

(上接第 21 版)

哮喘

中国哮喘：研究成果层出 控制形势仍严峻

▲ 浙江大学呼吸疾病研究所 陈志华 田宝平 张超 应颂敏 沈华浩

中国哮喘整体研究水平逐年提高,在SCI期刊发表论著数量从2000年占全球的1.9%已经增长到2015年占全球的7.7%。目前全球哮喘控制现状不容乐观,而我国的形势更为严峻,根据2013年AIM调查(亚太地区)显示,中国的哮喘急性发作比例居亚太地区首位,而4周内哮喘控制百分比远远落后于亚太地区其他国家。

哮喘分子发病机制复杂，主要涉及过敏原诱导的气道损伤机制、不同的T细胞免疫亚型以及不同的粒细胞炎症等。

国内学者在
这些领

做了大量的研究,并取得了
很多代表性成果,如发现细胞
因子信号抑制家族的一个蛋白
CIS 在 T 细胞表面表达并能抑
制 CD_4^+ T 细胞中的 STAT 信
号通路而调控哮喘气道炎症;
细胞外基质蛋白 ECM1 特异
性表达于 Th2 细胞并调控这些
细胞往哮喘气道炎症部位的迁
移;阻断嗜酸性粒细胞 CCR3
能有效缓解哮喘气道炎症;
在气道组织选择性敲除 SHP2
降低哮喘气道炎症;外源性
IL-17 能通过抑制嗜酸性粒细
胞分化从而缓解哮喘气道炎
症;Bcl-2 抑制剂 ABT-737 能
通过诱导粒细胞凋亡从而抑制
气道炎症等。

此外,还发现传统中草药
如黄芪虫草合剂、黄芪
定喘

汤剂以及苏黄止咳胶囊等对过敏原诱导的小鼠哮喘气道炎症和重构有明显的保护作用。

同时在哮喘的临床研究方面，中国学者也做了大量工作，取得了有影响力的成果。1996年启动的全球哮喘研究项目START研究，是我国呼吸领域学者参加的最大的一次国际多中心临床研究。随后，又参与了AHEAD、RELIEF、SMARTASIA等国际多中心研究项目。其中，AHEAD研究结果表明，在减少ICS总体剂量的情况下，BUD/FM维持和缓解治疗可显著减少重度急性发作率和急诊/住院率，相比总体研究人群，BUD/FM在中国亚组人群中更有效。早年我国学者有用茶碱、BCG随机安慰剂对照小样本临床研究的报道。

自 1979
年美国

学者 Corrao WM 等在《新英格兰医学杂志》发文描述了以咳嗽为唯一症状,有气道高反应,支扩剂治疗有效的哮喘患者,即咳嗽变异性哮喘(CVA)之后,1992年广州呼研所钟南山院士团队研究发现无症状的支气管高反应性者经过随访会发展为有典型症状的哮喘,即为亚临床或隐匿性哮喘。2013年,笔者团队首次报道了以反复胸闷为惟一症状,均存在气道高反应性、气流受限的变异性和可逆性,以及气道活检标本证实与哮喘一致的病理学改变的哮喘患者,将之命名为胸闷变异性哮喘(CTVA),并提出了相应诊断标准。由我国学者提出的隐匿性哮喘和胸闷特异性哮喘等非典型哮喘临床表型,对于进一步完善哮喘诊断具有重要临床意义。传

统

的观点认为,哮喘是以 Th2 细胞为主所介导的免疫反应即为 Th2 型哮喘,但目前也有较多的研究表明存在着包括极迟发型(女性)、肥胖相关型、吸烟相关中性粒细胞型和炎症较轻的哮喘非 Th2 型哮喘。哮喘分型从临床日益发展到分子水平,为未来指导治疗提供了新的思路。

未来几年,临床方面主要是建立哮喘生物样本库,开展大规模多中心的患病率、病因学和治疗策略方面研究,重视不同亚型哮喘的研究和诊治,开展个体化治疗;基础研究方面,结合我国日益强大的分子生物学和免疫学研究队伍,在发病机制方面作出原创的研究成果,同时加快现有中医药学有关哮喘防治的基础研究和临床转化。

● 支气管扩张症

支扩研究仍需深入

▲ 同济大学附属上海市肺科医院 徐金富

重视程度越来越高

认识更加系统 EMBARC 研究启动

2015 年 ERS 共收录了涉及支气管扩张症（支扩）的 74 篇投稿论文，其中 15 篇被选为口头发言交流，36 篇为壁报讨论，其余的为主题壁报展示。

投稿收录的论文内容广泛，覆盖支扩的病因流行病学、严重程度评估、预后因素、稳定期治疗和急性加重期的治疗、稳定期与急性加重期的区别与联系、细胞因子在支扩急性加重中的作用，支扩与非结核分枝杆菌（NTM）的关系等。

74 篇接收的投稿论文中, 仅一篇来自中国的壁报, 为广州呼吸疾病研究所关杰伟、陈荣昌及钟南山院士团队所领衔的多中心临床研究。15 篇口头发言交流全部来自西方国家, 无来自中国及亚洲国家文章入选。

本次会议将囊性肺纤维化（CF）与支扩分开进行讨论，并各设了专题讨论会和壁报讨论及壁报展示。非囊性支扩内容主要被安排在3个分会中讨论，包括支气管扩张症和非结核分枝杆菌感染：临床和功能特性；支气管扩张症和非结核分枝杆菌感染：临床研究及展望；成人支气管扩张：危险因素和未来展望。也有一些内容分散在其他分会中交流。

本次大会专设了有关支扩的专题讨论会, 汇聚 4 项专题报告。欧洲呼吸学会感染学组主席, 意大利 Aliberti 教授进行了支扩是一种异质性疾病的报告, 指出支扩的异质性需受到重视, 支扩的治疗和预后与其异质性密切相关。英国 Elborn 教授比较了口服和吸入抗生素治疗支扩的优劣性, 主要集中在近年来报道较多的口服大环内酯类抗生素和吸入喹诺酮类 / 氨基糖苷类抗生素用于支扩患者的优势体现和随之而来的一些临床问题。西班牙 Polverino 教授介绍了气道廓清技术 ACT 在支扩患者中的应用及其价值, 气道廓清技术在减少急性加重和减轻症状上有一定作用, 但具体的技术和长期的作用尚有待进一步的系统性研究来确认。英国 Chalmers 教授就欧洲非囊性支扩的处理作出综述, 包括物理治疗、抗生素长期治疗和对症治疗上的一些进展, 该数据主要来自于欧洲支扩网络。

在论文投稿内容上，本次 ERS 投稿的支扩内容涉及支扩各个方面。最主要亮点是欧洲启动了关于支扩的 EMBARC 研究，研究将汇聚欧洲各国专家，针对支扩开展国际多中心的合作，并将力求回答多个涉及支扩的具有重要临床价值的科学问题，旨在深入理解支扩这种疾病并发展其有效处理。预计该研究的开展将为诊治支扩的新突破提供可能。

总体来看，尽管欧洲的支扩研究已走在世界前列，但欧洲专家仍然认为支扩被忽视。随着 EMBARC 研究的深入开展，未来几年欧洲可能会有较多的非常有价值的研究被报道。与之相比，我国的支扩研究还远远不足，而且有可能与之的差距越来越大。



浙江大学呼吸疾病研究所沈华浩教授（左三）团队与 Peter Barnes 教授在 ERS 2015 会场合影

● 延伸链接

浙大呼研所成果登陆 ERS

ERS 2015 年会上，沈华浩教授与应颂敏教授代表浙江大学呼吸疾病研究所团队参加了本次会议。同时，应教授参加了 ERS2015 青年学者学术沙龙和 ERS 青委会会议，同各国与会青年专家进行了详细的学术交流，且着重介绍了浙大呼研所的研究现况。

此次大会，浙江大学医学院附属二院—浙江大学呼吸疾病研究所团队有 2 篇 E-Poster、1 篇 Poster-discussion 入选且展示。其中田宝平博士的研究项目：ABT-737/199 或可治疗中性粒细胞性气道炎症被相关学术网站进行了报道，该研究项目负责人之一的应颂敏教授接受了视频采访并详细介绍了该项研究及其应用前景。

浙大呼研所沈华浩教授团队在国际上首先证明嗜酸性粒细胞与哮喘

喘发病之间的直接因果关系；提出祖细胞-Eotaxin-CCR3 调控径路；发现多次接种卡介苗可长期预防实验动物哮喘。该研究引起了国内外同行的广泛关注，全球哮喘指南（GINA）的两任主席 Eric Bateman 和 Paul O' Byrne 以及英国皇家院士 Peter Barnes 等国际著名呼吸病学家均对这一发现给予了祝贺。

最近，浙大呼研所团队捷报频传，关于细胞自噬与PM2.5的一项研究成果被细胞自噬领域的国际权威学术期刊《自噬》接收，并将在近期内发表。该论文以陈志华教授、吴银芳硕士为共同第一作者，沈华浩教授、李雯教授为共同通讯作者。据悉，沈华浩教授、应颂敏教授与英国皇家院士、丹麦哥本哈根大学染色体稳定性研究中心主任Ian Hickson教授团队合作项目的研究结果刚刚被《自然》杂志接收。此外，沈教授团队目前在嗜酸性粒细胞功能、哮喘靶向药物治疗、气道炎症DNA损伤等方面均开展了开创性的工作，有望发表于较大影响力的学术期刊。

(田宝平 应颂敏)

(下转第 23 版)