

# 基因突变会导致脊柱发育异常

## 新发现为早期预警和早期诊疗提供重要依据

本报讯 (通讯员吴南 陈佼 干珂竹 特约记者段文利) 一项新研究首次发现调控骨骼发育的核心基因SOX9中的TAM结构域变异会导致脊柱发育异常,解析了骨骼发育不良和脊柱侧凸的新机制,为骨骼发育不良等疾病的早期预警和早期诊疗提供了重要依据。

该研究由北京协和医院骨科主任仇建国教授、副主任吴南教授团队,山东大学齐鲁医院团队,以及美国德克萨斯大学、南加利福尼亚大学团队和HMG两个功能域的突变导致严重骨骼发育不良。但科学家却发现,多

国科学院学报》上。

全球约3%的青少年被脊柱侧凸困扰。有研究显示,超过60%的人会发生退变性脊柱侧凸。传统治疗手段大多依赖支具矫正或手术,但因病因不明常常导致治标不治本。如果把人体骨骼比作高楼大厦,SOX9基因就是负责绘制设计图纸的总工程师,指导胎儿时期椎骨、肋骨的形态构建,以及成年后骨骼结构的维护。SOX9基因包含3个重要功能域,其中DIM和HMG两个功能域的突变导致严重骨骼发育不良。但科学家却发现,多

数严重骨骼畸形的患者没有明显的基因异常,仿佛“设计图纸看似完整,建筑却悄然倾斜”。是否有某些细微的基因变异被忽视了?

对此,该研究团队分析了424名先天性脊柱侧凸患者的基因数据,鉴定出4种SOX9基因致病性相关变异。结合患者的临床表现分析发现,TAM结构域中的突变(p.Gly276Cys)可能与轻型的骨骼畸形有关。

为证实这一猜想,团队构建了同样变异的小鼠模型。结果显示,携带TAM结构域突变的小鼠在出生时骨

骼正常,但成长的过程中逐渐出现尾巴弯曲、胸廓异常、脊柱侧凸,成年后43%自发形成脊柱侧凸,与人类“弯腰发育不良综合征”症状一致。

研究人员表示,这提示TAM结构域中的基因突变不仅导致广泛的骨骼发育不良,也可导致中轴骨的骨骼畸形,这也解释了部分患者幼年没有症状,青春后期骨骼快速生长时才发病的情况。

团队进一步研究发现,TAM结构域如同SOX9的“保质期标签”。正常标签确保蛋白质稳定工作数小时,而变异标签让蛋白质“提前过期”。这

导致软骨细胞无法正常分泌胶原蛋白、弹性纤维等“骨骼建材”,脊柱的稳定结构逐渐崩塌。研究还发现,TAM结构域变异会减少关键信号分子ADGRG6的表达,而该分子正是维持脊柱对齐的“隐形支架”。

传统认知认为SOX9变异必然导致严重的先天畸形,而该研究发现的TAM结构域突变则展现了“温和”但持久的破坏模式,提示TAM结构域突变在成人脊柱畸形发生发展中扮演重要角色,为解析成人脊柱畸形的致病机理提供了新的思路。

### 过敏性哮喘治疗药物 研发有新策略

本报讯 (特约记者周厚亮 通讯员苏安宁) 郑州大学第一附属医院医学研究中心王发展团队构建了一种新型的脾脏靶向性耐受型mRNA-LNPs疫苗递送平台,通过诱导树突状细胞为耐受性树突状细胞以及启动调节性T细胞应答防治过敏性哮喘,为过敏性哮喘新型防治药物的开发提供了新策略。日前,相关研究论文在国际期刊《先进科学》上发表。

哮喘是一种以气道慢性炎症为特征的常见疾病,现有疗法多聚焦于症状缓解,难以阻断疾病进展。抗原特异性免疫耐受疗法在理论上有望根治哮喘,但mRNA疫苗的促炎特性限制了其在免疫耐受诱导中的应用。如何通过疫苗设计精准调控免疫反应,成为该领域亟待解决的难题。

王发展团队将天然抗炎分子雷公藤红素与核糖修饰的mRNA共同封装于硬脂酸掺杂的脂质纳米颗粒中,构建了脾脏靶向的耐受型mRNA纳米疫苗递送平台。该平台通过静脉注射后选择性富集于脾脏,抑制树突状细胞的促炎表型,并促进其分化为耐受性树突状细胞,进而诱导抗原特异性调节T细胞的生成。研究结果表明,疫苗诱导的调节T细胞可从脾脏迁移至肺部,抑制Th2型炎症反应,最终减轻肺部嗜酸性粒细胞浸润及黏液分泌。

该研究首次将脾脏靶向递送与耐受性免疫调控相结合,可为过敏性哮喘、自身免疫病及器官移植排斥的免疫耐受治疗提供新范式。研究团队开发的通用型疫苗平台可通过替换抗原mRNA,拓展至多种免疫紊乱相关疾病的个性化治疗。

### 师生同餐 共享“舌尖安全”

2月18日,重庆市永川区凤湖中学的师生在食堂共进午餐。新年伊始,该校组织教师代表、学生代表、家长代表等成立膳食委员会,对食堂膳食工作进行食品安全监管、膳食质量把控、成本价格监督等,让师生吃得安全、吃得健康。

特约记者陈仕川摄

### 新基因编辑疗法有望用于 多种遗传疾病治疗

据新华社洛杉矶2月17日电 一个国际研究团队近日在美国《科学·转化医学》杂志上报告说,他们新开发的一种基因编辑疗法在小鼠实验中可提高正确修复的肝细胞比例。这有望为数百种遗传疾病提供新的治疗方案。

目前,基因编辑疗法已经被用于治疗某些罕见的遗传疾病,但其基本机制主要是通过破坏或使有缺陷的基因失活,而不是直接修复导致疾病的基因突变,并且这些疗法费用高昂。

美国莱斯大学和贝勒大学医学院领衔的一个国际研究团队最新开发出一种名为“修复驱动”的基因编辑疗法,通过暂时抑制肝细胞存活所必需的富马酰乙酰乙酸水解酶(FAH)基因等一系列过程,让只有经过基因编辑的肝细胞得以存活并增殖,未编辑或错误编辑的肝细胞则会被逐步淘汰。研究人员比喻说,这就像在一场比赛中,给了基因编辑过的细胞先发优势。

研究人员通过小鼠实验发现,新疗法能将正确修复的肝细胞比例从传统方法的约1%提高到25%以上,并能进一步促进肝脏的再生。

研究人员表示,新疗法提供的解决方案可应用于由肝脏基因突变引起的多种疾病,但仍需进一步研究以推进临床应用。

### 口腔细菌或关联 脑部功能

据新华社伦敦2月17日电 一项由英国埃克塞特大学领衔的研究发现,人们的口腔细菌不仅关联消化系统,还可能随着年龄增长与大脑功能变化有关。

这项已发表在美国《国家科学院学报·交叉学科》杂志上的研究发现,口腔中某些细菌与更好的记忆力和注意力有关,而另一些细菌则与涉及记忆障碍的阿尔茨海默病等风险增加有关。

研究人员招募了110名年龄在50岁以上的英国志愿者,把他们分成两组并通过漱口液样本来分析他们的口腔菌群如何影响脑功能。结果发现,口腔里奈瑟菌属和嗜血杆菌属菌群较多的人,记忆力、注意力和解决复杂任务的能力更强;而在有记忆问题的人群中,研究人员在他们的样本中检测到较高水平的嗜血杆菌属菌群。

研究人员认为这些细菌可能通过两种途径影响大脑健康。其中一种可能是有害细菌直接进入血液,从而对大脑造成损害。另一种可能是有益菌与有害菌之间的失衡可能妨碍人体将蔬菜中富含的硝酸盐转化为一氧化氮,而一氧化氮是神经细胞的通信和记忆形成所需的重要物质。

论文共同作者、埃克塞特大学医学院教授安妮·科比特说,对于脑功能相关疾病而言,这项研究有望让平衡菌群成为治疗方案的一部分,而这可以通过饮食改变、益生菌、定期口腔清洁甚至一些靶向治疗来实现。

### 帕金森病中西医结合 诊疗指南发布

本报讯 (特约记者陈宜森) 近日,《帕金森病中西医结合诊疗指南》由中国中西医结合学会发布。该指南包括帕金森病的预防、诊断、辨证、治疗和康复等方面,与相关西医指南相比,重点突出辨证论治,加入针刺、艾灸、太极拳等中医药特色治疗方案,充分体现了中西医结合的诊疗优势。

该指南由中国中西医结合学会神经科专业委员会主任委员、安徽中医药大学第一附属医院杨文明教授牵头制定,项目组成员来自中医、西医、中西医结合、方法学等多个领域。

### 辽宁中医药大学附属医院 成功完成高难度肺癌手术

本报讯 (记者邹欣芮 特约记者李思琦) 近日,辽宁中医药大学附属医院心胸外科团队成功完成一例左肺上叶双袖式切除术,为一名左肺中心型肺癌患者带来了生的希望,实现了该院在肺癌手术治疗领域的新突破。

六旬的张大爷被诊断患有左肺上叶中心型肺癌。辽宁中医药大学附属医院心胸外科主任郑凯团队经过全面术前检查和多轮病情讨论,决定采用一种更为精准的诊疗方案——先行术前新辅助治疗,再择机实施左肺上叶双袖式切除术。这一方案的核心在于,既能完整切除肿瘤,又能保住左肺下叶,最大限度地降低手术风险,提升患者术后生活质量。

经过3个疗程的术前新辅助治疗,张大爷的肿瘤明显缩小,病情显著好转,为后续手术创造了有利条件。手术当天,郑凯团队与麻醉师等紧密配合,精准切除肿瘤及被侵犯的气管和血管,顺利完成左肺上叶双袖式切除术。

术后,心胸外科团队秉承术后中西医结合快速康复理念,为张大爷制定个性化的康复方案。通过中医调理与现代医学相结合的方式,最大限度地帮助其恢复。目前,张大爷已顺利出院,术后生活质量显著提升。

### 新疆克拉玛依市中心医院 通过知识产权贯标现场认证

本报讯 (特约记者程垒 夏莉涓 通讯员胡阳 吕世晖) 近日,新疆维吾尔自治区人民医院克拉玛依分院(克拉玛依市中心医院)通过中国质量认证中心的知识产权贯标现场认证,成为新疆首家完成知识产权贯标认证的医疗机构。

医疗机构知识产权贯标认证,是指医疗机构按照国家标准制定的知识产权管理体系,建立一套科学、系统、规范的知识产权管理体系,并成功获取中国质量认证中心的认证。认证的通过,是对医疗机构知识产权创造能力、运用水平、保护力度和管理效率等诸多方面的极大认可。

“2024年5月,医院开通了知识产权快速预审通道,大幅缩短了专利申请的速度和专利授权周期。”该院科研管理科负责人马婷玉介绍,此前,实用新型专利的授权周期为1年左右,而现在只需一两个月。截至目前,该院已申请发明专利8项、实用新型专利93项。其中,由该院护士吕世晖发明的全球首款可称重救护车担架车已完成成果转化,应用于临床。



### 医学精彩时光

#### 增强现实导航技术助力肺癌诊疗

## 5个肺结节一次锁定精准切除

□特约记者 李姝  
通讯员 马宇超

近日,中南大学湘雅三医院心胸外科成功为一名66岁的双侧多发肺癌患者实施精准微创手术。手术团队利用增强现实光学导航技术(以下简称“增强现实导航技术”),实现患者右肺5个微小病灶一次性定位并切除,患者术后肺功能损失较少、恢复良好。此次手术标志着该院心胸外科在肺部结节诊疗领域进入智能

化、精准化新阶段。该患者在体检时发现双肺多发磨玻璃结节,于2024年12月到该院就诊。2024年12月26日,患者接受胸腔镜微创手术,切除左肺两枚微小结节。经病理检查,两枚结节均为早期肺癌。此次患者再次入院治疗,其右肺有5个微小病灶,部分结节远离胸膜。若采用传统手术方案,往往需切除大范围肺叶,患者肺功能可能损失较大。

湘雅三医院心胸外科主任金龙玉教授团队采用增强现实导航技术对患者右肺进行术前3D建模,规划避开

血管的染色路径。术中,经支气管镜注入微量美兰染色剂,5个结节同步显影,胸腔镜直接锁定目标,完整切除结节且切缘阴性。术后病理检查证实病灶为早期多发原发肺癌,患者恢复良好,无并发症。

传统CT穿刺定位需经皮穿刺标记,存在气胸、出血风险,单次费用高且无法实现多结节定位。而增强现实导航技术通过无创气道染色,患者全程无痛,无需额外耗材,治疗成本低,并且可实现多结节同时定位。“这项技术尤其适合多发原发肺癌患者。”金龙玉

说,“该患者在一个月左右的时间内完成双侧手术,且肺功能损失较少,这在过去难以实现。”

目前,湘雅三医院心胸外科致力于为肺癌患者提供“外科切除+功能保护+后续治疗”的一体化方案。“我们的目标不仅是切除肿瘤,更要让患者拥有高质量的生活。”金龙玉强调,“随着增强现实导航技术的成熟,计划建立‘人工智能影像初筛-导航精准定位-微创手术根治’的三级诊疗流程,让更多肺部小结节患者获得及时精准救治。”

#### 患者的大部分脏器脱出,“第二腹腔”下垂到膝盖。救治团队解难题——

## 巧手修补二十年“巨大疝”

□特约记者 汤丽

生活带来了诸多不便,他和家人都陷入痛苦之中。

老人年纪大且患有多种原发病,包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、二尖瓣脱垂、慢性支气管炎伴肺气肿、心律失常、高血压等严重影响心肺功能的疾病,这使得治疗的复杂性和风险大大增加。

陈涛介绍,直径超过10厘米的巨大腹股沟阴囊疝很少见,以往只有极少数病例被报道。由于疝内容物脱出原腹腔,形成“第二腹腔”,其处理对手术者的技术和患者的身体承受能力都是巨大挑战。

经专家组研判,治疗患者的“第二腹腔”,存在以下几个难点:

首先,疝囊巨大,下垂的疝囊达到膝关节水平,腹腔内大部分脏器脱出,基本无法回纳入腹腔,强行回纳会引起腹腔内高压,严重时甚至会引发腹腔间隔室综合征、多脏器功能障碍综合征。

其次,患者合并多种严重影响心肺功能的疾病,手术和麻醉可能进一步加重其心肺功能障碍,这对术中麻醉管理和术后恢复治疗要求极高。

最后,巨大阴囊疝引起局部解剖结构紊乱、缺损大、粘连重,手术修补和对周围重要脏器的保护难度增大。

另外,救治团队还面临两难抉择。团队术前评估发现,患者右侧冠状动脉严重狭窄,有心脏介入治疗指征,是先进行疝气修补还是先行冠状动脉支架植入?若先进行疝气修补,由于手术复杂,加上心脏血管狭窄,极有可能发生心梗。若先进行心脏支架植入,由于口服抗凝药,患者至少需要在6个月以后才能接受疝气修补手术。

陈涛与麻醉科田婕、黄贞玲团队、心内科张清、金艳团队进行多学科讨论。考虑到患者的巨大阴囊疝已经出现局部感染和坏死,加之患者千里就医十分不便,医生们决定先进行巨大阴囊疝修补,待术后患者情况稳定后,

再行冠脉支架植入。

手术前,陈涛团队进行了全面而细致的准备工作,反复推演围手术期可能出现的情况,同时积极与患者及其家属沟通,交代手术风险和注意事项,并制定了详细的个性化手术方案和应急预案。

手术中,陈涛选择双侧疝修补切口进入腹腔后,为解决脏器回纳难题,切除部分肠管。在进行疝修补手术时,陈涛发现患者的局部缺损和解剖结构紊乱程度比预计的还要复杂。凭借扎实的解剖功底和娴熟的技能,陈涛细致、妥善地处理了腹股沟缺损,术中无明显出血和脏器损伤,最终顺利完成手术。

术后,重症医疗团队继续对患者进行密切的观察和悉心的护理。在医务人员精心照料下,老人逐渐康复。疝修补术后两周,张清团队为患者置入心脏支架,开通严重狭窄的血管。