

# ALOX15 有望成为慢性鼻窦炎治疗新靶点

本报讯 近日,北京协和医院耳鼻喉科吕威团队与中国医学科学院基础医学研究所免疫学系何维、张建民团队合作的慢性鼻窦炎炎症异质性的机制研究成果发表在 *Nature Immunology* 杂志。北京协和医院耳鼻喉科主任医师吕威为论文共同通讯作者,主治医师王威清为论文共同第一作者。

该研究发现,ALOX15<sup>+</sup> 巨噬细胞是影响和调节嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (eCRSwNP) 发生发展的关键,ALOX15 有望成为治疗 eCRSwNP 的新药物靶点。

我国慢性鼻窦炎 (CRS) 患病率高达 8%,主要表现为鼻塞、流脓涕、头面部胀痛、嗅觉减退或丧失。根据是否伴有鼻息肉,可以划分为慢性鼻窦炎不伴息肉 (CRSsNP)、慢性鼻窦炎伴息肉 (CRSwNP);根据炎症机制,可以划分为嗜酸性慢性鼻窦炎 (2型炎症) 和非嗜酸性慢性鼻窦炎 (非 2型炎症)。

由于不同患者对标准治疗方案的疗效反应存在很大差异,因此需采取个性化诊疗方案。其中 eCRSwNP 是临床治疗中最棘手的亚型,患者常伴有过敏性鼻炎和哮喘,对糖皮质激素依赖度非常高,停药后易复发,内镜术后鼻息肉也易复发。研究团队立志攻克这个最棘手的亚型,从发病机制入手,探索驱动病程进展的关键细胞和治疗靶点。

依靠单细胞转录组测序技术,研究团队在全球首次建立了正常人、慢性鼻

窦炎不伴鼻息肉、嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉及非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉人群的鼻黏膜免疫细胞、上皮细胞、间质细胞图谱。

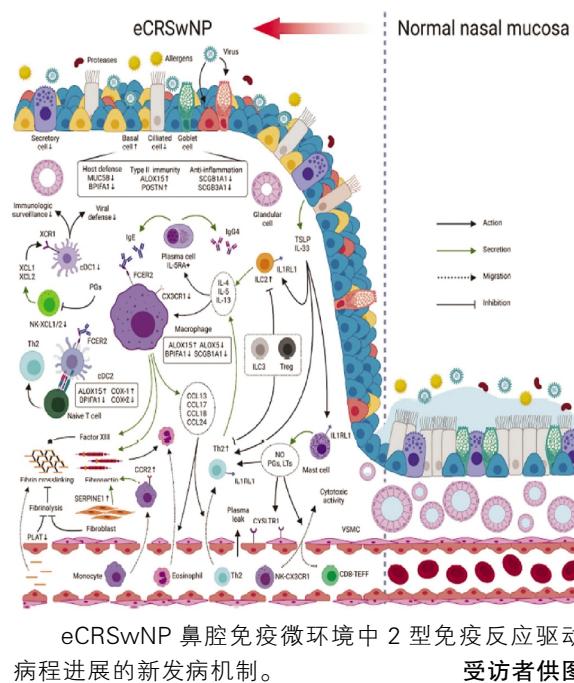
研究团队在分子水平上发现了影响嗜酸性鼻息肉病程进展和亚型分化的关键因素:基底细胞过度增生、异常分化及保护性细胞分子的缺失导致鼻黏膜屏障功能受损;细胞外基质重塑相关的成纤维细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等细胞亚群功能紊乱;TH2 细胞、ILC2 细胞、IL5RA<sup>+</sup> 浆细胞、细胞毒性 CX3CR1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>TEFF 细胞和 NK 细胞增加并伴随 CD8<sup>+</sup>TRM 细胞缺失;NK-cDC1 免疫监视功能丧失和 ALOX15<sup>+</sup>cDC2-TH2 交互作用轴功能过度激活;ALOX15<sup>+</sup> 巨噬细胞富集,通过分泌趋化因子招募嗜酸性粒细胞、单核细胞和 TH2 细胞,促进 2型免疫反应,驱动气道炎性病程进展。

研究团队进一步深挖疾病的致病机理和治疗靶点。结果显示,ALOX15<sup>+</sup> 巨噬细胞是影响和调节 eCRSwNP 疾病发生发展的关键节点。在嗜酸性鼻窦炎小鼠模型实验中发现,应用 ALOX15 抑制剂可有效降低细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 以及血液中 IgE 水平,缓解 2型炎症,对嗜酸性鼻窦炎产生很好的疗效,提示 ALOX15 有望成为治疗 eCRSwNP 的新药物靶点。

北京协和医院鼻科团队长期致力于慢性鼻窦炎以及过敏性鼻炎等上呼吸道炎性疾病的临床诊疗,开展“临床-基础-转化”模式的一系列研究,涵盖慢性鼻窦炎的发病机制、临床流行病学、诊断、治疗策略开发等多方面,形成了以嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉为特色的上呼吸道炎性疾病精准诊疗体系,有助于更好地服务于患者。

(陈祎琪)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01312-0>



eCRSwNP 鼻腔免疫微环境中 2型免疫反应驱动病程进展的新发病机制

受访者供图

本报讯 近日,复旦大学附属华山医院神经内科教授郁金泰团队联合复旦大学类脑人工智能科学与技术研究院教授程炜团队,在一项纳入 30 余万人群队列的研究中发现,抑郁症可增加 51% 的阿尔茨海默病风险,而其中积极治疗人群发生阿尔茨海默病的风险显著低于未治疗人群。因此,应及时进行抗抑郁治疗,从而预防阿尔茨海默病的发生。相关成果发表于《生物精神病学》。

研究人员首先以健康人群为对照,发现患抑郁症人群的阿尔茨海默病发病率增加了 51%。随后将人群限制在 4 万余名抑郁症患者内部,对比了采取抗抑郁治疗和不采取治疗人群的阿尔茨海默病发病率,发现采取抗抑郁治疗人群的发病率降低了 31%。当按照阿尔茨海默病亚型分组时,团队发现,抗抑郁治疗可以有效预防血管性痴呆和其他痴呆。这可能是由于不同种类的发病机制不同。

研究发现,与健康对照组相比,抑郁持续严重型、持续温和型及进展型 3 种病程的阿尔茨海默病风险分别增加了 79%、98% 和 195%,而抑郁症缓解亚组的发病风险并不比健康对照组高。通过进一步将抑郁症群体分为治疗组和不治疗组,团队发现,尽管进展型抑郁症患者的阿尔茨海默病发病风险增加得最多,但采取治疗后,其风险降低程度也最大。然而,持续严重型抑郁症患者的治疗组与未治疗组相比,发病风险无差别,提示治疗对于阿尔茨海默病的预防效果不佳。

“该研究确立了抑郁症病程轨迹与阿尔茨海默病风险的关系,并且提出抑郁症患者及时进行抗抑郁治疗将有助于预防阿尔茨海默病的发生。”郁金泰补充说,“因此应积极预防抑郁症,罹患抑郁症的人群应及早治疗。”

(张双虎 黄辛)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.026>

## 中科院深圳先进技术研究院医工所 开发出新型荧光探针

本报讯 中科院深圳先进技术研究院医工所生物医学光学与分子影像研究中心储军课题组研发了在活细胞内具有 12 倍荧光变化的高性能基因编码的 cAMP 绿色荧光探针——G-Flam p1,并结合显微成像和光纤记录等技术,实时高灵敏监测了果蝇和小鼠等模式生物在特定行为过程中特定神经元的环磷酸腺苷 (cAMP) 信号时空动力学变化,探索了 cAMP 动力学与动物行为之间的内在关联。相关研究成果近日发表于《自然—通讯》。

细胞不断接收周围环境的信号,并将其转变为细胞内相应分子数量、分布和活性状态的变化,从而改变细胞的形态和生物学功能等。该过程的异常与疾病发生发展相关。

研究人员选取细胞内重要的第二信使分子 cAMP 作为研究目标。cAMP 可传递细胞表面多种 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 的信息,在学习与记忆、药物成瘾、运动控制、免疫等过程中发挥重要作用。

“活细胞和活体水平的 cAMP 分

子浓度变化的高时空分辨率荧光成像是解析 cAMP 信号通路及其生物学功能的重要基础。因此,开发高灵敏的 cAMP 荧光探针成为研究复杂生物过程的关键。”论文通讯作者储军表示。

于是研究人员设计并得到了具有高亮度、高灵敏度、合适亲和力和快响应速度等特征的高性能基因编码 cAMP 绿色荧光探针 G-Flam p1,是目前少数几个在 10 倍以上的荧光探针之一。研究人员利用腺相关病毒在小鼠中成功验证了该探针在活体动物中检测 cAMP 动态变化的实用性。(刁雯蕙)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32994-7>

研究  
表明  
抑  
郁  
症  
增  
加  
51%  
。阿  
尔  
茨  
海  
默  
病  
风  
险