

生命奥秘

总 132 期 / 2021/01

LIFEOMICS



囊性纤维化

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子书

目录 CONTENTS

专题：囊性纤维化

前言	01
一、新药物针对囊性纤维化病因	02
二、汗液氯离子水平助力罕见突变型囊性纤维化药物开发	08
三、子宫内治疗囊性纤维化的技术发展得越快越好	11
四、噬菌体治疗囊性纤维化患者的耐药性感染	16
五、新冠疫情推动囊性纤维化护理方式变革	21
六、呼吸——活着的证明	24
七、抵抗囊性纤维化需要恢复几成CFTR蛋白功能？	27
八、囊性纤维化亮点研究集锦	30

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题

囊性纤维化

前言

新疗法使囊性纤维化（一种导致粘液堆积、感染和发炎的恶性循环的遗传性疾病）转变成为一种更容易治疗的疾病，使用该疗法患者可以生存到成年。

一、新药物针对 囊性纤维化病因



针对引发囊性纤维化蛋白的特定突变的药物，提高了对这种疾病的治疗效果，并促使人们对进一步疗法的研究。

20年来，生物学家Fredrick Van Goor一直在研究遗传性肺部疾病囊性纤维化（cystic fibrosis）的治疗方法，他与患者进行了数百次交谈。其中一次交谈，他一直记忆犹新。

当时讨论的是关于囊性纤维化的遗传学问题——当一个人遗传了囊性纤维化跨膜电导调节（CFTR）基因的两个错误拷贝时，就会罹患这种疾病。该基因编码CFTR蛋白，CFTR蛋白驻留在细胞膜上，将氯离子和碳酸氢盐离子转运出细胞。目前人们已经发现了2000多种CFTR变异，其中超过350种变异足以破坏蛋白质的功能，从而引发这种使人衰弱和缩短生命的疾病。

那次谈话的焦点是个性化医疗难以避免的不平等现状，它对符合某些标准的人非常有效，但会把其他人排除在外——就像病人当时正在一艘下沉的船上，其他所有的乘客都乘救生艇离开了。这个画面一直深深印在Van Goor的脑海里。

Van Goor是位于加州圣迭戈Vertex制药

公司的囊性纤维化研究的负责人，他在建造囊性纤维化最大的救生艇——轰动全球的联合药物Trikafta——过程中发挥了重要作用。该药物在2019年底上市后的10周内实现了4.2亿美元的销售额，远远超出预期。

在北卡罗来纳大学（University of North Carolina）教堂山分校研究CFTR的分子生物学家Martina Gentzsch认为这产生了很大的影响。临床的成功证明这绝对是一种杰出的治疗方法。Trikafta适用于携带至少一个名为F508del的突变拷贝的囊性纤维化患者。它是最常见的囊性纤维化突变，在全世界9万多名囊性纤维化患者中，80%以上都携带这种突变。

针对特定CFTR突变的囊性纤维化疗法的出现，改变了科学家对大量不同突变分类的理解，促使科学家对测试药物有效性方法的开发。而研究人员为那些被留在沉船上的病人寻找治疗方法的努力——扩大救生船的容量——也鼓舞人心。

稳步推进

20年前，治疗囊性纤维化的唯一方法是缓解这种疾病的症状，比如采用物理疗法清除肺部粘液，以及通过抗生素治疗感染。囊性纤维化基金会（Cystic Fibrosis Foundation）是一家位于马里兰州贝塞斯达的非营利组织，它一直鼓励针对这种疾病的潜在病因的治疗方法的研究。该基金会与圣地亚哥专门从事高通量筛选的Aurora Biosciences公司达成了一项协议，以寻找可能改善CFTR缺陷基因产生的缺陷蛋白功能的化合物。2001年，总部位于马萨

诸塞州波士顿的Vertex制药公司收购了这家公司，将此项目延续下去，并加上了自身在合成分子方面的专长，扩大了对CFTR调节因子的研究。

Van Goor指出，目前，这种方法的优势看起来“显而易见”。但他记得，当时，囊性纤维化项目在内部被称为“幻想项目”。没有人知道是否有可能找到一种分子来逆转蛋白质功能上的特定突变的影响，因为以前从未有人对任何疾病进行过这种实验。

Van Goor把这个故事讲成是一个在细致规划下稳定、渐进的进展——尽管不是沿着一条完全笔直的道路。研究小组知道他们需要一种能够挽救F508del CFTR功能的治疗，因为这将帮助最大的囊性纤维化患者群体。但F508del是一个复杂的目标。

不同的CFTR突变有不同的影响。有些会完全阻止蛋白质的合成，或者导致蛋白质合成水平较低；另一些产生的蛋白质则无法定位到细胞膜上的适当位置，因此到达细胞膜后不能有效工作，或者不能在细胞膜上停留很长时间。不同类别的CFTR调节因子可以针对这些不同的问题。此外，科学家越来越意识到，许多突变会导致多种类型的功能障碍。

对F508del而言，单个氨基酸的缺失会导致大约三分之一的CFTR发生两个缺陷：难以定位到细胞膜上；好不容易到达细胞膜的蛋白出现了功能缺失，因为该蛋白形成的跨细胞膜通道不能正常打开和关闭。

因此，Vertex团队知道，它需要至少两种药物的组合：一种是纠正剂，帮助稳定突变的F508del蛋白质，并将其引导到细胞表面；另一种是增强剂，帮助它在到达细胞表面后发挥功能。

研究人员最终首先解决了第二个问题：他们发现了一种名为ivacaftor的增强因子，它可以帮助CFTR蛋白中的通道保持开放。尽管该分子本身不足以恢复F508del CFTR的功能，但它可以对携带G551D突变的人产生影响，该突变只影响膜通道的开启和关闭。

2012年，FDA和欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）批准了ivacaftor以Kalydeco为商品名进行销售，用于治疗至少携带一个拷贝G551D突变的囊性纤维化患者。G551D突变占CFTR基因突变的比例略高于2%。不过，有证据表明，这个“幻想项目”可能会在现实中产生效果。



为了开发药物Trikafta, Vertex的科学家筛选了几百万种化合物。

混合和匹配

接下来，该团队将注意力转向纠正剂。研究人员发现了一种很有前途的候选药物 **lumacaftor**，它可以与 **ivacaftor** 一起改善 **F508del CFTR** 的功能。这种名为 **Orkambi** 的联合疗法在2015年获得批准，适用于携有两个 **F508del** 突变副本的人——大约占全世界囊性纤维化患者的42%。随后，一种改进的校正器 **tezacaftor** 与增强器 **ivacaftor** 结合，并于2018年以 **Symdeko** 品牌获得批准，适用于同样的人群，以及那些携有 **F508del** 副本和第二个 **CFTR** 等位基因上其它17个突变的人群。最后，在最新药物 **Trikafta** 中，**Vertex** 团队在组成 **Symdeko** 的两种药物中添加了第二种校正剂 **elxacaftor**。

Trikafta 中的两种纠正剂作用于 **CFTR** 蛋白的不同部分，它们具有协同效应。这一组合在改善 **F508del CFTR** 的功能方面非常有效，任何只携带 **F508del** 突变副本的人，无论他们携带的是另一个等位基因的哪一种突变，都能从中受益——这又让一大群人登上了救生艇。

分子生物学家 **Gergely Lukacs** 认为，这毫无疑问是非常有前途的。但是，在加拿大蒙特利尔的麦吉尔大学 (**McGill University**) 研究 **CFTR** 功能的 **Lukacs** 提醒，**Trikafta** 的长期好处还不清楚，过去的经验表明，在更多的真实数据积累起来之前，期望值应该保持适度。例如，**Kalydeco** 在 **G551D** 突变的人群中显示出了显著的初始效果，但已经证明其无法长期阻止肺功能的下降——可能是由于预先存在的肺损伤。**Trikafta** 也可能出现类似的情况。**Lukacs** 指出，我们还得等长期数据出来，才能下定论。

Vertex 目前正在较年轻的参与者中进行 **Trikafta** 的临床试验（最初的批准是针对12岁以上的患者），就像之前的囊性纤维化药物一样。该公司的最终目标是开发出一套能够在婴儿确诊后不久就可对其使用的治疗方法，从而有望防止肺损伤的发生，并改善长期疗效。

该公司计划继续销售其它囊性纤维化药物，但由于 **Trikafta** 的预计潜在疗效更佳，大多数患者最终会改用 **Trikafta**。**Vertex** 团队还在继续进一步测试可能在未来成为组合药物新成分分子。一种新版本的 **ivacaftor** 正处于2期临床试验中，它也是一种潜在的纠正剂。

Vertex 也不是唯一一家开发这类药物的公司。位于伊利诺斯州芝加哥的制药公司 (**AbbVie**) 正在第一和第二阶段的临床试验中测试多种增强剂和纠正剂。位于波士顿的弗拉特利发现实验室 (**Flatley Discovery Lab**) 和蛋白稳定治疗公司 (**Proteostasis Therapeutics**) 分别在人体试验中测试了一个增强剂和一个纠正剂。

Lukacs 指出，随着纠正剂数量的不断增加，了解每个药物究竟作用于 **CFTR** 蛋白的哪一部分将变得越来越重要。基于这些信息，科学家可以设计出更有效的联合疗法，包括具有不同作用机制或不同结合位点的化合物。

其他类型的 **CFTR** 调节因子也在研发中：增强通过 **CFTR** 通道的氯离子流动的放大剂，以及延长 **CFTR** 在细胞膜中寿命的稳定剂。这些方法的进一步开发可能为某些对现有药物没有反应的罕见囊性纤维化突变患者提供治疗——但这类候选药物很少进入临床试验（因为患病人数太少，临床试验无法积累数据）。

一种适合每位病人的药？

研发CFTR调节因子的努力，特别是寻找治疗罕见突变的方法的愿望，已经改变了科学家对导致疾病的突变的理解。按照对蛋白质结构和功能的影响，这些突变通常被分为6类。但事实证明，并不是同一类的所有突变都对同一个CFTR调节因子产生反应。更复杂的是，有时同一种药物可以针对不同种类的突变。

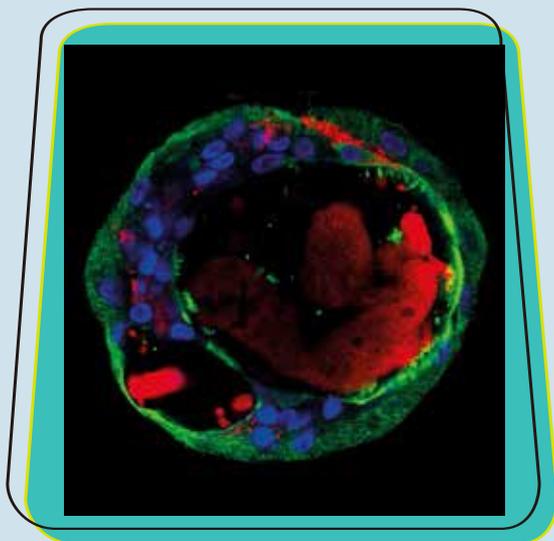
马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的临床遗传学家Garry Cutting表示，随着人们对CFTR不同特性的了解，发现一切都不简单。Cutting是提出将CFTR蛋白分类为“治疗分型”（theratyping）的几位科学家之一，该理论系统还涉及不同突变如何对不同的CFTR调节剂做出反应。

Cutting表示，治疗分型的想法是“使尽可能多的患者更容易获得这些药物，尤其是那些携带罕见变异的患者”。Cutting是CFTR2.org的负责人。CFTR2.org是一个由约翰霍普金斯大学和囊性纤维化基金会联合运行的参考

数据库，它记录了CFTR的各种突变。数据库的建立最初是为了帮助诊断，但现在已经成为治疗分型信息的存储库。

与此同时，研究人员已经研发出测试药物对罕见突变有效性的方法。在这些情况下，大规模的临床试验是不切实际的，Van Goor指出，当世界上只有一到两个人携带这种特殊的变异时，你怎么能获得药物的批准呢？为了解决这个问题，商业和学术研究人员已经使用细胞培养系统来收集关于罕见突变对不同药物易感性的数据。基于体外实验数据，Vertex公司已获得FDA批准，将其药物用于患有几种罕见突变的患者——这是FDA首次基于体外实验数据来批准疗法。

这些策略扩大了Vertex公司某些药物的使用范围。Kalydeco已获批另外37个罕见突变，如G551D（主要影响通道的开启和关闭）。Lukacs预测，适用于Trikafta的患者群体会越来越多。



细胞测试本身就推动了药物许可。

引入新的治疗方法

即使有一整套CFTR调节剂，仍然有一组囊性纤维化患者没法搭上救生艇：大约7%的人根本不产生CFTR蛋白。

一些潜在的治疗方法可能适用于每个囊性纤维化患者。基因疗法有望通过解决根本原因来治愈这种疾病。除了CFTR之外，还有一些药物可以增强或抑制将氯离子或钠离子输出细胞的其它蛋白质的功能。提高这些离子通道蛋白的性能将有助于弥补CFTR功能的缺失。

那些可以帮助无法合成CFTR蛋白的患者的治疗方法可能更具有突变特异性。许多这样的突变会导致所谓的“过早终止密码子”，其本质是在基因蛋白质生成指令的中间写上“结束”。这导致核糖体——细胞的蛋白质工厂——产生一种截断的、无功能的CFTR蛋白质。

通读药物是解决这个问题的一种可能的方法。这些分子能诱导核糖体跳过错误的停止信号，产生一种稍微改变但功能完整的蛋白质。

众所周知，抗生素药物庆大霉素会略微增加通读率，但长期使用毒性太强。科学家正在寻找更安全的候选者，但还没有找到系统的方法。在法国国家健康与医学研究院（Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM）研究蛋白质调节疗法的

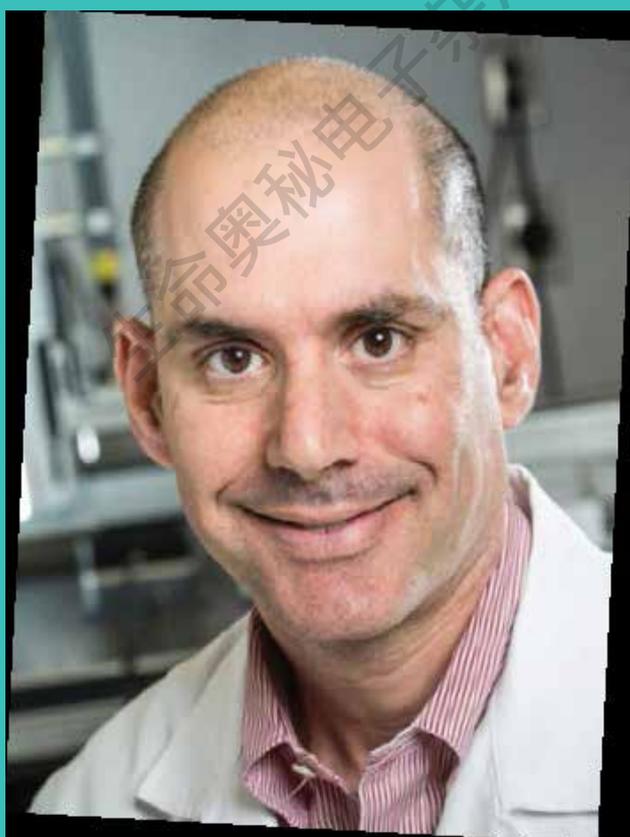
Alexandre Hinzpeter指出，应该还是有一些方法的，但总体来说，欺骗核糖体的方法并不多。

为有提前终止密码子的患者找到一种治疗方法，可能需要绕过无意义介导的衰变，这是一种细胞校对过程，该过程可以在异常的蛋白质编码指令或转录本到达核糖体之前将其清除。但这需要谨慎的校准：过度扰乱这一过程可能会对细胞的整体功能造成可怕的影响。Hinzpeter指出，你必须找到某种方法来保护你的目标转录本，同时需要维持细胞内正常数量的无意义介导的衰变。

许多遗传疾病都涉及引入过早终止密码子的突变。因此，Hinzpeter认为，理论上，针对囊性纤维化的疗法也可以帮助患有其他疾病的人。然而，这在实践中并不总是成功的。一种名为阿塔伦（ataluren）的通读药已经被批准用于治疗杜氏肌营养不良，却在囊性纤维化试验中以失败告终。

Van Goor指出，这些问题意味着，为囊性纤维化的最后10%的患者找到治疗方法可能需要花费与前90%的患者同样多的时间、精力和投资。但是，他补充道，“我们不能把任何人排除在外。”这也呼应了学术界和制药公司科学家的决心。

二、汗液氯离子水平助力罕见 突变型囊性纤维化药物开发



汗液氯化物水平检测可用于开发和批准治疗囊性纤维化罕见突变的药物。

治疗囊性纤维化的高效疗法的出现是一项惊人的成就。尽管无法完全治愈，但使用药物来恢复导致该病的缺陷蛋白质——囊性纤维化跨膜传导调节（CFTR）——的功能极大改善了病人的健康状况。

第一种CFTR调节因子问世已接近十年，这些疗法降低了患者的器官损伤和慢性感染水平，同时改善了肺功能、运动能力、营养状况、生活质量甚至生存。随着CFTR调节因子正逐渐被批准用于婴儿和幼儿，它们的潜在益处甚至可能更大，因为它们可以防止在生命早期肺和胰腺等器官发生的广泛损害。多种CFTR调节因子治疗现在可以帮助多达90%的囊性纤维化患者(那些CFTR基因中有一个或两个拷贝的F508del突变的患者)，并且目前这些调节因子有很大潜力被推广用于剩余10%的罕见突变囊性纤维化患者。

但是，这些药物的进一步开发还面临着挑战。开发和测试CFTR调节因子的传统方法需要我们进行持续4-24周的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），并采用各种临床结果测量。但当针对的是少数罕见突变患者时，这一RCT标准将越来越难以实现。此外，使用肺活量法测定肺功能的标准方法（FEV1试验）在越来越多肺功能较好的囊性纤维化患者中是失效的。因此，这些囊性纤维化罕见突变患者不得不等待毫无希望的研究结果，尽管他们很有可能可以从现有治疗中获得真正的临床益处。

监管科学正开始应对这一挑战。最值得注意的是，2017年批准使用的CFTR调节因子ivacaftor从体外测试的基础上扩大到包括少数罕见遗传变异人群，这是FDA高度创新的决定。然而，仅这一项是不够的，因为数千个CFTR突变只在极少数个体中发生，这些个体

加在一起代表了未经治疗、但可能符合条件的人群的大部分。而把这个问题留给临床医生、医疗保险公司和其他人来解决，将是一个缓慢而武断的过程。

一个可靠的解决方案是汗液氯离子水平测试。这种测试简单而优雅，能准确反映CFTR功能。正如血压测试可用于开发各种降压药来预防各种心血管疾病一样，汗液氯离子测试可以用于囊性纤维化，帮助非常需要治疗的罕见囊性纤维化患者获得不同的CFTR调节因子（目前大部分CFTR调节因子未被批准用于罕见囊性纤维化患者）。

汗液氯离子水平测试使CFTR调节因子的早期高效开发成为可能。这是因为该测试提供了对CFTR功能的准确估计——CFTR能够有效地从汗液中吸收氯离子。CFTR的缺失会导致汗液中氯化物的含量增加，这一特征通常首先因皮肤上的咸味而被识别。由于汗腺不受病理进展的影响，我们依靠汗液中氯离子的水平便能准确判断CFTR的功能水平。

在监管科学的眼中，生物标志物的验证需要一个密集的过程，包括具有不同机制的药物之间的明确临床经验。在研发CFTR调节因子时，这一过程需要重新考虑。除了限制已有药物的使用外，这个传统流程阻碍了大部分原本可受益于现有药物的患者使用这些药物。这不可避免地增加了治疗成本、拉开了卫生差距。在非欧洲血统的人群中，囊性纤维化罕见突变概率较高，而CFTR调节因子没有被批准用于这些罕见突变患者。

尽管汗液氯离子水平试验与临床结果在个体基础上的相关性非常复杂，但群体数据表明CFTR调节因子治疗与不同突变患者的短期、长期积极结果之间存在很强的相关性。更为重要的是，汗液氯离子水平也一直是各种情况下

治疗无效的可靠指标。

但也有潜在的风险。少数情况下，汗液氯离子水平并不反映CFTR功能水平。比如输送到皮肤而非其它器官的药物，或意外改变汗液分泌的药物——这两种情况都很容易被发现。如果采用汗液氯离子水平测试对更大范围的患者群体进行风险管理，就可以将具有罕见突变

的个体纳入其中。

目前囊性纤维化患者的护理工作正处于重大转变之中，但由于RCT模型不适合所有情况，相当一部分人正错失其中的临床益处。科学界必须迅速了解这些情况，以推进治疗方法的开发。

生命奥秘电子杂志



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

三、子宫内治疗囊性纤维化的技术发展得越快越好

为了保护器官不受损伤，需在子宫内治疗囊性纤维化。

当依伐卡托（ivacaftor）在2012年上市，成为第一个从根本上治疗囊性纤维化的药物时，只适用于6岁及以上的人。后来，来自年幼儿的试验数据将年龄限制降低到两岁。接下来，在2019年，监管当局批准将该药物应用于年仅6个月大的婴儿，这些婴儿携带囊性纤维化跨膜传导调节因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR）的某些突变，该基因是导致此疾病的原因。

医生已经在评估被诊断为囊性纤维化的新生儿使用依伐卡托的安全性和有效性。得益于可在孕妇子宫内诊断胎儿囊性纤维化的简单血液测试的出现，若有可能，新生儿应该更早地，也许在出生前几个月就接受治疗。

许多出生时患有囊性纤维化的婴儿，其

器官已经受到损伤。囊性纤维化可能导致糖尿病、胃肠道问题和男性不育。北卡罗来纳州温斯顿-塞勒姆的维克森林再生医学研究所（Wake Forest Institute for Regenerative Medicine）的胎儿治疗研究员Graça Almeida-Porada表示，事实上，有很多组织损伤是无法被修复的。

动物研究表明，产前使用依伐卡托等药物治疗可能会预防器官损伤。而基因疗法甚至可以用来在婴儿出生前修复其有缺陷的CFTR基因。俄亥俄州克利夫兰市凯斯西储大学（Case Western Reserve University）的小鼠遗传学家Craig Hodges认为，在子宫内修复这一基因将是最好的计划。他研究比较了在小鼠发育的不同妊娠时间点上应对该疾病的效果。然后表示，越早干预，疗效越好。

胎儿修复

产前干预的想法在囊性纤维化领域有着悠久而传奇的历史。20多年前，由路易斯安那

州新奥尔良市Ochsner医学基金会（Ochsner Medical Foundation）的新生儿学家Janet

Larson领导的团队首次展示了子宫内基因治疗在小鼠疾病模型中的应用。在1997年的那份报告之后，据Larson回忆，有母亲联系她探讨关于子宫内基因传递的事宜，要求Larson为他们的宝宝做这件事。然而，大多数囊性纤维化研究人员对该研究结果持怀疑态度。

Larson等人将编码有活性的CFTR基因拷贝的病毒注射到胎鼠的子宫囊中。这些小鼠原本由于CFTR缺陷，注定会出现危及生命的肠梗阻，而CFTR编码的细胞表面蛋白是维持全身器官系统中盐和水的固有平衡所必需的成分。Larson的团队报告称，在妊娠中期吞下充满病毒的羊水后，小鼠发育正常，成年后存活了一年以上，没有明显的肠道问题。

最令人惊讶也是最有争议的是，疾病的修复来自于胎儿肠道内短短几天的瞬时基因表达，出生后并没有检测到CFTR蛋白活性的痕迹。与认为CFTR蛋白的持续功能被用于预防成人疾病症状的普遍观点相反，结果似乎表明，在胎儿发育过程中，有一个关键的时间间隔，当启动该基因表达时，即使是短暂的，也会驱使肠道、气道和其它部位的细胞正常发育。

Larson的团队在胎鼠和猴子中重复了这些发现。她表示下一步将是临床试验。在随后的1999年，一名18岁的志愿者在实验性基因治疗研究中死亡（与囊性纤维化无关）。这让整个基因治疗领域倒退了许多年——资金枯竭、研究停滞不前。Larson的非传统方法的最后丧钟在2008年敲响，英国两个著名的团体接连发表了研究报告，他们分别尝试，但并未能重复出她最初的小鼠数据。

这些报道“扼杀”了她残存的所有科学动力，Larson表示，她现在在宾夕法尼亚州的埃弗拉塔经营一家围产医学诊所。在那些文章发

表之后，Larson再继续下去。而在整个囊性纤维化研究界，大多数科学家放弃了对胎儿基因疗法的探索，直到几年前，旧的基因传递方法让位给更新的基因编辑工具。

随着CRISPR等技术的出现，研究人员现在已经可以精确地修复细胞中的CFTR突变，而不是像Larson那样用含有病毒的羊水制剂，简单地转移外源的正常拷贝的基因。这种更优化的浓度控制，使人们对尽早治疗疾病这一长期追求的目标重新产生了浓厚兴趣。

例如，去年，费城宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania, UPenn）的一个团队通过将CRISPR基因编辑引入怀孕后期母鼠的羊水中，改善了一种致命性的胎鼠肺部疾病。在没有治疗的情况下，幼鼠在出生后为呼吸而挣扎，没有小鼠能活过6小时。在进行基因修复后，87只测试小鼠中的5只都很健康，没有出现呼吸困难的迹象。

该团队的研究人员集中精力研究一种名为“表面活性剂缺乏症”的肺部疾病，并不是囊性纤维化。但考虑到这两种疾病之间的重叠——二者都可能导致呼吸衰竭，并且都涉及气道细胞的遗传缺陷，主要作者William Peranteau希望该策略对囊性纤维化也同样有效。费城儿童医院（Children's Hospital of Philadelphia）的胎儿外科医生Peranteau表示，他们对子宫内基因编辑的初步研究应该可以转化为其它遗传性肺部疾病的治疗方法。

位于康涅狄格州纽黑文耶鲁大学（Yale University）的研究人员使用了一个新的基因编辑平台，在胎儿小鼠中用有活性的基因拷贝替换有缺陷的CFTR基因。该平台涉及携带DNA修正序列的可生物降解的纳米颗粒，以及触发细胞天然DNA修复机制的合成的基因原料。

精准编辑

该研究建立在先前两项研究的基础上，由儿科肺病学家Marie Egan、生物医学工程师Mark Saltzman和遗传学家Peter Glazer共同领导的团队合作完成。2015年，这些耶鲁大学的科学家表明，他们的位点特异性编辑技术可以修复人类肺上皮细胞和成年小鼠中最常见的CFTR突变，即F508del。随后，他们对该技术进行了调整，用于子宫内治疗，在具有血液疾病 β -地中海贫血症(β -thalassaemia)的小鼠模型中提供了治疗方法的概念证明。而最近，在尚未发表的工作中，耶鲁大学团队已经实现了CFTR基因的产前修复。

耶鲁大学的前研究生（现在在UPenn接受外科培训）Adele Ricciardi表示，他们确实完成了位点特异性的基因修复，并且这些修复在小鼠中是长期有效的，他在2019年的各种科学会议上展示了这些发现。她认为，这些结果表明，在子宫内发病时进行治疗可能是一个必要的策略。

当然，产前治疗只有在有产前诊断的情况下才有意义，胎儿很少接受囊性纤维化的检测。只有当父母双方都是已知的CFTR突变携带者，或者孕中期超声扫描发现肠道不规则

时，医生才会建议进行胎儿检测。

此外，并非每个国家都为孕妇提供常规筛查，以了解她们是否携带有缺陷的CFTR基因。在那些囊性纤维化相关突变检测呈阳性的妇女中，她们的伴侣往往没有进行必要的随访筛查，以评估这对夫妇的生殖风险。

即使准夫妇知道他们都是携带者（意味着这对夫妇双方都有25%的机会将突变基因传给他们的孩子），或者他们在超声检查中看到比平常更亮的粪便（大约3%的病例是囊性纤维化的征兆），许多人还是选择不对子宫内的婴儿进行检测，因为这样做通常需要从羊水或胎盘中取出细胞，这是一个侵入性的过程，存在使胎儿受伤甚至流产的风险。

然而现在，一种简单的血液测试，类似于筛查子宫内唐氏综合症和其它染色体异常的测试，可以在怀孕十周后就发现单基因疾病。UNITY测试来自于加州门洛帕克的诊断公司BillionToOne，使用分子计数方法来检测母亲的血液中胎儿的DNA循环。通过一管母体血液，就可以准确地判断婴儿是否遗传了5种疾病中的任何一种，这其中就包括囊性纤维化。



一位科学家为UNITY血液测试准备样本，该测试可以筛查囊性纤维化。

BillionToOne的联合创始人兼首席执行官Oguzhan Atay表示，只需一次检测，就能告诉父母他们想知道的准确的信息。该公司去年开始销售其UNITY检测服务。Oguzhan Atay认为，这种简化了的工作流程，可能是识别怀孕期间那些有基因缺陷婴儿的最佳方法，日后将成为常规检查。

值得注意的是，这种非侵入性的血液测试不仅可以确定胎儿是否患有囊性纤维化，而且还可以确定导致这种疾病的突变体的确切特性。这些信息对于决定哪些胎儿应该接受子宫内基因编辑很重要，因为只有那些携带最严重

的CFTR基因突变的胎儿，这种疗法的益处才可能会大于风险。Almeida-Porada表示，他们必须谨慎，要清楚是针对哪些突变。

识别突变对于选择药物治疗也是至关重要的，因为CFTR调节剂（如依伐卡托）只对特定类型的CFTR突变起作用。英国伯明翰大学医院NHS基金会信托基金（University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust）的呼吸科医生Edward Nash表示，知道胎儿的基因型，可以让准妈妈服用CFTR调节剂，以防止婴儿出生时出现胰腺功能不全和男性不育等并发症。

向人类的飞跃

今年早些时候，Nash等人发表了一项国际调查，研究怀孕期间服用囊性纤维化药物的安全性。他们观察的所有案例都是患有囊性纤维化的妇女，她们正在为自己，而不是他们未受影响的胎儿而服用药物，所以调查无法衡量子宫内药物治疗的效果。但它表明，胎儿暴露于CFTR调节剂似乎不会引起任何重大的并发症。而如果囊性纤维化的雪貂模型成果能转化到人身上，就有理由期望这些药物也能防止受疾病影响的胎儿出现多器官损伤。

像许多人类一样，CFTR突变的雪貂在出生时就会出现肠道、胰腺和雄性生殖系统异

常。然而，当它们的母亲在怀孕中期开始服用依伐卡托时，这些器官则会受到保护，出生后持续服用该药物还有助于抑制疾病症状。

爱荷华市爱荷华大学（University of Iowa）的囊性纤维化研究人员John Engelhardt认为，这确实表明胎儿在子宫内具有CFTR功能真的很重要，他去年报告了这一发现。若要验证结果，将需要开展人体研究，但是依伐卡托已获准用于6个月大的婴儿，并且已经在实验性试验中应用于新生儿。Engelhardt表示，预计不久后该药物将用于胎儿治疗，这是一个很自然的过程。

四、噬菌体治疗囊性纤维化患者的耐药性感染



在康涅狄格州纽黑文市温彻斯特胸科诊所（Winchester Chest Clinic），Ella Balasa正在吸入噬菌体治疗。

噬菌体疗法正成为耐药感染患者的新选择。

在经历了十多年的耐药感染后，Ella Balasa的选择已经不多了。铜绿假单胞菌——囊性纤维化患者常见的细菌——长期停留在Balasa的肺里，吞噬着她留下的健康肺组织。Balasa的肺功能已经下降到正常水平的20%以下，26岁时，她开始依赖补充氧气。Balasa需要经常吸入口服抗生素，她知道这是不可持续的。

随后，住在弗吉尼亚州里士满市的Balasa为一部有关噬菌体的纪录片接受了采访。这些专门的杀菌病毒有希望消灭她体内的耐药感染。Balasa着迷于此，于是找到了生物学家Benjamin Chan。Benjamin当时正在康涅狄格州纽黑文的耶鲁大学（Yale University）做噬菌体实验治疗，Balasa问Benjamin自己是否可以成为一名候选人。

囊性纤维化研究人员长期以来一直认为噬菌体是最后的手段——这种边缘疗法只在长期以来噬菌体研究的中心——东欧和其他少数几个地方提供。但日益严重的耐抗生素感染问题激发了人们对自然产生的病毒的新兴趣。一些医生现在已经在使用噬菌体治疗局部细菌感染

和促进伤口安全愈合，尽管这些治疗方法还没有被认为是主流。由于噬菌体可以在抗生素无效的情况下打败细菌，患有晚期囊性纤维化的患者越来越多地以同情为基础来寻求治疗。一个由病毒学家、肺科医生、临床医生和其他人员组成的专门网络已经开始提供治疗，以寻找合适的噬菌体菌株来治疗病人的感染。

这种方法引起主要研究中心和制药公司的兴趣。到2020年底，加州马里纳德雷的阿玛塔制药公司（Armata Pharmaceuticals）预计将启动囊性纤维化噬菌体疗法的首批临床试验，该试验获得马里兰州贝塞斯达非营利组织囊性纤维化基金会（Cystic Fibrosis Foundation）500万美元赠款。类似的试验计划也将在其他地点开展。与此同时，实验室和提供者继续向囊性纤维细胞相关感染的患者提供定制的噬菌体混合物。患有囊性纤维化的Emily kramero – golinkoff认为，噬菌体“很快会被推广”。她是宾夕法尼亚州梅里恩站（Merion Station）研究资助的非营利组织Emily 's Entourage的创始人。作为社区群体一员，我们必须抓住机会，因为这关系到人们的生命。

慢性感染

囊性纤维化的特征是厚厚的粘液严重阻碍呼吸。这种粘液也是耐抗生素细菌的理想滋生地，包括假单胞菌、分枝杆菌和伯克霍尔德菌。

这种耐药感染可以持续数年，并会严重损

害肺功能。如果病情非常严重，这还可能让病人无法接受肺移植，而肺移植是唯一能显著延缓疾病进展的治疗方法之一。

正确的噬菌体可以消灭这些驻留的肺部细菌。噬菌体附着在细菌细胞表面，通过往细

菌内注入遗传物质，劫持细菌的细胞机制，并迫使其产生数千个噬菌体。随后，充满噬菌体的细菌破裂，释放病毒。马里兰州盖瑟斯堡市的自适应噬菌体治疗公司（APT）首席执行官**Greg Merrill**指出，噬菌体在感染部位复制并继续摧毁细菌。因为每一种噬菌体只会攻击一种特定的细菌，所以这种治疗不会损伤周围的组织。

在囊性纤维化患者身上使用噬菌体进行研究很有希望。马里兰州银泉市美国海军医学研究中心（US Naval Medical Research Center）的一项研究用噬菌体治疗了13名患者，其中4人患有囊性纤维病。在这13种细菌中，有11种噬菌体消灭了目标细菌。一名患有囊性纤维化的15岁少年接受了三种噬菌体混合物治疗后，病情明显好转：不仅耐药感染消失了，肺和肝功能也恢复了。

尽管噬菌体疗法对囊性纤维化来说并非治本良药，但它不失为一种延长生存期的方法。如果噬菌体治疗能够清除耐药感染，病人就可以恢复成为肺部移植候选者的程度。加拿大埃德蒙顿阿尔伯塔大学（University of Alberta）的微生物学家**Jessica Sacher**指出，噬菌体可以“改善和延长生命——消灭真正造成问题的细菌”。

25岁的加州女子**Mallory Smith**多年来一直与耐药的洋葱伯克霍尔德氏菌（*Burkholderia cepacia*）感染作斗争，她是美国首批接受噬菌体治疗的囊性纤维化患者之一。她的父亲**Mark Smith**向几位噬菌体科学家伸出了求助之手，其中包括加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的流行病学专家**Steffanie Strathdee**。2017年11月，**Strathdee**在推特上询问研究人员，他们是否

有一种噬菌体菌株可以作用于洋葱杆菌。

虽然**Strathdee**找到了与细菌相匹配的噬菌体，但还是来不及：**Mallory**的疾病非常严重，以至于她在噬菌体发挥作用之前已病逝。尽管如此，尸检已显示这些噬菌体开始清除**Mallory**的菌落。**Strathdee**相信噬菌体疗法可以为其他囊性纤维化患者带来巨大的好处。在**Strathdee**的领导下，该大学于2018年成立了创新噬菌体应用和治疗中心（Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, IPATH），囊性纤维化是其主攻方向之一。

与**Sacher**共同创立的乔治亚州亚特兰大非营利性组织**Phage Directory**一起，IPATH帮助晚期囊性纤维化患者匹配针对他们感染的噬菌体。当病人需要噬菌体来抵抗抗生素感染时，一封电子邮件或社交媒体请求就会被发送到几十个研究实验室。这些实验室扫描他们收集的噬菌体，查看是否有合适的噬菌体来摧毁病人的细菌。一旦实验室找到理想的噬菌体，技术人员就会培养出数十亿个病毒，并将它们运送出去。到目前为止，**Phage Directory**已经协调了7、8名病人的噬菌体来源。其他人通过与其他地方实验室的联络也可获得噬菌体。

在听到**Balasa**的消息后，**Chan**告诉她，他会接手。他在耶鲁大学培养的噬菌体可以对抗她肺部的铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*），**Balasa**计划去纽黑文市接受治疗。但随着约定日期的临近，她的病情开始恶化，严重感染突然爆发。**Balasa**很紧张。最坏的情况闪过她的脑海：如果噬菌体治疗导致呼吸道肿胀和收紧怎么办？但她决定无论如何都要去试试。她知道现在使用的大剂量抗生素最终是无效的。

找到合适的噬菌体

尽管很害怕，但Balasa知道她能找到一个可以治疗她的研究人员已经很幸运了。即使手头有噬菌体目录，但寻找到正确的噬菌体可能需要数月艰苦的、无报酬的侦查工作。2013年至2018年间，比利时一家医院有260名患者要求接受噬菌体治疗，其中约一半因为医院没有合适的噬菌体而被拒绝。Strathdee表示，囊性纤维化患者真的想要这个，而且他们现在就想，有时病人和他们的亲人因为我们不能帮助他们而生气。

为了简化病人-噬菌体的匹配过程，一些研究人员正在建立标准化的噬菌体库。Phage Directory正在编制一个开放获取的数据库，为世界各地的噬菌体收藏编入索引。2019年，德克萨斯州休斯顿贝勒医学院（Baylor College of Medicine）的研究人员报告称，他们已经创建了能对抗三种常见病原体的库。2020年3月，FDA批准了APT创建的一个名为PhageBank的综合性噬菌体库的申请。Strathdee指出，在随机实验室或自然界中寻找噬菌体“需要时间”，如果你有一个噬菌体库，找起来就容易得多。

另一个障碍是噬菌体疗法并不总是符合标准的临床试验框架。在大多数药物试验中，试验组的每个参与者都能以完全相同药物的相同剂量。但是这种方法对于噬菌体来说是不切实际的。在囊性纤维化中，许多人的耐药感染是

非常罕见的，这需要医生个性化定制噬菌体制剂。

Armata 制药公司即将进行的噬菌体试验避开了这个问题，他们使用了一种只针对铜绿假单胞菌的噬菌体混合物。其他研究人员也正在寻找非传统的途径。在布鲁塞尔阿斯特丽德女王军事医院（Queen Astrid Military Hospital）的分子生物学家Jean-Paul Pirnay的授意下，比利时监管当局现在已经允许噬菌体用于Pirnay所称的“配方制剂”。这意味着药剂师可以合法地为个体患者创造定制的噬菌体混合物，这些噬菌体混合物可以从已获得比利时政府预先批准的商业化噬菌体库中提取。

Pirnay提醒，你可以把有用的药混在一起，做成悬浮液用于静脉注射，或鼻腔喷雾剂。

APT在其临床试验中也采取了类似的策略，试验计划将在今年年底前开始。该公司将利用自己的文库为参与者创造个性化的噬菌体鸡尾酒，试验随后将评估这种方法的有效性。

加州斯坦福大学（Stanford University）研究囊性纤维化患者体内微生物相互作用的Elizabeth Burgener表示，安全必须始终是最重要的。在获得批准之前，研究人员将继续评估噬菌体对早期接受者的长期影响——例如，监测病毒是否改变了肺部细菌的总体平衡，以及它们是否引起了受感染呼吸道的肿胀。

改变生活

2019年1月17日，**Ella Balasa**在耶鲁诊所的一间诊室通过喷雾器吸入了第一剂噬菌体。7天后，她的症状并没有任何改善。当她回到里士满时，她的主治医生对她的治疗做出了令人沮丧的评价：显然这对你没什么用，你可能需要肺移植。

几天后，当**Balasa**在北卡罗来纳州达勒姆的杜克大学（**Duke University**）接受肺移植评估时，情况开始好转。她开始咳出又黑又旧的黏液——噬菌体刚刚开始发挥作用。根据以往的经验，**Balasa**知道这意味着她的感染已经消失了。她的体能也开始恢复——在治疗之前，

她感到很虚弱，甚至不能洗头。**Chan**很快通过细菌培养证实，**Balasa**的耐药细菌确实减少了。

尽管噬菌体帮助消除了**Balasa**的感染，但它们无法修复她的组织损伤。她的肺功能现在徘徊在正常水平的25%左右。即便如此，**Chan**的治疗帮助她稳定了病情，因此她推迟了肺移植手术，转而开始服用**Trikafta**药物治疗。消除那些严重的感染，改变了**Balasa**的生活。随着噬菌体研究和试验的进行，她希望其他囊性纤维化患者也能从中获益。

五、新冠疫情推动囊性纤维化 护理方式变革



“这促使医疗服务的提供方式发生了迅速的变化，变化速度之快是英国国家卫生服务局（UK National Health Service）所罕见的。”

Jane Davies是伦敦帝国理工学院国家心脏和肺部研究所（National Heart and Lung Institute, Imperial College London）的儿科呼吸科医师。

电子邮件: j.c.davies@imperial.ac.uk

Jane Davies表示，这种大流行病（COVID-19）促进了囊性纤维化患者的远程医疗的发展，但我们仍然需要对该系统实行严格的评估。

对囊性纤维化患者的护理涉及频繁的医院就诊。婴儿每隔几周进行一次检查，年龄较大的儿童和成人每隔几个月进行例行检查。这些标准的实施以及训练有素的多学科团队所提供服务的集中化，极大地促进了患者的健康水平和生存几率。

但是，这种护理提供方式仍然有一些缺点：前往专业中心可能会很耗费时间和精力，并导致无法上学和上班。此外，患有囊性纤维化的人有交叉感染的风险。避免病人交叉感染的需求给后勤方面带来了挑战，并且减少了既定时间内医院可以接受治疗的人数。

由于这些原因，在过去几年中，英国国家卫生服务局考虑了其他解决方案，包括远程医疗和视频咨询、提供家庭监控设备（例如用于测量肺功能的肺活量计）、使用智能设备来激发和衡量对治疗的依从性，以及对感染的即时诊断的研究。总体来说，这些方法有的才刚刚开始结束研究或正处于试点研究阶段。

但是，在2020年初，当COVID-19的大流行使许多国家的医疗保健系统和重症监护设施不堪重负时，这些方法突然被带到了最前沿。囊性纤维化患者被确定为COVID-19的高风险人群，建议对他们采取额外的预防措施。这些措施包括居家隔离。许多医院将医疗资源集中到COVID-19相关工作，暂时关闭了常规的临床工作，包括门诊服务，以限制感染风险。

这促使医疗服务的提供方式发生了迅速的变化，变化之迅速是英国国家卫生服务所罕见的。例如，就医是通过电话或视频电话进行的，而不是面对面。医院派送可用于呼吸道感染和肺功能常规监测的设备到患者家中。

尽管大多数非COVID研究被终止，但一

些药物试验仍被允许继续进行“虚拟”访问，以促进药物的开发。临床团队、患者、家庭和制药公司迅速适应了紧迫的形势。

以这种适应性举措为依据，以期永久性改变囊性纤维化患者的护理方式是诱人的。但是，Jane Davies认为，仍然存在重要的问题需要解决。

这种转换可能会遗漏一些信息，这会不会影响患者的身体健康？例如，需要对在家中获得的肺功能测量结果的准确性进行研究。诊所内，肺功能测量是在技术人员的指导下进行的，这些技术人员在鉴定质量不合格的结果方面是受过培训的，并在质量不合格时让患者进行重检测。无监督的家庭测试是否会影响测量质量？这许多可用的设备能否给出同样可重复的结果？

精神健康和幸福呢？囊性纤维化与抑郁症和焦虑症的发生率增加有关。通过减少就诊次数获得的生活质量好处似乎很明显，但是在流行的背景下，人们是否会错过护理所需的个人接触？在病人需要专业护士和心理学家支持的情况下，尤其如此。

该技术是否广泛可用，且价格合理？认为这种方法可以节省金钱可能太天真，因为基础架构、信息技术和数据治理都需要评估以确定安全地实施任何更改所需的额外功能。团队的组成也可能需要改变，工作方式也可能会改变。此外，拥有最多和最少经济资源的患者之间在健康预后方面已经存在明显差距。对智能手机和高速互联网访问的依赖性可能会扩大这一差距。

该系统应如何定制以监测患有囊性纤维化的婴幼儿？这非常具有挑战性。在较年轻的年

龄组中使用的敏感性更高的测试（例如专门的肺功能测试，吸入性兴奋剂以引起排痰和肺部成像）需要专业医生在现场对儿童进行检测。

远程收集的用于临床试验的数据是否可以满足监管机构要求的严格标准？一旦当前形势的压力减轻，就必须通过英国国立卫生研究院发起的试验方法中的研究来充分解决这些问

题。

大流行期间，囊性纤维化社区采取短期措施的灵活性令人印象深刻。但是，如果基于无根据的假设而过于迅速地将其作为永久性的护理和试验交付模式，则可能会抵消近年来取得的一些进展。这些问题以及其他更多的问题应与患者社区和护理人员一同提出并回答。

生命奥秘电子杂志

六、呼吸——活着的证明



Jerry Cahill十岁时被诊断罹患了囊性纤维化，如今他已经64岁了。

有些患者正在与由囊性纤维化引起的预期寿命缩短做抗争。

1964年，Nan Graham在她产科医生办公室的候诊室里，看到了一篇杂志上的文章，这篇文章使她震惊不已。

这篇文章描述了囊性纤维化的症状，她立即想到了自己两岁的儿子Howell Graham。Howell自出生起就一直受到腹泻的困扰。Nan撕掉了那页纸，在患者预约前就从办公室冲了出去。她告诉了她的丈夫（美国海军的一名少校）这个消息，丈夫戴上他所有的勋章，陪她回到医院。在那里，她说服了坚持她的孩子是健康的，并对她带来的消息持怀疑态度的医生，对Howell进行了囊性纤维化的检测。

据Nan回忆，当呈阳性的检查结果出来时，原本不屑一顾的医生的脸色突然沉了下来。一位医生表示，她的儿子活不过6岁，并希望Nan准备一台好相机，给这个孩子多拍些照片。而Howell也永远也看不到自己读一年级的样子了。

但事实并非如此，如今，58岁的Howell仍然很有活力。他是一名房地产评估师，与妻子结婚近30年了。Howell是囊性纤维化患者中的一员，他无视医生的预言，带病生存了几十年。这种疾病会对肺部等器官造成进展性损害，患者通常会因呼吸衰竭而过早死亡。然而，在过去的几十年里，囊性纤维化患者的预期寿命有所上升，尤其是在有良好医疗条件的国家。对欧洲、澳大利亚和北美国家的分析发现，囊性纤维化的中位预期寿命从1974年的8年上升到1994年的21年（A. Fogarty, R. Hubbard and J. Britton *Chest* 117, 1656-1660; 2000）。另一项研究发现，从2006年到2015年，英国该疾病的死亡率每年下降2%（R. H. Keogh *et al. J. Cyst. Fibros.* 17, 218-227; 2018）。在美国，根据非营利组织囊性纤维化基金会的数据显示，囊性纤维化患者的预期寿命目前约为44岁。

延长寿命

寿命延长的部分原因是疗效更好的抗生素的出现，它们有助避免潜在的致命性肺部感染。更好的营养支持，如帮助消化含脂食物的酶丸，也有助于防止输送消化酶的管道堵塞。此外，新生儿筛查计划使患者能够比以前更早地被发现，并得到护理。

然而，囊性纤维化患者的预期寿命并非各地都一样。在加拿大，因为有广泛的公共医疗保险，而且在病重之前就可以被列入肺移植的等待名单，囊性纤维化患者的寿命往往比没

有这些优势的美国患者长10年。而在贫穷的国家，预期寿命要短得多，例如在一些地方，预期寿命甚至低至10岁。

许多50多岁的囊性纤维化患者都要感谢肺移植手术。Howell在1990年接受了手术。据实施移植手术的外科医生，现在是北卡罗来纳大学（University of North Carolina）教堂山分校的教授Thomas Egan指出，Howell是世界上接受过双肺移植手术的最长寿的患者。Egan强调，肺移植需要患者长期服用免疫抑制剂，

这可能会使他们面临感染的风险，而且患者在手术后服用的类固醇会改变葡萄糖代谢，使他们面临糖尿病的风险。关于肺移植，出乎意料地，这些以前患有慢性病的人会感觉良好，能吃下更多食物，因为类固醇真的会让人食欲大增，所以很多器官移植后的患者都会增重。

Jerry Cahill今年64岁，因囊性纤维化接受肺部移植手术后，患上了糖尿病。但他还表示要密切关注他的肝脏，因为多年来他不得不服用所有的控制他疾病的药物。肝脏功能紊乱是囊性纤维化患者的一个担忧之处，因为管道堵塞会导致胆汁积聚在肝脏中，这可能会导致炎症。

生育问题也可能是囊性纤维化患者的担忧之处。这种疾病可能会导致将精子送出睾丸的

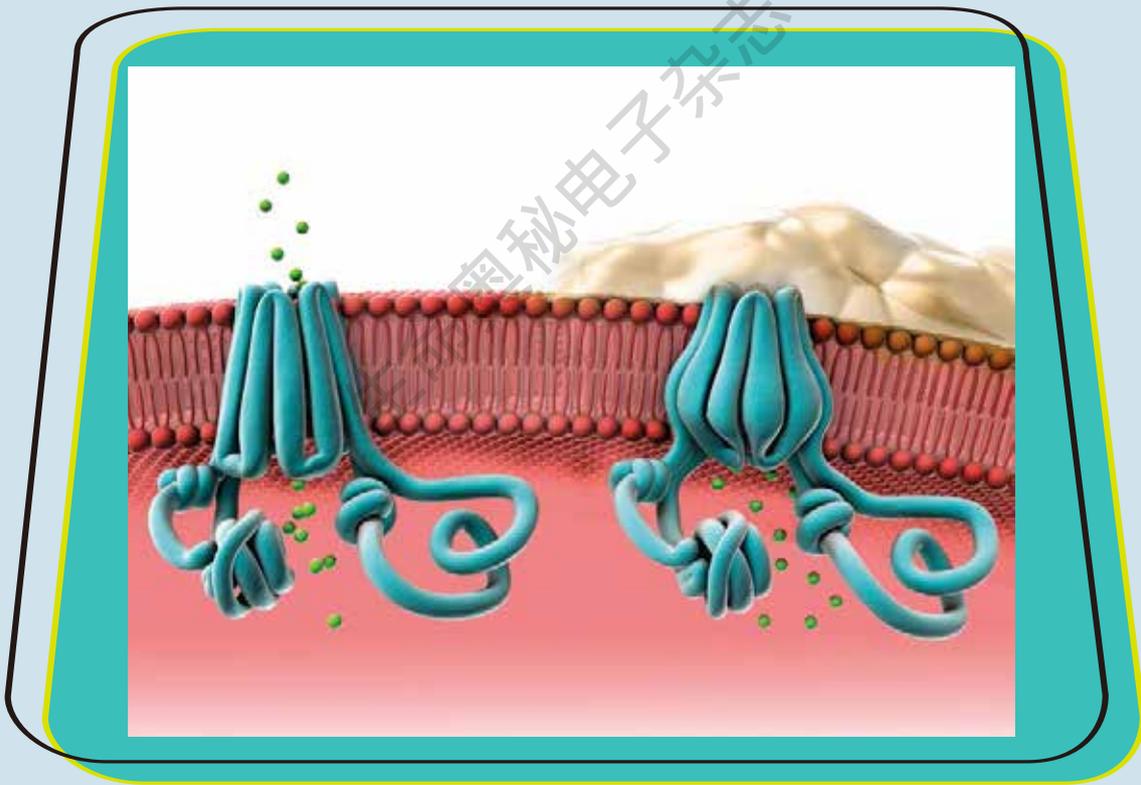
输精管堵塞，而接受肺部移植的妇女通常被建议不要妊娠，因为这被认为会增加器官排斥的风险。

Cahill被诊断出囊性纤维化时只有10岁，他表示，当他告诉遇见的患有同样疾病的孩子时，孩子们都感到难以置信。他们的反应就像是：“哇，我不知道有囊性纤维化的人可以活那么久。”

Howell也有类似的经历。人们在互联网上找到他，试图让**Howell**给与他们鼓励。这是一种难以对付的疾病，人们想要放弃。**Graham**告诉他们不要放弃。

Cahill同样试图告诉人们，坚持下去是可能的。他表示他一直在战胜困难，他的寿命甚至比治疗他的一些医生还长。

七、抵抗囊性纤维化需要 恢复几成CFTR蛋白功能？



正常（左）和异常（右）CFTR蛋白。

了解消除疾病症状所需的功能百分比，有助于在未来几年形成治疗方案，帮助患者提升生活质量。

在过去的几十年里，囊性纤维化患者的治疗效果和预期寿命都得到了很大改善。但是，围绕这种遗传疾病的一个基本问题仍未得到解答。为了预防该疾病的症状，囊性纤维化跨膜电导调节蛋白（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR，通常在囊性纤维化患者体内功能低下或缺失）的功能究竟需要恢复多大比例？

加拿大多伦多大学（University of Toronto）的儿科呼吸专家Felix Ratjen指出，这是一个有趣的问题，也是一个对临床意义很

大的问题。他们知道有一系列的CFTR功能障碍，不同器官的CFTR功能缺失情况也不同。所以，问题在于：何种程度的CFTR功能障碍需要考虑进行医学干预？

多达数百种基因突变可引起CFTR蛋白功能缺陷，并由此造成细胞间盐和水的运输异常。这种异常可导致粘液在身体的脉管结构中堆积，尤其是在肺和消化系统中堆积。这些粘液不断积累，会使囊性纤维化患者更容易发生感染。更糟糕的是，囊性纤维化往往伴随着一系列并发症，包括肝脏问题和糖尿病。

何时进行干预

英国在2007年开始把两种主要的CFTR突变纳入到新生儿体检中，而美国则是自2010年开始将其作为新生儿体检的常规项。但Ratjen等人还是担心，一些患者可能会被漏查。例如，一个携带罕见突变的患者，或者只有一个器官受影响，在后期才会出现症状的患者，他们可能会错过早期干预的机会。反之亦然。Ratjen表示，如果我们知道多少百分比的功能是足够的，是不会导致疾病的，那么我们就可以知道哪些病人不需要跟踪和干预了。毕竟，我们实际上并不确定服用50年的药物（囊性纤维化的药物通常是终身服用）会出现哪些副作用。不必要的干预的经济成本也很高。

鉴于此，为了确定何时以及如何治疗一名病人，医生需要知道CFTR究竟具有多大的功能，以便有效地消除囊性纤维化的症状。然而，问题并没有这么简单。

如果以CFTR功能作X轴，以症状的严重程度作Y轴，形成的不会是一条直线，而是一条曲线。阿拉巴马大学伯明翰分校（University of Alabama at Birmingham）囊性纤维化研究中心（Cystic Fibrosis Research Center）主任Steven Rowe提醒，也就是说，前期CFTR的一点功能就会产生很大的差别，后期随着CFTR功能的逐渐增加，曲线会变缓。

Rowe等人采用了几种方法来绘制这条曲线。他指出，知道导致囊性纤维化的基因后，就可以把这些基因放入细胞中，观察这些细胞的CFTR有多少功能。该实验的一个稍微复杂一点的版本不是使用细胞，而是使用类器官——多细胞体外组织，其结构反映了完整器官的复杂性。还可以采用观察性研究，方法是研究人员测量囊性纤维化患者的CFTR功能，

跟踪他们的症状和寿命。Rowe指出，所有这些研究的交集就像是一张路线图，让我们知道每个器官要维持正常功能和状态所需要的CFTR功能水平。

在2008年的临床试验中，一种名为ivacaftor的药物被证明可以通过打开有缺陷的氯离子通道来增强CFTR功能。Rowe表示，Ivacaftor在实验室里将CFTR的功能提高了

50%，虽然在临床病例中仅仅提高了30%，但这足以显著改善病患者的生活质量，因此30%成为了我们的基本目标。

之后的药物在临床前研究中将CFTR的功能提高到了85%。然而，尽管有了这些进步，囊性纤维化仍然是一种威胁生命的疾病。究竟CFTR要发挥多大作用才能消除这种疾病的症状？这个问题仍然没有答案。

多少功能才能正常？

南卡罗来纳医科大学（Medical University of South Carolina）研究囊性纤维化的Patrick Flume表示，那些没有明显症状的携带者怎么办？一开始你会觉得他们很正常，他们的CFTR功能可以高达90%。但事情并非如此简单。因为那些看似健康的携带者可能面临着与囊性纤维化相关的一系列并发症的高风险。如果观察慢性鼻窦炎患者，就会发现携带一种及以上CFTR突变的人发生慢性鼻窦炎的风险会比正常人高。

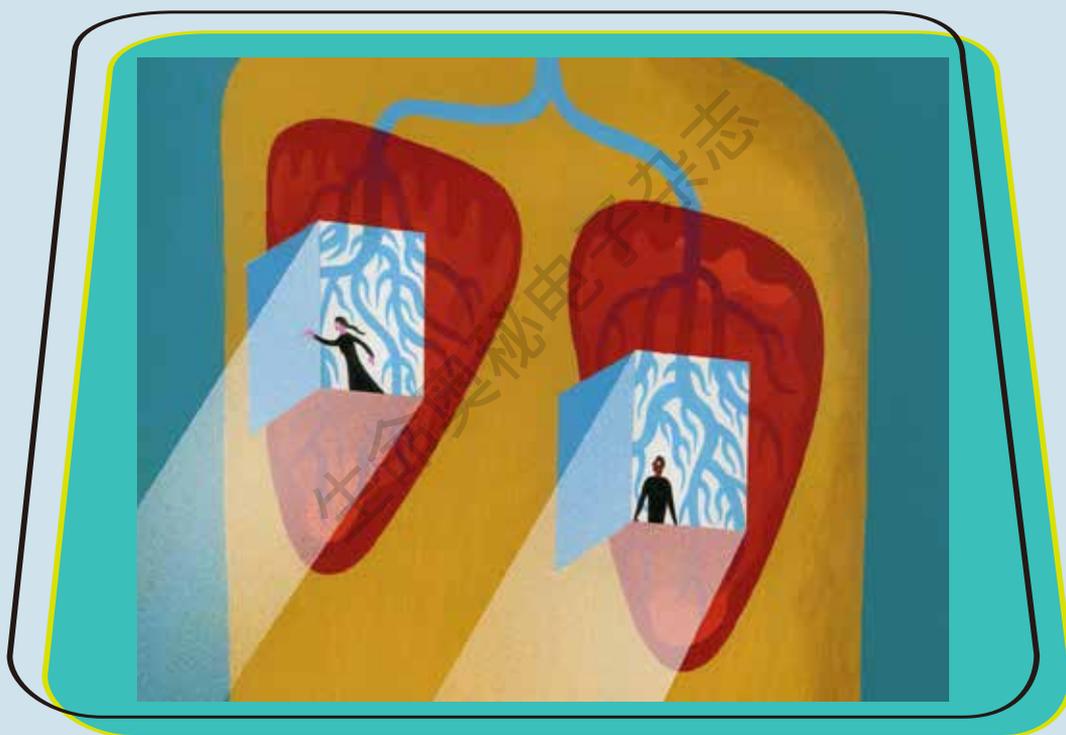
这也适用于其它并发症。一项研究发现，患有先天性输精管缺失的男性中，90%至少有一种CFTR突变（M. Wilschanski et al. *Am. J.*

Respir. Crit. Care Med. 174, 787–794; 2006）。

个体之间CFTR功能的差异使得定义谁是可能的囊性纤维化患者变得十分困难。法国布雷斯特大学医院（University Hospital of Brest）医学遗传学系主任Claude Ferec指出，有时很难知道我们诊断的是囊性纤维化疾病还是其它相关疾病。

但Ferec也指出，这并不意味着我们应该放弃研究CFTR功能的水平。一旦CFTR功能在某个阈值上，我们就可以认为该个体没有发生囊性纤维化的风险。有一个精确的诊断总是很重要的，这可以让人们对未来有更清晰的预期。”

八、囊性纤维化亮点研究集锦



本篇梳理了近期囊性纤维化领域的亮点研究。

旧药有新用

两性霉素B（Amphotericin B）是一种基本药物，可以破坏真菌细胞的细胞膜，在其细

胞膜上形成一个孔，使带正电荷和负电荷的单价离子都能通过，从而杀死真菌细胞。现在，

研究表明它也可以治疗囊性纤维化。

囊性纤维化是由一种名为囊性纤维化跨膜电导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 的蛋白质的异常引起的疾病。CFTR 的缺失或突变会减少重碳酸盐离子 (HCO_3^-) 的释放, 从而严重破坏肺功能。伊利诺伊大学 (University of Illinois) 香槟分校的 Martin Burke 等人证明 HCO_3^- 能通过两性霉素通道, 因此推断该药物可以用于缓解囊性纤维化中 HCO_3^- 的积累。

他们首先对细胞系进行了研究, 然后对取自各种囊状纤维细胞突变患者的上皮细胞进行了研究。来自患者的这些细胞分泌的气道表

面液体 (airway surface liquid, ASL) 变得更酸, 更粘稠, 并且由于这些突变而不能杀死细菌。实验表明, 两性霉素促使了 HCO_3^- 的释放, 而 HCO_3^- 的释放增加了 ASL 的 pH 值, 降低了 ASL 的粘度, 恢复了其抗菌性能。这些作用可以持续至少 48 小时。他们还在一个囊性纤维化的猪模型中测试了两性霉素, 在这个模型中, 两性霉素将 ASL 的 pH 值恢复到正常水平。

这种药物已经用于治疗肺部真菌感染, 作者希望它能用于帮助囊性纤维化患者。更为重要的是, 它的作用与 CFTR 基因型无关, 这意味着它有可能帮助任何患有此病的人。

Nature 567, 405–408 (2019)

消除肺部炎症

在很长一段时间里, 由于过量产生粘稠、高度浓缩的粘液而导致气道阻塞被认为是晚期囊性纤维化的一个特征。但是过去十年的研究表明, 粘液往往在出生后的头几年就开始阻碍囊性纤维化患儿的气道——有时甚至在没有感染的情况下也是如此。

这可能涉及到慢性炎症和粘液持续过量产生的正循环。北卡罗来纳大学 (University of North Carolina) 教堂山分校的 Richard Boucher 等人剖析了驱动粘液炎症的主要分子途径, 这一研究提供了潜在的治疗靶点。

一种肺分泌物会诱导黏液的产生, 研究人员开始测试该分泌物的单个成分, 看看是哪些因素上调了黏液蛋白 5B 和黏液蛋白 5AC——黏液的两大主要成分——的基因。他们发现, 无

论是在培养的上皮细胞还是在小鼠中, 促炎信使白介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-1 α 对这些基因的影响都是最大的。

作者紧接着绘制了白介素激活的转录因子图谱。他们发现, 在囊性纤维化突变的细胞中, IL-1 受体的阻断阻止了炎症性气道分泌物的分泌, 并进一步阻止了粘蛋白和其它促炎因子的产生。

最后, 在死掉的肺组织中, 作者发现囊性纤维化患者的白细胞介素、粘蛋白和转录因子基因高度活跃, 而在对照样本中这些基因几乎沉默。这些结果显示, 阻断 IL-1 和 IL-1 β 可能有望在囊性纤维化进展的任何阶段预防肺部疾病。

J. Clin. Invest. 129, 4433–4450 (2019)

基因风险

当一个人遗传了两个拷贝的致病CFTR基因突变时，就会发生囊性纤维化。人们普遍认为，在携带者体内，一个正常编码功能CFTR蛋白的基因能完全弥补致病等位基因的缺陷，而且该个体是健康的。然而，有报道称，携带者可能会增加罹患某些囊性纤维化相关疾病的风险。

目前，在研究了来自携带者的大规模医疗数据后，艾奥瓦市爱荷华大学（University of Iowa）的Aaron Miller等人表示，携带者患上50多种疾病的几率显著增加。利用从医疗费用报销中生成的数据库，研究人员确定了19802名囊性纤维化携带者和23557名患者，并将他们与5个对照组进行配对。最后他们回顾了文

献，确定了与囊性纤维化相关的59种疾病。

在59种疾病中，除了两种疾病外，携带者比对照组罹患疾病的风险更高。与囊性纤维化患者相比，携带者患病的风险要低得多。但是，当携带者发生某种疾病的概率与囊性纤维化患者的概率绘制在一起时，就发现了明显的相关性。

研究结果表明，只有一个突变的CFTR等位基因的人容易患某些疾病。作者强调，携带者个人罹患任何疾病的风险仍然很低。但是，了解作为携带者的风险可能有助于疾病预防，并为治疗携带者的某些疾病开辟道路。

Proc. Natl Acad. Sci. USA 117, 1621–1627 (2020)

被感染的细胞导致的肺部感染

慢性肺部感染是囊性纤维化的核心问题。尽管接受了抗生素治疗并出现明显的免疫反应，但仍有近60%的成年患者有持续的铜绿假单胞菌感染。晚期铜绿假单胞菌感染涉及生物被膜状态，而慢性支气管感染会导致肺功能减弱，这可能是致命的。

加州斯坦福大学（Stanford University）的Elizabeth Burgener等人研究了丝状噬菌体（Pf phage）对铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）的影响。他们已经证明，当这种噬菌体感染细菌时，它会促进细菌生物膜的形成，并有助于其抗生素耐药性。他们的最新

研究表明，Pf噬菌体在囊性纤维化患者中很常见，它会导致持续感染和不良预后。

在斯坦福大学一组58名囊性纤维化和铜绿假单胞菌感染患者中，21人(36%)有Pf噬菌体。在丹麦队列中，这一比例约为25%。斯坦福大学的这组被检测出Pf噬菌体呈阳性的病人的痰中细菌更多，而且所有21人都经历了持续一年或更长时间的感染。相比之下，在对Pf噬菌体检测呈阴性的37人中，只有13人有持续感染。

总的来说，Pf噬菌体并不预示肺功能变差。但在病情恶化期间，当呼吸系统症状加

剧时，Pf噬菌体感染患者的肺功能下降更为显著。此外，从带有噬菌体的人身上分离出的铜绿假单胞菌对三种常用抗生素都具有耐药性。

该研究表明，Pf噬菌体感染可能导致慢

性、耐治疗的细菌感染。对噬菌体的检测可以为治疗方案提供信息，而噬菌体本身就可能是一个重要的治疗靶点。

Sci. Transl. Med. 11, eaau9748 (2019)

营造良好的肠道微环境

胃肠道并发症是囊性纤维化的早期表现，影响了大约85%的婴儿，通常由胰腺消化酶分泌不足引起，可导致生长不良和身材矮小。

早期的饮食调整和酶的替代可以恢复正常的体重增加。但治疗并不是总能纠正生长不良，这表明还有其它因素削弱了治疗效果。西雅图华盛顿大学（University of Washington）的研究人员目前提出，囊性纤维化患者早期肠道菌群的变化可能是其生长不良的基本原因。

Hillary Hayden等人使用基因组技术分析了207名3到12个月大的囊性纤维化婴儿的粪便微生物群。这证实了之前发现的与疾病相关的

微生物变化，并表明生长差异最可能的原因是微生物组发育的显著滞后。囊性纤维化菌群的显著特征是变形菌门微生物过多，拟杆菌门微生物较少。发育缓慢的囊性纤维化婴儿的微生物群与这些变化的一种极端形式相似。

作者提出，微生物的变化可能通过干扰内分泌功能来减缓生长，可能机制是抑制细菌产生短链脂肪酸。研究表明，使微生物群正常化的疗法可能有助于囊性纤维化的婴儿实现更好的生长。

Nature Med. 26, 215–221 (2020)

用类器官来预测药效

CFTR基因中超过2000个突变可导致囊性纤维化，因此这种疾病背后的分子机制差异很大。这种差异会深刻影响患者对治疗的反应。值得注意的是，具有以未知方式影响CFTR蛋白的罕见突变的人通常被排除在试验之外，而且为他们选择治疗方法非常困难。

个性化预测测试将帮助临床医生更准确地

预测患者是否会从治疗中获益。荷兰乌得勒支大学（Utrecht University）的研究人员发现，从患者直肠提取的干细胞制成的类器官对囊性纤维化药物的反应，能预测患者对这些药物的临床反应。

Gitte Berkers等人之前已经确定了如何将直肠干细胞转化为由上皮细胞（上皮细胞在囊

性纤维化中功能失调)组成的类器官。将一种名为福斯柯林(forskolin)的药物应用于这些类器官,会导致它们肿胀到不同程度(不同的CFTR突变也会导致不同程度的肿胀)。

他们最近的研究检查了24名囊性纤维化患者的类器官组织对药物的反应。15例患者有一个特征明确的突变(S1251N),该突变对CFTR调节因子ivacaftor有反应。9名有罕见突变的患者被给予ivacaftor进行非适应症治疗。作者比较了药物增加福斯柯林诱导的类器官肿胀(通过提高CFTR功能)的幅度,以及

它们对两个临床特征——肺功能和汗液氯浓度(sweat-chloride concentration, SCC)——的影响。

治疗对类器官肿胀程度的影响与其对患者SCC和肺功能的疗效呈正相关。运用类器官来筛选药物的策略仍然需要与长期的临床结果和决策点联系起来,但作者希望类器官能提供一种廉价而简单的方法来预测个体对各种药物的反应。

Cell Rep. 26, 1701–1708 (2019)

原文检索:

Sarah DeWeerdt. (2020) Cystic fibrosis drugs target the malformed proteins at the root of the disease. *Nature*, 583: S2-S4.

Steven M. Rowe. (2020) A simple test could extend cystic-fibrosis treatments to those left behind. *Nature*, 583: S5.

Elie Dolgin. (2020) The sooner the better. *Nature*, 583: S6-S7.

Elizabeth Svoboda. (2020) Bacteria-eating viruses could provide a route to stability in cystic fibrosis. *Nature*, 583: S8-S9.

Jane Davies. (2020) The coronavirus pandemic has forced rapid changes in care protocols for cystic fibrosis. *Nature*, 583: S15.

Roxanne Khamsi. (2020) Living, breathing proof. *Nature*, 583: S16.

Benjamin Plackett. (2020) How much protein function needs to be restored in cystic fibrosis? *Nature*. 583: S17.

Liam Drew. (2020) Research round-up: Cystic fibrosis. *Nature*, 583: S18-S19.

张洁, 郭庭玥/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

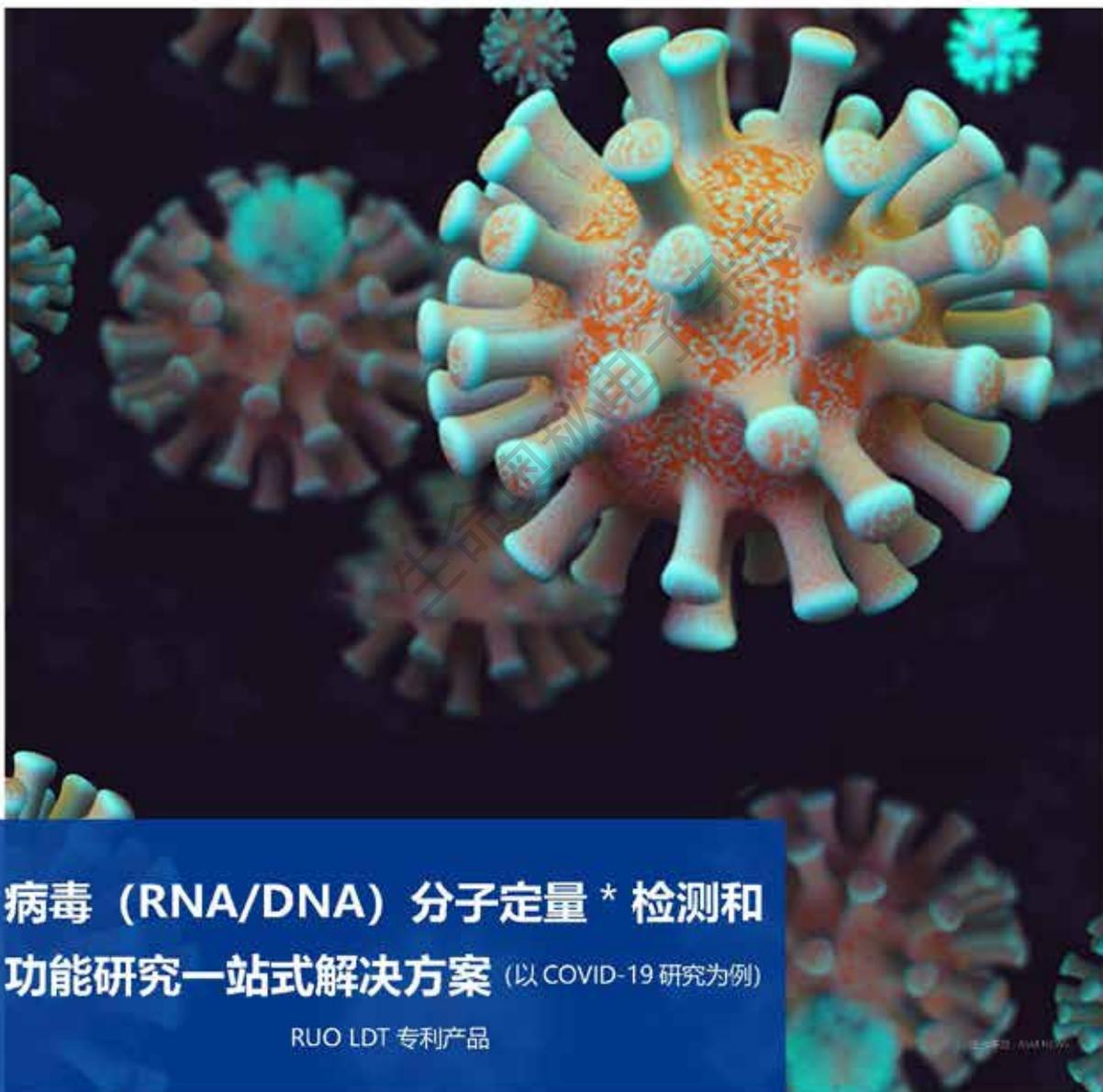
要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

使用 6G™ RT-PCR 体系，提高研究开发水平，
保证科学产品质量，提高实验数据精确性。

(联合研发，共同推广)



病毒 (RNA/DNA) 分子定量 * 检测和 功能研究一站式解决方案 (以 COVID-19 研究为例)

RUO LDT 专利产品

* 定量：定量的“量”指的不是目前“定量 PCR”的 Ct 值的量，
而是用已掺入在待测样本的精确定量的阳性标准品进行校正的待测样本中含有的 RNA 或 DNA 的分子数 (copies/ml)。



命奥科中心

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com