

# 找到新靶点,解救“困在时间里”的人

□本报记者 林霞

在全球范围内,每3秒就会新增一名阿尔茨海默病患者;而在我国,阿尔茨海默病患者已约有1000万人。这种病俗称“老年痴呆”,表现之一是认知障碍,患者也被称为“困在时间里”的人。

100多年来,科学界和医学界持续寻找阿尔茨海默病的有效疗法,但由于疗效、副作用和其他挑战,研究进展并非一帆风顺。如何解救“困在时间里”的人?近日,厦门大学医学院神经科学研究所、细胞应激生物学国家重点实验室王鑫教授团队,在权威学术期刊《自然·神经科学》上发表了他们研究的最新成果,提出了阿尔茨海默病的治疗新靶点β2-微球蛋白。

此前,在今年3月,王鑫团队在国际顶级学术期刊《细胞》上发表研究论文,提出β2-微球蛋白可能参与唐氏综合征等多种认知障碍疾病的发生发展。

团队的一系列研究,为破解阿尔茨海默病治疗理论谜团带来了曙光。

## 被“忽略”的β2-微球蛋白

王鑫团队的新发现,要从唐氏综合征的研究说起。

β-淀粉样蛋白在脑中堆积,被认为是导致阿尔茨海默病的主要病因。而学术界早已确认,唐氏综合征患者随着年龄的增加,患阿尔茨海默病的概率比一般人群高得多。

研究表明,唐氏综合征患者的细胞中多了一条21号染色体,该染色体上正好有负责生成淀粉样蛋白的基因。

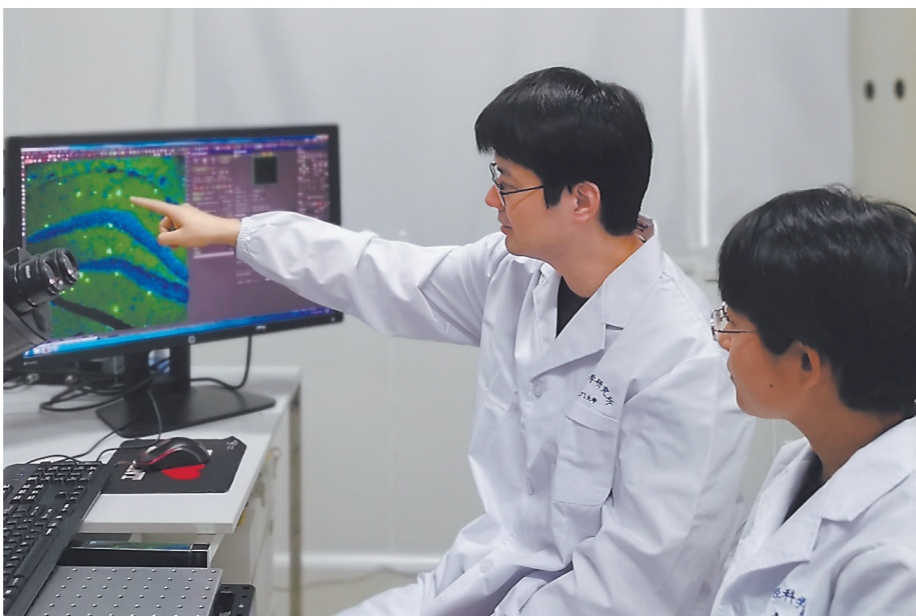
“唐氏综合征患者到40岁时,大脑就会和阿尔茨海默病患者的大脑非常相似,比如出现淀粉样斑块;到了60岁,近75%的唐氏患者最终发展成了阿尔茨海默病。”王鑫说。

在海外留学时,王鑫便对唐氏综合征的致病机制有了研究兴趣。2015年,他回国建立实验室,专注于解析唐氏综合征和阿尔茨海默病之间千丝万缕的联系。2017年,王鑫团队发现了一个对唐氏综合征至关重要的病理因子——β2-微球蛋白。2018年,团队“兵分两路”,一队继续解析β2-微球蛋白在唐氏综合征中的作用,另一队则同步开展了β2-微球蛋白对阿尔茨海默病的致病机理研究。

有此思路,亦是因为近20年来,靶向清除β-淀粉样蛋白的药物研发,失败率惊人,促使王鑫尝试寻找其他的替代靶点,而对唐氏综合征的研究给了他很多灵感。当王鑫检索β2-微球蛋白的信息时,吃惊地发现,这竟然也是一种淀粉样蛋白。

β2-微球蛋白被忽略,可能是因为它通常在大脑之外的疾病被提及,如肝炎、肾炎、类风湿性关节炎和免疫性疾病等。“大家并没有意识到,在大脑中,β2-微球蛋白也是个潜在的阿尔茨海默病‘参与者’。”王鑫解释道。

这是一条全新的赛道。“β2-微球蛋白或许是继β-淀粉样蛋白后,寻找阿尔茨海默病的治疗方案的关键切入点。”王鑫希望,通过挖掘唐氏综合征致病机理这个“宝藏”,从中找到可能同时治疗两种疾病的方法。



王鑫(左)与团队成员在实验室里讨论。受访者供图

除β-淀粉样蛋白的药物研发,失败率惊人,促使王鑫尝试寻找其他的替代靶点,而对唐氏综合征的研究给了他很多灵感。当王鑫检索β2-微球蛋白的信息时,吃惊地发现,这竟然也是一种淀粉样蛋白。

β2-微球蛋白被忽略,可能是因为它通常在大脑之外的疾病被提及,如肝炎、肾炎、类风湿性关节炎和免疫性疾病等。“大家并没有意识到,在大脑中,β2-微球蛋白也是个潜在的阿尔茨海默病‘参与者’。”王鑫解释道。

这是一条全新的赛道。“β2-微球蛋白或许是继β-淀粉样蛋白后,寻找阿尔茨海默病的治疗方案的关键切入点。”王鑫希望,通过挖掘唐氏综合征致病机理这个“宝藏”,从中找到可能同时治疗两种疾病的方法。

## 小鼠的“水迷宫”实验

β-淀粉样蛋白和β2-微球蛋白均是阿尔茨海默病的关键因素,但摸清二者之间的关联性,却让王鑫团队苦恼了两年多时间。

刚开始,他们也走了不少弯路。在阿尔茨海默病模型小鼠脑中,β2-微球蛋白是否仅仅增加了淀粉样蛋白斑块?类似这样

的实验,王鑫团队在小鼠身上做了一轮又一轮。

直到2021年,机械性的实验令王鑫如梦初醒:或许,β2-微球蛋白并非只是简单增加脑中β-淀粉样蛋白含量,而是二者“共谋”,如同“脑海中的橡皮擦”一样,擦除了记忆……

实验室内,小鼠给了他们振奋人心的答案。

两组小鼠在“水迷宫”里接受“考题”——它们被放置在水中,需要自行找到水面上的平台休憩。游泳对它们而言原本并非难事,健康的小鼠经过训练,能够根据显眼的标志找到对应的平台。

实验中,一组小鼠的脑子里被去除了β2-微球蛋白,另一组则是正常小鼠。当注射β-淀粉样蛋白到小鼠脑中后,前者学习记忆不受影响,后者却找不到上岸的路了!

“这意味着,β-淀粉样蛋白和β2-微球蛋白的结合,产生了非常强的神经毒性。”王鑫说。

而患有阿尔茨海默病的模型小鼠,因为学习记忆缺陷,无论经过多久的训练,都无法上岸,即无法通过行为学测试。因此,王鑫团队又开展了这样一个实

验:通过静脉注射抗体药物,清除阿尔茨海默病模型小鼠血液中的β2-微球蛋白,患病小鼠也能达到普通小鼠的学习记忆水平,终于自行上岸了!

“也就是说,之前我们都以为,淀粉样蛋白产生神经毒性是β-淀粉样蛋白的‘独角戏’,实际上是β-淀粉样蛋白和β2-微球蛋白的‘双人舞’!”王鑫说。

## 对抗“脑海中的橡皮擦”

小鼠的“水迷宫”实验,是王鑫团队从行为学得到的证据。团队还从病理学、分子与细胞生物学等层面,全面研究了β2-微球蛋白在阿尔茨海默病中的功能。

团队发现,接受静脉注射少量抗体药物的小鼠,其脑内淀粉样斑块显著减少;不仅如此,它们的神经突触连接强度显著增加了。“突触是神经细胞间联络的桥梁,数量愈多代表神经网络连接愈紧密,愈不容易失智。”王鑫说。

长期以来,学术界和制药企业仅针对β-淀粉样蛋白展开了海量的研究,而β-淀粉样蛋白几乎只存在于脑部。“为防止有害物质从血液中进入大脑,人脑中有一种特殊的膜状结构叫‘血脑屏障’,如同‘护城河’,把大分子药物(如抗体)牢牢挡在外面。”王鑫说,要想脑部药物达到治疗浓度,通常要加大用药剂量。

但大剂量抗体注射,一方面为患者带来昂贵的治疗费用,另一方面也会引发脑炎和脑出血等严重不良反应。

β2-微球蛋白则不然,它可以在血液和脑部之间“穿梭自如”,清除它不必再大费周章。只需要清除血液中的β2-微球蛋白,就可以达到作用于脑部的目的,避免了更多不良反应。

“β2-微球蛋白是我们免疫系统中一个很重要的蛋白,不能只是简单清除掉。”王鑫团队还在继续努力,试图在不影响免疫功能的情况下,寻找干扰β-淀粉样蛋白与β2-微球蛋白结合的方法,达到安全治疗的目的。

值得一提的是,王鑫团队的这一发现,重新审视了淀粉样蛋白学说,并对β-淀粉样蛋白的神经毒性理论作出了重要的补充。

“就好像头痛不一定医头,远水也可以救近火。”王鑫说。

## 4家单位入选科学家精神教育基地

本报讯(记者 李珂)日前,中国科协、教育部、科技部、国务院国资委、中国科学院、中国工程院和国防科工局等7部门联合发布2023年度科学家精神教育基地认定名单。全国范围内有147个单位入选,其中,我省4家单位榜上有名。

这4家单位包括:由中国水产学会牵头申报推荐的宁德市富发水产有限公司(大黄鱼博物馆、大黄鱼育种国家重点实验室)、由福建省科协牵头申报推荐的中国核工业科技馆(福建)、福建省莆田第一中学林兰英故居和位于厦门鼓浪屿的林巧稚纪念馆。

2022年,中国科协等部门发布了首批科学家精神教育基地名单,我省有5家单位入选。至此,我省共有9家国家级科学家精神教育基地。

依托基地开展丰富多彩的科学家精神宣教活动,我省已逐步将科学家精神教育基地打造成党员干部党性教育的实训地、科技工作者国情研修的课堂、青少年爱国主义和科学教育的第二课堂、社会公众红色旅游的新打卡地,尊重知识、崇尚创新、尊重人才、热爱科学、献身科学的社会氛围日渐浓厚。

中国科协将联合各有关单位,从“建体系、定标准、树品牌、强特色”出发,持续为科学家精神教育基地开展宣传教育工作创造有利条件,提供支持与指导,不断提升科学家精神教育基地的组织建设、制度建设、品牌建设水平,为基层开展科学家精神弘扬活动提供更多优质服务和坚实阵地。

## 《谢冕文存》编辑座谈会召开

本报讯(张琳琳)12日,《谢冕文存》编辑座谈会在福州召开。来自北京、四川和福建等地的学者,对海峡文艺出版社计划出版的《谢冕文存》编写体例等,从学术价值、学术意义和出版规范等方面展开深入讨论。大家认为,《谢冕文存》不仅具有学术价值,也富有精神性的意义,将是闽派批评与闽派诗歌等的高水平展示。

谢冕1932年生于福州,是著名闽籍文艺评论家、诗人、作家,北京大学教授,中国当代文学研究会副会长。

据介绍,《谢冕文存》计划出版18卷,900万字,将汇编谢冕的全部学术成就和文学成果,收录具有史料性价值的日记等内容,全方位展示谢冕“诗意的人生和学术”,体现他在推动中国当代文学发展的榜样作用。

## 三明市第四届网络文化节开幕

本报讯(东南网记者 陈艳艳 蔡晓晓 肖晓敏 通讯员 吴振湖)13日,由三明市委网信办、尤溪县委主办,尤溪县委宣传部、福建日报东南网三明站等单位承办的三明市第四届网络文化节在尤溪开幕。

本届网络文化节分“奋进新三明”“网信新力量”“文明新生活”三个主题篇章,将组织开展包括“学习宣传贯彻党的二十大精神”网上主题宣传、开展“建功新三明”优秀融合创新作品展播活动等十大系列活动,广泛征集短视频、微电影、公益广告、动漫、音频、H5、摄影、图文等融媒体作品。活动将持续到今年12月,其间将开展文化节主题曲及Logo征集活动。

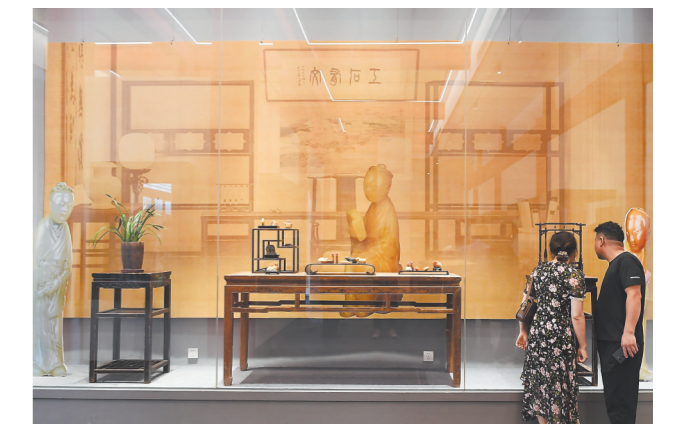
同时,以筹办明年全国“五讲四美三热爱”工作会议召开40周年系列纪念活动为契机,本届网络文化节还将举办第二届三明市网络文明大会,开展“三明市十佳好网民”“三明市十佳乡村网络主播”“三明市十佳网络文明建设案例”等评选活动以及“文明三明”网络摄影大赛,推动群众性精神文明创建活动向网上延伸。作为“文明合作”的重要成果之一,文化节还将开设“文明情深 携手共进”网络主题展专区,展示两地发展成就、合作成果等新闻资讯。

## 5人当选第二届“最美文物守护者” 3个集体获评“最美文物守护集体(团体)”

本报讯(记者 郭斌)记者从省文物局获悉,福建省第二届“最美文物守护者”“最美文物守护集体(团体)”名单日前揭晓,5人被评选为第二届“最美文物守护者”,3个集体为“最美文物守护集体(团体)”。

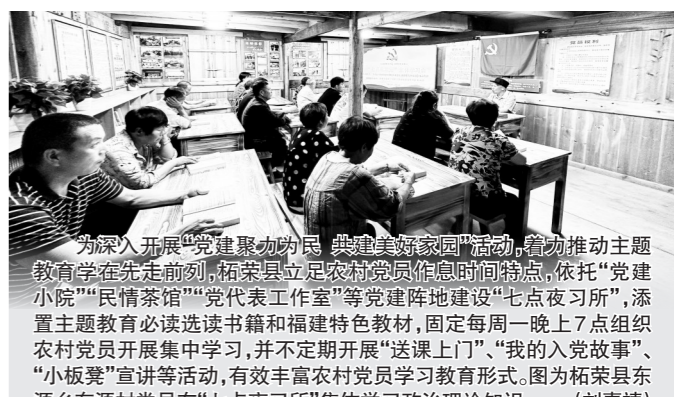
福建省第二届“最美文物守护者”(按姓氏笔画为序):南平市建瓯市玻璃厂退休职工沙无泞、福建省尤溪县朱子文化旅游开发有限公司董事长陈明青、宁德市周宁县上洋村张氏理事会会长张晓辉、莆田市福莆仙东岳观文物保护管理所所长蔡金水、漳州市长泰区山重村老年人协会会长薛德兴。

福建省第二届“最美文物守护集体(团体)”是:三明市中级人民法院、“福州老建筑”团队、厦门市鼓浪屿世界文化遗产监测中心。



13日上午,由福州市台江区政府主办的南公艺舟之“工石有文——王一帆寿山石雕艺术展”在福州市南公园开展。104件(套)妙品荟萃一堂,吸引市民、游客一睹石韵风流,体味岁月于石上流转的鲜活。

王一帆师从吴略、周宝庭,擅长人物、古兽雕刻,又入潘主兰门下学习篆刻,追求天趣人意的创作理念,擅以石趣记录生活,作品题材广泛,立意新颖。展览将持续至7月28日。本报记者 肖榕 摄



## 2023 高考直通车

本报讯(记者 储白珊)记者13日从省教育考试院获悉,自6月10日起,我省高考进入答题卡扫描和网上评卷阶段,今年我省高考所有科目继续实行计算机辅助网上评卷,目前各项工作平稳有序进行。

我省高考评卷工作统一安排,评卷点内集中进行,评卷场所实行封闭式管理,所有工作人员一律持证上岗,严禁携带手机、电子手表、电子手环、无线耳机等有拍照、摄像、存储、记忆和传输功能的设备进入评卷场所。评卷现场还配备无线信号屏蔽仪、视频监控和人脸识别等设备,视频监控实现全覆盖无死角,工作期间全程不间断监控录像。

据了解,高考评卷过程主要包括答卷扫描、网上评卷、成绩合成三个阶段。三个阶段工作均完成后,才可以向考生公布考试成绩。

在答卷扫描阶段,考生的答题卡会通过特殊的高速扫描仪转化为相应的图像信息,系统采取防篡改、防重张等措施,并进行多重加密存储,确保每张图像真实、清晰、完整。按照科学制定的切割方案,计算机自动将答题卡卡图像切割成若干加密题块子图,通过专线传送到评卷点。

在网上评卷阶段,评卷系统会将题块分发给相应学科组,评卷员通过专网登录网上评卷系统,严格按照评分细则评阅考生答卷,给出相应分数。

所有考生答卷评阅完成后进入成绩合成阶段。省教育考试院将组织专门人员,进行分数合成和评卷质量检查、成绩核查、数据校验、异常卷处理、违纪舞弊考生数据处理等。

为了保证评卷公平公正,我省高考网上评卷实行“四评制”。据了解,考生答卷的每个题块至少有两名教师“背靠背”进行评阅(称之为“双评”)。题块由计算机随机派发,每位评卷员对考生信息和其他评卷员评分情况毫不知情,只能依据评分细则对答题进行独立评阅,给出相应分数。若两位评卷员给出的分数在设定的双评差值范围之内,则取平均值为最后得分。每道题的双评差值由评卷专家组在评卷前科学设定。

如果超过了差值的范围,将由计算机随机派发给第三个评卷员评阅(称之为“三评”),得出第三个分数后,系统将对三个分数进行两两对比,选择在差值范围范围之内,且差值更小的两个分数的平均值为该题的最终得分。

如果三评教师给分与前两评给分依然超过差值范围,则由计算机将这个题块派发给学科专家组直接进入终评(称之为“四评”),以终评分数作为该题的得分。



## 莆田“爬龙船”民俗赛事启动

本报讯(记者 陈盛钟 林鹏林 廖玲)12日,莆田市“爬龙船”民俗赛事活动启动。近百艘龙船、约3000名健儿齐聚荔城区黄石镇华堤村华江美人湖,上演了一场精彩的水上极速“狂飙”。

夏日的华江美人湖绿柳拂堤,碧波荡漾,彩旗猎猎,一派生机勃勃。来自四邻八乡的龙船色彩各异,纵横相连在碧绿的湖面上,更添壮观景象。

简单的启动仪式过后,龙船竞速盛会激情开赛。一艘艘龙船上满弓的箭,在阵阵擂鼓声中向终点起伏冲刺,船桨翻飞,浪花四溅,或齐头并进,或一马当先,或奋勇直追,精彩场面接连不断。岸上,观赛人潮也跟着涌动,欢呼声、呐喊声、加油声不绝于耳。

“划龙船不仅锻炼身体,也促使大家团结一心,留下美好的回忆。”参赛选手周顺福说,每年快到端午节时,村里都会举行划龙船活动,很多在外的年轻人也会赶回来参加,希望这种乘风破浪、敢闯敢拼的龙舟精神可以代代传承。

本次活动进行了线上直播,观众不仅感受到了激情飞扬的龙舟赛事,也领略了莆田厚重的人文底蕴和特色民俗风情。活动现场还举办了非遗市集、龙舟制作技艺、踩高跷、十音八乐和车鼓表演等非遗项目展示活动,丰富了市民、游客的观

赏体验。赛龙舟在莆田被称为“爬龙船”,自宋代以来传承千年。黄石镇地处莆田南北洋平原水乡之地,境内水网密布,俗称“九十九沟”,当地发达的自然水系,孕育出了当地百姓“向水而生”的通达情怀和龙舟文化。这里村村造龙舟,人人划龙舟,成为闻名遐迩的“龙舟之乡”。

“莆田龙船有‘老船’和‘齐头船’之分,经多年传承,传统龙船制作工艺十分成熟。”莆田龙舟传统制作工艺第五代传承人吴疆说,“爬龙船”



在莆田有深厚的群众基础,每年赛龙舟都会吸引十里八乡的群众前来观礼。

龙船竞速既是对国泰民安、风调雨顺等美好愿景的寄托,也是一代代莆田人团结奋进、拼搏争先的精神写照。根据安排,即日起至下月初,今年莆田市“爬龙船”民俗赛事活动将在全市多个县区同步举行,数百艘龙船竞速,力争把“千年龙舟”系列活动,打造成继“千年元宵”“千年非遗”之后的又一文旅品牌,促进“体育+文化+旅游”深度融合。

嘉宾为龙船点睛。 陈盛钟 摄

# 福建高考试卷这样打分