

黄荷凤：从源头阻断缺陷，助力子代近远期健康

● 本报记者 陈祎琪

“通过辅助生殖技术(ART)出生的小孩是否健康？”

这是中国科学院院士黄荷凤在从医过程中经常被患者问到的问题。她说，这个问题看似简单，实则非常重要。从近期来看，是指孩子出生后是否有明显的身体结构异常，即出生缺陷；从远期来看，则是指孩子长大后是否会出现一些迟发性的健康问题，如糖尿病、高血压、肿瘤等。

为了更好地解答患者的核心健康诉求，黄荷凤带领团队构建 ART 出生队列，针对 ART 出生子代近远期健康风险的关键科学问题开展攻关，并通过多维度基础研究阐明 ART 子代健康风险的潜在分子机制，其中部分成果已实现临床转化。例如革新助孕诊疗路径、创建 ART 新技术，实现遗传性出生缺陷源头阻断，显著提升 ART 安全性和出生人口的健康水平，为生殖医学的发展和人类全生命周期健康管理提供了科学支撑。

率先提出 “配子源性疾病”理论

20 世纪 90 年代，英国学者大卫·巴克提出了“成人疾病的胎儿起源”(FOAD)理论，指出宫内营养缺乏可扰乱胎儿基因编程，对远期疾病发生有直接影响。而后 FOAD 理论逐渐过渡到“健康与疾病的发育起源”(DOHaD)理论。该理论表明，人类生命早期(胚胎、胎儿或婴儿)在关键发育阶段遭遇的不良环境(如营养不良、毒素暴露、压力等)会通过表观遗传修饰、代谢编程等机制，导致器官功能或代谢途径的永久性改变，从而增加成年后包括代谢性疾病、心血管疾病、癌症、精神行为异常等慢性病的患病风险。

受此理论启发，黄荷凤对 ART 出生子代健康状况进行了多年、多维度随访与流行病学研究，发现很多慢性疾病的源头可以追溯到精原细胞(精子)和卵母细胞(卵子)阶段的“表观遗传”改变。在生殖医学领域，精子和卵子统称为配子。因此，她创新性地提出



黄荷凤

了“配子源性疾病”理论，并带领团队开展了大量深入的基础研究。

2022 年 5 月 18 日，黄荷凤与中国科学院院士徐国良团队的合作成果发表于《自然》。该研究首次揭示了卵子源性糖尿病代际传递中卵母细胞表观遗传的精确调控机制，为糖尿病的配子起源提供了客观依据，为生命早期防控糖尿病等成人慢性病提供了崭新的科学视角和潜在防控靶点。

“很多人不知道，父母的健康状态就像一个‘自动续写’的生命密码本。”黄荷凤团队研究发现，不仅准妈妈的卵子可能携带“错误笔记”，如果准爸爸有长期饮酒、肥胖等问题，他的精子同样可能把紊乱的表观遗传信息“刻录”给下一代——这相当于在生命诞生前就埋下了健康隐患。

“想象孩子的基因是本书，表观遗传就是书页上的批注。父母的生活习惯会直接影响这些批注的准确性。”黄荷凤特别提醒，育龄夫妇应重视“三个月黄金调理期”，“备孕不是准妈妈的单人任务。夫妻双方应提前三个月调整作息，每天保证充足睡眠、加强运动，把身体质量指数(BMI)控制在理想区间——这些努力能有效擦除不良环境在遗传密码本上的‘错误批注’”。

“配子源性疾病”理论认为，在生殖过程中应尽量减少或避免对配子的不良干扰。黄荷凤表示，这意味着在 ART 助孕过程中，需更加关注如何减少药物干预，温和地促进排卵，最大程度地减少母体雌激素水平等的波动，保护卵母细胞免受紊乱内分泌环境的干扰。当胚胎在体外培养时，培养液应尽可能地模拟体内胚胎生存环境。

“然而，无论我们如何调整和改进相关治疗流程，与自然生殖相比，ART 客观存在的一些母体内环境异常、体外操作等仍会不可避免地对配子和受精卵造成一定程度的损伤和干扰。”黄荷凤呼吁，广大女性应尽量在育龄期进行自然的妊娠分娩。只有当自然生殖遇到障碍时，才寻求生殖医生的帮助，而医生应严格掌握适应证，为患者优先选择尽可能简单且符合生理条件的助孕方式。此外，医疗机构及相关部门应重视女性生育力保护，加大对公众的科普力度，规范医疗人员操作，减少人工流产、生殖道感染及医源性生育力破坏，从源头减少生殖障碍性疾病的发生。

理论转化临床， 维护全生命周期健康

“根据包括‘配子源性疾病’理论在内的发育源性疾病理论的最新进展，从各个环节重视妇女儿童全生命周期健康管理对于提高人口质量具有重要意义。科学的妇幼保健管理可以阻断远期疾病的发生。”黄荷凤说。

孕前管理方面，黄荷凤提倡适龄生育、科学备孕。她表示，高龄妊娠不仅提高孕妇流产、早产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等妊娠并发症发生率，也提高了后代出生缺陷、胎儿生长受限等发生率，是威胁母胎安全的独立因素。

“如今对 ART 的要求是不仅要‘怀得上’，还要‘生得好’，同时减少 ART 并发症对母亲的伤害。”黄荷凤表示，促排卵治疗、胚胎体外培养、植入前遗传学检测等操作会导致母体与配子/胚胎处于异常生理状态，因此需要对 ART 的操作流程和适应证进行严格的质控，减少医源性多胎，优化临床路径。

另外，孕前—妊娠期全程一体化随访可以减少高危妊娠并发症发生率及重症监护室新生儿转入率，保障母婴获得更好的结局。黄荷凤表示，妊娠期管理需要加强对高危人群妊娠并发症的预防和筛查，及早诊断及干预，为母婴健康保驾护航。

此外，各类孕妇学校、科普读物、公众号等媒体渠道应提供孕期饮食摄入指南以及出生后婴幼儿的科学喂养方案，指导孕期体重的合理增长，提倡母乳喂养，关注婴幼儿关键发育节点的发育情况。

黄荷凤表示，早期膳食结构对子代肠道菌群的建立和维持具有重要意义，与远期成人疾病密切相关。在儿童保健管理方面，应加强随访，定期监测评估儿童体格生长发育和精神心理情况，对肥胖、近视、心理健康等高发儿童健康问题早发现早干预。

人口健康领域 未来研究三大方向

当前，我国人口正由高数量增长转变为高质量增长，而出生缺陷是影响我国人口质量的重要因素。有研究显示，3%~5%的活产儿存在出生缺陷，15%~25%的出生缺陷是由遗传性疾病所致，其中染色体异常和单基因遗传病为最主要的类型。

面向未来，黄荷凤表示，发育源性疾病理论的研究主要有三大方向。

一是深入发病机制的基础研究。“就像计算机系统存在底层代码，表观遗传修饰异常正是发育源性疾病的‘程序漏洞’。”黄荷凤用计算机术语比喻研究重点。她指出，当前学界对胚胎发育期的基因表达调控机制认知仍存在大片盲区，“只有破解这些生命初始阶段的‘源代码’，才能找到精准干预的靶点”。

二是建立大规模队列研究，整合多组学数据库。据悉，黄荷凤团队从 20 年前就开始了大规模 ART 子代队列随访研究，发现 ART 子代心血管疾病、脂代谢异常、糖尿病等慢性疾病的风险显著增加。她表示，发育源性疾病的流行病学调查既往以回顾性分析研究为主，亟须整合资源，针对各类可能引起发育源性疾病的暴露因素开展大规模前瞻性队列研究。

此外，开展临床干预性试验研究也十分必要。黄荷凤团队目前已启动中国百万新生儿多组学计划(CBO)。

(下转第 9 版)