



呼吸疾病全国重点实验室
State Key Laboratory of Respiratory Disease

SKLRD 通讯

State Key Laboratory of Respiratory Disease

2024年02月第一期（总第47期）

焦点关注：

- 实验室启动会暨2023年度年终总结会召开
- 呼吸健康科普基地入选“2023年度广州科普开放日优秀单位”
- 迈出有组织的科研新范式：细菌及真菌性感染学组开年学术研讨会顺利举办





呼吸疾病全国重点实验室通讯

2024年02月第一期（总第47期）

名誉主编

钟南山

主编

赵金存

编委（按姓氏首字母为序）

陈 涛 何建行 何慧婵 黄庆晖
李时悦 孙宝清 杨子峰

编辑（按姓氏首字母为序）

郭春丽 关子杰 李 双 苏惠娟
苏 杰 颜子竹 张晓红

目录 *Contents*

综合报道

实验室召开《PI考核管理办法》征求意见座谈会.....	01
呼吸健康科普基地入选“2023年度广州科普开放日优秀单位”.....	01
实验室启动会暨2023年度年终总结会召开.....	02
付晓东副校长至实验室开展节前安全检查.....	07
迈出有组织的科研新范式：细菌及真菌性感染学组开年学术研讨会顺利举办.....	08

科研进展

新发现 抗过敏药物氯雷他定竟可改善肺癌预后——调控肿瘤细胞死亡通路延长生存	11
赵金存教授团队发现沙贝病毒保守中和表位，并证实其靶向抗体在体内可有效抵御SARS-CoV和SARS-CoV-2感染.....	13
赵金存教授团队在Nature子刊发表新冠动物模型研究现状综述.....	16
赵金存教授团队与博安生物、南方科技大学、中国食品药品检定研究院合作解析新冠变异株抗原保守表位，开发高效超广谱中和抗体.....	17
杨子峰教授团队获批国家自然科学基金“抗新型冠状病毒药物关键科学问题研究”专项项目	21

课题组风采

课题组风采—姚茂金课题组.....	22
-------------------	----

开放交流

聚焦睡眠医学，广东省医学会第十次睡眠医学学术年会圆满结束.....	25
实验室顺利召开慢性气道疾病研究方向年终总结会议.....	28
实验室顺利召开间质性肺病和肺血管病研究方向年终总结会议.....	30
实验室2023年度“重大呼吸系统感染和肺损伤方向”年终总结学术报告会顺利召开.....	32

青年才俊

侯盼盼——广州医科大学呼吸疾病全国重点实验室.....	35
-----------------------------	----

产学研

钟南山院士、杨子峰教授团队全新机制抗甲流新药昂拉地韦的一项多中心Ⅱ期临床研究成果登上医学顶刊.....	36
---	----



实验室召开《PI考核管理办法》征求意见座谈会

为落实实验室2023年度学术委员会会议精神，做好实验室PI考核管理制度的建设工作，实验室于2024年1月12日上午在10号楼1306会议室召开《PI考核管理办法》征求意见座谈会，实验室、呼研院、广州实验室、广州医科大学附属医院、广州医科大学各二级学院、共建单位中科院广州健康研究院和广州海关所属各研究方向PI代表们，以及实验室副主任、实验室办公室主任共计23人参加会议。会议由实验室何慧婵副主任主持。



何慧婵副主任首先对与会嘉宾的到来表示欢迎和感谢，并介绍了制定实验室PI考核管理办法的初衷与意义，表示希望大家能畅所欲言，多提宝贵意见与建议。其次，办公室主任陈涛向与会人员汇报解读了《实验室PI考核管理办法》（征求意见稿）的系列条款，参会人员积极发言，讨论热烈，提出了20余条宝贵建议。

会议最后，何慧婵副主任感谢大家对实验室建设和发展的关心与支持，感谢大家为PI考核管理建言献策，表示实验室领导班子一定会认真研究，结合各项意见和建议更新完善PI考核管理办法，做好实验室PI团队建设工作。

呼吸健康科普基地入选“2023年度广州科普开放日优秀单位”

1月20日上午，2024年广州科普开放日启动仪式在广州青少年科技馆举行。在启动仪式上，经广州市科普工作联席会议办公室遴选，实验室呼吸健康科普基地在“2023年广州科普开放日优秀单位”学习宣传活动中脱颖而出，获评“2023年度广州科普开放日优秀单位”。本次共20家单位获评“2023年度广州科普开放日优秀单位”。

今后，实验室将继续发挥自身的优势与特色，弘扬科学精神，以呼吸健康科普教育和科学传播为己任，深入挖掘科普内涵，拓展优质科普活动，为形成广东省普惠创新、全面动员、全民参与的社会化大科普格局贡献力量。





综合报道

News

实验室启动会暨2023年度年终总结会召开

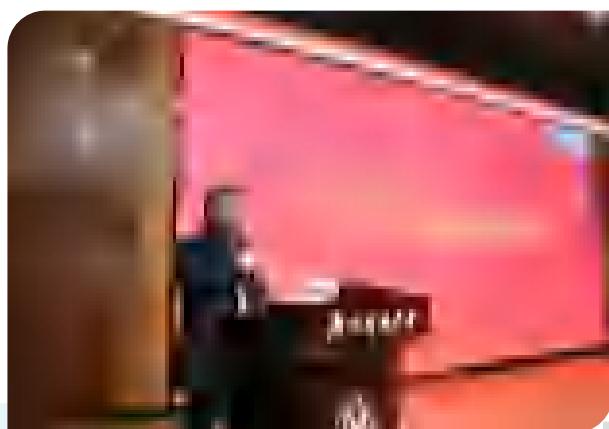
1月24日下午，实验室启动会暨2023年度年终总结会在越秀校区召开。广州实验室主任钟南山院士、副主任冉丕鑫教授，海关总署科技发展司副司长王甲正、广州海关副关长赵晓光、广州海关技术中心党委专职副书记黄吉城，中国科学院广州生物医药与健康研究院党委书记段子渊，广州医科大学党委书记唐小平、校长赵醒村、副校长胡丙杰，广州医科大学附属第一医院党委书记黎毅敏，广州医科大学附属市八医院院长余纳，广州呼吸健康研究院院长何建行等参加会议。

会议第一部分为实验室重组启动会，实验室主任赵金存主持会议。他对与会领导、嘉宾和PI的到来表示热烈欢迎和衷心感谢。他表示，此次会议既是对2023年工作的全面总结，更是携手奋进、全面开启实验室高质量发展新征程新篇章的起点。



会议现场

广州医科大学党委书记唐小平教授代表依托单位对实验室的顺利重组表示热烈祝贺。他指出，2024年是广州医科大学“双一流”建设进位赶超的关键一年，也是高质量推进全国重点实验室各项工作的开局之年，需要大家同心同德、团结协作、共同奋进。对此，他提出三点希望：一是希望实验室聚焦重点任务，明晰发展定位，不断提升原始创新能力，以人民生命健康为中心，加快构建“基础研究+科研攻关+成果转化+人才培育”的创新研究模式；二是希望实验室把握重组契机，完善科研生态，有效激发科技创新活力，进一步完善实验室内部治理体系；三是希望实验室围绕建设需求，坚持协同共建，积极构建融合创新、协同发力的“矩阵创新体系”。



唐小平书记讲话

SKLRD

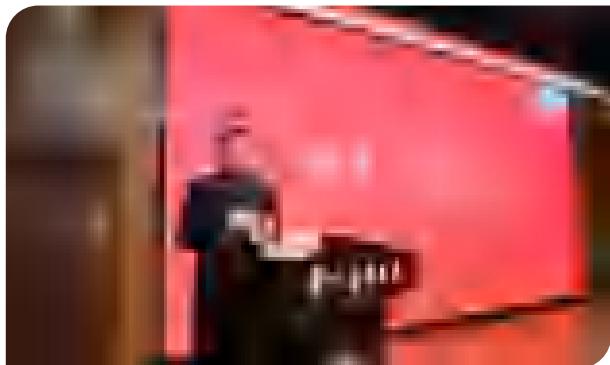


综合报道 News



段子渊书记讲话

实验室共建单位中国科学院广州健康院党委书记段子渊表示，广州健康院与广州医科大学、实验室有着良好的合作关系，作为共建单位，未来广州健康院将全力支持保障实验室的建设，积极参与实验室管理，三方合作、发挥优势，共同助力实验室建设成为科研高地。



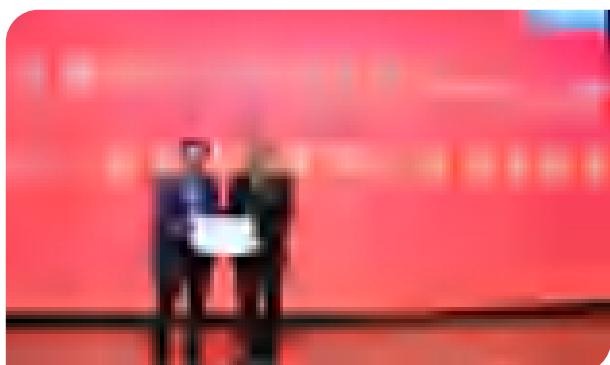
王甲正副司长讲话

海关总署科技发展司副司长王甲正表示，海关总署重视实验室的重组及未来建设，今后将一如既往地支持实验室发展，聚焦创新资源整合，充分发挥全国海关系统的特色优势，加强关、学、研结合，共同把实验室打造成为真正引领科技创新、特色鲜明、具有国际领先水平的高端研究平台。



赵醒村校长为共建单位授牌

随后，赵醒村校长代表依托单位为共建单位中国科学院广州健康院、广州海关授予实验室牌匾。



赵金存主任为黄吉城副主任颁发聘书

赵金存主任代表依托单位宣读实验室关于共建单位副主任人选设置、PI遴选认定情况和实验室研究方向负责人、学组负责人设置情况的决定，并为新任实验室副主任黄吉城颁发聘书。



综合报道

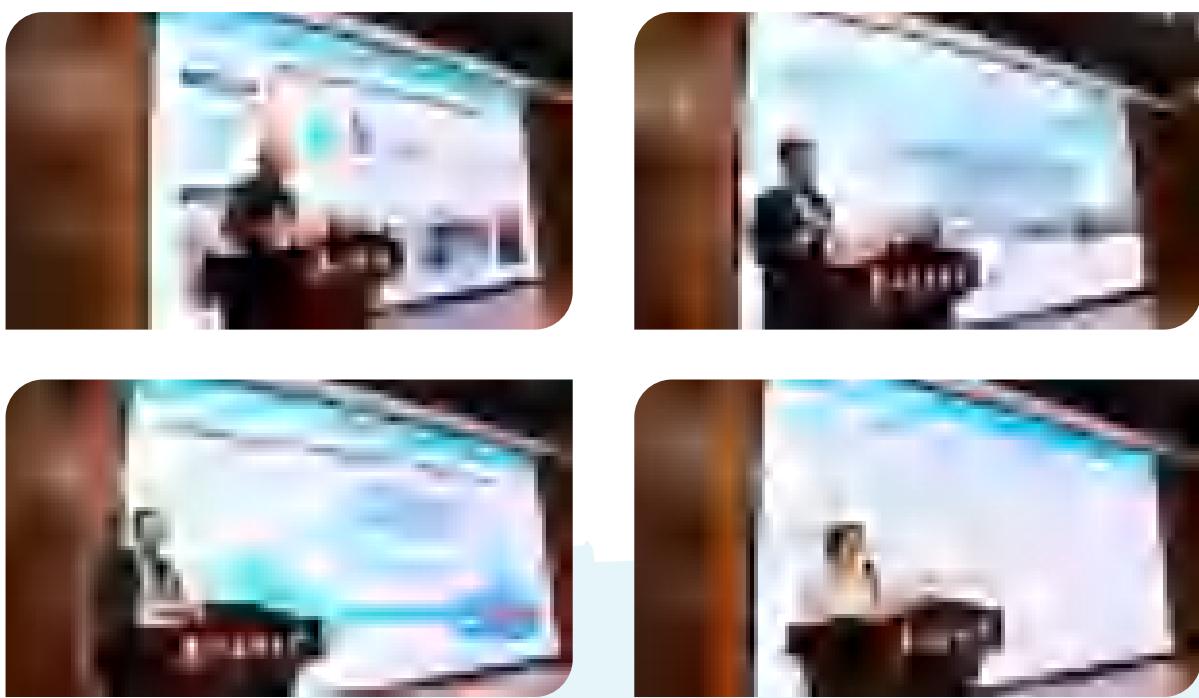
News

会议第二部分为实验室年终总结会，实验室副主任杨子峰主持会议。他围绕一流学科与平台建设、拔尖人才引进与培养、高水平科学研究进展、学术交流与社会服务、平台运行保障等方面，向与会领导、嘉宾和师生作实验室2023年度工作报告。



杨子峰副主任作实验室2023年度工作报告

随后，实验室四个研究方向代表分别汇报了本研究方向的研究成果，并着重介绍了研究方向的科研布局、主要关注的科学问题以及年度亮点成果，同时就下一年度重点工作提出了展望。

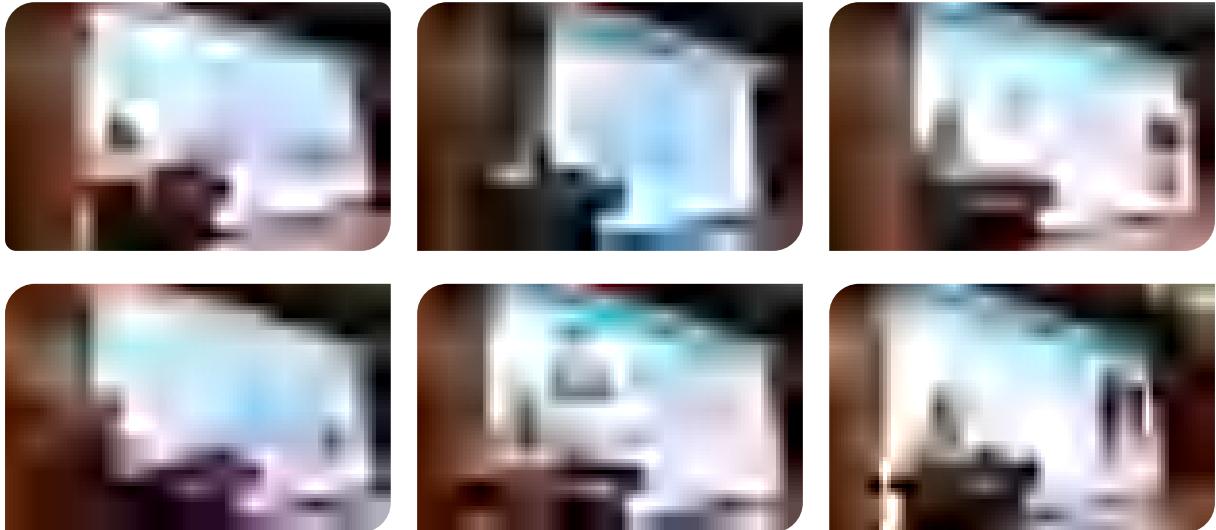




综合报道

News

本次年会还邀请了青年骨干侯盼盼、熊晓犁、彭杨、周承志、杨凯、梁书鑫等代表四个研究方向，结合各自成长历程、研究领域、工作亮点进行大会汇报。



科研总结汇报结束后，赵金存主任就实验室重组后的工作及发展思路作出了展望。他强调，实验室未来将紧紧围绕一个目标，强化两个纽带（国家实验室与医学中心、临床中心的纽带，基础研究与临床研究的纽带），落实三个政策（PI履职和考核制度、室务会工作机制、仪器/场地有偿使用管理办法），提升四个文化（精神文化、制度文化、学术文化、行为文化），推进五个项目（任务导向：临床及流行病学研究专项、“广实-国重”联合资助项目，人才导向：自主课题、大学生呼吸疾病创新专项，合作导向：开放课题）。最后，他引用钟院士的话寄语实验室科研人员：“生逢盛世，当不负盛世！不但要有理想，更要有梦想；不但要对自己有要求，更要有追求；不但要有志气，更要争气；不但要有热情，更要有激情！”



赵金存主任作实验室重组后的工作展望



综合报道

News

钟南山院士作总结讲话。他对实验室各研究团队的工作亮点、青年代表的研究成果、实验室工作展望给予高度评价和充分肯定。他强调，实验室四个方向的研究已基本牢牢抓住了基础科研问题，基础与临床的结合有了较好的开始，多学科的交叉也有不错的开端。钟院士回顾了实验室创办历程，深情感谢在实验室发展建设过程中给与大力支持帮助的单位和个人。

他强调，实验室要切实强化领导班子建设，注重提升思想建设、制度建设、理念建设、文化建设，下大功夫，善于团结合作，共同谋划、系统推动实验室建设长足发展。

针对“我们未来要干什么”，钟院士提出了四点希望：一是要加强PI考核管理，优胜劣汰，154位PI特别是青年PI要鼓足干劲、肯奉献、勤钻研，强化使命感、危机感，共同努力把实验室建设好、发展好；二是实验室的重点是基础研究，是以临床诊治防为导向的基础研究，要突出“使命导向”，把优秀人才吸收到实验室中，配合国家实验室的任务，解决国家急需、影响国民健康严重的难点问题，真正钻研进去、培养兴趣、做出成绩；三是要立足基础研究，着眼临床转化，加快产学研转化应用；四是四个研究方向要注意PI之间的团结协作，密切与共建单位的有机联系，推进有组织科研攻关，打造“全国重点实验室-国家实验室”的合作范式。



钟南山院士讲话

广州实验室、广州海关、中国科学院广州生物医药与健康研究院、广州医科大学、广州呼吸健康研究院、实验室相关部门负责人，实验室新遴选的PI、部分师生代表也参加了会议。

SKLRD



付晓东副校长至实验室开展节前安全检查

为切实做好春节期间实验室安全工作，及时发现并排除潜在的安全隐患，2月5日下午，付晓东副校长带队到实验室开展节前安全检查。

付晓东副校长一行先后检查了实验室P2实验室、实验室各方向研究平台、实验室公共平台、过敏免疫实验室、肿瘤免疫中心、实验室科普展厅等。



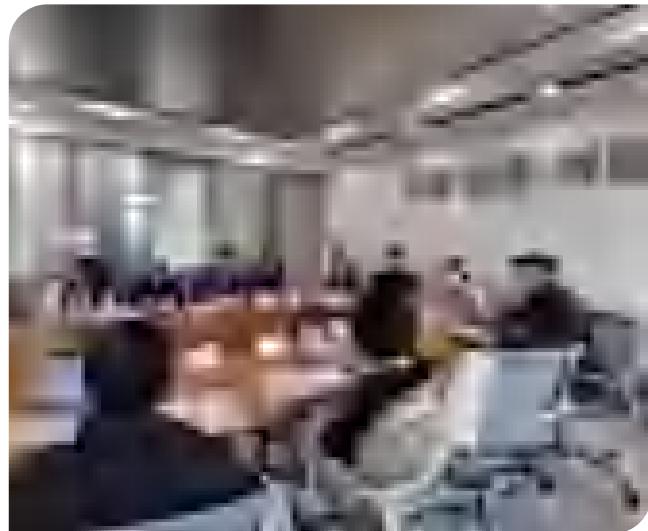
付晓东副校长还听取了何慧婵副主任关于实验室安全管理工作的汇报。他强调，实验室安全不仅关乎学校的发展，更直接关系到师生的生命财产安全，任何时候都不能掉以轻心，要警钟长鸣，常抓不懈，持续加强实验室安全管理。同时就实验室安全管理、场地有效使用、特殊危化品的存放场地等做出了指示意见。



综合报道 News

迈出有组织的科研新范式：细菌及真菌性感染学组开年学术研讨会顺利举办

2月26日下午，实验室重大呼吸系统细菌及真菌性感染学组在广州国家实验室召开开年学组学术研讨会。本次会议由学组负责人毕利军研究员发起，学组各PI骨干团队参会讨论，实验室办公室主任陈涛博士受邀参会。会议由毕利军研究员主持，她介绍本次会议旨在为2024年度学组工作提前布局规划，为各团队提供一个相互了解、思想碰撞的机会，并通过本次会议为各团队做好资源协调，促进学组内部长远融合发展。会议中，各PI及其课题组核心骨干聚焦于细菌真菌感染方向的科学问题，对2024年度研究方向、研究内容、研究进展和工作计划作报告，特别从基础-临床-转化全链条的角度，围绕病原与宿主、互作机制深入介绍了其课题组在细菌真菌感染与宿主免疫的调控研究与转化方面的成果、优势和合作需求。



叶枫教授作《真菌实验室诊断新技术》报告，指出团队主要专注于真菌防诊治的研究，未来一年将进一步推进“抗γ干扰素自身抗体综合征临床特征及发病机制研究”计划，并期待通过学组内团队合作交流，加强临床与基础转化的应用研究。

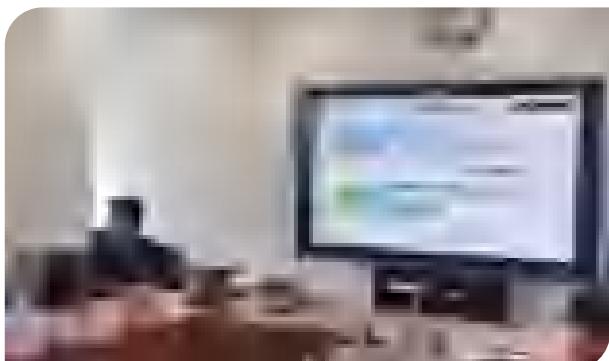




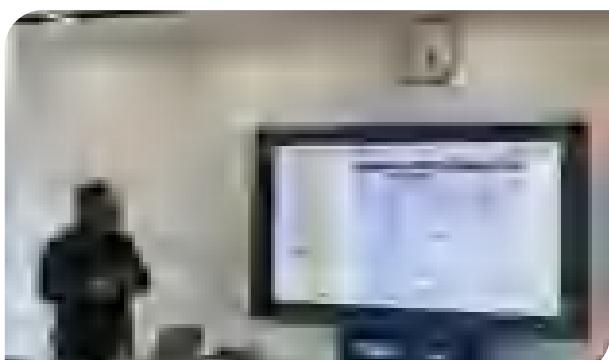
综合报道 News



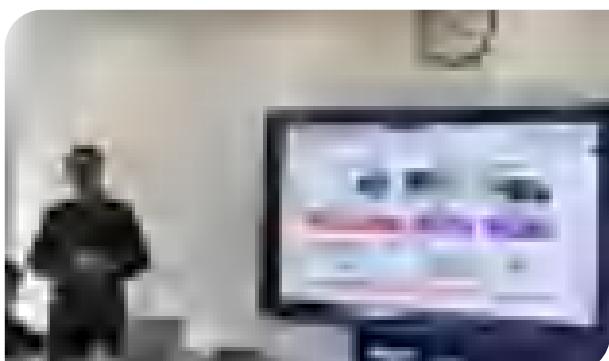
卓超教授作《当前耐药细菌的热点问题》报告，团队在病原发生和早期预警、风险等级评估、AMS示范基地及模式推广等方面均已取得重大研究进展，未来期待进一步推动耐药问题的探索及合作研究。



张天宇研究员作《抗结核药物研发与耐药机制研究以及基于ARP的新型诊断技术研发》报告，提出针对结核病的若干关键问题加强融合合作，提出要采取“以防治为主，诊断为辅”的临床策略，形成一套从基础研究到成果转化的整体解决方案。



胡锦兴教授作《难治性结核和结核共病临床应用示范和关键科学问题研究》报告，围绕耐药结核、重症结核、结核后肺疾病、结核共病四大临床核心板块提出科研合作需求，旨在瞄准建设疑难急危重症结核一体化救治体系。

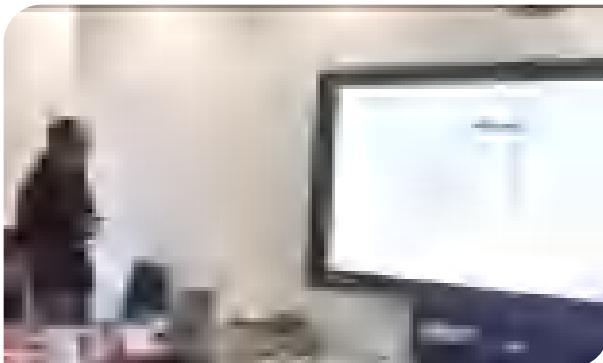


谭耀驹教授团队朱家楼博士作《结核精准实验诊断新标识、新方案及临床应用》报告，团队将寻求有效诊断分枝杆菌病新方案/新技术，建立全面的分枝杆菌病精准实验诊断方案并进行验证和推广应用，以“结核诊断标识”为核心开展研究，切实提升结核病防治工作质量。

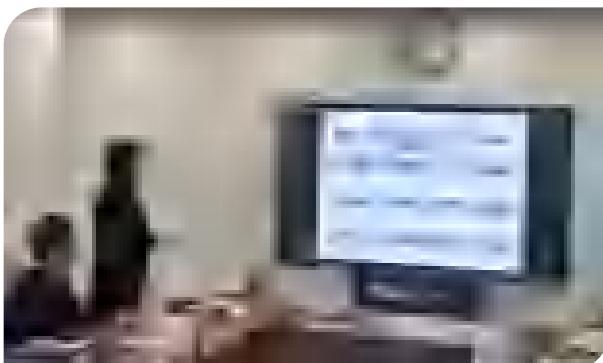


综合报道

News



赵宏图研究员作《病原菌蛋白分泌系统结构以及重要毒力因子的合成转运机制》报告，介绍了其在呼吸系统病原菌中与致病性及耐药性相关的膜蛋白结构和功能机制研究工作计划，期待能围绕细菌真菌中潜在的可用于检测及药物研发的靶标蛋白结构和功能机制方面开展合作研究。



学组组长毕利军研究员作《结核病系统生物学与转化医学》报告，她指出将建立基于以患者为中心的防治措施--“早预防-早发现-早诊断-早治疗”结核病的研究思路成果及布局，期待通过基础研究和应用研究紧密结合，加快科技成果转化，实现结核病“双转化、双推广”全链条体系。

毕教授同时介绍了学组年度工作目标和工作机制。她提出应重在培养建设细菌真菌性感染学组的人才体系，建议从科学的研究和成果转化的专业培养角度和人文素养提升的综合角度量身定制并实施学组内部精英人才培育计划，每年培养一批创新复合型核心骨干，不断壮大学组人才队伍，实现以人才培养为支点和核心，在科学突破和成果转化上双管齐下、齐突破的发展新局面！

陈涛博士代表实验室感谢毕教授的辛苦统筹与布局、给予宝贵的学习交流机会。一年之计在于春，细菌及真菌性感染学组代表重大传染病研究方向迈出了实验室重组后开局之年“有组织的科研新范式”第一步、打响了第一枪，更是为其他研究方向和学组树立了榜样。相信在毕老师的带领下，细菌及真菌性感染学组定能率先打造出一个从基础到临床、从研究到转化、从国重到广实科研融通的新范式。实验室办公室未来一定为各研究方向和学组做好各项基础科研服务工作，努力推进实验室科研的融合和科研组织模式的创新。

会议最后，毕教授表示，本次研讨会旨在围绕细菌及真菌性感染学组各课题组、研究团队的优势资源进行充分地交流，从而在学组内部进行有组织地三年或者五年的一个科研优势整合和战略任务布局。通过本次会议，各团队对其他PI团队的研究优势得到了认识、进行了讨论交流，并充分探讨了PI团队的优势交叉融合创新的可行性。未来学组将始终践行“科技创新助力临床诊治”的使命，从细菌真菌感染疾病的“双转化双推广”创新模式中探索出国家实验室与全国重点实验室的协同创新联动机制、科技人才的高质量提升培养模式，助力呼吸疾病医疗创新高质量发展！

SKLRD



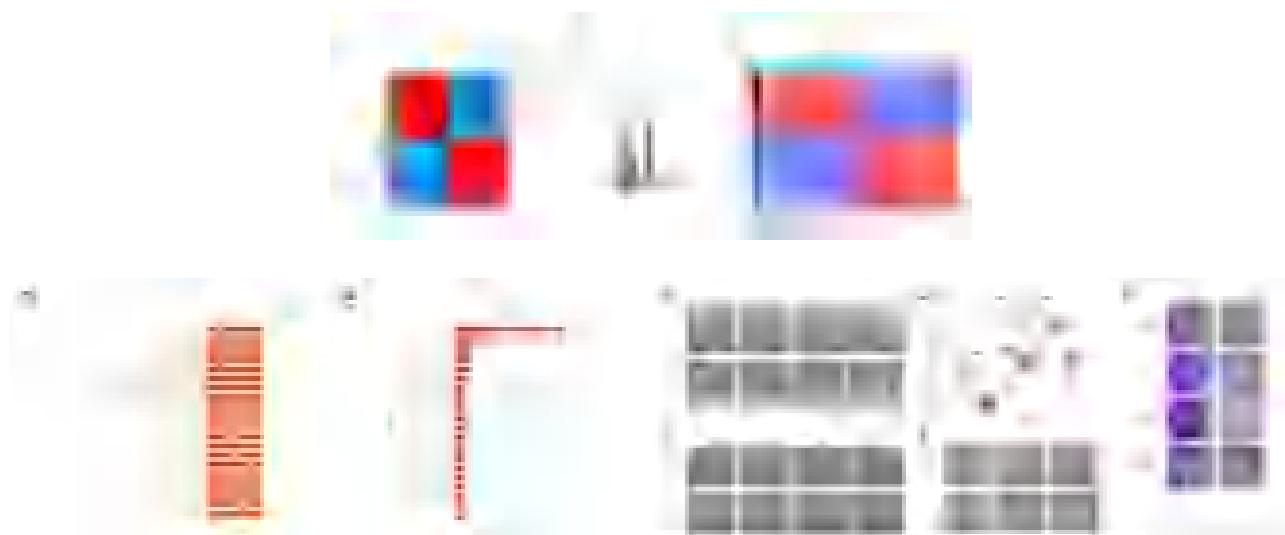
新发现 | 抗过敏药物氯雷他定竟可改善肺癌预后——调控肿瘤细胞死亡通路延长生存

2024年1月2日，Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (JECCR, IF 11.3) 在线发表了题为“Loratadine is associated with improved prognosis and exerts antineoplastic effects via apoptotic and pyroptotic crosstalk in lung cancer”的研究。实验室、广州医科大学附属第一医院、广州呼吸健康研究院、国家呼吸医学中心何建行教授、梁文华教授为共同通讯作者，刘晞雯博士后、钟然博士研究生、黄嘉兴博士后等为主要第一作者。

研究团队通过药物流行病学的模式，回顾性分析本中心2006年至2018年4522名肺癌患者的合并用药情况，使用Cox比例风险模型发现氯雷他定的使用史与肺癌患者更好的预后相关，且随着氯雷他定药物的累积使用量的增加，肺癌死亡率以剂量依赖的方式降低。



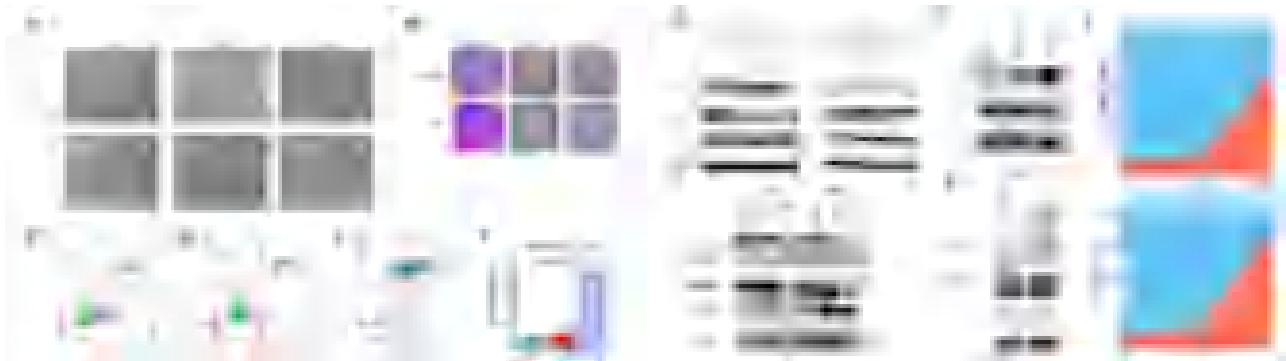
为了排除过敏性疾病的混淆作用，明确因果关系，该团队开展了实验研究，探究氯雷他定的抗肿瘤机制。结果发现不同浓度氯雷他定可发挥不同作用：中剂量氯雷他定诱导肿瘤细胞凋亡(Apoptosis)、衰老并减少上皮间质转化(EMT)，而高剂量氯雷他定可触发肿瘤细胞焦亡(Pyroptosis)。





科研进展 New achievement

有趣的是，该团队发现氯雷他定能够增加PPAR γ 表达，进而促进焦亡关键因子GSDMD的转录并激活半胱氨酸蛋白酶家族Caspase-8活性。提示氯雷他定可能通过调控关键分子Caspase-8引发凋亡和焦亡等不同死亡的网络平衡。



这一研究为肺癌治疗带来了新的希望，为氯雷他定等药物多面抗癌机制提供了深入认识，也为炎癌转化探究提供新的思路。期待更多老药新用方面的突破，为患者带来更多治疗选择！



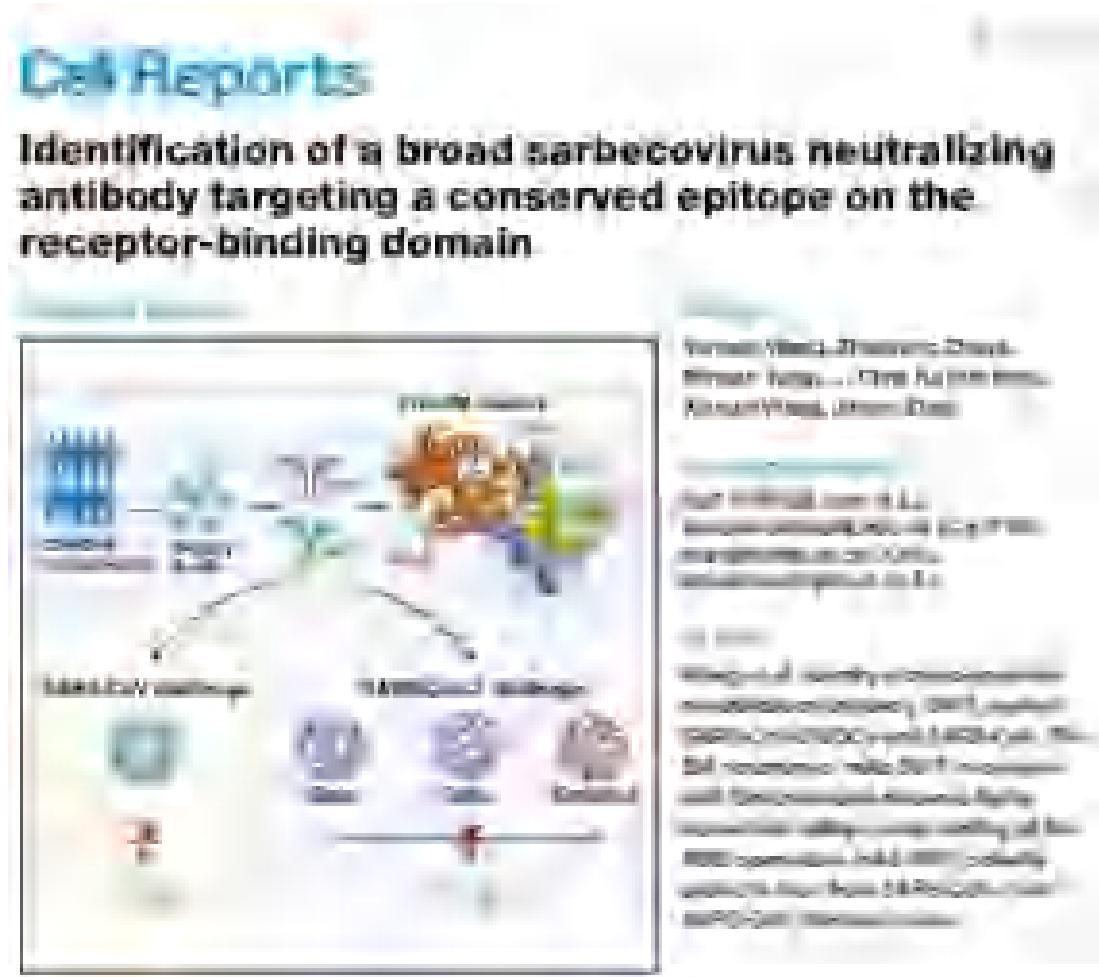
氯雷他定抗肿瘤效应的部分机制总结如图

SKLRD



赵金存教授团队发现沙贝病毒保守中和表位，并证实其靶向抗体在体内可有效抵御SARS-CoV和SARS-CoV-2感染

近年来，沙贝病毒（Sarbecovirus）不断出现新成员，其成员致病性和传播力往往高于其他人冠状病毒，典型代表是2003年的非典病毒（SARS-CoV）和2019年的新冠病毒（SARS-CoV-2），且未来可能出现的高风险冠状病毒也主要分布在该属，沙贝病毒的广谱疫苗和广谱中和抗体开发一直是研究热点，其中沙贝病毒属交叉抗体的保守表位分布和抗体的体内外保护性机制亟需进一步解析，以加快广谱疫苗和药物研发。赵金存教授团队与国内多家单位合作，利用EBV转化方法筛选获得多株沙贝病毒交叉抗体，其中5817抗体可广泛地中和沙贝病毒属中的多种病毒以及新冠病毒的多个变异毒株，其靶向的表位在沙贝病毒属中表现出高度保守性，并且在多种沙贝病毒小鼠攻毒保护试验中表现出有效的保护能力。相关成果在国际期刊*Cell Reports*上发表题为“Identification of a broad sarbecovirus neutralizing antibody targeting a conserved epitope on the receptor-binding domain”的学术论文。





科研进展

New achievement

本项目研究利用新冠康复者PBMC、EBV转化法以及中和实验，从大量新冠病毒特异性B细胞中直接筛选获得沙贝病毒广谱中和抗体，ACE2-RBD 阻断实验证明5817抗体可不同程度地广谱阻断沙贝病毒与受体结合；表位竞争实验表明，5817抗体与已发表的6种类型RBD靶向抗体不存在明显竞争；多项结果均表明5817抗体表现出特殊的中和或抑制特性，其靶向表位在沙贝病毒属中具有保守性，值得进一步探究（图1）。

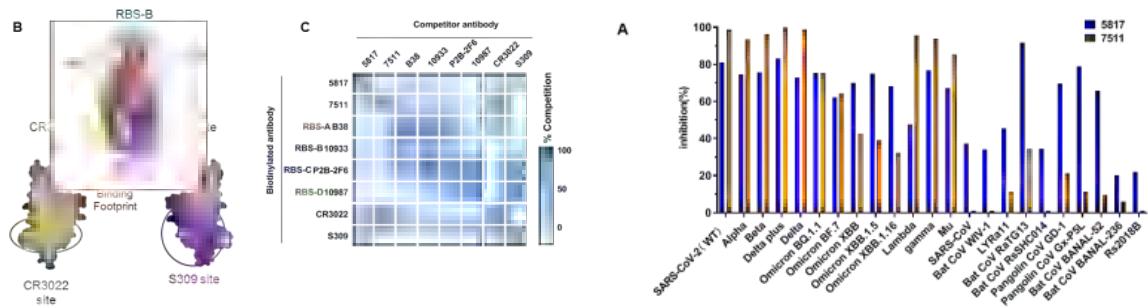


图1. 5817抗体特性分析，包括与多种沙贝病毒RBD-ACE2的阻断效果分析及针对新冠病毒6类RBD靶向中和抗体的竞争分析

抗原-抗体复合物的冷冻电镜结构解析发现5817抗体靶向表位在沙贝病毒属群体中相对保守，位于RBD与受体ACE2的关键结合部位的背面，识别RBD处于“打开”状态下的表位；中和实验表明5817类抗体针对新冠病毒的多种变异毒株不存在明显的免疫逃逸现象，5817抗体在RBD上的关键结合位点在病毒突变监测分析中也显示出极低的突变频率，其广谱特性对于药物和疫苗开发有指导借鉴意义（图2）。

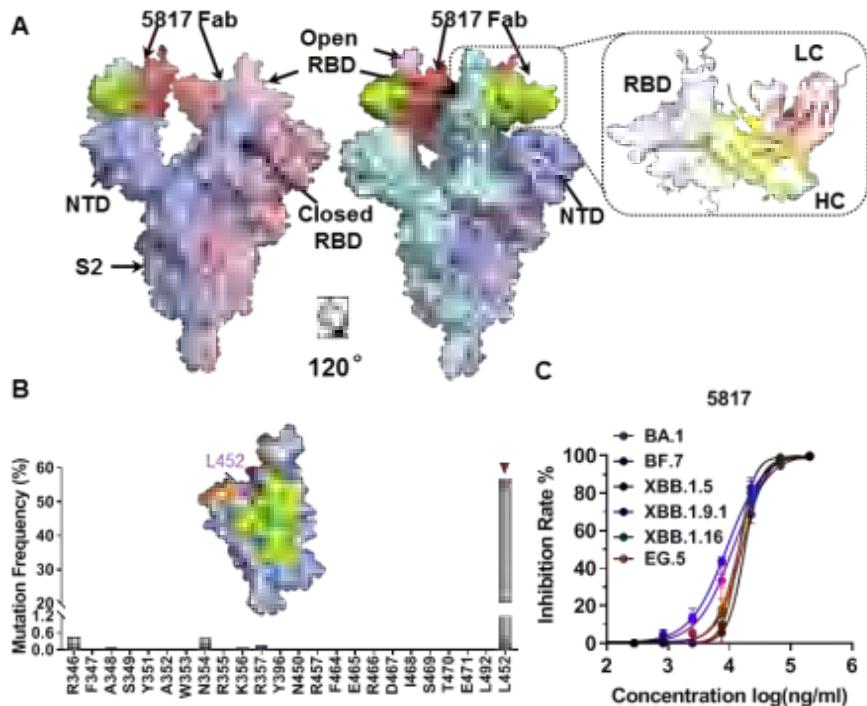


图2. 5817抗体识别保守隐匿表位，其关键结合位点高度保守，突变率低，具有广谱中和特性

SKLRD



体细胞超突变分析发现5817类抗体经过了一定的体细胞超突变，且直接影响了抗体最终的亲和力；人群血清学分析表明，在新冠疫苗免疫人群和新冠康复者中均可以发现一定比例的5817抗体类似表位的相关抗体，说明5817类抗体不存在人群特异性（图3）。

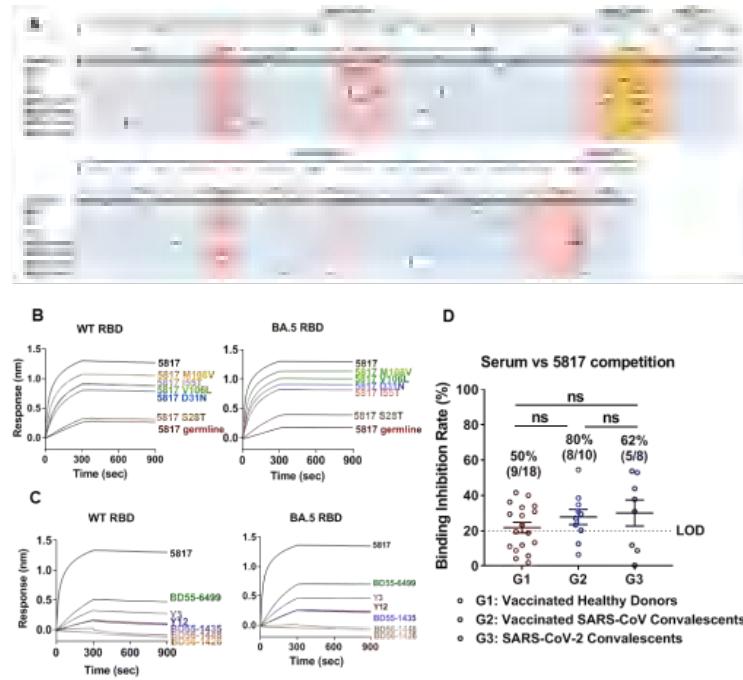
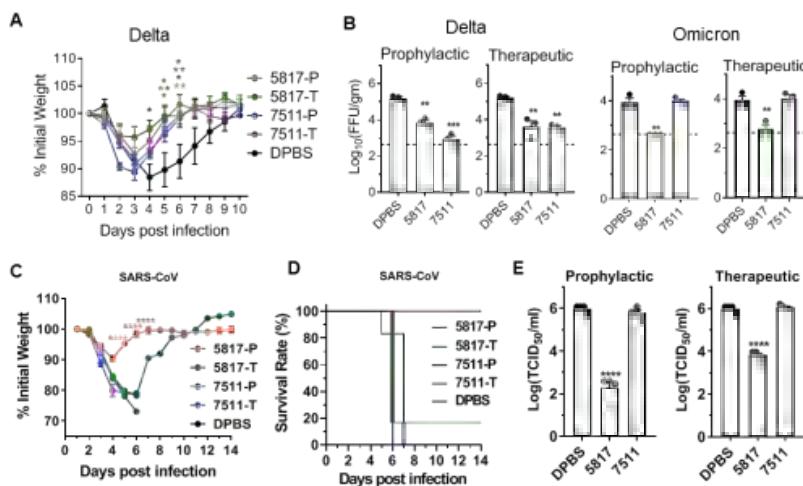


图3. 5817抗体的进化。5817胚系基因的超突变影响了其亲和力成熟，不同人群中均存在5817类似表位的抗体

小鼠体内保护实验表明5817类抗体可有效预防和治疗新冠不同变异毒株在小鼠上的感染，包括Beta、Delta和Omicron毒株；此外非典病毒小鼠感染模型也表明5817类抗体在预防病毒感染中表现出100%存活率，治疗组中也显著地降低了肺部滴度，证实5817类抗体能在体内中有效地抵御多种沙贝病毒的感染（图4）。



实验室王延群教授、张昭勇博士、颜奇鸿博士，中科院生物物理所曹磊副研究员、杨闽楠博士，上海科技大学熊昕沂博士为本文共同第一作者；赵金存教授、刘晓青教授、中科院生物物理所王祥喜教授、香港中文大学Chris Mok教授为共同通讯作者。本研究获得科技部应急专项和国家自然科学基金等多个项目的支持。



赵金存教授团队在Nature子刊发表新冠动物模型研究现状综述

2024年1月18日，实验室赵金存教授团队在Nature子刊《Cellular & Molecular Immunology》发表了“SARS-CoV-2 immunity in animal models”综述文章，系统综述了新冠动物模型的研究现状，评价了不同模型在新冠研究中的应用特点，并根据目前针对新冠病毒的免疫学研究现状及研究局限，提出了新冠动物模型未来可能的发展方向。同时首次将新冠感染的动物和病人的肺部转录组数据进行整合分析，发现新冠病毒小鼠适应株感染小鼠模型能更好地模拟新冠重症肺炎患者的肺部转录组特征（图1）。

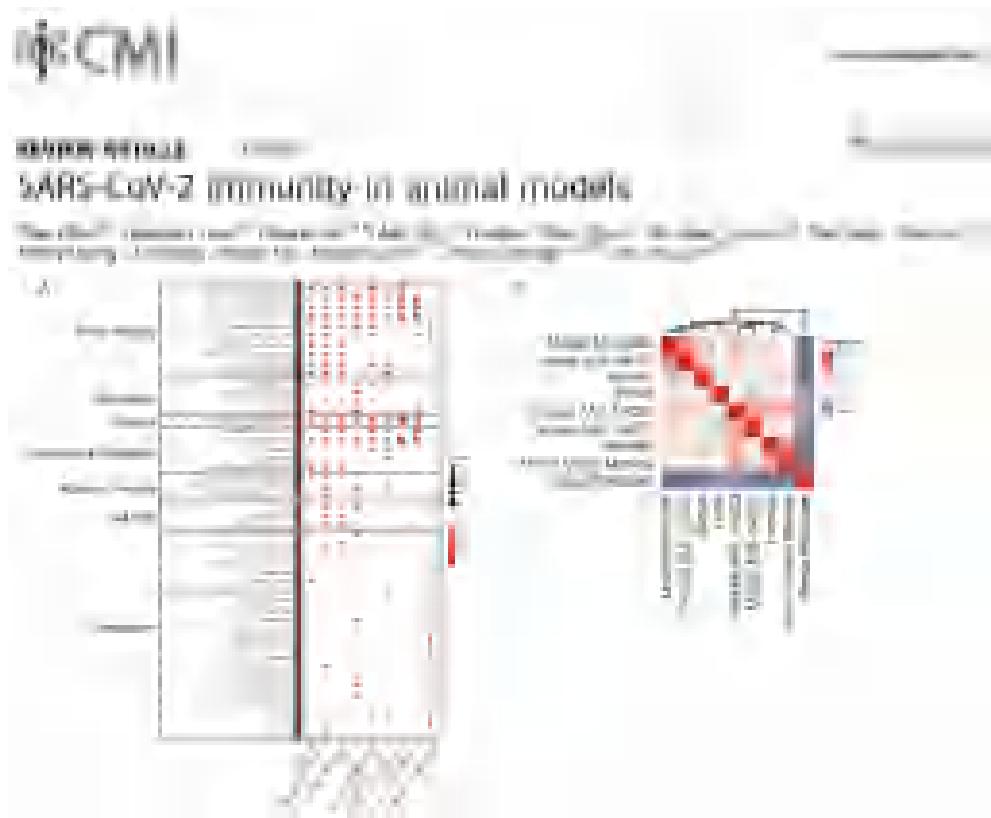


图1 新冠肺炎患者和动物模型的肺部转录组比较

实验室孙静教授、赵金存教授及肇静娴教授为本文共同通讯作者。陈钊博士、袁耀昌博士、胡庆涛副教授及朱爱如博士为本文共同第一作者。该研究得到了国家重点研发计划、广州国家实验室重大项目、国家自然科学基金、广东省基础与应用基础研究基金、实验室项目和广东省钟南山医学基金会等多个项目的支持。



赵金存教授团队与博安生物、南方科技大学、中国食品药品检定研究院合作解析新冠变异株抗原保守表位，开发高效超广谱中和抗体

中和抗体是新冠病毒预防和病人治疗的重要手段，但由于新冠病毒的持续变异和血清学特性转变，早期研发的中和抗体往往在临床试验完成前就被新发变异株逃逸，引发保护效果降低或失效，抗体药物的研发速度往往赶不上新冠病毒的变异速度。前期国内外已上市的大部分商业化中和抗体目前已基本被淘汰，寻找超保守框架抗原表位，筛选其特异性中和抗体，或进行不同靶向抗体多聚化改造等是降低或避免免疫逃逸的重要方向。此外，保守表位的发现和改构也有助于冠状病毒广谱疫苗的开发，有助于理解冠状病毒不同表位区域免疫原性转变与不变的规律。

前期团队已成功获得或构建多种特异性或广谱中和抗体，包括研发新冠变异株双特异性抗体BA7208/7125(Cell discovery, 2023)；发现沙贝病毒保守中和表位，并证实其靶向抗体在体内可有效抵御SARS-CoV-1和SARS-CoV-2感染(Cell Reports, 2024)等。为进一步应对新冠持续变异的未知变异毒株，解析尚未突变的保守表位，开发具有商业潜力的高效超广谱新冠变异株中和抗体备选药物，赵金存教授团队联合南方科技大学冷冻电镜中心、博安生物、中国食品药品检定研究院多家单位合作解析新冠变异株抗原保守表位，开发高效超广谱中和抗体，具体利用抗体人源化小鼠和噬菌体展示平台获得多株超广谱中和抗体，其中BA7535抗体可广泛高效中和目前已发现的大部分变异毒株及亚型分支，包括早期参考毒株至最新流行株，结构分析表明其结合表位位于RBD区的保守位点，且避免了大部分毒株的变异热点，体内研究显示该表位特异性抗体单独使用或与其他抗体联合使用均可以实现高效保护。相关成果于2024年1月29日发表在国际期刊Nature Communications上，题为“Identification of a highly conserved neutralizing epitope within the RBD region of diverse SARS-CoV-2 variants”。

nature communications

Identification of a highly conserved neutralizing epitope within the RBD region of diverse SARS-CoV-2 variants



科研进展

New achievement

本项目研究利用抗体人源化小鼠结合噬菌体展示技术以及中和实验，利用阻断实验和假病毒中和实验初筛，从大规模免疫库中筛选到多个广谱备选抗体（图1），分析其IC50、亲和力KD以及其他效应功能（ADCC和ADCP），确定抗体的基本特性和中和范围，其中BA7535抗体表现出优越的中和效率，与同期被逃逸的其他商业化抗体相比，效果显著，需要进一步探索其基于结构的保护作用机制（图2）。

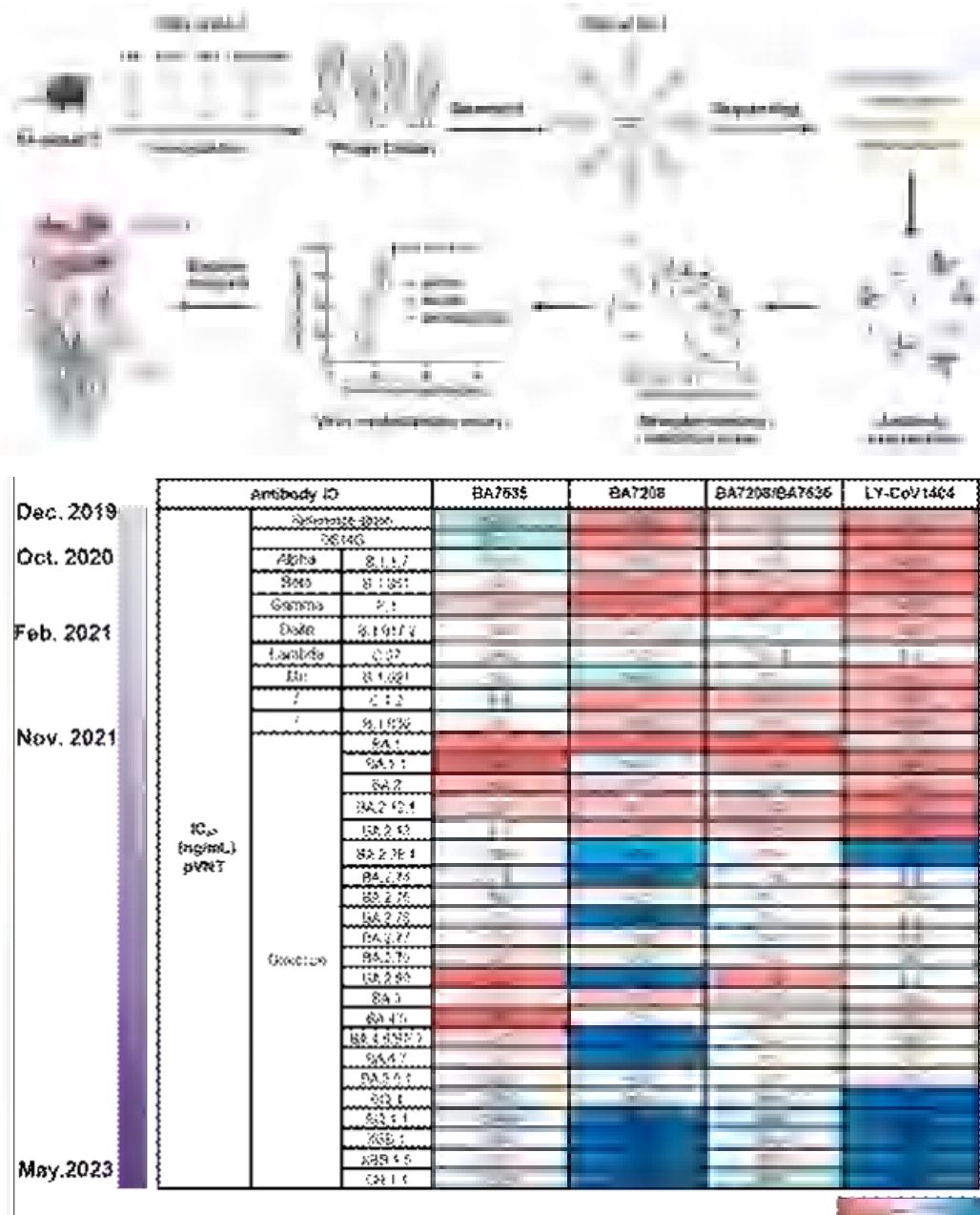


图2. 高效广谱抗体BA7535与其他抗体活性比较

SKLRD



抗原-抗体复合物的冷冻电镜结构解析发现BA7535抗体靶向表位在新冠变异株群体中相对保守，涉及关键位点7个，包括T415, D420, Y421, A475, N487, Y489, R493；期间形成多个盐桥和氢键，识别位点位于RBD的顶部，且有部分与ACE2结合面重合，只结合处于“up”状态的RBD（图3）。结构模拟预测分析实验表明BA7535抗体针对新冠病毒的多种变异毒株不存在明显的免疫逃逸现象，BA7535抗体在RBD上的关键结合位点在病毒突变监测分析中也显示出极低的突变频率；与已收集的221个新型冠状病毒中和抗体相比，BA7535的关键结合位点更为分散，且单一位点的突变对逃逸BA7535影响有限。综合分析近期流行的42个Omicron亚型分支对BA7535抗体的氢键、盐桥及接触表面积影响，发现BA7535对42个变异株仍有高效的结合和中和潜力(图4)；BA7535的广谱特性对于药物和疫苗开发有指导和借鉴意义。



图3. Ba7535抗体识别的关键表位分析



图4 Omicron变异株主要突变位点及对BA7535的影响

小鼠体内保护实验表明BA7535抗体可有效预防和治疗新冠不同变异毒株在小鼠上的感染，包括BA.5、XBB.1等毒株；此外不同的给药方式包括腹腔注射(i.p) 滴鼻给药(i.n)和雾化吸入给药(a.i)均可以高效保护。可明显降低K18等hACE2受体转基因小鼠的肺部和脑部病毒滴度(图5)。

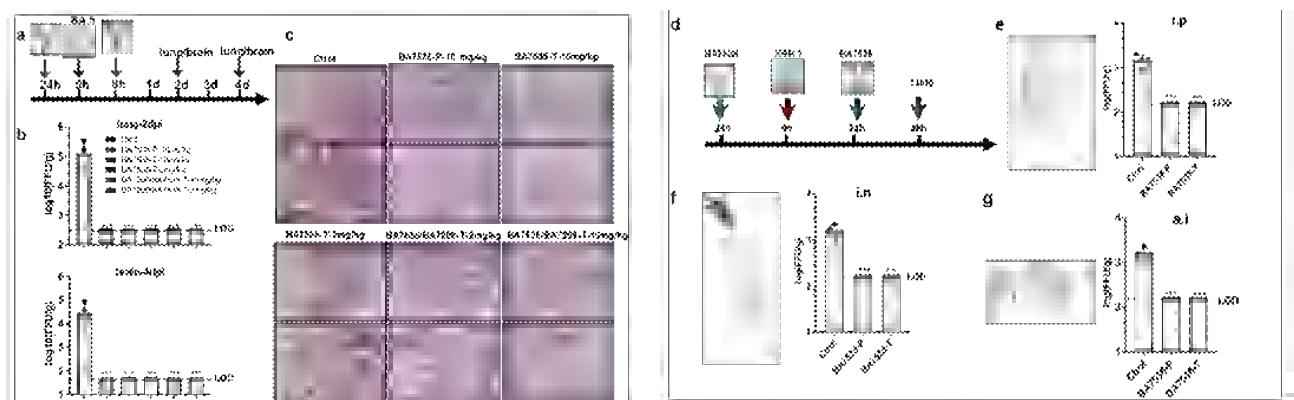


图5. Ba7535抗体体内保护研究



科研进展 New achievement

抗体逃逸实验发现BA7535和BA7208(前期开发的广谱中和抗体, 2023 Cell Discovery)在极限抗体逃逸试验中均出现微弱的逃逸现象，但BA7535和BA7208的cocktail组则没有逃逸趋势，多表位抗体的联用对于降低免疫逃逸效果仍然很明显。 (图6)。

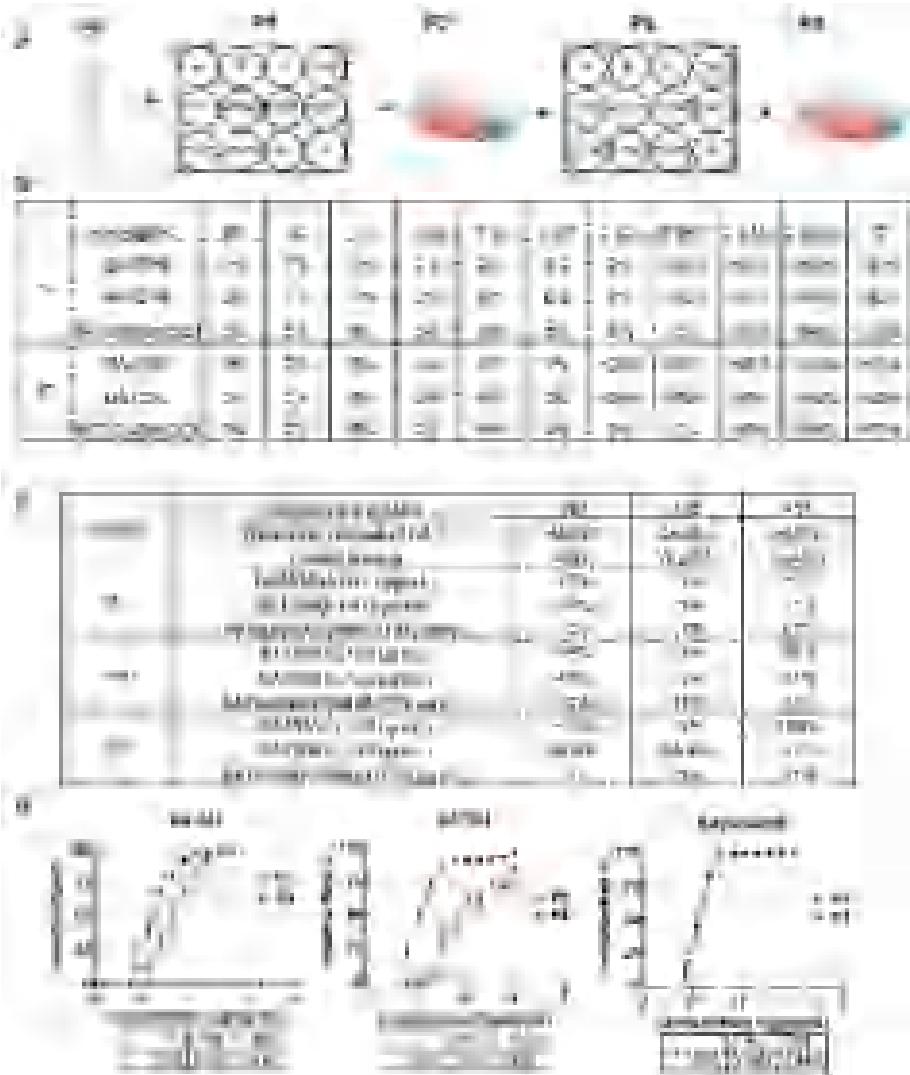


图6

实验室王延群教授, 南方科技大学冷冻电镜中心研究助理闫安、山东博安生物的部门高级总监宋德勇博士、中国食品药品检定研究院段茂琴博士为论文共同第一作者。赵金存教授、南方科技大学冷冻电镜中心刘铮教授、山东博安生物研发总裁窦昌林博士、中国食品药品检定研究院王兰研究员为文章共同通讯作者。此研究得到了国家重点研发计划和国家自然科学基金等多个项目的支持。

SKLRD



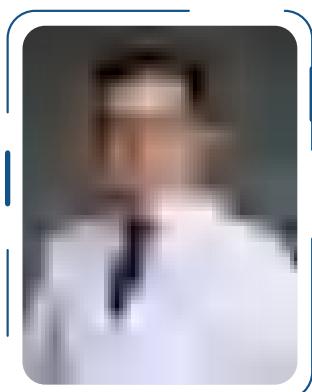
杨子峰教授团队获批国家自然科学基金“抗新型冠状病毒药物关键科学问题研究”专项项目

近日，国家自然科学基金委员会公布了2023年度“抗新型冠状病毒药物关键科学问题研究”专项项目评审结果，由杨子峰教授团队申报的“临床价值导向的新冠病毒3CLpro单药口服抑制剂的长效机制研究及研发”项目获批立项，这是广州医科大学获批基金委医学科学九处首个新冠专项项目。

该专项由杨子峰教授主持，联合实验室共建单位中国科学院广州生物医药与健康研究院熊晓犁研究员团队和广州海关技术中心戴俊主任团队共同申报。杨子峰教授是国家高层次人才获得者，是我国靶向3CLpro抗新冠首个单药口服一类化学小分子创新药物来瑞特韦的核心研发者之一，长期致力于抗呼吸道病毒感染防治研究，负责该项目的临床前药理研究及联合头部企业开展该项目的临床研究。熊晓犁研究员长期致力呼吸道病毒的结构与感染互作机制研究，负责本项目基于药-靶单晶技术的结构生物学研究部分，戴俊主任团队则负责该项目基础研究的P3实验部分。

新型冠状病毒感染对全球政治、经济和社会安全造成了巨大的冲击。为此，国家自然科学基金委员会拟资助“抗新型冠状病毒药物关键科学问题研究”专项项目，旨在以新型冠状病毒为突破口，聚焦于抗病毒药物研究中的共性、关键科学问题，探索发现抗病毒药物研究的新靶标、新理论，建立新策略、新技术与新方法，系统、深入研究有效抗新型冠状病毒候选药物及其作用机制，为新发、突发病毒性传染病防控药物的研发提供科学依据。

该项目基于现有抗新冠上市药物剂量过高、联合用药致DDI高风险、生殖毒性大、短效等未能满足新冠长期存在的临床新需求，拟进一步完善抗新冠等新突发呼吸道传染病的研究理论，开发更加安全高效抗新冠药物。为此，该项目围绕新型抗新冠3CLpro抑制剂SAL0133的长效性、广谱性和抗耐药性开展基础研究，阐明其长效机制，确证其临床前广谱性和抗耐药性，以此作为后续临床研究的科学依据。并基于此开展临床研究以确证SAL0133的临床有效性与安全性，从而开发低剂量、单药、低毒、长效的口服小分子药物。该项目的实施将为新发、突发病毒性传染病防控药物的研发提供科学理论指导，为满足新的抗新冠临床需求提供更有力的物质基础保障。



杨子峰，实验室副主任、广州医科大学附属第一医院/广州呼吸健康研究院副院长，广州实验室特聘研究员、诊断技术创新研究与转化中心主任，国家呼吸系统疾病临床医学研究中心病毒诊断研究中心主任。

二级研究员，国家高层次人才，广东省丁颖科技奖获得者，获广州“最美科技工作者”称号，2023年政府特殊津贴人员，入选中华医学杂志编委，入选全球前2%顶尖科学家榜单2023终身科学影响力排行榜。主持国家重点研发计划、国自然重点、新冠专项等课题。

师从钟南山院士，从事中西医抗呼吸感染防治研究。率先发现H5N6禽流感患者(NEJM 2015)；联合企业共同研发了我国首个抗新冠口服单药来瑞特韦并通过结构生物学研究揭示了其单药口服的长效新机制(Nat Microbiol 2024, EClinicalMedicine 2023)，完成我国首个抗甲流PB2药物昂拉地韦临床前药理和临床研究(Lancet Infect Dis 2024, Pharmaceuticals 2023)，获NDA受理；筛选上千个抗病毒中药品种并发现了多个具有抗病毒功效的中药单体、复方和传统秘方，阐明其药靶互作的抗病毒免疫调节与抗炎机制(Med. 2024, Journal of Ethnopharmacology 2020, J. Infect. Dis. 2018)；新冠期间应急攻关，在钟南山院士指导下开展新冠病毒的监测与疫情预测预警工作，创建了基于多元异构数据精准预测模型的传染病监测与预测预警平台(J Infect 2023, STTT2022, Natl Sci Rev 2022, Front Immunol 2023, J Thorac Dis 2020/2021/2022/2023)；牵头成立大规模流行病预报和预测系统及应用示范研究协作组，推动大规模流行病的时空分布与多元数据预测模型研究。



课题组风采

Study group style

课题组风采—姚茂金课题组

姚茂金课题组成立于2020年，团队以创新为理念，围绕肺相关重大疾病进行科学研究，在肺部发育与肺癌相关疾病方面攻坚克难。研究工作集中于：

肺部发育与肺相关疾病方向：解析肺部自主神经系统发育起源及机制，阐明其在气道感染与炎症相关疾病中的作用及机制。

肺癌方向：基于EGFR突变肺癌小鼠模型，阐明不同细胞起源的早期肺癌肿瘤微环境异质性演化机制。

亮点成果

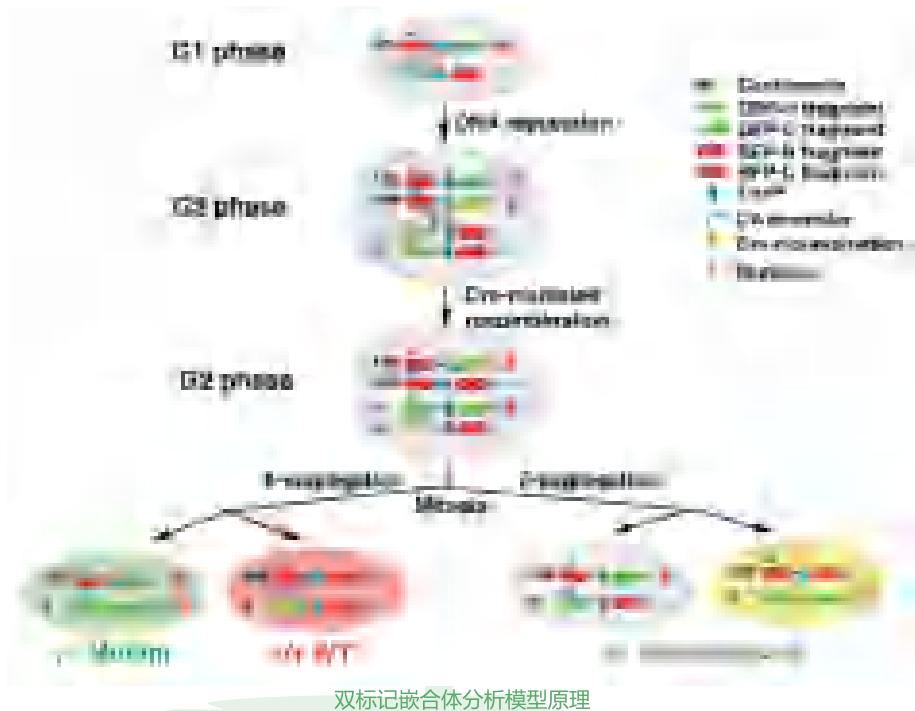
课题组基于嵌合体技术（MADM）成功构建肿瘤模型模拟肿瘤发生、发展的进程（从1%比例的基因突变细胞追踪，至其发展成复杂肿瘤），此技术国际领先。

MADM 的癌症模型具有三个独特的优势使其成为研究癌症细胞起源和肿瘤发生发展的理想工具：

(1)MADM 基于杂合性缺失(Loss-of-Heterozygosity)的基因突变并产生数目稀少的癌变细胞。这一过程高度模拟在自发状态下机体产生肿瘤细胞的过程。

(2)在起始突变引入细胞的同时将该细胞和其产生的子代细胞永久性标记 GFP，从而实现在传统病理学分析无法检测的癌症初期阶段对突变细胞行为进行高分辨率的观察和细胞世系追踪分析。

(3)每产生一个绿色突变细胞，就会有一个红色正常细胞相伴而生。通过对两种颜色标记的细胞之间进行比较可以得出关于突变细胞行为异常的精确信息。利用 MADM 的独特优势，研究肿瘤微环境演化进程。



SKLRD



课题组风采

Study group style



MADM演绎谱系追踪—一叶知秋：基因型与颜色偶联，展示基因操控后的细胞精细表型。



肿瘤细胞“转分化”构建肿瘤微环境
基于MADM技术，阐明肿瘤微环境“自我”构建演化进程，论文发表在Cell, 2020



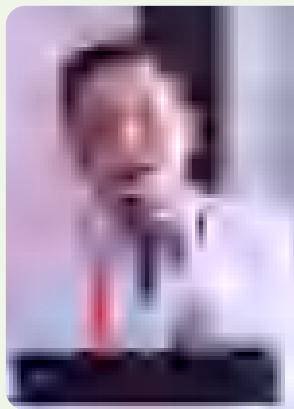
小鼠肺部自主神经系统-3D分布



课题组风采

Study group style

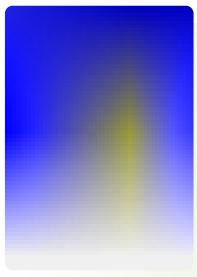
团队介绍



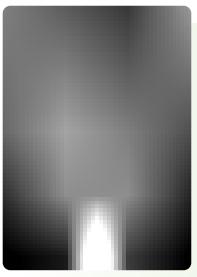
姚茂金 教授

广州市医学重点人才，博士毕业于中国科学院神经科学研究所，弗吉尼亚大学博士后，2020年以南山学者引进广州医科大学附属第一医院（呼吸疾病国家重点实验室）。主要研究方向：采用嵌合体双标记（Mosaic Analysis With Double Marker）研究肺部发育与肺部疾病、肿瘤微环境演化细胞与分子机制。主持国家自然科学基金，广州市科技局市校（院）联合资助项目基础与应用基础研究项目（南山基金项目），高水平医院建设“登峰计划”，广州市教育局“羊城学者”高校科研项目等。以第一/通讯作者发表包括：Cell, Cell Mol Immunol, JAMA, JAMA Internal Medicine BMC Genomics等SCI论文26篇。多次于冷泉港会议等重要国际学术会议作大会发言。其学术兼职有：中国神经科学学会神经肿瘤分会委员，广东省抗癌协会神经肿瘤专业委员会第四届委员会常务委员，广东省抗癌协会肿瘤转移专业委员会委员，广东省精准医学应用学会单细胞科技分会常务委员，广东保健协会检验分会常务委员，《医学分子生物学杂志》青年编委。

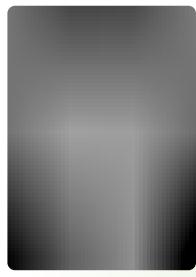
核心人员



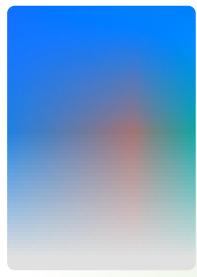
卢意
在职博士后
肺部胶质细胞功能



胡洋
在读博士
MADM技术研究与应用



刘雨强
在读博士
早期肺癌机制研究与治疗策略



戚智慧
联合培养在读博士
肺部发育与肺部疾病



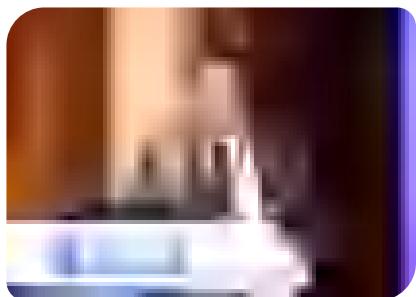


聚焦睡眠医学，广东省医学会第十次睡眠医学学术年会圆满结束

由广东省医学会主办、广东省医学会睡眠医学分会、实验室承办的第十次睡眠医学学术年会近日在广州珠江宾馆盛大召开，这是三年疫情后睡眠医学分会第一次线下会议，来自省内外专家学者齐聚一堂，就睡眠医学的新进展、新理念和新技术进行分享交流。

本次年会一如既往地坚持多学科交叉结合的思想，设置了呼吸内科、神经精神心理、睡眠外科和儿童睡眠等专场，邀请了省内外数十名相关领域的专家教授进行专题演讲。除此之外，年会收到了数十篇投稿，筛选出了七篇优秀论文进行大会交流，并邀请资深专家点评，反响热烈。

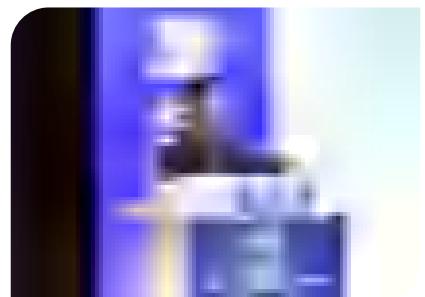
睡眠医学分会主委、英国皇家内科学院院士、国家高层次人才、实验室罗远明教授，结合其团队临床转化方面取得的成果，分享了其在睡眠呼吸疾病临床研究中的创新发明；南方医科大学南方医院、睡眠医学分会前任主委李涛平教授做了有关生长激素与睡眠相关疾病的关系的报告；广东省人民医院、睡眠医学分会副主委欧琼教授，根据其团队大规模睡眠健康调查结果，对睡眠呼吸疾病的防治提出了新的观点；北京大学深圳医院、睡眠医学分会副主委宋卫东教授介绍了肥胖低通气的诊疗进展；南方医科大学深圳医院、睡眠医学分会副主委刘大波教授就双向式远程医疗模式在儿童持续正压通气治疗中的可行性和有效性做了精彩报告；前海人寿广州总医院、睡眠医学分会副主委张湘民教授结合其自身最新研究成果介绍了微创外科手术治疗的新进展。



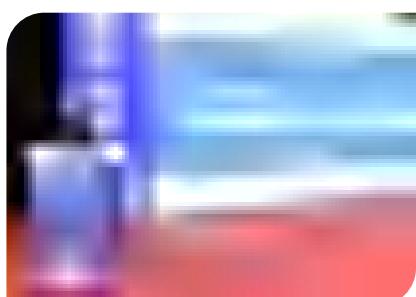
睡眠医学分会主委
罗远明 教授



睡眠医学分会前任主委
李涛平 教授



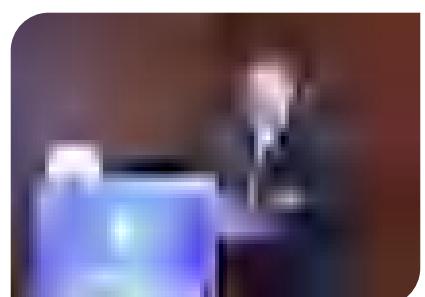
睡眠医学分会副主委
欧琼 教授



睡眠医学分会副主委
宋卫东 教授



睡眠医学分会副主委
刘大波 教授



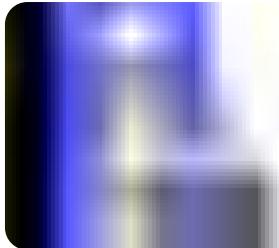
睡眠医学分会副主委
张湘民 教授



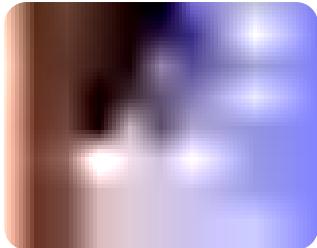
开放交流

Communication

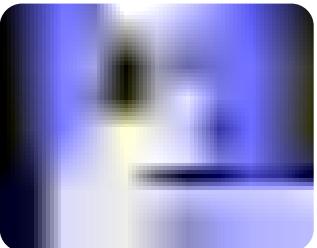
除了睡眠医学学会主委、副主委们为大会做了主题报告以外，省内外十余位睡眠领域的专家也在年会上做了精彩发言。



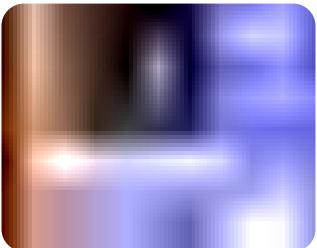
南方医科大学南方医院
冯媛 教授



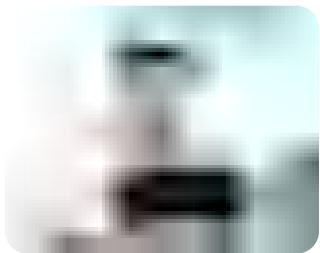
深圳市人民医院
程涵蓉 教授



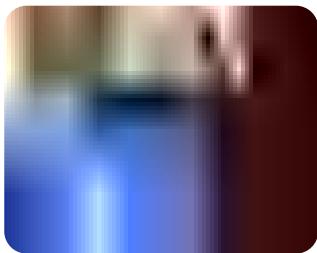
广州医科大学附属第二医院
曹梅 教授



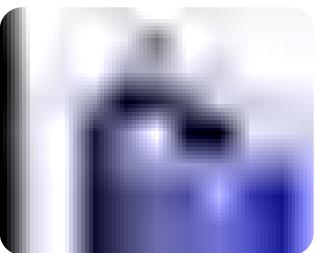
广州医科大学附属第一医院
陈延伟 教授



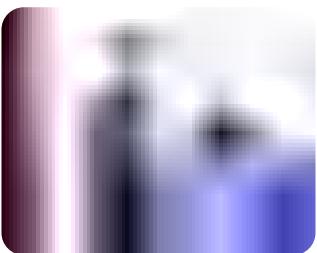
山东第一医科大学第一附属医院
唐吉友 教授



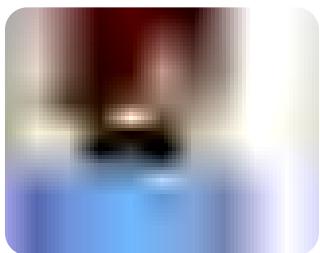
南昌大学第二附属医院
邓丽影 教授



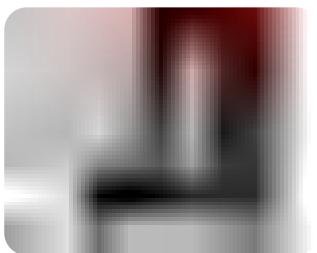
河北医科大学第一医院
马芹颖 教授



南方医科大学南方医院
张斌 教授



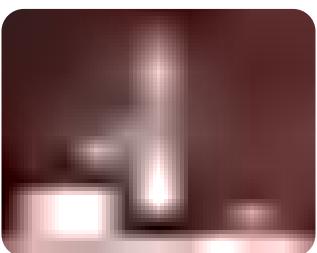
广州医科大学附属脑科医院
张继辉 教授



暨南大学
任超然 教授



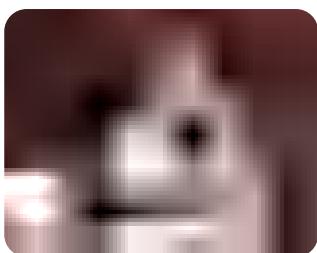
南方医科大学深圳医院
钟建文 教授



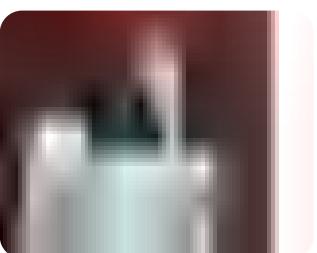
深圳儿童医院
滕以书 教授



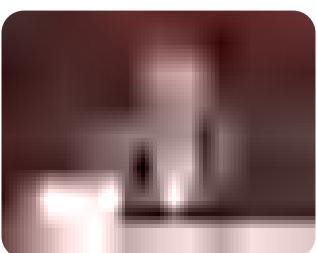
南方医科大学南方医院
陈怀宏 教授



广州妇女儿童医院
黎凡 教授



中山大学附属第三医院
叶进 教授



深圳龙岗区耳鼻喉医院
蓝建平 教授

SKLERD



本届年会首次开展优秀论文评选，获奖论文作者分别是广东省人民医院谭浇莹医生、中山大学附属第六医院睡眠医学中心庞锋医生、实验室王璐博士、汕头大学精神卫生中心陈柏欣博士、南方医科大学深圳医院杨李强医生、深圳市龙岗区耳鼻喉医院于巧莲医生、前海人寿广州总医院黄靖妍医生。



优秀论文获奖者与评审专家合影

年会期间举行了睡眠医学分会全体委员会议。睡眠医学分会全体委员会在罗远明主委的主持下顺利召开。罗主委对学会工作进行了总结，并对学会所取得的成绩，特别是对睡眠日宣教活动、学术直通车活动给予了高度评价。提出今年是睡眠医学分会改选年，希望大家踊跃参加，把优秀的青年学者提拔上来。同时对明年的工作计划进行了讨论交流。睡眠外科组长张湘民副主委、儿童睡眠外科组长钟建文常委随后也分别对学组工作进行了总结和计划。



第二届睡眠医学分会部分委员合影



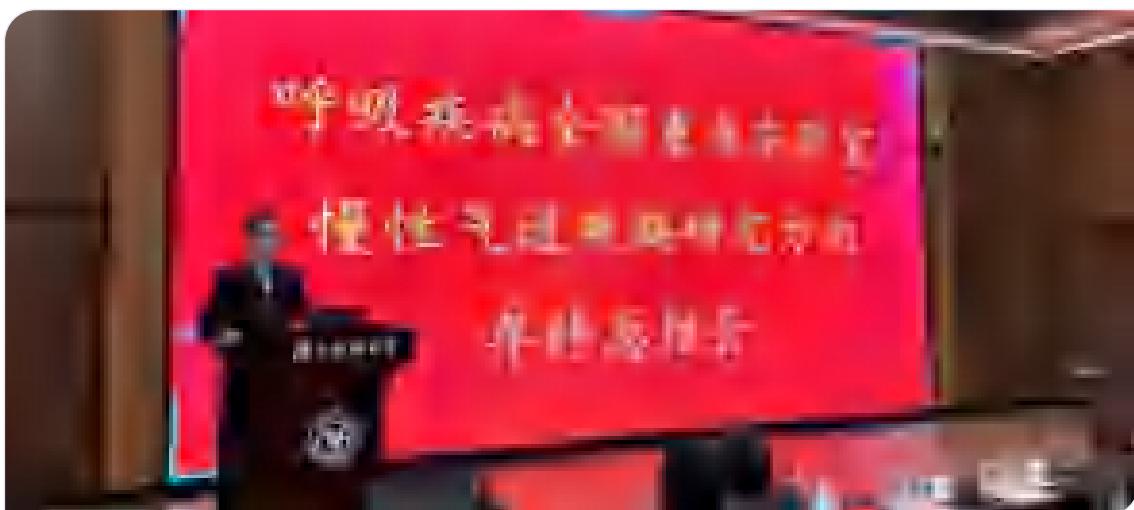
开放交流
Communication

实验室顺利召开慢性气道疾病研究方向年终总结会议

1月15日下午，实验室2023年度慢性气道疾病研究方向年终总结会议在广州医科大学越秀校区学术报告厅顺利召开。广州实验室主任钟南山院士、副主任冉丕鑫教授、广州医科大学发展规划处副处长戴建威教授、实验室副主任何慧婵及研究方向PI、实验室科研人员等参加会议。



支扩及其他过敏气道疾病学组组长关伟杰教授致开幕辞并主持会议。



慢阻肺学组组长王磊教授、哮喘与慢性咳嗽学组组长陈如冲教授、支扩及其他过敏气道疾病学组组长关伟杰教授分别介绍了所在学组的年度亮点工作。

SKLRD



陈荣昌教授、冉丕鑫教授、高怡教授、王璋教授、金方教授、陶爱林教授、关伟杰教授、赖克方教授、张笑人教授共9位PI作为课题组代表汇报了2023年度工作进展情况、亮点工作及未来研究的展望与规划。

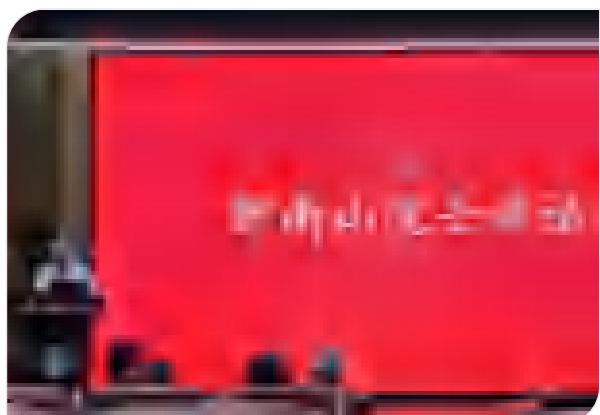


研究方向负责人冉丕鑫教授对本次会议进行总结并提出四点建议：一是建议各PI的研究内容要进一步聚焦于呼吸疾病领域，致力于解决慢性气道疾病领域的核心问题。二是建议各学组组长要统筹组织好各PI的力量，增进团队之间的交流，促进团队和学科交叉合作。三是建议实验室要多措并举，更好地促进基础与临床研究团队之间的融合。四是建议实验室要实行PI滚动机制和考核机制，优胜劣汰，提高慢病方向人才的活力与竞争力。

钟南山院士充分肯定了慢性气道疾病研究方向的年度亮点工作，并用ABC来总结慢性气道疾病的核心：A (Asthma) 、B (Bronchiectasis) 、C (COPD、Cough) 。他强调，慢病方向应在以下方面进一步汇聚力量，开展合作攻坚：一是慢阻肺方向的主要目标是早诊早治，大家需要齐心协力，在2年内取得一定的阶段性成果。二是要思考基础研究如何引入临床实践，如何转化落地。三是强调国产药物的研发对国家的重要意义，希望相关团队继续克服困难，迎难而上，推动慢病药物国产化。四是希望实验室更多地组织举办全国性、国际性的大型会议，促进国际间的交流，让我们的学者有更多的机会在国际上发声。



冉丕鑫教授讲话



钟南山院士讲话



开放交流
Communication

实验室顺利召开间质性肺病和肺血管病研究方向年终总结会议

2024年1月19日下午，实验室2023年度间质性肺病和肺血管病研究方向年终总结会议在越秀校区学术报告厅顺利召开。广州实验室主任钟南山院士、实验室主任赵金存教授、副主任何慧婵及研究方向PI和实验室科研人员等参加会议。



研究方向负责人王健教授主持会议开幕式并致词。实验室主任赵金存教授对研究方向的工作提出两点建议：一是要充分理解间质性肺病与肺血管病种类多、病因学复杂等特点，在疾病机制研究中寻找两者间的共性问题并进行联合攻关。二是要充分整合两个研究方向的基础与临床专家，集思广益、思维碰撞，做出有研究特色和转化价值的工作。



SKLRD



间质性肺病学组组长唐潇潇教授和肺血管病学组组长杨凯教授分别主持两个学组的专场汇报工作。间质性肺病学组罗群教授、孟舒教授、巨春蓉教授、陈焱捕教授、唐潇潇教授、苏金教授，以及肺血管病学组王健&杨凯教授团队、付晓东教授团队、汤海洋&梁书鑫教授团队、刘春丽&赖宁教授团队、彭公永教授、洪城教授、孟昭杰教授、王涛教授、邓方阁教授、余细勇教授等PI团队代表先后汇报了各课题组2023年度的重要成果、亮点工作及未来研究展望。



钟南山院士充分肯定了间质性肺病和肺血管病研究方向的年度亮点工作，并建议研究方向及学组负责人要切实加强各课题组在基础、临床研究及转化之间的有机联系，互相取长补短，培育创新精神。钟院士强调，需要明确以下两个研究目标：一是间质性肺病的主要目标是要做到早诊早治，有效延缓疾病进展，提高患者生活质量，最终延长患者的生存期。二是要明确基础研究的意义，思考如何将基础研究引入到临床实践中，并提出基础和临床团队要加强交流，充分发挥各自优势，协同作战。



最后，钟院士与各参会代表合影留念，方向负责人王健教授宣布本次年终总结会议圆满结束。



开放交流
Communication

实验室2023年度“重大呼吸系统感染和肺损伤方向” 年终总结学术报告会顺利召开

2024年1月21日上午，实验室“重大呼吸系统感染和肺损伤方向”年终总结学术报告会在越秀校区学术报告厅顺利召开，出席会议的有广州实验室主任钟南山院士、陈新文副主任，广州医科大学唐小平书记，广州海关技术中心黄吉城副书记、戴俊副主任，广州医科大学附属第一医院黎毅敏书记，实验室赵金存主任、杨子峰副主任、何慧婵副主任及研究方向PI、实验室科研人员等参加会议。



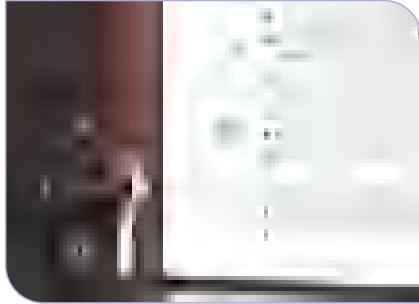
实验室主任赵金存教授致开幕辞，并主持会议。



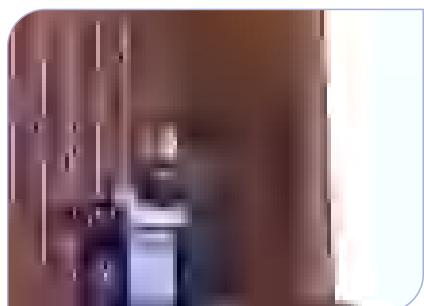
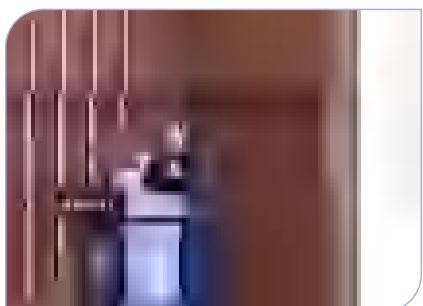
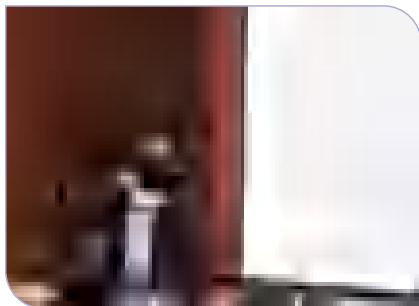
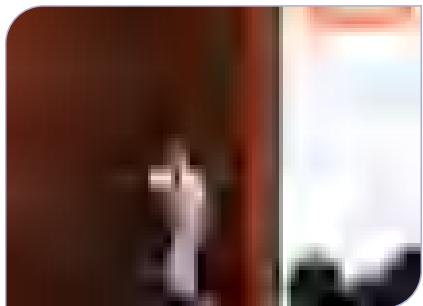
SKLRD



重大呼吸系统病毒性感染学组组长杨子峰教授、重大呼吸系统细菌及真菌性感染学组组长毕利军教授、重大呼吸系统损伤与重症救治学组组长徐永昊教授分别介绍了所在学组的年度亮点工作。



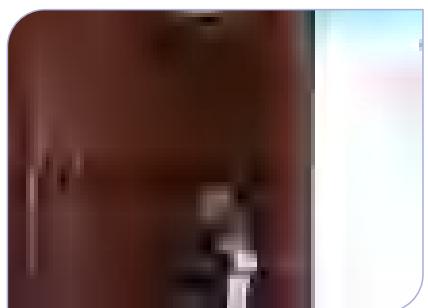
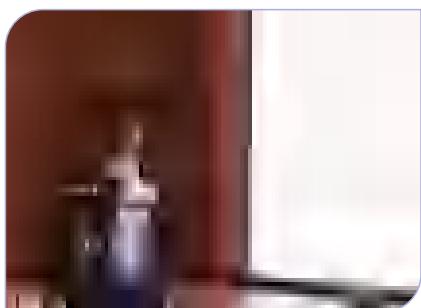
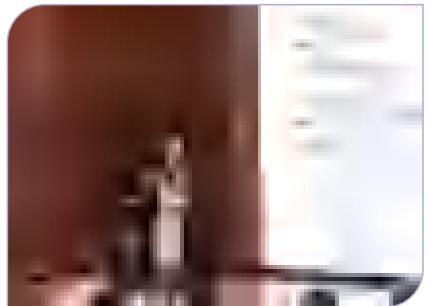
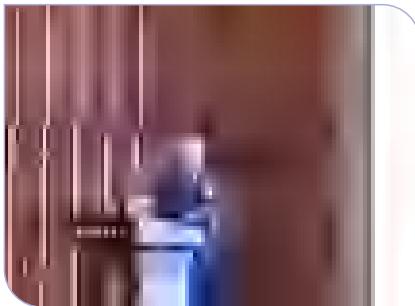
新晋PI唐小平&李锋教授团队、门冬教授、彭华教授、于福龙教授、潘蔚绮教授、侯盼盼教授、李迎君教授、何俊教授、张小飞教授、蔡华教授、冀天星教授、宋玉龙教授、王晓辉教授、朱国栋教授、张必良教授、毕利军教授、胡锦兴教授、刘晓青教授、桑岭教授、徐永昊教授、程璘令教授、张振辉教授分别介绍了课题组情况及研究工作。



重大呼吸系统病毒性感染学组赵金存&肇静娴&孙 静&王延群教授团队、杨子峰教授、陈新文教授、黄吉城&戴俊教授团队、彭涛教授、郭德银教授、陈凌教授、王忠芳教授、陈继征教授、董晓楠教授、蒋太交教授、马显才教授、彭伟教授、漆楠教授、汪少伯教授、于京佑教授、张琼教授、周鹏教授、周荣教授、霍健东教授、冯立强教授、张健存教授、张玉霞教授、冯杜教授、熊晓犁教授；重大呼吸系统细菌感染学及肺损伤救治组叶枫教授、卓超教授、张天宇教授、谭耀驹教授、黎毅敏&张海波教授团队分别总结了2023年的工作进展情况、亮点工作，并展望规划未来研究方向。



开放交流 Communication



钟南山院士充分肯定了重大呼吸系统感染和肺损伤方向的年度亮点工作，并强调，需要明确以下两个研究目标：一是建议研究方向及学组负责人要落地解决问题，重视交叉学科的改革，切实加强各课题组在基础、临床研究及转化之间的有机联系。同时，鼓励大家主动参与临床工作，从临床发现问题；二是基础研究要重视广谱的药物和疫苗研发，解决国家的长远问题。此外，钟院士指出实验室的定位，是联系国家实验室和临床中心的一个枢纽，强调实验室要保持并营造出更加良好的互相促进、共同进步的学术氛围。





青年才俊 Young talent



侯盼盼 广州医科大学呼吸疾病全国重点实验室

侯盼盼，教授，博士研究生导师。长期专注于重要呼吸道RNA病毒感染致病机制研究，围绕“研究病毒-宿主互作机制，揭示病毒感染触发机体免疫反应的共性和特性规律”的关键科学问题，利用高通量筛选技术进行感染、免疫和炎症等相关疾病的全基因组筛选，结合深度测序、生物信息学与功能机制验证相结合的研究策略，取得了具有一定影响力的学术成绩。近年来共发表SCI学术论文20余篇，其中以第一和最后通讯作者在免疫学和细胞生物学等主流学术期刊发表研究论文8篇，包括 Cell Research、PNAS、Cancer Research、Autophagy、EMBO Reports、Cellular & Molecular Immunology等，获得国家授权专利2项。应本领域Top期刊Autophagy主编Daniel Kliovsky邀请，撰写了新自噬受体调节机体免疫与炎症的分子机制及其对炎症性疾病的影响的综述。应邀在全国病毒学会议上做了大会报告。单篇研究性论文最高引用200余次，担任The EMBO Journal、Nature Communications、Journal of Medical Virology、Medical Microbiology and Immunology等期刊杂志的审稿人。在基金方面，获得了2018年博士后创新人才支持计划，主持了国家自然科学基金面上项目、青年项目等。

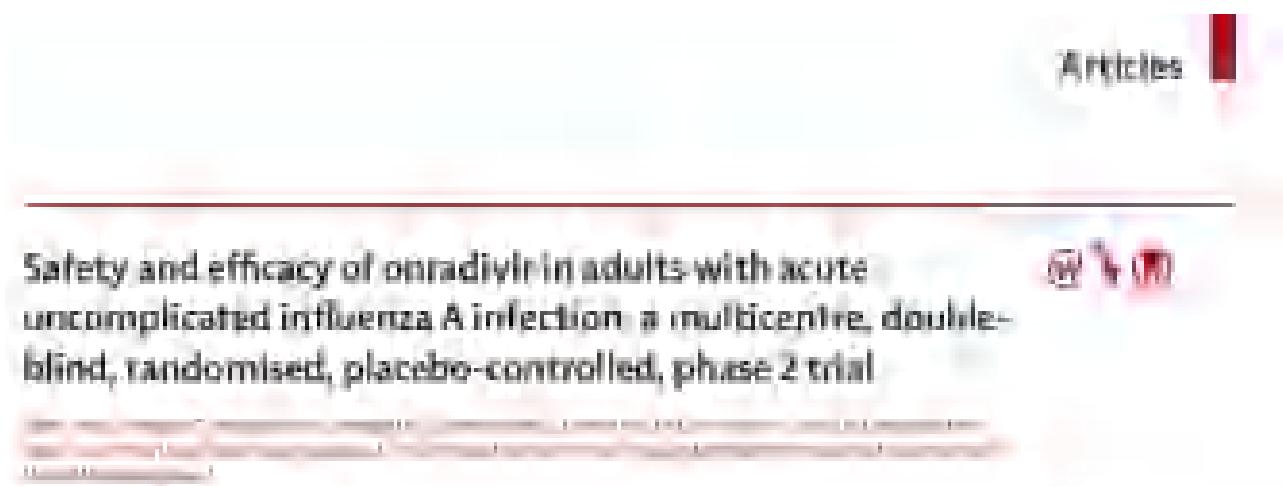


产学研

Industry–University–Research Cooperation

钟南山院士、杨子峰教授团队全新机制抗甲流新药昂拉地韦的一项多中心II期临床研究成果登上医学顶刊

广州医科大学附属第一医院/广州呼吸健康研究院、国家呼吸医学中心、实验室、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、广州实验室钟南山·杨子峰团队与浙江大学医学院附属第一医院、广东省中医院和中南大学等单位合作，开展的一项昂拉地韦（Onradivir□研发代号：ZSP1273□治疗成年急性无并发症甲型流感感染的多中心、双盲、随机、安慰剂对照临床II期试验，以考察该候选新药的有效性和安全性，临床试验结果以研究论文“Efficacy and safety of onradivir in adults with acute uncomplicated influenza A infection: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial”于近期发表在医学顶刊柳叶刀子刊The Lancet Infectious Diseases期刊。



流行性感冒（以下简称流感）是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，甲型和乙型流感病毒每年呈季节性流行，其中甲型流感病毒可引起全球大流行。柳叶刀报道，中国正常年份死于流感相关的患者约8.81万人。根据中国国家流感中心发布的《流感周报》，2023年第6周至第20周（2023年2月6日至5月21日）全国流感监测点共累积进行169185例监测，其中甲型流感50790例，甲流发病率约30%，占全部报告病例99.9%左右。尽管目前用于临床流感治疗的一线药物神经氨酸酶抑制剂奥司他韦和RNA聚合酶PA亚型抑制剂玛巴洛沙韦疗效确切，但HA和NA频繁突变，存在耐药率高、副作用大等不足。多项荟萃分析提示没有证据表明奥司他韦可以降低住院、肺炎或肺炎-中耳炎-鼻窦炎的复合症状发生的可能性，2017年WHO已不推荐预防性使用奥司他韦，并限制奥司他韦用于确诊或疑似流感重症住院患者引起的严重疾病的治疗。文献报道，口服一次玛巴洛沙韦后发生耐药性突变比例为2.2%~23.4%，儿童患者发生耐药比例更高。由于流感病毒高突变率以及病毒之间重组现象的发生，已有的抗流感药物难以应对多变的流感病毒，新型作用机制抗流感病毒药物的研发以应对严峻的公共健康安全和未被满足的临床需求尤为迫切。

SKLRD



产学研 Industry–University–Research Cooperation

昂拉地韦是在强生公司早期开发的PB2抑制剂VX-787的结构基础上优化而来。研究团队通过合理药物设计，把母核中的吡咯环改为吡唑环，并在嘧啶环6位引入环丙基占据PB2疏水性口袋，提高亲合力，进而有效提升抗病毒活性。昂拉地韦是具有全新作用机制和全球自主知识产权的一类创新药物，临幊上拟用于成人单纯性甲型流感的治疗，是国内首个获批临幊试验的治疗甲型流感的小分子RNA聚合酶PB2蛋白抑制剂。昂拉地韦作为“帽子”结构类似物与RNA聚合酶PB2亚基结合，抑制RNA聚合酶复合物复制功能的正常启动，从而抑制病毒生命周期基因组的转录和复制，达到抗甲型流感病毒的作用。本团队深入系统的在酶活抑制、细胞水平抗病毒感染和小鼠与雪貂模型中对动物的感染保护症状恢复等方面验证了昂拉地韦优异的体内外抗病毒药效，并深入考察了药代动力学性质（*Pharmaceuticals* 2023,16(3),365）。昂拉地韦临幊前研究结果表明，其对多种甲型流感病毒的抑制能力显著优于核酸内切酶抑制剂玛巴洛沙韦以及神经氨酸酶抑制剂奥司他韦，并且对奥司他韦耐药病毒株、玛巴洛沙韦耐药病毒株和高致病性禽流感能病毒株均具有很强的抑制作用；体内药效试验较VX-787和奥司他韦有更佳的保护动物、降低动物肺部病毒滴度的药效，并且与奥司他韦联合用药展现高度协同作用。有望作为抗击甲型流感的一道新防线。在进一步完成临幊前安全性评价后，昂拉地韦顺利于2018年获得国家药品监督管理局（NMPA）审批的临幊试验批件。

Preliminary Study of ZSP1273, a Potent Antiviral Inhibitor of Cap Binding to the PB₂ Subunit of Influenza A Polymerase

Digitized by srujanika@gmail.com

在完成中国健康人的I期临床研究后，为进一步考察昂拉地韦片的临床有效性和安全性，作为该项目组长单位广州医科大学附属第一医院和临床总负责人（Leading PI）的钟南山/杨子峰团队组织全国20家中心开展了一项昂拉地韦片治疗成年急性无并发症甲型流感感染的全国多中心、双盲、随机、安慰剂对照I期临床试验。



产学研

Industry–University–Research Cooperation

2019年12月7日至2020年5月18日，团队在全国20家临床中心开展了这项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，共入选172例研究对象为急性无并发症的中国成年甲型流感患者：首次就诊时甲型流感快速抗原检测（RAT）阳性，腋温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ，症状出现时间 ≤ 48 小时，并伴有至少一种中度或以上的全身症状和呼吸系统症状。孕妇、对昂拉地韦过敏，或在入选前7天内接受过任何流感抗病毒药物治疗的患者则被排除在外。合格的受试者通过中央随机系统（IWRS）被随机分为四组（1:1:1:1）：昂拉地韦200 mg每日两次（BID）、400 mg每日两次（BID）、600mg每天一次（QD）或匹配的安慰剂（图1），疗程5天。主要疗效指标是意向治疗（ITT）人群中七项流感症状持续缓解的时间（TTAS），该人群包括所有至少接受一次研究药物的患者。受试者使用4级量表（0，无；1，轻度；2，中度；3，重度）对7种流感症状的严重程度进行自评，并记录和分析了ITT人群中所有患者的治疗期间不良事件（TEAE）。本试验在Clinical Trials.gov注册号码：NCT04024137。

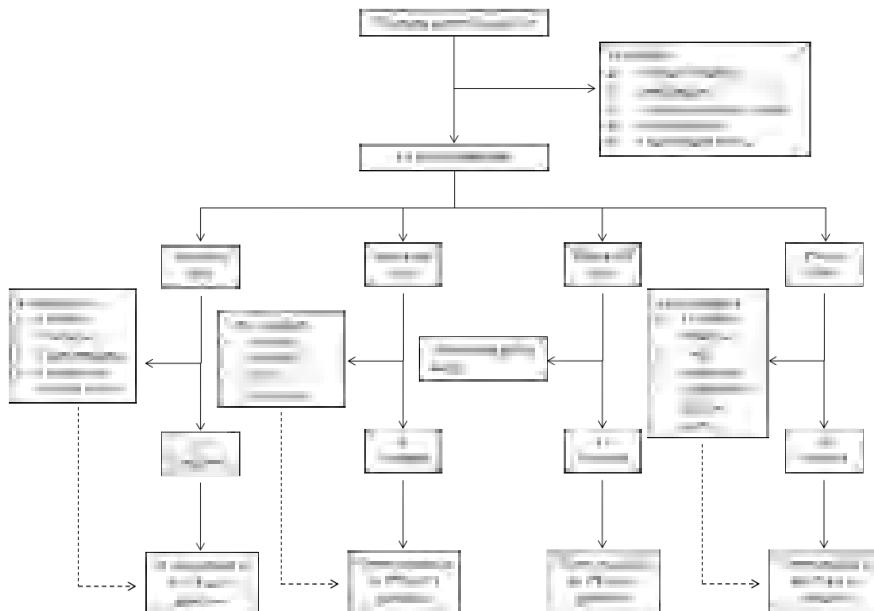


图1. 昂拉地韦全国多中心、双盲、随机、安慰剂对照临床II期试验流程

主要疗效结果显示，与安慰剂组TTAS中位时间62.87小时（IQR 36.40-113.25小时）相比，所有三个昂拉地韦组的TTAS中位时间均降低：200mg，46.92小时（IQR 24.00-81.38小时）；400mg，54.87小时（IQR为23.67-110.62小时）；600mg，40.05小时（IQR 17.70 ~ 65.82小时）；其中，昂拉地韦600mg组与安慰剂组的差异为22.82小时（ $P=0.0330$ ）。所有昂拉地韦组的中位退烧（腋温 $<37^{\circ}\text{C}$ ）时间均明显短于安慰剂组（安慰剂组，60.27小时；昂拉地韦组，200mg，31.93小时，HR 1.65， $P=0.0303$ ；400mg，25.33小时，HR 1.69， $P=0.0327$ ；600mg，23.88小时，HR 1.84，95%CI 1.88-2.88， $P=0.0207$ ）（图3）。昂拉地韦缩短了病毒浓度可测持续时间（安慰剂组，71.85小时；昂拉地韦组，200mg，41.95小时， $P=0.0037$ ；400 mg，62.26小时， $P=0.0048$ ；600 mg，41.77小时， $P=0.0066$ ）。最常见的AE是腹泻（40.94%）；本研究未观察到严重不良反应（表1）

SKLRD



图2. 昂拉地韦主要疗效结果

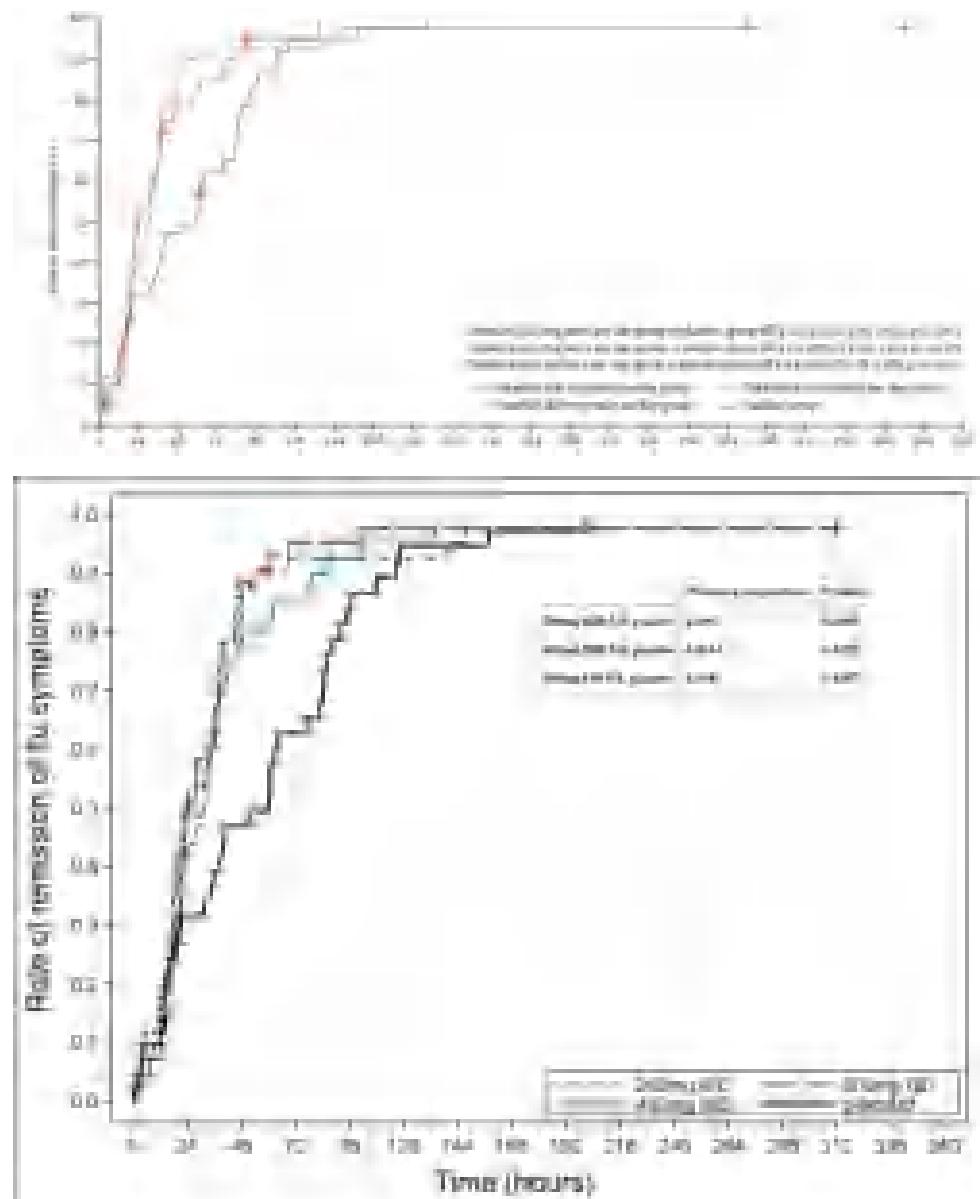


图3. 所有昂拉地韦组的退烧时间均明显短于安慰剂组



产学研

Industry–University–Research Cooperation

表1. 昂拉地韦组不良事件列表

该项研究结果表明，昂拉地韦能够显著缩短流感七项症状(咳嗽、咽痛、头痛、鼻塞、发热或寒颤、肌肉或关节痛和疲劳)缓解时间和缩短发热时间，并能快速降低和清除体内流感病毒，且安全性耐受性良好。

基于临床II期试验的优异疗效和良好安全性，在全国研究总负责人钟南山/杨子峰课题组带领下，进一步开展了昂拉地韦片治疗成人单纯性甲型流感的随机、双盲、安慰剂或奥司他韦对照的III期临床研究（试验设昂拉地韦片600mgQD组、奥司他韦胶囊75mgBID和安慰剂组，共给药5天，观察21天），拟入组744例，实际入组750例，在全国80余家中心开展。至发稿日该项试验已完成，并达到临床观察终点，具体数据将进一步披露。昂拉地韦已提交NDA并获CDE受理，如果顺利，将于今年获得上市批文，有望成为全球首个抗甲流治疗的PB2新药，将为解决重大公共卫生事件提供新的治疗选择。

S K L R D



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



Impact Factor
2.500