



孙莹璞：新型分子核型技术是优生优育“利器”



孙莹璞

“虽然分子生物学技术在准确性、灵敏度、检测周期等方面不断突破进步，极大地推动了临床诊断的发展，但传统细胞遗传学染色体核型(传统核型)分析技术至今还在广泛使用、进化迭代。其主要原因是现有技术成本太高，难以推广，并且还不能完全覆盖传统核型分析的检测范围。”中华医学会生殖医学分会前主任委员、郑州大学第一附属医院生殖医学中心主任医师孙莹璞透露，近期该团队联合相关机构研发了新型分子核型技术(MoKa)，有望在可控的成本下实现并超越传统核型分析的检测性能。

传统核型分析存在局限性

传统核型分析是一种用于检查染色体数目和结构异常的细胞遗传学技

术，已成为广泛认可的临床诊断工具。它涉及细胞培养、染色体制备、显带染色、显微镜检查和分析等步骤。

“由于细胞培养的样本必须为活细胞，且存在培养失败的风险，在样本运输和处理上要求较高。并且传统核型结果的判读依赖形态学观察，尽管有AI技术的辅助，仍可能存在误判、漏判的情况，导致小于5 Mb的染色体异常无法检出，或条带过于相似的易位被漏检。此外，该技术操作步骤繁琐，时间周期相对较长。”孙莹璞指出了目前传统核型分析的局限性。

可喜的是，分子生物学方法在一定程度上补充了传统核型分析的局限性，特别在细胞遗传学领域得以应用并大放异彩。其代表性技术包括染色体微阵列分析(CMA)和低深度全基因组测序(CNV-seq)，并获得多篇国内外共识支持，逐渐成为许多领域的常规检测项目。

需要指出的是，这些技术目前仅作为传统核型分析的补充技术存在，虽然可以检测到比传统核型分析更小的拷贝数变异(CNV)和杂合性缺失(LOH)，但仍然无法检测平衡易位、倒位和插入这一类染色体结构变异。

“不过，在不需重点关注这类变

异，如流产物检测的情况下，这些技术可以替代传统核型分析。但对于产前诊断、辅助生殖前的遗传学筛查，传统核型分析还是必不可少的检测手段。”孙莹璞说。

新型分子核型有独特优势

临床医学从未停止对新技术开发和应用的探索。采访中，记者了解到，孙莹璞团队和亿康医学研发团队尝试使用Hi-C技术来解决染色体结构变异检测的问题，并获得了理想的临床效果。

据了解，Hi-C是一种分子细胞遗传学技术，用于研究染色质的三维结构和染色体相互作用，其原理是交联染色质、打断DNA、连接相邻DNA片段，捕获连接片段，构建文库，然后通过二代测序技术分析并识别这些有意义的连接片段。通过分析这些连接片段，可确定染色体上不同区域的相互作用关系。

“Hi-C技术由来已久，但应用场景并不多。我们在研究中发现其在基因调控研究、基因组拼装等领域有独特的优势，并创新地应用于基因组结构变异检测。”孙莹璞表示。

在具体研究过程中，双方研发团队

首先在方法学建立阶段，使用了51例传统核型分析明确异常，以及10例存在拷贝数异常的临床样本，回顾性地使用新型分子核型技术进行检测。结果发现，新技术可检出51例临床样本已确认的核型异常及拷贝数异常，且在其中23例平衡易位样本中额外检出5例复杂性易位和1例隐性易位。

“这证明了新型分子核型技术在临床检测方向的应用价值。”孙莹璞说。

随后，研究团队扩大了测试样本，入组了多例存在复发性流产、反复胎停等症状的患者。结果显示，在9例传统核型分析不明确的样本中，4例为复杂性染色体结构变异，3例结果更加精准，且在其中发现了3例拷贝数异常。并且，还在32例传统核型分析阴性的样本中，检出了7例染色体结构变异、8例拷贝数变异。

“新型分子核型技术解决了传统核型分析的局限性，并可同时完成CNV的检测和构建单体型，筛查更加全面、准确，同时减少需要PGT阻断的平衡易位患者的检查费用和检测时间。”孙莹璞认为，该技术的临床应用将进一步优化实验条件和生物信息算法，周期更短、成本更低，必将在更多领域发挥重要价值。



黄国宁：表观遗传学“照亮”植入前胚胎筛选“暗箱”



黄国宁

当辅助生殖技术照亮大量不孕不育患者“迷途之路”时，真实的研究数据依然提醒人们生殖医学的道路漫长。据2021年《柳叶刀》相关研究统计，当前全球辅助生殖(试管婴儿)的活产率不足30%。

如何进行胚胎选择，提高试管婴儿的活产率并降低出生缺陷率，是辅助生殖技术诞生以来的焦点与关键问题。

“目前，胚胎形态学是胚胎选择的常用方法，但它并不能完全代表胚胎的发育潜能，因为形态学评级缺乏客观可量化的共识指标，并且不同实验室之间的形态评级标准存在差异。”中华医学会生殖医学分会主任委员、重庆医科大学附属妇女儿童医院主任医师黄国宁特别提到，胚胎时差成像技术(TLT)作为一种辅助生殖技术中的胚胎培养和监控技术，用于监测和评估胚胎的发育情况。该系统通常由显微镜、图像捕获设备和图像分析软件组成，能提供实时的胚胎影像，并记录不同时间点的胚胎发育进程，实现无干扰培养。

近年来，随着学习算法的进步，人工智能(AI)以一种用于多参数分析的无偏倚方法参与到数据分析中，并在生殖医学领域“初露锋芒”。

黄国宁表示，在使用TLT的前提下，尝试利用更强大的计算机处理能力分析大量的图像数据集，从而确定可能与胚胎发育能力相关的参数。“AI不只是依赖于胚胎学家的训练分析胚胎特征，还对胚胎的整个图像进行评估，允许对所有可用数据进行量化。这使其更加客观，且能识别人眼无法识别的形态学特征。”

特别是当DNA甲基化作为重要的表观遗传学修饰，在人类胚胎发育过程中发挥了重要作用这一发现被国内外多项研究证实后，利用表观修饰特征判定胚胎发育潜能逐渐成为生殖医学领域的一个重要研究方向。

据黄国宁介绍，在受精之前，精子和卵细胞中的DNA甲基化程度都很高。受精后，父母的DNA甲基化被大规模

擦除，到植入前的囊胚阶段，胚胎的DNA甲基化水平降到最低点。在早期胚胎发育过程中，发生了复杂且精确的表观遗传修饰的变化，包括DNA去甲基化和重建、组蛋白修饰丰度及分布特点的改变等，以维持胚胎的正常发育。

“而胚胎的表观修饰极易受外界影响，因此DNA甲基化检测可能具有预测胚胎非整性以及胚胎质量的潜力，但需要更多临床试验数据的支撑。”黄国宁表示，基于表观遗传学的植入前胚胎筛选的应用前景广阔，但临床上仍需要更多基于表观遗传学的检测技术，应用于植入前胚胎的筛选，如代谢产物、组蛋白修饰、microRNA等，才能筛查出高质量胚胎，减少表观遗传疾病的发病率，实现优生优育，进而推动生育友好型社会建设。