

青年HD研究确定时间节点：没有症状，然而已经出现可测量的变化

HD 相关的改变可以追溯到多久之前？



Dr Sarah Hernandez 撰写

2020年6月12日

Dr Jeff Carroll 编辑

Xi Cao 译制

最早发布于2020年5月27日

一个由HD的研究先驱—Sarah Tabrizi博士主导的研究，通过一系列测试，对青年HD患者在预测发病时间的很多年之前进行了评估。这项研究的目的在于确定一个有效点—一个患有HD的参与者还没有出现任何症状、然而疾病的标志物已经出现变化的最早时间节点。这是一个很有挑战性的任务，HD研究者们抓住了这个时机。

青年患者研究—测试离发病还有24年的患者们

正如HDBuzz的读者们一直在注意的一样，正在进行以及计划中用于治疗HD的药物研究一直在扩大队列。其中很多药物直接作用于变异的HD基因，或者基因生产的蛋白质。然而，研究者们需要找到一个合适的时间段来测试这些药物是否有效。



研究志愿者为MRI做准备

研究者们想弄清的主要问题是：治疗HD的最佳时间是什么时候？一些研究者认为最好的时间也许是HD疾病的最早阶段—在没有任何脑细胞开始死亡并造成脑部功能衰退之前。然而事实是情绪和精神变化是可以在HD明显症状出现之前的10-15年就发生的，过去没有人知道HD症状是在什么时候越过健康的底线的并开始慢慢浮现的一直到现在！

一个由Tabrizi博士组织的研究团队试图确定HD最早期的阶段，也就是在患者们看起来还完全没有问题的时候，然而脑部也开始有经测量才能看到的衰退。这一点是非常重要的。治疗方案只有在这些脑部改变可以被探测到时才能有效进行，这样才能确保研究者们可以在HD最早期时了解治疗方案是否

取得进展。

Tabrizi博士的研究被命名为“青年HD患者研究”，或者HD-YAS。这项研究测试了一百三十多名平均年龄为29岁的青年人，这些人同时包括了HD的携带者和非HD携带者。携带HD的参与者们预测的发病时间为24年之后。这项研究成为了对症状前HD携带者最早期也是最全面的测验。

所有的参与者都经历了大量的认知与精神评估，一小部分包括了脑成像，血液采集，脊髓液采集，认知评估（计划能力，注意力，记忆力），和精神评估（抑郁，焦虑，行为）。所以对参与者的评估是非常全面的。

认知功能和精神状况完好，然而NfL却增加了

研究最首要的部分就是认知和精神方面的评估。评估的结果十分令人震惊：即使进行了很多种类的测试，HD携带者和非携带者并没有体现出任何不同！这意味着在离HD发病时间还早的时候，HD携带者确实有一段时间是和非携带者一样，完全没有异常的，即便是最敏感的测试也没有发现任何不同。

“这意味着在离HD发病时间还早的时候，HD携带者确实有一段时间是和非携带者一样，完全没有异常的，即便是最敏感的测试也没有发现任何不同。”

这项研究也测试了脑部的很多区域的大小来确定早期脑部的改变是如何在这些区域内发生的。受HD影响最主要的部分是纹状体，由豆状核和尾状核各占一半。这些脑部区域内的细胞会伴随着HD的发展不断流失，从而导致这些区域的萎缩。

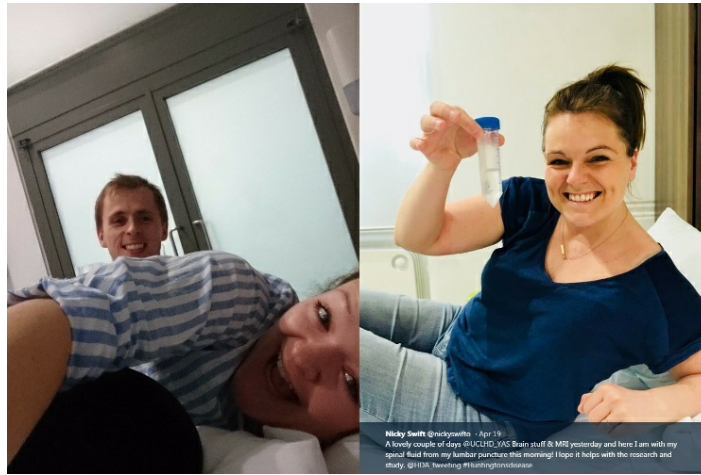
当HD携带者的尾状核的大小没有改变时，他们的豆状核其实会变小。但是这种不同并不明显，并且和预测的距离发病的时长也不符合，这意味着需要进一步研究才能弄清这个不同的含义。除此之外，参与者们脑内其他区域经测并没有显示其他大小差异。

这项研究也关注了生物标记物—这些可测量的标记物来自于患者的样本、并随着疾病的进展出现改变。确定HD患者体内的生物标记物对于跟踪疾病进展和评估疗效是有决定性作用的。

目前，有一种叫神经丝轻链（NfL）的蛋白质，它的水平的变化是HD最可靠的生物标记物之一。神经丝轻链可以在血浆里被测量，但测量在脑脊髓液中的神经丝轻链更为精确。我们之前也报道过已经写了一些关于神经丝轻链和它在未来的HD试验中会扮演什么样角色。

这项研究发现神经丝轻链的水平在HD携带者的血液和脊髓液都出现了升高。由于神经丝轻链水平的提高是随着脑细胞受损发生的，这表明即使HD携带者在离发病还很远的时候，他们的大脑就遭受了一定程度的压力。

然而，这个看起来消极的发现其实并不糟糕！即使神经丝轻链的水平上升了，但这并没有对研究参与者的认知及精神方面造成任何影响。这意味着一个时间节点的建立—在这个时间节点，HD携带者的任何脑部功能都能正常运作的同时，我们可以测量生物标志物来确定治疗是否有效。而这正是这项研究的目的！



研究志愿者提供宝贵的样本（脊髓液）

这些发现对HD现有和未来的药物试验意味着什么？

总的来说，这个研究总结出患者脊髓液内神经丝轻链的水平，也许是在HD发病前能被检测的最早征兆。研究者们还发现，在距预测的发病期还有24年的时候，患者的运动，认知和精神功能是完全正常的。

当这项研究与HD领域更大的研究（TRACK-HD，PREDICT-HD和ENROLL-HD）合在一起时，研究的版图变得更加全面且具预测性了。感谢青年HD研究项目和此前的所有研究，我们现在知道最早期，患者最微妙的功能上的改变出现在发病前24年到15年的这段时间内。

研究也指出HD患者健康基准线的存在时间，这个无疑是一个十分重要的发现。如果研究者们知道了治疗HD的最佳时间是在有任何症状出现之前，那我们现在也对这个最佳时间有了一定的了解。这对于未来用于预防HD的临床试验的设计是有决定性作用的，我们可以去预防而不是治疗HD。

你已经错过最佳时机了吗？

注意，这些发现并不意味着在HD发病后降低亨廷顿突变蛋白不会有作用。这个问题的答案仍然未可知。罗氏的RNA药物tominerson（RG6042，前称IONIS-HTTRx）三期临床试验的结果将帮助研究者们了解，HD患者们的认知，精神和运动机能是否可以在退化后重新恢复。试验参与者们持续服用tominerson所取得的进展对决定是否需要后续试验有决定性作用。

“我们希望患者们的各项功能在发病后仍能被重新获取，尽管目前我们所了解的信息并不支持这个愿景。然而，青年HD患者研究项目帮助我们意识到对HD患者的治疗是在任何症状开始之前就需要的，并且帮助我们确定了时间节点。”

我们希望患者们的各项功能在发病后仍能被重新获取，尽管目前我们所了解的信息并不支持这个愿景。然而，青年HD患者研究项目帮助我们意识到对HD患者的治疗是在任何症状开始之前就需要的，并且帮助我们确定了时间节点。这一点使研究者们在与疾病赛跑时可以领先一步，争取宝贵的时间。

风信子翻译组：章舒颖 曹茜

HDBuzz的主编Ed Wild参加了青年HD患者研究，并且参与了此项目的研究发现论文的撰写。Wild博士对写文章或此文内容没有异议。 [想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。](#)

HDBuzz2011-2025. 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2025年5月17日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/286>下载