[文章编号] 1671-587X(2026)04-1161-09 DOI:10.13481/j.1671-587X.20260429

克雅病治疗策略的研究进展

蒋冬悦，崔 俐
（吉林大学第一医院神经内科，吉林 长春 130021）

[摘 要] 克雅病（CJD）是一种由朊病毒引起的致命性神经退行性疾病，其临床病程进展迅速，确诊时多已进入中晚期，其快速进展的疾病过程和高度致死的特点给临床治疗带来了巨大挑战。尽管对朊病毒的了解在分子机制方面已较为深入，但在临床诊治方面，仍然缺乏有效干预手段与药物。现基于国内外关于CJD治疗的最新研究进展，总结归纳目前CJD治疗的主要研究方向和最新成果，从药物治疗、免疫治疗、基因治疗及新兴治疗策略四个方面，对各种方法的机制、临床前和临床试验研究结果进行归纳及评价，总结当前治疗策略研究的突破和局限，为未来研究方向的探索及新型疗法的开发提供依据。

[关键词] 克雅病；朊病毒；治疗策略；神经退行性疾病；药物研发
[中图分类号] R741 [文献标志码] A

Research progress in therapeutic strategies for Creutzfeldt-Jakob disease

JIANG Dongyue, CUI Li
(Department of Neurology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disorder caused by prions, characterized by a rapidly progressing clinical course. Diagnosis often occurs in the mid-to-late stages, and the fast disease progression and high lethality pose significant challenges for clinical treatment. Although understanding of prions has deepened in terms of molecular mechanisms, effective interventions and drugs remain lacking in clinical diagnosis and management. Based on the latest domestic and international research advances in the treatment of CJD, this article summarized and reviewd the main research directions and recent achievements in CJD treatment. It coverd four aspects: historical drug therapies, immunotherapy, gene therapy, and emerging treatment strategies. The mechanisms, preclinical studies, and clinical trial outcomes of various approaches were summarized and evaluated. The breakthroughs and limitations of current treatment strategies were discussed to provide the foundation for exploring future research directions and developing novel therapies.

KEYWORDS Creutzfeldt-Jakob disease; Prion; Treatment strategy; Neurodegenerative disease; Drug development

[收稿日期] 2025-07-03 [录用日期] 2025-09-24
[基金项目] 国家自然科学基金项目（82371371）
[作者简介] 蒋冬悦（1998－），女，吉林省长春市人，在读医学硕士，主要从事神经感染方面的研究。
[通信作者] 崔 俐，教授，主任医师，博士研究生导师（E-mail：lcui@Jlu.edu.cn）

©《吉林大学学报（医学版）》编辑部，开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。
© Editorial Board of Journal of Jilin University（Medicine Edition）. Open access under CC BY-NC-ND license.

克雅病（Creutzfeldt-Jakob disease，CJD）是一种由朊病毒引起的致命性神经退行性疾病，临床以快速进展的痴呆、肌阵挛和共济失调等多种神经系统症状为主要表现。基于传播方式和病因的不同，CJD可分为散发型、遗传型、医源型和变异型，其中最常见的是散发型CJD（sporadic CJD，sCJD），约占CJD总病例的85%[1]。朊蛋白又称朊病毒蛋白（Prion protein，PrP），sCJD的病理核心为细胞型朊蛋白（cellular form prion protein，PrP^{C}）向致病型朊蛋白（scrapie form prion protein，PrP^{Sc}）的转化与积累[2]。PrP^{Sc}亦作为“模板”，诱导PrP^{C}发生构象改变，形成富含β-折叠结构的PrP^{Sc}并形成聚集体，在大脑神经元、突触及胶质细胞中聚集，导致神经元死亡、神经炎症及特征性的海绵样变性。PrP^{Sc}可通过外泌体、隧道纳米管和突触连接在细胞间传播，并沿神经通路扩散至整个中枢神经系统[3]。PrP^{C}表达是PrP^{Sc}毒性的前提，PrP^{C}缺失的动物对朊病毒感染具有抵抗力[4]。因此稳定PrP^{C}、抑制PrP^{Sc}和促进PrP^{Sc}的降解是目前CJD治疗的研究方向。CJD的潜伏期较长，一旦出现临床表现，病情会快速进展，形成不良结局。由于缺乏有效治疗手段，目前临床治疗以缓解症状、延缓进展和改善生存质量为主。近年来，对朊病毒分子机制的理解和生物载体的开发加深推动了多种治疗策略的探索，但系统整合研究较少。本文作者基于国内外最新研究进展，多角度总结了CJD各种治疗策略的机制、临床前及临床试验研究结果，为该病治疗策略的优化与未来转化研究提供方向。

1 CJD的靶向朊蛋白药物治疗

已知药物的再定位曾是CJD治疗策略开发的热点，奎纳克林、氟吡汀和多西环素等药物均为该思路下的研究产物。奎纳克林属于吖啶类化合物，最初开发用于治疗疟疾，通过阻止PrP^{C}异构和抑制PrP^{Sc}聚集发挥作用，体外细胞实验有效。但在随机双盲临床试验[5]中，奎纳克林未能延长sCJD患者的生存时间，提示治疗无效。氟吡汀是非阿片和非甾体类的中枢镇痛药，通过抗氧化应激减少神经损伤。随机临床试验[6]表明：氟吡汀可显著改善CJD患者的认知功能，但未能显著延长患者生存期，且因严重的肝毒性其在多个国家被禁用，目前已不作为CJD的治疗药物。多西环素是一种四环素类抗生素，体外实验和动物模型研究[7]显示：其可逆转PrP^{Sc}的蛋白酶抗性、降低感染滴度，并延长感染动物的生存期，但在大规模的随机对照临床试验中，多西环素未能显著延长CJD患者的生存期或延缓疾病进展[8]。多聚阴离子化合物作为另一类潜在的抗朊病毒制剂，其带强负电荷的大分子可与PrP^{Sc}表面带有正电荷的区域结合，抑制PrP^{Sc}的传播。戊聚糖多硫酸酯（pentosan polysulfate，PPS）是其中的经典代表药物，与其相似的还有硫酸乙酰肝素类似物和硫酸葡聚糖等。在sCJD MV2毒株类器官模型中，PPS均显著抑制朊病毒播种活性及PrP^{Sc}沉积[9]；研究[10]显示PPS可能延长V180I遗传型CJD（genetic CJD，gCJD）患者生存期。但截至目前，并无大规模临床试验验证PPS的疗效，多聚阴离子化合物的开发可能受制于血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）穿透。具有神经保护功能的药物如依达拉奉和司来吉兰等也曾被认为有治疗CJD的可能性，但未有相关试验证据证明这类药物治疗CJD的潜力。

2 CJD的免疫和抗体治疗

2.1 被动免疫 应用单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）中和朊病毒是近二十年来持续探索的策略。首个表达抗PrP^{C}抗体的转基因小鼠可完全抵抗外周朊病毒感染[11]，被动输注ICSM18和31C6等抗体也能延长感染小鼠的存活期[12]。部分识别α3螺旋的“球状域”抗体的研究[13]显示：抗朊病毒mAb存在与剂量、表位和给药方式密切相关的神经毒性，必须在临床前阶段进行严格的毒性评估。PRN100是由英国MRC Prion Unit开发并人源化的抗PrP^{C}mAb，是全球首个进入临床用于治疗CJD的实验性抗体药物，研究[14]显示：在应用于CJD患者的Ⅰ期临床试验中，静脉注射PRN100具有安全性高、可高效穿透BBB和无明显神经毒性的特点，但由于入组的6例患者已处于病程中晚期，已存在显著神经退行性病变，PRN100静脉给药未能带来可测量的生存期延长，也未能阻止或逆转认知功能下降，早期干预或能改善结果。目前，mAb仍然是治疗CJD最有潜力的方向之一，开发更精准和安全的下一代抗体是下一步的研究方向。

2.2 主动免疫 由于PrP^{C}是自体可产生的正常蛋白，免疫系统对其具有天然耐受性，难以产生有效免疫反应。因此，打破免疫耐受是朊病毒疫苗开发的首要难题。研究人员[15]从抗原选择（使用异源PrP蛋白、构建PrP二聚体、将PrP与T细胞刺激肽段或载体蛋白融合表达和模拟表位等）、疫苗递

送（载体蛋白和病毒载体等）、细胞免疫（引入PrP特异性T细胞和使用树突状细胞呈递抗原）三个角度进行优化，尝试克服免疫耐受性。利用上述技术，朊病毒疫苗已在动物实验中初见成效：靶向PrP^{C}的重组二聚体疫苗在小鼠模型中可诱导自身抗体，延长疾病潜伏期[16]；靶向PrP^{Sc}的疾病特异性表位疫苗，在GSS转基因小鼠中显著延迟发病甚至寿命翻倍[17]。多款疫苗在动物中可以安全地延迟发病、减少排毒，因而对于CJD易感人群或暴露后预防，朊病毒疫苗亦具备可期的临床应用前景。

3 CJD的基因沉默和基因编辑治疗

3.1 RNA干扰(RNA interference，RNAi) RNAi是由双链RNA诱发的基因沉默现象，通过导入与内源性mRNA编码区同源的双链RNA使内源性mRNA发生降解。该技术于2006年首次应用于朊病毒病的研究，通过慢病毒载体转导的胚胎干细胞培育嵌合体小鼠，嵌合程度不同的小鼠个体中脑细胞中携带不同比例的慢病毒短发夹RNA（short hairpin RNA，shRNA），其中，高嵌合小鼠的生存时间延长，所有嵌合体小鼠均呈现PrP^{C}表达水平降低的特征[18]。另一方面，真核生物中天然存在的小分子RNA（micro RNA，miRNA）也能引起RNAi。在体外实验[19]中，miRNA靶向降低HEK293细胞的PrP^{C}合成；在体内实验[20]中，研究人员构建了人工合成的双靶人工微小RNA（artificial micro RNA，amiRNA）转基因小鼠，其脑组织中PrP^{C}和PrP^{Sc}复制水平明显降低。尽管存在无法穿透BBB的递送难题和脱靶毒性等局限性，但上述实验结果也为RNAi应用CJD治疗提供了坚实的临床前证据。

3.2 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide，ASO) ASO是一类人工合成且可与靶基因RNA互补的单链、短链核酸片段，通过激活核糖核酸酶H介导的mRNA降解、形成三螺旋结构、调控前体mRNA剪接和前体mRNA去稳定化等实现基因沉默[21]，这种精确靶向性使其在朊病毒病治疗研究中展现出良好的应用前景。研究者[22]在感染鼠朊病毒落基山实验室毒株（rocky mountain laboratory，RML）的FVB小鼠颅内注射经过筛选的、最优的针对小鼠朊蛋白基因（prion protein gene，*PRNP*）mRNA的ASO 14 d，治疗后*PRNP* mRNA及PrP^{C}表达水平降低，潜伏期可延长近2个月。另一方面，ASO介导的RNA结合基序蛋白3（RNA-binding motif protein 3，RBM3）毒性外显子剔除，可在非低温条件下诱导该蛋白高表达；即便在疾病相关朊蛋白持续高表达的情况下，ASO仍对朊病毒小鼠模型展现出显著的神经保护作用，包括神经元丢失减少和对海绵状病变的抑制[23]。尽管ASO对治疗朊病毒病有突破性潜力，在动物模型中显著延长生存期，但感染小鼠并未停止终末发展，重复的ASO剂量最大程度只降低了40%的灵长类动物*PRNP* mRNA表达，无法达到完全敲除的目的[24]，ASO能否用于开发临床治疗CJD仍有待探讨。截至2024年12月，治疗朊病毒病的ASO类药物ION717(NCT06153966)已完成1/2a期的临床试验患者入组[25]，关于其安全性和有效性的证据仍在探讨中。

3.3 锌指抑制子(zinc finger repressor，ZFR) 锌指蛋白（zinc finger protein，ZFP）是一类结合1个或多个锌离子以稳定结构的小分子蛋白质结构域，在转录调控上有广泛应用。ZFR是人工合成的蛋白质工具，融合转录抑制域（如KRAB等）以沉默靶向基因。通过腺相关病毒(adeno-associated virus，AAV）载体递送的ZFRs可高效抑制PrP表达，在体外实现大于95%的mRNA特异性敲减，在体内使单个神经元PrP表达近乎完全消除。早期或晚期给予AAV-ZFR治疗均能显著延长患者生存期，同步改善分子病理标志物及行为学表型。在小鼠模型中，可达到持续17个月的抑制效果，显著延长患者生存期及改善症状。单次静脉注射靶向人*PRNP*的高效穿透BBB的AAV-ZFR后，食蟹猴全脑35个区域均呈现广泛ZFR表达与*PRNP*显著抑制，这首次展现了在非人灵长类中单次AAV-ZFR给药的较好疗效[26]。ZFR转导的细胞将具有终生的ZFR表达和持续性*PRNP*敲低，上述发现为开发单次静脉给药的ZFR疗法治疗人朊病毒病提供了强有力的临床前证据。

3.4 成簇的规律间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR/CRISPR相关蛋白9(CRISPR-associated protein 9，Cas9)(CRISPR/Cas9)技术 CRISPR/Cas9技术是一种由向导RNA（single-guide RNA，sgRNA）引导Cas9核酸酶在靶位点切断双链DNA，实现定向基因编辑的技术。已有动物模型研究[27]证实CRISPR/Cas9可高效靶向*PRNP*基因并诱导功能性敲除，提示其在遗传型CJD中的应用潜力，

但该机制在哺乳动物中的低效性与修复机制的偏向性仍有局限，保护性修饰策略可能更加安全和普适。*PRNP*基因127号密码子甘氨酸（glycine，G）的突变可在朊病毒病中表现出保护作用。研究[28]发现：人类PrP中天然存在的127号密码子G向缬氨酸（valine，V）突变（G127V）能够显著削弱朊病毒的致病性。G127V突变引入的疏水链能显著抑制人类朊蛋白淀粉样纤维的形成，显著降低朊蛋白纤维化、线粒体损伤及人类PrP^{Sc}的细胞毒性，异亮氨酸（isoleucine，I）的突变G127I亦有与G127V相似的保护效果[29]。上述发现阐明了朊蛋白天然保护性多态性的分子基础。基于该理论依据，研究者提出了采用CRISPR/Cas9技术策略，在*PRNP*基因中引入Gly127多态性，以降低高风险人群在生命早期的发病率[30]，这项策略仍有待进一步的体内外模型验证。由于CJD患者具有出现症状后快速进展至死亡的临床特点，预防或延迟发病策略显得尤其重要，这使得基于CRISPR/Cas9技术的治疗方法研究备受关注。

3.5 碱基编辑（base editing，BE） BE是一种不需要切断DNA双链的精准基因编辑技术，可以在单个碱基层面实现定向替换，从而修复突变或敲除基因功能。在体外实验[31]中，利用胞嘧啶碱基编辑器（cytosine base editors，CBE）在*PRNP*基因中引入提前终止密码子R37X，可在HEK293T细胞中实现大于50%的编辑效率，朊蛋白表达水平平均降低43%；在体内实验[31]中，接种人源朊病毒小鼠在接受*PRNP* R37X碱基编辑治疗后延长了约50%的生存期，其中新一代CBE版本TadCBEd较老版本BE3.9max更高效和安全且递送方式更多样。该实验首次将为BE应用于朊病毒研究，为BE治疗朊病毒病提供了强有力的临床前证据，为开发广谱、持久且安全的朊病毒病基因治疗奠定了基础。

3.6 甲基转移酶的偶联蛋白尾自抑制释放系统（coupled histone tail for autoinhibition release of methyltransferase，CHARM）编辑器 组蛋白尾部自抑制释放CHARM是一种无需外源催化结构域、体积小、低毒且可AAV递送的表观遗传编辑器，通过招募内源DNA甲基转移酶DNMT3A实现持久、可逆和非突变的基因沉默。在体外实验[32]中，CHARM可实现≥50 d的*PRNP*基因持续沉默，明显优于只能实现瞬时沉默的CRISPR技术。通过与ZFP或转录激活因子样效应物（transcription activator-like effector，TALE）结合，可适配AAV递送，其中，ZFP-CHARM在小鼠体内可实现＞90%的高效沉默，远超ASO疗效阈值。同时，若在CHARM启动子附近引入ZFP结合位点，使其甲基化并沉默自身启动子，这种自沉默CHARM可通过调控结合位点数量与亲和力从而精确控制表达持续时间[32]。CHARM可为朊病毒病提供一次性、广谱且剂量可控的治疗策略，其自沉默设计亦可有效限制表达时间，降低免疫原性与脱靶风险，与CRISPR和ASO比较，CHARM系统更适合长期表观遗传干预，在治疗CJD方面潜力较大。

4 CJD的新兴治疗策略和新靶点探索

4.1 靶向肠道菌群-脑轴 肠道菌群通过调控免疫、代谢和神经信号通路，在朊病毒病等神经退行性疾病的发生发展中起重要作用。临床上，朊病毒病的患者多并发胃肠道疾病、食欲不佳、便秘和脱水。虽然曾有学者[33]对朊病毒感染的正常饲养小鼠和无菌小鼠进行观察，发现完全缺失共生肠道菌群不并影响朊病毒病的潜伏期、发病率及中枢神经系统病理特征，但朊病毒感染小鼠可出现明显菌群偏移和粪便脂质代谢紊乱。肠道菌群可通过“肠-脑轴”调控小胶质细胞成熟、保持BBB完整性及调控经口感染朊病毒时的黏膜相关淋巴组织（mucosa-associated lymphoid tissue，GALT）功能，从而间接干预朊病毒病的神经炎症反应[34-35]。上述看似矛盾的结果提示：肠道菌群可能并非朊病毒病发生的起始因素，但在疾病进程中可能通过调节神经炎症等方式修饰疾病表现。尽管目前研究较少，但调节肠道微生物组和个性化的微生物生态干预可能成为朊病毒病的新型治疗策略，未来需要更多的动物模型实验及队列研究来验证其是否有临床转化价值。

4.2 靶向肌动蛋白 肌动蛋白骨架已被确认为CJD病理机制的核心枢纽。PrP^{Sc}不仅通过F-肌动蛋白构成的隧道纳米管（tunneling nanotubes，TNTs）在神经元与胶质细胞间扩散，其自身还通过诱导氧化应激和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）等炎症因子释放，进一步促进TNTs生成[36]。在细胞中，PrP^{Sc}抑制小GTP酶RhoA失活，导致蛋白激酶LIMK1持续磷酸化并抑制解聚因子cofilin-1，造成肌动蛋白过度聚合，临床前CJD小鼠的小脑与额叶皮层已出现cofilin-1表达及活性明

显降低[37]。另一方面，cofilin-1在氧化应激下易形成cofilin-肌动蛋白棒状结构，物理性阻塞轴突运输，加速突触丧失与神经元死亡[38]。基于上述机制，稳定微管的紫杉醇和埃博霉素D可在体内外模型中恢复轴突微管密度、减轻PrP^{Sc}片段毒性并改善认知[39-40]，靶向Ras同源基因家族成员A（Ras homolog family member A，RhoA）、ADP-核糖基化因子1（ADP-ribosylation factor 1，Arf1）等小GTP酶以及采用蛋白降解靶向嵌合体技术降解关键病理蛋白，为干预细胞骨架动态和阻断朊病毒运输提供了新的药物研发途径。因此，调控肌动蛋白结合蛋白、抑制TNTs形成及联合微管与乙酰化修饰调控，有望形成多靶点协同方案，为CJD开辟基于细胞骨架调控的潜在治疗策略。

4.3 β折叠破坏肽（β-sheet breakers peptides，β-SBPs） β-SBPs是一类人工设计的多肽，能特异性识别并破坏与神经退行性疾病相关的蛋白质错误折叠和聚集，尤其是富含β折叠的淀粉样纤维。β-SBPs可靶向作用于β-淀粉样蛋白（amyloid-β，Aβ）的β折叠结构，该结构与阿尔兹海默病（Alzheimer disease，AD）神经毒性直接相关[41]，因而β-SBPs被广泛用于AD治疗的相关研究。以PrP序列为基础设计的抑制性朊蛋白13（inhibitory prion protein 13，iPrP13）能够逆转PrP^{Sc}的构象变化并抑制其聚集[42]，研究者[43]也提出了利用β-SBPs阻断PrP^{C}向PrP^{Sc}转化的原理假设，但目前并未有相关实验明确具体机制。基于治疗AD的广泛前景和相似原理，β-SBPs亦可为CJD的治疗研究提供新思路。

4.4 热休克蛋白（heat shock protein，HSP） HSP是细胞内部含量丰富的分子伴侣蛋白，其表达水平在细胞应激刺激下可大幅升高。HSP可帮助蛋白质进行正确折叠，防止蛋白质错误聚集，协助蛋白质修复或降解，这种功能使其在减少PrP^{Sc}构象上颇具潜力。研究者[44]在PrP转基因果蝇中证实：增强HSP70和辅助蛋白HSP110与DnaJ-1的表达可部分或完全清除朊病毒的种子活性并缓解神经毒性，反之，抑制该体系则会加剧病变。这首次证实了增强HSP70活性不仅能缓解神经毒性，更能直接促进朊病毒的清除，表明其是治疗CJD的潜在方向。包括HSP在内的以蛋白聚集为靶点的治疗策略已在治疗神经退行性疾病上展现出良好应用前景[45]，但蛋白质构象动态多变性及BBB对药物递送的限制是有效治疗的难点，鼻内给药和脂质体递送等策略被提出以改善BBB穿透[46]。改善传递路径、提高药物中枢暴露和靶向精度及降低免疫原性不良反应是开发HSP系统治疗CJD药物的进一步方向。

4.5 靶向脑胆固醇代谢 研究[47]发现：朊病毒感染小鼠的疾病晚期脑组织、感染朊病毒的神经元和sCJD患者尸检脑组织中，胆固醇24-羟化酶CYP46A1水平降低，采用抗HIV和CYP46A1激活剂依非韦伦（efavirenz，EFV）对感染朊病毒的神经元和小鼠进行治疗，可显著抑制感染细胞中PrP^{Sc}的增殖。随后研究者[48]在表达人PrP的sCJD小鼠模型中评估EFV的治疗效果发现：口服低剂量EFV可明显延长小鼠生存期（分别延长17和23 d），即使从感染后130 d（晚期）开始治疗仍有效，提示即使在疾病晚期，EFV仍有治疗潜力，其通过激活脑特异性胆固醇代谢酶CYP46A1，增加其代谢产物24S-羟基胆固醇水平，降低脑内胆固醇合成因子表达，减少胆固醇和脂质滴积累，从而显著减少PrP^{Sc}的沉积，延缓疾病进展。EFV在人源sCJD模型中得到的显著疗效提示了其作为治疗CJD药物的临床转化潜力和靶向脑胆固醇代谢通路的研究思路。

4.6 干细胞治疗 干细胞移植疗法正成为治疗神经退行性疾病的前沿策略之一，目前研究涉及的供体细胞包括间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）、神经干细胞（neural stem cells，NSCs）、胎儿神经干细胞（fetal neural stem cell，fNSCs）、胚胎干细胞（embryonic stem cells，ESCs）和诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells，iPSCs）。MSCs可体外转分化为表达PrP^{C}的神经元样细胞，并分泌脑源性神经营养因子和神经营养素等，在动物模型中显著延长了朊病毒病小鼠生存期并减轻病理损伤[49]。脂肪来源的MSCs（adipose-derived MSCs，Ad-MSCs）经鼻内给药可在RML毒株小鼠模型中早期抑制胶质炎症、减少空泡化与反应性星形胶质细胞，下调海马炎症小体信号，显著减轻神经炎症[50]。此外，fNSCs移植治疗明显延长了RML小鼠的潜伏期和生存期[51]。ESCs及iPSCs来源的神经前体细胞（neural progenitor cells，NPCs）在携带*PRNP* E200K突变的TgCJD小鼠模型中实现了35%的疾病潜伏期延长，提示多能干细胞在延缓遗传性CJD中有

巨大潜力[52]。目前已有Ⅰ期临床试验验证了AD患者脑内注射MSCs的安全性[53]，但其应用于CJD治疗的效果尚未明确。基于干细胞移植的联合治疗也在积极研发中，近日，研究者[54]提出一种新的联合治疗策略，通过注射可乐定激活胶质类淋巴系统，促进PrP^{Sc}清除，同时利用AdMSCs修复神经损伤，这种联合治疗显著延长了ME7朊病毒感染小鼠的生存期，降低了PrP^{Sc}沉积，减轻了神经炎症。不同来源的干细胞通过细胞替代、神经营养支持和抗淀粉样蛋白活性等多重机制，为神经退行性疾病提供了极具前景的治疗平台，丰富的研究经验可望快速转化至CJD领域。

4.7 靶向折叠中间体 基于生物化学过程模拟领域的计算技术迅速发展，研究者[55]实现了利用真实物理模型在原子分辨率水平上研究蛋白质的调控机制，蛋白质中间体的结构预测成为可能。通过靶向蛋白质折叠过程中的中间体，诱导其被细胞质量控制系统识别并降解，从而降低目标蛋白的表达水平，这种新的药物发现方法被称为通过靶向折叠中间态实现蛋白质的药理学失活。在4种可显著降低PrP的小分子化合物SM930、SM940、SM950和SM875中，SM875是活性最强的化合物，可通过靶向新生PrP的折叠中间体，诱导其通过自噬-溶酶体途径降解。但同时，SM875存在广泛的细胞毒性和新生PrP靶点局限性、负反馈性导致部分细胞*PRNP* mRNA上调等缺陷，提示其尚需进一步结构优化。针对SM875活性和毒性不均的问题，研究者[56]尝试改进SM875的合成和纯化，成功分离出有PrP降解活性和细胞毒性的对映体(R)-SM875以及无活性无毒性的对映体(S)-SM875。目前，SM875依旧存在细胞毒性的局限性，未来尚需在蛋白质立体异物纯化与结构优化基础上继续推进其治疗开发。

4.8 抗朊病毒聚集活性的天然小分子化合物 天然提取物及其衍生物是现代药物发现的重要来源和研究方向。多种植物源性天然化合物具有显著的抗朊病毒活性，代表成分为黄酮类（如黄芩素和白藜芦醇苷）、酚酸类［如鼠尾草酸及萜类（如大麻二酚和扁人参皂苷-Rg3）］等。这些化合物为抗朊病毒药物研发提供了丰富的先导化合物来源。研究者[57]不断从天然产物中鉴定出新的活性成分，姜黄粗提物中的姜黄醇和呋喃二烯酮在细胞模型中表现出显著抗朊病毒效应；利用亲和选择质谱技术从辣木叶中筛选出的绿原酸与新绿原酸，不仅能够抑制PrP^{Sc}的形成，解聚已形成的PrP^{Sc}纤维，还具有良好的生物利用度和神经保护潜力[58]。目前，多种小分子化合物仍主要处于临床前试验阶段，借鉴青蒿素的成功经验，结合现代药物筛选技术，从天然成分中发掘抗朊病毒的先导化合物已成为CJD治疗领域的重要研究方向之一。

5 小结与展望

尽管CJD目前仍是一种无法治愈且致死率极高的疾病，但近年来CJD治疗策略方面的研究已取得显著进展，随着对朊病毒分子机制的了解加深，从传统小分子药物到前沿的基因和免疫治疗，从单药试错到有目的地从机制通路寻找干预节点，多项研究为科研人员提供了丰富的CJD干预方向。目前，CJD治疗策略的研究主要围绕几个核心途径展开：直接靶向PrP本身，如利用单克隆抗体（如PRN100）中和PrP^{Sc}或抑制其形成；通过基因沉默技术（如ASO和RNAi）或基因编辑工具（如CRISPR/Cas9技术、碱基编辑和CHARM系统）在转录或表观遗传水平上抑制*PRNP*基因表达；调节宿主内环境，如调控脑胆固醇代谢（如EFV）、改善蛋白质稳态（如HSP激动剂）或干预细胞骨架动态；利用干细胞移植实现神经保护与修复；从天然化合物中筛选具有抗朊病毒的有效成分。然而，上述策略仍有许多局限性。PRN100虽安全性良好，但对晚期患者疗效有限，提示早期诊断与早期干预的重要性。基因治疗特别是ASO和BE技术已在临床前模型中显示出可显著延长患者生存期的效果，但其递送效率、脱靶效应及长期安全性仍需在人体中进一步验证。实现CJD的早期诊断和多种策略的联合应用或许是解决治疗方案缺陷的未来方向。此外，协同利用人工智能辅助药物设计、体外类器官模型等前沿技术，可能加速新靶点的发现及药物的临床转化。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

蒋冬悦参与选题设计、文献查阅、论文撰写和论文修改，崔俐参与论文审阅。

［参考文献］

［1］ UTTLEY L，CARROLL C，WONG R，et al.

Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(1): e2-e10.

[2] ZERR I, LADOGANA A, MEAD S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 14.

[3] SIGURDSON C J, BARTZ J C, GLATZEL M. Cellular and molecular mechanisms of prion disease[J]. Annu Rev Pathol, 2019, 14: 497-516.

[4] BÜELER H, AGUZZI A, SAILER A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie[J]. Cell, 1993, 73(7): 1339-1347.

[5] GESCHWIND M D, KUO A L, WONG K S, et al. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Neurology, 2013, 81(23): 2015-2023.

[6] 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.

[7] DE LUIGI A, COLOMBO L, DIOMEDE L, et al. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection[J]. PLoS One, 2008, 3(3): e1888.

[8] HAÏK 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.

[9] GROVEMAN B R, FERREIRA N C, FOLIAKI S T, et al. Human cerebral organoids as a therapeutic drug screening model for Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5165.

[10] SHIJO M, YOSHIMURA M, OMAE T, et al. Altered properties of amyloidogenic prion protein in genetic Creutzfeldt-Jakob disease with PRNP V180I mutation in response to pentosan polysulfate[J]. Brain Pathol, 2023, 33(5): e13197.

[11] HEPPNER F L, MUSAHL C, ARRIGHI I, et al. Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies[J]. Science, 2001, 294(5540): 178-182.

[12] WHITE A R, ENEVER P, TAYEBI M, et al. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease[J]. Nature, 2003, 422(6927): 80-83.

[13] REIMANN R R, SONATI T, HORNEMANN S, et al. Differential toxicity of antibodies to the prion protein[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(1): e1005401.

[14] 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.

[15] NAPPER S, SCHATZL H M. Vaccines for prion diseases: a realistic goal?[J]. Cell Tissue Res, 2023, 392(1): 367-392.

[16] ABDELAZIZ D H, THAPA S, ABDULRAHMAN B, et al. Immunization of cervidized transgenic mice with multimeric deer prion protein induces self-antibodies that antagonize chronic wasting disease infectivity *in vitro*[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10538.

[17] FLEMING M. Optimization and analysis of structure-based prion vaccines in transgenic mouse models[D]. Edmonton: University of Alberta, 2013.

[18] PFEIFER A, EIGENBROD S, AL-KHADRA S, et al. Lentivector-mediated RNAi efficiently suppresses prion protein and prolongs survival of scrapie-infected mice[J]. J Clin Invest, 2006, 116(12): 3204-3210.

[19] PEASE D, SCHECKEL C, SCHAPER E, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating the human prion protein[J]. Brain Pathol, 2019, 29(2): 232-244.

[20] KANG S G, KIM C, AIKEN J, et al. Dual microRNA to cellular prion protein inhibits propagation of pathogenic prion protein in cultured cells[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(3): 2384-2396.

[21] GHEIBI-HAYAT S M, JAMIALAHMADI K. Antisense oligonucleotide (AS-ODN) technology: principle, mechanism and challenges[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2021, 68(5): 1086-1094.

[22] NAZOR FRIBERG K, HUNG G, WANCEWICZ E, et al. Intracerebral infusion of antisense oligonucleotides into prion-infected mice[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2012, 1(2): e9.

[23] PREUßNER M, SMITH H L, HUGHES D, et al. ASO targeting RBM3 temperature-controlled poison exon splicing prevents neurodegeneration *in vivo*[J]. EMBO Mol Med, 2023, 15(5): e17157.

[24] MORTBERG M A, GENTILE J E, NADAF N M, et al. A single-cell map of antisense oligonucleotide activity in the brain[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(14): 7109-7124.

[25] WEBSTER P, HEALEY N. Eleven clinical trials that will shape medicine in 2025[J]. Nat Med, 2024, 30(12): 3384-3388.

[26] CHOU S W, MORTBERG M A, MARLEN K, et al. Zinc Finger Repressors mediate widespread *PRNP*

lowering in the nonhuman primate brain and profoundly extend survival in prion disease mice [EB/OL]. (2025-03-10)[2025-09-13]. http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.03.05.636713.

[27] CASTLE A R, WOHLGEMUTH S, ARCE L, et al. Investigating CRISPR/Cas9 gene drive for production of disease-preventing prion gene alleles [J]. PLoS One, 2022, 17(6): e0269342.

[28] ASANTE E A, SMIDAK M, GRIMSHAW A, et al. A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease [J]. Nature, 2015, 522(7557): 478-481.

[29] HUANG J J, LI X N, LIU W L, et al. Neutralizing mutations significantly inhibit amyloid formation by human prion protein and decrease its cytotoxicity [J]. J Mol Biol, 2020, 432(4): 828-844.

[30] MEDD M M, CAO Q. Perspectives on CRISPR genome editing to prevent prion diseases in high-risk individuals [J]. Biomedicines, 2024, 12(8): 1725.

[31] AN M R, DAVIS J R, LEVY J M, et al. *In vivo* base editing extends lifespan of a humanized mouse model of prion disease [J]. Nat Med, 2025, 31(4): 1319-1328.

[32] NEUMANN E N, BERTOZZI T M, 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.

[33] BRADFORD B M, TETLOW L, MABBOTT N A. Prion disease pathogenesis in the absence of the commensal microbiota [J]. J Gen Virol, 2017, 98(7): 1943-1952.

[34] YANG D M, ZHAO D M, SHAH S ZALI, et al. Implications of gut microbiota dysbiosis and metabolic changes in prion disease [J]. Neurobiol Dis, 2020, 135: 104704.

[35] TRICHKA J, ZOU W Q. Modulation of neuroinflammation by the gut microbiota in prion and prion-like diseases [J]. Pathogens, 2021, 10(7): 887.

[36] WANG Y, CUI J, SUN X, et al. Tunneling-nanotube development in astrocytes depends on p53 activation [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(4): 732-742.

[37] ZHONG Z, GRASSO L, SIBILLA C, et al. Prion-like protein aggregates exploit the RHO GTPase to cofilin-1 signaling pathway to enter cells [J]. EMBO J, 2018, 37(6): e97822.

[38] NAMME J N, BEPARI A K, TAKEBAYASHI H. Cofilin signaling in the CNS physiology and neurodegeneration [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10727.

[39] ZAJKOWSKI T, NIEZNANSKA H, NIEZNANSKI K. Stabilization of microtubular cytoskeleton protects neurons from toxicity of N-terminal fragment of cytosolic prion protein [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1853(10 Pt A): 2228-2239.

[40] ZHANG B, CARROLL J, TROJANOWSKI J Q, et al. The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice [J]. J Neurosci, 2012, 32(11): 3601-3611.

[41] SHUAIB S, NARANG S S, GOYAL D, et al. Computational design and evaluation of β-sheet breaker peptides for destabilizing Alzheimer's amyloid-β(42) protofibrils [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17935-17950.

[42] SOTO C, KASCSAK R J, SABORÍO G P, et al. Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides [J]. Lancet, 2000, 355(9199): 192-197.

[43] UDAYAKUMAR S, GIRIGOSWAMI A, GIRIGOSWAMI K. A review on current theories and potential therapies for prion diseases [J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1): 674.

[44] THACKRAY A M, LAM B, MCNULTY E E, et al. Clearance of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions *in vivo* by the Hsp70 disaggregase system [J]. Brain, 2022, 145(9): 3236-3249.

[45] CHOPRA G, SHABIR S, YOUSUF S, et al. Proteinopathies: deciphering physiology and mechanisms to develop effective therapies for neurodegenerative diseases [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(12): 7513-7540.

[46] CATTEPOEL S, HANENBERG M, KULIC L, et al. Chronic intranasal treatment with an anti-Aβ(30-42) scFv antibody ameliorates amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18296.

[47] 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.

[48] ALI T, CASHION J, HANNAOUI S, et al. Treatment with efavirenz extends survival in a Creutzfeldt-Jakob disease model by regulating brain cholesterol metabolism [J]. JCI Insight, 2025, 10(14): e190296.

[49] GARCÍA-MENDÍVIL L, MEDIANO D R, HERNAIZ A, et al. Effect of scrapie prion infection in

ovine bone marrow-derived mesenchymal stem cells and ovine mesenchymal stem cell-derived neurons [J]. Animals, 2021, 11(4): 1137.

[50] HAY A J D, LATHAM A S, MUMFORD G, et al. Intranasally delivered mesenchymal stromal cells decrease glial inflammation early in prion disease [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1158408.

[51] RELAÑO-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.

[52] FRID K, BINYAMIN O, FAINSTEIN N, et al. Autologous neural progenitor cell transplantation into newborn mice modeling for E200K genetic prion disease delays disease progression[J]. Neurobiol Aging, 2018, 65: 192-200.

[53] KIM H J, CHO K R, JANG H, et al. Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase Ⅰ clinical trial[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 154.

[54] ZAYED M, KIM Y C, JEONG B H. Therapeutic effects of adipose-derived mesenchymal stem cells combined with glymphatic system activation in prion disease[J]. Mol Neurodegener, 2025, 20(1): 42.

[55] SPAGNOLLI G, MASSIGNAN T, ASTOLFI A, et al. Pharmacological inactivation of the prion protein by targeting a folding intermediate [J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 62.

[56] INNOCENTI N, TÄHTINEN P, SPAGNOLLI G, et al. Enantiomers of the prion protein degrader SM875: Production and configurational assignment, in silico analysis and *in vitro* evaluation[J]. Bioorg Chem, 2025, 161: 108489.

[57] KIM J, LEE H, KIM H M, et al. Isolation of anti-prion compounds from curcuma phaeocaulis valeton extract[J]. Molecules, 2024, 29(17): 4034.

[58] DE AMORIM M S, AMARAL-DO-NASCIMENTO M, SEVERINO V G P, et al. Identification of chlorogenic acids from moringa oleifera leaves as modulators of prion aggregation using affinity selection-mass spectrometry[J]. ACS Omega, 2025, 10(3): 2919-2930.