

防治水平逐步提高 慢性乙肝消除有望

◎本报记者 李禾

乙型肝炎简称乙肝，是由乙肝病毒(HBV)感染引起的疾病，根据病程可分为急性乙肝和慢性乙肝，而慢性乙肝是指持续半年以上的HBV感染。中山大学附属第三医院肝病病医院副院长高志良教授说，人们在感染HBV后，如果不尽快进行干预，就会发展成慢性乙肝。

慢性乙肝是肝癌的常见病因，也是我国面临的主要公共卫生问题之一。复旦大学人类表型组研究院研究员陈兴栋课题组发现，我国一般人群中HBV感染率呈显著下降趋势，其中5岁以下儿童下降速度最快，但60岁以上老年人群中HBV感染率呈上升趋势。该项研究成果日前在线发表于《胃肠道》杂志。

乙肝传染性和发病率如何？我国在解决慢性乙肝问题方面取得了哪些成效？未来预防和控制的的方向是什么？带着这些问题，科技日报记者采访了相关专家。

母婴传播是传染的主要途径

乙肝是有传染性的，主要通过母婴、血液及性接触传播，传染性强弱主要取决于HBV复制的程度。据统计，目前我国乙肝的传播途径以母婴传播为主，占新发感染的40%—50%，多发生在围生期，即从母亲怀孕第28周开始到胎儿出生后一周这段时间。温州医科大学附属第一医院感染内科主任卢明芹说，母亲的乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)水平与新生儿感染HBV的风险密切相关，母亲的乙肝病毒e抗原(HBeAg)阳性、HBV DNA水平高的，更容易使婴儿感染HBV。

对于成人来说，HBV主要通过血液和性接触传播，包括输血未经严格筛查和检测的血液和血制品，不规范的血液净化、不规范的有创操作(如注射、手术及口腔科诊疗操作等)，以及无防护的性行为等。

“日常生活中的正常接触是不会让人感染HBV的。”卢明芹强调，HBV不经呼吸道和消化道传播，与乙肝患者或HBV携带者在同一办公室工作或共用计算机，同住一间宿舍、同一个餐厅用餐、共用卫生间，以及握手、拥抱等无血液暴露的接触，都不会让人感染HBV。

部分乙肝患者能实现临床治愈

世界卫生组织公布，2019年全球一般人群乙肝流行率为3.8%，约有150万新发HBV感染者，2.96亿慢性HBV感染者。2014年，中国疾病预防控制中心调查结果显示，我国1—29岁人群的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率为2.94%，5岁以下儿童为0.32%。

“乙肝预防的主要策略是切断传播途径、保护易感人群。”卢明芹表示，在我国，母婴传播是乙肝的主要传播途



妇幼保健计划生育服务中心的医生在给居民接种乙肝疫苗。

径，因此，育龄期的妇女如发现有抗病毒治疗指征的，应积极进行治疗。此外，还应大力推广安全注射，包括取血针和针灸针等器具须严格遵循医院感染管理中的标准预防原则。服务行业所用的理发、刮脸、修脚等器具也应严格消毒。

卢明芹说，我国正在不断更新《慢性乙型肝炎防治指南》，让更多患者接受抗病毒治疗，最大限度地长期抑制HBV复制，减轻患者的肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化、肝细胞癌以及其他并发症的发生，改善患者生活质量，延长其生存时间。同时，对符合条件的患者，采用联合或序贯干扰素的治疗方案，其中一些患者能实现临床治愈。

高志良说，乙肝临床治愈是指HBsAg和HBV持续检测不到、HBeAg转阴、伴或不伴抗乙肝表面抗体出现，肝功能保持正常，影像学检查未发现肝脏组织学有其他病变。

接种乙肝疫苗保护效果好

为解决慢性乙肝问题，自1992年起，我国开始在新生儿中推行乙肝疫苗接种政策，接种率从1992年的30%，上升至2012年的99.7%。2014年，中国疾控中心调查我国1—29岁人群乙肝阳性率，结果显示，1—4岁人群的HBsAg阳性率为0.32%，5—14岁为0.94%，15—29岁为

4.38%。各低年龄人群的HBsAg阳性率大幅度下降，14岁以下人群HBsAg阳性率均小于1%。

四川大学华西医院感染性疾病中心副主任医师杜凌遥介绍，乙肝疫苗的预防率较高，“在没有感染的状态下，接种乙肝疫苗能够获得约95%的保护效果”。因此，我国新发乙肝病例较少。

“现有的治疗方案多是仅针对乙肝病毒复制这一特定环节，并不能有效和彻底清除乙肝病毒。一旦停药，相当多的患者病情可能会出现反复。但长期用药的话，有部分药物又可能会出现耐药性。”卢明芹说，目前国内外正在开发乙肝新疗法，旨在预防或破坏病毒进入、核酸整合、病毒蛋白产生、HBV DNA复制，以及增强对病毒的免疫反应。“新疗法和现有疗法组合，有望获得更高的治愈率。”卢明芹说。

目前，全国多家医院陆续开通了乙肝临床治愈门诊。高志良说，该门诊是以慢性HBV感染者最大可能获得临床治愈为目标的专病门诊，“我们会定制个性化的治疗方案，同时注重疗效及判定、管理不良反应及患者随访。”

卢明芹也表示，我国还需要努力提高HBV的诊断水平和治疗普及率，从而更有效降低HBV感染相关并发症的发病率和疾病负担。在随访阶段，应建立合理的风险分层和筛查方案，在更早的阶段发现HBV感染，优化治疗选择，提高治疗预后。还应制定合理的监测评估计划，强化终末期肝病相关并发症综合管理等。

阻塞性睡眠呼吸暂停困扰1亿多中国人

“打鼾像唱歌”可能并不是睡得香

◎本报记者 代小佩

近日，原中国体操运动员、奥运冠军杨威自曝呼吸道出现问题，一度吸不进气，需终身佩戴呼吸机。因其描述的情况与阻塞性睡眠呼吸暂停的症状相符合，使该话题迅速引发了网友对“阻塞性睡眠呼吸暂停”的热议。

阻塞性睡眠呼吸暂停，就是在夜间睡眠时，由于上气道狭窄或塌陷导致的呼吸气流受阻，进而导致夜间频繁发生间歇性的缺氧，同时伴有睡眠结构破坏。“阻塞性睡眠呼吸暂停常见的症状包括慢性心脑血管疾病、认知功能(记忆力、判断力、定向功能)下降，同时可伴有焦虑、抑郁等情绪。”中日友好医院呼吸与危重症医学

科主任张雷接受科技日报记者采访时称，“阻塞性睡眠呼吸暂停是一种病理损伤，主要问题出现在上气道。同时这种疾病还会造成多系统损伤的全身性疾病，与心血管、代谢、认知等密切相关。”

据《柳叶刀呼吸医学》2019年“阻塞性睡眠呼吸暂停与全球经济负担”报告显示，阻塞性睡眠呼吸暂停影响全球超10亿人的健康。中国的阻塞性睡眠呼吸暂停患者已达1.76亿，居全球首位，其中需要积极治疗者超过6600万。

如何诊断阻塞性睡眠呼吸暂停？“最直观的是根据症状判断。”张雷雷介绍，比如夜间打鼾时鼾声有高低起伏，同时打鼾过程中伴有呼吸中断；还有些患者会夜间频繁醒、夜尿增多，白天则嗜睡、过度困倦，也有部分患者会失眠。“专业医生会把

睡眠呼吸监测以及临床表现结合起来作判断，从而得到较为客观的诊断结果。”张雷雷说。

阻塞性睡眠呼吸暂停的病因是多方面的。张雷雷介绍称，有的是由于上气道解剖结构狭窄引起，比如口、咽、鼻腔狭窄，咽部明显扁扁桃体肥大，舌体肥大，舌根增大，鼻中隔偏曲；有的是由于咽部脂肪组织增生导致的，比如颈部过多脂肪组织堆积和挤压；还有的是由于颌面部的骨性结构存在问题，比如下颌后缩、下面部过高。

“值得注意的是，随着年龄增长，肌肉功能和激素分泌发生变化等，也可能导致阻塞性睡眠呼吸暂停。”张雷雷介绍，比如女性绝经后雌激素对上气道的保护作用明显减弱也容易导致该疾病。

阻塞性睡眠呼吸暂停的治疗方式是多样的。张雷雷称，医生会根据患者的情况采取个体化的、多学科结合的治疗方式。对于明显超重的患者首先要控制体重，而下颌前移装置(即口腔矫治器)治疗适用于下颌后缩明显的患者；如果患者有明显的扁桃腺增大、软腭下垂的情况，可以考虑腭咽成形术；对于体位依赖性的阻塞性睡眠呼吸暂停患者，可以通过睡眠体位调整进行治疗。

“对于严重的阻塞性睡眠呼吸暂停，最有效的治疗就是晚上睡觉时戴呼吸机。呼吸机能起到气流支架的作用，把狭窄的上气道撑开，从而防止睡眠过程中的气道塌陷。”张雷雷表示，“总而言之，就是要综合考虑患者的不同情况后采取个体化治疗方案。”

提取健康人群的粪菌进行移植

这项“有味道”的技术能遏制超级细菌

◎本报记者 张晔

不仅能治疗肠道疾病，还能打败耐药超级细菌，对脑部及神经疾病也有意想不到的效果……这是什么“神药”？说出来许多人不敢相信，它就是粪菌。

日前，一位90岁老人感染艰难梭菌，且经常治疗后多次复发。而医生在病人肠道放置一根软管，仅仅移植一次粪菌就治愈了病人的腹泻，且有超过80%的概率不会再复发。目前，我国在粪菌移植技术领域已走在世界前列。

肠道是人体一个消化器官。目前已知肠神经系统包含5亿多个神经元，肠神经系统中已经确认的神经递质有40种。人体内50%的多巴胺在此产生，95%的血清素存在于此而非大脑，因此肠神经

系统被称为人的“第二大脑”。而肠道微生物生态系统的复杂性同样超出想象。肠道菌群数量以百万亿计，是人体细胞数量的10倍之多。细菌种类可达1000种，基因总量是人类的100多倍。一般来说，粪便干重的50%都是细菌。

近年来，“肠脑轴”的学说受到科学界广泛关注。“医学界已经认识到，这些细菌和细菌代谢物会直接或间接地参与到大脑神经、全身免疫系统中并发挥作用，这是粪菌移植的科学基础。我们通过向人体输入健康粪菌，从而重建肠道微生态系统。”南京医科大学第二附属医院微生物科主任张发明说。

张发明表示，肠道细菌数量极其庞大，相互之间作用复杂。用电子显微镜观察能发现，它们之间构成的微生态系统也很复杂。从宏观的角度不难理解，部分菌群遭到破坏，影响的就是整个肠道生态系统。

艰难梭菌是一种超级细菌，正常人感染艰难梭菌后，艰难梭菌会被其他细菌或免疫系统抑制。但是在长期使用抗生素或免疫力低下的人体内，它就会大量繁殖并破坏肠道健康。过去对这种病人的治疗一般使用万古霉素等更为强大的抗生素，但还是会有30%的病人复发。今年9月，《消化疾病》杂志(JDD)发布了张发明团队的研究结果，表明洗涤菌群移植这项粪菌移植新技术，对超过90%的艰难梭菌感染者有效。这项新技术提高了粪菌移植的安全性。

张发明介绍，粪菌移植技术是一项严谨的医疗技术。首先，粪便捐献者要经过极其严格的筛选，捐献粪便的志愿者通过率仅为2%—4%。其次，要在实验室进行菌群的标准提取。中华粪菌库是世界首个用于粪菌移植的GMP级别实验室，

所有操作都在智能粪菌分离系统中进行，研究人员全程不接触粪便，所有耗材都是一次性的。最后，进行粪菌移植的患者需要临床医生进行反复评估。

2022年，全球发表了超过1万篇粪菌移植方面的论文。研究热度的上升，带来的不仅有科学成果，还有商业炒作。2013年5月，美国食品药品监督管理局对粪菌移植做出极其严格的管理，禁止任何商业销售，要求只能是医院用于复发性艰难梭菌感染的治疗，而且还必须提交很多审批材料。

从现阶段来看，粪菌移植是医疗技术，同时粪菌也有药品属性。作为医疗技术，必须由医生在医院实施。作为药品，必须进行临床研究和药品注册审批的流程。“我们要保持足够的理性，合法合规地开展粪菌移植，让粪菌移植回归严肃医疗，避免商业炒作、夸大宣传和滥用。”张发明说。

医线传真

延缓心肌衰老的关键蛋白找到

◎本报记者 张佳星

由于心肌细胞难以再生、不易培养，导致研究人员较难对心脏进行深入的研究。正因如此，是什么促使心脏衰老？衰老后的心脏在分子层面有哪些变化？这些问题尚未研究透彻。日前，《自然·衰老》以封面文章的形式发表了我国科学家一项最新研究成果，直击心脏衰老的谜团。

在这项研究中，中国科学院动物研究所刘光慧研究员课题组、曲静研究员课题组和中国科学院北京基因组研究所研究员张维绪课题组，利用自然衰老的非人灵长类动物(猴)模型，在发现衰老心脏的表型基础上，运用多层次高通量测序等多项技术手段，发现具有表观遗传调控功能的去乙酰化酶SIRT2是调控心脏衰老的关键蛋白。

“高通量测序技术让我们可以更系统、更高效地分析和对比衰老心脏和年轻心脏中的基因、蛋白等分子的含量差异，从而更全面地了解心脏衰老的变化，捕获到衰老心脏中的关键生物学事件以及鉴定出其中关键的基因、蛋白等。”张维绪介绍。

利用蛋白组测序技术，团队将鉴定出来的衰老心脏差异蛋白与多种心血管疾病相关基因进行联合分析，锁定了去乙酰化酶SIRT2这个唯一与不同心血管疾病均相关的衰老下调蛋白。“找到之后需要对其功能进行验证。最明了的手段就是验证如果编码去乙酰化酶SIRT2这个蛋白的SIRT2基因消失了，会不会让心肌细胞衰老。”论文共同第一作者、中国科学院动物研究所助理研究员叶燕霞解释，为此，研究人员利用基因编辑的方法，对人多能干细胞进行了SIRT2基因敲除操作，再通过定向诱导分化技术成功获得了SIRT2基因敲除的人心肌细胞。

“我们突破了利用干细胞获得衰老人心肌细胞的难题。”叶燕霞说，通过一系列的衰老相关表型的研究，研究人员有力地验证了一旦人心肌细胞中缺失了SIRT2蛋白，就会出现加速衰老、异常肥大等一系列状况。

发现去乙酰化酶SIRT2确实是影响心脏衰老的关键蛋白后，还必须搞清楚它的作用机理。研究人员结合转录因子网络解析，用多种先进的技术方法进行了深入研究，发现SIRT2可以与转录因子STAT3结合，促使STAT3去乙酰化，进而抑制下游的细胞周期阻滞基因CDKN2B“工作”，延缓心肌细胞衰老。

“我们希望这一发现能够帮助人类找到延缓心脏衰老的‘钥匙’。”张维绪介绍，团队还在老年小鼠上进行了干预研究，在小鼠心肌内多点注射编码SIRT2蛋白的慢病毒来为老年小鼠补充SIRT2蛋白。结果研究人员发现，老年小鼠的心脏在两周后变得更年轻有活力了。

“研究中找到关键蛋白或许可以用于心脏衰老及相关疾病的临床诊断、早期预警以及医疗干预。”张维绪表示，未来也许可以考虑增强基因疗法或特异性激动剂的研发，实现对心脏衰老及相关心血管疾病的预防和治疗。随着mRNA技术斩获诺奖，也可以探索更加便捷的RNA干预策略。



揭开致病细菌

穿越人体血脑屏障之谜

科技日报(记者陈曦 通讯员丛敏)记者10月24日从南开大学获悉，该校王磊教授团队首次揭示了引起细菌性脑膜炎的3种主要细菌如何利用同一机制穿越血脑屏障的分子机理，这对细菌性脑膜炎防治具有重要意义。该研究成果日前在线发表于国际学术期刊《美国国家科学院院刊》(PNAS)。

细菌性脑膜炎是病原菌感染引起的包括脑膜、蛛网膜和软脑膜在内的炎症反应，具有较高的发病率和死亡率，即使在治愈后，也可能伴随脑瘫、智力迟钝以及癫痫等神经后遗症，已成为全球性的公共卫生问题之一。深入研究细菌性脑膜炎病原菌的致病机制，进而寻找针对病原菌感染的有效治疗和防控方法，一直是微生物学领域的研究热点。

血脑屏障能保护中枢神经系统，避免血液中的有害物质或细菌进入大脑。而细菌性脑膜炎病原菌却能够穿越血脑屏障，入侵大脑，进而引发炎症，该穿越机制的分子机理一直未被阐明。南开大学研究团队针对这一关键问题，经过多年攻关，发现主要细菌性脑膜炎病原菌——肺炎链球菌、B族链球菌、新生儿脑膜炎大肠杆菌，通过劫持铁转运蛋白受体(TfR)的胞内运输，穿越血脑屏障。

王磊解释，这3种细菌在进入血脑屏障主要构成细胞(人脑微血管内皮细胞)后，驻留在胞内囊泡中，并激活囊泡膜上的Toll样受体(TLR)。被激活的TLR募集多个效应蛋白到细菌所在囊泡，形成蛋白复合体，再将细菌所在囊泡和TfR所在囊泡拴系在一起，从而引发囊泡融合。TfR所在囊泡的跨细胞运输是人脑微血管内皮细胞中极少数活跃的穿越血脑屏障的运输途径，因此病原菌就通过劫持TfR所在囊泡的胞内运输穿越血脑屏障。

王磊表示，研究成果提示了主要细菌性脑膜炎病原菌利用共同机制穿越血脑屏障。这一机制的发现为开发防治细菌性脑膜炎的广谱药物提供了理论基础和潜在靶点，同时也为递送药物穿越血脑屏障提供了新思路。