

新技术可精准监测急性呼吸窘迫综合征

本报讯 近日,北京协和医院重症医学科副主任何怀武团队应用双绑带的三维肺电阻抗断层成像(3D-EIT)技术监测急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺通气、评估可复张性及指导个体化呼气末正压(PEEP)设置,为急性呼吸窘迫综合征精准肺通气提供了新思路。该临床研究成果发表于 *Intensive Care Medicine*。

急性呼吸窘迫综合征是一种在短时间内发生的急性弥漫性肺损伤,表现为急性呼吸窘迫及顽固性低氧血症,常伴随突发重大公共卫生事件出现,也是重症医学领域最常见的呼吸系统急症之一,严重威胁生命健康。目前,机械通气是急性呼吸窘迫综合征的重要治

疗手段。

肺电阻抗断层成像(EIT)是一种床旁无创、连续、动态、无辐射的用于监测肺通气功能状态的技术。这一技术在指导急性呼吸窘迫综合征精准通气方面具有广阔的应用前景。但目前以二维成像为主,监测信息有一定局限性。

据何怀武介绍,PEEP是呼吸机设置的关键参数之一,主要用于开放塌陷的肺泡,进而改善肺通气和氧合。但过高的PEEP会导致正常肺泡的过度膨胀,进而导致肺损伤。在不同PEEP水平下,通过EIT床旁监测局部肺通气影像的改变,评估PEEP带来的利弊,从而确定个体化PEEP,被称为“EIT影

像导向PEEP滴定”。二维肺电阻抗断层成像(2D-EIT)在指导急性呼吸窘迫综合征个体化PEEP滴定方面呈现出广阔的应用前景,但应用二维肺通气影像反映全肺通气也存在一定局限。

为获得更全面的监测信息以指导临床,北京协和医院重症医学科研发团队联合清华大学电子工程系教授李懋坤团队,在传统二维成像的基础上,提出了3D-EIT在急性呼吸窘迫综合征患者肺通气临床应用的新参数,从三维角度评估肺通气中心空间分布、空间区域的肺泡塌陷/过度膨胀等信息。

研究发现,传统2D-EIT与3D-EIT成像技术在肺可复张性评估

及指导个体化PEEP滴定方面存在较大差异。2D-EIT与3D-EIT的肺可复张性评估不一致率为42%。此外,在超过一半的PEEP滴定试验中,团队发现2D-EIT与3D-EIT滴定的个体化PEEP的数值显著不一致。而3D-EIT可以检测到2D-EIT不能识别的肺部空间区域的肺泡复张和过度膨胀。因此,较传统2D-EIT只能看到肺损害的“冰山一角”而言,3D-EIT能够更全面地反映全肺的通气情况,有望为急性呼吸窘迫综合征精准肺通气提供新的视角和思路。

(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1007/s00134-025-07960-8>

科学家发现溶酶体氢离子『慢出口』

本报讯 浙江大学医学院教授徐浩新团队鉴定了一种非经典的溶酶体氢离子泄漏途径的分子基础——SLC7A11,并揭示了此通路参与溶酶体和细胞功能调控的机制,及其在神经退行性疾病病理进程中的关键作用。相关成果近日发表于《细胞》。

溶酶体是细胞的“废物回收中心”,通过自噬过程将细胞自身受损细胞器等“垃圾”降解再利用。溶酶体内部保持着pH4.5至5.0的酸性环境,含有多种帮助降解“垃圾”的酸性水解酶。为了维持适宜的酸性环境,溶酶体膜上的氢离子泵V-ATPase会源源不断从细胞质向溶酶体“泵入”氢离子。

研究团队曾在2022年鉴定出溶酶体首个氢离子通道TMEM175。其在溶酶体环境过酸时被激活,介导快速的氢离子外流,是一个氢离子释放的“紧急快速出口”。然而,已知的氢离子“进、出口”都关闭时,溶酶体依然逐渐碱化,这说明仍有氢离子泄漏

或释放途径未被发现。于是,团队开始寻找这个氢离子“慢出口”。

基于大量公开发表的溶酶体蛋白质组学数据,研究团队构建了包括约60种溶酶体膜蛋白的OLMP敲除细胞文库,从中筛选出去酸化的关键蛋白SLC7A11。与此同时,小分子化合物库高通量筛选实验也找到了显著增强溶酶体酸性的小分子Erastin。Erastin是铁死亡的常用诱导剂,其作用靶点正是SLC7A11。

过去的研究认为SLC7A11主要定位于细胞膜上。在超分辨荧光显微镜下,团队却清晰看到大量定位在溶酶体膜上的细胞内的信号。为此,团队又设计了大量实验,确认SLC7A11主要在溶酶体上定位,通过顺浓度梯度排出胱氨酸并摄入谷氨酸发挥其氢离子流出、酸性调节功能。

此外,研究者发现,SLC7A11失活后的溶酶体过度酸化,导致水解酶活性显著下降和大量待降解底物堆积。这在神经元中表现为病理性 α -突触核蛋白的聚集。SLC7A11作为帕金森病新的风险基因,未来可能用于疾病早筛和新治疗方案开发。

(崔雪芹 查蒙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.04.004>

新型胆汁酸可调节肿瘤免疫

本报讯 厦门大学生命科学院教授金文兵团队与美国康奈尔大学科研人员等合作,揭示了肠道微生物产生的新型胆汁酸可以通过拮抗雄激素受体调节肿瘤免疫。日前,相关研究成果发表于《细胞》。

肠道微生物能够产生大量小分子代谢产物,包括次级胆汁酸。次级胆汁酸具有抗菌作用,也能作为信号分子与宿主的核受体相互作用并调节宿主的免疫和代谢,结构上的细微变化会显著影响其与宿主核受体的结合能力及其对宿主生理功能的调控。研究次级胆汁酸对宿主生理功能的影响面临两大挑战:一是许多次级胆汁酸的结构未被鉴定,宿主胆汁酸池的组成极为复杂,使人们难以明确区分这些胆汁酸;二是这些胆汁酸的产生在个体之间存在较大差异,而且在生物样本中的含量较低,限制了进一步分离和功能研究。

该研究结合胆汁酸代谢组学与合成生物学,对207种潜在微生物胆汁酸羟类固醇脱氢酶进行了功能分析,成功鉴定出56种新型胆汁酸,并发现其中一类胆汁酸是有效

的雄激素受体(AR)拮抗剂,能够抑制与AR相关的基因表达,且具有明确的人体相关性。研究进一步展示了其中一种胆汁酸通过依赖于CD8⁺T细胞中AR信号通路的机制抑制肿瘤的发生进展,同时增强免疫检查点抑制剂的治疗效果。

通过代谢组学和宏基因组分析,研究人员发现,这些具有AR拮抗活性的胆汁酸在人体肠道和血液中普遍存在,其生物合成基因在肠道微生物中也广泛存在,且编码对应基因的肠道菌在体外和宿主体内表现出产生这些活性胆汁酸的能力。

基于此,团队进一步研究了活性胆汁酸能否通过拮抗AR调节宿主肿瘤免疫,发现胆汁酸3-oxo- Δ 4,6-LCA可以显著抑制小鼠膀胱癌肿瘤的发生发展,并增强免疫检查点抑制剂的治疗效果。而该抑制效果在去势雄鼠中并不明显,表明该活性胆汁酸的肿瘤抑制效果依赖于小鼠体内的雄激素受体。

(温才妃)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.02.029>