

院校飞鸿

南中医养老服务
与管理学院揭牌

氯胺酮结合机制获新见解

有助于研发副作用小起效快的新型抗抑郁药

本报讯 (记者王潇雨)近日,上海脑科学与类脑研究中心竺淑佳研究组与中科院上海药物研究所罗成研究组合作,解析了氯胺酮结合N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)的结构,并模拟找到了多个结合位点。这些发现为基于NMDA受体结构来设计研发新型抗抑郁药提供了重要的基础信息。相关研究成果近日在线发表在《自然》上。

在人类大脑内,NMDA受体出现功能障碍会引起各种神经系统疾病;若这一受体过度抑制,会表现出认知功能障碍、精神分裂症、自身免

疫性肺炎;若该受体过度激活,则会导致阿尔兹海默病、帕金森病、癫痫、脑缺血损伤、慢性疼痛及抑郁症。

氯胺酮是目前发现的最受关注的NMDA受体抑制剂,它可通过直接抑制NMDA受体,快速、有效地缓解由于抑郁而引起的一系列症状。该药物近来已经被批准用于治疗抑郁症,但其具有分离性幻觉、成瘾等副作用,极大地限制了临床应用。

如何基于氯胺酮结合NMDA受体结构,来研发副作用更小且能快速起效的新药,成为近年来科学家们的努力方向。“具体来说,需要解析氯胺

酮在NMDA受体上的结合位点,并阐明氯胺酮与NMDA受体之间如何相互作用。这些都是设计新药的重要信息。”竺淑佳介绍,在成年哺乳动物脑中,NMDA受体表达最丰富的是两种亚型:GluN1-GluN2A和GluN1-GluN2B。

“通过冷冻电镜,在NMDA受体的跨膜区发现了氯胺酮的电子云密度图。这意味着,氯胺酮的结合位点就在离子通道的门控与选择性过滤器中间的空腔内。”竺淑佳说。

接下来,研究团队鉴定了GluN1亚基第616位天冬酰胺和GluN2A

亚基第642位亮氨酸,这两个关键氨基酸是参与氯胺酮结合的关键氨基酸。“这两个位点的突变会显著影响氯胺酮抑制NMDA受体通道活性的效力,有力地证明了这两个关键氨基酸在氯胺酮抑制通道活性过程中发挥重要作用。”论文共同第一作者、研究团队博士研究生张友谊介绍。

在此基础上,合作团队药物所罗成研究组进行了分子动力学模拟。结果发现,GluN2A亚基第642位亮氨酸对氯胺酮结合能的贡献最大,其疏水侧链可与氯胺酮形成疏

水作用,同时发现了GluN1亚基第616位天冬酰胺会与氯胺酮形成氢键作用。

该论文审稿人表示,该研究提供了全新的高质量受体结构,对氯胺酮结合机制的新见解,尤其是理解R型和S型氯胺酮对映异构体的不同作用,有助于未来开发新型NMDA受体通道阻断剂。

中国科学院院士、结构生物学家张明杰认为,研究阐述的结构信息,在设计新的化合物时,可降低药物成瘾等副作用,有助于研发快速高效、低副作用的新型抗抑郁药。

麻醉药丙泊酚 或致肿瘤转移增加

本报讯 (特约记者杨静)上海市第十人民医院心理科主任、同济大学医学院麻醉与脑功能研究所常务副所长申远教授与美国哈佛大学麻省总医院老年麻醉实验室主任谢仲凉教授的合作团队,研究证实常用静脉麻醉药丙泊酚可使肿瘤侵袭或转移增加。相关论文近日在《先进科学》在线发表。

研究人员观察到临床广泛使用的静脉麻醉药丙泊酚可使肿瘤细胞对血管内皮的黏附能力显著增高。循环肿瘤细胞被认为是手术后肿瘤转移复发的主要因素,而循环肿瘤细胞和血管内皮细胞的黏附可以促使肿瘤细胞侵袭到组织中。研究人员以结肠癌细胞为主要研究对象,模拟临床围术期中丙泊酚与血管内循环肿瘤细胞接触的过程。小鼠实验结果说明,丙泊酚有可能增加结肠癌细胞的侵袭转移潜能,造成肺部远处转移。

丙泊酚是一种受体激动剂。研究团队紧接着使用另一种特异性激动剂体外预处理肿瘤细胞后再注射入体内,同样在小鼠肺部发现了肿瘤转移灶的增加,初步锁定了这种受体激动剂在其中的作用。接下来,研究人员用同样方法观察了更多肿瘤细胞,包括肺癌、子宫内膜癌细胞等,发现相对于对照组,丙泊酚能使更多肿瘤细胞黏附到血管内皮细胞,并伴随更大的伸展面积和更多的黏着斑形成。反之,使用拮抗剂或敲除部分亚基,则可阻断丙泊酚的促进作用。

研究团队也表示,尽管建立了不同剂量标准丙泊酚诱导下的动物模型,依然无法完全模拟临床麻醉手术过程,尤其是缺乏不使用麻醉药物做对照组的肿瘤切除小鼠模型,即肿瘤自发转移模型。因此,本研究的发现并不代表临床上使用丙泊酚,一定会导致患者的肿瘤复发转移增加。



公共区域
消杀防控

浙江省湖州市德清县武康街道定期对辖区内的商场、农贸市场、公共区域等人流密集场所开展消杀防疫工作,同时组织志愿者向居民宣传防疫知识。图为8月11日早晨,工作人员在当地晨东邻里中心商场进行消杀。

通讯员王正 本报记者郑纯胜摄影报道

重度植入前综合征 有新治疗策略

本报讯 (记者高艳坤 通讯员方萍)近日,中国科学技术大学生命科学与医学部魏海明、田志刚教授课题组与中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液内科孙自敏教授团队合作完成的研究成果,在线发表在国际期刊《自然·通讯》上。该研究揭示了脐血移植后植入前综合征(PES)的病理机制,为重度植入前综合征患者提供了一种治疗策略,对进一步提高非血缘脐带血移植的疗效和推动其广泛应用具有重要意义。

非血缘脐带血移植是治愈血液系统恶性肿瘤、造血衰竭性疾病、先天性免疫缺陷病和一些遗传代谢性疾病的重要手段,移植后慢性移植物抗宿主病的发生率低且程度轻,患者生存质量高。

研究人员通过分析非血缘脐血移植后受者外周血发现,植入前综合征患者外周血单核细胞显著增加,这些脐血来源的单核细胞具有炎症性特征,会产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白细胞介素-6(IL-6)等促炎性细胞因子。同时,脐血来源的单核细胞也高表达GM-CSF受体,经GM-CSF刺激产生更高水平的IL-6。脐血移植后,单核细胞在受者体内迅速扩增,血清中GM-CSF和IL-6水平均升高,导致PES的发生。在机制研究的基础上,该团队开展了托珠单抗(特异性阻断IL-6受体单克隆抗体)治疗重症PES患者的单臂开放性临床试验。临床研究发现,使用托珠单抗进行干预治疗,可以明显控制重症PES患者的临床症状,提高患者的生存率。

技术达到国内领先水平。

半相造血干细胞移植技术难度较高,为保障患者移植成功,济宁医学院附属医院专家团队在儿科主任牛峰海、儿童血液科主任陶艳玲的带领下反复讨论移植方案,确定最佳操作方式。此次移植的成功,得益于科室积累了较丰富的临床经验,有一支技术过硬、团结协作的团队。移植过程中,医护人员日夜守护、精心治疗、处置果断,帮助患儿闯过重重难关。

(胡田田)

一例半相合异基因 造血干细胞移植成功

本报讯 近期,济宁医学院附属医院儿科独立开展了首例异基因半相合造血干细胞移植。8月10日,患者成功出仓,标志着该院儿科诊

甘肃省人民医院 护理部管理升级

本报讯 甘肃省人民医院于2020年开始实行护理单元目标责任制,上下联动共同提升护理服务质量,保障患者安全,提高患者满意度。在主任韩琳的带领下,该院护理

部积极探索新的管理模式,用科学思维进行管理,在实践中推进产、学、研一体化。作为省护理质控中心和消毒供应质控中心挂靠单位,甘肃省人民医院牵头建立了护理质控组织、护理质控指标体系和管理制度,对全省各级医疗机构护理质量安全管理情况进行实地调研和分析评价,组织开展多种形式、专业涵盖广泛的人员培训,为全省护理工作的规范化、人才培养和护理质量的提升作出了贡献。

(梁福全)

医学的 精彩瞬间

颅内“不定时炸弹”被拆除

□特约记者 程风敏
通讯员 刘春燕

近日,重庆大学附属肿瘤医院神经外科在血流导向装置的助力下,成功为一名情况极复杂的颅内动脉瘤患者施行血管内介入治疗手术,切除了一巨大动脉瘤。术后,患者恢复良好,目前已顺利出院。

患者45岁,一个月前突然出

现头痛、右侧眼睑下垂等症状,在当地医院就诊查出右侧海绵窦旁巨大占位。后经重庆大学附属肿瘤医院头部CT血管造影检查,确诊为右侧颈内动脉海绵窦旁巨大动脉瘤,压迫动眼神经导致右侧眼睑下垂。

脑动脉瘤为颅内的不定时炸弹,一旦破裂后果不堪设想。患者症状进行性加重,说明病变在进展,巨大动脉瘤随时有破裂危及生命的可能。果然,患者的检查结果显示,右侧海绵窦旁巨大侧动脉瘤,呈不规则

囊状,属于颅内动脉瘤的极端复杂情况之一。

“脑动脉瘤不是肿瘤,而是动脉血管壁上凸起鼓了个包,鼓包的地方就叫作动脉瘤。由于动脉瘤管壁十分薄弱,长期受到血流的冲击,具有破裂的风险。一旦动脉瘤破裂,就会导致颅内的出血、蛛网膜下腔出血等。患者容易出现剧烈的头痛、呕吐、肢体偏瘫,甚至可导致昏迷与生命危险。”该院神经外科主任蔡润介绍,面对可能随时破裂的巨大动脉

瘤,必须抢在病情进一步恶化之前把患者脑袋里的“炸弹”卸下来。

但是由于该患者的动脉瘤巨大,常规开路夹闭难度极大,必要时需要高流量搭桥,风险极高。经过多方面对脑血管的评估后,该科决定采用血流导向装置辅助弹簧圈进行血管内介入治疗。手术历时两个多小时,最终顺利拆除了这颗“不定时炸弹”。

射频消融打败顽固房扑

□特约记者 林伟吟
通讯员 黄睿 张阳 陈煜阳

73岁的女患者因反复心悸日前在中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科接受了一台特殊的手术——该院王景峰教授、谢双伦教授团队在为其进行手术的过程中,房扑情况“一波刚平,一波又起”。在团队的坚持和奋战之下,这台耗时7个半小时的手术终于将反复困扰患者3年的房扑终止。

患者3年前因确诊阵发性心房颤动在当地医院进行了房颤射

频消融术。术后1年多,患者再次因为心悸复诊,心电图提示出现了房扑。当地医院认为,房扑与上次射频消融形成的瘢痕相关,便又为其进行了房扑射频消融术。

1个月前,心悸的症状再次“找上门来”,多种药物治疗无效。心电图提示,患者的房扑复发了,心室率为120~140次/分。这次,患者来到中山大学孙逸仙纪念医院就诊。

据谢双伦介绍,对已经进行过两次射频消融并复发的患者来说,由于其心房可能遗留多处手术瘢痕,房扑折返机制会十分复杂。

一边是效果不佳的保守治疗,一边是过程复杂、风险较大的介入手术,考虑到患者已经出现心脏增大,久而

久之还会引起心功能不全的严重后果,团队经过充分讨论和与家属商量后,决定在王景峰指导下,由谢双伦为患者实施第三次射频消融,并在术前制订了周密的手术方案。

手术如期进行。谢双伦在为患者进行了详细的左房基质标测后,发现患者的左下肺和右上肺、右下肺的肺静脉电位均恢复(复发的根源之一),前壁有大面积瘢痕区。手术团队将患者左右肺静脉电位重新隔离,并判断其为二尖瓣峡部依赖的房扑,进行了Marshall静脉酒精消融。

手术进展顺利,房扑一度终止。然而,另外一种新的房扑突然又出现了:新的房扑周长相和顺序开始不断变化,确认心律失常关键环路十分困难。

此时手术已进行了5个小时。“我们全都坚守在那里(手术台上),多次细心研究折返路径,始终不放弃。”谢双伦介绍,经过手术团队的精密配合,终于标测出患者的情况是房扑折返在左右两房之间。

机制明确,剩下的就是“有的放矢”。团队在右肺静脉顶部巩固消融后,房扑戛然而止。“房扑终止的一刹那,所有的疲倦和艰辛都一扫而空。”谢双伦说,最终手术历时约7个半小时,结束时已经是第二天凌晨1时半。经过数天的观察和治疗,患者的各项生命体征均良好,已于近期出院。