

她研说

编者按：妇女是物质文明和精神文明的创造者，是推动社会发展和进步的重要力量。没有妇女，就没有人类，就没有社会。习近平总书记在2015年全球妇女峰会上强调，我们要保障妇女基本医疗卫生服务，特别是要关注农村妇女、

残疾妇女、流动妇女、中老年妇女、少数族裔妇女的健康需求。

世界卫生组织调查显示，我国超过96%的已婚妇女患有不同程度的妇科疾病，常见的妇科病发病率在87.6%以上，严重影响女性

的身心健康。为提高广大女性早诊早治和定期筛查妇科疾病意识，《医学科学报》特开设“她研说”专栏，邀请北京协和医院妇产科主任朱兰教授分享关于妇科疾病的研究进展和防治手段。

生物补片法为 MRKH 综合征提供新治疗策略

朱兰

“石女”，这个在中国古代讳莫如深的词语，直到现在依然在民间沿用，人们将不能行经、不能生育的女性俗称为“石女”。实际上，这在医学里属于女性生殖道畸形的一种，女性生殖道畸形是一组先天性疾病，人群的总体发病率约为4%~7%。

女性生殖道畸形是指女性生殖器官在分化过程中，受到内源性因素或外源性因素的影响，内生殖器始基的融合、管腔化和发育以及外生殖器的衍变发生改变，导致各种发育异常。该病种类复杂，多因青春期后原发闭经、经血梗阻引起下腹部疼痛、感染等症状，或生育年龄的不良妊娠结局而被发现，临床表现多样，畸形复杂者诊断、治疗均较为延后，因而对患者身心健康及生育能力影响较大。

其中，MRKH综合征（先天性无子宫无阴道，MRKHS）、阴道斜隔综合征、阴道闭锁是三类临床症状重、易误诊误治的女性下生殖道畸形疾病，也是影响家庭和社会的重要民生问题。

发现 MRKHS 新致病基因突变

2015年起，我以北京协和医院妇产科主任的身份开始在全国牵头建立中国下生殖道畸形合作网络，并于2020年11月牵头成立中国医师协会妇产科医师分会女性生殖道畸形学组。因该类疾病诊治集中的特点，该学组基本覆盖中国80%的女性下生殖道畸形患者。

该学组制定了统一标准收集MRKH综合征、阴道斜隔综合征、阴道闭锁三类女性下生殖道畸形患者的临床资料，并上传至中国女性生殖器官畸形筛查登记平台。目前，该登记平台包括1416例MRKH综合征、156例阴道斜隔综合征和262例阴道闭锁患者的完整临床数据。此外，还收集了患者及部分患者父母的外周静脉血DNA样本，储存于北京协和

医院生物样本中心。目前，标本库中包括1190例MRKH散发患者、226个MRKH核心家系，115例斜隔综合征散发患者、40个斜隔综合征核心家系及187例阴道闭锁散发患者、75个阴道闭锁核心家系的外周静脉血DNA标本。

该标本库是目前世界范围内最大的包括部分高品质核心家系样本的女性下生殖道畸形临床资料库和生物标本库，不仅能提供疾病相关的全局信息数据，还能提供疾病相关的生物大分子整体信息，为寻找关键致病基因提供依据。

在此基础上，我们团队与世界多中心科学家密切合作，纳入了来自中国、美国、希腊、法国、巴西、瑞士等7个中心共592例MRKH综合征患者，报道了目前全球最大的MRKH综合征研究队列。

通过该队列全外显子组测序的数据分析，我们发现PAX8、BMP4和BMP7为MRKH综合征患者中新发致病基因突变，该成果发表于美国人类遗传学官方杂志。同时，我们进一步利用多项体外功能实验，探索MRKH队列中TBX6的生物学效应，观察到在携带有害变体的家庭内部存在不一致的表现率，提示MRKH综合征的遗传机制较经典的孟德尔遗传更复杂，明确了TBX6基因突变与MRKH综合征的关联，此外也提示携带TBX6突变的MRKH综合征患者更应关注是否合并脊柱畸形的问题。

基于前期PAX8基因及TBX6基因的系列研究，我们团队获得了五项MRKH综合征早期诊断标记物的发明专利。另外，由我主持研发的女性生殖道畸形早期分子诊断标志物试剂盒，极大地降低和减轻了女性生殖道畸形患者分子诊断的时间成本与经济负担，有助于实现中国女性生殖道畸形患者的“早筛”、“早诊”和“早治”，为该类疾病患

者救治提供精准治疗方案。

患者卵巢储备功能或过早下降

现有文献提示，MRKH综合征患者性激素水平正常，第二性征按时发育。由于MRKH综合征是由苗勒氏管发育异常导致，而卵巢并非苗勒氏管来源，因此通常认为该类患者卵巢发育是正常的，但结果仍存在争议。目前，有关患者卵巢储备功能的资料报道较少，卵巢的形态学和组织学研究未见报道，部分研究指出MRKH综合征可能由性索间质肿瘤导致。

于是，我们团队前期对国内12例（年龄16至25岁）MRKH综合征患者进行了卵巢活检，通过组织学和病理学评估其卵巢储备功能。通过全面免疫组化染色分析，我们发现MRKH综合征患者可见闭锁卵泡，直径一般为1mm。2例年轻患者髓质区域的增生，类似于绝经期卵巢的特征。通过3D建模系统，我们统计了12例卵巢活检连续完整切片的患者始基卵泡密度，发现原始卵泡密度与年龄呈显著负相关。据此，我们认为MRKH综合征患者有卵巢储备功能过早下降的可能，有必要在临床中为MRKH综合征患者开展生育力保存工作。

提出生殖道治疗新术式

MRKH综合征的阴道重建是公认的医学难题之一。理想重建后阴道应接近正常的足够的深度和宽度、不需要持续扩张，柔软、润滑、有弹性、不发生挛缩，功能和外观均满意，个人能轻松日常护理。但目前传统的皮片法和皮瓣法阴道成形术产生的身体疤痕影响美观，肠道代阴道成形术不仅费用昂贵，而且有术后易损伤出血，易感染HIV、梅毒等性病的隐患。

为弥补传统术式的不足，我们在国



内首次构建了小型猪体内阴道重建模型及组织学和功能学评价体系，创建了具有自主知识产权的生物补片人工阴道成形术。前期，我们将人脐带间充质干细胞种植在生物补片上，探讨补片对干细胞的增殖能力、分化潜能和分泌能力的影响，并首次创新性开发出基于间充质干细胞的生物工程补片，首次在非人灵长类动物中进行组织修复作用的验证，为女性生殖道发育异常患者的治疗提供了新思路 and 临床应用转化价值。

美国著名再生医学专家、世界技术奖得主Atala教授在Lancet上肯定了我们的“上皮细胞种植于生物支架再生阴道可行性”。对比其他阴道成形术式，生物补片法人工阴道成形新术式没有体表切口，保护隐私，手术时间短，静脉麻醉即可实行。术后阴道功能评价在性欲、性唤起、湿润感、性高潮、性生活满意度、疼痛六个维度与正常对照组比较均没有统计学差异。

目前，该新术式已写入《女性生殖器官畸形诊治的中国专家共识》，并在国内数百家医院推广应用。近三年全国先天性无阴道MRKH综合征病案手术统计显示，采用生物补片阴道成形术式的病例已占41%，我们研发的术式也荣获了第六届转化医学奖创新奖一等奖，可以说该术式得到了国内外同行的广泛认可。