



呼吸疾病国家重点实验室
State Key Laboratory of Respiratory Disease

SKLRD

State Key Laboratory of Respiratory Disease

通讯

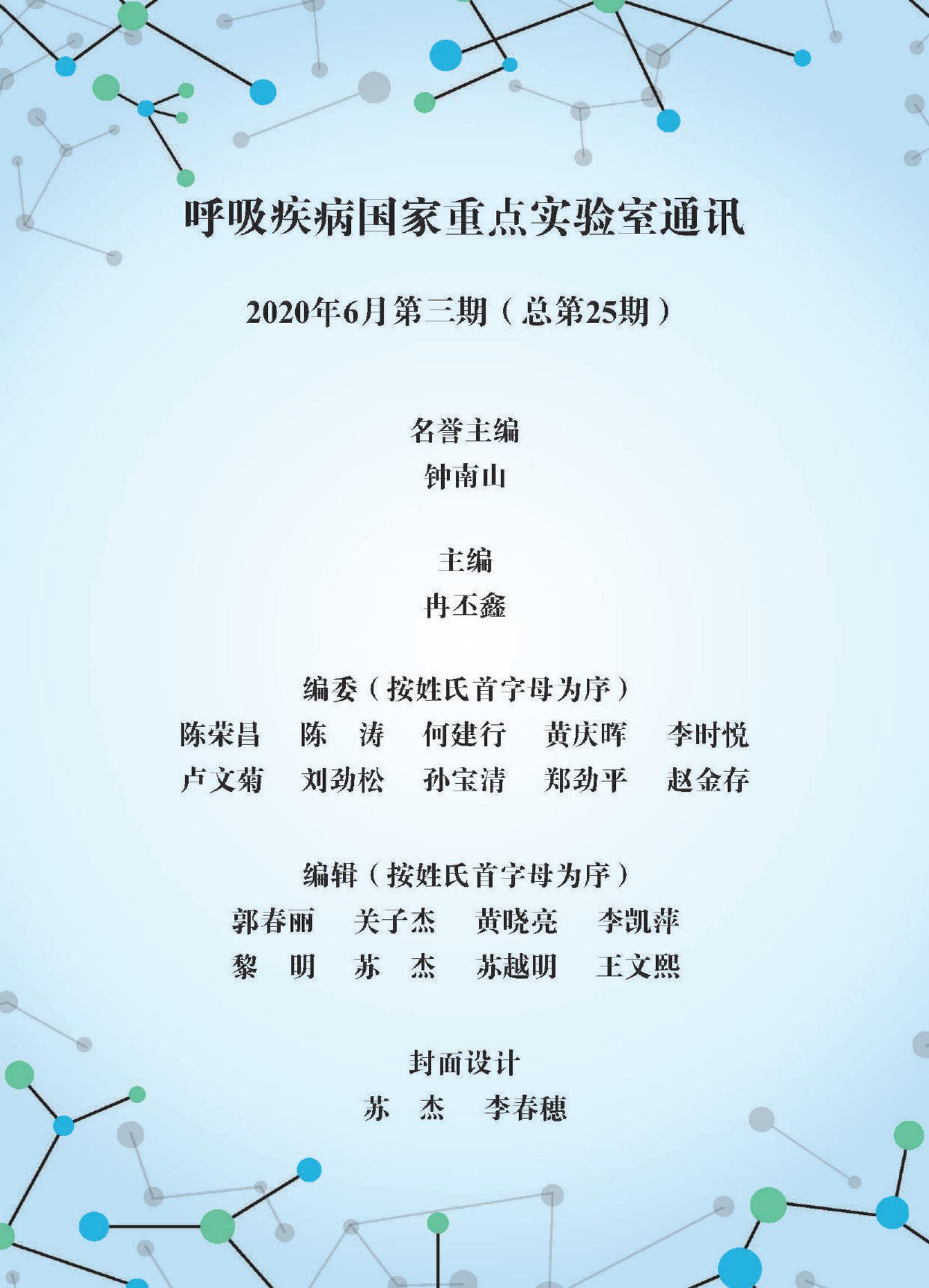
2020年6月第三期（总第25期）



焦点关注：

国务院副总理孙春兰到实验室调研
新冠肺炎疫情防控研究团队荣获第二届全国创新争先奖
实验室通过省科技厅考评并继续保持获评优秀





呼吸疾病国家重点实验室通讯

2020年6月第三期（总第25期）

名誉主编

钟南山

主编

冉丕鑫

编委（按姓氏首字母为序）

陈荣昌 陈 涛 何建行 黄庆晖 李时悦
卢文菊 刘劲松 孙宝清 郑劲平 赵金存

编辑（按姓氏首字母为序）

郭春丽 关子杰 黄晓亮 李凯萍
黎 明 苏 杰 苏越明 王文熙

封面设计

苏 杰 李春穗

目录 Contents

综合报道

广东省呼吸疾病研究重点实验室通过省科技厅考评优秀.....	01
机器人+无管技术“微创”，切除主支气管分叉肿瘤保全肺.....	02
王新华教授团队成果转让收益捐赠南山教育发展基金会.....	03
越秀区安全生产检查组到实验室开展危险化学品使用安全整治检查.....	04
实验室新冠肺炎疫情防控研究团队荣获第二届全国创新争先奖.....	05
热烈祝贺实验室李时悦教授当选广东省医学会呼吸病学分会第九届主任委员.....	06

科研进展

实验室赵金存课题组发现华南地区呼吸道冠状病毒NL63新亚型.....	07
肺癌患者该不该用免疫治疗？实验室何建行教授团队找到最新算法.....	09
新冠肺炎患者救治过程中，应重视静脉血栓栓塞症的预防.....	12
钟南山院士团队在JAMA内科学子刊发表新冠肺炎危重预测模型.....	13
晚期肺癌脑转移又有新的治疗选择——安罗替尼.....	14
钟南山、李时悦、雷春亮团队首次报道新冠肺炎患者出院时的肺功能特征.....	16
钟南山院士领衔呼吸免疫团队在JACI发布最新研究：血液和免疫学指标的纵向变化与新冠病毒肺炎患者结局有关.....	18
钟南山院士团队中药治疗新冠肺炎前瞻性、随机、对照、多中心临床研究发表在《Phytomedicine》杂志.....	21

奥马珠单抗治疗中重度哮喘的疗效与安全性：中国人与高加索人随机对照研究数据对比分析.....	23
赵金存课题组成功构建国际首个非转基因新型冠状病毒肺炎小鼠动物模型.....	27

开放交流

开放课题成果展示：Nec-1通过促进中性粒细胞凋亡治疗中性粒细胞哮喘的作用研究..	29
开放课题成果展示：基于多元不饱和脂肪酸作为尘螨致敏性哮喘和/或鼻炎疾病炎症反应指标的机制研究.....	31
国务院副总理孙春兰到实验室调研.....	33
广东省省长马兴瑞到实验室调研医学科研攻关工作.....	34
钟南山来澳指导：无免疫状态下 防控勿松懈.....	35
广东省委书记李希到实验室看望慰问党员代表.....	36

青年才俊

晏杰 实验室支气管哮喘与慢性咳嗽研究方向PI.....	37
-----------------------------	----

产学研

安捷“隔离防控器械”新应用，为中小学构建安全防疫智慧校园.....	38
-----------------------------------	----



广东省呼吸疾病研究重点实验室通过省科技厅考评优秀

5月8日，广东省科技厅公布了2019年度广东省重点实验室考评结果，广东省呼吸疾病研究重点实验室通过考评并保持获评优秀。

本次全省共276家省重点实验室参评，其中，43家获得优秀。

附件 1

2019 年评估优秀广东省重点实验室（学科类）

序号	实验室名称	申报单位	评估结果
1	广东省恶性肿瘤表观遗传与基因调控重点实验室	中山大学孙逸仙纪念医院	优秀
2	广东省干细胞与再生医学重点实验室	中国科学院广州生物医药与健康研究院	优秀
3	广东省脑功能与脑疾病重点实验室	中山大学	优秀
4	广东省呼吸疾病研究重点实验室	广州医科大学	优秀
5	广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室	中山大学肿瘤防治中心	优秀
6	广东省肾功能衰竭研究重点实验室	南方医科大学	优秀
7	广东省眼科视觉科学重点实验室	中山大学中山眼科中心	优秀
8	广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室	中山大学附属第六医院	优秀
9	广东省肾脏病重点实验室	中山大学附属第一医院	优秀
10	广东省中药药效物质基础与创新药物研究重点实验室	暨南大学	优秀
11	广东省化学基因组学重点实验室	北京大学深圳研究生院	优秀
12	广东省应用植物学重点实验室	中国科学院华南植物园	优秀
13	广东省水稻育种新技术重点实验室	广东省农业科学院水稻研究所	优秀
14	广东省农产品加工重点实验室	广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所	优秀
15	广东省热带亚热带植物资源重点实验室	中山大学	优秀
16	广东省应用海洋生物学重点实验室	中国科学院南海海洋研究所	优秀



机器人+无管技术“微创”，切除主支气管分叉肿瘤 保全肺

近日，实验室支气管肺癌研究方向负责人何建行教授团队完成多例“无管化”机器人胸腔镜手术，并取得重大技术突破，再次升华机器人系列手术。团队应用全球最新一代机器人手术系统，结合并优化“无管化”技术，顺利完成高难度的气管重建及次级隆突重建手术，在恶性肿瘤根治的前提下，既实现了“微创”的快速康复效果，又达到完整保留患者正常肺组织的目标。

患者邹先生作为一名手术科医生亲身经历了顶尖技术与先进设备的完美组合，为自己成功切除气管肿瘤，完成胸段气管重建手术并实现了快速康复。与邹先生有相似经历的老王病情更加复杂，在何建行教授团队的努力下，同样接受了机器人“无管”手术。邹先生和老王都是因为出现反复咳嗽，并且有咳血现象而急忙到医院就医，由于邹先生有着医学背景，很快就明确了病因，在胸段主气管处有一个近2公分大的肿瘤，老王在做了全身PECT检查后才发现，在气管分叉处有一个肿物。

传统气管肿瘤切除手术采用大切口开放式的方法进行，但对患者的创伤大、恢复过程慢，在全球能够顺利开展胸腔镜胸段气管外科手术的医疗单位并不多，而且在操作过程中为了保持患者呼吸平稳，需要中断操作、反复进行气管插管，给患者的气管造成较大的损伤，在插管过程中还存在肿瘤细胞剥离、破裂等风险，延长整个手术操作的时间，不利于患者的术后恢复。在国外，通常会采取在ECMO支持下完成此类手术，不仅会引起全身血液和内分泌平衡的紊乱，而且大大增加了手术治疗费用。

为了得到更好的治疗，中山的邹先生和韶关的老王都不约而同地选择广州医科大学附属第一医院，完善新冠肺炎筛查排除新冠感染之后入院，何建行教授带领团队先后为他们两个人分别实施了达芬奇机器人主刀、裸眼3D视觉下的全腔镜“无管化”胸段气管重建术、及气管次级隆突重建术。



与以往不同的是，他们两人接受了“Tubelss+Robotic”的国际领先技术，手术过程不仅应用了何建行教授国际首创的“无管”技术，更利用最新一代的达芬奇机器人手术系统，在保证安全性的前提下，实现了“微创”效果——一是切口的微创，避免了大开胸，仅需要3-4个不到1公分的小孔作为手术入路，便解决了高难度气管肿瘤问题。二是整体的微创，麻醉时不使用肌松药，术中不需要气管插管，减轻了对患者咽喉部的损伤，术后也无需放置胸腔引流管与尿管，大大减轻了患者术后的疼痛与不适，达到快速康复。尽管如今机器人手术已经发展的较为成熟，但运用机器人开展“无管化”全腔镜复杂气管手术，在全球范围内都是非常罕见的。



据介绍，气管重建手术最大的难点就是“缝合”，相较于邹先生的主气管重建，老王需要进行更为复杂的次级隆突重建，“人的气管就像一棵树，有主干，也有分枝，老王的肿瘤刚好长在主干末端的分叉处。”李树本说，在手术过程中，需要先切除累及左主支气管、左上肺及左下肺支气管肿瘤后，再将左肺上、下叶支气管的侧壁缝合在一起形成新的次级隆突，然后需要与左主支气管下端吻合。



微创手术的切口小，因而操作空间很小，仅靠人手完成3个支气管重建吻合的操作难度很大，而机器人手臂具有可360度转腕手术器械，缝合角度更加自如，可以实现更为精准的缝合，大大降低术后并发症的风险。在何建行教授团队的不懈努力下，邹先生和老王都得到了及时的救治，得益于“无管”技术的发展，术后患者六小时便可以下地行走，三天便康复出院，真正实现了快速康复，回家休养后两周，邹先生已经重新走上了工作岗位。

王新华教授团队成果转化收益捐赠南山教育发展基金会

新冠肺炎属于中医的瘟疫类温病，中医药预防疫病有悠久历史和行之有效的方法。新冠肺炎疫情发生后，实验室PI、广州市卫生健康委员会新冠肺炎中医药防控专家组组长王新华教授针对“伏湿”病机制定了“五指防冠方”，并在广东、湖北及海外华人比较集中的地区推广使用。“五指防冠方”体外细胞实验结果显示对冠状病毒(HCoV-229E)具有抑制作用。

为在居家预防中推广使用“五指防冠方”，充分发挥预防新冠肺炎的作用，王新华教授团队将该技术成果转化给广州市香雪制药股份有限公司，于今年2月试制“粤抗1号”预防凉茶，目前已实现产业化，取得良好的社会和经济效益。

为促进中医药教育事业、培养更多优秀中医药和中西医结合人才，王新华教授团队决定将技术成果转化收益100万元人民币，全额捐赠予我校南山教育发展基金会用以设立“中医药教育发展基金”，此举对科研人员科技成果转化和产业化起到示范带动作用。



越秀区安全生产检查组到实验室开展危险化学品使用安全整治检查

2020年5月21日下午，越秀区开展危险化学品使用单位安全整治检查，越秀区应急管理分局刘运强副调研员带队到实验室检查危险化学品使用情况，装备中心、保卫处、后勤校产管理处参与了本次检查。本次分别抽查了实验室3楼西边危化品存放点、智能危化品柜存放点，经过现场走访，检查组对实验室危险化学品使用情况基本满意，并提出三点要求：1.危化品的使用记录，要求按照政府部门的相关格式进行填报；2.存放场所要按照国家的要求进行完善；3.过期的消防器材要及时更换。





实验室新冠肺炎疫情防控研究团队荣获第二届全国创新争先奖

日前，人社部、中国科协、科技部、国务院国资委发出《关于表彰第二届全国创新争先奖获奖者的决定》，公布了第二届全国创新争先奖获奖名单。实验室新冠肺炎疫情防控研究南山团队获第二届全国创新争先奖牌，成为全国获此殊荣10个团队之一。

近三年，该团队通过开展国家基金委和科技部“肺气血屏障损伤与修复的调控机制”和“突发急性和烈性传染病临床救治关键技术研究”等重大项目，为防治重大呼吸道疾病打下了坚实基础。新冠肺炎疫情发生后，团队成员奋战在广州、武汉等国内外数个重症和危重症患者救治的主战场；团队紧密结合临床和基础研究，致力于提高新冠肺炎患者救治能力；团队为政府防控新冠肺炎疫情提供重要决策参考，根据相关研判提出的建议得到国家采纳。

第二届全国创新争先奖牌获奖院士团队名单

(按团队名称首字笔画排序)

广州医科大学新冠肺炎疫情防控研究南山团队	钟南山	医药
大拱桥关键技术研究团队	郑皆连	土木
中国人民解放军总医院灾害医学救援与伤病救治创新团队	陈香美	医药
北京大学第三医院医学创新研究院	郑静晨	工管
	乔杰	医药

第二届全国创新争先奖章获奖院士名单

(按姓氏笔画排序)

丁健	中国科学院上海药物研究所	医药
王红阳	中国人民解放军海军军医大学第三附属医院	医药
付小兵	中国人民解放军总医院	医药
李兰娟	浙江大学	医药
张伯礼	天津中医药大学	医药
黄璐琦	中国中医科学院	医药
樊会涛	中国空空导弹研究院	机械



热烈祝贺实验室李时悦教授当选广东省医学会呼吸病学分会第九届主任委员

热烈祝贺实验室李时悦教授当选广东省医学会呼吸病学分会第九届主任委员”张挪富教授，叶枫教授，高怡教授当选广东省医学会呼吸病学分会第九届常务委员！



李时悦教授



张挪富教授、高怡教授、叶枫教授

实验室赵金存课题组发现华南地区呼吸道冠状病毒NL63新亚型

近日，实验室赵金存课题组与周荣课题组合作，首次在住院儿童呼吸道样品中发现呼吸道冠状病毒NL63的一个新亚型，且该亚型病毒在细胞入侵方面能力更强。该研究成果论文“Discovery of a subgenotype of human coronavirus NL63 associated with severe lower respiratory tract infection in China 2018”于2020年1月29日在线发表于国际知名期刊《Emerging Microbes & Infections》(EMI)上。

人呼吸道冠状病毒主要有7种，其中4种为常规冠状病毒，包括冠状病毒NL63、229E、HKU1和OC43，它们主要引起发烧、咳嗽等症状，常年在全球流行，在老年、儿童和免疫缺陷患者，也可引起重症。另外还有3种高致病性冠状病毒，包括：严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和新型冠状病毒(2019-nCoV)，可引起重症肺炎、甚至死亡。

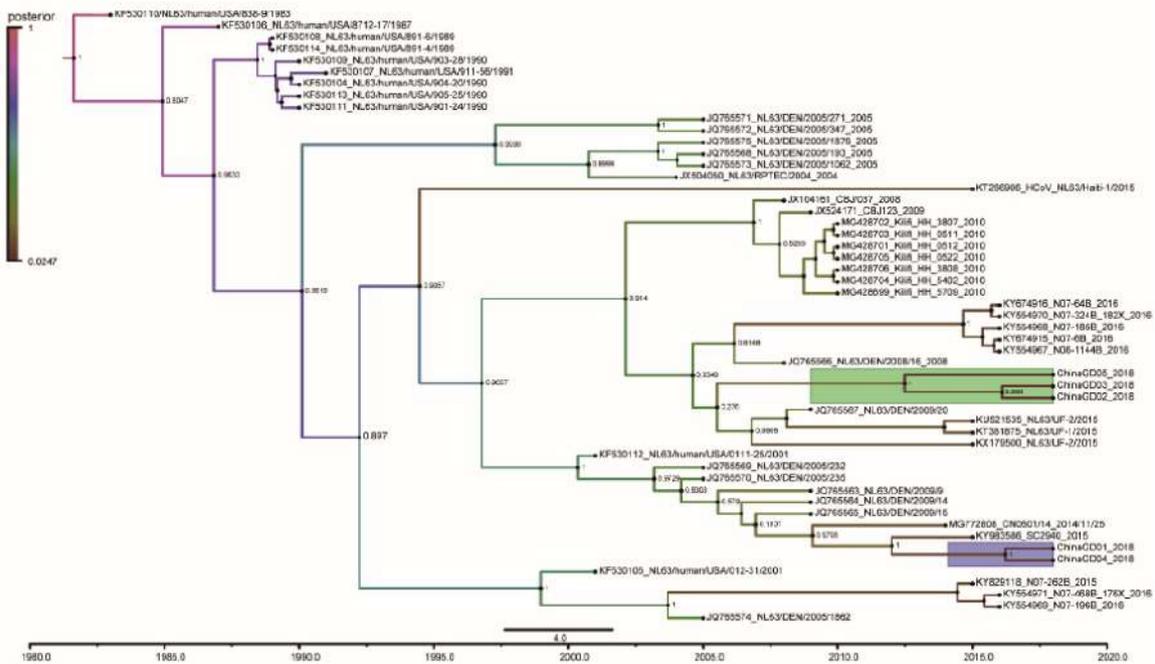


图1. HCoV-NL63新亚型病毒时间相关进化



科研进展

New achievement

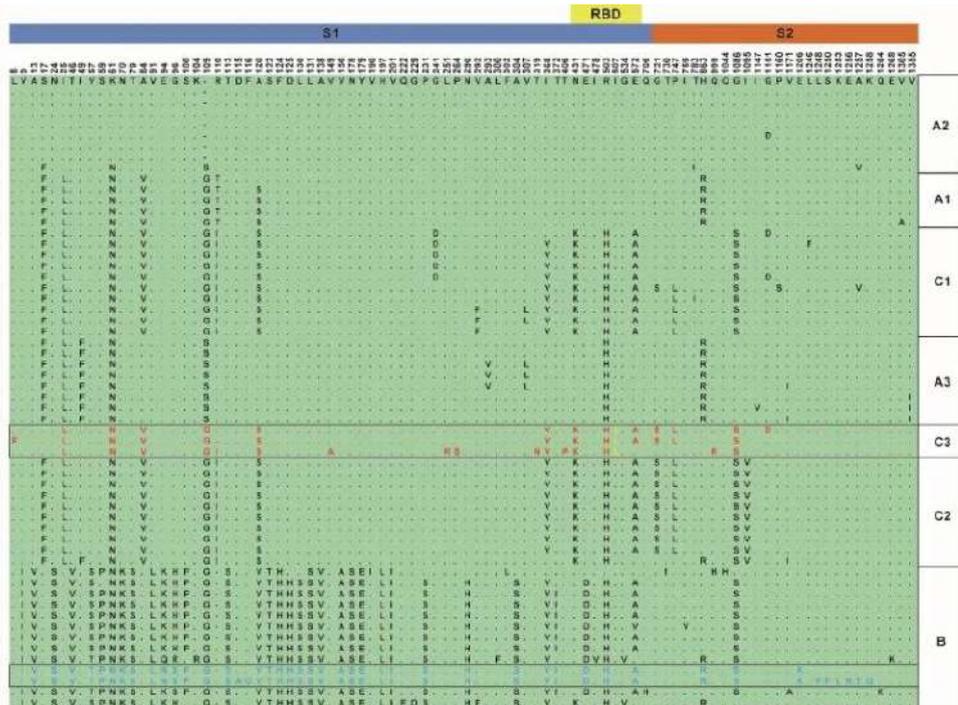


图2. HCoV-NL63新亚型病毒氨基酸多样性分析

在儿童、成年人每年发烧感冒病原谱检测中，常规呼吸道冠状病毒一直是重要致病病原之一。为监测常规冠状病毒的变异进化，赵金存课题组与周荣课题组合作，筛查广州地区冠状病毒感染病例，并通过高通量测序平台和假病毒入侵实验发现：在2018年住院儿童呼吸道样品中存在冠状病毒NL63一个新亚型，并通过高通量测序成功获得多株该亚型病毒全基因组，且研究发现该亚型病毒细胞入侵能力有很大提高。新型冠状病毒NL63亚型的发现为病原的检测提供了新靶标、为临床诊断提供参考。新亚型呼吸道冠状病毒NL63的发现再次证明：自然界环境和人类生活中仍有很多未知病原或新亚型病原存在。2020年新型冠状病毒疫情的蔓延也再次提出警示：新病原的检测、发现是一个长期的工作，提早发现、提早防控是控制疫情的关键。

该项目获得国家重点研发计划、国家自然科学基金、广东省自然科学基金等项目支持。



肺癌患者该不该用免疫治疗？实验室何建行教授团队找到最新算法

近日，由广州医科大学附属第一医院、实验室何建行教授团队开展的一项关于优化定义血液肿瘤突变负荷（bTMB）用于预测免疫治疗获益的研究在线发表于Journal of Thoracic Oncology杂志（IF=12.5）——相关成果“A Modified Algorithm Adjusting Both High and Minor Allele Frequency Mutation to Redefine Blood-Based Tumor Mutational Burden (bTMB) for Optimal Prediction of Clinical Benefits From Immune Checkpoint Inhibitor Therapy”。

以PD-1/PD-L1阻断为首的免疫治疗使得一部分晚期患者取得长期缓解甚至临床治愈，但有效的优势人群比例不高（20%左右），找到获益人群，精准指导治疗非常重要。前期一项发表于Nature Medicine的研究已经证实通过血液计算肿瘤突变负荷，可以预测免疫治疗获益。本项研究中，何建行教授团队进一步挖掘到bTMB指导免疫治疗效能的潜在影响因素（最大突变频率及ctDNA突变丰度异质性）并加以校正，重新定义了更加精准的“优化-bTMB”，并证明其优于当前国际主流算法，能够更准确预测免疫治疗的ORR，PFS以及OS。本研究由何建行、梁文华教授共同指导，南山班毕业生刘智超为第一作者完成。

研究相关背景

肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）高，提示基因不稳定性，可以诱导新抗原的产生，进一步改善免疫原性。既往多项研究显示TMB可预测免疫治疗效果，并被列入2019年NCCN指南。但约30%的晚期肺癌患者常常存在无法获取肿瘤组织、肿瘤组织标本不够或肿瘤组织含量不符合检测要求等问题，在临床实际需求下，基于血液检测的TMB（bTMB）应运而生。关于bTMB首个验证性文章发表于《Nature Medicine》，证实了bTMB对免疫治疗疗效（PFS、ORR）预测的有效性。理论上，免疫治疗上的获益可以带来显著长期生存，这也是免疫治疗的亮点和优势。但遗憾的是，目前的bTMB仍不足以预测免疫治疗患者的总生存（OS）。鉴于此，bTMB对免疫治疗临床获益的预测效能还有待改善，当前bTMB的算法有进一步优化的空间。

bTMB是正在不断研究发展中的预测标志物，为了探索影响bTMB预测效能的潜在因素，研究团队从ctDNA的特点出发，经过数据分析，发现了这一现象背后的可能生物学机制并提出了优化bTMB算法。

研究假设

由于肿瘤细胞存在很强的异质性，基于ctDNA检测的bTMB，从理论上来说，更能反映肿瘤整体上的综合信息。除此之外，ctDNA也与肿瘤负荷相关。理论上，肿瘤中突变的基因越多，可能产生的新生抗原会越多，就越有可能被免疫系统识破，从而激活人体的抗癌免疫反应，因此对肿瘤免疫治疗的疗效就越好。但并非所有的突变能产生新生抗原引起免疫反应，这些突变基因需要进一步“过滤”。上述两点1) 肿瘤异质性和2) 肿瘤负荷就是本研究的关注方向。

肿瘤亚克隆是肿瘤异质性的重要体现。肿瘤内亚克隆的存在与多样性是决定抗肿瘤治疗效果的关键。既往研究显示，不同基因的突变丰度可以用来表示肿瘤的克隆组成，突变丰度高的突变基因更倾向于克隆，而低突变丰度

的基因更倾向于亚克隆。何建行教授团队的前期研究发现，ctDNA突变丰度异质性（发生低频突变：存在占最高突变丰度不足10%的低比例突变肿瘤基因）是不良预后因素；具有这类低频突变的晚期肺癌患者，不管接受何种治疗（免疫、化疗、靶向治疗），生存预后更差。这些证据提示，ctDNA突变丰度异质性（低频突变亚克隆）可能导致bTMB无法准确预测免疫治疗的疗效。

另一方面，研究显示ctDNA水平可能预示着更严重的疾病和更高的整体肿瘤负荷，高水平的ctDNA（或较高的突变丰度）与较短的进展和更差的生存预后相关。较高的肿瘤负荷往往会促使更多的突变产生，有可能引起“虚高”的TMB贡献，从而对bTMB的预测效能产生“打折扣”的效果。

研究结果

何建行教授团队选择ctDNA特性的这两个分析点，利用已发表的两个bTMB临床试验的数据（Nature Med, 2018 POPLAR&OAK队列），通过数据趋势性分析肿瘤异质性（低频突变 minor AF mutation）、肿瘤负荷（高频突变 high AF mutation）和bTMB预测效能的关系（图1），找出了低频突变和高频突变影响bTMB的可能机制，通过校正两者，可以更加准确衡量bTMB对免疫治疗的预测效能。

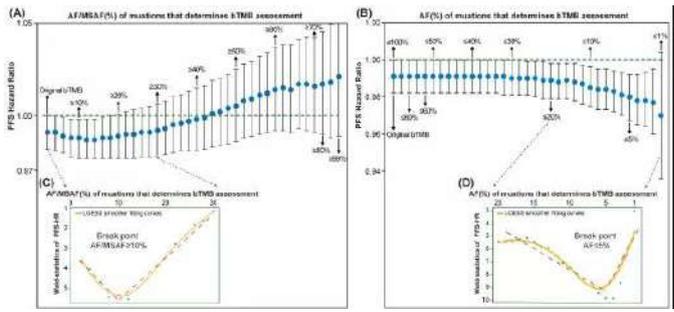


图1. (A/C) 通过趋势截点分析确定合适的低比例突变以校正bTMB。(B/D) 通过趋势截点分析确定合适的高比例突变以校正bTMB。(AF: 突变丰度; MSAF最大体细胞突变丰度)

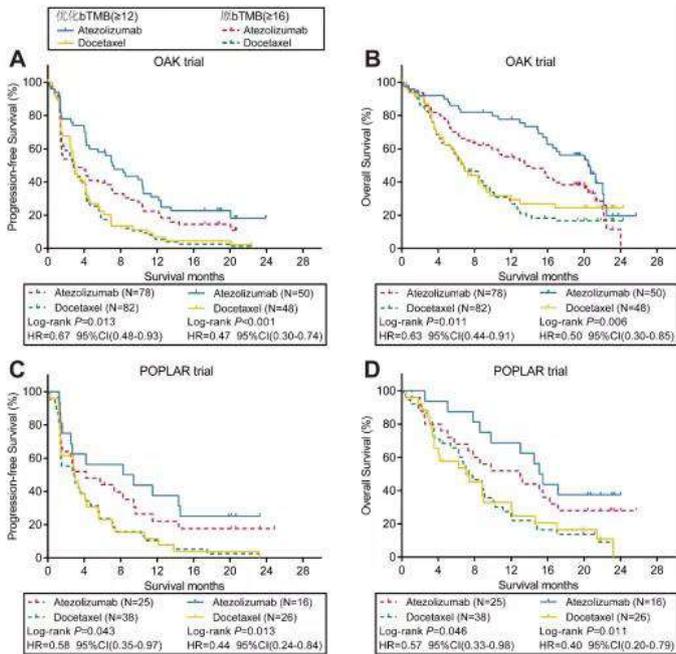


图2. 优化bTMB相比于原bTMB，预测免疫治疗的获益区分更大（PFS、OS）

不管是校正低频突变（剔除AF/MSAF < 10%的突变）的bTMB，还是校正高频突变（剔除AF > 5%的突变）的bTMB，在预测免疫治疗的效能上均获得改善。当两者同时校正时，对免疫治疗的预测效能（PFS）进一步增加，还可以预测OS。因此，研究者在校正低频突变和高频突变的算法基础上，提出了优化bTMB (modified-bTMB)的算法模型，并在POPLAR和OAK两个大型队列中分别进行了优化bTMB的高低cut-off的确定和验证。当优化bTMB ≥ 12时，对免疫治疗预测效能的获益最大，免疫治疗组的PFS/OS/ORR均优于化疗（图2-3）。

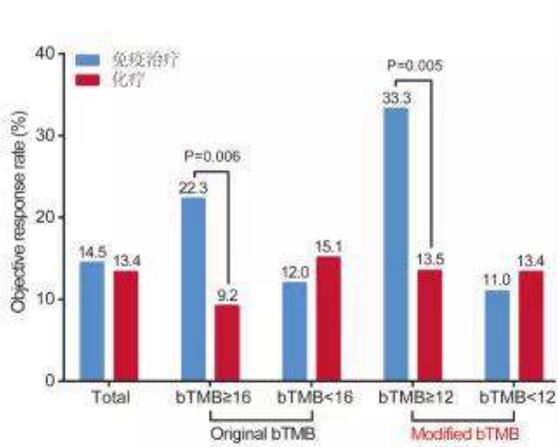


图3.优化bTMB、原bTMB的客观缓解率 (ORR)

优化bTMB不仅在PFS上、OS上可以显著区分免疫vs化疗的获益；另外，在免疫治疗人群中，还可以实现分层获益预测。原bTMB无法预测免疫治疗的OS，而优化bTMB(高vs低)可以同时预测免疫治疗的PFS及OS (图4)，证实优化bTMB对免疫治疗优势人群的预测能力得到改善。

本研究结果表明，优化bTMB-high与PFS、OS和ORR存在显著获益相关。原bTMB-high预测223人从免疫治疗中获益，而在优化bTMB-high的指导下进一步明确免疫治疗真正获益人群和非获益人群 (图5)。

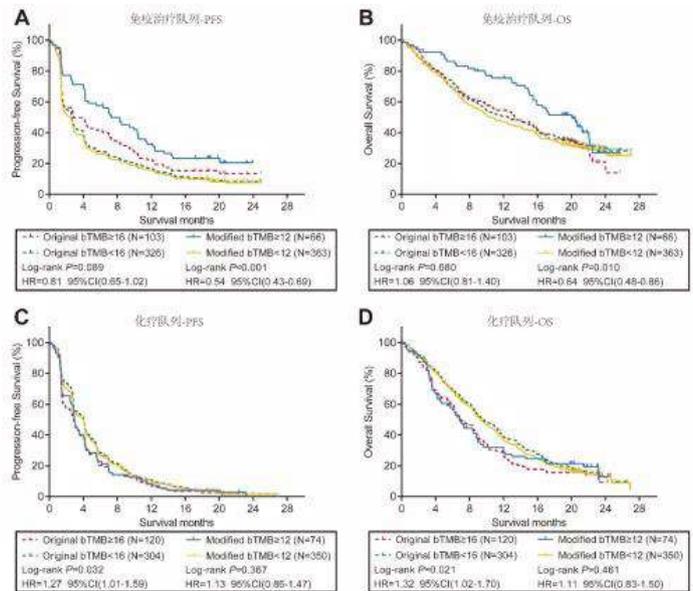


图4.原bTMB无法预测免疫治疗的OS，而优化bTMB可以同时预测免疫治疗的PFS及OS

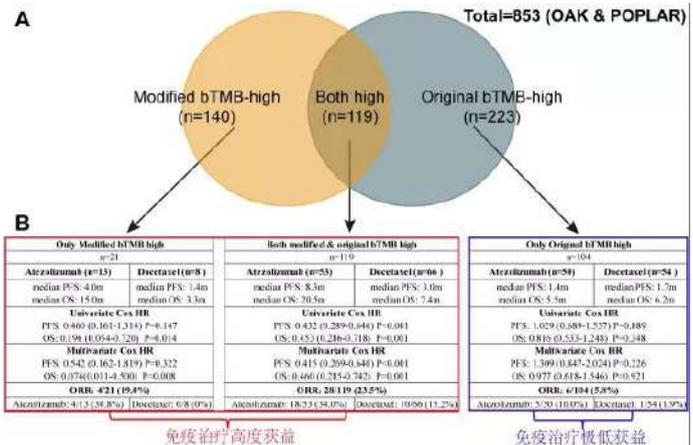


图5.优化bTMB-high 与原bTMB-high的预测获益人群对比

综上，该团队在创新性的基础上，通过分析ctDNA突变频率与bTMB预测免疫治疗获益的关系，证实从bTMB中剔除低频突变 (AF/MSAF < 10%的突变) 及高频突变 (剔除AF > 5%的突变)，能够优化bTMB能有效预测免疫治疗的临床获益，为基于bTMB的免疫治疗预测提供了新的临床证据和优化思路。在晚期肺癌治疗领域，目前还没有任何一个预测标志物是完美无缺的，本研究得出的优化策略，从整体角度改善了人群使用免疫治疗的“性价比”，但可能遗漏极少一部分可能获益的患者。总体来说，探索bTMB与免疫治疗的关系是癌症精准治疗的方向之一，目前bTMB还有其他改进空间，比如鉴定新生抗原突变、排除克隆性造血的影响等等，bTMB虽然并不完美挑战仍存，但可以确认的是，优化的bTMB已经具备指导临床的能力。



新冠肺炎患者救治过程中，应重视静脉血栓栓塞症的预防

2020年4月9日，广州医科大学附属第一医院、实验室李时悦、张挪富、刘春丽团队在Lancet Haematol (IF=11.99) 上发表文章“Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19”。本研究指出，临床上在新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者的救治过程中，应重视静脉血栓栓塞症的预防。



本研究纳入了来自全国31个省区1099例实验室确诊的COVID-19患者，排除73例病史不全的患者，在剩下的1026例患者中，通过Padua血栓预测评分评估静脉血栓栓塞症（VTE）的风险，发现40%的患者在入院时处于高风险状态。与VTE低风险的患者相比，VTE高风险患者年龄更大，≥70岁的比例有15%，而在VTE低风险的患者中只有3%。此外，VTE高风险的患者中高出血风险（11% VS 1%）、入住重症监护病房（12% VS 1%）、进行机械通气（14% VS 1%）、死于COVID-19或其并发症（3% VS 0%）的比例更多。

入院时的实验室结果显示，校正年龄后，VTE高风险患者的天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和C反应蛋白的水平高于低风险患者。

大多数静脉血栓栓塞事件可以通过适当的预防措施来预防，特别是在高风险患者中。然而，在本研究队列有抗凝数据的140名患者中，只有7%的患者在住院期间接受了抗凝药物预防，这一比例远低于VTE高风险患者的比例（40%）。这说明，我们在COVID-19的患者管理中，VTE的预防可能不够。

对于VTE高危同时合并高出血风险的患者，应该调整抗凝药物的剂量和持续时间，同时可考虑机械预防，如弹力袜或间歇充气加压。此外，COVID-19可能会进展迅速，导致一系列并发症，如肾功能衰竭、呼吸衰竭或肝功能不全，这些都会影响静脉血栓栓塞和出血状态。因此，定期评估VTE和出血风险是很有必要的。

值得注意的是除了新冠肺炎患者，VTE也广泛存在其他住院患者中，如果不予及时有效的干预，可发展为急性肺栓塞甚至猝死，被称为“静默的杀手”。因此，在住院患者中采用科学的评分系统早期识别高VTE风险患者，并及时进行合理的干预非常重要。

全文链接[https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30109-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30109-5/fulltext)



钟南山院士团队在JAMA内科学子刊发表新冠肺炎危重预测模型

严重的新冠肺炎可以致死，其中6-8%的确诊新冠肺炎患者会发展为危重症，需要接受插管通气或者ICU监护，而这些危重的患者死亡率可高达65%。在疾病前期及早识别出具有转变为危重症的风险的患者，及时加强监护，有助于改善患者的预后，对医疗资源的分配也有重要的意义。钟南山院士团队代表中国国家卫健委高级别专家组，整合临床风险因素，建立了新冠肺炎的危重症预测模型，准确性达到88%，该模型前期在雷神山医院等湖北多家医院开放使用，获得当地同行的广泛认可，相关论文近日正式发表于国际权威杂志《JAMA Internal Medicine》(IF 20.8)，通讯作者为钟南山院士、何建行教授。

基于全国1590例新冠肺炎患者，通过LASSO回归对72个临床因素进行筛选，发现10个关键的独立风险因子，包括：胸部X光异常 (OR 3.39, 95%CI 2.14-5.38, P<0.001), 年龄 (OR 1.03, 95%CI 1.01-1.05, P=0.002), 咯血 (OR 4.53, 95%CI 1.36-15.15, P=0.01), 气促 (OR 1.88, 95%CI 1.18-3.01, P=0.01), 意识障碍 (OR 4.71, 95%CI 1.39-15.98, P=0.01), 基础疾病数量 (OR 1.60, 95%CI 1.27-2.00, P<0.001), 既往癌症史 (OR 4.07, 95%CI 1.23-13.43, P=0.02)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (OR 1.06, 95%CI 1.02-1.10, P=0.003)、乳酸脱氢酶 (OR 1.002, 95%CI 1.001-1.004, P<0.001) 和直接胆红素 (OR 1.15, 95%CI 1.06-1.24, P=0.001)。

随后根据每个风险因子的权重构建多因素预测模型，内部验证准确度 (AUC) 达到88% (95%CI 0.85-0.91)。此外，在分别来自武汉、大冶、佛山多家医院共710例的患者中进行外部验证，准确性在88%到98%之间。研究团队还构建了免费访问的中英文版网页预测工具 (<http://118.126.104.170/>)，方便全球医生及患者登入进行预测。



该预测模型准确、使用简便，能够为每一位患者提供个体化的预测概率，低危组后续发展为危重症的风险仅为0.7%，而高危组则高达59.3%，可用于患者就诊时的分流处理，极大提高医疗资源分配的效率。广州呼吸健康研究院在本次新冠疫情中，已经完成并在国际顶级学术期刊发表多项重要的临床分析性研究，包括全国流行病学及临床特征分析 (NEJM, Eur Res J)、疫情趋势预测 (J Thorac Dis)、死亡相关风险因素 (CHEST)、基础疾病的预后影响 (Lancet Oncol, Eur Res J)、危重症预测模型 (JAMA Intern Med) 等，为抗击疫情提供了重要的科研成果，指导实践。下一步，广州呼吸健康研究院与腾讯成立的人工智能联合实验室，将进一步深化扩展新冠肺炎等呼吸疾病的大数据研究，研发出更多的精准实用的临床工具。



广州呼吸健康研究院 Guangzhou Institute of Respiratory Health



晚期肺癌脑转移又有新的治疗选择——安罗替尼

肺癌是全球第一大癌种，作为我国自主研发的肺癌新药，安罗替尼已经获批用于肺癌的后线治疗，相关学术成果不仅在各个国际会议上脱颖而出，而且频频在各大热门期刊上亮相。2020年伊始，研究者对ALTER-0303研究中的脑转移患者进行了分析，并发表于The Oncologist杂志 (IF=5.3)，论文通讯作者为实验室何建行教授及梁文华副教授，第一作者为姜顺军主任。



The Impact of Anlotinib on Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Post Hoc Analysis of a Phase III Randomized Control Trial (ALTER0303)

Shunjun Jiang, Hengrui Liang, Zhichao Liu, Shen Zhao, Jun Liu, Zhanhong Xie, Wei Wang, Yalei Zhang, Baohui Han, Jianxing He, Wenhua Liang

First published: 20 February 2020 | <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0838>

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

安罗替尼是一款多靶点抗血管生成药物，其作用的靶点包括VEGFR、PDGFR、FGFR以及c-Kit。40%的非小细胞肺癌患者在疾病各个阶段发现脑转移。以往，脑转移患者预后不佳，生活质量差，治疗手段有限，根据脑部转移病灶的数量，脑转移患者治疗方案可以是立体定位放疗（SRT）或者是全脑放疗（WBRT），也可以通过手术移除局部病灶。但是国内的患者由于担心脱发等副作用，往往很排斥放疗，同时也恐惧进行颅内手术。



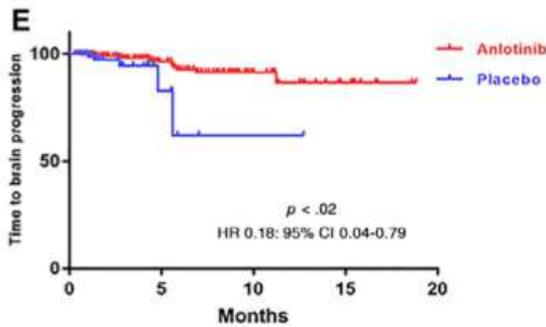
全国多中心ALTER-0303研究证实，安罗替尼三线单独使用可为晚期NSCLC患者带来PFS和OS双重获益，经NMPA批准用于：既往至少接受2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗；而对于存在EGFR或ALK基因突变的患者，前期需经相应的靶向药物治疗后进展、且至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发，可接受安罗替尼治疗。



本次研究发现，安罗替尼组与对照组相比具有更长的PFS (mPFS: 4.17月 vs. 1.30月; HR: 0.29, 95% CI: 0.15-0.56; $P < 0.001$), 且OS有延长趋势 (mOS, 8.57月 vs. 4.55月; HR: 0.72, 95% CI: 0.42-1.12; $P = 0.171$)。脑转移患者的获益程度与无脑转移的患者相似 (中位PFS, 4.53 vs. 1.37 个月; HR=0.33; 95% CI, 0.24-0.45; 中位OS, 9.93 vs. 6.80个月; OS HR=0.67; 95% CI, 0.50-0.91)。

对安罗替尼治疗组中14例在基线期确定存在脑转移患者的分析显示，颅内客观缓解率为14.3%，疾病控制率为85.7%，其中部分缓解 (PR) 2例 (14.3%)，疾病稳定 (SD) 10例 (71.4%)，疾病进展 (PD) 2例 (14.3%)。

此外，与安慰剂组相比，安罗替尼组患者的首次脑部进展时间更迟出现 (TTBP) (HR, 0.18; 95% CI, 0.04-0.79; $p < 0.02$)。亚组分析结果显示，年龄60岁以上(HR: 0.12, 95%CI: 0.02-0.95), EGFR突变(HR: 0.07, 95%CI: 0.01-0.58), 不吸烟(HR: 0.17, 95%CI: 0.04-0.82), PS 1分(HR: 0.25, 95%CI: 0.07-0.86), 临床分期IV期(HR: 0.31, 95%CI: 0.10-0.94), 既往接受靶向TKI治疗(HR: 0.12, 95%CI: 0.02-0.74)或既往接受手术治疗(HR: 0.15, 95%CI: 0.03-0.86)等亚组中安罗替尼组患者均可以获得更长的TTBP。



作为三线用药，安罗替尼在肺癌脑转移患者中取得了优异的治疗效果，目前已有正在进行的临床试验研究安罗替尼在一线治疗中的价值，同时，在免疫治疗和靶向治疗大放异彩的今天，安罗替尼能否在与这些药联合治疗的情况下，取得进一步的突破，值得期待。

Subgroups	HR 95% CI	p
Male	0.42 (0.13-1.41)	.16
Female	0.10 (0.01-1.14)	.06
≤60 years old	0.36 (0.09-1.50)	.16
>60 years old	0.12 (0.02-0.95)	.04
EGFR(-)	0.46 (0.12-1.85)	.28
EGFR(+)	0.07 (0.01-0.58)	.01
Non-smoker	0.17 (0.04-0.82)	.03
Smoker	0.34 (0.06-1.97)	.23
ECOG PS0	0.54 (0.05-5.39)	.60
ECOG PS1	0.25 (0.07-0.86)	.03
Stage IV	0.31 (0.10-0.94)	.04
TKI history (-)	0.46 (0.11-1.97)	.30
TKI history (+)	0.12 (0.02-0.74)	.02
Surgery history (-)	0.15 (0.03-0.86)	.03
Surgery history (+)	0.39 (0.02-6.88)	.52
Radiotherapy history (-)	0.11 (0.01-1.21)	.26
Radiotherapy history (+)	0.69 (0.11-4.2)	.72
Chemotherapy second line	0.23 (0.03-1.91)	.17
Chemotherapy third line	0.49 (0.07-3.58)	.33



钟南山、李时悦、雷春亮团队首次报道新冠肺炎患者出院时的肺功能特征



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

Early View

Research letter

Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge

Xiaoneng Mo, Weidua Jian, Zhuquan Su, Mu Chen, Hui Peng, Ping Peng, Chunliang Lei, Shiyue Li, Ruchong Chen, Nanshan Zhong

Please cite this article as: Mo X, Jian W, Su Z, *et al.* Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>).

This manuscript has recently been accepted for publication in the *European Respiratory Journal*. It is published here in its accepted form prior to copyediting and typesetting by our production team. After these production processes are complete and the authors have approved the resulting proofs, the article will move to the latest issue of the ERJ online.

Copyright ©ERS 2020. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.

目前发现部分新型冠状病毒肺炎（简称“新冠肺炎”）康复者仍存在不同程度的胸部影像异常，但新冠肺炎对患者肺功能的影响如何未见报道。近日，广州医科大学附属第一医院/广州呼吸健康研究院钟南山、李时悦团队与广州市第八人民医院雷春亮团队联合报道了新冠肺炎康复期患者出院时的肺功能特征，发现部分患者存在不同程度肺功能损害，主要表现在肺弥散功能障碍，其次为限制性通气功能障碍，且损害情况与住院期间疾病严重程度相关。

该研究共纳入110例新冠肺炎患者，在出院时进行肺功能检查。研究发现肺弥散功能DLCO异常者51例（47.2%），肺总量（TLC）异常者27例（25.0%），第一秒用力呼吸容积（FEV1）异常15例（13.6%），用力肺活量（FVC）异常10例（9.1%），一秒率（FEV1/FVC）异常5例（4.5%），小气道功能异常8例（7.3%）。不同严重程度亚组之间肺弥散功能异常比例存在显著差异，轻型为30.4%，普通型为42.4%，重型为84.2%（ $p < 0.05$ ）；随着疾病严重程度增加，其肺弥散功能受损更明显。重型患者的TLC占预计值远低于轻型或普通型患者，这表明重型肺炎患者限制性肺通气功能障碍相对更严重。

SKLRD



Table 1. Demography and pulmonary function characteristics of discharged patients with COVID-19

	Total (n=110)	Mild illness (n=24)	Pneumonia (n=67)	Severe Pneumonia (n=19)	p value
Age, years	49.1±14.0	46.8±15.6	47.9±13.7	56.5±11.0 ^{ab}	0.04
Female	55 (50.0%)	13 (54.2%)	36 (53.7%)	6 (31.6%)	0.21
Smoker	13 (11.8%)	4 (16.7%)	7 (10.4%)	2 (10.5%)	0.707
BMI	23.5±3.0	23.1±2.8	23.6±3.2	23.5±2.7	0.794
Duration (onset to discharge)	27±9	20±6	29±8 ^{a1}	34±7 ^{a2b}	<0.001
Underlying disease	44 (40.0%)	10 (41.7%)	25 (37.3%)	9 (47.4%)	0.719
Lung disease	3 (2.7%)	0 (0%)	3 (4.5%)	0 (0%)	1
Heart disease	3 (2.7%)	1 (4.2%)	2 (3.0%)	0 (0%)	1
Hypertension	26 (23.6%)	6 (25.0%)	15 (22.4%)	5 (26.3%)	0.924
Cerebrovascular disease	3 (2.7%)	0 (0%)	2 (3.0%)	1 (5.3%)	0.532
Diabetes	9 (8.2%)	1 (4.2%)	6 (9.0%)	2 (10.5%)	0.702
Liver disease	6 (5.5%)	2 (8.3%)	3 (4.5%)	1 (5.3%)	0.837
Kidney disease	2 (1.8%)	1 (4.2%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0.631
Solid tumor	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0.173
Oxygen saturation % on discharge	98.7±1.0	98.6±1.2	98.7±1.0	98.5±1.0	0.73
Spirometry					
FVC%pred	93.59±12.25	94.06±10.48	94.12±12.31	91.12±14.30	0.632
<80%pred, No.(%)	10 (9.09)	3 (12.50)	5 (7.46)	2 (10.53)	0.644
FEV ₁ %pred	92.70±11.57	94.26±11.00	92.59±11.87	91.12±11.58	0.676
<80%pred, No.(%)	15 (13.64)	4 (16.67)	9 (13.43)	2 (10.53)	0.857
FEV ₁ /FVC%	80.70±5.81	81.84±5.48	80.39±6.12	80.19±5.15	0.509
<70%, No.(%)	5 (4.55)	0 (0)	5 (7.46)	0 (0)	0.349
MMEF%pred	97.40±26.23	99.77±28.17	96.59±26.51	96.14±23.82	0.879
<65%pred, No.(%)	7 (6.42)	1 (4.17)	6 (9.09)	0 (0)	0.551
FEF ₅₀₋₇₅ %pred	94.74±26.11	97.47±25.48	94.09±26.80	93.53±25.56	0.845
<65%pred, No.(%)	12 (11.01)	2 (8.33)	8 (12.12)	2 (10.53)	1
FEF ₇₅₋₉₀ %pred	96.10±32.56	102.23±40.20	95.02±30.89	92.08±27.92	0.549
<65%pred, No.(%)	12 (11.01)	3 (12.50)	4 (6.06)	5 (26.32) ^b	0.035
Diffusion capacity					
DLCO%pred	78.18±14.29	84.70±13.88	79.76±11.99	64.79±14.35 ^{a2p}	<0.001
<80%pred, No.(%)	51 (47.22)	7 (30.43)	28 (42.42)	16 (84.21) ^{a2b}	0.001
DLCO/VA%pred	92.09±16.68	99.35±18.25	92.30±15.70	82.58±13.91 ^{a2b}	0.004
<80%pred, No.(%)	29 (26.85)	3 (13.04)	18 (27.27)	8 (42.11)	0.09
Lung volume					
TLC%pred	86.32±11.32	87.13±10.43	88.11±10.72	79.16±12.13 ^{a2f}	0.008
<80%pred, No.(%)	27 (25.00)	4 (17.39)	14 (21.21)	9 (47.37) ^{a2b}	0.049
RV%pred	86.83±19.37	87.17±16.88	89.79±19.21	76.16±19.96 ^{a*}	0.024
<65%pred, No.(%)	10 (9.26)	2 (8.70)	3 (4.55)	5 (26.32) ^b	0.021
RV/TLC%pred	96.99±16.72	98.00±14.93	98.53±17.55	96.42±14.86	0.168

该研究成果于5月7日在线发表在呼吸领域权威学术期刊《欧洲呼吸杂志》，第一作者为莫晓能、简文华、苏柱泉，通讯作者为李时悦、陈如冲、钟南山。该研究首次总结了新冠肺炎出院患者的肺功能特征，提示在新冠肺炎患者随访中应纳入肺功能检查，特别是针对病情较重的出院患者。同时也提出肺康复可作为后续的干预措施。



钟南山院士领衔呼吸免疫团队在JACI发布最新研究： 血液和免疫学指标的纵向变化与新冠病毒肺炎患者结局有关

近日，在钟南山院士、李时悦教授和李靖教授的引领下，广州呼吸健康研究院哮喘与呼吸免疫研究团队牵头的研究论文“Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China”在国际著名学术期刊 Journal of Allergy and Clinical Immunology (IF=14.11) 上以长文形式在线发表，并受邀入选 Editors' Choice及AAAA的Highlight。



陈如冲教授、桑岭副主任医师、江梅副研究员、杨朝崑副研究员、贾楠副教授、付婉艺博士为文章的共同第一作者。该研究分析了新型冠状病毒肺炎患者的血液学、免疫学及感染指标与疾病严重程度、疾病进展的相关性，为从临床免疫学角度进行新冠肺炎患者的评估、应对和预后提供重要的参考依据（图1）。

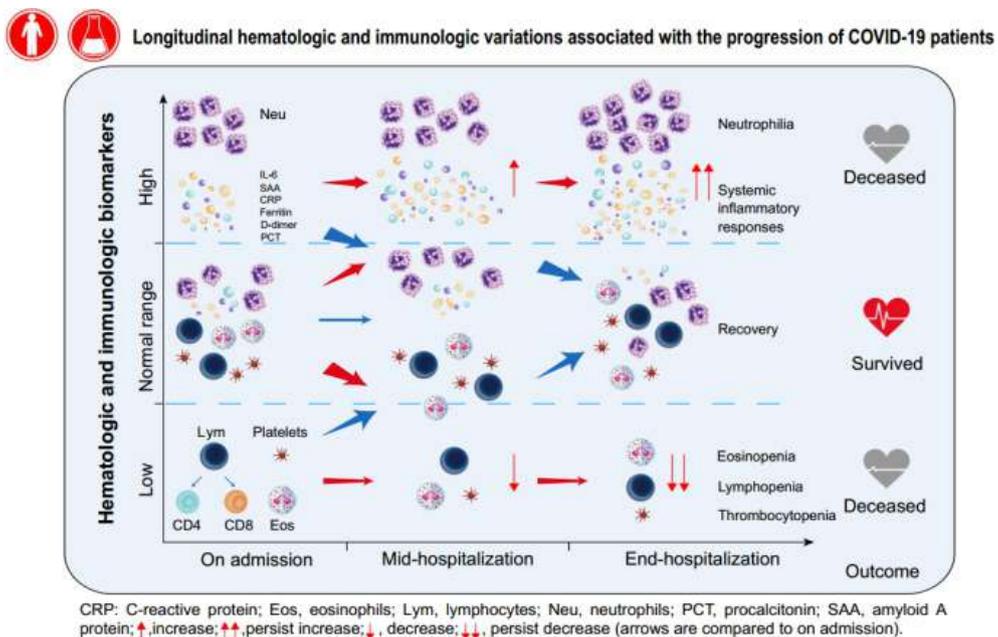


图1. 文章摘要图：血液和免疫学指标的动态变化与新冠肺炎疾病进程相关

随着新冠疫情的爆发和蔓延，多项横断面研究对新冠肺炎患者的临床特征及实验室指标进行了回顾性分析，并揭示了部分特征、指标与疾病严重程度或预后的关系。但此类患者血液和免疫学指标在疾病发展进程中的动态变化，以及其与结局的关系报道十分有限。在卫健委的组织协调下，团队对548例伴明确结局（康复出院或者死亡）的新冠肺炎患者队列展开研究，采集了患者住院期间血液学、免疫学和感染相关指标的横断面以及纵向动态数据，采用主成分分析、多因素COX回归等方法对血液、免疫学指标与疾病严重程度及进展进行了系统研究。

该研究通过横向比较及主成分分析发现（图2），除此前已报道的嗜中性粒细胞增多症和淋巴细胞减少症外，嗜酸性粒细胞减少症也与新冠肺炎患者的疾病严重程度以及结局有着密切的关系。相较于生存组，死亡组患者入院时淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和血小板减少更为严重，中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）增高亦为显著。对T淋巴细胞亚群的进一步分析显示，CD3+、CD4+和CD8+T细胞的下降程度与疾病严重程度呈正相关。值得关注的是，在网络分析以及主成分分析中，不同结局的患者T淋巴细胞亚群呈现不同的特征，提示免疫功能的调节在疾病的早期可能已经发挥作用，而且影响疾病的进程与最终结局。此外，除了与此前报道的白介素6（IL-6）、C反应蛋白（CRP）、原降钙素（PCT）、D-二聚体这些不良预后的指标之外，研究团队还发现淀粉样蛋白A（SSA）、铁蛋白亦与疾病的严重程度显著相关。

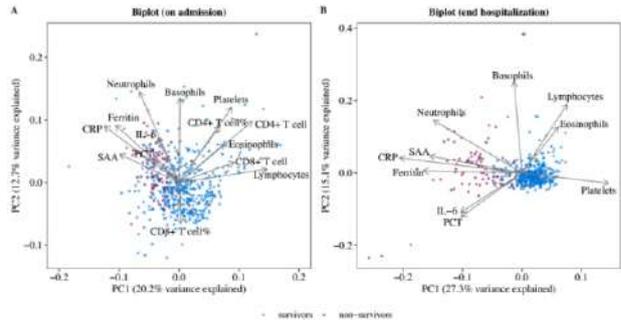


图2. 不同结局与时点的相关因素主成分分析

通过对生存组患者和死亡组患者在入院、院中和出院（康复或死亡）三个关键时间点的血液、免疫学和感染相关指标的纵向比较分析，研究人员发现，不同严重程度或结局的患者之间其血液、免疫与感染相关指标的动态变化谱系具有显著差异（图3）。死亡结局组的嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数自住院起即持续低下或逐步下降，而这些指标在生存组中却呈现逐步上升趋势。与此同时，白细胞、嗜中性粒细胞、NLR、IL-6、PCT、D-二聚体、SSA、CRP和铁蛋白等指标在死亡组中维持在高水平或者显示出上升趋势，而在生存组中则维持在低水平或者具有下降趋势。提示血液、免疫学及感染相关指标动态变化与患者预后有着密切的关系。

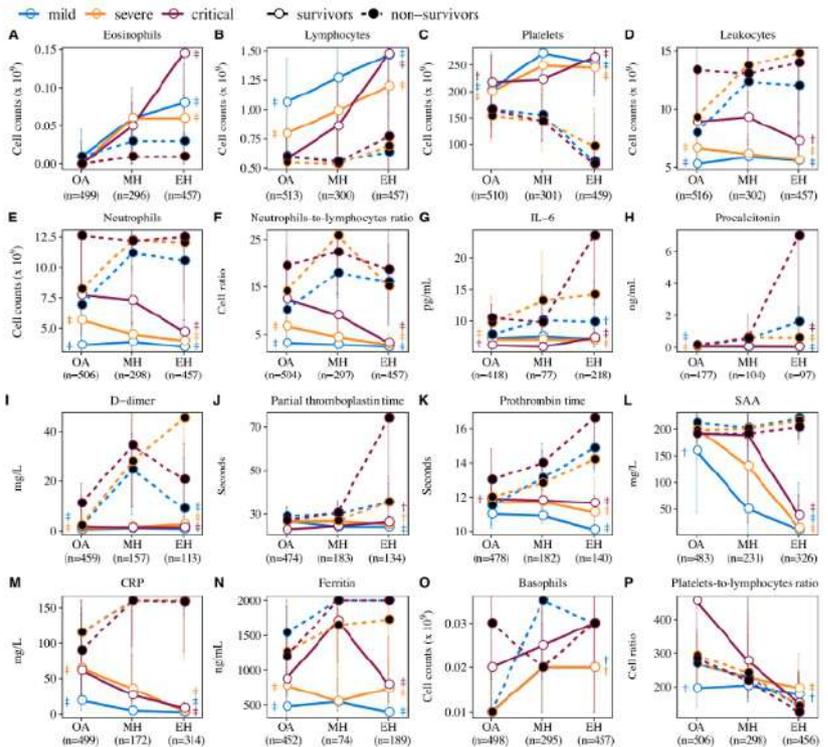


图3. 新冠患者血液学、免疫学和感染相关指标的动态变化

注：不同结局患者的差异比较， $\dagger p < 0.05$, $\ddagger p < 0.01$ 。OA, 入院; MH, 院中, EH, 出院

通过Kaplan-Meier分析和多因素COX回归模型，研究发现了多项与死亡结局有关的危险或保护因素（图4-5）。证实了淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和血小板的上升恢复是患者死亡结局的保护因素，而嗜中性粒细胞计数和IL-6水平的动态升高是患者死亡的危险因素。因此，研究人员认为除了对病患入院时的血液、免疫学指标进行评估外，在住院期间持续性进行重要相关指标的动态跟踪，有助于对患者风险或结局进行评估，从而及早应对和治疗，避免不良预后具有重要的参考意义。

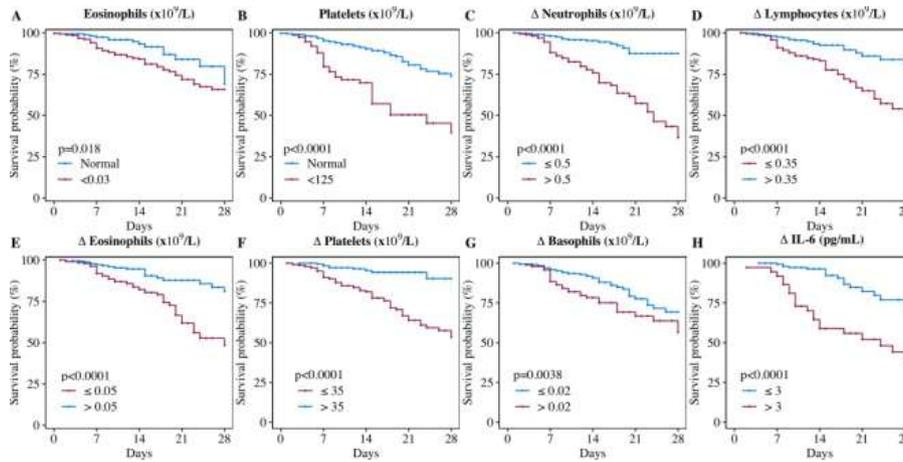


图4. 不同因素的Kaplan-Meier生存曲线
注： $\Delta(a)$ =出院时(a)-入院时(a)

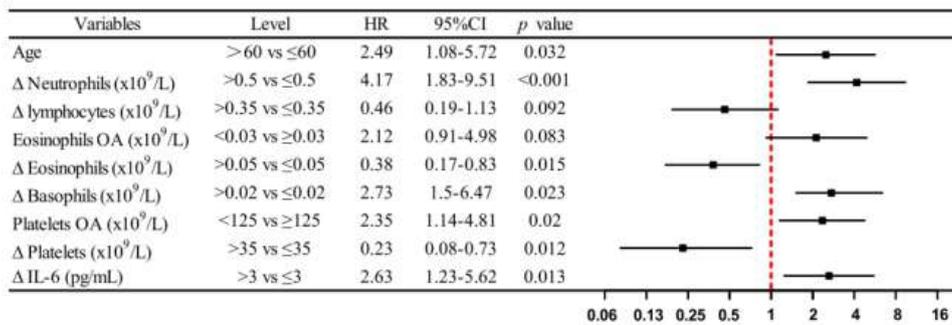


图5. 多因素COX回归模型分析新冠患者死亡危险因素

综上所述，该研究通过较大样本队列的横向和纵向分析，明确了新冠肺炎患者的血液、免疫学指标动态变化图谱与疾病严重程度及进程相关，揭示了机体免疫有关的多个潜在影响新冠肺炎患者死亡的危险或保护因素，对患者的临床风险评估、治疗和疾病管理有重要的指导意义。



钟南山院士团队中药治疗新冠肺炎前瞻性、随机、对照、多中心临床研究发表在《Phytomedicine》杂志

为找寻和验证哪些中药对此次新冠疫情防控有效，钟南山院士团队对四十余种中成药和中药方剂进行筛选，这些研究（包括病毒抑制试验）为临床试验研究的开展奠定了重要理论基础。在药物筛选过程中，研究者证实了连花清瘟胶囊等中药对2019-nCoV感染引起的细胞病变具有良好的抑制作用，具有抑制新型冠状病毒活性，减少病毒含量的作用，并能显著抑制炎症因子过度表达。此研究发表在药理学界主流杂志——《Pharmacological research》上。基于这一发现，钟南山院士联合张伯礼院士、李兰娟院士等中西医临床专家，启动了连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的前瞻性、随机、对照、全国多中心临床试验。

该研究在全国定点收治新冠肺炎的20余家医院展开，考虑到疫情防控的紧迫性，无法进行双盲；专家组讨论后决定采用在有限条件下的最客观随机平行对照试验设计。

按照研究方案，入选患者随机分为治疗组和对照组（常规治疗组），参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第四版）》，治疗组：常规治疗+连花清瘟胶囊4粒/次，3次/日或颗粒1袋/次，3次/日，治疗周期：14天。主要疗效指标为主要临床症状（发热、乏力、咳嗽）治愈率，次要疗效指标为临床症状持续时间，单项症状消失率及持续时间，肺部CT好转的比例，临床治愈率，研究期间转重型比例，核酸转阴率及转阴时间等。共收集了符合研究方案的284例病例。

试验数据经过专业第三方统计分析，结果显示：经过连花清瘟治疗组治疗14天后，主要临床症状（发热、乏力、咳嗽）治愈率较对照组显著提高，在治疗第7天达57.7%，治疗第10天达80.3%，治疗第14天更是达到了91.5%。发热、乏力、咳嗽单项症状持续的时间也明显缩短，连花清瘟治疗还能够明显提高了肺部CT影像学异常的改善率，提高总体临床治愈率。从降低转重型患者的比例方面分析，连花清瘟胶囊治疗组与对照组明显更低（连花清瘟治疗组：2.1%，对照组：4.2%）。然而在本临床试验中，连花清瘟胶囊在提高新冠肺炎核酸转阴率和缩短转阴时间方面与对照组（常规治疗组）对比虽然显示出一定的优势，但差异尚未达到统计学意义。



图1 总体研究发现

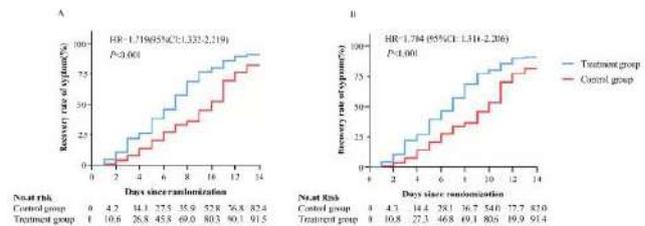


图2 连花清瘟胶囊治疗组显著缩短症状恢复时间
(左图：全方案集；右图：符合方案集)



科研进展

New achievement

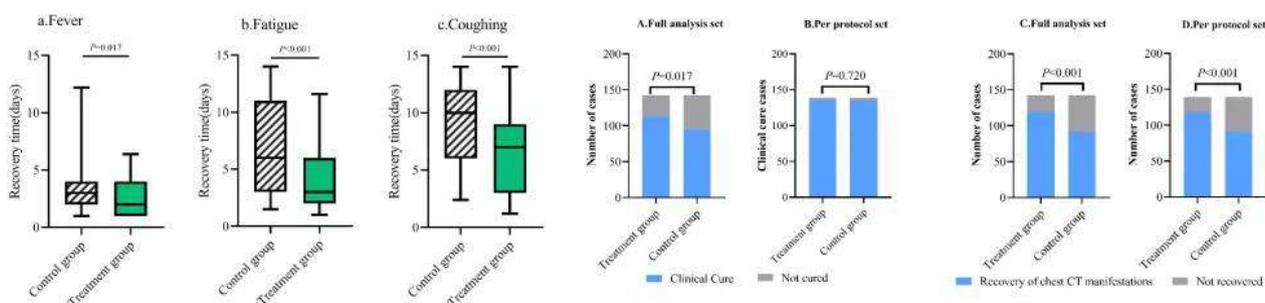


图3 连花清瘟胶囊治疗组显著提高症状治愈率（全方案集） 图4 连花清瘟胶囊治疗组显著提高临床治愈率以及缩短CT异常恢复的时间（A与C图：全方案集；B与D图：符合方案集）

研究中出现的不良事件以轻至中度为主，且两组之间没有明显差别，研究中未出现与研究药物相关的严重不良事件。上述系列发现表明，在常规治疗基础上联合应用连花清瘟胶囊口服14天可显著提高新冠肺炎发热、乏力、咳嗽等临床症状的改善率，明显改善肺部影像学病变，缩短症状的持续时间，提高临床治愈率，遏制新冠病情恶化，而且安全性较高。

这项研究结果被植物医学界的一区（2020年中科院SCI期刊分区）杂志——《Phytomedicine》收录发表，是目前首个被国际期刊杂志报道的中药治疗新冠病毒感染的前瞻性、随机、对照、多中心临床研究。此次研究的可贵之处，是在于疫情如此紧迫的情况下，我国研究者按照国际公认的随机对照标准开展临床研究，证实了以连花清瘟胶囊为代表的中医药对辅助治疗新冠有效。2020年4月12日，国家药品监督管理局主要根据上述基础和临床研究结果，下发了关于新增适应症申请的《药品补充申请批件》，批准连花清瘟胶囊和连花清瘟颗粒增加新冠肺炎适应症，在说明书“功能主治”项增加了“在新型冠状病毒肺炎的常规治疗中，可用于轻型、普通型引起的发热、咳嗽、乏力。”“用法用量”项增加“新型冠状病毒肺炎轻型、普通型疗程7-10天”的内容，说明连花清瘟新冠系列研究得到了国家相关部门的高度认可。

钟南山院士的团队高度重视中医中药的发展，在疫情初期就积极响应国家号召，牵头全国多个医疗机构开展了严格设计的中药物筛选研究和临床应用探讨，并组织启动了以连花清瘟胶囊为代表的随机对照临床试验。国际植物医学领域影响因子较高的杂志《植物医学》（《Phytomedicine》）发表连花清瘟胶囊治疗新冠肺炎临床研究成果也是国际对中国中药防控新冠的认可和肯定，对中医药国际化具有十分重要的促进意义。

本文的通讯作者为钟南山院士（广州医科大学附属第一医院）、贾振华教授（河北以岭医药研究院络病研究与创新中药国家重点实验室），共同第一作者包括胡克教授（武汉大学人民医院）、关伟杰副研究员（广州医科大学附属第一医院）、毕颖教授（武汉市红十字会医院）、张伟教授（南昌大学第一附属医院），共同作者还包括李兰娟院士（浙江大学医学院第一附属医院）、张伯礼院士（天津中医药大学第一附属医院）、刘清泉教授（首都医科大学附属北京中医医院）、宋元林教授（复旦大学附属中山医院）、李兴旺教授（首都医科大学附属北京地坛医院）、段钟平教授（首都医科大学附属北京佑安医院）、郑青山教授（上海中医药大学）、杨子峰教授（广州医科大学附属第一医院）、梁静怡医生（广州医科大学附属第一医院）、韩明锋教授（阜阳市第二人民医院）、阮连国教授（武汉市金银潭医院）、吴超民教授（复旦大学附属中山医院）、张韵婷教授（武汉大学人民医院呼吸与危重症医学科）。



奥马珠单抗治疗中重度哮喘的疗效与安全性：中国人与高加索人随机对照研究数据对比分析

据哮喘流行病学调查显示，近年来我国哮喘发病率不断上升，同时，与哮喘急性发作相关的死亡率也相对较高。然而，有很大一部分中重度哮喘患者使用吸入糖皮质激素(ICS)和长效 β 2受体激动剂(LABA)治疗后仍无法有效控制哮喘。

奥马珠单抗是一种人源化抗免疫球蛋白E(IgE)单克隆抗体，在全球应用经验已逾15年，已有多项临床研究评估了奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的有效性和安全性。中国III期临床研究也证明奥马珠单抗可以显著改善中重度哮喘患者总体健康状况。因此，国家食品药品监督管理局于2017年批准奥马珠单抗用于中重度过敏性哮喘的治疗。但是，奥马珠单抗在中国的应用时间远不及欧美，所以，比较奥马珠单抗在中国人与高加索人之间疗效与安全性的差异将有助于中国特色哮喘管理指南和治疗方案的制定。近日，实验室PI李靖教授等人分析了奥马珠单抗在中国III期临床研究(A2313)和在高加索人间进行的4项研究(008、009、EXTRA、INNOVATE)，针对奥马珠单抗在中国人与高加索人之间在药代动力学/药效动力学(PK/PD)、晨间呼气流速峰值(mPEF)、第1秒内用力呼气量(FEV1)、患者报告结局、哮喘急性发作等方面的差异做出探讨。

研究结果

奥马珠单抗可以显著改善中国哮喘患者mPEF和FEV1，提高患者肺功能。同时，奥马珠单抗可以显著减少中国患者哮喘急性发作，改善哮喘生活质量(AQLQ)、哮喘控制问卷(ACQ)和全球治疗有效性评估(GETE)评分。更重要的是，研究显示奥马珠单抗在中国人群中不良事件(AE)发生率低于高加索人。药物PK/PD研究显示，奥马珠单抗在中国人群与高加索人群中PK/PD相似。

肺功能

mPEF

与安慰剂相比，在奥马珠单抗治疗24周后，患者mPEF水平较基线时在数值上有很大提升；然而在第24周时的最小平方差(LSMD)为8.85L/min，无统计学差异($P=0.062$)。奥马珠单抗vs安慰剂在mPEF的改善方面差异显著的时间为16-20周(第20周时，10.57L/min， $P=0.018$)；符合方案数据分析显示，第4-24周mPEF的改善是具有显著差异的(第24周LSMD为11.53L/min， $P=0.022$) (表1)。

FEV1

在FEV1占预计值%(FEV1%)的提高方面，与安慰剂相比，在中国III期临床研究中患者接受奥马珠单抗治疗24周时差异为4.12% ($P=0.001$)；在INNOVATE研究中患者治疗28周后差异为2.84% ($P=0.043$)；在EXTRA研究中患者治疗16周后差异为2.64% ($P<0.05$)；在008和009研究中患者治疗到激素稳定期结束时FEV1%的提高具有显著差异 ($P<0.05$ ； $P=0.001$) (表1)。



	中国人	高加索人			
	A2313 n = 608	008 n = 525	009 n = 546	EXTRA n = 848	INNOVATE n = 419
mPEF (L/min)	8.9-11.5* (FAS)/10.8-13.5 (PP) P < 0.05	8.9-11.9† P < 0.05	11.7-15.6† P < 0.001	-	3.8-10.6*/8.9† P = 0.065
FEV ₁ %	4.12 P = 0.001	-	-	2.25 P < 0.05	2.84 P = 0.043
FEV ₁ (mL)	114 P = 0.002	67-123† P < 0.05	67-124† P < 0.05	-	-

表1. 奥马珠单抗对中国人与高加索人在改善肺功能方面的对比

患者报告结局

AQLQ

中国III期临床研究显示，与安慰剂相比，患者使用奥马珠单抗治疗后AQLQ总体评分较基线相比显著改善 (LSMD: 0.40; P < 0.001); 在008、009、EXTRA、INNOVATE研究也可以得出类似的结论，差异为 0.28(P=0.001)，0.28(P<0.001)，0.23(P=0.0047)和0.45(P<0.001)(表2)。

哮喘控制

中国人群研究显示奥马珠单抗可以显示改善患者ACQ评分(第24周LSMD: -0.17; P=0.002)。同时也观察到，在中国人群研究与高加索人群中，奥马珠单抗可以显著改善哮喘症状评分(表2)。

GETE

相当大一部分患者接受奥马珠单抗治疗16周后报告治疗有效(GETE评分为优/好)，在中国III期研究 (P<0.001)、008(P<0.001)、009(P<0.001)、EXTRA(P=0.0001)、INNOVATE(P<0.001)研究中均可得出相同结论(表2)。

	中国人群研究 n = 608	008 n = 525	009 n = 546	EXTRA n = 848	INNOVATE n = 419
AQLQ					
总体评分	0.40* P < 0.001	0.29† P = 0.001	0.28† P = 0.002	0.23† P = 0.005	0.45† P < 0.001
症状评分	0.30* P = 0.001	0.32† p = 0.001	0.28† P = 0.006	0.18† P = 0.046	0.50† P < 0.001
ACQ哮喘症状评分	-0.17‡ P = 0.002/ -0.21‡ P = 0.048	P < 0.05 (t)‡ P = 0.026 (m) P < 0.05 (n) P = 0.010 (d)	P = 0.001 (t)‡ P = 0.332 (m) P < 0.001 (n) P = 0.025 (d)	-0.25‡ P = 0.038	-0.26‡ P = 0.039
GETE (%)					
研究者评估GETE (OMA vs PBO)	70.3 vs 50.7* P < 0.001	53.1 vs 33.3 P < 0.001	66.2 vs 34.8 P < 0.001	71.2 vs 57.2† P < 0.001	60.5 vs 42.8 P < 0.001
患者评估GETE (OMA vs PBO)	71.9 vs 61.6 P < 0.006	60.6 vs 38.1 P < 0.001	69.5 vs 42.6 P < 0.001	78.8 vs 68.6 P = 0.0026	64.3 vs 43.3 P < 0.001

ACQ: 哮喘症状评分; t, total, 总分; m, morning, 晨间; n, nocturnal, 夜间; d, daytime, 日间; OMA, omalizumab, 奥马珠单抗; PBO, placebo, 安慰剂

表2. 奥马珠单抗对中国人与高加索人在改善AQLQ、ACQ、GETE评分方面的对比



哮喘急性发作

中国III期研究显示，与安慰剂相比，使用奥马珠单抗治疗的患者急性发作率更低(7.2% vs 10.9%)，RR=0.61，偏向奥马珠单抗，然而未达到统计学差异(P=0.097)。但是，奥马珠单抗治疗组患者仅有2例在冬季发生急性发作，而安慰剂治疗组却有21例在冬季发生急性发作。高加索人研究数据显示，奥马珠单抗可以显著减少患者哮喘急性发作。008与009研究显示，在激素稳定期(P=0.006；P<0.001)和激素减量期奥马珠单抗组患者急性发作显著减少。在EXTRA(P=0.0058)和INNOVATE(P<0.042)研究中，较安慰剂相比，奥马珠单抗也可以显著减少患者急性发作(表3)。

对比	中国人群研究	008*	009*	EXTRA	INNOVATE†
RR(95% CI)‡	0.61	0.601	0.384	0.75	0.738
(OMA vs PBO)	(0.34 to 1.09)	(0.40 to 0.90)	(0.26 to 0.56)	(0.61 to 0.92)	(0.55 to 0.99)
P值	0.097	0.014	< 0.0001	0.0058	0.042

*008和009研究的RR基于激素稳定期得出；†基于急性发作校正分析；‡泊松回归分析
CI, confidence interval, 置信区间; OMA, omalizumab, 奥马珠单抗; PBO, placebo, 安慰剂

安全性

在中国III期研究中，奥马珠单抗组与安慰剂组患者治疗24周后发生≥1次不良事件(AE)的比例均约为39%(表4)。其中发生频率较高(≥5%，任何原因)的AE为上呼吸道感染、哮喘急性发作和鼻咽炎。同时，死亡率、严重不良事件(SAE)发生率、哮喘急性发作率和因发生AE退出研究率均与安慰剂相当，甚至更低(表4)。值得注意的是，奥马珠单抗在中国人群中AE发生率(39%)远低于高加索人(008, 89.2%; 009, 80.7%; EXTRA, 80.4%; INNOVATE, 72.2%)，SAE发生率(2.6%)与高加索人相似甚至更低(008, 2.6%; 009, 3.3%; EXTRA, 9.3%; INNOVATE, 11.8%)(表4)。

	中国A2313		008		009		EXTRA		INNOVATE	
	奥马珠单抗 N = 310 n (%)	安慰剂 N = 299 n (%)	奥马珠单抗 N = 260 n (%)	安慰剂 N = 267 n (%)	奥马珠单抗 N = 274 n (%)	安慰剂 N = 272 n (%)	奥马珠单抗 N = 428 n (%)	安慰剂 N = 420 n (%)	奥马珠单抗 N = 246 n (%)	安慰剂 N = 237 n (%)
任何AE	121 (39.0)	118 (39.5)	239 (89.2)	229 (89.1)	221 (80.7)	213 (78.3)	344 (80.4)	334 (79.5)	177 (72.2)	179 (75.5)
死亡	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.7)	0	0
SAE*	8 (2.6)	11 (3.7)	7 (2.6)	7 (2.7)	9 (3.3)	3 (1.1)	40 (9.3)	44 (10.5)	29 (11.8)	37 (15.6)
哮喘急性发作SAE	5 (1.6)	7 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	6 (2.2)	17 (4.0)	13 (3.1)	18 (7.3)	25 (10.5)
因发生AE中途退出	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.2)	0	5 (1.8)	16 (3.7)	11 (2.6)	10 (4.1)	4 (1.7)

*对于008和009研究，SAE不包括哮喘急性发作；对于EXTRA和INNOVATE研究，SAE包括哮喘急性发作

表4. 奥马珠单抗对中国人与高加索人在不良事件方面的对比

PK/PD

中国健康人群单次接受奥马珠单抗注射(150mg)后，平均最大血清浓度(Cmax)与0-最后一次检测时曲线下面积(AUClast)相对高加索人较高(表5)。在中国人群中，血清游离IgE浓度最低时(Tmin)平均游离IgE减少%与高加索人相似，然而总IgE减少%与A2204研究人群相似，但相对A2206研究人群较高。通过PK/PD分析显示，奥马珠单抗在中国人群中清除率较高加索人快29%，奥马珠单抗-IgE复合物清除率快42%，平衡解离常数增加20%。在构建中国人群游离IgE水平模型时需要考虑上述内容，模型显示奥马珠单抗对中国人与高加索人游离IgE水平的控制效果是相似的(图1)。



	中国人		高加索人	
	中国PK/PD研究 N=36	全球PK/PD研究-1 N=52	全球PK/PD研究-2 N=19	
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	22.0 ± 3.4	15.9 ± 4.4	14.2 ± 1.9	
AUC_{0-24} ($\text{d} \cdot \mu\text{g/mL}$)	744 ± 95.4	594 ± 155	593 ± 65.3	
AUC_{0-12} ($\text{d} \cdot \mu\text{g/mL}$)	780 ± 106	659 ± 184	673 ± 86.3	
T_{max} (平均天数[范围])	5 (2-10)	7 (1-14)	7 (3-10)	
$T_{1/2}$ (天)	21.0 ± 6.0	23.8 ± 4.3	25.5 ± 4.0	
游离IgE C_{max} (ng/mL)	7.46 ± 5.45	6.64 ± 3.66	5.92 ± 2.72	
总IgE C_{max} (ng/mL)	624 ± 278	798 ± 392	810 ± 225	
T_{min} 时游离IgE减少%	94.2 ± 1.9	94.9 ± 2.9	94.8 ± 2.4	
T_{min} 时游离IgE减少%	436 ± 102	490 ± 253	714 ± 263	

除非特别说明，数据以平均数±标准差表示； C_{trough} , trough concentration, 浓度谷值；d, days, 天； $T_{1/2}$, half-life, 半衰期； T_{max} , time at which the maximum serum concentration is achieved, 到达最大血清浓度的时间； T_{min} , time at which the minimum concentration of serum free IgE is achieved, 到达最低血清游离IgE浓度的时间

表5. 奥马珠单抗对中国人与高加索人在PK/PD方面的对比

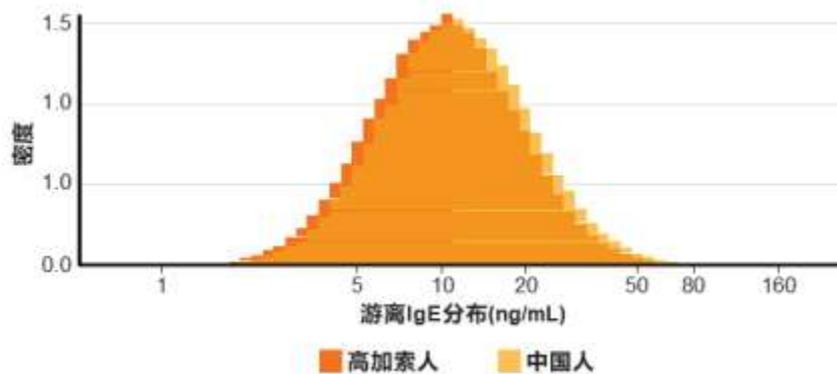


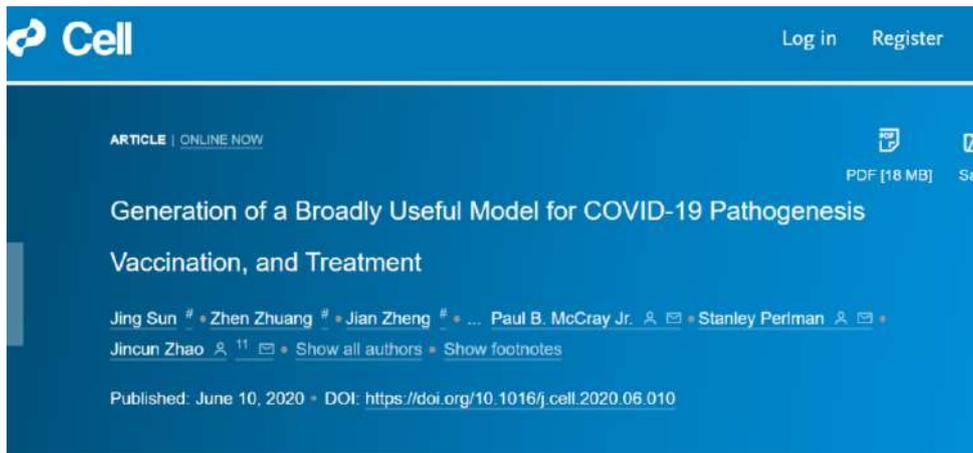
图1. 中国人与高加索人游离IgE分布模型的对比

李靖等人的研究是第一项着眼于奥马珠单抗治疗中国人与高加索人对比的研究，研究显示奥马珠单抗也同样可以显著改善中国患者的肺功能、急性发作和症状控制。对于药物PK/PD的研究同时也证实了该结论的可靠性。总体来说，奥马珠单抗对中国人来说有效性和安全性良好，适用于中国中重度过敏性哮喘患者的治疗。



赵金存课题组成功构建国际首个非转基因新型冠状病毒肺炎小鼠动物模型

在钟南山院士指导下，实验室赵金存教授团队与广州海关技术中心国家生物安全检测重点实验室（P3实验室）、美国爱荷华大学、广州再生医学与健康广东省实验室、中国科学院广州生物医药与健康研究院等团队合作，于6月10日在Cell发表了题为Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis Vaccination, and Treatment的研究成果。应用表达新冠病毒受体人ACE2的腺病毒转导小鼠，使其肺脏表达人ACE2蛋白，快速建立首个新冠肺炎非转基因小鼠模型，此动物模型可应用于新冠治疗药物效果评价、疫苗效果测试及新冠致病机制等多方面研究。



新型冠状病毒SARS-CoV-2入侵受体为 human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2)，而小鼠同源受体mouse ACE2由于氨基酸关键位点差异，不能介导病毒入侵。疫情早期，虽然我国毒株已分离，但由于国际和国内hACE2转基因小鼠保有量有限，繁育耗时长，临床症状不典型，造成我国COVID-19肺炎诊疗方案、药物、疫苗和致病机制体内验证严重滞后。团队利用腺病毒载体，在小鼠肺脏转导表达hACE2，成功解决上述科学难题，建立国际首个非转基因新冠肺炎小鼠动物模型（图1）。

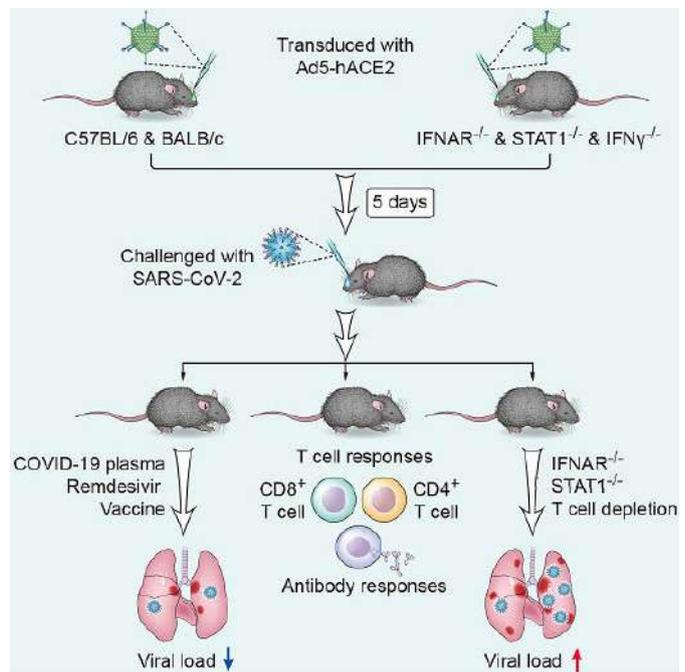


图1. 动物模型模式图

小鼠在SARS-CoV-2感染后，肺脏中可检测到高滴度新冠病毒，每克组织中病毒滴度可达107PFU，并出现体重下降和类似新冠肺炎病人的临床病理表现（见图2）。

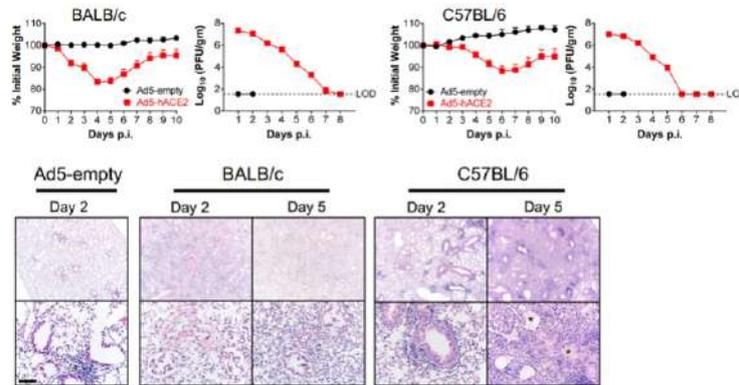


图2. 受体转导小鼠感染SARS-CoV-2后，病毒在小鼠肺脏高滴度复制，小鼠体重下降，肺脏出血、炎性细胞浸润等病理改变。

在此模型中，新冠病毒感染可诱导机体产生强烈的病毒特异性T细胞应答及体液免疫应答。该研究团队利用此小鼠模型评价了新冠感染康复者血浆和瑞德西韦对新冠病毒感染的治疗作用。结果显示，血浆治疗和药物处理具有明显的病毒清除作用（见图3）。

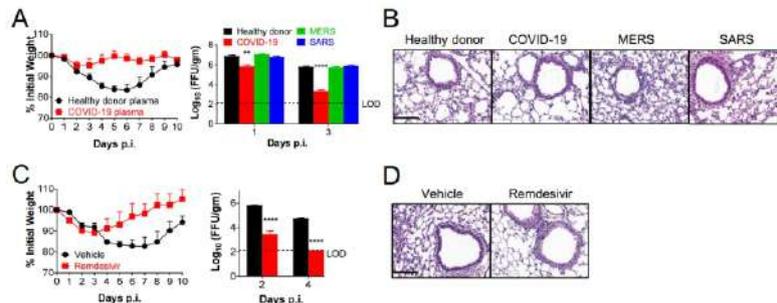


图3. 过继转移新冠康复者血浆和瑞德西韦治疗组，小鼠肺脏病毒滴度下降、肺脏病理损伤减轻。

本模型与传统受体转基因小鼠动物模型相比，构建周期短。不需要繁殖，适宜短期内大规模推广，此模型的建立有效缓解了我国新型冠状病毒研究中动物模型缺乏的问题，有利于我国抗病毒药物和保护性中和抗体、疫苗的应急体内验证、致病机制研究。该动物模型已与我国多家单位共享，有效解决了我国新型冠状病毒肺炎动物模型缺乏的难题。

赵金存教授为本研究Lead Contact，爱荷华大学Stanley Perlman和Paul B. McCray, Jr教授为本文共同通讯作者，广州医科大学附属第一医院/呼吸疾病国家重点实验室孙静博士、庄珍博士、刘冬兰博士、朱爱如博士、肇静娴博士、席寅博士，爱荷华大学郑健博士、李堃博士、Roy Lok-Yin Wong博士，广州海关技术中心黄吉城博士、李小波博士，以及广州再生医学与健康广东省实验室何江平博士为本文并列第一作者。该项目得到了国家重点研发计划、国家科技重大专项、科技部SARS-CoV-2防治应急专项以及广东省新发突发传染病防治专项等项目的支持。

论文原文: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30741-8?rss=yes](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30741-8?rss=yes)



开放课题成果展示：Nec-1通过促进中性粒细胞凋亡 治疗中性粒细胞哮喘的作用研究

项目摘要：

中性粒细胞胞外诱捕网 (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) 是中性粒细胞一种特殊的细胞坏死方式。最初研究发现其主要作用是抗菌，之后研究发现，各种刺激因子如炎症因子TNF- α 、IFN- α/γ 、IL-18、LPS、佛波酯及尿酸结晶等都可以诱导中性粒细胞释放NETs。若NETs产生过多，或清除不彻底，将损伤正常组织，加重炎症反应，导致多种炎症性疾病的发生发展。目前研究表明中性粒细胞释放NETs在多种自身免疫相关的肺部疾病中起着重要作用，如哮喘、肺间质纤维化、急性肺损伤等。哮喘是一种异质性慢性气道炎症疾病，以气道炎症和可逆性的气道阻力为特征。中性粒细胞哮喘气道中以中性粒细胞为主，常见于激素耐受型哮喘和重症哮喘，缺乏有效的治疗方法。最新研究表明中性粒细胞哮喘患者气道中有大量NETs，提示NETs在中性粒细胞哮喘发病机制中起重要作用，是中性粒细胞哮喘一个潜在的治疗靶点。

Nec-1 (Necrostatin-1, Nec-1) 作为一个程序化坏死的抑制剂，通过变构RIPK1激酶，抑制多种细胞的程序化坏死。本课题组前期研究发现Nec-1通过特异性的诱导中性粒细胞凋亡，缓解急性肺损伤的炎症，具备治疗急性或者持续炎症相关疾病的潜力。在进一步的研究中，我们意外的发现Nec-1可以抑制中性粒细胞释放NETs。因此本课题拟进一步探讨Nec-1抑制中性粒细胞NETs形成的分子机制及其是否可以用来缓解中性粒细胞哮喘的气道炎症，为开发治疗中性粒细胞哮喘的新药提供新的靶点，也为免疫相关性肺病的治疗提供新的思路。

中性粒细胞哮喘常见于激素耐受型哮喘和重症哮喘，缺乏有效的治疗方法。中性粒细胞哮喘气道中以中性粒细胞为主，气道中存在的大量NETs加重炎症反应。本课题旨在探讨Nec-1抑制中性粒细胞NETs形成的分子机制及其是否可以用来缓解中性粒细胞哮喘的气道炎症。

本研究通过收集慢性咳嗽和中性粒细胞哮喘患者的诱导痰标本，检测诱导痰上清中的NETs水平。体外实验，分离提取PMA刺激中性粒细胞释放的NETs，将分离提取的NETs与人支气管上皮细胞 (16HBEs) 共培养，观察不同浓度的NETs对人支气管上皮细胞活力及分泌乳酸脱氢酶 (LDH)、炎症因子IL-1 β 的影响。体内实验，我们构建了OVA/CFA诱导的中性粒细胞哮喘小鼠模型，观察该模型支气管肺泡灌洗 (BAL) 中NETs水平是否升高，进一步观察利用刺激剂 (PMA) 诱导NETs形成增多是否加重气道炎症。前期研究发现Nec-1可以抑制中性粒细胞释放NETs，体内实验探讨Nec-1抑制中性粒细胞释放NETs是否可以缓解中性粒细胞哮喘的气道炎症。最后，通过实时荧光分析及Western-blot实验证实Nec-1抑制中性粒细胞释放NETs的分子机制。



研究成果:

本课题首次证实了中性粒细胞哮喘模型气道中存在大量的NETs,且过量的NETs加重中性粒细胞为主的气道炎症。通过检测支气管肺泡灌洗液中炎症因子IL-1 β , IFN- γ 和 TNF- α , 并用无创呼吸机检测小鼠肺功能, 在体内证明了Nec-1可以减轻中性粒细胞哮喘气道炎症。另体内外进一步证明了Necrostatin-1抑制PMA刺激中性粒细胞释放NETs的机制可能与Nec-1特异性的促进中性粒细胞凋亡相关。通过研究Nec-1抑制中性粒细胞释放NETs并促进中性粒细胞凋亡治疗中性粒细胞性哮喘的作用, 揭示中性粒细胞凋亡延迟到最后NETs形成增多在哮喘发病中的作用和意义, 为治疗中性粒细胞性哮喘提供新的治疗靶点。具体见下:

①中性粒细胞在免疫系统中具有鲜明的特性, 其细胞数量巨大, 免疫反应中最先被动员, 中性粒细胞与炎症的产生关系密切。本课题重点研究中性粒细胞释放NETs在哮喘起病中的作用, 国内研究较少, 值得我们进行深入研究;

②从调控细胞死亡方式与炎症的角度研究哮喘的发病机制, 研究气道中性粒细胞凋亡延迟并NETs形成增多在哮喘发病中的作用。

③既往认为Nec-1 为程序性坏死抑制剂, 本课题组首次发现其可特异性促进中性粒细胞凋亡并抑制中性粒细胞释放NETs, 并体内实验证明Nec-1可通过抑制中性粒细胞释放NETs并促进中性粒细胞凋亡治疗中性粒细胞性哮喘, 为哮喘药物开发提供新的靶点。

发表论文情况:

Han, X. A. , Jie, H. Y. , Wang, J. H. , Zhang, X. M. , & Sun, E. W. . (2020). Necrostatin-1 ameliorates neutrophilic inflammation in asthma by suppressing mlkl phosphorylation to inhibiting nets release. *Frontiers in Immunology*, 11 (IF=5.085



开放课题成果展示：基于多元不饱和脂肪酸作为尘螨致敏性哮喘和/或鼻炎疾病炎症反应指标的机制研究

项目摘要：

完成了患者脱敏治疗资料收集免疫学指标分析，并进行分析了9例治疗期间代谢组学和15例药物治疗组治疗前后的代谢组学变化，发现了278个代谢差异物，并集中分析了HETEs类代谢物在治疗过程中的变化，正在整理资料，准备投稿国际杂志。研究期间根据脱敏治疗资料库整理了合作发表了11篇代谢组学应用于临床标本方法学建立的高水平文章。参与国家和国际学术会议交流。共同培养博士和硕士研究生。并每个月进行至少一个次的项目进展交流，研究生到澳门科技大学实验室进行质谱色谱分析培训，参与合作PI举办的“过敏疾病诊断学术论坛”。

研究成果：

1. 本研究使用多种液相色谱、质谱以及核磁共振整合技术来进行代谢组学研究，UHPLC-Q-TOF/MS和UHPLC-QQQ/MS的方法具有分离效率高、分辨率高和灵敏度好的优点，可以对目标代谢物进行快速地定性和定量研究，且所需样品量少，而UHPLC-Q-TOF/MS-SPE- (CryoFIT) NMR的方法在鉴定未知生物标记物方面具有显著优势，可以获得更可信的结果，因此，整合以上三种联用技术建立代谢组学分析方法，可以更全面地探讨药物与不良反应之间的关系；“国家自然科学基金‘十二五’发展规划”将复杂样品系统分离与鉴定方法学研究和组学分析中的新方法和新技术开发做为一个研究重点。本研究整合液相色谱、质谱以及核磁共振技术来进行代谢组学研究应用与临床诊断。

2. 本研究对整个炎症性过敏反应发生机制作出全新的诠释；经过代谢组学整合分析方法鉴定出的尘螨过敏反应的多元不饱和脂肪酸类生物标记物对于如何诠释其过敏反应的机理。

3. 利用代谢组学的方法还可以对尘螨过敏人群做出预测，基于生物信息学方法建立的对尘螨过敏预测模型可减少尘螨炎症性过敏反应的发生。其预测模型与技术也可能作为该项目产生的知识产权而为医院和制药企业应用。



发表论文情况:

1) Ge Wu#, Xun Meng#, Peiyan Zheng, Douglas Zhang XH, Lu Li, Haisheng Hu ,Baoqing Sun*. Elevated serum levels of periostin in patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Mycoses*.2019;00:1–10 (IF=3.575) .

2) Chuanxu Cai, # Xiqing Bian,# Mingshan Xue,Xiaoqing Liu,Haisheng Hu, Jingxian Wang,Song Guo Zheng,Baoqing Sun*,Jian-Lin Wu*.Eicosanoids metabolized through LOX distinguish asthma–COPD overlap from COPD by metabolomics study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14 1769–1778 (IF=2.772) .

Received: 4 February 2019 | Revised: 31 May 2019 | Accepted: 31 May 2019
DOI: 10.1111/ijcp.12957



ORIGINAL ARTICLE



WILEY

Elevated serum levels of periostin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis

Ge Wu¹ | Xun Meng² | Peiyan Zheng¹ | Xiaohua Douglas Zhang³ | Lu Li⁴ | Haisheng Hu¹ | Baoqing Sun⁵

¹Department of Allergy and Clinical Immunology, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

²The First Affiliated Hospital, Jilin University, Guangzhou, Guangdong, China

³Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macau, China

⁴Sino-French Institute of Immunology, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

⁵Correspondence: Baoqing Sun, State Key Laboratory of Respiratory Disease, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 151 Yashan Road, Guangzhou 510120, Guangdong, China. Email: sunbaoqing@vip.163.com

Funding information
This study was funded by the National Natural Science Foundation of China (Project No.: 81871274, 81802074, 81861394 and 81375048), Bureau of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou

Summary

Background: Serum periostin levels have been reported to be an indicator of Th2 inflammation in asthmatic patients.

Objective: This study aimed to investigate serum levels of periostin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and to evaluate its diagnostic and monitoring value in the disease.

Methods: Patients with ABPA (n = 19) and asthma (n = 24), including severe asthma with fungal sensitisation (SAFS, n = 11) and severe asthma without fungal sensitization (SAWFS, n = 13), were enrolled. Serum levels of periostin were analysed by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum total IgE and *Aspergillus fumigatus* specific IgE, IgG were measured by ImmunoCAP. Levels of cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13 and IL17A) were measured by Meso Scale Discovery (MSD).

Results: Serum levels of periostin in ABPA patients (85.55 ng/mL, [68.28–166] ng/mL) were higher than those in SAFS [50.99 ng/mL, [32.02–71.80] ng/mL; P < 0.01]. Among the analysed cytokines, IL-5 levels in ABPA (1.55 pg/mL, [0.96–3.33] pg/mL) were higher than those in SAFS (0.31 pg/mL, [0.26–0.56] pg/mL; P < 0.05) or SAWFS (0.34 pg/mL, [0.21–0.56] pg/mL; P < 0.01). Serum periostin levels was positively associated with total IgE levels (r = 0.319, P < 0.05), serum IL-5 levels (r = 0.484, P < 0.01) and blood eosinophil counts (r = 0.428, P < 0.05). In ROC analysis, the clinical reference value of periostin was 68.8 ng/mL for differential diagnosis of ABPA and SAFS.

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dovepress

open access to scientific and medical research

Original Research

ORIGINAL RESEARCH

Eicosanoids metabolized through LOX distinguish asthma–COPD overlap from COPD by metabolomics study

This article was published in the following Dove Press journal: International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chuanxu Cai,^{1,2*} Xiqing Bian,^{2,3*} Mingshan Xue,¹ Xiangqing Liu,¹ Haisheng Hu,¹ Jingxian Wang,¹ Song Guo Zheng,² Baoqing Sun,¹ Jian-Lin Wu⁴

¹Department of Allergy and Clinical Immunology, Guangzhou Institute of Respiratory Health, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center of Respiratory Disease, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, People's Republic of China; ²Department of Laboratory Medicine, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, People's Republic of China; ³State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Tapa, Macao, People's Republic of China; ⁴Center for Tissue Engineering and Stem Cell Research, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, People's Republic of China; ⁵Department of Internal Medicine, Ohio State University College of Medicine and Wexner Medical Center, Columbus, OH, USA

*These authors contributed equally to this

Background and objective: The prevalence of asthma is greater than 20% in patients previously diagnosed with COPD. Patients with asthma–COPD overlap (ACO) are at risk of rapid progression of disease and severe exacerbations. However, in some patients with ACO, a clear distinction from COPD is very difficult by using physiological testing techniques. This study aimed to apply a novel metabolomic approach to identify the metabolites in sera in order to distinguish ACO from COPD.

Methods: In the study, blood samples were collected from patients with COPD, ACO, and healthy controls. Choline derivatization-ultra-high performance liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF/MS) was used to investigate serum metabolites of eicosanoids.

Results: A clear intergroup separation existed between the patients with ACO and those with COPD, while ACO tends to have higher serum metabolic levels of eicosanoids. A robust Orthogonal Projections to Latent Structures–Discriminant Analysis (OPLS-DA) model was found for discriminating between ACO and COPD (R2Y = 0.81, Q2 = 0.79). In addition, there is a significant correlation between some metabolites and clinical indicators, such as hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs), hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETEs) and FEV1/FVC. The higher values of area under the receiver operating characteristic curves (ROC) of HETEs, which were metabolized from HPETEs through lipoygenase (LOX), indicated that they should be the potential biomarkers to distinguish ACO from COPD.

Conclusion: Eicosanoids can clearly discriminate different biochemical metabolic profiles



国务院副总理孙春兰到实验室调研

9日上午，孙春兰副总理来到实验室，实地了解广州医科大学抗击新冠肺炎工作。国家卫健委党组成员，国家中医药管理局党组书记、副局长余艳红，广东省委副书记、省长马兴瑞，广东省委常委、广州市委书记张硕辅，广州市委副书记、市长温国辉等参加调研。



在实验室，国家卫健委高级别专家组组长钟南山院士向孙春兰副总理一行汇报了实验室抗击新冠病毒肺炎疫情的成果和经验；学校党委书记、呼吸疾病国家重点实验室主任冉丕鑫教授汇报了广医在新冠肺炎患者救治、科研攻关、产品研发以及研究平台建设等情况。孙春兰副总理一行还参观了实验平台，国家重点实验室副主任赵金存教授介绍了有关情况。

随后，孙春兰副总理一行与实验室专家团队进行了座谈交流。

广州医科大学、广州医科大学附属第一医院和广州呼吸健康研究院负责人参加了调研活动。



广东省省长马兴瑞到实验室调研医学科研攻关工作

近日，广东省省长马兴瑞到实验室，就深入贯彻落实习近平总书记在专家学者座谈会上的重要讲话精神，加强疫情防控科研攻关、推动国家实验室建设开展调研。省领导林克庆、覃伟中和相关省直机关负责人，实验室钟南山院士、广州医科大学校长王新华以及附属第一医院、广州呼吸健康研究院、实验室相关负责人参加调研活动。



座谈会

调研中，马兴瑞一行了解了钟南山院士带领下的呼吸疾病国家重点实验室、广州呼吸中心等平台的建设情况，并察看了新冠病毒快速检测产品展示。



马兴瑞讲话

马兴瑞代表省委、省政府对广大医务人员和科研工作者表示衷心感谢，并强调要深入学习贯彻习近平总书记重要讲话和重要指示批示精神，为保障人民健康提供有力科技支撑。要加大卫生健康领域科技投入，加快建设现代一流的研究型医院。要充分认识大力发展呼吸健康学科对于保障公共卫生安全的重要意义，发挥广东在呼吸健康领域的优势，加快创建呼吸健康与生物安全国家实验室。强化产学研合作，做好疫情常态化防控提供强大科技支撑。



钟南山来澳指导：无免疫状态下防控勿松懈

实验室创始主任钟南山院士应行政长官贺一诚邀请，6月29日在政府总部举行座谈会，向本澳参与抗疫的部门、单位和医护界等人士，分享防控新冠肺炎疫情的经验，并指导部署下一阶段的防控工作。

行政长官在座谈会上首先感谢钟南山院士一直以来对澳门特区防疫抗疫工作的支持和指导，十分荣幸邀请钟院士为与会人士打气，并借着座谈会分享对新冠肺炎的医疗方向，以及指导部署下一阶段的防疫抗疫工作。



钟南山院士向与会者介绍了全球新冠肺炎疫情发展、内地的防控策略、病毒的传播途径、治疗和用药等、北京新发地农产品批发市场确诊个案、受污染食品的处理等情况。他续称，国家采取有效的联防联控机制，并公开透明所有新冠肺炎疫情的信息，得以成功控制疫情。

他表示，澳门地小人多，人口密集，对外交往频繁。澳门有46宗确诊个案但没有录得死亡数字，得到此成绩相当不简单，澳门在防控疫情或促进经济复苏方面，均有值得学习的地方。他相信，在促进经济复苏的同时，澳门仍有大量防控工作要执行，尤其现阶段尚未有疫苗可以预防新冠肺炎，在无免疫状态下，人群容易被感染，因此本澳的防控工作不容松懈。

行政长官表示，澳门在防控第一波疫情取得阶段成果，他寄语与会者切勿松懈，因为澳门作为服务型社会，是次疫情对澳门冲击很大，未来要面对经济复苏，逐步恢复通关，以及居民和留学生从外地回澳等挑战，各个抗疫部门、单位和医疗人士要同心协力，加强警惕，并以最坏的打算，最佳的准备做好防疫抗疫部署，尤其要汲取其他地方的经验，做好冻肉和冷冻食品的进口及检测环节等工作。

出席是次座谈会的包括社会文化司司长欧阳瑜、行政长官办公室主任许丽芳、卫生局局长李展润、消防局局长梁毓森、镜湖医院院长马学章、澳门红十字会中央委员会主席黄如楷、广州市呼吸健康研究院教授杨子峰，以及消防局消防救援队、疾病预防控制中心、仁伯爵综合医院、卫生中心、公共卫生化验所、参与赴阿尔及利亚抗疫医疗专家组、旅游局、旅游危机处理办公室、镜湖医院及澳门红十字会等代表逾70人出席。



广东省委书记李希到实验室看望慰问党员代表

7月1日，是中国共产党成立99周年纪念日，按照广东省委统一安排，省委书记李希看望慰问党员代表及党员家属，代表省委、省人大常委会、省政府、省政协向他们致以节日问候，送去党的温暖与关怀。李希一行到实验室看望了钟南山院士，省领导张义珍、郑雁雄，学校党委书记、实验室主任冉丕鑫参加活动。



在实验室，钟南山院士正在牵头组织推进疫情防控科研攻关工作。李希走进实验室，实地考察科研工作进展情况，感谢钟南山院士及其团队为疫情防控付出的艰辛努力、作出的突出贡献，认真听取他对我省做好常态化疫情防控的意见建议，叮嘱他注意休息、保重身体，希望他继续发挥领军作用，在广东统筹推进疫情防控和经济社会发展中作出更大贡献。

李希强调，要深入学习贯彻习近平总书记对广东重要讲话和重要指示批示精神，认真贯彻落实新时代党的建设总要求和新时代党的组织路线，把全省各级党组织锻造得更加坚强有力，为扎实推进“双统筹”，奋力夺取“双胜利”提供坚强政治保证和组织保证。一要组织动员全省各级党组织和广大党员干部坚定践行初心使命，积极投身疫情防控和复工复产工作，充分发挥基层党组织战斗堡垒作用和党员先锋模范作用，让党旗在疫情防控和经济社会发展第一线高高飘扬。二要带头做好“六稳”“六保”等各项工作，推动党员干部在“双区”建设、“双城”联动、三大攻坚战、乡村振兴等一线工作中磨练成长。三要牢记人民至上、生命至上，认真践行新时代党的群众路线，自觉树立群众观念，解决好群众身边的操心事、烦心事、揪心事。四要关心关爱党员干部，用心用情帮助老党员和困难党员，看望慰问在疫情防控、复工复产、脱贫攻坚中表现突出的党员，及时帮助解决实际困难，让他们感受到党的温暖。



晏 杰

实验室支气管哮喘与慢性咳嗽研究方向PI

晏杰，博士，教授。2003年本科毕业于北京大学医学部基础医学专业；2003-2006年就读于北京协和医学院生物医学工程研究所，获得硕士学位；2006-2009年就读于北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所，获得博士学位。2009年9月，赴美国芝加哥大学Ben May Department for Cancer Research，从事博士后以及助理研究员的工作。2017年初，通过高水平大学建设项目引进回国，就职于广州医科大学附属第二医院过敏反应科，教授，并且成为广州医科大学过敏、炎症与免疫创新团队（C3I）的组成成员之一。

晏杰教授的研究方向为细胞程序性死亡及炎症的分子调控机制。长期从事过敏、肠炎、哮喘等炎症相关疾病的发病机理以及细胞信号转导网络分子机制研究的工作，特别是细胞程序性死亡调控分子机制，首次提出细胞毒性TNF α 调控细胞凋亡的分子通路，并且对相关调控分子的抑制剂应用于败血症的临床治疗做了初步的探索。相关研究成果在Cell、Cell Research等高影响力的期刊杂志上发表。



产学研

Industry-University-Research Cooperation

安捷“隔离防控器械”新应用，为中小学构建安全防疫智慧校园

为了加强学生视力保护和疫情防控工作，建立良好的视觉环境，推进校园灯光环境建设和校园感染防控工作，「构建健康安全智慧化校园『未来之光』学术研讨会」6月26日在上海举办。该公益学术研讨会由中国质量万里行促进会教育装备专业委员会、中国照明电器协会、中国照明学会指导，广东省钟南山医学基金会、广东雪莱特光电科技股份有限公司、上海斯菲克微生物应用技术研究中心联合主办。



广东省钟南山医学基金会理事长周荣在致辞中表示，基金会作为主要定位专资助学、推动成果转化、疾病救助、抗疫相关业务为主要非公募社会组织，有责任和义务来推动在传染病防控中的每一环节，「健康校园」也是目标之一。

防疫工作要常态化、标准化、有效化。前一段时间基金会和雪莱特公司进行了解，认为可以通过照明消杀、医务室/留观室的管控，对系统性以及未来红外的及时反馈和处理，相对提高校园公卫安全能力，这件事情值得推动。

在当前的校园防疫严峻形势下，消毒杀菌模式尤为受到业界关注。上海市院内感染质控中心主任、复旦大学附属中山医院感染病科主任胡必杰发表了主题为“漫谈新冠时代，学校的感染防控管理”的演讲。

他表示，对新冠做好持久战准备，要有常态化管理思维。学校怎么防新冠？他认为最核心的方法是“强身+防身”，即发现传染源、切断传播途径，保护易感人群，包括戴口罩、手卫生、保持社交距离、减少聚会、室内通风以及加强消毒，包括空气消毒和物体表面消毒。学校的疫情防控中，如何处理空气尤为重要，通风、消毒、紫外灯都是方法。

SKLRD



产学研

Industry-University-Research Cooperation



浙江省杭州市疾病预防控制中心主任倪晓平教授在圆桌论坛环节表示：流行病学角度来讲疾病的传播有传染源、传播途径、易感者三个非常重要的环节。所以我们要发现早发病人隔离起来，切断传播途径，紫外线灯消毒就是切断传播途径，把环境中的病原微生物杀灭掉，最后的作用是保护易感者。



据了解，配备在学校医务室和留观室的感染防控设备是由实验室产学研基地平台旗下的以院感防控、呼吸健康为主要业务的创业企业广州安捷生物安全科技股份有限公司研发。

在广州市医疗健康协同创新重大专项等立项支持下，广州安捷生安历时多年研发了一系列的隔离防控器械，在新冠抗疫期间也应急配置到全国近 60 家医疗机构，此次与雪莱特公司联合，计划经过进一步的实际应用评估后，寻求充实「未来之光」项目的可能。

研讨会现场，实验室产学研基地平台广州呼研所医药科技有限公司与广东雪莱特光电科技股份有限公司签署战略合作协议，通过“未来之光”项目体系，合力打造安全健康的智慧化校园。



www.jthoracdis.com

The Journal of Thoracic Disease (JTD), a bimonthly publication, was founded in December 2009 and has now been indexed in Pubmed Central (PMC) and Science Citation Index Expanded (SCIE). JTD published manuscripts that describe new findings and cutting-edge information about thoracic diseases. JTD is the first SCI-indexed medical journal in Guangdong Province of southern China, and also by far the only SCI-indexed journal born in China on the topics of respiratory medicine.

THE OFFICIAL PUBLICATION OF



AME
Publishing Company



THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY

Impact Factor
2.027