

“分子胶水”破解“最悲伤舞蹈”

上海原创,有望打破八成蛋白靶点不可成药魔咒,从治一种病到治一类病

据文汇报 全球尚无药物根治的亨廷顿病被称为“世界上最悲伤的舞蹈”:患者发病后会出现不受控制的舞蹈样动作,认知逐渐衰退,丧失生活能力,在确诊后的8—10年内走向生命终点。在中国,约3万名患者笼罩在“生命倒计时”的阴影下。

复旦大学生命科学学院教授鲁伯垠说:“有些人有家族病史,却不愿做基因检测。一旦查出携带致病基因,就等于提前收到死亡通知。”团队曾收到患者家属来信:“什么时候能有药?我把房子卖了捐给你们做研究行吗?”一句句扎心的恳求,成为鲁伯垠团队持续前行的动力。

历经十余年攻关,团队终于破解了亨廷顿病的致病“分子密码”,研发出一种小分子“胶水”,可精准清除体内致病蛋白。这一入选《自然》年度十大论文的成果,日前获2024年度上海

市自然科学奖一等奖。

如今,这种上海原创“分子胶水”不仅为亨廷顿病的治疗带来曙光,更为干预和治疗80%“不可成药”致病蛋白靶点导致的疾病提供了新工具。

30年雾里看花,摸清致病机制

上世纪90年代,科学家就已找到亨廷顿病的“元凶”——HTT基因突变产生的毒性蛋白mHTT,其含有一段异常延长的多聚谷氨酰胺链。但此后30年,人们始终未解:mHTT为何会不断积累,导致病程加速?

团队利用自主研发的化学生物学标记追踪技术发现,mHTT会“隐身”。同一患者细胞里的mHTT存在多种结构状态:一部分能被细胞自噬系统识别并清除,另一部分却因结构扭曲“躲”过清理,继而触发“恶性循环”:毒性蛋白积累—激酶激活—加剧

蛋白堆积,从而导致病情加速恶化。

“病程加速”的谜底被揭开,也为后续干预提供了潜在靶点。然而,mHTT与正常HTT蛋白如同“双胞胎”,仅靠多出的一条“小尾巴”,传统药物根本无法区分。“如果把正常蛋白也一并破坏,副作用会非常大,所以过去的治疗始终治标不治本。”复旦大学生命科学学院教授丁灏解释。

十年磨一剑,设计“分子胶水”

鲁伯垠决定换条思路:“细胞本身就有清除垃圾的机制,可利用细胞的自噬系统,让致病蛋白自己‘消失’。”但怎样才能让自噬系统只瞄准致病蛋白?2012年,鲁伯垠提出设想:能否设计一种定向的分子“胶水”,只把致病蛋白粘在自噬体内“打包清运”?自噬体膜上广泛分布着LC3蛋白,若能找到一种小分子,一头抓住

致病蛋白,另一头攥住LC3,且不碰到正常蛋白,就能实现精准清除。然而,要找到这样的“胶水”,无异于大海捞针。

转机出现在两年后。复旦大学信息科学与工程学院教授费义艳带来一个高通量小分子芯片光学筛选系统。借助这项技术,团队终于从4000种化合物中锁定4种候选分子。但起初,这些候选“胶水”几乎对致病蛋白不起作用。

“我应该想到的”,谈及一筹莫展的那段时光,鲁伯垠仍感懊恼,“传统药物浓度越高效果越好,但‘胶水’要同时粘住两个蛋白,浓度太高反而会分别结合,而不是把目标拉到一块儿”。适当降低化合物浓度后,结果令人振奋:团队首创的自噬绑定化合物(ATTEC)能有效降解致病蛋白。

国际同行评价:“治疗范式的转变”

然而,从动物实验到临床应用,仍有漫长征途。丁灏坦言,动物与人体差距巨大。更现实的难题则是资金,但鲁伯垠透露,团队已将相关技术许可给创新药企,希望借助产业力量推动临床试验。

除了破解“最悲伤的舞蹈”,ATTEC技术正被拓展应用到帕金森病等其他神经退行性疾病,以及乙肝、肥胖等疾病的治疗中。从“治一种病”到“治一类病”,国际同行评价ATTEC技术是“治疗范式的转变”。

ATTEC技术的进一步发展,也能反哺亨廷顿病的药物开发。或许再过几年,基于靶向降解技术的小分子药片能真正走上临床,走向市场,让“世界上最悲伤的舞蹈”在科学指挥下缓缓落幕。

■金奕伶

十院45个周末冠名门诊由高年资医生冠名坐诊 解“一老一少”看病陪护难

据文汇报 周末,上海市第十人民医院门诊楼,前来就诊的患者及家属步履匆匆。“方医生,按照您的建议,这个星期我除了抽血查血常规、炎症标志物,还要复查肠镜,今天能开申请单吧?”32岁患者小林问道。诊室外,不少患者拿着病历本候诊。

以往寂静的周末时段,如今因45个高年资主治医师冠名门诊的开设,成为患者就医的“黄金时间”。记者从上海十院了解到,在保持周六开诊的基础上,自去年10月起,医院增加周日门诊服务,涵盖内外妇儿、医技、中医等多个学科领域。运行一年来,周日门诊的日均服务患者已超3000人次,缓解了上班族、老年人等一批患者的就诊难题。

炎症性肠病患者大多三四十岁,个别年轻患者甚至刚刚二十出头,但从病程上来看,他们都称得上是“老病人”了。上海十院消化内科主治医师方蕾蕾介绍,炎症性肠病需要长期稳定的随访治疗,不少患者以往都在工作日请假来看诊,次数多了,难免成了职场发展的“不稳定因素”。如今,医院将门诊时间延伸到周末,大

大提高了就医便利程度。患者大都选择周日到她的门诊报到。

在周末门诊的资源配置上,医院精准聚焦“一老一少”核心需求,将门诊向泌尿外科、心内科、神经内科、内分泌科、儿科、骨科、眼科、耳鼻咽喉科等重点学科倾斜。

在前列腺疾病特约专病门诊诊室外,陪同父亲就诊的刘先生感触颇深:“父亲年纪大了腿脚不好,看病没人陪真的不太方便。”

前列腺疾病病程时间跨度长,其间需频繁定期随访。除评估排尿状况、复查PSA(前列腺特异性抗原),有时还需加做磁共振、尿流动力学甚至穿刺等检查。对年事渐高的患者来说,独自就诊显然面临困难与风险,有人陪诊是必选项。为此,医院特意遴选出前列腺穿刺手术口碑最佳的年轻医生艾麦提阿吉·喀迪尔,保障周末患者就医与家属陪护的需求。

针对慢性病患者随访频繁的特点,医院还通过固定人员和固定时间的“双固定”机制确保医患沟通的顺畅性和疾病诊疗的延续性。上海十

院神经内科主治医师张敏的“卒中痴呆特约专病门诊”固定在周日下午,这是因为相关疾病的评估较少涉及空腹验血,但诊疗过程需要医生、患者与家属三方深入交互与沟通。“为患者服务的第一步,可能就是把门诊安排在他们合适的时间。”张敏说。

“双固定”模式背后,是医院对全院普通专病门诊数据的精准梳理——筛选出患者需求集中、需长期随访的慢性病病种,再遴选临床与沟通能力双优的高年资主治医师,持续提升患者的就医体验。

为减少患者往返就诊的次数,院方对康复科等“诊疗一体”的学科作出特别安排,将门诊时间从每次一个半天扩展至全天。这样一来,患者上午问诊、做检查,下午便可以开始治疗,对于有相应需要的患者来说,诊疗效率可显著提升。

据上海十院相关负责人透露,未来医院还将在诊疗大数据分析的基础上,持续优化周末门诊资源配置,使医疗服务供给与患者需求更精准匹配。

■李晨琰

疼痛也是疾病 专家提示不要“硬扛”

现代医学认为,疼痛是继心脑血管疾病、肿瘤之后的第三大健康问题

专家介绍

疼痛分为急性疼痛和慢性疼痛
3个月以上的持续性或反复发作的疼痛即为慢性疼痛



持续疼痛本身也是一种疾病

一方面

疼痛可能是身体的“预警信号”,暗示着某些躯体疾病或精神心理疾病



另一方面

疼痛会使人产生焦虑、抑郁等不良情绪与心理障碍,还会导致各系统功能失调、免疫力低下,降低患者生活质量

专家提示

疼痛不要忍,出现急性或慢性疼痛,都要及时就医,排查躯体疾病,并用专业手段缓解疼痛



新华社发(宋博制图)

光华医院设全市唯一24小时痛风急诊 痛风患者中年轻人占比高

据解放日报 “凌晨3点被一阵剧痛惊醒,脚裸像被刀割一样。一开始以为是扭伤,但脚肿成馒头,只能去医院急诊求救。”近日,市民沈先生涮了几次火锅,结果半夜出现了症状,最终经诊断为痛风,经过几个星期的治疗渐渐好转。痛风大多半夜发病,该去哪里就诊?

记者近日获悉,地处长宁区的上海光华中西医结合医院自2015年开始于急诊开辟痛风诊室,去年底再度升级,成为全市唯一一家提供痛风24小时服务的医疗机构,为这类患者“兜底”保障。

如今痛风在年轻人群中持续高发。数据显示,我国痛风患者约有1800万人,18—29岁年轻人患病率最高,占患者比重达32.3%。痛风性关节炎多发于下肢关节,发作时会在关节处局部出现红肿热痛现象,时常合并关节活动受限。更令人烦恼的是,痛风经常在半夜或一大早突发发作,深夜12时至早上8时是发作的高峰时段,比白天高出2.36倍。半夜发作,患者就诊颇为不便。

光华医院急救重症医学科副主任兼急诊科副主任汪荣盛说:“让更多患者能获得及时有效的治疗,医院10年前在急诊有意识开辟痛风专门诊室服务,安排经验丰富的医务人员轮流值班。”

为何痛风多在半夜发病?专家分析,这与尿酸水平波动密切相关,人体在夜间新陈代谢减缓,体温降低,血液中尿酸盐的饱和度降低,容易生成结晶沉淀在关节处,引发痛风。不良生活习惯也可能引发痛风,如晚餐过饱、睡前饮酒、熬夜等,都可能增加发作概率。此外,有痛风遗传家族史的人也更易发病。

汪荣盛说,节前,一名00后年轻人突然发病,来到急诊进行针对性治疗,“他日常不喝白开水,爱喝冰可乐等含糖饮料,年纪轻轻尿酸高达700 μ mol/L(男性正常值为208—428 μ mol/L)。事实上,近年来急诊90后、00后来看痛风的比例越来越高,值得警惕。”

光华医院风湿免疫科陈亮副主

任医师介绍,痛风发作时,临床首选秋水仙碱,目前主张低剂量方案,首剂量1mg,症状缓解不明显,1小时后加0.5mg,之后每天0.5mg两次服用,直至症状缓解或出现腹泻等副作用表现。如果单秋水仙碱无法控制症状,可以加用消炎止痛药物。

日常如何预防痛风发作?要及时关注尿酸变化。专家解释,尿酸是人体嘌呤代谢的终末产物,就像坏情绪的积累。嘌呤分外源性、内源性。外源性主要是食物来源,如动物内脏、海鲜、红肉等,内源性主要是衰老细胞凋亡释放核酸、经酶解生成嘌呤底物。其中外源性只占20%,内源性占80%。对于没有痛风的人来说,428 μ mol/L是正常上限,偶尔超过一点不要紧,日常多注意即可。但对发作过痛风的患者,最好通过清淡饮食、增强运动等自我调节,将尿酸控制在428甚至400 μ mol/L以下,以免多次复发。

光华医院目前拥有新华路568号、延安西路1508号两个院区,痛风急诊设于新华路院区。

■顾泳