

美国一项针对体外受精儿童进行的数据分析显示 有出生缺陷的试管婴儿可能更易患癌

■本报记者 倪伟波

自 1978 年全球首例试管婴儿诞生以来,历经 40 余年的发展,体外受精(IVF)技术从实验室逐渐走向大众视野。试管婴儿的出现,不仅为不孕不育症的治疗开辟了新途径,还让很多不孕不育的夫妇实现了“为人父母”的梦想。

目前,全球已有超过 600 万人通过试管婴儿技术出生。有研究预测,到 2100 年,借助 IVF 技术诞生的人数可能达到全球总人口的 3.5%(约 4 亿人)。

像任何新生事物一样,IVF 技术在给人类带来福音的同时,有关试管婴儿健康风险的担忧声音也不绝于耳。

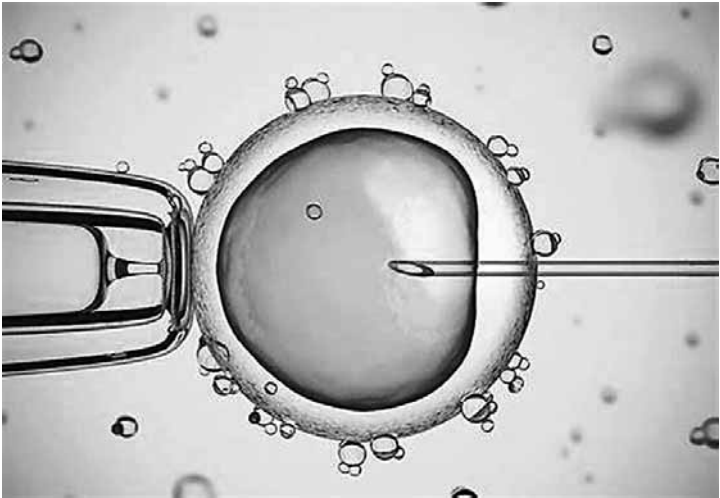
近日,美国密歇根州立大学和北卡罗莱纳大学等机构的研究人员在《美国医学会杂志》子刊 *JAMA Network Open* 上发表论文指出,在有出生缺陷的孩子中,那些通过 IVF 受孕的孩子比自然受孕的孩子患癌症的风险更大。

该研究选取了纽约州、得克萨斯州、马萨诸塞州和北卡罗莱纳州的儿童数据,对自然生产的儿童和试管婴儿就出生缺陷和癌症进行了队列研究,其中包括 1000639 名孕妇自然生产的儿童和 52776 名通过 IVF 技术生产的儿童。

这项研究从 2004 年开始,到 2016 年结束(其中 2004~2016 年在马萨诸塞州和北卡罗莱纳州,2004~2015 年在纽约州,2004~2013 年在得克萨斯州)。对儿童的平均随访时间为 5.7 年,对这些儿童的数据分析长达 5 个月。

通过评估和设计模型,研究人员发现先天缺陷的数量与儿童罹患癌症的风险增加有关。IVF 受孕

“ IVF 技术在给人类带来福音的同时,有关试管婴儿健康风险的担忧声音也不绝于耳。



的孩子比自然受孕的孩子患癌的风险高 2 倍。

针对该研究结果,研究人员给出了一些可能的机制。

首先,越来越多的证据表明,IVF 与表观遗传改变有关。换句话说,表观遗传改变会导致基因表达的变化,这种变化在细胞分裂期间是可遗传的,但不会导致潜在的 DNA 序列变化。两个重要的表观遗传学改变——DNA 甲基化和基因组印记会在正常的配子形成发育过程中经历广泛的重新编程。IVF 被认为会导致这种重新编程发生变异,最终将可能提高出生缺陷和癌

症发病率。

最近,对来自丹麦和芬兰国家卫生注册机构的数据进行的一项评估显示,IVF 与印记障碍之间存在关联。具体而言,IVF 的孩子比自然受孕的孩子患贝—维综合症的几率高 2.84 倍。

其次,这种结果可能与细胞在做体外培养的时候出现的变异有关。因此对胚胎进行全基因组测序后再进行胚胎植入可以有效避免一些儿童型癌症的出现,比如神经母细胞瘤等。

不过,研究人员也表示,这项研究仍存在一定的局限性。一方面,由于通过 IVF 患有严重先

新技术为肠癌早筛打开“一扇门”

■本报记者 张思玮

从肠上皮一个小小的增生到出现肠息肉,再到最终发展成为结直肠癌,至少需要 10 年的时间。因此有充足的时间,供人们发现、治疗结直肠癌。

但相关的统计数据却不容乐观。2015 年,我国新发结直肠癌病例 37.1 万,2019 年,全国新发结直肠癌患者已达 52 万,结直肠癌患者早期诊断率仅有 7%左右。这也直接导致我国结直肠癌的 5 年生存率相比邻国日韩,相差近 10%。

“结直肠癌是非常适合进行早筛的癌种。”11 月 25 日,在“一诺前行·中国癌症早筛第一证”发布会上,浙江大学肿瘤研究所学术委员会主任郑树教授表示,最近,国家药品监督管理局批准的一款结直肠癌早筛产品常卫清为结直肠癌早诊早治打开了“一扇门”,该产品在预期用途明确适用于 40~74 岁结直肠癌高风险人群的筛查。

肠镜应该用在治疗上

其实,美国预防服务工作组早就将结直肠癌推荐为最适合进行早筛的两个癌种之一。他们通过高敏化学法大便隐血、免疫法大便隐血、免疫便隐血—DNA 联合检测、结肠镜检查等方法,使美国结直肠癌发病率以每年近 3%的速度下降。甚至有专家预测,假如美国现行结直肠癌防控措施继续推进,2020 年,美国结直肠癌死亡率较 1975 年可下降 50%。

其实,我国的结直肠癌筛查工作起步并不晚。上世纪 70 年代,郑树团队便在中国海宁筛查了近 30 万人,并对高危人群进行了长达 20 年

的随访。但时至今日,我国结直肠早筛的步伐依然缓慢。

究其原因,郑树认为,有国家策略制定的原因,也有经济水平的原因,还有大肠癌筛查技术手段的原因。传统的粪便隐血检测相对比较方便,容易操作,但是很多疾病出血症状及病程进展都可能造成大便隐血,比如痔疮、良性肿瘤、炎症等。

“基于中国国情,肠镜的主要作用不应该放在筛查上,应该放在治疗上。”郑树表示,我国人口基数大,尽管临床上推荐 50 岁以上人群须做肠镜,但是现有医院设备、专业医生的数量远远不够。

基于几十年的结直肠癌筛查经验,再借鉴美国的策略,郑树团队把目光聚焦在大数据和分子标志物领域,他们希望通过粪便筛查出早期的结直肠癌患者。“通过粪便分子标志物检测后,阳性患者再做肠镜,以减少肠镜检查人数,提高肠镜对结直肠癌变的阳性检出率。”

新技术兼具灵敏与特异

鉴于此,一项被称为“Clear-C”的中国首个癌症早筛前瞻性大规模多中心注册临床试验于 2018 年 9 月启动。

据悉,该临床试验由浙江大学医学院附属第二医院作为牵头研究单位,联合江苏省人民医院、复旦大学附属肿瘤医院等共 8 家大型三甲医院共同开展,采用多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测技术,以研究结直肠癌早筛的创新技术对降低

中国结肠癌发病率和死亡率的临床价值。

作为“Clear-C”临床研究的项目负责人,浙江大学医学院附属第二医院副院长丁克峰教授表示,试验共入组患者 5881 例,实际纳入统计分析数据 4758 例。在研究中,他们要求所有入组人群均在多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测同时完成肠镜检查,对比肠镜检查和病理的金标准验证常卫清的筛查结果。

最终研究发现,与传统的结直肠癌临床筛查手段 FIT(便隐血检测)相比,多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测技术对结直肠癌的检测灵敏度为 95.5%(FIT 的检测灵敏度为 69.8%),特别是对进展期腺瘤的检测灵敏度(63.5%)是 FIT(30.9%)的两倍以上。

“这充分证明多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测技术可以更早、更准确地向临床医生提示被检者的结直肠癌风险,并提高患者对进一步肠镜确认检查的依从性。”丁克峰说,在“Clear-C”的试验中,多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测技术对结直肠癌的阴性预测值极为出色,达到了 99.6%。而阴性预测值是指被待评价诊断方法判断为健康的被测者中,真正未患病的比例,也是国际广泛认可的用以衡量早筛产品的权威指标之一。

防治仍须多方联动

据诺辉健康 CEO 朱叶青介绍,该产品使用国内外指南共识推荐的多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测技术路线,针对中国人群基因位点设计,使用 3 种方法检测粪便中与肠癌及癌前病变发

天性缺陷和癌症的儿童样本量较小,因此无法研究特定的出生缺陷—癌症组合。另一方面,尽管对儿童的平均随访时间为 5.7 年,但是儿童肿瘤的实际发生可能需要更长时间的观察,这样才能对这种关联有更广泛的了解。

其实,有关试管婴儿健康风险的研究争议从未间断。

《新英格兰医学杂志》发表的一项研究就曾指出,试管婴儿辅助生殖技术并不会增加试管婴儿的总体患癌风险。

该研究调查了 1992 年到 2008 年间利用试管婴儿技术出生的 10 万多名英国儿童,同时将这些数据和英国全国儿童肿瘤数据库中的数据进行比较,结果发现,试管婴儿罹患白血病、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、中枢神经系统肿瘤、肾或生殖细胞肿瘤等常见儿童癌症的风险,与自然受孕出生的儿童并无差别。

而 2019 年发表在《美国医学会杂志·儿科学》上的另一项研究则用大规模的样本数据进行分析得出结论:IVF 儿童的总体癌症患病率比非 IVF 儿童高出约 17%;其中 IVF 儿童的肝脏肿瘤发生率比非 IVF 儿童高 2.5 倍;不过其他特定癌症的发病率在两组之间没有差异。

随着 IVF 技术的不断普及,其对子代的安全性有待进一步研究。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22927>
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.0392>

生有密切关系的 4 个靶点和 31 个位点,再通过风险评估算法获得判断值。其所使用的风险评估算法是目前首个且唯一融合了 KRAS 基因突变、BMP3/NDRG4 基因甲基化和便隐血共 4 个参数的风险评估算法。并且该产品具有无创无痛、非侵入优势,患者只需居家取样,再将样本寄回诺辉健康检测中心,5 个工作日内即可查看检测结果。

“相比美国非侵入性结直肠癌筛查产品 Co-loguard,多靶点粪便 FIT-DNA 敏感性和特异性均较高,对于结直肠癌和进展期腺瘤都可以筛查。”中国医学科学院肿瘤医院内镜科主任王贵齐教授说,居家操作的早筛服务避免了患者去医院的麻烦,也消减了公众对做肠镜的恐惧心理,应大力支持和普及。

这一点也得到了中国癌症基金会理事长赵平教授的肯定。他表示,居家无创的检测方式极大突破了普及癌症早筛的制约,而明确的临床指导意义则是常卫清拿下中国早筛第一证的关键。

更为重要的是,早期发现结直肠癌(及癌前病变)可有效降低社会与个人的医疗费用,具有显著的卫生经济学价值。江苏省人民医院肿瘤科副主任顾艳宏教授算过一笔账,结直肠癌前病变的治疗费 2 万元,而晚期(四期)的治疗费用超过 25 万元。

有了早筛产品,结直肠癌的防治自然多了一把“利器”。但与会专家表示,结直肠癌的早诊早治,不是一朝一夕的事情,需要国家、社会、个人多方联动,才能真正迎来我国结直肠癌发病率与死亡率的“拐点”。

■医讯

第二十届中国药师周举行

本报讯 11 月 26~29 日,以“推动药学发展,守护全民健康”为主题的第二十届中国药师周在江苏省苏州市举办。

药师是卫生健康人才体系的重要组成部分,是一支参与实施国家基本药物制度、医疗保障制度,开展公立医院改革,推进“健康中国”建设等基础性改革发展的重要力量。

“在今年新冠肺炎疫情的情况下,医药产业是恢复正增长最快的产业,其在国民经济中的地位和作用更加凸显。”中国药学会理事长孙咸泽在开幕式致辞中对广大药师和药学工作者寄予殷殷期盼。他同时指出,全国医药经济信息网是中国药学会重要的决策支持、技术研发、信息服务和科技传播平台,是深化医药卫生体制改革和促进医药产业发展不可或缺的重要力量。

国家药品监督管理局副局长颜江瑛指出,中国药师周充分发挥药学专家和广大药师的积极作用,针对不同群体的用药需求和常见的认知误区,借助现代传媒手段,分众化、差异化宣传安全合理用药理念和使用知识,有力提升公众药品安全科学素养。

值得一提的是,中国药学会团体标准《医疗机构胰岛素安全使用管理规范》《中国药物经济学评价指南 2020》以及备受业界关注的《2020 年上半年中国药学会医院用药监测报告》同期在大会上发布。

此外,大会还举办了医药政策高峰论坛、第三届医药信息研究与利用研讨会、药物治疗前沿创新发展论坛等 7 个分论坛,与会代表围绕相关主题进行了全面深入的交流研讨。中国药学会医药信息、科学传播专业委员会工作会议也同期召开。(白毅)

跨国新冠疫情防控护理专项视频培训会召开

本报讯 近日,“中国上海—特立尼达和多巴哥共和国”新冠肺炎疫情防控护理专项视频培训会在沪举行。此次培训会由上海交通大学医学院、特立尼达和多巴哥共和国卫生部主办,上海交通大学护理学院承办。

在主题报告环节,上海市援鄂医疗队领队及专家作了题为“新冠疫情下护理人员的压力管理与心理调适”“新冠疫情期间的院感防控”“新冠专科护理及护理操作技能演示”的主题报告。在专家论坛环节,与会代表围绕两国新冠疫情期间的医疗、管理、保障、防控策略等方面进行了交流和讨论。

为表达对目前正处于新冠防治一线的特立尼达和多巴哥共和国护理人员关爱,活动安排了一个特别的捐赠仪式,来自上海交通大学附属瑞金医院的援鄂护士梁晓虹、刘琼把在援鄂过程中完成的护理防护创新产品“防护敷料贴”“咽拭子隔离罩”和“改良护目镜”捐赠给特立尼达和多巴哥共和国一线抗疫护理人员。(雷禹)

海洋科学国际舞台的建设者——中科院海洋所科技报国 70 年系列报道之十一

■本报记者 袁一雪 冯丽妃 廖洋

孤举者难起,众力者易趋。

中国科学院海洋研究所(以下简称海洋所)自成立以来始终将目光投向世界,一直致力于国际合作力度和层次的提升。

回望建所 70 年来以海洋为媒介、努力拓展国际合作的奋斗史,海洋所一直是海洋科学国际合作的积极践行者,先后同美国、俄罗斯、日本、韩国、意大利、英国、德国等 30 余个国家的 120 多个科研和教学单位建立了合作关系并开展了卓有成效的海洋科学合作研究。

从跟跑到引领者

新中国成立之初百废待兴,海洋科技也不例外。为了博采众长,迎头赶上,上世纪五六十年代,海洋所率先派出科技人员到国外学习和工作,开展中苏渤海、黄海、海南岛的海洋生物调查和中越北部湾海洋综合调查以及中德海洋合作研究等。

尽管国际合作因为历史原因曾经短暂停止,但时局稳定后,海洋所的国际合作又迅速展开。1975 年,以海洋所前所长曾呈奎为副团长的我国第一个科学家代表团访美,重启我国与国际的海洋科技合作与交流之门。1977 年,海洋所刘瑞玉、曹登官等赴阿尔及利亚工作,指导对虾养殖技术,并首次成功完成欧洲对虾的仔虾人工育苗。这是阿尔及利亚对虾养殖史上破天荒的第一次。

此后,海洋所在阿尔及利亚完成欧洲对虾的仔虾人工育苗;与美国华盛顿大学进行美国海湾扇贝合作研究及引进项目,为我国海水养殖业开创新局面。与美国得克萨斯大学海洋研究

所共同进行“南美白对虾繁殖生物学的合作研究”,为我国大规模生产和普及、推广南美白对虾奠定了理论和实用基础。此外,海洋所还开展中日东海物质通量合作和海底地壳热流合作、中美南黄海环流与沉积学合作、中德海南岛海洋生物联合调查和赤潮研究、中韩黄海海洋学合作等,不断扩大了开放合作“朋友圈”,提升了国际影响力。

进入 21 世纪,海洋所的国际合作项目呈现出百花齐放的繁茂景象。以海洋所的科学家为主导发起的国际合作计划,更是得到了美、日、澳、韩等国海洋学者的积极响应和支持。

从跟跑到科技合作者,再到引领者,海洋所用了 70 年。“没有国际合作,或许我们会摸索更长时间。”海洋所所长王凡直言。

从参与者到主导者

科技合作促进了海洋所科研软实力的提升,同时,海洋所积极参加各国举办的国际会议,也邀请海洋强国为我国海洋发展出谋划策。

国际海藻学术讨论会、全球海洋联合观测组织会议、西太平洋海洋环流与气候开放科学研讨会、国际海洋生物技术大会、全球海洋生物多样性大会……通过举办一系列大型学术会议,海洋所成功将世界海洋科技目光引向了中国。

2010 年,海洋所研究员、中国科学院院士胡敦欣领衔发起的“西北太平洋海洋环流与气候实验”(NPOCE)正式获得“气候变化与可预报性”(CLIVAR)国际科学组织批准,成为国际合作计划。

作为我国发起的首个海洋领域大规模国际合作调查研究计划,它开启了西太平洋海洋环流和大气—海洋相互作用研究的新篇章。

该计划围绕国际合作调查研究的热点海域之一——西北太平洋,对其边界流及与之邻近环流系统的相互作用、在暖池维持和变异中的作用、区域海气相互作用及其气候效应等科学主题进行了研究。

在过去 10 年中,NPOCE 国际计划研究团队完成了西太平洋深海海标科学观测网的建设,共布放潜标 30 余套,破解了深海观测数据实时传输的世界难题。这也让我国在西北太平洋观测研究中的

贡献度占到 50%左右,奠定了我国在该领域的主导地位,推动了国际相关研究的发展。

从走出去到引进来

一花独放不是春,万紫千红春满园。

与世界合作、拓展科研疆域的同时,海洋所也在不断提升自身的科研意识和素养,并引进高端国际人才参与科研合作。2019 年初,海洋所申报的美国科学家、诺贝尔奖获得者彼得·乔治·布鲁尔博士获得 2018 年度国家科学技术奖国际合作奖。这是与海洋所合作的外籍科学家首次获此殊荣。由海洋所建立的所级国际智库,7 个国家的 14 位世界知名海洋研究所的所长及著名科学家名列其中。

“我们从国际顶尖科学家身上学到了科学思维,与他们并肩站在一起,让我们看得更远。”王凡说。

在向国际同行学习的同时,海洋所也在努力做出自己的贡献。依托 2014 年正式首航的“科学”号科考船,海洋所构建了国际一流的深

远海综合探测与研究体系,获取了一大批突破性原创性成果,使我国有能力真正挺进深海洋。同时,依托从近海到深海、从南海到西太平洋再到印度洋的科学考察研究,海洋所与“一带一路”沿线国家建立了密切的合作关系。如今,海洋所正以“科学”号为平台积极推动国际联合航次,希冀成就更多的国际合作。

目前,海洋所已先后与 30 多个国家(地区)的 120 家科研机构开展了海洋科技合作,持续深化与发达国家海洋研究机构的战略合作并构建长效合作机制,建立了中澳近海健康联合中心、中葡星海联合实验室、中日海洋腐蚀环境研究中心、中法趋磁多细胞生物的进化与发展联合研究中心等多个国际合作平台。开展国际合作项目 100 余项,培育了一批具有国际视野的科技人才,在国际海洋科学研究领域发挥着重要作用。

大海无路,八方敞开。

曾经艰苦奋斗的去岁铸就了今天的辉煌,一代又一代海洋所人的努力必将成就无限的未来。

如今,由海洋所牵头建设的中国科学院海洋大科学研究中心正在如火如荼地进行中,以精诚合作之心欢迎有识之士。

未来,中心将围绕海洋生命、海洋环境、全球变化等领域,倡导设立新的国际大科学计划——“印—太交汇区多圈层相互作用”,支持联合国际海洋科学促进可持续发展十年计划。

在创新、协调、绿色、开放、共享的发展理念与“21 世纪海上丝绸之路”合作倡议的推动下,海洋所将敞开心怀,走向世界,在合作与创新中跨越下一个 70 年。