

6.11

中性粒细胞—淋巴细胞比值(NLR)高于6.11时,使用激素和降低新冠肺炎患者死亡率改善预后显著相关;当NLR低于6.11时,使用激素不仅不能获益,反而会增加患者高血糖和感染的风险。



视觉中国供图

新冠肺炎激素治疗有了用药安全线

◎本报记者 张佳星

近期发生的“大头娃娃”事件让人们对于激素的滥用有了深刻的认识。

在治疗新冠肺炎患者是否使用激素的问题上,人类的观念也在随着认知的深入而不断调整。

在此前的治疗中,激素类药物救治了病人的

同时也带来了严重的并发症。因而在此次新冠肺炎的治疗中,疫情早期医护人员对激素治疗的态度相对审慎。

有没有一个指标可以作为激素使用的安全线?1月5日,《细胞·代谢》在线发表了武汉大学的一项研究成果,该研究通过对来自湖北省21家医院12862例新冠肺炎住院患者进行回顾性分析发现,患者血常规指标中中性粒细胞—淋巴细胞比值(NLR)能够提示糖皮质激素的使用。

使用激素和降低死亡率改善预后显著相关;当NLR值低于6.11时,使用激素不仅不能获益,反而会增加高血糖和感染的风险。

这一回顾性研究发现,6.11的NLR值成为激素使用的“边界”。

“我们的研究提供了可量化的指标,帮助临床

医生更好的判断使用激素的时机。”该研究的共同通讯作者之一、武汉大学教授张晓晶说,但此项研究也存在局限性。此次分析只基于国内数据,具体的指标和数值还需要进一步在中国以外的地区验证;此外,回顾性研究有其本身的局限性,结论需要前瞻性和临床试验验证。

简便易行低门槛,可大范围助医生临床诊疗

该项研究回答了“新冠肺炎患者在怎样的情况下使用激素药物治疗可获得最大益处”的问题,并且由于NLR是最容易获得的血常规数据之一,其临床使用简便、高效、易行,普通医院包括第三世界国家的医疗机构也可以很容易进行临床应用,有望帮助临床医生更准确的判断使用激素的时机。

此外,论文也提示了糖尿病患者使用激素治疗要非常谨慎。新冠肺炎合并糖尿病将显著增加患者死亡率,而使用激素有一个不可忽视的副作用就是升高血糖。团队在糖尿病患者中进一步分析了激素使用对死亡率和治疗效果的影响,发现在糖尿病患者中使用激素不能明显降低死亡率或改善治疗效果,反而会加重继发感染和升高血糖

的副作用。

WHO的数据显示,感染新冠病毒后的死亡率并不高,大概在0.6%左右。但这一数字会随着年龄增长急剧上升,主要原因是新冠肺炎合并基础病后导致死亡率明显上升。其中,尤以心脑血管和代谢性疾病最为显著。

研究团队在疫情期间第一时间投入科研抗疫,发挥科研优势,尽可能多地研究了新冠肺炎合并心脑血管和代谢性疾病后该如何治疗,以指导临床救治。目前团队已累计发表与新冠肺炎临床治疗有关的医学论文13篇,其中关于新冠肺炎合并高血压患者是否能使用普利和沙坦类降压药的研究被美国心脏学会评选为“2020年十大心血管研究进展”之一。

相关链接

股骨头坏死:激素应用的并发症

随着医学的发展,激素在临床上应用越来越广泛。股骨头坏死是近年来激素在广泛应用中被公认的并发症,激素性股骨头坏死的发病率目前已超过了外伤所致的股骨头坏死。激素性股骨头坏死机理尚不十分清楚,一般认为激素在体内长期蓄积使得血液黏稠度增加、血脂增高等造成股骨头的微血管阻塞、缺血、骨质合成减少、钙吸收障碍、骨质疏松及微骨折的积累,最后导致激素性股骨头坏死。

激素性股骨头坏死早期治疗效果好,因为早期股骨头坏死区小,股骨头变形小,跛行及功能障碍较轻;而且病人能及早确诊,及时停止激素的应用,阻断了病情的继续恶化。在治疗过程中,病人应扶拐,减少负重,坚持合理的功能锻炼。坏死股骨头在修复过程中需要毛细血管、新生组织和钙质不断的再生,只有扶拐减少负重,此过程才能顺利完成,同时也能明显减少股骨头变形的机会。

让人又爱又恨的激素,临床应用存争议

激素被认为是目前唯一能够有效降低新冠肺炎患者死亡率的治疗药物,但是激素对于改善新冠肺炎患者的临床结局和降低死亡率的作用一直存在很大的不确定性。

由于非典期间过量使用激素带来的前车之鉴,激素在新冠肺炎治疗中一直存在巨大的争议,临床医生的态度明显分为两派:一派认为激素应尽早使用,激素的抗炎功能显著,当患者出现严重炎症反应时,使用激素有助于抑制炎症分泌物,增强肺部功能,降低患者死亡率;另一派认为激素弊大于利,新冠肺炎患者用大剂量激素治疗存在继发感染、病毒清除时间延长、血糖升高等风险。

在此次新冠肺炎的诊疗中,我国从一开始就对糖皮质激素类药物的使用表现出了谨慎的态度,激素使用有较为严格的限制条件。在国际上,世界卫生组织(WHO)早期曾旗帜鲜明地表达了反对新冠肺炎患者早期使用激素的态度。

2020年7月至9月之间,针对新冠肺炎患者使用激素是否获益的临床试验结果陆续发布,提示激素对于重症患者具有明显的保护作用。2020年9月2日,WHO经过对随机临床试验的前瞻性荟萃分析,发布新的激素使用指南,建议使用全身用糖皮质激素来治疗重症和危重症新冠肺炎患者;条件性建议在治疗非重症新冠肺炎患者中不使用糖皮质激素。

挖掘万余名患者数据,“6.11”成关键指标

令医疗界又爱又恨的激素,需要明确、客观、可量化的指标,才能更好地善加利用。尽早明确激素药物的“使用边界”是新冠肺炎治疗中迫切需要解决的临床问题。

针对这一亟待解决的临床难题,武汉大学研究团队收集了湖北省21家医院新冠肺炎患者的临床数据,建立了一个超过15000位新冠肺炎住院病人的数据库——这也是全球最大的新冠肺炎住院患者数据库之一,他们希望在过往的诊疗数据中总结出能够应用于临床的激素使用经验和指南。

团队前期通过分析资料,根据纳排标准,排除了2787名患者,包括1787名没有完整电子病例的患者、165名妊娠期女性、51名死于其他疾病的患者、62名肝硬化患者、133名年龄小于18岁的患者、392名肾衰竭4期及以上的患者、76名因其他非新冠肺炎疾病使用糖皮质激素的患者、121名使用糖皮质激素小于3天的患者。

通过严格的建模计算、分析、验证,研究团队发现:NLR与新冠肺炎患者的死亡风险以及使用激素是否获益密切相关。当NLR值高于6.11时,

科学家锁定组蛋白乙酰转移酶的编码基因KAT7

敲除关键基因或许就能延缓衰老

◎本报记者 张佳星

不论是普通百姓中意的“年轻态”保健品,还是富豪圈里红极一时的所谓“长生仙丹”,都表达了人们一个朴素的愿望——保持年轻。

遗憾的是,一波又一波操作都没有触及到本质。让年龄“一键还原”的重启键究竟在哪里呢?

1月7日,《科学·转化医学》杂志刊登了中国科学院与北京大学联合研究团队历时6年多的研究发现,他们通过全基因组基因编辑筛选平台,最终锁定一个能促进衰老的关键基因——组蛋白乙酰转移酶的编码基因KAT7。

对人类全基因组精准“摸排”

早在2015年,中国科学院动物研究所刘光慧课题组、曲静课题组,就与北京大学汤富酬课题组以及中国科学院北京基因组研究所张维涛课题组展开了合作。研究团队利用CRISPR“基因剪刀”技术,对人类基因组2万多个基因进行挨个排查。通过“基因剪刀”将每个基因都“剪断”,且单个细胞只呈现一个基因“剪断”后的样子,这样细胞就能传递出该基因失活后的状态。把那些呈现出年轻状态的细胞留下来进一步分析,就能知道究竟是哪个基因的失活给细胞带来了活力。

这是一项繁琐、冗长的工作。

每一个细胞都必须通过精准“剪”一刀,让一个基因失活,而每一个基因的失活都需要上百个细胞来验证。更重要的是,需要尽可能地覆盖人类基因组中2万多个基因,而每个基因需要3—6把不同的“剪刀”。完成整套的筛选流程需要对千万级细胞进行培养和筛选,而整个筛选体系也必须均一、稳定。

海量的工作之后,团队鉴定了百余个新的人类细胞衰老促进基因,并对排名前50的基因进行了功能验证,证实了敲除这些基因均可延缓人间充质干细胞的衰老。

“状元”基因失活可抗击衰老

前50强中,排名第一的“状元”基因正是前面提到的组蛋白乙酰转移酶的编码基因KAT7。

KAT7在自然衰老的动物模型上被证明一旦使其失活(不表达),可以使81%的小鼠年龄超过130周(大约相当于人类的80岁),而该基因没有失活的小鼠,只有27%能活过130周。

对患有早衰症的老鼠,关键基因KAT7的失活则能让中位寿命延长超过20%。

“这个延长的幅度是令人兴奋的,毕竟在整个基因组的几个基因中,我们只对一个进行了调控。”论文通讯作者之一、中国科学院北京基因组研究所研究员张维涛告诉科技日报记者。

除了这些延长小鼠寿命的试验外,研究人员

81%

KAT7在自然衰老的动物模型上被证明一旦使其失活,可使81%的小鼠年龄超过130周(大约相当于人类的80岁),而该基因没有失活的小鼠,只有27%能活过130周。

还证实了“状元”基因KAT7的抑制失活可延缓人的肝细胞衰老,并且降低衰老相关炎症因子的表达和分泌水平。

“状元”基因KAT7失活,为何能抗击衰老?中国科学院动物研究所研究员曲静解释,KAT7基因编码的蛋白是乙酰转移酶,它能够给

组蛋白加上“乙酰基”这个基团,而组蛋白是细胞核中DNA缠绕的蛋白,它与DNA共同组成染色体。研究人员发现,KAT7能通过选择性催化组蛋白(H3K14)的乙酰化促进相关基因表达并诱导细胞衰老。此前也有一篇发表在《自然》的研究表明,“状元”基因KAT7的失活能够治疗白血病,可见这一基因并不是编码乙酰转移酶这么简单,它在体内能够影响的“势力范围”是巨大的。

逐步完善衰老基因“图谱”

该研究发现了近百个新型的衰老调控基因,这样的结果也证明了团队之前的判断,已知的衰老相关基因只是一小部分,未知的基因还有很多。团队已经把相关的研究结果和数据上传到衰老多组学数据库(Aging Atlas)中,国内外的同行和学者都可以下载使用或者开展进一步的研究分析。

“拓展人类对于衰老的认识是我们的初衷,在这项工作的基础上,衰老‘图谱’将逐步丰富和完善。”曲静表示,个体衰老伴随着组织器官中衰老细胞的持续累积,而清除衰老细胞或实现衰老细胞年轻化可以减轻组织退行性病变并延长健康寿命,新的发现表明基于单因子失活的“基因疗法”有望实现延长哺乳动物的自然寿命和健康寿命。

医学新发现

多级响应型基因编辑递送系统精准捣毁癌细胞“假证窝点”

◎李迪 陈科

1月17日,从四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室传来消息,该实验室巩长畅团队首次通过胞内阻断方式完成肿瘤细胞CD47和PD-L1双免疫检查点的彻底阻断,达到了精准杀死肿瘤细胞而不伤及正常细胞的目的。相关研究成果发表在《先进功能材料》上。

这种方法将对癌症的治疗产生怎样的影响?目前的研究能达到什么样的效果?科技日报记者为此采访了该研究团队负责人巩长畅。

癌细胞办“假证”欺骗免疫系统

科学家们曾发现,一些癌细胞会悄悄伪装成人体自身的神经细胞,并与真实的神经细胞形成一种特殊的突触结构。

“面对如此神秘且狡诈的肿瘤细胞,采用手术治疗的话,对患者病情有一定的要求。若是患者有远端转移肿瘤等情况就将失去手术机会。即便进行手术治疗,要辨别出每一个肿瘤细胞与正常细胞的‘边界线’,将其清除干净也是非常难的。”巩长畅说。

而如果采用放疗或化疗手段,则会造成患者掉头发、恶心呕吐等一系列副作用。巩长畅告诉记者,这是因为,无论是放疗还是化疗都会对患者正常细胞有一定的毒副作用。

“人的免疫系统有一套识别机制,它能识别出人体内的正常细胞和非正常细胞。”巩长畅介绍,这是因为在正常细胞表面存在免疫检查点,这些免疫检查点对免疫系统来说就相当于一套有效的识别“证件”。免疫系统和细胞接触之后,会相互对“暗号”,免疫系统会根据细胞有无“证件”来决定是否对其进行攻击。外来的细胞本身没有“证件”,但是肿瘤细胞非常狡猾,它为了生存下来,在自身表面伪装形成了免疫检查点。

针对肿瘤细胞伪装的免疫检查点,目前临床上已经有了相应的办法。比如可以用小分子抑制剂或者抗体去封闭这些伪装的免疫检查点,这样免疫系统就能够攻击肿瘤细胞。

“但肿瘤细胞很狡猾,一方面,它会表达多种免疫检查点,封闭了一个免疫检查点,还有其他免疫检查点;另一方面,肿瘤的异质性也会让这种方法得不到充分施展的机会。例如肝癌是同一种肿瘤细胞不断增长所导致的,但它又分化为多种不一样的肿瘤细胞,导致肿瘤细胞里仅有部分会表达出免疫检查点,抑制剂对未表达免疫检查点的其他肿瘤细胞无用。”巩长畅解释说,不仅如此,针对免疫检查点的疗法需要反复使用抗体,成本也较高。

为肿瘤免疫治疗提供新思路

巩长畅和研究团队设想,能不能通过基因编辑技术将编码免疫检查点的基因片段直接敲除?

研究表明,CD47和PD-L1这两个免疫检查点的编码基因是激活抗肿瘤适应性免疫和固有免疫的关键靶点。CD47在肿瘤细胞上能发出“别吃我”的信号,让肿瘤细胞不被人体巨噬细胞消灭;而PD-L1可以通过结合PD1,抑制T细胞的增殖和抗肿瘤功能。

为此,巩长畅和团队研究成员王宁博士后创新设计了一种新型的多级响应型CRISPR/Cas9递送系统MUSE,直接捣毁肿瘤细胞这两个极其重要的编码基因。这个手段就像是直接捣毁肿瘤细胞的“假证窝点”,而不是仅仅没收它造出的“假证”。

巩长畅团队开发的多功能递送系统MUSE,可以向肿瘤细胞的这两个“假证窝点”精准发送捣毁“导弹”而不伤及正常细胞。动物实验研究显示,搭载这个MUSE系统,能够重塑肿瘤抑制性免疫微环境,同时激活巨噬细胞和T细胞的抗肿瘤作用,显著抑制肿瘤的生长,延长小鼠的生存时间。

巩长畅说:“这个研究针对目前临床亟待解决的重要难题,提出了一种全新的多靶点免疫治疗策略,为肿瘤免疫治疗提供了新的思路。”

新研究助嗜铬细胞瘤孕妇

诞下健康宝宝

科技日报讯(记者俞慧友 通讯员甘宇)1月15日,记者从中南大学湘雅医院获悉,该院泌尿外科副教授刘飞龙肾上腺高血压防治团队在参与的一项国际多中心研究中证实,严重危害母婴健康的妊娠期嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PGL),可通过对孕妇的早筛查、早诊断、早治疗方式,有效改善因该病导致的母婴不良结局。这一研究成果对提升妊娠期PGL的防治水平具有重要临床价值。该成果发表在《国际顶级期刊(柳叶刀—糖尿病与内分泌学)》上。

PGL是一种神经内分泌肿瘤,该肿瘤能储存和分泌儿茶酚胺,从而导致患者发生高血压危象、中风甚至死亡。妊娠女性患PGL,过量分泌的儿茶酚胺将显著影响妊娠进程与胎儿发育,导致流产等严重并发症,甚至危及孕妇生命,临床处理非常棘手。

刘飞龙团队联合美、欧等25个国家的52个医疗中心,建立了国际上最大宗的妊娠期PGL专病队列(232例)。研究称,对有PGL家族史或携带相关易感基因的妇女,需在孕前或孕后及时进行PGL筛查评估;若在妊娠期间确诊,产前行肿瘤切除手术并不能带来更好的结局。但通过单独使用α-肾上腺素受体阻滞剂,可降低母婴不良结局发生率,有望让孕妇生下健康宝宝。