

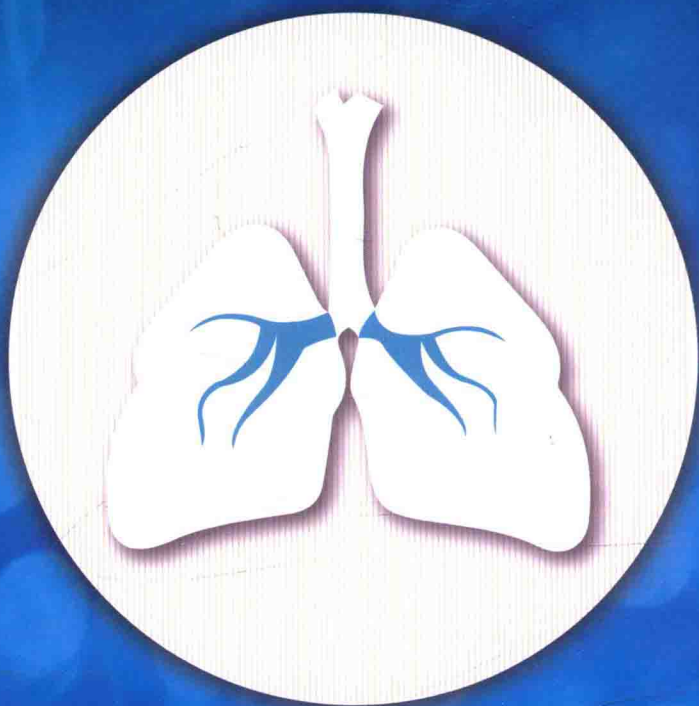
中国工程院医学科学前沿论坛

2012

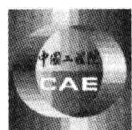
肺部疾病的科学问题

——探求新的视角与思维

王辰◎主编



中国协和医科大学出版社



中国工程院医学科学前沿论坛

(2012)

肺部疾病的科学问题

——探求新的视角与思维

主 编

王 辰 卫生部北京医院呼吸病学研究中心、北京呼吸疾病研究所

副主编

田 玲 中国医学科学院医学信息研究所

编 委 (按姓氏拼音排序)

程书钧 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所

程显声 中国医学科学院阜外心血管病医院

蒋澄宇 中国医学科学院基础医学研究所

李冬梅 中国工程院医药卫生学部

黎 健 卫生部北京老年医学研究所

罗自强 中南大学基础医学院

秦 川 中国医学科学院医学实验动物研究所

田志刚 中国科学技术大学生命科学学院

万华靖 四川大学华西第二医院西部妇幼研究院

汪 建 深圳华大基因研究院

王 健 广州呼吸疾病研究所

张鹏俊 卫生部北京医院科研处

钟南山 广州呼吸疾病研究所

朱大岭 哈尔滨医科大学



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肺部疾病的科学问题：探求新的视角与思维 / 王辰主编. —北京：中国协和医科大学出版社，2014. 5

ISBN 978-7-5679-0045-5

I. ①肺… II. ①王… III. ①肺疾病-研究 IV. ①R563

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 035899 号

肺部疾病的科学问题——探求新的视角与思维

主 编：王 辰

责任编辑：谢 阳

文字助理：于 曦

出版发行：中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址：www.pumcp.com

经 销：新华书店总店北京发行所

印 刷：北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本：700×1000 1/16 开

印 张：10.25

字 数：110千字

版 次：2014 年 4 月第 1 版 2014 年 4 月第 1 次印刷

印 数：1—2000

定 价：25.00 元

ISBN 978-7-5679-0045-5

(凡购本书，如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题，由本社发行部调换)

序 言

医学科学前沿论坛“肺部疾病的科学问题研讨会——探求新的视角与思维”于2012年11月在北京召开。中国工程院医药卫生学部“医学科学前沿论坛”系列活动此前已成功举办两届，每次会议围绕一个器官或系统，对其重要和前沿的科学问题进行研讨。

肺脏作为重要的呼吸器官，其作用不言而喻。呼吸系统疾病常见、多发，已成为严重危害人民健康的公共卫生与社会问题。本次会议以肺部疾病的科学问题为研讨主题。会议邀请在呼吸疾病领域及其交叉学科的研究中具有深厚造诣的专家出席，鼓励跨学科交流，力求以新的视角与思维探讨肺部疾病的研究方向、解决呼吸疾病存在的问题。

本次论坛主要集中于三个话题：一，肺的发生与存在。万华靖、罗自强、田志刚、汪建教授分别从肺的发育、肺的功能、肺脏免疫系统基本特性、低氧组学研究介绍了肺脏的基本生理与病理生理特性。二，肺的异常与干预。以呼吸系统常见、多发的疾病为例介绍疾病的病理特征及有效干预措施研究。钟南山院士做了题为“慢性阻塞性肺病早期防治的科学问题”的专题报告，详细介绍了慢性阻塞性肺病防治策略中的几个层面，提出了慢性阻塞性肺病防治应遵照预防性、预测性、个体化、参与性、早干预策略。程显声教授做了题为“肺循环-右心-右心体系”的报告。黎健教授、朱大岭教授、蒋澄宇教授分别就肺血管病、肺动脉高压及禽流感所致急性肺损伤等领域在基础研究方面取得的最新研究进展做了专题报告。我也做了题为“器官发

育和肿瘤”的专题报告，指出肿瘤的异质性给肿瘤治疗带来挑战，提出肿瘤的治疗方向应追求基于分子水平的个体化治疗。三，医学研究中推衍的困局——人与动物间难以跨越的比较生物学鸿沟。秦川教授、王健教授介绍了呼吸系统疾病动物模型的建立及其特点、适用指征、局限性，王辰教授以人类确认吸烟危害健康的过程为例，讨论了要充分认识以人群为对象的调查与研究方法应当是人类病因确认的最高等级证据来源的思维方法。

此次论坛由中国工程院医药卫生学部主办，中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所、卫生部北京医院、首都医科大学呼吸病学系承办。出席本次会议的有钟南山院士、程显声教授、王辰院士、朱大岭教授、汪建研究员、蒋澄宇研究员、秦川研究员、田志刚教授、王健教授、罗自强教授、黎健研究员、万华靖教授等。中国工程院医药卫生学部李冬梅处长、中国医学科学院信息所/图书馆代涛所馆长莅临指导。来自各有关单位从事呼吸疾病研究的有关人员共 40 余人出席了本次会议。与会者认真聆听，积极讨论，学术氛围浓厚。

本次论坛回顾了肺部疾病研究的前沿进展、热点问题，启发了与会研究者的科学视野与思维，充分达到了预期的学术交流效果，相信对于推动我国的呼吸病学研究将起到积极作用。本书将学术报告、呼吸疾病研究进展等进行归纳整理，出版成册，以期带动更为广泛的学术交流。

感谢与会专家的参与及认真撰稿，感谢中国医学科学院信息研究所的老师们在编排及出版此书稿过程中付出的劳动，也感谢会议主办方、承办方为论坛付出的努力。

程书钧

2013 年夏于北京

目 录

第一章 发生与存在	(1)
第一节 肺发育与疾病研究进展	(3)
第二节 肺的功能——研究与思考	(14)
第三节 肺脏免疫学基本科学问题	(24)
第四节 高原人体基因组学研究	(41)
第二章 异常与干预	(47)
第一节 以慢性阻塞性肺疾病看慢性疾病防治策略	(49)
第二节 发育与肿瘤	(62)
第三节 右心及其体系	(69)
第四节 肺血管病基因研究中的几个问题	(85)
第五节 miRNAs 在肺动脉高压发病中的作用	(94)
第六节 流感病毒导致肺部疾病的新型防治策略	(106)
第三章 推行的困局——难以跨越的比较生物学鸿沟	(113)
第一节 呼吸系统疾病动物模型资源与使用	(115)
第二节 不同类型的肺动脉高压动物模型的制作	(127)
第三节 人群调查是人类病因确认的最高等级证据来源 ——从确证吸烟对健康的危害谈起	(139)
第四章 近 30 年部分肺部疾病研究热点分析	(147)

第一章

发生与存在

第一节 肺发育与疾病研究进展

万华靖

肺是呼吸系统最重要的器官，起着协调器官系统之间，以及机体与环境之间稳态平衡的重要作用。其功能的异常严重危害着人类的健康。《全国第3次死因回顾抽样调查报告》显示呼吸系统疾病引起死亡在死亡因素中排第3位，其直接治疗费用在所有疾病中排第四。因此，深入认识肺部疾病发生的早期根源和机制是实现其早期预防、诊断及治疗所要解决的关键。近年来，疾病的胎源性假说，又叫疾病的多哈理论（DoHaD，developmental origins of health and disease）得到了大量的流行病学、实验动物学和分子生物学证据的支持，受到了广泛的重视。该理论指出发育不仅仅决定了组织器官的基本结构和功能，还决定了组织器官对环境改变的应对能力，又称可塑性（plasticity）^[1-4]。研究显示肺发育异常不仅与新生儿呼吸窘迫综合征/透明膜病变、支气管肺发育不良、新生儿持续性肺动脉高压等有关，而且也是肺纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺病、肺癌等儿童或成人呼吸系统疾病发生或易感的根源所在^[5-10]。因此，认识肺发育的调控机制及影响因素，可以帮助我们深入认识许多肺部疾病的易感及早期发病机制，为相关疾病的预防、诊断和治疗提供有力的依据。

1. 肺发育 见图 1-1-1。

人的肺发育始于胚胎发育的3~5周，结束于出生后两年。出生前，组成肺的各型原始祖细胞经过胚胎期、假腺期、小管期和原始肺泡期的增殖、分化以及他们相互间排列的程序化调整，建立原始肺

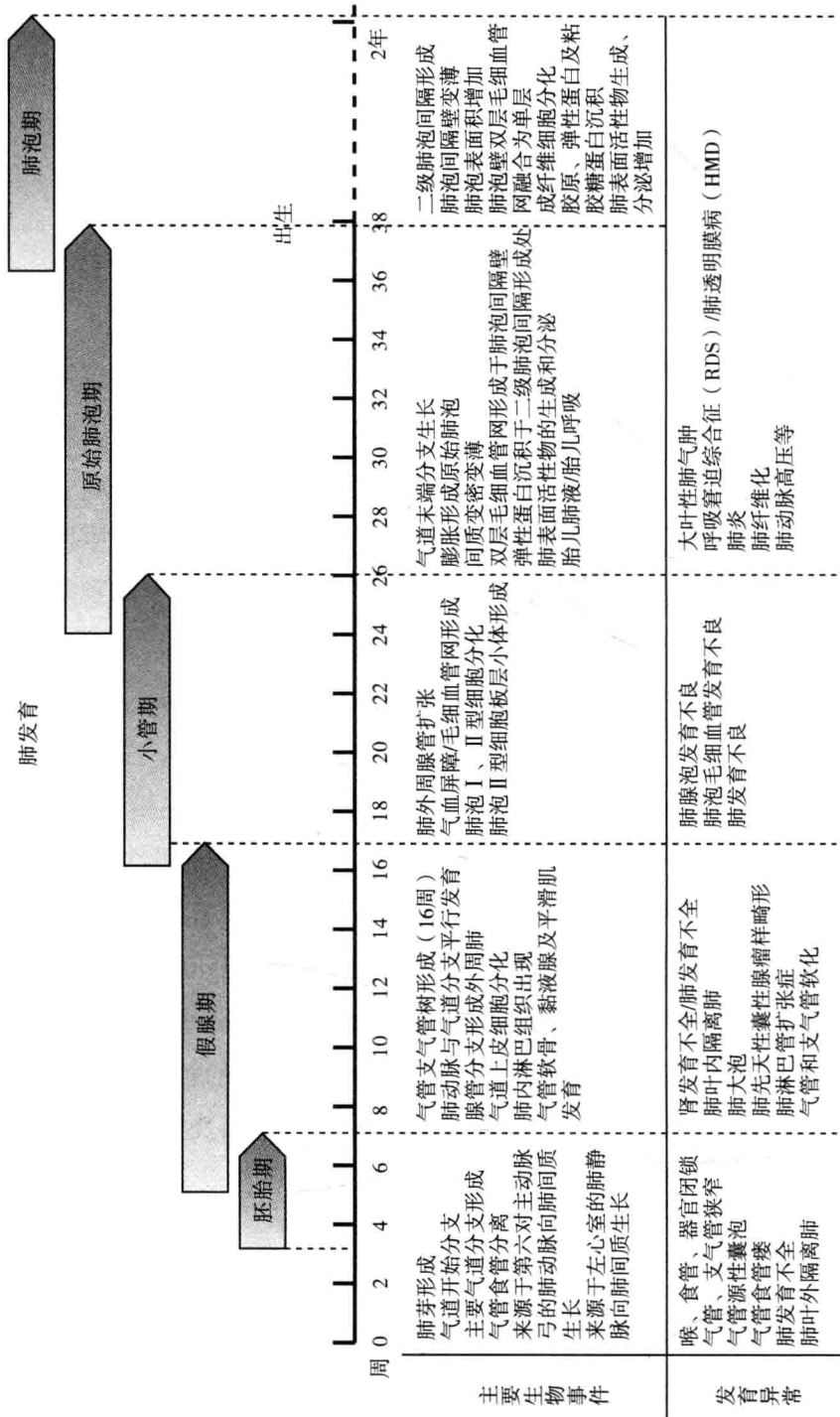


图1-1-1 肺发育与疾病

泡结构和基本的气体交换功能，为胎儿离开母体独立生存提供最基本的保障。其中关键的生物事件包括肺上皮细胞和肺部血管内皮细胞的分化、气道和血管分支的形成、肺泡 I 型上皮细胞和血管内皮细胞组成气体交换结构、肺表面活性物质组装和分泌等。出生后，肺进入肺泡和肺毛细血管发育期。为了适应环境及适应机体各个组织器官生长和发育的需要，原始肺泡在这个时期进行一系列重要的结构调整，其中包括肺泡扁平 I 型上皮增多、肺泡数量增加、胚泡二级间隔形成、延长、肺泡间隔变薄、间隔内双重毛细血管床融合形成单层、肺泡间隔内间质组织减少、肺动脉的相对厚度减小和压力下降等。

在整个发育过程中，肺的形态学发生以及分子调控网络的建立都受到非常严格的程序化调控。肺发育任何时期发生的调控机制异常都会导致体现该时期特征性的生理病理改变（图 1-1）。研究显示由 SHH、FGF、BMP 组成的相互反馈的信号网络介导了肺上皮与周边间质细胞间的相互作用，对肺发育胚胎期和假腺期上皮管腔的形成和周边间质细胞的分化和增殖起了关键的调控作用^[11]。与该研究一致，临床研究也证实了介导 SHH 信号的转录因子 GLI3 和介导 FGF 信号的 FGFR2 基因的突变与多种临床综合征密切相关，如 Pallister-Hall 综合征、Apert 综合征和 Crouzon 综合征等，而这些综合征都伴随了肺发育胚胎期和假腺期异常导致的典型的结构缺陷，如气管食管瘘、气管源性囊泡、气管、支气管狭窄等^[12-16]。肺表面活性物质是保障气体交换及交换效率的脂蛋白复合体。研究显示在原始肺泡期，脱氢胆甾醇还原酶 7（DHCR7）、CEBPa、TTF1、FOXA2 和 ABCA3 等对调控表面活性物质的脂质及蛋白的合成、包装、运输及分泌中起关键作用，其中 DHCR7、ABCA3 和 SFTPB 等的突变与严重的呼吸衰竭及出生时死亡密切相关^[17-20]。近年来，通过利用肺组织特异性转基因或基因敲除小鼠模型进行的基础机制研究，发现了许多调控肺发育的关键基因和信号通路，进一步从分子层面认识了气道分支建立、肺上皮定向分化、左右肺叶不对称发育、肺内血管和淋巴管形成，以及肺上皮与

周边间质细胞相互作用等的调控机制^[11,20]。然而是否这些基因和信号通路的变化与肺部疾病相关,是否对疾病预防、诊断及治疗有帮助还需要结合临床研究进一步地探讨。

2. 肺发育与疾病

(1) 肺发育与疾病的关系:肺在发育的过程中,一方面完成形态学的构建;另一方面完成细胞内、细胞间、组织间以及器官与机体间的分子信号网络构建。它们不仅是肺基本功能建立的基础,也是肺应对各种内外环境刺激和创伤,能够进行结构调整和稳态维护的基础。在发育过程中,肺应对各种内外环境的变化,会进行结构和分子层面的再编程(developmental reprogramming),这必将对肺功能产生各种近期或远期的影响:严重者造成结构异常/气体交换功能障碍,引起出生时死亡或围生期肺部疾病,包括呼吸窘迫综合征/透明膜病变、肺支气管发育不良等;轻者造成器官对各种环境变化的适应力下降,是多种慢性肺部疾病的根源所在,如哮喘、肺纤维化、慢性阻塞性肺病、肺气肿及肺癌等。发育学的观点提示我们:肺发育的研究对认识儿童和成人的肺部疾病都是非常重要的。

如何控制成人肺部慢性疾病的发生和改善预后是我们面对的重大难题。值得重点指出的是肺发育研究的深入能为成人肺部慢性疾病的探索提供新的视角:

A. 成人疾病的胎源性假说(也叫疾病的多哈理论):从20世纪70、80年代开始,Dorner、Freinkel、Forsdahl和Wadsworth等就提出了生命的早期事件将对疾病产生长远的影响^[21-23]。直到Lucas和Barker等团队利用临床流行病学研究手段,证明了低出生体重和宫内营养不良是糖尿病、心血管疾病和代谢疾病等慢性疾病发生的重要危险因素后,这些观点的潜在重要性才真正地被人们认识和接受。2004年,Barker正式提出疾病的胎源性假说^[1,24]。近年来,大量的实验动物学研究为这个假说的成立提供了越来越多的机制支撑,研究显示表

观遗传学的调控可能是重要机制之一。如何深入成人疾病的胎源性发病机制的探索将是我们探讨的重要科学问题之一。

B. 肺发育的研究为成人肺部慢性疾病机制探索提供有利的线索：肺发育是阐述肺功能建立和维护中最基本调控机制的科学，包括上皮祖细胞的定向分化、增殖、迁移、肺基本结构的建立和维护等。而这些机制的调控异常是疾病发生的根源所在。研究显示许多调控肺发育的关键基因和信号通路的异常与肺部疾病密切相关。研究证实 ADAM3 不仅是调控早期气道分支的关键基因，而且是学前期肺功能的重要决定因素之一，与哮喘的严重性相关，是指示 COPD 发生和严重性的分子标志^[25-28]。FOXA2、TTF1、RB 等是调控肺发育不可缺少的基因，研究显示他们与肺部慢性疾病相关，分别是肺部杯状细胞增生、TH2 炎症反应和肺癌发生的重要调控因子^[29-35]。深入肺发育及稳态调控机制的研究必将对我们认识肺部疾病发生的早期机制、发现肺部疾病相关分子和信号通路，探索肺部疾病的个性化治疗非常重要。

(2) 肺发育的影响因素：肺发育的异常不仅与遗传性的基因功能改变相关，而且还与很多发育期暴露的危险因素有关。已有的研究显示孕妇糖尿病、感染、维生素 A 的缺乏、营养不良、羊水缺乏、糖皮质激素使用、胎儿 Potter Syndrome、膈疝和胸腹腔占位性病变、儿童营养不良、早产、医源性措施等都要影响肺发育，与出生后呼吸窘迫、呼吸功能异常及慢性肺部疾病密切相关。

值得重视的是除了宫内发育期外，儿童时期（特别是 0~2 岁期间）仍然是肺生长发育的旺盛期，在不同发育阶段有其不同的结构和生理特征。认识儿童这个阶段肺生长发育的动态变化及其调控因素，有利于探索实用于不同发育阶段的个性化的诊疗方案，改善儿童肺部疾病的近远期预后。

(3) 肺发育相关疾病的治疗与进展：早产和低出生体重伴随的肺发育不良是围生期婴儿死亡的重要原因之一。糖皮质激素和肺表面活性

性物质的使用、呼吸支持在临床的应用极大地缓解了呼吸窘迫，显著地减少了围生期婴儿死亡率。但是，发育不良的肺不仅气体交换效率低，而且很容易受细菌、病毒、化学物、甚至氧气和外来牵张力的损伤。研究显示在早产儿救治过程中，呼吸支持的不当（如氧浓度和压力的控制）可导致严重的肺损伤，与围生期发生的支气管肺发育不良以及远期发生肺纤维化、肺气肿、慢性肺炎等密切相关。因此，如何评估早产儿肺发育状况，如何发现引起肺损伤的危险因素，如何建立个性化的救治方案，如何通过实施低创性的救治减少近期和远期肺部疾病已经成为了目前儿童肺部疾病防治关注的热点问题。

慢性肺部疾病（包括 COPD、肺癌、哮喘、肺纤维化等）的早期诊断和治疗一直以来是一个非常棘手的问题。从生命发生的早期开始，建立临床长期追踪的队列研究，发现与疾病相关的早期高危因素，建立相应的控制措施以减少肺部慢性疾病产生和发展是现代临床研究的重要方向。

从发病机制上看，肺发育不良相关的慢性疾病与非发育源性的肺部疾病存在着不同的特点，可能涉及不同的分子的机制和有不同病理特征。例如，研究显示早产与哮喘的发病存在较高的相关性，但是与经典哮喘不同，早产相关的哮喘样症状的发生与肺自身结构和功能发育不全有关，多体现为有典型的肺外周局部纤维化和结构异常等影像学特征，对 β_2 激动剂反应不敏感，呼出气 NO 浓度正常等^[36,37]。深入认识胎源性疾病的发病机制，系统地进行胎源性疾病和非胎源性疾病的鉴别诊断和治疗非常重要。

3. 肺发育及相关疾病研究的未来发展

肺发育是研究肺功能建立和维护的最基础的科学，包括对肺祖细胞定向分化、气道分支形成和维护、肺泡结构成熟和重构、肺血管形成、重构和维护等的研究。这些调控机制的研究都是帮助我们认识肺部疾病发生发展的基础。我国肺发育的研究在机制、转化、临床等方

面都比较薄弱,缺乏有重大价值的原创性研究成果,把握国际上的前沿性研究成果,建立肺发育与疾病研究的跨学科研究团队非常重要。

(1) 加强肺发育调控的基础研究:

A. 结构研究:结构是功能的基础,细胞生物学和低等模式生物的前沿研究提示我们细胞的极性调控是控制上皮结构的重要机制,如何结合这些前沿研究深入探讨肺上皮单层结构建立和维持的机制,有利于帮助我们认识气道鳞状化生和肿瘤形成的机制。

B. 功能研究:过去肺发育的研究主要集中在呼吸功能的建立上,近来的研究显示其非呼吸功能的建立和调控(如免疫调节功能和代谢功能等)也可能与多种疾病相关^[38-40]。这些肺呼吸功能的建立和调控机制是肺发育研究的新方向。

C. 整体性研究:由上皮构成的呼吸道和肺泡,以及由血管内皮细胞构成的肺血管是肺功能必需的两个分支管道结构,他们之间相互伴行、相互影响,并共同形成气体的交换结构。同时,在神经系统地协调下,呼吸和循环系统构成功能共同体,相辅相成地调整机体的功能状态。将上皮和内皮,呼吸和循环作为整体来研究,深入研究他们相互作用的机制,对于认识重要的上皮性疾病(如肿瘤)和肺部血管性疾病(如肺动脉高压)非常重要。

(2) 加强发育相关肺部疾病的临床研究:肺部慢性疾病严重危害人类的健康,其发病率和病死率呈逐渐增长的趋势。特别是伴随我国经济的快速发展和医学科学技术的发展,如体外辅助生殖技术(IVF)、新生儿呼吸支持等,近年来随着早产儿的存活率逐渐增加,早产伴随的肺部慢性疾病在不远的将来会进一步加重我国的慢性疾病的负担。从发育期开始,针对肺部疾病的高危人群,建立标准化的长期随访和研究体系进行交叉学科的研究是解决问题的关键。

A. 加强基础和临床上的交叉性研究:转化医学是现代医学理念发展的新方向,其发展已逐渐成为了世界各国医学健康领域发展的导向性趋势。过去的事实也深刻地告诉我们嫁接基础研究和临床应用性

研究之间的桥梁对于推动疾病的预防和诊疗有里程碑性质的意义。例如,世界著名新生儿科专家 Jeffrey Whitsett 专注于肺发育的研究,利用现代分子生物学技术克隆了肺表面活性蛋白,使表面活性物质成为早产儿呼吸窘迫的救治常规替代疗法,拯救了无数生命。同时,通过其研究建立起来的肺上皮特异性基因敲除体系目前已经成为了研究肺部疾病机制的重要体内模型,对推动肺部疾病机制的研究具有重要作用。

B. 加强儿童和成人肺部疾病的协同性研究:肺部慢性疾病的发生是环境暴露和宿主易感性相互作用的结果,这个相互作用开始于生命活动的早期,过程非常复杂和漫长。如何了解宿主的易感性,避免早期危险因素的暴露和早期发现疾病征兆将是慢性肺部疾病防治的关键。因此,加强儿童和成人疾病的协同性临床研究,建立标准化的长期随访体系,进一步发现疾病早期危险因素,探索疾病分级管理和个性化诊治方案,进行疾病的早期预防和治疗非常必要。

(四川大学华西第二医院西部妇幼研究院)

参 考 文 献

- [1] Barker, D. J. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*, 2004, 58 (2) : 114-115.
- [2] de Boo, H. A and J. E. Harding. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006, 46 (1) : 4-14.
- [3] Gluckman, P. D, M. A Hanson, and C. Pinal. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr*, 2005, 1 (3) : 130-141.
- [4] Sullivan, M. C, et al. Developmental origins theory from prematurity to adult disease. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2008, 37 (2) : 158-164.
- [5] Dezateux, C and J. Stocks. Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *Br Med Bull*, 1997, 53 (1) : 40-57.
- [6] Shi, W, S. Bellusci and D. Warburton. Lung development and adult lung diseases.

- Chest, 2007, 132 (2) : 651-656.
- [7] Bush, A. Update in pediatric lung disease 2008. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (8) : 637-649.
- [8] Narang, I and A. Bush. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17 (2) : 112-118.
- [9] Svanes, C, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2010, 65 (1) : 14-20.
- [10] Martinez, F. D. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6 (3) : 272-277.
- [11] Morrissey, E. E and B. L. Hogan, Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Dev Cell*, 2010, 18 (1) : 8-23.
- [12] Kang, S, et al. GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nat Genet*, 1997, 15 (3) : 266-268.
- [13] Kan, S. H, et al. Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis. *Am J Hum Genet*, 2002, 70 (2) : 472-486.
- [14] Cohen, M. M. Jr. and S. Kreiborg. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet*, 1993, 45 (6) : 758-760.
- [15] Scheid, S. C, A. R. Spector and J. D. Luft, Tracheal cartilaginous sleeve in Crouzon syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2002, 65 (2) : 147-152.
- [16] Gonzales, M, et al. Vertebral anomalies and cartilaginous tracheal sleeve in three patients with Pfeiffer syndrome carrying the S351C FGFR2 mutation. *Clin Genet*, 2005, 68 (2) : 179-181.
- [17] Yu, H and S. B. Patel. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet*, 2005, 68 (5) : 383-391.
- [18] Nogee, L. M, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest*, 1994, 93 (4) : 1860-1863.
- [19] Shulenin, S, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*, 2004, 350 (13) : 1296-1303.
- [20] Maeda, Y, V. Dave, and J. A. Whitsett, Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiol Rev*, 2007, 87 (1) : 219-244.