



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

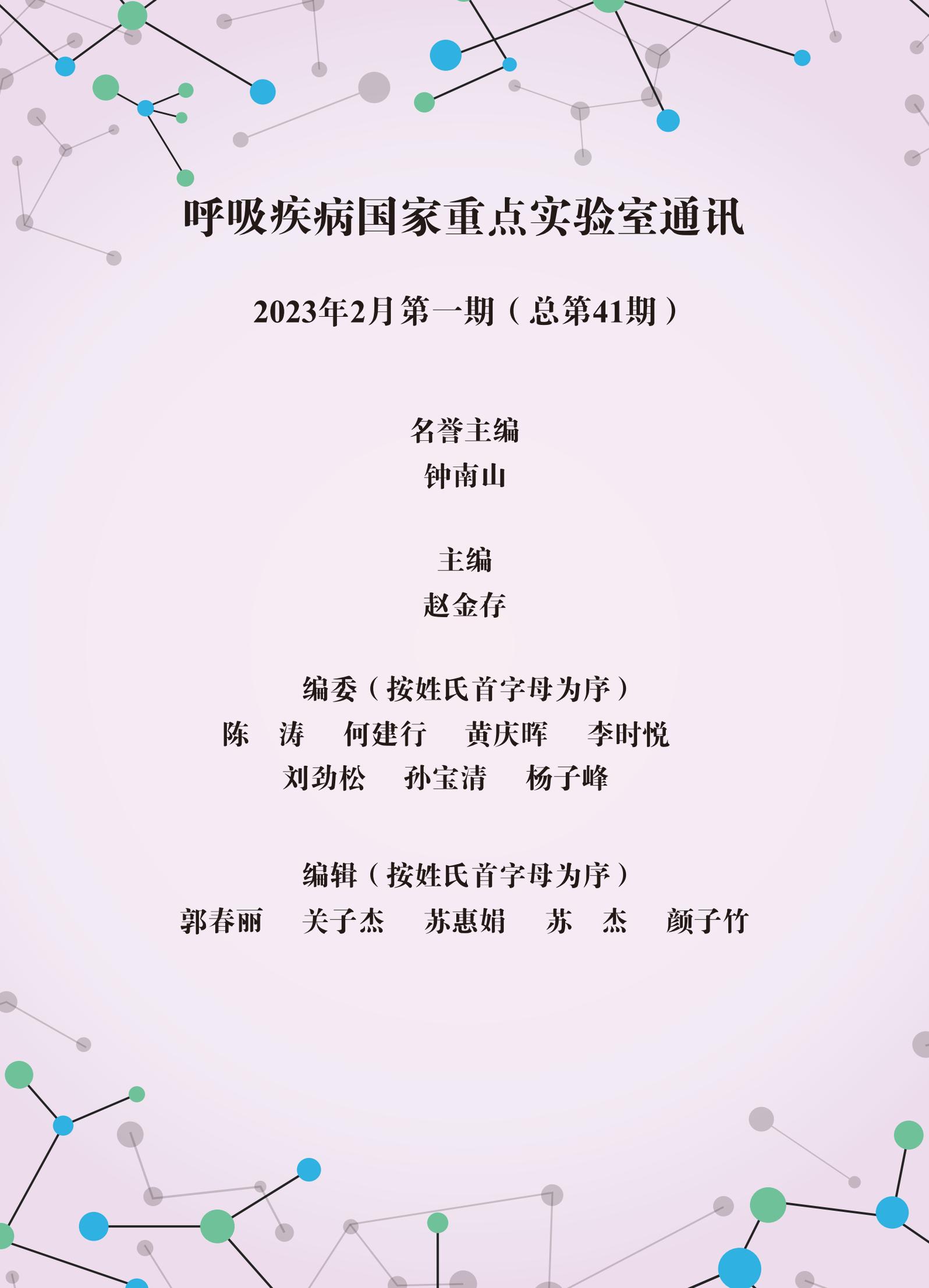
2023年2月第一期（总第41期）

广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室2022年年终总结会议

### 焦点关注：

- 实验室举行2022年年总结会议
- 广州市人大常委会教科文卫工委冯秋航主任一行到实验室调研
- 《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》在线发表





# 呼吸疾病国家重点实验室通讯

2023年2月第一期（总第41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 黄庆晖 李时悦

刘劲松 孙宝清 杨子峰

编辑（按姓氏首字母为序）

郭春丽 关子杰 苏惠娟 苏 杰 颜子竹

# 目录 Contents

---

## 综合报道

2022年实验室“传染病与肺损伤研究方向”年终总结学术报告会顺利召开.....	01
实验室举行2022年年度总结会议.....	03
呼吸健康科普基地入选“2022年度广州科普开放日优秀单位”学习宣传对象.....	05
广州市人大常委会教科文卫工委冯秋航主任一行到实验室调研.....	06

## 科研进展

实验室赵金存团队与博安生物、南科大、中检院等多家单位合作解析开发双特异性抗体 BA7208/7125对新冠变异株的中和效果.....	07
何建行/梁文华团队在肺癌免疫微环境取得最新进展.....	09
“咳”不容缓--《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》在线发表.....	15
实验室陈凌团队在呼吸道病毒感染后继发细菌感染研究领域取得进展.....	16
赵金存团队成功构建人冠状病毒229E和NL63感染小鼠动物模型，并阐明与SARS-CoV-2感染存在交叉免疫保护.....	17

## 课题组风采

课题组风采——叶枫课题组.....	19
-------------------	----

## 开放交流

第十五届中国咳嗽论坛精彩回顾·哮喘与咳嗽专场.....	23
实验室举办激光共聚焦显微镜技术及应用培训.....	27

穿越疫情科学应对——新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识专场交流会.....28

## **青年才俊**

郭德银——广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室.....31

## **产学研**

鼻喷新冠奥密克戎疫苗，来了.....32



# 2022年实验室“传染病与肺损伤研究方向”年终总结学术报告会顺利召开

2023年1月3日上午，实验室“传染病与肺损伤方向”年终总结学术报告会线下与线上结合形式在广州医科大学附属第一医院（大坦沙院区）学术报告厅顺利召开，出席年会的有广州实验室主任、实验室创始主任钟南山院士，广州实验室副主任陈新文教授，实验室主任赵金存教授、副主任杨子峰教授以及各实验室PI和骨干。

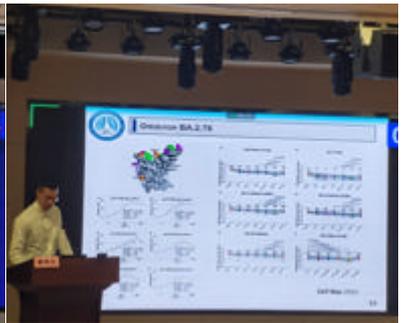


全体PI合影

实验室主任赵金存存在会上致开幕辞。广州实验室郭德银教授和实验室新引进海外人才霍健东教授作为特邀嘉宾分别介绍本课题组的研究工作及未来主要研究方向，广州实验室多位PI共同参与本次年会。

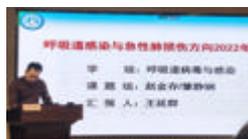


郭德银教授



霍健东教授

赵金存/肇静娴教授、杨子峰教授、黎毅敏/张海波教授、陈新文教授、黄吉城教授、卓超教授、彭涛教授、王建华教授、陈凌教授、王忠芳教授、张健存教授、王新华教授、冯立强教授、叶枫教授、张玉霞教授、李雪峰教授、熊晓犁教授等17个课题组代表依次总结了2022年的工作进展情况、亮点工作，并展望规划未来研究方向。



赵金存/肇静娴团队



杨子峰团队



黎毅敏/张海波团队



陈新文团队



黄吉城团队



卓超团队



彭涛团队



王建华团队

上半场PI汇报



# 综合报道

News

各个团队分别介绍了各自亮点工作，具体包括：赵金存/肇静娴团队构建冠状病毒229E NL63动物模型，解析与新冠的交叉保护作用；杨子峰团队推动新冠高效口服药物临床实验；陈凌团队开发鼻喷新冠疫苗；陈新文团队开发多款抗新冠药物及中和抗体；张健存团队建立国际前沿的共转录加帽mRNA技术；冯立强团队开发互补VSV系统平台用于疫苗开发；叶枫团队发现一种新型奴卡菌；卓超团队发现国内流行的CREC新高毒力克隆；熊晓犁团队解析VH1-69抗体演化规律；彭涛团队开发流感4价重组亚单位疫苗；黎毅敏团队解析高驱动压介导机械通气诱导的ARDS合并肺动脉高压形成；李雪峰团队开发了一种超声（US）介导的癌症免疫治疗平台；王忠芳团队解析新冠疫苗保护作用机制；张玉霞团队介绍病毒感染诱导儿童川崎病的最新进展。黄吉城团队介绍P3实验室使用及合作研究进展情况等。



陈凌团队



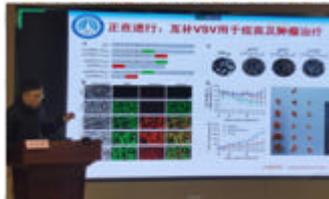
王忠芳团队



张健存团队



王新华/马红霞/张竞之团队



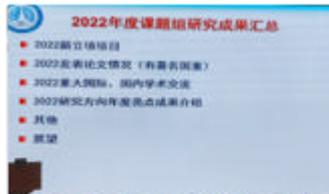
冯立强团队



叶枫团队



张玉霞团队



李雪峰团队



熊晓犁团队

## 下半场PI汇报

钟南山院士对本次年会进行了总结。钟院士强调，呼吸疾病国家重点实验室旨在解决国家实际需要解决的问题，聚焦于国家长远要做的以及目前亟需解决的问题，肯定了实验室对于国家政策的理论支撑。他指出，重点实验室应该从临床诊断和基础研究两个方面出发，做好临床和基础研究的交叉和融合，将基础研究沿用到临床，实现研究的创新性。另外，要眼界开阔，从长远角度考虑，不仅仅局限于从前的SARS、MERS以及现在的新冠，应该致力于追求广谱的药物和疫苗研发，解决国家长远问题。钟院士指出，虽然高水平学术论文是学术界对于研究工作的认可，但大家应更致力于研究工作实际应用的转变。他强调，实验室要保持并营造出更加良好的互帮互助、互相支持的学术氛围。

最后，在热烈的掌声中，2022年实验室“传染病与肺损伤研究方向”年终总结学术报告会顺利闭幕。



钟院士总结发言



## 实验室举行2022年年度总结会议



2023年1月9日下午，实验室2022年度总结会议在广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心大坦沙二楼学术会议中心举行。广州实验室主任钟南山院士，副主任陈新文、部长汪会盛、李婷、副部长梁萍，中科院广州生物医药与健康研究院党委书记/副院长段子渊，广州医科大学党委书记唐小平、副校长胡丙杰、副处长张建业，广州医科大学附属第一医院院长黄锦坤、副院长高兴成、科长李谨，广州医科大学附属市八医院院长/党委副书记余纳、副院长胡凤玉，广州市胸科医院副院长胡锦兴，广州呼吸健康研究院院长何建行、副院长刘晓青、徐鑫、党总支书记黄庆晖、院长助理梁文华、关伟杰、办公室主任孙宝清，国家呼吸医学中心教学培训部主任钟惟月，实验室主任赵金存，广州呼吸健康研究院副院长/实验室副主任杨子峰，实验室副主任刘劲松等领导出席会议。会议由杨子峰副主任主持。

### 会议现场

杨子峰副主任从一流学科与平台建设、拔尖人才培养与引进、一流学科与平台建设、产学研转化、运行保障等六个方面对实验室2022年各项工作进行了实验室年度工作全面回顾总结。他指出，2022年是不平凡的一年，实验室围绕具有不确定性的变异株疫情连续作战，在发病机制、诊断、治疗和预防等领域取得了一系列重大突破，重大呼吸慢病方向也取得了一些标志性研究成果，并从“书架”走向“货架”，科技成果转化不断向前迈进。



杨子峰副主任作实验室年度工作报告

随后，实验室各研究方向代表分别汇报了本方向研究成果，着重介绍了各方向亮点工作，并就下一年度重点工作提出展望。



各研究方向代表作工作报告



# 综合报道

## News

随后，实验室优秀青年人才代表管瑞娟、杨鹏辉等结合各自成长历程、研究领域、工作亮点进行汇报，表示将继续坚持以“四个面向”为指引，深化科学创新，力争产出更多研究成果。



### 年轻骨干代表作汇报与分享

赵金存主任作实验室工作总结发言。赵主任在发言中指出，面对新形势新任务新要求，希望实验室全体成员积极参与国家重点实验室重组工作，广泛凝聚共识，面向国家重大战略需求，扎实推进科学研究；继续加强基础与临床结合，压实以临床为导向的基础研究，突破关键核心技术，在高水平人才引进、高水平项目申报、高水平平台建设等方面上取得更大成果。



赵金存主任讲话

广州实验室陈新文副主任表示，未来将进一步推动广州实验室与呼吸疾病国家重点实验室的融合融通融洽，深化交流合作，充分激发科技创新活力，全力支持实验室重组，为科学研究、人才培养和社会服务作出更大贡献。



陈新文副主任讲话

广州医科大学唐小平书记充分肯定了近年来实验室各项工作取得的突出成效，并对实验室提出了新的要求和希望：一要高站位谋划科技创新布局，高质量推进全国重点实验室重组，积极承担呼吸领域国家队的使命，持续提升承接国家重大科技攻关任务能力。二要注重交叉融合，以呼吸疾病为龙头，以临床问题为导向，深化临床学科与基础学科共建，促进高水平人才间的交流融合，持续拓展多层次、宽领域、高质量的实质性合作，凝聚研究方向，集中科研攻关。三要继续优化实验室内部管理生态，打造人才与学术体系，充分发挥高质量科技创新对人才培养和师资队伍建设的促进作用，推动学校“双一流”建设不断迈向新的台阶。



唐小平书记讲话

钟南山院士对实验室各研究团队的工作亮点、青年代表的研究成果给予高度评价和充分肯定。钟院士表示，要继续推动基础与临床融合，紧密结合当下临床实际，带着临床问题开展基础研究，发现和凝练呼吸疾病领域关键核心问题，强化成果转化落地，深入钻研、勇于创新、攻坚克难，充分发挥人才积极性、主动性、创造性，不断续写国家重点实验室建设发展的辉煌篇章。



钟南山院士讲话



## 呼吸健康科普基地入选“2022年度广州科普开放日 优秀单位”学习宣传对象

日前，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被确定为“2022年度广州科普开放日优秀单位”学习宣传对象。本次共20家单位获评“2022年度广州科普开放日优秀单位”。

### 广州市科普工作联席会议办公室文件

穗科普办〔2022〕4号

#### 广州市科普工作联席会议办公室关于公布 2022年度广州科普开放日优秀单位 学习宣传活动遴选结果的通知

市科普工作联席会议各成员单位、各区科协、各有关单位：  
为深入学习贯彻党的二十大精神，按照中办、国办《关于新时代进一步加强科学技术普及工作的意见》和《广州市全民科学素质行动规划纲要实施方案（2022—2025年）》落地落实，进一步推动广州市科普资源开放共享及科技资源科普化，不断提高我市公民科学素质，市科普工作联席会议办公室（以下简称“市科普办”、设在市科协）联合各成员单位及各区科协，以“科普零距离 你我共精彩”为主题，在全国首创资源基金会，对持续度全年的广州科普开放日活动，活动自2022年3月启动以来，各科普开放单位充分结合自身优势，深入挖掘科普内涵，积极开放科普资源，为提速广州科普事业发展和提高公民科学素质作出了积极贡献，为树立典型，凝聚力量，带动全局，进一步发挥广州科普开放日活动的平台和载体作用，全面提升我市公民科学素质，市科普办确定广州气象卫星地面站等20个单位为“2022年度广州科普开放日优秀单位”学习宣传对象。

希望各单位再接再厉，继续发挥示范带动作用，突出价值引领，践行科技为民，坚持守正创新，广泛弘扬科学精神和科学家精神，持续开展形式多样、丰富多彩的优质科普活动，在社会营造热爱科学、崇尚创新的浓厚氛围，为广州建设科技创新城市、提升全市公民科学素质作出新的更大贡献。

附件：2022年度广州科普开放日优秀单位学习宣传活动遴选结果

广州市科普工作联席会议办公室  
(代章)  
2022年7月2日

### 2022年度广州科普开放日优秀单位 学习宣传活动遴选结果

序号	单位名称
1	广州气象卫星地面站
2	广东省林业科学研究院
3	广州珠江钢琴集团股份有限公司
4	广州市科学技术发展中心（广州青少年科技馆）
5	广东省科学院智能制造研究所
6	中国科学院华南植物园
7	广州市气象学会
8	广州南华珠宝矿物科普基地
9	广州刘金山地质科普有限公司
10	广州博物馆
11	呼吸疾病国家重点实验室呼吸健康科普基地
12	广州花卉研究中心
13	中山大学中山眼科中心
14	广州金农夫名龟生态养殖有限公司
15	广州市增城区气象局
16	广州卓远虚拟现实科技有限公司
17	广州市迪士普音响博物馆
18	广州市花都区气象局

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。



## 广州市人大常委会教科文卫工委冯秋航主任一行到实验室调研

2月17日上午，广州市人大常委会教科文卫工委主任冯秋航、副主任吴如清、办公室主任危志彬、一级主任科员陈斯亮一行到实验室开展科研工作调研。



冯主任一行实地考察了实验室科研平台，听取实验室主任赵金存教授关于实验室科研情况的汇报，并与与会教授进行了深入沟通交流。冯秋航主任、吴如清副主任对实验室基础科研成果，特别是通过临床与基础相融合服务国家战略、提升科学普及能力给予了充分肯定，同时表示市人大常委会教科文卫工委今后将积极关注和支持实验室的建设与发展。赵金存教授对冯秋航主任一行到访实验室、支持关心实验室的发展表达了感谢，同时表示未来将努力带领实验室强化使命担当，积极发挥学科、平台优势，为不断提升我市、我国呼吸疾病防治水平做贡献。





## 实验室赵金存团队与博安生物、南科大、中检院等多家单位合作解析开发双特异性抗体BA7208/7125对新冠变异株的中和效果

近日，实验室赵金存教授团队联合博安生物、深圳南方科技大学冷冻电镜中心和中国食品药品检定研究院等单位合作完成的新冠中和抗体研究论文——《Biparatopic antibody BA7208/7125 effectively neutralizes SARS-CoV-2 variants including Omicron BA.1-BA.5》在Nature子刊《Cell Discovery》(IF: 38.079) 正式发表。研究结果显示：联合团队研发的新冠中和抗体BA7208/7125针对所检测的包括奥密克戎BA.1-BA.5毒株在内的18个毒株拥有广谱的中和活性，提示其有潜力成为干预新冠肺炎的候选药物。

BA7208/7125是一款1+1型双特异性抗体，具有优异的成药性；其中单抗BA7208和BA7125凭借国内自主知识产权的全人抗体转基因小鼠及噬菌体展示技术，通过多种变异株的表面刺突蛋白序贯免疫和序贯筛选获得。

体外假病毒结果显示，BA7208/7125针对所检测的包括早期新冠病毒变异株和奥密克戎BA.1-BA.5变异株在内的18个毒株具有广谱的中和活性。小鼠体内真病毒药效学研究显示BA7208/7125分别以注射剂、鼻喷和雾化方式给药，都能有效预防或治疗Omicron BA.1/BA.2感染，显著降低动物感染模型肺部活病毒滴度，基本清除肺部病毒，保护作用优异。

结构解析发现BA7208和BA7125结合在RBD的保守表位上，避开了SARS-CoV-2表面刺突蛋白受体结构域(RBD)中的大多数突变敏感位点，大大降低对SARS-CoV-2变体失去中和活性的风险。

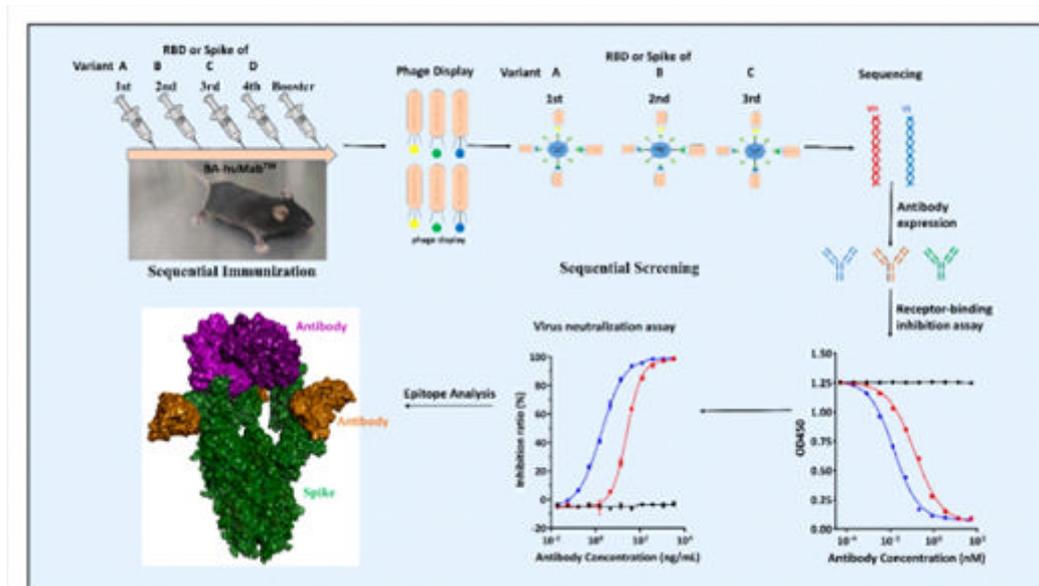


图1：通过序贯免疫和序贯筛选策略获得广谱中和抗体

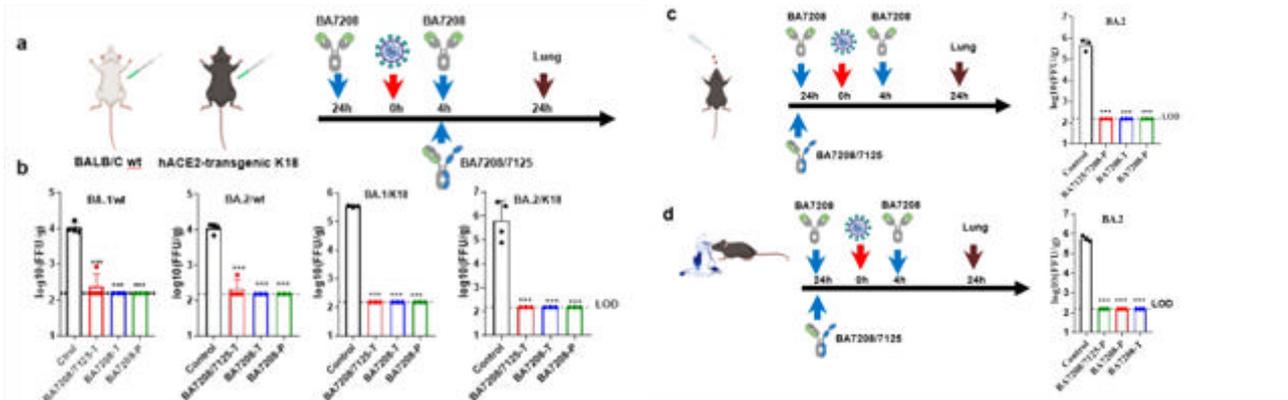


图2: BA7208/7125分别以注射剂、鼻喷和雾化三种方式给药对小鼠感染模型的预防或治疗效果

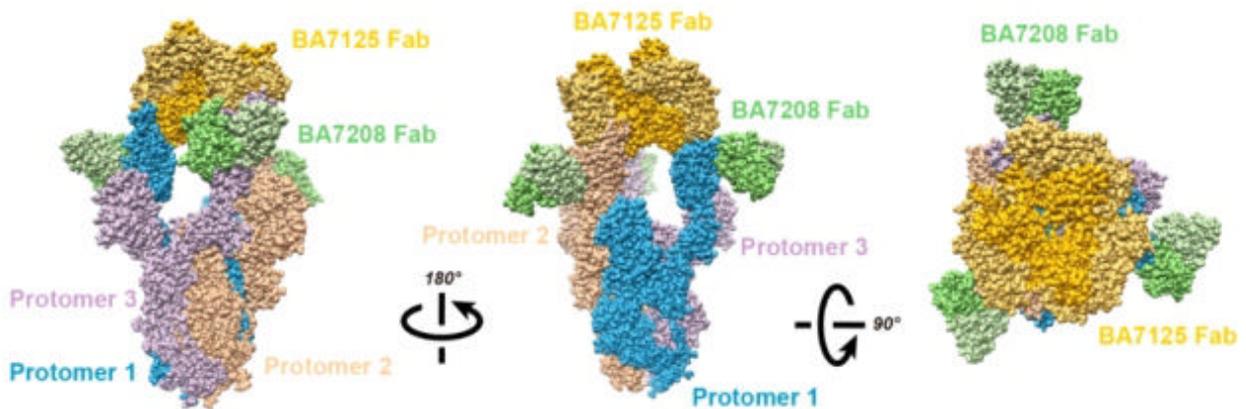


图3: BA7208和BA7125 Fab与SARS-CoV-2 Spike三聚体复合体的冷冻电镜结构

新冠病毒爆发以来，对全球人民的健康以及经济造成的影响至今不减。因病毒不断突变，导致已有中和抗体和疫苗的有效性下降，因此迫切需要开发更广谱高效的中和抗体。与单一疗法相比，鸡尾酒疗法（整合2种及以上中和单克隆抗体（nmAbs））通常具有更优的疗效和更好地抵抗病毒逃逸的能力。而整合两个单抗的双特异性抗体，相比鸡尾酒疗法具有生产成本低、临床前及临床开发便利的优势。



## 何建行/梁文华团队在肺癌免疫微环境取得最新进展

2023年新年伊始，国际知名学术期刊Clinical and Translational Medicine (IF 8.55, JCR: Q1)在线发表了广州医科大学附属第一医院、国家呼吸医学中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、实验室何建行/梁文华教授团队联合广东技术师范大学卢旭教授团队在肺癌微环境领域的最新研究成果，题为“Multiplex immunofluorescence and single-cell transcriptomic profiling reveal the spatial cell interaction networks in the non-small cell lung cancer microenvironment” (1)的研究。其中，何建行/梁文华教授团队的彭浩欣、吴相荣、贺苗医生，卢旭教授团队刘少鹏博士为第一作者。

研究团队基于多重免疫荧光 (Multiplex immunofluorescence, mIF) 图像开发了一套肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中细胞互作网络的分析框架，全面揭示了免疫细胞和肿瘤细胞的空间分布特征及其之间复杂的通讯网络，为理解 TME 中免疫调控及肿瘤进展机制提供了重要的见解。

DOI: 10.1002/ctm2.1205

RESEARCH ARTICLE



### Multiplex immunofluorescence and single-cell transcriptomic profiling reveal the spatial cell interaction networks in the non-small cell lung cancer microenvironment

Haixin Peng<sup>1,2</sup> | Xiangrong Wu<sup>1,2</sup> | Shaopeng Liu<sup>3,4</sup> | Miao He<sup>1</sup> | Chao Xie<sup>3</sup> |  
Ran Zhong<sup>1</sup> | Jun Liu<sup>1</sup> | Chenshuo Tang<sup>5</sup> | Caichen Li<sup>1</sup> | Shan Xiong<sup>1</sup> |  
Hongbo Zheng<sup>5</sup> | Jianxing He<sup>1</sup> | Xu Lu<sup>3,4</sup> | Wenhua Liang<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Oncology and Surgery, China State Key Laboratory of Respiratory Disease & National Clinical Research Center for Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Nanshan School, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

<sup>3</sup>Department of Computer Science, Guangdong Polytechnic Normal University, Guangzhou, China

<sup>4</sup>Department of Artificial Intelligence Research, Pazhou Lab, Guangzhou, China

<sup>5</sup>Medical Department, Genecast Biotechnology Co., Ltd, Beijing, China

<sup>6</sup>Department of Medical Oncology, The First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing, China

## 研究背景

TME包含癌细胞和多种基质细胞，包括免疫、血管和间质等细胞类群，以及相关趋化因子和细胞因子，癌细胞与各种细胞亚群之间复杂的相互作用对于其发生发展、侵袭转移等演变过程至关重要。而细胞的空间分布关系，是彼此间发生相互作用的前提及重要影响因素。越来越多的研究证据表明，除了细胞的数量和类型外，细胞的空间分布结构与肿瘤的治疗响应和患者预后密切相关。因此，探究TME中细胞间通讯网络对于理解肿瘤的演进机制以及开发新的肿瘤免疫治疗手段具有重要价值。

此前，何建行/梁文华教授团队曾在EClinicalMedicine (IF: 17.03) (2)、Front Immunol (IF: 8.79) (3)、Transl Lung Cancer Res (IF: 4.73) (4) 等期刊发文，对非小细胞肺癌微环境成分构成和异质性进行了探究，并揭示了CD8+ T细胞、巨噬细胞及其亚群等各类细胞的含量对预后就免疫治疗疗效的指示意义。本次研究则从各类细胞空间分布距离及聚集度的角度发现了新的规律。



## 研究队列与分析方法

1. 纳入533例于2009年至2011年期间在广州医科大学附属第一医院行肺叶切除/亚肺叶切除及淋巴结清扫术的IA~IIIB期非小细胞肺癌患者，结局指标为无病生存期 (disease-free survival, DFS)。
2. 采用mIF技术平台对原发肿瘤病灶的10种免疫靶标，包括CD4、CD38、CD66b、FOXP3、CD20、CD8、PD-L1、CD163、CD68、CD133的数量、密度、百分比及空间位置（癌巢/基质）进行检测。
3. 基于DAPI染色切片，采用StarDist深度学习模型对细胞核进行识别、分割与定位，获取细胞的空间坐标，并与基于mIF切片提取的染色区域坐标取交集，从而在一张切片上同时获取多种细胞类群的空间分布参数。
4. 利用Delaunay三角剖分算法将空间邻近的细胞相连，以细胞间连线数目与细胞间连线距离衡量细胞的空间互作关系。
5. 基于单细胞测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 数据揭示细胞间通讯网络，并采用基因集差异分析和基因集富集分析评估下游信号通路活性变化。

## 研究结果

### 1. 多种细胞类群间存在密切的空间分布关系

- (1) CD20+B细胞，CD4+T细胞和CD38+T细胞的空间分布呈显著正相关 ( $r^2 = 0.41$ );
- (2) CD133+肿瘤干细胞、PD-L1+细胞和巨噬细胞的空间分布呈显著正相关 ( $r^2 = 0.32$ );
- (3) 调节性T细胞 (Regulatory T cells, Treg) 的空间分布与CD20+B细胞和CD38+T细胞的分布呈显著负相关 ( $r^2 = -0.45$ )。

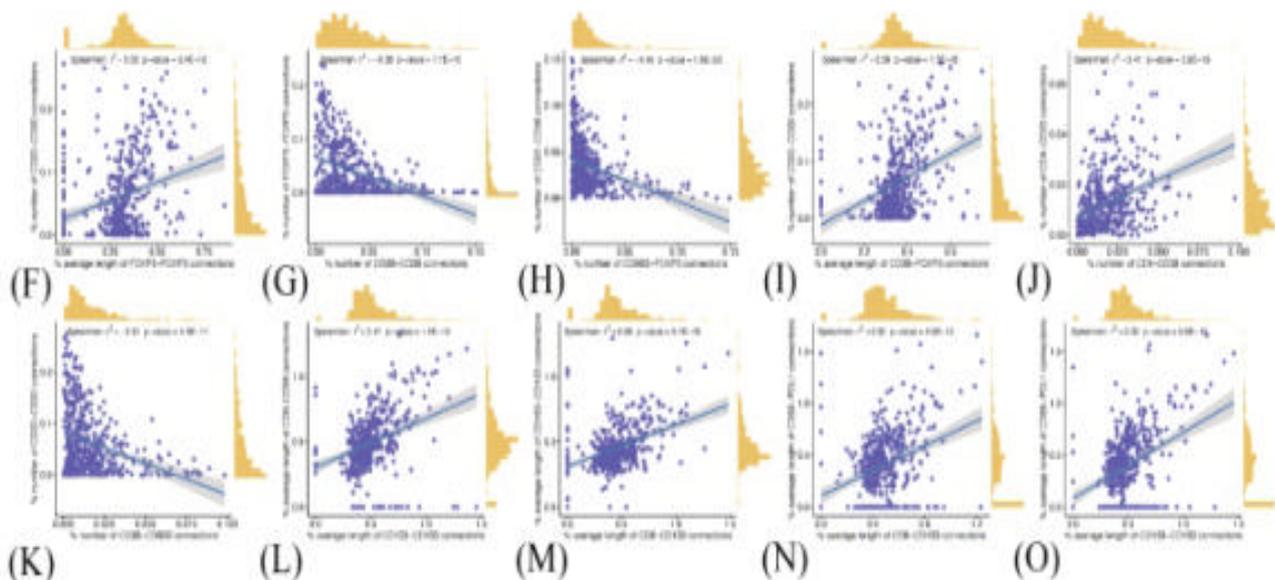


图1. 细胞间的空间分布关系

2. 复发者与非复发者TME细胞空间分布存在显著差异

(1) 与非复发者相比，复发者CD133+肿瘤干细胞间空间分布更为紧密。

(2) 与非复发者相比，复发者中性粒细胞之间距离、CD4+T细胞与中性粒细胞间距离、CD20+B细胞与中性粒细胞间距离、CD38+T细胞与中性粒细胞间距离显著较远，难以产生互作。

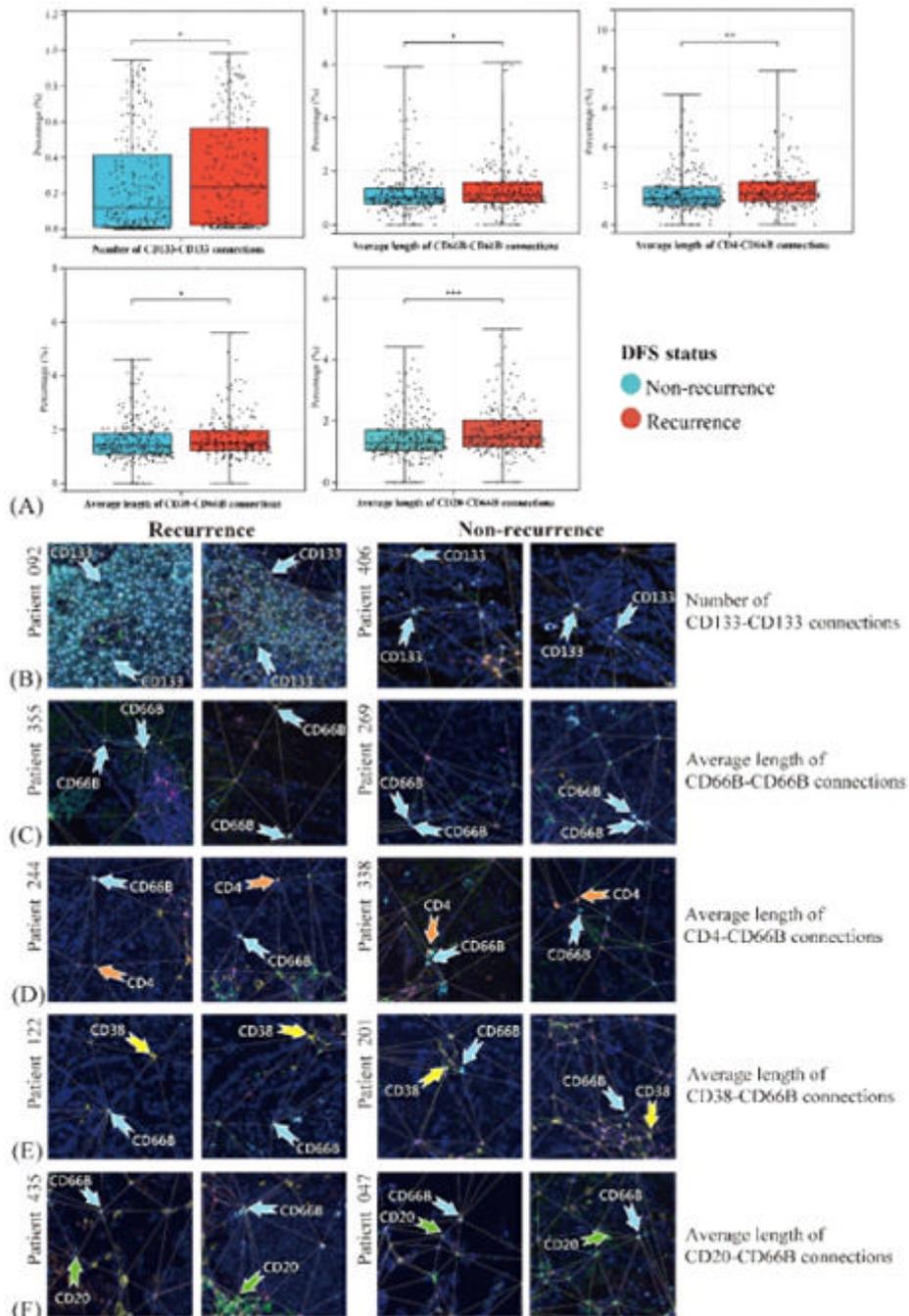
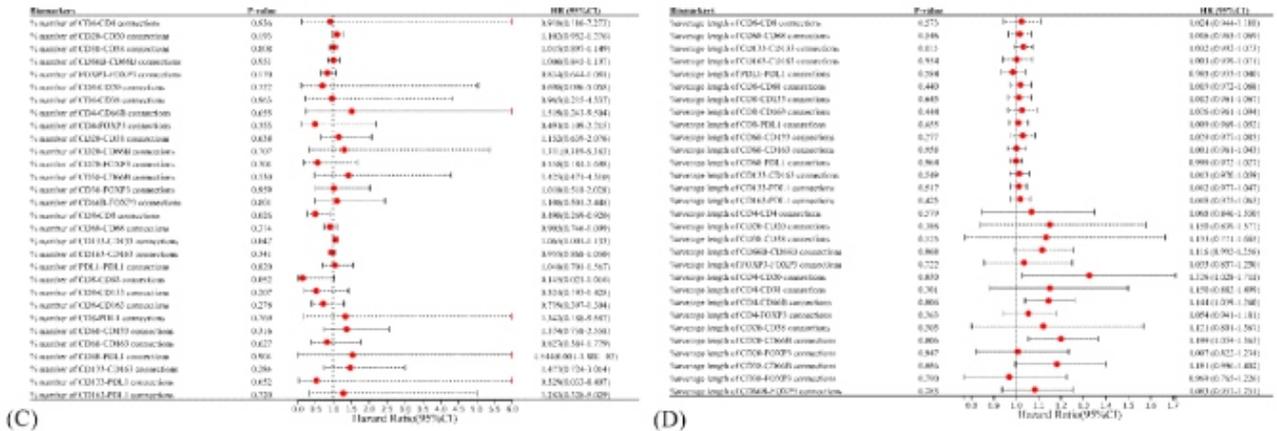


图2. 在复发患者和非复发患者间的细胞空间分布比较

### 3. 细胞的空间分布具有显著的预后指示意义

- (1) CD8+T细胞间的空间邻近与显著较长的DFS相关。
- (2) CD133+肿瘤干细胞间的空间邻近与显著较短的DFS相关。
- (3) CD4+T细胞与CD20+B细胞、CD4+T细胞与中性粒细胞、CD20+B细胞与中性粒细胞间的空间远隔与显著较短的DFS相关。



图三：本研究建立的预测肺动脉高压孕妇长期生存率的列线图

### 4. 整合细胞含量和空间分布参数构建并验证预后模型

- (1) 癌巢内巨噬细胞、CD8+CD133+T细胞的含量，基质内CD4++T细胞、CD8+T细胞、PD-L1+细胞的含量，CD133+肿瘤干细胞间连接数目、CD8+T细胞间连接数目，CD4+T细胞与CD20+B细胞间距离、CD4+T细胞与中性粒细胞间距离、CD20+B细胞与中性粒细胞间距离是稳健的预后因素；
- (2) 免疫相关风险模型可有效预测非小细胞肺癌复发风险。

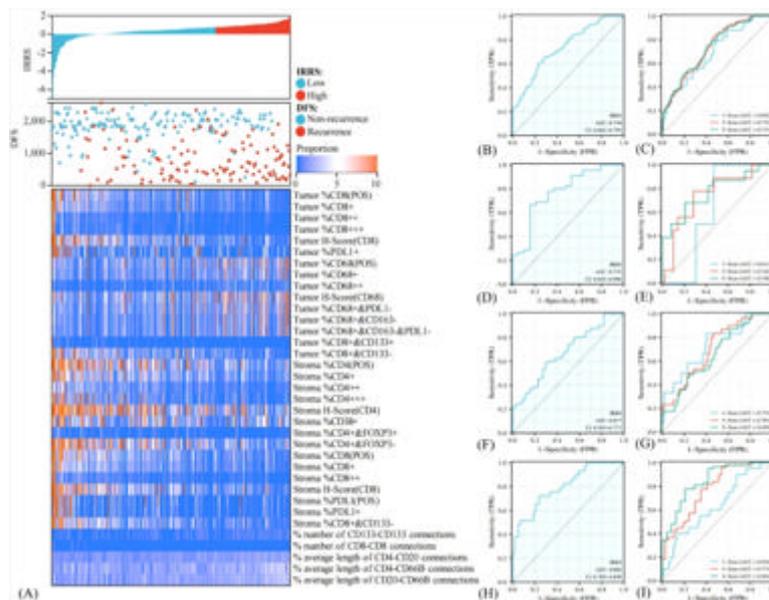


图4. 建立和验证免疫相关风险模型

5. 鉴于中性粒细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞间的空间分布与预后密切关联，研究团队进一步对其背后的生物学机制进行了探究，发现：

(1) 肿瘤原发灶内中性粒细胞依据其转录特征可大致分为三个亚群，分别为经典亚型（高表达典型的中性粒细胞标记物，如S100A8和S100A9）、N1样亚型（高表达趋化因子和细胞因子标记物如CCL3、CCL4和抗原呈递标记物如HLA-DMB、CD74）、N2样亚型（高表达免疫抑制标记物如TGFB1、LAGL3和促血管生成标记物如MMP9）。

(2) 配受体分析提示N1样亚群表现出促进T和B淋巴细胞增殖和活化信号的增加，而N2样亚群表现出抑制信号的增强。

(3) 功能分析表明IFN- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 信号通路在驱动N1样和N2样中性粒细胞之间的功能差异发挥了重要作用。

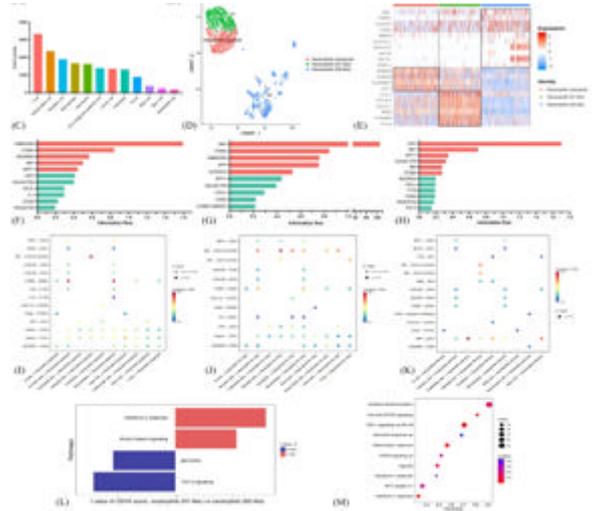


图5. 中性粒细胞与其他细胞间的通讯网络

6. 鉴于巨噬细胞为预后不良的高危因素，研究团队进一步研究了可能的生物学机制，发现：

(1) 巨噬细胞表现出对T、B淋巴细胞抑制信号的增强。同时，参与肿瘤血管生成的刺激信号，如VEGFA-VEGFR2和VEGFB-VEGFR1，以及与肿瘤细胞互作信号如SPP1-CD44亦增强。

(2) 功能分析提示巨噬细胞相关基因在负调控免疫效应和血管生成过程中富集。

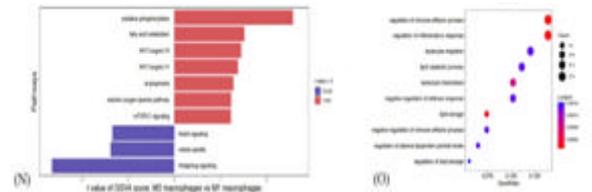


图6. 巨噬细胞相关基因的富集分析

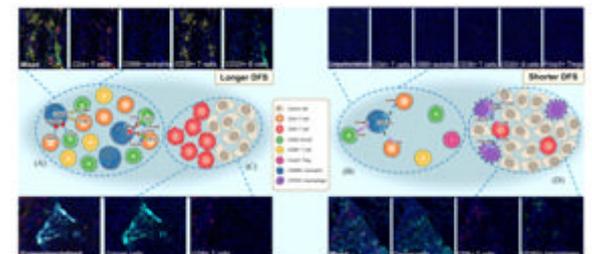
7. 最后，基于细胞空间分布、受体-配体和下游功能分析的综合研究结果，研究团队提出TME中免疫细胞和肿瘤细胞之间的交互模型，其中：

(1) A模式表现为CD4+T细胞、CD20+B细胞和N1样中性粒细胞之间的空间混合分布结构。空间邻近的N1样中性粒细胞可以促进T和B淋巴细胞的增殖和激活。这种空间模式与更长的DFS相关。

(2) B模式以免疫效应细胞间远隔分布为特征，可观察到更多的Treg，且中性粒细胞与CD4+T细胞和CD20+B细胞之间的距离更长。这种空间模式与较短的DFS相关。

(3) C模式中CD8+T细胞与肿瘤细胞空间分隔，CD8+T细胞彼此之间紧密分布并密切联系。这种空间模式与更长的DFS相关。

(4) D模式中CD8+T细胞分散在肿瘤细胞之中，并靠近M2巨噬细胞分布。空间邻近的M2巨噬细胞可以抑制T淋巴细胞的活化。这种空间模式与较短的DFS有关。





# 科研进展

New achievement

## 总结与展望

来自何建行/梁文华团队的系列研究，对肺癌微环境中细胞组成异质性和空间分布异质性进行了系统的剖析，并初步解码了细胞间的通讯网络，识别了与临床预后密切相关的几种细胞分布模式，为理解 TME中免疫调控及肿瘤演进机制提供了重要的见解。研究团队计划进一步对新辅助/辅助免疫治疗过程中TME内细胞组成和空间分布的动态变化进行探究，阐明各种细胞类群以及细胞外基质之间在各种层面和尺度上的相互调控和交流机制。

## 专家简介



**何建行**  
教授

广州呼吸健康研究院 院长  
国家呼吸医学中心 主任  
呼吸疾病国家临床医学研究中心 副主任  
广州医科大学附属第一医院 胸外科主任  
J Thorac Dis执行主编 | Ann Tranl Med主编

- 中国微创胸外科的奠基人和指南制定者之一，于2009年实现了胸腔镜胸部肿瘤手术全范围覆盖；2011年开展自主呼吸麻醉下微创胸外科手术；在国内第一个提出并实现了无管胸外科手术，革命性地将部分胸外科手术进化为日间手术。
- 聚焦肺癌手术相关的临床、基础与转化研究，主刀包括心肺联合移植、肺移植、肺癌微创手术等各种胸外科手术超过10000例，在NEJM、Lancet、BMJ、Nat Med、JCO等国际顶尖期刊发表SCI论文300余篇，总影响因子1500+；
- 主编英文专著8部、中文4部；
- 获发明专利10项、实用新型专利等50项，其中国际发明专利3项；
- 获国家科技进步二等奖1项、全国创新争先奖牌、省部级科技奖一等奖3项。



**梁文华**  
副教授

广州医科大学第一附属医院  
副主任医师 | 副教授 | 博士导师

- 国自然优秀青年基金获得者，青年珠江学者，广东省杰出青年医学人才；
- 毕业于中山大学肿瘤防治中心，现就职于广州医科大学第一附属医院。主要从事肺癌的综合诊疗及转化研究，2012年至2020年间发表BMJ、J Clin Oncol、Lancet Oncol、NEJM、JAMA Intern Med、J Thorac Oncol等国际权威论文190余篇，30分以上10篇，10分以上28篇，累计总影响因子1500+，总被引次数27000+，H指数34。
- 广东省胸部疾病学会秘书长及免疫治疗专委会主委，广东省医学会精准治疗与分子诊断分会副主委，呼吸疾病国家重点实验室肺癌学组副组长。
- CSCO青年委员，肺癌专委会、人工智能专委会委员，CSCO肺癌指南专家组成员；Transl Lung Cancer Res副主编 (IF 6.5)。
- ASCO Merit Award奖获得者，2018年CSCO“35 under 35”最具潜力青年肿瘤医生。作为完成人之一获得国家科技进步二等奖、全国创新争先奖牌，获2020年阿里青橙奖，“国之名医”青年新锐等。

RD



## “咳”不容缓——《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》在线发表

咳嗽是新冠病毒感染，特别是奥密克戎变异株感染最常见的症状，急性咳嗽的发生率大约为60%~85%。最近中国咳嗽联盟组织的一项全国性调查显示奥密克戎变异株感染咳嗽在人群总体发生率高达90%以上。咳嗽不仅是新冠病毒感染急性期最常见的症状，在急性期症状消失后，也是恢复期患者最突出的症状，咳嗽是临床医生无法回避的难题，同时，部分患者可发展为亚急性咳嗽甚至慢性咳嗽，严重影响患者的日常学习、工作与生活。新冠感染患者咳嗽不仅与新冠病毒感染本身诱发的急性炎症有关，也与患者慢性气道基础疾病、新冠病毒感染并发症与慢性咳嗽病因等因素有关。在近期新冠病毒感染流行的情况下，如何对新冠病毒感染相关咳嗽进行诊断、鉴别诊断及治疗是我们临床医生当前面临的一个突出问题。

鉴于此，由中华医学会呼吸病学分会哮喘学组和国家呼吸医学中心牵头，组织全国有关专家紧急启动了《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》的制订工作，于2023年1月16日正式在《中华结核和呼吸杂志》在线发表。

本共识的通讯作者为广州医科大学附属第一医院、国家呼吸医学中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、实验室的赖克方教授，钟南山院士担任专家顾问组总顾问，沈浩教授（浙江大学医学院附属第二医院）与赖克方教授担任专家组组长，全国众多呼吸病学专家参与了本共识的制订和评阅等工作。

《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》包括流行病学与发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗及展望五个部分。新冠病毒感染咳嗽主要依据咳嗽的病程分为新冠病毒感染急性咳嗽（咳嗽<3周）、新冠病毒感染亚急性咳嗽（咳嗽：3-8周）及新冠病毒感染慢性咳嗽（咳嗽>8周），共识分别从这三类咳嗽的诊断与鉴别诊断进行了阐述。新冠病毒感染急性期咳嗽的诊断主要依赖于流行病学史与临床病史，结合抗原或核酸检查，临床上多为急性上呼吸道感染、急性气道-支气管炎所致，但也要注意肺部感染、肺血栓等严重疾病及基础疾病所致。部分患者可发展为亚急性咳嗽甚至慢性咳嗽。亚急性咳嗽可按感染后咳嗽进行处理，有条件者进行气道炎症与胸部影像学等检查，根据具体情况进行处理。慢性咳嗽参考慢性咳嗽病因诊断流程进行诊断与鉴别诊断。此外，本共识结合中医专家临床诊治经验，总结了新冠病毒感染咳嗽可能出现的常见证候类型及其临床表现，并将其治法方药进行了介绍。

本共识的发表期待为临床医生管理新冠病毒感染咳嗽患者提供更为规范的指导与参考，同时为后续新冠病毒感染咳嗽的机制及临床治疗研究指明方向。



## 实验室陈凌团队在呼吸道病毒感染后继发细菌感染研究领域取得进展

流感病毒、新冠病毒等呼吸道病毒严重危害人类健康。继发细菌感染是呼吸道病毒感染的主要并发症，是引起患者重症或死亡的主要原因。呼吸道病毒感染后继发感染的细菌，以革兰氏阳性菌-肺炎链球菌最多，而老年人、免疫力低下或有慢性肺疾病患者容易继发感染革兰氏阴性细菌（如铜绿假单胞菌），治疗难度更大，预后更差。因此，揭示呼吸道病毒感染后继发革兰氏阴性细菌感染的机制，并探讨其干预策略，为呼吸道病毒感染后继发细菌感染的临床救治提供参考意义。

近日，实验室陈凌团队在该领域中取得了进展，相关研究成果以“*Influenza Virus Infection Increases Host Susceptibility To Secondary Infection with Pseudomonas aeruginosa, and This Is Attributed To Neutrophil Dysfunction through Reduced Myeloperoxidase Activity*”与“*Active immunization with Pseudomonas aeruginosa vaccine protects mice from secondary Pseudomonas aeruginosa challenge post-influenza virus infection*”为题目，分别发表于国际学术期刊 *Microbiology Spectrum* 和 *Journal of Thoracic Disease*。

为模拟临床呼吸道病毒感染后继发细菌感染的患者，研究人员建立了流感病毒感染后继发铜绿假单胞菌感染的致死小鼠模型，发现继发感染铜绿假单胞菌后，小鼠的流感病毒感染症状加重，死亡率显著增加，并伴随严重的肺部损伤和炎症细胞浸润。进一步发现流感病毒感染损害了肺部中性粒细胞的髓过氧化物酶（MPO）活性，而降低了对铜绿假单胞菌的吞噬作用和消化功能。

同时，本研究也对其干预策略进行了探讨，发现在继发铜绿假单胞菌感染前，使用卡介苗多糖核酸（BCG-PSN）、抗流感病毒免疫血清治疗，或免疫灭活的铜绿假单胞菌疫苗，都可以改善小鼠流感病毒感染后继发细菌感染的症状及死亡率。该研究提示在呼吸道病毒感染后继发细菌感染过程，改善中性粒细胞功能、尽早进行抗病毒治疗、免疫细菌疫苗，对于改善症状至关重要，该研究对于为目前肆虐的新冠病毒感染后继发细菌感染的防治具有指导意义。

广州医科大学附属第一医院博士研究生伍晓锋和揭飞龙是这两篇论文的共同第一作者，硕士研究生张帆、李嘉顺是其中一篇论文的共同第一作者。陈凌研究员是这两篇论文的共同通讯作者。钟南山院士、李平超、瞿林兵、李楚芳副研究员也其中一篇论文的共同通讯作者。

该研究得到了国家自然科学基金、中国科学院青促会基金、广东省自然科学基金等的资助。



## 赵金存团队成功构建人冠状病毒229E和NL63感染小鼠动物模型，并阐明与SARS-CoV-2感染存在交叉免疫保护

人冠状病毒HCoV-229E和HCoV-NL63是季节性感冒病毒，可在全球范围内流行，主要感染人上呼吸道，引起普通感冒症状。但在免疫力低下的人群，如儿童、老年、免疫缺陷病人，可引起重症肺炎和支气管炎，甚至死亡。少数健康成年人感染229E后也可发展为急性呼吸窘迫综合症。我们团队前期研究表明，NL63正在活跃进化，新亚型可在儿童中引起重症肺炎。然而，由于目前缺乏229E和NL63小鼠动物模型，导致229E、NL63感染，尚无特效药物和疫苗。而其和目前正在大流行SARS-CoV-2是否存在交叉体液和细胞免疫应答尚不清楚。

1月18日，广州医科大学附属第一医院/实验室赵金存教授团队与香港大学Malik Peiris教授，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）合作，在PNAS杂志在线发表了题为Mouse models susceptible to HCoV-229E and HCoV-NL63 and cross protection from challenge with SARS-CoV-2 的研究成果。作者利用表达229E和NL63受体的腺病毒载体，滴鼻转导不同遗传背景小鼠，快速构建229E和NL63易感小鼠模型。此动物模型可应用于广谱抗病毒药物和疫苗评估，并且在体内水平上阐明229E、NL63冠状病毒和新冠病毒之间存在交叉保护作用，为冠状病毒致病机制研究提供平台。

PNAS

RESEARCH ARTICLE

MICROBIOLOGY

OPEN ACCESS



### Mouse models susceptible to HCoV-229E and HCoV-NL63 and cross protection from challenge with SARS-CoV-2

Donglan Liu<sup>1</sup>, Chunke Chen<sup>1</sup>, Dingbin Chen<sup>1</sup>, Airu Zhu<sup>1</sup>, Fang Li<sup>1</sup>, Zhen Zhuang<sup>1</sup>, Chris Ka Pun Mok<sup>2,6,7</sup>, Jun Dai<sup>1</sup>, Xiaobo Li<sup>1</sup>, Yingkang Jin<sup>1</sup>, Zhao Chen<sup>8</sup>, Jing Sun<sup>8</sup>, Yanqun Wang<sup>8</sup>, Yuming Li<sup>8</sup>, Yanjun Zhang<sup>8</sup>, Lian Wen<sup>8</sup>, Zhaoyong Zhang<sup>8</sup>, Jianfen Zhuo<sup>8</sup>, Junxiang Wang<sup>8</sup>, Wei Ran<sup>8</sup>, Dong Wang<sup>8</sup>, Shengnan Zhang<sup>8</sup>, Yanhong Tang<sup>8</sup>, Suixiang Li<sup>8</sup>, Xiaoming Lai<sup>8</sup>, Peilan Wei<sup>8</sup>, Jinwei Yuan<sup>8</sup>, Fangli Chen<sup>8</sup>, Shuxiang Huang<sup>8</sup>, Fangfang Sun<sup>8</sup>, Zhaohui Qian<sup>8</sup>, Wenjie Tan<sup>8</sup>, Jingxian Zhao<sup>8,2</sup>, Malik Peiris<sup>1,2</sup>, and Jincun Zhao<sup>1,2,3,4,5</sup>

Contributed by Malik Peiris; received February 18, 2022; accepted October 24, 2022; reviewed by Ralph Baric, Luis Enjuanes and Emmie de Wit

229E的受体是氨基肽酶（aminopeptidase N, APN）【9】，NL63、SARS-CoV和SARS-CoV-2的受体均是血管紧张素转化酶2（angiotensin-converting enzyme 2, ACE2）【10-14】。在这项研究中，研究团队利用腺病毒载体，在IFNAR-/-和STAT1-/-小鼠肺脏中分别表达229E受体hAPN和NL63受体hACE2，转导5天后感染229E和NL63。感染后，小鼠肺部出现间质性肺炎表现，病毒可持续复制7天左右。229E和NL63易感小鼠可产生病毒特异性T细胞应答和中和抗体。小鼠感染模型给予瑞德西韦治疗，可加速病毒的清除。利用分别表达229E-S或者NL63-S蛋白的委内瑞拉马脑炎病毒疫苗载体（VEE Replicon Particle, VRP）免疫小鼠，同样可加速病毒清除。表明构建的229E和NL63易感小鼠可用于药物和疫苗评估。

进一步，为了探究229E和NL63感染是否对高致病性冠状病毒SARS-CoV-2存在交叉免疫保护反应，研究团队利用229E和NL63感染小鼠，并在感染记忆期，再次感染SARS-CoV-2。结果显示，与对照组相比，预先感染229E和NL63可减少小鼠体重下降并加速病毒清除，并减轻肺脏病理损伤。过继转移229E和NL63感染恢复期血清未产生保护作用，而感染SARS-CoV-2前利用删除抗体将CD4+和CD8+ T细胞删除，可延缓SARS-CoV-2的清除，提示交叉免疫保护反应可能由交叉反应性T细胞介导（见图1）。

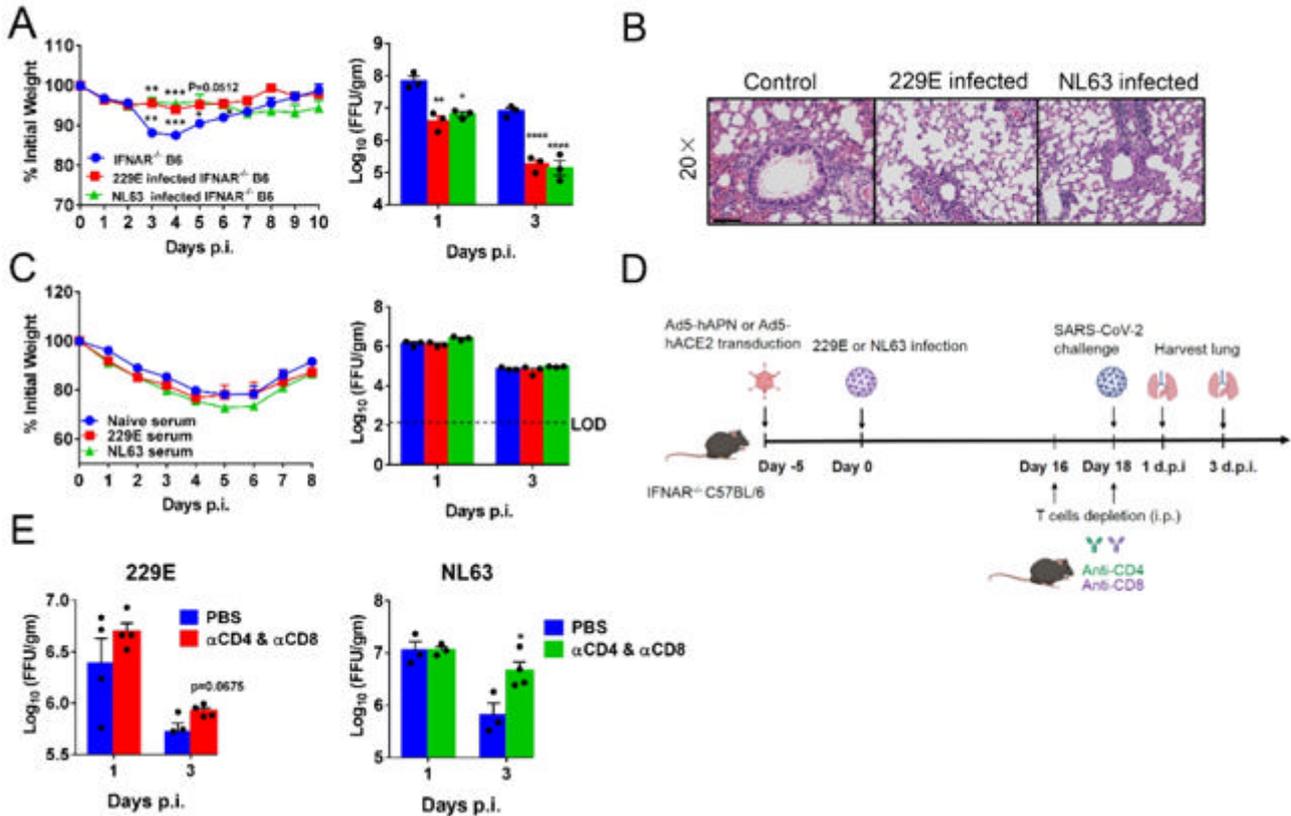


图1.229E和NL63易感小鼠可以部分抵抗SARS-CoV-2的感染。

实验室赵金存教授、肇静娴教授，香港大学Malik Peiris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刘冬兰博士、陈春可博士、陈锭彬博士、朱爱如博士、李芳博士、庄珍博士、香港中文大学莫家斌教授 (Chris Ka Pun Mok)、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) 戴俊博士、李小波博士、以及广州市妇女儿童医疗中心金颖康博士为本文并列第一作者。该研究得到了科技部 and 国家自然科学基金的资助。



## 课题组风采—叶枫课题组

实验室/广州呼吸健康研究院—肺部真菌病课题组是在钟南山院士和院领导的支持下，由叶枫教授（PI）、李征途、占扬清、李少强等核心成员组建而成。课题组主要从临床出发，结合基础，致力于肺部真菌病的诊治和发病机制研究。临床方面，建立了全国肺部真菌病诊治协作组以及华南地区肺部真菌病诊治中心，针对患者制定安全、有效的个体化诊疗方案及医护一体化的定期随访制度，成功诊治了大量的隐球菌病、曲霉病、毛霉病、肺孢子菌肺炎及马尔尼菲篮状菌病、暗色丝孢霉病等少见真菌病。科研方面，依托呼吸疾病国家重点实验室开展了肺部真菌病的流行病学、真菌感染的免疫学和抗真菌药物药理机制等研究。在叶枫教授的领导下，围绕“肺部真菌病的临床诊治和发病机制研究”开展科学研究。课题组建立了病原学诊断、肺部真菌病大数据、肺部真菌感染与免疫研究、抗真菌药物合理使用与耐药研究四大平台。经过多年的努力，不但形成了以真菌感染为特色的研究平台，而且实现了转化应用，取得了一定成果。**2022年，共获得8项课题的资助，其中2项为纵向课题；发表学术论文23篇，其中SCI 18篇（总影响因子106.155），IF大于10的1篇，IF大于5的10篇；获授权的中国发明专利8项。**

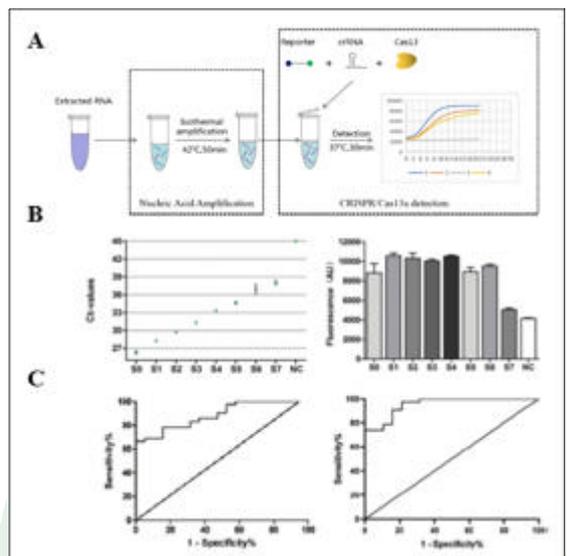
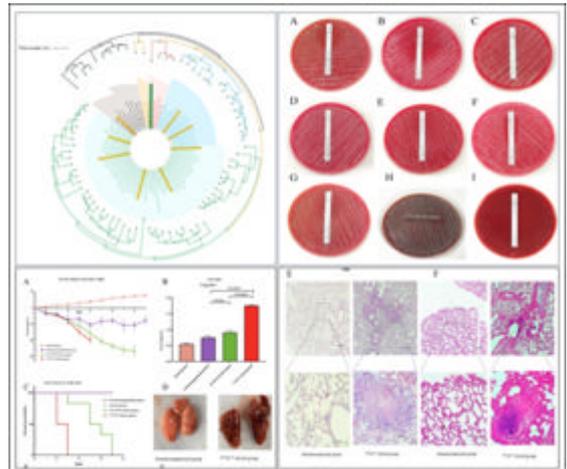
### 一、病原学诊断平台

真菌感染的早期诊断一直是临床的难题。课题组一方面开展了二代宏基因组学（mNGS）的转化应用研究，特别应用于新型病原体的发现与鉴定；另一方面通过桥脂组学等新技术挖掘新型生物标志物，用于开发新的诊断方法学；另外，利用Crisper技术开发真菌感染新的诊断方法。该方向获得广州市科技局（市校联合项目）重点项目、呼吸疾病国家重点实验室开放课题各1项以及横向课题的资助，发表SCI文章4篇，获得授权发明专利4项。

（SCI文章：Frontiers in Microbiology、J Genet Genomics、Emerg Microbes Infect、Front Cell Infect Microbiol；发明专利：1）一种用于定性检测耶氏肺孢子菌的试剂盒和方法（ZL 2021 10279354.4）；2）辅助诊断HIV阴性马尔尼菲篮状菌病的生物标志物及其应用（ZL20221 02458 45.1）；3）用于辅助诊断隐球菌病的血清标志物、试剂盒和用途（ZL 2022 1 0401674.7）；4）GPR33基因在马尔尼菲篮状菌易感人群评估的应用（ZL 2022 1 0256670.4）。

利用二代宏基因组学（mNGS）在临床患者中发现一株诺卡菌属的细菌，经过病原体进化树和生物学特征的分析确认为未被报道过的新亚种；同时，经过小鼠动物模型证实该菌的毒力和侵袭力，确认了临床意义。最后，该新菌种首次被命名为：广州诺卡菌2020（GZ2020T）（Emerg Microbes Infect. 2022;11(1):1346-1355）。

构建利用RNA恒温扩增和CRISPR检测技术开发的耶氏肺孢子菌检测体系，特异性检测样本中RNA，灵敏度高，特异性强，适用于活菌检测。在62份冻存的临床标本验证，结果显示敏感性78.9%、特异性97.7%、PPV93.8%、NPV93.8%，AUC 0.886（Front Cell Infect Microbiol. 2022,15;12:904485）。

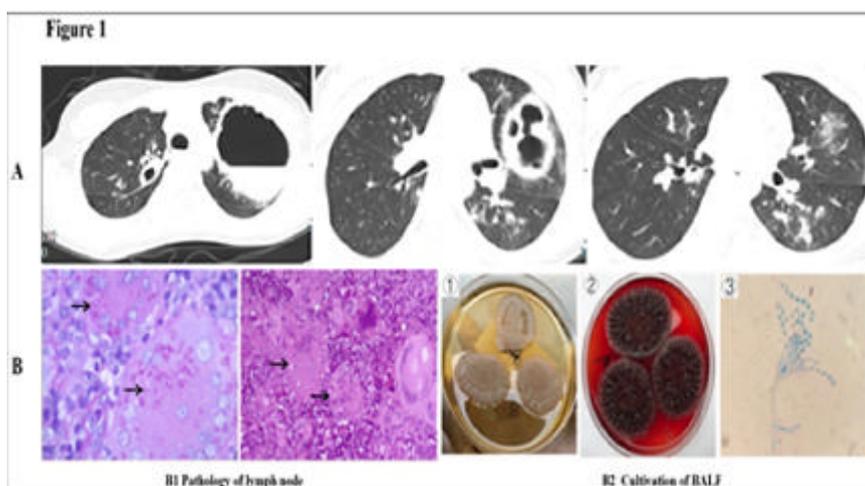
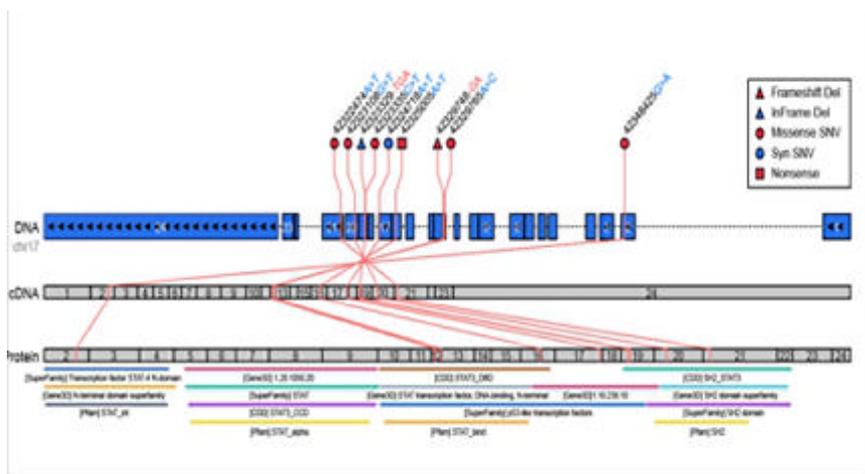




## 二、肺部真菌病大数据平台

在国家呼吸系统疾病临床医学研究中心的协调及广州天鹏计算机科技有限公司的协助下，课题组不但建立了肺部真菌病的大数据平台，还实现了平台的转化应用。应用于真菌真菌病典型病例的总结、质控平台的构建与应用等。发表SCI论文5篇 (Frontiers in Public Health、Front Cell Infect Microbiol、BMC Infect Dis、Open Forum Infectious Diseases、Journal of Thoracic Disease) 。

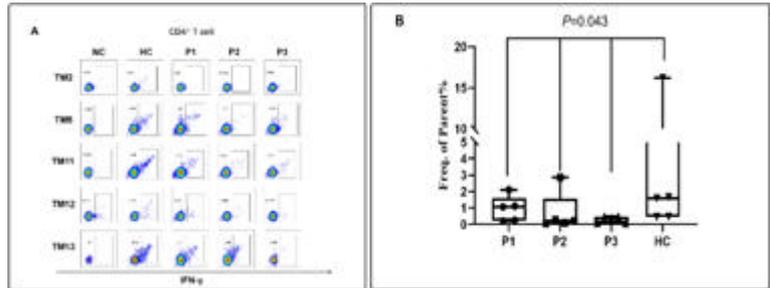
通过人工智能和大数据分析纳入高IgE综合征合并马尔尼菲篮状菌感染的患者3例，并纳入其直系家庭成员作为分析对象。总结高IgE综合征合并马尔尼菲篮状菌病患者的临床特征—影像、病理和微生物；同时，全外显子测序和分析，明确STAT3基因的突变和遗传模式 (Open Forum Infectious Diseases, 2022.) 。





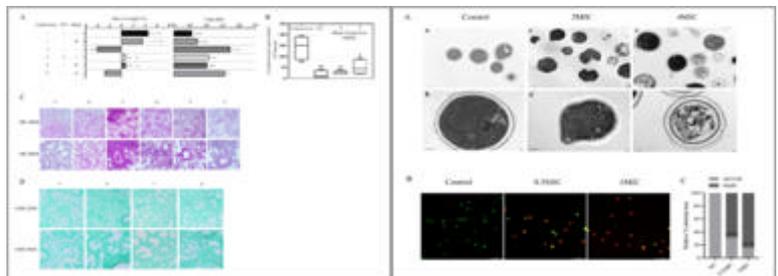
### 三、肺部真菌感染与免疫研究平台

真菌感染与机体的免疫密切相关，但我们对表观免疫功能正常人群真菌感染的发病机制知之甚微。课题组通过流式细胞技术，从真菌感染与宿主免疫反应的角度阐述发病机制。该方向获得国家自然科学基金-面上项目和青年科学基金项目各1项的资助。发表SCI文章2篇 (*Infect Drug Resist*, *Frontiers Immunology*)。通过前期建立的马尔尼菲篮状菌病全国多中心临床研究队列，基于免疫学研究技术，发现抗  $\gamma$  自身抗体阳性患者血清与正常人血清培养 10 天后，通过马尔尼菲篮状菌裂解物进行重刺激，结果表明抗  $\gamma$  干扰素自身抗体阳性组分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4+ T 细胞百分比明显低于正常血清组，具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (*Infect Drug Resist*, 2022,28;15:3381-3393)。



### 四、抗真菌药物合理使用与耐药研究平台

抗真菌治疗是肺部真菌病临床救治成功与否的关键，但现有的抗真菌药物不但价格昂贵，有副作用，且部分已出现耐药。课题组聚焦抗真菌药物合理使用，减少抗真菌药物的副作用，缩短疗程，减轻医疗负担。同时，探索真菌耐药的机制，为遏制耐药菌，提高临床治疗而努力。前期获得了3项横向课题的资助，包括大蒜辣素、六神丸、日达仙等抗真菌的药效和机制研究方向。发表SCI文章1篇 (*Frontiers in Microbiology*)。通过体外抗真菌药效实验和小鼠体内实验中证实天然的大蒜辣素具有良好的体内外抗隐球菌的活性。另外，通过投射电镜+共聚焦技术证实该药的作用机制在于破坏隐球菌细胞膜而起效 (*Front Microbiol.* 2022,16;13:1012516)。



回顾2022年肺部真菌课题组的研究成果，展望未来，期待课题组实现自我突破，期盼志同道合的同行加盟，携手打造中国肺部真菌病诊治中心！





## 课题组风采 Study group style

### 导师团队介绍



叶枫

叶枫，主任医师，广州医科大学附属第一医院/广州呼吸健康研究院（呼吸与危重症医学科），呼吸内科副主任、博士生导师/博士后合作导师。

学术任职：广州市医学会呼吸分会主委、中华医学会呼吸分会感染学组委员（第七~十届）、中国医师协会呼吸医师分会呼吸系感染工作委员会委员、中国老年医学会呼吸病学分会呼吸系统感染学术委员、中国结核病防治综合质量控制专家委员会委员、中国医院协会抗菌药物合理应用工作委员会委员、广东省医学会呼吸病学分会委员会常委、感染学组组长、广东省医学会医院感染预防与控制学分会常务委员、抗感染组组长、广东省药学会呼吸用药专家委员会副主任委员、广东省女医师协会呼吸与危重症专业委员会副主任委员、广东省精准医学应用学会抗感染分会副主任委员、广东省医学会结核病学分会常务委员、广东省卫生健康委员会免疫规划专家咨询委员会委员。



李征途

李征途，副研究员/主治医师，硕士研究生导师。广州医科大学附属第一医院；广州呼吸健康研究院（呼吸与危重症医学科）、广州市青年后备人才；广州医科大学“南山学者”后备人才；广州医科大学附属第一医院青年优秀人才、广东省医学会医院感染预防与控制学会；第一届青年委员会副主任委员；广州市医学会呼吸病学分会委员兼秘书、广东省临床医学学会感染性疾病精准诊疗专业委员会常务委员、荣获2018年度广东省科技进步奖一等奖1项；2021年度第一届“中青年呼吸学者精英榜—中青年呼吸精英（临床创新）”称号、以第一作者身份在Clinical infectious diseases, Emerging microbes & infections, Science China-Life sciences, European Journal of immunology, 和中华结核与呼吸杂志等国内、外著名杂志中发表50多篇的学术论文，其中SCI约40篇；他引次数大于1000次；单篇最高影响因子 19.8. Frontiers in Immunology客座主编。申请国家级发明专利12项，已授权10项，其中1项实现了转化应用；主持国家自然科学基金1项，市科技局（市校联合项目）重点项目1项，呼吸疾病国家重点实验室自主课题2项，参与多项国家十三五，重大专项，国自然面上，国际合作项目等的研究工作。



占扬清

占扬清，博士，广州医科大学附属第一医院，广州呼吸健康研究院、主治医师，硕士生导师、中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南（2018年版），写作组成员、广东省医学会呼吸病学分会感染学组委员兼秘书、广东省医师协会呼吸科医师分会第五届委员会结核防治专业组成员、广州市医学会结核病学分会第十届委员会委员、广东省医学会医院感染预防与控制学分会感染学组秘书、广东预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会感染与间质病学组委员、胸部疾病学会弥漫性实质性肺疾病多学科专委会委员、胸部疾病学会肺癌全程管理多学科专委会委员、OncoImmunology、Clinical Respiratory Journal审稿专家、《临床与病理杂志》青年编委与审稿专家、主要从事呼吸道病毒感染、肺真菌病、临床药物验证研究、第一/共一发表SCI文章10余篇。



## 课题组风采

Study group style



李少强

李少强 博士广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院（呼吸与危重症医学科）主治医师。求学期间师从李时悦教授、叶枫教授。毕业后在广州呼吸健康研究院工作至今。2018通过ACCP认证的呼吸与危重症专科医师培训考核。对呼吸系统常见病诊治有较深的认识。尤其在肺部感染性疾病，肺部肿瘤、肺血管病方面的诊治。

学术任职：广东省医学会呼吸病学分会青年委员秘书、主持1项国家青年基金项目，1项国家十四五重点专项子任务；以课题组骨干成员参与各级别科研项目（国家自然科学基金项目、广东省科技厅项目、广州市重大专项）。以第一作者、共一作者在Europe Respiratory Journal、Clinical infectious diseases、Emerging microbes & infections、Annals of Translational Medicine、BMC Infectious Diseases、Journal of Thoracic Disease、中华结核与呼吸杂志等国内外知名期刊发表多篇的学术论文，近3年总影响因子大于30。申请国家级实用新型专利4项，已授权4项，发明专利4项，1项授权，其中1项实现了转化应用；2021年参与的“传染病生物样本批量自动化采集关键技术与系统”获得科技部的2021中国十大智能制造评奖；多次获得院内及研究院内优秀员工称号。



王彦

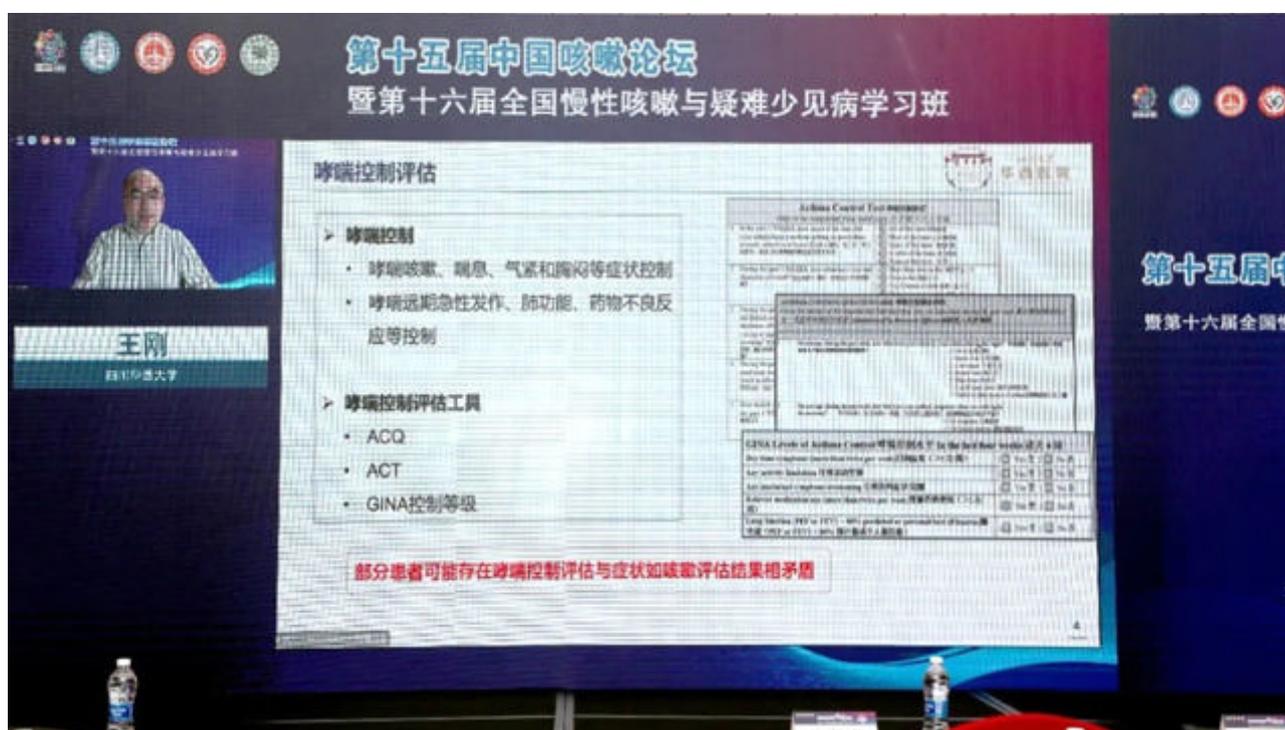
王彦,博士,广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院（呼吸与危重症医学科） 主治医师。求学期间师从钟南山院士教授、卢文菊教授。毕业后在广州呼吸健康研究院工作至今。新冠疫情期间曾借调至国务院疫情防控科研攻关组工作并获嘉奖。至今主持1项国自然、1项国家重点实验青年项目、1项广州市科技局项目，曾主要参与2项目国自然面上、1项国自然青年项目、1项科技部重大专项；参与发表SCI文章10余篇，第一或通讯作者文章总SCI > 30分。Oxidative Medicine and Cellular Longevity (二区)、CNS & Neurological Disorders - Drug Targets等多本杂志审稿人。



## 第十五届中国咳嗽论坛精彩回顾 · 哮喘与咳嗽专场

### 第一部分：哮喘咳嗽专题报告

#### 专题1：哮喘咳嗽的流行病学与发生机制



四川大学华西医院的王刚教授介绍了哮喘咳嗽的流行病学、发生机制与临床特征。哮喘是一种常见的疾病，我国一项多中心流行病学研究提示成人哮喘患病率高达4.2%咳嗽是哮喘的主要症状之一，哮喘性咳嗽包含了咳嗽变异性哮喘和咳嗽优势性哮喘，在中外的研究中占慢性咳嗽病因的24%-36.4%。哮喘咳嗽的发生机制包括了几方面。哮喘气道炎症引起气道黏膜血管扩张、血浆渗出、组织水肿、上皮损伤和炎症细胞浸润可以直接刺激气道上皮的咳嗽感受器引起咳嗽，这些气道损伤可以释放前列腺素、缓激肽、组胺等炎症因子提高咳嗽反射感受器的敏感性，间接诱发咳嗽。哮喘患者气道的嗜酸性炎症还将刺激气道的神经重塑，神经支配的增加也导致了咳嗽敏感性的增加。

哮喘的支气管收缩的机械刺激也可以刺激患者引起咳嗽。在粘液分泌增多的哮喘患者中，粘液的炎症介质和机械刺激也可以引起排痰性咳嗽。频繁的咳嗽动作本身也可以引起气道炎症改变，导致咳嗽迁延不愈。哮喘患者的临床特征也值得关注。研究表明，合并咳嗽的哮喘患者较无咳嗽哮喘患者年龄更大，肺功能更差、哮喘控制水平更差、哮喘相关生活质量更低。另一项研究表明，咳嗽变异性哮喘相较于咳嗽优势性哮喘、典型哮喘患者常常没有引起重视；咳嗽变异性哮喘、咳嗽优势性哮喘患者的主观咳嗽严重程度更高，但辣椒素咳嗽敏感性低于典型哮喘。



## 专题2：哮喘咳嗽的临床评估与诊断

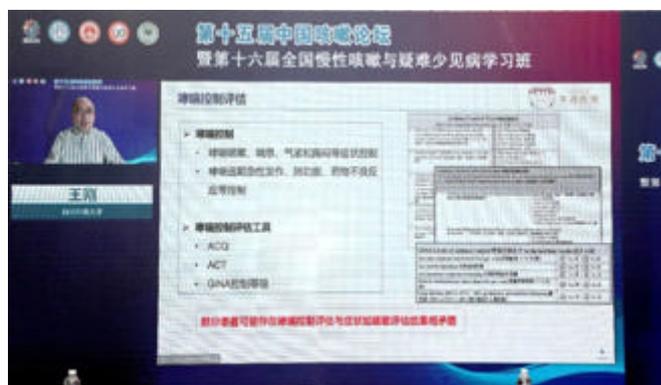
广州医科大学附属第一医院、实验室陈如冲教授针对哮喘咳嗽的临床评估与诊断进行了专题汇报。哮喘具有不同的表型，咳嗽是哮喘的常见症状之一。根据咳嗽是否为主要症状进行分型，可包含典型哮喘和咳嗽型哮喘。哮喘性咳嗽的评估要点包括：起病年龄、病程、变应性、吸烟史等基本特征，是否合并GERD、鼻窦炎、声带功能障碍、焦虑等合并症，血和气道嗜酸性炎症水平，机械刺激/化学刺激咳嗽敏感性，咳嗽视觉模拟评分问卷（VAS）、咳嗽程度评分表（CET）、咳嗽生活质量测评（LCQ、CCIQ、CQLQ）等咳嗽严重主观评分，肺通气功能和气道高反应性。研究提示了CVA患者的起病年龄越小、病程越长、ICS治疗无效、气道的高反应性和高嗜酸性粒细胞炎症水平为CVA进展的有关因素。而气道嗜酸性粒细胞和中性粒细胞水平增高的哮喘患者的ICS治疗量显著增高。合并胃食管反流症状、诱导痰中性粒细胞增高、气道高反应性和高辣椒素咳嗽敏感性的慢性咳嗽患者症状控制更差。



2021年中国咳嗽指南中CVA的诊断标准为（1）慢性咳嗽，常伴有明显的夜间刺激性咳嗽；（2）支气管激发试验阳性，或PEF平均昼夜变异率 $>10\%$ ，或支气管舒张试验阳性；（3）抗哮喘治疗有效。其中中国咳嗽指南、GINA指南、ERS指南、ACCP指南均推荐哮喘治疗有效是CVA诊断的重要依据。研究提示了女性、仅有夜间咳嗽、鼻痒和鼻炎病史等临床特征为CVA的预测因子。FeNO、血嗜酸性粒细胞水平、肺通气功能指标对CVA具有中等诊断价值。

## 专题3：哮喘咳嗽的治疗策略专题

上海交通大学附属第一人民医院张旻教授介绍了支气管哮喘咳嗽的治疗策略专题。张旻教授首先介绍了哮喘咳嗽的控制现状，指出了目前仍有过半哮喘患者的症状未得到良好控制，其中哮喘咳嗽未控制的原因可能有：a.哮喘气道炎症、气道高反应性、气道粘液高分泌状态等病理机制未控制，b.咳嗽变异性哮喘，c.咳嗽高敏综合征，d.哮喘合并过敏性鼻炎和慢性鼻-鼻窦炎、胃食管反流。根据这些哮喘咳嗽的原因，相应的治疗方法包括：充分足疗程ICS抗炎治疗控制气道炎症；联合支气管舒张剂解除支气管痉挛缓解气道高反应性；充分评估明确慢性咳嗽病因，必要时给予经验性治疗。对于顽固性哮喘咳嗽，可以采用哮喘的生物靶向制剂。对于不明原因性咳嗽或慢性难治性咳嗽，亦可以采用一些新的治疗策略，包括：大环内酯类抗生素，支气管热成型术，阿片类药物，神经调节因子药物，三环类抗抑郁药，言语治疗，针对咳嗽受体的新型镇咳药物。





## 第二部分：咳嗽变异性哮喘病例分享与讨论

### 病例分享一

昆明医科大学第一附属医院罗壮副主任分享了一例以“反复咳嗽伴喘息1年余”为主诉、支气管激发试验阴性、抗哮喘及抗鼻炎治疗有效的咳嗽变异性哮喘（CVA）合并上气道咳嗽综合征（UACS）病例。基于本案例的诊疗思路与过程，罗壮副主任医师提出：

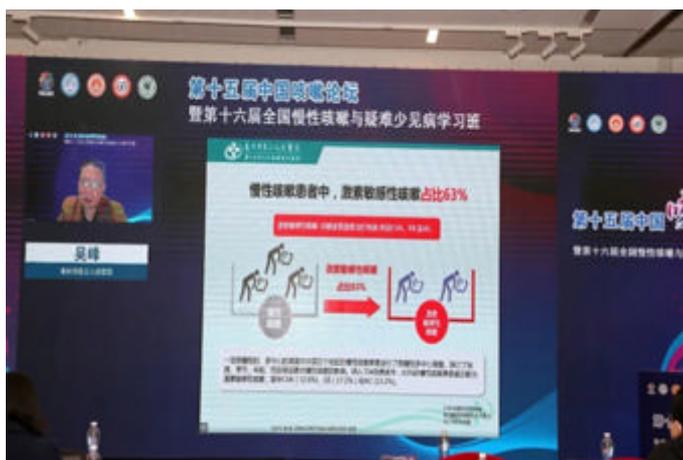
- 1) 对于慢性咳嗽的诊断，不仅要重视单病因诊断，也要关注多病因诊断（如UACS合并CVA在临床上即不少见）；
- 2) 对于CVA的治疗，及早经验性使用ICS+LABA对患者是获益的；
- 3) 对于慢性咳嗽的治疗，药物使用时长、间歇使用规范仍不明确，需要进一步开展慢性咳嗽诊疗规范的相关研究。



### 病例分享二

惠州市第三人民医院呼吸与危重症医学科吴峰主任作了题为“从激素敏感性咳嗽谈慢性咳嗽的诊疗经验”的报告和系列病例分享。在慢性咳嗽中，激素咳嗽敏感性咳嗽约占63%，包括咳嗽变异性哮喘（CVA）、嗜酸粒细胞性支气管炎（EB）和变应性咳嗽（AC）。

嗜酸粒细胞性气道炎症是激素敏感性咳嗽的重要病理特征。快速控制咳嗽症状和防止疾病进一步进展是激素敏感性咳嗽的最终治疗目标。ICS是治疗激素敏感性咳嗽的推荐药物，联用LABA或FABA对快速缓解咳嗽症状、改善气道炎症和肺功能具有一定的获益。





## 实验室举办激光共聚焦显微镜技术及应用培训

为响应学校科技资源共享理念，以提高实验室科研服务为宗旨，激光共聚焦显微镜技术及应用培训于2月7日上午在越秀校区10号楼1306会议室举行，共有80余名师生参与了本次培训。



本次培训，工程师从“激光共聚焦显微镜在生命科学中的应用”、“激光共聚焦显微镜的原理”以及“如何获得一幅高质量的共聚焦图片”这三个方向着手，为大家介绍了激光共聚焦显微镜的原理、功能以及应用，并详细分析了其功能优势，图文并茂的向大家展示了激光共聚焦显微镜下的不同组织部位。随后，工程师与参与人员进行了深入交流互动。

实验室公共平台将持续向大家提供学习与交流的互动平台，以提升实验室人员自身专业水平和科研能力，欢迎师生们积极参加，共同成长。



## 穿越疫情科学应对——新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识专场交流会

畅谈呼吸之声2023中国慢性呼吸疾病管理系列项目之【新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识专场交流会】于2023年2月11日上午召开。

本次会议由中华医学会哮喘学组牵头，是继《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》发布后第一次全国共识解读会。会议邀请中国咳嗽联盟主席、广州医科大学附属第一医院、实验室赖克方教授与中华医学会呼吸分会副主任委员兼哮喘学组组长、浙江大学医学院附属第二医院沈华浩教授共同担任主席，携手哮喘学组多位撰稿专家一起就新冠病毒感染咳嗽的发病机制、诊断与鉴别诊断和治疗等展开精彩分享与讨论。整场大会以权威真实的学术内容吸引众多医生参与，观看人次高达41000人。现将会议精华为学界同仁整理如下。

### 主席致辞

作为中国首部咳嗽指南的起草者，也是《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》的主要制定者，赖克方教授提出，制定本共识的目的，一方面是根据现有新冠感染后咳嗽的研究对新冠后感染咳嗽的治疗提供建议，规范治疗方案；另一方面是想引起对新冠感染后咳嗽的重视。通过此次专场交流会，希望能够为广大医护提供新冠感染后咳嗽的治疗参考。



沈华浩教授对中华医学会呼吸分会哮喘学组的快速响应，在1个多月便编撰了新冠咳嗽共识表示肯定，同时感谢各位共识专家组成员在新冠咳嗽的发病机制、诊断与鉴别诊断、治疗中的深入探讨。





首都医科大学附属北京朝阳医院黄克武教授、同济大学附属同济医院邱忠民教授以及上海交通大学医学院附属第一人民医院张教授三位专家带来专题分享。

### 01新冠感染咳嗽流行病学与发病机制

作为中国首部咳嗽指南的起草者，也是《新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识》的主要制定者，赖克方教授提出，制定本共识的目的，一方面是根据现有新冠感染后咳嗽的研究对新冠后感染咳嗽的治疗提供建议，规范治疗方案；另一方面是想引起对新冠感染后咳嗽的重视。通过此次专场交流会，希望能够为广大医护提供新冠感染后咳嗽的治疗参考。

感染后咳嗽的主要发病机制包括直接内在诱因和症状加重

目前认为感染后咳嗽的主要发病机制包括：

- 直接内在诱因：广泛的气道炎症、上/下呼吸道上皮损伤
- 症状加重：大量的炎症介质、释放的气道高反应性以及感受器高敏性

其中，气道炎症是感染后咳嗽的核心发病机制！

黄克武 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院

### 02新冠感染咳嗽的临床特征、诊断与鉴别诊断

邱忠民教授分享了新冠病毒感染咳嗽的临床表现与分类，对于不同类型的新冠病毒感染，咳嗽均是常见的症状。新冠后咳嗽根据病程可分为急性、亚急性和慢性咳嗽三类。新冠病毒感染咳嗽的诊断主要依赖于流行病学史与临床病史的询问以及体格检查，抗原或核酸检查为确诊条件。如无抗原或核酸检查条件，根据流行病学史与典型临床表现，可进行临床诊断。急性咳嗽通常不需要进行抗原或核酸检查外的实验室检查，亚急性咳嗽可按感染后咳嗽进行处理，慢性咳嗽参考慢性咳嗽病因诊断流程进行诊断与鉴别诊断。

新冠病毒感染咳嗽的诊断与鉴别诊断流程

流程图展示了从咳嗽（按病程）到确诊条件的判断逻辑，包括询问流行病学史、体格检查、抗原或核酸检查等步骤。

邱忠民 教授  
同济大学附属同济医院

### 03新冠感染咳嗽的治疗

张旻教授指出，新冠咳嗽治疗主要包括了：镇咳、祛痰、抗病毒、抗菌、抗炎等。由于气道炎症和气道上皮损伤、气道高反应性的存在，抗炎治疗对于新冠感染后咳嗽非常重要。临床研究显示，轻症患者吸入布地奈德可以减少急诊就诊率、缩短患者恢复时间，并减轻新冠肺炎早期症状；高危人群吸入布地奈德可以可缩短康复时间，减少新冠肺炎入院或死亡结局。因此共识推荐，对亚急性咳嗽患者如发现嗜酸粒细胞炎症或气道高反应性，建议使用 ICS（吸入糖皮质激素）或 ICS/LABA治疗。对于按普通感染后咳嗽治疗无效者，可以经验性使用 ICS/LABA 吸入治疗。合并基础疾病的患者应维持原有呼吸系统基础疾病的规范治疗。

STOIC临床研究发现：吸入布地奈德可减少急诊就诊率，缩短患者恢复时间，减轻新冠肺炎早期症状

张旻 教授  
上海交通大学医学院附属第一人民医院



## 专题讨论

来自哮喘学组的7位撰稿专家参与了专题讨论（讨论专家按照姓名首字母排序）：

广州医科大学附属第一医院【陈如冲教授】

华中科技大学附属同济医院【刘辉国教授】

浙江大学医学院附属第二医院【李雯教授】

河南中医药大学第一附属医院【李素云教授】

广州医科大学附属第一医院【谢佳星教授】

同济大学附属同济医院【余莉教授】

浙江省中医院【张弘教授】



此次讨论环节共涉及四个问题，各位专家结合自身临床经验，围绕问题各抒己见，分享观点。

### Q1. 新冠病毒感染相关咳嗽与其他呼吸道病毒感染后咳嗽在临床特征和发生机制上有哪些差异？

新冠病毒感染和其它病毒感染的临床特征基本类似，但是黏液高分泌更为明显，有部分患者表示咳嗽症状更为剧烈，感染后咳嗽周期更长。

### Q2. 新冠病毒可诱发诱发嗜酸粒细胞性支气管炎、咳嗽变异性哮喘、变异性咳嗽、上气道咳嗽综合征等如何进行鉴别诊断？

新冠感染后在亚急性阶段便可诱发CVA, EB, UACS和GERC, 鉴别诊断可参考最新版咳嗽指南。

### Q3. 哪些实验室指标/生物标志物可用于评估和预测新冠病毒咳嗽的疗效与预后？

FENO检测、诱导痰计数、嗜酸性粒细胞均可作为指标进行评估，但不少患者虽然FeNO和嗜酸粒细胞正常，但是气道高反应明显，需要干预治疗。对于感染后咳嗽敏感性很高的患者，治疗干预有效后可在2-3周后恢复正常。

### Q4. 针对新冠病毒感染相关性咳嗽,常规的药物治疗方案是什么?ICS/LABA在新冠咳嗽的抗炎价值如何？

新冠咳嗽常规治疗包括了镇咳、祛痰、抗感染和抗炎治疗等方案。国外文献报道新冠急性期感染使用激素可以降低重症和住院率，而对于新冠咳嗽患者提早使用ICS/LABA可以在早期减少气道炎症，有效控制症状。有专家表示，对于新冠感染后急性期咳嗽、无基础呼吸病患者，会使用低剂量ICS/LABA（如布地奈德/福莫特罗）进行治疗；而如果有哮喘等基础病患者，会升级到高剂量ICS/LABA；如果是正在降阶梯治疗的患者，会恢复到起始的规范化治疗剂量。

## 会议总结

赖教授对大会进行了总结，感谢各位讲者专家的精彩分享，相信新冠咳嗽共识的发布和学习能为后续新冠病毒感染咳嗽的机制及临床治疗研究指明方向。

至此，本次【新型冠状病毒感染咳嗽的诊断与治疗专家共识专场交流会】完美收官，感谢大家的关注！





## 郭德银

### 广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室

郭德银，教授，博士生导师。1995年在德国布伦瑞克理工大学生物系获得理学博士学位，历任武汉大学基础医学院院长和病原生物学教授、武汉大学现代病毒学中心主任（兼病毒学国家重点实验室副主任）、中山大学医学院（深圳校区）院长和教授，现任广州实验室研究员和广州医科大学特聘教授，兼任中国微生物学会副理事长。曾获国家杰出青年基金、科技部创新人才领军人才、国家万人计划领军人才、广东省医学领军人才等人才项目以及国家“973”项目（首席科学家）和国家重点基金等研究项目。主要呼吸道RNA病毒（聚焦冠状病毒）感染致病机制以及抗病毒药物，在Nature Immunology、Science Translational Medicine、Cell、Cell Research、PNAS、Cancer Research、Hepatology等主流学术期刊发表一系列学术论文，所研发的抗新冠口服药物Shen26正在II/III期临床试验阶段。



# 产学研

Industry-University-Research Cooperation

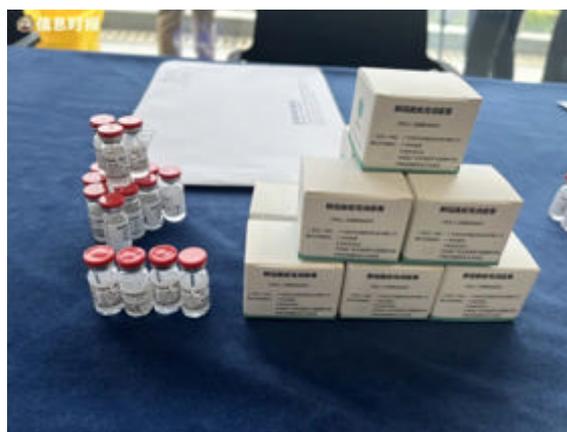
## 鼻喷新冠奥密克戎疫苗，来了！

由广州恩宝生物医药科技有限公司牵头，联合广州实验室、生物岛实验室、中科院广州生物医药与健康研究院、呼吸疾病国家重点实验室等单位共同应急攻关，研制的新型疫苗产品——**鼻喷新冠奥密克戎疫苗**(重组人5型腺病毒载体)，**已完成临床前研究，在志愿者中进行了应急鼻喷**，安全有效，已向国家药品审评中心递交正式临床试验申请。

该疫苗以非致病腺病毒为载体开发针对变异株的新冠疫苗，**对新冠奥密克戎目前出现的变异株有良好的免疫原性，对人体保护效果好**。鼻喷接种安全方便，无痛无创，对接种者构筑三重免疫保护(呼吸道粘膜免疫、全身体液免疫和细胞免疫)。



志愿者试接种疫苗



团队研发的“鼻喷新冠奥密克戎疫苗”即将进入临床试验阶段

该疫苗由生物岛实验室疫苗中试平台完成工艺的开发研究工作，**正在积极配合企业申请临床批件**。

SKLRD



[www.jthoracdis.com](http://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



Impact Factor  
3.005