

研究全面展示人类胚胎遗传特征

本报讯近日,北京大学第三医院生殖医学团队在 *Cell Discovery* 在线发表题为《人类胚胎早期发育中存在广泛嵌合》的研究论文。该研究首次利用单细胞研究手段,系统性解析了人类囊胚阶段与着床期胚胎、胎儿发育期不同器官的细胞染色体组成,全面展示了人类个体发育过程中细胞染色体倍性及变化特征。

胚胎着床前遗传学检测是辅助生殖中减少不良妊娠和出生缺陷的重要手段,已在临床中广泛应用。中国工程院院士、北京大学第三医院教授乔杰团队长期致力于胚胎遗传检测的技术研发和临床应用,已开发系列遗传诊断技术,对胚胎诊断领域涉及的染色体易位(scHaplotype 技术)、染色体联合单基因病(MARSALA 技术)、单基因病联合 HLA 配型 (PGT-HLA-typing 技术)、无先证家系(GEPLA 技术)、特殊小片段重复缺失(DIRECTED 技术)等

多种疑难复杂的情况实现了准确高效诊断。

随着胚胎着床前遗传检测技术的快速发展,大量嵌合胚胎在临床实践中被发现,即同一胚胎中存在不同核型的细胞,既包含染色体正常的细胞,也包含染色体异常细胞,或仅由多种不同染色体异常细胞组成。在早期发育中,人类和小鼠存在巨大差异,2%~90%的人类胚胎存在染色体嵌合,而小鼠中仅为 20%。也有研究显示一些嵌合的胚胎在移植后仍然可以发育为健康个体。然而,目前临床对嵌合胚胎的处理仍然存在争议,是否移植嵌合胚胎以及嵌合胚胎中非整倍体细胞的后续命运,一直是生命科学和医学领域关注的重要问题。

传统方法仅使用胚胎内少量部分细胞进行遗传分析,不能代表整体胚胎的真实染色体组成。为全面解析人类早期胚胎的嵌合特征,该研究首先收集

了来源于志愿者捐赠的 20 枚囊胚期胚胎,分离每个胚胎的全部细胞并进行单细胞基因组测序,检测每个细胞的染色体核型。结果发现,所有囊胚中均包含染色体异常细胞,为嵌合胚胎。此外,在 20 个囊胚中,有 70%的囊胚存在染色体错误互补的细胞,提示染色体非整倍体来源于胚胎细胞有丝分裂产生的错误,而以往基于细胞团的传统方法难以发现此类错误。

研究团队进一步使用课题组此前在 *Nature* 等期刊发表的人类着床期胚胎及着床后胎儿器官的转录组数据(包括第 8~14 天胚胎、第 5~26 周胎儿器官的 20945 个单细胞数据),计算每个发育时期的单细胞染色体倍性。结果显示,96%的着床后胚胎及胎儿都是嵌合。

最后,研究对 116 个经胚胎染色体检测且移植后活产的病例进行回顾性研究。团队临床单基因病胚胎诊断实施过程中,常规对一次活检细胞团分

离单细胞,其中 1~3 个细胞用于诊断,剩余 1~3 个细胞作为备份用于验证。团队对 116 份活产儿的囊胚期备份样本进行了染色体分析,发现 10% (12/116)的样本含有非整倍体细胞,意味着这些活产的新生儿在囊胚期实际上是嵌合胚胎。

该研究发现,嵌合现象在人类早期发育阶段广泛存在。同时,研究提示,在面对无整倍体胚胎可移植的情况时,临床辅助生殖可以对嵌合胚胎有更大的包容度,使患者有更多妊娠和顺利产出新生儿的机会。

据悉,乔杰、北京大学第三医院副院长严智强、教授闫丽盈、副研究员袁鹏为本文的共同通讯作者,博士翟帆、孔思明、郭倩颖和宋石为本文的共同第一作者。

(陈祎琪)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41421-024-00719-3>

我国系统性红斑狼疮患者逐年增加

本报讯近日,北京协和医院风湿免疫科教授曾小峰、李梦涛与北京大学公共卫生学院合作开展的一项中国风湿免疫病疾病负担研究取得阶段性成果,并在线发表于 *Science Bulletin*。研究首次利用全国医疗保险数据库揭示了系统性红斑狼疮(SLE)在中国的患病率、发病率、经济负担等重要流行病学特征,对未来 SLE 等风湿免疫病的公共卫生资源分配及研究方向有重要参考意义。

SLE 是最常见的系统性自身免疫性疾病之一,临床表现复杂,可累及多器官。近年来研究发现 SLE 在全球范围内的发病率和患病率均呈上升趋势,造成的疾病负担日益加重。数据显示,全球 SLE 的发病率为 1.4~11/10 万,其中女性高于 80%,亚洲发达国家 SLE 的患病率和发病率也在不断上升。

然而,中国作为世界上人口最多的国家之一,目前还没有基于大样本量的 SLE 流行病学评估。此外,评估中国大陆地区的就诊率和疾病负担(包括住院和门诊费用)的数据也有限。

基于此,北京协和医院风湿免疫科



图片来源:视觉中国

与北京大学公共卫生学院展开密切合作,利用 2013—2017 年国家城镇职工和居民基本医疗保险数据库,全面评估了中国城镇人群 SLE 的患病率、发病率、经济负担等重要流行病学特征。

2013—2017 年,城镇和城镇医保数据库覆盖的 23 个省级地区的约 3 亿居民被纳入本研究。排除皮肤红斑狼疮患者和其他狼疮样表现的疾病后,研究期间共有 132258 名参与者被证实患有 SLE。确诊的 SLE 患者中,女性占 81.33%。首次诊断时的平均年龄为 43.03 岁。SLE 在 40~49 岁人群中最为常见(25.35%),其次为 30~39 岁(21.08%)。

在 SLE 患病率的变化趋势上,研究显示,根据 2010 年全国人口普查数据进行年龄和性别标化的 2013 年和 2017 年 SLE 患病率从 21.85/10 万上升到 47.61/10 万,增长了 1.18 倍,表明中国城市有 40 万 SLE 患者。在男女中均观察到类似的趋势。女性标化患病率 2013 年为 45.83/10 万,2017 年上升至 94.16/10 万;男性标化患病率 2013 年为 7.16/10 万,2017 年上升至 17.86/10 万。

在发病率方面,2017 年,中国 SLE 的总体粗发病率为 14.96/10 万,其中女性粗发病率为 28.03/10 万,高于男性的 6.42/10 万,发病率比为 4.37:1。标化率略低于粗率。2017 年 SLE 标化发病率为 14.09/10 万,其中女性为 26.41/10 万,男性为 5.92/10 万。2017 年中国城市 SLE 新发人数估计为 12 万。SLE 发病率呈单峰分布,在 30~49 岁达到峰值,西北地区 2017 年 SLE 标化发病率高于中南地区和东部地区。

在门诊及住院费用方面,研究发现,SLE 患者总体年医疗费用为 1.445 亿美元,估算年人均费用为 1599.34 美

元。人均门诊费用和次均门诊费用分别约为 892.36 美元和 178.98 美元,药品费用占总医疗费用的比例约为 60.22%。住院患者人均年费用为 3921.04 美元,单次住院费用为 2212.76 美元,药品费用占比为 44.20%。相比之下,女性门诊患者的人均费用和单次费用更高,平均就诊次数更多,而男性住院患者的人均费用(5095.53 美元)和单次费用(2957.35 美元)更高。在门诊人群中,青少年和青壮年(≤ 40 岁)患者的医疗费用达到峰值,随着患者年龄的增加而下降。在住院患者中, ≤ 30 岁和 ≥ 80 岁患者的费用相对较高。

该研究结果提示,近年来中国 SLE 患者群体逐年扩大,尤其是中青年女性的快速增长给我国医疗卫生系统带来了巨大负担,因此在疾病管理上需要特别关注育龄期女性。同时,该研究强调了对 SLE 患者实施具有成本效益的管理策略的重要性。

(陈祎琪)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.04.075>