



北京脑重大疾病研究院刘磊教授团队揭示治疗帕金森

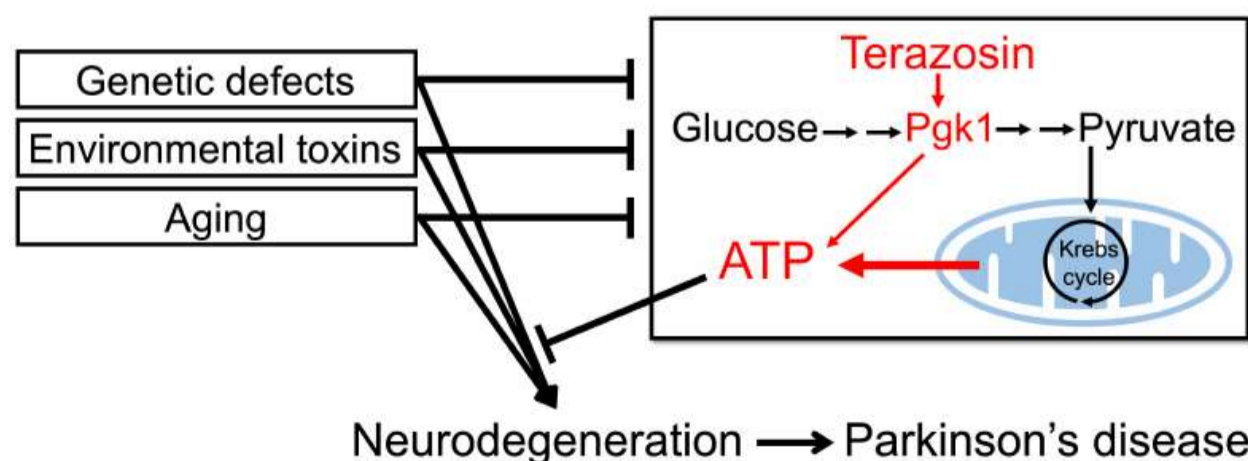
来源： 发布日期：2019.09.17 浏览量：5154

[返回学术动态列表](#)

2019年9月17日，首都医科大学北京脑重大疾病研究院刘磊教授团队在《Journal of Clinical Investigation》（5年平均影响因子为12.83）杂志上在线发表题为“Enhancing Glycolysis Attenuates Parkinson's Disease in Models and Clinical Databases”的论文。该研究发现了临床常用药特拉唑嗪具有减缓、甚至逆转帕金森病的作用，并深入揭示了其作用机制。首都医科大学宣武医院/北京脑重大疾病研究院博士研究生蔡荣为第一作者，美国爱荷华大学Michael Welsh教授和北京脑重大疾病研究院刘磊教授为共同通讯作者。

帕金森病（PD）是神经科学领域的重大疾病之一，其基本病理过程为多巴胺神经元损伤介导的、不可逆的神经退行性病变。目前PD的临床治疗主要依赖左旋多巴，通过提供多巴胺代谢前体物质，缓解疾病症状。但如何通过药物干预疾病进程，目前尚无良策。近期研究表明，遗传及药物介导的帕金森病皆与线粒体功能降低密切相关。多巴胺神经元对线粒体代谢的依赖高于其它类型细胞可能是由于其持续低频放电并形成巨大神经网络（可与6万个神经元形成230万个神经突触，神经突触的生理活动需要多个线粒体提供能量维持）有关。因此，多巴胺神经元对线粒体损伤更为敏感。

特拉唑嗪是一种 α_1 肾上腺素受体抑制剂，用于治疗高血压及前列腺肥大的临床药物。早在2015年，刘磊教授团队首次发现特拉唑嗪的新作用靶点——磷酸甘油激酶，低剂量特拉唑嗪即可激活磷酸甘油激酶，抑制细胞凋亡（Nature Chemical Biology, 2015）。那么特拉唑嗪激活磷酸甘油激酶（Pgk1）使糖代谢水平增加，可否防治PD呢？刘磊教授团队提出假说：糖酵解过程中丙酮酸水平增加，激活线粒体三羧酸循环，从而提供更多ATP，可有效预防或治疗PD（如图所示）。



图示：遗传突变、环境毒素和老龄化，皆可抑制糖代谢和线粒体呼吸，是导致PD发生的重要因素。特拉唑嗪作用于磷酸甘油激酶Pgk1，增加丙酮酸。丙酮酸进入线粒体，使其代谢活动增加，从而为细胞提供更多ATP。

为验证上述假说，刘磊教授课题组采用了9种PD相关细胞及动物模型，结果均说明特拉唑嗪有抑制多巴胺神经元死亡、恢复其生理功能的作用。然而，动物模型上令人振奋的结果能否在患者体内得到证实？刘磊教授团队与美国爱荷华大学的临床团队合作，挖掘了PD相关的PPMI数据库结果显示，服用特拉唑嗪治疗前列腺肥大的PD患者与服用不影响磷酸甘油激酶的——坦索罗辛（tamsulosin）的前列腺肥大PD患者相比，其进行性运动障碍的发生率显著降低。接下来研究团队在更大的数据库——IBM Watson/Truven Health Analytics MarketScan数据库（其中包括超过2.5亿人的未识别记录）中进一步证实了特拉唑嗪及其相关药物具有减少帕金森病的症状、体征和多种并发症的保护性作用，可使多种PD相关疾病发病风险下降30-70%。

令人兴奋的是，特拉唑嗪是一种“老药新用”，临床上已通过前列腺肥大治疗获得了大量该药的安全性数据，从而使“特拉唑嗪治疗PD”有望快速进入临床试验阶段。该研究的理论意义在于通过改善代谢对帕金森病产生显著影响，为设计新型药物提供了理论依据，目前该团队已与爱荷华大学联合申请了相关药物专利保护。

该研究获得国家自然科学基金重点项目（91649201）、面上项目（31771121）及北京市医管局临床医学发展专项经费（ZYLX201706）等项目资助。

文章链接：<https://www.jci.org/articles/view/129987>

附通讯作者简介



刘磊 博士 1987年获吉林农业大学农学学士；1992年获沈阳农业大学农学硕士；1996年获美国堪萨斯大学理学硕士；2002年获美国爱荷华大学生理学博士。2002-2008年，在美国爱荷华大学医学院完成博士后及研究员工作。于2008年回国，任北京大学生命科学学院研究员、博士生导师，建立独立实验室。2014年底，任首都医科大学北京脑重大疾病研究院教授（二级）、博士生导师及宣武医院特聘教授。在美国留学、工作期间，以第一作者发表多篇神经科学领域高质量论文，包括发表在Nature、Nature Neuroscience、Neuron、PNAS等杂志上。回国后，实验室研究方向为细胞死亡与衰老的分子机制及药物干预。以最后通讯作者发表的多篇高质量论文，包括在Scientific Reports（2017）、PLoS Genetics（2016）、Journal of Cell Science（2016）、Nature Chemical Biology（2015）、Cell Death and Differentiation（2015）、PNAS（2014）、Cell Death and Disease（2013）等。获得包括科技部重大专项973（子课题2项）、基金委重点项目（1项）、面上项目（3项）等资金支持。获得4项中国专利授权，已有项目进入临床试验阶段。

< 上一篇

下一篇 >

分享此条新闻到：



