

■直击·新冠肺炎

“儿童怪病”与新冠病毒相关？专家释疑

■本报见习记者 田瑞颖 记者 郑金武

近日,一种“儿童怪病”现身韩国,该病因与新冠肺炎存在高度关联性而备受关注。

据了解,这种怪病是一种儿童多系统炎症综合征(MIS-C),多数患者出现发烧、皮疹、呕吐、颈部淋巴结肿大、嘴唇干裂和腹泻等症状,与川崎病症状相似,也被称为类川崎病。

其实,早在今年4月,英国就首次报告了MIS-C患者。两个月时间,这种“儿童怪病”已蔓延至十多个国家,数百名儿童确诊,并出现了死亡病例。

相关专家在接受《中国科学报》采访时表示,MIS-C患者数量占儿童新冠肺炎确诊病例的比例很低,公众无需恐惧,但仍需要保持个人卫生。此外,还应加强对类似病例的持续关注和深入研究。

或与新冠病毒相关

据韩联社5月26日报道,韩国中央防疫对策本部通报,截至5月26日0时,韩国出现两例MIS-C疑似病例。这种不明原因的儿童综合征在韩国尚属首次出现。

巧合的是,众多MIS-C患儿的新病毒抗体检测都呈阳性。

法国公共卫生机构称,从3月1日至5月15日,法国共有125名儿童出现类川崎病症状,其中52%患者感染了新冠病毒。意大利贝加莫省一位医学专家发表论文指出,2月18日至4月20日,其在医院收治了10名具有类川崎病症状的儿童,其中8人新冠病毒抗体检测呈阳性。

而据美国全国广播公司报道,截至5月23日,该国有超过250名MIS-C患者,其中157例在纽约州,该州92%的MIS-C患者新冠病毒检测或抗体检测呈阳性。

5月14日,美国疾控中心正式将MIS-C与新冠病毒感染进行关联,同时发布了联邦层面的卫生预警,并在官方网站上告知家长:“我们尚不清楚导致MIS-C的原因。但是我们了解到,许多患有MIS-C的儿童都感染了新冠病毒,或者曾经接触过新冠肺炎患者。”

武汉儿童医院普外科主治医师王海斌在接受《中国科学报》采访时介绍:“MIS-C实际上是一种炎症反应综合征,与川崎病相似的是,它们都会产生血管炎。但一般的川崎病很少出现休克,而MIS-C则存在循环功能障碍,呈现血压降低、呼吸急促、心跳加快等症状,严重时可能



类川崎病等“儿童怪病”“儿童罕见病”,快速检测诊断是关键。

能导致多器官功能衰竭。”

川崎病又称黏膜皮肤淋巴结综合征,多发于儿童,发病机制主要是血管炎,严重时可导致心脏损伤。该病发病原因目前尚不明确,医学界认为这可能和免疫系统过度反应有关。

那么,MIS-C是否可能与新冠病毒感染有关?王海斌解释:“川崎病是血管炎,血管内皮细胞可以表达ACE2(新冠病毒受体),当血管内皮细胞受新冠病毒感染损伤时,就可能引起血管炎,所以出现类川崎病症状不足为奇。”

尚需跟踪和深入研究

从现有情况看,MIS-C在我国很罕见。王海斌认为,一是国内新冠肺炎儿童患者数量少,且多数为轻症;二是我国病患大多处于新冠肺炎早期阶段,受对疾病认知的影响,这种严重的炎症反应综合征和脓毒症很难区别,加上没有典型的皮疹表现,很难将皮肤黏膜病症表现

归为MIS-C。

“依据世界卫生组织的诊断要求,我们还需要进一步开展回顾性分析。”王海斌说。

值得一提的是,这种炎症综合征多发于儿童而非成人。清华大学终身教授祁海在近期的“理解未来”科学讲座上表示,这或许有两种可能,一是免疫学上的“原罪理论”,当成人接触了太多病毒后,记忆总是停留在第一次被感染时,因而不能对新冠肺炎病毒产生更好的免疫反应,但儿童却可以;第二可能是B细胞免疫反应在儿童和成人之间的差别。

对此,中日友好医院副院长曹彬也认为,虽然成年人不提川崎病这个概念,但武汉20多例成人重症新冠肺炎去世病患的尸检结果表明,肺的炎症细胞浸润主要是单核细胞和巨噬细胞,而非淋巴细胞。

曹彬指出,儿童和成年人仅仅是年龄差别,病理生理基础没有很大差别。但儿童和成人临床表现不太一样,儿童表现为皮疹、心脏损伤还

有神经中枢损伤,成年人因为神经中枢和心脏发育更成熟,所以临床上心脏和脑炎方面的表现并不显著。儿童和成人的免疫病理损伤,只是程度差别,而非本质差别。

对此,王海斌表示认同。他介绍说,新冠病毒感染血管内皮细胞时,儿童表现为弥漫性血管炎,而成人容易表现为血栓栓塞。

曹彬还指出,新冠肺炎的免疫病理损伤研究,除了CD4免疫细胞、抗体反应外,还需要进一步研究单核细胞和巨噬细胞引起的免疫损伤。

广州妇女儿童医疗中心副主任龚四堂表示,对于类川崎病等“儿童怪病”“儿童罕见病”,快速检测诊断是关键。

近年来,随着第二代、第三代基因测序,小分子物质检测等技术的发展,罕见病的种类、类型,以及一些不知道原因的病例,都能快速诊断出来。

“目前,基因修饰疗法、酶替代疗法、干细胞治疗等也快速发展。相信未来这些进展都会对罕见病治疗起到积极作用。”龚四堂说。

有效隔离带来意外之“喜”

新冠疫情期间,王海斌所在的医院出现一个反常现象:以往每年春季是川崎病高发时期,而在新冠肺炎疫情期间,医院的川崎病人反而明显减少。

对此,王海斌解释说:“新冠肺炎疫情期间,由于国家实施有效的隔离措施,家庭防护意识强,使儿童接触感染型病毒的机会大为减少,相应的,儿童患其他疾病的机会也明显降低了。有效的隔离,在‘闷’死新冠病毒的同时,也把很多其他病毒‘闷’死了。”

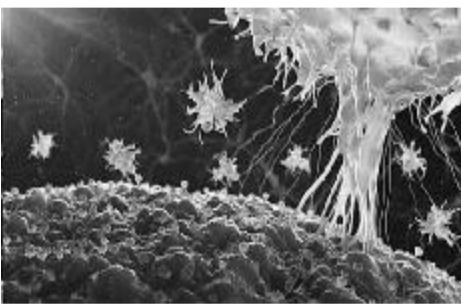
“目前国际上针对MIS-C患者的治疗,主要是采取抗休克治疗,维持心血管循环稳定,并使用阿司匹林、丙种球蛋白、抗生素以避免血栓、调节异常的免疫反应、避免继发的细菌感染等。”王海斌说。

对于MIS-C是否存在传染性,对患者是否会产生持久的影响,王海斌认为还有待进一步研究。

“世界各地医生与各国相关机构及世卫组织开展合作,保持警惕,并更好地了解MIS-C这种综合征。”在世卫组织近日召开的新冠肺炎例行发布会上,该组织总干事谭德塞发出上述呼吁。

免疫反应过度或为细胞因子风暴“元凶”

■本报记者 张思玮



细胞因子风暴

最近,《医学病毒学杂志》发表了一项由美国南加州大学凯克医学院教授 Weiming Yuan 和 Sean Quan Du 领导的研究。该研究表明,人体的两个防御系统(先天性和适应性免疫反应)之间的不利相互作用可能会触发免疫反应过度。当机体的免疫系统对感染反应过度,从而引发所谓的“细胞因子风暴”时,新冠病毒(SARS-CoV-2)等病毒甚至流感都可能致命。

细胞因子是参与细胞信号传导的小蛋白,有助于将免疫细胞募集到感染部位。不过,过量的细胞因子会在某些人中导致感染区域(如新冠肺炎(COVID-19)患者的肺部)过度炎症,严重损害器官并导致死亡。研究人员认为,在COVID-19的早期阶段暂时抑制人体免疫感染系统,有助于避免严重的症状和死亡。

建模型,探查免疫系统反应

记者注意到,为了更好地对比流感人群,COVID-19患者的身体免疫系统如何反应,Du和Yuan采用了一种通用的数学模型,称为“靶细胞限制模型”。

通常流感病毒的潜伏期大约为48小时,在此期间,病毒会靶向上呼吸道表面细胞。因为流感病毒行动非常迅速,能够在几天之内杀死了几乎所有“靶细胞”,从而使先天免疫系统先对病毒和脆弱的细胞进行应答和清除,然后在数天后触发适应性免疫应答以杀死任何剩余的病毒,同时启动人体的“重型武器”——T细胞和B细胞展开反应。

而与流感病毒不同的是,SARS-CoV-2的潜伏期更长(平均约6天),入侵宿主进展较慢,且会感染整个呼吸系统的细胞。

研究小组的模型表明,适应性免疫反应可能在先天性免疫系统完成工作之前就开始起作用,最终会干扰其消除初始感染的能力。

“最危险的是,随着感染的继续,人体的整个适应性免疫反应会到达各个层面。”Yuan认为,SARS-CoV-2活动持续时间越长,就越可能导致免疫系统反应过度,即所谓的细胞因子风暴,造成组织损伤。

Yuan表示,流感病毒会在几天内使病毒的靶细胞几乎完全耗竭,但COVID-19的缓慢进展意味着适应性免疫反应可以在感染达到高峰之前就将其减弱,从而将病毒靶细胞的耗竭降至最低,这样为以后的感染留出了大量未感染的细胞。

感染早期,使用免疫抑制剂

“这种情况类似于猖獗的森林火灾。如果只是观望,当所有树木都被烧毁时,火种将因失去燃料并迅速熄灭。如果在此之前全力以赴地灭火,只能控制部分火势。一旦停止救火,火灾卷土重来,直至烧毁所有树木。”Du用上述比喻形容SARS-CoV-2引发的细胞因子风暴。

研究人员认为,这就是许多严重患者无法离开医院病床,最终发展为急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭的原因。

此外,该假设还可能为已经“康复”的患者数日后疾病复发提供解释。Du补充说:“一些COVID-19患者在症状明显减轻后可能复发。适应性免疫和先天性免疫应答的共同作用可能会暂时将病毒降至较低水平。但如果没有被完全清除,并且靶细胞再生,则病毒会再次占据优势并达到另一个高峰。”

鉴于此,研究人员建议,在感染的早期阶段,临床应该使用免疫抑制剂对患者进行治疗,以减少适应性免疫的干扰。

“这是基于数学模型的研究结果,使用正确的抑制剂,或能延迟适应性免疫反应,并防止其干扰先天免疫反应,从而可以更快地清除病毒和受感染的细胞。”Du表示,未来,他们还要对研究结果进行验证,并检测COVID-19患者的每日病毒载量和其他生物标志物。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1002/jmv.25866>

■新知

为提高糖尿病治疗的便捷性、有效性以及患者的接受度,科学家不断寻找新的治疗模式。从早期注射胰岛素、服用药物等传统治疗方法,到近期开发的各种细胞治疗方案,科技的不断发展为糖尿病患者带来了希望。

近日,《科学》杂志在线发表了瑞士苏黎世联邦理工学院团队与华东师范大学、西湖大学等单位合作的研究成果。研究团队利用定制的生物电子设备实时调控胰岛细胞的蛋白分泌系统,首次使用电信号直接远程调控哺乳动物细胞的基因表达。

“将细胞基因表达的调控从光遗传学真正推向电遗传学,是一个重大突破。”论文参与者、瑞士苏黎世联邦理工学院教授 Martin Fussenegger 团队的前课题组组长、西湖大学生命科学学院研究员解明岐告诉《中国科学报》。

取代对注射的依赖

糖尿病是威胁人类健康的慢性病之一,其主要特征表现为高血糖,并伴随多种并发症的产生。

最新全国流行病学调查结果显示,我国糖尿病患病率为12.8%。据此估计,我国约有1.298亿人罹患糖尿病。

通常糖尿病患者需要根据自己血糖的高低定时定量注射胰岛素,但每天多次注射影响患者的生活质量。所以,如果能让人体内的细胞在特定刺激条件下精准分泌一定剂量的胰岛素,就可以有效避免患者对注射的依赖性。

然而,胰岛素是一种比较“害羞”的物质。“正常生理情况下,胰岛β细胞表达出胰岛素并不直接分泌于外界,而是隐藏在胞质内。只有当受到外界刺激,如血液中血糖升高,胰岛素才会释放。”论文参与者、华东师范大学生命科学院教授叶海峰向《中国科学报》介绍,葡萄糖被葡萄糖转运蛋白运送到胞内时会诱导细胞内ATP/ADP浓度升高,引起细胞膜电位变化,致钙离子内流,并进一步导致胰岛素释放。

研究人员根据这一特点,利用对葡萄糖反应缺陷的胰岛β细胞,通过电来控制其膜电位变化,从而控制钙离子的内流,达到人为调控胰岛素释放的效果。

解明岐介绍,首先通过设计一个符合细胞生长条件的电子设备,创建一个特定频率的“微电厂”。然后,通过表达各种电压门控离子通道精准调控胰岛β细胞的激活阈和钙离子的流入,从而使分泌系统响应外源的电诱导信号。

不再需要“变压器”

在该研究之前,从时空上控制细胞活动并用于疾病治疗的最新方法和思路是光遗传学装置。科学家相继开发了蓝光、红光、紫外光和近红外光诱导的光遗传学装置,包括跨膜感光受体视黑素系统,LOV系统、CRY2/CIBN系统等,应用于基因编辑、内源激活、细胞器活动控制等领域。

但“光调控系统需要将电信号转化为对应的光,这种能量转化可能需要较多的能量,可能会给细胞造成一定的负担,同时限制电子设备在生物体内的使用时间。”解明岐说。他向《中国科学报》进一步解释道,光调控系统就像一个变压器,电信号需要到那里经过转化才能有效跟细胞“沟通”。“电调控系统可以直接利用原始的电信号控制细胞的基因表达或胰岛素释放,这就避免了电向其他能源的转化,从而保证未来调控装置具有较长的使用寿命。”

除此之外,光调控系统中的光产热可能导致机体发热,使其处于非生理温度,从而导致病理状态的产生,而电调控系统并不会产生上述问题。

“电调控系统能够控制微量胰岛素的表达或分泌,较好维持血糖稳定,具有很好的临床应用前景。”解明岐表示,未来将含有智能细胞的电诱导系统植入到患者的皮下,便可以通过手机程序远程调控体内各种药物蛋白的实时分泌,对糖尿病等多种疾病实现最精准的细胞治疗方案。

不过,叶海峰也表示,“该电子设备中的细胞可存活多久、能否达到长期的治疗效果,仍然是细胞治疗领域向临床转化需要解决的一大问题。”

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.aau7187>



电子移植图

■医讯

专家表示 80%眼病可防可治可控

本报讯6月6日为中国爱眼日,今年爱眼日的主题为“关注普遍的眼健康”。近日,国家卫健委发布了《中国眼健康白皮书》,介绍中国防治眼病和眼健康工作的进展成效,特别针对白内障、沙眼、河盲、屈光不正与低视力等疾病提出预防应对策略。

目前,高度近视等引发的眼底病变已成为我国主要致盲眼病。针对这一问题,全国防治技术指导组组长王宁利呼吁,每年照一张眼底照

片,可以做到眼病的早查早筛,因为80%的眼病可以做到可防可治可控。

王宁利还表示,不管是电子产品和纸质书籍,过度用眼造成的损伤是一样的。公众使用电子产品的时间一般较长,且电子产品会产生短波蓝光损害,而这种损害是慢性累积的。

“保护眼睛,望远是最重要的。看电子产品20分钟就该休息,一定要强制自己看窗户5米以外的物体10分钟。”王宁利强调。(崔雪芹)

疫情期期间儿童青少年近视风险增加

本报讯6月6日全国爱眼日之际,中南大学爱尔眼科学院发布《2020疫情期期间影响儿童青少年近视发生发展的用眼行为及视觉环境大数据报告》(以下简称报告),用具体数据证明疫情期期间,儿童青少年每天近距离用眼时间明显增加,且连续近距离用眼时间过久、阅读环境光线不足,这些都是近视发生发展的风险因素。

爱尔眼科学院通过智能可穿戴设备“云夹”,收集了1到4月我国30个省份3566名6~17岁儿童青少年的2800多万条用眼行为和视觉环境数据。在这些儿童青少年中,小学生占比71%,初中生占比19%,高中生占比10%。

报告显示,疫情期期间,这些学生平均每天近距离用眼超4个小时,超过《综合防控儿童青少年近视实施方案》(以下简称方案)推荐的120分钟两倍有余。在单次近距离连续用眼时长方

面,七成以上学生超45分钟,更有四成以上学生单次连续用眼两小时以上。

用眼距离也是导致近视的关键因素。报告显示,疫情期期间,学生平均用眼距离为34.3厘米,比2018年的调查数据略有改善。但有超过三成的学生用眼距离低于方案推荐的33厘米,其中8.3%的学生甚至低于20厘米。

此外,疫情期期间,学生每天户外活动不足方案推荐的1/4,高达七成多学生户外活动时长每天低于60分钟。而此前有研究表明,户外活动是预防近视的一个独立性的保护因素。每天两小时,每周10小时以上的户外活动,可让青少年近视发生率降低10%以上。

报告还显示,超过四成学生白天阅读环境光照低于方案推荐值,更有近九成学生夜晚阅读环境光照低于推荐值。(肖洁)

清华长庚医院全方位培养医学家

本报讯日前,在国家卫生健康委人才交流服务中心“战胜疫情人才为本”系列重点学科人才培养经验交流会上,中国工程院院士、北京清华长庚医院院长董家鸿表示,医学领域要培养具有高度人文情怀的临床科学家和复合型医学人才,尤其是医学领军人才。

董家鸿介绍,清华长庚医院的医师系列人才发展路径为医教研分类管理。“临床教研系列是临床医学院核心学队伍,具备高水平的医疗服务能力,同时肩负培养医学人才和完成一流大学建设高水平科研工作的双重任务。临床系列是临床医学院主体学者队伍,主要承担医疗服务,同时承担临床教学。”

通过优越的事业平台、合理的薪酬收入和舒适的工作环境,清华长庚医院吸引了大批人

才。董家鸿介绍,在人才队伍建设上,该医院分三类实施计划。其中,高层次人才引进计划以引进学科领军人才和学科带头人为主;高层次人才支持计划,是对现有的学科领军人才以及学科带头人给予科研平台建设方面支持政策,加快学科团队成长;高层次人才培养计划侧重学科骨干的培养。

董家鸿表示,清华长庚医院医学人才培养的方向,瞄准未来医学领军人才的目标。为此,该医院设置了“MD教学模块”,包含基础医学教育、器官系统教学、整合式专科教学等八大模块。

此外,清华长庚医院还建立了住院一专科一体化医师培训模式。针对青年骨干人才,清华长庚医院制订了出国培养计划。(田瑞颖)