

菌乱了，卵巢的“日子”也不好过！

■本报记者 张思玮 通讯员 仰东萍

当今，肠道菌群的研究有点像“烫手的山芋”。虽然多数研究都没有得出肯定的结论，甚至连疾病与肠道菌群之间的因果关系都没有厘清，但这丝毫没有影响科学家和公众对肠道菌群的追捧热度。

值得称赞的是，近日，中国工程院院士、北京大学第三医院院长乔杰团队与北京大学医学部基础医学院研究员姜长涛团队联手合作的一项研究，证实了肠道菌群紊乱是导致多囊卵巢综合征(PCOS)的重要危险因素。相关研究成果发表在近期的《自然—医学》上。

“该研究首次阐明了肠道菌代谢产物胆汁酸调控肠道固有免疫 ILC3 细胞分泌 IL-22 的新机制，为 PCOS 病因与临床防治提供了新策略。”《自然—医学》主编 Joao Monteiro 以及审稿人认为，该研究具有临床转化意义，揭示了胆汁酸与 IL-22 可能作为治疗 PCOS 的潜在靶点。

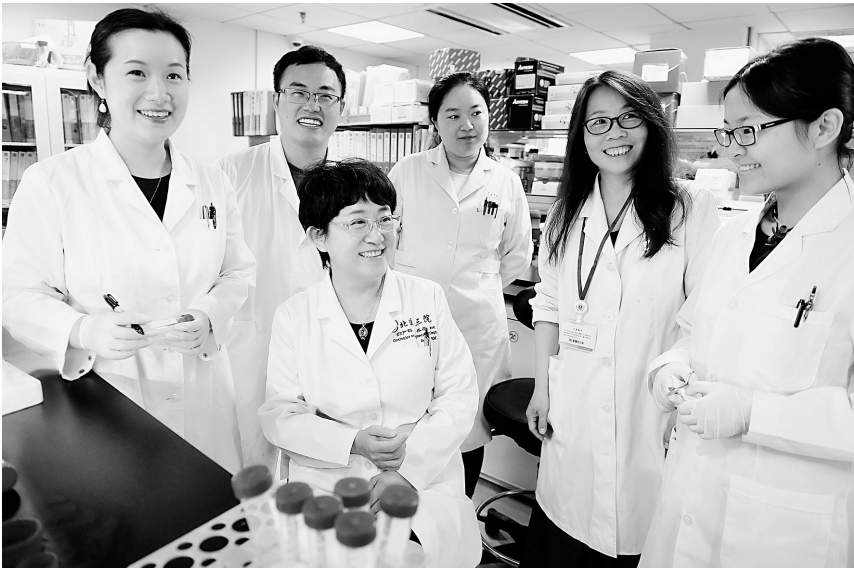
发病原因尚不明确

多囊卵巢综合征是妇女最常见的内分泌代谢紊乱疾病之一，是引起无排卵性不孕和高雄激素血症的主要原因。根据 2003 年制定的“PCOS 鹿特丹诊断标准”，以下三项中存在两项即可诊断为 PCOS：第一，稀发排卵或无排卵；第二，高雄激素血症或高雄激素血症的临床表现（多毛、痤疮等）；第三，超声检查双侧卵巢呈多囊样改变。此外，诊断时还需排除高雄激素血症以外的其他原因。

据不完全统计显示，PCOS 的女性人群患病率约为 5%~22%，“但该病患病率可能会因地域及种族的不同而产生差异性。”乔杰说，有研究显示，PCOS 患病率在高加索人中为 18%，亚洲育龄女性患 PCOS 的概率为 6.3% 左右，而中国女性 PCOS 的患病率为 5.6%。

据乔杰介绍，PCOS 的临床表现主要有月经改变、多毛、痤疮、肥胖、血脂素变化（如睾酮、雄烯二酮、LH / FSH 比值升高等）及双侧卵巢多囊样改变。“需要特别注意的是，PCOS 也是一种代谢性疾病，所以部分患者还会伴有代谢异常，如胰岛素抵抗、肥胖、血脂异常等。”

目前，全世界研究并未揭示 PCOS



乔杰院士(中)与团队成员

病因。因其常表现为家族群聚现象，多数学者认为，遗传在 PCOS 发病中起到重要作用。不过，PCOS 的表现还受到许多环境因素的影响，包括胎儿期和青春早期暴露于高雄激素水平的环境、饮食和生活方式的影响等。

“正因为病因不明，目前 PCOS 的治疗主要是对症治疗，包括改变生活方式、降低雄激素水平的治疗，以及使用胰岛素增敏剂来提高机体对胰岛素的敏感性，进而改善患者代谢异常引起的症状。”乔杰说。

此外，促排卵治疗也是 PCOS 患者非常重要的一种治疗方法，大部分不孕患者可以通过辅助生殖技术受孕。

多学科协作“揪出”普通拟杆菌

谈到为何选取肠道菌群作为多囊卵巢综合征研究的突破口，该研究负责人之一姜长涛告诉《中国科学报》，他们前期的系列研究成果已经揭示了肠道菌—胆汁酸代谢轴是治疗 II 型糖尿病等代谢性疾病的关键新靶标，提出“代谢病肠治”的新理论。

“我们研究组多年来从事 PCOS 相关的临床与基础研究，但是此疾病的发

病机制仍然不清楚。我们前期研究发现炎症可能是 PCOS 的重要发病因素，并对 PCOS 患者卵母细胞进行单细胞解析。”乔杰说，这些研究为 PCOS 发病机制提供依据，但是如何找到 PCOS 新的靶点及新的治疗方法仍然是此领域的热点和难点问题。

而 PCOS 患者可通过调整生活方式，增强机体代谢，从而改善高雄血症与胰岛素抵抗等。基于此背景以及该团队前期研究结果，研究人员推测肠道菌群在 PCOS 患者的发病过程中可能起到重要的作用。

经过 4 年的潜心研究，研究人员发现，PCOS 患者肠道普通拟杆菌丰度的显著升高是导致其肠道菌群异常的首要因素。肠道普通拟杆菌的代谢产物胆汁酸甘氨酸脱氧胆酸(GDCA)与牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)的水平明显降低，并与肠道普通拟杆菌的丰度呈负相关关系。当 PCOS 患者的肠道菌移植或者给予普通拟杆菌重塑后，便呈现 PCOS 样表型，且伴随着肠道免疫因子 IL-22 的水平下降。

鉴于此，研究人员通过给予 PCOS 样小鼠胆汁酸或 IL-22 治疗后，结果显著改善小鼠激素异常、动情周期紊

乱、卵巢多囊样变、生育力下降与胰岛素抵抗。

进一步机制研究揭示，胆汁酸通过激活肠道 3 型固有淋巴细胞(ILC3)的 GATA3 通路刺激 IL-22 分泌，进一步促进白色脂肪棕色化以及抑制卵巢局部炎症，进而改善 PCOS 样表型。

而 PCOS 患者和健康人相比变化的肠道菌有许多种，并不只是普通拟杆菌一种。面对如此多有差异的菌株，到底是哪一种菌在 PCOS 发病中起到关键作用？面对《中国科学报》的提问，北京大学第三医院副研究员庞艳莉表示，他们通过生物信息学、代谢组学、免疫组学等跨学科交叉融合，最终确定了普通拟杆菌在 PCOS 发病过程中的核心作用。

须扩大人群进行验证

“该研究比较全面地揭示了 PCOS 患者与健康人群比较的肠道菌群差异，发现了肠道菌的代谢产物胆汁酸在 PCOS 患者中的特征性变化，并以肠道菌代谢产物调控机体肠道免疫的机制研究为切入点，深入探讨了肠道菌—胆汁酸—IL22 轴在 PCOS 发病中的关键作用。”乔杰表示。

谈到研究团队是如何具体开展工作的，姜长涛告诉记者，PCOS 患者及对照人群的粪便、血液标本及临床资料等资源由北京大学第三医院提供，“我们有成熟的肠道菌群宏基因组、代谢组学技术对临床资源进行测试分析，最终探寻到 PCOS 患者肠道菌群及其代谢产物的特征。”

“今后，我们也许可以通过改善 PCOS 患者的肠道菌群生态、给 PCOS 患者补充胆汁酸或者 IL-22 来改善 PCOS 患者的卵巢功能异常及胰岛素抵抗等。”乔杰表示，未来研究团队将进一步招募志愿者，进行较大规模的多中心的联合临床试验，以验证肠道菌群、胆汁酸或者 IL-22 对 PCOS 的治疗效果。

此外，研究人员还希望确定相关药物普遍适用于所有 PCOS 患者，还是某种特定亚型的 PCOS 患者，为临床治疗提供更明确的理论依据。

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41591-019-0509-0>

快速识别耐药性的「慧眼」

■本报记者 张思玮



冯婕(左一)与团队成员进行讨论

“控制抗菌素耐药性：今天不采取行动，明天就无药可用。”

这是 2011 年世界卫生组织给世界卫生日(4 月 7 日)设定的主题。如今 8 年过去了，细菌耐药问题似乎依然没有得到很好的解决，甚至有愈演愈烈的趋势。

“滥用抗生素最严重的危害在于导致细菌产生耐药性。一些产生耐药基因的细菌如果没有被抗生素杀灭，就会继续传播耐药基因，久而久之，携带耐药基因的细菌会越来越多，造成抗生素失效，给治疗带来很大困难，也增加了治疗费用。”中国工程院院士钟南山曾直指细菌耐药的危害。

近日，中国科学院微生物研究所副研究员冯婕研究组与南方科技大学教授杨亮研究组针对肺炎链球菌 β -内酰胺酶耐药这一重要临床问题，采用机器学习的方法挖掘耐药相关数据的规律，建立了基因型和表型之间的联系，使得基因检测不再是一个辅助手段，而有望成为一种主要的耐药快速检测技术。相关研究发表在《生物信息学简报》(Briefings in Bioinformatics)杂志上。

“此项研究提供了将基因检测这种快速检测方法应用于耐药检测的策略。我相信，在更深入研究的基础上，可以将这种策略应用到更多种类细菌的检测中，实现耐药的快速检测。”北京大学临床药理研究所常务副所长郑波对上述研究成果作出如是评价。

越来越耐药的细菌

在人类与细菌抗争的漫长历史中，抗生素是最有力的武器。而后抗生素时

代到来，多重耐药菌感染率、死亡率逐年增加，细菌耐药问题已经成为全世界共同面对的难题。虽然人类一直试图通过研发新型的抗生素，以解决细菌耐药问题，但研发的速度远远赶不上细菌耐药的脚步。

“目前，重要致病菌对临床使用的一线抗菌药物已经具有很高的耐药率。”冯婕给《中国科学报》提供了这样一组数据：世界卫生组织抗菌药物全球监测和中国细菌耐药监测网公布的数据显示，全球肺炎链球菌对青霉素最高耐药率是 61%，而中国肺炎链球菌对口服青霉素的耐药率最高已达 70%；全球肺炎克雷伯菌对三代头孢的耐药率最高已达 82%，而中国的耐药率最高也达到了 43%；全球金黄色球菌对甲氧西林的最高耐药率为 90%，中国的耐药率达到了 40%。

英国经济学家 Jim O'Neill 预测，到 2050 年细菌耐药将导致全球范围内每年 1000 万人死亡。

面对越来越严重的细菌耐药性，早在 2012 年，原卫生部就颁布了《抗菌药物临床应用管理办法》。2016 年原国家卫计委又发布了《遏制细菌耐药国家行动计划》，当年在杭州举行的 G20 峰会上，细菌耐药被列为影响世界的 5 项深远因素之一。

在业内专家看来，中国政府对于细菌耐药的问题，已经采取了最为严格的管控。

“训练”机器精确识别耐药

为了更好地实现对细菌耐药性的快速检测，冯婕研究组从治疗肺炎链球

菌感染的主要药物—— β -内酰胺类抗菌药物入手进行研究。

美国耐药监测网显示，2011 年美国青霉素不敏感肺炎链球菌检出率为 43.7%。亚洲耐药监测网显示，2009 年亚洲国家脑膜炎肺炎链球菌的耐药率高达 57.7%。中国细菌耐药监测研究显示，2016 年肺炎链球菌对二代头孢耐药率已达 65%，三代头孢为 6.6%。

“因此，研究肺炎链球菌 β -内酰胺耐药具有重要的临床意义。”冯婕说，该研究属于典型的交叉学科研究，需要应用数学和计算机专业的知识来解决生物学问题。在具体研究工作中，冯婕团队一直从事肺炎链球菌耐药的分子机制研究，负责该课题的全局性工作，杨亮团队则负责数学模型的计算工作。

据了解，肺炎链球菌 β -内酰胺耐药的主要机制是三种青霉素结合蛋白(PBP1a、PBP2b 和 PBP2x)的转氨酶结构域(TPD)的改变。由于不同临床肺炎链球菌分离株 PBPs 的高度变异性，以及链球菌间重组导致的嵌合结构，使得 PBPs 极具多样性，导致很难将 PBPs 的突变与临床耐药性联系起来。

鉴于此，冯婕团队首先将 NCBI 数据库已公布的 PBPs 序列通过类别方差(categorical variance)法计算，得到了 139 个与耐药高度相关的氨基酸变异位点(HVLs)。然后再以 4300 株肺炎链球菌的转氨酶结构域(TPD)序列以及对应头孢唑林、阿莫西林的耐药表型作为数据库，将其中 80%的数据作为训练集、20%的数据作为检验集，用 HVLs 去预测头孢唑林和阿莫西林的耐药水平，结果发现与用 PBPs 蛋白的 TPD 序列预测效果一样好。

进一步分析发现，HVLs 与 PBPs 的某些区域的序列有很强的相关性。因此，分别使用来自 PBP2x (2253BP) 的 750 BP 片段和来自 PBP2b (2058BP) 的 750BP 片段可以很好地预测头孢唑林和阿莫西林的耐药性。

“这种长度只需要一个 Sanger 测序反应即可，不仅使检测操作更加简单，也降低了成本。”冯婕说。

此外，研究人员通过对人工构建的突变体和来自更多临床分离的菌株的耐药表型的检测，进一步确认了机器学习法能精确预测耐药表型。应用该预测方法，他们还分析了 NCBI 数据库中已测序的 8138 株肺炎链球菌，进而建立了耐药表型、血清型以及 ST 型之间的关联，促进了对肺炎链球菌的流行病学的认识。

寻找与耐药相关的生物标记物

众所周知，合理用药是控制耐药发展的关键，快速检测是合理用药的技术保证。传统的检测方法基于细菌培养，周期长，易导致漏诊、误诊，延误最佳治疗时机。而基于基因的检测技术，如具有灵敏、高效、快捷特点的基因芯片、数字 PCR 等技术，是公认的快速检测技术。

“但是，因耐药基因型与表型结果的不一致，基因检测目前只能作为培养法的辅助手段用于耐药的检测。”郑波告诉《中国科学报》，此项研究利用机器学习的方法挖掘大数据的规律，建立了基因型和表型之间的联系，并且成功地将应用到肺炎链球菌 β -内酰胺耐药的快速检测。

而在投稿的过程中，审稿专家的意见主要集中在验证更多肺炎链球菌菌株上。为此，研究团队特意从医院分离了 67 株临床肺炎链球菌菌株，进行了测序、耐药水平检测，进一步验证了机器学习模型的准确性。

“未来，我们需要对其他重要病原菌的耐药性进行类似的机器学习预测工作。由于基因组测序的成本越来越低，我们将利用基因组测序获得大量丰富的数据，在此基础上利用机器学习的方法，寻找与耐药相关的生物标记物，获得用于基因检测的一套生物标记物基因和相对应的模型，让基因检测更准确，助力耐药的快速检测。”冯婕说。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1093/bib/bbz056>

新知

右心受累静脉内平滑肌瘤病诊疗有了“协和模式”

近日，记者从北京协和医院获悉，该院心外科牵头的多学科协作诊疗团队通过 17 年经验积累，首次明确了罕见疾病右心受累的静脉内平滑肌瘤病的诊断依据，并且还探索出较固定的多学科规范化诊疗模式。

右心受累的静脉内平滑肌瘤极为罕见，全球公开报道病例仅数百例。北京协和医院目前已诊治患者近 70 例，为全球最大的单中心手术组，且术后无一例患者死亡或出现严重并发症。

静脉内平滑肌瘤病是一种严重危害育龄妇女健康的罕见疾病，也是子宫平滑肌瘤(简称“子宫肌瘤”)的一种特殊变异。因其临床和病理表现均与子宫肌瘤相近，故早期明确诊断存在困难。

北京协和医院作为全国疑难重症诊治指导中心，至今已确诊收治 200 余例静脉内平滑肌瘤患者。医生在诊治过程中发现，该病虽然和子宫肌瘤同样有盆腔占位，但最大的区别在于其肿瘤会沿静脉血流生长，从子宫旁静脉生长至髂静脉或卵巢静脉，进一步向上生长可到达下腔静脉、右心房、右心室，甚至最终扩散到肺动脉，一旦出现瘤栓梗阻血流，会导致猝死。

目前，静脉内平滑肌瘤病的临床治疗主要依靠手术。因该肿瘤为雌激素依赖型，单纯切除肿瘤后，很快就會复发，二次手术难度大，创伤和危害也更大。对此，该诊治团队的妇科专家指出，手术治疗该疾病至关重要的一步，

就是一定要切除分泌雌激素的卵巢。卵巢切除后雌激素水平下降，可以抑制肿瘤的继续生长和复发。由于静脉内平滑肌瘤会沿血流生长扩散，涉及心脏、大血管、肝脏、生殖及泌尿系统等多脏器，手术需要相对成熟的多学科团队协作才能顺利完成，因而如何设计手术方案、确保手术安全，仍是巨大挑战。

针对右心受累的静脉内平滑肌瘤病，北京协和医院成立了以心外科为主导的多学科协作规范化诊疗模式(MDT)。在心外科主任苗齐带领下，MDT 团队不断优化、创新手术方案，明显缩短了手术时间，减少了出血量和输血量，缩短患者 ICU 停留时间和平均住院日。

在具体诊治过程中，团队还发现，这些在静脉内生长的肿瘤一般表面光滑，不与血管粘连，由此探索出了非体外循环下不开胸的手术方式：对于肿瘤并不粗大且未充满血管腔的患者，可术中在经食道超声实时监测辅助下开腹，将肿瘤从血管内抽出，进一步减小了手术创伤。

在几十例手术的基础上，心外科及时总结手术经验，进一步提出了关于该病的临床分期和分型，可针对疾病所处不同阶段采取对应手术方案，并且还首次发现部分静脉内平滑肌瘤会发生静脉内跳跃性转移。

“未来，我们将会进行更多的基础研究，探索深藏在该病背后的基因密码。”北京协和医院心外科副教授马国涛说。(张思玮)

饮用咖啡不会导致动脉硬化

可能是男性，尤其是经常吸烟和饮酒的男性。

Fung 说：“尽管咖啡在全球范围内颇受欢迎，但是一些报告可能会让人们不喜欢喝咖啡，之前一些研究显示饮用咖啡会增大动脉硬化、心脏病发作几率。目前虽然我们无法证实两者之间的因果关系，但我们的研究表明，咖啡对动脉的危害并不像之前研究所表明的那样严重。”

虽然在研究中发现一些人每天会饮用 25 杯咖啡，但这仅是个例，参与试验的测试者平均每天喝 5 杯咖啡。研究者希望在下一工作中对饮用咖啡人群进行更深入的研究，以便提供限量饮用的健康建议。(杨艳)

相关论文信息：<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-BCS.9>



资讯

赛诺菲创新 RNAi 疗法在中国获批临床

本报讯 8 月 13 日，国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)公示，赛诺菲旗下 Genzyme 公司在研新药 Fitusiran 注射液的临床试验申请获得默示许可，适应症为：用于治疗有或没有抑制性抗体的 A 型或 B 型血友病成年患者和 12 岁以上(包含 12 岁)的青少年患者，以预防或减少出血的发生频率。这是一款新型 RNAi 疗法，由 Genzyme 和 Alnylam 公司联手开发。

血友病是一种遗传出血性疾病，其特征在于不能产生有效凝血所需水平的凝血酶，从而导致关节、肌肉和主要内脏器官的复发性出血。公开数据显示，全世界约有 20 万人被诊断为 A 型或 B 型血友病。

目前，血友病患者的标准治疗包括针对凝血因子的替换性疗法，它们可以预防性或“按需型”地暂时恢复机体凝血能力。但是，仍有 1/3 以上严重 A 型血友病患者会对其替代因

子产生中和抗体，进而引发非常严重的并发症。因此，这类病人急需标准替代因子之外的药物选择。

Fitusiran 是一种每月皮下注射一次的 RNAi 抗凝血酶(AT)疗法，旨在降低 AT 水平，促进足够的凝血酶产生，以恢复止血和预防出血。Alnylam 公司使用其 ESC-GalNAc 共轭技术开发了该疗法，且使皮下给药具有更高的效力和耐久性。此外，也有潜力用于治疗其他罕见的出血性疾病。据悉，作为战略合作伙伴，赛诺菲已经投入巨资来支持该疗法的开发。

此前，该疗法 I 期临床结果显示出了初步安全性和耐受性。研究表明，fitusiran 可降低 AT 水平，并且在没有抑制剂的 A 型和 B 型血友病患者中增加了凝血酶的产生。之后的 II 期研究表明，在替代因子或旁路药物的共同给药期间，fitusiran 的安全性 和耐受性数据同样令人鼓舞，并且没有血栓栓塞事件发生。(李惠钰)