

乔杰：做生命起源健康“守门人”

● 本报记者 袁一雪

2019 年 6 月，北京大学第三医院（以下简称北医三院）迎来一位健康可爱、能歌善舞的小“客人”——欣欣。看到欣欣的到来，北医三院院长乔杰从放满文件的办公桌后快步迎了出来，她抱起欣欣凝视交流。这次重逢距离上一次两人相见，已经过了 5 年。

这一切还要从欣欣的哥哥所患的“怪病”说起。她的哥哥自出生就面容特殊，前额隆突、鼻梁扁平、嘴唇突起，没有汗腺、没有毛发，也没有长出牙齿。为了生育一个健康的孩子，欣欣的父母多方打听，决定到北医三院寻医问药。最后，在乔杰团队的精确诊断与治疗下，这家人终于迎来健康的宝宝——欣欣出生。

守护生命健康起源，探索精神

乔杰团队经过对一家人的基因测序，诊断欣欣的哥哥患有 X 连锁少汗型外胚叶发育不良 (XLHED)，源于母亲 X 染色体上 EDA 基因上的一个碱基突变 (EDA cT1079G)。这是一种发生率只有十万分之一的罕见病，患病的孩子除面容特殊，还伴有智力低下、不能站立、生活不能自理等一系列问题。

2008 年，欣欣的父母几经辗转，慕名来到北医三院生殖医学中心找乔杰咨询。可惜的是，欣欣父母的第一次尝试失败了。

“当时的基因诊断技术，只能对地中海贫血、血友病等少数几种了解得比较透彻的单基因疾病进行筛查。”乔杰表示，那时的主流方法无法对这种单个位点进行精密检测，想拥有一个健康的孩子，仍然要靠运气。

这次失败并未让乔杰失去信心，反而更激发了她对胚胎植入前遗传诊断 (PGD) 研究的决心。2013 年，乔杰团队与北京大学合作在世界范围内率先开展“单个卵母细胞全基因组测序”研究，应用单细胞基因组高通量测序技术 (MALBAC) 分析了人类单细胞卵母细胞的基因组，通过分析卵母细胞的两个极体细胞推断获得卵母细胞本身的全部基因组信息，成果发表在国际著名学术期刊《细胞》上。这项研究让胚胎单细胞基因组测序技术有了突破性进展。



名医简介

乔杰：中国工程院院士，北京大学党委常委、常务副校长、医学部主任，北京大学第三医院院长，中国科学技术协会全国委员会副主席，教育部科学技术委员会生命医学部主任委员，国家妇产疾病临床医学研究中心主任，中国女医师协会会长，中国医师协会生殖医学专业委员会主任委员。

“这个成果的创新点是通过分析患者的胚胎细胞，既可检测致病基因突变位点，又能检测全基因组范围染色体异常。”乔杰说，染色体异常（即染色体层面上的拷贝数变异）是流产及许多遗传性疾病的主要病因。这为多种遗传性罕见疾病的 PGD 技术提供重大支撑，少汗型外胚叶发育不全也位列其中。

得知此消息后，欣欣父母再次找到乔杰。

2014 年 1 月，通过辅助生殖技术，欣欣的父母获得 5 枚囊胚，通过极体联合囊胚活检检测，有三枚不携带致病基因，但其中一枚染色体异常，最终确定两枚既不携带致病基因、也没有染色体异常的“好”胚胎。

2014 年 3 月，欣欣妈妈移植其中 1 枚胚胎后顺利妊娠。同年，欣欣健康诞生。她是世界首例经 MALBAC 胚胎遗传学诊断技术筛查的健康试管婴儿。而这种更早期的产前诊断技术，有效避免

中期引产，防止新生儿出生缺陷。目前，这项技术已使世界上 1000 多个深受遗传病困扰的家庭获益。

守护生命健康起源，以人为本

如今，北医三院生殖医学中心几乎是面临生育困境患者的最后一站。

“我们理解这些患者的痛苦，这也是我们技术创新的动力。然而，这当中的很多患者，只需要有针对性地进行简单的不孕症治疗，或者采用常规的辅助生殖技术。面对这类患者，我们会出具书面的诊疗意见，建议他们回到当地生殖医学中心治疗。”乔杰说道。

目前，北医三院生殖医学中心年门诊量达到 50 余万人次，但真正在本院实施辅助生殖技术的只有 1 万人次左右。因此，乔杰团队的一个很重要的职责就是，让基层医院医生正确理解和全面掌握生殖医学。

何谓对生殖医学的正确理解？在乔杰看来，最理想的是让患者自然怀孕。这就需要调整患者的全身状态，有针对性地解决排卵或输卵管不通等问题。因此北医三院会面向基层进行专门的腔镜技术培训。如果仍然不能解决问题，才会考虑应用辅助生殖技术。

在面向中国同行普及规范安全的生殖医学技术时，乔杰反复强调：“生殖医学不等于试管婴儿技术。希望你们能够完整地掌握生殖医学，而不是去掌握试管婴儿技术。”

守护生命健康起源，从预防开始

纵然已经在生殖医学奋斗了 30 年，乔杰仍会不断“回头看”，凝练医学发展的独特规律。“我们在生殖医学领域走

得越远，越不能陷入到具体问题中，反而有必要反思问题发生的原因。应该想办法让更多的生育难题不发生或少发生。预防医学正是当前中国医疗服务体系中的薄弱环节。”

“全球出生缺陷形势严峻，即使在发达国家出生缺陷发生率也有 2% ~ 3%，我们目前作为发展中国家形势更严重一些，所以需要更多办法加以解决。出生缺陷目前有三级预防体系。三级预防是出生以后再去治疗，对患者很多时候没有更好的帮助办法，二级预防是中期引产，对母亲来说非常痛苦，一级预防是特别注意有遗传病家庭，包括婚前的咨询、孕前的咨询、产前的咨询，最好在胚胎植入前就做遗传学诊断。因为对遗传病来说，药物治疗目前成本高、效果差，所以从源头预防是最重要的。”乔杰说。

所以，继 MALBAC 技术之后，乔杰团队又探索利用 MASALA 技术，将突变位点、连锁分析加上染色体整倍性信息通过低深度测序一次性获得，不仅能检测胚胎单基因遗传病基因，同时能对染色体异常进行诊断。这种胚胎检测技术在检测的效率、准确性以及检测成本上，相对于其他检测技术具有显著的优越性。这也标志着我国胚胎植入前遗传学诊断技术已处于世界领先水平。

乔杰介绍道，目前已知单基因遗传病超过 7000 种，现在有几百种遗传病可以在胚胎植入前进行遗传学筛查及明确诊断，从而帮助更多家庭实现优生优育。“希望在不同领域激发新的研究切入点，让我们对人类生殖的奥秘了解更多，帮助更多不孕和遗传病家庭。”

观点

► 每天进病房的时候，都会看到那么多患者等着你，渴望和你交流。患者出院的时候，送他们离开，患者感激的神情让人难忘。偶然在路上遇到昔日的患者热情地打招呼，那种快乐和满足就能支撑我们一直走下去。

► 在成长的路上不要急于求成。每个人成长轨迹都不一样，前进的关键不是速度，而是发自内心的那份“喜欢”。带着这份热忱，做起事来也不会觉得太累。相信能走到这里，大家都具备解决问题的实力，而破解问题只是或早或晚的事。人生总有不同的阶段，不用特别着急。