



视觉中国供图

扩展性携带者筛查技术可以通过一次抽血,同时筛查上百种单基因遗传病,能发现夫妻双方均不患病,但是由于携带致病基因,后代有发病几率的单基因疾病,进一步可以进行生育指导干预,避免生育出生缺陷患儿。

卢彦平

中国人民解放军总医院妇产医学部教授

新技术新模式 将出生缺陷扼杀在受精卵之前

◎周红辉 张静

本报记者 张强

男孩小明(化名)出生后不久就被发现发育和活动都比同龄人迟滞,还伴有中枢神经系统、心脏、骨骼等多部位症状,三四年辗转多地求医却无法确诊。不久前,小明来到中国人民解放军总医院刚刚成立的出生缺陷防控一救助一体化联合门诊,经过多学科专家会诊,初步诊断他患的是一种进行性肌营养不良出生缺陷疾病。

这是全国首家出生缺陷防控一救助一体化联合

门诊。与这个门诊一起“诞生”的还有2021年国家重点研发计划生殖健康及重大出生缺陷防控研究重点专项——“单基因病扩展性携带者筛查新技术研发临床应用评估及救助体系构建”。

该院医学创新研究部出生缺陷防控技术研究中心主任田亚平告诉科技日报记者:“我国高度重视出生缺陷防治工作,制定并逐步完善了出生缺陷防治相关法律法规和政策措施。然而,出生缺陷往往涉及多个学科,面临着诊断难、治疗贵的窘境。要解决这一问题,一方面需要多学科联合诊治,另一方面还需要依靠科技进步不断加大科研成果的转化。”

“十二五”以来,我国还进一步加大出生缺陷防控财政支持力度,开展了新生儿遗传代谢病筛查补助项目,耳聋、先天性心脏病等结构畸形救助项目,不仅大大提高了出生缺陷患儿诊断率和治疗率,同时减轻了出生缺陷家庭的经济负担。

“在国家的高度重视下,我国的出生缺陷三级

防控体系已经比较完善,但由于医疗和经济发展的区域不平衡,三级防控在部分边远地区无法实施。”田亚平说,“因此,我们在上级支持下,开展出生缺陷防控一救助一体化联合门诊,推进出生缺陷防控体系与干预救助服务体系的深度融合,切实保障出生缺陷高危人群全链条全生命周期的防控。”

新技术可精准狙击出生缺陷

“虽然我国三级防控取得了很大成效,但由于各种原因,近年来我国出生缺陷绝对数量仍在增加,整体出生缺陷发生率并未下降,出生缺陷防控形势依然严峻;应用新技术进行单基因病携带者筛查,将出生缺陷防控关口提前是进一步降低出生缺陷的突破口。”中国人民解放军总医院妇产医学部教授卢彦平对记者表示。

她介绍,针对遗传性出生缺陷疾病,传统的检测技术如核型分析、荧光原位杂交(FISH)和聚合酶链式反应(PCR)等,由于技术的局限性,检测范围有限,对于单基因病的诊断在发现疾病新的变异位点方面效率较低。随着生命科学进入基因组学时代,基因测序成为遗传性出生缺陷疾病的主要检测手段。基因测序技术从第一代发展到了第三代,大大节约了遗传性出生缺陷疾病的检测时间和费用。

卢彦平说:“遗传生物技术检测以及生物信息的快速发展,不仅可以帮助已经发生遗传相关的出生缺陷疾病家庭明确诊断病因,通过生育指导干预,助其生育健康后代,还可以对健康人群进行携带者筛查,提前关口防控出生缺陷疾病的发生,彻底阻断致病基因的传递。”

传统的携带者筛查只局限于特有人群特有疾病开展。但2009年欧美开始进行扩展性携带者筛查(ECS)研究,在妊娠前或妊娠早期通过检测表型正常的夫妇是否携带有常染色体或X连锁隐性遗传病相关的基因突变,进行生育风险评估,指导生育决策,达到降低出生缺陷率的目的。

该筛查模式的“扩展”主要体现在单一病种向多病种、单一种族向多种族、高危人群向普通人群

的扩展,即可以不对特定人群、种族或地域,一次性筛查多种遗传病,因此效率高,成本低。

经过十几年的发展,欧美多国发表了在孕前/产前进行扩展性携带者筛查的指南和声明建议,部分国家将扩展性携带者筛查纳入医疗体系。我国该技术研究虽然起步晚,但研究结果也充分显示其在出生缺陷防控中的价值。

“通俗点来说,扩展性携带者筛查技术可以通过一次抽血,同时筛查上百种单基因遗传病,能发现夫妻双方均不患病,但是由于携带致病基因,后代有发病几率的单基因疾病,进一步可以进行生育指导干预,避免生育出生缺陷患儿。”卢彦平说。

在有关部门支持下,2021年国家重点研发计划生殖健康及重大出生缺陷防控研究重点专项——“单基因病扩展性携带者筛查新技术研发临床应用评估及救助体系构建”正式立项,卢彦平担任首席科学家。

“与发达国家相比,我国扩展性携带者筛查研究起步晚、进展慢,现有的扩展性携带者筛查技术单一,没有整合多种检测技术进行不同变异的精准检测。”卢彦平介绍,因此该项目要建立适用于我国国情的扩展性携带者筛查基因组合及检测体系,研发高效整合基因诊断平台和分析技术,完善单基因病扩展性携带者筛查遗传咨询体系,并推进建立常见严重单基因病筛查诊疗指南及救助体系。

“扩展性携带者筛查能从源头精准有效地防控单基因病的首发发生。希望基于我们项目的深入研究,使更多的老百姓真正受益,推进我国的出生缺陷防控迈上新台阶。”卢彦平说。

我国出生缺陷病例总数庞大

先天性心脏病、肢体残疾、唇腭裂……近年来,这些疾病已经引起越来越多的人关注。而这些疾病有一个共同的名字——出生缺陷。

出生缺陷由先天性、遗传性或不良环境等因素引起,患儿出生时就存在各种结构性畸形和功能异常,通常包括先天畸形、染色体异常、遗传代谢性疾病,以及功能异常如盲、聋和智力障碍等,部分症状甚至会延迟到成人时期才表现出来。

对此,田亚平说:“提起出生缺陷,很多人都觉得这是婴幼儿才会得的病。但是大家不知道的是,很多与出生缺陷有关的疾病往往到成年,甚至老年才会发病。出生缺陷病种多,病因复杂,涉及

的学科非常多,目前已知的出生缺陷已超过8000种。”

记者了解到,我国出生缺陷率为5.6%,与世界中低收入国家平均水平接近,高于美国的3%,但由于人口基数大,每年新增出生缺陷病例总数庞大。以全国住院分娩活产数估算,全国每年新增出生缺陷患儿约80万—100万例,只有30%的患儿可以被治愈或纠正,30%的患儿出生后死亡,生存的患儿中约40%将成为终身残疾。

“出生缺陷不仅影响儿童的生命健康和生活质量,也影响整个国家的人口素质和经济社会的健康可持续发展。”田亚平说。

对出生缺陷采取三级防控体系

近年来,国家卫健委领导卫生健康部门、残联和基金会等社会组织,围绕孕前、孕期及产后三级防控作了大量工作并取得了较大成效。

国家卫健委妇幼司司长宋莉此前对媒体介绍,做好一级预防,主要是通过婚前医学检查、健康教育、孕前优生健康检查,增补叶酸预防神经管缺陷等措施把好第一道关口。积极推进二级

预防,就是把好孕期关。国家卫健委专门制定了医疗机构开展产前筛查和产前诊断的技术标准和相关规范指南,特别是针对孕妇外周血中胎儿游离DNA进行的21—三体综合征等检测,加强了规范管理。三级预防指的是新生儿的疾病筛查,包括新生儿遗传代谢病的筛查和新生儿听力障碍的筛查。

千年瑰宝放异彩 中医药传承创新发展提质增速

◎新华社记者 田晓航

2019年10月,全国中医药大会召开,《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》(以下简称意见)发布,为中医药发展“把脉”“开方”。两年来,中医药传承创新发展取得了哪些新进展?中医药如何进一步融入百姓生活?

近日,国家中医药管理局围绕这一主题举行新闻发布会,从浙江、广东、山东等省的实践,一窥我国中医药传承创新发展全貌。

传承创新发展“加速跑”

浙江出台《浙江省中医药发展“十四五”规划》,系统推进中医药高质量发展;广东开展中医药强省和粤港澳大湾区中医药高地建设;山东强化中医药管理体系建设,市、县两级管理机构中医药科室数和人员编制数大幅增加……中医药传承创新发展“驶入快车道”。

国家中医药管理局新闻发言人王思成介绍,自全国中医药大会召开、意见印发以来,国务院办公厅印发《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》,各部门围绕综合改革、教育教学、中药注册、科技创新等重点领域研究出台配套文件,29个

省份印发意见的落实举措,18个省份新修订了地方中医药条例。

坚持中医药发展规律,加快中医药特色发展,各地发挥特色优势、百花齐放——

广东开展中医“经典病房”建设,运用纯中医疗手段开展危急重症救治;山东实施“学经典、用经方、传经验”的“三经传承”战略,建设多个中医药传承基地和工作室;浙江将中药产业列为全省产业大脑建设试点“揭榜挂帅”目录,支持中药龙头企业开展数字化车间、智能工厂建设……

新冠肺炎疫情发生以来,中西医结合、中药并用,更是成为中医药传承精华、守正创新的生动实践。中医药全程深度参与疫情防控救治,有效降低了发病率、转重率和病亡率,提高了治愈率,为抗击疫情、守护人民群众生命健康作出重要贡献。

中医药文化氛围日益浓厚

抗击新冠肺炎疫情中中医药的深度参与和广泛宣传,让广大群众对中医药有了更多的认识,建立了更深的信任。

记者从国家中医药管理局了解到,“十三五”期间,中国公民中医药健康文化素养水平逐年提高,2020年达到20.69%,较“十三五”初期增长近8

新冠肺炎疫情发生以来,中西医结合、中西药并用,成为中医药传承精华、守正创新的生动实践。中医药全程深度参与疫情防控救治,有效降低了发病率、转重率和病亡率,提高了治愈率,为抗击疫情、守护人民群众生命健康作出重要贡献。

个百分点。其中,2020年涨幅最大。国人中医药健康文化素养的提高,也与各地在中医药文化传承和普及方面的举措密不可分。据山东省卫生健康委副主任、中医药管理局副局长庄严介绍,山东省擦亮“儒医文化、扁鹊故里、针砭发源地”三张齐鲁中医药文化名片,举办尼山世界中医药论坛;2021年开展“千人千场中医药文化科普知识巡讲活动”2500余场,受益群众达25万余人。

浙江围绕搭建中医药文脉传承与文化传播载体,打造“浙派中医”文化品牌;广东创作中医药文化纪录片、电视连续剧、动漫作品,引发积极反响;多地开展“中医中药中国行——中医药健康文化推进行动”……中医药文化氛围在全社会日益浓厚。

基层服务“最后一公里”更通畅

中医药服务因其“简、便、验、廉”的优势,在基层有着广阔空间。近年来,各地补短板、强基层、推创新,在完善中医药服务体系方面不断发力。

“十四五”时期,各地还将采取哪些举措,让中医药服务基层群众的“最后一公里”更加通畅?庄严介绍,山东将实施基层中医药服务能力提升工程,打造“15分钟中医药健康服务圈”;推进社区卫生服务机构、乡镇卫生院100%能提供中医药服务。

广东省卫生健康委副主任、中医药局局长徐庆锋说,广东将在全省实现县办中医医院全覆盖,30万以上常住人口县二甲中医医院全覆盖;全部社区卫生服务中心和乡镇卫生院设置中医馆、配备中医医师;强化基层中医药适宜技术推广,确保基层中医馆能够提供6类以上中医药适宜技术服务。

医线传真

3D打印药物 连释药过程都能被“设计”

◎本报记者 张晔

近日,全球3D打印药物领域的引领企业——南京三迭纪医药科技有限公司(以下简称三迭纪)负责人表示,该公司年产能达5000万片的3D打印药物连续化生产线将于今年年底建成,届时,将通过开放技术资源,建立与全球药企的广泛合作,实现3D打印药物技术的商业化。

3D打印又称“增材制造”,是一种通过特定数字设计,将材料分层沉积构建成型。从20世纪90年代起,很多科研机构都开始研究如何将3D打印技术应用于药物制剂领域,但研究进展缓慢。

三迭纪创始人、首席执行官成森博士表示,2011年,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了“制药现代化”的风向标,3D打印成为其中一个战略方向,2015年,全球第一款3D打印药物,一种基于粉末粘接技术的产品获得了FDA的上市批准,走上了3D打印药物注册申报的道路。

三迭纪进行了技术开发,其创立的三维结构药物剂型设计,可实现程序化精准控制药物释放,解决具有挑战性的剂型和释放曲线,为满足各种临床需求提供了丰富的产品设计手段。

以三迭纪正在向FDA提交申请的T19为例,这是一款针对类风湿性关节炎的药物。其设计的目标是,患者在睡前服用T19,血液中的药物浓度会在疾病症状最严重的早晨达到高峰,并维持一定的血药浓度,以取得最佳的药物治疗效果。想达到这种效果,需要通过设计药片的三维结构,让药物成分在特定的时间精准释放。

另外,通过一个药片里多个独立腔室的设计,可以将不同的释药方式灵活组合,也可以实现复方。不同的结构设计,可以让药物快速起效并持续发挥作用,提高药物疗效或降低副作用,也可以让患者服药变得更便利,例如原本一天吃3次的药,就可能减少为一天一次。

熊果酸

可对抗视网膜母细胞瘤

科技日报讯(通讯员衣晓峰 记者李丽云)由苏州高新区人民医院眼科主任周丹和哈尔滨医科大学医学遗传学教授傅松滨共同完成的一项科研课题——“熊果酸对视网膜母细胞瘤抗癌活性的生物信息学分析和验证”,近日以论文形式在线发表于最新一期国际期刊《转化医学》上。

研究人员首次将源于中草药的天然化合物成分熊果酸用来对抗视网膜母细胞瘤,并证实这种物质具有较好的抗癌活性,在亚毒性剂量下,能够抑制癌细胞,而对正常细胞基本无毒性。

周丹介绍,临床上,视网膜母细胞瘤表现复杂,早期难以发现,肿瘤逐渐增大后,大多数患儿的瞳孔区域有黄白反光,即白瞳症;其他症状还有结膜和角膜充血、水肿及虹膜新生血管、玻璃体混浊、眼压升高及斜视等,且肿瘤极易发生颅内及远处转移。过去几年中,卡铂、长春新碱、足叶乙甙等化疗药联合冷冻、激光光凝等手段,对患儿的生存和视觉功能的挽救起到了很大作用。但现有的视网膜母细胞瘤治疗方法对全身和局部均有不良后果,由此限制了临床进一步用药,这就迫切需要业内专家确定新的策略,研发新的视网膜母细胞瘤药物并锁定靶点,以改善对视网膜母细胞瘤病人的临床疗效。

周丹团队和傅松滨课题组紧盯这一眼科热点难题,深入探索了源自天然的化合物熊果酸对视网膜母细胞瘤细胞的抑癌机理。

研究表明,亚毒性剂量的熊果酸不仅调节了药物靶点,同时有效促进了磷酸化蛋白激酶水平的下降,p53基因(人体抑癌基因)稳定形式的增加和磷酸化双微体2癌基因的降低,并且还显示了脂肪酰辅酶的关键参与。研究人员通过削减细胞内的谷胱甘肽,显著减轻了熊果酸的细胞毒性,增强了其对视网膜母细胞瘤的攻击力度。

医学研究发现

克服肠癌化疗耐药新策略

科技日报讯(记者叶青 实习生鲍睿安 通讯员简文杨 戴希安 余照亮)如何克服化疗耐药一直是肿瘤研究领域的热点和难点问题。近日,中山大学附属第六医院(以下简称中山六院)吴小剑课题组与中山大学肿瘤防治中心谭静课题组在《先进科学》上刊发了一项研究成果。该研究系统探索了结直肠癌化疗耐药的潜在相关靶点PLK1抑制剂在结直肠癌中的治疗机制,发现联合使用PLK1抑制剂能显著提高奥沙利铂的抗肿瘤作用,为化疗耐药或肿瘤复发的肠癌患者提供了新的治疗思路。

结直肠癌的化疗耐药是临床治疗中无法回避的问题,相当一部分患者在经过根治性治疗后,却因化疗耐药而发生肿瘤复发和转移,最后因无药可用而导致肿瘤无限地播散生长。

基于多组学测序数据寻找治疗靶点,并在患者肿瘤来源的模型中进行药物试验验证,是目前开发靶向药物的有效手段之一。为了挖掘克服化疗耐药的潜在治疗靶点,研究团队首先对54例结直肠癌肿瘤组织和配对的癌旁黏膜组织的基因芯片数据进行整合分析,发现PLK1可能是结直肠癌的潜在药物靶点。同时发现化疗后复发的患者肿瘤组织中PLK1高表达,提示其可能与化疗耐药相关。

为了验证药物疗效,研究团队在结直肠癌细胞系、患者肿瘤来源的类器官模型及PDX模型上进行PLK1抑制剂药效实验,证实该靶向药物可提高奥沙利铂的疗效,为临床转化治疗提供了充足的临床前研究数据。