



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

SKLRD

State Key Laboratory of Respiratory Disease

通讯

2024年4月第二期（总第48期）



焦点关注：

- 实验室3位学者入选“中国高被引学者”榜单
- 实验室与澳门科技大学共建——“大规模呼吸疾病流行病预测预警与医学大数据人工智能应用实验室”年度学术研讨会





# 呼吸疾病全国重点实验室通讯

2024年4月第二期（总第48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

实验室与澳门科技大学共建—“大规模呼吸疾病流行病预测预警与医学大数据人工智能应用实验室”年度学术研讨会.....	01
文化建设启新程—实验室举办“以花之名，共赴美好”三八节插花活动.....	06
王晓建教授学术讲座：肺动脉高压遗传门诊—从基础到临床实践.....	08
“中国高被引学者”榜单 实验室3位学者入选.....	08
Kwang Chul Kim 教授学术讲座—MUC1: a secret molecule in airway.....	09
第十届肺血管病诊疗学习班会议成功举办.....	11

## 科研进展

张天宇教授团队揭示肠道菌群代谢产物吲哚丙酸抑制结核分枝杆菌的新机制.....	19
钟南山院士率领团队揭示新冠病毒包膜蛋白诱发气道上皮损伤与气道炎症的分子机制.....	20
钟南山、杨子峰团队国产首个单药使用的新冠主蛋白酶抑制剂基础和临床研究新成果连登国际一流期刊.....	22
冯立强研究员团队在腺病毒单克隆中和抗体研究取得进展.....	27
【肺结节新思路】何建行/梁文华团队STTT发表PD-1抑制剂治疗肺癌早期磨玻璃病灶的疗效及免疫动态.....	28

## 课题组风采

课题组风采—卢文菊课题组.....	33
-------------------	----

## 开放交流

品呼吸医学之魅力，感科学技术之新奇—呼吸健康科普基地顺利举办广州市华颖外国语学校科普开放日活动.....	39
呼吸健康科普基地联合广东省科技图书馆顺利举办“健康总动员，探究DNA实验”科普研学活动.....	41
健康睡眠，人人共享—呼吸健康科普基地顺利开展世界睡眠日科普义诊活动.....	42
科技筑梦，赋能成长—呼吸健康科普基地举办广州市第五中学校外科普研学活动.....	44
触发青春灵感，点亮科研之路—呼吸健康科普基地走进广州市一三中学陶育实验学校...	46
走进实验室，一“呼”一“吸”间感受医学科技之美—呼吸健康科普基地顺利举办广东实验中学科普研学开放日活动.....	47
敬老爱老 暖心夕阳—呼吸健康科普基地走进和熹会颐养中心开展义诊服务.....	49
呼吸健康科普基地进校园—“科技引领强国梦，智创赋能慧成长”东风实验学校科技文化节...	52

## 青年才俊

程章恺—广州医科大学呼吸疾病全国重点实验室.....	53
梁书鑫—广州医科大学呼吸疾病全国重点实验室.....	54

## 产学研

胸腔镜机器人手术迈入单孔时代—广医一院顺利完成国内首个单孔机器人胸外科注册临床试验入组.....	55
--	----



## 实验室与澳门科技大学共建——“大规模呼吸疾病流行病学预测预警与医学大数据人工智能应用实验室”年度学术研讨会

2024年3月7日，实验室与澳门科技大学共建——“大规模呼吸疾病流行病学预测预警与医学大数据人工智能应用实验室”2023年度学术研讨会在广医一院大坦沙院区圆满召开。



首先，实验室杨子峰主任对各位专家的到来表示热烈欢迎，并逐一介绍与会人员。参会专家有广州实验室主任、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心主任钟南山院士，澳门科技大学姜志宏副校长，国家呼吸系统疾病临床医学研究中心郑劲平副主任，特邀专家陈允熙，Arlindo Oliveira, Ana Teresa Freitas，广州医科大学公共卫生学院杨巧媛副院长，广州实验室李亦学教授，实验室联合主任杨子峰、韩子天教授及PI钱涛，张静华，王泽老师等。



随后，钟南山院士作大会欢迎辞。其首先肯定了实验室2023年度成果，并指出后新冠疫情时代，疫情监测预警预测同样重要，展望未来我们将继续加强与国内外同行的交流，深化国际合作，共同推进实验室的建设和发展，努力在呼吸疾病领域取得更多突破性成果，共同提升全球呼吸疾病防控水平。



特邀主题报告环节由郑劲平教授主持，Arlindo教授作*Artificial intelligence: Where do we go from here?*主旨报告。Arlindo教授探讨了人工智能技术的最新进展及其在多个领域的应用，特别强调了深度学习、机器学习、自然语言处理和计算机视觉的突破。报告中提到了重要的技术革新，如卷积神经网络、Transformer模型、大型语言模型，以及它们对未来技术方向的影响。此外，讨论了人工智能在提高效率、加强数据分析和推动创新方面的潜力。通过这些进展，我们预见人工智能将如何塑造未来的工作和生活。



特邀专家Arlindo教授报告及与专家们深入交流



经过激烈的学术讨论后，由实验室联合主任韩子天教授主持工作汇报环节。

杨子峰教授率先介绍了2023年度实验室取得的成果，主要围绕平台建设，学术成果，人才引进，国内外交流等方面。报告强调了澳门科技大学和广州医科大学联合建立的大规模呼吸疾病流行病预测预警与医学大数据人工智能应用实验室及其在疾病监测和预警系统开发方面的成就。研究团队通过采用先进的数据分析技术和人工智能模型，对呼吸疾病流行趋势进行了精准预测和预警，提升了公共卫生应急响应能力和疾病管理效率。



钱涛教授作*Wavelet and machine learning method for Pulmonary evaluation*主旨报告。钱教授展示了利用机器学习技术改善肺功能测试质量评估的研究进展。他们专注于通过小波变换和神经网络建立模型，以识别肺功能测试中的各种异常。这项工作基于2017年至2020年在广州医科大学第一附属医院收集的数据，脱敏后通过精确的数据标注和分析，开发了能够快速准确分类肺功能曲线的模型，展现出高达95.16%的准确率和0.9752的F1分数。未来的工作将扩大数据集，探索不同的波形方法和神经网络模型，以进一步提升模型的性能和应用范围。

王泽教授作*Progress of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonia Project*主旨报告。王泽教授重点介绍了人工智能在肺炎检测方面的应用，特别是在应对日益增加的癌症发病率和肺癌高死亡率的背景下。项目强调了早期发现病情的重要性以及目前癌症治疗手段的局限。通过采用人工智能技术，尤其是改进的CenterNet和基于注意力的双尺度融合卷积神经网络，可以更有效地检测和监控检查点抑制剂肺炎（CIP）。项目目前处于数据收集和算法调优阶段，旨在进一步提升诊断效率和准确性。





## 综合报道 News

梁文华教授团队程博博士作*AI Boosts Precise Lung Cancer Management*主旨报告。程博博士汇报了利用放射组学人工智能技术预测婴儿肺癌中表皮生长因子受体（EGFR）突变的研究进展。他们的研究显示，通过集成分子和放射组学生物标志物，可以提高肺结节诊断的准确性。此外，他们还开发了一种病理AI工具，用于快速准确的基因分型，这对于选择适当的肺癌治疗药物至关重要。这些进展展示了AI技术在提高肺癌管理精确度方面的潜力。

张静华教授作*Public Confidence and Governance of Healthcare System in China: in the Era of Digital Technology Empowerment*主旨报告。张静华教授分享了其关于中国医疗系统公众信心的研究成果。该研究基于2021年中国综合社会调查（CGSS）数据库，利用逻辑回归方法分析了影响公众对医疗系统信心的因素，包括社会状态、婚姻状况、患有慢性疾病与否以及个人的医疗体验。研究结果指出，与高社会地位人群相比，中低社会地位人群在COVID-19大流行期间对医疗系统的信心较低。此项研究为提升公共医疗系统信任度和疫苗接种率提供了重要见解。



最后，姜志宏副校长主持了讨论环节。首先邀请特邀专家陈允熙点评，以及听取葡萄牙专家Ana Teresa Freitas、企业代表（广州金域检验医学公司林垂旭总监及腾讯微信团队李聪产品经理）对实验室发展医学与人工智能进行学科交叉研究的建议。



SKLRD



会议最后，钟南山院士指出呼吸病学家，数学家，计算机专家齐聚一堂探讨人工智能方法应用经验是十分难得的，也十分欣喜数学方法与病原预测工作联系在一起。钟院士提出实验室研究方向要有创新，除传染病预测预警外，建议关注慢性呼吸疾病，尤其是COPD和肺癌。同时也寄望实验室日后发挥大湾区及中葡一带一路优势，实现多团队通力合作，在传染病预警预测及医学人工智能研究方向有所突破。





## 文化建设启新程—实验室举办“以花之名，共赴美好”三八节插花活动

春风有信，花开有期，折枝春天赠你。为庆祝第114个“三八”国际劳动妇女节，3月7日下午，实验室举办“以花之名，共赴美好”插花活动，诚邀女教职工赴一场春的约会，把春天扎进花束里，一起聆听花开的声音。

活动开始，花艺老师为在场教职工详细介绍了花材品类、色彩搭配、插制步骤等注意事项，对插花的技巧进行现场讲解和演示，带领大家领略花艺之趣趣在何处。



在花艺老师的指导下，大家充分发挥想象力和创造力，选花、去叶、剪接，再根据不同的色彩、形状有层次地搭配在一起，一枝枝康乃馨、桔梗、玫瑰等，在一修一剪之间，勾勒出一篮篮色彩鲜艳的插花作品，有的错落有致、有的紧凑浓密、有的精致典雅、有的热情奔放……每一份花艺作品都以不同形态展现了大家对生活的热爱、对春的理解。看着自己精心完成的作品，大家纷纷合影留念，记录下这一美丽瞬间。





春意款款，岁月缓缓，以花艺之名，送上对节日的美好祝福。作为实验室2024年文化建设的启动活动，本次插花活动，让女教职工在感受美、欣赏美、创造美的过程中度过了一个愉快的“三八”妇女节，引导大家在辛勤工作之余学会放松心情，享受“花漾”时光，提升艺术审美和生活情趣，增进交流、陶冶情操。



以此次插花活动为契机，2024年开年实验室文化建设迈出有力第一步。接下来，实验室将以文化建设为重点，聚焦精神文化、制度文化、学术文化、行为文化、环境文化，坚持以美育人，以文化人，有序组织开展形式多样、内容丰富、师生喜闻乐见的文化活动，创新形式让各类文化在实验室“动起来”“活起来”“实起来”，着力为大家打造贴心、暖心、走心的文化环境，营造健康、向上、和谐的文化生态，用心增进全体师生的价值认同、使命认同和情感认同，以文化为引领推进实验室高质量内涵式发展。



## 王晓建教授学术讲座—肺动脉高压遗传门诊—从基础到临床实践

3月29日下午，实验室邀请了中国医学科学院阜外医院王晓建教授分享了《肺动脉高压遗传门诊—从基础到临床实践》的学术讲座。此次讲座由汤海洋教授主持。

肺动脉高压与遗传密切相关。近年来，随着致病基因逐渐明晰，肺动脉高压的遗传检测和咨询的需求迅速增长。在此次讲座中王晓建教授从遗传检测可以明确患者病因，协助疾病的诊断、治疗和危险分层；通过识别携带致病性基因突变的患者家属，可以在无任何临床症状前对其进行风险提示和早期预警，并指导家庭生育等几个方面进行介绍。此次讲座从临床意义、目标人群、实施方法和结果解读等方面阐述肺动脉高压遗传检测和咨询的进展及应用。学术报告后，王晓建教授与参会人员就SOX1遗传风险因素和肺动脉高压的关系等问题进行了深入交流。此次讲座干货满满，进展顺利，大家热情发言，收获颇丰。



### 讲者介绍

王晓建，北京协和医学院理学博士，中国医学科学院阜外医院研究员，博士生导师，国家心血管病中心、心血管疾病国家重点实验室固定PI，中国医学科学院青年医学人才。国家心血管病专家委员会右心与肺血管病专业委员会委员，中国优生优育协会母婴心血管结构与代谢专业委员会常务委员，《中国医药导刊》、《中国分子心脏病学杂志》、《罕见疾病杂志》编委，国家自然科学基金、北京市自然科学基金、教育部学位与研究生教育发展中心评审专家。王晓建专注心肺血管疾病遗传机制与精准医学研究，主持十多项国家级、省部级课题，在Lancet Respir Med、Eur Respir J、JAMA Cardiology等国际高影响力杂志发表SCI论文60余篇，获国家发明专利5项；作为主要执笔人编写3部指南/共识；发现多个全新的肺动脉高压致病基因，建立“肺血管病与血栓疾病遗传门诊”，为全国肺动脉高压患者和家属提供遗传咨询和生育指导。

SKLRD



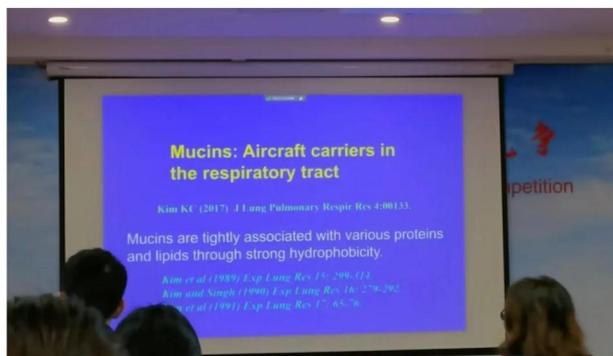
## “中国高被引学者”榜单实验室3位学者入选

近日，爱思唯尔(Elsevier)发布了2023“中国高被引学者”(Highly Cited Chinese Researchers)榜单，广州医科大学共有8位学者上榜，其中实验室钟南山院士、何建行教授、关伟杰教授3位学者入选。此榜单以全球权威的引文与索引数据库Scopus作为中国学者科研成果的统计来源，展示了学者的研究成果在学术或科研领域的影响力，不仅致力于系统性地展示中国科研领域的人才分布现状，而且精准呈现各机构、高校优势学科构成及学术影响力，以及在关键技术研究和各重点领域的顶尖人才。2023“中国高被引学者”上榜共计5801人，来自496所高校、企业及科研机构，覆盖了教育部10个学科领域、84个一级学科。

## KwangChulKim教授学术讲座—MUC1:a secret molecule in airway

近日，实验室邀请了美国亚利桑那大学医学院Kwang Chul Kim教授分享了《MUC1: a secret molecule in airway》的讲座。此次讲座由卢文菊教授和华南师范大学附属中学国际部时汇杰同学主持。

气道黏液由覆盖在呼吸道表面的含有大分子成分的一层薄薄的气道表面液体所组成。黏液的主要功能是通过纤毛运动清除吸入的颗粒物和有害化学物质来保护肺部。黏液由水、离子、黏蛋白以及各种具有抗微生物、抗蛋白酶和抗氧化反应的其他大分子组成。黏蛋白是黏液中的主要蛋白质成分，以分泌型糖蛋白和细胞表面糖蛋白的形式存在。分泌型黏蛋白呈凝胶样主要负责黏液的黏弹性质，这对有效的纤毛运动清除至关重要。细胞表面黏蛋白通过其胞外结构域保护上皮表面免受病原体侵袭，并通过其胞内段调节细胞内信号传导。然而，黏蛋白的确切结构以及调控它们表达的方式尚不完全清楚。

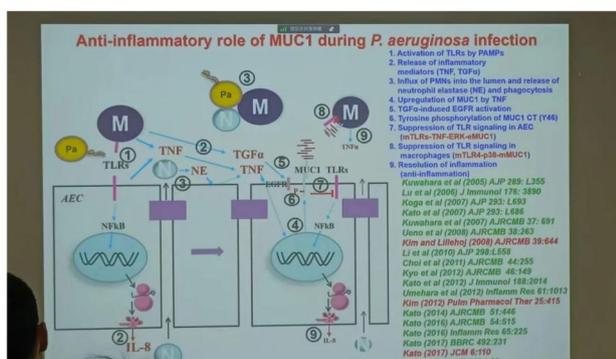


在此次讲座中，Kim教授和与会师生回顾了目前已知的气道黏蛋白的细胞和分子特性，并重点围绕MUC1进行详细阐述。首先，Kim教授将气道黏蛋白视作“呼吸道中的航空母舰”，即通过强疏水性及各种蛋白质和脂类紧密结合，形成高度有序的结构，从而维持气道黏液的正常功能。接着，重点阐述了MUC1的表达、结构、功能，并指出MUC1/Muc1是铜绿假单胞菌的黏附位点，并且在感染期间可通过抑制Toll样受体 (TLR) 5信号传导，显著降低铜绿假单胞菌诱导的IL-



8水平，并抑制NF- $\kappa$ B和MAPK的激活，而MUC1-/-小鼠则无法抵御铜绿假单胞菌感染。他表示MUC1通过其CT段发挥对TLR信号传导的负调控作用，包括抑制除TLR5以外的TLR信号传导（TLR2、3、4、7和9），从而能够显著减轻机体对其他病原体和其他系统引起的炎症反应。此外，他强调血小板活化因子（PAF）、过氧化物（O<sub>2</sub><sup>-</sup>）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、前列腺素F<sub>2a</sub>（PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ）、白三烯C<sub>4</sub>（LTC<sub>4</sub>）、白三烯D<sub>4</sub>（LTD<sub>4</sub>）、ATP、中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）等分子可激活气道杯状细胞黏蛋白的释放，尤其TNF- $\alpha$ 是炎症过程中MUC1水平的关键调节因子，而NE可促进大量TNF- $\alpha$ 生成，从而上调MUC1水平。有趣的是，MUC1依赖性EGFR激活介导了香烟烟雾（CS）诱导的气道杯状细胞化生（GCM）和黏蛋白过度产生，这一发现有望使MUC1成为治疗慢性鼻窦炎和COPD黏液高分泌的靶点。最后，Kim教授对MUC1研究计划作了三个展望：一是开发MUC1类似物的抗炎药物，二是研究MUC1在CS诱导GCM发生发展中的允许作用机制，三是探索MUC1在肺泡2型上皮细胞中的作用，给我们提供了非常清晰的研究方向。

学术报告后，Kim教授与参会人员围绕MUC1在气道黏液高分泌、肺泡再生方向的科学问题进行了深入交流。通过本次会议，参会人员对象道黏蛋白的研究进展和待攻克问题得到了认识。此次讲座干货满满，精彩纷呈，大家踊跃发言，营造了良好的学术氛围。



## 讲者介绍

Kwang Chul Kim, 博士，亚利桑那大学医学院教授兼主任，明商医学院教授和院长，生理学终身教授兼肺黏液研究项目主任，马里兰大学巴尔的摩分校药学和医学终身教授。Kim教授于1979年博士毕业于俄亥俄州立大学医学院，现任美国NIH研究资助审查委员会会员，《Am J Clin Exp Immunol》、《Am J Respir Cell Mol Biol》、《Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol》、《Arch Pharm Res》杂志编委，美国胸科学会、美国生理学会、美国细胞生物学会和欧洲呼吸学会会员。主要研究领域是气道内腔黏液的细胞生物学，气道内腔是肺部的主要保护屏障。Kim教授对气道黏液和黏液纤毛清除进行了一系列的研究，在这一领域做出了巨大贡献，已发表sci论文150篇，授权美国专利3项。



## 第十届肺血管病诊疗学习班会议成功举办

2024年4月19-22日，由实验室、国家呼吸医学中心、广州呼吸健康研究院、广东省血管疾病重点实验室、国家呼吸



大会伊始，首先由大会主席王健教授进行简短开场致辞

广东省VTE联盟年会2024暨第十届肺血管病诊疗学习班会议在广州成功举办。本次会议来自美国、中国七十多位专家学者采取线上、线下会议相结合的形式，围绕肺动脉高压、肺栓塞等肺血管疾病的临床诊治、患者管理及发病机制进行专题授课。近两百人参加线下会议，会议直播点击率破万，会议现场交流热烈，取得了良好的学术交流效果。钟南山院士线上致辞对十年来肺血管病诊疗学习班在推动肺血管病学术交流、规范化诊疗等方面取得的成绩表示肯定。

本次大会希望通过机制研究进展报告和临床诊疗经验分享的方式，与众位专家教授共话本肺血管疾病诊疗领域发展方向，讨论学科尚待解决的问题，交流学术成果，以及药物规范化诊治的探讨。广州医科大学副校长、实验室PI付晓东教授致辞中表示多方携手联动开展学术会议，对交流学术成果，分享临床诊治以及新型药物的治疗经验有重要意义，并对参与和支持会议的专家和同道们表示欢迎和感谢。大会名誉主席、钟南山院士进行视频致辞，钟院士对广州医科大学附属第一医院肺血管病学组长期以来的工作给予肯定，并对本次肺动脉高压专科联盟未来工作寄予期望，规范管理、治疗策略等仍需进一步探索。提出诊疗研究归于临床的重要性，推动转化医学研究。





## 肺血管病发病机制研究进展专场

20日上午，首先进行肺血管病发病机制研究进展专场一，对肺动脉高压发病机制的分子基础研究进展进行了探讨。担任本专场的主持嘉宾有广州医科大学&实验室PI王健教授、付晓东教授、卢文菊教授、南方医科大学南方医院蔡绍曦教授、上海交通大学医学院附属瑞金医院吕安康教授、南方医科大学南方医院刘来昱教授。



精彩的学术探讨，首先由天津医科大学余鹰教授讲述《tRNA与肺动脉高压》报告分析了tRNA研究在肺动脉高压治疗诊治中的前瞻性突破，在研究病理细胞，基因探讨的意义及其广阔的应用前景，也指引了未来医疗发展的方向。

华中科技大学同济医学院胡清华教授带来《STIM1遗传变异与肺动脉高压发病机制》，讲述STIM1遗传变异与肺动脉高压发病机制的研讨，对疾病危险因素控制的重要意义。对遗传方面有了更加深刻的认识，在临床中对于患者的宣教有了更好的数据支持。



接下来广州医科大学&实验室PI王健教授进行《SARS-CoV-2刺突蛋白通过介导肺血管内皮细胞内钙稳态失衡导致肺血管损伤的分子机制》汇报，展示了1. S-RBD可诱导Orail和Piezo1的异常表达和活化，继而促进肺血管内皮细胞损伤和血管重塑。2. S-RBD可通过结合ACE2诱导包含Orail和Piezo1等钙通道在内的蛋白复合体的形成，促进相关通道活化、下游信号转导和功能调控。3. 靶向抑制宿主细胞ACE2-Piezo1/SOCC-[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>，信号轴可有效缓解S-RBD诱导的肺血管内皮细胞损伤和血管重塑。4. 与原始毒株相比，多种主要突变株S-RBD诱导的内皮细胞损伤显著下降，而其对钙稳态的调控能力基本相当等的最新研究进展。

实验室卢文菊教授分享《EIF2AK4与肺动脉高压的关系研究进展》，详细讲述实验室研究中肺动脉高压与EIF2AK4通路关系，对于疾病的因果关系有了进一步的认识，对蛋白质、氨基酸的代谢有新的研究方向，给科研学者们带来了新的视角和启发。



浙江大学医学院柯越海教授分享了前沿热点《肺血管信号调控与代谢性修饰》，详细解析信号通路与临床结合，对靶点的研究，使得临床患者获益。生化代谢产物、异常的代谢与蛋白的修饰、免疫的区域性特征，使得肺血管的信号调控有了新的认识，在此方面有了初步的工作，与时代相结合，AI大模型、空间组等技术提供代谢性修饰角度理解疾病机制的新方法，也为临床干预提供了新的思路。

上海交通大学医学院附属瑞金医院吕安康教授分享了《GRK6与肺动脉高压》。该研究主要表述GRK6是通过调控STAT3信号通路参与肺动脉高压的发生发展，GRK6有可能作为临床治疗肺动脉高压的潜在药物靶点。



南京医科大学陈峰教授探讨了《RNA甲基化、代谢重编程与肺动脉高压》。对未来给予展望：深入研究RNA甲基化修饰和代谢重编程之间的联系，探索两者是否存在协同作用共同参与PH的发生，明确其中的机制将有望为PH的机制研究提供重要线索，同时为未来PH的诊疗提供有效靶点。

## 2024国家心血管中心肺动脉高压专科联盟广东省级联盟讨论会

由广州医科大学附属第一医院&实验室PI刘春丽教授、广东省中医院许银姬教授和东莞市人民医院胡国栋教授担任本专场的主持嘉宾。



广东省级肺动脉高压专科联盟牵头人广州医科大学附属第一医院刘春丽教授做筹建进展工作汇报。

刘春丽教授讲述了肺动脉高压的诊疗路径、规范化诊治的流程，提高基层医院对肺动脉高压疾病的认识，及时发现该类患者，提供肺动脉高压患者转诊的推荐意见，增加基层医院与肺动脉高压专科中心医院的联动。



# 综合报道

News



东南大学附属中大医院章锐锋教授分享了《肺动脉充盈缺损伴肺内多发病灶—是肺栓塞吗？》，通过真实案例的诊治过程，可快速了解诊治过程中所出现的问题，积极探讨其中的误区、遗漏点，可直观感受到临床中所出现的问题以及解决方案。

## 肺血管病诊疗进展专场

20号下午临床诊疗专场的精彩讲题继续。本专场主持嘉宾有南方医科大学南方医院董航明教授、南华大学衡阳医学院王爱平教授、广州医科大学附属第一医院&实验室陈豫钦副研究员、广州医科大学附属第一医院&实验室PI赖宁教授、郑州大学第一附属医院蒋军广教授、广州医科大学附属第一医院&实验室PI彭公永教授、西安交通大学第一附属医院王海燕教授、广州医科大学附属第一医院&实验室PI罗群教授、汕头大学医学院第一附属医院许端敏教授、江门市中心医院全金斋教授、佛山市第一人民医院林家旺教授、广州医科大学附属第一医院魏理教授。本场的讨论嘉宾有番禺中心医院徐轶俊教授、南方医科大学珠江医院肖强教授、南方医科大学南方医院郑华教授、深圳市宝安区人民医院刘尚典教授、南部战区总医院张本教授、北京大学深圳医院叶小强教授。



温州医科大学附属第一医院黄晓颖教授分享了《工程化的间充质干细胞来源的外泌体靶向治疗肺动脉高压的研究》，详细介绍了干细胞治疗肺动脉高压的研究进展。

广州医科大学&实验室PI杨凯教授，分享《膳食纤维饮食对肺动脉高压的疗效评价和机制探索》，为大家揭示了饮食疗法对肺动脉高压并发症的运用，肠道微生物对患者进行诊治。利用其代谢方面的优势，限制疾病的发展进程。

SKLRD



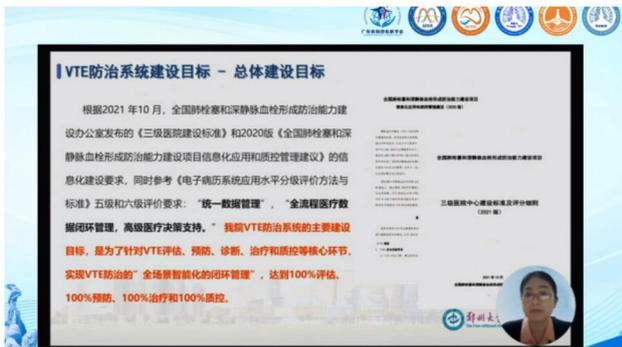
广州医科大学&实验室PI梁书鑫教授分享了《肺动脉高压动物模型与疾病机制研究》。广州医科大学附属第一医院&实验室PI刘春丽教授探讨了《早期充分的肠外前列环素治疗在肺动脉高压中的应用》。



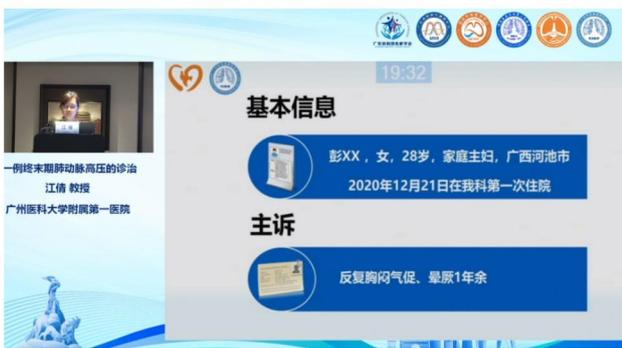
四川大学华西医院陈玉成教授讲述了《肺动脉高压的风险评估及应用》，给予临床工作者详细的诊治危险分层流程。广州医科大学附属第一医院&实验室PI洪城教授讲述了《脑出血遇到急性肺栓塞的处理经验分享》，结合自身肺动脉高压诊疗经验，通过案例的分享，见证了临床中不同学科对于疾病救治的差异，给予广阔的思路。



深圳市人民医院傅应云教授的《围产期VTE处理决策》结合自身肺动脉高压诊疗经验向大家详细讲解了围产期VTE处理的策略、危险分层和处理方式，突破固有思维，因异而变。广州医科大学附属第一医院&实验室PI刘春丽教授向大家分享《间质性肺病相关肺动脉高压的诊治进展》。



郑州大学第一附属医院程哲教授给大家分享《VTE防治全场景智能化信息化闭环管理》。广州医科大学附属第一医院黄杰周教授分享《内膜剥脱术在肺动脉高压中的临床应用》，对内膜剥脱术的治疗措施在临床治疗中的实际应用分享经验，适应症以及并发症、注意事项等进行了详细的讲解。



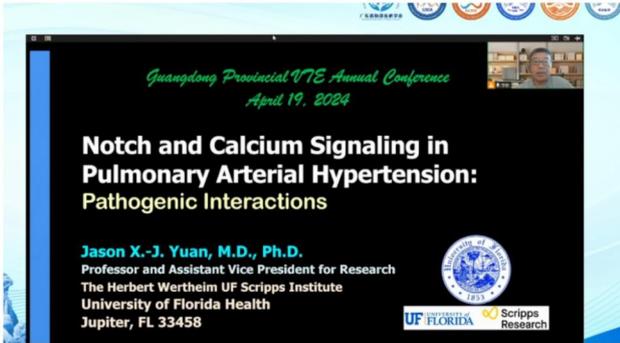
广州医科大学附属第一医院江倩博士的《一例终末期肺动脉高压的诊治》，突出展示了对于肺动脉高压的早期发现与诊治的重要性，同时也给予末期肺动脉高压的患者新的希望。各讨论嘉宾也发表了自身的疑问与见解，收集新的观点，使得未来再次遇到时有更好的诊治方案。





## 肺动脉高压发病机制研究进展

21号线上会议我们将对肺动脉高压疾病的发病机制以及诊疗有更深入探讨。本场会议主持嘉宾由陆军军医大学新桥医院王关嵩教授、中南大学药学院胡长平教授、北京朝阳医院李积凤教授、广东省人民医院姚桦教授、实验室PI王健教授、孟昭杰教授、赖宁教授、王涛教授、刘春丽教授、林子英副研究员、江倩副研究员等。



美国佛罗里达大学斯克利普斯研究所袁小剑教授分享《Notch and Calcium Signaling in Pulmonary Arterial Hypertension》。深圳大学荀德明教授分享《血浆cfRNA高通量检测及临床转化研究》。



南方科技大学卞劲松教授分享《ErbB3调控肺动脉高压发生的机制研究》。浙江大学基础医学院杨隽教授分享 Leveraging clues from stem cells to treat pulmonary arterial hypertension.



广州医科大学附属第一医院&实验室陈豫钦副研究员分享《COPD合并肺动脉高压临床风险评估和生存预测的多中心研究》。广州医科大学附属第一医院&实验室张晨婷副研究员分享《肺动脉高压中微生态的研究进展》。

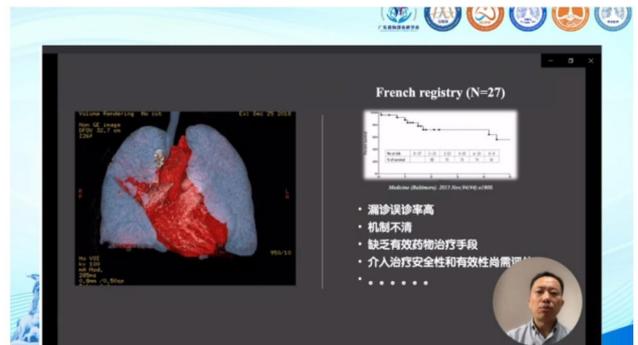


# 综合报道

## News



北京阜外医院柳志红教授分享《中国肺动脉高压诊治临床路径解读-诊断篇》。广东省人民医院张曹进教授分享《先心病相关肺高压诊治进展》。



同济大学附属东方医院季颖群教授分享《以PERT为引领，优化高危肺栓塞诊治》。四川省人民医院曹云山教授分享《纤维纵隔炎导致肺血管狭窄的诊治进展》。



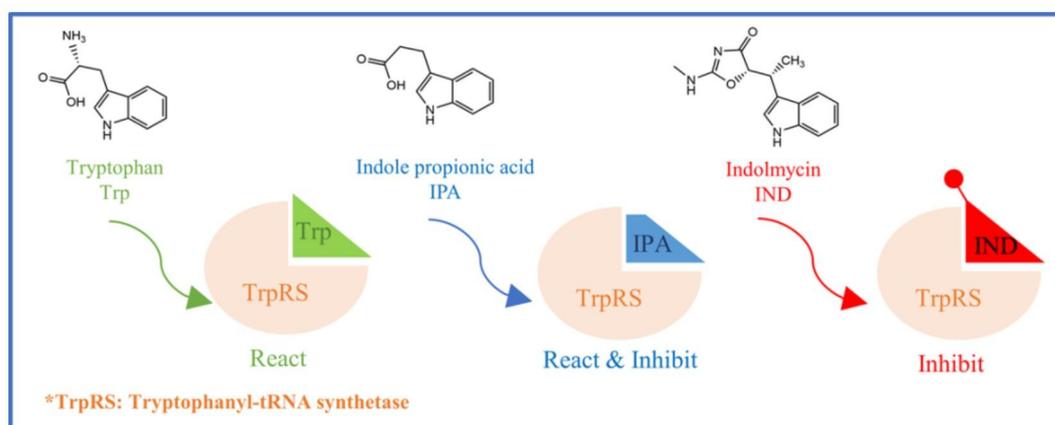
重庆医科大学附属第一医院黄玮教授分享《艾滋病相关肺动脉高压艾滋病相关肺动脉高压》。

大会主席王健教授进行简短的会议总结，本次广东省VTE联盟年会2024暨第十届肺血管病诊疗学习班会议取得了丰硕的成果，此次会议拉开了各省级医院建立更为完善的院内VTE防治、肺血管疾病防控体系的序幕，将推动肺动脉高压诊治、VTE防治水平再上一个台阶，进一步规范肺血管疾病预防和诊治实践，切实有效的提升此类疾病的认识和防治水平，为我省对肺血管疾病防治工作的开展奠定了坚实的基础。本次线下会议交流热烈、线上直播点击火爆，从事肺动脉高压、VTE基础研究和临床诊治的著名专家围绕肺动脉高压、肺栓塞等肺血管疾病的发病机制及临床诊治进行专题授课，为参会人员呈现了一场精彩的学术盛宴。为期两天的广东省VTE联盟年会2024暨第十届肺血管病诊疗学习班会议圆满落幕，取得了良好的学术交流成果。



## 张天宇教授团队揭示肠道菌群代谢产物吲哚丙酸抑制结核分枝杆菌的新机制

近日，实验室PI张天宇课题组在*ACS Infectious Disease*期刊发表了题为“Indole propionic acid disturbs the normal function of tryptophanyl-tRNA synthetase in *Mycobacterium tuberculosis*”，该研究揭示了肠道菌群代谢产物吲哚丙酸（IPA）可以通过干扰结核分枝杆菌（简称结核菌）色氨酰-tRNA合成酶（TrpRS）的正常功能来发挥其对分枝杆菌的抑制作用。结核病是由结核菌感染所引发的传染性疾病。除新型冠状病毒肺炎外，结核病是目前世界上单一病原体导致死亡人数最多的疾病，是全球重大公共卫生问题之一。IPA是由肠道菌群产生的一种代谢产物，是色氨酸的脱氨产物，在体外和体内对结核菌具有活性（Negatu, D. A., et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2018）。先前Thomas Dick课题组证实IPA可以通过模拟色氨酸作为邻氨基苯甲酸合成酶的变构抑制剂，通过阻断结核菌中色氨酸的合成来发挥其抗菌作用（Negatu, D. A., et al., *mBIO*, 2019）。在本研究中，研究人员揭示了IPA对结核菌的新作用机制：IPA可以与结核菌TrpRS结合并干扰其催化活性来发挥其抑菌作用。TrpRS在细菌中催化两步反应：第一步通过水解ATP激活色氨酸形成色氨酰-AMP，第二步将活化的Trp转移到tRNA<sup>Trp</sup>产生Trp-tRNA<sup>Trp</sup>。具体而言，研究团队通过前期调研发现使用IPA和结核菌TrpRS抑制剂吲哚霉素筛选的耐药突变结核菌中都具有相同的基因突变，这引起了研究人员的注意，从而提出IPA作为色氨酸的结构类似物能够占据TrpRS的色氨酸口袋发挥其抑菌作用的假说。在本研究中，研究人员发现IPA可以对接到结核菌TrpRS的色氨酸结合口袋，并通过等温滴定量热法进一步证实了这一点。在基因水平，野生型trpS在结核菌中过表达使IPA对结核菌的最小抑制浓度升高了32倍，而在耻垢分枝杆菌中敲低trpS使其对IPA更加敏感。另外，在培养基中添加色氨酸可消除IPA对结核菌的抑制作用。最后，通过生化反应证明TrpRS在缺乏色氨酸作为底物的反应中仍能催化IPA和ATP转化为焦磷酸，但相较于TrpRS生理底物色氨酸，IPA与TrpRS的结合能力较弱，被催化的反应速率较慢，最终表现出IPA对TrpRS正常催化功能的抑制和干扰。而IPA对TrpRS的干扰会阻碍结核菌中蛋白质的合成，最终表现为IPA对结核菌生长的抑制。



综上，该研究揭示了IPA对结核菌的新作用机制，即IPA可以与TrpRS结合并干扰其催化活性从而发挥其抑菌作用。这些发现不仅加深了我们对药物如何对抗结核菌的理解，还为抗结核药物的设计和优化开辟了新的可能性。中国科学院广州生物医药与健康研究院硕士生韩星丽为该论文的第一作者，张天宇研究员和H.M. Adnan Hameed助理研究员为该论文的通讯作者。该研究也得到了中国工程院院士钟南山、熊晓犁研究员的支持。该研究成果得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、广东省基础与应用基础研究基金等项目的资助。



## 钟南山院士率领团队揭示新冠病毒包膜蛋白诱发气道上皮损伤与气道炎症的分子机制

2024年3月25日，钟南山院士与中山大学周文良教授团队在Nature旗下国际权威学术期刊《*Signal Transduction and Targeted Therapy*》在线发表了题为“SARS-CoV-2 envelope protein impairs airway epithelial barrier function and exacerbates airway inflammation via increased intracellular Cl<sup>-</sup> concentration”的原创性研究论文。该研究发现新型冠状病毒（SARS-CoV-2）包膜（envelope, E）蛋白可显著破坏气道上皮紧密连接，并通过抑制氯离子通道囊性纤维化跨膜传导调节因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR）的离子转运功能引发气道上皮细胞内氯离子异常累积，进而诱发气道炎症反应。该研究为揭示E蛋白在SARS-CoV-2感染过程中的致病机制提供了新的视角。实验室钟南山院士、关伟杰教授及中山大学生命科学学院周文良教授为论文通讯作者，实验室徐建邦博士后、关伟杰教授及中山大学生命科学学院张艺林副教授为论文第一作者。该研究得到了国家自然科学基金优秀青年科学基金项目、广州呼吸健康研究院-哈佛医学院联合科研专项项目、广东省钟南山医学基金会科研资助基金、广东省科技计划-广东省药用功能基因研究重点实验室等项目资助。此外，本研究在SARS-CoV-2感染的小鼠模型实验方面得到了实验室赵金存教授团队的大力支持。

[nature](#) > [signal transduction and targeted therapy](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | [Open access](#) | Published: 25 March 2024

### SARS-CoV-2 envelope protein impairs airway epithelial barrier function and exacerbates airway inflammation via increased intracellular Cl<sup>-</sup> concentration

[Jian-Bang Xu](#), [Wei-Jie Guan](#) , [Yi-Lin Zhang](#), [Zhuo-Er Qiu](#), [Lei Chen](#), [Xiao-Chun Hou](#), [Junqing Yue](#), [Yu-Yun Zhou](#), [Jie Sheng](#), [Lei Zhao](#), [Yun-Xin Zhu](#), [Jing Sun](#), [Jincun Zhao](#), [Wen-Liang Zhou](#)  & [Nan-Shan Zhong](#) 

[Signal Transduction and Targeted Therapy](#) **9**, Article number: 74 (2024) | [Cite this article](#)

图1. 研究论文首页截图

SARS-CoV-2感染引起的新冠肺炎（COVID-19）曾一度引起了全球疫情大流行，对公共卫生安全和经济发展造成了重大威胁。尽管当前临床上对COVID-19的治疗药物需求相对减少，但在人类与SARS-CoV-2长期共存的大背景下，SARS-CoV-2引起呼吸系统损伤的机制和相关特异性药物的开发仍需持续推进。目前，SARS-CoV-2如何损伤宿主上皮屏障功能并引起持续性气道炎症发生发展的机制仍不甚明确。

SKLRD



作为黏膜固有屏障的重要组成部分，紧密连接广泛存在于上皮或血管内皮细胞间连接的最顶端，它将细胞的顶膜面与基底膜面分开，并通过形成天然物理屏障来维持细胞的极性和稳态。细胞紧密连接可受到病毒和细菌等病原体以及促炎介质的威胁，是多种病原微生物从细胞旁路侵入机体的先决条件。因此，由紧密连接结构和功能受损引起的屏障功能的改变会引起黏膜上皮通透性增加，进而推动了疾病的进展。本研究首次发现了SARS-CoV-2 E蛋白可导致多种紧密连接蛋白表达下调，进而破坏气道上皮屏障功能。有趣的是，本研究发现SARS-CoV-2 E蛋白与宿主细胞紧密连接蛋白claudin-4和occludin之间存在直接相互作用，这提示了E蛋白对紧密连接的破坏可能存在更深层次的机制，值得进一步研究。

此外，本研究发现SARS-CoV-2 E蛋白虽然不影响CFTR的表达，但可通过上调磷酸二酯酶4（phosphodiesterase 4, PDE4）的表达，导致细胞内cAMP水平下降，从而通过抑制CFTR的功能引起细胞内氯离子稳态失衡，进而通过激活下游的氯离子敏感蛋白——血清糖皮质激素调节激酶1（serum glucocorticoid regulated kinase 1, SGK1）介导下游NF- $\kappa$ B炎症信号通路活化，最终诱导持续性气道炎症反应的发生。

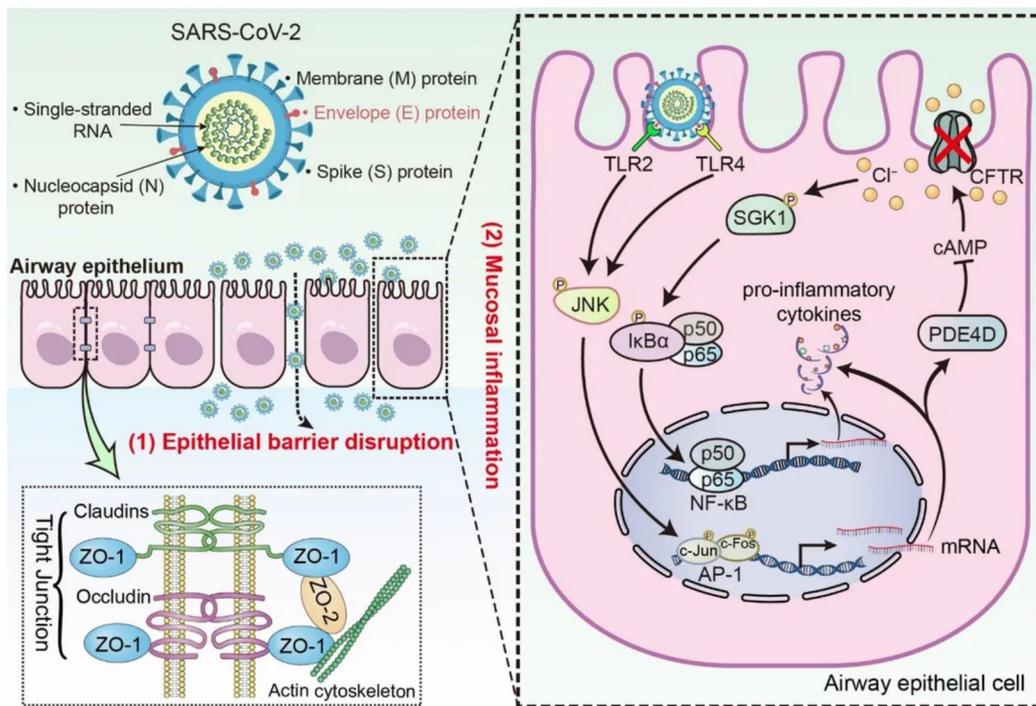


图2. SARS-CoV-2 E蛋白破坏气道上皮屏障功能并通过细胞内氯离子调控呼吸道上皮炎症的机制模式

需要指出的是，该联合研究团队已在多种病原体模型中发现氯离子-SGK1信号通路可介导炎症反应迁延不愈，其中揭示SARS-CoV-2核衣壳（nucleocapsid, N）蛋白介导的持续性气道炎症病理新机制的研究论文以封面论文的形式发表于《Signal Transduction and Targeted Therapy》，并入选中国科协第八届优秀科技论文。本研究在SARS-CoV-2 E蛋白中进一步证实了这一现象，并在此基础上，首次发现TLR2/4-JNK-AP-1信号也参与了氯离子信号的调节，从而丰富和完善了这一理论。虽然SARS-CoV-2的E蛋白和N蛋白通过不同的方式影响了CFTR离子通道的离子转运功能，但是有趣的是，二者殊途同归，都最终通过影响细胞内的氯离子水平进而诱发后续的炎症反应，进一步提示氯离子在细胞内可能发挥病理性第二信使的作用。这也为SARS-CoV-2感染所引起的气道炎症性疾病提供了新的干预靶点和防治策略。



## 钟南山、杨子峰团队国产首个单药使用的新冠主蛋白酶抑制剂基础和临床研究新成果连登国际一流期刊

新冠病毒持续变异，新冠治疗仍需要寻求更优的方案满足人民健康的需求，小分子药物是抗击新冠的优先选择。另一方面，老年患者往往合并基础疾病需同时服用多种药物，且进口药物价格高昂影响治疗可及性。因此，研发安全、价宜的国产单药治疗新冠非常重要。来瑞特韦片(Leritrelvir, 研究代号: RAY1216)正是这一背景下开发的国内首款无需联用利托那韦靶向新冠病毒主要蛋白酶(主蛋白酶, Main protease, M<sup>Pro</sup>)的小分子化学药物,是具有自主知识产权的原创1类创新药,适应症为轻中度新型冠状病毒感染(COVID-19)的成年患者。

实验室钟南山-杨子峰团队,联合广东众生睿创生物科技有限公司、广州医科大学附属第一医院、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、中国科学院广州生物医药与健康研究院、国内多家大型三甲医院等多方合作单位,经过不懈的坚持和努力,全方位揭示来瑞特韦的抗病毒效果及机制、酶活抑制动力学特征与药代动力学性质的提高等亮点,至成功完成全国多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床III期试验研究,全链条、完整、严谨地完成了从基础至临床的科学研究。

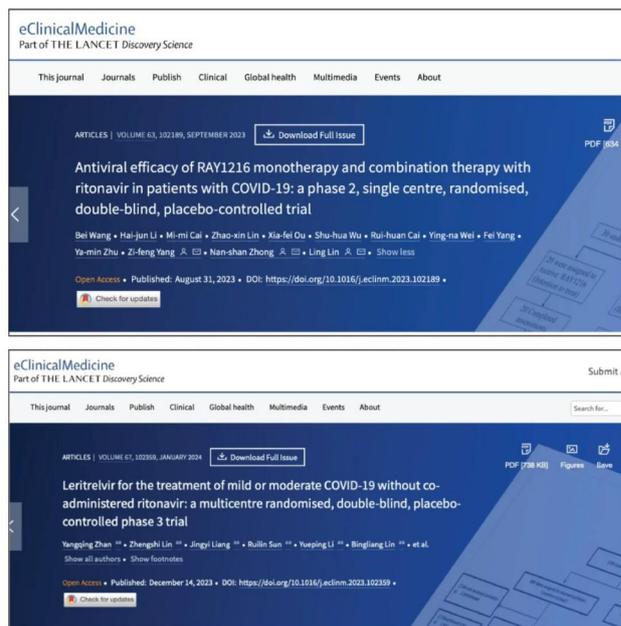
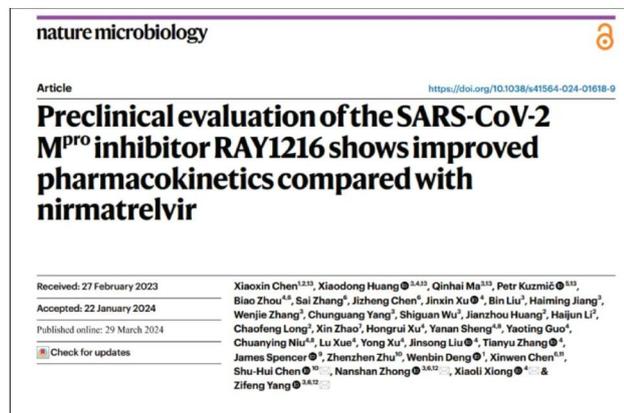


图1. RAY1216的基础研究及临床试验文章发布

来瑞特韦在体内外的基础实验中表现与PF-07321332相当水平的抗病毒药效。来瑞特韦对SARS-CoV-2变异株均显示出良好的抗病毒活性, EC<sub>50</sub>均处于低水平的纳摩尔级别;能够有效抑制各种变异株在Vero E6细胞中的增殖复制,显著降低病毒滴度水平。在SARS-CoV-2感染的K18-hACE2转基因小鼠模型中,来瑞特韦的治疗不仅有效地提高感染小鼠的生存保护率,也显著降低了小鼠肺部的病毒载量,减缓了由病毒感染导致的体重减轻和改善了感染肺损伤病理变化的表征。研究还利用了复制子方法验证了来瑞特韦对于目前强耐药3CLpro的突变体L50F/E166V仍然保持较好的抑制作用 (EC<sub>50</sub>=233±4 nM)。



在SD大鼠和ICR小鼠模型上进行了来瑞特韦的药代动力学测试，以口服灌注或注射方式且不联用利托纳韦的情况下，实验结果证明来瑞特韦具有优秀的药代动力学性质（DMPK）。来瑞特韦在体内的药物血浆暴露量高于对照药物PF-07321332，体内清除率低，代谢半衰期长。来瑞特韦优秀的DMPK表现为日后在临床上的单药使用提供了有力的科学证据。

研究在原子结构层面和化学动力学上明确了RAY1216抑制Mpro的机制。团队通过酶活抑制动力学分析测得来瑞特韦对SARS-CoV-2的主蛋白酶的抑制常数为 $K_i=8.4$  nM，药物在靶点的停留时间至少为104分钟，远长于辉瑞Nirmatrelvir (PF-07321332)的9分钟。研究解析了RAY1216-Mpro复合物的晶体结构，确证了RAY1216的酰胺胺弹头以共价方式结合在Mpro催化位点145位的半胱氨酸上。相对于辉瑞Nirmatrelvir，RAY1216与靶点相互作用更多，抑制复合物更加稳定，使得其靶点停留时间更长，抑制更彻底。这些数据充分解释了RAY1216的抗病毒功能。

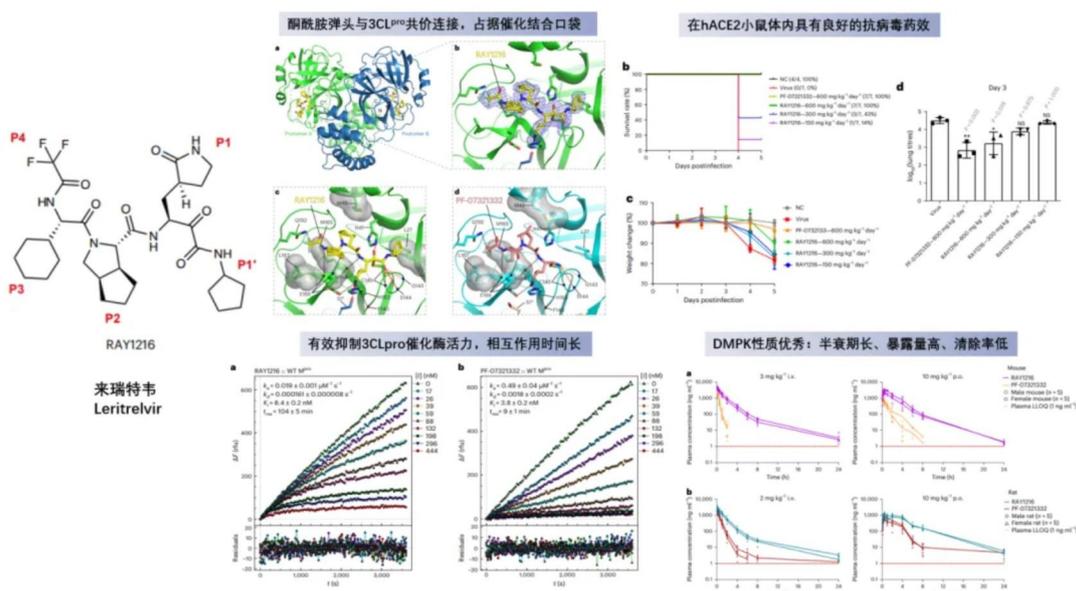


图2. 来瑞特韦在体外的抗病毒效果与药代验证及作用机制研究

上述基础研究成果以“**Preclinical evaluation of the SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> inhibitor RAY1216 with improved pharmacokinetics compared to nirmatrelvir**”为题发表在《*Nature Microbiology*》(IF=28.3)。论文通讯作者是钟南山院士和杨子峰教授、中国科学院广州生物医药与健康研究院熊晓犁教授等。广东众生睿创生物科技有限公司/中山大学药学院（深圳）陈小新博士、广州医科大学附属第一医院黄晓东硕士、马钦海副研究员以及美国BioKin公司的Petr Kuzmič博士担任论文的第一作者。研究获得了广州实验室陈新文教授/陈继征教授团队、中国科学院广州健康院刘劲松教授与许永教授团队等大力的合作支持。研究的蛋白结构数据在上海光源B10U2线站获得，线站为蛋白晶体衍射数据的收集提供了大力的支持。

来瑞特韦II期临床研究于2022年8月-10月在三亚中心医院开展，入组指标为实验室确诊SARS-CoV-2感染不超过120小时（5天），并且在随机分组前72小时内，病毒ORF1ab和N基因qPCR检测Ct值 $\leq 30$ 的患者，随机接受来瑞特韦400 mg TID、来瑞特韦200 mg联合利托那韦BID或安慰剂（各20例）治疗，主要终点为病毒核酸检测转阴时间。三组人群的基线临床特征均衡，入组时的中位病毒载量为 $8.1 \log_{10}$ 拷贝/mL。结果显示，来瑞特韦片单药400 mg TID组、来



# 科研进展

## New achievement

瑞特韦片200 mg 联合 利托那韦组核酸转阴时间较安慰剂组分别缩短4.2天 (P=0.006)、4.6天 (P<0.001)；其他有效性指标在给药后24小时，来瑞特韦组的病毒RNA载量比安慰剂组低0.8 log<sub>10</sub>拷贝/mL (P=0.031)。此外，与基线值相比，来瑞特韦组和来瑞特韦+利托那韦组在72小时的病毒RNA载量降幅分别比安慰剂组大1.09和1.14 log<sub>10</sub>拷贝/mL (来瑞特韦单药组vs.安慰剂, P=0.0009；来瑞特韦联合 利托那韦组vs.安慰剂组, P=0.0004)。此外，来瑞特韦单药组14项新冠临床症状恢复时间表现出较安慰剂组显著缩短的趋势 (247.0 小时 vs. 382.9 小时, P=0.035)。三组均未报告严重不良事件。安慰剂组、来瑞特韦组和来瑞特韦+利托那韦组治疗相关不良事件的发生率分别为20%(4/20)、0%和5%(1/20)。基于以上结果，初步证明了来瑞特韦单药组的可行性，因此选择400 mg TID作为三期临床的给药方案。

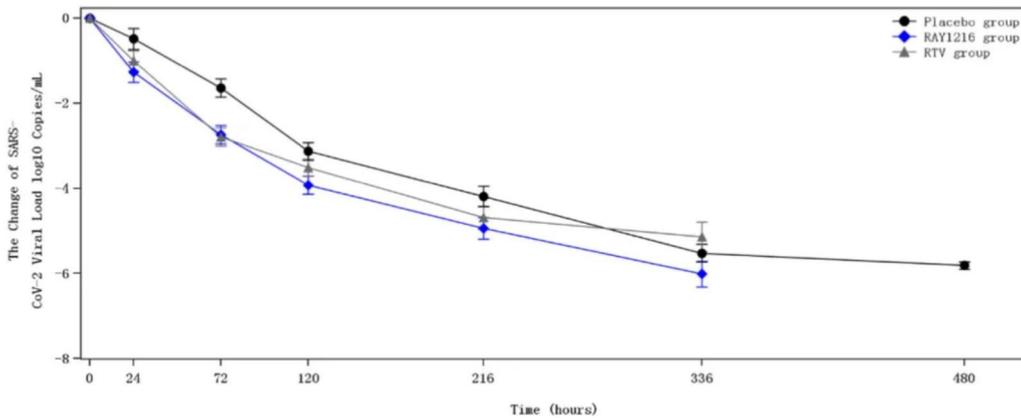


图3. 来瑞特韦II期临床试验病毒RNA载量变化

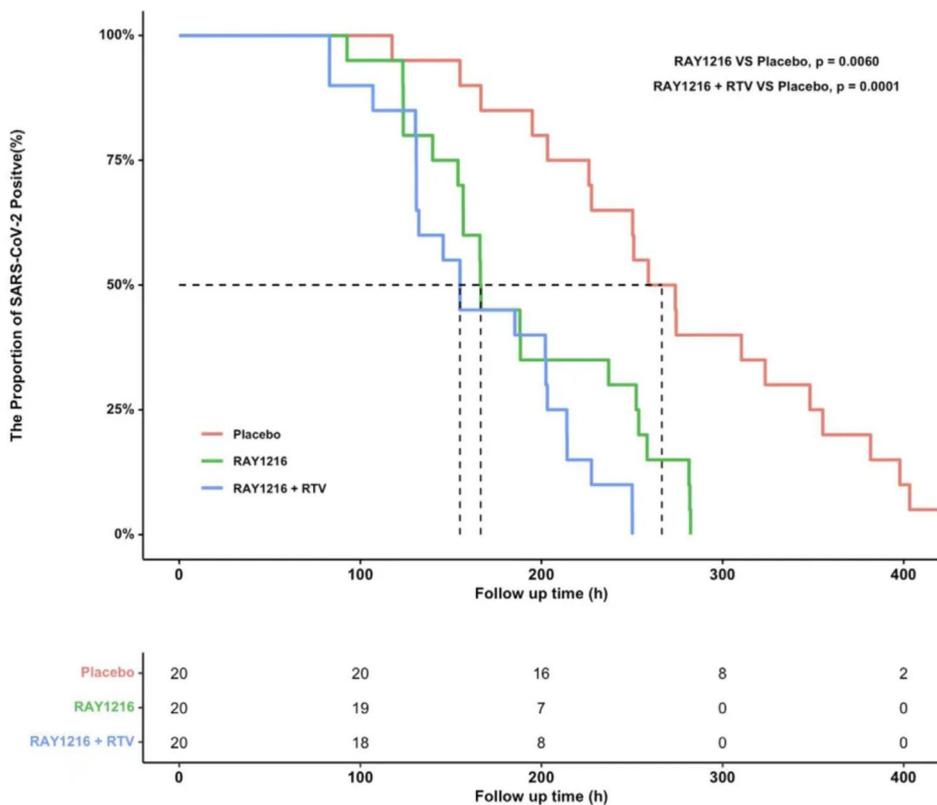


图4. 来瑞特韦II期临床试验病毒核酸转阴时间

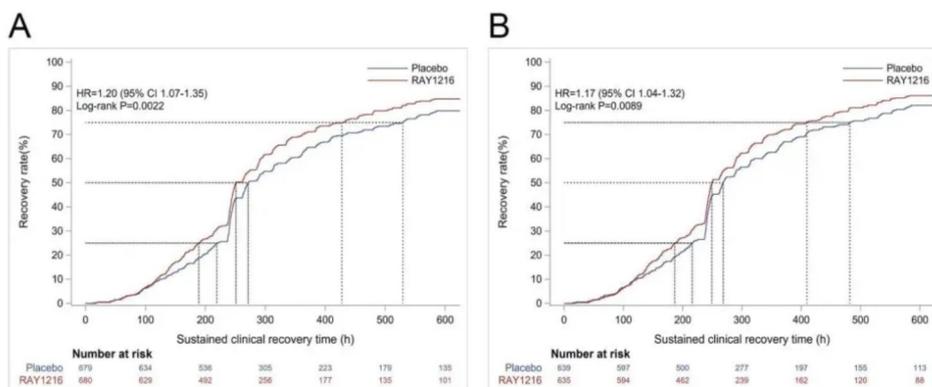


II期临床试验结果以“Antiviral efficacy of RAY1216 monotherapy and combination therapy with ritonavir in patients with COVID-19: a phase 2, single centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial”为题发表在柳叶刀杂志旗下的子刊《eClinicalMedicine》(IF=15.1)。通讯作者为钟南山院士、杨子峰教授和三亚中心医院(海南省第三人民医院)林玲教授, 三亚中心医院(海南省第三人民医院)的王蓓主治医师担任论文的第一作者。

来瑞特韦III期临床试验研究从中国29个临床单位纳入受试者1359名。入组指标为核酸检测阳性  $\leq 120$  h 并症状/体征出现  $\leq 48$  h的轻型和中型新冠患者, 随机分为来瑞特韦组(N=680)和安慰剂组(N=679)。来瑞特韦和安慰剂两组人群的基线临床特征均衡, 入组时的中位病毒载量为 $7.5 \log_{10}$ 拷贝/mL。来瑞特韦单药治疗可显著缩短至临床持续恢复时间, 尤其是病毒核酸检测阳性72小时内服药和高病毒载量的亚组人群。本研究的主要疗效指标是从第一次给药到所有11种症状持续临床恢复到第29天的时间。与安慰剂组相比, 接受来瑞特韦治疗的受试者, 至临床持续恢复时间有显著差异(中位数为251.02h VS 271.33h; 差异: 20.31h)。在亚组分析: 与安慰剂组相比, 来瑞特韦组的参与者也缩短了11种症状的持续恢复时间: (a) 无发展为严重/危重新冠感染的危险因素(250.88h VS 270.93h, 差异: 20.05h); (b) 72小时内病毒核酸检测(NAT)结果呈阳性(251.02h VS 284.92h, 差异: 33.90h); (c) 基线病毒载量 $>8 \log_{10}$ 拷贝/mL(262.22h VS 313.55h, 差异: 51.33h); (d) 完全接种疫苗(250.18h VS 290.12h, 差异: 39.94h)和接种加强针(261.83h VS 268.65h, 差异为6.82h)。

任何一组参与者均未进展为严重/危重新冠感染、住院或死亡。与安慰剂相比, 来瑞特韦在第4天降低了 $0.82 \log_{10}$ 拷贝/mL的病毒载量。在第6天和第15天, 来瑞特韦组SARS-CoV-2检测呈阴性的参与者比例高于安慰剂组。来瑞特韦组治疗1周后的至临床持续恢复率高于安慰剂组(142[20.88%]对107[15.76%],  $P=0.014$ ), 治疗2周后的至临床持续恢复率高得多(450[66.18%]对396[58.32%],  $P=0.0029$ )。进一步观察个体症状, 与安慰剂相比, 来瑞特韦有效缩短了持续临床恢复的时间( $P < 0.05$ ), 包括鼻塞或流涕、喉咙痛、头痛、发热、恶心和呕吐。来瑞特韦组由轻型进展为中型的比例明显低于安慰剂组(1/41, 2.33 vs 5/57, 8.77%)。另外, 来瑞特韦组与安慰剂组出现任何不良事件(AE)的受试者比例相似, 3级以上不良事件发生率低于安慰剂组。

综上所述, 与安慰剂组相比, 来瑞特韦组显著缩短受试者11项临床症状的至临床持续恢复时间, 尤其是鼻塞或流涕、喉咙痛、头痛、发热、恶心和呕吐。来瑞特韦片抗病毒能力与奈玛特韦/利托那韦相当。对于基线病毒载量较高的受试者, 来瑞特韦组较安慰剂组的至持续临床恢复时间缩短2.13天(51.33h)。临床症状/体征出现1天内、核酸阳性3天内入组的受试者, 来瑞特韦组较安慰剂组至临床持续恢复时间缩短1.83天、1.41天, 提示来瑞特韦片越早使用疗效越好。



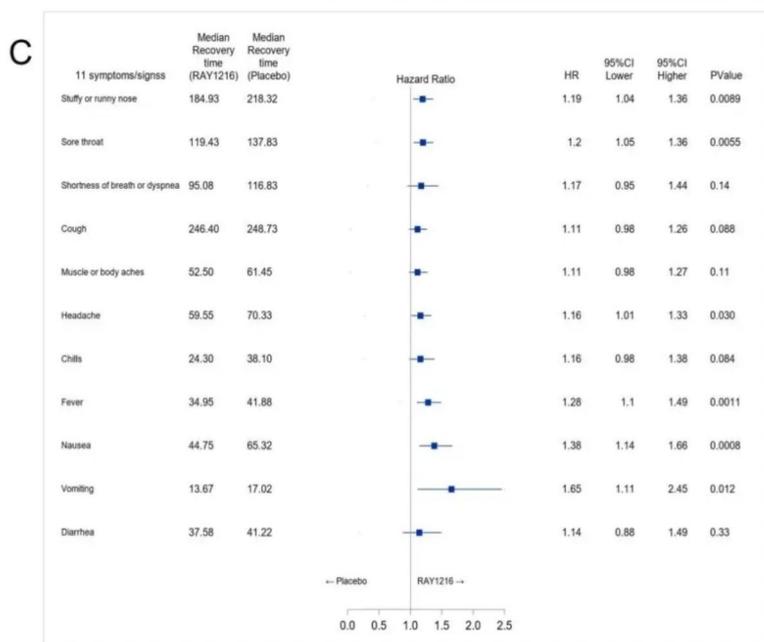


图5. 来瑞特韦在Ⅲ期临床试验中的主要疗效及亚组分析结果统计

三期临床试验结果以“**Leritrelvir for the treatment of mild or moderate COVID-19 without co-administered ritonavir: a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial**”为题同样发表于《eClinicalMedicine》。钟南山院士、杨子峰教授、郑劲平教授为来瑞特韦Ⅲ期临床研究的总负责，是临床试验研究论文的共同通讯作者；同单位的占扬清博士/主治医师、林正诗研究员、梁靖怡博士研究生和广东省第二人民医院呼吸与危重症医学科孙瑞琳主任医师、广州医科大学附属市八医院李粤平主任医师、中山大学附属第三医院感染性疾病科林炳亮主任医师、菏泽市立医院传染科葛方启副主任医师、三亚中心医院林玲教授/主任医师、深圳市第三人民医院卢洪洲主任医师为本文共同第一作者。同时感谢以下合作机构：山东省公共卫生临床中心、南昌大学第一附属医院、镇江市第三人民医院、武汉市金银潭医院、清远市人民医院、内蒙古自治区第四医院、东莞市第九人民医院、广州医科大学附属第三医院、东莞市人民医院、九江学院附属医院、上饶市人民医院、萍乡市人民医院、萍乡市第二人民医院、中心大学孙逸仙纪念医院、南阳市第一人民医院、南阳高等医学专科学校第一附属医院、江门市中心医院、广州胸科医院、南方医科大学南方医院、济南市中心医院、北京大学第三医院、北京大学人民医院等。

来瑞特韦的基础与临床研究获得国家重点研发计划、国家中医药多学科创新团队项目、国家自然科学基金、广东省科学技术基金、广州市科技规划项目及广州实验室攻关项目的资助支持。来瑞特韦片于2023年3月被国家药监局附条件批准上市用于轻中度新冠感染者的治疗。上市后来瑞特韦将继续进行包括器官移植新冠感染患者的治疗等真实世界研究、为其单药治疗新冠提供更多临床证据。

来瑞特韦的研发成功是新型举国体制下整合国家战略科技力量联合科技攻关创新的范例，为推动国内新药研发的进步及我国新药创新研发的竞争力提升提供了保障。

SKLRD



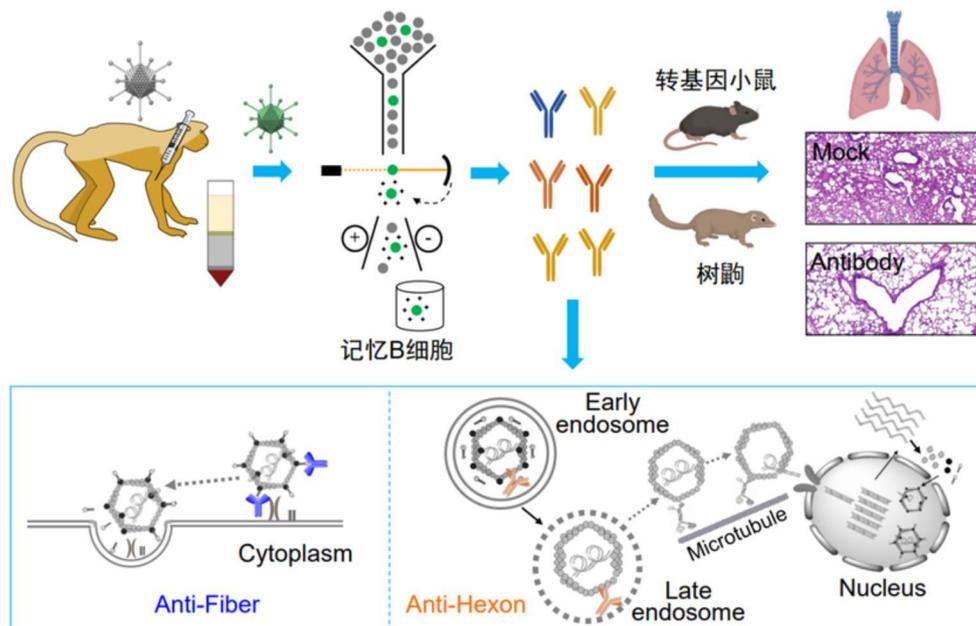
## 冯立强研究员团队在腺病毒单克隆中和抗体研究取得进展

近日，实验室、中国科学院广州生物医药与健康研究院（广州健康院）、广州医科大学附属第一医院、广州国家实验室等合作，在HAdV-55单克隆中和抗体研究中取得进展，成果以“Neutralizing monoclonal antibodies protect against human adenovirus type 55 infection in transgenic mice and tree shrews”为题，发表于国际期刊Emerging Microbes & Infections。

人腺病毒（Human adenovirus, HAdV）是呼吸道常见病原体，目前已鉴定出超过100种基因型。近年来，HAdV-55型常在军营、医院、学校等密集爆发。2012年某地爆发HAdV-55疫情，曾被谣传为“SARS重来”。HAdV-55感染可导致急性呼吸道疾病甚至重症肺炎，尚无特效药物。

单克隆中和抗体是急性病毒病防治的重要手段，新冠、呼吸合胞病毒等的单克隆中和抗体已获批使用。HAdV-55单克隆中和抗体研究较少，难点在于：1) 感染康复者较少，且抗体效价不高；2) 缺乏评估抗体疗效的动物模型。

研究人员制备了HAdV-55实验疫苗并免疫猕猴，通过以荧光基团标记的HAdV-55病毒颗粒作为“钓饵”，从免疫血液中分选特异性记忆B细胞；利用单细胞PCR技术，克隆、筛选获得9株强效单克隆中和抗体（IC<sub>50</sub> < 1.0 ng/ml）。利用团队前期建立的HAdV-55感染模型（人源化受体转基因小鼠）和疾病模型（树鼯），证实单克隆中和抗体可有效阻断HAdV-55入侵机体，降低其导致的肺部炎症。进一步研究发现，识别病毒Fiber蛋白的单抗可阻断病毒与受体的结合，而识别Hexon蛋白的单抗则抑制病毒从内体逃逸。该研究获得的高效价单克隆中和抗体有潜力开发为抗HAdV-55感染的治疗策略，加深了对腺病毒抗体作用机制的理解。



值得注意的是，免疫猕猴来源的中和抗体与人类抗体高度同源。此前，该团队曾利用免疫猕猴于2013年成功获得针对高致病性禽流感H5N1的单克隆中和抗体、2016年在中国首个获得埃博拉病毒单克隆中和抗体。因此，基于免疫猕猴及单细胞PCR技术，可快速研制针对新突发传染病的高度人源化中和抗体。

广州健康院博士研究生刘兴龙、博士后李正锋，实验室李潇博士为该论文的共同第一作者；广州健康院冯立强研究员、瞿林兵副研究员，广州国家实验室陈凌研究员、周荣研究员，生物岛实验室王玮博士为共同通讯作者。该研究得到国家自然科学基金、广东省自然科学基金、呼吸疾病全国重点实验室等的资助。



## 【肺结节新思路】何建行/梁文华团队STTT发表PD-1抑制剂治疗肺癌早期磨玻璃病灶的疗效及免疫动态

近日，广州医科大学附属第一医院、实验室何建行/梁文华教授团队，在国际顶级期刊*Nature*子刊*Signal Transduction and Targeted Therapy*（中国科学院/ JCR一区，IF=39.3）在线发表研究“The activity and immune dynamics of PD-1 inhibition on high-risk pulmonary ground glass opacity lesions: insights from a single-arm, phase II trial”。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、实验室何建行教授、梁文华教授为共同通讯作者，团队程博博士，黎才琛博士，李坚福博士，梁鹏博士以及臻和科技巩龙龙博士为本文主要第一作者。该研究首次证实，PD-1抑制剂对多原发肺癌（MPLC）患者的早期磨玻璃病灶具有一定疗效，且安全性良好，并展示了PD-1阻断在超早期肺癌治疗中的免疫动态变化。

[nature](#) > [signal transduction and targeted therapy](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | [Open access](#) | Published: 19 April 2024

### The activity and immune dynamics of PD-1 inhibition on high-risk pulmonary ground glass opacity lesions: insights from a single-arm, phase II trial

[Bo Cheng](#), [Caichen Li](#), [Jianfu Li](#), [Longlong Gong](#), [Peng Liang](#), [Ying Chen](#), [Shuting Zhan](#), [Shan Xiong](#), [Ran Zhong](#), [Hengrui Liang](#), [Yi Feng](#), [Runchen Wang](#), [Haixuan Wang](#), [Hongbo Zheng](#), [Jun Liu](#), [Chengzhi Zhou](#), [Wenlong Shao](#), [Yuan Qiu](#), [Jiancong Sun](#), [Zhanhong Xie](#), [Zhu Liang](#), [Chenglin Yang](#), [Xiuyu Cai](#), [Chunxia Su](#), [Wei Wang](#), [Jianxing He](#) & [Wenhua Liang](#) — Show fewer authors

*Signal Transduction and Targeted Therapy* **9**, Article number: 93 (2024) | [Cite this article](#)

### 研究背景

随着抗PD-1/PD-L1抗体等免疫检查点抑制剂的广泛应用，晚期NSCLC患者的总生存期得到显著延长。此外，新辅助免疫治疗在I-III期可切除NSCLC患者中的疗效同样显著。但关于免疫治疗对极早期肺癌患者的疗效，目前尚不明确。

近年来，MPLC患者的检出率逐渐升高，在CT中通常表现为多发磨玻璃结节，这些结节大多是处于肺癌早期的微浸润性甚至浸润前病灶。在MPLC患者接受主要病灶的手术后，如何处理其未切除且有较高进展风险的剩余病灶当前尚无共识。研究表明，免疫逃逸在肺癌的浸润前阶段就已经发生。因此，免疫治疗在肺部高危磨玻璃结节患者中的应用值得探索。

对此，何建行教授团队开展了一项单臂、II期临床研究（NCT04026841），旨在评估信迪利单抗治疗MPLC患者高危磨玻璃病灶的有效性和安全性，并观察了这些早期肺癌患者在用药治疗期间的免疫动态。

SKLRD

## 研究设计

这是一项前瞻性、单臂、II期临床试验。所有入组患者均具有两个或两个以上无法同时切除的肺结节，其中至少一个经病理检查（手术切除或穿刺活检）证实为NSCLC；且存在未切除的磨玻璃病灶，CTR $\leq$ 0.5，直径1-3 cm，持续存在 $\geq$ 1年，经MDT一致评估为高危肺结节（Lung-RADs 4级或6个月内曾出现进展），高度怀疑为原发恶性病灶。

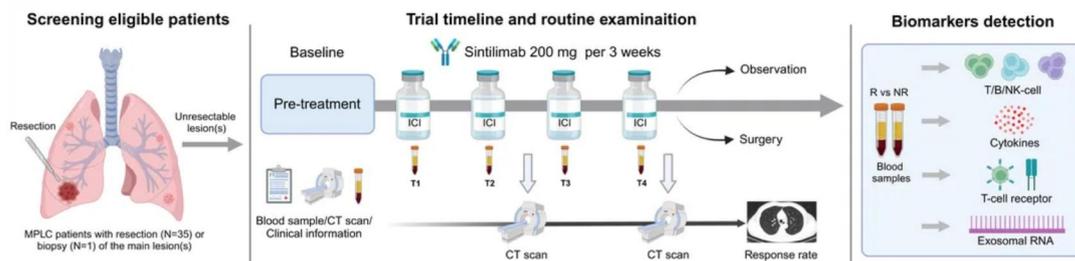


图1. 研究设计及检测项目

所有患者均接受共4个周期的信迪利单抗治疗（200mg，q3w），旨在评估信迪利单抗治疗MPLC患者高危磨玻璃病灶的有效性和安全性，主要终点为客观缓解率（ORR）。对于入组患者，目标病灶定义为符合入选标准的纯磨玻璃病灶或磨玻璃成分主的病灶（CTR $\leq$ 0.5），非目标病灶定义为纯实性病灶或实性成分为主的病灶（CTR $>$ 0.5）；以上病灶均经MDT评估为恶性。

## 研究结果

研究共纳入36例患者，中位年龄为59.5岁（IQR，53.5-69）。其中，66.7%（24/36）为女性，19.4%（7/36）的患者具有吸烟史；所有患者切除（或活检）的主病灶均为腺癌，其中88.9%（32/36）为I期或原位腺癌，52.8%（19/36）为EGFR突变阳性。

## 有效性及安全性

患者接受信迪利单抗治疗的ORR为5.6%（2/36），有2例患者的目标病灶（CTR $\leq$ 0.5）获得缓解，包括1例完全缓解和1例部分缓解。此外，有3例患者的3个非目标病灶（CTR $>$ 0.5）在治疗后出现缓解。将非目标病灶考虑在内，则患者的总缓解率为13.9%（5/36），其余31例患者的病灶未见明显变化，所有入组患者在用药期间均未发生疾病进展。

入组患者中有26例（72%）出现了不良事件（AE），其中17例（47%）为I级，9例（25%）为II级，随访过程中无患者发生3-5级AE。疲劳（36%，13/36）和皮疹（36%，13/36）是最常见的AE，无患者因AE退出试验。

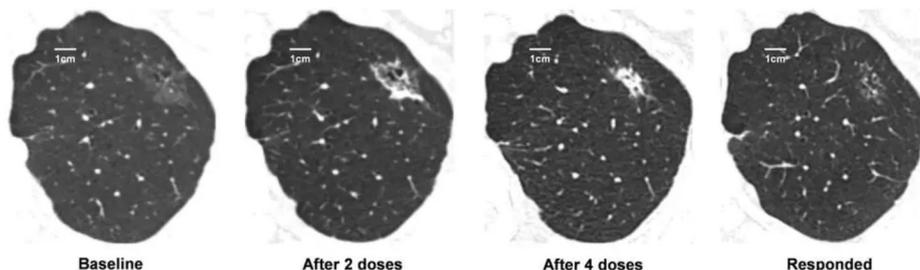


图2. 有效患者目标病灶的影像学变化



在5例有效患者中，1例接受了手术治疗，4例继续随访观察；31例无效患者中，11例接受了手术治疗，20例继续随访观察。在治疗完成后的随访中，未观察到有患者出现疾病进展。

## 多重荧光免疫组化(mIHC)

治疗完成后，基于患者的手术切除肿瘤组织，进行了多重荧光免疫组化检测。结果显示，相比于无效患者，有效患者的肿瘤被更多的CD8+ T细胞浸润，而CD4+ T细胞，CD19+ B细胞，以及CD163+ M2型巨噬细胞更少。

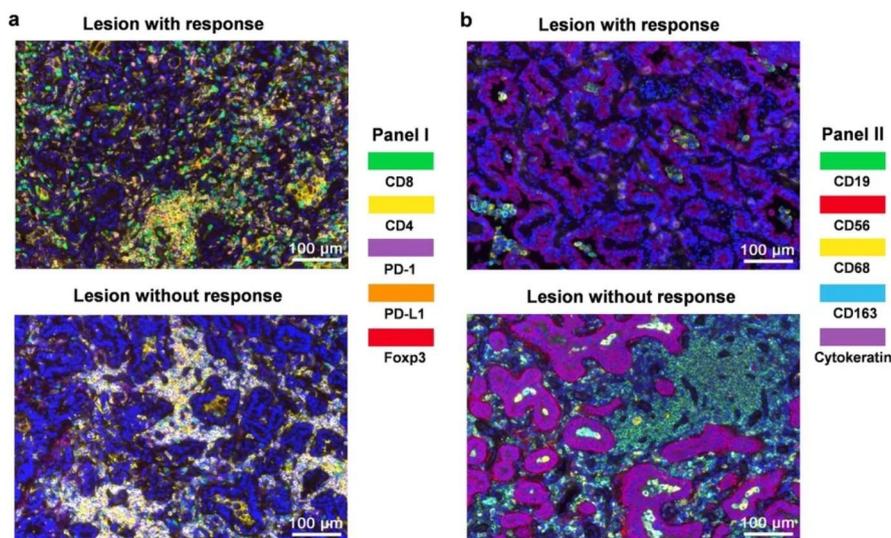


图3. mIHC检测结果

## T/B/NK细胞

研究在每个周期用药前抽取血液样本 (T1-T4)，对有效患者和无效患者的T/B/NK细胞、T细胞受体 (TCR)、细胞因子、和外泌体RNA等生物标志物进行了监测和比较。结果表明，有效患者 (用药前) 基线外周血中的CD8+ T细胞比例 (平均值: 36.6% vs 24.6%,  $P < 0.001$ )，以及CD8+/CD4+ T细胞比值 (平均值: 1.09 vs 0.64,  $P < 0.001$ ) 均显著高于无效患者，并随着治疗进程逐渐降低。

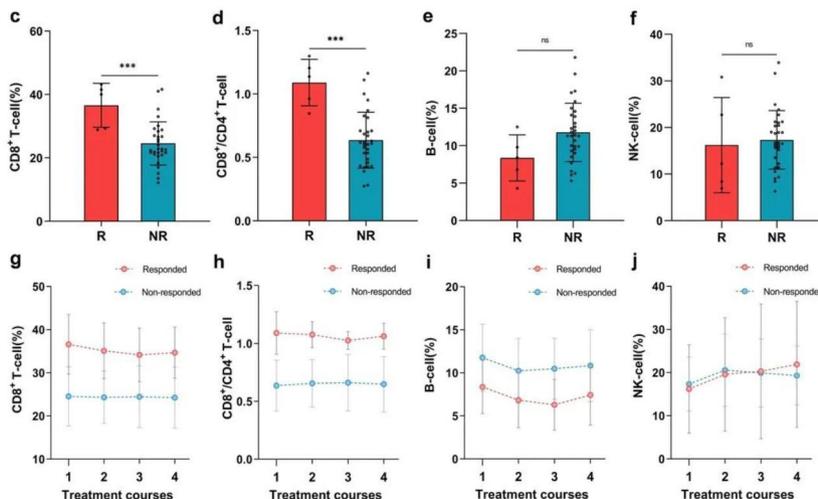


图4. 基线血T/B/NK细胞的检测结果及其变化趋势



## T细胞受体 (TCR)

比较两组患者基线外周血中TCR的克隆性和多样性发现，与无效患者相比，有效患者具有显著更高的TCR克隆性（平均值：0.319 vs 0.129,  $P < 0.01$ ），以及更低的Shannon指数（平均值：8.565 vs 11.504,  $P < 0.01$ ）和均匀性（平均值：0.681 vs 0.872,  $P < 0.01$ ）。此外，在治疗期间，有效患者的TCR克隆性呈下降趋势，而Shannon指数和均匀性呈上升趋势。

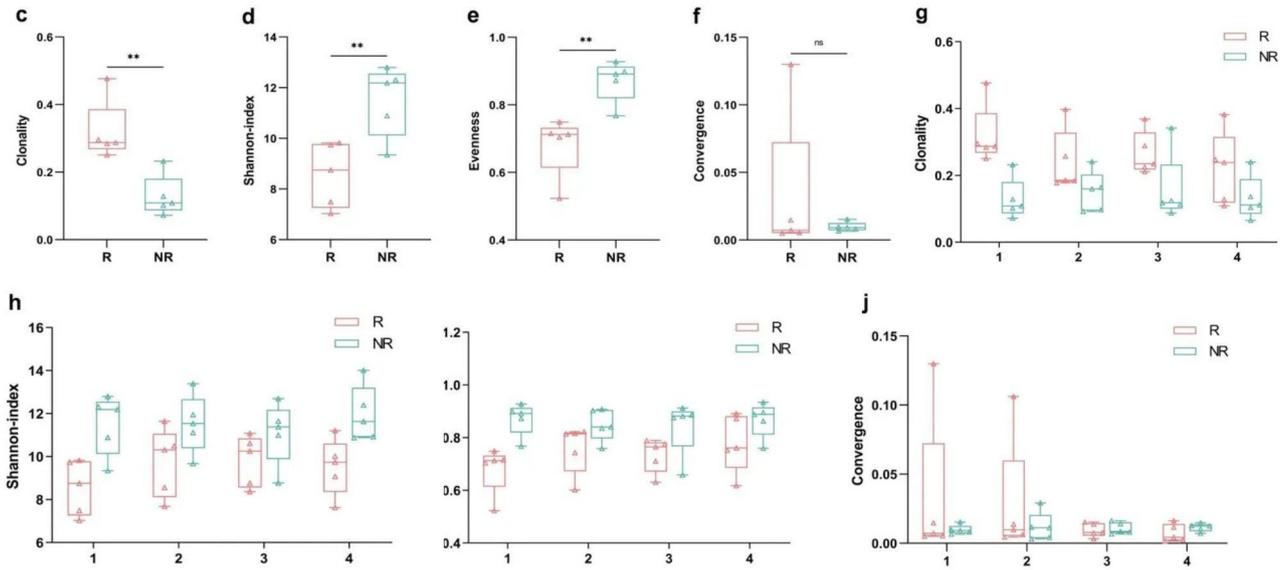


图5. 基线血TCR的检测结果及其变化趋势

## 细胞因子

研究检测了患者外周血中的45种细胞因子和14个免疫检查点，发现有效患者在T2时的EGF ( $P = 0.027$ ) 和T4时的CTLA-4 ( $P = 0.046$ ) 浓度显著高于无效患者。此外，观察细胞因子在患者治疗期间的变化情况，除两组患者的PD-1水平在用药后显著降低外，其余各种细胞因子均无明显变化。

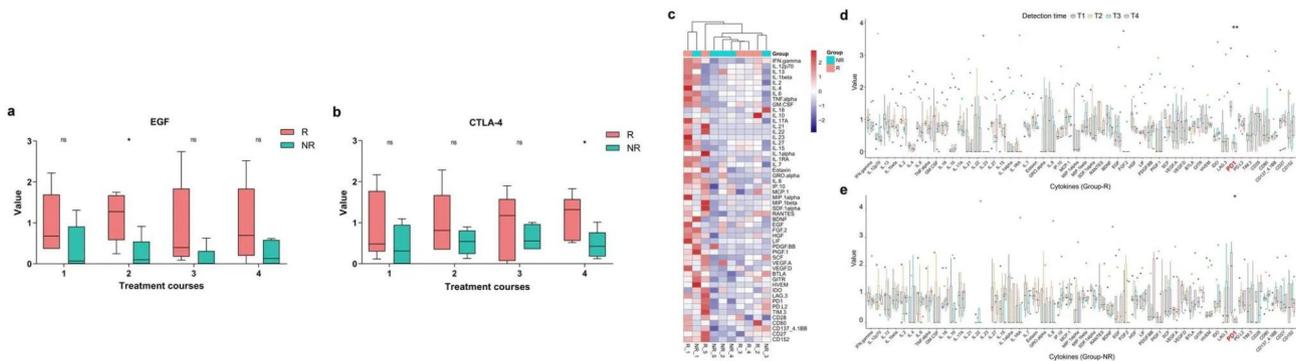


图6. 外周血细胞因子检测结果



## 外泌体RNA

基于患者的外泌体RNA进行GSEA富集分析。结果显示，相比于无效患者，有效患者中Myc targets\_v2基因集上调，脂肪酸代谢、氧化磷酸化和蛋白质分泌相关基因集下调。研究者又采用时间序列聚类分析观察两组患者在治疗期间的基因表达趋势，发现有效患者中的部分基因通路发生了显著调控（上调或下调）。进一步采用KEGG和GO富集分析表明，在有效患者中，氧化磷酸化和非酒精性脂肪肝病等通路下调，以及与NADH脱氢酶和氧化还原酶活性相关的基因表达下调。

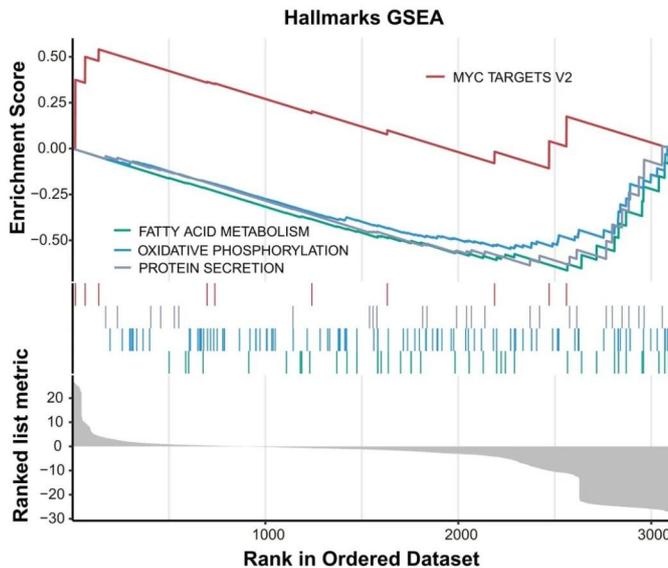


图7. GSEA富集分析

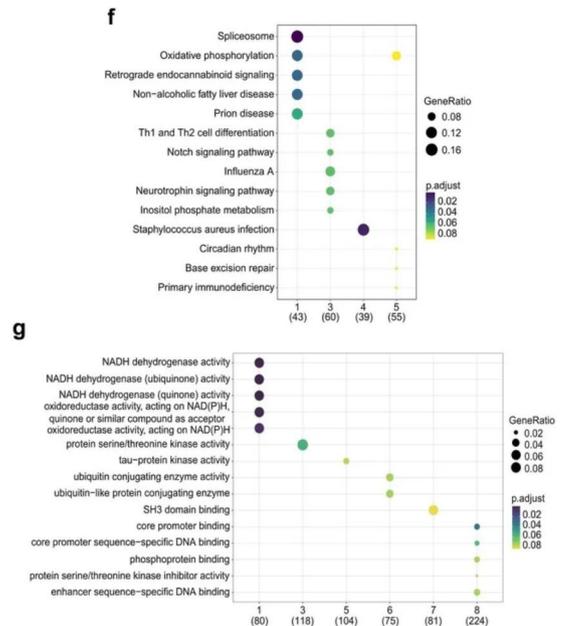


图8. KEGG及GO富集分析

该研究首次证实，免疫治疗对MPLC患者的早期磨玻璃病灶具有一定疗效，且药物毒性可控，安全性较好。其治疗效果与特异性T细胞的重分布、EGF/CTLA-4等细胞因子的调节、和相关代谢通路的调控有关。

## 总结&展望

此前，何建行/梁文华教授团队发文，在国际上首次证明了EGFR-TKIs对MPLC患者早期磨玻璃样病灶具有治疗作用，而确认磨玻璃灶的基因突变状态，是制定用药决策的关键环节<sup>[2,3]</sup>。对此，该团队建立了预测肺腺癌患者磨玻璃灶EGFR突变状态的影像组学模型，并开发出可即时使用的软件，作为一项无创、且准确快捷的诊断工具，能够有效筛选EGFR突变阳性病灶，显著提高了MPLC患者（磨玻璃灶）接受EGFR-TKIs治疗的有效率<sup>[4]</sup>。

本次研究证实，PD-1抑制剂对肺癌早期磨玻璃灶具有一定的治疗效果。对于EGFR突变阴性或不适于EGFR-TKIs治疗的MPLC患者，免疫治疗可以作为潜在的治疗选择，其获益人群有待通过生物标志物进一步筛选。依据患者的EGFR突变状态（阳性或阴性），筛选识别用药受益人群，进行精准治疗，对于MPLC的临床实践具有重要意义。

近年来，何建行/梁文华教授团队致力于探索早期肺癌以及MPLC的有效诊治策略，并针对靶向治疗与免疫治疗在MPLC患者中的应用开展了系列研究，致力于实现免创的肺结节/早期肺癌药物治疗模式。



## 课题组风采—卢文菊课题组

卢文菊教授课题组成立于2009年，由卢文菊教授（PI）、张子丽副教授、陈灵丹博士、李媛媛博士、徐静仪老师、吴璐璐（主治医师、在读博士）等核心成员组建而成，累计培养了省杰青1人，副教授3人，副主任医师2人，市高层次人才后备级人才2人，青年骨干10人，博士后4人，博士研究生18人，硕士研究生34人，本科生10人。

课题组主要研究方向为慢阻肺、肺动脉高压、肺纤维化等慢性呼吸疾病的基础与转化医学研究，基于临床和社区建立了规范化、规模化、多中心慢阻肺和肺动脉高压人群队列和标本资源库，发现系列具有疾病风险预测价值的遗传易感基因，针对疾病早期发现、预后判断和个体化治疗开展系列精准医学项目研究。开展慢阻肺和肺动脉高压发病机制、中药药理和临床应用研究，发现丹参酮IIA磺酸钠等多个对慢阻肺和/或肺动脉高压具有潜在治疗作用的中药或中药来源化合物，发现硫化氢通过调节低氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )所介导的信号转导抑制气道炎症和肺气肿。开展肺纤维化的发病机制研究，发现BMP4能够抑制TGF- $\beta$ 1-Smad2/3信号通路激活，进而抑制成纤维细胞的衰老和线粒体自噬不足，抑制成纤维细胞向肌纤维母细胞转分化，最终在肺纤维化的发生发展过程中起保护作用。

课题组先后主持和承担国家、省市研究基金37项。发表研究论文221篇，其中SCI论文160余篇。获专利授权17项，计算机软著10项，论著2篇。荣获2015年度国家科技进步二等奖1项，2019年度广东省科技进步奖二等奖1项，指导学生荣获第八届中国国际“互联网+”大学生创新创业大赛广东省铜奖1项。成果转化5项，合计人民币300万元。



获授权专利和计算机软著（选自30项）



# 课题组风采

## Study group style

在卢文菊教授的领导下，研究团队先后入选教育部长江创新团队、广州市“羊城学者”首席科学家培养计划、广东省“珠江学者”特聘教授、“珠江人才计划”本土创新团队和东莞市高层次卫生健康人才引进培养项目（创新团队）。课题组取得主要亮点成果包括：

1.发现BMP4能够抑制TGF- $\beta$ 1-Smad2/3信号通路激活，进而抑制成纤维细胞的衰老和线粒体自噬不足，从而抑制成纤维细胞向肌纤维母细胞转分化，最终在肺纤维化的发生发展过程中起保护作用（Eur Respir J.2022）。

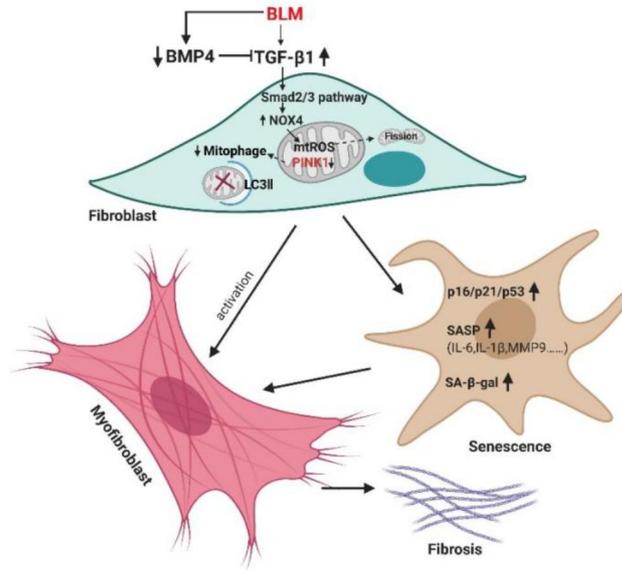


图1 BMP4调控肺纤维化发生发展的作用机制示意图

## 2. 硫氢化钠治疗慢阻肺作用机制研究

(1) 硫氢化钠通过调节线粒体功能改善肺气肿和气道壁重塑。NaHS通过在体内生成H<sub>2</sub>S，激活去乙酰化酶1（SIRT1），减轻线粒体紊乱所致肺泡上皮细胞衰老和凋亡，改善肺部氧化应激。同时，NaHS还可以改善CS暴露所引起的支气管上皮细胞及小鼠气道上的上皮间质转化（EMT）和气道壁胶原沉积，从而改善CS诱导的气道重塑。

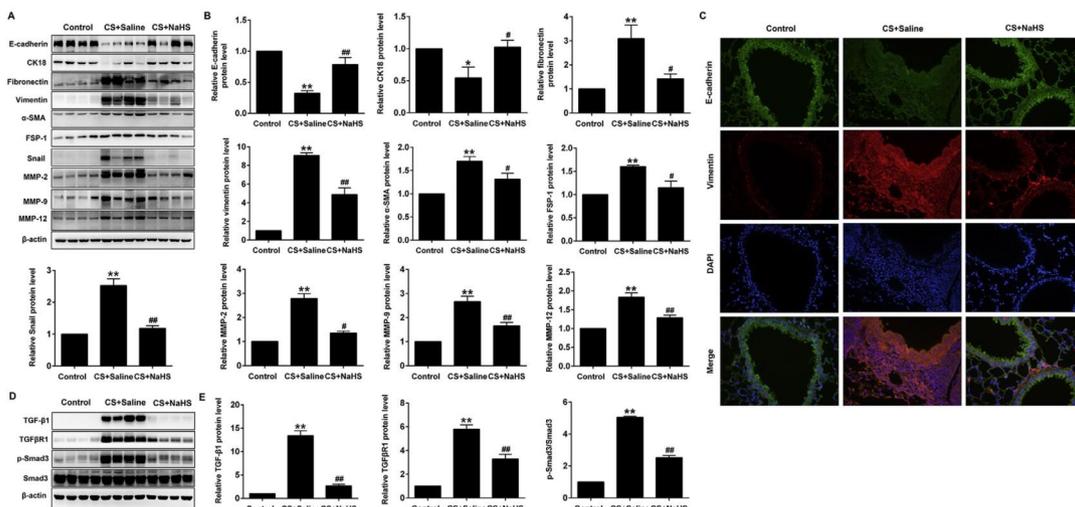


图2 硫氢化钠可以改善烟草烟雾暴露所引起的气道EMT、胶原沉积和重塑

SKLRD

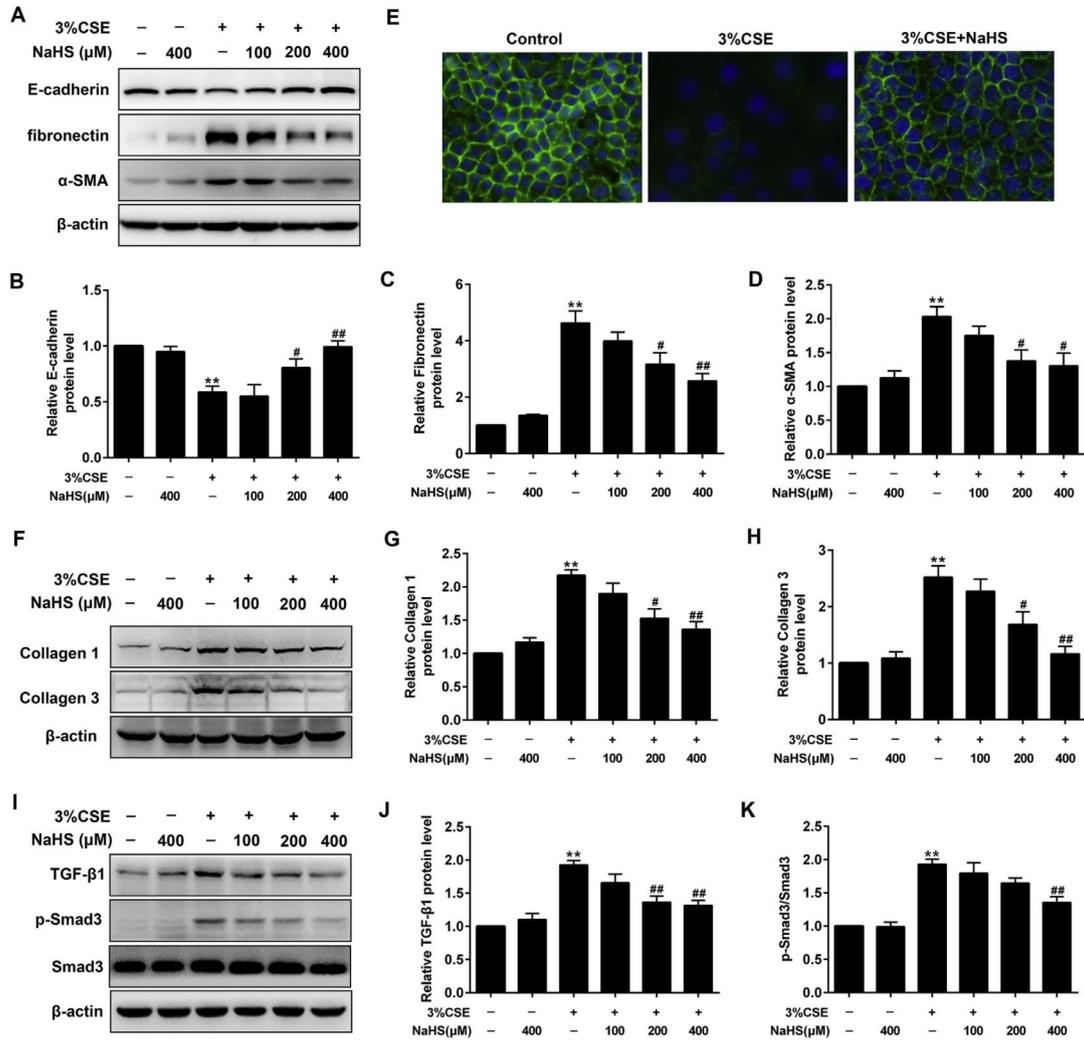


图3 硫化氢可以改善烟草提取物暴露所引起的人支气管上皮16HBE细胞EMT、胶原合成及氧化应激水平

(2) 研究发现NaHS可通过调节PHD2/HIF-1α/MAPK信号通路，抑制CS（或CS提取物）暴露所引起的炎症反应，进而抑制肺泡上皮细胞损伤和凋亡，从而预防肺气肿并改善肺功能。（Redox Biology.2020）

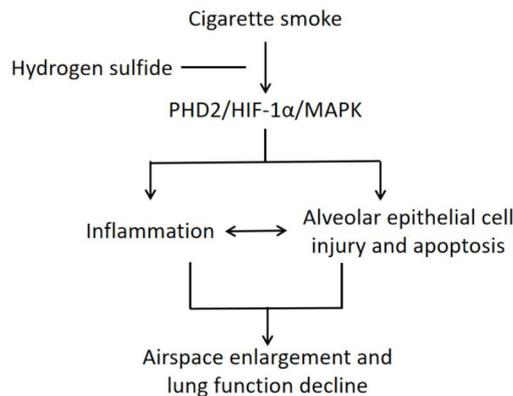


图4 硫化氢抑制烟草烟雾诱导的炎症反应机制示意图



# 课题组风采

## Study group style

3.开展慢阻肺和肺动脉高压发病机制、中药药理和临床应用研究，发现丹参酮IIA磺酸钠等多个对慢阻肺和/或肺动脉高压具有潜在治疗作用的中药或中药来源化合物。

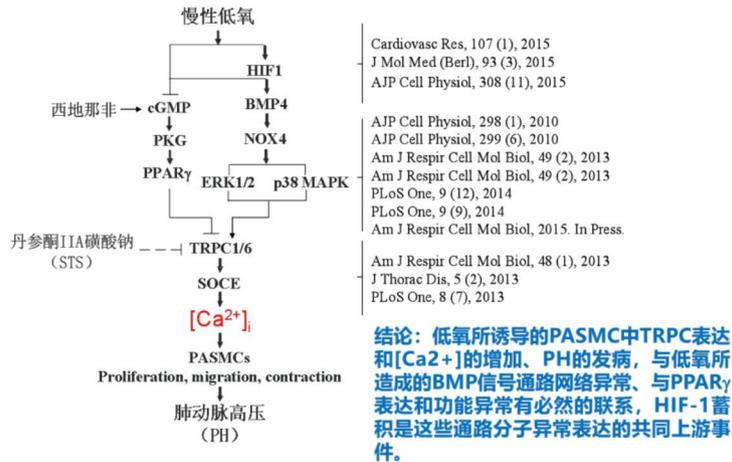


图5 肺动脉高压方向核心研究成果图

4.在新冠疫情期间，带领课题组和呼吸疾病精准医学中心全体员工和研究生在新冠重症患者病毒核酸检测、核酸测序、气道分泌物（痰液）的微生态研究和组成分析中发挥重要作用。发现一例疑似病例的新冠核酸序列携带缺失突变 (China. Clin Infect Dis. 2020)，发现新冠肺炎重症患者痰液MUC1和MUC5AC等粘蛋白含量显著高于健康人、慢阻肺和哮喘患者 (J Med Virol. 2021)，利用蛋白质组学分析揭示了与哮喘和慢性阻塞性肺疾病相比，危重症 COVID-19 患者具有独特的分子特征 (Int J Infect Dis. 2022)。

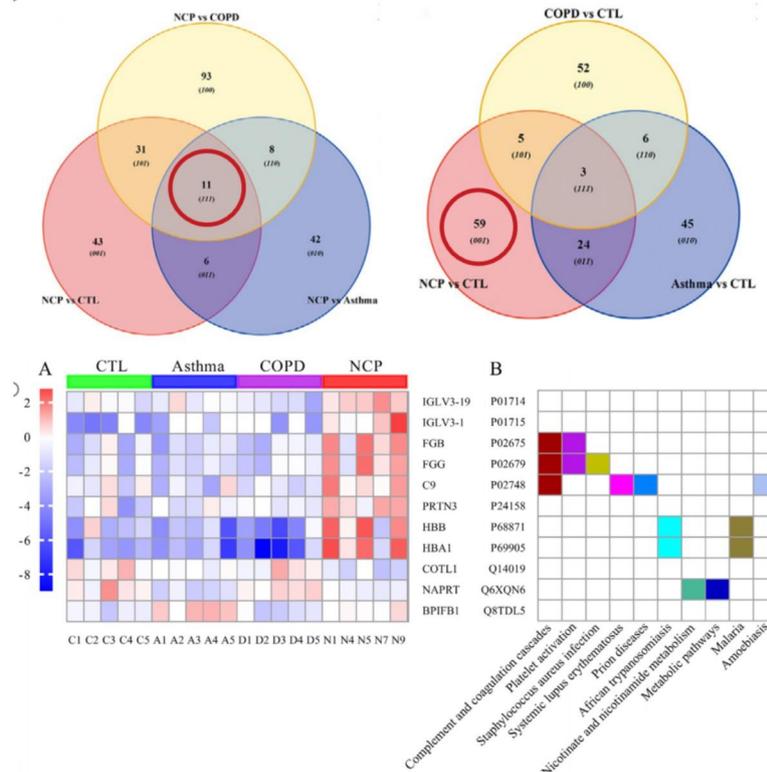


图6 蛋白质分析显示了COVID-19患者所特有的蛋白质图和不同细胞组间分化表达蛋白 (DEPs) 的分析图

SKLRD



## 课题组风采

Study group style

5.在呼吸疾病的分子遗传学机制研究和分子诊断指标发现方面，关于BMP2、ALK1等基因的一代和二代测序检测方法申请了发明专利，其中3项已获得发明专利授权。

6.建立了肺动脉平滑肌细胞等系列原代细胞培养方法等专利技术并获发明专利3项，为PH发病机制、药理和新药研究提供了可靠的模型。

7.搭建了精准医学研究重要平台--广州呼吸健康研究院COPD和肺动脉高压临床资源库，在SOP中规定了相应的管理软件和硬件系统，标本类型、采集、处理、分转、贮存等标准标准化程序，以及家族史、吸烟暴露史等个人问卷信息，肺功能等临床集规范。

8.呼吸疾病研究和药物评价模型的标准化建设，包括（1）烟草烟雾诱导的COPD动物模型（国际呼吸杂志，2012；Scientific Report, 2018）；（2）交通尾气诱导的COPD动物模型（Scientific Report, 2018）；（3）低氧、野百合碱、低氧+Sugen诱导的肺动脉高压动物模型；（4）人、大鼠、小鼠气道上皮细胞气液界面/原代内皮细胞/原代肺动脉平滑肌细胞培养系统。相关动物模型装置、动物实验改良装置申请了系列专利，并获授权发明专利1项、实用新型专利10项。

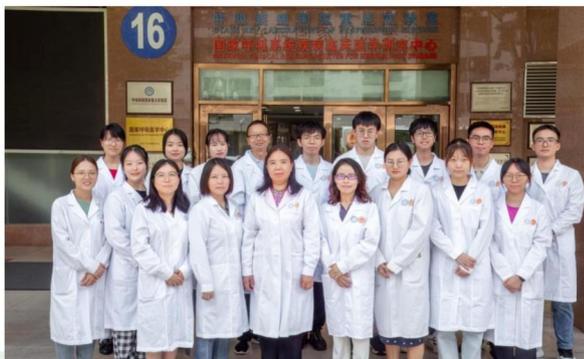
### 课题组PI



#### 卢文菊

医学博士，广州医科大学二级教授、博士生导师、“南山学者”优秀人才；广东省“珠江学者”特聘教授，广东省医学领军人才，广州市羊城学者首席科学家，广州市高层次人才杰出专家，广州市“岭南英杰工程”后备人才，广州市卫生医学领军人才。学术兼职包括广东省呼吸与健康学会肺栓塞与肺动脉高压专委会主任委员，广东省中西医结合学会呼吸病专业委员会副主任委员，广东省基层医药学会精准医学专业委员会副主任委员，广东省精准医学应用学会癌症早筛早诊分会副主任委员，中国毒理学会呼吸毒理专业委员会常务委员等。主要从事慢阻肺和肺动脉高压基础与临床转化研究。累计主持科研项目27项，其中包括国家自然科学基金重点国际合作项目1项、重点项目1项、面上项目5项、国家重点研发计划精准医学重点专项1项。发表SCI论文158篇。2014年获广东省杰出女科技工作者称号。

### 课题组成员





## 课题组风采

Study group style

### 课题组核心骨干



张子丽

副教授，硕士生导师、博士后合作导师，广州医科大学“南山学者”，广州市高层次人才。广东省呼吸与健康学会肺栓塞与肺动脉高压专委会副秘书长、广东省自然科学基金项目评审专家等。2012年毕业于中山大学，获医学硕士学位；2018年毕业于广州医科大学，获医学博士学位。2012至今，在实验室从事科研工作。研究领域为慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）基础与应用研究，主要研究方向为环境、吸烟和遗传因素相关慢阻肺的病理生理机制与药物干预；基于多组学、诊疗数据库及临床大数据等，应用于慢阻肺的精准医疗与智能诊断等。主持国家级课题2项、省级课题5项等。申请及授权专利10多项；发表SCI论文30余篇；担任Environmental Research等多个杂志编委；合作主编《呼吸疾病生物资源库-管理规范与标准操作流程（SOP）》及《统计学方法与应用》。



陈灵丹

医学博士，助理研究员，呼研院精准医学中心NGS组负责人。本科和硕士毕业于武汉大学，博士毕业于广州医科大学，2009年至2017年先后在美国乔治亚大学和弗吉尼亚大学任研究助理和博士后工作，2017年回国后在呼研院精准医学中心任基因高通量测序组负责人，负责平台的搭建和完善，自建项目的研发，2018年在广州医科大学攻读博士学位，期间荣获国家奖学金和南山医学奖学金。长期从事心肺血管疾病的发病机制研究和生物标志物筛选，主持呼吸疾病国家重点实验室青年项目1项，作为项目骨干参与执行国家科技部“精准医学研究”重点专项、国家自然科学基金重点国际合作项目、国家自然科学基金面上等多个项目，在Am J Respir Crit Care Med., Clin Infec Dis., JACC-Cardiovasc Interv.等国际权威期刊发表SCI论文33篇，申请发明专利6项，获授权计算机软著1项。



## 品呼吸医学之魅力，感科学技术之新奇—呼吸健康科普基地顺利举办广州市华颖外国语学校科普开放日活动

3月16日上午，实验室科普基地向广州市华颖外国语学校开放，近40名初中学子到实验室进行参观学习。



本次活动分为科普展厅参观、实验室参观和科普互动三大环节。

### 科普展厅参观

科普基地工作人员首先对各位学生的到来表示热烈的欢迎，随后带领同学们走进科普展厅，并向同学们分别介绍实验室及科普基地的发展历程、研究方向与前沿研究、人才团队和特色科普活动，勉励同学们要培养科学兴趣，勇于探索实践。



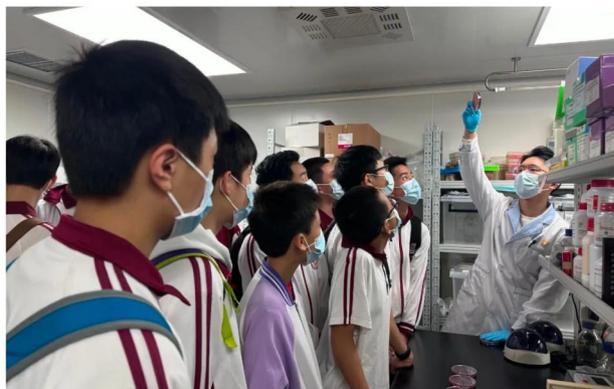
### 走进实验室

在工作人员的带领下，同学们分别走进了实验动物中心、P2与P2+实验室、大型公共仪器平台和生物样本资源库。在实验动物中心，实验室黄楚琴博士首先向同学们展示了实验常用的小鼠品种及肺功能检测仪器，并讲解了小鼠有创与无创实验的区别，同时向学生们演示了雾化给药，并与学生们一同观察并记录小鼠的各项肺功能相关指标。

在P2与P2+实验室，工作人员介绍了生物安全实验室的分级以及不同级别的作用，并向同学们展示了生活中常见的细菌培养皿，通过培养皿，同学们可以观察到不同种类细菌的形态，如球菌、杆菌、螺旋菌等。

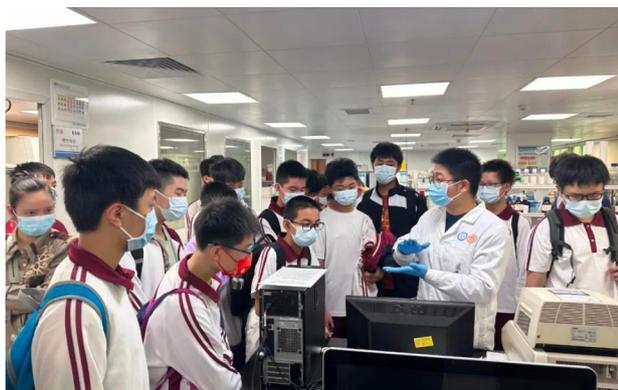


# 开放交流 Communication



在大型公共仪器平台，工作人员向同学们介绍了实验室的高精尖仪器设备，并从标本的提取、鉴定、结果分析进行了荧光PCR的操作流程讲解与演示。

在生物样本资源库，同学们学习到样本入库前的处理步骤，如何规范登记、储存样本，以及液氮罐在样本长期保存中起到的作用等知识。



## 科普互动

在科普互动实验中，科研人员以寓教于乐的方式，向同学们科普了生命的起源密码-神秘的DNA，并带领同学们一起从香蕉中提取DNA，通过真实的实验操作过程，感受科研的魅力。



此次活动让同学们走出课堂，更真切地体验和理解了生物书本的知识，激发了同学们对医学科学研究的热情。未来，科普基地将继续关注青少年呼吸科普工作，拓宽合作资源，多措并举开展各类科普特色活动，传播呼吸医学科普知识！



## 呼吸健康科普基地联合广东省科技图书馆顺利举办“健康总动员，探究DNA实验”科普研学活动

为向青少年普及呼吸健康与医学科研知识，3月17日上午，实验室呼吸健康科普基地联合广东省科技图书馆，在广东省科技图书馆三楼科普活动中心举办了“健康总动员，探究DNA实验”主题科普研学活动。活动采取限额提前线上预约的形式，报名伊始名额就被抢报一空。活动当天，报名的30组亲子家庭准时到场，热情高涨。



本次活动共分为两个特色环节，实验室与科普基地简介和DNA科普互动实验。首先，广州呼吸健康研究院办公室副主任黎明老师介绍了实验室基本情况、发展历史、社会贡献以及呼吸健康科普基地的初心使命及特色活动等。她鼓励在场的小朋友们要像科学家们一样培养提出问题和解决问题的能力，保持对科学的热爱和探索，学习更多呼吸健康科普知识，提高科学素质，并邀请现场的小朋友们以后来实验室参加更多的科普研学活动。

之后由实验室黄楚琴老师带来DNA科普讲座。黄老师通过遗传学、分子生物学知识向家长和小朋友们科普了DNA的相关内容，并通过科普小实验DNA粗提取，指导小朋友们如何通过细胞裂解的方式从水果中提取DNA，带领大家亲身体验，实际操作，让小朋友们近距离体验了科研实验的过程，激发了对医学研究的浓厚兴趣。



活动在热烈愉快的氛围中顺利结束。家长们纷纷表示活动很有意义，得到了小朋友们的一致好评，学会了勇于提出问题勇于尝试，希望实验室未来能够继续开展更多的科普研学活动。



## 健康睡眠，人人共享—呼吸健康科普基地顺利开展世界睡眠日科普义诊活动



3月21日是“世界睡眠日”。在荔湾区科学技术协会、荔湾区彩虹街道党工委、彩虹街道办事处、彩虹街道公共卫生委员会的大力支持下，广州医科大学附属第一医院、广州呼吸健康研究院、实验室呼吸健康科普基地、广州市医学会睡眠医学分会组织在彩虹文化广场开展以“健康睡眠，人人共享”为主题的“世界睡眠日”科普义诊活动，提高广大群众对睡眠重要性和睡眠质量的关注，获得正确的健康睡眠科学知识，提高群众健康睡眠意识，实现睡眠健康。



活动现场



刘贇 教授



赵东兴 教授



广州医科大学附属第一医院心理科刘赞教授、睡眠中心、实验室PI赵东兴教授分别围绕讲解《精神心理与中医养生》、《打呼噜危害大》等主题开展科普健康讲座，提高群众对睡眠质量的认知，做到早防治、早治疗，从而引导居民关注睡眠健康，预防睡眠障碍的发生，全面提升居民睡眠健康水平。



义诊活动现场

活动现场，来自睡眠中心、呼吸与危重症医学科、神经内科、心理科、营养科等多学科医疗专家们提供义诊咨询，用通俗易懂的语言，耐心解答市民群众咨询的问题并给出健康指导建议，为群众答疑解惑。通过提供肺功能筛查、血型快速检测、科普书发放等多种服务，倡导科学睡眠方式，改善睡眠质量，普及呼吸健康知识，强化健康意识。前来咨询的群众络绎不绝，活动得到广大群众一致肯定。

通过本次义诊活动，引起居民了解睡眠、重视睡眠、改善睡眠质量意识，防控睡眠疾病，减少慢性病的发生发展，为百姓健康护航。呼研院党总支将继续充分发挥呼吸疾病防治的专业优势，定期开展健康科普和义诊活动，把志愿服务活动融入日常、化作经常，为群众办实事、办好事，为推动我省呼吸疾病防治凝聚力量。



## 科技筑梦，赋能成长—呼吸健康科普基地举办广州市第五中学校外科普研学活动

春暖花开，微风徐徐，3月24日，在第29个世界防治结核病日，呼吸健康科普基地顺利举行广州市第五中学领航7班45余名学生校外科普研学活动。让同学们一起感受科学魅力，放飞科技梦想。



基地介绍环节，讲解员详细介绍了实验室发展历程，临床发现疑难病症是怎么解决的，科研又是怎样一步步应用到临床中的，拉近了科学与日常生活的距离，激发了同学们的科学兴趣。





在基地工作人员带领下，同学们首先参观了P2实验室，学习了不同类型细菌知识，观察了不同种类细菌形态；在实验室公共平台，大家亲身体验了在科研研究中，如何正确使用显微镜；随后，同学们参观了生物样本资源库，认真了解生物样本的储存环境；最后，在实验动物中心科研人员展示下，同学们观看了雾化给药、小鼠肺功能检查，并一起观察记录了小鼠肺功能相关指标。



小小的呼吸，大大的学问。张晨婷副研究员结合呼吸系统解剖生理特征、流行病学统计数据，深入浅出地分析了呼吸系统疾病的发病和预防，让同学们从现在开始关注自己的呼吸，让健康伴随我们每一天。

最后，同学们一起化身小小科学家，亲手提取香蕉DNA，探寻基因的奥秘，解读生命的奇迹。



相信，在未来的人生道路上，同学们将带着这次基地参观的有趣记忆和所学到的知识技能，勇往直前，不断追求科学真理。科普基地也将继续关注青少年呼吸科普工作，拓宽合作资源，多措并举开展各类科普特色活动，传播呼吸医学知识。



## 触发青春灵感，点亮科研之路——呼吸健康科普基地走进广州市一三中学陶育实验学校

3月29日，呼吸健康科普基地受邀参加广州市陶育实验学校第十届科技月体验嘉年华活动，共接待全校师生约1500人。本次活动主要包括三个科普体验项目：显微镜下观察肺部组织、DNA粗提取实验及荧光定量PCR技术讲解与移液枪使用。在科普人员的耐心指导下，同学们通过光学显微镜观察了小鼠肺部的“微世界”，不仅可以了解到肺部组织的结构与相关的功能区域，而且学习了显微镜的使用原理和技巧。

科普人员通过启发性引导的方式向小朋友科普了什么是DNA以及如何通过细胞裂解的方式从水果中提取DNA，通过真实的实验操作过程，感受科研的魅力。



科普人员结合新冠核酸检测实例，通过荧光定量快速PCR仪已经移液枪体验，让同学们学习核酸报告产生过程及PCR仪工作原理，了解核酸检测过程中样本稀释与加样需要用到的科学操作，并亲自使用移液枪进行加样，感受科研魅力。



此次活动使同学们进一步了解了呼吸健康知识与实验室工作内容，助力提升科学素质。科普基地将继续致力于青少年呼吸科普，切实用好呼吸健康科普优质资源，多措并举开展各类科普活动，讲好科普故事，做好科普服务工作。

SKLRD



## 走进实验室，一“呼”一“吸”间感受医学科技之美 —呼吸健康科普基地顺利举办广东实验中学科普研学 开放日活动

3月30日上午，实验室科普基地向广东实验中学开放，近50名初中学子走进实验室，感受呼吸医学科技之美。



基地介绍环节，讲解员详细讲解了实验室发展历程、研究方向与亮点成果、特色科普活动等，勉励同学们保持好奇心和探索精神，开拓视野，提升科学素养。





# 开放交流 Communication

在工作人员的带领下，同学们分别参观了P2与P2+实验室、细菌实验室，公共仪器平台、生物资源样本库和实验动物中心等，深入实验环境，感受科研氛围。陈列其中的各种精密仪器，专心致志实验的科研人员，细致专业的科普讲解都使同学们对实验室有了更加深入的了解和认识，不仅感受到前沿医学科技的强大力量，也深深体会到科技创新的自豪感。



在呼吸健康科普环节，江梅副研究员以“呼吸系统疾病”为主题，带领同学们学习了解常见的危险因素、疾病发病和预防，通过深入浅出的介绍，让大家认识了呼吸健康的重要性，注意培养健康生活方式，锻造强健体魄。

在科学互动实验中，科研人员通过启发性引导的方式向同学们科普了什么是DNA，带领同学们通过细胞裂解的方式从水果中提取DNA，碾碎、过滤、加入酒精、静置等待……在科研人员的耐心讲解和同学们的动手探索下，微小的DNA分子链“显形”了。



本次科普开放日活动，不仅是一场生动的呼吸医学知识科普教育，更在同学们心中播下了科学创新的种子，激发了他们学科学爱科学的兴趣，感悟到科技的真谛。



## 敬老爱老 暖心夕阳—呼吸健康科普基地走进和熹会颐养中心开展义诊服务

“老吾老以及人之老”，敬老爱老一直是中华民族的优良传统。为了让养老院的老人感受到更多地关爱，同时也满足老人了解自身健康状况的迫切需求，2024年4月27日上午，呼吸健康科普基地联合广州呼吸健康研究院党总支走进海珠区琶洲街保利天悦和熹会颐养中心开展了“和熹春暖 长享健康”南山义诊暨琶洲街健康行公益活动。



活动伊始,琶洲街道办事处党工委吴主任、广州呼吸健康研究院黄庆晖书记、保利天悦和熹会领导分别为本次活动致辞,活动正式拉开帷幕。





# 开放交流 Communication

本次义诊活动得到了广州医科大学附属第一医院资深医疗专家团队的支持，邀请了附属第一医院呼吸科赵东兴医生，内分泌科谭愈昱医生，心内科崔同涛医生，消化科王斯琪医生为居民提供多方位、多维度的健康咨询与建议。

活动分为健康讲座、专家义诊、免费健康检测三个环节。

活动开始，赵东兴医生、谭愈昱医生分别为现场长者进行主题为《健康睡眠从鼾症筛查做起》、《骨质疏松》的健康讲座。



讲座过后,义诊开始。长者们根据自己的身体情况和需求选择相应科室专家，有序排队，咨询就诊。各科专家认真倾听长者的诉求，仔细询问长者的过往病史，结合现场查体进行诊疗，给出切实建议和日常生活中的注意事项，细致入微。长者们纷纷回应“十分专业和满意。”



SKLRD



活动现场，义诊团队还为老人们开展免费红外热成像、肺功能检测服务。在肺功能检测环节，科普基地工作人员通过填写肺功能问卷调查等开展慢阻肺风险评估，为评估存在风险的老人们现场进行肺功能检测；在红外热成像仪体验活动中，实验室产学研基地工程师为有需求的老人逐一开展红外热成像仪检测体验，并分析讲解影像结果，介绍如何通过影像结果进行疾病的初步预判，同时就健康养生、科普保健等方面应注意的事项给予具体指导。



义诊服务让心与心的距离更近，情与情的交流更深。此次活动，给老人们送去了健康，把温暖送到了老人们的心坎上，让老人们感受到社会对他们的尊敬与关爱。下一步，实验室呼吸健康科普基地将持续关注老年群体健康，不断加大健康服务的力度和温度，携手社区共同营造敬老、爱老、助老的社会氛围，助力提升老年群体的幸福感和归属感。





## 呼吸健康科普基地进校园——“科技引领强国梦，智创赋能慧成长”东风实验学校科技文化节

为引领学生关注医学科技新发展和最新成果，感受医学科技创新的魅力，营造校园科普氛围，实验室科普基地助力东风实验学校科技文化节活动，举办科普基地进校园系列活动，让学生体验科技成果、感受科学魅力。

本次活动中，科普基地分别设置了显微镜下观察不同情况肺部组织、呼吸健康科普知识VR设备、实验室产学研成果荧光定量PCR快速检测设备与移液枪操作讲解、红外热成像仪体验四个互动环节。

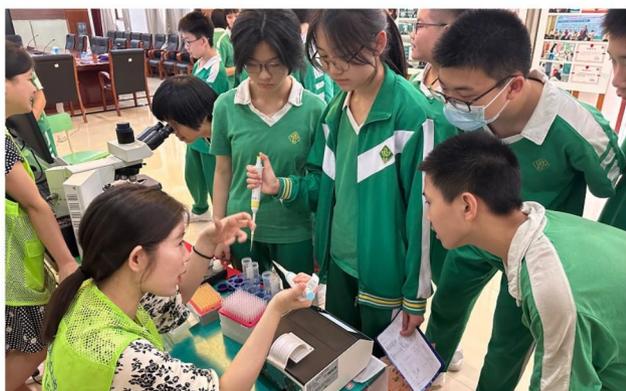
在科普基地导师的指导下，同学们亲身通过调试实验室显微镜观察熏烟的小鼠与未熏烟的小鼠肺部病理切片的不同，认识肺部结构，更加直观感受吸烟对肺部的影响以及保护肺部健康的重要性。

通过实验室自主研发的科普VR设备，同学们借助互动软件学习呼吸系统疾病的防诊治科普知识。



通过展示科普基地检测试剂盒、PCR仪及移液枪，基地工作人员结合病毒感染核酸检测实例，让同学们认识PCR仪工作原理，了解实验室成果如何有效助力医学科研、医学检测，学习核酸报告产生过程并了解核酸检测过程中样本稀释与加样需要用到的科学操作，亲自使用移液枪进行加样，启蒙医学科研。

科普基地产学研工程师耐心向同学们讲解红外技术，并现场提供红外热成像检测，逐一讲解影像结果，让其更直观地了解红外热成像仪的使用原理，加深同学们对科研成果应用的认识。



科技进校园、科普迎未来。呼吸健康科普基地希望通过科普基地进校园系列活动，进一步为学校科技赋能，让学生们在科技成果体验中，养成学科学、用科学、爱科学的科学习惯，打造良好的科技文化氛围，助推“双减”政策落地落实，提升青少年科学文化素养。



程章恺

广州医科大学呼吸疾病全国重点实验室

程章恺，博士，硕士研究生导师，广州医科大学南山学者特聘教授。本硕博毕业于澳洲悉尼大学，从事临床医学检验研究。应用临床样本通过抗体测定开展新冠感染及疫苗后免疫分析。对临床疾病进行诊断、鉴别诊断及预后评估和疾病进展预测。通过人工智能为疾病早期诊断提供创新分子生物标志物检测技术。建立针对疾病研究的全球规模超大综合数据库，整合了疾病、社会经济环境、生活方式、生理指标等多方面数据，用于分析疾病模式、风险因素和潜在影响。

近年来在J Med Virol, Allergy, JMIR Public Health Surveill 等国内外重要刊物上发表SCI论文40余篇，主持国家自然科学基金青年基金项目1项、省部级课题2项、粤港澳呼吸系统传染病联合实验室（自主项目）1项，广东省医学会第四届广东医学科技奖，曾获澳大利亚深造奖学金（全额博士奖学金）、悉尼大学荣誉学士学位、澳大利亚数学竞赛获得Prize奖（前0.3%）、澳大利亚全国奥林匹克物理竞赛一等奖。



## 青年才俊 Young talent



**梁书鑫**

**广州医科大学呼吸疾病全国重点实验室**

梁书鑫，教授，硕士研究生导师。主要从事肺血管病发病机理的基础与临床转化研究，包括肺动脉高压的发生、发展的细胞分子机制；信号转导在心血管疾病以及右心衰竭发生发展中的调控作用；肺动脉高压药物治疗及新靶点研究。近五年共发表SCI学术论文10余篇，其中以第一作者在Signal Transduct Target Ther, Hypertension, Autophagy等学术期刊发表5篇。主持国家自然科学基金青年项目、广东省自然科学基金面上项目等。

SKLRD



## 胸腔镜机器人手术迈入单孔时代—广医一院顺利完成国内首个单孔机器人胸外科注册临床试验入组

2024年4月，随着最后一例接受裸眼3D单孔腹腔镜手术机器人辅助肺癌根治手术的患者完成手术，顺利出院，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、实验室何建行教授团队顺利完成国内首个蛇形臂单孔腹腔镜手术机器人胸外科注册临床试验入组，突破性地实现了以裸眼3D单孔机器人辅助，开展针对肺癌的肺叶/肺段切除术（含纵膈及肺门淋巴结清扫），标志着胸腔镜手术迈入更微创的单孔新时代。

2023年底，何建行教授带领团队完成右上肺尖段切除术及纵膈淋巴结清扫术，是国内首个应用国产单孔机器人完成的胸外科手术，开启了单孔技术在胸外科领域探索的先河。几个月间，何建行教授及团队共完成包含肺叶切除+淋巴结清扫术、非解剖性肺段切除术、解剖性肺段切除+淋巴结清扫三大经典术式在内的35例手术，以100%的手术成功率顺利完成注册临床实验入组。不仅如此，入组的35例手术术中出血量少，无术中及术后并发症。综上，使用蛇形臂单孔机器人进行胸外科手术经验证是安全和有效的。



### 技术困境：更微创的单孔技术难以普及

从开放手术到腔镜手术，再到机器人辅助完成的微创腔镜手术，胸外科手术技术几经变革。

目前普遍开展的以多孔手术机器人辅助实施的胸外科手术，通常在病人体表打3~5个切口。虽然手术操作的精准度有所提升，但创伤要远大于单孔胸腔镜手术。2018年，欧美率先研发单孔腹腔镜手术机器人。但由于其采用直杆型关节铰链的设计，在胸外科手术的开展仍然存在技术挑战：由于人体肋间空间狭小，2.5cm的套管直径使其难以进入肋间，这导致机器人辅助下单孔胸腔镜手术尚未能普及。



# 产学研

Industry-University-Research Cooperation

## 迎接挑战：医工融合突破机器人辅助单孔胸腔镜手术瓶颈



技术困境并未阻止中国专家对更高技术标准的追求和探索。何建行教授带领团队始终走在国内外胸外科技术创新、科学研究、医工融合的最前沿。经过与术锐机器人研发团队的不间断碰撞和打磨，研发设计出可经肋间的更小直径套管：在肋间仅需一个约4cm的切口，就可以同时进入一支蛇形内窥镜、三支蛇形手术器械。

何建行教授团队不仅积极推进医工融合创新，在胸外科领域应用最先进的单孔技术，还开创性地提出前沿的手术麻醉理念“无管手术 (tubeless)”，以精准麻醉、无管微创为独特优势，力求实现更好的手术效果，为微创外科、加速康复外科带来了一场技术革命。

由于术中患者处于自主呼吸麻醉下，术侧肺部持续节律性活动，手术难度大大增加。而蛇形臂机器人具有独特的灵活性和精准性，在医生的操作下能够快速完成精细游离、切割等步骤，降低了单孔胸腔镜手术的操作难度。二者的结合，为广大患者带来了高水平的手术治疗和术后康复。

“这种医工融合的创新，给患者带来了实实在在，举目可见，是生活与生存质量的飞跃。”何建行教授表示：“未来，我们希望把单孔机器人手术推广至经肋间的肺叶、肺段，经剑突下的纵膈肿瘤等外科手术，探索更多胸外科手术的新模式，力求在保证疗效的前提下，进一步为患者减少创伤、加速康复、减轻疼痛，致力于为更多疾病的治疗提供新的可能。”

## 创新引领：开创胸外科单孔手术新纪元

蛇形臂单孔手术机器人的出现为胸外科带来了更精准、微创的手术选择，代表微创外科未来的发展方向。何建行教授团队自去年7月以来，全身心投入到该机器人的操作训练中，从基础的离体肺标本操作开始，经过动物实验的反复验证，直至将技术成功应用于临床实践。在这一过程中，团队紧密围绕临床需求，创造性地将裸眼3D和“无管化”技术，与先进的单孔手术机器人相结合，实现了技术上的突破，引领单孔机器人手术在胸科领域迈上新台阶。



未来，广州医科大学附属第一医院将继续通过持续的科研探索和技术革新，为患者带来更先进、更安全、更高效的手术解决方案。医院将不断提升医疗服务质量，优化治疗体验，努力实现胸外科单孔手术的全面普及和应用，为健康中国建设贡献力量。

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  
2.500