

健康新知

靶向蛋白降解技术：“借刀”清除致病蛋白

●于紫月

人体就像是一台精密的仪器，任何一个零件出现问题，都有可能带来意想不到的麻烦。蛋白质就是其中一类最为重要的“零件”。很多疾病是由细胞内某种蛋白质表达失衡，特别是某种蛋白质过多表达引起的。科学家想到：如果消灭掉这些不该出现的“坏”蛋白质，疾病不就迎刃而解了吗？于是，靶向蛋白降解技术应运而生，作为一颗冉冉升起的“新星”广受关注。

近日，复旦大学生命科学学院教授鲁伯坝、丁颖受国际学术期刊《细胞》邀请撰写文章，系统介绍了靶向蛋白降解技术的发展现状。靶向蛋白降解技术是如何清除“坏”蛋白质的？可用于治疗哪些疾病？该技术具有哪些优势和局限？科技日报记者就此采访了两位教授。

将致病蛋白“运”往“垃圾站”清除

虫鸟鱼兽、稻粱菽稷，万类竞自由。大自然强大的自净功能可有效分解垃圾，保持生态稳定。

人体其实也具备“自清洁”功能，细胞里存在能够降解“垃圾”的“垃圾站”，可及时清除老旧的或受损的细胞器、蛋白质和入侵病原微生物等，让身体得以健康运转。然而，当“垃圾站”不能高效工作时，“自清洁”链条被打断，人们就会生病。

鲁伯坝介绍，靶向蛋白降解技术利用人体细胞内天然存在的两大蛋白质降解系统，对导致疾病的关键蛋白质（以下简称“致病蛋白”）进行降解和回收，从而达到治病目的。这项技术采用“借刀”清除致病蛋白的方式，将致病蛋白精准“运”到细胞内的“垃圾站”，由人体自身的蛋白质降解系统消灭。

人体两大蛋白质降解系统分别是泛素-蛋白酶体系统和溶酶体降解系统。基于这两个降解系统，靶向蛋白降解技术衍生了两类技术路径。

基于泛素-蛋白酶体系统，靶向蛋白降解药物化身“垃圾分拣员”，主要工作是给致病蛋白“贴标签”。泛素是人体内的一种小蛋白质，其主要作用是标记将要分解的蛋白质。在药物帮助下，一连串的泛素连接到致病蛋白上，该蛋白质就被贴上了泛素化标签，随后会被运到负责降解蛋白质的细胞器——蛋白酶体内进行分解。

与泛素-蛋白酶体系统主要降解可溶性、短寿命的单体蛋白质不同，溶酶体降解系统主要降解长寿命蛋白质、蛋白质聚集体、入侵的细菌和病毒

以及受损的细胞器等，是相对较大的“垃圾站”。基于溶酶体降解系统，靶向蛋白降解药物像是一辆垃圾车，将致病蛋白打包封装好，运送到溶酶体“垃圾站”进行分解。

“这两种路径还各有不同的技术分支，近年来相关研究都开展得如火如荼。”鲁伯坝告诉记者，基于泛素-蛋白酶体系统的靶向蛋白降解技术，主要包括蛋白水解靶向嵌合体（PROTACs）技术和分子胶技术等；基于溶酶体降解系统的靶向蛋白降解技术，主要包括溶酶体靶向嵌合体（LYTACs）技术、自噬靶向嵌合体（AUTACs）技术、自噬绑定化合物（ATTECs）技术等。

相较于其他疗法独具五大优势

“理论上，任何因细胞内致病蛋白过多导致的疾病，包括但不限于肿瘤、神经退行性疾病和自身免疫性疾病等，都可以利用靶向蛋白降解技术开发针对性药物。”丁颖介绍。

当前，靶向蛋白降解技术在肿瘤治疗领域的应用最为广泛，研究人员开发了雄激素受体、雌激素受体、布鲁顿酪氨酸激酶等“热点”靶点，可针对淋巴瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌等进行治疗。此外，针对阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病，以及特应性皮炎等炎症性疾病，研究人员也已开发出相对成熟的靶点。

“相较于其他药物和疗法，靶向蛋白降解技术主要有五大独特优势。”丁颖告诉记者。

一是作用靶点丰富。与传统小分子药物相比，靶向蛋白降解技术的独特原理使其靶点蛋白限制更少，可用于传统靶向药物难以作用的“不可成



靶向蛋白降解药物多为小分子化合物，更易开发为口服药片。

药”靶点蛋白，如转录因子、支架蛋白等。

二是作用速度更快。靶向蛋白降解技术通常可以在几分钟到几小时内快速耗尽致病蛋白，而基因编辑等基于“操纵”RNA或DNA的方法往往需要几天或几周。

三是特异性和选择性更好。基于致病蛋白与正常蛋白质在空间结构上的差异，靶向蛋白降解技术可以有选择性地降解致病蛋白，而不影响正常蛋白质的功能。

四是突破耐药性。很多致病蛋白是酶，传统抑制剂药物只能结合酶的活性中心，以达到降低酶活性、限制酶功能的作用。而靶向蛋白降解药物理论上可结合酶的任何位置，或对传统抑制剂药物耐药的患者仍然有效。

五是患者用药方便，具有更好的依从性。抗体等大分子药物通常为注射制剂，只能低温保存和运输。而靶向蛋白降解药物多为小分子化合物，更易开发为口服药片，且能够常温存储运输。

“全球范围内，基于分子胶技术的靶向蛋白降解药物已取得商业和社会效益双丰收，例如来那度胺给多发性骨髓瘤患者带来福音的同时，其年销售额已超100亿美元。虽然迄今尚未有基于PROTACs技术的药物正式获批上市，但已有不少候选药物进入临床试验阶段，特别是有多项确证治疗作用的临床三期试验开展，期待近期会有第一个PROTACs药物获批上市。”丁颖说。

临床与基础研究需同步发力

“虽然优势众多、前景广阔，但作为新兴技术，靶向蛋白降解技术现阶段仍面临几个‘坎’。”鲁伯坝表示，不同技术所面临的挑战也不尽相同。总体来讲，在临床方面，口服药物的成药性还有待提高，可能带来新的耐药性和副作用等问题，需进一步研究解决；在基础研究方面，理性设计方法需逐步建立，具体的降解机制也需进一步解构。

丁颖指出，相对于生物大分子药物，靶向蛋白降解药物与蛋白质的接触面积非常小，因此，如何提高降解效率和特异性、降低脱靶效应，是当前研究中需要解决的关键问题。此外，相关技术的临床转化也面临诸多挑战，包括药物的稳定性、药代动力学性质以及长期使用的潜在毒性等，都需进一步验证。

鲁伯坝表示，靶向蛋白降解技术应如何迈过这些“坎”，又有哪些发展方向？在鲁伯坝看来，应深耕基础研究，进一步摸清降解机制，发展更多原创技术，同时，研究人员还要学会驾驭人工智能工具。今年诺贝尔奖获得者大卫·贝克与前年诺贝尔奖获得者卡罗琳·贝尔托齐合作发表的论文中，进一步利用人工智能设计出非天然蛋白质以实现膜蛋白等的靶向降解。“人工智能等新兴技术或将颠覆传统药物研发模式，而这一天越来越近了。”丁颖说。

面向未来，丁颖更关注多学科技术的融合及基础研究与临床研究的互动。此外，“单打独斗”的单一治疗模式已渐行渐远，今后药物和疗法联用的“组合拳”将愈发受到重视。丁颖认为，未来应重视探索靶向蛋白降解技术与免疫疗法、基因疗法等治疗手段的联合应用，从而进一步提高疗效。

（据《科技日报》）

慢病防治

高血压是一种常见的慢性疾病，当高血压患者进行手术时，麻醉过程就需要更加谨慎和精细的管理，以确保手术的安全与顺利进行。

手术前，麻醉医生会对高血压患者进行全面的评估。这包括详细了解患者的高血压病史，例如患病时长、血压控制情况、是否存在靶器官损害以及正在服用的降压药物种类等。一般来说，如果患者血压控制稳定，在140/90mmHg以下，手术风险相对较低。但如果血压高于180/110mmHg，则先进行降压治疗，将血压控制在合理范围，因为过高的血压会增加手术中出血、心脑血管意外等风险。同时，还会进行一系列的检查，以评估患者的心脏功能和肾脏功能状态。患者在术前应严格遵医嘱继续服用降压药物，尤其是一些长效降压药，不能擅自停药，以免血压波动过大。

在麻醉方式的选择上，需要综合考虑手术类型、患者的全身状况以及血压控制情况等因素。局部麻醉对患者的生理干扰相对较小，如果手术部位适合，且患者能够配合，可优先考虑。但对于一些较大的手术，如腹部手术、心血管手术等，可能需要全身麻醉或椎管内麻醉。全身麻醉时，麻醉药物的使用需要精确计算，既要保证麻醉效果，又不能使血压过度下降。椎管内麻醉可能会导致血压下降，因此在麻醉前需要预先补充一定的液体量，并准备好升压药物，以便在血压下降时及时处理。

麻醉过程中，对血压的监测至关重要。通常会采用有创动脉血压监测，以便实时、精准地了解患者的血压变化。麻醉医生会根据血压波动情况及时调整麻醉深度和药物剂量。如果血压升高，可能会适当加深麻醉或使用降压药物；若血压下降，则会减少麻醉药物剂量，加快输液速度或使用升压药物。同时，还要密切关注患者的心率、心电图变化以及尿量等指标，以综合评估患者的循环功能和器官灌注情况。

手术结束后，患者进入麻醉苏醒期，这一阶段同样不能放松对血压的管理。由于麻醉药物的逐渐消退、疼痛刺激以及患者的情绪变化等因素，血压可能会出现较大波动。麻醉医生会继续监测血压，并采取相应的措施维持血压稳定。对于术后疼痛的处理，会采用合适的镇痛方法，如硬膜外镇痛、静脉自控镇痛等，因为疼痛会导致血压升高，有效镇痛有助于血压的平稳控制。

高血压患者的手术麻醉是一个复杂而精细的过程，需要麻醉医生、手术医生以及患者之间的密切配合。通过术前全面评估、合理选择麻醉方式、术中精准监测与调控以及术后妥善管理，能够最大限度降低手术风险，保障患者的安全与健康，使高血压患者顺利度过手术期并获得良好的术后恢复效果。

（据《大河健康报》）

健康关注



图片来源 IC photo

尽管幽门螺杆菌已被世界卫生组织列为胃癌的I类致癌因子，但当前还没有被广泛采纳的预防性或治疗性的幽门螺杆菌疫苗，临床药物治疗仍然是幽门螺杆菌感染干预的主要手段。

得了幽门螺杆菌，治还是不治？

一旦检测出幽门螺杆菌感染，若无年龄、健康状况、药物过敏、药物不良反应等抗衡因素，原则上都应积极进行根除治疗。

对于无症状或症状轻微的儿童，一般不建议进行检查和治疗，注意平时做好预防即可。首先，儿童感染者发生相关并发症的概率较低，大部分的儿童感染后没有任何表现。其二，儿童是幽门螺杆菌易感人群，其再感染的风险较高。除此之外，儿童感染者可以使用的抗生素有限，且不良反应较大；同时，儿童治疗依从性较差，容易导致治疗失败及产生继发细菌耐药。

另外，老年人群的幽门螺杆菌感染率较高，根除幽门螺杆菌可使老年患者在某种程度上阻止或延缓胃黏膜萎缩和肠化的发生。但由于老年人常同时患有多种疾病，服用多种药物，根除幽门螺杆菌需要专科医师进行获益-风险综合评估和个体化处理，即根据个人实际情况，遵从医生的建议进行治疗。

根除幽门螺杆菌，需要如何吃药？

目前，尚无单一特效药能有效彻底根除幽门螺杆菌，必须进行“四联疗法”联合用药，即采用质子泵抑制剂、铋剂、两种抗生素四种药物同时合用。整个治疗周期一般为14天，对幽门螺杆菌的根除率可达85%以上。

治疗完成后1个月应该复查幽门螺杆菌，以确认治疗效果。复查前至少停用质子泵抑制剂2周，停用铋剂、抗生素1个月，否则会出现假阴性。如果复查结果提示根治失败（耐药），则需要择期继续调整药物进行治疗，必要时做药敏实验，选取更加敏感和有针对性的抗生素。

根治幽门螺杆菌后，还会再次感染吗？

幽门螺杆菌感染后可产生血清抗体IgG，这种抗体在细菌被根治后可长期存在，但缺乏免疫保护作用。因此，成功根治幽门螺杆菌后人体仍有可能再次发生再次感染。

据估计，我国人群平均每年再感染率大约在3%左右，5年再感染率大约在4%-8%之间。虽然再次感染的概率很低，但仍存在再次感染的风险。

成功根治幽门螺杆菌后，日常生活中仍需重视并做好幽门螺杆菌的预防和控制，包括：以家庭为单位的幽门螺杆菌检测与治疗；养成良好的卫生习惯；提倡分餐制，增强公筷、公勺意识；多吃新鲜蔬菜水果，少吃油炸腌制食品；增强运动，保持心情愉悦等。

（据《中国妇女报》）

健康养生

关节炎是“冻”出来的吗？

●英鸣

湿的环境容易使关节周围的软组织水肿，加重关节疼痛和僵硬感。

活动减少 冬季人们户外活动减少，运动量下降，关节得不到充分的活动和锻炼，容易导致关节僵硬和肌肉萎缩，进而加重关节炎症状。

免疫力下降 冬季气温低，人体免疫力下降，容易引发感冒、上呼吸道感染等疾病，进而可能诱发或加重关节炎。

易中招人群

老年人 老年人关节软骨退化严重，关节间隙变窄，容易受到寒冷和潮湿的刺激而引发关节炎。

女性 女性由于生理特点和激素水平的变化，更容易受到关节炎的侵袭。尤其是在冬季，女性更容易出现关节疼痛和僵硬感。

办公室白领 长时间坐在办公室内，缺乏运动，关节得不到充分的活动和锻炼，容易导致关节僵硬和肌肉萎缩，进而引发关节炎。

从事重体力劳动的人 重体力劳动容易导致关节磨损和损伤，冬季寒冷和潮湿的环境更容易加重这些症状。

有家族遗传史的人 关节炎具有一定的家族遗传性，有家族遗传史的人更容易在冬季发作关节炎。

预防从生活细节做起

注意保暖 冬季气温低，关节容易受到寒冷刺激。因此，要注意保暖，尤其是关节部位。可以佩戴护膝、护肘等

保暖用品，避免关节受寒。同时，要保持室内温暖干燥，避免长时间暴露在寒冷潮湿的环境中。

加强锻炼 适当的锻炼可以增强关节的灵活性和力量，减少关节磨损和损伤。可以选择适合自己的锻炼方式，如散步、慢跑、瑜伽、游泳等。这些运动既可以增强关节周围的肌肉力量，又可以提高关节的灵活性。但要注意锻炼强度和运动时间，避免过度运动导致关节损伤。对于老年人来说，可以选择一些低强度的运动方式，如太极拳、八段锦等。

合理饮食 饮食对关节健康也有重要影响。要多吃富含钙、磷、维生素D等营养素的食物，如牛奶、鸡蛋、鱼类、豆制品等，有助于维持骨骼和关节的健康。同时，要避免过多摄入高热量、高脂肪和高嘌呤的食物，如肥肉、动物内脏和海鲜等。

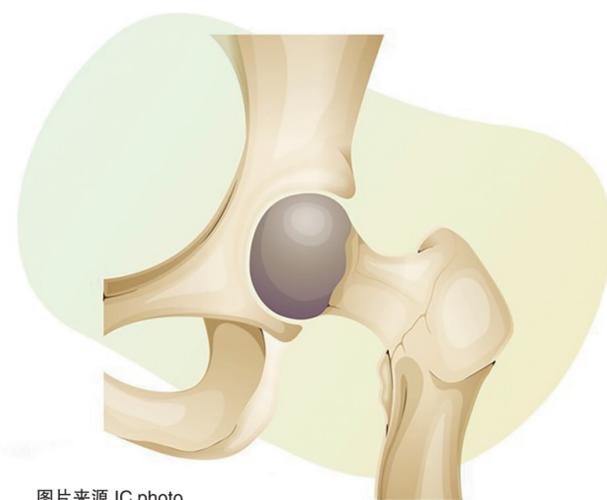
作息规律 要戒烟限酒，保持充足的睡眠和愉快的心情，可以增强身体免疫力，减少关节炎的发生。避免长时间保持同一姿势，如久坐或久站等。

定期体检 定期体检可以及时发现关节病变和异常情况，从而采取相应的治疗措施。建议每年进行一次全面的体检，包括关节部位的检查。

保护关节 在日常生活中，要注意关节的保护，避免关节受到外伤或过度劳损。对于从事重体力劳动的人来说，要正确使用劳动保护用品，减少关节的磨损和损伤。

控制体重 体重过重会增加关节的负担，加速关节磨损和损伤。因此，要把体重控制在合理范围内。

（据《家庭医生报》）



图片来源 IC photo

29岁的李先生是一名程序员，长期伏案工作，加班频繁，几乎没有时间锻炼。最近一个月，他发现自己的膝盖隐隐作痛，尤其是在加班后回家的路上，寒风一吹，膝盖就像被针扎一样疼。起初，小李并未在意，以为只是暂时的疲劳所致。然而，随着时间的推移，疼痛越来越频繁，甚至影响到他的工作和生活。最终，李先生不得不前往医院就诊。

经过一系列检查，李先生被确诊为膝关节炎。这个结果让他非常惊讶，没想到自己这么年轻也会得关节炎。其实，关节炎并非老年人专属，近年来呈现

年轻化的趋势。哪些因素会引发关节炎？日常生活中该如何保护关节呢？为此，家庭医生报特邀应急总医院骨科主任医师王大民为大家作详细解答。

易在冬季发作有原因

关节炎容易在冬季发作，主要与以下几个因素有关：

寒冷刺激 冬季气温低，关节部位容易受到寒冷刺激，导致局部血管收缩，血液循环减慢，关节滑液分泌减少，从而加重关节负担，引发疼痛。

湿度增加 冬季湿度相对较高，潮

幽门螺杆菌治愈后，还会再次感染吗？

●易伦