绵羊的时代：代谢产物和HD生物标志物

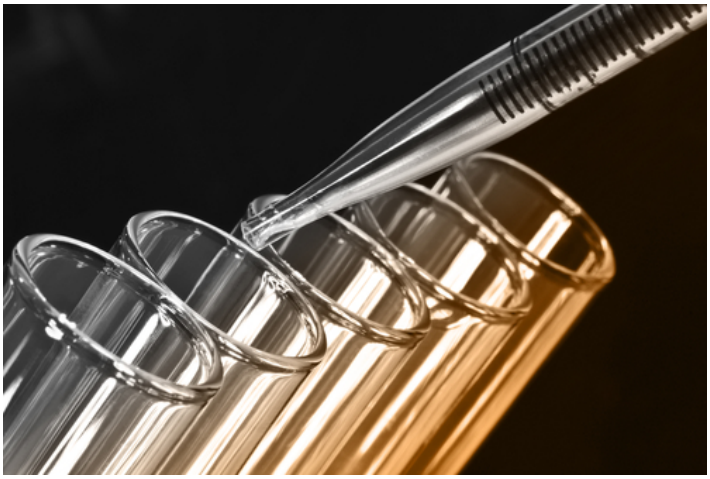
绵羊可以帮助我们识别HD生物标志物，并且发现症状出现前的代谢变化

Dr Leora Fox撰写 | **2017年3月29日** | **Dr Jeff Carroll编辑** | **Xi Cao译制**
最早发布于2017年3月27日

除了影响运动，情绪和思维，HD还会涉及到人身体的一系列复杂变化。最近，研究人员通过研究一组HD绵羊、识别出一致的早期代谢变化。这种大型动物模型帮助科学家追踪血液中的物质，可以预测HD病情进展和患者对治疗的反应。

HD中的新陈代谢被破坏

亨廷顿舞蹈症患者通常都会极度消瘦。除了舞蹈样动作，极度消瘦是HD的公认的标志之一，但大家一直无法解释为什么HD患者会出现极度消瘦。最开始的时候大家认为舞蹈样动作会燃烧多余的能量，或进食困难和吞咽困难导致了体重减轻。然而，针对患者和动物模型的详细的化学分析让研究人员又了新的理论。事实上，极度消瘦涉及到一系列复杂的细胞代谢变化，这意味着HD会影响身体把食物转化为能量的能力。



24小时追踪血液中的一组关键代谢产物可以预测羊的亨廷顿舞蹈症进展。

跟踪HD的代谢变化很重要，因为它可以帮助我们解决病人消瘦的问题。此外，这个研究也可以帮助揭示新的HD生物标志物, 可用于预测HD病情进展。生物标志物可以使诊断和药物检测更容易、更可靠，尤其是当在血液中可以检测这种生物标志物时。生物标志物还可以帮助我们了解，HD是如何影响患者生活的许多方面，包括能量、食欲和睡眠。最近，英国和澳大利亚的研究人员分析了一种动物模型的血液：亨廷顿舞蹈症绵羊。他们的发现会增加我们对HD代谢改变的理解，并有助于HD生物标志物的持续寻找。

通过测量代谢物来跟踪HD

当细胞分解食物中的糖、蛋白质和脂肪时，食物中的营养物质就会转化为燃料。这个过程会产生数以千计的物质，称为代谢产物。因为许多代谢产物在血液和大脑液体中循环，测量代谢物的水平是研究代谢变化的常用方法。研究人员可以进行代谢组学研究，同时测量血液、脑脊液或组织中成百上千种代谢产物。通过比较健康人和HD患者的样本，我们可以更好地了解哪些类型的变化与疾病相关。

从这些研究中，我们已经了解到，许多HD患者的代谢物都被破坏了，但不幸的是，实验数据往往出现不一致。不同人、甚至同一个人之间的代谢产物差别很大。代谢产物水平很容易受到时间、饮食、睡眠和个人压力的影响。对于人们而言，这些因素是非常难以控制的。除非参与者在研究中心连续生活24小时，吃完全相同的饮食，而且睡眠时间完全相同，否则很难确定哪些是HD引起的代谢变化，以及哪些是受其他因素的影响。

科学家们通常通过研究实验室小鼠来克服这一困难，实验小鼠可以适用极其可控的方式喂养和饲养。但是，啮齿类动物对食物和能量的处理与人类截然不同。例如，他们有一些不同的代谢产物，他们的代谢率要高得多，而且他们不能通过呕吐来去除毒素。我们当然不能排除针对小鼠的代谢研究，但HD研究人员希望利用一个更大的、同人类代谢更类似的动物模型。

HD绵羊

剑桥大学的莫尔顿教授是HD转基因羊研究的领军人物。莫尔顿还和来自英国，澳大利亚和荷兰的研究人员一起，领导了最近的转基因羊代谢研究。“为什么选择转基因羊呢？”“首先，绵羊的大脑和身体和人类的体积类似，其化学成分也相似，而且羊也有学习复杂的行为任务的能力。最重要的是，在代谢研究中，可以非常小心控制羊的食物，住房，运动和睡眠时间表。每只羊都可以装上专门的仪器，一整天采集血样，也不会打扰到它们。

本实验研究参与的羊是5岁。绵羊的寿命长短取决于环境、饮食和照顾，但莫尔顿估计5年的寿命大约是绵羊自然寿命的三分之一。由于该HD绵羊模型是近十年前创建的，研究团队已经彻底测试了绵羊大脑活动和行为的许多方面。到目前为止，除了睡眠不稳定和轻微的大脑变化外，这些绵羊目前还没有出现症状。

HD绵羊早期代谢变化

为了研究HD绵羊和正常羊代谢的差异，研究人员收集了24个小时的血液样本，然后检查了130种代谢物的水平。令人惊讶的是，尽管HD羊没有表现出其他亨廷顿舞蹈症的迹象，许多代谢物的水平出现异常。

> **“尽管HD羊没有表现出其他亨廷顿舞蹈症的迹象，但许多代谢产物的水平异常。 ”**

研究结果表明一个被称为尿素循环的重要代谢过程出现问题。尿素循环会移除一种叫做氨的毒素，氨是蛋白质分解成能量后的副产品。通过一系列步骤中，细胞必须将有毒的氨转化成毒性较小的尿素，这样可以通过尿液的形式排出体外。为了观察尿素循环是否正常，研究人员可以测量尿素和其他代谢产物的水平。比如说瓜氨酸和精氨酸是都是氨基酸，莫尔顿和他的同事们发现，和正常绵羊相比，HD绵羊的瓜氨酸、精氨酸、尿素水平都较高。这表明，在 HD症状出现前，尿素循环先被破坏。

精氨酸、瓜氨酸也和一氧化氮的产生有关，一氧化氮对细胞间通讯和血液循环非常重要。在这项研

究中研究人员不能直接测量一氧化氮，但将来这将成为试验中的重要一步。有趣的是，最近在HD小鼠的研究中，也发现了一氧化氮和尿素循环破坏。也有证据表明，突变的亨廷廷蛋白可能有助于氨基酸分解受损。另一组异常代谢产物-鞘脂，是一种脂肪物质，并有助于形成神经细胞周围的保护屏障。HD绵羊血液中有较低水平的鞘脂类，这可能是脑退化或功能障碍的早期迹象。

使用代谢产物作为生物标志物

所以这其中的某个失调的代谢产物可作为人类的生物标志物吗？不完全是这样。测量单一的血液代谢物不是追踪疾病进展或恢复的有效方法。然而，莫尔顿和他的同事发现，追踪24小时内的一组关键代谢物可以预测绵羊的疾病状况。他们用复杂的数学方法，确定了可以区别正常绵羊和HD绵羊的8种血液中物质。根据所有8种代谢产物的水平，他们可以正确预测绵羊是否携带HD基因、准确率高达80%。总之，经过仔细对照监测，研究人员发现了一群绵羊的代谢产物会在症状前发生改变。

这是生物标志物研究的三个主要目标的第一个：（1）找到HD导致患者的一个稳定的变化（2）看看这个变化是否随着时间的推移变得更加剧烈 （3）确定是否药物可以改变这个变化或减慢变化的速度。随着科研人员的进一步改进和验证，这种结合多种血液代谢产物的方法在将来可能是有用的，以了解是否一种治疗减缓了HD疾病进展。

这项研究会带我们走到哪里？

这项研究让我们更加了解HD中可能会出错的代谢过程，比如尿素循环，一氧化氮，和周围脑细胞的缓冲。它也提出了一个很有潜力的监测疾病进展的方法，使用一组代谢产物。然而，重要的是要记住血液中的代谢产物（甚至在脊髓液中）的水平并不一定与大脑的健康状况直接对应。然而，研究早期HD绵羊会继续为HD代谢症状如极度消瘦的原因提供线索。目前，莫尔顿和他的同事正在研究年龄和性别对代谢产物水平的影响，以及这些变化是否随时间持续存在。当绵羊达到中年时，他们也可能开始发现有关HD大脑病理和行为的有价值信息。

与所有的动物研究一样，一个主要的问题是，试验结果需要在人类患者中得到验证。对于代谢研究而言，这意味着找到方法、在严格控制的情况下、收集患者样品和检查代谢产物、尽可能地减少试验中不同人的生活规律导致的变量。 很难解释人们吃、睡、花的各种方式，但仍然有具体的方法来减少人类数据的可变性。 目前我们使用标准的流程收集世界各地HD病人的血液样本，脊髓液，或组织样本。同时，像绵羊这样的大型动物模型可以帮助我们探索潜在的生物标志物，并开发新的治疗方法。

莫顿教授之前在HDbuzz, 但是她没有参加关于这篇文章出版、编辑的决定。 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2024. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。
HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2024年1月19日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/235下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。