

# 口腔也会“出卖”健康

■本报记者 张思玮

作为人体微生物组的重要定殖部位,人类口腔微生物因数量庞大、种类丰富,被看作是微生物—微生物、微生物—宿主之间相互作用的重要竞技场。

除了自身的组织及分泌物,如牙齿、黏膜、舌、唾液,人类口腔中至少定殖了超过600种不同的细菌、病毒、真菌、支原体及衣原体等微生物类别,这些微生物统称为口腔微生物。“四川大学华西口腔医院主任医师周学东表示,口腔微生物群落生态失衡不仅可诱发多种口腔疾病,还与全身其他疾病紧密相关。

而人体口腔菌群的稳定性和动态变化是否存在一定规律呢?

近日,中国科学院北京生命科学研究所赵方庆团队的研究成果给出了答案:刷牙在早期会对控制牙菌斑产生一定作用,但不能长期抑制细菌及其形成生物膜的能力;在口腔生物膜重建过程中,微生物补充的主要方向是由唾液到牙菌斑,并且在清除后24小时即会有大量唾液细菌补充进来。相关研究发表在近期出版的《肠道》(Gut)上。

“这项研究揭示了口腔菌群从破坏到重建的完整过程。”澳大利亚南威尔士大学教授、《肠道》期刊主编 Emad EL-OMAR 博士给出上述评价。

## 菌在口,病在全身

口腔是消化道的起始部分,前接口腔裂与外界环境相通,后经咽喉与咽、呼吸系统和消化系统延续,是人体内部与外界环境物质传递与交换的重要场所,也是病原菌及毒性物质侵入机体的“门户”。

根据国际牙科研究协会和美国牙科研究协会报道,口腔疾病影响了全球近39亿人,2010年全球用于牙科疾病治疗的费用总计2980亿美元,间接费用总计1440亿美元,与全球十大常见死亡病因的花费相当。

“绝大多数口腔感染性疾病为非特异性感染,口腔微生物组以群体的方式参与和(或)促进了疾病的进程。”周学东说,口腔微生物组与口腔感染性疾病,如龋齿、牙龈炎、牙周炎、根尖周炎以及颌颌面部其他组织和间隙感染息息相关。

之后,虽然有一些口腔学者推测,口腔微生物感染可能导致多种全身系统性疾病,但口腔病灶学说一直未得到足够重视及理论支持。

不过,随着微生物学的发展,越来越多的证据表明,口腔微生物组与多种重大慢性非传染性疾病间的关联逐渐被证实。

# 免疫功能检测平台的“协和样本”

■本报记者 张思玮

“免疫系统是疾病发生和发展的基础,对其状态的准确监测与评估,对疾病诊断和治疗具有重要意义。”前不久,北京协和医院感染内科主任李太生教授在接受《中国科学报》采访时表示,流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群分析是最先进的免疫功能检测技术之一,但自20世纪以来,该技术因种种原因局限在实验室,除艾滋病研究,鲜见大规模的临床应用案例。

不过,北京协和医院感染内科早在上世纪90年代就将先进的T淋巴细胞及其亚群分析从实验室推广到临床。历经20余年积累,该平台已成为部分感染和非感染性疾病的重要监测研究平台,为全面、科学的临床诊治提供重要的免疫学理论与数据支撑。

## 艾滋病治疗的“幕后功臣”

艾滋病,别称获得性免疫缺陷综合征,患者的免疫系统被HIV病毒攻击,致使免疫功能被破坏。

早在1996年,北京协和医院感染内科教授王爱霞率先在国内使用该技术进行T淋巴细胞及其亚群分析,平均每3个月给艾滋病病人检测一次T细胞中的CD4和CD8,评估并监测患者免疫状况。

1999年,李太生自法国学成回国,寄望在北京协和医院施展所学,治病救人。他回忆,“做实验,治病人要只争朝夕,容不得耽搁,为了和国外研究的同步,法国导师给予我很大帮助。临别时,她将在法实验开封后没用完的贵重试剂和实验用电子加样器赠予我,这些试剂、设备很宝贵,带回来对患者、实验都起了大作用。”

回国后的李太生长期致力于探索艾滋病治疗的中国方案,而正是在免疫功能检测平台的帮助下,团队深入探讨了艾滋病患者的T细胞亚群变化特征、抗病毒治疗后免疫重建的时间规律、免疫重建不全的机制及解决方案、异常免疫激活的应对策略,为北京协和医院及国内艾滋病人群的综合诊治提供了科学的临床



赵方庆(左)与王金锋就口腔数据分析结果展开讨论。

“口腔是人体内部与外界环境物质传递与交换的重要场所,也是病原菌及毒性物质侵入机体的‘门户’。口腔微生物群落生态失衡不仅可诱发多种口腔疾病,还与肿瘤、糖尿病、心血管疾病、早产等全身疾病紧密相关。”

“比如,牙龈卟啉单胞菌是口腔常驻菌种,它可能导致肠道微生物群落结构紊乱,参与炎症发生,还存在于几乎所有的动脉硬化粥样斑块中。”北京协和医院口腔科主治医师韩蔚告诉《中国科学报》,消化系统疾病、心血管疾病、类风湿关节炎、糖尿病、神经系统疾病,甚至早产的发生都与口腔微生物有一定关系。

“当然,目前将口腔菌群作为某些疾病的检测标志物多还处于基础性研究阶段,但是,未来口腔菌群或许能成为疾病监测的指标,并与传统指标联用,提高检测的敏感性和准确性。”赵方庆表示。

## 菌变动,群相对稳

早在2010年,赵方庆团队就开始从事口腔菌群方面的工作,成立国内较早开展人体微生物组学研究的实验室之一。

“早期,我们对口腔疾病状态下的微

生物群落结构和代谢通路异常、口腔重要菌株的比较基因组和毒力机制、噬菌体对口腔微生物群落的塑造作用等内容开展了一系列研究。”中国科学院北京生命科学研究所副研究员王金锋在接受《中国科学报》采访时表示,国内外的这些研究大都是针对单一时间点、固定时间断面的数据进行分析。

但是,菌群通常是处于动态变化中的。鉴于此,王金锋认为,有必要在前期工作基础上开展长时间梯度的跟踪研究。

刷牙通常被认为是临床常见的牙菌斑清理手段,这恰好也为跟踪牙菌斑附着情况和菌群重建过程提供了便利。

为此,研究团队通过对刷牙前后3个月内11个连续时间点内的169个唾液和牙菌斑微生物组数据进行深度挖掘分析,以确定因受到外力扰动而崩解的口腔微生物群落恢复到初始状态的时间,以及口腔菌群作为标志物是否具有足够的稳健性。

“最终,我们找到了牙菌斑形成、发育和成熟三个时期的准确时间跨度,确定了口腔群落异常混乱的时期为刷牙后7小时至3天,发现了许多细菌在干预后会很快恢复到最初水平。这表明刷牙在早期会对控制牙菌斑产生一定作用,但不能长期抑制细菌及其形成生物膜的能力。”王金锋说。

此外,研究者还发现,在口腔生物膜重建过程中,微生物补充的主要方向是由唾液到牙菌斑,并且在清除后24小时即会有大量唾液细菌补充进来。在强烈干扰后的整个跟踪周期中唾液菌群多样性和结构一直保持稳定。

谈到此项研究有何意义时,赵方庆认为,该成果为深入理解消化系统源头的微生态稳定性及微生物传播提供了新的信息,有助于评估口腔细菌是否适合作为疾病检测的靶标,以促进临床非侵入性诊断技术的发展。

## 菌作标,监测先行

采访中,记者了解到在研究初期,该团队遇到的最大困难是如何建立有效的数据分析流程,因为菌群研究目前都是基于高通量测序数据,分析方法的有些内容仍然不够成熟,对计算能力的要求相对较高。

“最后,我们通过有针对性地自主开发工具,解决了这一难题。”王金锋说,长时间的跟踪取样也是一项十分困难的工作,尤其是取样初期的时间点非常密集,特别感谢首都医科大学附属北京友谊医院彭磊医生以及依从性极高的志愿者给予的帮助。

令团队略感意外的是,论文接收得非常快。“从投稿到刊发只用了不到一个月的时间,并且Emad EL-OMAR认为,我们的这项研究非常精彩。”

未来,研究还将在哪些方向进一步深挖?面对《中国科学报》提问,王金锋表示,团队将通过对关键时间点的靶向干预,包括可能会引入此前有一定工作基础的、杀菌特异性较强的噬菌体替代传统的抗生素类药物,开展口腔生物膜控制与清除方面的研究。此外,研究团队还将开展利用唾液微生物开发无创性辅助诊断技术的研究。

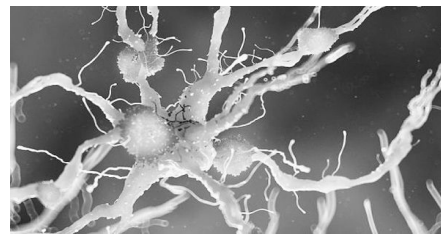
“与人体健康有关的基础研究一定要‘从临床来到临床去’,我们要关注临床实际需求,寻找出科学问题,然后将研究成果在临床进行实验验证。”赵方庆深有体会地说。

相关论文信息: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318977>

## 新发现

# CAPON 蛋白可诱导阿尔茨海默氏症发生

目前,日本RIKEN大脑研究中心科学家发现了一种与阿尔茨海默氏症(AD)相关的蛋白“CAPON”,该蛋白可能促进淀粉样斑块和Tau病理表现的关联性,二者的相互作用会导致大脑细胞死亡和痴呆症。相关研究成果发表在《自然—通讯》上。



CAPON 蛋白

阿尔茨海默氏症是一种复杂疾病,表现为淀粉样蛋白-β和神经纤维缠结,该现象也被称为大脑组织“Tau病理表现”。

CAPON 蛋白基因对于其他精神疾病具有一定风险,因为阿尔茨海默氏症可以诱发其他精神疾病,研究小组猜测CAPON蛋白可能在这些症状之间形成关联。事实上,当他们研究一种阿尔茨海默氏症的实验小鼠时,发现它们的大脑中积累了CAPON蛋白。此外,他们研究表明,CAPON蛋白积累越多,淀粉样蛋白-β病理表现就越明显。

在使用新型App/MAPT双基因植入过程中,他们对老鼠培育形成另一种类型阿尔茨海默氏症,当研究人员将CAPON蛋白基因植入老鼠大脑,结果出现CAPON蛋白过表达,这些实验老鼠表现出明显的神经退行性疾病,Tau病理表现突出,海马体萎缩。

研究报告作者、RIKEN大脑研究中心 Shoko Hashimoto 说:“这意味着CAPON蛋白积累会

增大阿尔茨海默氏症的病理表现。尽管CAPON蛋白导致的细胞死亡可以通过许多不同途径发生,但是我们能够确定这种蛋白是神经性炎症和Tau病理表现之间的促进因子。这是首次使用App/MAPT双基因植入的老鼠实验,它们被设计成具有类似人类的MAPT基因和包含致病突变的App基因。”

研究小组推断称,CAPON蛋白缺乏可能会产生相反的效果。在这项测试中,研究人员淘汰了另一种阿尔茨海默氏症类型老鼠的CAPON蛋白,该蛋白可显著增大Tau病理表现。

他们发现CAPON蛋白不足将导致Tau病理表现降低,产生更少的淀粉样蛋白-β、更少的神经退行性疾病以及更少的脑萎缩。因此,降低阿尔茨海默氏症老鼠的CAPON蛋白指数,将有效地减轻阿尔茨海默氏症生理症状。(刘奕洋)

相关论文信息:

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-10278-x>

# 人体分子衰老也有“中年危机”

像计算机指令工作一样,人类身体也受分子程序的控制。但目前科学家发现,已能够促进寿命延长的关键“分子程序”未持续到“中年”之后,便出现了“危机”。该研究由迈阿密大学米勒医学院Claes Wahlestedt博士和伦敦国王学院Jamie Timmons等人组建的一支国际研究小组展开,相关研究成果发表在《衰老细胞》上。

这项研究揭示了因为身体健康保护机制已消失,所以人类疾病压力从60岁开始急剧增大。而与此同时,产生了一个新问题:如果一个人希望通过药物、营养或者生活方式的选择,来改善这些既定的“抗衰老计划”,那么在60岁的时候开始,是不是有些晚了?

Wahlestedt说:“十几年来,我们很清晰地发现关键的生物化学机制调节蠕虫、苍蝇和老鼠等寿命较短小型动物的寿命,但是这些机制在人类身体未被发现具有活跃效应。在这项研究中,我们首次报道了人类在衰老过程中使用相同的生化途径。然而,令人惊讶的是,人类似乎在50岁之后就不再使用这些途径了,因此,调节每个人这些通路的时间长短和难易程度可能会影响人类寿命。”

研究人员以肌肉和大脑作为主要研究对象,他们发现人体关键分子展开,以口头报告形式,研究发现mTOR蛋白质复合物具有主导作用,同时产生线粒体活性氧。这两种细胞机制结合在一起,可以

解释人体2/3的分子老化状况。Wahlestedt说:“与其他物种相比,人类调节衰老程序更加复杂一些。这与人类较复杂的基因组有关,而基因组的进化可使我们的寿命更长、身体更健康。但从人体分子衰老状况来看,或许人类寿命真的不应该超过50岁。”

从分子衰老研究角度来看,人类是一无二的物种。然而,和人类寿命较短的远亲物种一样,研究人员发现,人类衰老过程中的分子反应并不遵循线性模式。这与类流行病学研究中根深蒂固的观点相反。

Timmons表示:“除了需要考虑分子衰老的‘不同阶段’,分子有氧化代谢能力和胰岛素抗性临床变量也很重要。它们与衰老过程中某些相同的基因相互作用,部分是遗传的,它们是身体健康的重要预测因素。在模拟人类衰老的实验中,我们第一次看到这些现象。”

虽然管控寿命较短物种健康和长寿的关键蛋白质调节因子首次被证实是人类分子衰老的核心,但这项最新研究表明,之前研究较少,一种叫做“非蛋白质编码基因”与人类衰老有关。这些“非蛋白质编码基因”被认为是人类基因组的“暗物质”,广泛存在于人类细胞之中,但在低等级生物体内并不存在。现在看来,它们可能在微调衰老的分子特征方面发挥重要作用。(杨艳)

相关论文信息:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acel.12970>

## 资讯

# 吡咯替尼或为晚期乳腺癌患者带来治疗选择

本报讯 吡咯替尼或为我国晚期乳腺癌患者的治疗提供新的治疗选择,使更多晚期乳腺癌患者治疗可及性得以实现。“前不久,在美国临床肿瘤学会年会的转移性乳腺癌专场,解放军总医院第五医学中心教授江泽飞以口头报告形式,向与会嘉宾介绍了我国自主研发的泛Erb-B受体酪氨酸激酶抑制剂——吡咯替尼联合卡培他滨,在经曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者中的III期临床研究结果。

据悉,这是中国学者首次在美国临床肿瘤学会年会上向国际同道展现中国自主研发的乳腺癌靶向治疗药物。此项研究共纳入279例转移性经曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的HER2阳性乳腺癌患者,随机分

组至吡咯替尼联合卡培他滨(185例)和安慰剂联合卡培他滨(94例)两组。最终,研究结果显示,吡咯替尼组患者中位无进展生存(PFS)期为11.1个月,客观有效率(ORR)为68.6%;安慰剂组中位PFS期为4.1个月,ORR为16%。

“这表明吡咯替尼联合卡培他滨可显著提高PFS期。”江泽飞说,值得关注的是,其中安慰剂组71例患者在进展后行吡咯替尼单药治疗,仍然获得38%的ORR和5.5个月PFS期延长,这表明吡咯替尼单药也表现出了良好的抗肿瘤效果,对于部分无法耐受化疗的患者,采用吡咯替尼单药治疗或序贯疗法或成为新的临床治疗选择。其中,最常见的治疗相关的≥3级不良事件为腹泻和手足综合征。(张思玮)

“如果说艾滋病治疗的中国方案是台前的英雄,那么免疫功能检测平台可以称得上是幕后功臣之一。”李太生说。

## 平台助力抗击“非典”

2001年起,北京协和医院感染内科正式对全院开放免疫功能检测,所检测的淋巴细胞亚群不仅包括CD4+T细胞、CD8+T细胞、B细胞、NK等细胞亚群计数,更深入至CD4+T和CD8+T细胞的第二信号受体(CD28)表达情况、CD8+T细胞的激活亚群及CD4+T细胞的纯真及记忆亚群,对T细胞亚群评估的深度达国内医疗机构领先水平。

仅仅两年后,感染内科和免疫功能检测团队迎来一次严峻“大考”。

2003年,“非典”(SARS)疫情暴发。李太生敏锐地觉察出感染患者的异样,他开始四处搜集标本并着手对感染者的T细胞亚群进行评估。经过相当数量的样本分析后,果然如李太生之前的假设,分析结果和常见病毒感染大为不同:患者发烧一周后,T细胞中的CD4、CD8迅速下降,降到仅有200左右,这一变化甚至早于胸片所提示的明显影像学改变。

基于此,北京协和医院团队最早提出,通过T细胞亚群的变化来早期诊断SARS。随后,团队进一步研究和探讨了SARS早期淋巴细胞亚群变化特点,提出激素的个体化治疗原则。2007年,该团队参与的《严重急性呼吸综合征SARS的临床与基础研究》项目荣获国家科技进步奖二等奖。

## 为感染与非感染疾病诊治提供支撑

“大考”的过关大大提升了研究团队信心,他们决心将免疫功能检测推向更广阔的应用平台。

2006年起,李太生团队依托免疫功能检测等技术平台,完成了一项针对1068例18-80岁健康人群的大规模免疫

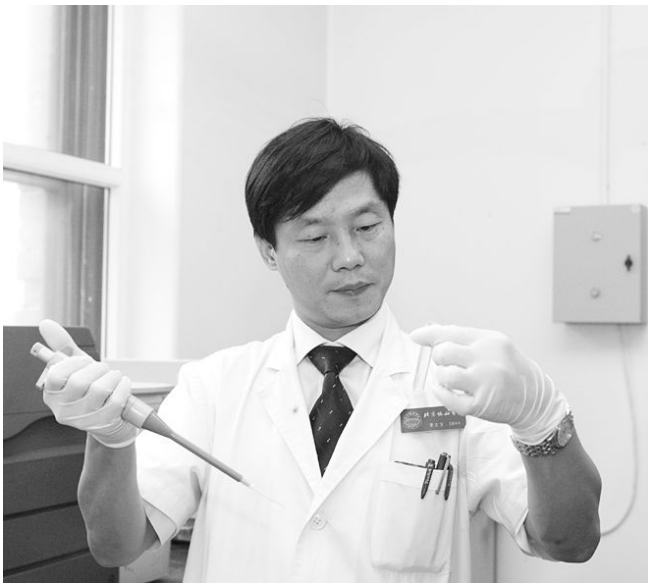
“免疫功能检测平台已成为部分感染和非感染性疾病的重要监测研究平台,为全面、科学的临床诊治提供重要的免疫学理论与数据支撑。”

因此,该平台也逐渐成为自身免疫系统研究,并在国际上首次揭示了健康人群免疫功能指标在各个年龄段的正常参考范围及其随年龄的变化趋势。10年后,这一研究成果发表在国际期刊《衰老》上,为临床上评价和监测健康人群的免疫功能提供了更加精准的指标。

除艾滋病与“非典”,20年来,免疫功能检测已全面应用于多种感染性疾病的评估及诊治,如慢性乙肝、手足口病、EB病毒感染、流行性出血热等,为其监测评估与科学诊治提供可靠依据。对于非感染性疾病而言,人体免疫功能是疾病发生和发展的重要背景因素,对其进行评估可为疾病诊断、治疗及预防策略提供重要科技手段和科学依据。

“因此,该平台也逐渐成为自身免疫系统研究、肿瘤、器官移植、血液系统疾病、重症监护医疗、老年医学及保健等学科的有力辅助工具,甚至推动治疗过程的完善。”李太生说。

据悉,北京协和医院感染内科和



李太生正在做实验。

湿免疫科合作研究发现,红斑狼疮病人的免疫功能(T细胞数量)与巨细胞病毒感染有关,这一发现将为此类疾病诊治提供思路。相关研究论文已被《药物》(Medicine)接收,并将于近期发表。

随着北京协和医院其他各临床科室对免疫功能的认识日益完善,免疫功能检测所发挥的作用愈发广泛,平台所承担的检测量随之增加,2018年度的检测人数达13843例。平台的技术水平和临床应用实力均位居国家乃至国际前列,也成为基础研究向临床转化的典范。迄今为止,团队在该领域累计发表文章118篇,其中SCI文章49篇。

展望免疫功能检测平台的发展趋势,李太生表示,团队未来将注重数量评估向质量评估的转变,希望用更加完善的免疫功能检测与评估体系来帮助临床提升诊治水平。

相关论文信息: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886066>