

克-雅病的诊断和治疗进展

陈忠云 武力勇

首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053



专家简介:武力勇, 医学博士、教授、主任医师、博士生导师。现任首都医科大学人力资源处副处长、首都医科大学宣武医院神经内科感染与头痛专业组组长、宣武医院神经内科副主任。入选北京市科技新星、北京市高层次公共卫生技术人才建设项目领军人才及北京市登峰人才项目。科技部十四五常见病多发病重点专项专家组成员, 科技部十三五重大慢病项目专家组成员, 北京医学会神经病学分会常务委员, 中国微循环学会神经变性病专委会额颞叶痴呆学组组长。近年来, 以课题负责人主持国家级和省部级课题 20 项, 其中包括科技部重点研发计划 1 项、国家自然科学基金面上项目 3 项; 北京市卫生健康委员会扬帆 3.0 项目, 北京市科委重点项目 1 项等。近 5 年, 以通讯作者身份发表 SCI 文章 70 余篇。授权国家发明专利 4 项; 牵头制订国际诊断标准 1 项及中国指南 6 项。

摘要 克-雅病作为一种进展迅速、目前尚无治愈手段的致死性神经退行性疾病, 其诊断与治疗长期面临极大挑战。近年来, 全球在早期诊断和潜在干预策略方面不断取得突破。以实时震荡诱导转化反应 (RT-QuIC) 为代表的新型技术显著提升了对致病型朊蛋白 (PrP^{Sc}) 的识别敏感性与特异性, 推动诊断向精准化和无创化方向发展。在治疗领域, 免疫干预、基因调控、靶向蛋白降解、干细胞移植及代谢通路调控等多种策略在动物模型中显示出延缓病程的潜力。尽管当前尚无获批的有效疗法, 但联合多靶点、跨机制的干预策略为未来的精准治疗带来了希望。我国在本土化诊断标准制定和精准诊断方面已取得积极进展, 未来仍需在转化医学、药物研发及国际协同等方面持续发力, 推动潜在干预策略从机制探索加速迈向临床转化。

关键词 克-雅病; 朊蛋白病; 诊断; 治疗
中图分类号 R742 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250605

Advances in the diagnosis and treatment of Creutzfeldt-Jakob disease CHEN Zhong-yun, WU Li-yong. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
Corresponding author: WU Li-yong, E-mail: wmywly@hotmail.com

Abstract Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), a rapidly progressive and currently incurable fatal neurodegenerative disorder, has long faced significant challenges in both diagnosis and treatment. In recent years, global research has made substantial advances in early diagnosis and potential therapeutic strategies. Emerging technologies such as real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) have significantly improved the sensitivity and specificity for detecting prion protein scrapie (PrP^{Sc}), driving diagnostic approaches toward greater precision and less invasiveness. In terms of treatment, strategies including immunotherapy, gene regulation, targeted protein degradation, stem cell transplantation, and metabolic pathway modulation have shown potential to slow disease progression in animal models. Although no effective therapy has been approved to date, multi-targeted and cross-mechanistic approaches offer promising prospects for future precision medicine. China has made notable progress in developing localized diagnostic guidelines and improving diagnostic accuracy. Moving forward, continued efforts in translational research, drug development, and international collaboration are essential to accelerate the transition of potential therapeutic strategies from mechanistic exploration to clinical application.

Key words Creutzfeldt-Jakob disease; Prion disease; Diagnosis; Treatment

一、我国克-雅病诊断标准的制定与优化

中国对克-雅病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 的认识始于 20 世纪 80 年代末。中国预防医学研究

院洪涛教授、白求恩医科大学林世和教授以及北京协和医院郭玉璞教授率先开展了相关研究^[1], 开启了我国在该领域的探索。此后, 为加强对朊蛋白病

基金项目: 北京市医院管理中心“扬帆 3.0”诊疗能力提升项目 (ZLRK202515); 高层次公共卫生技术人才建设项目 (领军人才-03-03); 首都卫生发展科研专项 (2024-2-2018)
通信作者: 武力勇, E-mail: wmywly@hotmail.com, 北京市西城区长椿街 45 号

的监测与防控,2006 年中国疾病预防控制中心设立了国家朊蛋白病监测网,覆盖全国主要省市,统一收集疑似病例的流行病学、临床资料及实验室检测数据。该系统的建立显著提升了 CJD 的发现率与确诊效率,并为后续诊断标准的制定提供了坚实的流行病学基础。

基于对中国人群临床特征的系统研究,中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学组牵头制定并发布了首部《克-雅病中国诊断指南 2021》^[2] (简称“2021 版指南”),标志着我国在 CJD 诊断标准本土化和规范化方面迈出了重要一步。传统的世界卫生组织(WHO)诊断标准^[3]主要依赖典型的临床表现进行分层判断。而我们的临床研究表明,约 1/4 的 CJD 患者在疾病初期并不呈现典型神经系统症状,而是以头晕、睡眠障碍、言语不清等非特异性表现起病,导致其在病程后期才能满足传统标准,易误诊或延误诊断^[2]。针对上述问题,2021 版指南^[2]引入了更具敏感性的诊断策略。新标准提出,在排除其他常见神经系统疾病后,若患者同时具备特征性辅助检查异常(如 MRI DWI/FLAIR 提示皮层和/或基底节区高信号、脑电图显示周期性三相波等),即便临床症状尚不典型,亦可考虑诊断为“可能的 CJD”。该策略显著提高了我国 CJD 早期识别的灵敏度,使更多患者能够在疾病初期获得诊断。

CJD 在临床表现、影像学特征以及病理学上均显示出显著的异质性。分子亚型研究为进一步认识散发型 CJD(sporadic CJD, sCJD)的临床异质性提供了理论基础。sCJD 的亚型划分基于 *PRNP* 基因第 129 位密码子的多态性(甲硫氨酸[M]或缬氨酸[V])以及具有蛋白酶 K 部分抗性的致病型朊蛋白类型(1 型或 2 型),可组合形成 6 种分子亚型:MM1、MV1、VV1、MM2、MV2 和 VV2。但受限于文化观念、疾病传染风险及实验条件,目前我国尚难广泛开展相关分子亚型检测。目前,国内尚缺乏大规模的 sCJD 亚型流行病学资料。鉴于中国人群中 *PRNP* 第 129 位点 MM 基因型比例高达 98.5%^[4],研究者推测 MM1 和 MM2 为我国 sCJD 的主要分子亚型。MM1 型通常表现典型、进展迅速、诊断相对容易;而 MM2 型进展缓慢,临床表现不典型,中位生存期可达 23 个月,传统 WHO 标准对其识别能力较低^[5]。我们单中心研究数据显示,约 1/4 的 sCJD 患者可能属于 MM2 型^[6]。2021 版指南^[2]通过降低对典型临床表现的依赖、强化特异性辅助检查(如头颅 MRI)的权重,为此类临床隐匿型患者的早期识

别提供了有效路径,提升了诊断的全面性与敏感性。

二、实时震荡诱导转化反应技术的突破与 CJD 诊断的无创化发展

尽管传统技术如免疫组织化学和免疫印迹可用于检测脑组织中异常构象的致病型朊蛋白(prion protein scrapie, PrP^{Sc})以确诊 CJD,但此类方法在临床实践中的应用受到诸多限制。首先,脑组织标本的获取具有一定的侵袭性,且在操作过程中存在生物安全风险,可能导致实验室环境污染。其次,受传统文化观念影响,我国在临床中开展脑组织活检及尸检的接受度较低,进一步限制了脑组织病理学手段在 CJD 诊断中的推广与常规化应用。

近年来,实时震荡诱导转化反应(real-time quaking-induced conversion, RT-QuIC)成为朊蛋白病诊断的突破性技术。该方法可检测脑脊液或其他组织中的病理性 PrP^{Sc} 种子,通过患者样本中 PrP^{Sc} 诱导体外正常朊蛋白聚集,并利用荧光实时监测聚集过程。相较于传统的脑脊液生物标志物,RT-QuIC 在 CJD 诊断中的敏感度超过 90%,特异性接近 100%,显著提升了疾病的检出率^[7]。RT-QuIC 技术经历了重要升级,第一代 RT-QuIC 是以重组全长仓鼠 PrP 蛋白(rHaPrP23-231)作为底物,其灵敏度为 73%~89%^[8,9],而第二代则是以重组截短的仓鼠 PrP 蛋白(rHaPrP90-231)为底物,RT-QuIC 的灵敏度已提升至 92%~97%^[10,11]。

在不同的 sCJD 分子亚型中,MM1/MV1 和 VV2 亚型的检测灵敏度最高,而 MM2 型的敏感度则在 44%~78%^[12~14]。RT-QuIC 同样适用于遗传性朊蛋白病,但整体阳性率低于 sCJD 患者。其中 E200K 和 T188K 突变相关的遗传性 CJD 检测灵敏度较高,但在致死性家族性失眠症、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 中,RT-QuIC 的检测率相对较低^[15],提示该技术在遗传性朊蛋白病中的适用性仍有待进一步优化。

在检测样本类型方面,RT-QuIC 最初主要应用于脑脊液,随后在嗅黏膜^[16]、泪液^[17]及皮肤^[18]等外周组织中也取得了技术突破。由于嗅黏膜和泪液的取样操作相对复杂,受限于临床实际应用条件,皮肤活检则因其微创性和样本获取的便利性,被认为是 RT-QuIC 最具临床推广潜力的扩展方向。我们前期研究显示,单一部位皮肤活检的 RT-QuIC 阳性率可与脑脊液检测相当,而多部位联合取样在诊断效能上优于脑脊液,显示出更高的敏感性和实用价值^[19]。皮肤 RT-QuIC 尤其适用于脑脊液检测阴性

者,作为补充性手段或应用于临床高度疑似但无法获取脑脊液标本的患者,拓展了 RT-QuIC 技术的适用范围。

RT-QuIC 技术在血液检测方面取得突破,可检测血液中的 α 突触核蛋白,为朊蛋白病的无创诊断提供了新方向^[20]。目前该技术在血液中仅能检测到变异型 CJD 的 PrP^{Sc},尚无法广泛应用于 sCJD 的检测。但为未来 CJD 的非侵入性早期诊断提供了新希望。

三、外周生物标志物在 CJD 诊断中的研究进展

早期 CJD 生化诊断主要依赖脑脊液中 14-3-3 蛋白,该标志物作为神经元急性损伤的非特异性指标,在我国报道阳性率为 34.1% ~ 74.1%^[2],对快速进展性痴呆具有一定鉴别力,但在脑卒中、病毒性脑炎及自身免疫脑病等疾病中亦可阳性^[21],限制了其临床特异性。传统 Western blot 方法易出现“弱阳性”或“痕迹阳性”,导致结果判读偏差。新型 14-3-3 γ 亚型特异性酶联免疫吸附实验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 在初步研究中显示出更高诊断准确率^[22],但尚需大规模临床验证。

总 Tau 蛋白 (total Tau protein, t-Tau) 在 CJD 患者的脑脊液中常显著升高,敏感度可达 90%^[7],其浓度升高与神经元广泛凋亡密切相关。相较于 14-3-3 蛋白, t-Tau 在诊断 CJD 方面显示出更高的临床价值^[23]。由于检测方法差异及各实验室尚无统一标准,其诊断阈值在不同研究中存在显著差异 (通常在 1072 ~ 1400 pg/mL 之间),一定程度上限制了其在跨中心研究和临床推广中的一致性与可比性。磷酸化 Tau 蛋白 (phosphorylated Tau protein, p-Tau) /t-Tau 比值或 t-Tau/p-Tau 比值在区分 sCJD 与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等其他神经退行性疾病中展现出极佳的鉴别力^[24],具有较高的临床应用前景。

神经丝轻链蛋白 (neurofilament light chain, NfL) 作为神经轴突损伤的标志物,在 CJD 患者体液中高度升高,在区分健康人群与 sCJD 患者中的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值大于 0.99,显示出极高敏感度^[25]。但其在 AD、神经炎性疾病等中枢神经系统病变中亦可升高,限制其特异性 (如 AD 中 AUC 约为 0.77)^[26]。目前共识认为, NfL 适合作为辅助诊断及预后监测指标,需结合高特异性检测手段共同判断^[7]。

胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 作为星形胶质细胞活化的标志物,在

CJD 患者中显著升高,甚至在遗传性朊蛋白病发病前数年便可出现升高^[27]。但其在多种神经系统疾病中亦有升高表现,诊断特异性不足,且在疾病进展或生存期预测中的价值有限。目前 GFAP 更适合作为疾病监测而非独立诊断指标。

除上述标志物外,突触核蛋白 ($\alpha/\beta/\gamma$ -Synuclein)^[28]、脑源性 Tau 蛋白^[29]、Neurogranin^[30]、突触体相关蛋白 25 (synaptosomal-associated protein 25, SNAP-25)^[31] 及髓系细胞表达触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)^[32] 等也被提及具有潜在诊断价值。但这些候选分子仍处于验证阶段,尚无法应用于临床实践。

四、生物标志物组合与多模态联合诊断策略

由于单一生物标志物在 sCJD 诊断中普遍存在敏感度或特异性不足的问题,当前研究趋势逐渐转向多标志物联合应用,以提升诊断的准确性与可靠性。例如, 14-3-3 蛋白、t-Tau 与 RT-QuIC 的联合检测可显著提高阳性预测值,增强对疑似病例的识别能力^[33]。MRI 与 RT-QuIC 同时阳性的病例,其诊断准确率进一步提升^[34]。

五、治疗进展

尽管朊蛋白病发病机制已逐步明晰,但真正实现有效干预仍面临巨大挑战。目前尚无获批的特异性药物能够显著延长患者生存期或改善神经功能。早期探索集中于能在体外或动物模型中逆转 PrP^{Sc} 聚集或减少其毒性的化合物,如氟吡汀^[35]、喹纳克林^[36]、多西环素^[37]。这些药物在动物实验中展现了一定的抗 PrP^{Sc} 效应,如改善认知行为或减少 PrP^{Sc} 沉积,但其临床试验未能显示延长生存或改善神经评分。多硫酸戊聚糖作为一类多阴离子多糖,在动物模型中可干预 PrP^{Sc} 聚集及传播,早期临床研究提示其对延缓病程具有潜力^[38,39]。该药需脑室内注射,临床实践中出现硬膜下积液、脑出血等严重并发症,限制了其推广应用^[40]。因此,穿透血脑屏障的能力、特异性靶向 PrP^{Sc} 或其相关毒性途径、毒副反应控制及药物递送方式优化,是当前朊蛋白病药物研发面临的重要技术瓶颈。近年来,多个新兴治疗策略逐步展开探索,包括免疫干预、基因调控、靶向蛋白降解、干细胞移植及代谢通路调控等,见表 1。这些策略在动物模型中显示出延缓疾病进展的潜力,为未来干预提供了新方向。

(一) 免疫治疗

基于朊蛋白病的关键病理机制,即 PrP^C 向 PrP^{Sc} 的构象转化,免疫治疗被寄予厚望,尝试通过增强机

表 1 朊蛋白病药物与新兴治疗策略研究进展

治疗类别	代表性药物/方法	主要作用机制	实验或临床结果	主要局限性
传统小分子药物	氟吡汀、喹纳克林、多西环素	干预 PrP ^{Sc} 聚集或减少其毒性	动物模型中可改善认知或减少沉积;临床未改善生存或评分	穿透血脑屏障能力有限,临床疗效不佳
免疫治疗 (主动)	修饰 PrP 多肽 (PrP131-150、PrP211-230)、DNA 疫苗	打破免疫耐受,诱导抗 PrP 抗体	动物实验可延长潜伏期	难以突破 PrP ^C 免疫耐受,部分研究提示中枢毒性风险
免疫治疗 (被动)	单克隆抗体 (PRN100)	靶向 PrP ^{Sc} 或 PrP ^C , 阻断转化	可跨越血脑屏障,部分患者脑组织 PrP ^{Sc} 下降,未见严重不良反应	临床评分改善不明显,存在诱导神经毒性风险
基因治疗	ASO (ION717), RNAi, 基因编辑 (碱基编辑、CHARM)	下调或沉默 <i>PRNP</i> 表达	动物模型中显著延长生存期;ASO 进入 I/II 期临床	长期安全性未知,脱靶风险,递送方式待优化
靶向蛋白降解	PROTACs、LYTAC、AU-TAC、CMA、ADAM10 调控	促进 PrP ^{Sc} 或 PrP ^C 降解,阻断聚集	HSP70/CMA 途径在动物模型延缓病程;ADAM10 可促进 PrP ^C 脱落	机制复杂,部分通路影响广泛,可能引发炎症或致癌风险
干细胞治疗	胎儿神经干细胞、MSC、iPSC	修复神经损伤、分泌神经营养因子、免疫调节	动物模型延缓病程	存在免疫排斥、肿瘤风险、伦理限制;是否携带 PrP ^{Sc} 未明
代谢通路调控	Efavirenz (CYP46A1 激动剂)、GW4869 (nSMase 抑制剂)	调节胆固醇代谢、减少外泌体介导传播	Efavirenz 减少 PrP ^{Sc} 沉积并延长小鼠生存期;GW4869 减少外泌体传播	临床转化未开展,长期安全性与剂量依赖性不明

注:PRN100 为抗 PrP 单克隆抗体;ASO 为反义寡核苷酸;ION717 为 ION717 反义寡核苷酸;RNAi 为 RNA 干扰;CHARM 为组蛋白尾部偶联驱动的甲基转移酶自抑制解除机制;PROTACs 为蛋白降解靶向嵌合体;LYTAC 为溶酶体靶向嵌合体;AU-TAC 为自噬靶向嵌合体;CMA 为伴侣介导的自噬;ADAM10 为解整合素金属蛋白酶 10;HSP70 为热休克蛋白 70;MSC 为间充质干细胞;iPSC 为诱导多能干细胞;Efavirenz 为依非韦伦;GW4869 为神经鞘磷脂酶抑制剂;nSMase 为中性鞘磷脂酶

体对 PrP 异常构象的免疫清除能力实现疾病干预。

主动免疫方案试图打破 PrP^C 所带来的天然免疫耐受。研究尝试使用修饰的 PrP 多肽 (如 PrP131-150、PrP211-230) 或异源 DNA 疫苗在动物模型中诱导免疫反应,显示可诱导 PrP 特异性抗体并延缓疾病潜伏期^[41]。因 PrP^C 与 PrP^{Sc} 氨基酸序列完全一致,仅结构构象不同,疫苗诱导自身免疫的难度极高,且部分研究提示疫苗存在中枢神经毒性风险^[42]。细菌或病毒载体、粘膜递送系统、靶向 PrP^{Sc} 暴露表位的构象特异性疫苗等策略亦在探索中,部分实现免疫应答增强,但尚缺乏有效的临床转化数据支持。

被动免疫方面,单克隆抗体的开发已进入早期临床阶段。人源化抗 PrP 抗体 PRN100 的首次人用试验显示其可跨越血脑屏障,并在少数患者脑组织中观察到 PrP^{Sc} 水平下降的迹象,且未引起严重不良事件^[43]。临床评分未显示显著改善,且抗体自身可

能诱导 H140-R208 氢键形成,引发神经毒性反应,强调抗体设计需规避该结构域。值得关注的是,抗 A β 抗体在 AD 中类似地展现出“生物学反应-临床获益”脱节的现象,提示在神经退行性疾病中单一病理通路靶向策略可能存在内在局限。

免疫检查点抑制剂如程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein-1, PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte - associated protein-4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 在肿瘤治疗中已证实能解除 T 细胞抑制状态。神经系统研究尝试将其移植至 AD 或帕金森病模型中,部分动物实验显示 A β 或 α -突触核蛋白沉积减少。但在朊蛋白动物模型中,PD-1 与 LAG-3 阻断均未改善 PrP^{Sc} 沉积或临床进展^[44],表明朊蛋白病中的免疫微环境机制可能与传统肿瘤或炎症疾病截然不同,需进一步机制研究指导治疗转化。

(二) 基因治疗

PrP^C 为朊蛋白病复制不可或缺的底物,下调其表达被认为是阻断病程的核心策略之一。反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)通过序列特异性结合 *PRNP* mRNA 并介导其降解,在小鼠模型中已显示可显著降低 PrP^C 表达、减少 PrP^{Sc} 聚集并延长生存时间^[45]。目前,由 Ionis Pharmaceuticals 开发的 ASO 药物 ION717 正处于全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 1/2a 期临床试验阶段,以评估其安全性和耐受性。

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)同样作为一种成熟的基因表达抑制方式,在朊蛋白病研究中广泛应用。多项动物实验显示,短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)/小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)可显著抑制 PrP^C 表达,显著延缓朊蛋白病动物模型的发病及死亡^[46, 47]。PrP-Fe2 二聚体也通过基因递送方式实现对 PrP^{Sc} 复制的直接干预^[48],成为一种间接基因治疗路径。

新兴基因编辑技术如碱基编辑^[49]、表观沉默工具组蛋白尾部偶联驱动的甲基转移酶自抑制解除机制(coupled histone tail for autoinhibition release of methyltransferase, CHARM)^[50]、锌指转录抑制因子等正拓展传统 RNA 干扰与 ASO 策略的边界。碱基编辑技术可实现对 *PRNP* 位点特异的单碱基替换,避免双链断裂所致的基因毒性。CHARM 系统则通过递送表观调控酶实现 DNA 甲基化水平的精准调节,已在朊蛋白病小鼠模型中成功下调 PrP^C 表达。此类新兴技术具有高特异性、低脱靶的潜力,有望推动长期安全有效的基因干预实现临床转化。

(三) 靶向蛋白降解策略

朊蛋白病作为典型蛋白质错误折叠病,其核心致病机制涉及 PrP^{Sc} 聚集体的产生与积累。传统小分子抑制剂多聚焦于阻止聚集过程,靶向蛋白降解技术(targeted protein degradation, TPD)则提供了清除已形成致病蛋白的全新途径。

基于泛素-蛋白酶体系统的蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimeras, PROTACs)^[51]、以及依赖溶酶体途径的溶酶体靶向嵌合体(lysosome targeting chimera, LYTAC)^[52]、自噬靶向嵌合体(autophagy targeting chimera, AUTAC)^[53]、伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)^[54]等技术均展现出强大的降解能力。特别是在朊蛋白病模型中,CMA 途径中的关键分子 HSP70 被发现具有清除 PrP^{Sc} 并延缓病程的功能。在果蝇与小鼠模型中

均证实,HSP70 表达量与 PrP^{Sc} 积聚及神经毒性呈显著负相关^[55, 56]。

膜蛋白剪切机制方面,解整合素金属蛋白酶 10(a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10, ADAM10)被鉴定为 PrP^C 脱落的关键酶,其过表达可促进可溶性 PrP 释放,干扰 PrP^C 与 PrP^{Sc} 相互作用,延缓疾病进展^[57]。然而,ADAM10 底物广泛,过量表达可能引发神经炎症或潜在致癌风险,提示临床应用需精准调控表达水平。

(四) 干细胞治疗

与以往聚焦于 PrP^{Sc} 清除或转化阻断的治疗策略不同,干细胞疗法将目光转向疾病晚期神经元损伤后的结构与功能修复。Relaño-Ginés 等^[58]在动物实验中使用胎儿神经干细胞脑内移植,显著延缓了朊蛋白病动物模型进展。其他研究也表明,诱导多能干细胞或间充质干细胞在特定条件下可迁移至病灶区域,并通过免疫调节及神经营养因子支持发挥潜在治疗作用^[59]。干细胞疗法仍面临诸多挑战,包括免疫排斥、肿瘤形成风险及伦理审查等问题。干细胞是否在体内作为 PrP^{Sc} 的被动携带者,介导其扩散,尚缺乏系统研究证据。

(五) 代谢通路调控

在多种细胞代谢机制中,脂质代谢因其对神经元膜结构稳定性和蛋白构象转化的调控作用,成为近年来朊蛋白病研究的热点之一。PrP^C 的构象转化高度依赖其所处的神经元微环境,特别是富含胆固醇与鞘磷脂的脂筏结构。细胞色素 P450 46A1(cytochrome P450 46A1, CYP46A1)是中枢神经系统中胆固醇代谢的核心酶,其产物 24-羟基胆固醇可穿越血脑屏障,有助于清除脑内多余胆固醇。依非韦伦作为 CYP46A1 激动剂,在小鼠模型中可显著减少 PrP^{Sc} 沉积并延长生存期,提示调控胆固醇代谢可能间接干预 PrP 构象转化^[60]。脂质代谢还影响胞外囊泡的生成与释放。中性鞘磷脂酶抑制剂 GW4869 可减少外泌体分泌,抑制 PrP^{Sc} 的细胞间传播^[61]。在细胞共培养模型中,GW4869 处理组感染率下降,提示外泌体相关机制或为潜在干预靶点。

六、前景与挑战

CJD 作为一种进展迅速、致死率极高的神经退行性疾病,长期在诊断和治疗方面面临诸多挑战。近年来,全球在其诊断和干预手段的研究中取得了积极进展。诊断技术正逐步朝着早期化、精准化和无创化方向演进,尤其是 RT-QuIC 技术的应用,使病理性 PrP^{Sc} 的高特异性识别成为可能。我国在朊

蛋白病诊断体系建设方面也已取得显著成果。

在治疗方面,尽管迄今尚无获得确证疗效的药物,但多种新兴策略正在积极探索之中,包括免疫治疗、基因干预、靶向蛋白降解等。在动物模型中,这些策略已显示出延缓病程、改善病理改变的潜力,这不仅为症状性 CJD 患者带来了治疗希望,也为在遗传性 CJD 无症状携带者的预防性干预提供了新方向,助力精准医学的发展。

尽管前景可期,但从基础研究向临床转化仍面临诸多挑战。首先,罕见病患者数量有限、病程进展迅速且临床表型高度异质,严重制约了大规模随机对照试验的实施。其次,候选药物在毒性、安全性及药代动力学方面的系统评估尚不充分。如何建立可靠的替代性终点指标、实现干预时机前移,并制定面向携带者人群的伦理可行且长期安全的治疗路径,仍是当前亟待解决的核心问题。

CJD 未来的治疗发展应建立在对病理机制深度理解的基础上,构建多靶点联合、多通路协同的综合干预策略。中国已在诊断与监测体系建设方面奠定了坚实基础,应进一步加快治疗研究步伐,推动国际协同攻关。

参 考 文 献

- 1 石琦,肖康,陈操,等. 我国人朊病毒病病例特征分析及朊病毒病发病机制的研究进展[J]. 疾病监测,2022,37(10):1277-1284.
- 2 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 雅-朊病中国诊断指南 2021[J]. 中华神经科杂志,2022,55(11):1215-1224.
- 3 World Health Organization. Global surveillance and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies:report of a WHO consultation Geneva 9-11 February 1998.
- 4 Shi Q,Chen C,Xiao K,et al. Characteristics of different types of prion diseases-China's surveillance[J]. China CDC Wkly,2022,4(33):723-728.
- 5 Hamaguchi T,Sanjo N,Ae R,et al. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease:new diagnostic criteria for MM2-cortical type[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2020,91(11):1158-1165.
- 6 Chen Z,Kong Y,Zhang J,et al. Toward an early clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Ann Clin Transl Neurol,2023,10(7):1209-1218.
- 7 Hermann P,Appleby B,Brandel JP,et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic creutzfeldt-jakob disease[J]. Lancet Neurol,2021,20(3):235-246.
- 8 Groveman BR,Orrù CD,Hughson AG,et al. Extended and direct evaluation of RT-QuIC assays for creutzfeldt-jakob disease diagnosis[J]. Ann Clin Transl Neurol,2017,4(2):139-144.
- 9 Rudge P,Hyare H,Green A,et al. Imaging and CSF analyses effectively distinguish CJD from its mimics[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2018,89(5):461-466.
- 10 Foutz A,Appleby BS,Hamlin C,et al. Diagnostic and prognostic value of human prion detection in cerebrospinal fluid[J]. Ann Neurol,2017,81(1):79-92.
- 11 Franceschini A,Baiardi S,Hughson AG,et al. High diagnostic value of second generation CSF RT-QuIC across the wide spectrum of CJD pri-

- ons[J]. Sci Rep,2017,7(1):10655.
- 12 Lattanzio F,Abu-Rumeileh S,Franceschini A,et al. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease:diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p-tau and Aβ42 levels[J]. Acta Neuropathol,2017,133(4):559-578.
- 13 Rhoads DD,Wrona A,Foutz A,et al. Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance[J]. Neurology,2020,95(8):e1017-e1026.
- 14 Zhang W,Orrù CD,Foutz A,et al. Large-scale validation of skin prion seeding activity as a biomarker for diagnosis of prion diseases[J]. Acta Neuropathol,2024,147(1):17.
- 15 Shi Q,Chen C,Xiao K,et al. Genetic prion disease:insight from the features and experience of China national surveillance for creutzfeldt-jakob disease[J]. Neurosci Bull,2021,37(11):1570-1582.
- 16 Bongianni M,Orrù C,Groveman BR,et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid Samples[J]. JAMA Neurol,2017,74(2):155-162.
- 17 Schmitz M,Silva Correia S,Hermann P,et al. Detection of prion protein seeding activity in tear fluids[J]. N Engl J Med,2023,388(19):1816-1817.
- 18 Orrù CD,Yuan J,Appleby BS,et al. Prion seeding activity and infectivity in skin samples from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Sci Transl Med,2017,9(417):eaam7785.
- 19 Chen ZY,Shi Q,Xiao K,et al. Multisite skin biopsies vs cerebrospinal fluid for prion seeding activity in the diagnosis of prion diseases[J]. JAMA Neurol,2024,81(12):1263-1273.
- 20 Okuzumi A,Hatano T,Matsumoto G,et al. Propagative α-synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies[J]. Nat Med,2023,29(6):1448-1455.
- 21 Kong Y,Chen Z,Shi Q,et al. Clinical correlates of cerebrospinal fluid 14-3-3 protein in non-prion rapid progressive dementia[J]. J Alzheimers Dis,2023,91(1):263-272.
- 22 Abu-Rumeileh S,Baiardi S,Polischi B,et al. Diagnostic value of surrogate CSF biomarkers for Creutzfeldt-Jakob disease in the era of RT-QuIC[J]. J Neurol,2019,266(12):3136-3143.
- 23 Hamlin C,Puoti G,Berri S,et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Neurology,2012,79(6):547-552.
- 24 Skillbäck T,Rosén C,Asztely F,et al. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease:results from the Swedish Mortality Registry[J]. JAMA Neurol,2014,71(4):476-483.
- 25 Zerr I,Schmitz M,Karch A,et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in neurodegenerative dementia: Evaluation of diagnostic accuracy in the differential diagnosis of prion diseases[J]. Alzheimers Dement,2018,14(6):751-763.
- 26 Kovacs GG,Andreasson U,Liman V,et al. Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes: a neuropathology-based cohort[J]. Eur J Neurol,2017,24(11):1326-e77.
- 27 Mok TH,Nihat A,Majbour N,et al. Seed amplification and neurodegeneration marker trajectories in individuals at risk of prion disease[J]. Brain,2023,146(6):2570-2583.
- 28 Kong Y,Chen Z,Wang X,et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid α-synuclein in creutzfeldt-jakob disease: A systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis,2022,89(2):493-503.
- 29 Bentivenga GM,Gonzalez-Ortiz F,Baiardi S,et al. Clinical value of novel blood-based tau biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Alzheimers Dement,2025,21(2):e14422.
- 30 Blennow K,Diaz-Lucena D,Zetterberg H,et al. CSF neurogranin as a neuronal damage marker in CJD;a comparative study with AD[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2019,90(8):846-853.

- 30 Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Nature medicine*, 2022, 28(10): 2124-2132.
 - 31 Bergmann C, Müller F, Distler JHW, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(8): 1117-1120.
 - 32 Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis[J]. *Med*, 2024, 5(6): 550-558. e2.
 - 33 Müller F, Boeltz S, Knitz J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome[J]. *Lancet (London, England)*, 2023, 401(10379): 815-818.
 - 34 Haghighi A, Hegelmaier T, Wolleschak D, et al. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1104-1105.
 - 35 Faissner S, Motte J, Sgodzai M, et al. Successful use of anti-CD19 CAR T cells in severe treatment-refractory stiff-person syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(26): e2403227121.
 - 36 Reincke SM, von Wardenburg N, Homeyer MA, et al. Chimeric autoantibody receptor T cells deplete NMDA receptor-specific B cells[J]. *Cell*, 2023, 186(23): 5084-5097. e18. (2025-04-25 收稿)
-
- (上接第 515 页)
- 31 Bentivenga GM, Baiardi S, Mastrangelo A, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebrospinal fluid SNAP-25 and neurogranin in Creutzfeldt-Jakob disease in a clinical setting cohort of rapidly progressive dementias[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 150.
 - 32 Diaz-Lucena D, Kruse N, Thüne K, et al. TREM2 expression in the brain and biological fluids in prion diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(6): 841-859.
 - 33 Orrí CD, Groveman BR, Foutz A, et al. Ring trial of 2nd generation RT-QuIC diagnostic tests for sporadic CJD[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(11): 2262-2271.
 - 34 Shimamura MI, Satoh K. Challenges and revisions in diagnostic criteria: advancing early detection of prion diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2037.
 - 35 Otto M, Cepek L, Ratzka P, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study[J]. *Neurology*, 2004, 62(5): 714-718.
 - 36 Collinge J, Gorham M, Hudson F, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 334-344.
 - 37 Haik S, Marcon G, Mallet A, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2 randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 150-158.
 - 38 Terada T, Tsuboi Y, Obi T, et al. Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(2): 127-130.
 - 39 Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases[J]. *Neuropathology*, 2009, 29(5): 632-636.
 - 40 Teruya K, Doh-Ura K. Insights from therapeutic studies for PrP prion disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(3): a024430.
 - 41 Ishibashi D, Yamanaka H, Yamaguchi N, et al. Immunization with recombinant bovine but not mouse prion protein delays the onset of disease in mice inoculated with a mouse-adapted prion[J]. *Vaccine*, 2007, 25(6): 985-992.
 - 42 Ma Y, Ma J. Immunotherapy against Prion Disease[J]. *Pathogens*, 2020, 9(3): 216.
 - 43 Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 342-354.
 - 44 Liu Y, Sorce S, Nuvolone M, et al. Lymphocyte activation gene 3 (Lag3) expression is increased in prion infections but does not modify disease progression[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14600.
 - 45 Minikel EV, Zhao HT, Le J, et al. Prion protein lowering is a disease-modifying therapy across prion disease stages, strains and endpoints[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(19): 10615-10631.
 - 46 White MD, Mallucci GR. RNAi for the treatment of prion disease: a window for intervention in neurodegeneration? [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8(5): 342-352.
 - 47 White MD, Farmer M, Mirabile I, et al. Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(29): 10238-10243.
 - 48 Meier P, Genoud N, Prinz M, et al. Soluble dimeric prion protein binds PrP(Sc) in vivo and antagonizes prion disease[J]. *Cell*, 2003, 113(1): 49-60.
 - 49 An M, Davis JR, Levy JM, et al. In vivo base editing extends lifespan of a humanized mouse model of prion disease[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1319-1328.
 - 50 Neumann EN, Bertozzi TM, Wu E, et al. Brainwide silencing of prion protein by AAV-mediated delivery of an engineered compact epigenetic editor[J]. *Science*, 2024, 384(6703): ado7082.
 - 51 Sakamoto KM, Kim KB, Kumagai A, et al. Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(15): 8554-8559.
 - 52 Banik SM, Pedram K, Wisnovsky S, et al. Lysosome-targeting chimeras for degradation of extracellular proteins[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 291-297.
 - 53 Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, et al. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(5): 797-810. e10.
 - 54 Bourdenx M, Martín-Segura A, Scrivo A, et al. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2696-2714. e25.
 - 55 Thackray AM, Lam B, McNulty EE, et al. Clearance of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions in vivo by the Hsp70 disaggregase system[J]. *Brain*, 2022, 145(9): 3236-3249.
 - 56 Fernandez-Funez P, Casas-Tinto S, Zhang Y, et al. In vivo generation of neurotoxic prion protein: role for hsp70 in accumulation of misfolded isoforms[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6): e1000507.
 - 57 Altmepfen HC, Prox J, Krasemann S, et al. The sheddase ADAM10 is a potent modulator of prion disease[J]. *Elife*, 2015, 4: e04260.
 - 58 Relañó-Ginés A, Lehmann S, Bencsik A, et al. Stem cell therapy extends incubation and survival time in prion-infected mice in a time window-dependant manner[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(7): 1038-1045.
 - 59 Liu F, Lü W, Liu L. New implications for prion diseases therapy and prophylaxis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1324702.
 - 60 Ali T, Hannaoui S, Nemani S, et al. Oral administration of repurposed drug targeting Cyp46A1 increases survival times of prion infected mice[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 58.
 - 61 Vilette D, Laulagnier K, Huor A, et al. Efficient inhibition of infectious prions multiplication and release by targeting the exosomal pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(22): 4409-4427. (2025-07-23 收稿)