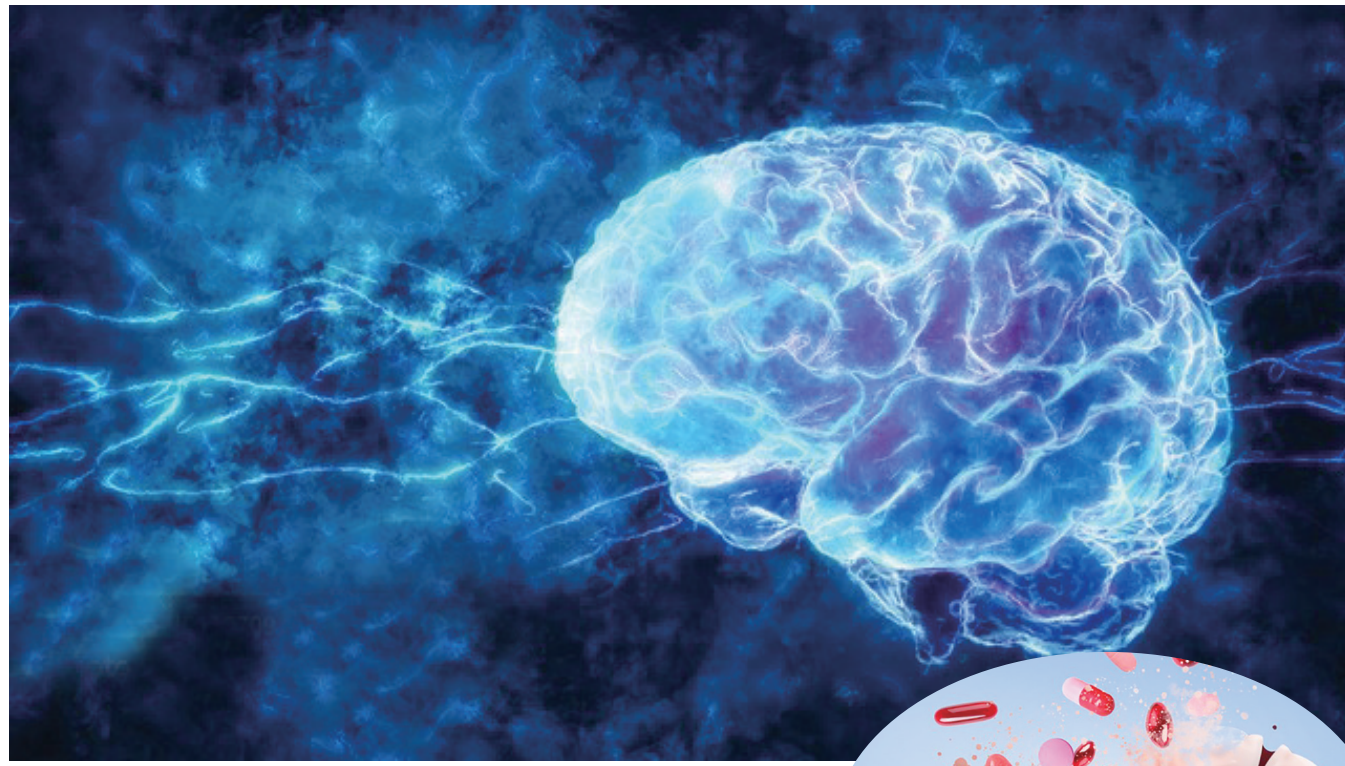


探索与发现

阿尔茨海默病离“治愈”还有多远

今年1月9日，我国继美国、日本之后，正式批准治疗阿尔茨海默病的新药仑卡奈单抗上市。这款药曾被美国《科学》杂志列为2023年度十大科学突破之一。

如何攻克阿尔茨海默病一直是医学界的重要课题。据世界卫生组织2023年的最新统计，全世界超过5500万人患有痴呆症，而阿尔茨海默病(AD)是痴呆症最常见的形式。由于人口基数大，中国的阿尔茨海默病患者在全球占比较多，约有1000万人。面对棘手的阿尔茨海默病，人类能否研发出真正的特效药？除了药物，还有哪些治疗方式是治愈该病的希望？



AD新药研发被称为“死亡谷”

阿尔茨海默病主要表现为痴呆，即记忆、推理和社交功能的进行性损害，最终导致患者完全丧失学习记忆能力和生活能力，需要全程陪伴和护理，给家庭带来了巨大的痛苦和负担。仅经济支出这一项，阿尔茨海默病每年就让全球付出了1.3万亿美元的成本。

现在，治疗阿尔茨海默病并无特效药，临床上采用的一些药物只能改善症状，但不能有效延缓疾病进程，更谈不上治愈。针对阿尔茨海默病的新药研发也被业界公认为药物研发的“死亡谷”，失败率高达99.6%，其主要原因在于目前对阿尔茨海默病的病因不能完全确定。过去10年，有超过100种针对阿尔茨海默病的疗法最终都归于失败。

2023年7月6日，美国食品药品监督管理局(FDA)批准了新药仑卡奈单抗用于治疗阿尔茨海默病，患者年治疗费用约需2.6万美元。该药由日本卫材和美国渤健药物公司合作研发，是20年来首款获得FDA完全批准的阿尔茨海默病新药，且由于其对延缓病情发展有疗效，被美国《科学》杂志列

为2023年度十大科学突破之一。仑卡奈单抗是一种人源化单克隆抗体(IgG1)，其原理是可选择性地与可溶性A β 聚合物(原纤维)结合，也可与A β 斑块的主要成分不溶性A β 聚合物(纤维)结合，从而清除大脑中的A β 斑块。虽然当下对阿尔茨海默病的病因存在争议，但医学界的主流观点是 β -淀粉样蛋白(A β)斑块是造成痴呆的根源之一，而且 β -淀粉样蛋白往往在有明显症状出现前10-15年就开始产生并聚集。

2022年11月，《新英格兰医学杂志》发表了仑卡奈单抗的3期临床试验。对近1800名早期阿尔茨海默病患者进行的临床试验结果显示，该药能使阿尔茨海默病患者的认知能力下降速度减慢27%。

参试者在18个月内每两周接受静脉注射仑卡奈单抗或安慰剂，以了解他们的认知能力。结果显示，仑卡奈单抗将患者病情恶化的时间推迟了大约5个月。在研究期间，接受治疗的患者进展到疾病下一阶段的可能性降低了31%。基于这些证据，FDA批准了该药进入临床。

仑卡奈单抗可有效延缓病程

虽然一些研究人员认为仑卡奈单抗的疗效不理想，但仍然承认它有临床意义，因为即使只是延缓了疾病进展，也能给阿尔茨海默病患者多一点时间，让他们能够独立生活，工作得更久。仑卡奈单抗也有副作用，主要是脑肿胀和脑出血，但大多数患者服用此药的副作用轻微或无症状。因此，从利大于弊的角度来看，仑卡奈单抗是有价值的。

基于这些原因，日本在美国之后于2023年9月批准仑卡奈单抗在日本使用，中国于2024年1月9日批准该药上市。用于治疗轻度阿尔茨海默病和该病引起的轻度认知障碍。

其实，获批治疗阿尔茨海默病的单抗类药物不只是仑卡奈单抗。相对于“完全批准”的仑卡奈单抗，FDA在2021年曾“有条件”地批准了美国百健药物公司研发的阿杜那单抗，其作用机理同样是清除大脑中的 β -淀粉样蛋白。

但阿杜那单抗获批后一直饱受争议，原因在于疗效不确定、有安全性问题，以及定价高昂，患者年治疗费用约需5.6万美元。其中，对阿杜那单抗的最大争议来自疗效和批准程序。提交给FDA专家小组的关于阿杜那单抗的证据有两项随机双盲试验结果，而这两项试验在2019年被叫停，因为它们达到了预先设定的无效标准。不过，经过收集后期数据，其中一项试验的结果显示阿杜那单抗优于安慰剂，有一定效果。随后，FDA召集了11位专家来分析阿杜那单抗的有效性和安全性，有10位专家认为该药治疗阿尔茨海默病有效性的主要证据是“不合理的”，还有1位专家对此持不确定态度。意外的是，FDA最终还是决定批准该药上市，由此导致3名专家辞职。

除了仑卡奈单抗和阿杜那单抗之外，还有一种治疗阿尔茨海默病的新药正在等待批准，即美国礼来药物公司研发的多奈单抗。它的原理同样是

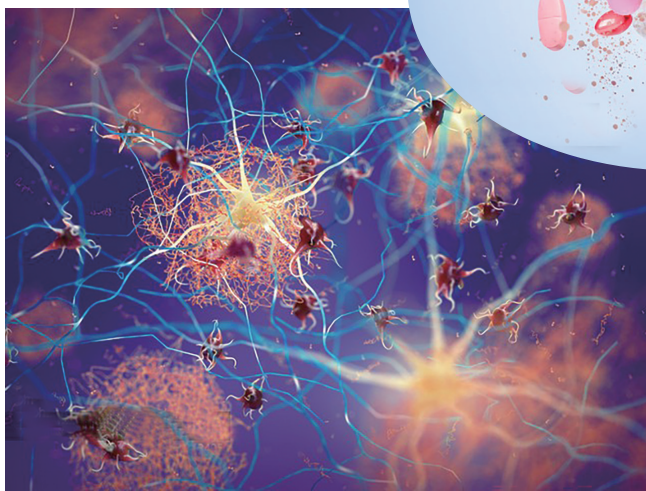
清除 β -淀粉样蛋白，并且在试验中展现出了较好的延缓疾病进展效果和更好的 β -淀粉样蛋白清除率。

礼来药物公司公布的多奈单抗最新3期临床数据，在一些方面比仑卡奈单抗还具有优势。47%的多奈单抗使用者在用药后12个月内没有出现疾病进展，且这些受试者的阿尔茨海默病症状进展到下一个阶段的风险降低了39%。同时，患者的临床认知功能衰退速度比对照组(安慰剂)受试者减缓了36%。此外，多奈单抗去除大脑中的 β -淀粉样蛋白斑块也有明显效果，有52%和72%的受试者在12个月和18个月完成了治疗疗程，他们在这两个时间点达到了 β -淀粉样蛋白斑块清除的标准。

不过，多奈单抗的这些数据都是基于中等Tau蛋白水平和存在中度阿尔茨海默病临床症状的受试者(1182人)，如果把受试对象范围扩大，药效就会大打折扣。目前，业界公认阿尔茨海默病的发病机制是大脑中 β -淀粉样蛋白斑块沉积，以及细胞内过度磷酸化的Tau蛋白蓄积引起的神经纤维缠结。因此，如果加上高Tau蛋白水平患者(552人)后，多奈单抗原本35%的认知障碍缓解有效率就会下降到22%，而仑卡奈单抗在包括高Tau蛋白水平的所有受试者中，认知障碍缓解有效率都能达到29%。

多奈单抗的安全性也令人关注。多奈单抗受试者因A β 斑块清除而引起的脑水肿发生率为24%，比仑卡奈单抗高了11.4%；至于清除A β 斑块而引起的脑出血发生率，多奈单抗达到了13.6%，且在整个试验中发生了两起受试者因脑出血死亡的事件。

正是由于以上种种原因，对多奈单抗的审批还在观望中。比较3种治疗阿尔茨海默病的单抗(仑卡奈单抗、阿杜那单抗和多奈单抗)，还是最新获批上市的仑卡奈单抗略胜一筹。



图片来源:IC photo

RNA药物有望贡献新疗法

核糖核酸(RNA)药物和核糖核酸疫苗是未来药物和疫苗的代表，其中信使RNA(mRNA)疫苗在抗击2019冠状病毒病的流行中起到了重大作用，而且获得了2023年诺贝尔生理学或医学奖。现在，阿尔茨海默病也可能开启这个思路，借助RNA干扰(RNAi)疗法进行治疗。

RNAi疗法使用RNA中两个被称为小干扰或沉默RNA(siRNA)的短片段，来抑制致病蛋白质，如阿尔茨海默病的 β -淀粉样蛋白。研究者用组氨酸-赖氨酸多肽包裹siRNA物质，以确保其完整到达大脑中的靶组织—— β -淀粉样蛋白。然后，siRNA会被释放并激活由RNA诱导沉默复合物(RISC)驱动的酶反应，后者可以切割 β -淀粉样蛋白的mRNA链，阻止其在神经细胞内的表达和出现，从而缓解或治疗阿尔茨海默病。

新药仑卡奈单抗2023年7月在美国获批上市之际，美国的艾拉伦公司正在荷

兰阿姆斯特丹举行的阿尔茨海默病协会国际会议上报告RNAi疗法的1期临床试验早期数据，指出该疗法迅速、持久地减少了阿尔茨海默病患者大脑中与疾病相关的生物标志物“淀粉样蛋白前体蛋白”的产生。

临床试验招募了20名阿尔茨海默病患者进行RNAi疗法A部分试验。治疗后的检测显示，患者脑脊液中淀粉样蛋白前体蛋白的水平“快速持续下降”。这种蛋白会导致大脑中 β -淀粉样蛋白的过量产生，从而使淀粉样蛋白斑块聚集。试验中有些患者出现了轻度到中度的不良反应，但普遍耐受良好。今年，艾拉伦公司将启动该临床试验的B部分，招募更多阿尔茨海默病患者参加多剂量给药的临床试验。

值得关注的是，这是第一种向中枢神经系统递送(鞘内注射)的RNAi疗法，代表了一种不同于单抗抗体的阿尔茨海默病新疗法，科学家对其未来的应用充满期待。

电刺激与细胞移植或大有可为

如同癌症一样，对阿尔茨海默病也可以采用物理疗法。研究者认为，采用颅内伽马交流电刺激可以减少大脑中的 β -淀粉样蛋白。

2023年9月，中国科学院深圳先进技术研究院和美国加利福尼亚大学戴维斯分校组成了一个联合研究团队，采用数字建模和有限元建模，计算了颅内伽马交流电刺激在深部不同功能区的刺激电场分布和安全性评价。在确认安全性后，研究团队对小鼠开展了为期4周的程序性伽马交流电刺激治疗。结果显示，这种疗法能够显著减少小鼠大脑皮层和海马区的A β 1-42蛋白沉积，并激活小鼠皮层和海马区的小胶质细胞，促进小鼠的学习记忆功能。

由神经元合成和分泌的蛋白质A β 1-42是 β -淀粉样蛋白的一种形式，也是导致阿尔茨海默病的重要病原成分之一。A β 1-42蛋白在阿尔茨海默病的病变过程中聚集成斑块和神经纤维缠结，损害神经元的正常功能。此外，A β 1-42蛋白还可能在其他神经系统疾病的发病机制中发挥作用，包括创伤性脑损伤、脊髓灰质炎和肌萎缩侧索硬化症等。

两国研究者认为，截至目前的研究结果表明，电刺激治疗阿尔茨海默病具有神经生理基础。

另外，研究人员也将治疗阿尔茨海默病的突破点寄希望于移植造血干细胞，这也是治疗血液病、血癌等多种疾病的有效方式之一。此前有研究发现，大脑小胶质细胞中

某些基因变异与阿尔茨海默病风险的增加有很大关系，其中一种基因是TREM2。TREM2原本在小胶质细胞如何检测和处理神经变性方面发挥着重要作用，如果发生变异，就会造成小胶质细胞功能障碍，诱导大脑神经变性，从而导致阿尔茨海默病。因此，恢复有缺陷的小胶质细胞功能，可能是对抗阿尔茨海默病神经变性的一种方法。

此前，美国斯坦福大学的一个研究团队开展了一项小鼠试验，让有TREM2基因缺陷的小鼠接受TREM2功能正常小鼠的造血干细胞移植。结果显示，移植后的细胞有效融入了TREM2基因缺陷小鼠的大脑，成为正常的小胶质细胞，且TREM2基因缺陷小鼠原有的小胶质细胞大部分被健康细胞取代，恢复了正常的TREM2活性。最重要的是，那些过去有TREM2基因缺陷小鼠的淀粉样蛋白沉积明显减少，其他疾病标志物也有所减少，说明TREM2基因的功能恢复能产生多种积极效应。不过，移植的造血干细胞形成的小胶质细胞与小鼠大脑中的天然小胶质细胞略有不同，这也意味着，从动物试验进入人体试验还有一些障碍需要克服。如果按照目前的研究方法用于人类的治疗，会有较高的风险。

总之，虽然电刺激和移植造血干细胞用于治疗阿尔茨海默病还有很长的一段路要走，但这无疑是未来痴呆症采用物理疗法和移植疗法的两大希望。

(据《北京日报》)

科技与新知

多用途神奇材料诞生

一种神奇的新材料不仅能产生氢气、干净的水，甚至还能创造能源。

这是科幻小说中的情节？不，但它包括的还更多——这种材料作为柔性滤水膜能淡化海水、帮助淡化后的浓盐水回收能源，并且能制成柔性太阳能电池、提高双锂离子电池的寿命。凭借其优异的杀菌能力，它还能够被用来制造一种新型的抗菌绷带。

新加坡南洋理工大学土木与环境工程学院副教授孙达伦(音译)近日成功开发出一种单一的、革命性的纳米材料，能以比现有技术低廉得多的成本实现以上所有技术。

这一具有突破性的成果耗费了孙达伦5年的时间，被称为多用二氧化钛。它将二氧化钛晶体形成具有专利权的纳米纤维，然后可以很容易地制作成同样具有专利技术的柔性膜，包括碳、铜、锌或锡——依据最终需要的产品而定。

二氧化钛是一种廉价而丰富的材料，已被科学证明其具有加速化学反应的能力与亲水性。

过去5年间孙达伦在二氧化钛研究领域已发表70多篇科学论文，最新的论文刊登在《水的研究》、《能源与环境科学》和《材料化学杂志》上。

孙达伦表示，这种低成本和容易制造的纳米材料具有帮助全球应对能源和环境问题的巨大潜力。

随着世界人口将在2030年达到83亿，全球能源食品和饮用水的需求将会分别上升50个与30个百分点。

“虽然没有一个能同时解决世界上两大挑战，即廉价的可再生能源和丰富清洁水供应的方法，但我们发现的二氧化钛纳米粒子与单、多用膜已是解决问题的关键因素之一。”孙达伦说。

他表示，希望以这种独特的纳米材料将今天的废物转化为明天的资源，如干净的水和能源。

目前，孙达伦和他的20人团队，其中包括6名本科生、10名博士生和研究人员，正在进一步发展新的物质，并刚刚成立了一个公司用于生产商业化的产品。他们也正联合商业合作伙伴，以期加快产品的商业化进程。

(据《中国科学报》)

石墨烯中观察到分数量子反常霍尔效应 一种奇异电子态可实现更强大量子计算

美国麻省理工学院物理学家在5层石墨烯中观察到了一种难以捉摸的分数电荷效应。这是结晶石墨烯中“分数量子反常霍尔效应”(“反常”指的是不存在磁场的)的第一个证据。这将使一种新形式量子计算成为可能，这种类型的计算对微扰的抵抗力更强。最新一期《自然》杂志报道了这一研究成果。

在非常特殊的物质状态下，电子可由一个整体分裂成几个部分。这种被称为“分数电荷”的现象十分少见。如果它能够被聚集和控制，这种奇异的电子态可有助于建立弹性、容错的量子计算机。到目前为止，物理学家已经观察到数次分数量子霍尔效应，大多是在非常高的、精心维护的磁场下观察到的。

去年8月，华盛顿大学的科学家报告了第一个没有磁场的分数电荷的证据。他们在一种名为二硫化钼的扭曲半导体中观察到了这种“反常”版本的效应。“无磁”的结果开辟了一条通向拓扑量子计算的有前途的道路，这是一种更安全的量子计算形式。这种计算方案是基于分数量子霍尔效应和超导体的组合。在这种情况下，分数电荷将充当量子比特。

此次，科学家终于在一种不需要如此强大磁场的石墨烯材料中看到了这种效果。他们发现，当5层石墨烯像台阶一样堆放时，所产生的结构本身为电子提供了合适的条件，使其作为总电荷的一部分通过，而不需要任何外部磁场。

研究人员首先从一块石墨中剥离石墨烯层，然后使用光学工具识别阶梯状结构中的5层薄片，从而制造出两个混合石墨烯结构的样品。接着，他们将石墨烯薄片压在六方氮化硼(hBN)薄片上，并将第二片hBN薄片放在石墨烯结构上。最后，他们将电极连接到结构上，并将其放入冰箱，温度设置为接近绝对零度。

当研究人员在材料上施加电流并测量输出电压时，他们开始看到分数电荷的特征，其中电压等于电流乘以分数和一些基本物理常数。

通过进一步分析，该团队证实了石墨烯结构确实表现出分数量子反常霍尔效应。这是第一次在石墨烯中看到这种效应。

目前，研究团队正在继续探索多层石墨烯，以寻找其他稀有电子态。(据《科技日报》)

科研人员创新推出 废旧动力电池分离回收新工艺

记者从中国科学院长春应用化学研究所了解到，该所绿色分离化学与清洁冶金课题组在废旧动力电池分离回收新工艺上取得新突破。

课题组负责人陈继介绍，我国动力电池生产、使用和出口均居世界前列。锂电回收和循环利用对解决环境污染实现“双碳”目标，保障我国锂、镍和钴的安全供给都具有举足轻重的意义。2023年自主建成一条年处理百吨级废旧锂电中试示范线，可满足三元、磷酸铁锂、钴酸锂等锂电黑粉浸出、萃取分离和回收利用，是集萃取体系评估、新工艺开发和生产示范为一体的中试试验平台。课题组创新分离工艺，解决了黑粉浸出液中铝和钙等杂质元素对镍钴锰和锂的萃取分离影响严重的技术难题。通过发展新分离工艺技术，达到节能减排、降低生产成本的目的。

据了解，这项创新研究是中国科学院重点部署项目，得到国家重点研发计划支持。目前该成果已在《分离纯化技术》等核心期刊发表论文5篇，课题组已申请国家发明专利2项。

(据新华社电)