是相当大的（有可能导致自身免疫性疾病）。可是几乎所有开发阿尔茨海默病疫苗或免疫疗法的科研人员全都是这么想的，他们也的确都是这么干的。他们的目标就是 β 淀粉样蛋白（由神经元细胞表达的小分子量蛋白）。科学家们还不了解 β 淀粉样蛋白这种呈自由漂浮状态的蛋白究竟有何功能。但是科学家们能够肯定一点，即这种 β 淀粉样蛋白彼此之间是不太容易聚合在一起的，而且科学家们认为这种聚合态的 β 淀粉样蛋白是导致阿尔茨海默病的主要致病原因。

世界上第一款针对阿尔茨海默病的疫苗是由爱尔兰都柏林的Elan制药公司（Dublin-based Elan Pharmaceuticals）开发的AN-1792。这款疫苗针对的靶标就是一种极易聚合的 β 淀粉样蛋白—— $A\beta 42$ 蛋白。在脑内存在阿尔茨海默病患者典型病损—— β 淀粉样蛋白斑块的小鼠试验中发现，这种疫苗似乎非常有效，因为这种疫苗能够在小鼠体内刺激出大量针对 β 淀粉样蛋白的抗体，这些抗体可以“融化”老年小鼠脑内已经存在的 β 淀粉样蛋白斑块，而且还能够阻止年轻小鼠脑内形成新的斑块。可是这款疫苗在人体临床试验上的表现却惨不忍睹，参加临床试验的患者会表现出脑膜脑炎（meningoencephalitis，这是一种由异常免疫细胞破坏人体大脑和脑膜的炎症反应性疾病）的症状，因此Elan制药公司在2002年不得不停掉了AN-1792疫苗的首次大规模临床试验项目。

之后的各种努力也没有取得很好的进展。作用比较缓和的第二代 β 淀粉样蛋白疫苗也已经进入了临床试验，可是很多科研人员都不看好这类产品，因为他们担心这种疫苗在阿尔茨海默病患者这样的免疫机能较弱的老年人体内不太可能诱发人体产生出比较强、而且滴度较高的保护性抗体。用实验室中人工制备的 β 淀粉样蛋白抗体进行被动免疫治疗可能可以解决这个问题，但是这类抗体制剂在临床试验中的表现也不理想。

还有一种产品也给大家带来了一点希望，那就是将多份人体血清抗体混合制成的静脉注射用免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIg）。这种制剂早已广泛应用于临床了，它主要被用于治疗那些因为各种问题（比如遗传疾病）致使机体免疫力低下的患者，帮助他们建立体液免疫，或者对一些比较罕见的自身免疫性疾病患者起到一种免疫调节的作用。

美国纽约康奈尔大学Weill Cornell医学院（Weill Cornell Medical College of Cornell University）的神经学家Norman Relkin和他的同事Marc Weksler早在2002年就已经使用这种IVIg制剂治疗阿尔茨海默病了。他们当时发现，在阿尔茨海默病患者体内，针对 β 淀粉样蛋白的抗体的滴度相较同龄正常人会偏低一些。于是Relkin等人就决定在8名患者身上开展一次为期6个月的小规模试验。当时Relkin的想法很简单，既然这

些阿尔茨海默病患者体内缺少这些抗体，那么我们就给他们补充一点呗，因为正常人体内这种抗体的滴度比较高，所以抗体来源不是问题。

没想到实验结果出奇的好，8名受试者中有6人的认知状况出现明显好转，还有1人病情得到稳定，只有1人效果不明显。于是他们扩大了实验规模，招募了24名患者进行了新一轮的临床试验。Relkin再一次发现了这些IVIg抗体的神奇疗效，在使用安慰剂的对照组中，8名患者的症状全都没有好转，但是在治疗组中，16名患者在接受治疗的前半年内，临床症状几乎全都有不同程度的好转，不论是认知能力还是日常生活质量都有所提高，这些患者的病情几乎都能恢复到6~18个月以前的水平。另外，这种治疗效果还能够持续相当长的一段时间，在一部分患者中甚至超过了两年。

4.1 将科研成果转化成现实中可以使用的药物

小型临床试验的结果一般都不能在较大规模的临床试验中得到重复。但是Relkin这次却是个例外，他们的实验结果非常令人鼓舞，有一些临床医生在临床治疗中甚至已经（超）范围使用（off-label）了这些IVIg制剂。经过治疗之后患者的认知能力和行为能力的确都有非常显著的改善，而且相关的分子标志物水平也会出现明显的改变，比如患者脑脊液中 β 淀粉样蛋白的含量会降低，大脑萎缩的情况也会有所减缓等。实际上据Relkin介绍，经过IVIg抗体治疗之后，这些患者的脑萎缩情况基本上已经和同龄人的正常水平相差无几了，这实在是一个令人振奋的发现。

美国国家老龄化研究院（US National Institute on Aging）和数家能够生产IVIg抗体制剂公司之一的美国伊利诺州的百特生物科技公司（Baxter BioScience of Deerfield, Illinois）正在联手开展一项针对400名阿尔茨海默病患者的大规模临床试验工作。该项目的实验结果将于2012年年底公布。如果这次实验成功了，那么美国食品与药品监督管理局（FDA）将有史以来第一次批准一款真正用于治疗阿尔茨海默病，而不仅仅是只能缓解阿尔茨海默病症状的药物上市。

但是故事到现在还没有结束，而且情况恰恰相反，这还刚刚只是一个开始。因为IVIg抗体并非那么完美，它还存在许多问题。比如它的治疗效果并不非常显著，只能说有一点效果而已。另外，这种IVIg抗体的治疗窗口也非常窄。从目前已有的小型临床试验结果来看，开始接受IVIg抗体治疗的时间越晚，疗效会越差。

药物的成本和来源也是一个问题。因为在临床试验中，患者接受的全都是每两周注射一次高剂量IVIg抗体的疗法，而且这些患者很有可能在后半辈子的时光里全都要依赖这种IVIg抗体药物，可是每次注射都需要花费数千美元，这可不是一笔小数目。更糟糕的是，这种IVIg抗体只能依靠志愿者捐赠这一条途径获得，所以来源十分有限，远远不能够满足阿尔茨海默病患者们的需要。鉴于此，Relkin表示，他们需要根据IVIg抗体的作用机制开发出新一代的治疗产品，这种新产品必须是容易制备，而且价格便宜的产品。

与很多其它的阿尔茨海默病疫苗不同，IVIg抗体存在好几条可能的作用机制。其中有一些抗体能够让 β 淀粉样蛋白解聚，另外还有一些抗体则具有抗大脑炎症反应的作用，或者能够抑制tau蛋白（tau protein，这是一种在中枢神经系统神经元细胞内多见的蛋白，它具有稳定微管的作用，如果tau蛋白丧失功能，不能稳定微管结构，就会引

起阿尔茨海默病一类的痴呆症疾病)的聚集,大脑炎症反应和tau蛋白聚集同样也会让人变成痴呆。**Relkin**指出,他们正在讨论的是一种非常复杂的疾病,可能有好多种不同的致病机制在其中发挥作用,这些致病机制可能是同时发挥作用,也可能是以某种先后顺序在发挥作用。所以从这个角度来看,IVIg抗体是一种比较合适的阿尔茨海默病治疗手段。

不过**AN-1792**等其他大型制药公司开发的阿尔茨海默病疫苗采用的策略就完全不同了,这些疫苗都是直奔 β 淀粉样蛋白而去的,它们针对的都是天然状态下单体的 β 淀粉样蛋白分子,以及在阿尔茨海默病患者大脑和脑血管中常见的、不可溶的、长链的、能够形成淀粉样蛋白斑块的多聚体分子。可是这些疫苗都没能取得成功,这说明对于阿尔茨海默病患者来说,这些单体或多聚体分子可能并不是非常合适的药物靶标分子。

到目前为止,在所有这些疫苗产品中只有一例进行了疗效测试,它就是**Elan**制药公司开发的被动抗 β 淀粉样蛋白制剂(**passive anti-amyloid- β antibody infusion**)——**bapineuzumab**,该产品已经进行了II期临床试验。不过试验结果却并不理想,**bapineuzumab**的疗效可以说是微乎其微,而且更糟糕的是,如果大剂量使用**bapineuzumab**,还会造成人体大脑水肿,甚至还会让某些脑血管里有大量 β 淀粉样蛋白沉积的患者出现脑部微血管渗血的现象。尸体解剖和大脑成像检查都发现,**bapineuzumab**和**AN-1792**这两种产品尽管能够减少患者大脑里 β 淀粉样蛋白斑块的数量,但是它们全都不能延缓阿尔茨海默病的病情进展。

原因之一可能是这些疫苗只能解决 β 淀粉样蛋白斑块的问题,但是却不能够解决脑部炎症反应或tau蛋白聚集的问题。另外还有一种可能就是这些疫苗不能有效地清除微小的、可溶性 β 淀粉样蛋白寡聚物分子,其实这种寡聚分子的危害更大,而且它们似乎还能够促进tau蛋白的聚集。

Relkin认为,IVIg抗体制剂的近期治疗效果可能就是源于它们能够清除 β 淀粉样蛋白寡聚物分子的能力,他进一步指出,研究表明,如果给试验小鼠注射抗 β 淀粉样蛋白寡聚物分子的抗体,那么在24小时之内就能够逆转这些 β 淀粉样蛋白寡聚物分子给小鼠造成的记忆力损伤。IVIg抗体这个发现实在是太棒了,它既可以帮助我们治疗阿尔茨海默病患者,同时还为我们指明了一个方向,可以帮助我们认清阿尔茨海默病的发病机理,为将来开发更多、疗效更好的药物奠定了基础。

4.2 理想的疫苗产品是什么样子的?

将来,我们还可以利用疫苗产品来治疗早期或中期患者,以取得更好的治疗效果。一些科研人员认为,在痴呆症状出现之前, β 淀粉样蛋白早就已经在发挥致病作用了。现有的疫苗全都能够在这段临床前期发挥比较好的作用,将各种 β 淀粉样蛋白全都控制在比较低的水平上。

但是另外一些科学家则希望能够开发一种只针对 β 淀粉样蛋白聚合物,而不针对 β 淀粉样蛋白单体分子的疫苗产品。据**Relkin**介绍,在IVIg抗体中发现的天然抗 β 淀粉样蛋白抗体可能就属于这一类抗体。

据美国加州大学尔湾分校(**University of California, Irvine**)从事阿尔茨海默病疫苗开发的科研人员**Charles Glabe**介绍,他们认为这些 β 淀粉样蛋白聚合物才是致病的

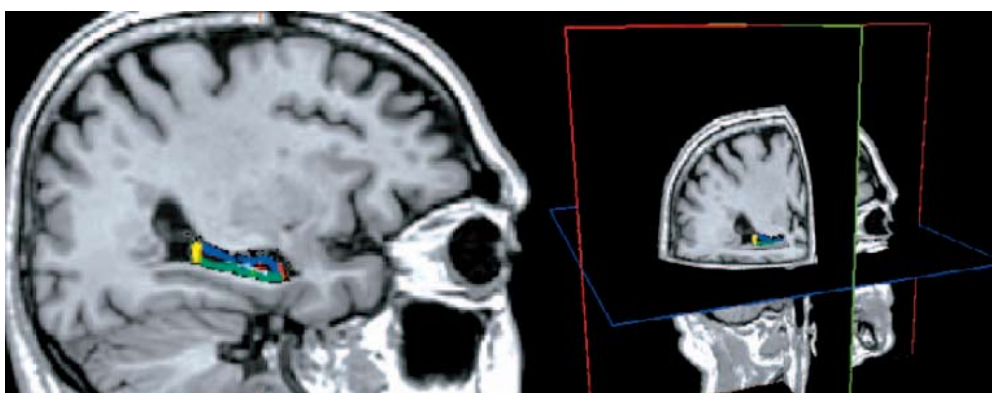
元凶，所以它们才是我们需要攻击的目标。而且只有针对这些聚合物分子开发药物才能够在取得最佳治疗效果的同时，又能够将副作用减少到最低限度。

为了开发这种特异性的抗体，Glabe等人人工合成了一些肽段，这些肽段具有特定的分子结构，但是它们全都不含有人体自身蛋白的氨基酸序列，这样能降低诱发人体自身免疫病的风险。Glabe等人用这些人工合成肽段在动物模型上进行了免疫试验。结果发现，在小鼠阿尔茨海默病动物模型上，这些人工肽段疫苗能够有效地减轻大脑病变的程度，还能够改善许多与记忆相关的行为能力，其疗效与那些“广谱”抗 β 淀粉样蛋白抗体一样棒。从理论上来说，由这类疫苗刺激机体产生的抗体同样能够与和其它疾病相关的蛋白聚合体结合，比如与帕金森氏病（Parkinson's disease）有关的 α 突触核蛋白（ α -synuclein）或疯牛病（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）相关的朊蛋白（prion protein）等，所以也可以用同样的方法开发出针对其它疾病蛋白分子的疫苗，用来治疗上述这些疾病。

到目前为止，还没有一种第三代疫苗（即上述这种疫苗）产品进入临床试验阶段，但是很快就会有。“如果有一种产品在临床试验中表现出非常好的疗效，那么大家的热情就会被点燃。”Glabe说道。Glabe对IVIg抗体的成功也非常欢迎，因为IVIg抗体实际上和针对 β 淀粉样蛋白寡聚分子疫苗的作用机制是一样的。Glabe接着介绍说：“但是投资者们却往往将所有的免疫疗法全都看作是一样的，所以他们只会看疫苗是不是有投资价值，却不知道不同的疫苗之间其实是非常不一样的。”

5. 寻找阿尔茨海默病的生物标志物

5.1 寻找新的生物标志物



对阿尔茨海默病患者大脑的海马区（hippocampus）进行扫描有助于了解疾病的进展情况，因为这个区域是与阿尔茨海默病病情最密切的一个部位。

建立新的能够对阿尔茨海默病患者脑组织发生的改变，以及血供变动情况进行跟踪和监测的检测方法和技术对于阿尔茨海默病治疗药物的开发工作，以及药物评价工作都有非常重要的价值。

上述这个意见是Neil S. Buckholtz对阿尔茨海默病药物研究工作多年没能取得进展有感而发的一点建议。自2003年以来，FDA还没有批准过一款治疗阿尔茨海默病的新药上市。目前市场上能够买到的药物也都只是对症治疗的药物，都不能延缓病程的进展，也不能改变患者的预后，而且这些药物的疗效都只能维持很短的一段时间。还有一部分患者用过这些药之后根本不能解决任何问题。

一般来说，研发一款新药至少需要十几年的时间，花费20亿美元以上，才有可能投入临床应用。而且开发新药的失败率非常高，尤其是开发作用于大脑的药物更加难以成功。再加上目前对阿尔茨海默病的研究工作还处于最基础的致病机制研究阶段。尽管我们已经在阿尔茨海默病患者脑组织里发现了两种异常的蛋白—— β 淀粉样蛋白和tau蛋白，但是我们还不能肯定这些蛋白究竟是导致阿尔茨海默病发病的原因，还是人体患上阿尔茨海默病之后产生的结果。

有一些从事阿尔茨海默病研究的科研人员认为最近进入临床试验阶段的阿尔茨海默病治疗药物最终都会失败，因为他们选择的实验对象都是处于病情晚期的患者，这已经到了不可逆的阶段，即便清除掉他们脑内的 β 淀粉样蛋白也不会对他们有任何的帮助。如果要改变阿尔茨海默病的病程，那么就应该及早介入，而且针对当时的发病机制进行干预，这样才有可能取得成功。所以我们需要更好的生物标志物，帮助我们监测病情的进展情况，这样才能够针对疾病所处的阶段，在恰当的时候选择恰当的药物进行治疗。

现在我们已经取得了一定的进展。就在2011年，美国国立健康研究所（NIH）下属的美国国家老龄化研究所（NIA）和阿尔茨海默病协会（Alzheimer's Association）共同介绍了另外一种不同的阿尔茨海默病的思路。这是27年来第一份阿尔茨海默病诊疗指南，这份指南不仅有助于指导和阿尔茨海默病相关的基础科学研究，而且还有助于我们开发各种阿尔茨海默病的治疗药物和诊断技术。这份指南将阿尔茨海默病的病程分为了三个阶段，分别是临床前阶段（preclinical）、轻度认知能力障碍阶段（mild cognitive impairment, MCI）和痴呆症（dementia）阶段。

这份指南还列出了人体脑部、血液和脑脊液中出现的哪些改变是和阿尔茨海默病有关的详细指标。研究人员常常会用到这些分子标志物来判断患者是不是患上了阿尔茨海默病，或者根据这些指标来评价疾病已经进展到何种程度。但是目前在医院里还不能将这些检测作为常规的检测项目，因为还需要更多的实验数据加以验证。Buckholtz希望在今后出台的修订版指导意见中列出的分子标志物检查能够应用于临床，帮助临床医生们改善阿尔茨海默病的诊疗水平。更重要的是，这份指南给我们提供了另外一些有价值的信息，这些信息有助于我们决定能不能开展阿尔茨海默病的预防临床试验。

阿尔茨海默病神经影像项目（Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI）也在寻找阿尔茨海默病相关分子标志物的工作中做出了不小的成绩。ADNI是一个公共资源和私人资源合作开展的项目，他囊括了来自学术科研单位和制药公司、生物技术公司等各个领域的专家。该项目目前正在验证哪些检测手段才最适合阿尔茨海默病的临床诊断工作，能够用于评价阿尔茨海默病的病程进展情况，比如是处于临床前期，

还是MCI期，或者已经进展到了轻度痴呆还是严重痴呆等。这些候选检测手段包括临床神经生理学检查、核磁共振成像技术（magnetic resonance imaging, MRI）、正电子发射断层成像技术（positron emission tomography, PET）、遗传学筛查技术、血液检测和脑脊液检测等。还可以将这些检测手段与新药的临床试验相结合，用来评价药物疗效和作用。ADNI的研究结果将完全免费开放，全世界感兴趣的人全都可以自由浏览他们的实验结果。

但是仅仅这些还远远不够，还有很多工作需要完成。在临床前药物开发工作中，我们必须找到一种合适的分子标志物，帮助我们准确地判断这些药物在人体上的治疗反应，只有拿到了这些结果，我们才有可能进入人体临床试验阶段。这是因为动物模型完全不能很好地反映药物在人体上的作用情况，我们不能根据动物实验的结果来预测人体临床试验的结果。而到了人体临床试验阶段，最主要的问题就变成了如何从II期临床试验进入到III期临床试验，这是因为有很多新药在II期临床试验时的表现都非常好，可是它们全都在III期临床试验中一败涂地。所以我们需要新的检测手段，为新药开发工作“保驾护航”。

NIA已经建立了一整套的资助方案，帮助科研人员开发可用于阿尔茨海默病诊断的新技术。这其中有很大一块工作就是寻找新的诊断分子标志物。比如寻找临床前转化分子标志物（preclinical translational biomarker），它们可以帮助判断这些药物在临床治疗中的潜力，而寻找临床标志物（clinical biomarker）则有助寻找药物的作用靶标以及确定用药剂量。实验发现，在上述这些候选选手中，MRI、PET以及血液和脑脊液中的分子标志物检测是最有价值的。

Buckholtz相信只要公共资源和民间机构携起手来，就像ADNI这样，那么一定会攻克这个难关，帮助开发出的新药尽快从临床前研究阶段进入到临床试验阶段。我们现在主要关注的是临床前阶段，但是我们也希望非公立机构们能够改变以往的思路，尤其是生物公司们应该做出改变，能够和其他公司，和其他科研单位等机构分享信息。不过NIH和NIH基金会（该基金会负责掌管ADNI项目中的非公立机构部分）有可能能够帮我们做到这一点——促进信息的分享，加快分子标志物的寻找工作。将来建立起一整套分子标志物标准化检测体系，这既可以用于临床前药物的疗效评价，又可以帮助临床医生们合理选择用药。而且这套体系还有助于推进新药的开发工作，造福阿尔茨海默病患者和他们的家人。

5.2 阿尔茨海默病预警信号

科学家们寻找能够预示阿尔茨海默病的行动正在进行中，其中有一个团队已经走到了最前面。

美国宾夕法尼亚州费城的宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）实验室在长达6年里每个星期都会收到各地送来的血液标本、脑脊液标本和尿液标本样品。宾大的科研人员会将这些样品进行登记、分类、打上标签，然后一排排地放到7个大冰箱里储存起来。

到目前为止他们已经收集了1.4万份样品，这些样品被分装到16万个试管里。每一

支试管在这群科学家眼里都是无价之宝。据宾夕法尼亚大学阿尔茨海默病研究中心的主任John Trojanowski介绍，这里还有后备冰箱和报警系统，一旦停电他们能够立即启动备用冰箱，保证样品万无一失。

他们如此小心并不是没有道理的。这些标本，以及与之配套的详细病历记录资料、认知评价数据、临床检查结果以及高分辨率的大脑扫描成像结果全都是这家中心数据库里最高等级的数据，至少阿尔茨海默病神经成像项目组（Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI）是这么认为的，因为他们能够收集到这么多详尽的有关阿尔茨海默病患者标本的资料是非常不容易的。Trojanowski就是ADNI项目里负责生物标志物筛选工作的项目负责人。

目前，对阿尔茨海默病的诊断还得依靠患者死后的脑组织病检才能确定。但是在很多患者还活着的时候我们最好的诊断方法只能是对他们的行为能力和记忆力进行评价，然后再进行鉴别诊断，排除患上其它疾病的可能性，这样才将他们诊断为阿尔茨海默病患者。临床医生们一直都在努力寻找能够可靠的用于阿尔茨海默病诊断，以及病情分期的标志物。

当然，如果真能找到这样的标志物将是临床医生和患者们的一大福音，可是这些标志物同样也会是科研工作者们的好帮手，因为他们可以利用这些标志物对用于治疗阿尔茨海默病的新药的疗效进行评价。目前有关阿尔茨海默病发病机制最为流行的假说就是 β 淀粉样蛋白沉积假说。该假说认为，这些蛋白在患者大脑内形成不溶的淀粉样蛋白斑块沉积物，杀死患者的脑细胞，使患者的大脑逐渐丧失功能而致病。

“制药公司们也都根据这个理论开发出了一系列能够清除淀粉样蛋白，或者抑制淀粉样蛋白合成的药物。可是他们却没有一个好的指标能够评价这些新药的药效。很明显，大脑扫描成像结果和生物标志物是两大重要评价指标。”美国加州大学旧金山分校医学、放射学和精神病学教授，同时也是ADNI项目研究员的Michael Weiner介绍道。

5.2.1 涉及全世界的合作项目

ADNI项目于2004年正式启动，是全世界有关阿尔茨海默病研究规模最大、耗时最长的一个项目。ADNI项目的目标就是发现有助于阿尔茨海默病诊断和疗效评价的生物标志物。目前他们已经发现了几个比较有希望的候选标志物分子。

ADNI项目耗资1.6亿美元，这笔巨资由美国国立健康研究院（NIH），两家非赢利机构——阿尔茨海默病协会（Alzheimer's Association）和阿尔茨海默病药物研发基金（Alzheimer's Drug Discovery Foundation），以及包括默克公司、阿斯特拉捷利康公司、辉瑞公司和葛兰素史可公司等世界知名制药公司共同承担。据Weiner介绍，这是NIH有史以来由公共机构和私人机构合作成立的规模最大的一个科研项目。

到目前为止，ADNI项目遍布美国和加拿大的59个实验中心已经招募了1000多名志愿者。他们还在欧洲、日本、澳大利亚和世界其他国家和地区设立了合作研究中心。Weiner他们的目的就是要打造一个遍布世界各地的实验研究网络，这个网络的所有成员都会用同一套标准进行研究，而科研成果也会在各个成员之间完全共享。这样在进行新药临床试验的时候也能够比较方便地在全世界范围内开展工作，还有利于比较各国之间存在的差异。

ADNI项目是所有寻找阿尔茨海默病分子标志物研究工作中获资助最多的一个项目，但是该项目绝不是这类研究工作中唯一的一个项目。全世界还有数十个研究团队在努力地工作着，他们有的在分析大脑成像结果，有的在分析DNA序列变异信息，有的在研究基因表达谱改变情况，还有的在分析相关的蛋白质分子和免疫分子等。每一个课题组的目标都是发现可用于阿尔茨海默病诊断或者病程判断和疗效评价的标志物。

5.2.2 清晰的画面

Weiner希望能够开展多点研究（multi-site study），对核磁共振成像技术（MRI）和正电子放射断层造影成像技术（PET）这两种都能够检测大脑结构和代谢情况改变，但是又毫不相同的大脑成像技术进行一番比较。为此Weiner联系了好几家制药公司，但是由于开展这种研究成本太高，所以没有人愿意与他合作。

后来Weiner又找到了美国国家老龄化研究所（NIA）老年痴呆部门（Dementias of Aging Branch）的头Neil Buckholtz。Buckholtz刚好也有同样的打算，于是两人一拍即合，并且终于在1年之后有了ADNI项目。

他们最初一共招募了800名志愿者，其中有200人是阿尔茨海默病患者，有400人存在轻度的认知能力障碍（mild cognitive impairment, MCI，这种患者极有可能发展为阿尔茨海默病），还有200人是同龄的健康对照者，其中也包括Weiner本人。经过了大约1年的PET和MRI标准化操作培训之后，他们开始用PET技术和一种叫做FDG的放射性葡萄糖造影剂对这些志愿者大脑的代谢情况进行了检测，同时也用MRI技术对志愿者大脑特定区域的脑容量进行了测量。

同时Weiner团队也对志愿者血液和脑脊液中相应的化学指标进行了检测，其中就包括 β 淀粉样蛋白的水平、tau蛋白的水平、神经细胞细胞膜组份磷脂（sulphatide）的水平、标志氧化压力的物质异构前列腺素（isoprostane）的水平和同型半胱氨酸（homocysteine）的水平等，上述所有这些检测指标全都与阿尔茨海默病有关。据Weiner介绍，ADNI项目的主要目标就是对其他人的科研结论进行验证。从中找出可靠的、能够重复的、并且具有临床意义的检测指标。

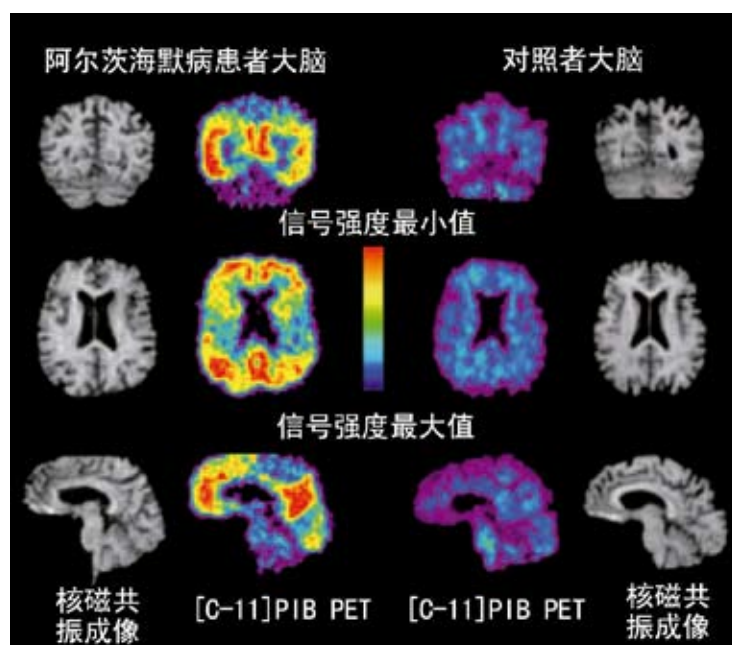
5.2.3 敏感的标志物

随着上述这些研究结果不断地公布，目前已经出现了几个比较有希望的候选标志物分子，但是还有很多其它的分子全都不幸落选了。比如研究发现，脑脊液中的磷脂水平、异构前列腺素水平和同型半胱氨酸水平都和阿尔茨海默病的患病风险以及疾病进展情况没有关系。不过人体血浆中同型半胱氨酸的水平有助于区分MCI和健康人群，但是不能区分MCI和阿尔茨海默病患者。

最终，科研人员们从脑脊液中发现了两个比较敏感的生物标志物，它们可以用于阿尔茨海默病的检测工作，而且还能够用于判断MCI是不是会转变成阿尔茨海默病。第一个标志物是脑脊液中的tau蛋白总水平，第二个标志物是脑脊液中从淀粉样蛋白前体（amyloid precursor protein）上切割下来的、由42个氨基酸组成的 β 淀粉样蛋白肽段。而能够用于健康对照人群，判断他们大脑功能减退的最好指标则是磷酸化修饰的tau蛋白（P-tau）的水平。

大脑扫描成像技术也有助于发现人体大脑中与认知功能减退相关的结构改变线索。对晚期阿尔茨海默病患者进行脑部MRI扫描可以发现他们大脑的颞叶（temporal lobe，该区域负责记忆功能）和海马区（hippocampus，该区域与空间定位功能有关）都有萎缩的迹象，而患者的脑室（ventricle）部分会有扩大。FDG-PET扫描则发现认知功能减退与脑代谢水平降低的关系最为密切。

就在ADNI项目启动之后不久，美国宾夕法尼亚州匹兹堡大学（University of Pittsburgh, Pennsylvania）的科研人员开发出了一种新型的PET技术。他们使用了一种叫做“匹兹堡复合物B（Pittsburgh compound B, PiB）”的放射性标记的造影剂，在这种造影剂的配合下，利用PET扫描技术可以很清楚地看到患者大脑里的淀粉样蛋白斑块。



如图所示，匹兹堡复合物B（PiB）■正电子放射断层造影成像（PET）技术能够清晰地显示出大脑里的淀粉样蛋白斑块信号。

ADNI项目很快就采纳了这项技术，再与脑脊液检测技术相结合，结果发现在大脑中出现更多 β 淀粉样蛋白聚集的时候，脑脊液里可溶性 β 淀粉样蛋白的水平就会随之降低。这不仅确定了PiB-PET扫描的检测价值，同时也进一步证实脑脊液 β 淀粉样蛋白水平的诊断价值。

美国明尼苏达州罗切斯特市Mayo临床试验中心（Mayo Clinic in Rochester）的Ronald Petersen是ADNI项目中临床试验工作的负责人，他认为现在说这几个指标比较可靠还为时过早，但可以说至少已经取得了一点小成绩了。

相对于Petersen的谨慎，制药公司们可要胆大得多，他们早就已经在新药的临床试验工作中开始使用ADNI的检测指标了。与此同时，ADNI项目也没有就此罢手，他们还在继续寻找其它的生物标志物。

5.2.4 阿尔茨海默病的初期阶段

Kaj Blennow是瑞典哥德堡大学（University of Gothenburg）的神经化学教授，他同时也是欧洲ADNI项目组的成员之一。据他介绍，即便已经找到了非常好用的生物标志物，现在也还没有可靠的药物来验证这些标志物是不是真的那么可靠。

ADNI项目可能已经开始生物标志物的验证工作了，但是他们的工作绝不仅限于此。“通过ADNI的研究已经证实，在人体出现痴呆症状之前，大脑里的病理改变早就已经发生了。” Weiner说道。研究发现，在70岁以上的老年人群中，如果他们大脑里出现了 β 淀粉样蛋白，那么他们患上阿尔茨海默病的几率就会升高许多。

实际上，在NIH最新公布的阿尔茨海默病诊疗指南中就已经将MCI和临床症状出现之前的阶段全都涵盖在内了。在很早的阶段其实已经出现 β 淀粉样蛋白了，这也就解释了抗 β 淀粉样蛋白的疫苗为什么在临床试验中会失败的原因。所以Blennow才认为在这款疫苗的临床试验工作中选择的志愿者其实都已经算是“晚期”阿尔茨海默病患者了。他指出，在我们的大脑已经发生了这些病变之后，再使用这类药物就不太可能取得比较不错的疗效了，所以我们必须尽早开始治疗。

不论失败的原因是什么，我们都必须开展更多的长期研究项目，对健康人群进行跟踪调查，直到其中的一部分人出现阿尔茨海默病的症状为止，只有这样我们才能真正认识阿尔茨海默病的致病机制。而ADNI项目就正打算这么干，因为他们已经获得了NIH的承诺，在未来的六年时间里继续为他们提供资金支持。ADNI项目组又新招募了200名出现了早期MCI症状的志愿者。据Petersen介绍，到目前为止，这些志愿者还都介于正常人和晚期MCI人群之间，这正好是我们想要的。

5.2.5 简单的测试

如果在人体出现认知功能减退的症状之前，病理改变就已经发生了，那么我们接下来最合乎逻辑的行动应该就是对年纪更大的老年人进行常规筛查，从中找出能够预示疾病发生的种种迹象。但这一点说起来容易做起来可就难了。Blennow表示，MRI扫描检查非常昂贵，PET检查就更贵了，而且这项检查还不是那么普及，并不是每家医院都能做的，一般只有在比较大型的医院和研究机构里才会配备PET设备。

常规进行腰穿抽取脑脊液开展检查还比较可行，但和血液检查相比，这属于创伤性检查，存在一定的感染和损伤脊髓神经的风险。奥地利因斯布鲁克大学（Innsbruck University）的精神病学教授Christian Humpel指出，我们不能对健康人或者MCI患者做腰穿检查，这不符合伦理道德。

那么最理想、也最可行的方法就是对血液中的某种生物标志物分子进行检查，我们也总是能够不断地找到一些满足这种要求的分子标志物。在最近这几年来陆续出现的分子标志物就包括丛生蛋白（clusterin）、羰基蛋白（carbonyl protein）、血管紧张素转换酶（angiotensin-converting enzyme）、脂质过氧化反应产物（lipid peroxidation product）以及基因表达谱（gene expression pattern）等。但是Humpel表示，最为理想的标志物将在下个星期登场，亦或这种东西根本就不存在。他们很可能最终会选择多种标志物的组合。

Humpel介绍说，他手上有两个非常有潜力的标志物，一个是一种免疫分子，另一个是一种肿瘤抑制蛋白，这两种分子全都是在单核细胞里发现的，不过目前他还没有公布

这一发现。如果其他的实验室能够重复他们的试验结果，那么这些标志物就很有可能会被用于阿尔茨海默病患者的临床筛查工作当中。

和Humpel一样，美国斯坦福大学的神经学教授Tony Wyss-Coray也认为最终选择将多种标志物结合在一起的可能性最大，而且这种方法的效果也会最好。Wyss-Coray的课题组在2007年曾经对健康人和阿尔茨海默病患者体内的18种血浆蛋白进行过检测。但是即便这样也没能得到一个可被重复的结论。

Wyss-Coray解释道，他们的结果没能被其他人重复，原因之一可能是因为他们使用的工具不同。因为 Wyss-Coray小组使用的是抗体芯片（antibody array）。这种芯片在检测蛋白时的影响因素太多。如果所有的科研人员全都使用同一种检测试剂盒和血浆抽提技术，那么应该可以得到相同的结果。可是不幸的是，他们实验室当时使用的那种芯片已经买不到了。

5.2.6 抗体检测技术

由于试验缺乏可重复性，因此很多有希望的标志物都被判了死刑，而且这种情况也影响到了ADNI将检测手段标准化的愿望和努力。因此美国佛罗里达州斯克利浦斯研究院（Scripps Research Institute）的化学和肿瘤生物学教授Thomas Kodadek决定另辟蹊径，再开发一种不同的检测方式。

Kodadek并没有选择抗体芯片来检测患者血液中的各种蛋白质因子，他们决定反其道行之，人工合成了1.5万多种蛋白质，然后观察患者的血液中有哪一些抗体能够和这些蛋白质结合，即在患者血液中是否存在某些抗体。Kodadek指出，研究抗体要比研究抗原容易得多。因为如果没有得病，那么体内肯定不会有相应的抗体，但是一旦得病，体内的相应抗体就会大量出现。

不过如果Kodadek的方法能够奏效，那么前提就是免疫反应机制一定参与到了阿尔茨海默病的发病过程当中，可是很多人并不这么看。但是Kodadek赌赢了。他们课题组发现了两种抗体，这两种抗体可见于16名阿尔茨海默病患者中的14人体内，在另外16名健康对照人群中，只有两人体内检出了这种抗体。Kodadek认为由于实验组和对照组全都是老年人，所以这两名检出抗体的健康者很有可能也是临床前期的阿尔茨海默病患者。随后Kodadek他们又将试验对象增加到了200人。他表示，实验结果非常漂亮，他们很有信心抗体试验能够诊断出非常早期的阿尔茨海默病患者。

Kodadek表示他非常愿意让ADNI项目也试试他们的抗体检测方法，而且可以和其它的脑部扫描结果和病历资料结合起来进行分析，得到更准确的结论。可是并不只有Kodadek一个人想到了这一点，还有很多人都想利用ADNI的资源。ADNI项目组每天都能收到很多申请，想使用他们的样品资源，可是他们无法满足这么多人的要求。16万支试管听起来是很多，可是用起来一下子就没有了。

5.3 尽可能发挥诊断方法在阿尔兹海默病药物开发中的最大价值

大量资料分析均强调了生物标记物与诊断性检测在药物开发及其商品化过程中的潜在价值，然而，极少有人认真考虑过制药公司该如何去实现这种价值。下面我们将详细描述制药公司在阿尔兹海默病生物标记物与诊断方法的开发过程中所面临的关键战略问题。由于对AD生物标记物的科学认识仍不完善，因此药物研发人员、临床医生与诊断

公司掌握的相关专业知识很少，这就使AD生物标记物（即与传统终点指标相互补充的指标，可用于指导药物开发）与商品化诊断性检测的开发变得极具挑战性。

尽管改善AD病情的治疗方法能够极大地提高患者生活质量，并有望能迅速成为热门疗法，但制药公司却面临着两大艰巨的挑战。首先，在治疗方法开发过程中，制药公司必须证明这些疗法能够改善病情，并能影响潜在的病变，然而，由于目前缺少有效的生物标记物能指示AD的疾病进展情况，因此这项任务极具挑战性。其次，在治疗方法投放市场后，制药公司必须确定哪些处于AD早期阶段的患者（即患有轻度认知功能障碍或出现早期AD症状的患者）在使用该疗法后，其病情最有可能被改善。这个挑战尤为艰巨，因为目前只有不到50%的患者能在AD早期阶段被诊断出来。面对这些挑战，学术界与工业界目前投入了大量人力物力，致力于AD生物标记物的开发。在这个大背景下，我们详细描述了制药公司运用哪些方法来明确他们应该如何投资（及投资多少）到生物标记物与诊断性检测的开发中，从而维持他们的药物生产线。

5.3.1 选择最佳的AD生物标记物

诊断性分析物或诊断方式的选择将极大地影响制药公司是否有机会实现它们的价值。AD生物标记物与诊断方法的开发主要集中在两种方式上：检测脑脊液（cerebrospinal fluid, CSF）中 β -淀粉样蛋白聚合物或tau蛋白的水平，以及运用核磁共振成像技术（MRI）或正电子放射断层造影术（PET）进行大脑成像（表1）。这些诊断方法与用于药物研究与开发领域的生物标记物一样，它们比现有的认知力测试更能反映较稳定的终点指标，并有利于研究者进行较短期的小型临床试验。

研究前沿

www.LifeOmics.com

表1 在阿尔兹海默病领域中，制药公司-诊断公司合作模式（Rx-Dx）的范例

制药公司	医学诊断公司	Rx-Dx结构	诊断方法
辉瑞制药公司（Pfizer）/强生制药公司（Johnson & Johnson）	Avid放射性药物公司（Avid Radiopharmaceuticals）	风险投资与临床试验合作（Bapineuzumab）	与β-淀粉样蛋白结合的PET配体（PET ligand）
礼来制药公司（Lilly）	Avid放射性药物公司	收购	与β-淀粉样蛋白结合的PET配体
强生制药公司	通用电气医疗集团（GE Healthcare）	联合投资	以PET和MRI为基础的检测工具
AC Immune公司	拜耳公司（Bayer）	临床试验（ACI-24）	与β-淀粉样蛋白结合的PET配体
礼来制药公司	C2N诊断公司（C2N Diagnostics）	R&D补助金	检测CSF中放射性同位素标记的β-淀粉样蛋白和tau蛋白及其周转体。
默克公司（Merck）	Neuroptix公司	风险投资	检测视网膜中的β-淀粉样蛋白含量
麦氏制药公司（Merz Pharmaceuticals）	DiaGenic公司	R&D合作	对血液中受AD影响的多种RNA进行PCR检测。
辉瑞制药公司	DiaGenic公司	R&D合作	对血液中受AD影响的多种RNA进行PCR检测。

注：R&D：药物研究与开发。

然而，CSF检测和脑成像方法除了适用于临床试验以外，对作为商品化诊断都不是很适合。因为CSF检测需要对患者进行侵入性腰椎穿刺（invasive lumbar punctures），而大脑成像需要用到昂贵的仪器。如果患者需要利用这些诊断方法来指导治疗的话，那么它们的缺陷将局限治疗药物的使用范围，并制约其商业潜能。

为了克服这一难题，一些公司力图找到一些更容易推广使用的新诊断方法。例如，默克制药公司与Neuroptix公司联合开发了一种设备，可用来检测视网膜内β-淀粉样蛋白的水平，并且该设备可以在眼科医生的办公场所内使用；DiaGenic公司与辉瑞制药公司和麦氏制药公司进行合作，联合开发出一系列以血液检测为基础的诊断工具（表1）。虽然这些诊断方法的有效性仍需要进一步验证，但是它们对人体的侵入性较小，并且更容易在临床医生的办公场所内使用。

由于众多制药公司都试图实现生物标记物与/或诊断方法在AD领域的价值，因此他们可能需要对多个途径进行投资，包括对R&D采用一种投资途径，而对商品化过程则采用另一种投资途径。例如，辉瑞制药公司通过对Avid放射性药物公司进行风险投资，促进了脑部成像工具的开发，同时也与DiaGenic公司建立了发展合作伙伴关系，联合开发一种以血液检测为基础的生物标记物。辉瑞因此而认为自己在临床试验中使用了一种先进的影象诊断方法，同时也认为，一旦它支持开发的这种以血液为基础的检测方法推向市场，就能够辅助医生们诊断患者。

5.3.2 构建合作伙伴关系

制药公司对生物标记物和/或诊断技术的使用方式将进一步影响新疗法的潜在价值。由于AD诊断方法在不断的发展，因此对早期诊断公司进行非排他性投资——或与其合作——能有助于催化整个市场的发展。这种开放式的方法可以促使研究者们开发、改进与优化一种新兴技术，这将加快最新技术的发展，并能促使管理者、付款人与临床医生们接受这种诊断技术。此外，AD生物标记物的研究绝大部分都是在学术界或早期诊断公司中进行的，而且大多数拥有R&D与商业技能的大型诊断方法开发公司对AD领域尚缺乏经验，面对这些情况，非排他性合作尤其可以减轻AD领域的这种内在风险。

因此，制药公司根据自身的风险偏好与内部能力，与拥有专利技术或知识产权的公司进行合并，则可以为AD治疗药物的开发提供一种独特的竞争优势，并且为获得诊断性收入留下了极大的余地。Avid公司的案例就是一个范例，很好地说明了这种策略将如何随着时间的推移而发展。最初，在技术形成和监管研讨的早期阶段，一些制药企业以风险投资、与R&D合作的方式向Avid提供部分支持。2010年Avid被礼来制药公司收购，以期能够在R&D中使用并商品化Avid公司开发的诊断方法。

5.3.2.1 最大限度的提高投资回报

在制药公司将财力资源投资于AD生物标记物开发时，他们将面临的重要问题之一是：该如何评价这些诊断工具的相对价值。假设有一种AD疗法已进入第III期临床试验阶段，我们利用历史估计值，针对该疗法开发了一种损益核算（profit and loss calculation, P&L）方法。我们假设在基础情况下，该疗法在投放市场七年内的销售高峰期时销量能够达到十亿美元，这一假定值与当前进入后期临床试验阶段的疗法（如辉瑞公司的Bapineuzumab和礼来公司的Solanezumab）的股市研究估计值相符合。随后我们运用第III期临床试验持续时间、成本与成功概率的估计值，计算出AD疗法的息税前利润（earnings before interest and tax, EBIT）与净现值（net present value, NPV）（图1）。

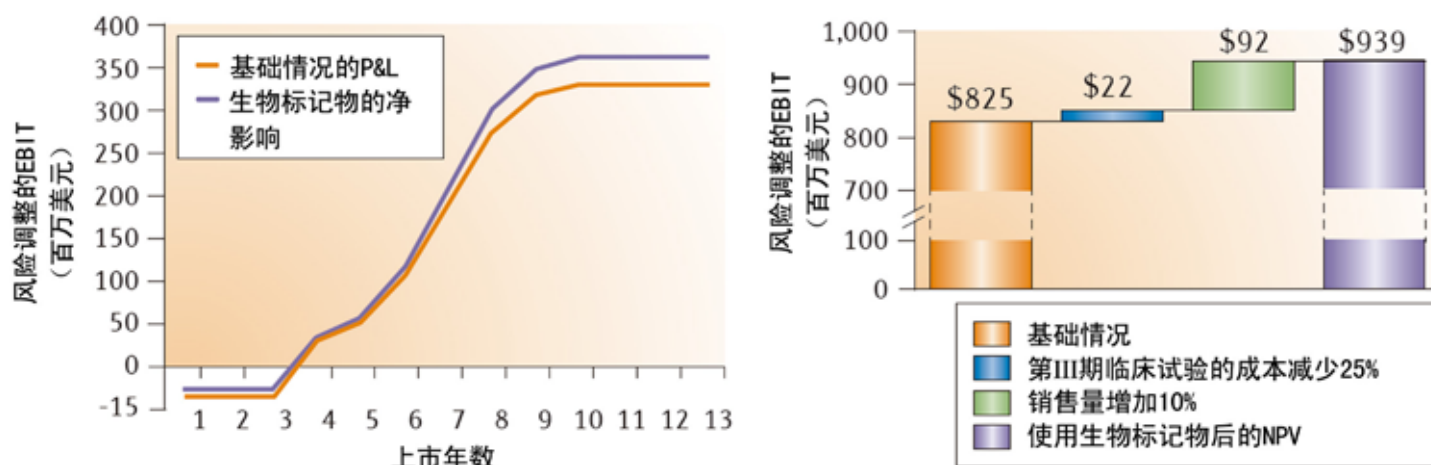


图1 对一种假想的AD疗法进行损益核算。假设某疗法的第III期临床试验的花费估计为1.075亿美元，而它到达市场的可能性估计为66%，在上市七年后其收入将达到10亿美元。我们计算了EBIT与NPV。然后我们改进了P&L的方法，以此来反映生物标记物的净影响。假设第III期临床试验的开发成本减少25%，那么EBIT将增加，进而可以使NPV增加2200万美元。同时也假设由于能够更好的诊断出患者，其疗法的销售额将增加10%，如果加上这10%的销量增加，NPV共计将增加1.14亿美元。

然后，针对一种能提高R&D效率和/或能发展为商品化诊断方法的生物标记物，我们对P&L中的以上假设稍加修改，以便于在两种典型案例中解释该生物标记物的作用。在R&D过程中，我们计算了将第III期临床试验的成本减少25%后所带来的影响，我们的计算结果与最近的一项研究结果相符合，该研究估算脑成像诊断方法能够使AD临床试验的规模减少40%。从商业角度来讲，如果某种商品化诊断方法能够通过提高诊出率而增加被准确诊断的患者数量的话，那么，其销售量将大大提高。合理使用生物标记物或诊断方法显然能够产生其它的益处，比如减短临床试验期限，或使AD疗法更快进入销售高峰期，但是即便是这些解说性计算也能表明，生物标记物与诊断方法能极大地增加AD治疗药物的应用价值。另一种类似的、能确定生物标记物或诊断方法的投资潜在价值的分析方法也能应用于其它慢性疾病领域，在这些慢性疾病领域中，这种分析方法有助于克服治疗方法在R&D及上市后对患者的诊断难题。

制药公司对AD生物标记物和/或诊断方法的投资是一个有趣的测试案例。癌症与心脏病这类疾病的科学前景、监管系统、临床应用前景及商品化前景均较成熟。AD与这类疾病相比，还另外需要对风险容忍度、期望回报量及可能回报量，以及确定生物标记物与/或诊断方法的最佳性质与投资水平的内部能力之间进行更严格的分析。在这种情况下，拥有一系列AD项目的制药公司如果能够将技术和知识最优化地整合到决策制定、持续进行的R&D及商品化过程中，那么它们就能够从这些投资中获得最大收益。更重要的是，为了使投入回报最大化，制药公司需要将这些投资整合到所有过程（从生物标记物的选择到药物商品化）的策略中，并且在临床开发过程中尽早进行投资。

OmicLink™ 即用型 ORF 表达克隆

4套已构建表达克隆即订即得

助您迈出基因功能研究第一步



ORF表达克隆的优势

- ◆ 将约20,000条人源基因插入到慢病毒载体（Lv105）、哺乳动物载体（M02）、穿梭克隆等4套载体中构成的现货ORF表达克隆，即订即得；
- ◆ 45,000条人源、小鼠、斑马鱼基因；
- ◆ 100多种适用于不同表达系统的表达载体；
- ◆ 50多种不同功能的蛋白标签；
- ◆ 保证表达框序列正确性。

ORF表达克隆的应用

- ◆ 蛋白的表达纯化、细胞定位，用于对目的基因或蛋白的功能研究与分析。
- ◆ 原位杂交探针的制作，用于检测组织或器官的基因表达谱。
- ◆ 在蛋白功能研究过程中，用于shRNA和miRNA抑制基因的功能拯救实验。
- ◆ 高通量筛选，可用于功能基因组学、蛋白组学和系统生物学的前沿领域。

三、活动是阿尔兹海默病的最佳良药

体育锻炼、社会交往与地中海式饮食（Mediterranean diet）是否真的能有效预防阿尔兹海默病引起的认知功能衰退呢？

一提到阿尔兹海默病的预防性治疗方法，人们绝对不会首先想到伦巴、林迪舞、恰恰等这些交谊舞，但它却是治疗那些担心记忆力下降的患者的理想药方。实际上，澳大利亚悉尼新南威尔士大学（University of New South Wales）神经精神病学家 Perminder Sachdev 认为，舞蹈完美地糅合了多项能有效预防痴呆的活动。舞蹈的过程中有认识活动，有体育活动，此外还有社交活动。

人们认为健康的地中海式饮食也能保护认知功能——因此，舞蹈课结束后可以吃大份希腊沙拉与一杯红酒。

在过去的十年里，众多流行病学研究表明，体育锻炼、智力活动、人际交往和健康饮食均能够降低痴呆的患病风险。然而在解释这些研究结果时必须小心谨慎，因为许多研究者质疑这些行为是否真能降低痴呆患病风险，而且停止人际交往及其它活动并不仅仅是痴呆的危险因素，同时也是痴呆的早期症状。

即便如此，美国明尼苏达州罗切斯特梅奥医院（Mayo Clinic）的阿尔兹海默病研究中心（Alzheimer's Disease Research Center）的主任 Ronald Petersen 仍认为，目前我们已经有足够的观察性研究结果证明，生活方式不仅在心血管疾病的发病中有重要作用，在阿尔兹海默病中也同样重要。

1. 老当益壮

目前研究重点已从生活方式的观察转移到干扰措施上，以探讨何等强度的体育锻炼，或哪种类型的智力活动会影响阿尔兹海默病病程的哪个阶段。Petersen 指出，我们需要开展更多（临床试验），用认知活动、训练方案和体育锻炼来进行干预，并且选用合适的对照人群来进行对比。

目前此类临床试验已在进行之中。譬如，在老化脑健康研究（Fitness for the Aging Brain Study）中，澳大利亚的研究者们选择了 170 名研究对象，这些研究对象认为他们记忆力减退，或患有轻度认知功能障碍（MCI）。研究者们将这些研究对象平分为两组，一组为锻炼组，他们接受了为期六个月的体育锻炼方案——步行或进行其它有氧运动，每次 50 分钟，每周三次。而另一组则作为对照组，继续按平时的强度进行活动。

六个月后用阿尔兹海默病评估量表（Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Cog，由一系列短期记忆、语言及推理测验组成）评价干预效果，锻炼组的认知部分评分稍有增高，而对照组的认知功能按照正常老化速度下降。此外，体育锻炼对认知功能具有持久性保护作用，在干预结束十二个月后，锻炼组的认知评分仍较高。

ADAS-Cog 已被普遍用于阿尔兹海默病治疗药物的临床试验中，因此研究者们能比

较体育锻炼与乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物（**acetylcholinesterase inhibitors**，能够减少神经递质乙酰胆碱的分解）对认知功能的不同作用。研究者之一**Nicola Lautenschlager**在墨尔本大学（**University of Melbourne**）进行老年精神病学研究，他认为，对于MCI患者而言，常规性锻炼“比服用阿尔兹海默病治疗药物更能保持大脑功能”。

2. 身体变化

身体与心理之间的关联是如何发挥作用的呢？啮齿类动物研究显示，身心联合作用至少涉及到两种不同的机制。首先，体育锻炼能够增加脑啡肽酶（**neprilysin**）活性，而脑啡肽酶能代谢 β -淀粉样蛋白，有助于清除脑内的 β -淀粉样蛋白。此外体育锻炼也能引起大脑化学物质（如神经生长因子）的产生，进而促进神经细胞形成及细胞间联接。这一生理过程使大脑在发生阿尔兹海默病病变的情况下，仍能较好地应对认知功能衰退。

在过去的几年里，陆续发现了一些能预示活人体内是否存在阿尔兹海默病相关的大脑改变的生物标记物，这些标记物的发现使研究者能够更加全面地探讨身心关联的机制。例如，今年有一项研究选择了**120**名久坐不动的、无任何记忆问题的健康老年人作为研究对象，其中**60**名老年人接受了一套每周三天的体育锻炼方案。一年后，研究者对参与者的一些大脑区域进行了**MRI**扫描，其中就包括负责记忆形成的海马体区域。

在老年人中，海马体每年通常会萎缩**1-2%**，对照组人群便出现了这种情况。然而在锻炼组的海马区体积却增加了**2%**。研究团队成员之一**Kirk Erickson**是宾夕法尼亚州匹兹堡大学（**University of Pittsburgh**）的心理学家，他指出，**2%**的体积增加就意味着可能增加了数百万个细胞。从本质上来讲，（在锻炼一年后）大脑年龄将会被调回一至两年。

3. 大脑训练

今年发表的另一篇报道指出，在人们进行脑部锻炼时也会出现类似的生理过程。加拿大研究者们用功能性**MRI**分析了**15**名MCI患者的大脑活动。研究者教给患者一些新记忆策略，在经过一周的训练后，患者在进行记忆力测试时其它脑区也变得活跃，这就说明正常脑区能够弥补受损脑区的功能。患者的记忆力测试评分较好。

许多认知刺激与痴呆的研究均运用电脑游戏来提高智能。尽管这种‘大脑训练’通常并不能使健康人变得更聪明，但是却能对阿尔兹海默病患者或相关疾病的患者产生积极作用。**2006**年，一项由美国国立卫生研究院（**NIH**）资助的试验表明，大脑训练能够阻碍老化所引起的认知功能衰退。该研究被称为针对独立生活且充满活力的老年人的高级认知训练（**Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly, ACTIVE**）。在这项研究中，研究对象为**65**岁以上的老年人，训练组接受了**5~6**周的大脑训练，主要集中在训练记忆力、推理能力或信息处理速度，他们的这些能力明显比对照组高，甚至在**5**年以后也是如此。

研究者钟爱于计算机化的大脑训练方法，因为与现实生活中的脑力活动相比，这些干预方法更容易被控制和预测。**Sachdev**指出，这并不是意味着人们必须通过玩电脑游戏来保持头脑灵活，恰恰相反，人们可以从任何需要付出努力（“挑战大脑的活动”）

的趣味性（“因而你能持之以恒”）脑力活动中获得好处。这就是说任何脑力活动都可以，包括单簧管演奏及玩数独拼图游戏。

4. 健脑食品

同时，大量流行病学研究对成千上万名研究对象的生活习惯进行观察，不断发现了能改变阿尔兹海默病患病风险的其它生活方式。这些研究巩固了我们对地中海式饮食的了解。地中海式饮食是指摄入较多的水果、蔬菜、全谷物与橄榄油，摄入少量红色肉类与饱和脂肪，晚餐时饮用一杯红酒。

这些食物的摄入已被证明能够降低心血管疾病、高血压与糖尿病的发病风险。过去的几年里，在纽约、芝加哥与法国波尔多地区进行了三项独立的流行病学研究，这些研究均表明，摄入希腊农家食品最多的人思维最敏捷。纽约哥伦比亚大学（Columbia University）神经病学专家Nikolaos Scarmeas指出，现在已有大量证据均能证明这种饮食能降低认知功能衰退或阿尔兹海默病的发病风险。

哥伦比亚大学研究者们（包括Scarmeas）组成一个研究团队，详细询问了1880名纽约人的饮食习惯，然后对其进行平均五年半的随访。他们发现，与摄入地中海式饮食较少的人群相比，摄入最多的人群发生阿尔兹海默病的风险降低了40%。这些结果极具前景，因而世界范围内的一些研究团队计划将地中海式饮食作为阿尔兹海默病的预防方法，对其进行随机试验。

观察性研究也证明社交活动有助于预防痴呆。譬如，在6000多名65岁及以上的芝加哥老年人中，那些社交网络最广泛、社交活动最高级的老年人发生认知功能衰退的概率最低。

目前研究者们难以确定研究对象的社交活动强度，因而设计社交活动的随机试验就更加困难了。将社交活动所产生的效果与其它生活方式的效果区分开来，这并不是一件容易的事情。西雅图华盛顿大学（University of Washington）心理卫生与社区卫生学系的教授Linda Teri争论道，即便如此，社交活动是智力活动的一种形式。Teri设计了一些方案来鼓励MCI患者和痴呆患者进行体育锻炼与社会交往。

参与集体锻炼的人通常可以同时获得社交活动和体育锻炼所带来的双重好处。譬如，Erickson等人的研究探讨了健康老年人体育锻炼与大脑改变的关系。对照组不进行有氧运动，而是每周有三次机会聚在一起进行伸展运动。虽然这并不能增加其海马体的大小，但与锻炼组相似，对照组的计算机化记忆力简化测试评分也会增加。Erickson认为，这种社交刺激对其它未检测到的脑区有积极作用。

5. 一点点改善就足够了

某些研究团队并不认为生活方式的改变有助于延缓阿尔兹海默病发病。去年，美国国立卫生研究所组织了一个预防阿尔兹海默病的专项小组。他们得出结论：现在还无法确定生活方式的改变——或其它预防策略——是否能影响阿尔兹海默病病程的发展。

即便那些对生活方式充满信心的研究者也认为生活方式的改变可能只有一点点益处。但是由于阿尔兹海默病通常在老年人中发生，因此即便发病风险只下降了一点点，或症状的发展只获得轻微的缓解，也能极大地减轻疾病负担，因为患者极有可能在精神失常前便死于其它疾病。

正如Erickson所说：“如果我们能够预防正常老化所引起的某些认知功能衰退，即便这并不能消除阿尔兹海默病的患病风险，而是仅仅降低了患病风险或稍微提高了患者的生活质量，我也认为我们已经前进了一大步。”

原文检索：

- Alison Abbott. (2012) A problem for our age. *Nature*, 475: S2-S4.
 MEREDITH WADMAN. (2012) US government sets out Alzheimer's plan. *Nature*, 485:426-427.
 Jim Schnabel. (2012) Little proteins, big clues. *Nature*, 475: S12-S14.
 Michael Eisenstein. (2012) Finding risk factors. *Nature*, 475: S20-S22.
 Ewen Callaway. (2012) Gene mutation defends against Alzheimer's disease. *Nature*, 487(7406):153.
 Eric M. Snyder, Jake Olin, Frank S. David. (2012) Maximizing the value of diagnostics in Alzheimer's disease drug development, *Nature Reviews* 11(3):183-4.
 Lauren Gravit. (2012) A tangled web of targets. *Nature*, 475: S9-S11.
 Peter Carmeliet & Bart De Strooper. (2012) A breach in the blood-brain barrier. *Nature*, 485(7399):451-452.
 Jim Schnabel. (2012) Chasing the dream. *Nature*, 475: S18-S19.
 Ruth Williams. (2012) Warning signs. *Nature*, 475: S5-S7.
 Neil S. Buckholtz. (2012) In search of biomarkers. *Nature*, 475:S8.
 Sarah Deweerdt. (2011) Activity is the best medicine. *Nature*, 475(7355): S16-S17.
 Sam Gandy. (2011) Prevention is better than cure, *Nature* 475 (7355): S15.

 YORK、筱玥&邓棋霏/编译



生命世界 无奇不有

www.LifeOmics.com

热点话题

Hot Topics

测序“狂人”

Rob Knight是一位测序“狂人”，他喜欢对任何物体上的微生物进行测序，不论是键盘、脸庞、蜥蜴甚至是大便都可以是他采样的对象。不过这些还不算什么，因为接下来他将对地球进行测序。



Rob Knight正在给美国科罗拉多州丹佛动物园里的一只科莫多巨蜥采样。

Rob Knight非常希望能够得到一滴快要灭绝了的科莫多巨蜥 (komodo dragon) 的口水。Knight手里拿着一根棉签小心翼翼地在美国科罗拉多丹佛动物园里一头正在饲养员怀抱中挣扎的幼年科莫多巨蜥靠拢。这头身长接近一米的幼年科莫多巨蜥名叫Bintang, Knight还不确定Bintang会不会配合他。不过因为Bintang经常会好奇地伸出舌头, 所以Knight还是成功了。

采样之后Knight马上将沾有Bintang口水的棉签放到无菌的塑料试管中保存起来, 然后他又打开另一根试管, 收集这个大蜥蜴 (lizard) 头部和腹部的样品。Knight甚至还对丹佛动物园科莫多巨蜥馆这个全世界最成功的科莫多巨蜥人工养殖场进行了采样。他所采集的这些样品里全都含有各种各样的细菌和病毒, 这些微生物全都藏在这些爬行动物的皮肤、口腔和肠道中。回到他工作的科罗拉多大学波尔得分校 (University of Colorado Boulder) 后, Knight将对这些样品里的微生物的DNA进行测序, 然后将得到的这些野生或人工饲养的科莫多巨蜥微生物序列信息进行比对, 看看能否发现一些线索, 因为Knight想知道为什么人工饲养的科莫多巨蜥寿命都比较短, 容易过早夭折, 这是不是与它们体内的微生物有关, 这些微生物又起到了哪些作用。

如果这些微生物真的与科莫多巨蜥的身体健康有关系, 那么Knight一定会是最早发现这种联系的科学家之一。微生物组学研究 (microbiome research) 还是一个新兴的科研领域, 该领域主要关注微生物组群里基因的测序问题, 然后再借助计算机软件对各个不同物种的微生物组数据进行计算和比对分析, 而Knight就是这个领域的领头人之一, 他已经帮助科学家们发现了肥胖人群和苗条人群肠道微生物之间的差异; 还发现世界各地居民们肠道微生物的组成情况是有很大差异的; 甚至还发现剖腹产的婴儿与自然分娩的婴儿之间在微生物组学上也有非常大的差异。Knight也对各种天然的和人造体外环境中的微生物组进行过研究, 从刚刚落下的雪花到电脑键盘和浴室门, 他什么都不放过。Knight几乎就没有休息过, 他以一种近乎疯狂的方式在工作着, 仅仅在2011年, 他就与其他人合作发表了49篇文章。

有人认为Knight的这些工作只是简单的微生物调查而已, 根本不是科学研究, Knight对此论调非常敏感。他认为, 他从事这项科研工作的动力在于我们希望通过加深对微生物的认识和了解来更好地改善环境, 提高人类的健康水平。而这些小型生物群 (microbiota) 就是我们解决各种主要社会问题的金钥匙, 这些问题包括保护濒危物种, 治疗肥胖或营养不良患者等。

从2010年开始, Knight就已经开始参与了一个与之前“小打小闹”式的微生物组学研究工作完全不同的、全新的宏伟科研项目, 那就是地球微生物组学研究项目 (Earth Microbiome Project)。他们计划对全世界20万种以上的各种物质进行微生物组学研究。这个项目是由美国伊利诺州美国能源部Argonne国家实验室 (US Department of Energy's Argonne National Laboratory in Illinois) 的环境微生物专家Jack Gilbert领导的。该项目的前期目标就是要找出我们星球上的微生物维持生命所需的主要蛋白质, 还计划对50万个微生物基因组进行改造, 而且还将绘制一幅全球范围的微生物代谢组图谱。

美国加州大学戴维斯分校 (University of California, Davis) 的进化生物学家Jonathan Eisen认为这个项目完全不可能实现, 不过他同时也指出, Rob是测序技术领域的弄潮儿, 他一直都紧跟着测序技术最新的发展方向, 也一直在思考如何利用最新的测序技术让他的科研事业走得更好、更远。

充满好奇心的人

今年35岁的Knight个子又高又瘦，看起来一点也不像一位大学教授。他说话的语速很快，以至于平常人很难跟上。他的思维也很活跃，和他说话的速度不相上下，所以总是有很多新想法。他可能上一秒钟还在说如何利用微生物组信息预测动物的寿命，到了下一秒就会说他希望能够去国际空间站上（外）采样，看看外太空的微生物都是什么样的。他自己也表示，他还从来没有只关注一样东西。

作为一名在新西兰长大的孩子，Knight的兴趣范围非常广，化石、化学、计算机几乎无所不包，他从来就不认为科学应该被分门别类的分成生物学、物理学等。所以当他后来进入普林斯顿大学（Princeton University）攻读博士学位，从事遗传密码进化方面的研究工作的同时还自学了计算机编程课程，当时他每天都有10~20个小时坐在电脑跟前，写程序、跑程序、纠正bug等。

Cathy Lozupone是Knight在普林斯顿大学学习期间和他同一间实验室的一名技术员，他们的寝室也是紧挨着的。据她回忆，在2000年的某一个晚上Knight因为解决了一个计算机问题而兴奋地大喊大叫，把住在隔壁的她都吵醒了，当时已经是凌晨2点了。不过Knight设计的这个程序可是解决了大问题，Knight利用这套程序对600多个物种的基因，即蛋白质编码序列进行了分析，结果发现了一个非常简单的原则，这个原则能够回答一个非常复杂的、涉及DNA突变和自然选择的问题，那就是为什么不同的物种在编码同一个氨基酸时会使用不同的DNA序列。

Knight在2001年博士毕业之后就去了科罗拉多大学波尔得分校做博士后研究，并且最终有了自己的实验室。他也是从那个时候开始参加了著名微生物学家Norm Pace实验室的组会。Norm Pace的实验室主要通过测序手段对微生物的16S rRNA分子进行研究，以此来探讨微生物的多样性和进化关系的问题。Knight也就是在那个时候开始接触微生物大规模测序工作的，而且他当时就发现如何处理天文数字般的测序结果才是今后将会遇到的最大问题。后来他开发了一套软件，这套UniFrac软件可以利用DNA序列信息构建进化树，然后再利用进化树对两个微生物群进行比对，找出其中的差异和各自独有的特点。

Knight后来和美国密苏里州圣路易斯华盛顿大学（Washington University in St Louis, Missouri）负责领导微生物组学研究的Jeff Gordon以及Gordon的博士后Ruth Ley组成了一个科研团队，UniFrac软件在合作期间经受了大量数据的考验。他们小组利用UniFrac软件发现肥胖小鼠和“苗条”小鼠肠道微生物群的组成情况有非常大的差异。当时发表的那篇论文至今已被引用500多次。UniFrac软件也因此成为整个微生物组学研究领域里的标准分析软件。

事业的成功和个人的魅力

因为这一次的成功不仅让Knight对肠道微生物群产生了浓厚的兴趣，而且也让他被同行们认可，所以他很快为美国国立健康研究院（NIH）出资1.15亿美元打造的美国人

类微生物组计划（HMP）制定出了路线图。这个HMP项目计划对存在于我们人体内和体表上的数十兆个微生物进行测序，该项目的主要研究成果已于今年6月公布。

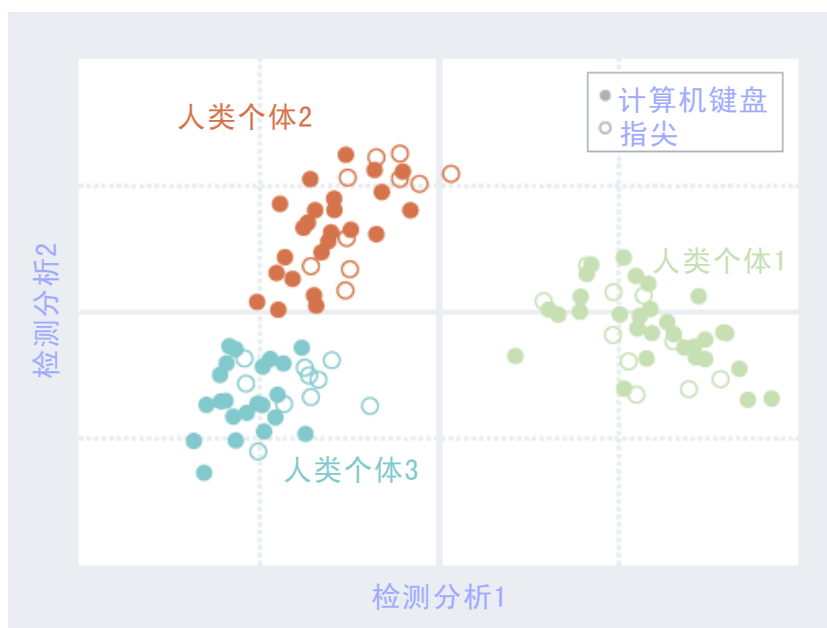
Knight还负责数据处理这方面的工作，他的团队发现人体肠道、皮肤、口腔、耳朵等不同位置的微生物群全都不一样。而且通过对从袋鼠（kangaroo）到狐猴（lemur）和斑马（zebra）等各种哺乳动物粪便的研究，Knight等人发现动物体内的微生物组成情况和他们的饮食习惯之间有着密切的联系，大致可以分为肉食动物微生物组、草食动物微生物组和杂食动物微生物组。据澳大利亚布里斯班澳洲生态基因组学研究中心（Australian Centre for Eco genomics in Brisbane）的微生物生态学家Phil Hugenholtz介绍，Rob在那之后连续发了好几篇高质量的文章，也迅速地从默默无闻一跃成为知名科学家。

随着测序技术的不断发展，我们积累的数据规模也在迅速增加，所以Knight也一直在改进他的软件系统。目前有一套用于微生物生态定量研究的QIIME软件也采用了Knight团队开发的程序，这套可视化的QIIME软件可以同时为数百万条序列进行比对，而且有可能的话还能够给这些序列找到主人（即来在哪个物种），同时这套软件也能够构建进化树。

在进行HMP工作期间，Knight也流露出他对科研工具和科研数据不能有效地、广泛地与他人分享的忧虑。据负责掌管HMP项目中央数据库的美国马里兰州巴尔的摩基因组学研究所（Institute for Genome Sciences in Baltimore）的副所长Owen White介绍，有一次Knight就曾经因为论文发表速度太慢而公开质疑过传统的论文发表规则。而且后来这套流程的确做出了修改。White还提到Knight也一直致力于促进基因组学分析力量从各个大型测序中心向更小规模的实验室流动。用Knight自己的说法就是他在这个领域里掀起一场科研工具和科研数据民主化的革命。Knight指出，为了尽可能多地得到科研成果，我们就必须有大局观，我们的所作所为应该有利于整个研究领域的发展。

Knight的另外一大创举就是他不仅关注样品的测序结果，而且尽可能详细地记录了样品所处环境的pH值、温度、盐度以及采样时间等相关数据，并且将这一整套数据全都储存进了数据库。Ley表示，Knight一直都在身体力行地鼓励大家用最标准的格式有计划地进行数据处理，这样也更利于我们对彼此的数据进行比较和分析。

Knight也有很多“对头”，这一方面是因为他少年得志，所以招人嫉妒，另外一方面也因为他的直率，因为他经常会对某些错误的事情直言不讳地表达批评意见。所以Ley认为Knight很不善于交际。Knight有一位不愿意透露姓名的同事就指出，很多人都认为Knight的研究太肤浅，太花哨。Knight的工作也的确引起了不小的关注，比如在2010年有一部非常轰动的电视剧叫《犯罪现场调查迈阿密篇》（CSI: Miami），这部电视剧里就提到了由Knight和另外一位科罗拉多大学波尔得分校的同事、微生物生态学家Noah Fierer共同开发的一项技术，利用这项技术可以对我们每个人遗留在计算机键盘上的“细菌指纹（bacterial fingerprint）”进行比对。Knight的科研团队还因为他们一些尚未发表的工作而备受关注，比如其中一项工作是对我们每个人面部（从前额到嘴唇）的所有微生物进行地毯式搜查和测序；另外一项工作则是研究缅甸黄金蟒（Burmese python）在消化一只老鼠所需要的三天时间里，它们的肠道微生物群是如何从饥饿模式转换到盛宴模式的。



我们每个人的皮肤上都携带着独一无二的微生物群，Rob Knight发现对这些微生物进行DNA测序和分析就能够得到一份类似于普通指纹的“微生物指纹”，这就是美剧《犯罪现场调查 微生物》（CSI: MICROBES）这一集里用到的技术。

严肃的事业

Knight从不否认他自己就是参与人类微生物组研究工作的两名健康志愿者中的一位，所以他曾经在15个月的时间里，每天都需要从自己的手掌、口腔和面部取样。Knight也给我们讲过一个故事，有一次一个飞机的乘务员将他装有样品的保温瓶（瓶里装有干冰）“没收”了，等这个保温瓶在6个小时之后再送到Knight的办公室里时瓶子已经爆炸了，因为当时乘务员把瓶盖拧得太紧了。

Knight表示他所有的研究都有非常严肃的目的和意义。比如他通过一系列在不同时间点采集的样品的研究发现，即便在我们每一个人的体内的微生物组的组成情况也会发生非常大的改变，其程度远远超出了我们的想象。他的这一发现让临床医生们不得不相信在临床试验工作中对每个人体内的微生物组进行监测是很有必要的。研究者们也可以通过临床试验探讨微生物组的变化是不是与使用药物以及药物反应有关。Knight自己也认为，他们的工作就是探路者的工作，只有证明这条路是可行的，其他的科学家才可以继续深入的研究下去，这就好像我们自己都没能证明一件事情是可行的时候怎么要求别人去那么干呢？

Knight目前有大约70篇论文正在撰写过程中，合作者也多达50人，这主要得益于地球微生物组项目的帮助。Knight、Gilbert以及另外一位来自美国加利福尼亚州劳伦斯伯克利国家实验室（Lawrence Berkeley National Laboratory）的微生物生态学家

Janet Jansson一起正在号召全世界的科研工作者们给他们寄送样品。他们现在已经得到了6万多个样品，这些样品无所不包，既有来自太平洋的深海沉积物，也有来自阿拉斯加的猫头鹰的窝。Knight他们已经从美国能源部得到了大约300万美元的科研经费，而且还有来自私人赞助机构和他们自己合作伙伴的资助，在这些方面的支持下他们已经完成了1.5万份样品的测序工作。并且他们决定将所有这些研究工具（其中有很多都是由Knight开发的）和实验数据全都无偿向所有人公开。

“这个地球微生物组项目绝不仅仅是一个单纯的探索性项目。我们希望能够收集到足够多的数据让我们能够提出科学问题和科学假设，比如我们想对来自澳大利亚黄金海岸那片还没有人类涉足的原始区域的样品进行分析，以此来了解海藻因为疾病而大量减少会不会对其他物种产生影响等。而且有了这些数据我们还能够对其他人提出的假设进行检验，比如在一个微生物群中数量最多的微生物是不是也承担了最主要的功能等。” Knight反复强调道。

为了达到这个目的，Knight总是尽可能地抓住一切机会收集标本，比如在本月的早些时候，Knight就要去美国加州海岸的海水中发掘“微生物宝藏”，这将是迄今为止已知的最为复杂的、多样性最丰富的一个微生物群落。科莫多巨蜥标本也是这个项目的一部分，Knight已经获准在另外三个动物园里对这些科莫多巨蜥以及其它动物进行采样研究。

Knight的研究工作并没有局限在微生物测序分析方面。比如他正在研究肠道微生物群落会不会影响人类的精神健康，会不会影响肠道与大脑之间的信号传递作用等。据Knight介绍，他的家族就是一个典型的精神病家族，他父母双方的家族分别有精神分裂症（schizophrenia）家族史和躁狂抑郁双相型障碍（bipolar disorder）家族史。所以他对精神疾病特别感兴趣，他想找到解决的办法。Knight还与Gordon和Lozupone合作，参加了由比尔及梅林达·盖茨基金会（Bill & Melinda Gates Foundation）资助的世界营养不良及肠道疾病研究工作（global network for the study of malnutrition and intestinal diseases）。Knight等人主要在孟加拉开展这项研究工作，他们希望能够发现与营养不良症相关的肠道微生物群，进而探讨发病机制和解决办法。

Knight一直都在向人们解释对于科研的广度和深度这两个不同的方向，他如何平衡和取舍的。他也承认，对如此多的样本，而且是涉及范围如此之广的不同样本进行测序研究对于每一位从事微生物组学研究的科研工作者来说都是很不容易的。

但是Gilbert却认为目前大家面临的问题很难跟上Knight的脚步。Gilbert表示，在未来20年里，除非Knight对这一行失去了兴趣，否则没人可以赶上他。

原文检索：

Virginia Gewin. (2012) THE SEQUENCING MACHINE. *Nature*, 487:156-158.

生命百态

Amazing Lives

蚊子不畏落雨打

故事源于一只蚊子，它正嗡嗡地飞向一扇打开的窗子，其背后是在床上睡得正香的毫无知觉的受害者。眼看这个偷袭者就要成功逃逸了，突然，一滴相当于它自身体重50倍的雨滴径直地砸向这只小昆虫。你可别小看这滴雨点，对于小小的蚊子而言，它将会带来相当于一辆巴士撞到一个人的冲击力。既然这个要打落蚊子的力道大约是它自身重力的300倍，其结果也就可想而知了。但很遗憾地告诉你，这个家伙将会在这场撞击事故中安然无恙，这消息对它的下一个受害者而言实在悲催。



雨滴打不倒蚊子，这是由亚特兰大佐治亚理工学院（Georgia Institute of Technology）的工程师和生物学家组成的团队得出的结论。他们将实时视频和精密的计算结合起来，用以阐述他们的观点，即这种身体轻盈的昆虫具有凹凸不平的身体结构，正是这种结构使其得以摆脱哪怕是体积最大的雨滴带来的猛烈攻击。这项发现虽然对控制蚊子没有什么帮助，但却有利于工程师改进对微型飞行器的设计。

航空工程师深知，下雨不利于飞机的飞行。大雨会增加飞机的阻力，降低升力，同时还会增加飞机失速的风险。但是，关于水对正在飞行的动物产生何等影响的研究却很少见，最近却有一项研究与此相关。这项研究蝙蝠的课题由柏林莱布尼兹野生动物园研究所（Leibniz Institute for Zoo and Wildlife Research）的生物学家Christian Voigt牵头开展，结果发现这些覆盖着毛皮的飞禽在雨中强行飞行时，所需能量是其在干燥无雨

条件下飞行的两倍。另外，尽管有些研究者已经对昆虫在一系列条件下的飞行动力学进行了研究，但依然对下雨产生的影响知之甚少。

为了帮助人们填补这方面知识的空白，佐治亚理工学院的机械工程师David Hu等人决定将疟蚊（*Anopheles*）——一种能使人感染疟疾的重要昆虫——置于人工雨水的条件下进行试验。值得注意的是，Hu的团队早已因其研究水与动物之间的相互影响而声名在外，其中包括湿身的狗如何通过甩水而进行自我干燥的物理过程研究。为了完成试验，研究小组构建了一个所谓的“飞行场地”，它其实是一个20厘米高的丙烯酸纤维笼子，上面覆以网盖，目的是让外面的水能进入笼内，而蚊子却逃不出去。在第一轮试验中，研究者向笼内喷水，用以模仿雨水从10米处落下的情景，这个高度正好能使水以最快速度落下。然后，他们用每秒能捕捉4000帧画面的高速视频摄像机拍摄6只被置于笼子内的蚊子，看看它们会出现何等反应。

结果很有意思，因为看上去就像是在玩昆虫弹球的游戏。参加试验的6只蚊子在水滴的打击下均能恢复如初，不会因此而跌倒在笼子底部。一个典型的实例是：一只蚊子还没来得及逃离雨滴并侧飞着陆于飞行场地的一隅，就受到了水滴的袭击，在下跌了约合其身长13倍的距离后又恢复如初。为了更清楚地记录其中发生的详情，研究小组将20只蚊子置于降水速度较慢的“雨水”中。结果视频显示，蚊子遭受的大多数雨水撞击其实都是斜斜地打在它们的翅膀和腿部，而非打在它们的身上。这种撞击会导致蚊子在空中颠簸、摇晃或者翻滚，具体取决于它们遭受打击的部位。

然而，即便是蚊子遭受到了直接的打击，它们仍然能在下跌（不超过其身长的20倍）之后恢复原来的飞行状态。Hu等人猜测，这是由于蚊子的体重很轻——大约只有2毫克，而一滴雨水的重量能达到100毫克——所以当雨点碰到蚊子时，其损失的速度和动量极少，因此传递给蚊子的实际力度也很少。为了证实这一假说，研究小组用与蚊子的体重和大小相同的聚苯乙烯泡沫小球做成“模拟”蚊子进行试验。当研究者把这些小球放入飞行场地时，尽管它们与从天而降的水滴发生了碰撞，但这些小球却即刻悬浮在了空中。

上述试验表明，当水滴的重量在模拟蚊子体重的1倍至300倍范围之内时，它在撞击时的下降速度只减慢了2%至17%。因此，研究小组得出如下结论：雨滴发生了变形，于是很大一部分绕过了体积比它小得多的蚊子。近日，在线发表于美国国家科学院院刊（PNAS）的报告中，Hu及其合作作者指出，这个令人惊异的结果并非仅仅是因为蚊子的轻盈，还与其外骨骼相关（外骨骼即是一种坚硬的外层覆盖物，用于保护昆虫的内部器官）。

为了证实他们的发现，研究小组对蚊子进行了一次持续压力试验，方法是对其身体施加压力，从而揭示它们到底能承受多大的力量。在此之前，研究小组通过计算得知，一滴雨点产生的冲击力大约是200-600达因（达因是测量外加应力的标准单位），这样就不难测出蚊子所能承受的力度了。结果令人讶异——蚊子在遭受大约3000至4000达因的外加压力之后（此压力数倍于一滴雨点带来的冲击力），一旦脱身，依然能够在空中飞翔。

对此，伯克利加利福尼亚大学（University of California）的一位研究昆虫飞行的专家Robert Dudley评论说，这篇论文“有力地表明蚊子能在体积相对巨大的水滴产生的单一冲击力之下存活并对其进行机械性化解，这多半是因为它们拥有很轻的体重以及

灵活柔韧的……外骨骼。” Voigt则补充说，这项研究对于我们了解“飞行动物如何在各种天气条件下活动”的问题起了“极大的作用”。他表示，自己“就像蚊子一样，”被蚊子所承受的极大重力（可达蚊子体重的300倍）“所真心震动”。这简直是“活动物之中所能承受的加速度的最高纪录。”（人类只能承受大约25G的力量。）

Hu表示，他们研究小组得出的结果对于所谓的“微型飞行器”（micro-airborne vehicle, MAV）的设计蕴含着深层的意义，这种机器有的虽然小如蜻蜓，却越来越多地应用于战区军事监视和搜索营救行动中。但是，Voigt却对此表示怀疑。他认为，我们要创造出如蚊子般大小的飞行器还有很远的路要走，他并不确定这些发现是否可能被整合到先进的微型飞行器设计上。

原文检索：

<http://news.sciencemag.org/sciencenow/2012/06/raindrops-dont-swat-down-mosquit.html>

原文题目：Raindrops Don't Swat Down Mosquitoes

 文佳/编译

偏左侧的阔嘴鲈

截杀

偏右侧的虾虎鱼

大多数人对于自己用哪只手写字有着强烈的偏好，但人类并非是喜好某一侧身体的唯一动物。日本京都大学（Kyoto University）的Masaki Yasugi和Michio Hori解释说，许多鱼类都有偏好某一侧身体的行为，这种反对称性即是一种二形性。也就是说，其身体某一侧的结构和/或功能要比另一侧的发达，结果使得某些鱼类偏好于转向某一个方向，而另一些鱼类则选择相反的方向。不过，要是一条鱼偏好于使用某一侧优势身体，那会对它们及其猎物之间的交互作用产生什么影响呢？例如，喜欢转向某一个方向的狩猎鱼是否更容易捕食正在靠近或远离它们的猎物？如果是这样，那么狩猎鱼及其猎物偏好于某个特定的转向是否会导致某种天然的交叉捕食类型产生，即向右转为主的狩猎鱼会选择性地截杀左撇子猎物呢，是否反之亦然？



为了证实这一猜想，Yasugi和Hori拍摄了阔嘴鲈（largemouth bass）碰到其淡水美食虾虎鱼（goby）的情形，其时狩猎者正从后方向前挺进。两位研究者记录了阔嘴鲈发起攻击的距离、方向、速度及成功率，还记录了攻击过程中虾虎鱼开始展开逃亡行动的时间以及逃离方向等要点。最后，在了解到偏好左转的鱼类倾向于进化出更发达的左侧身体（反之亦然）的基础上，他们测量了阔嘴鲈的下颌骨大小，以期发现具有说服力的不对称性，从而能够证实它们的方向偏好性。

接着，Yasugi和Hori将阔嘴鲈挺进的方向与其优先选择的方向联系起来，然后意识到：当偏好左侧的阔嘴鲈从后方向前挺进时，总是以顺时针方向进行环绕；而偏好右侧的阔嘴鲈则以逆时针方向进行环绕。

同时，偏好左侧的虾虎鱼能较快对偏好左侧的阔嘴鲈的来袭作出反应，而偏好右侧的虾虎鱼则能更迅速地逃离偏好右侧的阔嘴鲈的追击。这表明，当偏好左侧的阔嘴鲈从后方逼近时，偏好右侧的虾虎鱼要冒更大的风险；而当偏好右侧的阔嘴鲈从后方发起袭击时，偏好左侧的虾虎鱼则处于更为危险的境地。Yasugi和Hori表示，他们相信，鱼类挺进和逃避反应时一侧方向的偏向性与形态学的反对称性相一致，这也是导致它们产生交叉捕食优势的主要机制。

原文检索：

Yasugi, M. and Hori, M. (2012). Lateralized behavior in the attacks of largemouth bass on *Rhinogobius* gobies corresponding to their morphological antisymmetry. *J. Exp. Biol.* 215, 2390-2398.

A group of people are standing on their shoulders to form a human pyramid. At the base, several people are visible from behind, looking up. The pyramid consists of four people standing on the ground, three in the second row, two in the third row, and one person at the very top. They are all wearing dark shirts and light-colored pants. The background is a bright, cloudy sky with a large, glowing sun in the upper left corner, creating a lens flare effect.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255