



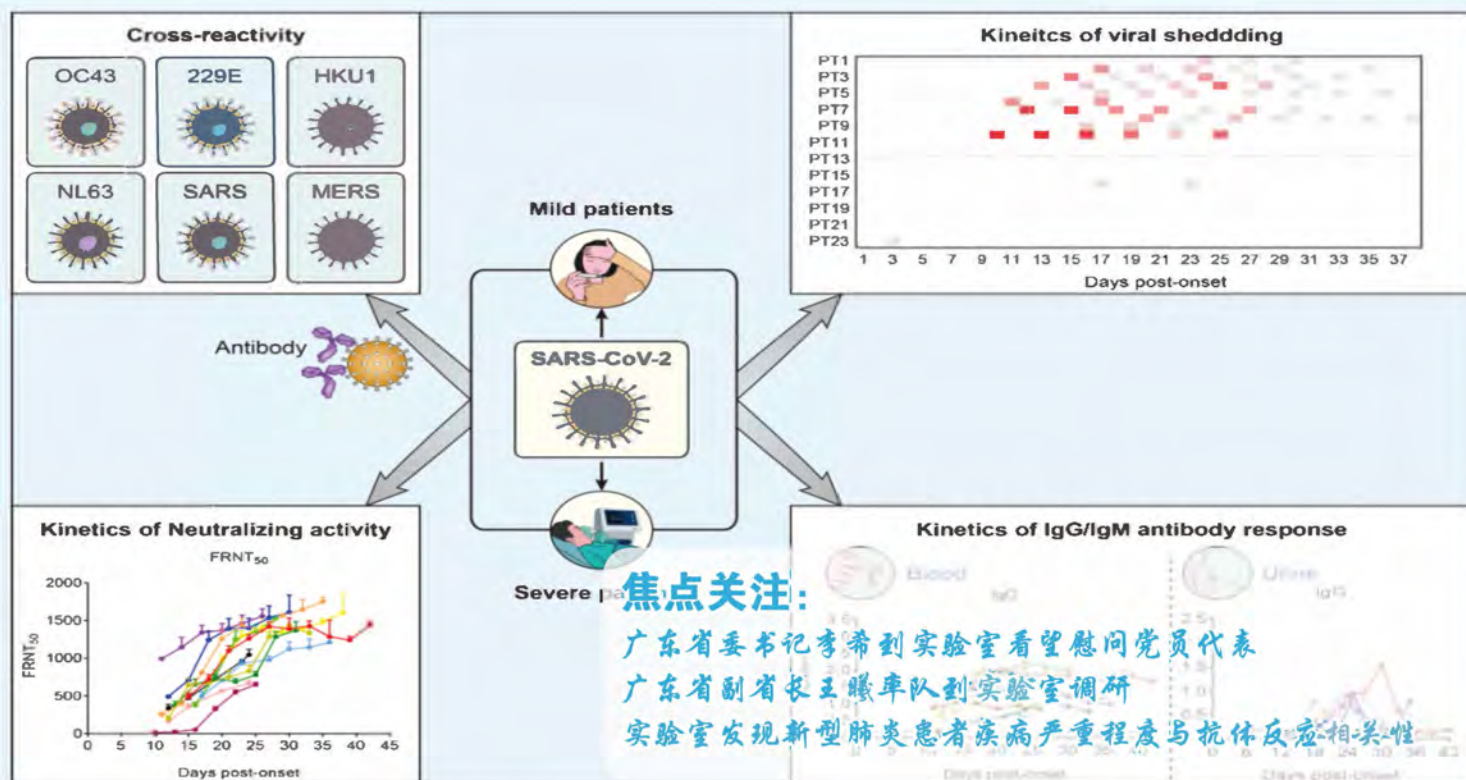
呼吸疾病国家重点实验室
State Key Laboratory of Respiratory Disease

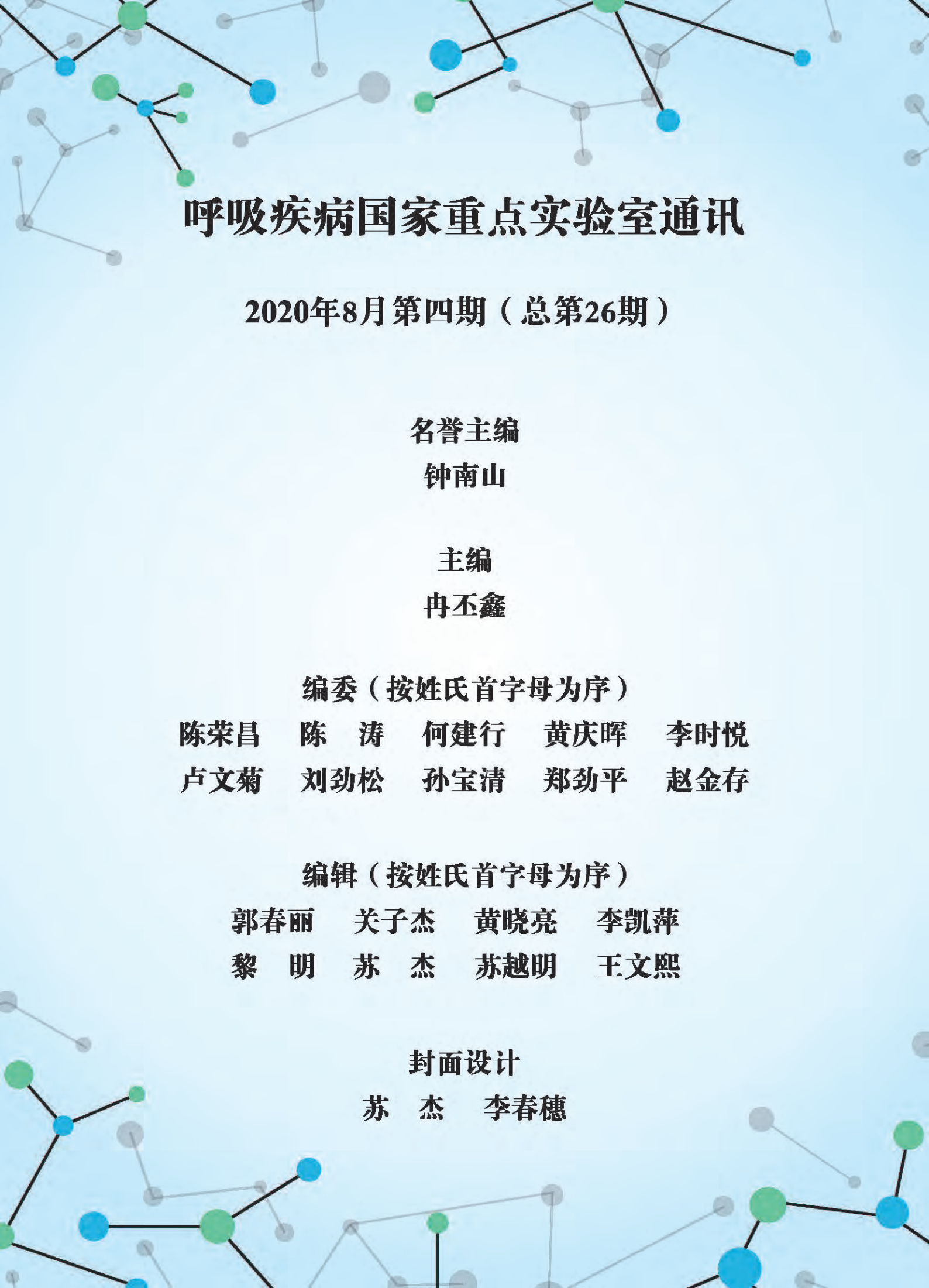
SKLRD

State Key Laboratory of Respiratory Disease

通讯

2020年8月第四期（总第26期）





呼吸疾病国家重点实验室通讯

2020年8月第四期（总第26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

广东省委书记李希到实验室看望慰问党员代表.....	01
实验室硕士研究生获得国家公派出国留学资格赴德国弗莱堡大学攻读博士学位.....	02
补肺活血胶囊治疗新冠肺炎恢复期临床研究项目中期协调会议顺利召开.....	04
实验室产学研基地新冠肺炎疫苗项目合作签约在实验室举行.....	05
习近平签署主席令 授予钟南山等4人国家勋章、国家荣誉称号.....	07
广东省副省长王曦率队到实验室调研.....	08

科研进展

实验室张天宇课题组一步法构建无抗性标记的高强度自主发光铜绿假单胞菌用于快速连续检测活体小鼠体内菌量.....	09
实验室赵金存课题组发现新型肺炎患者疾病严重程度与抗体反应相关性.....	10
傣族药物灯台叶研究取得重要进展：灯台叶总生物碱通过调节固有免疫反应改善流感感染引起的肺损伤.....	12
钟南山团队携手腾讯研发新冠重症AI预测，成果登上Nature子刊.....	13
李靖教授团队在AAIR发表综述文章：环境暴露免疫应答在过敏性哮喘进程中的重要作用..	15
血必净注射液对危重症新冠病毒肺炎患者的治疗及其抗新冠病毒的研究.....	18
ERS Monograph：需要重视支气管扩张症与心血管疾病的关联与早期诊治.....	20
清热解毒中药连翘活性成分连翘苷抗新型冠状病毒的研究成果.....	22
钟南山院士团队在ERJ发表智能咽拭子机器人在新冠疫情中的应用.....	24

“长白班”制度对新冠肺炎危重症患者病死率的影响.....25

EB病毒感染：推动支气管扩张病情进展的“暗物质”27

实验室H7N9流感疫苗研究取得进展.....30

开放交流

开放课题成果展示：气道上皮细胞通过胞质外吐修复因粘质沙雷氏菌刺激导致的损伤及其机制研究.....31

开放课题成果展示：肺癌细胞诱导产生的免疫耐受型树突状细胞的研究.....32

成功举办“杏林梦·广医行”广州医科大学高中生暑假夏令营.....33

实验室首次成功举办线上大学生暑期夏令营.....38

青年才俊

李雪峰 实验室重大呼吸道传染病与肺损伤研究方向PI.....41

产学研

南海抛“橄榄枝”引院士团队，启动里水镇基层院感防控建设项目.....42



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。



实验室硕士研究生获得国家公派出国留学资格赴德国弗莱堡大学攻读博士学位

实验室肺血管组王健教授2017级硕士研究生何汶俊于2019年12月成功被全球综合排名32位的德国弗莱堡大学录取，并于2020年6月获得国家留学基金委公派出国资格，是近年来肺血管组第二位通过自主申请获得offer并获得国家公派资格到国外名校攻读博士学位的研究生。



Letter of invitation and recommendation for Mrs. Wenjun He, BSc.

Dear Mrs. He,

I am pleased to invite you to join my research group at Albert-Ludwigs-University of Freiburg as a full-time PhD student starting on September 2020 for four years. This invitation is conditional on

莱堡大学录取通知书截图



国家留学基金委贺信

实验室承担着为国家培养输送优秀呼吸疾病研究人才的责任。血管学组一直重视研究生培养，先后有19名硕、博士研究生获得国家留学基金委或广州市政府资助前往美国哈佛大学、约翰·霍普金斯大学、明尼苏达大学、加州大学圣地亚哥分校及亚利桑那大学进行联合培养。今年硕士研究生何汶俊通过自主申请获得Offer并获得国家公派资格到国外名校攻读博士学位的学生，标志着实验室培养的研究生获得国际认可。血管学组博士生导师王健教授先后培养了共培养硕士研究生28名，博士研究生22名，博士后3名。培养研究生中共有十人次获国家奖学金，毕业博士研究生共有13人次获得国家自然科学基金，为我国肺血管疾病研究人才培养做出了突出贡献。



何汶俊介绍

何汶俊，女，广州医科大学2017级硕士研究生，师从王健教授，研究生期间曾担任班级学习委员，广州呼吸健康研究院学术部部长。在读期间参与发表中英文论文15篇，以第一作者（含共一）身份发表SCI论文3篇，发表中文核心期刊论文2篇，以第一发明人身份获得实用新型专利2项。荣获2018年第四届全国呼吸医学研究生学术论坛“优秀壁报奖”、2018年第十届全国肺栓塞与肺血管疾病学术会议暨第八届国际肺循环研讨会“创新研究奖”、2019与2020年年广州医科大学优秀学生干部、2019年优秀学业奖学金、2020年优秀研究生等。2020年以优异成绩从广州医科大学毕业，获得“优秀研究生”称号，并获得获得国家公派出国留学资格赴德国弗莱堡大学攻读PhD。



弗莱堡大学介绍

弗莱堡大学位于德国巴登符腾堡州弗莱堡市，是一所欧洲乃至世界顶尖的公立研究型大学，该校成立于1457年，是德国最为古老的大学之一。迄今学校共产生过13位莱布尼茨奖（德国最高科研荣誉）获得者以及21位诺贝尔奖得主，综合排名世界第32位。此外，德意志联邦共和国第一任总理康拉德·阿登纳，哲学家海德格尔、政治经济学家和社会学家马克思·韦伯、中国生物学家贝时璋，著名经济学家瓦尔特·沃伊肯，弗里德里希·哈耶克都曾学习或任教于该校。





补肺活血胶囊治疗新冠肺炎恢复期临床研究项目中期协调会议顺利召开

8月1日，由广州医科大学附属第一医院作为牵头单位承担的补肺活血胶囊治疗新型冠状病毒肺炎恢复期（肺脾气虚证）患者的随机、双盲、对照临床研究中期协调会在苏州雷允上药业集团有限公司举行。项目负责人为实验室钟南山院士、王健教授。实验室王健教授、卢文菊教授、刘春丽教授，申办方雷允上药业集团有限公司王恒斌副总经理，项目分中心武汉肺科医院王婷萍主任、包头市第三医院贾小青副院长、襄阳市襄州区人民医院齐晶晶主任、襄阳市中心医院曾宪升主任及项目统计方南京医科大学公共卫生学院柏建岭副教授等共计二十余名专家参加此次中期会。会议对项目前阶段进展进行总结，对研究中各个分中心出现的问题进行反馈、处理，并对下阶段工作安排进行部署。该项目是国际上较早针对新型冠状病毒肺炎恢复期患者开展的双盲、随机、对照研究，目前已全部完成病例入组工作，本研究将于十月份完成全面随访工作，有望为新冠肺炎恢复期应用中药治疗提供高等级循证医学证据。





实验室产学研基地新冠肺炎疫苗项目合作签约在实验室举行

2020年8月18日，实验室产学研基地成员广州恩宝生物医药科技有限公司与华兰生物疫苗股份有限公司新冠肺炎疫苗项目合作签约仪式在实验室举行，双方将就新冠肺炎疫苗项目开展深入合作。华兰生物将开展规模化生产新型冠状病毒肺炎疫苗（重组人5型腺病毒载体）的干升级工艺研究，争取达到年产上亿人份的产能。恩宝生物与华兰生物将共同申报新型冠状病毒肺炎疫苗的临床试验，I期临床试验计划由国家呼吸系统疾病临床医学研究中心主持在广州开展。

新型冠状病毒肺炎疫苗（重组人5型腺病毒载体）为依托恩宝生物成熟的腺病毒载体技术自主研发的腺病毒载体新冠疫苗。项目于除夕启动，科研人员在春节期间夜以继日，仅用3周就完成了疫苗株的构建，并在随后的一系列动物实验中取得了较为理想的效果。恩宝生物在2月底向国家知识产权局提交了第一项新冠疫苗专利申请，并于7月10日获得了国内首个腺病毒载体新冠疫苗专利的授权。该项目在研发过程中得到了钟南山院士的亲自指导，以及呼吸疾病国家重点实验室、中科院广州生物医药与健康研究院、生物岛实验室、广州医科大学呼吸健康研究院、中科院武汉病毒所等的大力支持。

新型冠状病毒肺炎疫苗（重组人5型腺病毒载体）合作签约仪式由华兰生物董事长安康与恩宝生物董事长陈凌分别代表双方公司签约。实验室钟南山院士、中国科学院广州生物医药与健康研究院卢圣贤处长、生物岛（广东省）实验室主任助理李锡玲、实验室副主任赵金存、产学研基地负责人周荣等出席了签字仪式。钟南山院士在致辞中说：疫苗是控制新冠疫情的最佳手段，我国的多种疫苗研发处于国际第一方阵，但目前尚不明确哪种疫苗及技术路线可以取得最好且持久的保护效果，我国需要支持多种候选疫苗临床评估、支持创新疫苗企业发展以满足中国及全球的巨大需求。恩宝生物的新冠疫苗有其独到的设计，期望华兰生物与恩宝生物的合作能尽快将其推进到临床试验，为我国提供多一种新冠候选疫苗。





综合报道 News

钟南山院士在致辞中说：疫苗是控制新冠疫情的最佳手段，我国的多种疫苗研发处于国际第一方阵，但目前尚不明确哪种疫苗及技术路线可以取得最好且持久的保护效果，我国需要支持多种候选疫苗临床评估、支持创新疫苗企业发展以满足中国及全球的巨大需求。恩宝生物的新冠疫苗有其独到的设计，期望华兰生物与恩宝生物的合作能尽快将其推进到临床试验，为我国提供一种新冠候选疫苗。



陈凌博士在致辞中说：恩宝生物是呼吸疾病国家重点实验室产学研的重要组成部分，秉持钟院士倡导的“顶天立地为人民”的思想，多年来专注腺病毒载体技术创新及应用于疫苗及生物药物的研发。此次与华兰生物的合作是呼吸疾病国家重点实验室产学研团队在项目产业化方面的又一进展。华兰生物是国内知名的疫苗企业，拥有强大的疫苗研发、生产和市场销售能力。双方的合作可将新冠疫苗更好更快地推进，为恢复呼吸自由做出我们的贡献。



安康董事长在致辞中说：华兰生物作为国内最大的生物制药企业之一，曾参与过2003年“非典型肺炎”、2009年“甲流”等疫情的疫苗紧急研发与供应；2013年首家研制出H7N9流感疫苗，2018年在国内首家研制出四价流感疫苗。此次新冠肺炎疫情暴发后，华兰生物采取多种研发技术路线同步进行科研攻关。本次华兰生物与恩宝生物合作研发的新冠肺炎疫苗采取的腺病毒载体技术路线为目前全球主流技术路线，双方本次强强联合，将加快新冠疫苗的研发和产业化进程，为抗击新冠疫情贡献力量。



SKLRD



习近平签署主席令 授予钟南山等4人国家勋章、国家荣誉称号

为了隆重表彰在抗击新冠肺炎疫情斗争中作出杰出贡献的功勋模范人物，弘扬他们忠诚、担当、奉献的崇高品质，根据第十三届全国人民代表大会常务委员会第二十一次会议的决定，授予下列人士国家勋章、国家荣誉称号：

- 一、授予钟南山“共和国勋章”。
- 二、授予张伯礼、张定宇、陈薇（女）“人民英雄”国家荣誉称号。





广东省副省长王曦率队到实验室调研

8月24日，广东省副省长王曦率省政府相关部门负责人到实验室调研。钟南山院士，广州医科大学党委书记、实验室主任冉丕鑫，副校长刘金保，相关部门、实验室负责人，广州医科大学附属第一医院、呼吸健康研究院负责人参加调研活动。

王曦副省长一行考察了广州呼吸中心和实验室的建设发展情况，了解了实验室团队在抗击新冠肺炎疫情中的工作。在座谈会上，冉丕鑫主任汇报了国家高层次科研平台组建方案，钟南山院士阐述了组建国家高层次科研平台的意义与可行性。围绕组建国家高层次科研平台这一主题，省政府相关部门、生物岛实验室、中科院广州生物医药与健康研究院负责人和刘金保副校长分别在会上发言。



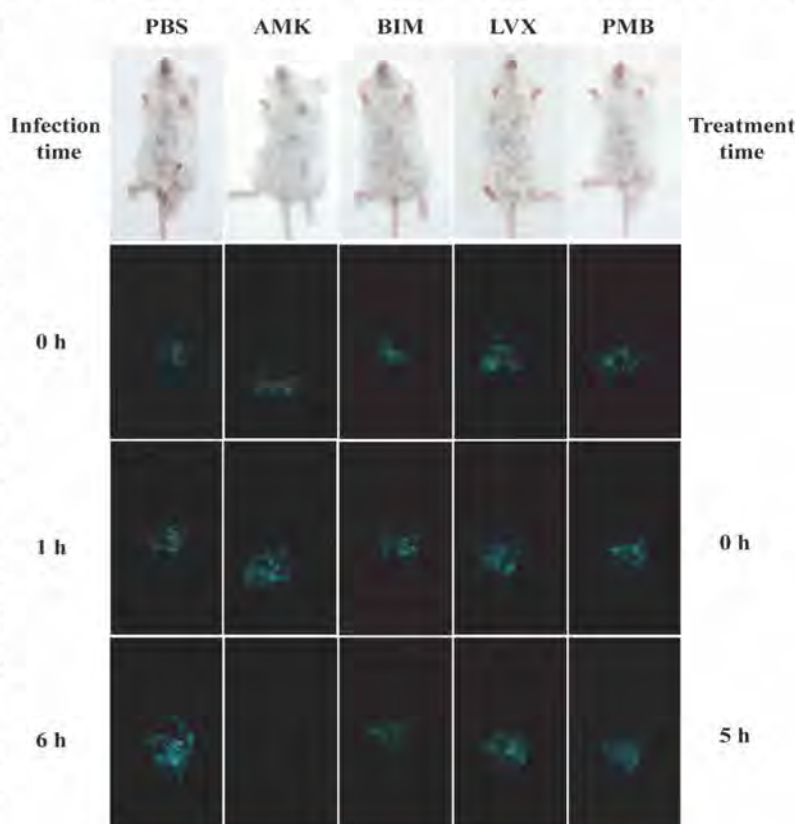
王曦副省长在讲话中强调，要不断夯实平台建设基础，以国际视野进行谋划，加强国际交流合作，引进境内外优秀人才，推进国家高层次科研平台的组建。



实验室张天宇课题组一步法构建无抗性标记的高强度自主发光铜绿假单胞菌用于快速连续检测活体小鼠体内菌量

近日，实验室PI张天宇研究员课题组利用合成生物学原理和技术将带有优选启动子的自主发光操纵子元件、Mini-Tn7系统和Xer/dif系统相结合，利用内源XerC/D酶删除抗性基因，一步法构建了无抗性标记的高强度自主发光铜绿假单胞菌（SfAlPa），成果以“Rapid, serial, non-invasive quantification of *Pseudomonas aeruginosa* in live mice with a selectable marker-free autoluminescent strain”为题在国际学术期刊 *Biosensors and Bioelectronics* (IF:10.257) 在线发表。

铜绿假单胞菌是一种环境中广泛存在的革兰氏阴性菌，它是医院内感染的主要病原菌之一。目前抗菌药仍是治疗铜绿假单胞菌感染的首选，主要包括 β -内酰胺类、氨基糖苷类、多粘菌素类和喹诺酮类。然而，抗生素的广泛应用及不合理使用导致产生细菌的耐药性问题日益严重。因此，新的抗铜绿假单胞菌药物和新疗法的研发迫在眉睫，而高效的动物模型更有利于加快新药的研发。



自主发光铜绿假单胞菌感染小鼠采用不同药物治疗后活体成像

课题组构建的无抗性标记的SfAlPa菌落在暗室中用肉眼不仅可见发出蓝绿色光，而且惊人的是可见到感染小鼠发光并可用家用相机拍摄出清晰图像。发光值与细菌载量具有良好的相关性且发光非常稳定。利用SfAlPa建立的小鼠感染模型可实现无创、高效、实时监测活体小鼠体内菌载量及分布变化，显著提升抗铜绿假单胞菌药物的筛选效率，大幅降低所需的小鼠数量和经济成本等。

本文成果并列第一作者是实验室王帅和余崑博士，在广州市胸科医院和广州医科大学的协助下完成。该课题受到国家科技重大专项重大创新药创制专项、中国科学院项目、广东省特支计划等项目经费的支持。

原文链接: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566320303900?dgcid=coauthor>



实验室赵金存课题组发现新型肺炎患者疾病严重程度与抗体反应相关性

近日，在钟南山院士的指导下，呼吸疾病国家重点实验室赵金存教授团队与清远市人民医院、阳江市人民医院、香港大学巴斯德研究所、广东省CDC等单位合作，发现新冠肺炎（COVID-19）病人的疾病严重程度（重症ICU病人和轻症病人）与病毒排毒特征和抗体反应存在明显的相关性和群体差异，为COVID-19病人的诊断和救治提供重要指导信息。相关论文“Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity”发表在著名的《Journal of Clinical Investigation》杂志。

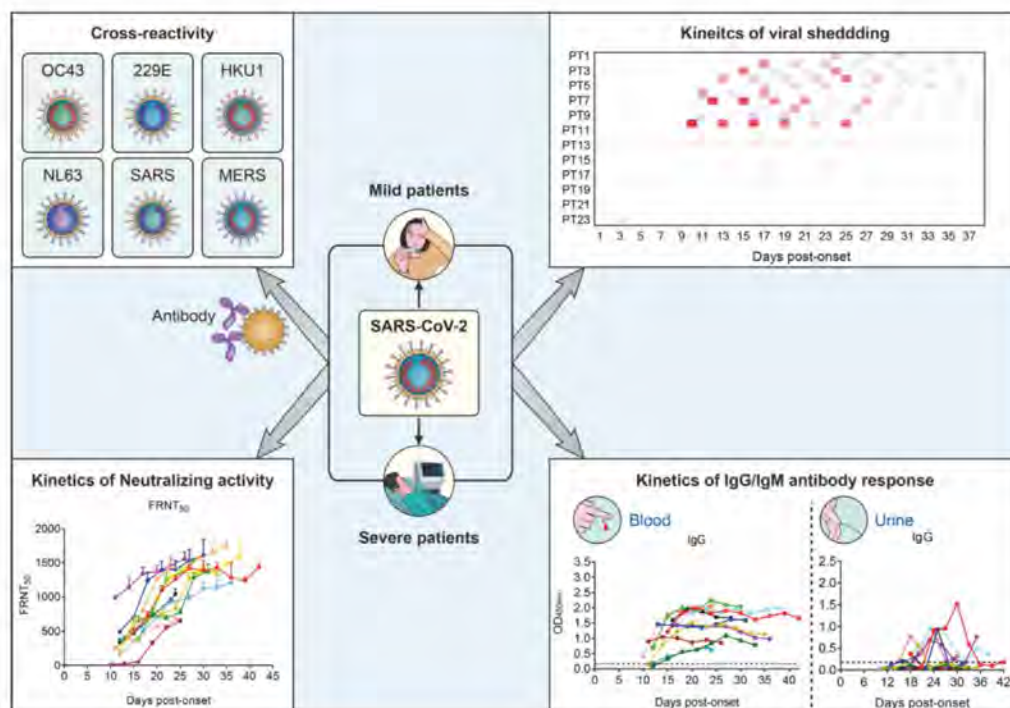


研究详细分析了轻、重症新冠病人的病毒排毒和抗体诱导情况。发现大部分ICU病人表现出较长排毒时间（20-40d），且排毒部位多样化（呼吸道样品、粪便、尿液、血液等），而轻症病人排毒一般仅局限于呼吸道样品，且10d后基本检测不到病毒；轻、重症患者均可以诱导较强的病毒特异性IgG反应，但轻症患者产生的IgM反应普遍较低，提示轻症患者IgM为主的血清学诊断要注意假阴性情况；进一步研究发现，重症患者的尿液、痰液、胸水、BALF等样品中检测到较高病毒特异性抗体，暗示重症患者存在多器官损伤，可作为重症标志物，为临床医生诊治提供参考；另外轻、重症患者体内在发病后均可以诱导高水平的中和抗体；SARS-CoV与SARS-CoV-2存在明显的双向交叉抗体，但SARS-CoV康复者血浆对SARS-CoV-2病毒没有明显的中和作用，表明SARS康复者不一定对新冠病毒感染具有免疫保护；此外，也发现不同的病毒免疫蛋白诱导抗体水平在发病早期有一定的差异，需要选择合适的免疫蛋白检测。SARS-CoV-2与MERS-CoV没有明显的交叉反应，排除了血清学诊断将MERS患者与新冠病毒感染混淆的可能性，对中东地区同时流行两种高致病冠状病毒的国家，具有重要的鉴别诊断意义；SARS-CoV-2病毒S、N蛋白诱导的特异性结合抗体与病毒中和抗体滴度之间存在明显的正相关，可用于临床诊治过程中初步判断患者体内中和抗体的产生和水平。



新型冠状病毒SARS-CoV-2是2019年年底发现的第7种人感染冠状病毒，致病性强，人间传播快，截止2020年7月上旬已感染1100多万人，病死50多万人。阐明新冠患者体液免疫应答特征，对解析新冠病毒致病机制，指导临床诊治，开发急救抗体和疫苗，从而降低新冠肺炎发病率、重症化率和死亡率具有重要意义。

广州医科大学附属第一医院王延群副教授、附属市八医院张璐博士、广医附一院ICU桑岭副主任、叶枫主任、阳江市人民医院阮世冲博士、清远市人民医院钟备博士、广东省CDC宋铁副主任、沙特Abeer Alshukairi教授、深圳市人民医院陈荣昌教授等为共同第一作者；广州医科大学赵金存教授、黎毅敏教授、肇静娴教授、香港大学Malik Peiris教授等为并列通讯，该项目获得国家重大专项、科技部新型冠状病毒专项、广东省新型冠状病毒专项等项目支持。



全文链接: <https://www.jci.org/articles/view/138759>



傣族药物灯台叶研究取得重要进展：灯台叶总生物碱通过调节固有免疫反应改善流感感染引起的肺损伤

近日，实验室杨子峰研究员团队联合中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室罗晓东研究员，以及澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室姜志宏教授，对傣族名药灯台叶的总生物碱 (total alkaloids from *Alstonia scholaris*, TA) 开展了抗流感病毒活性与机制的体内外研究。该成果形成论文 “Total alkaloids from *Alstonia scholaris* inhibit influenza A virus replication and lung immunopathology by regulating the innate immune response” 被医学一区 (2020年中科院SCI期刊分区) 杂志《Phytomedicine》收录。实验室周红霞博士、李润峰助理研究员为共同第一作者，杨子峰研究员、罗晓东研究员和姜志宏教授为共同通讯作者。

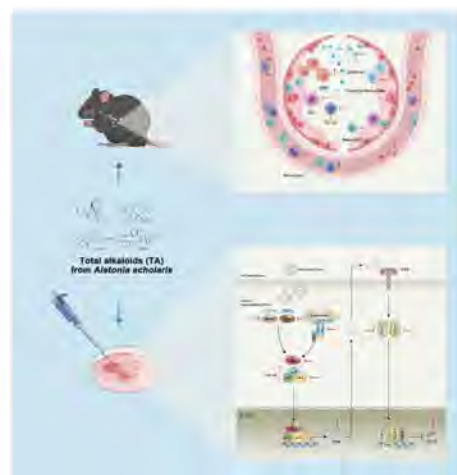


Phytomedicine
Available online 29 June 2020, 153272
In Press (journal Pre-proof)



Total alkaloids from *Alstonia scholaris* inhibit influenza A virus replication and lung immunopathology by regulating the innate immune response

Hong-Xia Zhou^{a,1}, Run-Feng Li^{a,1}, Yi-Feng Wang^a, Li-Han Shen^a, Li-Hua Cai^a, Yun-Ceng Wang^a, Xin-Jin Chen^a, Xiao Wu^a, Rui-Feng Chen^a, Hai-Ming Jiang^b, Caiyun Wang^b, Mingrong Yang^c, Jingguang Lu^a, Xiao-Dong Luo^a
^a周红霞, ^b姜志宏, ^c姜志宏, ^d姜志宏



甲型流感病毒可感染人类引起急性肺损伤甚至进展为急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和死亡。傣族灯台叶具有清热、化痰和止咳等功效，临床用于治疗痰热阻肺所致咳嗽，咯痰，及慢性支气管炎。过往研究表明TA对急性支气管炎、哮喘、肺气肿和感染后咳嗽等呼吸道疾病具有显著的抗炎活性。但其抗流感作用及其机制尚不清楚。该研究探讨了TA的体内外抗流感病毒活性，并从固有免疫反应角度阐明其可能的作用机制。

研究团队通过高分辨率质谱法对TA中的生物碱进行鉴定，确认TA中主要成分为中鸭脚树叶碱、瓦莱明碱、灯台树次碱、19表灯台树次碱。TA对甲型流感病毒及其诱导的炎症因子表达具有显著的体外抑制活性。口服TA对感染H1N1的小鼠表现出明显的死亡保护作用，且有效抑制小鼠肺部病毒复制和促炎因子的产生；TA可调节肺部固有免疫细胞失衡，表现为降低感染小鼠肺部的单核细胞来源巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞的比例，改善肺泡巨噬细胞的耗竭。TLR-3、RIG-I和IFN信号通路相关分子是TA的可能靶点。

该研究为含鸭脚树叶碱、瓦莱明碱、灯台叶次碱和19表灯台树次碱为原料的抗流感药物研发提供了参考，也为含生物碱类中药在流感防治的应用提供了科学依据。同时，这项研究成果揭示了TA对固有免疫双向调节的作用特色，为探索中药在流感治疗策略上提供了新思路。

SKLRD



钟南山团队携手腾讯研发新冠重症AI预测，成果登上Nature子刊

钟南山院士团队与腾讯AI Lab日前披露了利用AI预测COVID-19患者病情发展至危重概率的研究成果，可分别预测5天、10天和30天内病情危重的概率，有助合理地为人进行早期分诊。这项研究已在2020年7月15日发布于国际顶级期刊《Nature》子刊《Nature Communications》。

这项名为《深度学习在新冠肺炎危重患者早期分诊中的应用》的研究，是钟南山院士团队与腾讯公司共同成立的大数据及人工智能联合实验室的成果之一，第一作者分别是广州呼吸健康研究院院长助理梁文华博士，以及腾讯AI Lab医疗中心首席科学家姚建华博士，钟南山院士、广州呼吸健康研究院院长何建行、腾讯AI Lab医疗中心负责人黄俊洲均为共同作者。

大数据及人工智能联合实验室副主任、腾讯医疗副总裁吴文达医生指出，当前新冠肺炎疫情在全球持续蔓延，高效抗疫、降低患者死亡风险，仍是取得抗疫胜利的关键，希望大数据、人工智能等新技术，以及腾讯海量的用户触达能力，腾讯云安全、快速部署的能力，能够在抗疫常态化中发挥作用，更有效地防控流行病疫情。

此项研究基于人工智能深度学习所建立的生存模型，对COVID-19患者入院时的10项临床特征进行分析，可以帮助预测患者发展至危重病情的风险，如在患者住院期间持续采用此模型进行分析，预测结果会更加准确，有助于监测患者住院期间的风险趋势。依据此模型开发出的预测工具“COVID-19患者重症早期分诊系统”已经在线公开于https://aihealthcare.tencent.com/COVID19-Triage_en.html，临床医护人员也可以访问微信小程序获得这一工具。

医护人员只需输入患者的临床特征，重症早期分诊系统就可以返回患者在5、10和30天内病情发展至危重的概率，进而对患者进行早期分诊，对于COVID-19疾病的管理具有极高的临床和经济价值。

同时，这项研究成果也通过Github向全球开源，以支持全球抗击新冠疫情，Github开源项目查询链接为https://github.com/cojocchen/covid19_critically_ill。



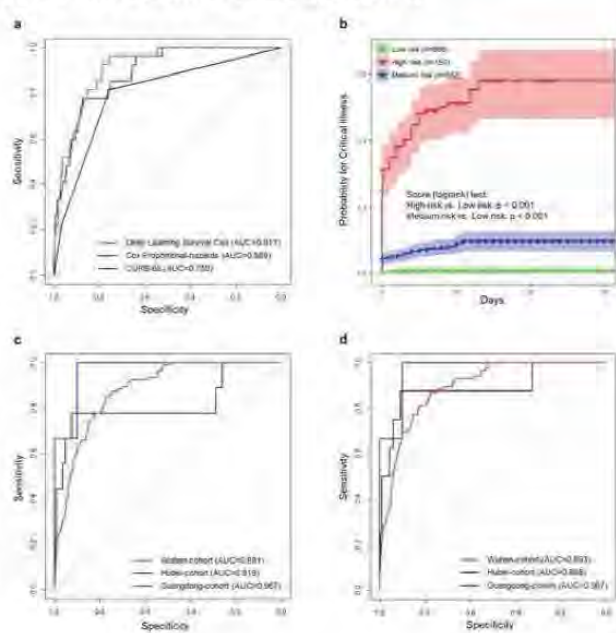


临床研究显示，轻度的COVID-19患者通常是自限性的，即疾病在发生发展到一定程度后，靠机体调节能够控制病情发展并逐渐恢复痊愈。但6.5%的患者有突然进展为严重疾病的趋势，这些重症病例不但需要大量的医疗护理资源，其死亡率也高达49%。因此患者突然恶化为重症是抗疫工作中主要关注的问题，尽早识别有重病风险的患者并早期进行干预，对于患者预后的改善至关重要。同时早期识别不同风险的患者进行有效分类，也有利于医疗资源的高效合理分配，确保最有重症风险的患者尽快得到最合适的医疗及护理，这种能力在疫情大规模爆发时更是至关重要。

然而，准确预测患者进展至重症的风险并非易事。研究团队发现，临床中与此相关的患者特征多达74个，这使采用传统方法建立准确的预测模型难以实现。但大数据与人工智能的发展将不可能变为可能，大数据及人工智能联合实验室团队以腾讯AI Lab技术为核心，通过机器学习选择变量算法，确定了十个患者特征指标，包括X线影像异常、年龄、呼吸困难、慢性阻塞性肺病、合并症数量、癌症病史、中性粒细胞/淋巴细胞比、乳酸脱氢酶、直接胆红素和肌酸激酶，以来自575个医疗中心的1590名COVID-19患者病例进行模型训练，进而开发出深度学习生存Cox模型。这个模型可以根据COVID-19患者入院时的临床特征，预测病情发展至危重症的风险。

研究团队还对深度学习生存Cox模型的一致性进行了验证，评估模型预测结果精准度的一致性指数（C指数）为0.894，较未进行深度学习的经典Cox模型的0.876有所提升，更显著高于CURB-6模型的0.75。

为测试模型的普适性，研究团队还对不同地理区域和不同卫生资源水平的三个独立队列进行了模型测试，三个患者队列涵盖武汉940例、湖北省武汉市以外地区380例，以及疫情期间未出现健康资源枯竭的广东73例，外部测试病例均与模型训练病例范围不重叠。三个独立队列测试中，C指数展现的重症模型预测与实际发生一致性分别为0.878、0.769和0.967，排除10个临床特征参数缺失超过3个以上患者后的队列测试模型预测与实际发生一致性分别为0.890、0.852和0.967，显示深度学习生存Cox模型的准确预测具有普适性。



这个AI预测系统较传统预测模型还有其他的优势，包括应用当中自动填补缺失数据而进行预测，以应对不同地区和医院的实际情况，以及可以随着应用数据的增加而不断进化，准确性可以进一步提高。

今年2月27日，钟南山院士团队与腾讯公司宣布达成合作，共同成立大数据及人工智能联合实验室，携手持续抗击新冠肺炎疫情，将以大数据及人工智能攻坚流行病、呼吸疾病和胸部疾病的筛查和防控预警。



李靖教授团队在AAIR发表综述文章：环境暴露免疫应答在过敏性哮喘进程中的重要作用

近日呼吸疾病国家重点实验室、广州呼吸健康研究院哮喘与呼吸免疫研究团队在韩国过敏与哮喘领域杂志 Allergy, Asthma and Immunology Research (AAIR) 发表综述性文章 “Important Role of Immunological Responses to Environmental Exposure in the Development of Allergic Asthma”。广州医科大学林新堃硕士为第一作者，李靖教授和苏钟教授为共同通讯作者。

近年来哮喘的患病率显著增加，在发达国家尤为明显，且城市高于农村。由于人类遗传背景的变化有限，环境可能是主因。“卫生假说”认为，过度清洁的环境将导致哮喘等过敏性疾病（包括湿疹和花粉症）的患病率上升。这篇综述重点关注农场和农村地区的环境在减少哮喘发病的作用，其中微生物和病原相关分子模式（PAMP）是重要的环境因素，可调节宿主的先天和适应性免疫系统，从而产生保护效应。本文也讨论了环境微生物相关的免疫疗法将是未来研究哮喘防治策略的新方向。

过敏性哮喘的流行病学趋势

自1950年以来，全球过敏性哮喘的患病率呈上升趋势。《国际儿童哮喘与过敏研究》（ISAAC）平均间隔7年对过敏性哮喘、过敏性鼻炎和湿疹的多中心调查数据表明，三种过敏性疾病均有增加。总体上，发达国家的哮喘患病率较高。同时，在经济快速增长和城市化的发展中国家，哮喘患病率也显著增加。

与城市相比，农村的哮喘患病率相对较低。在欧洲，农场和农村环境被认为是对抗哮喘的两个经典保护因素。我们的研究表明，从化农村地区儿童的哮喘患病率明显低于广州城市地区的儿童（分别为3.4%和6.9%）。两组儿童的变应性鼻炎和湿疹患病率也显示出相似的城乡差异。与华南地区的情况类似，华北农村地区儿童的哮喘患病率明显低于北京城市（分别为1.1%和6.3%）。

环境和微生物暴露与哮喘

环境暴露与哮喘

大量的欧洲农场、美国传统和现代农场对照研究提示，在农场长大的儿童的过敏性体质和过敏的风险显著低于在非农场长大的儿童，这种保护作用被称为“农场效应”。在中国的南部和北部地区，我们还发现农业环境和农村室内灰尘内毒素可减少儿童哮喘。由于环境的多样性，在不同的研究中发现了多种保护性环境因素，我们将近年来在不同地区研究的主要发现总结于表1。

表 1. 不同国家和地区的有关环境暴露与过敏研究

地区	暴露因素	样本量 (n)	样本年龄 (yr)	主要发现	结果 (过敏发病)	文献
亚洲-中国北京	农场家畜和农耕行为	7077	13-14	农场环境及家畜接触有保护效应	减少	30
大洋洲-新西兰	住宅区交通、药物、农产品及家畜	24190	0-7, 13-14	生命早期接触汽车交通、抗生素、扑热息痛与湿疹正相关。牛奶消费、海鲜、鸡蛋及家居养狗与湿疹负相关。	减少	51
欧洲-芬兰图尔库及邻近地区	国产室内宠物接触	256	0-2	暴露于宠物的非喘息婴儿的粪便双歧杆菌计数显著高于未接触宠物的喘息婴儿。	减少	52
中欧-波兰西里西亚	未经巴氏消毒的乳制品、牲畜相关的劳作	1676	>5	在西里西亚，与农业相关的接触显著减少，过敏患病率在短短9年内急剧增加。	减少	53
北欧	家畜	11123	平均年龄: 53	与在城市中心长大的人（11%）相比，在牲畜农场长大的人的哮喘发生率（8%）低。	减少	54
亚洲-中国广州	农业环境和内毒素水平	13251	13-14	早期接触作物和高水平的环境内毒素可能保护儿童免受哮喘的影响。	减少	32
北美洲-美国	家居内毒素水平	60	7-14	传统的阿米什人农场的内毒素水平高是哮喘的保护因素，先天免疫也起着重要作用。	减少	2
北美洲-加拿大	农场环境	10941	0-11	生活在农场环境中的儿童的14年累积哮喘发病率明显低于非农村和农村非农场环境中的儿童。	减少	55
南美洲-科多巴农村地区	与牲畜接触，例如奶牛场	1804	13-14	居住在奶牛场，包括定期接触牲畜减少了过敏性鼻结膜炎。	减少	56
非洲-开普敦和东开普省	农业、阳光、宠物、益生菌暴露	1736	1-3	暴露于农场动物和未经巴氏消毒的牛奶是抵抗过敏的增强因素。发酵奶制品在城市人群中重要影响，而在农村地区却没有。	减少	57



微生物暴露与哮喘

微生物及其成分可能在调节过敏性疾病（例如哮喘）中发挥关键作用。农场的洛非不动杆菌和乳酸乳球菌可诱导Th1细胞分化，并减轻过敏性气道炎症。室内灰尘中的细菌和真菌衍生物暴露与儿童哮喘发病显著负相关。当非农业家庭室内细菌组成与农场室内的构成相似时，其儿童长大后患哮喘的风险降低。

此外，农场和农村环境中高水平的内毒素与哮喘等过敏的患病率负相关。内毒素可能诱导肺上皮细胞中A20表达，通过调节儿童的先天免疫途径预防哮喘。除了内毒素外，许多病原体相关的分子模式（PAMPs），如胞外多糖（EPS），胞壁酸和葡聚糖也已被证明与农场的保护作用密切相关。

孕期或生命早期抗生素暴露、抗寄生虫治疗、剖宫产，减少了婴幼儿与微生物接触的机会，可增加儿童哮喘发病。同时要注意某些类型的微生物可能加重哮喘，例如感染肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。

哮喘的环境因素与免疫调控

哮喘涉及固有免疫和适应性免疫。促进或抑制哮喘发作的常见因素包括过敏原暴露、微生物和寄生虫感染、氧化应激、环境及微生物相关代谢产物接触。参与此过程的细胞种类繁多。图1介绍了促进和抑制哮喘涉及的环境因素和免疫调节机制。

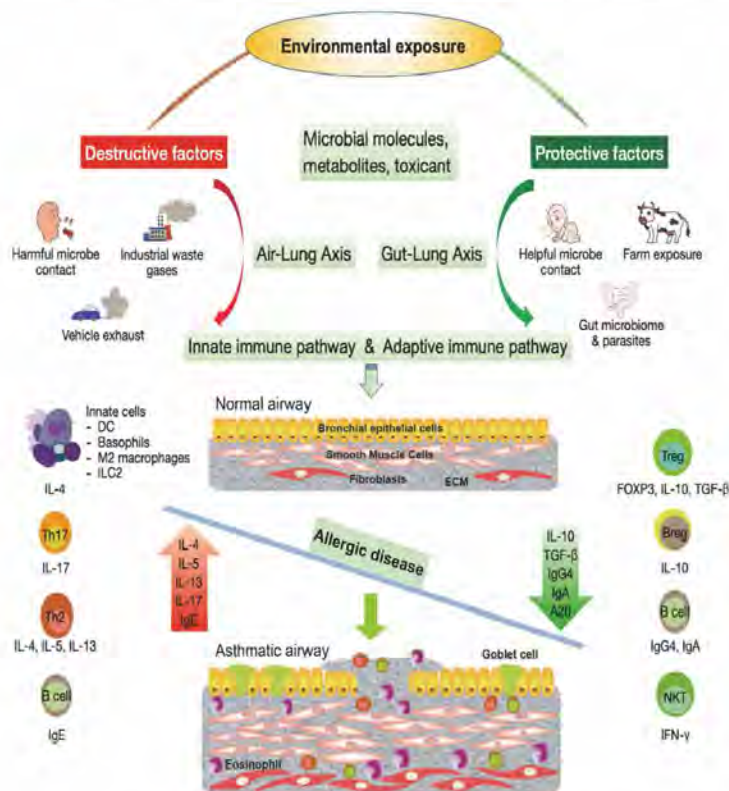


图1.环境因素影响过敏性哮喘的潜在免疫学机制



环境微生物分子和代谢物通过气肺轴和/或肠肺轴作用于先天性和适应性免疫途径，以发挥其免疫调节作用。有害细菌、病毒和工业废气以及汽车尾气会通过先天免疫细胞（例如ILC2、气道上皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞和嗜碱性粒细胞）和适应性免疫细胞（例如Th17细胞、Th2细胞和B细胞），诱导白介素（IL）-4、IL-5、IL-13、IL-17分泌来促进气道炎症导致气道粘膜损伤、平滑肌增生和纤维化。相反，保护性环境因素，例如早期与有益微生物接触、肠道寄生虫感染、肠道菌群和农场暴露等，可能导致产生IL-10、转化生长因子 β （TGF- β ）、干扰素- γ （IFN- γ ）、免疫球蛋白A和G4（IgA、IgG4）通过先天性（TLR、气道上皮、DC、NKT细胞）和适应性免疫细胞（Tregs、Bregs和B细胞）来防止过敏性哮喘。

先天性免疫机制

Toll样受体（TLR）被认为是调节免疫应答的关键系统，暴露于农场的儿童的CD14 /TLR2表达水平增加；孕妇在分娩前暴露于富含微生物的环境会导致其子女的先天免疫系统受体（即TLR2、TLR4和CD14）的基因表达水平升高；孕妇分娩前接触家畜会导致儿童脐带血中TLR5和TLR9显著增加，而特应性皮炎的风险显著降低。适当浓度的脂多糖（LPS）暴露会削弱过敏相关信号通路、增加锌指蛋白A20合成，从而抑制哮喘。与现代农场比较，传统农场儿童的血嗜酸性粒细胞百分比下降，单核细胞表现出抑制性表型（HLA-DR和更高水平的ILT3）。此外，传统的农场粉尘提取物在哮喘动物模型中具有显著的保护作用，且该作用依赖于先天免疫系统。

某些PAMPs可以不依赖TLR直接激活iNKT细胞某些亚群，进而抑制哮喘。幼年小鼠甲流感染可以减轻成年鼠气道高反应性（AHR），且与NKT细胞亚群相关。早期/新生儿感染或抗原刺激可在肺中诱导某些NKT亚群（例如CD38hiDN NKT细胞）产生IFN- γ ，但不产生IL-17、IL-4或IL-13，从而阻断变应原诱导的AHR。

获得性免疫机制

Gereda等人的研究表明持续暴露于环境内毒素会诱导Th1免疫应答，从而改变Th1 / Th2平衡，继而降低过敏患病率。感染钩虫或鞭虫的哮喘小鼠可分泌抗炎蛋白2（AIP-2）和蛋白P43，通过与IL-13结合抑制过敏。

调节性T细胞（Tregs）在哮喘的免疫调节、平衡T细胞的分化和成熟中有重要作用。McGuirk和Wilson等报道细菌和蠕虫感染可以促进Treg细胞的发育。Schaub等发现母体农场暴露可调节儿童的免疫系统、增加新生儿脐带血中Treg的数量和功能、减少Th2淋巴细胞的增殖。母亲食用牛奶可能会增加孩子的FoxP3去甲基化，从而降低孩子在儿童期和成年期患哮喘的风险。我们发现小鼠感染肠道多形螺旋线虫（*H. polygyrus*）引起Breg细胞的显著应答，进而促进Treg细胞的分化和增殖，从而抑制哮喘。

怀孕期间与家畜或猫接触可能会增加母乳中sIgA的水平并减少其子女的特应性皮炎。许多研究表明，母乳中sIgA和TGF- β 水平的升高对儿童哮喘有保护作用。动物实验也表明，线虫的可溶性提取物可以增加IL-10和TGF- β 的水平，从而抑制哮喘中的气道炎症。

未来研究方向

我们需要进行更多的队列观察，以确定微生物暴露的“最佳时间窗口”，并鉴定具保护效应的微生物。且仍需要进行更多的干预研究，进一步阐明哮喘发病中的分子机制。此外，微生物免疫疗法已尝试作为预防过敏性哮喘的潜在手段，因此，需要深入研究以明确有益及有害微生物，从而合理安全地用于控制哮喘和其他过敏性疾病。



血必净注射液对危重症新冠病毒肺炎患者的治疗及其抗新冠病毒的研究

日,在钟南山院士的指导下,广州呼吸健康研究院、实验室杨子峰课题组联合东莞市人民医院团队,对“三药三方”的血必净注射液开展了新冠病毒肺炎的典型病例的临床及基础研究。该成果形成论文“The study on the treatment of Xuebijing injection (XBJ) in adults with severe or critical Corona Virus Disease 2019 and the inhibitory effect of XBJ against SARS-CoV-2”的研究论文被国际药理一区期刊(2020年中科院SCI期刊分区) Pharmacological Research (IF5.893) 接收。杨子峰教授为本文的通讯作者,广州呼研院马钦海博士、东莞市人民医院邱敏珊、广州呼研院周红霞博士为本文的共同第一作者。



严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 通过人与人的接触在全球范围内传播,引起了国际社会广泛关注的突发公共卫生事件。目前还没有针对SARS-CoV-2感染的有效抗病毒治疗方法。血必净注射液作为唯一被批准用于治疗脓毒症 (Sepsis)、全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (MODS) 的中成药,由红花、赤芍、川芎、丹参、当归五种中药提取物组成,在2004年被国家食品药品监督管理局 (SFDA) 批准为国家中药二类新药。现已被广泛用于治疗重症肺炎、脓毒症、脓毒性休克、多器官功能障碍综合征等重症疾病。由国家卫生健康委员会和国家中医药管理局联合颁发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第四、五、六、七版)》(以下简称《诊疗方案》) 中强烈推荐使用血必净注射液,主要用于治疗重型和危重型的病人。

杨子峰团队发现,经过血必净注射液治疗7天后,与第一天比较,血必净能显著的降低危重症患者的肺炎严重程度指数 (PSI), 症状和体征改善平均时间、核酸转阴时间、肺部影像学 (X线胸片/胸部CT) 改善时间、机械通气时间等均有改善作用,提高临床治愈率。危重症患者的死亡率为0,出院中位时间为14天。治疗7天后,血必净注射液也能显著降低患者的TNF- α , IP-10, MIP-1B和RANTES因子的表达,改善炎症损伤。然而在本临床试验中,血必净注射液对7天给药后白细胞 (WBC)、中性粒细胞计数、C反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 与住院第一天比较,具有一定的改善作用,但差异尚未达到统计学差异。并且,该试验均未出现过敏反应、器官功能损害等不良反应。以上结果显示,血必净注射液能改善重症及危重症新冠病毒肺炎患者肺损伤,安全性良好。

SKLRD



另外, 体外研究表明, 血必净注射液能显著SARS-CoV-2在Vero E6细胞中的复制, IC50仅为11.75mg/mL, 且减少病毒空斑数量的形成, 并能在mRNA水平上显著减少促炎细胞因子 (TNF- α 、IP-10、MIP-1 β 和RANTES) 的产生。

以上研究结果表明, 血必净注射液能够改善新冠肺炎重症及危重症患者的肺炎损伤和体外抗SARS-CoV-2作用, 且能下调病毒诱导的炎症细胞因子表达, 血必净注射液是防治新冠病毒肺炎的理想治疗方法。

部分数据展示如下:

Table 1. The changes of correlation index before and after treatment in severe/critical COVID-19

	no	PSI Score	Oxygenation Index	PaCO ₂ (mmHg)	WBC ($\times 10^9$ /L)	Neutrophil Count ($\times 10^9$ /L)	Lymphocyte Count ($\times 10^9$ /L)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
Day 1	11	93.18 $\pm$ 3.17	158.26 $\pm$ 89.98	37.12 $\pm$ 5.22	7.00 $\pm$ 1.95	5.55 $\pm$ 1.95	0.67 $\pm$ 0.39	32.49 $\pm$ 4.05	0.12 $\pm$ 0.07
Day 7	11	52.18 $\pm$ 3.05 ^c	272.95 $\pm$ 88.34 ^c	44.17 $\pm$ 2.83 ^c	8.20 $\pm$ 2.83	5.90 $\pm$ 2.73	1.23 $\pm$ 0.52 ^c	19.754 $\pm$ 20.03	0.13 $\pm$ 0.07
F		0.028	0.05	8.824	3.87	1.58	1.77	5.07	0.23
P		0.02	0.01	0.00	0.22	0.74	0.01	0.37	0.84

Table 2. The clinical efficacy in severe/critical COVID-19 patients

	no./total no.	Median/%
Improvement of symptoms and signs (d)	7/11	5.71
Nucleic acid negative (d)	11/11	23.00
Improvement of pulmonary imaging (d)	11/11	5
Mechanical ventilation (d)	4/11	12.67
ICU length of stay (d)	11/11	14
28-day mortality rate (d)	0/11	0

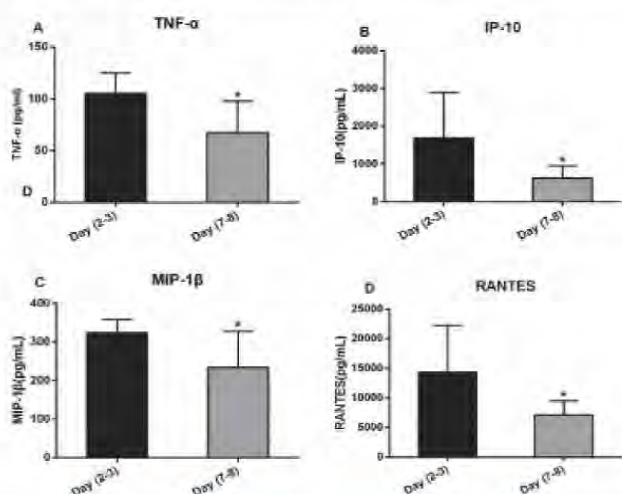


图1 血必净注射液 (XBJ) 对新冠肺炎患者血清炎症因子表达的影响

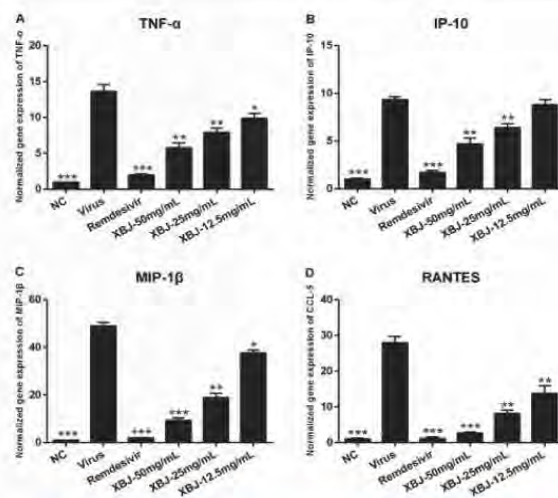


图3 血必净注射液 (XBJ) 对新冠病毒诱导细胞炎症因子表达的影响

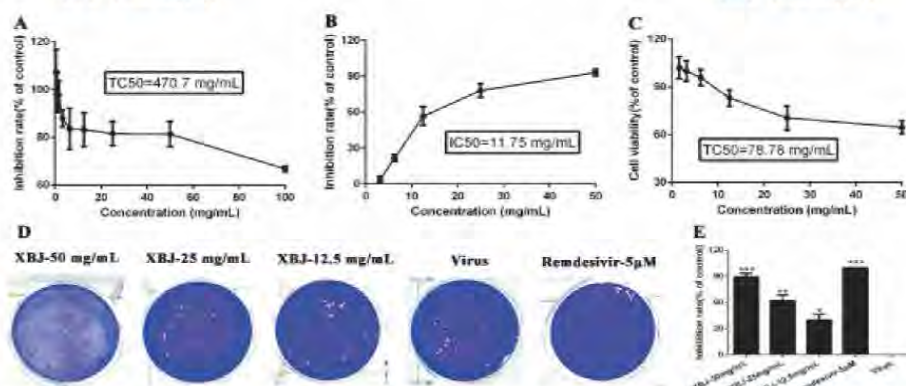


图2 血必净 (XBJ) 对新冠病毒在VERO E6细胞中诱导引起的细胞病变及病毒空斑形成的抑制检测结果



科研进展 New achievement

ERS Monograph: 需要重视支气管扩张症与心血管疾病的关联与早期诊治

与慢阻肺一样，支气管扩张症（简称支扩）是一种系统性疾病，临床上不少患者往往伴有全身不同系统的合并症。在各种合并症中，心血管疾病最为常见，现有研究不断挖掘出支扩与心血管疾病的关联。受国际支扩研究的专家Miguel Angel Martinez-Garcia邀请，实验室课题组负责人关伟杰副研究员作为通讯作者，撰写了支扩患者中的心血管疾病及其关联一节，刊登于欧洲呼吸学会的专著教材ERS Monograph。参与本文撰写的还包括郑州大学第一附属医院的高永华副主任医师（共同第一作者）、西班牙David de la Rosa-Carrillo以及Miguel Angel Martinez-Garcia教授。

本书内容回顾了近期研究所报道的支扩患者中心血管疾病的疾病谱，利用了大样本量研究结果支持支扩与心血管疾病的关联，指出了支扩急性加重频率更高、肺功能更差均可能为介入了支扩与心血管疾病关联的临床事件。



7. Cardiovascular implications in bronchiectasis
By Wei-jie Guan, Yong-hua Gao, David de la Rosa-Carrillo and Miguel Angel Martinez-Garcia
10.1183/2512308X.10027619

Abstract
Wei-jie Guan, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 155 Yanjiang Road, Guangzhou, Guangdong, China. E-mail: guojw@120.com.cn

CVDs are common comorbidities seen in bronchiectasis. There is a significantly increased risk of CVDs in patients with bronchiectasis than in those without. The mechanisms are poorly understood but may include heightened neutrophilic inflammation, uncontrolled neutrophil elastase activity, oxidative stress and endothelial dysfunction. Comorbid CVDs are correlated with poor clinical outcomes and certain bronchiectasis phenotypes. Comorbid diseases are an important aspect of bronchiectasis disease severity grading. However, the current diagnostic criteria have been based on a comparison of the diameter of bronchi and the accompanying pulmonary artery, and may have certain limitations. Nevertheless, aberrant findings for pulmonary vessels have been linked to a greater risk of haemoptysis. Identification of CVDs in at-risk bronchiectasis patients with modern point-of-care testing such as ultrasonography, computed tomography and blood biomarkers may provide an important opportunity for early intervention.

Cite as: Guan W-J, Gao Y-H, de la Rosa-Carrillo D, et al. Cardiovascular implications in bronchiectasis. In: Martinez-Garcia MA, Pepin J-L, Cazzola M, eds. Cardiovascular Complications of Respiratory Disorders (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2020; pp. 96–107.
<https://doi.org/10.1183/2512308X.10027619>

从分子机制分析，细菌定植与感染、气道炎症反应、氧化应激可以促使系统性炎症反应的产生，进而导致血管内皮损伤、血管舒缩功能障碍、心肌细胞受损，这一连串时间最终可能触发了各种心血管疾病。事实上，支扩患者中肺血管病变较为常见，一部分患者表现有持续性的肺动脉高压、右心功能障碍。在疾病发展早期，患者的心、肺功能具有一定的代偿功能，但是一旦发展到终末期则患者的临床表现可能迅速恶化，因此早期诊治成为了临床研究的重点。

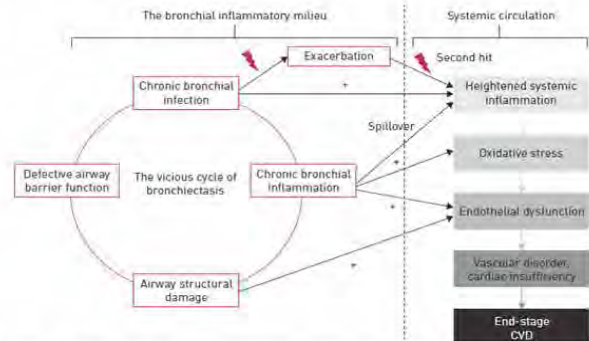


Figure 2. Possible mechanisms of the inflammatory responses that mediate the increased risks of CVD in bronchiectasis.

Bronchiectasis is a chronic inflammatory airway disease characterised by chronic cough and sputum production [1–4]. The clinical manifestations and pathophysiology remain



事实上早防早治完全可能，近期已有研究提示一些临床上已经开展的研究（例如血管超声波检查）即能够有助于早期发现亚临床状态的心血管事件。本课题组前期开展的研究发现部分支扩患者的臂肘动脉脉搏波传导速率、肱动脉血流介导的血管舒缩功能显著有别于正常人，两者在一定程度上与支扩严重评分相关。

Table 1. Strengths and limitations of diagnostic tools to screen for CVDs in bronchiectasis

Diagnostic test	Markers/parameters	Main strengths	Major limitations	Recommendation
Ultrasonography	Pulse wave velocity	Easy, rapid, noninvasive, radiation free, low cost	Readily confounded by various clinical variables	Could be applied as the initial screening test in clinical settings
Physical examination (reactive hyperaemia)	Flow-mediated dilatation	Easy, rapid, noninvasive, radiation free, low cost	Lack of specificity	Could be applied in conjunction with ultrasonography
Physical examination (BP measurement)	BP	Easy, rapid, noninvasive, radiation free, no cost	Could not differentiate hypertension only; subject to daily variation	Could be applied to rule out hypertension
Vascular ultrasonography	Carotid intima-media thickness	Easy, rapid, noninvasive, radiation free, low cost	Cannot differentiate bronchiectasis and controls	Not recommended as a point-of-care test
Echocardiography	Right-heart volume and morphology of tricuspid valve	Easy, rapid, noninvasive, radiation free, low cost	Limited sensitivity to diagnose at early stages	Could be applied to confirm the presence of right HF
Enzyme-linked immunosorbent assay	Systemic inflammatory markers	Simultaneous measurement of multiple markers with different relevance to the inflammatory profiles	Not standardised, relatively high cost	Not recommended as a point-of-care test
Catheterisation	PAP	High sensitivity and specificity	Invasiveness, high cost, requires expertise to perform measurement	Gold standard for confirming the diagnosis of PAH

在临床实践中，我们提倡通过病史问诊、体格检查、影像学检查等手段综合对具有代谢性疾病病史、支扩严重程度评分较高、频繁咯血、伴有原因不明气促的患者进行重点筛查（如下图所示）。

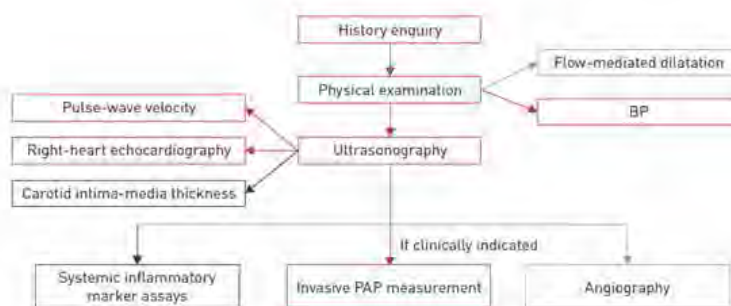


Figure 3. Proposed algorithm for screening bronchiectasis patients at risk of developing CVDs.

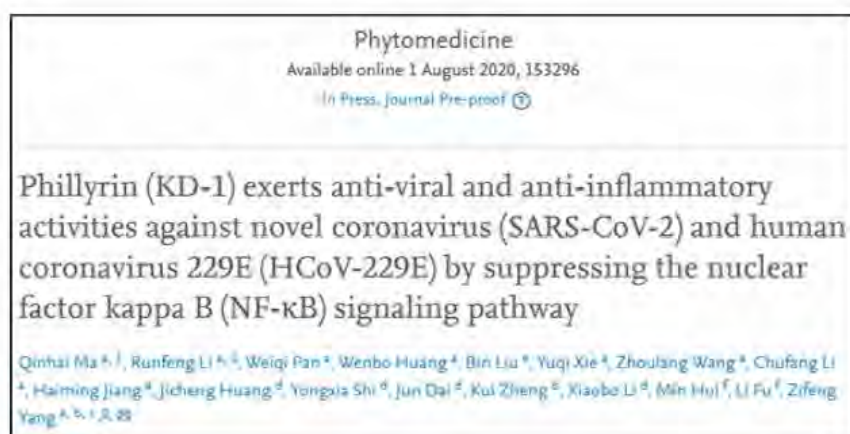
关于支扩与心血管疾病关联的研究尚有诸多未解之谜，包括哪些患者最有可能出现心血管疾病？炎症反应究竟通过哪些关键分子途径诱发心血管疾病的产生？哪些手段对心血管疾病的确诊最为价廉有效？支扩患者肺动脉的特征性生理学与病理学改变是什么？血管舒张剂（如西地那非）以及吸氧是否对伴有肺动脉高压的支扩患者治疗有效？

期待本专著的发表将引起临床医生对支扩患者心血管疾病诊治、预防的重视（链接：<https://books.ersjournals.com/content/cardiovascular-complications-of-respiratory-disorders>）。

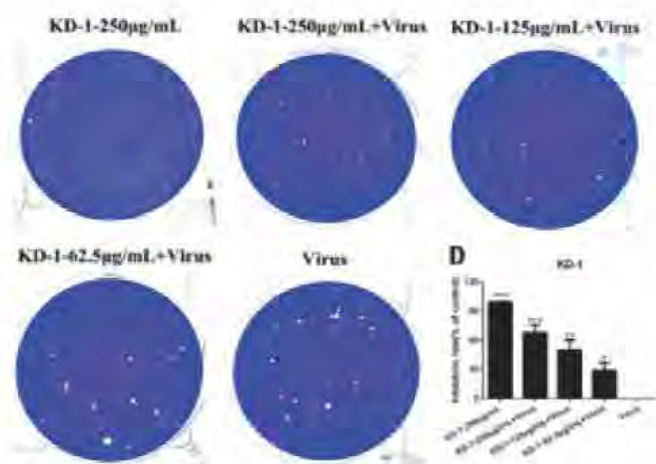


清热解毒中药连翘活性成分连翘苷抗新型冠状病毒的研究成果

2020年8月1日,广州呼吸健康研究院、实验室杨子峰团队联合吉林亚泰中医药创新研究院富力团队在 *Phytomedicine* 杂志在线发表了连翘苷 (Phillyrin, KD-1) 抗冠状病毒研究论文 “Phillyrin, (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway”。杨子峰研究员和富力院长为本文的并列通讯作者,广州呼研院马钦海博士和李润峰助理研究员为论文的并列第一作者。



连翘(*Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl) 为木犀科连翘属落叶灌木植物,是中药中最常见的药材,自1963年以来被中国药典收录。其性微寒,味苦,归肺、心、小肠经,具有清热解毒、消肿散结、疏散风热等药理作用,临床常用于急性风热感冒。木脂素类为连翘的主要化学成。其中, KD-1为含量较高的木脂素化合物。中国药典2010年版中将KD-1作为连翘药材质控的重要指标。我国学者前期已证实, KD-1对甲型流感病毒及LPS感染小鼠肺部引起的炎症因子表达和病理改变均显示出较好的改善作用。





基于以上发现, 本文围绕KD-1对另一类呼吸道病毒——冠状病毒的药理活性展开了研究。杨子峰等证实了KD-1可显著减少常见冠状病毒HCoV-229E和SARS-CoV-2在细胞复制中形成的空斑, 且明显抑制病毒感染细胞引起的IL-1 β 、TNF- α 、CXCL-10/IP-10、CCL-2/MCP-1和IL-6等炎症因子的核酸表达。进一步发现, KD-1可显著抑制两种冠状病毒感染细胞引起的NF- κ B p65和I κ B α 磷酸化表达。上述成果为进一步探索KD-1治疗新冠病毒的体内药效以及挖掘清热解毒类中药连翘治疗新冠感染的潜力提供了科学依据。

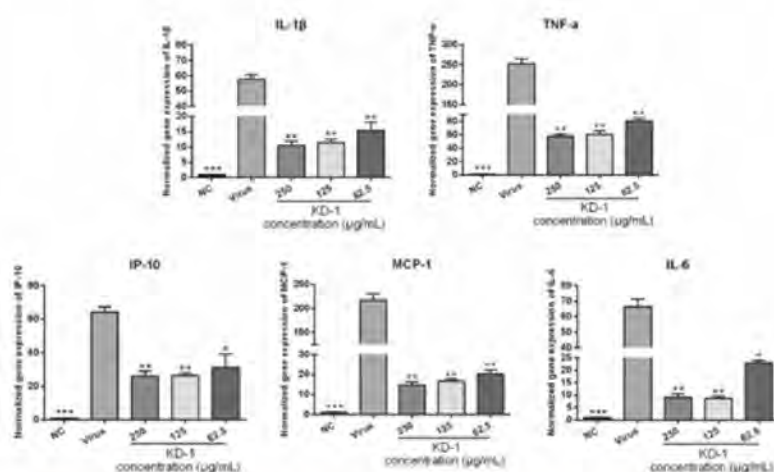


图2 KD-1对SARS-CoV-2感染Huh-7细胞引起炎症因子表达的抑制作用

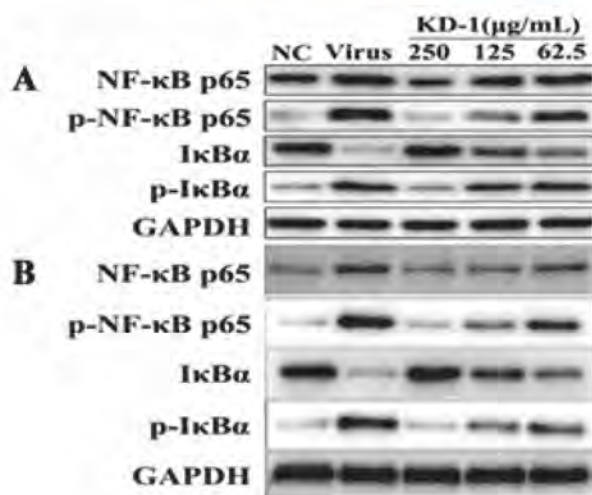


图3 KD-1对HCoV-229E (A)和SARS-CoV-2 (B)激活Huh-7细胞NF- κ B信号通路的阻断作用



钟南山院士团队在ERJ发表智能咽拭子机器人在新冠疫情中的应用

新型冠状病毒2019年12月在中国爆发流行，因为它的高度传染性，与患者密切接触的医务人员在进咽拭子标本的采集后容易引起继发的交叉感染，同时因为恐慌及采集水平的参差不齐，咽拭子的假阴性值得我们关注。钟南山院士团队与中国科学院沈阳自动化研究所刘浩研究员团队在疫情爆发最严重的期间，深入临床一线开展，结合新冠疫情面临的以上问题，联合开发智能咽拭子机器人。

1、进一步保护医务人员，避免交叉感染；2建立标准化的机器人采集流程，统一采集的质量。对比人工采集与机器人采集的质量，发现机器人采集的拭子质量不劣于人工采集，该设备应用于我院的发热门诊及隔离病区，相关的报道获得国内外同行的认可，相关论文发表于国际权威杂志,(IF 12.3),通讯作者为李时悦教授。

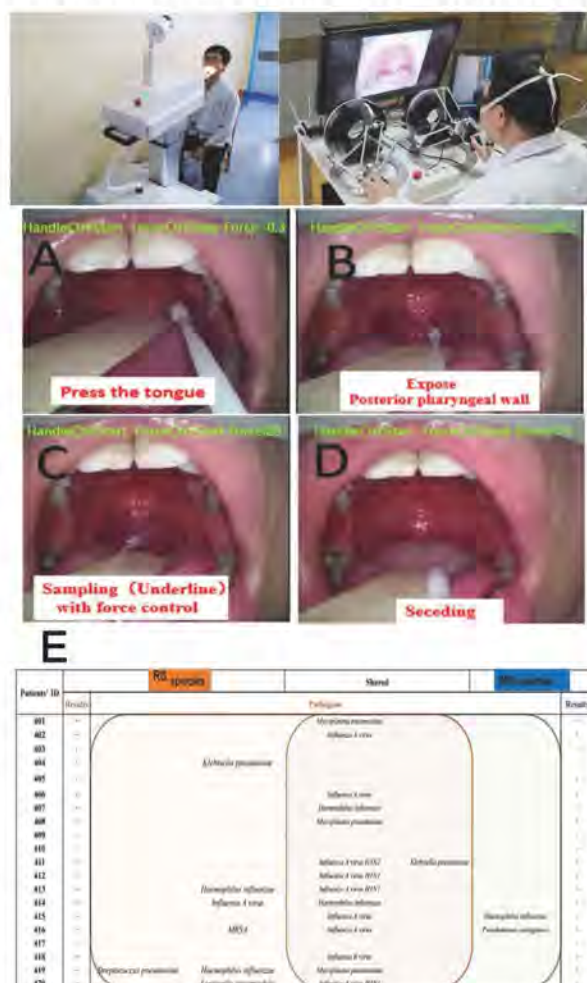
本研究是全球首个报道应用自动化智能咽拭子机器人采集疑似/确诊患者咽拭子标本（相关专利注册为2020年3月）。本研究结合呼吸健康研究院标准化拭子采集流程与沈阳自动化研究所的自动智能化机械臂的技术，联合开发出智能咽拭子的机器人。

该系统的优势如下：

1、采集人员可以通过远程遥控采集机器人对疑似/确诊患者进行采集。进一步保护医务人员，减少交叉感染。

2、同时通过临床的应用与研究，我们发现咽拭子的最优采集力度，能通过机械臂控制采集时在最优力度的范围，减少采集时过大的力产生的不良反应，过小的力导致拭子采集质量欠佳。

3、最重要的是机器人采集无论从采集的拭子质量与病原体的发现情况不劣于人工采集。结论：智能机器人的咽拭子采集可有效应用于临床。（模拟图如下）



本研究项目在新型冠状病毒流行爆发期间获得国家自然科学基金、广东省科技基金、广州市特大重点专项基金、呼吸健康研究院南山基金的大力支持。通过咽拭子机器人的研发及应用，项目的相关研究同样获得国内外同行的认可，前期发表在Clinical infection Disease (IF=8.3)。广州呼吸健康研究院、实验室及沈阳中科院自动化研究院将继续研发改进智能机器人，继续希望为我国乃至全球抗击新型冠状病毒疫情作出一份贡献。



“长白班”制度对新冠肺炎危重症患者病死率的影响

2020年8月17日，广州呼吸健康研究院钟南山院士团队在SLEEP MEDICINE杂志在线发表了研究论文“Improved night shift schedule related to the mortality of critically ill patients with Corona Virus Disease 2019”。广州呼吸健康研究院张挪富教授为论文通讯作者，广州医科大学2019级博士研究生张笋为论文第一作者。



Sleep Medicine
Available online 17 August 2020
In Press, Journal Pre-proof



Original Article

Improved night shift schedule related to the mortality of critically ill patients with Corona Virus Disease 2019

Sun Zhang^a, Yuanda Xu^a, Kang Wu^a, Tao Wang^a, Xiaofen Su^a, Qian Han^a, Yin Xi^a, Shitao Zhu^a, Yong Gao^b, Hongbo Wang^b, Yu Hu^b, Chunli Lu^a, Nanshan Zhong^a, Pixian Ran^a, Nuofu Zhang^a &

^a State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

^b Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

新冠肺炎疫情爆发初期，医务人员数量严重不足是武汉各级医疗机构面临的最棘手的问题之一。超高强度的工作负荷导致部分医生和护士出现了严重的心理及睡眠障碍，而频繁的倒夜班也使得新冠肺炎重症和危重症患者治疗的连续性受到影响。2020年2月2日，广州医科大学附属第一医院援鄂医疗队（下称“医疗队”）在领队张挪富教授的带领下奔赴武汉协和医院西院ICU病区开展支援工作。初到武汉时，全部医护人员按照“三班倒”制度以四天为一个周期开展工作，即第一天早8点工作至下午4点、第二天下午4点工作至晚12点、第三天晚12点工作至第四天早8点，随后休息一天。很快，医疗队也同样面临了人手不足、患者治疗连续性不佳的问题。

在张挪富教授的指导下，医疗队于2月10日起随即对夜班制度进行了改革：挑选出操作能力强、抢救经验丰富的重症医学科医生，将其工作时间由原先的“三班倒”改为“长白班”，即每天上午9点工作至下午6点，无需上夜班；而其余医生的工作时间则改为“四班倒”，即第一天早8点工作至下午2点、第二天下午2点工作至晚8点、第三天晚8点工作至晚12点，第四天晚12点工作至第五天早八点，随后休息两天。本研究比较了夜班制度改革前后新冠肺炎危重症患者的生存情况并分析了这一改革措施对患者死亡的影响。结果显示，施行“长白班”制度后，患者的病死率由之前的77.8%下降至36.7%（表1），生存率显著提升（图1）。进一步运用多变量COX回归模型分析后发现，“长白班”制度实施前入院患者的死亡风险是实施后入院患者的2.85倍（95%置信区间为1.29-6.29）（表2）。

本研究结果提示，医务人员的轮班制度与新冠肺炎危重症患者的病死率密切相关。科学、合理的排班不仅能保障治疗的连续性，也能改善医务人员的心理及睡眠状况，从而提高医疗救治工作的整体质量，降低患者的死亡风险。值得一提的是，由于“长白班”制度实施后效果明显，这一改革措施在3月中下旬后被国家卫健委专家指导组在援鄂医疗队中广泛推广。



科研进展

New achievement

	Initial period (n=45)	Recent period (n=30)	All patients (n=75)	P value
Treatments				
Antibiotics	44 (97.8%)	27 (90%)	71 (94.7%)	0.345
Antiviral treatment	40 (88.9%)	23 (76.7%)	63 (84%)	0.274
Corticosteroids	39 (86.7%)	21 (70%)	60 (80%)	0.077
Intravenous immunoglobulin	33 (73.3%)	20 (66.7%)	53 (70.7%)	0.534
High-flow nasal cannula oxygen therapy	39 (86.7%)	24 (80%)	63 (84%)	0.653
Invasive mechanical ventilation	44 (97.8%)	25 (83.3%)	69 (92%)	0.068
Non-invasive mechanical ventilation	25 (55.6%)	12 (40%)	42 (56%)	0.187
ECMO	3 (6.7%)	4 (13.3%)	7 (9.3%)	0.571
CRRT	15 (33.3%)	5 (16.7%)	20 (26.7%)	0.110
Prognosis				
Discharge from hospital	7 (15.6%)	14 (46.7%)	21 (28%)	0.003
Death	35 (77.8%)	11 (36.7%)	46 (61.3%)	<0.001
Remained in hospital	3 (6.7%)	5 (16.7%)	8 (10.7%)	0.321
Outcome				
ICU length of stay, days	9 (6-15)	12.0 (4.5-17.5)	9.5 (6.0-15.8)	0.791
Time from illness onset to ICU admission, days	18 (12-27)	25.7 (14.8)	20 (13-29)	0.081
Time from illness onset to initiation of IMV, days	18 (12-23)	17.0 (11.5-30.5)	17.5 (12.0-24.8)	0.960
Time from illness onset to initiation of NIMV, days	14.0 (11.5-21.5)	13.5 (8.6)	13.5 (10.8-19.3)	0.270
Complications				
Septic shock	8 (17.8%)	6 (20%)	14 (18.7%)	0.809
Secondary infection	28 (62.2%)	15 (50%)	43 (57.3%)	0.294
Acute kidney failure	14 (31.1%)	2 (6.7%)	16 (21.3%)	0.011
DIC	3 (6.7%)	2 (6.7%)	5 (6.7%)	1
pneumothorax	10 (22.2%)	4 (13.3%)	14 (18.7%)	0.333
Stress ulcer	2 (4.4%)	2 (6.7%)	4 (5.3%)	1
ARDS	8 (17.8%)	3 (10%)	11 (14.7%)	0.549
DVT	2 (4.4%)	1 (3.3%)	3 (4%)	1
Respiratory failure	14 (31.1%)	8 (26.7%)	22 (29.3%)	0.679
Sepsis	9 (20%)	7 (23.3%)	16 (21.3%)	0.730
Acidosis	5 (11.1%)	0	5 (6.7%)	0.156
Viral myocarditis	5 (11.1%)	0	5 (6.7%)	0.156
Hypoproteinemia	7 (15.6%)	2 (6.7%)	9 (12%)	0.425

表1 新冠肺炎危重症患者的治疗和结局

注: Initial period指“长白班”制度实施前入院; Recent period指“长白班”制度实施后入院

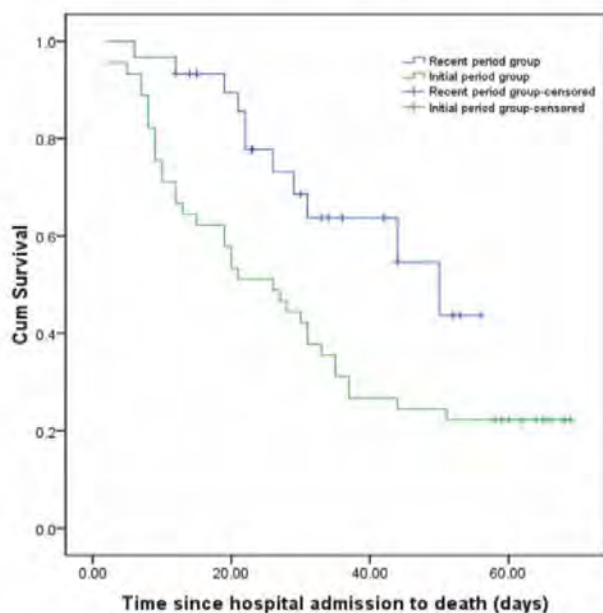


图1 新冠肺炎危重症患者的生存分析

	Univariable HR (95% CI)	p value	Multivariable HR (95% CI)	p value
Demographics and clinical characteristics				
Age, years				
<65	1 (ref)	—		
≥65	1.56 (0.86-2.82)	0.145		
Male sex (vs female)	1.17 (0.57-2.44)	0.669		
Current smoker (vs nonsmoker)	1.76 (0.83-3.71)	0.139		
Comorbidity present (vs not present)	1.06 (0.56-2.01)	0.862		
Chronic obstructive pulmonary disease	2.85 (0.87-9.31)	0.084		
Coronary heart disease	0.85 (0.40-1.83)	0.682		
Diabetes	1.23 (0.59-2.56)	0.581		
Hypertension	1.36 (0.75-2.45)	0.310		
Laboratory findings				
White blood cell count, $\times 10^9$ per L				
<4	0.46 (0.11-1.95)	0.288	0.61 (0.08-4.84)	0.637
4-10	1 (ref)	—	1 (ref)	—
>10	1.96 (1.07-3.53)	0.028	2.29 (1.10-4.78)	0.027
Lymphocyte count, $\times 10^9$ per L				
<0.8	1.53 (0.76-3.10)	0.233		
0.8-3.5	1 (ref)	—		
>3.5	5.28 (0.65-42.66)	0.118		
Platelet count, $\times 10^9$ per L				
<100	1.36 (0.65-2.83)	0.416		
100-300	1 (ref)	—		
>300	0.96 (0.29-3.13)	0.943		
AST, U/L				
≤40	1 (ref)	—		
>40	1.26 (0.69-2.30)	0.452		
ALT, U/L				
≤40	1 (ref)	—		
>40	0.87 (0.48-1.55)	0.628		
Creatinine, μ mol/l				
≤133	1 (ref)	—		
>133	0.39 (0.05-2.82)	0.350		
Lactate dehydrogenase, U/L				
≤245	1 (ref)	—		
>245	1.89 (0.59-6.11)	0.287		

表2 新冠肺炎患者院内死亡的危险因素分析

原文链接: (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138994572030366X?via%3Dihub>)

SKLRD



EB病毒感染：推动支气管扩张病情进展的“暗物质”

近日，在钟南山院士和关伟杰副研究员的牵头下，支气管扩张（支扩）团队的原创研究论著“The role of Epstein-Barr virus in adults with bronchiectasis: A prospective cohort study”在美国感染病学会（IDSA）的官方杂志Open Forum Infectious Diseases (IF: 3.656) 在线发表，并成为编辑推荐（Editor's choice）的论文。



支扩是以咳嗽、咳痰、咯血为主要临床表现的慢性气道疾病。延缓支扩的进展是疾病管理的首要目的之一，因此寻找加速支扩进展的原因尤为重要。

支扩的特点之一是气道微环境改变，这是微生物（主要包括细菌、病毒、真菌）分离、定植的重要条件。已有研究明确了急性呼吸道病毒感染对于触发支扩急性加重的作用，然而慢性病毒感染与支扩的关联则不甚明确。前期研究已表明，间质性肺疾病与慢阻肺患者的下气道中能够经常分离出EB病毒，EB病毒感染与间质性肺病进展存在一定关联。在预实验中，支扩课题组发现，部分支扩患者的气道内确实存在较高载量的EB病毒。

基于上述发现，在一项前瞻性队列研究中，课题组动态随访了108名支扩患者，采集患者不同时期的多份痰液标本进行EB病毒检测，并探讨EB病毒检测状态与支扩的疾病严重程度、急性加重、气道炎症反应、肺功能等指标的相关性。

本研究发现，48.1%的支扩患者痰液可检测出EB病毒，该检测率显著高于正常对照者（20.0%）。有趣的是，首次检出EB病毒的支扩患者其在后续的多次临床随访过程中更有可能持续分离出EB病毒（持续检出）；相反，首次未能检出EB病毒的支扩患者其在后续的多次临床随访过程中很可能不会分离出EB病毒。尽管支扩患者的EB病毒检出率更高，其载量与正常对照者无显著差异。EB病毒检出状态、载量均与铜绿假单胞菌定植状态无关。

由于采集痰液过程中可能会受口腔中唾液的影响，而既往有研究表明，正常人唾液中的EB病毒检出率、载量均显著高于下呼吸道。为了排除唾液污染对本研究结果的干扰，课题组还采集了部分支扩患者的配对唾液、痰液。在采集痰液过程中，课题组成员还严格对痰液分离进行严格的质控把关。结果发现部分支扩患者中痰液的EB病毒载量反而高于配对的唾液，个别痰液检出EB病毒的支扩患者其唾液中几乎不能检出EB病毒。上述发现提示，支扩患者下呼吸道EB病毒不太可能来源于唾液的污染。



科研进展 New achievement

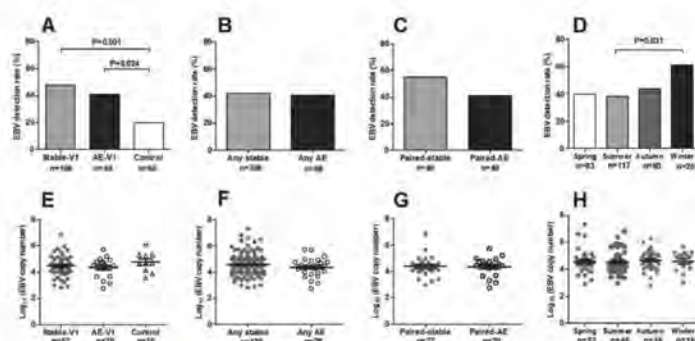


图1. Eb病毒检出率以及载量的分布特征

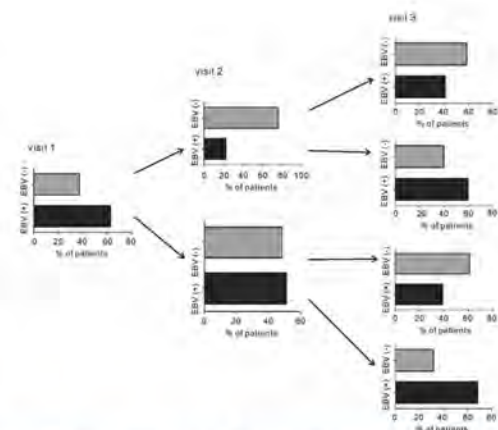


图2. 在随访过程中支扩患者EB病毒检出率的动态变化

EB病毒检出与否、载量均与不同的支扩严重程度（使用BSI、FACED评分进行评价分为轻、中、重度）均无明显的相关。既往研究表明，急性呼吸道病毒感染的支扩患者气道与系统性炎症反应均显著增强，然而本研究发现，EB病毒的载量与气道内的炎症因子（包括白介素-1 β 、白细胞趋化因子-8、肿瘤坏死因子- α ）表达水平显著负相关。

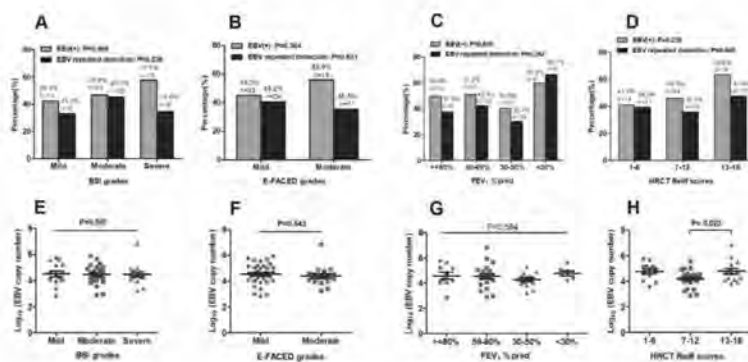


图3. Eb病毒与支扩严重程度的关系

尽管EB病毒感染与否、载量如何均与支扩的急性加重事件无显著相关性。稳定期与急性加重期的EB病毒载量没有显著的差异。按照急性加重期患者是否出现上呼吸道感染症状进行分类，课题组并未发现上述研究发现均仍然成立。

课题组进一步对比了支扩患者在急性加重发生整个过程的病毒载量动态变化，发现急性加重的早期EB病毒出现一过性下降，其后很快恢复至接近基线水平。

在平均为1年的随访过程中，EB病毒检出的患者罹患下一次急性加重的时间显著短于病毒阴性者，而且EB病毒检出者的肺功能下降速率显著快于病毒未检出者。上述研究发现提示，EB病毒并非完全是恶性循环的“旁观者”，而可能推动了支扩的进展。

SKLRD

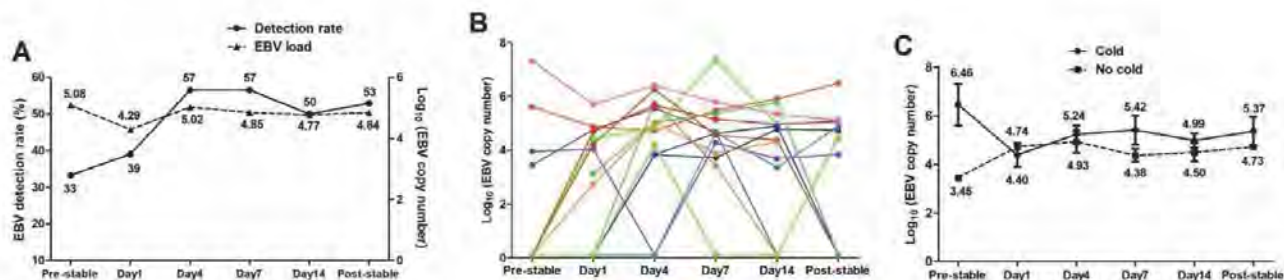


图4.急性加重-恢复过程中EB病毒的率与载量的变化情况

多因素回归分析提示，每天痰量较多、支扩受累肺叶数更多、使用过长效胆碱能受体拮抗剂治疗均为支扩患者检出EB病毒的危险因素。然而，长期服用低剂量大环内酯类治疗的支扩患者其更不容易检出EB病毒。课题组还发现，患者的年龄、性别、体重指数、是否检出其它呼吸道病毒、细菌分离与定植均与EB病毒是否检出无显著的相关性。

本研究采集标本的对象均主要为我国南方的支扩患者，由于绝大多数患者生活在鼻咽癌高发（多数与EB病毒感染有关）的地区，EB病毒也容易在人群中传播，课题组对部分检出EB病毒的支扩患者痰液进行测序，并与既往文献报道我国南方人群检出病毒株序列进行比对。结果发现本研究对象中多数EB病毒的同源性较高，而且与既往研究报道的病毒同源性也较高，提示这些EB病毒可能是本地区流行的病毒株。

本研究首次发现EB病毒可能是影响支扩疾病进展的病原体，为预防支扩疾病进展提供了新的研究思路。但目前还有许多问题有待研究，比如EB病毒如何影响支扩进展；除EB病毒外，是否还有其他病毒对支扩的进展产生影响。本研究仅打开了慢性病毒感染与支扩关联“潘多拉盒子”的第一幕。今后尚待更多的研究揭示病毒与支扩发病、进展的关联。与此同时，我们对更好地认识疾病的机制又迈出了一步。

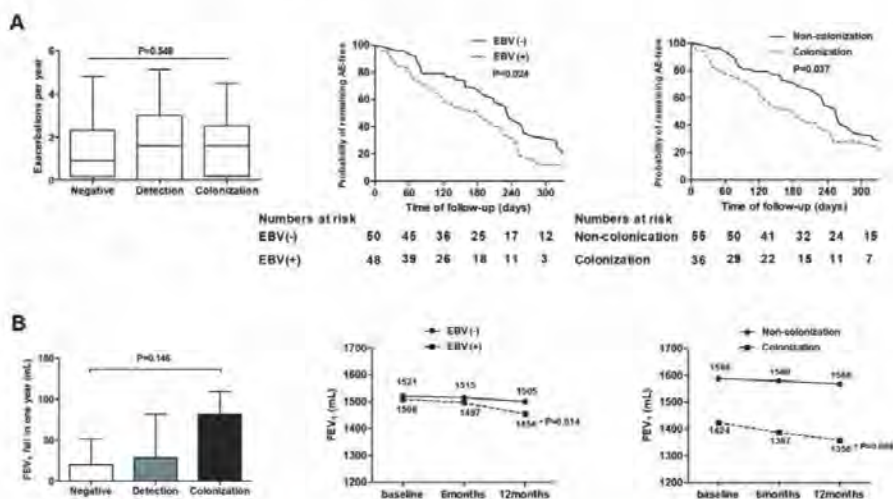


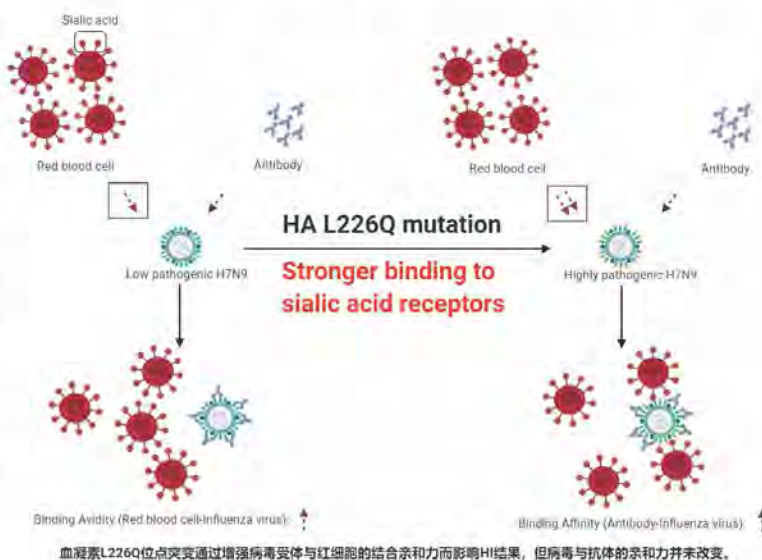
图5. EB病毒与下一次急性加重时间以及肺功能下降的关系



实验室H7N9流感疫苗研究取得进展

近日，实验室呼吸道病毒与感染学组陈凌/潘蔚绮教授课题组在H7N9疫苗研究中取得系列研究进展。相关研究成果以“Evaluation of the immune response of a H7N9 candidate vaccine virus derived from the fifth wave A/Guangdong/17SF003/ 2016”和“L226Q mutation on influenza H7N9 virus hemagglutinin increases receptor-binding avidity and leads to biased antigenicity evaluation”为题分别在线发表于国际病毒学期刊Antiviral Research (IF:4.101) 与Journal of Virology (IF:4.501) 杂志。

H7N9流感病毒自2013年出现以来，一直在不断进化。截至目前，H7N9流感病毒已经历了7个流行季，引发了5次流行高峰，并在第5波流行中出现了高致病性H7N9毒株（HPAI H7N9），严重威胁人类健康和国民经济的持续发展。课题组以世界卫生组织于2017年更新的H7N9疫苗候选株A/Guangdong/17SF003/2016 (GD/16) 为研究对象，在小鼠和猕猴动物模型中系统地分析了该疫苗株的免疫原性、抗原性及影响HA抗原性变异评估的关键氨基酸位点。我们研究发现：GD/16疫苗株在动物模型中具有良好的免疫原性，但血凝抑制抗体（HI）检出水平偏低；既往疫苗株A/Anhui/1/2013 (AH/13) 能够提供对GD/16的完全保护，但HI交叉反应性差。进一步研究发现，血凝素L226Q位点突变可以起HA受体亲和力和增强并导致H7N9流感病毒抗原性变异评估产生偏差。这些研究结果提示，在分析H7N9和其他亚型流感病毒疫苗株的免疫效果及抗原变异时，应充分考虑受体亲和力对HI结果的影响。除了传统的HI实验以外，还应同时采用多种血清学检测手段（MN、ELISA）及体内保护实验，综合评估疫苗株的免疫效果和HA抗原变异。此研究成果对今后H7N9病毒的变异研究及疫苗株选择具有重要的指导意义。



血凝素L226Q位点突变通过增强病毒受体与红细胞的结合亲和力而影响HI结果，但病毒与抗体的亲和力并未改变。

两篇论文的第一作者分别为实验室王洋博士、研究生董记博士和吕云华硕士，通讯作者为陈凌教授与潘蔚绮副研究员。本研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金面上项目、国家博士后科学基金、广东省自然科学基金、广州市科技计划重点项目等经费支持。

论文原文链接：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354219306163?via%3Dihub>

<https://jvi.asm.org/content/early/2020/08/07/JVI.00667-20>

SKLRD



开放课题成果展示：气道上皮细胞通过胞质外吐修复因粘质沙雷氏菌刺激导致的损伤及其机制研究

项目摘要：

粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*, Sm) 作为条件致病菌, 可导致免疫力低下病人和新生儿发生肺炎, 且因其耐药性日渐增加而被关注。Sm致病主要通过细胞壁上的脂多糖和产生溶血素。实验团队反复的实验验证发现: Sm感染气液培养的气道黏膜上皮细胞在3h左右出现一过性变薄, 跨上皮细胞电阻和紧密连接蛋白也呈现一过性的变化, 这说明Sm感染导致的气道黏膜上皮细胞受损是一过性的; 但是, 溶血素和CyclinJ并不参与Sm感染导致的呼吸道黏膜上皮变薄, 也就是说, 溶血素不是介导气道黏膜上皮抵抗Sm感染导致的损伤的启动因素。由于NLRP3炎症小体的活化在抗细菌感染与免疫中起重要的作用, 而Sm感染是否可以激活NLRP3炎症小体, 该复合物在Sm感染性肺炎中的作用和机制并不清楚。

研究成果：

研究团队通过Sm感染的小鼠肺炎模型和体外培养的气道黏膜上皮细胞都发现: 在气道黏膜上皮细胞中, NLRP3炎症小体可被快速活化; LPS是促进其活化的重要因子, 主要是通过活化Casp11; 而溶血素并不参与Sm感染早期 (24h以内) 肺组织内的NLRP3炎症小体活化; NLRP3敲除后, 雄性小鼠对Sm感染敏感, 然而Casp1/11敲除小鼠对Sm感染跟野生型小鼠间未显示明显的差异, 因此NLRP3显示对Sm感染具有保护作用, 而炎症小体的活化对感染小鼠并不显示保护作用。NLRP3炎症小可导致gasdermin D (GSDMD) 的活化, 产生NH2端的活化片段即GSDMD-NT, GSDMD-NT可在细胞膜上打孔, 导致细胞焦亡。

有研究发现, GSDMD-NT聚合在细胞膜上形成的孔道是活细胞分泌IL-1 β 的通道。GSDMD-NT聚合在细胞膜上形成的通道直径约为14nm, 其是否参与Sm感染时气道上皮细胞的一过性变薄, 值得我们进一步的研究证实。我们也已发现, 不管细菌是否产生溶血素, GSDMD的活化水平在Sm感染3h时气液培养的气道黏膜上皮细胞不随溶血素的有无而受影响, 这一定程度上说明, 如果GSDMD-NT是气道黏膜上皮一过性损伤的因素, 并不受Sm的溶血素的影响。GSDMD-NT参与气道黏膜上皮一过性损伤修复的下游机制需要进一步的研究。

发表论文情况：

Li ZY, Xiao L, Lin G, Tang J, Chen Y, Chen L, Li B, Wu M, Liu S, Huang C, Ferrandon D, Li Z. Contribution of tissue transglutaminase to the severity of hepatic fibrosis resulting from *Schistosoma japonicum* infection through the regulation of IL-33/ST2 expression. *Parasit Vectors*. 2019 Jun 14;12(1):302. doi: 10.1186/s13071-019-3542-4.



开放课题成果展示：肺癌细胞诱导产生的免疫耐受型树突状细胞的研究

项目摘要：

肺癌是死亡率最高的恶性肿瘤之一。近年来癌症的免疫治疗逐渐兴起,有望成为继手术和放化疗之后又一个临床治疗手段。但癌细胞在体内能够有效逃避免疫系统的监视,能够在体内长期潜伏下来,肿瘤细胞在体内的免疫逃逸机制还没有深入阐明,这极大地束缚了肿瘤免疫治疗的进展。在本项研究中,实验团队以肺癌为研究对象,研究肺癌细胞对树突状细胞功能和发育分化的影响。由于树突状细胞是人体免疫系统中重要的免疫功能调节细胞,在未来肿瘤免疫细胞治疗中起重要作用,研究肿瘤细胞对树突状细胞功能的影响对于揭示肿瘤细胞逃逸人体免疫系统的监视的机制具有十分重大的意义。团队初步设想肺癌细胞能够诱导产生免疫耐受型树突状细胞,并进一步抑制树突状细胞介导的T淋巴细胞免疫应答。研究结果将显示肺癌细胞是如何诱导产生具有免疫耐受功能的树突状细胞,进而在人体内长期潜伏的。我们的研究结果对于开展肺癌的免疫细胞治疗具有指导意义。

研究成果：

凋亡的肺癌细胞能够产生免疫耐受型树突状细胞。DC与凋亡肿瘤细胞共培养,能够抑制DC 表明信号分子如CD40的表达,符合免疫耐受型DC的特征。在外周血已报道的三个DC亚群包括CD1c+,CD141+ CD303+DC 亚群中均发现此现象。我们的结论是:凋亡的肺癌细胞与DC共培养可以产生免疫耐受型的DC细胞,这可能是为什么肺癌病人体内产生免疫抑制微环境的部分细胞生物学机理。

在肺癌病人外周血单核细胞中成功检测到免疫耐受型DC。相较于健康人对照而言,肺癌病人CD1c+DC 表明信号分子如CD40 和CD86的表达都显著被抑制。而抑制免疫反应的细胞因子IL-10 和IL-27的产量却显著提高。这完全符合免疫耐受型DC的功能特征。我们的结果提示在肺癌病人体内确实存在着一类起免疫抑制功能的DC亚群。

肺癌病人体内的免疫耐受型DC的表型及含量分析。我们报告分析了肺癌病人外周血免疫耐受型DC的表型特征,发现了两个新的DC亚群即CD1c+CD103+ 和CD1c+CD205+ DC亚群。肺癌病人体内CD1c+CD205+DC亚群被特异地抑制,其免疫学意义有待进一步研究分析。

本研究在世界上首次发现非小细胞肺癌能够诱导产生免疫耐受型DC 细胞。并发现两个新的DC亚群即CD1c+CD205+ 和CD1c+CD103+ DC亚群。这些结果都是世界上首次发现。

发表论文情况：

Li Z Y, Xiao L Z, Lin G Y, et al. Contribution of tissue transglutaminase to the severity of hepatic fibrosis resulting from Schistosoma japonicum infection through the regulation of IL-33/ST2 expression[J]. Parasites & Vectors, 2019, 12(1).



成功举办“杏林梦·广医行”广州医科大学高中生暑假夏令营

2020年7月22日，广州医科大学、广州医科大学附属第一医院、广州呼吸健康研究院、呼吸疾病国家重点实验室、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心成功举办“杏林梦·广医行”广州医科大学高中生暑假夏令营。来自广东广州、东莞、佛山、潮汕、梅州、湛江、茂名、山东省、重庆市、贵阳市等全国各地31所中学的80位高考考生参加了本期线上夏令营。



夏令营于7月22日上午9:00正式开营。中国工程院院士、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心主任钟南山院士、广州呼吸健康研究院黄庆晖副院长出席开营仪式。



钟南山院士

钟南山院士与80名全国各地慕名而来学员视频连线，对学员们的到来表示欢迎，向学员们介绍广州医科大学、广州呼吸健康研究院、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心基本情况，并对学员们所关心的新冠肺炎疫情防控的概况进行介绍，希望学员们能够加入广州医科大学的大家庭，为祖国的医疗事业贡献力量。



开放交流 Communication



广州呼吸健康研究院黄庆晖副院长，以广州医科大学校友的身份衷心希望学员能够报读广州医科大学，成为人民健康保驾护航的白衣天使，成为钟南山精神的传承者。

广州医科大学招生办主任陈伟民处长和广州医科大学第一临床学院党委梁子敬副书记通过录制视频向营员表示欢迎。

开营仪式后，进入《院士大查房网络直播》，营员们通过观看直播，直观地了解到钟南山院士在查房过程中，如何向病患问诊、听诊，事无巨细地了解病患、病患家族既往病史，近期身体状况和临床症状，如何给予病患和家属人文关怀，降低他们对疾病的顾虑，积极配合治疗等细节，让营员们体会为医者对病患的责任与担当。



钟南山院士与学员视频连线

SKLRD



院士大查房网络直播

之后是《走进广州医科大学》系列宣传片，学员通过宣传片了解广州医科大学是一所坚持“人才立校”战略，师资队伍实力雄厚，以医学为优势和特色，开展博士、硕士、本科多层次人才培养的广东省高水平大学建设高校。

随后的《在医学高精尖技术中“遨游”》，邓方阁教授结合新冠肺炎疫情期间无接触测温，图文并茂、深入浅出的介绍红外线影像技术在医学中的应用；郝哲学博士结合临床事例和经验，通过形象生动、风趣幽默的言语向学员介绍裸眼3D成像技术和达芬奇机器人在胸外科中的应用。





开放交流 Communication



7月22日下午，首先通过《走进国家重点实验室》宣传片，介绍实验室专注于严重影响国民健康的重大、常见和多发的呼吸系统疾病开展研究，形成了重大呼吸道传染病与肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘和慢性咳嗽、支气管肺癌四大优势研究方向。未来实验室将瞄准打造五大功能中心（基地）：呼吸疾病创新研究中心、呼吸医学转化医学研究与产学研中心、危重呼吸道疾病救治中心、呼吸疑难疾病诊治中心、呼吸疾病临床防治的人才培养基地。



走进国家重点实验室宣传片

之后是《抗疫先进人物访谈》，访谈对象为广州呼吸健康研究院重症医学科主任医师、广东省第一位驰援武汉桑岭医生。访谈中桑岭医生向营员们回忆了逆行武汉，坚守武汉金银潭医院南七楼ICU病房76天，特别是如何抗住压力，实现全国第一例新冠肺炎危重患者成功拔管，为全国一线抗疫医疗队伍摸索出有效的治疗方案，提振士气的亲身经历。

SKLRD



实验室首次成功举办线上大学生暑期夏令营

呼吸疾病国家重点实验室2020年第六届大学生夏令营活动于8月25日至26日如期举行。结合疫情防控需求，本次夏令营活动采取线上方式举行。来自全国多所高校的27名优秀大学生相聚云端，一同感受实验室风采，聆听实验室专家教授讲座，了解实验室研究生临床、科研生活。

本期夏令营于8月25日开营。该日上午9点，各位学员们首先通过实验室、广州呼吸健康研究院宣传视频初步认识、了解实验室。



随后进行夏令营开营仪式。仪式由活动负责人、实验室办公室陈涛博士主持。陈主任先对学员们积极参加本次夏令营活动表示欢迎与感谢；在学员们自我介绍完后与他们逐一进行交流，希望学员们通过此次夏令营能进一步加深对呼吸疾病领域的认识，对广州呼吸健康研究院、国家重点实验室研究生生活有一定的了解，对呼吸疾病研究产生兴趣，鼓励大家勇攀呼吸病学学术高峰、追求科研梦想、实现人生价值。





接着，陈主任向学员们介绍了实验室的基本情况，如研究方向、师资力量、硬件平台、近期重大研究成果、未来发展规划等，让学员们对实验室当前发展及未来规划有详细的了解。

开营仪式后，实验室邀请了广州呼吸健康研究院办公室黄晓亮向学员们介绍广州医科大学/呼吸疾病重点实验室的招生计划、报考条件、培养方案、奖励机制及报考注意事项等，对夏令营优秀营员在硕士推免资格和硕士全国统考复试中的优惠政策进行详细说明。



为了使学员们对研究生生活及未来个人规划有进一步的了解，下午实验室组织了往届优秀夏令营学员交流会。实验室邀请了往期夏令营优秀学员何汶俊同学（肺血管学组，获国家公派出国留学资格赴德国弗莱堡大学攻读博士学位）、纪小龙同学（支气管哮喘与慢性咳嗽学组）就考研心路历程、校园生活、科研之路和未来规划等方面为大家作了精彩分享，并和学员们进行了深入交流。



在交流会后，迎来了最令学员们期待与激动的环节——“院士面对面”大讲堂。实验室创始主任钟南山院士与学员们畅谈“创意、创建、创新与科研”，介绍了自己的“坎坷求学之路”、“非典抗战一线的故事”及“临床-基础-临床”来回快速转换的转化医学研究理念，并告诫学员们做科研要保持“异想天开”的思维，要有“追求真实，敢于说真话”的科研底线，赢得了学员们阵阵热烈掌声！



开放交流 Communication



Day 2

8月26日上午，学员们云观摩了“院士大查房”活动，进一步体会钟院士倡导的“临床-基础-临床”研究理念。院士大查房通过多学科联合，汇集多学科专家对病例的分析和诊断意见，对疑难疾病开展临床解读与互动讨论。本次大查房由钟南山院士、李时悦教授、叶枫教授、郑则广教授及顾莹莹教授等多名呼吸科顶级专家主持，专家们分析病情、讨论病例的思路、方式与方法，让学员们大开眼界、获益匪浅。



下午实验室组织了“名师话科研”系列学术讲座。邀请实验室赖克方教授、王健教授（由杨凯副教授代讲）、孙宝清教授、田新贵副研究员和李谨教授为学员们授课，与学员们分享了自己课题组的研究方向及团队近期成果，鼓励学员们未来以兴趣为动力、以勤奋为支撑、以梦想为激励、以创新为导向开展科研探索。老师们精彩的演讲激发了学员对科研世界探秘的好奇心与求知欲。



最后，实验室办公室陈涛主任主持了闭营仪式，他再次表达了对学员们的欢迎、回答了学员们关于未来若进入实验室的科研学术生活方面的疑惑，希望学员们不虚此“行”，祝福和希望学员们未来学业顺利、能有缘喜聚广州。

欢乐的时光总是短暂。本次线上夏令营活动虽然短短为期两天，但相信为学员们带来不少启发与收获。实验室衷心祝福学员们未来学业顺利，祝愿学员们自此之后怀揣新的梦想与目标、踏上攀登呼吸病学研究的新征程！

SKLRD



李雪峰

实验室重大呼吸道传染病与肺损伤研究方向PI

李雪峰，男，理学博士，教授、博士生导师，2016年毕业于四川大学生物治疗国家重点实验室。现为呼吸疾病国家重点实验室PI，广州医科大学基础医学院中法霍夫曼免疫研究所学科带头人，同时受聘为广州医科大学附属第六医院清远市人民医院肿瘤内科学特聘教授。曾两次受国家公派留学资助在美国北达科他大学、美国德州大学西南医学中心作访问学者、博士研究生联合培养。2018年受聘广东省“青年珠江学者”，2019年入选广东省“杰出青年医学人才”。现阶段研究重点包括非编码RNA调控肿瘤、免疫等。

近五年来，以第一或通讯作者（含并列）身份在相关领域发表二十余篇SCI研究论文，半数以上影响因子>5，包括Nat Microbiol、Nat Commun、P Natl Acad Sci USA、PLoS Pathog、J Immunol等，研究工作已被引用>600次，单篇最高引用58次，H-index 18。曾参与编纂《Molecular Medical Microbiology》第二版第87章，此书被美国多个高校及科研院所推荐作为专业研究指导丛书。主持国家自然科学基金面上及青年项目、广东省自然科学基金、广州市科技局基金等，参与包括美国NIH R01、高等学校学科创新引智计划（“111”计划）等多个科研项目。现为美国免疫学学会会员、美国白细胞学会会员，并担任多个国际期刊的审稿专家。



产学研

Industry-University-Research Cooperation

南海抛“橄榄枝”引院士团队，启动里水镇基层院感防控建设项目

6月29日，“基层呼吸系统传染病防控体系”试点项目在里水正式启动。而本次项目使用的隔离防控器械均来自呼吸疾病国家重点实验室产学研团队。



牵手钟南山团队，打造全国“基层医疗体系抗疫”样板工程

“基层呼吸系统传染病防控体系”试点项目由南海区人民政府牵头，里水镇人民政府、广东省钟南山医学基金会、南方医科大学第七附属医院主办，联合实验室产学研基地、广东志高空调有限公司共同推进，旨在探索基层医疗体系的抗疫解决方案，推进健康呼吸产业发展，力争打造一个可以推广至全国的样板工程，助力国家整体防疫防控建设。



签约仪式现场

SKLRD



产学研

Industry-University-Research Cooperation

该项目将通过系统性升级社区卫生站点呼吸道传染病防控装备，以提升基层对呼吸道传染病监测、反应与控制能力。



实验室产学研团队研发的隔离病床，能有效切断呼吸疾病传染途径

随着项目的开启，防控网络将在里水镇内的19个社区卫生服务站全线覆盖，并依托前期已构建好的“全科医学+”医共体和家庭医生服务团队，进一步织密织牢基层疫情防控网格，提高基层医疗体系对疫情的遏断与处理能力。



隔离净化椅



实验室呼吸研究成果与产业化方向负责人周荣教授发言

实验室呼吸研究成果与产业化方向负责人周荣教授介绍，这次试点项目是基层呼吸道传染病防控的有益摸索，更是为了助力常态化疫情防控的开展。这次项目有浓厚的政产学研性质，因此，在项目落地过程中需要政府的支持，研究院等专业机构、制造公司志高空调的配合，南方医科大学附属第七医院的管理体系和学术建设的完善等多方配合。未来，钟南山基金会将整合各方面资源，包括社会爱心企业家资源、行业感控专家学术沟通渠道等方面，大力推动技术落地。



产学研

Industry-University-Research Cooperation

里水健康产业再升级，发展成果惠及群众

2020年新冠肺炎疫情的爆发，对医疗体系的院感防控提出严峻考验。不断完善常态化、精准化防控措施，加强公共医疗体系整体防控建设成为当务之急。此次里水镇启动的“基层呼吸系统传染病防控体系”试点项目，开启了解决这一课题的全新思路。

里水镇镇长麦满良表示，以里湖新城为核心，打造全国健康产业强镇是里水的既定目标。本次项目的启动和战略合作协议的签订，对于里水加强科学精准防控、提升群众健康福祉、建设大健康产业强镇，将发挥重要的促进作用。他希望基层呼吸系统传染病防控体系发挥更大作用，使健康呼吸产业在里水结出更多成果，希望志高公司依托技术积累和制造营销优势，在新领域实现品牌再升级，让健康产业建设成果更好惠及里水和广佛市民。



儿童隔离病床



里水镇镇长麦满良发言

南海区委常委、常务副区长蔡汉全表示，在防控新冠肺炎疫情过程中，南海区实施织密织牢疫情防控网络，构建联防联控、群防群治防控体系，并依托大数据、智能感知等技术开展科技防控。此次试点项目的推进将有助于推动南海区、里水镇健康产业升级，志高空调产业转型与品牌再出发。下一步，南海区政府将全力协助志高整合内外资源，助力志高实现新的跨越发展。

作为此次试点项目的设备及服务提供商，志高空调已与实验室产学研基地等单位进行沟通，将利用二十多年来专注于空调制造、经营领域，加上成熟的生产线以及线上线下营销网络等优势，参与到空气消毒器、净化新风机等防控设备的生产制造中。

SKLRD



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



THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY

Impact Factor
2.046