

“冷冻单胚移植”成功与风险并存

■本报记者 李惠钰

近年来,随着“试管婴儿”体外囊胚培养技术的迅速发展,以及单胚移植观念的日益普及,单囊胚移植策略引起广泛热议和推荐。但由于缺少充分和系统的科学依据,国际上的临床应用仍存在一定的疑虑和限制。

不久前,国际医学期刊《柳叶刀》(The Lancet)发表了一篇题为《体外受精冷冻单囊胚移植与新鲜单囊胚移植的比较》的最新研究成果,揭示了冷冻单胚移植可以显著提高胚胎的着床率,为单囊胚移植策略提供了极具价值的循证依据,该成果也是“全胚冷冻策略”的又一重大突破。

“试管婴儿”过程中的胚胎移植策略,是临床生殖领域的重要研究热点。上述研究虽为冷冻单胚移植奠定了一定的科学依据,但临床应用仍需因人而异。

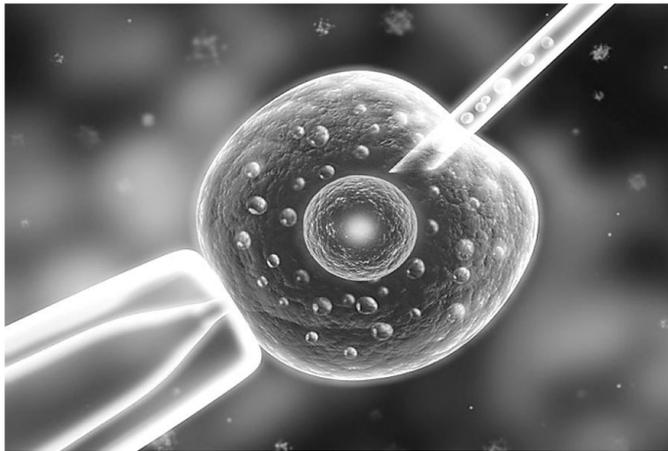
提高成功率有证可循

目前,全国有超过5000万不孕不育患者面临生育问题,即平均每8对育龄夫妇中就有1对面临生育方面的困难,不孕不育率接近15%。辅助生殖技术的出现,给很多不孕不育家庭带来了希望。

胚胎移植是“试管婴儿”过程中的关键一步,上述研究中提到的“全胚冷冻策略”就是一种全新的胚胎移植理念,即冷冻全部的胚胎,不进行促排卵周期的新鲜周期移植,而是全部用于择期的生理周期的解冻胚胎移植。

不过,这个方案一直缺少高质量的循证证据和临床结局观察,存在很大的争议。近年来,我国组织了多项全国多中心的随机对照临床研究,致力于论证和分析不同人群冷冻胚胎移植和新鲜周期移植的结局,并获得了宝贵的临床研究成果。

在此项最新研究中,中美科学家合作制定了“冷冻与新鲜单囊胚移植的有效性”与“安全性研究”方案,并在21家临床中心展开大规模临床研究。研究共纳入接受胚胎移植(试管婴儿)治疗的1650例不孕受试者。结果发现,与传统的新鲜单囊胚移植比较,全胚冷冻后的单囊胚移植可显著提高胚胎着床率、妊娠率及活产率,以及单胎新生儿的出生体重,显著改善了“试管婴儿”的母婴安全和临床结局,为单囊胚移植策略提供



了极具价值的循证依据。

“冷冻胚胎移植与新鲜胚胎移植两种方式孰优孰劣,哪一个临床妊娠率更高,一直存在着争议,不同地区、不同患者群体的不同研究得出的结论不尽相同,缺少高质量的循证学证据来支持。这一全新的研究成果或许能够给我们带来更明确的指导。”首都医科大学附属北京朝阳医院生殖医学中心主任李媛评价道。

李媛对《中国科学报》分析,冷冻后的单囊胚移植的成功率更高,一方面是因为与卵裂期的胚胎相比,发育到囊胚的胚胎发育潜力更好,胚胎遗传物质正常的概率更高,故而着床的几率更大,后续胎儿的生长也会更加顺利。另一方面,冷冻后再进行择期的胚胎移植可以有效避免新鲜周期移植存在的不利于胚胎着床的因素。

胚胎着床是一场“硬仗”

实际上,胚胎着床是一个复杂且涉及众多生物机制的程序化过程,其中最为重要的两个因素就是胚胎质量和子宫内膜容受性。

李媛解释,胚胎质量与卵子及精子质量直接相关,也与整个胚胎体外培养体系的水平相关。而子宫内膜容受性,即子宫内膜对胚胎的接受能力,也会受到激素

水平、黄体功能、子宫内膜炎症或输卵管积水等多种因素的影响。

“当两者都处于较好状态,且都处在能够着床的时段,也就是专业上所说的‘种植窗’打开时,着床才能顺利完成。”李媛说,“胚胎本身的质量若不佳或是胚胎染色体本身存在异常,对于胚胎着床这场‘硬仗’来说,就存在了先天的不足,着床成功的几率大打折扣。”

另一方面,子宫内部环境若存在问题,也会对着床过程造成巨大影响。具有多年临床经验的李媛发现,宫腔粘连、子宫内膜息肉、子宫粘膜下肌瘤等问题,都会不同程度地影响子宫内膜对于胚胎的接纳能力。另外,如高胰岛素血症、高泌乳素血症、甲状腺功能异常等内分泌方面的因素,或自身免疫性疾病及环境、情绪等方面的影响,也会影响胚胎着床的过程。

“而具体要选择冷冻胚胎移植还是新鲜胚胎移植,除了现有的这些科学方面的依据,更要根据每一位患者本身的条件来决定。”李媛说,例如存在卵巢过度刺激的风险,子宫内膜的情况不适合胚胎着床或者合并其他疾病需要治疗后再妊娠的患者,就应该选择全胚冷冻后再择期移植。

对于移植胚胎的个数,大多数情况下生殖中心会建议患者移植1~2个胚胎。同时移植两个胚胎可以有效提高试

管婴儿的着床率,患者们更希望移植一次就能够成功,因而会更倾向于两个胚胎同时移植。

“不过,从专业的生殖医生的角度来看,获得单胎、足月、健康婴儿的出生才是试管婴儿治疗的最终目标。”李媛提醒道,双胎移植会伴随着更高的多胎风险,从而产生更多妊娠过程中的相关风险以及新生儿并发的发生风险,也会给医疗健康体系和家庭带来巨大的经济负担。

个体化治疗成发展方向

“冷冻单胚移植”或可显著改善试管婴儿成功率,但也并非没有任何风险。研究人员观察到,多囊卵巢综合征不孕患者接受冷冻胚胎移植后,子痫前期发病率要高于新鲜胚胎移植组。虽然组间无统计学差异,但冷冻胚胎移植组的患者中发生了更多死胎和新生儿死亡病例。

研究人员表示,这也给该方案的临床应用提出重要警示,为胚胎培养和低温冷冻技术提供了更为广阔和深刻的研究探索空间。但值得注意的是,关于冷冻胚胎移植带来的母体和胎儿的安全性问题,仍需更多的临床和基础研究进行深入的探讨。与此同时,也有专家表示,“全胚冷冻”会增加患者治疗的费用和时间,可能增加患者的心理压力及经济负担,这也是医疗实践中需要考虑的问题。所以,对于临床上普遍治疗策略的推广,还需要慎重。

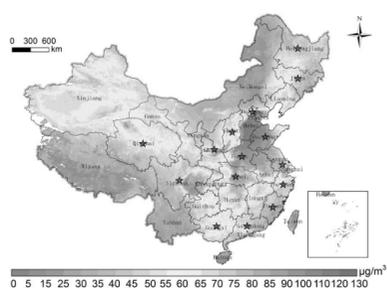
要根据每一个患者的临床特点,充分进行评估后选择最适合患者的临床方案,这也是精准医疗的意义所在。

李媛认为,试管婴儿的治疗过程中,存在着很多可以优化从而提高治疗效率、改善患者成功率的地方。目前对于试管婴儿的治疗流程和很多疾病的治疗相似,存在千人一面的现象,今后的发展方向必然会向着更加个体化的治疗方案发展,在共性中把握个性。

“比如更适合个体的促排卵方案、预处理方式以及黄体支持方案,甚至是每个患者的移植时间都可能因每个人的特质来作出个性化的决定。同样的,对于胚胎的筛选,也会发展出更多无创、高效的方法,对每一个胚胎都进行个性化的针对遗传物质的评价,找到更合适的胚胎进行移植。”李媛说。

新知

长期暴露于PM2.5 糖尿病发病风险升高



2004~2015 年全国PM2.5浓度平均值和研究人群所在省/直辖市的空间分布
刘芳超供图

近日,中国医学科学院阜外医院/国家心血管病中心教授鲁向锋和美国埃默里大学教授Yang Liu团队的研究发现,长期暴露于室外高浓度PM2.5可显著增加我国人群糖尿病发病风险,PM2.5浓度每升高10微克每立方米,糖尿病发病风险增加15.7%。该项研究成果发表在环境科学领域杂志《国际环境》(Environment International)。

据介绍,这是一项在我国南北方15个省市城乡居民中开展的大型前瞻性队列研究,共纳入了8.8万人。该研究利用国际先进的卫星遥感反演技术计算了每位研究对象2004~2015年的室外PM2.5暴露平均浓度。数据显示研究人群PM2.5平均浓度在38.1至108.5微克每立方米之间。研究发现随着长期PM2.5暴露

浓度的升高,糖尿病发病风险显著增加,每升高10微克每立方米,风险增加15.7%。结果还显示,空气污染对糖尿病的危害在中青年、女性、非吸烟者、体重正常人群中更为明显。

全球范围内,每年由糖尿病引起的死亡数约140万,其中19%发生在中国。而我国缺乏高浓度空气污染对糖尿病危害的证据。该研究首次报道了我国大陆地区PM2.5长期暴露对糖尿病发病影响,为PM2.5污染的长期健康危害提供了新的证据。

当前我国空气污染形势依然严峻,长期、持续的空气质量改善将有助于我国人群的糖尿病防治进而降低疾病负担。

(张思玮)
相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.069>

化疗联合细胞免疫治疗 可改善晚期胃癌预后

近日,首都医科大学附属北京世纪坛医院教授任军团队经过前瞻性临床研究,证实细胞免疫治疗联合化疗模式可显著提升晚期胃癌临床疗效,延长总体生存期,并揭示了循环肿瘤DNA(ctDNA)和T细胞受体(TCR)免疫组库与预后显著相关。相关论文发表在《临床肿瘤学》(Clinical Cancer Research)。

胃癌是我国最常见消化系统恶性肿瘤之一,往往在患者确诊时就处于晚期,丧失了手术机会。通常采用口服S-1联合顺铂以进行化疗。但是化疗效果不理想,毒副作用强。因此探索新型治疗模式,延长晚期胃癌患者的生存时间,仍是目前急需解决的难题。而肿瘤的免疫治疗是目前国内外研究热点,也是未来肿瘤临床治疗方向。

据了解,这项前瞻性临床研究着重探讨该模式是否可改善胃癌的预后。研究团队将晚期胃癌治疗分为四组,单纯S-1化疗组,S-1联合顺铂化疗组,DC-CIK细胞治疗联合S-1+顺铂化疗组。

研究结果显示,无论无进展生存时间、总生存时间,化疗联合细胞免疫治疗都高于其他三组,证明此治疗方法能显著改善晚期胃癌预后。

为了进一步揭示细胞免疫治疗肿瘤的机制,研究团队开展了系列研究,证实ctDNA分析可作为多功能生物标志物用于监测患者对DC-CIK细胞治疗反应。本次研究中,研究团队发现用DC-CIK细胞治疗后,63.3%的患者ctDNA突变的数量和频率减少,进一步说明了ctDNA体细胞突变基因频率的变化可以预测细胞治疗的效果。

研究团队还发现,T细胞受体(TCR)亚克隆的改变与细胞治疗的预后明显相关,TCR的变化提示化疗联合免疫治疗通过改善患者的淋巴细胞状态,发挥更好的抗肿瘤作用。(张思玮)
相关论文信息: DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2360

INNOVO平台支持北京医药健康事业发展

诺和诺德中国研发中心日前在京宣布启动INNOVO平台,通过开放式的创新合作模式,携手本土生物医药创新力量,共同搭建医药创新研发合作新生态。

北京生物技术和医药产业促进中心主任潘悦在启动仪式上表示,在加强全国科技创新中心建设的过程中,北京市将医药健康列为十大“高精尖”产业之一,并加快形成医药健康与新一代信息技术“双发动机”创新发展新动能。INNOVO开放创新平台将大力支持北京市“医药健康

三年行动计划”,推动科研力量与跨国公司技术优势的深度融合,进一步加快原始创新成果的转化应用。

据了解,INNOVO平台将聚焦糖尿病、肥胖症、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病、慢性肾病等重点疾病领域的创新发现,并寻找与蛋白质工程和制剂、寡核苷酸和干细胞治疗相关的创新平台与技术。诺和诺德将与本土科研机构与初创企业紧密合作,并提供资源、技术和平台支持,加快创新药物开发进程,为患者提供更好的治疗方案。(李惠钰)

《国际过敏科学和鼻科学论坛》再推亚洲专刊

近日,《国际过敏科学和鼻科学论坛》(International Forum of Allergy & Rhinology)亚洲专刊启动会在武汉召开。启动会由专刊特邀客座主编、北京同仁医院教授张罗主持,全国20多位专家应邀参会。

张罗表示,这是继《国际过敏科学和鼻科学论坛》成功为中国出版一期学术专刊后,再次大胆尝试为亚洲出版专刊。未来计划征集来自中国、日本、韩国、新加坡等国家的文章,期待最新出版的文章能够反映亚洲过敏及鼻科学领域的最高水平。

据了解,本期亚洲专刊仍延续中国专刊的出版形式,纳入常规出版计划中的一期,期望让全球同道集中、全面地了解亚洲过敏及鼻科

学从流行病学、发病机制探讨,到诊疗等各个方面最新的研究进展,从而引发国际学术界对于亚洲在该领域研究成就的关注与重视。

《国际过敏科学和鼻科学论坛》出版方Wiley集团中国区市场总监王赫表示,Wiley致力于为中国各领域专家提供向世界集中展示杰出学术成就的舞台,让国际同行全面地了解中国最新的研究进展。

“以前,在鼻科领域我们是跟跑,现在可以与国际学界并排跑,甚至在个别领域可以领跑世界。”张罗期待中国鼻科专家继续努力,并勇敢承担起推动我国乃至全球在该领域的诊治进步,最终造福患者的使命。(张思玮)

超声内镜微探头将开启国产时代

■本报记者 张晶晶

提到胃镜、肠镜,或者B超检查,大家都不陌生。但超声内镜很多人却没有听说过。所谓超声内镜(EUS),是一种将内镜和超声相结合的消化道检查技术,与传统的光学内镜相比,超声内镜是一个顶端安装有微型高频超声探头的内镜导管。

当电子内镜插入人体腔后,医生可以通过内镜直接观察消化道黏膜病变,同时也采用超声内镜进行实时扫描,获得胃肠道的层次结构的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像,从而大大提高内镜或者B超对病变的诊断水平。

通常所说的胃肠镜,都是基于光学成像,为表面成像,穿透深度不够。超声内镜是其很好的补充,比如常规胃镜看到胃壁或者食道表面有一个凸起,超声内镜可以帮助医生检测到该凸起的深度浸润程度,对肿瘤分期有帮助。

相比传统的光学内镜诊断或X射线成像,超声内镜检测得到的信息丰富得多,相比穿刺检查也更方便安全。形象地来说,传统胃镜相当于给胃肠道“照镜子”,只能看见脏器内壁的表面情况,而超声内镜则相当于把探头伸进体内做B超。

南京医科大学第二附属医院肠病中心主任张发明向《中国科学报》介绍说,1980年,美国首次报道了应用超声与普通内镜相结合的检查方法在动物实验中取得成功,此后超声内镜器械不断发展和完善。它可对消化道管壁黏膜下生长的病变性质进行鉴别诊断,特别对较小肿瘤精确度高;另外,在超声内镜引导下,应用细针穿刺抽吸活检术也明显提高了病变的确诊率。目前,超声内镜下的介入性诊断和治疗已经是国内外内镜技术的热点之一。

但遗憾的是,国内各大医院使用的超声内镜80%以上是进口产品,大多为日本厂商生产。高端医疗器械技术难度大、研发周期长、投入大,让许多企业望而却步。但这种“国外有、国内无”的局面即将被打破,近日,中国科学院苏州生物医学工程技术研究所报道最新研发出一种适用于人体消化道和肠道病变检查的超声内镜微探头。

该所研究员崔峰向《中国科学报》介绍说,此次研发的超声内镜的核心部件是一个米粒大小的超声换能器。

“它是一个可以通过压电效应与逆压电效应,把超声波的机械能与电能相互转换的器件。所有的医疗超声仪器里面都有超声换能器,比如B超,有个探头在腹部或者颈部滑动,那个探头中的核心部件也是超声换能器。”崔峰说,“小而精”的超声换能器正是这支

新型试剂盒获批的背后

■本报记者 张思玮 通讯员 傅谭婷 陈明雁

故事还要从8年前说起。

2011年,北京协和医院检验科收到一起临床投诉。该院肾内科反映,1例糖尿病患者,短期内酶法肌酐检测水平波动大,尤其是急诊化验室和常规生化室结果偏差较大,而反映肾功能的尿素结果却一直稳定在高水平。肾内科医生怀疑肌酐检测的数据出现了偏差。

对此,北京协和医院检验科副主任、教授邱玲陷入了沉思:是实验室不同检测系统的系统偏差还是患者的标本留取不合格?是否有其他原因?

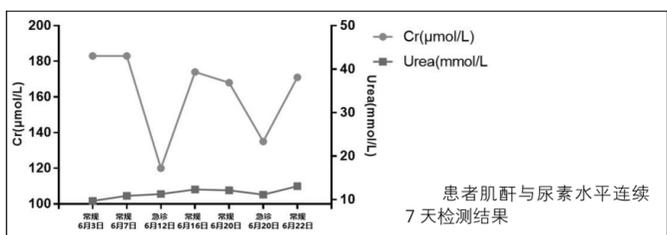
为此,检验科先将患者标本进行多种方法的复验,使用其他新鲜血作了不同仪器间的比对,发现这个现象是该患者的个例,很可能是因检测干扰导致。那么,干扰物到底是什么?邱玲马上与临床医生、临床药师积极沟通,了解患者病史和用药史,同时检索相关文献。最后她推测,可能是患者服用的药物羟苯磺酸钙(多贝斯)对酶法肌酐检测产生了明显的负干扰。随后,邱玲进行了体外添加实验,并在团队成员小范围内进行了体内实验,证实了上述推断。

能评价指标,国内超过70%的实验室采用肌氨酸氧化酶法测定肌酐。羟苯磺酸钙是微血管保护药物,常用于治疗和预防糖尿病性视网膜病和肾小球硬化症。

就上述问题,邱玲进行了深层次的思考:经文献和说明书调研显示,仅两种进口酶法肌酐试剂说明书中提到了该药物对酶法肌酐的检测干扰。那么,其他试剂是否也受到干扰?受干扰的程度如何?对临床的干扰程度到底有多大?药物羟苯磺酸钙是如何干扰酶法肌酐检测的?

邱玲带领其团队,与药剂科、肾内科专家在首发基金支持下展开深入系统的研究。在实验中,检验科邱玲、国秀芝等团队10位研究者以身试药,首次利用体内试验评价了药物干扰的剂量效应关系。研究显示,药物达到给药期间最低浓度时就已经显著干扰所有检测系统;药物浓度达到峰值时,不同试剂受干扰最大可达-60%。

在首发基金支持下,该研究团队通过卫健委临检中心正确度验证项目两次向全国300余家高水平实验室,发放含羟苯磺酸钙药物的验证样品,进一步证实了干扰在全国范围内的普遍性和严重性。团队还首次在国际上明确了羟苯磺



酸钙药物干扰肌酐检测的具体机制。基于对干扰机制的4种假设,团队派研究生赴迈克生物公司实验室完成验证实验。羟苯磺酸钙的结构与酶法肌酐试剂中的显色物质相似,也可以与反应产生的过氧化氢发生作用,从而导致了结果假性降低。团队还证实,该药物对基于同样检测原理的尿酸、甘油三酯等产生负干扰,并首次报道了该药物对游离脂肪酸、糖化白蛋白等的测定均会产生严重干扰。

科研发现不是终点。研究团队主动寻求临床研究的产业化转化,先后与中国体外诊断试剂行业的两大龙头企业迈

克公司与中生公司合作,对酶法肌酐试剂盒进行试剂配方的改良。

邱玲表示,所开发的抗羟苯磺酸钙干扰的酶法肌酐试剂,其抗干扰能力比进口试剂优越12.5倍,能从根本上解决患者因服用药物羟苯磺酸钙导致肌酐假性降低。团队还证实,该药物对基于同样检测原理的尿酸、甘油三酯等产生负干扰,并首次报道了该药物对游离脂肪酸、糖化白蛋白等的测定均会产生严重干扰。

“目前,在没有办法全面使用抗干扰试剂的情况下,患者如服用羟苯磺酸钙,建议停药3~5天后再来抽血查肌酐、血脂等指标,可以将干扰降到最低。”邱玲说。
相关论文信息:
DOI: 10.1097/MD.0000000000000905