

南方医科大学皮肤病医院(广东省皮肤病医院)儿童皮肤科主任林志淼:

# 会看罕见病的医生 比罕见病还罕见

南方医科大学皮肤病医院(广东省皮肤病医院)儿童皮肤科主任林志淼,去年8月从北京大学第一医院来到南方医科大学皮肤病医院,一手筹建了儿童皮肤科。他是被慧眼识珠的著名皮肤科专家、南方医科大学皮肤病医院院长杨斌引进的专业型人才。林志淼不但对儿童皮肤病及遗传罕见皮肤病的病因研究有很深造诣,在皮肤病的临床诊疗上也是一把好手。

## 两位前辈指明了他研究的目标和方向

林志淼主要研究方向是罕见遗传皮肤病的致病基因、发病机理以及治疗方案探索。

在北京学习工作了二十多年,北京大学第一医院工作11年,出生于福建的林志淼开始怀念起南方。此时,已在北京大学第一医院担任博士生导师、科室副主任、主任医师以及北京大学教授的他,接到了南方医科大学皮肤病医院伸来的橄榄枝。

“会看罕见病的医生,比罕见病还要罕见。”林志淼称,在自己学医过程中,对他影响最大的是选科、选导师的过程,这个过程帮他指明了研究的目标和方向。

“当时有幸接触到我的导师杨勇教授。他是一位非常注重研究,期望改变医学教科书的医生学者,对我的人生影响巨大。”跟随他学习的过程中,林志淼发现杨勇教授对很多皮肤疾病有着自己创新性的思考和观

点。“杨勇教授的理念独特超前,他告诉我,作为一名医生尤其是北京大学第一医院的医生,最重要的目标应该是改写医学史,去做对人类疾病认识发展和治疗有改变作用的医学研究,这才对得起在最高学府学习的经历。”德高望重的北京大学第一医院终身教授、中国医师协会皮肤科医师分会名誉会长朱学骏也在年轻医生进科时就提出,不能只满足于当医生,要走出去,发出自己的声音,要站在世界的最前沿去做最前沿的研究,做对皮肤科或医学史有贡献的医学研究。

两位前辈的教诲令林志淼的内心产生了巨大震动,从那时他就确定要跟着导师一起做研究的决心。林志淼接触医学研究后,可谓如鱼得水,与杨勇教授一同工作了十多年,共同取得了很多研究成果。



### 人物简介

#### 林志淼

主任医师、教授、博士研究生导师、医学博士。南方医科大学皮肤病医院(广东省皮肤病医院)儿童皮肤科主任、罕见与遗传性皮肤病负责人。专长为儿童皮肤病、遗传性皮肤病及罕见病、银屑病。现任中国医师协会皮肤科分会罕见遗传病委员会副组长,中国医师协会皮肤科分会青年委员会副主委。代表性成果为在国际上确定9种遗传性皮肤病新致病基因及发病机理,且首次在国际上命名一种遗传性皮肤病——PLACK综合征。

### 同题问答

新快报:好医生需要具备什么素质?

林志淼:一名好医生首先临床一定要非常扎实;其次还得具备对病人的同情心、怜悯心;再深入说的话,好医生还要有一定的探索创新能力。20年前,医生的目标可能是看好临床常见病,很多病人慕名而来。但如今青年一代的医生,会非常看重创新性研究工作,不满足于重复和实现别人的观点、理论或是医学实践,更多的是去突破和创新。如果足够用心,很有可能就彻底改变了一个疾病的诊疗方案,改变医学发展史。“时代不一样了,对医生的要求会更高。”

## 首次探明9种遗传病致病基因

林志淼最有代表性的成果,是在国际上首次探明9种遗传病的致病基因,并首次命名一种疾病PLACK综合征并得到国际认可,被OMIM(在线人类孟德尔遗传)收录,OMIM是一个全面且权威的人类基因与遗传表型概要的在线数据库。

Olmsted综合征是他最早主导的一个成功确定病因的疾病。这是一种严重的腔口周围皮肤角化,伴有掌跖角化、剧烈瘙痒的一种疾病。如果顺其自然,会出现手足角化过度,导致手指和足趾出现断裂脱落,变为残疾。

1927年,国际上首次报道Olmsted综合征。由于大多数病例为散发、无家族史,导致该病一直病因不明。林志淼及导师杨勇教授带领研究团队经过多

年研究后,通过外显子组测序寻找到患者的新发突变,于2012年首次在国际上确定了Olmsted综合征的致病基因是TRPV3。在此基础上,深入的研究又发现,TRPV3基因激活会促使表皮生长因子EGFR通路的过度激活。而此时,肺癌学界已有针对EGFR突变的靶向药物。有了这些研究和药物基础,林志淼将表皮生长因子EGFR抑制剂用于Olmsted综合征的治疗,成功阻断疾病的进展,避免出现不可逆转的手指足趾断裂残毁导致残疾的情况。

“这是我认为我们做得最成功,而且也是对病人预后产生巨大改变的一个研究。”他称,“从完全未知、无法改变,到后来把病因弄清、阻断家族遗传、找到全新治疗方案,这种从未知到知晓

到改变的过程,是每一位医生做研究最希望看到的过程和结局。”他称,目前全球Olmsted综合征病人有100—200人,他接诊过的病人就有近30位。

一位患板层状鱼鳞病的5岁患儿,因有严重的眼睑外翻,受到小朋友的嘲笑和排挤。林志淼决心要帮助这个孩子。“这个病的致病基因是已知的,我们针对性地帮他配置了治疗药物,治疗一段时间后,孩子眼睑能完全闭上,现在他可以非常自信地回到学校,和同学很好地交往。”林志淼称,“每到这种时候,我们当医生的触动都非常大,切实感受到我们的努力对很多不幸的罕见病患者是非常有意义的。”如今,孩子正常规律用药已经七八年了,病情一直保持在一个比较稳定的状态,外观也有很大的改善。

## 命名PLACK综合征正研究治疗对策

并不是所有罕见皮肤病都能找到治疗方法。一位28岁的女患者,自述出生后全身反复水疱、脱屑、红斑,但由于家族中无类似疾病患者,曾被误诊为特异性皮炎、湿疹等。

病人由其他医院转介而来,林志淼团队查了很多文献都没有找到类似疾病,于是决定研究其发病机理。研究发现,病人的CAST基因发生了突变,导致皮肤的某种蛋白酶过度激活,从而出

现一系列的症状。该病最初被称为皮肤剥脱综合征,但实际上它的症状很多:皮肤剥脱(Peeling skin)、白甲(Leukonychia)、肢端掌跖角化(Acral punctate keratoses)、唇炎(Cheilitis)及指节垫(Knuckle pads)。在排除了十几个国际上已知基因的遗传性疾病后,林志淼团队取各个症状的首字母组合起来将之命名为PLACK综合征。

“每个症状可以是一种病,但同时

发生在一个人身上,之前是没有见过的。”他称,这个是罕见病中的罕见病,全球报道的病例不超过20个,中国迄今为止仅1例报道。

虽然找到了致病基因,但目前还没有针对性的治疗方法,只能对症治疗,这是林志淼感觉最遗憾的地方。“病人每年都会给我发祝福信息,问一下疾病治疗进展。我也很希望能找到治疗方法,这是我们现在努力的方向。”

## 用5—10年改变3—5个罕见病治疗状况

经过多年的临床研究,林志淼完成了很多皮肤科疾病的病因、发病机理的研究。这些文章发表后,经常有患者找到他,咨询新的治疗进展。一次,有一位患儿家长说:“你们做了这么多研究,病人们也非常配合,但我孩子的病一点都没有改变。”

这句话触动了林志淼。在之前,他做的是探索疾病的病因和发病机理的研究,直到听到这位家长的感伤,让他想转变成去研究如何治疗和改变这些

疾病。

“10年前我给自己定的目标是,这辈子至少要搞清楚10个罕见皮肤病的致病基因和发病机理。到现在为止,我和我的团队已经确定了9个,也命名了一些新的疾病,发表了一系列很不错的研究成果和文章。第十个应该会在今年或明年就能实现。”林志淼称,“我给自己定的新目标是,再用5—10年,至少改变3—5个罕见皮肤病的治疗状况,找到一些方法治愈它或至少控制它,不要

让它严重影响患者的生命功能或生活质量。”他表示,如今已看到一些比较可喜的情况。

林志淼来到南方医科大学皮肤病医院后建立了遗传病罕见病中心,把普通医生没有能力接诊的遗传病罕见皮肤病集中起来,还支持各地医生的转诊,带领大家一同进步。在此基础上,希望以后能够有机会与各个研究团队、转化公司、创新性的制药公司寻找合作机会,探索一些相关药物的开发。