

■ 技术·思维

日前,郑州大学第一附属医院生殖与遗传专科医院针对遗传代谢病中常见的类型——甲基丙二酸血症(MMA),采用胚胎植入前遗传学诊断第三代试管婴儿技术,已成功使2个患者家庭生育健康的宝宝,另有2位孕母经羊水穿刺产前诊断也证实妊娠胎儿正常。

这是孙莹璞团队继国内首例利用“核映射”技术帮助亨廷顿舞蹈症家庭生育“双芯试管”健康宝宝后,再一次利用该技术帮助甲基丙二酸血症家庭生育健康宝宝。

单基因遗传病胚胎植入前遗传学检测 阻断甲基丙二酸血症向子代传递

□ 徐家伟

病例

2016年,一对来自山东的夫妇生育了一个MMA患儿。后来,妻子再次怀孕,经产前基因检测,发现胎儿依然为MMA患儿。

该夫妇痛苦不已,再生育面临巨大压力,但他们渴望生育一个健康宝宝。

怀揣生育健康宝宝的强烈意愿,该夫妇辗转北京、上海等地求医未果。面临高昂的医药费用支出,该夫妇最后抱着试一试的心态来到郑州大学第一附属医院生殖与遗传专科医院,找到了孙莹璞教授。

孙莹璞详细分析了患者既往不良生育史,对患者基因检测结果进行了解读,最后建议患者采用胚胎植入前遗传学诊断第三代试管婴儿技术助孕。



MMA的危害

据悉,我国每年新增出生缺陷患儿约95万人,遗传性疾病是出生缺陷的主要原因。遗传性疾病往往可导致患儿夭折,治愈率极低。

胚胎植入前遗传学诊断第三代试管婴儿技术,是在遗传病患者家庭孕育前就已经精准诊断胚胎是否会患遗传病的辅助生殖技术。该技术可以彻

技术优势

孙莹璞带领团队对患者体外培养的胚胎进行植入前遗传学诊断,通过胚胎基因组分析、遗传分析,最终筛选获得2枚正常囊胚,将其中1枚顺利植入母体子宫内并成功妊娠。患者孕18周时经羊水细胞进行基因诊断,确认胎儿完全正常。后来,患者经自然分娩,生育一个健康宝宝。

单细胞“核映射”技术通过对比胚胎与父母和近亲的DNA(脱氧核糖核酸)

底阻断遗传病向子代传递,让患者家庭彻底摆脱遗传病的困扰,生育健康宝宝。

MMA是有机酸尿症最常见的类型,属于常染色体隐性遗传病。患者因正常基因发生突变导致甲基丙二酸、甲基枸橼酸等有毒代谢物在体内异常蓄积,继而引发机体严重的器质性损伤和功能障碍。该病发病率高,危害大。该病通常发病于婴儿早期,病情表现轻重不一,主要表现为神经、血液、消化、皮肤等多系统器官损伤,其中又以脑神经损伤为主。若不及时诊治,患儿致死、致残率较高。多数患儿常以生长不良、肌张力低下、发育迟缓及三角嘴型、高额头等脸部异常为临床表现。

技术优势

样本,通过遗传连锁来筛查胚胎致病基因携带状态。具体实施过程中需要父母和近亲等的DNA样本,采用单核苷酸多态位点与胚胎的DNA样本进行连锁分析,从而判断胚胎是否遗传了致病基因,获得胚胎的致病基因携带状态。

郑州大学第一附属医院生殖与遗传专科医院将其应用到胚胎植入前遗传学检测中,是在胚胎发育到囊胚时,取出三五个细胞进行分析,从而获得不

携带致病基因突变的胚胎,将其移植回母亲的子宫中,帮助遗传性疾病家庭生育健康后代。

该技术的适用人群主要包括:染色体异常(染色体平衡易位、罗氏易位等);单基因遗传病;遗传易感的严重疾病;人类白细胞抗原配型(适合骨髓移植配型等);女方高龄;不明原因反复自然流产;不明原因反复种植失败;严重畸精症。

专家介绍

徐家伟,博士,遗传咨询师,硕士生导师,郑州大学第一附属医院生殖与遗传专科医院副院长,河南省生殖中心副主任,中国优生科学协会生殖医学与生殖伦理学分会委员;从事生殖遗传咨询、胚胎植入前遗传学检测,主持国家自然科学基金青年基金、面上项目等项目6项;在国际顶尖杂志Nature(《自然》)、PNAS(美国科学院院刊)发表论文多篇,申请国家发明专利一项,获河南省科学技术进步奖二等奖一项。

医学检验

氯氮平(CZP)是第一代非典型抗精神病药物,是治疗难治性精神分裂症的“金标准”和“最后手段”。

与许多抗精神病药物一样,CZP的用药剂量和血药浓度以及疗效存在巨大的个体差异,最多相差47倍,并且血药浓度与临床疗效和不良反应之间有明显关系。因此,监测CZP血药浓度和研究其药物代谢率,对精神分裂症的治疗有重要意义。

临床使用CZP治疗的许多患者,可能有些服用剂量已足够大,而临床效果不佳;或服用正常剂量但副作用明显(疑似服药剂量和血药浓度不成比例)。需要马上获得CZP血药浓度的门诊、急诊患者,往往要求在最短时间出具检验报告。

如果使用普通血清检测,从全血标本分离后到血清完全析出,需要30-60分钟,假如室温过低,可能需要更长时间。如果血清析出不完全而上机检测,可能造成检测过程和仪器更大的麻烦,从而延缓报告发出的时间。

怎样加快标本的前期处理,是加快检测速度的关键所在。新乡医学院第二附属医院组织专家对此进行了详细的、多维度研究,结果显示:

一、使用促凝剂和肝素钠处理的标本较普通血清CZP、N-CZP(去甲氯氮平)浓度无统计学差异(概率>0.05);两者结果高度线性相关(相关系数=0.921~0.945,概率<0.001)。

二、经促凝剂和肝素钠处理的标本不分离血凝块,4摄氏度室温放置24小时后较放置前CZP、N-CZP浓度均无统计学差异(概率>0.05)。

三、肝素钠处理的标本分离血凝块后,血清室温放置24小时后较放置前CZP、N-CZP浓度无统计学差异(概率>0.05)。

研究结果提示,经促凝剂和肝素钠处理的标本适用于HPLC法(高效液相色谱法)监测CZP及其代谢产物N-CZP,特别适用于CZP、N-CZP的快速测定。

这主要是因为使用肝素钠和促凝剂添加剂处理标本,因抗凝或促进血液凝固,加快了标本处理进程,从而加快了临床监测CZP浓度的速度。对需要马上获得CZP血药浓度门诊、急诊的患者,就使用含有肝素钠和促凝剂的真空采血管吧!

(作者供职于新乡医学院第二附属医院)

适用氯氮平快速测定的 样本处理方式

□ 郭新胜

遗失声明

王韬甫(身份证号:410327198101150059),西医麻醉专业、副主任医师任职资格证书(证书编号:B19171400107)不慎遗失,特此声明原件及复印件作废。

本版未署名图片均为资料图片

临床笔记

“不翼而飞”的胆囊结石

□ 闫斌斌 梁宝松

就在前几天,我们医疗组收治了一位82岁的老太太。老人曾经有胆囊结石病史,这次因为频繁恶心、呕吐和腹痛、腹胀,被怀疑高位肠梗阻,在当地医院做了腹腔镜检查。当地医务人员在患者的十二指肠肠里发现了一块巨大的结石,并且引起了嵌顿。

由于老人年龄太大,家人就护送她来到河南省人民医院消化内科求医,看看能不能通过腹腔镜把这个大石头取出来。

患者住院之后,我们认真阅读了患者带过来的CT,惊奇地发现,患者胆囊里有积水,可是胆囊内空空如也,并没有看到胆囊结石。

不管怎样,十二指肠的结石是存在的。考虑到患者年事已高,我们以最快的

速度完善了术前检查,并由王修齐主任医师亲自为该患者做了腹腔镜,使用激光碎石、网篮碎石等综合手段,通过4小时的艰苦努力,成功将该结石打碎,大块由口腔取出,其余碎石由胃肠道排出体外。取石成功,患者无须外科手术获得了治愈。

这位患者虽然碎石成功了,但我们的困惑却没有解开:患者的胆囊结石哪里去了?难道患者过去的胆囊结石诊断错了?

带着疑问,我们又让患者找到了最早做过的CT,通过对比两次不同时间的CT,我们发现患者过去胆囊里确实有一块巨大的胆囊结石。

难道,我们在十二指肠里碎的结石真的就是这块胆囊结石?该怎么确认呢?我们给患者重新做了个取石后的增强

CT。很快,CT结果出来了:十二指肠局部穿孔并与胆囊相通,胆囊积气。看来,我们的推测是正确的,患者的胆囊和十二指肠形成了内瘘,胆囊结石“跑”到了十二指肠里。

既然如此,那十二指肠应该有瘘口才对。这时,王修齐给患者复查了胃镜及十二指肠镜,经过反复查找并未找到明显的瘘口,仅在十二指肠降部看到了一处充血糜烂面。可能这个地方就是瘘口,但该瘘口已经自己闭合了,从而避免了外科手术。

现在,我们终于明白了,该患者长期患有胆囊结石,并因炎症和压迫导致了胆囊十二指肠内瘘。后来,胆囊结石通过这个内瘘跑到了十二指肠,造成了梗

阻,又因为梗阻导致患者腹痛、恶心、呕吐和排气障碍。让人啧啧称奇的是,该患者的瘘口还自行闭合了,大家说神奇不神奇?

(作者供职于河南省人民医院)

专家介绍

梁宝松,主任医师,教授,河南省医学会消化内镜学分会副主任委员;擅长各种肝炎及消化系统疾病的内镜诊断和治疗,编写有专著4部;获科研成果2项,河南省科技进步奖1项,河南省卫生科技成果奖1项。

结核病防治论坛之二十一

河南省疾病预防控制中心结核病预防控制所所长 张国龙

结核病的诊断、治疗及预防

诊断

结核病是严重危害人类健康且历史久远的慢性传染病之一。2011年至2016年,中国有年报告的结核病患者人数均在90万左右,且疫情分布不均,西部的发病率高于中部、东部,农村的发病率高于城市。

虽然结核病防治在中国已经取得了长足的进步,但是中国仍然是肺结核的“重灾区”,其严重程度仅次于印度和印度尼西亚。

另外,中国还拥有世界上最庞大的耐药性结核病患者群体。(患者感染的结核杆菌对一种或一种以上的抗结核药物产生了耐药性,即为耐药性结核病)

中国处于结核病、耐药性结核病、结核杆菌与HIV(人类免疫缺陷病毒)双重感染这三大重要监测指标的重叠区域。面对如此严峻的形势,我们不得不去思考结核病防治工作中存在的问题和困难。

由于结核杆菌是通过呼吸道传

播的,如果发现不及时或缺乏卫生健康观念,都会导致“一人得病,全家陆续成为结核病患者”。尤其需要注意的是,如果未及时发现传染性肺结核患者,传染源就不能得到有效控制。

WHO(世界卫生组织)建议,广泛使用质量可靠的X线胸片结合实验室诊断进行结核杆菌检测,有助于结核病的早期发现。对菌阴肺结核患者而言,其面临的巨大风险便是误诊问题。

影像学上的“异病同征,同病异征”现象十分常见,加之一些慢性传染病容易与结核病症状混淆,因此在影像学、实验室检查的基础上选择恰当的有创检查,如支气管镜、内科肺活检、胸腔镜等,能缩短诊断时间,减少误诊与漏诊。

治疗

面对确诊的结核病患者,广大医务人员身上肩负的责任可不轻,只有

做好以下几点,才能更好地完成神圣的使命。

首先,选择科学规范、切实可行的治疗方案,是服务于患者的核心问题。

在做了各种辅助检查后,在符合用一线药物的条件下,不要轻易选择二线药物进行首次治疗,避免耐药性结核病的产生。

鉴于我国耐药药结核病的传播情况,这不仅体现了对患者本人的关怀,而且体现出对整个社会的关怀。

其次,负责对患者进行治疗管理的医生、护士和治疗督导员,要及时对患者进行随访。

最后,医务人员要对结核病患者进行心理疏导。

医务人员要帮助患者及家属树立信心,减轻患者的心理负担,增强患者

的公共卫生意识,让患者不要隐瞒病情,配合疾病预防控制中心开展工作,使患者和谐地与社会、家庭相处。

预防

预防结核病,从传染病的措施层面来讲,可分为消灭传染源、切断传播途径、保护易感人群3个方面。

一、消灭传染源
活动性肺结核患者,特别是痰涂片阳性的肺结核患者是结核病的主要传染源。其实,如果及时诊断出活动性肺结核患者,并及时对其开展抗结核治疗,90%以上的患者两周后就不再具有传染性。

由此可见,只有充分发现并治愈肺结核患者才能消灭传染源,保证健康人不会被结核杆菌感染和发生结核病。尽可能充分发现和治愈肺结核患者,是当前预防控制结核病疫情的最有效措施。

二、切断传播途径
结核杆菌主要通过呼吸道传播,

活动性肺结核患者在咳嗽时将带有结核杆菌的微小核播撒到空气中,健康人吸气时吸入带有结核杆菌的微小核后被感染,进而发展为结核病患者。

活动性肺结核患者早期不知道自己已是结核病患者,让其戴口罩(目的是少往空气中播撒结核杆菌)的可能性很小。另外,健康人到结核病医院或公共场所,戴N95防结核杆菌的口罩才能预防吸入结核杆菌,但让所有健康人都戴N95防结核杆菌的口罩的可行性很小。

因此,切断传播途径预防结核病的可行性也很小,效果并不显著。

三、保护易感人群
我国采取的主要措施是新生儿接种卡介苗。目前,新生儿卡介苗接种率已达到95%以上,

起到了保护80%的儿童不得结核性脑炎等重症结核病的效果,但不能起到预防感染结核杆菌和无预防发生结核病的效果。

综上所述,对普通人来说,出现咳嗽、咯痰大于两周,或有咯血(血痰)任何一项症状者,应及时到结核病防治机构就诊,及时进行结核病检查。

因症就诊,是目前主要的结核病患者发现方式。对发现的活动性肺结核患者及时开展抗结核治疗和治愈肺结核患者,是当前预防控制结核病疫情的最有效措施。

结核病防治论坛
开展“终结结核”行动
共建共享 健康中国