

扁桃体菌群具有免疫调节作用

本报讯 扁桃体大家并不陌生,它是重要的淋巴器官,因其产生的淋巴细胞和抗体,可以对付入侵的各种致病微生物,包括细菌、病毒、寄生虫等,发挥着抗细菌、抗病毒的防御功能,因此常常被称为是人体免疫系统的第一道大门。北京大学人民医院教授栗占国课题组发现,扁桃体菌群与肠道菌群类似,其微生态失调可导致局部免疫激活并诱发全身免疫反应。

日前,栗占国课题组和中国科学院微生物所王军教授课题组合作,在国际学术期刊《尖端科学》(*Advanced Science*)在线发表论文,证明扁桃体菌群的免疫调节作用。未来,扁桃体抗菌肽有可能用于治疗类风湿关节炎(RA)。

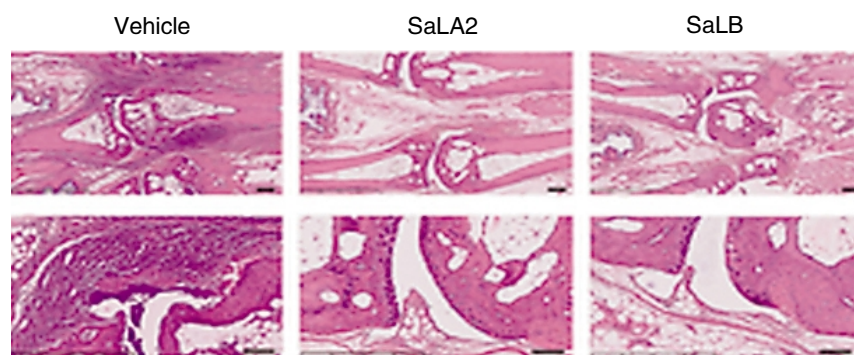
据了解,口咽部是饮食和呼吸的必经之路,因此,扁桃体中有丰富的微生物,其中不仅存在有益菌,也含有致病菌。人体受到气候、环境、饮食等外界刺激或自身免疫力较弱时,就会出现扁桃体微生态失调,也就是常见的细菌、病毒感染,进而引发局部免疫激活,诱发全身免疫反应,如溶血性链球菌感染可引发风湿热和急性肾小球肾炎。

研究发现,机体共生菌群与自身免疫病的发生发展密切相关。其中,肠道菌群在自身免疫病如RA发病中的作用机

制已有诸多报道,而扁桃体作为与肠道同样重要的淋巴器官和微生物贮存库,针对其菌群的研究却极少。临床中可以见到,扁桃体发炎会导致RA,患者关节滑膜中的致病性T细胞可能来源于扁桃体,但扁桃体参与RA发病的作用机制尚不清楚。

为此,栗占国课题组关注了扁桃体菌群在类风湿关节炎发病中的作用及机制。这是一项在国际上首次针对RA患者及正常人扁桃体菌群的研究。作者通过提取患者和正常人扁桃体菌群,采用宏基因组测序方法,发现RA患者扁桃体菌群明显异常;再通过宏基因组数据分析得出,来自唾液的Salivarin(一种能抵御细菌、真菌或病毒等微生物入侵的抗菌肽)基因丰度显著减少,而外周血中促炎免疫细胞,如前体滤泡辅助性T细胞(pT_H)、树突状细胞(DC)以及浆细胞的比例却明显增加。通俗讲,即扁桃体内的有益菌减少,致使抗菌能力大大降低,不能控制周边的炎症反应,就会造成感染或免疫反应。

在进一步的体外细胞实验中,研究人员证实Salivarin可特异性抑制T_H细胞(滤泡辅助性T细胞)的分化和活化,而对外周血中促进炎症反应的细胞Th1、Th17和T_{reg}(调节性T细



组织病理学评分显示 Salivarin 治疗小鼠的炎症显著降低。

图片来源:Advanced Science

胞)无明显影响。

此外,该研究还发现Salivarin通过与促炎细胞因子IL-6(白细胞介素-6)和IL-21受体结合阻断IL-6/IL-21-JAK-STAT3信号通路的激活,抑制自身免疫反应,可预防和治疗实验性关节炎。

专家表示,细胞因子是一把双刃剑,既可发挥免疫调节作用,又参与众多疾病的发生。因此,确定细胞因子调节疾病状态的机制,有助于设计新的治疗方法。此项研究发现了扁桃体菌群在免疫平衡中的重要作用,以及唾液链球菌抗菌肽Salivarin在类风湿关节炎的免疫调节机制,即当扁桃体抗菌肽不足时,可引发免疫反应紊乱。因此,只要补充足够的扁桃体抗菌肽,就可以避免免

疫反应的发生或用于自身免疫病的治疗,为自身免疫病治疗提供了潜在靶点。

据悉,北京大学人民医院风湿免疫科/北京市风湿病重点实验室李静助理研究员和靳家扬博士为论文共同第一作者;栗占国教授、何菁教授及王军教授为共同通讯作者。清华大学免疫研究所祁海教授和郭晓欢教授、深圳谱元科技覃俊杰博士及北京大学有机化学研究所罗伦平教授等多位合作者对本研究做出了重要贡献。本研究得到国家自然科学基金委重点项目、科技部重点研发计划、北大-清华生命科学联合中心(CLS)临床研究员及北京大学医学部临床科学家项目的支持。(丁思月)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1002/adv.202202706>

DPP-4 抑制剂可能与胆囊炎事件相关

本报讯 近日,国际四大综合医学期刊*BMJ*以论著形式刊发了北京协和医院内分泌科团队的研究成果。研究团队通过荟萃分析评估口服降糖药物二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂与胆囊或胆道疾病发生的关系。结果显示,DPP-4抑制剂可能与胆囊炎事件相关。

全球首个DPP-4抑制剂于2006年上市,具有较好的血糖控制作用,不影响体重,不增加心血管风险,低血糖风险小,已成为2型糖尿病患者口服药的主要选择之一。中国约有1.2亿2型糖尿病患者,DPP-4抑制剂服用人群的基数庞大。对已上市的新药进行药品安全风险识别,可以发现临床试验中尚未发现或短期作用不显著的安全性风险,具有重要的临床实践意义。

本研究采用传统荟萃分析,通过纳入全球82项随机对照试验、104833名患者,对DPP-4抑制剂进行全面评估。分析发现,与服用安慰剂或非肠促胰岛素类药物相比,服用DPP-4抑制剂与胆囊炎发生相关,尤其是在长时间用药的人群中。研究未发现服用DPP-4抑制剂与胆石症、胆道疾病之间的相关性。

研究还纳入全球184项随机对照研究试验、267676名患者,对服用DPP-4抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1受体激动剂)与胆囊或胆道疾病的相关性进行网状荟萃分析。

研究发现,与SGLT-2抑制剂相

比,DPP-4抑制剂与胆囊炎风险相关性更大;与GLP-1受体激动剂相比,DPP-4抑制剂与胆囊炎风险的相关性相似。

总体而言,服用DPP-4抑制剂增加胆囊炎事件的绝对风险很小,随访1年每千人仅增加1.5例胆囊炎事件。目前尚不清楚胆囊炎事件增加的机制。研究提示临床医生及患者,尤其是长期服用此类药物的患者,需要认真权衡DPP-4抑制剂使用的获益与风险比,作出合理决策。

《新英格兰医学杂志·期刊观察》(*NEJM Journal Watch*)副总编辑Bruce Soloway教授高度肯定本研究在临床指导药物使用中的价值。“无论是否使用DPP-4抑制剂,胆囊和胆管疾病在该人群均不常见。但考虑到D

P-4抑制剂和GLP-1受体激动剂的广泛使用,胆囊和胆管疾病风险的小幅增加也值得关注,而且应该与患者进行讨论,尤其是长期使用这些药物的患者。”

在国家自然科学基金重大研究计划等课题的资助下,协和内分泌科研究团队一直致力于通过多种数据来源(包括电子病历、网络数据库等)结合人工智能技术进行内分泌药物上市后不良反应的研究,既往相关研究成果已发表于*NEJM*、*JAMA Internal Medicine*等期刊。美国食品药品监督管理局也已经以这些研究成果为依据,修改了相应的药品说明书。(干玎竹)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068882>