

# 海医一附院遗传病筛查及产前诊断研究走在全国前列 勇当海南遗传病防治“排头兵”

“我们家族里都没有得地中海贫血的人，以为没事。没想到我们的孩子竟然得了地贫。现在每个月都得花差不多一万元输血和去铁。”9月12日一大早，文昌市民李楠(化名)带着患有地中海贫血的儿子童童(化名)到医院接受除铁治疗。

地中海贫血是一种严重威胁人类生命健康的疾病。在全球，有超过8000万β-地中海贫血基因携带者。在中国，地中海贫血基因携带者超过3000万人，地中海贫血患者超过30万人。而海南则是我国地中海贫血高发的地区之一。

对海南来说，地中海贫血的筛查、诊断工作显得尤为重要。而海南医学院第一附属医院(以下简称海医一附院)在推动我省此项工作中起到了极为重要的作用。多年以来，海医一附院不仅在地中海贫血的筛查和诊断方面成绩突出，还以地中海贫血的筛查和诊断为基础，建立起一套比较成熟的针对单基因遗传疾病的筛查、诊断和治疗流程，并在国内较早开展干细胞研究，相关临床研究成果走在了全国前列，为我省优生优育事业及遗传病的诊治做出重要贡献。



二〇一七年十一月，海南医学院第一附属医院举办的国际培训班在海口开班。

## 医教研协同发展 为我省遗传病防治做出重要贡献

早在1995年，海医一附院就成立了海南省生殖医学中心，这也是国内首批卫生部批准准入人类辅助生殖技术的机构之一。近年来，海南省生殖医学中心为省内外多家生殖医学中心培训专业技术人才并提供技术支撑。

“很多人都以为我们生殖医学中心的主要功能是帮助患者解决生育困难问题，其实不然。”海医一附院生殖医学中心主任卢伟英表示，经过多年的发展，该中心已经建立起一套比较成熟的针对单基因遗传疾病的筛查和诊断流程，为这些遗传病提供治疗和阻断的可能，“如今，我们在遗传病的筛查和诊治方面已经走在了全国前列，让海南的孩子不再出岛便可以接受高水平的治疗服务。”

“我们中心实验室从2005年开始开展地中海贫血和胎儿染色体核型检测工作，在2009年12月份首次通过卫生部临床检验中心临床基因扩增检验实验室的验收。”卢伟英介绍，目前，海南省生殖中心的实验室已陆续通过了

海南省人类生殖与遗传重点实验室、海南省产前诊断中心和海口市人类遗传资源宝藏重点实验室的验收。在此基础上，实验室主要开展的项目为地中海贫血检测、染色体核型检测、AZF(无精子因子)检测、流产组织高通量测序、罕见单基因遗传病检测、胚胎植入前诊断(PGD)，涵盖了从孕前到孕中以及胚胎级别的遗传学检测。

2012年，中央财政安排专项资金在广西壮族自治区、海南省和云南省实施的地中海贫血防控试点项目；2013年，我省实施的“免费孕前地中海贫血筛查诊断服务”为民办实事项目；今年，国家卫生健康委妇幼司会同中国出生缺陷干预救助基金会在福建、广西、海南、贵州4个省(自治区)举行的救助地中海贫血患儿项目……多年来，海南省生殖医学中心积极参与国家和省里的地中海贫血筛查诊断工作，为相关项目的实施提供服务，减少了地中海贫血患儿的出生，为我省优生优育事业提供了有力支持。

“陈主任，我的孩子现在得了这种遗传代谢病，怎样才能保证二胎的孩子是健康的呢？”9月12日，一名来自儋州的母亲忧心忡忡地找到了海医一附院生殖医学中心主任医师陈雪银。

作为一名遗传咨询专家，陈雪银近年来接诊过许多希望拥有健康孩子的夫妻，“我们的工作涵盖了全科医学，力争从源头上把控，帮助更多父母拥有健康的下一代。”陈雪银说。

截至今年8月，海医一附院生殖医学中心共检测地中海贫血3万多例，其中产前诊断共2069例。中心实验室还开展基因测序工作，应用一代测序技术和二代测序技术(高通量测序)，对许多罕见单基因遗传病的家系进行了基因测序，并提供相应的遗传咨询和产前诊断。共检测了60多个不同遗传病的家系，涉及白化病、杜氏肌营养不良、血友病、耳聋等类型的罕见遗传病，截至目前，已经为近30个家庭提供了妊娠指导，阻断了近20个患有严重遗传疾病的患儿出生。

不仅如此，海医一附院生殖医学中心实验室还是目前我省唯一可以开展胚胎植入前诊断/筛查的机构(国内第一批可实施该类技术的生殖中心)。该技术可以从胚胎层面进行单基因病(如地中海贫血)和染色体的检测，极大减轻了因遗传因素的流产对孕妇造成的伤害。如针对地中海贫血，在孕前通过胚胎植入前遗传学诊断技术对着床前胚胎进行检测，挑选合适的胚胎移植从而在孕前预防妊娠重型或中间型地中海贫血患儿的出生。到目前为止，针对地中海贫血，该中心已经完成了百余例胚胎植入前遗传学诊断以及数千例的产前诊断。

针对我省是地中海贫血高发地区这一情况，除了开展地中海贫血筛查和诊断的相关工作，海医一附院还积极向社会普及相关知识，并针对基层工作人员和医务人员开展培训。“我们每周都会开设培训班，并定期到各县市开展相关的科普知识讲座。”陈雪银介绍。

## 面向国际

### 与“一带一路”沿线国家开展学术交流

近日，海南医学院、海医一附院相关负责人应邀前往缅甸首都内比都，与缅方正式签订了共同建设联合实验室的合作协议。近几年，海医一附院积极开展与“一带一路”沿线国家的学术交流活动，不但走出国门帮忙有需要的国家实施地中海贫血筛查和诊治技术，也为“一带一路”沿线国家选派来海南学习的教授、医务人员提供了良好的交流平台。

“缅甸、巴基斯坦等‘一带一路’沿线国家与海南气候环境相似，地处亚热带或热带，都是地中海贫血的高发地区。而这些国家的遗传、生殖和干细胞技术却很薄弱。”马燕琳说。

因此，海南省地方病(地中海贫血)临床医学研究中心的建设，也站在了更高的高度——立足海南，面向全国，辐射东南亚及“一带一路”沿线国家。

2017年教育部批准海南医学院、海医一附院与缅甸仰光医科大学共建“中缅热带地区重大疾病联合实验室”。今年8月，海南医学院、海医一附院与缅甸方正式签订了共同建设联合实验室的合作协议；今年科技部正式批准海医一附院与缅甸仰光医科大学中心妇女医院设立“中-缅区域性重大疾病防治联合研究中心”，这是我省获批的首家国家联合研究中心，标志着我省国际联合研究中心实现零的突破。

从2012年起，海医一附院依托海南省人类生殖与遗传重点实验室，联合香港中文大学先后承办5届科技部“东盟地区重大热带疾病的防治与诊疗技术国际培训班”，共有92名来自印度尼西亚、埃及、马来西亚、菲律宾、缅甸、伊朗、巴基斯坦等国家的教授、专家来海南学习。近几年，黄元华教授、马燕琳教授接受巴基斯坦、缅甸等国家的邀请，前往这两个国家进行讲学，把孕预防地中海贫血的“海南经验”推广到同样是地中海贫血高发地区的缅甸等“一带一路”沿线国家。

## 海南省地方病(地中海贫血)临床医学研究中心4大任务



1 开展地中海贫血疾病出生缺陷、产前诊断与生殖预防研究

2 建立和完善地中海贫血等遗传病资源库

3 基因编辑与干细胞治疗的临床转化

4 建立中缅地中海贫血研究示范中心

制图/陈海冰

(本版策划/马珂 王润 撰文/王润 赖运岛 何和智 图片均由海医一附院提供)



8月25日，由上海市儿童医院和海南医学院第一附属医院承办的“遗传与健康——造福人类”中国工程院2018医学前沿论坛在海口举行。

## 迈出新步伐 申报国家级临床医学研究中心

多年的临床工作和科研工作开展的，让海医一附院生殖医学中心在筛查和诊断地中海贫血方面积累了丰富的经验，并取得了丰硕的成果。

今年5月，省科技厅、省卫生计生委和省食药监局正式批准海医一附院组建海南省地方病(地中海贫血)临床医学研究中心。如今，海医一附院正朝着新的目标迈进——申报国家级临床医学研究中心。今年8月，海医一附院联合海南省妇幼保健院、海南医学院第二附属医院、南方医科大学南方医院、广东省梅州市妇幼保健院计划生育服务中心、华东师范大学、中科院广州生物医药与健康研究院和海南省干细胞库联合申报国家级临床医学研究中心。这也是我省唯一推荐申报国家临床医学研究中心的项目。

“我们此次申报，竞争对手都是国内知名的医疗机构和院校。目前，我们已经进入了申报的最后阶段。”该项目

负责人——海医一附院生殖医学中心副主任、海南省人类生殖与遗传重点实验室主任马燕琳说。如果项目能够成功申报，将填补海南在国家临床医学研究中心方面的空白。

“地中海贫血是海南省高发遗传病，危害极大，目前有效的治疗手段是骨髓移植，但是由于缺乏供体，很多患者难以得到及时治疗。”马燕琳表示，要治疗这一疾病必须建立从检测筛查—多中心联合临床治疗—新技术开发为一体的综合网络体系，以实现从流行病学调查—对症治疗—彻底根治的全覆盖，“要实现根治，干细胞结合基因编辑是新的手段。因此，有效地开展地中海贫血干细胞治疗临床研究成了这一疾病治疗的新路径。”

早在2002年，海医一附院就开始了干细胞的研究，也成为当时国内为数不多的真正开展干细胞研究并建立胚胎干细胞株的单位。近年来，依托科技

部重大项目，由海南医学院副院长黄元华和马燕琳带领的团队在干细胞研究方面取得了突破性进展——建立起稳定的成体诱导多能干细胞技术平台；并初步建立了南方汉族人群、黎族人群及地中海贫血疾病特异性胚胎干细胞库，南方地区地中海贫血等疾病尿液来源细胞原代细胞库和南方汉族、黎族人群及地中海贫血等疾病等尿液来源细胞iPS细胞库；2017年获批准海南省重大科技项目“胚胎发育与再生研究及遗传资源库与诊断平台的建设”，使研究团队的研究领域扩大到胚胎发育、母胎相互作用、遗传性诊断等方面，并重点强化了相关资源库和诊断平台的建设，形成了相对稳定的研究团队。

在国家及海南省重大项目的支持下，海医一附院生殖中心的海南省人类生殖与遗传重点实验室培养了一批学术骨干，搭建了一个合作开放的研究平台，并在干细胞治疗地中海贫血的临床

转化研究上取得了突破性进展。该中心针对beta地中海贫血患者，采用精准基因编辑技术结合自体干细胞移植研究，已经完成了临床前研究的所有实验，在病人造血干细胞中编辑效率超过90%，一旦治疗成功将具有划时代的意义。

“我们希望通过国家级临床医学研究中心的建设，搭建起系统的地中海贫血诊断平台，打造多中心地中海贫血临床治疗网络，并建立完善的干细胞(包括造血干细胞、间充质干细胞、胚胎干细胞以及诱导多能干细胞)临床转化研究平台，并建立造血干细胞移植中心。”马燕琳介绍，国家级临床医学研究中心的总体建设目标，是希望通过多层次、网络化的协作，以防控和临床治疗为基础，结合干细胞治疗与基因编辑等临床转化研究，建立从基础研究到疾病诊疗的地中海贫血“防—治—研”的临床诊疗与研究的网络体系。



2017年9月，海南医学院第一附属医院专家到缅甸仰光医科大学附属中心妇女医院开展合作交流活动。



多批来自“一带一路”沿线国家的教授、医务人员来海南学习。