



医线传真

防控新发突变单基因遗传病  
基因筛查技术成重要武器

◎本报记者 罗朝淑 通讯员 刘闯

2022年9月12日是第18个“中国预防出生缺陷日”，今年的活动主题为“防治出生缺陷，促进生育健康”，我国是人口大国，出生缺陷患儿绝对数量多。据统计，近年来每年出生缺陷患儿高达20多万例。

如何做到早诊断、早发现，防出生缺陷于未然？科技日报记者就此采访了中华优生优育协会副会长、中国科学院院士黄荷凤。

遗传和变异都是自然界的普遍现象，是繁衍和进化的基础，因此人类子代出现新发突变也是一个普遍现象。2017年，《自然》的一篇论文发现，任何子代都存在平均70.3个新发突变基因；子代新发突变与父母年龄成正相关，父亲每增加1岁，孩子增加1.51个新发突变基因；母亲每增加1岁，孩子增加0.37个新发突变基因。因此，夫妇高龄尤其是高父龄是新发突变的绝对危险因素。

黄荷凤介绍，如果新发突变发生在特定的致病或疑似致病基因位点，就可能发生疾病。这类基因新发突变，是绝大多数单基因显性遗传病的发病原因。

据估算，新发突变导致的单基因显性遗传病的人群发病率约为1/270，是唐氏综合征的3倍。按照我国一年1000万新生儿分娩量计算，每年因新发突变导致的单基因显性遗传病患儿可能超过3.7万人。

黄荷凤透露，“虽然对于单基因隐性遗传病，如地中海贫血、遗传性耳聋、苯丙酮尿症等携带率高的疾病，我国已有了扩展性携带者筛查等较为行之有效的防控措施，但由于缺乏相应的技术，我国对新发突变的单基因显性遗传病，还没有形成较为完善的出生缺陷防控体系，防控相对薄弱。”

“由于是新发突变，胎儿的父母表型正常、血液检测基因型也正常，一级预防无能为力。而且这类疾病常常没有家族遗传史，多表现为散发突变，有不良孕产史才被发现。”黄荷凤认为，针对新发突变的单基因遗传病的出生缺陷防控，更需要主动出击，最有效的手段就是产前基因筛查。

但现有技术条件下，对以新发突变为主的单基因显性遗传病的产前筛查较为困难。黄荷凤解释，一是单基因遗传病种类多达8000种，单个疾病发病率不高，究竟需要筛查哪些突变尚不明确。二是缺乏有效的筛查技术手段。血清学筛查不能用于单基因遗传病检测，影像学检查也只能解决一小部分问题。

黄荷凤认为，针对新发突变可以导致胎儿结构异常的单基因遗传病，孕中晚期影像学常能发现。“对这类新发突变，应该考虑将筛查时间窗口前移，在孕12—16周甚至更早就可以进行无创产前筛查，为产前诊断和临床决策留出充足时间。”黄荷凤说。

但还有很多新发突变单基因遗传病在孕期常常没有明显的超声异常指征，现有产前影像学、生物化学产前筛查手段对这类疾病不能准确地检出，可以在孕早期进行基因筛查。“目前，基因筛查技术是防控新发突变单基因遗传病的重要武器。”黄荷凤说，基因筛查阳性的孕妇要及时行羊水穿刺进行一代测序，一旦确诊需要进行遗传咨询后再做临床决策。

黄荷凤说，随着测序技术的进步和价格下降，高度自动化解读能力完备和遗传咨询水平的提升，将来无创全外显子测序技术也可用于新发突变单基因遗传病的产前检测。



“双抗”疗法中西医结合  
精准治疗慢性肝病

科技日报讯（王春艳 戴欣 记者李禾）近日，科技日报记者从解放军总医院第五医学中心肝病医学部获悉，该医学部杨永平、纪冬、陈艳教授团队，基于国家“十二五”“十三五”重大专项课题，历时9年，深入开展了慢性乙型肝炎中西医结合治疗的临床研究，相继在肝病领域国际顶级期刊《感染病学杂志》《美国胃肠病学杂志》《肝脏病学杂志》发表研究成果，为中西医结合策略降低肝癌发生提供了证据。

乙型肝炎病毒和肝纤维化是肝癌发生最主要的危险因素。肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，病死率高，居我国癌症死因的第二位。

中药因其“多靶点、多途径”的特点，在阻断甚至逆转肝纤维化方面有着独到的优势，国内已有多个中成药获批用于慢性肝病肝纤维化、肝硬化的治疗。

解放军总医院第五医学中心肝病医学部研究人员2020年发表在《感染病学杂志》上的研究结果显示：治疗72周后，使用中西医结合的“双抗”疗法，即抗病毒联合抗纤维化疗法，肝纤维化的逆转率明显高于单抗病毒治疗组，证明中西医结合疗法可逆转慢性乙型肝炎肝纤维化，甚至是肝硬化的疾病进程。

2021年发表在《美国胃肠病学杂志》的研究进一步评估了慢性乙型肝炎患者肝弹性检测值的变化与肝组织学之间的关联，并创新性地制定了治疗过程中肝弹性检测值应答的临界值，优化了慢性乙型肝炎患者在接受“双抗”疗法期间组织学应答的监测策略。

今年，解放军总医院第五医学中心肝病医学部研究人员关于多中心前瞻性随机双盲安慰剂对照研究及后续开放队列研究的结果，在《肝脏病学杂志》正式发表，明确了3项重要结论：中西医结合的“双抗”疗法有效性较高，接受中西医结合“双抗”疗法的慢性乙型肝炎肝纤维化的7年累计肝癌发生率、肝脏相关死亡率分别为4.7%、0.2%，明显低于接受抗病毒单药治疗者的9.3%、2.2%；“双抗”疗法适应症广，可用于绝大多数慢性乙型肝炎患者；其安全性较强，联合治疗的非肝癌发生率以及非肝脏相关死亡率、不良反应发生率均不高于抗病毒单药治疗。

解放军总医院第五医学中心肝病医学部研究团队表示，该项复方中药临床研究成果在国际顶级期刊的发表，科学地回答了“中药如何有效、为什么有效、如何使用”的问题，为慢性肝病的精准治疗开辟了新道路。

本版图片由视觉中国提供

活检交给“小胶囊”，采集样本稳又准

◎本报记者 陈曦

在人体消化道疾病中，结肠直肠癌是一个直接威胁人体健康的隐形杀手。而结肠镜检查，是结肠直肠癌诊断的“金标准”。它可以让医生直观地看到结肠肠里的病灶，并取活检获得病理诊断。

传统结肠镜会给患者带来不适感，而胶囊内窥镜又无法进行活检采样。

近日，以天津大学为首的科研团队提出了活检胶囊机器人的新型活检策略。在采样中，结肠肠软组织可以被高速旋转的锋利刀片取走，避免组织撕裂。该成果发表在中国科技期刊卓越行动计划高起点新刊《机器人和仿生系统》上。

结肠镜检查是肠癌筛查诊断“金标准”

我国结肠直肠癌发病率位居恶性肿瘤第二位，仅次于肺癌，且发病率和死亡率都呈明显上升趋势。“不过相比其他恶性肿瘤，结肠直肠癌也是最容易预防的癌症之一，通过结肠镜筛查，就能及早发现肿瘤的存在，并且可以直接取出病理标本，这是X线、CT等其他影像检查方法所无法比拟的。”天津市人民医院肛肠外科（女子肛肠科）主任陈硕说。

在检查过程中，内窥镜师将一根直径约1厘米、长度约140厘米的肠镜从受检者肛门插入，循腔至回盲部，从黏膜侧观察结肠是否有病变。如果结肠镜检查过程中发现息肉，一般大于0.5厘米的，医生会建议可以行内镜下切除术。

“尽管结肠镜检查被奉为结肠直肠癌诊断‘金标准’，但在临床上，仍有大量患者不愿意进行结肠镜检查。”陈硕说。

《2018胃肠镜筛查认知与行为调研报告》中就曾指出人们不愿意做肠镜的几点原因，其中大约44%的人害怕肠镜所带来的不适感，33%的人担心仪器会对消化道造成损伤。

“而且传统结肠镜也有一些禁忌症。”陈硕举例，如有严重的心肺功能不全、腹主动脉瘤、急性腹膜炎，以及肠穿孔等急性重症疾病的人，是禁止做结肠镜检查的；女性妊娠期和经期也不适宜进行结肠镜检查。

为胶囊机器人增加活检新技能

“胶囊内窥镜也称胶囊机器人，利用胶囊机器人进行肠胃、食道等部位的检查是未来消化道疾病筛查的主要发展方向。”天津大学机械工程学院副教授宋智斌介绍。

只要吞下一颗小小的胶囊机器人，它们就可以展开一场奇幻的人体旅行，并且在消化道中拍摄数十万张高清图像，清晰地传送到医生眼前。检查结束后，胶囊机器人就会随肠道蠕动被排出体外。

据了解，胶囊机器人的研制起源于上世纪末，从第一粒胶囊机器人首次进入人体拍到消化道图像后，胶囊机器人就开启了高速发展模式。可以说，它是典型的医工交叉学科研究的成果。

胶囊机器人采用先进的图像采集技术以及射频无线传输技术。而且近些年，随着图像技术的进步，胶囊机器人采集图像的像素不断提升。目前还有的胶囊机器人采用双镜头设置，视角达到惊人的344°，智能变频帧率4—35帧/秒，分辨率达到360×360，可帮助医生轻松看清胃肠内壁表面组织的细节。

根据胶囊机器人在人体的运动方式不同，其

主要分为依靠肠道蠕动的被动胶囊机器人和通过外部磁场牵引的主动胶囊机器人两种。

“最初的胶囊机器人都是被动的，就像是随波逐流的小船，走到哪拍到哪，因此难以全面获取胃肠的图像信息，易出现漏检现象。”宋智斌说，“而主动胶囊机器人则通过外部引导，可以‘指哪拍哪’，因此能更全面地获得胃肠图像。”

不过，目前市面上大多数胶囊机器人仅用于获取图像信息，而缺乏采集样本的能力。但当遇到可疑病灶时，活检是必不可少的。虽然也有一些活检胶囊机器人，但由于结肠组织的柔软性，在获取肠道组织的同时避免撕裂和粘连仍然是一个挑战。

“这就好像把肉放在案板上切时非常容易，而如果肉是挂着的，切起来就困难多了。”宋智斌介绍，为了解决这个难题，科研团队提出为活检胶囊机器人安装高速旋转刀片的采样新策略：高速旋转的锋利刀片，能在可疑组织不动时迅速将其切割。

为了实现这个想法，科研团队还为这款安装高速旋转刀片的新型胶囊机器人安装了一个小小的永磁体，通过外部磁场来控制其运动。高速

旋转刀片则由一个旋紧的螺旋弹簧激活，这种螺旋弹簧可以提供比马达或同等质量的磁铁更强劲的瞬时动力，同时可以有效避免运动控制和活检操控之间的相互干扰。

此外，科研团队还设计了一个触发机构，使用鲍登线缆传递触发力实现活检。为避免误触发，扳机力保持大于指定阈值，并可通过安装在操作端的力传感器对医生施加的触发力进行实时监测。活检机构及触发机构的设计还考虑了多次活检的潜在需求，可进行不同部位的活检采样。

宋智斌介绍，使用时，活检胶囊机器人首先从肛门进入结肠，在外部磁场的驱动下在肠道内运动，通过视觉图像传输探寻并靠近可疑组织，移动触发器操作端中的滑块就可以拉动鲍登线缆进行触发采样。显示面板可以实时显示触发力度，以确保安全性。触发结束后活检刀具可重新恢复到初始状态，准备下一次活检。

未来机器人操作将更精准可靠

相比其他机器人，我国胶囊机器人的研究起步并不算晚，经过近20年的发展，我国研发的胶囊机器人已经基本上达到了与国外并跑的水平，并且在国内的上百家医院得到了应用推广，在胃肠道疾病的检查，特别是在消化道癌症的早期筛查方面发挥了重要作用。

2012年我国率先研发了机械臂式磁控胶囊系统，通过机械臂操控外部强磁性永磁体，实现了胶囊机器人的高精度运动导航，为胶囊机器人便利使用提供了有效的平台。

“虽然胶囊机器人近些年取得了快速发展，但目前其功能仍然仅仅局限于图像采集及传输，在发现可疑组织后仍然要通过传统内窥镜进行活检，或许这也是大家更多地将其称之为‘胶囊内窥镜’的原因。”宋智斌认为，加入活检功能，使胶囊机器人能够完成有效的操作，才使其更接近“机器人”的概念，“这会进一步提高胃肠疾病诊疗水平，也是胶囊机器人未来的发展方向”。

此次，天津大学团队在该方向上首次提出了高速切割结肠内可疑病变组织，避免现有活检方式存在组织撕裂的问题，可实现一次检查、多次活检的功能，为未来具有活检功能的胶囊机器人临床应用提供了技术支持。

未来随着手术环境同步定位和测绘技术的发展，活检胶囊机器人移动的同时，结肠的3D地图可以被同步构建，并且活检胶囊机器人的位置和姿态也将被记录在地图中，可以进一步辅助胶囊机器人的活检操作，提升活检的可靠性。

延伸阅读

一颗胶囊，便可进行胃肠同检

近日，由重庆金山科技(集团)有限公司(以下简称金山科技)拥有完全自主知识产权的RC100型全自动导航胶囊机器人(以下简称RC100)亮相第二十二届中国国际投资贸易洽谈会。

别看这一粒小小的胶囊，功能却十分强大。不仅能实现自动化、智能化、信息化胃一体检测，而且其超高清成像、超大视角等，有效改变了图像质量低的现状，避免了漏诊、错诊。

RC100是如何工作的？检查效果如何？可以实现远程探查吗？

“受检者做好清肠准备后，喝水充盈胃部，在检查床上侧卧吞下胶囊，随即平躺即可。”金山科技工作人员介绍，RC100可按照设定的轨迹，对胃部6大部位14个位点进行全自动扫描式检查。在该胶囊机器人内镜视野下，胃部组织一览

无余。“胶囊的检查过程全自动，若发现可疑病灶，还可切换成手动模式，抵近精查。”金山科技工作人员介绍。

只需短短10分钟，就能完成胃部检查。“RC100不仅拥有解放医生双手的自动化检查模式，还配备智能辅助阅片系统，实现图片冗余剔除及异常图片提示，极大节省了医生阅片时间。配合胃肠一体磁控胶囊内镜NC100，一颗胶囊，便可进行胃肠同检。”金山科技工作人员介绍，值得注意的是，金山科技整合联通与华为的5G通信技术，搭建了全球5G智慧医学诊疗中心。RC100可以通过5G远程操控，实现非接触检查，可实现患者在家门口的基层医疗机构就诊，数据实时传输到中心医院，医生远程阅片，医患云端问诊、交流。

旧药新用，助力控制细菌感染

◎本报记者 金凤  
通讯员 谭鑫 张前

人体做完手术后，往往容易出现慢性感染，特别是糖尿病患者，伤口处更容易感染，如何控制细菌，以防其“兴风作浪”，是一个医学难题。近日，科技日报记者从南京邮电大学获悉，该校汪联辉教授和宇文力辉副教授团队与多位学者合作研究，通过降低感染部位的氧气含量，调控细菌代谢，最终激活药物以消除细菌感染。相关论文近日发表于国际学术期刊《自然·通讯》。

“当细菌‘抱团’后，他们的外层会形成一层胞外基质膜，包裹着众多细菌，这就是生物膜。”该论文第一作者修尉峻博士介绍，靠近生物膜表层的细菌因为代谢活性比较高，对抗菌药物敏感，而深层的细菌因为代谢活性比较低，对抗菌药物会产生独特的防御功能，使得普通的抗生素无法发挥作用，易造成手术后感染复发以及长期慢性感染。

“脸上长出的痘痘涂了痤疮膏后，好了一阵子，又复发了；糖尿病患者足部并发症，溃瘍形成后很难愈合，这都是生物膜中深层的顽固性细菌在作怪。”修尉峻说，团队在针对甲硝唑的研究中发现，无论是单一使用甲硝唑，还是其他普通的抗生素，或者两者一起使用，治疗生物膜中深层的顽固性细菌效果均不理想。

不过，团队在开展光动力治疗的相关研究时发现，光动力治疗由于消耗氧气，能抑制细菌的代谢，使得深层的顽固性细菌对甲硝唑更敏感。这样一来，甲硝唑可以更彻底地消灭生物膜内顽固性细菌。

研究中，团队构建了一种由透明质酸、光敏剂二氢吡吩和甲硝唑组成的纳米试剂，用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜感染的治疗。该纳米试剂能在生物膜中酶的作用下降解，释放二氢吡吩和甲硝唑。在光照下，二氢吡吩能够将氧气转化为活性氧，后者可以杀死生物膜表层的活性菌，并加剧生物膜的缺氧状态，诱导耐甲氧西林金黄色葡萄球菌产生硝基还原酶，该酶可将甲硝唑转化为杀菌活性的咪唑片

段，从而高效清除生物膜内部细菌，并抑制生物膜的再生长。

“二氢吡吩已被用于肿瘤治疗，甲硝唑也是常用药，是使用成熟的治疗药物。而纳米材料

透明质酸具有的靶向药物释放性能，使治疗目标病灶的安全性有保障。这种旧药新用的‘纳米药’模式未来投入转化周期可能会比新药更快。”修尉峻说。

