



主持：

- 欢迎来到斯坦福肺动脉高压播客。这个新的播客系列来自斯坦福大学 Vera Moulton Wall (维拉·莫尔顿·沃尔) 肺血管疾病中心，旨在开展具体的研究工作，教育项目，以及治疗和患者护理方面的提高。

今天是一篇 COVID 新冠相关系列的第一篇，围绕肺血管疾病的治疗方法。斯坦福大学的研究人员，阿斯特丽德·吉里奇博士和罗斯·梅茨格博士会深入的给我们讲解我们的肺，讨论他们在探索研究基础科学时发现的两种毛细血管细胞类型。

阿斯特丽德·吉里奇博士：

- 大家好！我叫阿斯特丽德·吉里奇，我是斯坦福大学的基础科学家。我是肺血管疾病沃尔中心的一员，今天我很激动能和你大家谈谈关于我们对肺血管的研究。

罗斯·梅茨格博士：

- 大家好！我是罗斯·梅茨格，我也是在斯坦福大学沃尔中心从事基础研究工作的研究人员。我 20 多年前作为马克·克拉斯诺 (Mark Krasnow) 实验室的研究生开始研究肺。马克·克拉斯诺现在是沃尔中心的执行主任。我们要给大家介绍的是我的实验室和克拉斯诺实验室的合作研究工作。

阿斯特丽德·吉里奇博士：

- 我们的肺真的很重要，因为它的功能是把氧气带进我们的身体，我们的细胞生存所需要氧气才能正常工作。为了容纳大约有半个网球场大的表面，肺有一个极其复杂的结构。我们每呼吸一次，空气就进入我们的肺经过一系列的数百万个分支管到达器官内部，到达一个叫做肺泡的小气囊。在这里，氧气被转移穿过一层极薄的膜进入血液，并被红血球带到我们身体的每一个部位。我们把氧气进入血液和二氧化碳被消除的过程称为气体交换。肺泡是气体交换的场所。

那么什么是肺泡呢？

肺泡实质上是一个有开口的很薄的小口袋，薄是以便将氧气有效地输送到血液中。“口袋”是由上皮细胞组成的。我们知道这些肺泡上皮细胞有两种类型和它们具有非常独特的结构和功能。每个口袋都由一个细小的血管网络围着，这些小血管是毛细血管。毛细血管就像管子，它们由构成血管壁的内皮细胞组成，它们被血液充满。这两层细胞，毛细血管内皮细胞和肺泡的上皮细胞形成气血屏障。在许多不同的肺部疾病中，包括急性病、慢性病，并包括 COVID-19，气血屏障的结构被改变和气体交换被伤害。

罗斯·梅茨格博士：

- 肺泡是在 17 世纪由马尔切洛·马尔比基在意大利的博洛尼亚发现的。尽管他使用的是他那个时代的显微镜，但他绘制了引人注目的肺泡图，他真正着迷的是你可以在图中看到的肺泡的这种显著结构。他真的是第一个重视到这一点的人。他很想从他所能看到的学到关于肺功能的知识。马尔比基不仅是第一个发现肺泡的人，他还是第一个发现和画出了这些围着“口袋”的毛细血管，他的这些工作真正开创了肺生物学基础研究的先河。这给了解肺功能的结构奠基了基础。

当然，自从马尔比基以后人类还有很多其它了不起的进步。我们对肺的生理学有很好的了解。这在很大程度上是通过在 17 世纪没有的技术实现的。甚至气血屏障的结构和气体交换的细胞基础都是经过仔细研究的。这些发现拯救了生命，这些发现也可以在现在的教科书中找到。

当我们开始研究工作时，对血气屏障血侧的肺泡毛细血管的研究比对空气侧的上皮细胞的研究要少得多。根据教科书上对肺的描述，肺泡毛细血管只有一种细胞类型，事实上全身的毛细血管都被认为只有一种细胞类型。人们曾以为血管上相邻的细胞是同类型的，这和人们已经知道的肺泡的空气侧不一样，而这里有两种不同的细胞类型。有一种单细胞类型的观点存在，还有一个想法是肺泡周围的毛细血管虽然和身体其它部位的毛细血管有些不同，但并没有那么大的不同。

阿斯特丽德·吉里奇博士：

- 当罗斯和我仔细研究肺的血管的时候，我们发现毛细血管实际上主要由两种细胞类型马赛克式的组成。这两种细胞混合在一起，但它们在结构和功能上都不一样。其中一个真的是惊人的细胞。它是一个巨大而复杂的有很多孔的细胞，看起来像瑞士奶酪，而且这个细胞很大可以跨越多个肺泡。这个细胞专门用于气体交换的，而且是肺部特有的。我们称它们为空气细胞 (aerocytes)。

第二种细胞类型是较小的较简单的细胞。这个细胞有另一个令人惊讶的功能。这些细胞起到干细胞的作用，修复毛细血管，和它们可以制造更多这两种毛细血管细胞。

我们发现观察单细胞是一件非常重要的事，这样我们就能真正看到它们的样子了，由于气血屏障如此之薄，如果你观察所有的细胞你不可能真正欣赏它们的，以及它们的位置和组合方式。这是其中一件事。第二个关键进展是测序技术，这样我们就可以看到细胞的多样性，看看哪一个细胞在分子层面是不同的，它们中的哪些是彼此不同的。

罗斯·梅茨格博士：

- 就是阿斯特丽德提到的两种上皮细胞类型的发现也是最近的事。只是在过去 60 年左右，那个发现能做到是因为电子显微镜。这些肺泡的内壁很薄，以至于人们真的不认为它们有一条连续不断内壁。人们常说肺泡就像在管子刚结束的地方有个伤口一样，空气流入这个有些血管都卡在里面的地方。但用电子显微镜，他们可以看到有一个连续的内壁，然后继续使用其他技术他们发现有两种细胞类型。但从某种意义上说，这两种细胞类型比毛细血管细胞更容易看到。所以我认为一个因素是我们能够使用一堆非常新的工具，而不知道我们在寻找这个，这样来揭示细胞多样性和异质性。然后再做很多实验去了解这些不同细胞的作用。这些强大的新工具真的让学习更多关于功能的知识成为可能，它们将会是非常重要的工具，让我们开始更了解更多关于疾病的知识。

一般来说，我们对付疾病的方法是从细胞开始。我们认为疾病是细胞在做它们不该做的事。我们的目标是了解细胞在疾病中是如何变化的，以及我们如何改变这些细胞的行为，以便治疗疾病，恢复功能，甚至再生肺组织。所以这是非常重要的，正如阿斯特里德所说，要了解肺的所有细胞类型的多样性，然后我们可以寻找它们在疾病中是如何变化的。

这确实是许多研究人员在沃尔中心共同采用的方法，不仅适用于影响毛细血管气体交换表面的疾病，而且适用于所有肺部疾病。就在去年 (Mark Krasnow) 克拉斯诺的实验室与 ChanZuckerberg Biohub 合作出版了一份完整的细胞图谱描述了人类肺的所有细胞类型，其它它们的分子生物学信息，这达到了前所未有的水平。

另外一位沃尔中心研究人员，(Maya Kumar) 玛雅·库马尔，确定了冠状动脉高血压闭塞性血管病变的起源细胞。这些新的方法和沃尔中心的支持使得思考哪些细胞类型存在、它们的作用是什么，以及我们如何调节特定的细胞类型成为可能。

阿斯特丽德·吉里奇博士：

- 我们的发现现在真的很及时，因为肺泡是肺损伤的部位，包括新型冠状病毒在内的病毒引起的。新冠病毒感染肺泡细胞，对上皮细胞和下面的血管造成损伤。这导致肺泡充满液体，所以空气空间被充满了液体。这会损害气体交换，而且会导致严重的并发症，甚至死于呼吸衰竭。那么毛细血管细胞类型在 COVID-19 中扮演什么角色，以及它们是如何改变的是我们非常想要探索的。

例如，你可以想象毛细血管细胞的类型与其他类型的细胞相互作用，比如和一些免疫细胞的相互作用可能引发炎症。或由毛细血管细胞类型引起的凝固可能导致在 COVID-19 患者身上看到的血凝块。毛细血管干细胞怎么对损伤反应，以及我们如何激活它们来修复毛细血管，是一个很重要的问题。现在我们知道了有两种细胞类型混合在肺泡里，突然间，所有这些问题都是我们现在可以探索的，这对探索疾病是非常重要的。

罗斯·梅茨格博士：

- 非常激动人心的事情之一，关于我们在这个关键时刻的发现，是根据我们对这两种细胞类型的了解，(Astrid) 阿斯特丽德刚才说的这些功能，与其他细胞的相互作用，凝血，这些都是我们能看到的，这些功能是在不同细胞类型划分的（不同细胞类型有不同的功能）。

比如凝血，这些细胞类型中的每类型细胞都扮演着不同的角色，其中一种细胞类型的主要角色是与免疫细胞相互作用，这就不是另一种细胞类型的功能。我们知道的一些功能在 COVID 中被损伤，这些功能并且和疾病的继续发生也有关系，这些有关的功能就是这些特定细胞类型的功能。所以现在我们有可能会对疾病了解更多，并希望借此做些什么。

阿斯特丽德·吉里奇博士：

- 两种细胞类型之间也有很多相互作用，它们之间也有信号和通信。所以你可能会想如果你失去了其中一个，那也可能影响到另一个，这也是一个很有趣的问题可以去探讨：细胞类型之间如何相互交流，以及交流中的变化，如何导致疾病的发生？

我们在小鼠身上做了很多实验。这是因为在小鼠身上做实验比在人身上更容易。但是我们在工作中做的一件事是，一旦我们在小鼠发现了细胞类型，当我们观察人的肺时我们也可以在那里找到同样细胞类型。所以我们可以证明这些细胞类型在哺乳动物中是保守的。

罗斯·梅茨格博士：

- 哺乳动物的肺、爬行动物的肺、鸟类的肺，有显著不同的架构。但肺部进化确实是一件很难研究的事情，与试图研究骨骼的进化不同。你不能依赖化石，因为肺作为软组织不会变成化石。所以我们非常幸运在犹他大学有一个很好的合作者，(Dr. Collen Farmer) 科琳·法默博士，她是肺生理学和进化方面的专家。我们认为一些动物的肺比较接近我们祖型的肺，她是研究这些动物肺部的专家。所以我们想在鳄鱼和龟身上看看这些被认为是祖型的肺；在这些动物里找出肺泡毛细血管是什么样子去试着了解一些关于肺进化的问题。

我们发现在鳄鱼和龟的肺里，肺泡毛细血管似乎只有一种细胞类型，而这种细胞类型实际上是两种哺乳动物肺泡细胞类型的混合型。所以它似乎共享了两种哺乳动物细胞类型的一些特性，这确实表明这种专门化，也就是所说的像劳动的分工，真的可能是哺乳动物特有的，它可能只发生在哺乳动物身上也许对我们而言对于生理学和疾病是特别重要的。

阿斯特丽德·吉里奇博士：

- 再补充一下，这些特殊的毛细血管细胞类型是如何进化的，还有肺泡中的其他对气体交换至关重要的细胞类型，都是非常激动人心的需要探讨的问题，也是我们感兴趣的问题。

所以有了沃尔中心的支撑，我们对继续这项工作感到非常兴奋，特别是我们想探讨细胞类型在肺部疾病中的作用，这是我们感兴趣的领域之一。

罗斯·梅茨格博士：

- 我认为另一个领域，这是 (Astrid) 阿斯特丽德提到的，我们很有兴趣了解毛细血管的修复过程。很多肺部疾病包括像 COVID-19 这样的病毒感染导致肺泡受损，而了解修复过程和我们如何利用它，除了它在某些肺疾病中的角色，如何从这个干细胞中制造出两种不同类型的细胞，我们是否可以用它来治疗，我认为那都是一个非常令人兴奋的研究领域。

主持：

- 感谢 (Gillich) 吉里奇和 (Metzger) 梅茨格博士，感谢你们今天参加斯坦福大学肺动脉高压播客。下一次继续加入我们，我们将在 COVID 相关系列的下一篇探索儿科和新生儿临床方法，探讨如何攻击肺血管疾病。

同时，你还可以在网址 www.stanfordph.org 进一步了解斯坦福大学 Vera Moulton Wall (维拉·莫尔顿·沃尔) 肺血管病中心如何提供最高水平的临床护理，为医生和其他医疗保健提供者提供高级培训机会，提高肺血管病患者的生活质量，和参与临床和实验室关于肺血管疾病的研究。

在这些地方可以跟踪我们：

Twitter: <https://twitter.com/PHatStanford>

Facebook: <https://www.facebook.com/phstanford>

Youtube: <https://www.youtube.com/channel/UCkwTxfEX09QzQseBSSG-XYA>

Linkedin: <https://www.linkedin.com/company/vera-moulton-wall-center-at-stanford>

Instagram: <https://www.instagram.com/raceagainstph/>

联系我们：wallcenter@stanford.edu