**公示内容**

1. **推荐奖种：**

医学科技奖

**2. 项目名称**：

以眼部Aβ为靶点对阿尔茨海默病进行早期诊断和无创监测的研究

1. **推荐单位：**

广州市第一人民医院

1. **推荐意见：**

项目围绕“阿尔茨海默病（AD）早期诊断和无创监测”的关键问题，以眼部淀粉样蛋白-β（Aβ）为靶点，采用AD及其相关眼部疾病模型，对AD眼部病损机制及其早期诊断与应用开展了系列研究。在机制研究层面，报道了Aβ在视网膜色素上皮细胞（RPE）沉积导致AD小鼠RPE功能障碍和相关的视网膜退行性疾病。通过一系列P-糖蛋白功能活性及其传导信号通路调控的研究，阐明了P-糖蛋白参与血脑屏障和血视网膜屏障Aβ异常沉积的部分机制，还在RPE细胞P-糖蛋白线粒体分布、抗氧化应激和炎症反应方面进行了深入探讨，进而提出低浓度Aβ可能是AD小鼠RPE损伤的重要促进因子和潜在干预靶点，可能通过P-糖蛋白干预早期年龄相关性黄斑变性等Aβ沉积性疾病。

我单位认真审核该项目填报各项内容，同意推荐申报第三届广东医学科技奖。

1. **项目简介：**

AD是一种与衰老相关的神经退行性疾病和老年痴呆症的主要原因，其导致的不可逆性记忆力减退以及情绪异常等问题已成为全球老年人健康和生活质量的严重威胁。虽然目前尚无有效药物能够治愈AD，但如果在AD早期甚至是无症状期就对患者进行干预，临床症状则可能会延迟或减轻，这也是当前预防和治疗AD的实用思路。脑内Aβ沉积是AD的主要病理学特征，可能早于痴呆的临床表现出现前20年就已发生。视网膜是大脑的延伸，也是中枢神经系统的一部分。在AD视网膜和另一种发病机制相似的眼部神经退行性疾病，年龄相关性黄斑变性（AMD）的视网膜上均观察到Aβ的异常沉积。虽然可通过脑脊液分析和使用放射性示踪剂的脑成像确诊或预测AD的风险，但这些通过大脑检测Aβ的诊断方法不仅昂贵而且有创。对比之下，视网膜中的Aβ可以使用现代光子成像系统，如光学相干断层扫描（OCT）进行无创和方便的成像。此外，由于这些视网膜变性改变多数发生在大脑能够检测到病变之前，因此在能够最有效阻止疾病进展的早期阶段，利用量化视网膜Aβ标记物的新技术促进AD疾病进展的早期诊断和无创监测，具有重要意义。

有鉴于此，本项目分别利用AD转基因小鼠和AMD等多个视网膜病变模型，完成以下研究工作：第一，证实Aβ在角膜和视网膜等眼部组织的异常沉积导致的病理学改变主要是角膜上皮细胞、视网膜神经节细胞和RPE细胞凋亡；第二，从“P-糖蛋白介导Aβ转运清除”角度，分别在血脑屏障和血视网膜屏障揭示P-糖蛋白可以将Aβ等毒性底物及时外排，减少细胞内毒性底物的聚集和相应的细胞损伤，提出RPE等屏障细胞P-糖蛋白可能是潜在的AMD等神经退行性疾病的干预靶点；第三，在脑部和眼部神经变性疾病、神经炎症疾病模型中，探讨P2X7R/ERK、NF-κB、iNOS等不同信号传导通路在神经变性和神经炎症中的发病机制与潜在干预价值。

1. **客观评价：**

截至2019年5月31日本项目相关研究成果发表论文15篇。由教育部科技查新工作站（Z15）出具的15篇论文在SCIE/CNKI数据库中的收录及他引（排除所有作者）情况表明：11篇论文被SCIE收录，4篇论文被CNKI收录。SCIE收录文献在Web of Science中的总引合计266次。CNKI收录文献总引合计14次。

由教育部科技查新工作站（Z15）出具的项目查新报告表明：关于以眼部Aβ为靶点对AD进行早期诊断和无创监测的研究，检索到的文献报道了Aβ蛋白的异常沉积和白内障、视网膜病变和AMD、青光眼等发生机制相关；报道了AD早期可观察到RNFL变薄、RGCL轴突变性、神经胶质瘢痕形成和髓鞘丢失和黄斑厚度的改变等均和AD密切相关；报道了Aβ可通过激活 p38 MAPK信号通路，上调 caspase-3 的表达；报道了视网膜中Aβ沉积与神经退行性变相关疾病的相关性；报道了提出利用先进的高分辨率成像技术检测视网膜AD病理学；报道了在AMD小鼠模型中注射抗Aβ抗体，支持Aβ是AMD治疗靶点的假设。根据国内外同类技术应用情况和文献报道，相关技术和文献未涉及采用AD模型小鼠研究视网膜上和AD相关病理改变的指标并监测Aβ疫苗治疗对视网膜病变影响，未涉及AD相关蛋白Aβ在眼部异常表达机制的研究，未涉及对早期AD眼部功能学和形态学改变进行检测的研究。经检索并对相关文献分析对比结果表明：该领域内国内外的相关文献报道分别涉及到该查新项目的部分研究内容，除该查新课题组人员发表的文献外，国内外未见与该查新项目以上技术特点均相符的文献报道。

1. **推广应用情况：**

项目的临床应用前景是针对不同阶段AD和痴呆患者以及青光眼和AMD等神经退行性眼病患者进行“AD脑-眼”一体化诊疗。利用先进的高分辨率成像技术对AD眼部病损部位进行无创和方便的成像，辅以AD早期确诊和疗效判断，特别是早期表现的淀粉样蛋白生物标志物，可以对高危人群进行大规模筛查和监测。项目主要完成人通过发表论文、会议讲座和继续教育学习班授课等形式及时对项目的发现进行总结和汇报。

1. **知识产权证明目录：**

该项目不涉及直接支持本项目主要技术发明和主要科技创新成立的且已授权的知识产权，包括发明专利、实用新型专利、外观设计专利和计算机软件著作权、集成电路布图设计权等。

**9.代表性论文目录：**

1. Zhang Y, Lu M, Li C, Sun X, Kuang X, Ruan X**∗**. Expression and activity of p-glycoprotein elevated by dexamethasone in cultured retinal pigment epithelium involve glucocorticoid receptor and pregnane X receptor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(7):3508-3515.
2. [Feng Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Feng%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30496729), [Yang W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30496729), [Gao Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gao%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30496729), [Ruan X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruan%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30496729)**∗**, [Zhang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30496729)**∗**. Up-regulation of P-gp via NF-κB activation confers protection against oxidative damage in the retinal pigment epithelium cells. [Exp Eye Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496729" \o "Experimental eye research.) 2019;181:367-373.
3. Zhang Y, Li C, Sun X, Kuang X, Ruan X**∗**. High glucose decreases expression and activity of p-glycoprotein in cultured human retinal pigment epithelium possibly through iNOS induction. PLoS One. 2012;7: e31631.
4. [Zhang YH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20YH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28730106), [Li J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28730106), [Yang WZ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20WZ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28730106), [Xian ZH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xian%20ZH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28730106), [Feng QT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Feng%20QT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28730106), [Ruan XC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruan%20XC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28730106)**∗**. Mitochondrial expression and activity of P-glycoprotein under oxidative stress in outer blood-retinal barrier.[Int J Ophthalmol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mitochondrial+expression+and+activity+of+P-glycoprotein+under+oxidative+stress+in+outer+blood-retinal+barrier" \o "International journal of ophthalmology.) 2017;10(7):1055-1063.
5. Zhang Y, Gao Q, Duan S, He Y, Sun X, Jiang R, Duan Y, Zhong X, Ge J**∗**. [Upregulation of Copine1 in trabecular meshwork cells of POAG patients: a membrane proteomics approach.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523666/)Mol Vis. 2008;14:1028-36.
6. Song J, Ying Y, Wang W, Liu X, Xu X**∗**, Wei X**∗**, Ruan X**∗**. [The role of P2X7R/ERK signaling in dorsal root ganglia satellite glial cells in the development of chronic postsurgical pain induced by skin/muscle incision and retraction (SMIR).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155323/) Brain Behav Immun. 2018;69:180-189.
7. Liu B, Rasool S, Yang Z, Glabe CG, Schreiber SS, Ge J**∗**, Tan Z**∗**. [Amyloid-peptide vaccinations reduce {beta}-amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19834067/) Am J Pathol. 2009;175(5):2099-110.
8. Zhi[-Zhang Dong](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dong+ZZ&cauthor_id=29862171), [Juan Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+J&cauthor_id=29862171), [Yi-Feng Gan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gan+YF&cauthor_id=29862171), [Xue-Rong Sun](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sun+XR&cauthor_id=29862171), [Yun-Xia Leng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Leng+YX&cauthor_id=29862171), [Jian Ge](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ge+J&cauthor_id=29862171)**∗**. Amyloid beta deposition related retinal pigment epithelium cell impairment and subretinal microglia activation in aged APPswePS1 transgenic mice. Int J Ophthalmol. 2018;11(5):747-755.
9. [Zhizhang Dong](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dong+Z&cauthor_id=22443196), [Juan Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+J&cauthor_id=22443196), [Yunxia Leng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Leng+Y&cauthor_id=22443196), [Xuerong Sun](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sun+X&cauthor_id=22443196), [Huiling Hu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hu+H&cauthor_id=22443196), [Yuan He](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=He+Y&cauthor_id=22443196), [Zhiqun Tan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tan+Z&cauthor_id=22443196)**∗**, [Jian Ge](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ge+J&cauthor_id=22443196)**∗**. Cyclic intensive light exposure induces retinal lesions similar to age-related macular degeneration in APPswe/PS1 bigenic mice. BMC Neurosci. 2012;13:34.
10. [Juan Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+J&cauthor_id=21640074), [Zhizhang Dong](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dong+Z&cauthor_id=21640074), [Bingqian Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu+B&cauthor_id=21640074), [Yehong Zhuo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhuo+Y&cauthor_id=21640074), [Xuerong Sun](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sun+X&cauthor_id=21640074), [Zhikuan Yang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yang+Z&cauthor_id=21640074), [Jian Ge](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ge+J&cauthor_id=21640074)**∗**, [Zhiqun Tan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tan+Z&cauthor_id=21640074)**∗**. Hypoxia induces beta-amyloid in association with death of RGC-5 cells in culture. BiochemBiophys Res Commun. 2011;410(1):40-44.
11. Chen M, Chen Q, Sun X, Shen W, Liu B, Zhong X, Leng Y, Li C, Zhang W, Chai F, Huang B, Gao Q, Xiang AP, Zhuo Y, Ge J**∗**. [Generation of retinal ganglion-like cells from reprogrammed mouse fibroblasts.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484577/) Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(11):5970-5978.
12. 张跃红,饶志波,刘娟,唐浩英,卢敏**∗**.低浓度β-淀粉样蛋白抑制小鼠视网膜色素上皮细胞P-糖蛋白的功能性表达.[眼科新进展.2015;9:](http://www.cqvip.com/QK/92134X/201509/)801-805.
13. 苏健,阮祥才**∗**,张跃红,佘守章,许立新.吗啡对小鼠脑微血管内皮细胞P-糖蛋白表达的影响.中华麻醉学杂志.2010;30:700-702.
14. 苏健,阮祥才**∗**,张跃红,佘守章,许立新.吗啡和哌替啶对小鼠脑微血管内皮细胞P-糖蛋白表达的影响.南方医科大学学报.2010;30(8):1824-1826.
15. 董志章,李娟,孙雪荣,葛坚**∗**.TgAPPswePS1转基因鼠视网膜的功能损伤和Aβ斑块沉积.中华眼视光学与视觉科学杂志.2018;20(1):46-52.
16. **完成人情况**

第一完成人：张跃红，主任医师，工作和完成单位：广州市第一人民医院眼科，对本项目的贡献：以第一完成人申请与项目直接相关的国家自然科学基金“早期AMD视网膜Aβ毒性作用与血视网膜外屏障P-糖蛋白关系的研究”和广东省医学科研基金“自噬在清除年龄相关黄斑变性发病过程中异常β-淀粉样蛋白聚集的作用”，负责该两项基金的设计、实施、总结分析、论文撰写和结题验收工作。通过一系列P-糖蛋白功能活性及其重要信号通路调控的研究证实，P-糖蛋白在血脑屏障和血视网膜屏障均具有活跃的转运功能，可以将包括Aβ在内的毒性底物及时外排，减少细胞内毒性底物的聚集和相应的细胞损伤，其转运活性的减弱是血脑屏障和血视网膜屏障Aβ异常沉积的机制之一。

第二完成人：葛坚，主任医师，工作和完成单位：中山大学中山眼科中心，对本项目的贡献：承担项目中AD特征性疾病标志物Aβ在眼部的异常沉积及其在神经退行性疾病发病机制中的基础研究。证实AD眼部包括角膜、视网膜神经上皮层及色素上皮层存在Aβ的异常聚集，且Aβ异常聚集量与病程、疾病的严重程度相关；证实AD特征性病理改变在青光眼和AMD等眼部视网膜视神经退行性疾病中的发病机制，并在上述疾病治疗中以此作为防治靶点进行干预。这些基础研究结果为项目的顺利开展做出了重大贡献。

第三完成人：阮祥才，主任医师，该项目进展期间在广州市第一人民医院麻醉科工作，相应成果全部在广州市第一人民医院完成。对本成果的贡献：以第一完成人申请与项目直接相关的国家自然科学基金“血脑屏障P-糖蛋白调节异氟醚所致β淀粉样蛋白增高和凋亡的研究”和广州市科技计划项目“P-糖蛋白调节血脑屏障异氟醚所致β淀粉样蛋白增高和凋亡的研究”，负责该两项基金的设计、实施、总结分析、论文撰写和结题验收工作。以全身麻醉/手术促发AD等神经退行性疾病以及AD早期阶段存在着血脑屏障P-糖蛋白被抑制和由此引起的脑内Aβ增高、积聚正反馈回路为研究背景，运用Aβ转运清除学说，提出血脑屏障 P-糖蛋白是异氟醚等麻醉药物诱导神经毒性作用的潜在干预靶点，阐述了PXR、P2X7R/ERK、NF-κB和iNOS等不同信号通路对血组织屏障P-糖蛋白的调控以及在相关神经变性和神经炎症发病中的机制。

第四完成人冷云霞，主任医师，广州市第一人民医院鹤洞分院副院长，参与了项目组中利用AD疾病模型在缺氧、光照刺激以及特异性和非特异性治疗的情况下，AD角膜和视网膜病理特征变化以及可能机制的探讨。这些工作有助于评估AD眼部病理改变与干预的敏感性之间的关联。

第五完成人杨为中，主任医师，广州市第一人民医院眼科行政主任，在我院率先对AD和AMD患者推广脑-眼（视网膜）一体化诊疗体系。推广应用光学相干断层成像技术获得AD和AMD患者视网膜的疾病诊断信息，并通过会议交流、专题讲座等形式使省内部分从事眼科专业的医生通过其专题讲座及继续教育获得相关知识。

第六完成人高宗银，主任医师，广州市第一人民医院眼科行政副主任，在AD的防治中，建立并推广“由眼及脑、由局部到整体的疾病诊疗新理念”。应用光学相干断层成像技术和视觉电生理等技术获得AD和AMD患者视网膜的疾病诊断信息，并负责整理项目资料。

**11.完成单位情况**

项目完成单位为广州市第一人民医院和中山大学中山眼科中心。中山大学中山眼科中心主要在项目研究过程中提供了技术、设备和人员等条件，并对项目的完成起到了管理和协调作用。