

孕妈妈一滴血或可预测胎儿先心病风险

◎本报记者 代小佩

如何预测胎儿罹患先天性心脏病(以下简称先心病)的风险?也许用孕妈妈的一滴血就可以。

复旦大学多学科团队与上海交通大学医学院附属新华医院合作研究发现,孕早期母亲的血浆蛋白标志物可预测胎儿先心病的发生。日前,欧洲分子生物学组织(EMBO)旗下权威期刊《恩博分子医学》杂志发表了相关研究成果。论文共同通讯作者、复旦大学人类表型组研究院副院长丁琛研究员表示,研究团队未来将会在更大范围的人群中,验证该预测模型的效能,并研发相关检测试剂盒。

先心病发病率高但预测困难

出生缺陷是许多准爸妈担忧的问题之一,严重的出生缺陷甚至会导致婴幼儿死亡和先天残疾。目前已知的出生缺陷病种超过8000种,且病因复杂,多数病种的发病机制尚不明确。防治出生缺陷始终是世界性难题。

先心病是指胎儿时期心血管发育异常引起的先天性疾病,其危险因素包含先心病家族史、心外畸形、孕妇罹患糖尿病、不良妊娠史等。《中国心血管健康与疾病报告2022》显示,先心病在全国多地均位居新生儿出生缺陷首位。另一项评估中国新生儿先心病检出率及空间分布特征的分析结果显示,全国新生儿先心病检出率持续上升,从1980—1984年的0.201‰上升到2015—2019年的4.905‰。

丁琛介绍,目前全球范围内还没有很好的预测先心病的手段。“一般是在孕妈妈孕中期时,通过超声检测评估孩子的心脏状况,或等孩子出生后通过超声心动图评估,有的可能还需要使用心导管和心血管造影检查进行诊断。但孩子出生后再发现先心病为时已晚,失去了在胎儿阶段进行早期干预的机会。”丁琛说。

论文第一作者、复旦大学人类表型组研究院博士生殷亚楠介绍,目前的先心病诊断手段也都存在一定的局限性。如胎儿超声心动图可能会受到孕妇肥胖程度、超声设备的分辨率以及检测者的经验和专业技术等因素影响;多层螺旋CT及X线检查具有一定的放射性;磁共振成像耗时较长等。此外,还有一种手段是利用MicroRNA评估胎儿心脏健康程度的分子检测技术,但其预测效能还不足以广泛推广至临床。

血液识别或成突破口

有没有一种方法能更早、更快、更准确地预测先心病的风险?基于既往研究经验,研究团队猜想,孕妈妈的血液里或许藏着这个问题的答案。

这一想法的产生与蛋白质在人体内扮演的角色有关。“蛋白质是生命活动的真正执行者,人体是否罹患某种疾病,与蛋白质密切相关。而血液中有多种具有不同类型的蛋白,细胞的新生、衰老、死亡、分裂等都与



医护人员细心呵护先心病患儿。

血液紧密相连。因此通过血液可以检测到器官的特定蛋白。”丁琛说。

在临床上,这样的例子有很多。比如,当肝细胞发生炎症、中毒、坏死等时,会造成肝细胞的受损,肝细胞内的转氨酶便会释放到血液里,使血清转氨酶升高。

目前一些研究发现,母亲体内的内环境变化以及血液中各种蛋白质浓度或活性的改变,有可能影响到胎儿心脏的发育。同时,胎儿心血管系统的结构和功能发育缺陷,也可能反映在母体外周血的蛋白质组成中。“因此,检测母亲孕早期的血液中蛋白构成的变化,可能有助于建立一种客观的诊断方法,进一步完善先心病宫内的早期诊断,提高先心病的预测效能。”殷亚楠说。

基于以上假设,研究团队招募了207名孕妇开展病例对照研究,其中包括104名生产过先心病患儿的母亲作为病例组,以及103名生产过健康婴儿的母亲作为健康对照组。研究团队拿到了两组人群妊娠早期(10—12周孕龄)采集的血浆样本,通过回顾性研究对这些样本进行了蛋白质组学分析。

结果发现,病例组与对照组之间存在显著差异。研究团队使用机器学习方法建立了一个高灵敏度且具有特异性的蛋白质组模型作为诊断工具,该模型的灵敏度和特异性都在90%以上。一系列测算研究表明,该模型有较好的诊断价值。论文共同通讯作者、上海交通大学医学院附属新华医院孙锐教授认为,这项工作为先心病研究者提供了非常有价值的蛋白质组学资源,有助于进一步探索先心病发病机制,并为潜在的治疗策略提供线索。

预测模型还需验证完善

目前,上述预测模型涉及数十种蛋白质组,数千种

蛋白。由于涉及蛋白质种类很多,直接将这个模型应用于临床的话,预测成本太高。

丁琛说,研究团队接下来的重点研究方向,就是把蛋白质标志物从数千种上百种,降低到几种甚至一两种,从而实现在不降低预测效能的情况下,通过少数几种标志物就可进行风险预测,推动这一成果应用于临床。

研究团队希望将来预测胎儿先心病的风险,就像通过绒毛膜促性腺激素(HCG)检测怀孕一样,简单、准确、高效。“当然,这还有很长的路要走,急不来。”丁琛表示,将研究成果推广到临床前,还要从两方面进行突破。首先,需要大量样本和长期的时间对现有预测模型进行验证和完善。其次,在完善模型之后,还需要有经验的团队展开临床方面的研究,如招募有效的志愿者,进行前瞻性、大队列的研究设计。

丁琛说:“因为我们的研究结果最终将影响医疗决策,因此,一定要非常严肃认真进行验证,按照科学规律开展前瞻性、多中心的临床试验。要通过严格的循证医学研究筛选出用于预测胎儿先心病的标志物,让这个预测模型的准确率提高并经得起考验。”

殷亚楠介绍,接下来,研究团队计划在更大范围的人群中验证该模型的效能,进一步研究蛋白质组模块与先心病表型亚组的匹配现象,并对发现的共同蛋白质组学特征进行机制研究。同时,团队还计划推动研发相关检测试剂盒,助力实现“滴血识别”的可能,降低单次检测成本并提高其可及性,提升我国先心病筛查的能力。

此外,丁琛特别说明,这个模型是用于预测先心病风险,而不是用来诊断疾病。研究的本意是预测到先心病风险后,通过早期积极的、科学合理的干预来降低风险,让胎儿更健康,而不是放弃这个胎儿。“我们认为,哪怕风险是存在的,也可以通过干预将风险降到最低,甚至逆转不良结局。”丁琛说。

医线传真

从基因入手解偏头痛之忧?

专家表示可能仅对部分患者有效

◎本报记者 华凌

与高致死率的疾病相比,偏头痛似乎算不上什么大病。可它一旦发作起来,就如同《西游记》里孙悟空被施了紧箍咒一般疼痛难忍,频繁发作的偏头痛更是令人痛苦不堪。据世界卫生组织统计,全球每10人中,就有1人饱受偏头痛的折磨。

日前,发表于《自然·遗传学》的一项研究成果介绍,研究人员对130万人的基因组进行分析,发现了44种与偏头痛相关的基因位点。这可能会为偏头痛带来一种新的治疗方法,比如在此基础上研发抑制相关基因编码蛋白质的药物。

对此,科技日报记者采访了北京大学第一医院神经内科副主任、主任医师孙永安博士。他表示:“偏头痛可能与离子通道基因、五羟色胺代谢基因、多巴胺代谢基因、血管病相关基因、炎症因子基因和性激素受体基因等相关,但是只有部分患者的偏头痛是由基因突变导致的。因此,这种新疗法可能只对这一部分偏头痛患者有效。”

当偏头痛发作时,大脑处于怎样的状态?“偏头痛是一种常见的脑部疾病,通常局限于头颅上半部,包括眉弓、耳轮上缘和枕外隆突连线以上部位。其特征是中重度的单侧头痛发作,常伴有恶心、呕吐、畏声、畏光、流眼泪、打哈欠等症状。”孙永安介绍,有大约三分之一的患者在偏头痛发作前或发作早期伴有先兆。最常见的是视觉症状,但也可能出现感觉异常、言语障碍或是两者兼有。如果先兆是肢体无力,则可能为偏瘫性偏头痛。

偏头痛的发病率高、病程长,在神经系统疾病负担中位居第二位。其病理主要和神经血管变化有关。发作时,患者的颅脑血管会出现异常的收缩或扩张,这是引起偏头痛的重要原因。另外,偏头痛与三叉神经血管复合体的病变也有相关性。

孙永安介绍,引发偏头痛的原因有很多,主要包括遗传因素、内分泌与代谢因素、饮食与药物因素、精神因素、生活方式或环境因素等。有数据表明,约60%的偏头痛患者有家族史,其亲属出现偏头痛的风险是一般人群的3—6倍。“受遗传因素影响,如果父母中有偏头痛患者,子女患有偏头痛的概率可能较高。”孙永安说。

有研究发现,女性的偏头痛发病率明显高于男性,多在青春期和女性月经期反复发作,妊娠或绝经后将减少或停止。这也提示了该疾病与内分泌和代谢因素密切相关。在饮食与药物方面,咖啡、浓茶、酒精饮料、含苯乙胺的巧克力等容易刺激大脑神经,引起偏头痛;奶酪以及热狗、熏肉等含亚硝酸盐的肉类,在一定程度上也可能加重患者的症状。

目前,偏头痛发病的根本原因尚不清楚。近年来,血管神经压迫学说认为,偏头痛产生的原因是血管对神经造成压迫形成压迫点,进而产生粘连。当受到外界各种诱发因素影响时,压迫点可能释放出某种致痛物质,刺激神经,从而引发疼痛。

对于偏头痛的治疗,临床上还是以控制头痛症状为主要目的。孙永安介绍,在偏头痛发作期,轻中度患者单用非甾体类抗炎药(NSAIDs)可能有效,如果无效可再用偏头痛特异性的药物。“预防偏头痛最有效的方法是保持良好的生活习惯。要保持规律作息、充足睡眠、良好心态,避免过度疲劳、精神紧张、压力过大、失眠和情绪波动,同时还要戒烟酒。”孙永安说,大多数的偏头痛患者预后良好,且偏头痛可能会随年龄的增长而逐渐缓解。部分患者在60—70岁时,偏头痛将不再发作。



强直性脊柱炎 精准治疗有了新思路

科技日报讯(记者张强 通讯员马可云)强直性脊柱炎是一种主要累及中轴骨骼的慢性自身免疫性疾病。1月1日,记者从海军军医大学第一附属医院获悉,该院关节骨病外科徐卫东教授团队发现并探索了CD99-G1中性粒细胞在强直性脊柱炎免疫紊乱介导的异位骨化过程中的分子机制,为揭示强直性脊柱炎病理骨化的发病机制提供了新视角。相关研究成果在线发表于国际期刊《风湿病年鉴》。

据了解,强直性脊柱炎会在人体的髋关节、骶髂关节及脊柱发生炎症侵蚀。除了引起患者长期腰背部疼痛、髋关节不适外,还会导致患者关节及脊柱的骨化,致使患者出现髋关节强直和脊柱驼背畸形,给患者带来沉重负担。多种生物制剂和非甾体抗炎药物的出现及临床应用,使得强直性脊柱炎患者的炎症性疼痛能获得短期缓解,但病理骨化过程仍无法逆转。当前学界认为,强直性脊柱炎的脊柱骨化起源于起始点,即肌腱、韧带在骨的附着点。免疫细胞在强直性脊柱炎的病理进程中发挥重要作用,但其在脊柱起始点病理骨化中的作用机制仍不明确。

徐卫东团队利用单细胞测序技术,在国际上首次成功解析了强直性脊柱炎原发部位脊柱韧带附着点处组织的单细胞转录组图谱,并发现了一类具有与疾病进展强相关性很高的固有免疫细胞亚群——CD99-G1中性粒细胞。随后,团队深入探究该类细胞的功能,综合采用免疫荧光、流式细胞、免疫组化、基因干扰等分子生物学技术,发现了其在强直性脊柱炎免疫紊乱介导的异位骨化过程中具有关键作用。

该研究系统揭示了强直性脊柱炎原发病变部位——起始点内部的细胞图谱,发现并探索了CD99-G1中性粒细胞通过诱导间质干细胞成骨分化,促进起始点部位异常骨化的分子机制。这将为强直性脊柱炎的精准治疗提供新的思路。

本版图片由视觉中国提供

可智能感知血糖波动 动态调节药物释放

长效胰岛素制剂有望实现“一次给药一周有效”

科技日报讯(洪恒飞 柯溢能 记者江耘)降低用药频次、延长药物效果,糖尿病患者这一期盼正逐渐成为现实。近日,记者从浙江大学获悉,该校药学院、金华研究院顾臻教授和王金强研究员团队研发出一款长效胰岛素制剂。该制剂由胰岛素和葡萄糖响应性高分子形成的白色粉末状复合物制成,通过皮下注射能够智能感知血糖的波动,动态调节胰岛素的释放率,实现对血糖长时间的调控。相关成果发表在《国际期刊》《自然·生物医学工程》上。

国际糖尿病联盟数据显示,我国糖尿病患者已超1.4亿人。在现有的治疗模式

下,糖尿病患者通常需要配合日常饮食以及规律注射胰岛素,维持空腹血糖和餐后血糖平稳。一旦胰岛素用量过多,便可能导致低血糖;若操作不规范,还可能导致出血、漏液、结节等。

人体的β细胞能感知葡萄糖浓度,并相应地通过调控胰岛素的分泌,来调整体内葡萄糖的代谢速度。依据这一原理,顾臻和王金强团队通过仿照β细胞的功能,尝试研制长效智能胰岛素。

“制成这一新型制剂的复合物由葡萄糖酸修饰的重组人胰岛素,与苯硼酸修饰的聚赖氨酸紧密结合而成。”顾臻介

绍,其中的苯硼酸类似于八爪鱼的“吸盘”,可将葡萄糖酸修饰的胰岛素牢牢抓住,改变以往胰岛素储库制剂易泄漏、治疗不长久的困境。在正常血糖条件下,复合物会缓慢持续释放少量胰岛素,从而维持基础血糖的稳定。当血液中的葡萄糖浓度升高时,葡萄糖可以竞争性地与苯硼酸结合,进而将胰岛素迅速释放,让血糖回到正常范围。

“这种胰岛素制剂目前已在小鼠和猪身上成功验证。”王金强说,“现有实验中,我们能通过一次给药让30千克的I型糖尿病模型猪维持一周以上的正常血糖,并

且没有出现低血糖的症状。”

王金强还介绍,注射或植入用的包含有生物材料的药物制剂或器件,其用材一般会诱导纤维囊的形成,影响制剂和器件发挥功能。研究团队通过实验发现,此次研发的新型制剂,通过皮下注射后会在脂肪层快速形成一个黄豆粒大小的药物储库。随着胰岛素的缓慢释放,相关高分子材料也会被快速吸收,不会形成囊状物。

顾臻表示,团队正在推进该制剂临床试验的申请。未来,打一次胰岛素管一周,甚至在更长时间范围内安全平稳控糖或将成为现实。

学科交叉融合为免疫学带来创新活力

◎本报记者 陈曦

免疫学与其他学科交叉融合,正在成为免疫学领域的新趋势。这一趋势不仅拓展了免疫学的研究边界,还为该领域的快速发展带来了创新活力。记者从南开大学获悉,由中国免疫学会主办、天津市免疫学会协办、南开大学免疫学研究所承办的“免疫学前沿交叉论坛”近日在南开大学举行,该论坛展示了多学科交叉对免疫学创新的巨大促进作用。

作为当下生命科学领域备受关注的交叉学科,免疫学理论和方法的每一次突破,都会极大地促进医学和生命科学的发展。免疫学研究揭示了生命活动的基本规律,解析了多种疾病的发病机制,促进

了相关医药产业发展,保障了人口和环境健康。随着研究的不断深入,免疫学领域正在面临越来越多的挑战,如疾病的复杂性、治疗的个性化需求、新型药物的开发等。

“面对这些挑战,多学科的融合能够激发免疫学新的研究思路和技术革新,为这些挑战提供全新的解决方案。通过将化学、药理学、材料科学、临床医学、神经科学和生物信息学等多个学科的研究方法和思路引入免疫学,我们能更全面地理解免疫系统的工作原理,以及免疫应答在健康和疾病中所扮演的角色。”南开大学免疫学研究所副所长张松举例说,“比如生物信息学和人工智能的应用,不仅提高了我们对免疫研究数据的分析能力,还提供了独特的视角来解读复杂的免疫反应,进

而推动免疫学的发展。”

国家卫生健康委员会副主任、南开大学免疫学研究所所长曹雪涛院士在演讲中强调了免疫学领域的核心问题,展示了其团队在免疫学与结构生物学、细胞生物学交叉领域的成果,并围绕免疫应答与免疫治疗的新进展这一热点问题进行了介绍。“团队近期取得了一系列新进展。其中包括异质核糖核蛋白A2B1(hnRNPA2B1)可用于识别致病性DNA,进而在启动干扰素IFN-α/β产生以及增强依赖性抗病毒信号STING传导中起到重要作用。与hnRNPA2B1类似,铯钾受体TLR3也是细胞内的模式识别受体,它能够通过体内生物进程依赖的方式识别细胞外RNA并调控固有免疫。”曹雪涛表示,

该工作的顺利进行得益于免疫学与结构生物学、细胞生物学的深度交叉。

中国工程院院士、陆军军医大学全军免疫学研究所所长吴玉章强调了肿瘤治疗中免疫系统的重要性,以及肿瘤免疫治疗中免疫系统的调控作用与新技术手段创新的前瞻性。“目前,免疫检查点靶向治疗、过继性转输T细胞治疗、癌症疫苗以及免疫联合立体定向放射治疗(ISABR)等当今世界最前沿的肿瘤免疫治疗方法,都凸显了免疫学与合成生物学、医学、诊断学等学科交叉的重要性。”吴玉章表示,肿瘤耐药性、基因编辑细胞的可控性、个性化肿瘤疫苗的制备和自身免疫,是目前免疫治疗领域亟待解决的难题。相信学科交叉及新技术交叉运用,能够为攻克这些免疫学难题提供重要思路。