

# 千里挑一，他们找到对抗慢阻肺良菌

● 本报记者 王昊昊

早上7点，酒精灯、棉花、吸奶器准备齐全，走进猪场试图用吸奶器取猪奶，折腾了一上午却滴奶未得……对于自己5年前猪场采样的“碰壁”经历，尹佳记忆犹新。不过，在后来的尝试中，他还是成功取到了猪奶，从中分离出3000多株微生物并筛选出第一株良菌。

这位湖南师范大学的副教授，原本对动物营养研究“一窍不通”，2017年加入中国工程院院士、中国科学院亚热带农业生态研究所（以下简称亚热带生态所）首席研究员印遇龙科研团队后，转变研究方向，逐渐和生猪相关研究“结缘”。

凭借几年前那株千里挑一的细菌“戊糖片球菌 SMM914”（以下简称 SMM914），尹佳团队联合南京医科大学副教授张允雷团队和张秀伟团队，首次将活菌疗法与慢性阻塞性肺疾病（以下简称慢阻肺，COPD）的治疗相结合，揭示了具有抗氧化功能的 SMM914 在延缓慢阻肺进展中的潜在功效。相关研究成果近日发表于《肠道微生物》。

## 千里挑一筛良菌

2019年初，加入印遇龙团队两年后，尹佳和他当时带的第一个博士生王乐菴（现为亚热带生态所副研究员）讨论，打算结合两年的探索，对当时没人做系统研究的猪奶微生物开展深入研究。这个想法得到了印遇龙的肯定和具体指导。

确定方案后，尹佳和学生按常规操作，充满信心地迈出第一步——猪奶采样，却出现了文章开头的“碰壁”经历。

经过查找资料请教专家，才通过正确方式获得猪奶。获得猪奶样品后，尹佳团队迅速回到实验室，在印遇龙的指导下开展微生物分离相关工作。他们用4种培养基连续培养一个月，每两天取一次样进行平板分离和鉴定。“这个工作量很大，直到有次实验室的离心机坏了，我才发现参与这项工作的本科生有近20人。”尹佳说。

功夫不负有心人，经过一个月的紧张忙碌，团队终于获得3000多株微生物，去掉可能是病原的微生物，他们以生猪健康养殖为目标导向，首次建立母猪乳汁细菌库，分离出了1240个菌株。该菌种库可让人们更深入地了解母猪乳汁微生物多样性，有助于母乳微生物功能等的研究。

然而，这1000多株菌的数量仍然太多，不可能对每株都开展动物功能性实验，如何缩小范围筛选优菌成为难题。

经过不断研究和查阅资料，团队发现戊糖片球菌进入了食品添加剂目录和饲料添加剂目录，应用前景较好，且相比其他乳酸菌，研究的人较少，所以他们首先从1000多株细菌中挑选了80株戊糖片球菌。

“抑制病原菌是细菌益生性的重要特点，紧接着我们找出8个生猪身上常见的病原菌，发现有10株细菌的抑菌效果比较好。”印遇龙表示，在此基础上团队利用果蝇进行抗氧化研究，最终筛选出了一株抗氧化效果最好的细菌，即 SMM914。

动物实验中，SMM914对畜禽病原菌具有较好的抑制能力并在百草枯诱导的黑腹果蝇模型中具有较强的体内抗氧化能力。它被证实在仔猪体内可激活抗氧化信号通路，调节结肠中微生态平衡，缓解断奶仔猪氧化应激。

## 患者体内建“特效药厂”

尹佳和张允雷从本科到硕士研究生阶段都是同学，虽不在同一个单位工作，但他们在科研方面仍有密切合作。一次偶然的电话沟通中，尹佳提到团队分离出的 SMM914 具有超强抗氧化作用，张允雷立马来了兴趣。

慢阻肺是一种临床常见的呼吸系统疾病。研究显示，我国40岁以上人群慢阻肺患病率高达13.7%。

论文通讯作者张允雷介绍，慢阻肺的发生与氧化应激密切相关，临床上一些试验已经证明，抗氧化治疗可缓解慢阻肺症状并阻滞其进展。

在论文通讯作者张秀伟的支持下，团队首先从临床病人身上寻找证据，通过对人体内的主要抗氧化酶进行检测，发现慢阻肺病人的过氧化氢酶（CAT）和超氧化物歧化酶（SOD）等抗氧化酶水平显著降低。

理论基础有了，SMM914能否治疗慢阻肺还需科学验证。为此，张允雷带领团队利用此前建立的慢阻肺模型小鼠，对该菌能否改善慢阻肺及相关科学机制进行研究。

肠-肺轴是目前肠道微生物领域



图片来源：摄图网

内一大热点，肠道微生物可通过改善肠道菌群失调、分泌代谢物、招募免疫细胞，调节近远端器官的功能。团队研究发现，SMM914经小鼠口服后可显著改善香烟烟雾和臭氧诱导的慢阻肺模型小鼠的呼吸，改善机体炎症状况。

“我们通过检测肠道和肺组织里面显著增加的代谢物，发现两者相互作用，依赖的是牛磺酸-次牛磺酸通路和色氨酸-褪黑素通路的上调。牛磺酸、次牛磺酸、褪黑素都是普遍认知中能抗氧化、抗衰老的物质。我们发现口服 SMM914，能为这些物质的产生提供更多原材料。”张允雷表示。

通俗地说，口服 SMM914 就像是在慢阻肺患者体内建造成千上万个“小型的活力工厂”，源源不断生产特效药，帮助机体打败疾病。

张允雷表示，这种带有活性、具有抗氧化能力的细菌，不仅能够作为抗氧化剂增强机体免疫力，还可预防呼吸道感染，达到更好的治疗效果，同时改善菌群结构，守护肠道健康。这项成果对预防和减缓慢阻肺的发展有重要意义，也为慢阻肺的药物研发提供了新方向、新思路。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2320283>

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院等

## 基因编辑系统助力角膜新生血管治疗

本报讯 近日，复旦大学附属眼耳鼻喉科医院主任医师黄锦海、周行涛团队，与暨南大学附属深圳眼科医院教授雷和田团队、温州医科大学附属眼视光医院教授王勤美团队合作，开发出一种针对 VEGF-A 基因的 CRISPR/Cas9 基因编辑系统，为角膜新生血管（CoNV）治疗带来新突破。

相关研究发表于《先进科学》。

CoNV 是一种重要致盲性眼部病变，全球范围内发病率达 4.1%至 10.4%，其中 12%至 57.4%的患者会因此失明。CoNV 的传统药物治疗存在利用率低、作用时间短、副作用大等问题，亟待开发高效可靠的新型疗法。

研究团队从临床需求出发，聚焦眼

科医工交叉，锁定促血管生成的关键驱动因子——血管内皮生长因子（VEGF），并筛选开发了一种针对 VEGF-A 基因的 CRISPR/Cas9 基因编辑系统。他们采用基因编辑“剪”断促新生血管形成的关键环节，实现一针“剪”血的治疗效果，进而维持角膜透明与健康生理状态。

动物实验数据表明，经过该方法的一次性治疗，体外表现为显著的抗血管功能，体内则可成功抑制由角膜缝线引起的 VEGF-A 表达上调及 CoNV 形成过程，展示出持久且安全的抗新生血管疗效。

（江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/advs.202401710>