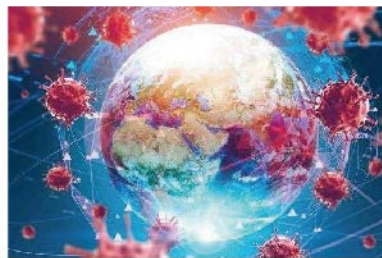


NMT抗新冠个性化用药工作站



应用指南

关键词

- 新冠病毒肺炎
- 药效
- 个性化用药
- 个性化治疗
- 活体组织水平
- 分子离子流速谱

核心技术

- 非损伤微测技术

应用举例

- 利用分/离子谱实现个体化用药（专利）

个性化医疗认为某种疾病有其共性，也有其区别，这种区别不是病人个体的区别，而是疾病亚型的区别，这种区别造成现有治疗手段对某些病人有效、对有些病人无效。个性化医疗要解决的就是为什么治疗对有些病人无效的难题，同时在无法做到治疗某种病的所有病人的情况下，为其中一部分人提供治疗手段。

中日友好医院康复科主任谢欲晓在国务院联防联控机制新闻发布会上说，新冠肺炎病人的呼吸康复治疗，要求首先要通过规范的肺功能或者全身功能的康复评估以后才能开展，所以很强调个性化的方案。它的主要内容包括心肺功能训练、有氧功能训练、力量训练等。

新冠肺炎个性化用药面临的挑战

- 机体内微环境深刻影响着用药效果，而离体培养的细胞是在特殊环境下进行增殖，极有可能出现与原位组织细胞不同的表现型，细胞实验效果与真实用药效果差异大。
- 个体化用药量化标准缺失，缺乏有效的检测设备。

NMT应对挑战

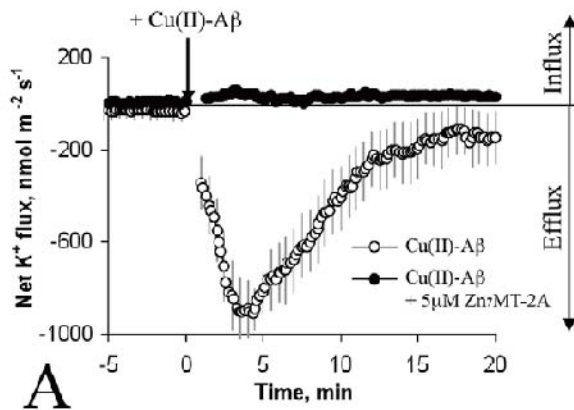
- 活体组织原位研究
NMT可实现活体组织层面研究，结果更贴近体内的真实情况。

• 量化研究

利用分子、离子流速谱，为个体化用药提供量化、标准化数据支撑。

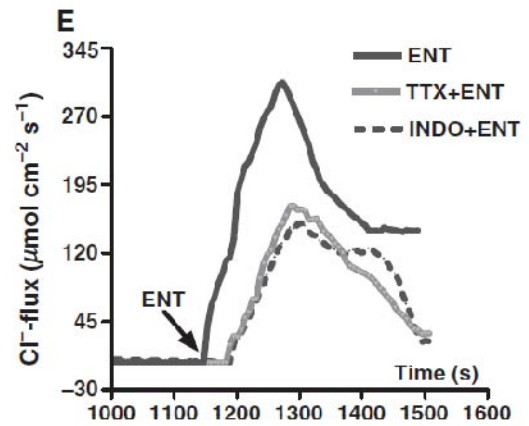
案例1: 药物维持K⁺、Ca²⁺平衡降低β淀粉样蛋白对神经元的损伤

Ca²⁺的失衡会引起诸如糖尿病、风湿病、呼吸道疾病、神经疾病等等，其与肿瘤的形成也有密不可分的关系。研究者在研究β-淀粉样蛋白(Aβ)在阿尔茨海默症发病机理中的作用时发现，1 μM Aβ处理初级皮层神经元后，在谷氨酸的诱导下K⁺外排速率明显大于未经β-淀粉样蛋白处理的对照组，Ca²⁺也出现了同样的外排速率增大趋势。研究表明神经元失去维持Ca²⁺和K⁺平衡的能力可能是细胞对Aβ早期反应的指示。同样有研究者在研究阿尔茨海默症的金属螯合疗法时，发现Zn7MT-2A可阻止Cu(II)Aβ诱导的氧化胁迫对神经元产生的不利影响，非损伤微测技术检测结果显示，Cu(II)Aβ引起神经元K⁺外流，Ca²⁺内流，而加入Zn7MT-2A会阻止Cu(II)Aβ引起的流的改变，Zn7MT-2A维持了神经元的K⁺、Ca²⁺平衡，降低了Cu(II)Aβ对神经元的损伤作用。



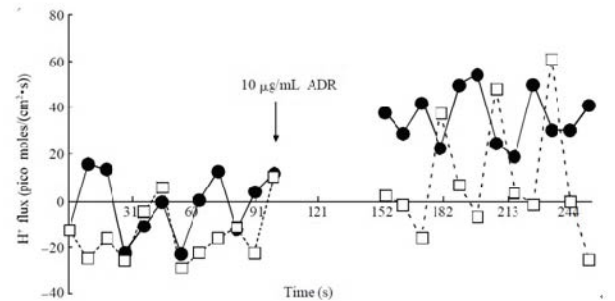
案例2: 恩他卡朋促进cAMP依赖的Cl⁻分泌导致胃肠不适

恩他卡朋(Entacapone)是一种广泛用于帕金森疾病(PD)治疗的药物，然而其有胃肠副作用，临床上约10%的服用者会出现腹泻。研究者使用非损伤微测技术测定了Cl⁻流，发现恩他卡朋增加了大鼠末梢结肠粘膜的短路电流(ISC)和Cl⁻分泌，基底外侧施用布美他尼(NLCC共转运抑制剂)等显著抑制了Cl⁻外流。恩他卡朋刺激大鼠结肠cAMP依赖的Cl⁻的分泌，这个过程由内源的PG和粘膜下层肠神经系统所调节，研究比较完善地解释了恩他卡朋产生胃肠道不适应症的关键原因，即Cl⁻大量分泌。



案例3: 微环境pH(H⁺流)与肿瘤耐药的相关性

肿瘤外环境的低pH将有效地阻断药物进入细胞或中和药物，以及将药物隔绝在酸性的细胞囊泡中以阻止到达它们细胞内的作用靶点，从而降低其对肿瘤细胞的杀伤作用。利用NMT发现，阿霉素(抗肿瘤抗生素)处理后，敏感株和耐药株乳腺癌细胞H⁺均外排，耐药株的H⁺外流速率为敏感株5倍，此结果与胞外pH一致。

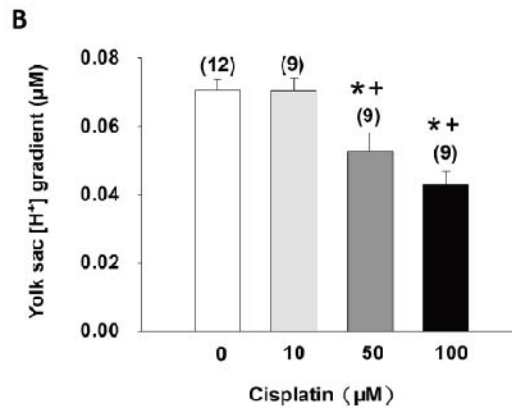
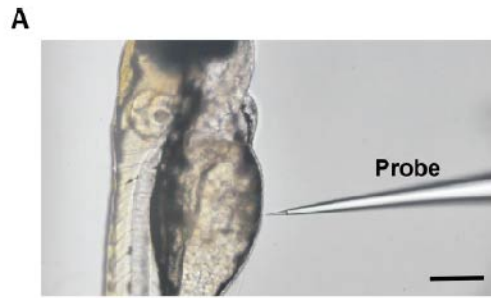


案例4: 利用Ca²⁺、H⁺流评价顺铂对斑马鱼胚胎的影响

研究发现顺铂具有肾毒性及耳毒性等副作用，造成病患肾脏细胞和听神经上的毛细胞受损。利用NMT检测毛细胞的Ca²⁺流以及离子细胞的H⁺流变化来评估毛细胞和离子细胞的功能是否受损。结果发现在1 μM的剂量下，毛细胞的功能



以及细胞数目即明显下降。在50 μM 的剂量下则观察到离子细胞 H^+ 的流出和体内 Na^+ 、 Ca^{2+} 的含量明显减少。



参考文献

- [1] 宋瑾, 等. 用非损伤微测技术研究肿瘤细胞的耐药性与其胞外 H^+ 流变化的相关性. 生物物理学报, 2008, 24 (3) : 191-197.
- [2] Hung GY, et al. Cisplatin exposure impairs ionocytes and hair cells in the skin of zebrafish embryos. *Aquat Toxicol.* 2019, 209:168-177.
- [3] Lana Shabala et al. Prolonged $\text{A}\beta$ treatment leads to impairment in the ability of primary cortical neurons to maintain K^+ and Ca^{2+} homeostasis. *Molecular Neurodegeneration*, 2010, 5:30.
- [4] Li LS, et al. Entacapone promotes cAMP-dependent colonic Cl^- secretion in rats. *Neurogastroenterology and Motility*, 2011, 23: 657 - e277.

