

(上接第 18 版)

中青年呼吸学者论坛上的国际声音 分子技术开启呼吸疾病的新篇章

▲医师报特约通讯员 陈思思 陈琳 季芳 李飞 陈海霞 李伟杰 董玲玲 詹雪琴 翁庆宇 摄影 张宝康

一年一度的中青年呼吸学者论坛是国内呼吸病学界中青年学者高学术水平和规格的学术会议，也是展示呼吸病学最新研究成果、推动学科全面发展的重要平台之一。经过 15 年的时间，已成为有重要影响力、中青年呼吸同道广泛参与的业界盛会。本届论坛上，来自美国、荷兰、希腊的呼吸专家带来哮喘、肺炎、肺纤维化等领域的国际最新资讯。



Pieter Hiemstra 教授



朱舟 教授



Polyxeni Ntontsi 博士

磷酸酯酶：肺部疾病研究的新视角

美国布朗大学朱舟教授指出，磷酸酯酶多达 200 余种，主要分为 PTP、PPP、PPM、HAO、LP 和 MUOT。其中的一种磷酸酯酶是 SHP-1，它由 hcp 基因编码，对一系列的的生长因子及细胞因子的信号通路起负性调节的作用。它的主要作用机制为活化的 SHP-1 会结合到它的靶向蛋白上，使磷酸化的酪氨酸去磷酸化。

朱教授表示，SHP-1

和很多疾病的发生发展密切相关。许多研究提示，SHP-1 在某些肿瘤细胞中的表达减少可能与肿瘤抑制机制有关，在多发硬化患者的 PBMC 中 SHP-1 的表达同样减少，以及 SHP-1 还能调节支气管黏蛋白的产生，另外 SHP-1 还能调节上皮和非上皮(如成纤维细胞)细胞的过敏性炎症反应的发生等。

而在小鼠体内，该基因的缺失会导致包括肺炎

在内的一系列全身性疾病。朱教授指出，在 SHP-1 缺失的 mev 小鼠中，肺炎会自发发生并不断进展，表现为巨噬细胞、淋巴细胞以及嗜酸细胞中的 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13，嗜酸细胞活化趋化因子以及单核细胞因子-1 显著增加。以及由于黏液素基因的表达上调导致的粘液增生，由于 TGF-β 的上调导致的上皮纤维化和实质纤维化，气道阻力和

高反应性增加，并表现为依赖于 IL-13 和 STAT6。在 mev+/- 小鼠中，博来霉素会诱导肺部炎症以及肺部纤维化。在 WST-1 增殖试验中，发现 SHP-1 能抑制成纤维细胞的增殖。在 Scratch 试验中，全敲小鼠相比野生型小鼠伤口愈合更快。而 WB 试验结果说明，在敲除小鼠中，p-STAT3、p-AKT、E-cadherin 的表达均增多，提示了纤维化的加重。

气道上皮在哮喘发生发展中的重要作用

气道上皮构成包括基质细胞、纤毛上皮细胞、杯状细胞等，在生理条件下形成呼吸系统第一道防线，抵御各种外来微生物，过敏原，污染颗粒等入侵。荷兰莱顿大学 Pieter Hiemstra 教授指出，气道上皮损伤和功能失调是哮喘发生的一个重要特征，伴随适应性免疫功能失调。

Pieter 教授的前期研究显示鼻病毒感染能够增加儿童哮喘发生风险，且和哮喘加重正相关，其中鼻病毒感染导致气道上皮损伤是关键的发病机制。有趣的是，传统农场环境中成长的儿童哮喘发生减少。Pieter 教授猜测这可能和农场环境中接触生牛奶，粉尘暴露等因素有关。

基于这样的猜测，Pieter 教授团队用了小鼠鼻病毒感染模型结合气道上皮细胞功能修复等实验进行了探索和验证，最终证实农场环境中的粉尘能够降低病毒复制速度并减轻鼻病毒感染气道上皮效率，从而增强气道上皮屏障功能，并能促进吸烟等原因所致气道

上皮损伤之后的修复环节。后续的实验发现，TLR2 和 MyD88 通路是关键机制，相关小分子药物可以有效增强上皮屏障功能。此外，农场环境下的粉尘还能通过选择性增加抗病毒基因表达来发挥作用。相关研究于 2018 年发表在《J Allergy Clin Immunol》上。

呼出气生物标记物实现哮喘的精准分型

哮喘是一种复杂的疾病，根据粒细胞的类型及有无分为嗜酸性粒细胞型、中性粒细胞型、混合细胞型和无粒细胞型哮喘。希腊国立卡波蒂斯坦大学 Polyxeni Ntontsi 博士介绍，哮喘的生物学标记包括：呼出气一氧化氮 (FeNO)、呼出气温度 (EBT)、呼出气冷凝物 (代谢物、LTR、PG、pH) 以及诱导痰中的白介素、蛋白质和细胞分型。相关研究报告炎症导致血流加快、血管通透性提高，进一步导致 EBT 升高，而在一些未控制的哮喘患者呼出气温

度升高，但是关于重症稳定型哮喘并未有相关研究。EBT 是一个很容易检测的指标，研究将 EBT 检测应用于重症哮喘的监测是一个很好的方向。

基于这些假设，Polyxeni 博士研究了 EBT 与哮喘严重程度和肺部炎症指标的相关性。研究发现，EBT 可以预测哮喘的严重性，哮喘患者 EBT 与肺内血管内皮生长因子 (VEGF) 表达呈正相关，重症哮喘者肺内的 VEGF 的表达均有显著增高，但是 EBT 无法预测哮喘患者炎症细胞的亚型。

在哮喘的四种亚型中，无粒细胞型哮喘与其他类型的哮喘有什么不同吗？Polyxeni 指出，在临床特征中，无粒细胞型哮喘的患者通常保留较好的肺功能，重症哮喘常常发生在嗜酸粒细胞性哮喘以及混合型细胞哮喘中。在上述生物标记物中，FeNO 以及 ECP 的表达在嗜酸性粒细胞型哮喘和混合型哮喘中表达更高，而 IL-8 的表达在中性粒细胞性哮喘和混合细胞型哮喘中表达更高，Polyxeni 总结到，与其他类型的哮喘相比，无颗粒

细胞型哮喘更易于临床诊治，这种类型的哮喘保留有较好的肺功能，肺部炎症较少，在重症哮喘中所占比例也更低。但是有着重症哮喘表现的无粒细胞型哮喘结构细胞的功能有无变化目前还并未研究清楚。

Polyxeni 表示，无粒细胞型哮喘的重症患者是否存在结构细胞功能的损害？对于这组人群，能否找到针对这些损伤的结构细胞的靶点，从而为这部分患者的治疗找到可行的方案，该方向值得进一步研究。

科研经验谈

曹彬：去掉与失败相捆绑的虚荣，失败就不是失败

在第十五届中青年呼吸学者论坛期间，《医师报》联合呼吸空间，就临床科研问题对中日医院曹彬教授进行了专访。曹教授说：“年轻医师不言失败，去掉与失败相捆绑的虚荣，失败就不是失败。”



曹彬 教授

医师报：以您做科研的经历，请您谈一谈年轻医生该如何做科研？

曹彬：对年轻医生而言，对临床、对科研保持兴趣非常重要。不能仅仅满足于老师说什么就做什么，如果不能表达自己的意见，很难成为优秀的医生。优秀的临床医师是独立的。我最喜欢的年轻医生是能够提出自己观点和意见，同时拿出证据的医生。这样的医生善于思考、善于发现问题、善于质疑，一定会对临床科研有兴趣。因为老师和教科书已经解决不了他的问题，只能靠自己研究。

如果一开始没有资源不能形成系统设计，在积累阶段可以做两件事：第一，要总结有意思的病例，通过病例报告或文献复习的形式发表体会。论文发表是对自己最直接的自我激励，是对个人能力的肯定。第二，如果恰好在一个有能力的团队中，且团队正在做临床研究，那么从科研设计，到立项、质量控制、数据整理分

析、论文写作、发表，这个过程参与的次数越多，收获会越大。所有临床研究做得好的医生，一定是从最基础最细微的工作开始的。如果恰巧能够参与多中心研究，那么在参与过程中还能找到志同道合的研究团队和人员，这对今后研究和发展也是非常必要的。

要鼓励年轻医生尽量参与到研究中，不管是发挥独立作用还是集体作用。

医师报：在科研过程中，有的人并不是那么顺利，您是如何看待失败？

曹彬：我一开始作为年轻医生接受培训时，导师的教育让我们形成了临床研究的意识和习惯。人在成长过程中，时刻在为失败做准备。成功只是偶然，大多数时候我们遭遇的是失败。



扫一扫，关联阅读全文

我们现在的“有”，将来都会归于“无”。
 如果去掉与失败相捆绑的虚荣，
 就会觉得失败并不是失败。