

编者按

近日,第十届树兰医学奖颁奖盛典在华夏之源——郑州市拉开帷幕,中国工程院院士、北京大学医学部主任、北京大学第三医院妇产科教授乔杰成为该奖项获得者之一。回望走过的历程,她分享了自己的心声。



科学面前,没有白走的路

● 乔杰

有关系,顺利找到了瘦素这个当时的“明星”分子,并从遗传、转录、蛋白组学角度对 PCOS 的关键致病因子进行了相关分析,但后来发现研究对于解决实际临床问题没有太大意义。

不过在这个阶段研究过程中,我发现 PCOS 很复杂,有很多的亚组和表型。2003年,PCOS 国际协作组织宣告成立并制定了“PCOS 国际统一诊断标准”。但这项标准主要是以白种人为研究对象制定的,而东亚女性 PCOS 患者的临床表现与之显著不同。

为了弥补这一不足,我带领我的团队牵头开展了全国大规模流行病学调查,深入偏远地带,经过对全国 10 余个省份 152 个城市和 112 个乡村近两万人的调查,得到了中国育龄人群 PCOS 发病状况及内分泌和代谢特征第一手数据,提出中国育龄人群排卵障碍最主要病因 PCOS 的发病特征及符合中国人特征的多毛症诊断标准并被国际国内指南采纳,为 PCOS 的诊断提供了更科学的理论依据。

与此同时,我们不断改良 PCOS 手术治疗技术,在国内率先开展经阴道注水腹腔镜卵巢打孔术——以“微创治疗”为理念的方法不仅手术时间短、术后恢复快,安全性也大大提高,在业内得以迅速推广。

2023年,我和姜长涛教授等多个团队合作,进一步从临床问题出发,在 *Science* 杂志上首次提出了肠道菌源宿主同工酶的新概念,构建了“靶点发现—机制验证—药物筛选—疗效验证”的全链条研究体系,解析了肠道菌源酶功能和在代谢性疾病中的作用,使特异性调控菌株功能且不影响菌群组成成为了现实,并将为靶向肠道菌群的代谢性疾病精准化治疗带来新的突破。

围绕临床问题思考

随着生殖障碍疾病的机制和干预策略的研究不断深入,各类辅助生殖技术也越来越成熟。然而,制约辅助生殖治

疗成功率显著提高、制约出生缺陷率不断降低的最主要因素还是因为我们对于生殖细胞、胚胎正常发育分子机制等基础研究水平有限、认识不清。围绕这一领域的探索研究也是我这 10 年来重点攻关的目标所在。

2013年,单细胞测序技术成为 *Nature methods* 杂志评选出的年度技术,在生物发育、癌症及神经科学研究领域掀起了新的浪潮。该技术研发者谢晓亮教授第一次受邀在北医三院做讲座时,不是学分子生物学出身的我 80% 都听不懂,但却听懂了剩下的 20%——因为其中的内容让我感到与困扰我多年的在临床中遇到的反复胚胎停育和出生缺陷患者密切相关。

讲座后,我主动找到谢教授,提出自己对于单细胞测序技术可用于研究卵细胞及后续胚胎植入前遗传诊断中的想法。学科交叉迸发的力量是无穷的。很快,我和谢晓亮教授、汤富酬教授团队合作,建立了世界首张人类女性卵细胞高精度全基因组测序图并在 *Cell* 上发表,巧妙利用极高通量测序结果精确推演出了母源基因组信息,揭示了人卵染色体重组规律,为遗传病连锁分析奠定了理论基础。

同时,我们不断探索子宫内膜发育异常和疾病导致的疑难不孕症患者成功妊娠的有效措施,并据此制定临床干预新策略,使患者的胚胎移植临床妊娠率提高了 2 倍。

让基础科研落地

立足基础科研突破,推动转化医学发展。2014年9月,世界首例高精度胚胎遗传诊断(MARSALA)试管婴儿出生。新技术扩大了致病基因诊断范围,提高了诊断准确率,让过去不敢做的疾病诊断,变得敢做了;同时降低成本,让过去经济条件不好、看不起病的家庭,看得起病了。该技术已推广至全国 62 家单位,精准阻断了 900 余种遗传病,促进了优生优育事业发展,为提高我国人口遗传素质和健康水平做出了巨大贡献。

在这个过程中,我们也得到了很多

家庭的支持和理解,是他们选择跟我们站在一起,在技术还不成熟的时候与我们一起承担风险、面对挑战,面对技术在发展阶段存在的不确定性。

还记得在最艰难的时候,团队每个人都承担着巨大压力,夜不能寐,紧盯着孕妇每一次产检结果。当时我暗下决心,如果孩子生下来有问题,我来养。但足够认真、足够专业的团队确保了一个又一个健康婴儿的诞生。尔后,针对致病基因复杂变异所造成的胚胎单细胞水平诊断难题,我带领团队陆续建立了 scHaplotyper、DIRECTED、GEPLA 等胚胎诊断新技术,进一步扩大了遗传病诊断范围。

至今,北医三院生殖中心已纳入 PGT-M 诊断项目 1593 个家系,涉及 500 余种不同致病基因,孕育健康新生命 343 个;完成单基因遗传病产前诊断 189 例,涉及 90 余种致病基因;5 个家系单基因 PGT-M 诊断过程中结合 HLA 配型分析,两例 PGT-M+HLA 宝宝出生;还有 14 个家系涉及多个致病基因,目前均可同时进行 PGT-M。但是,我们需要承认,目前还有很多的未知突变和不明原因的胎儿畸形是我们以至国际生殖医学领域都无法解决的,还需要更多遗传学家、生殖医学家共同努力。

回顾自己 37 年的生殖医学领域医、教、研之路,我在学、思、见、悟的过程中不断成长,逐渐组建了自己的生殖医学团队,并带领团队成员不断成长,为我国生殖医学可持续发展贡献力量。

科技兴国势头强劲,而科技强国则需要一代又一代人的踏实奋斗。未来,希望更多后辈在科研方向上,不断凝练科学问题,着眼解决国家重大问题;在策略上勇于挑战自我,不怕啃硬骨头;在行动上既要埋头干活,又要抬头看路,不要因为个人得失过于喜悲,也不要因为外界事务的喧嚣干扰本心。总之,踏踏实实、不断攀登向上才是正道,因为科学面前,没有白走的路。

1987年,我进入北京大学第三医院(以下简称北医三院)妇产科就读研究生。之所以选择到北医三院读研,是因为我注意到了一条新闻:1985年10月,北医三院张丽珠教授与北医基础医学院刘斌教授合作研究的胚胎体外受精方法获得成功。我对此产生兴趣并从中发现了机遇。

进入北医三院妇产科的第一天,我就被带到了张丽珠教授面前。那时,第13次“试管婴儿”,也就是后续的中国内地第一例试管婴儿刚刚受孕成功,还面临很多未知。张丽珠教授不苟言笑,十分严格,我作为手术助手和管床医生经历了试管婴儿从孕育到分娩的整个过程,不敢有一丝放松,而正是在看似“煎熬”的求学生涯中,成就了我的本领,磨炼了我的意志,锻造了我不懈探索的精神和永远追求卓越的信念。

揪着一个关键问题“做到底”

研究生求学期间,我跟随导师李美芝教授开始了多囊卵巢综合征(PCOS)的研究,由此叩响了自己科研领域的大门。

PCOS 是育龄妇女最常见的内分泌疾病,大约 6%~10% 的育龄女性会因其导致的排卵障碍等问题无法怀孕。1996 年博士毕业后,我继续围绕 PCOS 发病机制进行深入探索,正式开始了独立的基础与临床研究工作,先后于香港大学做访问学者、于斯坦福大学做博士后研究。

虽然我的临床经验不断丰富,科研方向不断拓展,但研究过程却经历了各种曲折。一开始,我觉得 PCOS 跟肥胖