

关注中华医学科技奖

破解试管婴儿胚胎着床难——

种好“种子” 培厚“土壤”

□本报记者 郭菁
通讯员 金恬恬

医院生殖医学科的胚胎实验室，永远是无菌且恒温、恒湿、超净的。卵子与精子在培养皿里相遇，形成了胚胎，一个新生命就这样诞生了。如今，以试管婴儿(即体外受精-胚胎移植技术)为代表的辅助生殖技术，让很多无法通过自然方法怀孕的夫妻，也能拥有一个健康的宝宝。

我国内地第一例试管婴儿诞生于1988年，试管婴儿技术历经36年的发展，取得了许多里程碑式的进展。但是，仍有超过50%~60%的试管婴儿周期发生胚胎着床失败，反复着床失败发生率约为10%~20%，且临床尚无明确有效的治疗措施。上海交通大学医学院附属仁济医院副院长、生殖医学科主任孙贇教授领衔的团队，聚焦着床障碍疾病这一生殖难题开展研究，取得系列原创成果。近期，该团队“着床障碍疾病精准防治及个体化助孕策略的建立和推广”相关成果，荣获中华医学科技奖医学科学技术奖一等奖。

从回顾到前瞻研究，探索“种子”种植术

孕育新生命就像种庄稼，要有优质的种子、肥沃的土壤、适宜的生长环境以及必要的生命支持。“种子是女性卵子和男方精子结合形成的胚胎，土壤是子宫内环境，环境是宫腔环境以及外在的环境，生命支持是个体化、精准化、人性化、微创化的治疗手段。”孙贇介绍，“试管婴儿技术包括取卵、受精、胚胎培育和移植等步骤，涉及生殖妇科、生殖男科、胚胎学、生殖遗传、超声

医学、护理学等不同学科的紧密协作，每一步都至关重要且环环相扣。提高胚胎种植率，要把关键环节，采取个体化的治疗策略。”

种“种子”，即胚胎移植，是破解着床障碍的首个关键节点。孙贇介绍，胚胎移植有新鲜胚胎移植和冷冻胚胎移植两种选择。新鲜胚胎是指取卵后卵子和精子结合形成受精卵，受精卵在体外培养一段时间之后形成的胚胎，可直接进行移植，无需存储。冷冻胚胎是将体外培养的新鲜胚胎，存置于零下196摄氏度的液氮罐环境中，得以长时间保存的胚胎；可以在促排卵后母体各项激素指标回归正常时进行移植。

“如果女性取卵后身体状况良好，激素水平正常、子宫内膜发育良好，且无输卵管积水、宫腔粘连等影响胚胎着床的不利因素，我们会建议她选择新鲜胚胎移植。反之，则建议冷冻胚胎移植。”孙贇说。此时，会有准妈妈担心：冷冻胚胎移植是否安全？妊娠率会不会降低？经过“冷冻-复苏”后，胚胎的成长是否会受到影响？

对于这一系列问题，国际上存在一定争议。而且长久以来，国内外针对着床障碍治疗策略的研究多为回顾性及小样本研究，缺少高质量临床研究数据。为了找到答案，孙贇团队开启了从0到1的探索。

该团队以活产率为主要结局指标，联合全国20家生殖中心，纳入2157名正常排卵的不孕患者，开展生殖领域国际最大样本量的多中心前瞻性随机对照临床研究。利用4年时间全程记录冷冻胚胎与新鲜胚胎移植患者的孕产期及母婴健康状况，随访至新生儿分娩。

研究结果显示，冷冻胚胎移植与新鲜胚胎移植活产率、孕产期并发症及新生儿结局均无显著差异，冷冻胚胎移植组发生中度或重度卵巢过度刺

激综合征的风险显著低于新鲜胚胎移植组。“在安全性和成功率没有太大差别的情况下，选择冷冻胚胎移植还是新鲜胚胎移植，要结合准妈妈当时的身体状况、激素、子宫环境与胚胎情况。”孙贇表示。

据介绍，这一研究结果为临床提供了A级循证医学证据：对于正常排卵人群，两种胚胎移植策略均可选择，临床结局无明显差异；对于多囊卵巢综合征人群，冷冻胚胎移植是既安全又有效的策略；对于需进行胚胎植入前遗传学筛查的人群，冷冻胚胎移植能留出更充分的时间检测胚胎，是更优的治疗方案；对于卵巢反应不良的人群，目前的研究证据等级较弱，仍需根据患者情况进一步研判。

因“土”制宜，找到种植窗口期

从2018年起，小吴和丈夫刘先生便开启了“试管婴儿”之路。

彼时，夫妻俩备孕两年未果，到当地医院检查后发现，小吴患有双侧输卵管梗阻，刘先生为畸形精子症。所幸小吴的卵巢功能及子宫内膜形态均在良好水平，适合应用试管婴儿技术。然而，小吴经历了5次胚胎移植，均未受孕成功。当地医生对小吴进行了多次检查，结果均显示无异常。夫妻俩不想放弃，便找到了仁济医院生殖医学科的专家。

“小吴是典型的不明原因的反复着床失败病例，我们考虑她的子宫内膜容受性出了问题。”孙贇说。众所周知，播种要选在合适的时间，才能够让种子生根发芽。同理，子宫内膜在特定的窗口期才允许胚胎顺利着床，这便是子宫内膜容受性，这个时期称为种植窗。

研究发现，大部分患者排卵后的5~9天是子宫内膜的种植窗。在反复着床失败人群中，有些人的种植窗推迟到排卵10天后，有的则提前到排卵后3~4天。有些人的种植窗没有问题，但是子宫内膜较薄，接受胚胎的能力差，需做好提前干预和后期维护。“早一步着床于子宫内膜内，晚一步错过窗口期。”孙贇表示。

由此，孙贇团队提出“子宫内膜容受性全时程评估”理念，从关注种植窗拓展为关注连贯时序的3个时期——胚胎着床前的起始期、着床窗口的建立期和胚胎着床后的维持期。

经过检查，孙贇发现小吴的子宫内膜种植窗维持时间很短，并且种植窗存在明显的滞后。于是，其团队联合妇科内分泌、生殖腔镜、生殖影像、中医等学科组建多学科团队，对小吴进行综合治疗，提高其子宫内膜血供，改善子宫环境，为其重新建立了种植窗。小吴经过一次胚胎移植便成功受孕，并在产科保驾护航下一个健康宝宝。

如今，孙贇团队已构建大规模数据库及生物样本库，从转录、蛋白、代谢、翻译后修饰等多角度，阐释子宫内膜容受性的全时程调控机制，绘制了子宫内膜容受性的调控基因网络图谱，为子宫内膜容受性的个体化评估提供了理论依据。

优“种”不求多，守护母婴安全

仁济医院生殖医学科成立于2001年，是上海市人类辅助生殖技术质控中心挂靠单位，也是全市唯一的精子库所在地。每年有1万余名试管婴儿在这里诞生，试管婴儿成功

率高达60%，稳居上海市首位、在全国领先。

从医28年的孙贇，与仁济医院生殖医学科共同成长。“我们刚开始应用试管婴儿技术的时候，为提高成功率，会一次移植多个胚胎，极易造成多胎妊娠的结局。同时，受传统观念的影响，很多尝试试管婴儿技术的父母希望一次孕育双胞胎。但多胎妊娠无论是对孕妇还是宝宝而言，都可能带来一些风险。”孙贇介绍，“孕妇出现妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、妊娠剧吐等并发症的风险会明显增高，新生儿出现早产、低体重、脑瘫的概率也会增加。”

为破解这一问题，孙贇团队不断探索。“先要提高技术水平，这样医生才有信心只放一个胚胎。此外，要做好科普宣教，让老百姓知道多胎妊娠的弊端。”孙贇表示。

据介绍，作为上海市人类辅助生殖技术质控中心，仁济医院生殖医学科质控分析了10余年关于多胎妊娠严重威胁母婴安全的临床数据，并上报上海市卫生健康委，引起高度重视。之后，上海市在全国率先推广实施系列优化胚胎移植策略，以大幅降低多胎率。

2013年，上海市在全国率先出台地方人类辅助生殖技术规范标准——《上海市人类辅助生殖技术规范》，规定每周移植胚胎数目不超过2枚，并对多胎妊娠高危人群实施选择性单胚胎移植。2014年至2017年，上海市辅助生殖助孕多胎率从35%降至22%(全国同期为35%)。2018年，上海市对首次移植全面推广单胚胎移植策略。2019年至2021年，该市辅助生殖助孕多胎率从22%迅速降至12%(全国同期为30%)。

“通过优化胚胎移植策略降低多胎率，减少了孕产期及新生儿并发症，保障了母婴安全，同时也减轻了妇幼保健的医疗负担。”孙贇表示。

新版江苏省职业病防治条例5月起施行

本报讯(记者沈大雷 通讯员张红兵)新修订的《江苏省职业病防治条例》自今年5月1日起施行。《条例》共5章43条，对预防、控制和消除职业病危害，防治职业病，保护劳动者健康及其相关权益等进行了重点制度设计。

《条例》突出预防为主，强化职业病危害源头治理。明确规定用人单位应当落实职业病防治主体责任，明确用人单位职业健康培训管理要求和控制消除职业病危害的责任，细化职业卫生及职业健康监护档案管理要求等。

《条例》明确，充分保障劳动者对其职业病危害因素接触史和健康监护等知情权，充分保障劳动者职业健康检查、接受职业病诊治的权利。用人单位对从事接触职业病危害作业的劳动者，必须组织上岗前、在岗期间和离岗时的职业健康检查。根据职业健康检查报告，劳动者有接受复查、职业病诊断、医学观察、调离或者暂时脱离原工作岗位、妥善安置等权利。如果用人单位已经不存在或者无法确定劳动关系，被诊断为职业病的劳动者享受按照现规定向医疗保障、民政等部门申请医疗救治和生活费用救助、获得相应基本医疗救治的权利。

《条例》进一步完善了职业健康管理体系。要求卫生健康部门完善全省统一的职业病防治监督管理信息平台，实现信息的互联互通、共建共享，对产生职业病危害的用人单位实施分类管理，推行差异化执法，建立健全职业病防治信用管理制度，加强对职业健康检查机构和职业病诊断机构备案管理。明确防治职业病是全社会的共同责任，规定建立用人单位负责、行政机关监管、行业自律、劳动者参与和社会监督的职业病防治工作机制。

新研究揭示先天巨结肠发病机制

本报讯(特约记者常宇 通讯员田娟)华中科技大学附属同济医院小儿外科主任冯杰雄教授与湖北大学刘志华教授合作研究，利用单细胞转录组测序和空间转录组测序技术，构建了波阵面肠神经嵴细胞发育的时空分子图谱，揭示了先天性巨结肠的发病机制。近日，相关研究论文发表于《发育细胞》杂志。

先天性巨结肠是小儿外科常见的先天性肠道畸形疾病，发病率为1/2000~1/5000。以往研究表明，由于肠壁肌间和黏膜下的神经丛内缺少神经节细胞，导致肠段失去了正常的蠕动功能，进而形成肠梗阻，但发病机制尚不明确。

为了更深入地探索这一问题，研究团队通过对小鼠不同发育时间点及不同肠段组织进行单细胞转录组测序，精细地描绘了肠神经嵴细胞在胚胎发育过程中的细胞及分子图谱。通过分析，研究团队发现了波阵面肠神经嵴细胞的高迁移性、增殖性，和较高的细胞可塑性等特征。这些特征与肠道微环境之间存在着密切的联系。

研究发现，一些分子在波阵面肠神经嵴细胞迁移过程与肠道其他细胞的通讯中发挥着重要作用，其表达信号受损时，将影响波阵面肠神经嵴细胞的迁移、调控的基因表达，从而可能导致先天巨结肠的发生。

冯杰雄表示，此项研究对进一步完善肠神经嵴细胞的发育过程，阐明先天性巨结肠的发病机制及寻找潜在的诊断和治疗靶点等具有重要意义，有望为先天性巨结肠的治疗提供新的思路和方法。

首个青光眼基因编辑治疗临床试验启动

本报讯(记者赵星月 通讯员李茜)5月7日，“BD113基因编辑技术治疗MYOC基因突变原发性开角型青光眼”启动会在北京市眼科研究所召开。会上，首都医科大学附属北京同仁医院启动全球首个由青光眼基因编辑治疗研究者发起的临床试验，该研究由北京同仁医院王宁利团队与上海交通大学蔡宇伽团队共同开展。

专家介绍，青光眼是全球首位不可逆性致盲眼病。目前，全球约有8000万人患有青光眼。原发性开角型青光眼是青光眼的主要亚型，约占全球青光眼病例的74%。其中，30%的青少年青光眼由MYOC基因突变引起，突变导致的毒性反应使小梁网细胞组织凋亡，致使青光眼发病年龄早、病程进展快、致盲率高。

基因疗法是一种新兴的治疗方法，主要用于治疗各种单基因突变相关的遗传性疾病。在眼科领域，基因疗法已用于治疗多种遗传性视网膜疾病，然而针对遗传性青光眼，全世界尚无基因疗法可用于临床，主要原因是针对小梁网组织尚无安全可靠的递送载体。

为此，王宁利团队构建MYOC基因变异小鼠模型，模拟人体突变病程，探索基因突变所致青光眼的发病机制和治疗策略。团队成员滕羽非聚焦基因治疗领域，通过探索不同递送载体对小梁网组织的基因编辑效率，对变异基因进行敲除，以达到根除病因的目的。

在此基础上，结合由蔡宇伽团队开发的基于原创性基因递送工具类病毒VLP的创新技术“瞬时CRISPR/Cas9基因编辑技术”，双方研究团队共同研发针对遗传性青光眼基因瞬时编辑疗法(简称BD113)，并在动物实验上取得了可喜成果：基因变异小鼠眼压降低，青光眼进展得以抑制。

“该基因编辑技术提高了传统递送载体的递送效率，同时显著提高了基因编辑工具使用的灵活性和安全性，有效打破了体内基因编辑在临床应用上的瓶颈。”滕羽非说，“此次启动的临床试验旨在评估靶向突变MYOC基因的瞬时CRISPR/Cas9基因编辑技术在高眼压原发性开角型青光眼患者中的安全性和耐受性。”

据了解，该临床试验由上海本导基因技术有限公司协作开展，拟纳入6名患者，随访1年。项目的启动有助于解决世界范围内青光眼基因治疗的难题，拓展我国自主研发的新型类病毒载体的临床应用范围。



健康国际暑期学校举办

近日，中国医科大学面向泰国曼谷拉玛维特帕塔纳高中举办2024年全球健康国际暑期学校，邀请该校学生来华了解中国医疗体系，感受中华优秀传统文化。图为泰国学生在中国医科大学医学基础实验教学中心了解数字医学与虚拟仿真实验平台。全球健康国际暑期学校是中国医科大学自2023年发起的面向海外学生的交流项目。

通讯员薛廖莎
特约记者闫奕涵
摄影报道

医学精彩时光

无管化技术消除一岁患儿先天病痛

□本报记者 崔芳
通讯员 苏芸 池杨

胸腔镜下叶外型肺切除，手术全流程没有放置气管插管、导尿管、深静脉置管、胸腔引流管……日前，首都儿科研究所附属儿童医院为刚满1岁的悦悦(化名)成功实施无管化胸腔镜手术。

悦悦的故事要从一年多前开始讲起。还在妈妈肚子里时，悦悦左侧胸腔长了一个包块，这个包块有一根来自主动干的异常血管。等到悦悦一岁后，父母终于下定决心，带孩子来到首都儿科研究所附属儿童医院寻求治疗。

悦悦入院后，增强CT提示其患先天性肺隔离症。肺隔离是一种先天性肺气道发育畸形，由来自体循环的异常动脉供血，根据是否和正常肺叶被覆共同胸膜，分为叶内型和叶外型，治疗方法主要是手术切除病变肺组织。由于悦悦的病变更实，考虑为叶外型病变。

首都儿科研究所附属儿童医院胸部及肿瘤外科主任武玉睿、麻醉科主任潘守东带领团队充分讨论，对悦悦进行详细的评估，最终决定应用无管化技术进行胸腔镜微创手术。

武玉睿介绍，无管化技术是指在围手术期避免插入各种管路，如气管插管、导尿管、中心静脉导管、胸腔闭式引流管等，以减少患者痛苦，加速患

者康复。目前，已有医院针对成人患者实施了术中不进行气管插管、保留自主呼吸的麻醉技术。这要求避免使用大剂量全身麻醉药物，靠精准神经阻滞和局部喷药等局部麻醉确保手术中患者无痛，再给予适度镇静，从而保障手术安全进行。该技术可大大减少围手术期阿片类药物用量，从而减少阿片类药物引起的呼吸抑制，避免术后恶心、呕吐等不适症状的产生以及对患者术后进食的影响，缩短术后恢复时间。

近年来，首都儿科研究所附属儿童医院胸部及肿瘤外科团队积极践行加速康复外科理念，尽量减少围手术期各种管路插入，但手术中仍需要气管插管来保障患儿呼吸。“儿童呼吸系

统发育不完善，胸腔空间小，对缺氧和二氧化碳蓄积的耐受性比成人差。如何既能有效控制疼痛，维持呼吸、循环和内环境稳定，又能手术操作创造良好条件，是无管化技术在儿科应用的主要难点。”潘守东表示。

但这一次，为了让患儿损伤更小、恢复更快，武玉睿、潘守东团队经过充分准备后，决定克服困难试一试。手术当天，缓缓注入麻醉药几秒后，悦悦就睡着了。麻醉医生在悦悦的口中放入喉罩，以保证通气安全，接着在超声引导下进行胸椎旁神经阻滞。手术开始前，武玉睿在手术部位先进行了3处局部浸润麻醉，然后分别做5毫米的小切口置入Trocar(一种方便进出器械的鞘管)，建立人工气胸，并在胸

膜和肺表面喷洒局部麻醉药，进一步增强麻醉效果。悦悦的左肺在人工气胸作用下慢慢萎陷，给手术提供了充分的操作空间。术中，武玉睿发现，病变肺组织没有长在胸腔，而是在膈肌内。面对这种极其罕见的情况，武玉睿冷静地切开患儿膈肌表面胸膜，隔离肺这才露出头来。

“孩子痛不痛？”武玉睿一边娴熟地操作，一边询问麻醉医生。“不痛。”麻醉医生回答道。怎么知道孩子痛不痛呢？原来，通过脑电监测麻醉深度，再结合观察患儿的心率、血压、呼吸是否平稳，就能作出判断。

10分钟后，武玉睿顺利切除病灶，结扎了异常供血动脉，随即给切开的膈肌表面胸膜做精细的缝合修补。整个手术过程中，悦悦的生命体征非常平稳，血压、血氧饱和度、二氧化碳分压、麻醉深度等指标没有异常波动。

随着最后一针缝合结束，喉罩被拔除。10分钟后，悦悦苏醒过来，安全返回病房。手术当天下午，悦悦恢复了进食。术后第二天，悦悦就出院回家了。