

院士专家谈整合医学②

慢性呼吸疾病防治须“整合”推动

■钟南山

统计数据显示，以慢阻肺为主的呼吸系统疾病占我国城镇居民疾病死亡率第四位，已成为一个严重的公共卫生问题。但是，慢阻肺进展比较隐蔽，常常不易察觉，早期症状不明显，易漏诊、误诊。整合医学(HIM)为慢性呼吸疾病的防治提供了两个思路，一个是整体观，一个是整合观。

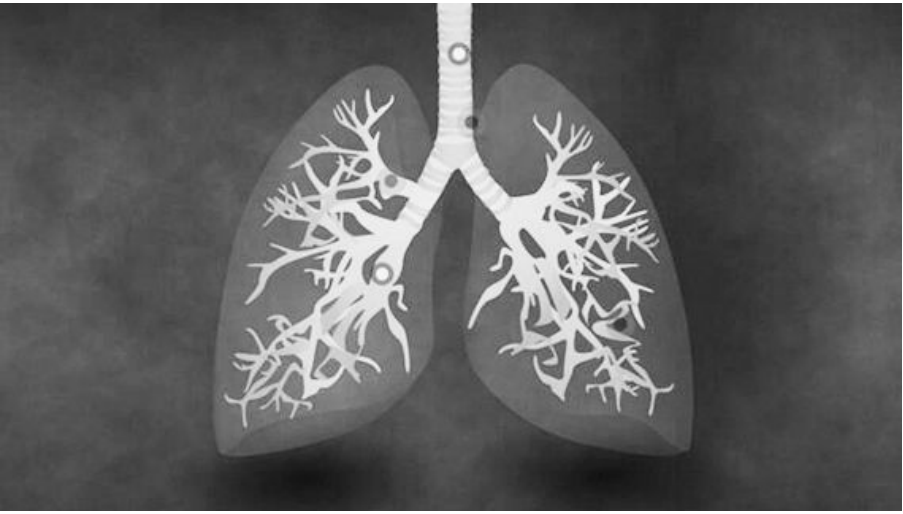
慢性呼吸疾病防治的整体观

整体观强调医疗人员对待疾病、学科要有整体观念，不只关注分子水平的指标变化，还要考虑器官、系统、全身的状态。比如，慢阻肺除了能引起小气道的黏膜改变、气道炎症，还会引起全身炎症。由于炎症因子的干预，这些病人往往出现代谢综合征、肝脏系统，特别是肌肉系统炎症现象。目前，国际上针对慢阻肺的康复治疗，发展较快的是对肌肉的治疗。通过步行运动增强大腿肌力，消除炎症，改善慢阻肺病人机体状态。

其中，国外比较推崇的运动方式是走路。那么，中国的太极拳可否作为一个有效的康复手段？国内研发出检测膈肌肌力和呼吸中枢驱动性的仪器，将中国传统的运动方式——太极融入其中，结果发现治疗效果与走路相当，在改善腿部肌力方面甚至更好。太极拳作为慢阻肺的康复手段，已被国外专家认可。这为医疗人员带来了新的启示，治疗慢阻肺患者，除了药物，还可以从患者的生活方式入手。

除了临床治疗，一些研究也提示了人类机体的“整体性”。研究人员利用双光子活体成像技术观察，结果发现小鼠的肺可以通过肺内的巨核细胞产生血小板，数量可达 1000 万个 / 小时，约占全身血小板的 50%。这说明血小板的产生跟肺关系密切，也为肺部疾病、造血细胞疾病，如对由成人呼吸衰竭综合征诱导产生的嗜血细胞综合征的治疗指出了新方向。

此外，更能体现整体观的是呼吸系统症状的非呼吸疾病的治疗。俗话说，爱情与咳嗽无法隐藏。临床中，到呼吸科看病的咳嗽患者居多。慢性咳嗽与鼻腔的疾病、胃食道返流及哮喘等有关，但有相当一部分与气道无关，很多系统都可以引起咳嗽。这就是中医所说的“五脏六腑皆令人咳”。



“医生只会做手术，不懂心理，与兽医无异；医生不会做手术，只会用心理来忽悠人，与巫医无异。整合医学是一个时间健康概念和空间健康概念，能够为慢性呼吸疾病的防治提供新思路。

一位有多年咳嗽史的女性患者，做了各项检查均提示指标正常。直到观察患者的心脏才发现，心脏一出现室性期前收缩就出现咳嗽，这说明心脏收缩与咳嗽相关。从医学角度说，即便是咳嗽，其病因也要从全身考虑。另一位咳嗽十几年的患者，常伴随脖子痛，全身检查后发现，其右第六颈椎有椎间盘脱出压迫神经。手术后，这位患者的咳嗽症状消失了。这提示医疗人员要对慢性呼吸疾病有整体观，要从整个机体出发考虑各个系统、不同部位的情况。

慢性呼吸疾病防治的整合观

如果说整体观是一个空间概念，那么整合观则更强调时间过程。大部分慢性疾病病程长，早期没有症状或症状很轻，疗效很好，但患者及医务人员对治疗没有太大的积极性。即使接受了治疗，其依从性也很差。如慢阻肺患者一旦出现气促、呼吸困难等症状时，已进展到中晚

期，肺通气功能已损害 50%以上，发生呼吸衰竭等的概率明显增加，5 年内死亡率高达 20%~30%。尽管中晚期慢性病人治疗积极性极高、依从性很高，但治疗效果往往很差。

现在，全社会呼吁将治病救病的医疗需求，转变为防病、治病、健康、保健、延长寿命为一体的整合方案的呼声越来越大。

医疗人员发现，健康人发展为慢性病患者，乃至疾病进展到中晚期有一个时间过程，比如针对慢阻肺，早期的患者占 90%，在此期间越早干预，肺功能逆转机会越大，这也是解决问题的关键。

目前，对于高血压、心脑血管病、糖尿病，公众逐步知晓了早期干预、早期治疗的重要性，但对慢性呼吸疾病早期指标往往很少提及，即便是世卫组织、相关疾病的指南，也极少提这一问题。所以，权威部门应该向公众科普疾病早期防治相关知识。

早期干预也面临一些尴尬，主要是医疗人员缺乏主动控制疾病的手段。为此，

我所在的研究组，在国际上首次用光学相干研究成像，配合超细纤维支气管镜、电磁导航，发现了不抽烟人群的肺部情况，同时观察慢阻肺患者的肺部状态，发现 66%重度抽烟者的小气道已经开始变化，管壁增厚、气道增粗等。为此，研究人员认为这部分的重度吸烟对象必须尽早戒烟，为肺部疾病的早期预防早诊疗提供参考。

是否真的能够逆转疾病？临床研究发现，早期针对慢阻肺的两年治疗观察中，I 型慢阻肺患者有 32.4%的患者其肺功能可恢复到正常，进一步的光学相干成像观察发现，一些病人坚持治疗后，病情不再恶化，肺功能明显改善，特别是气道的异常也出现逆转。所以治疗慢性病要有“时间健康理念”，重视早诊早治，不要等疾病晚期才治疗，同时也要关注慢性病愈后的康复保健。

此外，环境因素、个人生活习惯也与慢性呼吸疾病相关。雾霾是慢阻肺重要成因。例如 PM2.5 含量从 35 微克 / 升增加至 75 微克 / 升时，可使慢阻肺的患病率增加 2.4 倍，所以雾霾不但是慢阻肺的成因，还能诱使慢阻肺发作。

烟草与众多疾病的发生相关，比如肺癌、高血压。研究发现，随着烟草使用量减少，全球肺癌的患病率从升高逐步呈现下降趋势，但是在中国的患病率却明显增高，这与中国烟草使用量居高不下不无关系。在防治慢性呼吸疾病的过程中，需要考虑社会、环境、生活习惯等时空概念对疾病的影响，慢性呼吸疾病防治需要整合这些时空因素。

最后，治“病”也是治“人”。临床中，遇到很多患者，疾病发展到晚期，或者年龄较高，或者寻医问药无数，失去了对治疗疾病的信心，消极对待治疗。这时候就需要关注患者心理健康，对患者进行心理疏导，恢复患者信心。临床发现，通过药物治疗、运动、心理配合，很多患者获得了奇迹般的治疗效果。治疗方式的整合，本质上来说与整合医学的理念一致。

所以说，医生只会做手术，不懂心理，与兽医无异；医生不会做手术，只会用心理来忽悠人，与巫医无异。整合医学是一个时间健康概念和空间健康概念，能够为慢性呼吸疾病的防治提供新思路。

（作者系中国工程院院士、广州呼吸疾病研究所所长，本报见习记者卜叶整理）

新发现

母亲遗传基因功能
关联罕见病

最近，记者从上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学中心获悉，该院上海市辅助生殖与优生重点实验室团队关于母系遗传的基因功能改变罕见病的原创研究成果在《美国国家科学院院刊》(PNAS)上发表。

如果卵子基因没有改变，但是当基因功能发生变化(被称为卵母细胞甲基化异常)时，出生的宝宝获得母亲遗传的罕见病的概率大大增加，严重的甚至会影响整个子代的生长发育。比如基因印记病、非遗传性癌症和糖尿病以及许多发育障碍疾病等。

众所周知，哺乳动物的卵子不仅携带了遗传信息，而且携带了特定的表观遗传信息(包括 DNA 甲基化)到下一代，这对于个体的发育和疾病发生发展非常重要。

据仁济医院生殖医学科执行主任孙贻介绍，卵子发育受到复杂因素的影响，很多外界因素都会对其造成印记影响，并且传递给子代，许多不明原因的发育障碍就是这么来的。

比如，此类疾病中的印记病比较罕见，大多数宝宝发病后的主要表现为过度生长、生长迟缓、智力障碍，还有些宝宝会带有行为异常症状，这一系列反常对孩子健康成长有至关重要的作用，但目前没有办法治疗。

此外，在自闭症谱系障碍儿童中，包括社交障碍类型、语言发育迟缓类型、兴趣狭窄型、智力发育障碍型等，大约

只有 5%的患儿是因为基因发生了改变，另外 95%左右的患儿基因是正常的。研究认为，可能是表观遗传发生了异常所致。

孙贻介绍，该项研究可以发现和阻断母源性传递的部分罕见病甲基化的方法。研究团队在小鼠表观遗传模型上开发了单卵子 DNA 甲基化分析和编辑的方法，发现单个卵子的特定甲基化可以通过其同胞第一极体评估，并可以进行靶向编辑。防治卵母细胞甲基化异常，首先需要评估单个卵母细胞中与疾病和病症相关的特异性甲基化，并将其校正至正常状态。研究团队论证了利用单个第一极体来评估或预测同胞单卵子的特定甲基化，并且利用基于 dCas9 的表观编辑技术对特定甲基化进行编辑，从而提供预防和纠正母系传播的非遗传性疾病或病症的策略，有利于发现和阻断母源性传递的部分罕见病。

此外，目前的研究还发现卵子老化可能带来出生子代表观遗传学发生变化，这些变化都有可能造成孩子生长发育障碍疾病。本研究有望进一步检测此类患儿母亲的卵子上表观遗传学发生变化的相关靶点，为评估、预测和阻止并纠正母源非遗传性疾病传递的策略，也为加速研究生命开始的最初阶段母源表观遗传信息的传递提供了方案。

（黄辛 袁蕙芸）
相关论文信息：https://www.pnas.org/content/early/2019/04/16/1817703116

不同时间对病情影响各异

5 月 17 日，一篇发表在《免疫学趋势》上的综述文章称，一天中的不同时间对疾病影响不同。

研究人员汇总了在小鼠中进行的一些分析昼夜节律和免疫应答之间联系的研究。例如，有研究表明昼夜节律可控制适应性免疫应答，其中抵抗病原体的高度特异化免疫细胞会在数周内形成，“并且这种联系应该与多种临床应用都相关，从移植到疫苗接种。”本文通讯作者、日内瓦大学免疫学家 Christoph Scheiermann 说。

在人类和小鼠中，白细胞的数量也以昼夜节律的方式波动，这就提出了一个问题，是否有一天可以通过认识和利用生物钟来优化免疫应答。

在比较正常的情况、炎症和疾病中免疫细胞时间节律的研究中，研究人员有了以下发现：第一，早晨心脏病发作往往比夜晚更严重。在小鼠体内，单核细胞的数量白天在血液中增加；而在晚上，梗塞心脏组织中单核细胞数量升高，导致心脏保护相对于早晨下降。

第二，免疫细胞对抗粥样动脉硬化斑块的能力取决于 CCR2，这是一种与免疫功能

在小鼠中，CCR2 呈现昼夜节律，在早晨达到峰值。根据 CCR2 对免疫细胞的影响，可以研究 CCR2 以理解粥样动脉硬化小鼠模型中的白细胞行为。

第三，寄生虫感染也依赖于时间。早上感染胃肠道寄生虫鼠鞭虫的小鼠比晚上感染的小鼠能够更快地杀死寄生虫。

第四，与肺炎相关的细菌毒素在小鼠肺部引发炎症反应。肺部炎症期间免疫细胞的募集呈现昼夜节律波动模式。另外，更多的单核细胞可以在下午募集到腹腔、脾脏和肝脏中，从而提高当时的细菌清除率。

第五，过敏症状也具有时间依赖的节律性，通常在午夜至清晨之间更严重。因此，该综述中提到“分子钟”可以在生理上驱动人类先天免疫细胞的募集和哮喘结局，或者小鼠气道炎症。

“这项研究的挑战在于，如何将我们对昼夜节律免疫学日益增长的机理理解引入到对人类患者的时间定制治疗中。”Scheiermann 说。

（张思玮）
相关论文信息：DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2019.03.010

面对恐惧，大脑如何决定身体行为

■本报记者 张晶晶

恐惧是一种当机体面临可能会对生存产生威胁性刺激时产生的情绪反应。对于生物体而言，面对危险性刺激产生迅速有效的应对是保障物种生存和延续的关键。在长期的进化过程中，面对不同的环境时，生物体往往会进化出适应性的行动策略。当认为该危险刺激源是可以控制或者躲避的时候，生物一般会倾向于采取主动防御策略，即逃跑行为；而当该危险刺激源是无法控制或者躲避的时候，则更倾向于采用被动防御策略，如冻结行为。

动物面临恐惧性环境时究竟是如何作决策的呢？近日，浙江大学医学院李晓明教授课题组在《自然-神经科学》在线发表了相关研究论文。该研究新发现了一条由丘脑网状核介导的从皮层至丘脑的神经环路，参与调控动物恐惧性逃避行为。该研究在恐惧性逃避行为和相关的精神疾病，如创伤后应激障碍(PTSD)发病的环路机制方面有着概念性的突破，为该领域的研究开辟了新的方向。

恐惧行为的神经环路机制

在该研究中，研究人员首先让小鼠对由纯音和白噪声构成的序列声音信号产生恐惧，在该序列声音信号结束的同时进行足底电击。在训练一段时间之后，小鼠一听到该序列声音就会引发逃跑行为。他们进而对恐惧如何转化为行为输出进行研究，以便揭示当危险来临时，恐惧是如何产生的，以及大脑是如何帮助我们作出相应的行为决策来应对威胁刺激的。

论文第一作者、浙江大学医学院博士生董平向《中国科学报》介绍说，丘脑网状核(TRN)是一个位于丘脑外背侧贝壳形态的核团，因为有很多皮层与丘脑之间相互投射的轴突束穿过该核团，这些轴突束与该核团共同形成了网状复合体结构，丘脑网状核的“网状”也是由此而来。他指出：“丘脑网状核在脑中被认为起着‘门控’作用，负责过滤筛选皮层和丘脑之间的信息交换，被认为在选择性注意、睡眠中起着重要作用。但是，丘脑网状核亚区及其神经环路与恐惧性

逃避的相关性尚不明确。”在研究中，他们首先发现丘脑网状核中边缘亚区(limbic TRN)中小清蛋白(PV)阳性 GABA 与神经元的兴奋性与条件性逃避行为相关。

“之后，我们利用光遗传抑制 limbic TRN 中 PV 神经元的活动时，小鼠的逃避行为消失了。一动不动，出现冻结行为。而激活这群神经元时，小鼠则会产生防御性逃避、跳跃等行为。这表明 limbic TRN 中的 PV 神经元在防御性逃避中起着重要作用。”论文第一作者、浙江大学医学院博士生王浩解释。

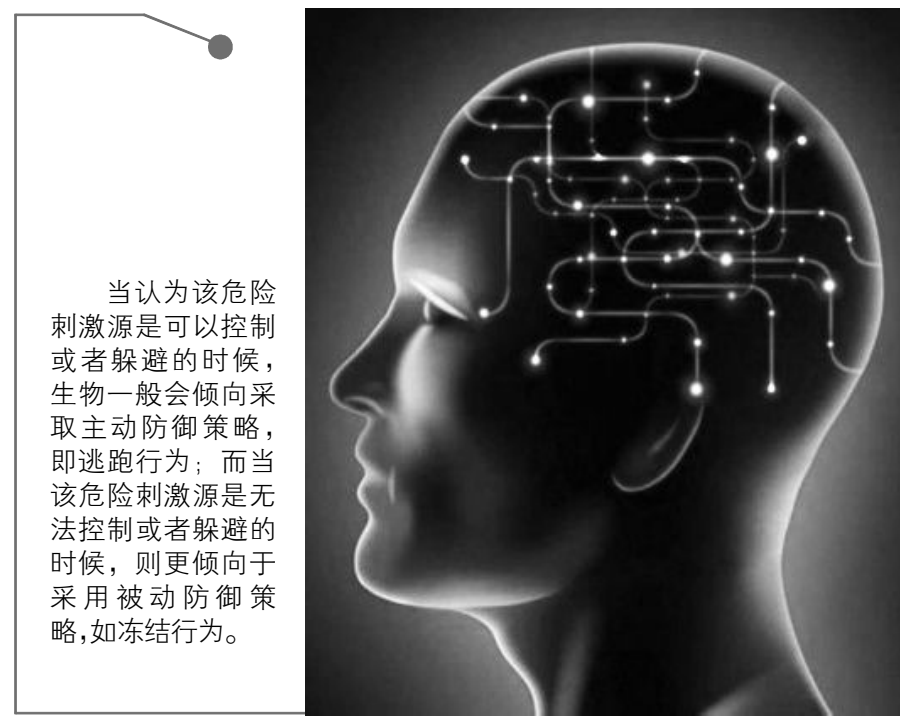
那么，limbic TRN 中 PV 神经元调节恐惧性逃避行为的神经环路机制是什么呢？接下来，研究团队利用顺、逆向病毒追踪的方法，分别找到了这群神经元的上游（前扣带皮层，Cg）和下游（丘脑中背核，IMD）。通过激活 Cg 到 limbic TRN 这条环路，能够抑制下游 IMD 神经元的活动，减少对杏仁核的兴奋性输入，进而促进动物产生防御性逃避逃跑行为。

为 PTSD 发病机制提供重要线索

《自然-神经科学》的评审专家评价该研究“具有高度原创性和意料之外的发现”，指出该研究“不仅具有原创性，而且具有概念性的突破，为理解防御性逃跑行为作出了重要贡献”，并且“开辟了恐惧研究的新领域，为进一步研究动物面临恐惧性环境时如何作决策提供了新的研究思路 and 方向”。

浙江大学生命科学研究院教授王立铭评价说，该研究十分吸引他的有趣的一点在于，研究数据提示了两种恐惧行为反应——逃跑和冻结(装死)是如何协调的。他解释说：“研究者们发现，IMD 神经元的活动本身其实并不输出逃跑行为；恰恰相反，它输出的其实是装死行为。也就是说，这条新发现的皮层丘脑环路是通过抑制 IMD 神经元的活动——也就是装死行为的输出来实现逃跑行为的输出的。这就为我们理解动物面对危险时的行为抉择提供了一个全新的理论支点。”

有了这个新支点，科学家们可以继续



当认为该危险刺激源是可以控制或者躲避的时候，生物一般会倾向采取主动防御策略，即逃跑行为；而当该危险刺激源是无法控制或者躲避的时候，则更倾向于采用被动防御策略，如冻结行为。

向后提问。“我们立刻可以提出一系列重要的新问题：是不是可以认为装死这种反应是一种默认的行为输出，而只有在特定的情境下，IMD 神经元才会让动物开始逃跑？IMD 神经元的活性高低，是不是可以直接决定逃跑或装死的行为决策？果真如此的话，这个决策中心的活性又是如何被调节的？除了这条新发现的环路，它还会从哪里接收关于危险的信息？在接收来自皮层的感知信息的时候，它又是如何判断危险的紧迫性的？在此过程中，过去的经验和情绪状态是不是也会参与其中，又是如何参与的？”王立铭举例说。他同时强调，一项好研究的意义正在于此：“它在多大程度上能够让我们有机会提出更多全新的重大问题，又在多大程度上为解决这些问题提供了支点。”

此外，经历过严重的自然灾害、残酷的战争经历、暴力攻击、性侵害，如果得不到及时的心理疏导和治疗，部分人会患上创伤后应激障碍。其主要表现有对

于可能诱发创伤性事件回忆的相关线索的主动性回避和麻木类症状，或警觉性增高、惊跳反应增强类症状，甚至导致成瘾、抑郁和自杀等行为，严重影响患者的心理健康、人际交往、学习以及工作。而这项研究也为 PTSD 的发病机制提供了重要的线索。

这是李晓明带领的团队在 2019 年报道的关于情感的神经环路研究的第三篇论文。今年 1 月，团队关于发现厌恶环路参与抑郁症和喜好环路参与成瘾的研究成果分别发表在《自然-医学》和《神经元》。对于未来的研究方向，李晓明向《中国科学报》介绍说：“将在进一步探索和阐明情感和精神疾病神经环路机制的基础上，重点研究这些原创性发现在临床精神疾病诊断和治疗中应用的可能性。”他们最近已经针对以上发现的部分研究成果展开了临床研究。

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41593-019-0391-6

5G 开启脑卒中
远程快速救治新纪元

本报讯 5 月 16 日，由首都医科大学宣武医院牵头，河北北方学院第一附属医院神经内科专家参与，首次利用基于 5G 技术的车载 CT 移动卒中单元，在河北省张家口市完成了脑卒中义诊筛查和救治服务。

随着人口老龄化及城镇化进程的加速，中国心脑血管病危险因素流行趋势明显，这些因素导致心脑血管病的发病人数持续增加。

数据统计显示，心脑血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位，农村为 44.6%，城市为 42.51%，心脑血管病的疾病负担也日渐加重，已成为重大的公共卫生问题之一。

而之所以将首次基于 5G 的移动卒中单元模式实地演练选择

在张家口，是因为作为 2022 冬奥会主要赛区的张家口地处高寒，心脑血管病高发，控制基层卒中中病人的发病高危因素、优化治疗方案，对病人进行全流程、标准化管理有重要意义。

据悉，未来该医院将以互联网医疗诊治技术国家工程实验室为平台，以基于 5G 技术的车载 CT 移动卒中单元为基础，与全国各地的区域医疗中心开展合作，共同建设国家心脑血管临床诊疗与研究，加强卒中救治同质化、数据共享、强化医教协同同发展，有效提升全国心脑血管病和危急重症症防控和救治能力，为推动全国“互联网+医疗健康”诊疗体系建设添砖加瓦，为健康中国贡献力量。

（张思玮）