

# 攻肠肝疾病, 还看“肠稳态”

## ——记国家自然科学基金创新研究群体项目“肠稳态影响慢性重大肠肝疾病的发生与预防”

■本报记者 甘晓



房静远(左三)与科研团队成员合影。 研究团队供图

“肝肠寸断”常常被用来形容一种极度悲伤痛心的感觉,可见肝和肠这两个器官“心意”相通。医学研究者注意到,二者虽然是独立器官,但相互调控和影响,变化互为因果,“肠肝一体化”已成为研究慢性肝肠病的新视角。

近年来,在国家自然科学基金创新研究群体项目“肠稳态影响慢性重大肠肝疾病的发生与预防”(以下简称创新研究群体项目)支持下,上海交通大学医学院附属仁济医院(以下简称仁济医院)副院长房静远带领科研团队坚持科研范式变革,从肠肝疑难杂症中凝练出科学问题,坚持追求真理、严谨治学的科学家精神,取得多项科研成果,为提升人民生命健康水平提供了科技支撑。

### 为了人民生命健康

“我是一个大夫,临床工作总是没个准点儿。”从事消化疾病诊治30多年,房静远如今同时扮演科学家、团队负责人、院长、研究生导师的角色,但始终不变的是临床医生的身份——“一切为了病人”是他的天职。

2014年前后,房静远及其研究团队在临床工作中发现,肠病和肝病已经成为威胁人民群众健康的两大“杀手”。

“首先是肠病,包括腺瘤或炎症及其发展而来的大肠癌发生率在增加,病死率居高不下。”房静远介绍。2012年全球大肠癌病死数居所有肿瘤的第四位,我国大肠癌发病率和病死率居所有肿瘤的第三和第五位。同时,慢性肝病特别是自身免疫性肝病等非病毒性肝病的发病率在增加,并发症病死率高。

这一项项统计数据以及在临床工作中感同身受的病痛,让房静远的研究团队产生一种强烈的使命感。2014年,他们获得创新研究群体的支持,把临床中遇到的实际问题凝练成肠肝疾病和肠稳态作用的免疫机制、胆汁酸

代谢在该过程中的作用、表观遗传学和信号通路调控机制、相关的干预方法等四方面基础科学问题,并提出可能的解决方案,以促进临床诊治水平提高。

其中,“肠稳态”是一个重要抓手。房静远介绍:“肠稳态主要由肠道微生物与肠黏膜屏障(包括肠黏膜免疫)构成,而肠道微生物又包括肠道菌群等微生物及其代谢物胆汁酸—短链脂肪酸—肠菌毒素等。宏基因组学提示肠菌的复杂性,国际学术界对饮食—肠菌—慢性肝病和肝病的关系研究成为新的热点。”

### 揭开肠病复发之谜

在该创新研究群体项目成员六年来的共同努力下,一系列临床上的疑难杂症之谜得以揭开。

在长期的临床工作中,大肠癌复

发是他们经常面对的一个“关卡”。“通常二期、三期大肠癌手术之后会给病人做化疗,摆在我们面前的一个问题是,只有不超过40%的病人在化疗是有效的。”房静远说。换言之,大部分的三期大肠癌病人手术后都面临复发的威胁,这是临床治疗的难点,严重影响患者预后。

为什么化疗对一些病人有效、对一些病人没有效?他们猜想,除了遗传这一内因外,可能是肠道微生物作为外因在大肠癌形成过程中扮演着重要角色。如果在肠道微生物中能找到一些标志物,就可以帮助医生提前判断癌变发生。他们同时期待,找到一个靶点,能够纠正和阻断疾病的病程。

“这是该创新研究群体项目启动之初,我们作为临床医生提出的科学问题。”房静远表示。

为此,研究团队成员首先对15例不复发和16例复发的大肠癌病人肿

瘤组织进行了高通量筛选,发现一种被称为“具核梭杆菌”的肠道微生物在复发的大肠癌病人肿瘤组织中富集。随后,他们在3个大肠癌术后化疗的临床队列中证实,具核梭杆菌升高确实是结肠癌患者化疗失败的“罪魁祸首”。

2017年,这项成果在《细胞》上发表,获得业界和学界的广泛关注。“与过去传统的判断标准相比,比如美国癌症联合委员会的分期和肿瘤细胞恶性分化程度等,该菌的高含量在预测大肠癌患者预后方面的价值更大。”房静远表示,进一步实验验证发现,具核梭杆菌可通过一系列复杂的机制导致大肠癌细胞对化疗药物的抵抗。

在业内专家看来,这项研究通过分析肠道菌群来预测大肠癌预后和预警大肠癌化疗效果提供了实践基础,也为抗肿瘤新药的开发提供了潜在的可行策略。

另一项针对大肠癌复发的新发现是日常用于治疗腹泻的“老药”黄连素(即盐酸小檗碱)带来的惊喜。针对大肠癌切除后1年腺瘤复发率达30%以上、3年的复发率约为50%的问题,该创新研究群体成员所在的仁济医院牵头与6个医学中心联合开展了历时4年多的研究,发现与应用安慰剂的对照组经内镜检查对比,腺瘤切除后接

受小檗碱治疗的患者腺瘤再发的概率减少了近四分之一。研究成果于2020年在《柳叶刀—胃肠病和肝病》上发表。

“我们猜想,小檗碱可能也是通过纠正肠道微生态发挥作用。我们正在围绕小檗碱的作用机理开展研究,目前还没有得出确切的结论。”房静远表示。

此外,在肝病方面,研究团队成员马雄围绕自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化这两种最常见的疾病,基于良好的临床队列基础探索其发生发展过程中肠道微生态的变化。研究揭示了肠道菌群作为非侵入性生物标记物用于这两种疾病诊治的潜在可能性。相关成果于2018年、2020年先后在《胃肠道》上发表。

### 三代人的接续创新

在房静远看来,该创新研究群体之所以能够取得系列成果,是仁济医院消化病学科三代人接续创新的结果。

1984年,我国消化病学科开创者、中国工程院院士江绍基创建了上海市消化病研究所,提出了营养学和微生物与消化疾病关系的研究方向。1994年,在江绍基的带领下,仁济医院教授萧树东建成原卫生部内科消化重

点实验室,研究重点之一便是微生物幽门螺杆菌及其相关的胃病诊治和机制。同时,萧树东团队中的一批青年学者逐步成长为中坚力量,房静远便是其中之一。

之后,房静远接过接力棒,不断发展壮大科研团队,逐渐形成慢性肠病、慢性肝病及肠稳态失衡等三个主要研究方向。

在该创新研究群体项目执行过程中,团队成员分工明确、团结协作;房静远和马雄负责肠病和肝病的联合研究,免疫学研究者沈南和微生物研究者李敏的加入加强了肠稳态研究,许杰和覃文新的加入加强了信号通路和表观遗传研究及肿瘤微环境研究。

同时开展临床工作和基础研究,房静远对二者有着不同的体会。“如临深渊,如履薄冰,这是我们对临床工作的要求。”他表示,“作为医生,我们面对的疾病都是很复杂的,这要求我们治病时要小心翼翼,任何一个细节都不能疏漏。而要做好基础研究,则要具备勇攀高峰、敢为人先的创新精神。”

正是在这样的团队文化倡导下,该创新研究群体项目形成良好创新氛围,培养出一批青年创新人才。“重大肠肝疾病诊治和研究任重道远,期待年轻人继承前辈衣钵,大胆前行。”房静远表示。

《中国科学报》:您作为临床医生从事基础研究有什么体会和建议?

房静远:从事基础研究的临床医生,我们也叫研究型医生或者医学科学家,最近几年受到很多关注。这个角色要求医生不单要看好一个病人,还要懂得为什么他的治疗方法能够让病人好转,有没有可能开发一种新的方法早发现并且阻断它。我们非常需要这样的人才。

当然,实操中研究型医生的培养也面临一些困难。一般而言,主治医生因为时间精力分配的现实困难,很难再分身走进实验室去做实验。我的建议是,有志成为研究型医生的年轻主治医生需要在临床工作中始终绷着一根科研的“弦”,多问一些“为什么”。等成长为研究生导师时,组织一个团队,才能够真正实现临床与科研的兼顾。

《中国科学报》:您所研究的领域未来的关键科学问题是什么?

房静远:重大肠肝疾病的基础科学问题还有很多没有解决。例如,大肠癌形成过程中,微生物入侵如何引起人体内的病理生理学变化,包括形态学、表观遗传学、代谢和免疫等多个方面的变化,大量的细节和机制尚不清晰。我们只有足够了解这些细节,才有可能找到阻断大肠癌的办法。

# 创建造血干细胞治疗的“连锁超市”

## ——记国家自然科学基金创新研究群体项目“造血干细胞调控与再生机制研究”

■本报记者 张双虎

“《自然—细胞生物学》刚刚发表了我和清华大学关于儿童血液系统恶性肿瘤治疗靶点方面的研究成果。”近日,国家自然科学基金创新研究群体项目(以下简称创新研究群体项目)“造血干细胞调控与再生机制研究”项目负责人、中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)院长程涛在接受《中国科学报》采访时说,“这得益于国家自然科学基金的持续资助。创新研究群体项目这种聚焦某一科学目标同时注重人才培养的项目,让我们从前沿探索、临床研究到转化应用有所长,6支队伍深度融合、优势互补,取得了一批研究成果,培养了大批人才,也形成了稳固的合作关系。”

在创新研究群体项目资助下,该研究团队聚焦于科研问题凝练和科研范式变革,利用造血干细胞理论指导临床实践,结合前沿技术开创了干细胞治疗体系,完成CAT-T治疗技术的转移转化,一系列研究成果获得国家自然科学基金二等奖、高等学校自然科学二等奖、天津市科技进步一等奖、中华医学奖二等奖等荣誉。目前,相关药物已进入国家突破性药物目录并获美国“孤儿药”认证,有望在国内外市场同时上市。

### “种子细胞”意义重大

“造血干细胞在医学领域有重大研究价值。”程涛告诉《中国科学报》,“造血干细胞是各类血细胞的‘种子细胞’,在众多干细胞中,它最先被发现并被证明临床效果显著,是最经典也最有提升空间的一类成体干细胞。”

然而,十几年前程涛回国时,我国在造血干细胞研究方面仍是一片空白,“国际上不知道中国哪个团队在进行这方面研究,连研究人员做移植实验的小鼠都要从国外买回来”。程涛等人曾申请过一个国家项目,但未得到评审专家认可。评审专家认为看不到造血干细胞的研究前景,没有充分的



群体成员合影(左三为程涛)。 受访者供图

资助理由。

程涛认为,研究造血干细胞有三方面重要意义:一是造血干细胞和众多多血病关系紧密,不管是白血病为代表的恶性肿瘤,还是血液系统障碍性疾病,其主要原因都出在干细胞环节。二是造血干细胞也是重要的治疗手段,过去60年来,它的临床效果得到了公认。三是研究造血干细胞会带来一种干细胞疾病治疗的范式效应,有利于人们发现更多暂未被证实但将来可能有效的干细胞治疗方法。

“造血干细胞研究大有可为,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)要有自己的‘使命担当’,必须将基础研究和临床密切结合,规划好研究的‘路线图’。作为国内最大的血液病治疗机构,如果不把这个学科抓起来,与我们的单位定位不符。”程涛说,“不管从学科发展还是临床应用来说,都迫切需要一个研究造血干细胞的团队或平台。”

2015年,程涛带领团队获得创新研究群体项目资助。他决定聚焦于造血干细胞的共性问题,以干细胞生物学为主要切入点,围绕造血干细胞调控和再生机制这一核心科学问题,探究以白血病为重点的血液系统重大疾病的发生、发展规律和分子病理基础,从中寻找新的分子靶点,开发新的治疗技术,实现临床推广应用。

### “科研”+“临床”特色

4年前,一名小患者不幸罹患急性淋巴细胞白血病。这是种较罕见的造血系统恶性肿瘤,传统治疗方法是造血干细胞移植,但患者需接受放疗或进行骨髓移植。

“无论是进行骨髓移植或者手术切除,即使治好白血病,孩子也可能失去生育能力。”该创新研究群体项目成员之一、中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)血液儿科

主任竺晓凡说,“这对年幼的患者来说是很难接受的。”

为最大限度减少对病患的伤害,该院决定采用静脉输注方式(类似于打点滴),通过输注造血干细胞进行治疗。和传统疗法相比,干细胞治疗虽然对医生技术要求高些,但只需要静脉输注一次,对患者来说更简单、高效、没有痛苦。

“静脉输注的基本原理就是给免疫细胞装上‘GPS’,让它能识别并导航到靶点细胞,道理就这么简单。”程涛说。

因为这种病并不常见,目前该院共治愈近20例类似病患,患者从六七岁到十五六岁不等。在过去4年多的随访中,他们发现仅需一次治疗,在不采取任何其他措施情况下,治愈病例各方面情况都很好。

“这等于打开了一扇‘希望之门’。”竺晓凡说,“我们尝试这种疗法后,现在在其他地方也开始使用这种疗法,用静脉输注或局部注射干细胞来进行治疗。”

“我们这个研究团队的特色之一是注重‘研究’加‘临床’。”该创新研究群体项目成员之一、中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)研究员高瀛岱说,“从单细胞分离、鉴定、移植、测序,到造血干细胞的扩增、优化培养基、建立完善的治疗体系,程老师从一开始就非常注重基础研究的临床应用,注重解决一些共性关键技术问题。”

近年来,该研究团队发现了多个造血干细胞遗传学/表观学调控新靶点及新机制,揭示了内皮细胞、间质干细胞以及微环境信号对白血病进程的影响及相互作用;开展了靶向治疗及前瞻性临床研究,研发的CAT-T等技术实现了成果转化,并获批IND(研究中的新药)临床研究。该创新研究群体项目执行期间,他们研发出一系列具有体外扩增造血干细胞作用小分子化合物,其中p18小分子抑制剂、白杨素等已开展生物反应器中规模化扩增研究;自主研发的CAR-T技术获批IND并全面开展临床研究;CD19-22 CAR-T序贯治疗中,通过诱导B急性白血病的多能干细胞分化免疫治疗技术取得重要突破。

“我们利用创新研究群体项目这样一个平台,通过几个团队的密切合作,建立并完善了一套治疗技术体系。这实际上是一种治疗范式,不止几个团队的实验室从中受益,也辐射到合作机构、兄弟单位等多个实验室。”程涛说。

高瀛岱介绍说,该创新研究群体项目完成了干细胞扩增技术,让国内外近二十年来建立、储存的脐带血干细胞库的充分利用成为可能。

“临床治疗上面临的挑战之一是造血干细胞数量不足,尤其是脐带血来源的造血干细胞数量不够,所以我们要在体外进行扩增,扩大临床应用范围。”程涛说,“另一方面,针对移植造血干细胞后的体内微环境,我们也进行了大量的微环境调控研究,探索微环境改善方法,提高移植后造血干细胞的再生效率。”

研究团队搭建了基因表达和血细胞类型及功能预测的在线检索平台,为全球血细胞深入研究提供了重要的转录组参考,也为后续深入研究临床造血干细胞移植问题奠定了基础。

程涛希望通过系统深入的研究,让干细胞治疗摆脱单纯的医疗技术的束缚,将这种个性化的治疗技术转化成“药品化”的治疗范式。

### 从“技术化”迈向“药品化”

“比如,你开一间便利店,方便的只是一小部分人。要让更多人受益,就要做成连锁超市、连锁店。”程涛解释说,“造血干细胞治疗需要进行干细胞分离、鉴定、移植等,这是一项个性化的‘医疗技术’。如果能将造血干细胞治疗模式规范化、简单化,变得和货架上的药品一样,就会让更多的患者从中受益。”

研究,揭示造血干细胞调节失控的机制,以期明确造血干细胞恶性转化和促进正常造血干细胞在病态环境下再生的关键环节,从而为恶性血液病的诊断和治疗提供新的思路和策略。

此外,我们还有个更远的目标,就是将造血干细胞治疗变成一种“细胞药”。这个“药”的概念并不是一般意义上的“药品”,但可以像“药”一样,成为一种治疗范式,让更多的人从“一次制剂”中获益。

《中国科学报》:在造血干细胞研究领域,当前我们处于怎样的国际地位?

程涛:通过十多年的积累,目前我国在造血干细胞研究领域已经处于国际第一方阵。就我们团队而言,近五年围绕血液恶性疾病相关的造血干细胞调节及再生机制进行了一系列原创性研究,多项研究在《自然》系列刊物、血液学国际刊物(《血液》和《白血病》)、美国《国家科学院院刊》上发表。我们组

织了多次有影响力的国际学术会议,培养了大批相关人才。目前我们有授权专利12项,其中具有自主知识产权的CAR-T技术成功实现技术转让,整体提升了对难治、复发白血病和淋巴瘤的治疗策略及病人的生存质量,得到国外同行的高度评价。

《中国科学报》:您团队下一步的重点研究方向是什么?

程涛:我们一直围绕恶性血液疾病相关的造血干细胞调控进行深入