

在生物医学领域,基因检测无疑是近些年最火热的技术,大量医学研究专注于寻找疾病的致病基因或易感基因,在基因检测基础上提出的精准医学更是如火如荼。那么基因检测到底能给医学研究以及临床诊疗带来什么改变呢?本期我们请最早专注于耳聋基因检测,并将其推向临床的解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科戴朴教授对此进行分析。

基因检测 让医学诊疗更精准

本报记者 郑颖璠

基因测序技术 给耳聋研究带来机遇

在国际上遗传学研究很热,耳聋并不是其中最突出的。而在中国,由于耳聋分子流行病学研究起步较早,我国的耳聋遗传研究很有特色,现已占据了中国遗传病研究领域的领先地位。

在临幊上,耳聋患者具有明显的家族聚集性,人们早已推断约有半数耳聋是由遗传造成的。于是在上世纪末美国提出人类基因组计划后,戴朴教授决定到美国去学习遗传学知识和基因检测技术,希望找到耳聋遗传的原因,并为临幊诊疗提供更多帮助。

回国后,戴朴教授及其团队利用基因检测技术,在国内开展了耳聋流行病学研究,这是中国第一个分子流行病学调查研究。在8年时间里,研究团队共收集1.2万个耳聋病例,最终不仅找到了三大常见的高发致病基因,而且发现在我国不同种族患者中导致耳聋的基因突变类型和频率也有明显的差异。在该流行病学调查的基础上,研制成功耳聋基因筛查芯片,将检测过程简化,检测费用大幅下降。目前该成果已经应用于160万人群,并进一步明确我国人群耳聋基因突变的高携带率。

中国目前有感音神经性耳聋患者约2780万,其中主要为遗传性耳聋。戴朴教授介绍,以往感音神经性耳聋患者一旦明确诊断,就意味着到了终点,更为精确的病因学诊

断无从下手。从感音神经性耳聋的治疗方面看,内科治疗无效,生物治疗暂时没有突破,唯一的希望是人工耳蜗植入,可其高昂的费用令很多患者难以承受。另外,患者的子女、家庭成员的再生育是否也会出现耳聋、能否避免,都无从知晓。因此,医生和耳聋患者只能无奈地止步于感音神经性耳聋的诊断。

戴朴说,如今越来越多致聋基因的明确,可以为约60%的神经性耳聋患者锁定致聋基因,更为重要的是可以帮助他们预知子女发生耳聋的风险,并通过孕早期检测避免耳聋子女的出生。这对于耳聋患者以及携带耳聋基因的人来说更为重要,也是耳聋遗传学研究的终极目标。

全基因组扩增 让遗传病预防有突破

全基因组扩增技术的突破,给遗传学研究带来了无限可能,也是我们目前最好的耳聋预防工具。

对于孕期胎儿耳聋基因的检测也就是产前诊断,主要在孕3~5个月进行。一旦证实检测结果阳性,多数夫妇会选择终止妊娠,这对孕妇的身心是一次打击。人们期望能够将诊断关口前移,如利用胚胎植入前诊断,即种植前基因诊断(PGD)技术,在胚胎阶段筛选出不携带耳聋基因的胚胎。但在耳聋患者PGD技术的实际应用中,人们发现该技术不仅成本高,而且成功率低。包括2014年解放军总医院借助这一技术成功孕育的一名正常

听力儿童,全世界成功案例不足十例。

幸运的是,2015年在北京大学谢晓亮教授和北京大学第三医院乔杰教授的努力下,我国学者研发了新的全基因组扩增方法。将该方法用于胚胎植入前诊断,由于扩增均匀准确,可以同时进行全基因组扫描,明显提高了诊断的效率和胚胎植入的成功率,成功率从过去的30%~40%提高到70%。该方法具有很好的稳定性和可重复性,由此令临床应用效率明显提高。借助这个全新的手段,戴朴教授及其团队自去年底到目前,已经让一对渴望听力健康宝宝的父母成功怀孕并生出听力正常的龙凤胎。戴朴说:“这是我们现有的更为有效的耳聋预防工具。不仅如此,借助更稳定的基因扩增手段,我们在未来有可能实现胚胎全基因组高精度测序,从而预防更多的遗传性疾病。”

未来的基因技术

还能带来更多可能

耳聋基因检测用于临床筛查,其投入产出比为1:7,因此基因检测是很好的医学方向,它把医学带到更高的水平。对我国学者而言,深入挖掘研发基因检测相关技术,或许能让我们在国际上更具竞争力。

明确了致聋基因、找出了携带人群、帮高危人群生出健康宝宝,耳聋基因研究还能往哪个方向继续努力呢?戴朴教授说,在我国耳聋基因筛查刚刚走过10年,无论科研还是

临床应用,都还只是初步阶段,在未来借助耳聋基因检测技术,我们还可以做很多事情。比如,临幊上约有5%的耳聋患者在植入人工耳蜗后无效,初步研究提示有可能通过基因检测技术提前找到这些患者,以节约临床资源避免无效治疗。再比如,仍有约40%~60%的耳聋患者暂时不能明确病因,人们推测他们的病因有环境因素、病毒感染或由其他尚未发现的耳聋基因导致。对于这些患者的精确诊断,也是未来需要突破的方向。

戴朴教授说,通过基因检测技术对耳聋遗传学的推动可以看出,它把医学带到了更高的水平,它最大的优势是让医学更为精准。比如没有基因检测时,孕期唐筛的假阳性率为90%以上,还有10%的假阴性,不仅导致大量孕妇“陪绑”做羊水穿刺检查,还令小部分患病胎儿漏诊。而如今借助基因检测技术,唐筛的准确率已经为99%以上。此外,基因检测还能够用于很多病原体检测,如HPV、HBV、结核杆菌以及很多代谢疾病的诊断中。对于很多疾病易感基因的检测,尽管明确易感基因与患病不是100%对立,但可为人们提供有效的疾病预防参考,选择合理的个性化的疾病预防策略。

对于未来我国的基因检测发展,戴朴教授信心满满,他说:“虽然以往在基因检测领域的原创技术基本都来自国外,如发现DNA双螺旋、基因扩增技术、高通量检测技术等。但近十年我们的发展很快,如我们在2009年获得生产批号的耳聋基因诊断芯片是国际上第一个耳聋基因诊断芯片等。或许在不久的将来,围绕基因检测衍生出来的大量医学成果会成为我们与国际同行一较高下的重要砝码。”

科技文萃

3D打印多孔结构 增加人工骨承重性

承重部位大段骨缺损的修复与重建是骨科临幊长期面临的难题之一,钛及其合金材料因具有良好的生物相容性和力学性能,现已被广泛用作骨修复替代物。但长期的临床应用也暴露了诸多问题。钛与骨的弹性模量不匹配而产生应力遮挡,引起植物的松动,就是原因之一。引入多孔结构是解决这一问题的有效手段,但如果孔隙结构是随机的不可控的,则会对植入物的力学性能造成极为不利的影响。

上海交通大学机械系统与振动国家重点实验室李祥等在研究中利用计算机辅助设计软件,设计了一种仿钻石分子结构的三维孔隙模型,并通过金属3D打印技术,制造出与设计结构一致的多孔钛结构,实现了植入物孔隙结构的可控性制造,支架的孔隙率为67%,其抗压强度更大,且弹性模量介于人体皮质骨与松质骨之间,这将有效减轻植入物与宿主骨之间的应力遮挡,并降低由此引起的植入物松动的发生。

该研究成功研制了仿钻石分子结构的多孔钛支架,并结合冷冻干燥技术,在钛支架的孔隙内构建了壳聚糖/羟基磷灰石复合海绵结构,从而将多孔钛优异的力学性能,与壳聚糖/羟基磷灰石优异的生物学性能有机组合。研究结果证明,这一复合支架有望成为一种理想的承重部位大段骨缺损的修复替代物。

摘自《中华创伤骨科杂志》

增加活检点 前列腺癌检出率更高

1989年,前列腺癌诊疗专家Hodge等首先提出了经直肠超声(TRUS)引导下,前列腺6针系统活检法。20多年来,这一方法一直是诊断前列腺癌的金标准。然而,6针活检法的漏诊率可高达41%,10针法可将前列腺癌的检出率提高25.5%。因此欧洲和美国泌尿外科学会指南提出,将TRUS引导下前列腺10~12针系统活检法,包括对直肠指检(DRE)或TRUS检查的可疑区域进行靶向活检,作为初次诊断前列腺癌的金标准。

南京医科大学第一附属医院泌尿外科华立新等回顾研究了该中心16年间积累的3762例病例。该中心一直行经直肠途径前列腺活检,从6针增至8针,再增至13针,活检阳性率由30.8%,提高至36.27%,再提高至43.29%。活检点的增加,明显提高了前列腺癌的检出率,与国外文献报道一致。

前列腺癌是一种“惰性”肿瘤,在早期阶段常无明显临床症状。当患者因下尿路症状前来就诊时,肿瘤常已发生进展。而以PSA升高(>4ng/ml)作为活检指标,有利于检出早期前列腺癌。近期,欧洲前列腺癌随机筛查研究公布了13年的随访结果,在55~69岁男性中,PSA筛查使前列腺癌死亡率下降21%。

结合目前国内血清PSA应用的状况,研究者认为,TRUS引导下12+1针前列腺活检法,检出的前列腺癌绝大多数为有临床意义的前列腺癌,对前列腺癌的诊断与治疗具有重要意义。

摘自《中华泌尿外科杂志》



“只为你发声”
没耳机也不吵旁人

法国的Akoustic Arts团队设计的蜂巢状定向扬声器是一种只能让你听到声音的扬声器。开发者称打开这款扬声器,使用者就好像在戴着一副隐形耳机听东西。这项技术是通过定向声束来避免人们在听音乐或看电影时打扰到身边的人。其他人只要位于声束范围外,便不会听见任何声音。

CFP供图

糖尿病眼病治疗可以更微创

美国芝加哥大学医学中心 西努·M·哈里普拉萨德博士

视觉眼科中心是美国芝加哥大学医学中心最大的医学服务中心之一,近日该中心著名眼科专家西努·M·哈里普拉萨德博士到中国多家医院进行学术交流。他重点介绍了美国对于糖尿病视网膜病变的最新科研进展。

全球糖尿病患病率都在明显增长,据推測到2035年,美国的糖尿病患病率会增长37%,中东为96%,中国的情况也不乐观,预计将增长46%。在所有的糖尿病患者中,约三分之一会并发糖尿病视网膜病变,而这是一种有可能致盲的眼病。这次访问,我在北京医院和北京协和医院演讲时发现,该病的防治及研究已经引起了中国医生的关注,因此我非常愿意与大家分享我们的一些研究成果。

对于糖尿病视网膜病变,我们在用药、外科手术和激光治疗三个方面均有一些新的进展。

首先在用药治疗方面,近期在美国已上市的新药,在以往抗血管生长因子的基础上,添加了抗胎盘生长因子成分,我们希望新的药物能帮助患者得到更好的治疗效果。在药物剂型的研发上,缓释技术的加入可以明显延长药物注射期间,对于需要眼内注射给药的患者而言,这具有重要意义,可以明显改善患者的治疗依从性。另外,微针注射给药方式的不断优化,也减少了患者的痛苦。

据了解,目前还有针对其他靶标的药物正在研发中,或许在接下来5~10年,我们能看到有疗效更好、副作用更小、给药更方便的药物用于临床。

在外科手术方面,无缝合微切口玻璃体切除术是近几年的亮点。该手术的特点在于眼球表面的手术切口很小,因此术后不需要缝线,这样不仅降低了手术操作难度,也加快了患者的恢复速度。当然,这种更加微创的手术

依赖于先进仪器设备的研发,现在我们手术中使用的镊子可以像人的头发那样细。

在激光治疗方面,由于计算机技术的加入,医生可以依靠机器自动寻找病变组织,精确标记和治疗,因而整个治疗更为精准,在打击病变组织的同时,完全可以避开周围正常的组织和细胞,这对于精细的眼科治疗是非常关键的。

当然,最好的治疗还是积极预防、早期诊治患者。目前在美国只有57%的糖尿病患者接受了眼部检查,这说明还有大量的家庭医生、内科医生以及内分泌医生,不知道或者没有推荐糖尿病患者接受眼科检查,在中国和其他国家应该也有类似的情况。我们认为,1型糖尿病患者应该在诊断糖尿病后3~5年开始做糖尿病视网膜病变的筛查,而2型糖尿病患者,一旦确诊即应检查眼睛并长期随访。

等医疗器械上,有效防止交叉感染。

不仅在抗菌领域,石墨烯还有可能用于病原菌的快速检测,罗阳及其团队正在进行的研究涉及多个方面。

一、石墨烯修饰的芯片不仅可以高灵敏地快速检测血、尿液、唾液中的特定微生物是否存在及其浓度如何,并且可以明确不同的疾病和感染部位。医院可制备、分离、组装各种石墨烯复合纳米材料(如氯化石墨烯),构建出石墨烯修饰的检测芯片,用于多种感染源的判断,对于疾病的治疗具有重要意义。

二、复合纳米材料结合现有放疗技术可以提升疾病靶向检测与治疗的效果。因此伤口和人体内的微生物感染可以被原位、快速检测出来,并可同时被精准杀灭,从而达到清除感染的目的。

三、新一类抗菌药物和材料,以及不导致细菌耐药的广谱抗菌材料有望出现。

总之,石墨烯以及更多的纳米材料有可能在未来给医学带来很多惊喜。

扫一扫 加入我们

“健康报·医生频道”微信公众账号不仅关注青年医生成长蜕变,还传递名医大腕思想精华;不仅报道最新医学前沿资讯,还反映业界学科进展;是医生朋友的交流平台,也是医疗圈热门话题,新锐思想诞生地。拿起手机,登录微信,请到健康报·医生频道来。



纳米材料 提供抗菌新手段

第三军医大学西南医院 何雷

菌,抗生素药物被广泛使用,虽然取得了一定效果,但是其大量使用特别是滥用极易导致细菌变异,产生耐药性,从而出现越来越多的耐药菌。

通过大量研究,罗阳团队发现纳米级的石墨烯对细菌都有杀伤效果。“这是因为纳米级的石墨烯本身是连成一串的碳原子,就像一层很薄很密实的布。”罗阳解释,他们对付细菌的方式有3种:第一种是直接“砍”,由于石墨烯是纳米级的,而细菌是微米级,后者比前者大1000倍,石墨烯就如同一把很锋利的刀,可以直接把细菌砍死;第二种是饿死细菌,纳米级的石墨烯可以像布一般将细菌严

密地包裹起来,使细菌吸收不到营养,活活饿死;第三种是缓慢消亡,由于石墨烯太小,细菌会将石墨烯吞进“肚”里,而后吃了异物的细菌会慢慢消亡。罗教授说,这种物理杀菌方法最大的优势在于,细菌很难产生耐药性。

目前该研究已取得阶段性成果,下一步将对石墨烯的表面进行“修饰”,以帮助石墨烯区分细菌的好坏,并选择性地杀伤有害细菌,达到治疗效果。罗阳说,未来1~2年内,纳米级石墨烯有望成为新的以外用为主的抗菌药物、抗菌材料,为更有效对抗细菌提供新途径。同时,石墨烯还可能运用于纱布、导管