我国科学家发现经鼻递送靶向药物可改善阿尔茨海默病认知损伤

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43225.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

我国科学家发现经鼻递送靶向药物可改善阿尔茨海默病认知损伤

。阿尔茨海默病是一种会慢慢加重的神经退行性疾病。近日，同济大学附属上海市第四人民医院放射影像科王静团队、麻醉与围术期医学科熊利泽教授团队，联合哈佛医学院麻省总医院John W. Chen团队，发现髓过氧化物酶在阿尔茨海默病病程里的作用机制，并找到靶向干预的办法。近日，相关成果在国际知名学术期刊《美国国家科学院院刊》（PNAS）发表。



该项研究证实，髓过氧化物酶是推动阿尔茨海默病神经炎症、氧化应激的关键靶点；团队还研发出一款可经鼻腔给药、能响应活性氧释放的髓过氧化物酶抑制剂，在动物实验中明显改善阿尔茨海默病模型小鼠的认知能力，减轻脑内淀粉样蛋白病理损伤。

阿尔茨海默病最典型表现就是记忆力下降、认知能力减退，脑内β-淀粉样蛋白斑块沉积、神经原纤维缠结是它标志性病理改变。目前获批的部分靶向淀粉样蛋白的新药，虽然能一定程度减少斑块、延缓病情，但治疗效果有限，还存在脑水肿、脑出血等安全风险。

王静介绍，越来越多研究发现，持续的神经炎症、氧化应激，是推动阿尔茨海默病不断进展的上游核心原因。髓过氧化物酶大量存在于活化的小胶质细胞等免疫细胞里，在炎症区域会启动氧化

反应，生成有害物质，进一步加重脑部氧化损伤和炎症反应。阿尔茨海默病患者大脑里，髓过氧化物酶水平明显偏高。

搞清楚髓过氧化物酶在阿尔茨海默病病程里的作用机制，找到靶向干预的办法，就是本次研究想要解决的核心问题。研究人员首先确认，在阿尔茨海默病模型小鼠大脑中，髓过氧化物酶主要来自被激活的小胶质细胞。研究团队通过基因敲除小鼠模型，从基因层面证明：髓过氧化物酶可以作为阿尔茨海默病治疗的有效靶点。

传统髓过氧化物酶小分子抑制剂有不少短板：在体内代谢速度快、很难穿透血脑屏障进入大脑，全身给药还容易作用到非目标部位，产生副作用。为解决这些难题，团队选用安全性良好的脂质体作为载体，研发出活性氧响应型髓过氧化物酶抑制剂纳米药物LERAMI。这款药物采用无创的经鼻给药方式，能够顺着嗅神经、三叉神经通路，绕开血脑屏障直接送到脑组织里。动物实验结果显示：用药后的小鼠，识别记忆、空间学习能力明显变好；影像检查也发现，小鼠脑内淀粉样斑块数量、体积下降，脑萎缩情况得到缓解。

该项研究阐明，髓过氧化物酶是串联氧化应激、小胶质细胞活化、淀粉样蛋白沉积的关键“放大器”。研究搭建的这套方案，兼具无创经鼻给药、在炎症微环境按需释放药物两大特点。未来，这款药物有机会和现有的抗淀粉样蛋白、抗Tau蛋白疗法搭配使用，发挥协同效果；也为其他神经炎症类疾病，提供了有临床转化潜力的新思路。

（受访单位供图）

作者：张强 陈霞琼 肖鑫 来源：?科技日报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发