

支气管哮喘

沈华浩团队发现哮喘治疗新靶点

介导哮喘新机制：嗜酸性粒细胞调控造血干细胞

▲ 浙江大学呼吸疾病研究所 沈华浩 应颂敏 张超 杭州师范大学衰老研究所 鞠振宇 易微微

支气管哮喘(哮喘)是目前世界上最常见的慢性疾病之一,全球约有3亿哮喘患者,我国哮喘患者约4000万人。近年来,哮喘患病率在全球范围呈逐年增长趋势,但各国哮喘控制率却不足50%。哮喘发病机制研究对于防控工作尤为重要,但其发病机制非常复杂。主要包括气道炎症机制、免疫与变态反应机制、气道神经调节机制和遗传机制等,涉及嗜酸性粒细胞、气道上皮细胞、淋巴细胞和肥大细胞等多种炎症细胞,其中气道炎症引发的气道高反应性是哮喘的重要特征。

浙江大学医学院附属第二医院沈华浩教授、浙江大学呼吸疾病研究所应颂敏教授和杭州师范大学鞠振宇教授合作研究团队从嗜酸性粒细胞入手,发现其介导哮喘的新机制,为哮喘治疗提供新靶点。相关论文“Eos-derived CCL-6 Impairs Hematopoietic Stem Cell Homeostasis”于1月12日在《Cell Research》上发表。

调控造血干细胞介导哮喘

该团队在哮喘小鼠模型中发现,外界过敏原攻击小鼠气道时,骨髓中嗜酸性粒细胞的数目在特定炎症因子的刺激下分化显著增加,并向肺组织局部聚集。这造成肺部大量嗜酸性粒细胞浸润,引发一系列哮喘炎症反应。活化的嗜酸性粒细胞可释放嗜酸相关蛋白,分泌多种细胞因子、趋化因子等,一方面对气道上皮细胞造成损伤,另一方面在整个炎症系统网络中有重要的调节作用。

研究首次发现,哮喘

小鼠模型的骨髓造血干细胞重建能力低于正常小鼠。在嗜酸过表达和嗜酸缺失两种嗜酸性粒细胞相关的转基因小鼠中,发现造血干细胞在大量嗜酸情况下,呈现更明显的造血耗竭倾向,其数目和造血重建能力都显著降低。通过蛋白质组学和转录组学分析,筛选出嗜酸性粒细胞分泌的趋化因子6(CCL-6),可诱导造血干细胞中活性氧自由基的累积,导致干细胞静止期稳态被破坏,造血干细胞功能受到损伤(图1)。这一外周成熟

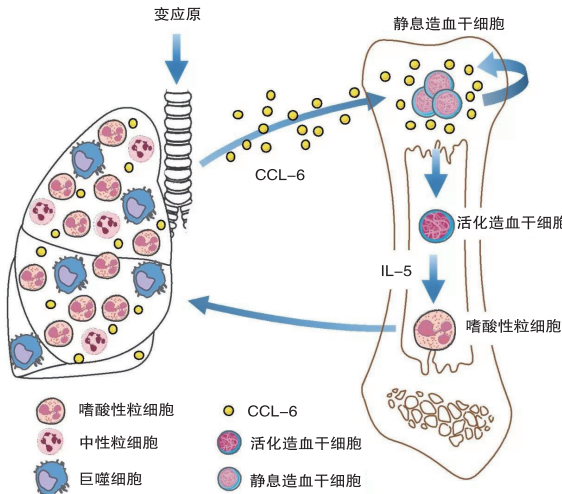


图1 嗜酸性粒细胞调控造血干细胞机制

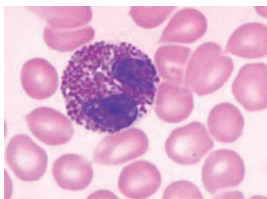
血细胞可调控其最上游干细胞的发现证实,哮喘可能不仅是发生于肺部的疾

病,而是通过嗜酸性粒细胞对造血干细胞的调控,最终介导了哮喘炎症。

嗜酸性粒细胞
具有靶向治疗潜能

嗜酸性粒细胞作为气道炎症最主要的标志之一,与哮喘存在直接因果关系。在过去十余年中,人们开始从细胞和分子角度去研究哮喘发病机制,并已研发了围绕嗜酸性粒细胞及其表达的各种炎症因子及受体的单克隆抗体和小分子靶向药物。包括针对白介素-5(IL-5)或IL-5受体 α 单克隆抗体(美泊利单抗,瑞利珠单抗,与Benralizumab),IL-13(Lebrikizumab和Tralokinumab),IL-4受体 α (Dupilumab)、IgE(奥马丽珠单抗),抗胸腺基质淋巴细胞(Tezepelumab)和小分子药物如前列腺素D₂受体阻滞剂(Fevipirant和Timapirant)。

沈华浩教授团队研究



证实,嗜酸性粒细胞在哮喘中不只是炎症效应细胞,它在整个哮喘免疫机制网络中,甚至对源头造血干细胞都起着重要的调控作用,为靶向治疗哮喘提供了更多可能性。

呼吸专栏编委会

名誉主编:钟南山 王辰

指导专家(按姓氏拼音排序):

白春学 陈良安 陈荣昌

代华平 康健 李为民

林江涛 沈华浩 刘春涛

孙永昌 徐永健 周新

主 编:曹彬 应颂敏

执行主编(按姓氏拼音排序):

陈亚红 邓朝胜 郭强

宋元林 孙加源 王玮

熊维宁 徐金富 张琅

本期轮值主编:应颂敏

编委(按姓氏拼音排序):

班承钧 包海荣 保鹏涛

曹孟淑 常春 陈勃江

陈成 陈娟 陈丽萍

陈天君 陈湘琦 陈晓阳

陈燕 陈颖 陈愉

代冰 董航明 杜丽娟

范晓云 范晔 冯靖

冯俊涛 高丽 高凌云

高亚东 郭强 韩丙超

何勇 何志义 贺航咏

侯刚 黄克武 揭志军

李春笋 李丹 李锋

李园园 李云霞 梁硕

梁志欣 刘波 刘宏博

刘晶 刘庆华 刘伟

刘毅 卢献灵 马德东

孟爱宏 孟莹 牟向东

潘殿柱 庞敏 彭春红

石林 苏欣 孙文学

唐昊 田欣伦 王凯

王一民 吴海洪 吴司南

夏旻 谢佳星 谢敏

邢西迁 徐瑜 杨会珍

杨姣 杨士芳 姚欣

叶小群 翟振国 张晓菊

詹庆元 周国武 周华

周敏 周庆涛 周琼

周玉民 张静

感染性疾病

我国病原微生物检出率低

分子技术破解病原学确诊难题

▲ 复旦大学附属中山医院呼吸与危重症科 宋元林 李华茵 蒋进军 陈淑靖

目前,呼吸系统感染性疾病的病原微生物检出率仍较低,难以满足临床需求。据调查,我国痰培养加涂片阳性率约为50%,血培养阳性率约为10%~15%。上呼吸道感染、慢阻肺急性加重等的病原学确诊率更低。

这些未能临床确诊的病例,以及危重病患者早期应用广谱抗菌药,使得抗菌药使用更加普遍。这导致耐药菌检出率普遍攀升,耐药菌感染治疗疗效较差,死亡率升高。常规微生物实验室确诊比例低的原因是由于传统检测方法局限性和取标本前使用抗菌药等。因此,发展不依赖于传统培养的微生物分子诊断技术将有助于感染性疾病诊治,提高诊断率,改善治疗预后。

微生物病原学诊断的二代测序技术

分子诊断方法包括用引物放大核酸分子,再进行测序。基于16sRNA的检测技术是根据16sRNA在不同菌种之间存在共性保守序列,同时存在可变序列用于菌种之间的鉴别,采用定量荧光聚合酶链式反应(PCR)技术可以很好地扩增样本中的核酸,用于微生物种属的鉴定。受技术所限,尚存在错配

导致特异性的变异。

改良技术陆续用于微生物鉴定,在流感病毒检测中发挥了重要作用。目前可实现2h内出报告。二代测序技术则直接通过基因序列分析(核酸提取后建库),测序后与样本库中的病原微生物进行比对,从而判断微生物的种类。这种技术在咽拭子、肺泡灌洗、血液、

胸水、痰液等标本中都得到了应用。

目前,该技术最快24h内出报告,但成本相对较高。为提高检测灵敏度,可将引物粘附在纳米颗粒上增加反应面积,或接种于微流控微孔中,以及事先在平板上铺设特异性较强的引物等。这些改良方法极大提高了检测高通量、敏感性和特异性。

微生物检测需要注意什么?

微生物检测方法学的灵敏度与特异性,跟诊断感染的敏感性和特异性是两个概念。从收集标本到诊断取材部位的感染状态需要进行严格的质量控制,防止标本污染,有效提取核酸,以及确定诊断感染指标的理想截断值是

微生物分子诊断核心。

大多数情况下,局部正常菌群的存在干扰了对结果的判断。因此,去除菌群背景、增加耐药基因检测以及病原体毒力因素检测有助于判断病原微生物是定植还是感染。

病原微生物诊断的未来

未来病原微生物诊断将是传统方法学继续改良,以及分子诊断和新诊断方法的有效补充。根据病变部位感染“金标准”界定分子诊断阈值,完善标本采样程序。开发适合不同标本、疾病的基因测序组合,使感染的诊断更加个体化。检测病原微生

物的毒力因子、耐药基因等也是病原微生物诊断的发展趋势。

此外,分子诊断结合高通量检测病原微生物将有助于微生态研究的进一步开展,在菌群研究和致病机制探索,调控菌群治疗炎症和免疫性疾病上会有新的拓展。