

算一笔青光眼人群筛查的经济账

■本报记者 张思玮

作为排在全球首位的不可逆性致盲眼病,青光眼防治一直是世界范围内重要眼科公共卫生问题之一。为此,世界各国的眼科专家们尝试用各种手段,试图探寻出一条青光眼筛查的有效路径。

近日,一项由温州医科大学青光眼研究所梁远波教授团队进行的有关青光眼筛查研究显示,在中国开展青光眼人群筛查具有很好的成本效益比,相关论文已发表于《柳叶刀—全球健康》。

“如果这项研究的建议被证明是可行的,那么它将极大地改变目前中国乃至其他欠发达地区的青光眼筛查实践。”澳大利亚眼科研究中心教授何明光撰文评论道,该项目在中国实施以人群为基础的闭角型青光眼和开角型青光眼联合筛查,具备较好的成本效益比;同时也提示,在不同经济环境下,实施国家层面干预措施时应考虑到社会经济和人口学的差异性。

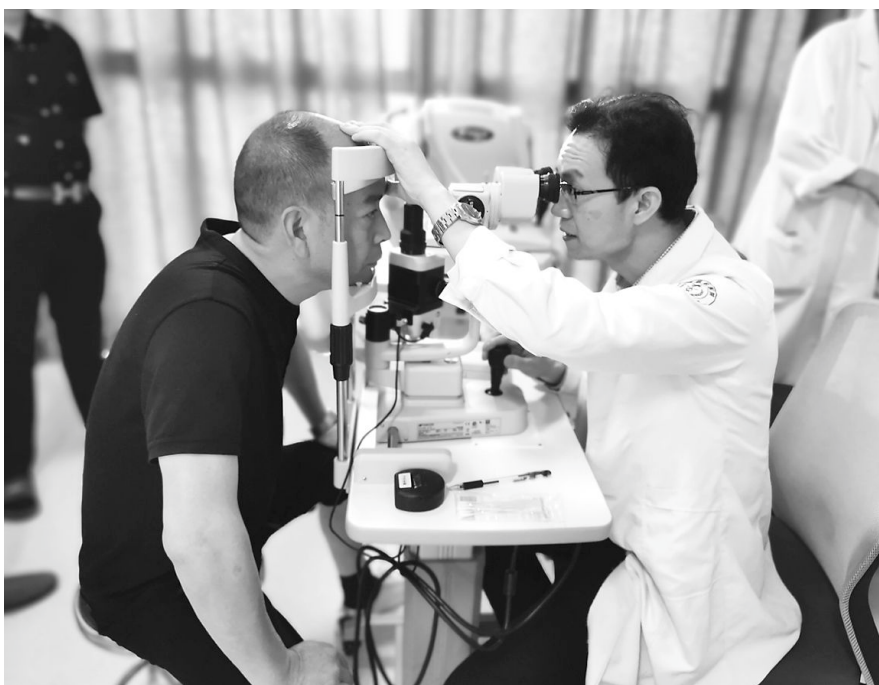
存在地区种族差异

“青光眼发病原因相对复杂,按照病因可分原发性青光眼、继发性青光眼和发育性青光眼。”梁远波告诉《中国科学报》,原发性青光眼是指目前病因尚未完全阐明、病理机制尚不清楚的一类青光眼,分为原发性开角型青光眼和原发性闭角型青光眼,目前其致病机制假说主要包括机械压力学说、血管与血流动力学说和跨筛板压力差学说。

继发性青光眼则是指由眼部或全身疾病等引起的有明确病因的一类青光眼,包括激素性青光眼、晶体源性青光眼、眼球钝挫伤引起的青光眼等;发育性青光眼主要指眼球在胚胎期和发育期内房角结构发育异常所导致的一类青光眼,可以分为婴幼儿型青光眼、青少年型青光眼和伴有其他先天异常的青光眼。

根据我国2000年以后采用国际地域性及眼科流行病学协会(ISGEO)分类体系的青光眼流行病学调查显示:我国40岁以上人群青光眼的总患病率为1.9%~3.6%;原发性闭角型青光眼的患病率为0.7%~1.6%;原发性开角型青光眼的患病率为0.7%~2.6%。

“此外,不同种族和地区之间的青光眼患病率存在显著差异。”梁远波表示,亚洲是原发性闭角型青光眼患病率最高的地区(1.09%),其次是拉丁美洲加勒比海地区(0.85%)和非洲(0.60%)。非洲的原发性开角型青光眼患病率全球最高(4.20%),其次是拉丁美洲加勒比海地区(3.65%)和北美洲(3.29%)。亚洲原发



梁远波正在为患者做检查

性开角型青光眼患病率为2.31%。

闭角型青光眼人群在我国更多

“但一般我们更习惯将青光眼常规划分为开角型青光眼和闭角型青光眼两类。”梁远波解释,两者的不同之处在于房水外流阻力部位,开角型青光眼整个发病过程房角始终处于开放状态,房水外流阻力主要位于小梁网及其后部结构,而闭角型青光眼房水流出阻力主要位于小梁网之前。

目前,开角型青光眼治疗的主要原则是降低眼压。而闭角型青光眼治疗原则包括重新开放房角关闭,降低眼压,主要治疗手段包括药物、激光和手术治疗。据梁远波介绍,欧洲、美国等地区以开角型青光眼为主,治疗以降压药物或选择性激光小梁成形术控制眼压,当药物及激光控制不良时则实施滤过性手术治疗。这一点,我国与国外治疗原则相近。

“但是,我国临床青光眼病人是以闭角型青光眼为主。对于早期的闭角型青光眼,实施激光或手术方式行周边虹膜切开或切除术,眼压高的患者配合降压药物治疗,当药物控制不良时患者采取滤过性手术,存在白内障指征的青光眼患者

可加行白内障手术。”梁远波说。

其实,2012年7月,原卫生部、中国残联印发的全国防治盲规划(2012~2015年)就曾提出,提高青光眼等眼病的早诊早治能力,开展相关健康教育,大力推动早期筛查与早期治疗。

联合筛查有较好成本效益比

之前,欧美、日本等国家认为针对原发性开角型青光眼开展大规模人群筛查的成本高而收益低,因而他们的观点是针对高危人群实施青光眼筛查,或者开展机会性筛查更为经济。

那么,我国进行青光眼筛查是否具有较好的成本效益比呢?为了回答这一问题,梁远波团队基于温州青光眼社区筛查的资料及经验,运用马尔科夫决策模型对中国青光眼筛查进行了系统的卫生经济学评价。

研究结果显示:在中国,采用闭角型青光眼的筛查方案筛查1位居民的成本为17.1元,采用开角型青光眼的筛查方案筛查1位居民的成本为21.7元,在医院进行系统眼科检查需要花费107.9元;在农村,若实施闭角型青光眼筛查,每挽回一个质量调整生命年(QALY)所增加

的费用为1969.1元,每挽回一个盲年(即在盲目状态下的生存年数)所增加的费用为4549.3元;若实施闭角和开角型青光眼联合筛查,每筛查10万人能挽回246个盲年,每挽回一个质量调整生命年所增加的费用为3863.5元,每挽回一个盲年所增加的费用为8691.2元;在城市实施闭角和开角型青光眼的联合筛查,能获得更大的效益,即每筛查10万人能挽回1325个盲年。

世界卫生组织所推荐的适宜性卫生干预措施,其成本应不高于人均国内生产总值(GDP)的3倍。“而在我国实施闭角和开角型青光眼联合筛查的成本远低于这一标准,这表明我国实施以人群为基础的闭角型青光眼和开角型青光眼联合筛查具备较好的成本效益比。”梁远波说。

采访中,《中国科学报》记者了解到,在此次研究过程中,该团队遇到的主要困难是进行宏观卫生经济学的分析,需要大量的关于青光眼自然病程的研究,获得疾病不同阶段的转化率、青光眼筛查的实际发生成本和筛查效率,而国内相关的数据比较缺乏,很多数据需要获得已发表论文的原始数据,还需要多学科团队的合作参与。

“我们自2014年以来开展的温州‘踏青’行动,历经两年,开展了3万多人的筛查,为本研究提供了大量的一手数据。昆明医科大学钟华教授等眼科同仁也分享了他们未发表的研究数据,让本研究能更顺利进行。”梁远波说,他们在卫生经济学分析上与中国人民大学农业经济与农村发展学院的唐建军进行深度合作,使得该研究分析方法更加严谨,并进行了严格的敏感性分析,让结论充分、可靠。

“这项研究是国内首个大规模的青光眼社区筛查研究,为政府的眼病防治规划提供了重要的数据支持;同时打破了国外对于青光眼筛查不适宜在社区大规模开展的定论,未来能够让数以万计的早期青光眼患者获益,是值得肯定和推广的,希望能够纳入国家的疾病筛查体系中。”中华医学会眼科学分会主任委员、北京同仁医院原院长王宁利告诉《中国科学报》,未来该研究可考虑开展基于社区人群的随机对照试验,为青光眼筛查政策的制定提供更有力的证据。

梁远波期望,随着科技的发展,特别是近年来人工智能和5G技术的进步,青光眼筛查能进入新的阶段。

相关论文信息: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30201-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30201-3)

新发现



心脏骤停也別轻易放弃

当一个人心脏病发作,心跳停止,陷入昏迷状态,主治医师建议停止生命支持治疗。如果你作为这个人的直系亲属,是否会听从医生给出的建议呢?相信很多人的答案是肯定的。但事实证明,在确定一个人心跳停止后从昏迷中恢复的可能性时,目前的科学研究成果是值得推敲的。

为了促进心脏骤停后正确判定预后的研究,并制定从脑损伤中恢复的更好治疗方案,由约翰·霍普金斯医疗集团医生和美国心脏协会(AHA)专家组成的工作组发表了一则科学声明,为如何预测昏迷幸存者的恢复情况提供了最佳实践。该声明发表在近期的《循环》杂志上。

据了解,截至目前,国内外没有关于如何开展心脏骤停后预后恢复研究的任何规则或设定标准。由于低质量、有缺陷的研究,与当前制度相关的决策可能导致预测错误,可能将结局良好的患者预测为结局不良,反之亦然。此外,由于缺乏结局预测的标准,因此几乎不可能正确地研究心脏骤停复苏后的大脑和身体其他部位的治愈方法。

为了制定这一科学声明,AHA紧急心血管护理科学附属委员会成立了一个国际小组。该小组来自神经病学、心脏病学、急诊医学、重症监护医学和护理专业的成人和儿科专家组成。该小组的最终目标是让临床研究团体为大多数心脏骤停复苏后的患者开发一种精确的临床检测,以确定可能的预后。

约翰·霍普金斯大学医学院教授 Romergryo G. Geocadin 表示:“我们有责任向患者和家属保证,我们会尽最大努力,既不延长不必要的痛苦,又不会在患者有可能恢复并保有相当高的生活质量的情况下过早停止治疗。在目前的情况下,我们必须

承认在该领域的实践存在局限性,因为没有高质量的科学证据来支持我们的决策。”

根据声明所述,在美国,院外发生心脏骤停的超过32万名患者中有大约8%出院时结局良好,而绝大多数复苏后的患者死于脑损伤导致的昏迷或其他意识状态。大多数死亡报告为脑损伤,但只有10%的患者表现出脑死亡的临床体征。这些患者中大多数死于生命支持治疗的停止,因为据临床医生的预测,这些患者几乎完全失去大脑功能,很可能无法恢复。

目前,许多医生采用了心脏骤停后48小时内等待患者从昏迷中苏醒的惯例,有些医生甚至选择等待72小时。但是,由于检查的局限性和其他混杂因素,如治疗性体温过低,结局预测可能存在偏差。

研究人员表示,在心脏骤停期间,人的脑损伤分为两个阶段:一个阶段由缺氧引起,另一阶段则反而发生在血供恢复后。康复可能要等到患者清除了该障碍后才能进行,因为心脏骤停后清除可能至少需要一周,这又进一步打乱了等待患者苏醒的时长决定。镇静剂也可能影响一些检测大脑功能的诊断方法,因此,专家建议通常等待7天,或者等到患者停用镇静剂后,以较晚的时间为准。

此外,研究小组还回顾了目前可用的诊断方法及其在检测大脑功能方面的局限性,如评估反射、刺激手臂上的感觉神经、测量手电照射后瞳孔的扩张、使用EEG评估癫痫发作、应用MRI和CT脑部影像学检查等。

面对未来,研究人员期望能够采用或加强这些程序,为预测长期大脑功能开发更好的诊断方法。(张思玮)

谁是高血压炎症的“幕后推手”?

■本报记者 李惠钰

在我国,有超过1/4的成年人患有高血压,并且该病的发病率仍在持续增高。高血压是脑卒中心脏衰竭等心血管疾病最主要的危险因素,常伴有全身性的炎症。其临床表现并没有热、红、肿、痛等显著的炎症特征,但却存在免疫细胞的侵袭和异常活跃的现象。

但是,对于这一系列炎症细胞激活过程的分子机制,科学家并不了解。此外,追溯溯源的问题,即“什么引起了高血压相关的炎症反应”,也一直未找到准确答案。

近日,浙江大学基础医学院研究员沈啸课题组在《科学—免疫学》发表最新研究成果。他们从炎症现象出发,一路顺藤摸瓜,追踪到一个“幕后推手”——ATP分子(三磷酸腺苷)。

他们发现,在高血压患者的血液中,红细胞会“吐”出ATP,造成后者在细胞外液(包括血浆)里的浓度异常增高,从而激活了人体的免疫细胞,并促发了高血压相关炎症。

这项研究成果也提示着新的生物标记物和药物靶点,为高血压防控带来希望。

追本溯源找“推手”

血压的稳态是通过心血管、肾脏、自主神经等脏器的共同调节来维持的。近年来的研究揭示了炎症是高血压病因学的一环。正是炎症打乱了这些系统的调节功能,从而使得血压的稳态调节失衡。

曾就职于埃默里大学的心血管专家 David Harrison 发表论文指出,T淋巴细胞参与了高血压的发生发展。研究人员给缺少T淋巴细胞的实验小鼠注射血管紧张素II,很难让它血压升高;而当恢复小鼠的T淋巴细胞数量后,小鼠的升压反应又恢复了。

这项研究也引起了许多科学家的注意,他们开始从免疫的视角去重新认识高血压。沈啸课题组也在试图寻找炎症的起因,并开启了追溯溯源的“断案”过程。

他们的研究发现,在多种高血压小鼠模型里,抗原特异性T细胞免疫应答增强,这一增强还表现在T细胞自身的自身免疫性糖尿病和自身免疫性肝病在高血压个体里加重。对免疫系统的进一步分析表明,高血压个体T细胞自身活性亢进有限,而最显著的改变是抗原提呈细胞上调了共刺激因子CD86的表达,CD86过表达是高血压下T细胞反应亢进的原因。

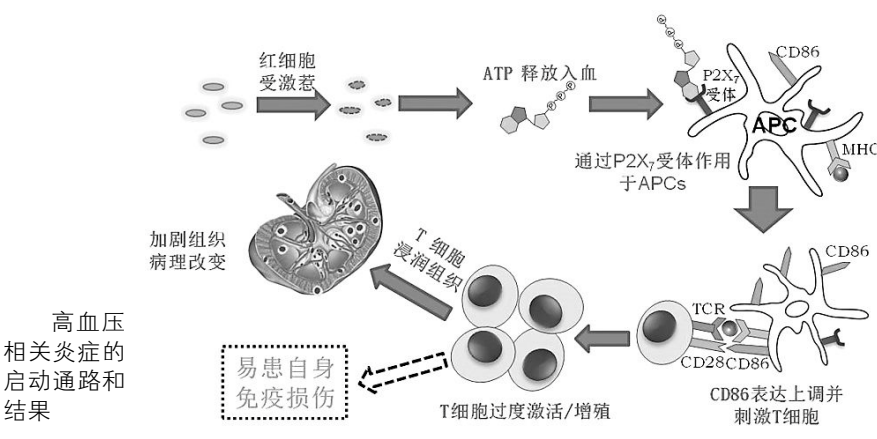
沈啸对《中国科学报》解释道,免疫系统的激活通常由两大类分子启动,一类是病原体相关模式分子(PAMPs),另一类是危险/损伤相关模式分子(DAMPs)。与PAMPs来自于病原体不同,DAMPs是哺乳动物自身具有的分子,在正常状态下它们在细胞外的浓度很低。而当组织细胞受到损伤、缺氧等刺激后,这些分子就会释放出来,造成局部组织高浓度,由此吸引免疫细胞并激活免疫系统参与修复。

考虑到高血压是一种非感染性系统性炎症,研究人员检测了血浆里一系列DAMPs分子的浓度,发现高血压早期血液里的红细胞(可能因血流动力学改变的刺激)释放ATP,导致血浆中ATP显著增高。

ATP能为各种生命活动提供直接能量,而事实上,它还有另一个身份,就是“警告”分子。当血流流速与压力改变时,红细胞便会受到刺激,主动释放出大量ATP,最终导致了T细胞的异常激活。在沈啸看来,这一通路有可能解释为什么高血压会伴有低度炎症的产生。

“系统性的细胞外液ATP浓度升高作为‘危险信号’动员免疫细胞,尤其是通过P2X₇受体诱导抗原提呈细胞上调CD86的表达。水解细胞外ATP或者阻断P2X₇受体均可有效阻断高血压下CD86的上调,并纠正T细胞的高反应性。”沈啸说。

最后,研究人员分析了包括正常血压和高血压人群的血浆样本,发现ATP浓度与血压呈正相关性。这一系列结果强烈提示ATP—P2X₇—CD86通路的一系列是高血压下早期致炎的核心事件。



具有潜在临床价值

高血压的发病机制十分复杂。虽然目前有很多治疗高血压的药物,但是这些药物主要针对血压的控制,却很难治愈高血压病。此外,有10%以上的高血压患者是难治性高血压。因此,高血压病的预防和治疗都面临着严峻挑战。而此项研究除了揭示了高血压下免疫系统的改变以及炎症的促发因素外,还有诸多潜在的临床应用价值。

“既然ATP是高血压早期致炎的警告分子,我们或许可以把它作为一个生物标记物,来判断高血压病理发展的严重程度。”沈啸告诉记者,高血压和许多慢性非感染性疾病一样,都具有系统性低度炎症的特点。

而慢性炎症虽然导致了组织器官的损伤,但这类低度炎症往往因没有红、肿、热、痛等经典炎症表现而难以描述和把握。这项研究首次提出了高血压下炎症的可测量指标,即血浆ATP浓度升高和抗原提呈细胞CD86的表达增强。这意味着血浆ATP有可能被用来预测高血压的进展,以及预测高血压导致器官损伤带来的并发症,如脑卒中和心衰等事件发生的可能性。

该项研究的另一意义还在于它提示了新的药物靶点。沈啸表示,传统的免疫

抑制类药物从来不是治疗高血压的选择,因为高血压如上所述是一种低度炎症疾病,如果贸然使用免疫抑制类药物,会造成感染或者易患肿瘤,反而得不偿失。但是,该研究首次提出了炎症促发因素,即ATP的释放和ATP受体的开放是后续炎症发生的原因。因此,抑制红细胞ATP释放或者阻断P2X₇受体有可能成为治疗高血压相关疾病的新靶点和新策略,这一策略不会抑制免疫细胞自身的活性。

除此之外,临床上发现高血压与自身免疫病,如痛风、类风湿关节炎甚至红斑狼疮等有很强的相关性,而该项研究则强烈提示了ATP—P2X₇—CD86通路的打开是介导这两类疾病相关性的分子机制之一。

接下来,沈啸课题组还将展开更多的临床试验,如开展大样本研究以验证这一发现的临床相关性;前瞻性研究血浆ATP作为生物标记物的预测价值;针对高血压患者的靶向P2X₇的药物研究,明确其对高血压本身的治疗效果和对高血压并发症的预防效果。

“当然,具体临床研究方向和方案需要和临床专家、药理学家、统计学专家共同探讨并制定。”沈啸说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6426>

阻止癌细胞转移有了更好方法

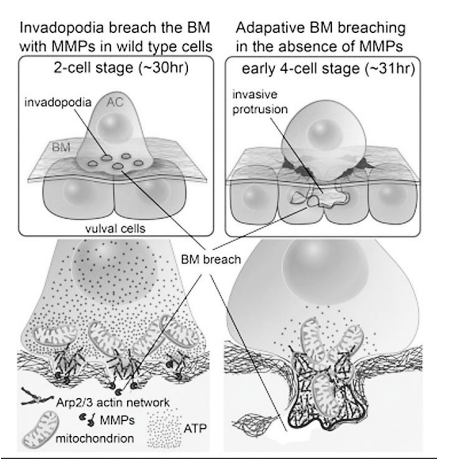
基质金属蛋白酶(MMP)被认为是癌症扩散的关键,它们能够溶解掉肿瘤以及健康组织的坚硬外膜,让癌细胞从最初的位置逃离并且在其他组织中扎根。MMP抑制剂的出现曾经被业内看作非常有希望的抗癌药物之一,但在近20年的研究后,它在临床试验中却屡遭失败。

最近,科学家们宣称,他们或许已经找到了失败的原因。他们在小鼠身上的研究发现,可能为我们提供一种更有效的方法来阻止癌细胞转移。而癌细胞转移是90%癌症患者死亡的主要原因。

杜克大学生物学教授 David Sherwood 带领的研究团队发现,尽管在老鼠身上出现了希望的效果,但是MMP抑制剂却无效帮助癌症患者延长生命,甚至有部分患者出现了严重的副作用。这就表明即便有MMP抑制剂,那些癌细胞也会发生变化,它们可能采用“暴力突破”的方式入侵。

而想要进行转移,癌细胞必须首先穿透一层由蛋白质和基膜分子构建的密集薄片状网络。Sherwood 和他的团队在1毫米长的透明蠕虫身上研究了一个类似的过程,这就使研究人员能够清晰地观察到入侵癌细胞的进行。

研究人员称,正常的蠕虫细胞会借助MMP酶来切开基膜中的蛋白质基膜。但是,据试验负责人 Laura Kelley 称,在缺乏MMP酶的蠕虫体内,细胞会形成一个大的突触,靠强力撞击打



小鼠实验过程示意图

开出路。“在正常的个体体内,入侵的细胞会穿过一个狭窄的孔洞,就是有点像‘肖申克的救赎’里面的逃生通道,但是在缺乏MMP酶的蠕虫体内,这个过程更像是在破坏一堵墙。”Sherwood说。

研究人员还发现,那些突触中充满了坚硬的肌动蛋白丝网络,这样会使冲击更加强烈。为了获得冲击力,细胞还将线粒体移动到了撞击的位置。研究团队研发出一种筛选技术,能够让它们识别和靶向入侵性细胞在缺乏MMP酶时所依赖的线粒体基因。这样他们就能够阻止这些细胞的入侵行为。

研究人员希望此项研究能够识别出药物的治疗目标,并且未来与MMP抑制剂一起进行验证,以此找到阻止人类体内癌细胞转移的更有效方法。“如果我们能够研发出一种既能移植MMP酶又能抑制突触形成的药物,或许就能够更有效地阻止细胞侵袭,让癌细胞无法扩散。”

(邱成刚) 相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.12.018>