

医学参考报

生殖健康专刊

Reproductive Health

第五期 NO.05

黄荷凤院士：“科学家妈妈”打破遗传魔咒，助孕健康宝宝

为不孕家庭圆梦，推动辅助生殖技术规范化、规模化

1977年冬，中国570万考生走进了曾被关闭了十余年的高考考场，黄荷凤就是其中之一。1978年3月，她从浙江省常山县来到了杭州，进入浙江医科大学，从此与妇产科结缘。1989年，她获得了浙江医科大学医学硕士学位。“其实，我只是一名临床大夫。作为医生，真真切切触动我的，是新生儿的第一声啼哭。那一声啼哭，意味着又一个鲜活的生命诞生了。我们都希望她健康长大。”这是黄荷凤从医的初心，也是她三十余年从医生涯的坚守，守护每一个孩子健康出生，点亮每一个家庭的希望。1991年，中国大陆对“试管婴儿”还知之甚少，34岁的黄荷凤从香港大学玛丽医学院学成归来，着手组建生殖医学团队，成为“试管婴儿”技术研究行列的先锋。创建初期，举步维艰，靠着从中国香港带回的10根一次性取卵针和拼凑的器具设备，黄荷凤开始攻关辅助生殖技术难题。1995年，在黄荷凤团队的努力下，浙江省第一例“试管婴儿”诞生，当年的这名女婴如今以优异的成绩远赴英国求学。到如今，黄荷凤带领团队逐步开展了体外受精-胚胎移植、卵胞浆内单精子显微注射等技术，为数万个不育家庭带来了希望。有患者说：“黄院士脸上亲和的微笑，就像我们灰暗生活里投进来的一束光亮，足以照亮前路。”黄荷凤被患者们亲切地称为“送子观音”，她却说“我最大的动力就是看到新生命的微笑”。

黄荷凤院士同时创建了生殖新技术并优化助孕治疗流程，推动辅助生殖技术规范化、规模化，使中国的生殖医学从此跻身世界前列。她作为负责人先后承担了国家“863计划”“973计划”“十二五”科技支撑和国家重点研发计划等。主编中国第一部辅助生殖技术工具书《现代辅助生殖技术》和第一部《ART临床诊疗指南》。如今，在她及其团队的努力下，无数不育家庭孕育健康宝宝的梦想稳稳地照进了现实。

关注“试管婴儿”远期健康，前瞻性创立国际新学说

黄荷凤院士不仅是生殖医学临床专家，更是科学家。她并未止步于“试管婴儿”，她说：“要把娘胎里面带来的疾病，消灭在萌芽状态。”生殖医学的魅力不止在帮助一个家庭完成生命的传承，更在于了解疾病起源，从源头帮助家庭在孕育后代过程中，减少远期慢性疾病风险，同时帮助减少全球的疾病负担。针对辅助生殖技术出生子代近远期健康的关键科学问题，黄荷凤院士团队通过辅助生殖技术出生队列和基础研究，创建生殖新技术，提高了试管婴儿的安全性。

她是国内外最早围绕“试管婴儿远期健康”关键科学问题进行研究的临床科学家之一。她率领团队开展了长达20年大规模试管婴儿子代队列随访研究（国内时间跨度最长，覆盖面最大），发现其子代心血管疾病和糖尿病等慢性疾病的风险显著增加。利用人类辅助生殖技术这一独特研究模型，首次发现试管婴儿代谢性疾病存在卵子/精子起源性。

她以这一全新的视角，开展了重大慢病发育起源性机制的系列研究。尤其是发现以糖尿病为代表的代谢性疾病等能够通过干扰子代精子/卵子印记基因的甲基化调控，将异常表观遗传信息通过配子传递至子代并在靶器官中持续存在。据此，在国际上首次提出了“配子/胚胎源性疾病”的学说并予以验证。这种精子和卵子源性疾病的代间及跨代遗传机制研究，将重大慢病的研究关注点前移到了配子和胚胎发生期，为疾病源头防控提供了理论基础。她主编的《发育源性疾病》于2022年出版，为慢性疾病源头干预提供了理论依据。

受 Springer 出版社特邀，她主编的英文专著《配子/胚胎/胎

儿源性成人疾病》2014年在全球发行。她所创立的“配子/胚胎源性疾病”的学说也得到了世界卫生组织的极大肯定。依据该理论，世界卫生组织针对肥胖、糖尿病和心血管疾病等非传染性疾病的配子和胚胎源性起源，设立了健康生命轨迹计划，她是该项目的中国唯一首席科学家。同时她担任 *Reproductive BioMedicine Online* 和 *Journal of Ovarian Research* 等 SCI 杂志副主编及编委，发表 SCI 论文 300 余篇。以第一完成人获国家科技进步二等奖 2 项，省部级科技进步奖 3 项。曾获全国三八红旗手、全国女职工建功立业标兵、国家卫生健康委员会突出贡献中青年专家、上海市领军人才等荣誉。

阻断生命源头的缺陷，给无数家庭带来生育福音

我国出生缺陷发生率高达 5.6%，每年新增出生缺陷人口近 100 万。在出生缺陷患儿中，遗传性出生缺陷约占 1/3，严重影响人口健康，但至今尚无有效的治疗方法。我国目前实行出生缺陷的三级预防措施，分别为在妊娠前、妊娠期和出生后采取措施，以防止出生缺陷儿的发生，但由于传统一级预防措施基本只局限在体检和保健层面，无法从源头上控制遗传病患者的致病基因传递，造成了大量医源性的流产和遗传性出生缺陷儿的出生，给患儿、家庭和社会都造成了沉重的经济和精神负担。

作为妇产科医生和生殖医学专家，黄荷凤主持创建了中国第一个系统化遗传病防控技术体系和规模化临床平台，从遗传病家系收集、突变基因筛查，到孕前胚胎遗传学诊断（PGD），再到宫内胎儿基因诊断验证 PGD 结果，最后进行长期子代随访，达到了从源头上控制遗传性出生缺陷的目的，这是首个获得国家“863 计划”立项的 PGD 项目。利用植入前遗传学检测技术，开展单细胞水平的基因检测和分析，使遗传病尤其是单基因疾病家庭诞生健康孩子成为可能。

为了让遗传病患者家庭也能够诞生健康后代，从妊娠前检测到新生儿出生、成长，黄荷凤为患者层层把关，建立了严密的遗传病防控技术体系，保证了下一代的安全。她主持制定了染色体病和单基因病临床诊断规范，为中国辅助生殖技术规范化和标准化做出了重要贡献。

与此同时，黄荷凤带领团队一起完成 22 712 例胎儿遗传学诊断和 2 123 个遗传病家系的胚胎遗传学诊断，避免了超过 2 717 个遗传病患儿出生，还将她的成果在全国 23 个省市 49 家单位推广，为中国不孕症诊治和遗传病源头防控做出了杰出贡献，因此她也被遗传病家庭的健康子代亲切地称为“科学家妈妈”。这一举措使更多家庭能够享有公平可及、优质高效的出生缺陷综合防治服务，以及获得预防和减少出生缺陷的正确途径。

2021 年，在黄荷凤院士的倡议下，由复旦大学附属妇产科医院发起的“红房子出生缺陷联盟”在上海成立。她依托“红房子出生缺陷联盟”，整合联盟医院优势资源和学科，调动医疗机构、科研院所、社会团体等方面积极性，聚焦出生缺陷，建立临床大数据平台，开展高质量的临床研究和诊治，打造辐射全国的出生缺陷及罕见病精准防控平台，形成跨区域的立体化的出生缺陷综合防控网络，制定适应当地实际需求的出生缺陷防控策略，并建立完善的干预实施方案，把出生缺陷创新研究成果转化为临床防控与诊疗的新技术，从源头阻断及预防出生缺陷，提高出生人口质量，助力健康中国，让更多患者受益。

“人口问题是一个国家永恒的主题，要提高人口质量，应从多方面进行医学保障。”黄荷凤院士如是说到。她始终守护着妇女和孩子的健康，将无数健康新生命带到这个世界，相信这项工作会让越来越多的家庭获益，可以不断提高出生人口素质，促进经济社会可持续发展。（复旦大学附属妇产科医院 吴琰婷 林佳丽 报道）

院士简介



黄荷凤 院士

现任复旦大学生殖与发育研究院院长，复旦大学附属妇产科医院生殖医学科领军人。中国最早一批从事生殖医学的专家，30 多年来致力于推动生殖医学的发展，解锁生育与遗传中的健康密码，在不孕不育、生殖内分泌、生殖遗传病等疾病治疗和科学研究方面做出了杰出的贡献。2017 年当选为中国科学院院士，同年被授予英国皇家妇产科学院荣誉院士，2018 年当选为发展中国家科学院院士。

导读

年轻子宫内异位症患者术前血浆代谢物与术后盆腔疼痛的关系

2 版

直肠子宫内异位症术后长期随访结果：一项随机试验的 7 年随访结果

3 版

子宫内异位症患者合并腺肌症会降低辅助生殖周期活产率

4 版

甘草苷——改善多囊卵巢综合征代谢与生殖异常的潜在治疗药物

5 版

卵母细胞 TET3 表达不足介导葡萄糖不耐受的母源性遗传

6 版

干细胞来源的滋养层细胞类器官可模拟人类胎盘发育和对新出现病原体的易感性

7 版

年轻子宫内膜异位症患者术前血浆代谢物与术后盆腔疼痛的关系

【据《Fertility and Sterility》2022年3月报道】题：年轻子宫内膜异位症患者术前血浆代谢物与术后盆腔疼痛的关系（美国哈佛医学院布莱根妇女医院 作者 Sasamoto 等）

子宫内膜异位症是指子宫内组织出现在子宫以外的部位，常常表现为严重的盆腔疼痛与不孕，其发生率可占育龄期女性的10%。激素治疗或手术取出病灶是子宫内膜异位症主要治疗方式，然而，约1/3患者对药物治疗无反应，可出现持续盆腔疼痛。现有的rASRM分期与症状的严重程度及治疗反应性并不吻合，限制了其为临床决策提供信息的能力。目前尚无生物标志物可用于预测子宫内膜异位症患者手术治疗反应性。

代谢物是细胞活动的下游产物，由基因组调控并受环境-精神因素的影响。代谢组学的研究显示，其可能成为多种慢性疾病（如心血管疾病、糖尿病、肿瘤）新型生物标志物。既往研究提示，脂质代谢失调（磷脂酰胆碱、鞘磷脂）与子宫内膜异位症相关，但尚无针对青少年和年轻子宫内膜异位症患者术前血浆代谢物与术后结局关系的研究。年轻的子宫内膜异位症患者通常表现为严重盆腔疼痛及浅层腹膜病变，这与成年患者的子宫内膜异位症特征有所差异。因此，发现可预测子宫内膜异位症术后持续盆腔疼痛的生物标志物，对优化年轻群体的临床干预具有重要意义。

本研究目的是利用有效的代谢组学检测平台，确定在子宫内膜异位症患者术前血液样本与腹腔镜术后发生持续

性盆腔疼痛相关的代谢物。

本研究为一项从青春期到成年的持续性、基于美国青春期及妇女纵向研究，自2012—2018年共招募来自2个三级医疗中心的1549名参与者。所有患者均接受标准治疗，包括针对子宫内膜异位症相关疼痛的激素治疗。纳入本研究时间，完成基线调查问卷，包括生活方式、生育相关因素、具体的疼痛特征、药物治疗，并每年随访一次。外科手术记录详细记录腹膜病变、卵巢型子宫内膜异位症、深部子宫内膜异位症及rASRM评分。所有入组患者接受手术后均达到肉眼无残留。入组时和术后5~6个月分别抽取血样，血样分离成血浆、血清和水样，

并储存于 $\leq -80^{\circ}\text{C}$ 环境中。抽血前报告近期激素使用史及是否空腹状态。血浆代谢物采用液相色谱串联质谱法测定。采用代谢物富集分析以确定与术后严重盆腔疼痛相关的代谢物中富集产物，利用R语言完成统计分析。本研究由波士顿儿童医院机构审查委员会审查批准，入组患者均签署知情同意书。

经腹腔镜证实的180例子宫内膜异位症患者纳入本研究，其中65例（36%）诉1年后仍有持续盆腔疼痛。初始入组年龄为 (18.7 ± 4.9) 岁，几乎所有患者rASRM分期为I~II期（ $> 95\%$ ）。术后1年持续盆腔疼痛的患者与术后无持续盆腔疼痛患者的基本人口

学信息无明显差异。4例（20%）rASRM III/IV期的患者中，仅有1例发生术后1年的持续盆腔疼痛。

术前血液中共有21种代谢物与术后持续盆腔疼痛有关（ $P < 0.05$ ，图1）。19种代谢物可增加术后持续盆腔疼痛的风险（ $ORs=1.42 \sim 1.74$ ），其中15种为与脂质代谢有关（包括7种溶血磷脂酰乙醇胺，2种溶血磷脂酰胆碱，3种磷脂酰胆碱，以及3种脂质衍生物）；仅有2种代谢物可降低术后持续盆腔疼痛的风险， OR 分别为0.69（95%CI 0.47~0.97）及0.64（95%CI 0.44~0.92）。

本研究进一步分析了21种血浆代谢物在术前、术后的变化是否与持续盆腔疼痛有关。

在同时接受术前及术后血液检测的77例患者中，30例患者（39%）诉术后盆腔疼痛持续存在。尽管大多数代谢物变化与术后疼痛持续无关，但术前及术后两个时间点检测均升高的代谢物通常与术后疼痛持续有关。与术前及术后代谢物均处于低水平的患者相比，持续高水平C16:0溶血磷脂酰乙醇胺、C18:3溶血磷脂酰乙醇胺及C32:0二酰甘油可明显增加术后1年盆腔疼痛持续的风险， OR 依次为7.55（95%CI 2.05~33.86）、15.3（95%CI 3.17、117.71）、5.28（95%CI 1.44~23.34）。硫酸岩藻糖及孕酮水平持续升高的患者，术后1年盆腔疼痛持续的风险有所降低， OR 依次为0.12（95%CI 0.02~0.48）、0.15（95%CI 0.04~0.49）。

代谢物富集分析显示，多个脂质代谢物组与手术后盆腔疼痛持续有关。溶血磷脂酰乙醇胺、二酰甘油可明显增加术后盆腔疼痛持续风险（ P 均=0.001，FDR=0.01）。其他脂质代谢物组，如神经酰胺、胆固醇酯，也与术后盆腔疼痛持续有关（ $P=0.04$ ，FDR<0.20）。

因此，血浆代谢物可能是具有前景的生物标志物，区分术后效果不佳的子宫内膜异位症患者。另外，本研究也提示，脂质代谢失调可能与子宫内膜异位症患者术后盆腔疼痛持续有关。需要进一步对血浆生物标志物的纵向变化及其与盆腔疼痛严重程度的相关性进行研究，以发现可用于临床监测疾病复发或进展的新型生物标志物。

（复旦大学附属妇产科医院 郑韵熹 编译）

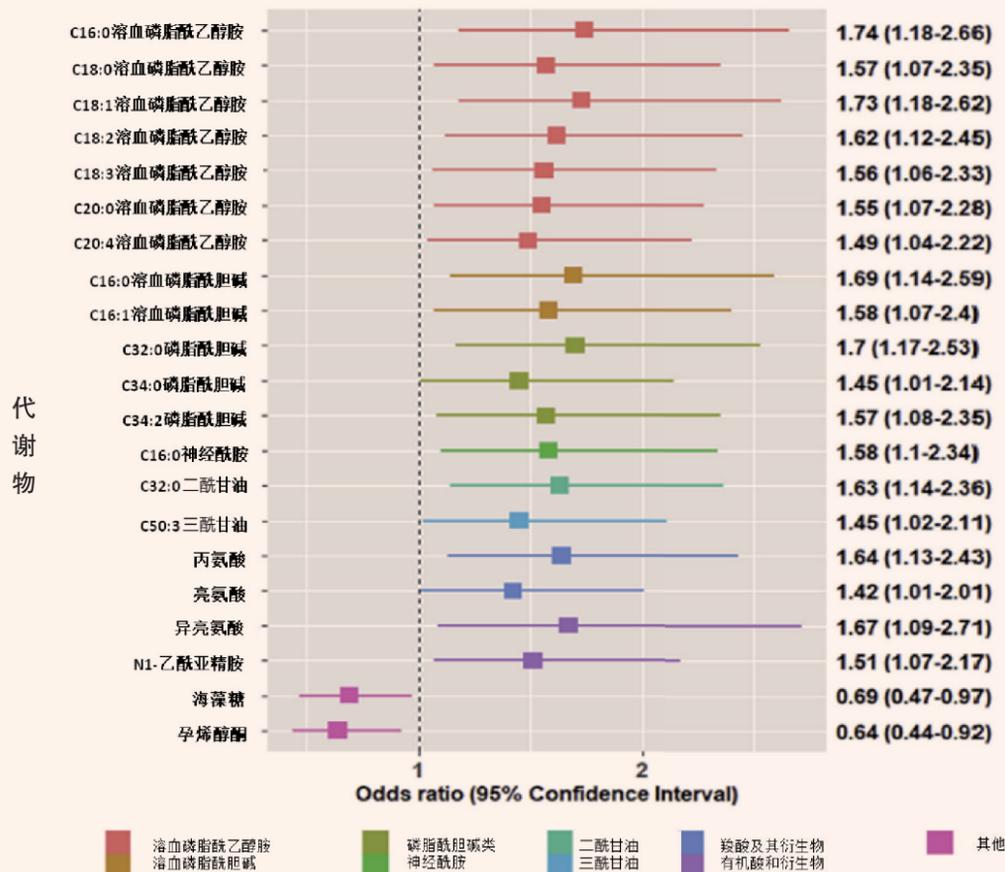


图1 从青春期到成年队列中子宫内膜异位症术后1年持续盆腔疼痛风险有关的代谢物

郑韵熹 编译

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
理事会秘书长：周赞

社长：魏海明
副社长：吕春雷
副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055
总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

生殖健康专刊

名誉顾问：乔杰 黄荷凤 陈子江
主编：徐丛剑
副主编：（按姓氏笔画排序）
千日成 孙赞 李蓉 杨冬梓 张硕 金丽 曹云霞 梁波

常务编委：（按姓氏笔画排序）
马学工 王晓红 卢美松 吕群 伍琼芳 刘睿智 孙晓溪
李君 杨菁 连方 宋学茹 张锋 张翠莲 陈秀娟
邵小光 武泽 武学清 林戈 周从容 郑备红 郝桂敏
胡蓉 曹韵东 倪亚莉 黄元华 黄学锋 黄国宁 梁晓燕
覃爱平 腊晓琳

编委：（按姓氏笔画排序）
马燕琳 王志强 王芳芳 王媛媛 邓华丽 卢伟英 田海清
史艳彬 白晓红 毕星宇 伏静 刘西茹 汤小晗 杜琛
李友筑 李昆明 李晶洁 肖卓妮 吴海萃 宋梦玲 张婷
张红国 张梦宇 张琬琳 张潇潇 陈慧 陈向锋 孟庆霞
赵志明 赵晓苗 侯振 胥琴 贺小进 倪昊花 黄品秀
曾湘晖 谭俊 潘洁雪 戴灿 魏玉保

编辑部主任：朱永青
编辑：（按姓氏笔画排序）
王霄 邓珂 孙敏 张萌 张雯碧 陈敏欣 范登轩
郑韵熹 赵玲颖 郜意 胥婧 郭婷

直肠子宫内位异位症术后长期随访结果： 一项随机试验的 7 年随访结果

【据《The Journal of Minimally Invasive Gynecology》2022 年 2 月报道】题：直肠子宫内位异位症术后长期随访结果：一项随机试验的 7 年随访结果（法国 - 欧洲子宫内位异位症多学科研究所 作者 Horace Roman 等）

直肠子宫内位异位症（deep infiltrating endometriosis of the rectum, DIER）的治疗已成为妇科外科医生最感兴趣的课题之一。目前的手术治疗方案主要分为两类：根治性手术（节段性肠段切除）或保守性治疗（盘状切除或切除术）。在过去 30 年里 DIER 被广泛报道，尽管有回顾性研究报道提示，根治性手术及保守性手术后 5 年复发率分别为 8% 和 1%，但长期随访信息较少。因此，本研究旨在比较接受保守或根治性手术后，DIER 患者 7 年后直肠病灶复发、盆腔疼痛、肠道功能和妊娠率的随访结果。

本研究对象为 2011 年 3 月至 2013 年 8 月，纳入位于鲁昂（Rouen）、巴黎（Paris）、里尔（Lille）的三家法国医疗机构 60 例 DIER 患者（临床试验注册号：ENDORE，NCT 01291576，www.clinicaltrials.gov）。纳入标准为异位症病灶距肛缘 < 15 cm，肠壁肌层浸润深度超过 20 mm，直肠壁受累不超过直肠周径的 50%。在术前使用不透明密封和顺序编号的信封进行随机，并告知参与者。对于无怀孕意愿的女性，建议术后继续使用避孕药，以降低复发风险。所有患者术后将接受 7 年的随访，前 2 年每 6 个月 1 次，后每年 1 次。随访内容包括 KESS（Knowles-Eccersley-Scott Symptoms）问卷、胃肠道生活质量指数、泌尿系统症状概况、SF-36、视觉模拟量表评估一般生活质量、胃肠道和泌尿系统功能。研究者将复发定义为在先前手术水平或肠道其他部位出现新的 DIER 结节，同时出现消化系统受损的症状，并在盆腔磁共振成像（MRI）图像中可见病灶。

完成 7 年术后随访的 DIER 患者共 55 例，27 例接受保守手术，其余 28 例接受根治性手术。两组患者中，合并腺肌症的比例分别为 77.8% 和 60.7%（ $P=0.25$ ），盆腔痛 VAS 评分分别为 4（3.0 ~ 6.0）分和 5（3.5 ~ 6.0）分（ $P=0.46$ ）。术后 7 年的随访结果显示，两种手术方式在复发率、消化道症状、胃肠道功能评分、排便能力、泌尿症状、盆腔疼痛和总体生活质量方面并未存在显著差异（表 1）。在 7 年的随访期间，除造口回纳手术外，36.3% 的患者接受了二次手术（保守手术组与根治性手术组分别为 37% 和 35.7%； $P=0.84$ ）。在随访期间进行的 27 项二次手术中，8 项（29.6%）涉及与造口、直肠阴道瘘或结直肠吻合口狭窄相关的短期并发症的治疗；辅助生殖技术（ART）相关治疗前手术 7 例（25.9%）；8 例（29.6%）因腹痛或盆腔疼痛复发而需手术；3 例（11.1%）因膀胱功能障碍再次手术；1 例（3.8%）为疝修补术。因疼痛复发进行二次手术的患者占比 14.5%。

在保守手术治疗组中，接受盘状切除术的患者中观察到 2 例（3.6%）复发。37 例患者有生育计划的患者中，31 例（83.8%）在随访期间怀孕。保守手术与根治性手术组的总体妊娠率分别为 82.4% 和 85%（ $P=0.99$ ）。此外，在总计 47 次妊娠记录中，27 例（57.4%）是自然受孕，20 例（42.6%）为人工受孕。术后 7 年的总体或产率为 75.7%（28/37），其中 13 例（46.4%）接受保守性手术，15 例（53.6%）接受节段性肠段切除吻合术（ $P=0.71$ ）。

本研究结果提示，针对深部子宫内位异位症保守性和根治性直肠手术的远期影响，本研究通过 7 年随访，肠道功能、复发率、二次手术风险和妊娠率方面均未见明显差异。本研究中观察到的术后总体妊娠率较高。

（复旦大学附属妇产科医院 郑韵焘 编译）

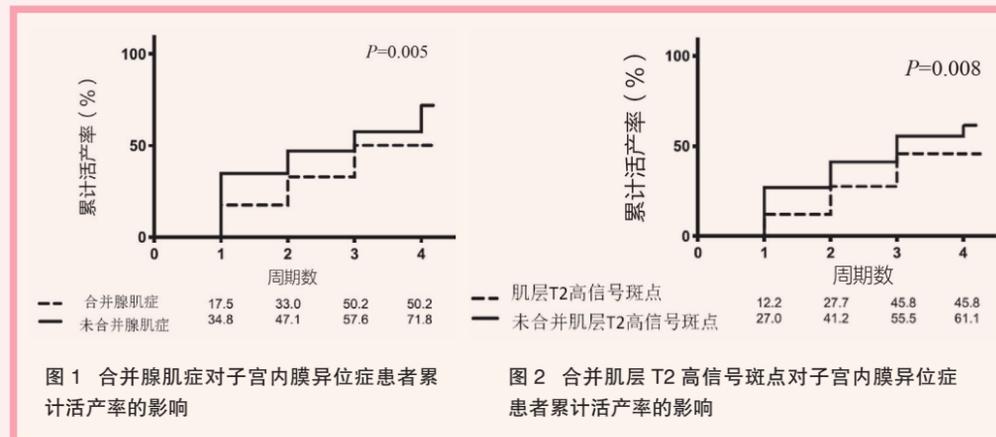
表 1 术后 7 年临床评估及随访数据

项目	保守手术组 (n=27)	根治性手术组 (n=28)	P 值
复发性肠道结节	2 (7.4)	0 (0)	0.24
主要观察结局指标			
消化道症状	15 (55.6)	17 (60.7)	0.79
5 天内排便 < 1 次	3 (11.1)	5 (17.9)	0.73
排便疼痛	8 (29.6)	14 (50.0)	0.21
每日排便 ≥ 3 次	6 (22.2)	7 (25.0)	0.99
停止排气排便	4 (14.8)	7 (25.0)	0.62
胃肠道相关生活质量评分	110 (88 ~ 129)	106 (81 ~ 120)	0.50
KESS 评分	11.5 (7 ~ 16)	8.0 (5 ~ 15)	0.38
Wexner 评分	0 (0 ~ 1)	0 (0 ~ 1)	0.79
排便时长			0.84
< 5 分钟	4 (14.8)	6 (21.4)	
5 ~ 10 分钟	7 (25.9)	5 (17.9)	
10 ~ 15 分钟	1 (3.7)	1 (3.6)	
> 15 分钟	15 (55.5)	15 (55.5)	
泌尿系症状评分	0 (0 ~ 0)	0 (0 ~ 1)	0.80
无法自主排尿	0 (0)	0 (0)	0.99
SF-36 评分			
生理功能	95 (85 ~ 100)	90 (60 ~ 100)	0.35
生理职能	100 (50 ~ 100)	100 (50 ~ 100)	0.63
躯体疼痛	78.8 (55 ~ 100)	70.0 (45 ~ 90)	0.46
一般健康状况	62.5 (33.3 ~ 83.3)	54.2 (45.8 ~ 66.6)	0.47
精力	50 (35 ~ 70)	45 (20 ~ 65)	0.29
社会功能	93.8 (50 ~ 100)	75.0 (50 ~ 100)	0.40
情感职能	100 (66.6 ~ 100.0)	100 (66.6 ~ 100.0)	0.54
精神健康	72 (48 ~ 80)	64 (48 ~ 72)	0.30
生理评分	82.0 (61.5 ~ 94.4)	77.5 (54.2 ~ 87.3)	0.34
精神评分	79.0 (51.0 ~ 86.8)	71.6 (39.0 ~ 82.3)	0.27
“你认为大便正常吗？”			
是	14 (51.9)	15 (53.6)	0.99
盆腔疼痛			
周期性疼痛	4 (14.8)	9 (32.1)	0.19
痛经	3/4	7/9	0.99
VAS 评分 > 4	2/3	4/7	0.99
有性生活史	23 (85.2)	20 (71.4)	0.33
深部性交痛	9/23 (39.1)	8/20 (40.0)	0.99
VAS 评分 > 4	2/9	4/8	0.34
慢性盆腔痛	14 (51.8)	16 (57.1)	0.79
VAS 评分 > 4	6/14	7/16	
术后 5 年接受手术次数		0.99	
0	17 (63.0)	17 (60.7)	
1	8 (29.6)	8 (28.6)	
2	2 (7.4)	2 (7.1)	
3	0 (0)	1 (3.6)	
二次手术指征			
阴道直肠瘘修补术	2 (7.4)	0 (0)	
Douglas 脓肿	0 (0)	1 (3.6)	
IVF 术前卵巢粘连松解	0 (0)	1 (3.6)	
慢性盆腔痛	0 (0)	2 (7.1)	
腹腔粘连	0 (0)	1 (3.6)	
造口处瘢痕病	0 (0)	1 (3.6)	
吻合口闭合后腹腔积血	1 (3.7)	0 (0)	
严重腺肌症行全子宫切除	1 (3.7) *	1 (3.6)	
吻合口闭合后腹膜炎	1 (3.7)	0 (0)	
阴道瘢痕切除术深部性交痛	1 (3.7)	1 (3.6)	
肠段切除后吻合口严重狭窄	0 (0)	2 (7.1)	
IVF 前因输卵管积水行输卵管切除术治疗	2 (7.4)	3 (10.7)	
骶神经根的神经调节治疗膀胱功能障碍	2 (7.4)	1 (3.6)	
中线腹疝修补术	1 (3.7)	0 (0)	

子宫内膜异位症患者合并腺肌症会降低辅助生殖周期活产率

【据《Human Reproduction》2022年6月报道】题:子宫内膜异位症患者磁共振成像提示合并腺肌症会降低辅助生殖周期活产率(法国巴黎大学医学院 作者 Mathilde Bourdon 等)

子宫腺肌症是一种常见的妇科良性疾病,以内膜腺体和基质出现在子宫肌层为特征。子宫腺肌症常可影响妊娠结局。目前,腺肌症的诊断可依靠MRI及超声检查。根据影像学表现,腺肌症可分为若干亚型,其病灶部位及病灶特征与患者生育结局密切相关。既往研究尚未明确子宫腺肌症对辅助生殖技术(ART)的妊娠结局的影响。另外,合并子宫内膜异位症也增加了评估腺肌症对ART妊娠结局影响的难度。子宫内膜异位症是不孕的重要危险因素,IVF/ICSI是治疗子宫内膜异位症相关不孕的重要措施。尽管有研究表明子宫腺肌症可增加IVF-ICSI不良妊娠结局的风险,但尚未有确凿证据表明子宫腺肌症若合并子



宫内膜异位症,是否对ART结局存有影响。因此,本观察性研究拟评估子宫内膜异位症患者若MRI提示腺肌症,对其ART后活产率(LBR)的影响。

本研究回顾性收集2015年6月至2018年7月期间接受IVF/ICSI治疗的202例18~42岁子宫内膜异位症患者,共计346周期。所有患者ART前均接受MRI检查,并分为卵巢型子宫内膜异位症(OMA)、深部浸润型子宫内膜异位症(DIE)、局限性腺肌症、弥漫性腺肌

症。对于接受手术的患者,若术中发现腹膜子宫内膜异位症病灶,则诊断为腹膜型子宫内膜异位症(SUP)。主要观察指标:4次IVF/ICSI周期内有一次孕22周及以上的活产率。

患者中位年龄33(30~35)岁,不孕时长24(18~36)个月。其中162例患者(80.2%)为原发不孕。中位抗苗勒管激素(AMH)水平2.5(1.2~2.5)ng/ml,中位窦卵泡计数(AFC)为14(9~20)个。根据子宫内膜异位症分型,DIE患者占比最高,达90.1%

(182/202),其次为OMA(11/202, 5.4%),SUP共9例(4.5%)。DIE合并OMA的患者共131例,占72.0%。79例患者(39.1%)既往曾接受子宫内膜异位症相关手术。

145例(71.8%)子宫内膜异位症患者在MRI上合并腺肌症改变,其中58例(28.7%)为弥漫性腺肌症,123例(60.9%)表现为子宫外肌层局限性腺肌症。每位患者接受IVF/ICSI周期为(1.7±0.8)个,首次IVF/ICSI周期后达成活产结局的共76人(37.6%)。总体而言,57.4%(116/202)的

患者完成一次活产,每周期的活产率为33.5%。单因素分析表明,合并腺肌症的145例患者中,76例(52.4%)达成一次活产,较未合并腺肌症的患者明显降低[70.2%(40/57), $P=0.02$]。在MRI的T2图像中出现肌层点状高回声的患者中,活产率为42.2%(76/145),同样明显低于未出现肌层点状高回声的患者[64.5%(89/138), $P=0.003$]。MRI的T2图像中出现3个及以上肌层高信号点状表现的患者,其LBR明显降低($P=0.006$)。对比累计活产率,合并腺肌症及出现肌层T2高信号斑点明显降低内异症患者LBR($P=0.005$, $P=0.008$,图1、图2)。多因素分析表明,合并腺肌症重复及出现肌层T2高信号斑点是子宫内膜异位症患者低LBR的独立危险因素($OR=0.48$, $95\%CI 0.29 \sim 0.99$; $OR=0.4$, $95\%CI 0.22 \sim 0.86$)。另外,患者年龄>35岁, $AMH \leq 1$ ng/ml也与低LBR有关。

(复旦大学附属妇产科医院 郑韵焱 编译)

Reproductive and Developmental Medicine



Reproductive & Developmental Medicine (RDM), now published by Lippincott®, is an international, peer-reviewed, open access journal, and covers a broad range of topics, including reproductive endocrinology, reproductive immunology, gametogenesis, fertilization, embryo development and implantation, birth defect, reproductive genetics, biology of reproduction, fertility preservation, andrology, genetic diagnosis, preimplantation genetic testing, germline stem cell research, and new techniques and methods in reproductive medicine and developmental biology.

Article types published:

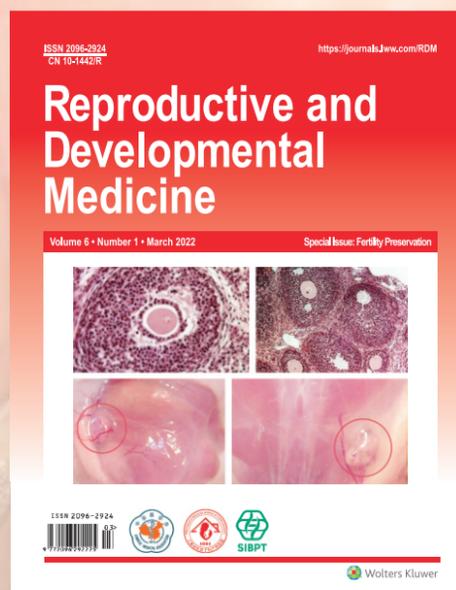
- Original research (basic, clinical, and translational)
- Reviews
- Meta-analyses
- Guideline articles
- Methodology articles
- Letters to the Editor
- Editorial
- Perspectives
- Correspondence

Benefits to Authors:

- International, peer-reviewed journal
- No Article Publishing Charges (APCs)
- Professional editorial process and rapid review
- Indexed with, or included in:
 - Web of Science
 - SCOPUS
 - Emerging Sources Citation Index (ESCI)
 - Directory of Open Access Journals (DOAJ)



Editor-in-Chief:
Prof. Cong-Jian Xu
Obstetrics and Gynecology
Hospital of Fudan University,
Shanghai, China



Authors: Visit **RDM** to learn more----

Journal website: <https://journals.lww.com/rdm>

Submission site: <https://www.editorialmanager.com/rdm/>

甘草苷——改善多囊卵巢综合征代谢与生殖异常的潜在治疗药物

【据《Reproductive and Developmental Medicine》2022年6月报道】题：甘草苷改善多囊卵巢综合征小鼠模型的代谢生殖异常（复旦大学附属妇产科医院作者李智等）

多囊卵巢综合征（PCOS）是育龄期妇女最常见的生殖内分泌和代谢紊乱性疾病，影响着全世界4%~20%的育龄女性，其主要的临床特点包括：月经不规则、高雄激素血症、排卵障碍、肥胖和胰岛素抵抗等。随着社会的发展、生活节奏的加快，现如今PCOS患者越来越多，但是仍缺乏公认的诊断标准和有效的治疗方法，对于生活方式的管理是PCOS治疗的第一原则。

甘草是药食两用的传统中药，益气和中，是多种方药不可或缺的佐药或使药。甘草主要含有两大类活性物质甘草酸和甘草黄酮，其具有广泛的应用价值。甘草苷（liquiritin）是一种从甘草中分离出的类黄酮物质，是有效的和竞争性醛酮还原酶家族1成员C1-3（AKR1C1-3）抑制剂，具有抗氧化、神经保护、抗癌、调节胆汁酸代谢和抗炎等活性。

甘草苷可以抑制心肌纤维化的MAPK和NF- κ B通路，也可通过TGF- β 1/Smad and Hippo/YAP信号通路

抑制肝纤维化，并且有降低炎症反应、缓解细胞和组织损伤的作用。甘草苷亦可调节内分泌紊乱，在HEC-1- β 细胞中有效抑制AKR1C1-3介导的孕酮代谢，在高泌乳素瘤的催乳素细胞中抑制催乳素分泌。此外，甘草苷可降低糖尿病小鼠模型的血糖并修复糖尿病造成的靶器官损害。甘草苷具有优秀的抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用，其在PCOS中的治疗潜能有待被发掘。

在本研究中，研究者使用了两种典型的PCOS小鼠造模方式——来曲唑（letrozole）诱导的PCOS小鼠模型与脱氢表雄酮（DHEA）诱导的PCOS小鼠模型，旨在探索甘草苷对于PCOS的改善作用。首先，研究者就甘草苷对来曲唑诱导的PCOS小鼠模型代谢紊乱的改善作用进行了探索，检测了小鼠实验终点时的体重、脂肪垫重量、空腹血糖水平、腹腔注射糖耐量水平与胰岛素耐量水平。甘草苷可显著改善PCOS小鼠模型的糖耐量受损及胰岛素抵抗，亦可缓解PCOS小鼠模型脂肪垫重量的增加与空腹血糖水平的升高。据此，研究者发现甘草苷可以缓解来曲唑诱导的PCOS小鼠模型的代谢紊乱。

通过连续12天制作小鼠模型的阴道细胞涂片，监测小鼠的动情周期，研究者发现，PCOS小鼠模型几乎均处于动情间期状态，而甘草苷明显改善了其动情周期紊乱。检测小鼠模型血清睾酮与脱氢表雄酮水平发现，甘草苷显著降低了PCOS小鼠的高雄激素水平。研究者通过制作小鼠模型卵巢切片HE染色并统计卵泡数量与黄体数量，发现甘草苷对于PCOS小鼠的无排卵与排卵障碍均具有改善作用，在一定程度上恢复了PCOS小鼠的正常排卵。

研究者进一步利用实时荧光定量聚合酶链式反应（RT-qPCR）检测了小鼠模型的卵巢中与卵巢功能相关基因的表达水平。细胞色素P450家族17亚家族a多肽1（CYP17A1）是17-羟孕烯酮醇转化为DHEA的关键酶，CYP19A1是催化雄烯二酮和睾酮转化的关键酶，促卵泡激素这两种酶的过表达均与PCOS高雄激素水平有着密切的关系。促卵泡激素受体（FSHR）与卵巢对于FSH的反应密切相关，FSHR在PCOS卵巢中高表达，并且已有研究发现FSHR的变体与PCOS具有功能意义。Runx2相关转录因子2（RUNX2）过表达影响卵母细胞的核成熟，被认为可

以作为胚胎质量检测的标记基因。卵巢中结缔组织生长因子（CTGF）主要在颗粒细胞中表达，在卵泡发育过程中其表达呈节律变化，CTGF的过表达会干扰卵泡的正常成熟，导致排卵障碍。研究者发现，在来曲唑诱导的PCOS小鼠模型卵巢中，*Cyp17a1*、*Cyp19a1*、*Fshr*、*Runx2*、*Ctgf*基因表达明显上调，甘草苷可以显著下调这些基因的异常高表达。甘草苷可以改善来曲唑诱导的PCOS小鼠模型的卵巢功能障碍。

最后，研究人员在DHEA诱导的PCOS小鼠模型中验证甘草苷对于PCOS小鼠模型代谢、生殖异常的改善作用。甘草苷对DHEA诱导的PCOS小鼠模型的体重、脂肪垫重量、空腹血糖均具有下调趋势。甘草苷也可以明显改善其动情周期的紊乱及卵巢多囊样变，显著降低了DHEA诱导的PCOS小鼠模型的血清睾酮水平，恢复其排卵。

PCOS现在仍缺乏有效统一的治疗方案，本研究旨在阐明甘草苷对于PCOS代谢紊乱改善的潜在作用，甘草苷作为性温安全的中药成分，可能会在PCOS的治疗方面具有很大的临床转化意义。

（复旦大学妇产科医院 朱永青 编译）

· 广告

醋酸戈舍瑞林缓释植入剂 诺雷得®

- 缓解子宫内异位症（间期疼痛，减少子宫内异位症的大小和数目）
- 缓释植入剂型，药物稳定释放

诺雷得®3.6mg简明处方资料

【适应症】 前列腺癌：本品适用于可用激素治疗的前列腺癌。

乳腺癌：适用于可用激素治疗的绝经前期及围绝经期妇女的乳腺癌。
子宫内异位症：缓解症状包括减轻疼痛并减少子宫内异位症的大小和数目。

【用法用量】 成人：在腹部皮下注射本品3.6mg一支，每28天一次。对肾功能不全者及老年病人不需调整剂量。
子宫内异位症的治疗不应超过六个月，因为目前尚没有长期治疗的临床数据，考虑到有关骨矿物质丢失的问题，应避免重复疗程。在接受本品治疗的子宫内异位症的患者中，加入激素替代疗法（每天给予体激素和孕激素制剂）可以减少骨矿物质丢失的血管舒缩症状。按医师指导用药。使用时确保包装无破损。打开包装后立即使用。将用后的注射器弃至许可的锐物收集装置内。对于本品正确的使用方法，请参见包装上的用药指导卡。

【不良反应】 以下类别药物不良反应（ADRs）的发生频率根据诺雷得临床研究和上市后报告的数据计算得出。表1不同频率和系统器官分类（SOC）中诺雷得3.6mg的药物不良反应。

良性、恶性和非特异的肿瘤（包括囊肿和息肉）：垂体肿瘤（男性）/ 垂体肿瘤（女性）/ 十分罕见（<0.01%）
内分泌：垂体出血（男性）/ 垂体出血（女性）/ 十分罕见（<0.01%）
精神：精神障碍（男性）/ 精神障碍（女性）/ 十分罕见（<0.01%）
良性、恶性和非特异的肿瘤（包括囊肿和息肉）：不适用（男性）/ 子宫肌瘤变性（女性）/ 频率未知
皮肤及皮下组织：脱发k（男性）/（见“常见”）（女性）/ 频率未知等

【注意事项】 因尚未确定本品在儿童中的安全性和有效性，本品不得用于儿童。雄激素剥夺治疗可能会延长QT间期。对于有QT延长病史或具有QT延长危险因素的患者以及正在使用可能延长QT间期药物的患者（详见【药物相互作用】），在启动本品治疗前，医生应评估获益风险比，包括出现尖端扭转型室性心动过速的可能性。已有本品的注射部位出现损伤，包括疼痛、血肿、出血和血管损伤事件的报告，因此需监测患者的体征或腹部出血症状。在极罕见的情况下，因操作失误而导致血管损伤和失血性休克，需要输血和手术治疗。对于低BMI和/或接受全剂量抗凝药物治疗的患者，给予本品时需格外小心（详见【用法用量】）。

男性：对有发展为输尿管梗阻或脊髓压迫危险的男性病人本品应慎用，而且在治疗的第一个月期间应密切监测病人，可考虑开始LHRH类似物治疗时使用抗雄激素制剂。如果存在或出现脊髓压迫或因输尿管梗阻而引起肾功能损伤或恶化，则应给予适当治疗。男性患者使用LHRH激动剂可能引起骨密度下降。男性患者接受LHRH激动剂可观察到糖耐量降低。因此对血糖应进行监测。
女性：妇女使用LHRH激动剂可能引起骨密度下降。在接受本品治疗的子宫内异位症的患者中，加入激素替代疗法可以减少骨矿物质丢失和血管舒缩症状。对已知有骨代谢异常的妇女使用本品时应注意。使用本品可能会引起子宫阻力增加，导致扩张子宫困难。目前尚无本品治疗良性妇科疾病超过六个月的临床数据。
对驾驶或操作机械能力的影响：本品对驾驶和操作机械的能力几乎没有影响。运动员慎用。

【禁忌】 已知对本品活性成分或其他LHRH类似物，及本品其他任一辅料过敏者禁用。孕期及哺乳期妇女禁用。

不良反应注意事项及其他内容详见说明书

诺雷得®

3.6mg

阿斯利康（中国）

上海浦东张江高科技园区亮景路199号

邮编：201203

Tel: 86 21 60302288

Fax: 86 21 58385078

Tel: 86 21 60302288

Web: www.astrazeneca.com.cn

请通过以下任一方式将不良事件报告给阿斯利康中国

电话：4008208116、8008208116

【批准文号】 国药准字HJ20160259

【生产企业】 企业名称：AstraZeneca UK Limited

生产地址：SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA UK

苏药广审（文）第251021-16085号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

卵母细胞 TET3 表达不足介导葡萄糖不耐受的母源性遗传

【据《Nature》2022年5月报道】题：卵母细胞 TET3 表达不足介导葡萄糖不耐受的母源性遗传（浙江大学 作者 Bin Chen 等）

随着生活水平提高及物质文化的丰富，糖尿病的发病率日趋增高且日益年轻化。妊娠期间糖代谢较复杂，妊娠早期由于孕妇和胎儿对葡萄糖的需求量增加等因素使得孕妇血糖随妊娠进展而下降。到妊娠中晚期，体内抗胰岛素样物质增加，造成胰岛素相对不足且机体对胰岛素敏感性下降，为了维持正常糖代谢状态，胰岛细胞增生肥大从而增加胰岛素分泌。如果胰岛素分泌不足和（或）胰岛素抵抗，在进食一定量的葡萄糖后，血糖浓度显著升高且短时间不能恢复至正常水平，则诊断为糖耐量异常。妊娠期更易发生糖耐量异常（包括妊娠期糖尿病和妊娠期糖耐量减低），这与围生期母-胎并发症密切相关。最近的研究表明，妊娠期糖尿病也可能通过表观遗传引起子代糖尿病。细胞微环境的改变会影响细胞的生长发育、形态变化等，人们对确定配子期可能影响成人慢性疾病防控的“多米诺骨牌”越来越感兴趣。然而，目前糖尿病患者体内高糖环境对配子或生殖细胞造成的影响是否会危及子代健康尚不明确，妊娠前不良环境因素如何影响后代及相关作用机制尚未阐明。

2022年5月19日，黄荷凤教授与徐国良教授领导的研究团队在《Nature》杂志上发表了题为“Maternal inheritance of glucose intolerance via oocyte TET3 insufficiency”的研究文章。该文章通过妊娠前高血糖小鼠和糖尿病妇女的卵母细胞转录组分析和一系列验证实验，找到了妊娠前高血糖导致子代糖耐量受损的“罪魁祸首”——调控表观基因组的关键因子 TET3。

为了全面、公正地观察妊娠前高血糖对子代糖代谢的影响，研究人员利用链脲佐菌素（STZ）结构与葡萄糖类似，可以破坏胰岛β细胞的原理构建了高血糖小鼠模型。获得小鼠的卵母细胞后，与正常雄鼠精子进行体外受精-胚胎移植。跟踪随访8周龄到2岁的小鼠的糖耐量发现，子一代雄性小鼠在16周，雌性小鼠在1岁后出现糖耐量受损，且若给予高脂饮食诱导，雌雄小鼠均从12周后出现糖耐量受损。子二代小鼠在24周内均未出现明显的糖耐量异常（图1）。此外，高血糖组小鼠胰岛素分泌有缺陷，胰岛素敏感性两组之间差异无统计学意义。

通过转录组测序分析发现母源效应因子 DNA 双加氧酶 *Tet3* 在高血糖组 MII 期卵母细胞表达显著下降（图2）。另一种高血糖小鼠模型的生发期（GV）

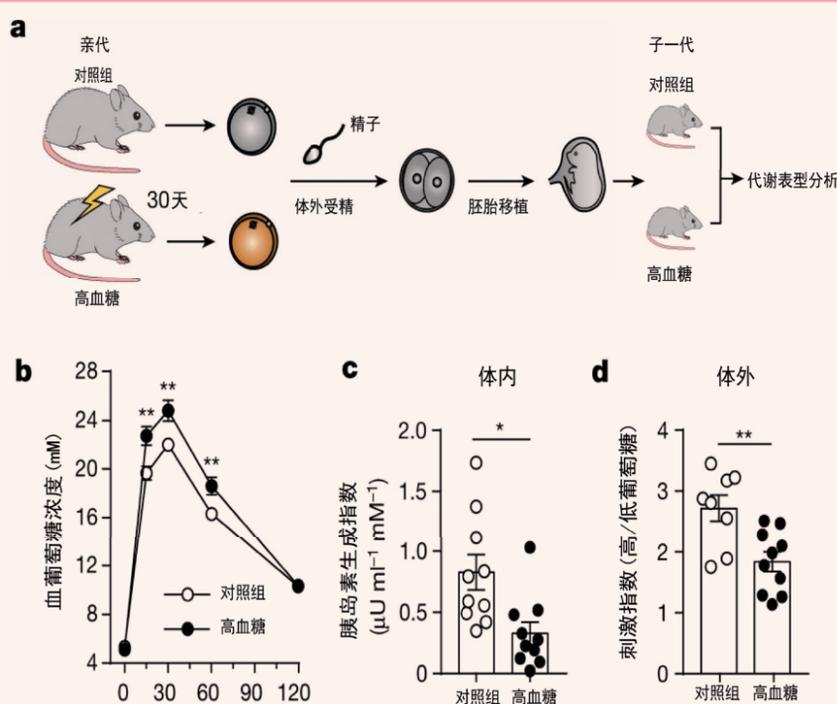


图1 孕前高血糖雌鼠及其子代小鼠模型的建立

a. 非遗传性高血糖雌鼠及其子代造模示意图；b. 16周龄雄性子代的葡萄糖耐量试验结果；c. 16周龄雄性子代葡萄糖耐量试验期间的胰岛素生成指数；d. 16周龄雄性子代分离的胰岛其胰岛素释放的刺激指数。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

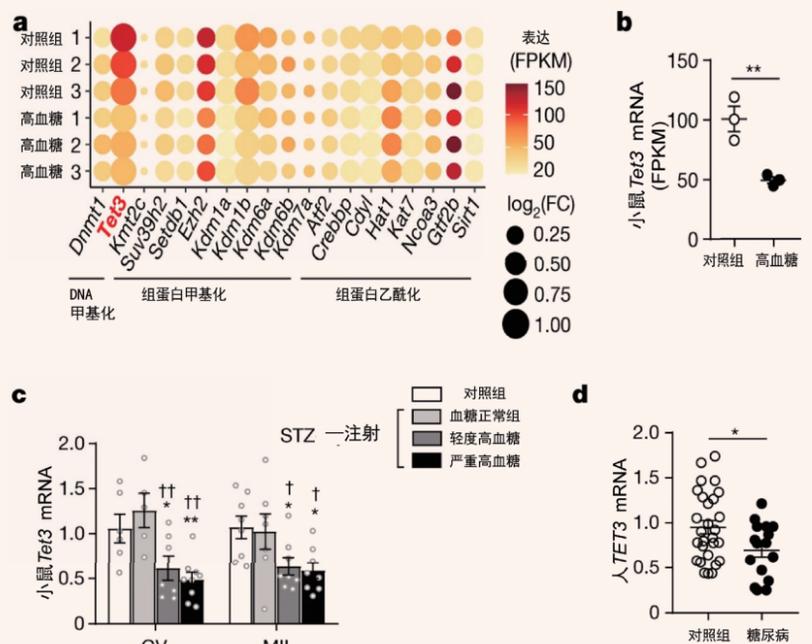


图2 高血糖小鼠和糖尿病患者来源的卵母细胞 TET3 表达下降

a. 气泡图显示高血糖和对照组小鼠卵母细胞中关键表观遗传修饰因子 (FPKM > 20) 的基因表达；b. 转录组测序分析小鼠卵母细胞中 *Tet3* mRNA 的表达；c. 实时荧光定量 PCR 测定对照组和高血糖小鼠卵母细胞中 *Tet3* mRNA 的表达，* 示与对照组比；† 示与血糖正常组比较；d. 来自糖尿病患者和来自配对的非糖尿病对照的 GV 卵母细胞中的 *TET3* mRNA 表达。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$

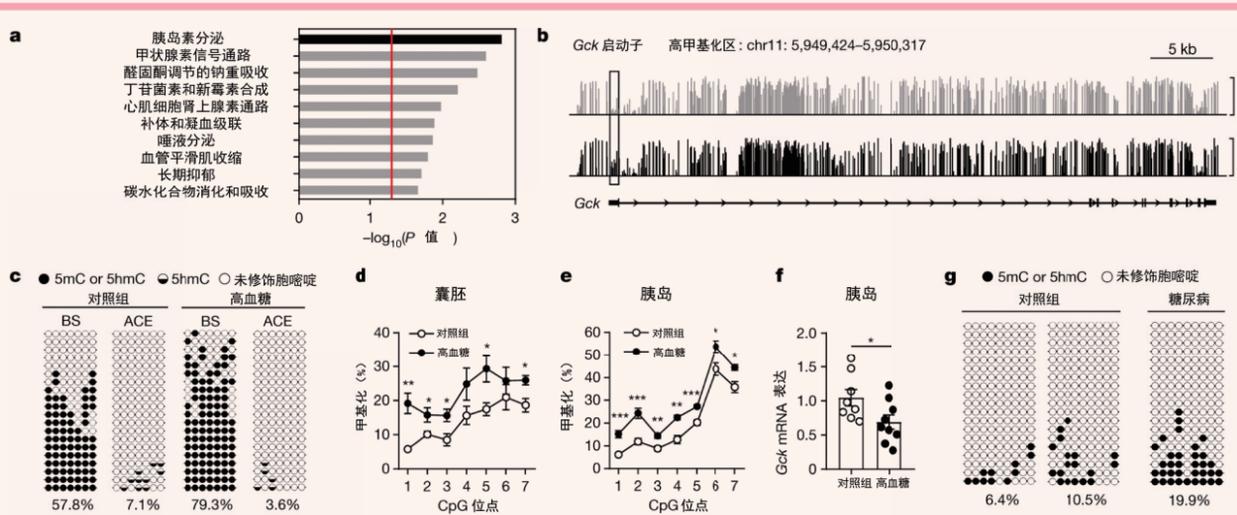


图3 在小鼠和人的囊胚，妊娠前高血糖改变了胰岛素释放相关基因的 DNA 甲基化水平

a. 18.5 天的高血糖组和对照组胎鼠，胰岛启动子区域高甲基化的基因通过 KEGG 分析富集到的前 10 条通路；b. *Gck* 基因的甲基化谱。框选区域表示胰腺特异性启动子中的高甲基化区域；c. 甲基化测序 (BS) 和 APOBEC 偶联表观遗传测序 (ACE) 分析从体外受精后 PN3-4 (受精后 7~9 h) 中分离的雄原核中的 *Gck* 启动子；d-e. 囊胚 (d) 和 18.5 天的胎鼠胰岛 (e) 中 *Gck* 启动子甲基化分析；f. 8 周龄雄鼠胰岛的 *Gck* mRNA 表达。g. 来自两对非糖尿病对照夫妇 ($n =$ 每对夫妇 3 个囊胚) 和一对患有糖尿病的女性夫妇 ($n = 4$ 个囊胚) 的人囊胚中 *GCK* 启动子甲基化测序。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

卵母细胞中也观察到 *Tet3* 表达下降。TET3 是卵母细胞发育过程中唯一表达的 DNA 5 甲基胞嘧啶 (5mC) 修饰酶，可将受精卵中父本基因组 DNA 的 5mC 氧化为 5-羟甲基胞嘧啶 (5hmC)，介导 DNA 的去甲基化和重编程。受精后产生的合子雄原核中的 TET3 降低，其相应的氧化产物 5hmC 也减少。因此，通过两种孕前高血糖小鼠模型，作者得出结论：*Tet3* 是最显著的高糖暴露诱导表观遗传修饰因子。

研究者进一步对 18.5 天的胎鼠胰岛进行了全基因组甲基化测序，发现由于 TET 介导的去甲基化障碍，启动子区域高甲基化的基因主要富集在胰岛素分泌通路，其中包括编码胰岛素分泌的限速酶葡萄糖激酶基因 *Gck* (图 3)。Gck 高甲基化被认为可以用来预测 2 型糖尿病。该团队发现 *Gck* 高甲基化最早出现于受精卵的雄原核，并

干细胞来源的滋养层细胞类器官可模拟人类胎盘发育和对新出现病原体的易感性

【据《Cell Stem Cell》2022年5月报道】题：干细胞来源的滋养层细胞类器官可模拟人类胎盘发育和对新出现病原体的易感性（美国华盛顿大学医学院 作者 Rowan M. Karvas 等）

人类胎盘在母体和胎儿之间形成一道屏障，通过营养物质和气体的交换来滋养胎儿，并使胎儿免受有害攻击。妊娠早期的胎盘异常与妊娠并发症相关，例如流产、先兆子痫和胎儿生长受限等。然而，由于伦理和法律等问题，使得研究人类妊娠早期子宫胎盘发育受到限制。近年来，研究人员已经可以直接从妊娠早期胎盘分离出或通过重编程体细胞、人原始多能干细胞（hPSCs）获取人滋养层干细胞（hTSCs），但这种细胞是否具备自我更新为滋养层类器官的潜力还不得而知。

2022年5月华盛顿大学医学院的 Theunissen 团队在 *Cell Stem Cell* 杂志上发表了题为 Stem-cell-derived trophoblast organoids model human placental development and susceptibility to emerging pathogens 的文章，描述了一种从 hPSCs 衍生获得滋养层类器官（SC-TO）的方法，并证明该类器官可模拟人类胎盘发育、X 染色体失活（XCI）和胎盘对不同病原体感染的差异易感性。

研究人员首先将不同来源的 hTSCs（囊胚期、妊娠早期滋养层、hPSCs）分离成单细胞，在滋养层有机介质存在的情况下进行培养，通过实时定量聚合酶链式反应（qRT-PCR）、免疫荧光（IF）、光片成像和流式细胞术等分析滋养层标志物及其分布，结果证实所

下转第 8 版

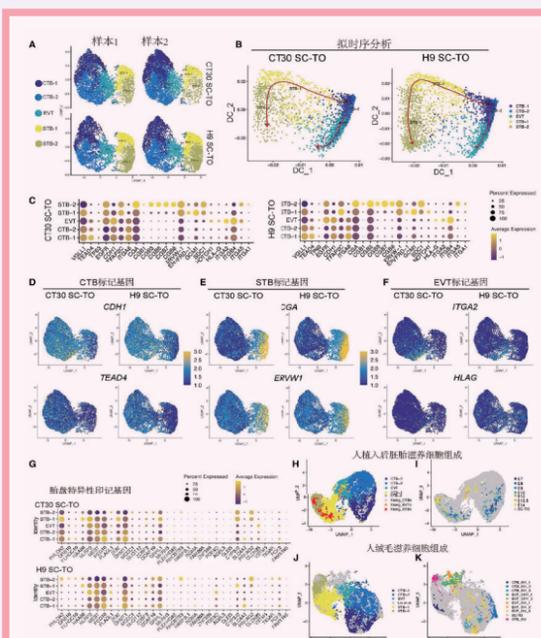


图 2 H9 及 CT30 衍生的类器官单细胞转录组图谱

A. UMAP 图显示 H9 SC-TO 与 CT30 SC-TO 具有类似的细胞组成；B. 拟时序分析滋养细胞的演化（CTB-1 为起点）；C. 点图显示不同亚群滋养细胞标记物的表达；D-F. UMAP 图显示 CTB、STB、EVT 标记物在 SC-TO 上的表达；G. H9 SC-TO 和 CT30 SC-TO 中胎盘特异性印记基因的表达；H-I. SC-TO 与植入后胚胎的 scRNA-seq 对比；J-K. SC-TO 与不同绒毛的 scRNA-seq 对比

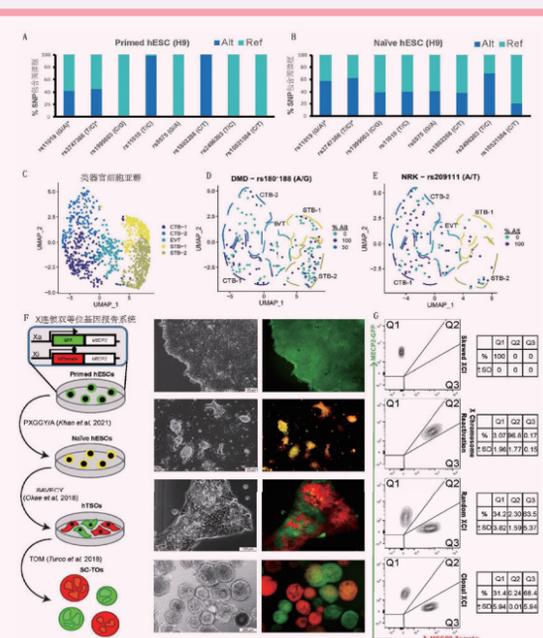


图 3 H9 衍生的 SC-TO 中 XCI 动力学

A-B. H9 衍生的人类胚胎干细胞（hESC）中 X 连锁基因转录区内的单核苷酸多态性进行等位基因特异性基因表达分析；C. H9 hESC 衍生的 SC-TO scRNA-seq 的 UMAP 图；D-E. UMAP 图显示来自 H9 hESC 的 SC-TO 中 DMD 及 NRK 的等位基因特异性表达；F. hESC 衍生的 SC-TO 中 XCI 动力学的示意图（左）及代表性相位和荧光图像（右）；G. 图 3F 所示样本 MECP2-GFP 和 MECP2-tdTomato 流式细胞术分析

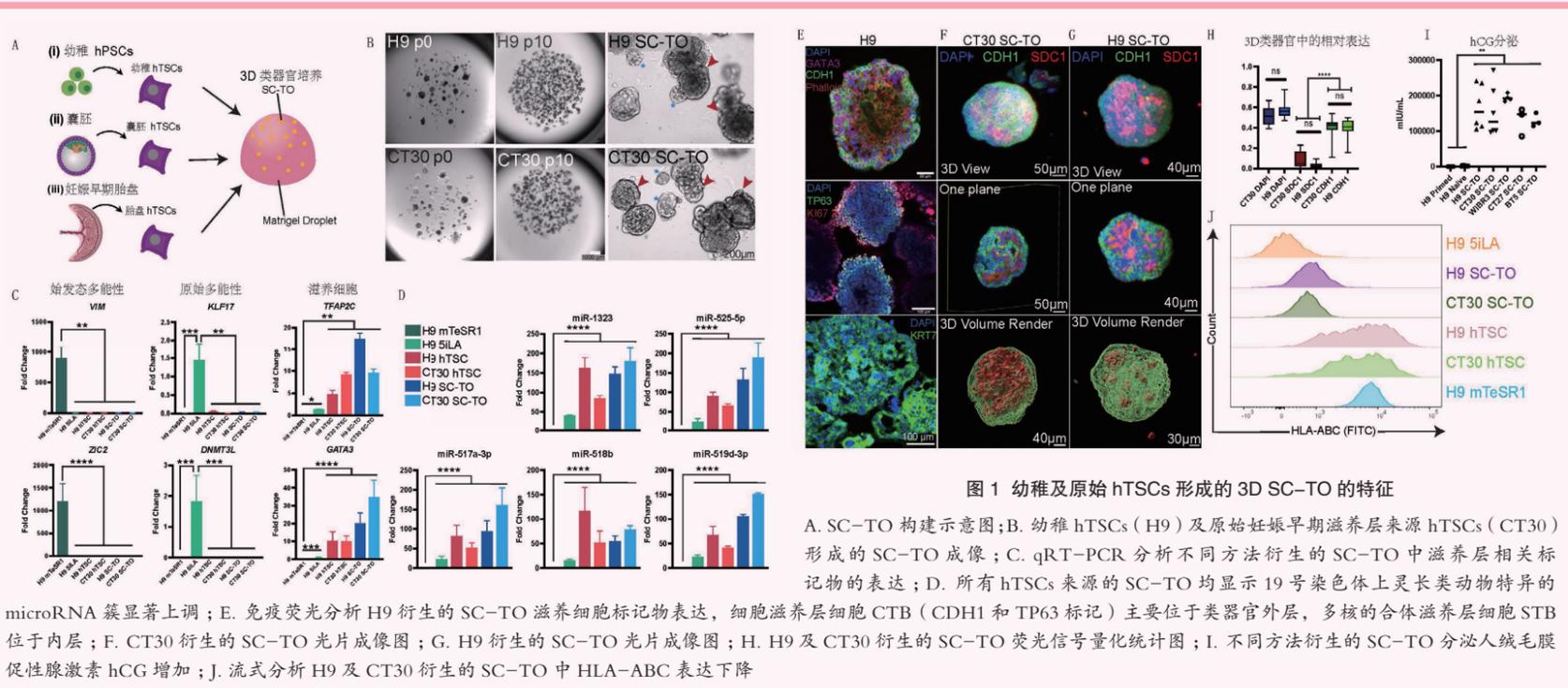


图 1 幼稚及原始 hTSCs 形成的 3D SC-TO 的特征

A. SC-TO 构建示意图；B. 幼稚 hTSCs（H9）及原始妊娠早期滋养层来源 hTSCs（CT30）形成的 SC-TO 成像；C. qRT-PCR 分析不同方法衍生的 SC-TO 中滋养层相关标记物的表达；D. 所有 hTSCs 来源的 SC-TO 均显示 19 号染色体上灵长类动物特有的 microRNA 簇显著上调；E. 免疫荧光分析 H9 衍生的 SC-TO 滋养细胞标记物表达，细胞滋养层细胞 CTB（CDH1 和 TP63 标记）主要位于类器官外层，多核的合体滋养层细胞 STB 位于内层；F. CT30 衍生的 SC-TO 光片成像图；G. H9 衍生的 SC-TO 光片成像图；H. H9 及 CT30 衍生的 SC-TO 荧光信号量化统计图；I. 不同方法衍生的 SC-TO 分泌人绒毛膜促性腺激素 hCG 增加；J. 流式分析 H9 及 CT30 衍生的 SC-TO 中 HLA-ABC 表达下降

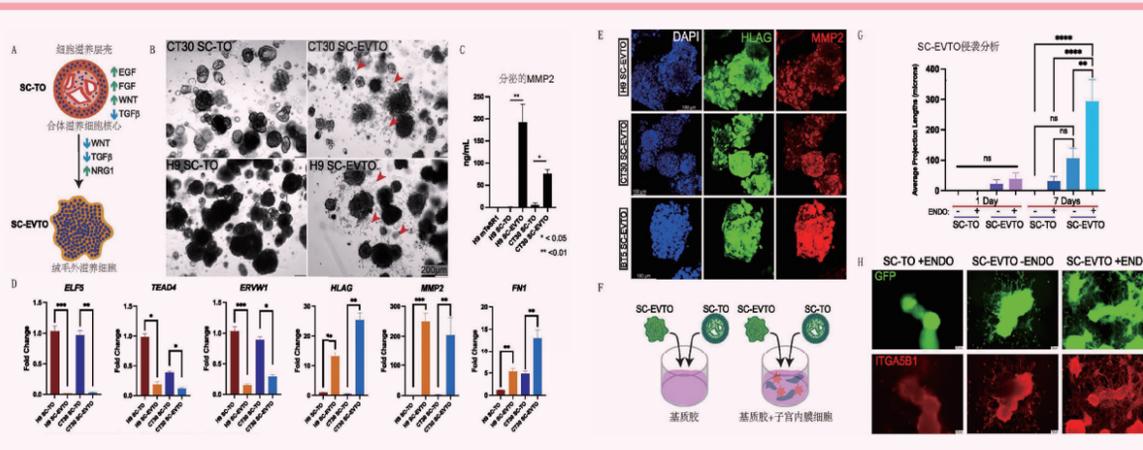


图 4 SC-TO 分化为特定的 3D EVT 类器官（SC-EVTO）

A. 维持 SC-TO 或诱导分化为特定 3D SC-EVTO 的示意图；B. CT30 SC-TO 及 H9 SC-TO 分化的 SC-EVTO 表现出迁移的 EVT；C. SC-EVTO 中 MMP2 分泌增加；D. qRT-PCR 分析表明 SC-EVTO 中 CTB 及 STB 标记物 *ELF5*、*TEAD4* 及 *ERVW1* 表达降低，而 EVT 标记物 *HLAG*、*MMP2* 和 *FN1* 的表达增加；E. SC-EVTO 中 EVT 分化及侵袭标志物 *HLAG* 及 *MMP2* 蛋白水平增加；F. SC-TO/SC-EVTO 侵袭试验的示意图，用于检测与子宫内皮纤维细胞和腺上皮细胞的相互作用；G-H. 与人类子宫内皮纤维细胞的共同培养促进 SC-EVTO 侵袭

上接第7版

有hTSCs均有自发组织形成3D SC-TO的潜力,且形成的SC-TO具备类似大体形态结构、胎盘激素分泌和长期自我更新能力(图1)。

研究人员进一步通过单细胞测序(scRNA-seq)揭示SC-TO细胞组成的复杂性。幼稚hTSCs(H9)及原始妊娠早期滋养层来源hTSCs(CT30)衍生的SC-TO细胞组成类似,均包含功能不同的2群细胞滋养层细胞(CTB-1和CTB-2),2群合体滋养层细胞(STB-1和STB-2)及1群绒毛外滋养细胞(EVT),并确认了SC-TO与体内滋养层发育阶段之间的转录对应关系,即SC-TO中的细胞与植入后胚胎中的滋养细胞密切相关(图2)。

与体细胞组织类似,女性胚外组织必须接受XCI,以实现与男性的剂量补偿。在雌性小鼠中,父系来源的X染色体优先在胎盘和卵黄囊中失活。然而迄今为止尚未有研究报道人类滋养层发育过程中的XCI。研究人员利用scRNA-seq数据检测衍生的SC-TO的XCI状态,结果显示X连锁转录本均未显示实质性的双等位基因表达,证实XCI确实发生在人胚胎干细胞(hESCs)的滋养层分化过程中。为了跟踪这一期间的XCI动态变化,作者引入了双等位基因报告hESCs细胞系,其中X连锁的MECP2基因的2个等位基因用不同的荧光标记(GFP或tdTomato),在分化为hTSCs后几乎完全丧失双荧光,表现出离散GFP阳性和tdTomato阳性。因此,可以得出,MECP2基因座处的XCI发生在体外幼稚hESCs中滋养层谱系诱导的早期阶段(图3)。

此外,研究人员还证实了SC-TO在特定条件下可以诱导分化成为干细胞来源的EVT类器官(SC-EVTO),且在母体子宫内膜成纤维细胞存在的情况下,SC-EVTO具有显著的侵袭潜力(图4)。

除了滋养发育中的胎儿外,胎盘也是抵御感染的重要屏障。近年来新出现的SARS-CoV-2和ZIKV病毒与不良妊娠结局相关。因此研究人员利用SC-TO来研究妊娠早期的胎盘细胞对这些病毒的易感性。scRNA-seq结果显示仅有一簇细胞即STB-2表达SARS-CoV-2入侵受体ACE2和TMPRSS2,而ZIKV入侵受体TYRO3则广泛表达在不同簇中。利用SARS-CoV-2伪病毒或者临床获得的SARS-CoV-2分离株感染H9 SC-TO及CT30 SC-TO,免疫荧光和流式细胞术结果显示,VSV-eGFP-SARS-CoV-2-spike(VSV-S)感染仅在少数CTB和STB细胞中检测到。而ZIKV病毒株则几乎能感染SC-TO内的所有细胞类型,这与ZIKV进入受体TYRO3的广泛表达一致。这些结果也与先前报道的人类妊娠早期滋养层细胞允许ZIKV感染和复制的研究一致,这可能与妊娠早期的胎盘对SARS-CoV-2垂直传播的阻碍相关(图5)。

综上,该研究打破了体内研究胎盘发育的伦理和技术限制,以及动物模型难以模拟人类胎盘发育的问题,通过构建SC-TO探索XCI动力学及胎盘屏障对不同病原体的选择性易感性,为未来研究胎盘发育及功能提供了新的思路。

(复旦大学附属妇产科医院 施佳维 编译)

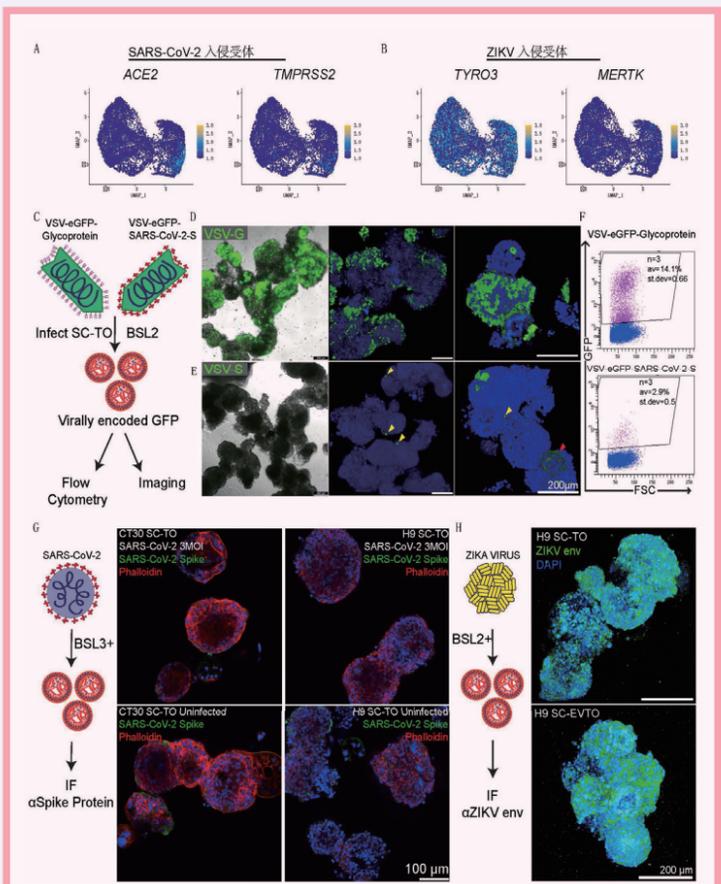


图5 SC-TO中模拟胎盘对SARS-CoV-2和ZIKV易感性

A. UMAP图显示SARS-CoV-2入侵受体ACE2和TMPRSS2在STB-2上表达;B. UMAP图显示ZIKV入侵受体TYRO3和MERTK广泛表达;C. VSV-eGFP-糖蛋白(VSV-G)和VSV-eGFP-SARS-CoV-2-spike(VSV-S)感染SC-TO的示意图;D-F. VSV-G广泛感染H9 SC-TO,而SC-TO的VSV-S感染更为有限;G. SARS-CoV-2临床分离株感染SC-TO;H. SC-TO感染ZIKV株

上接第6版

一直延续到子代成年小鼠的胰岛中。GCK的激动剂可明显改善高糖组小鼠葡萄糖不耐受表型。

更重要的是,卵母细胞特异性纯合或杂合Tet3基因敲除小鼠出现父源Gck基因高甲基化、低表达、胰岛素分泌不足和糖耐量异常的表现。外源性Tet3 mRNA在高糖小鼠M II期卵母细胞中的表达可以挽救其子一代小鼠糖耐量异常表现(图4)。以上结果表明子代葡萄糖不耐受的表现是由于高糖诱发的卵母细胞中TET3表达下降,父源Gck等胰岛素分泌相关基因去甲基化不足,表达下降,胰岛素分泌不足导致。

此外,研究团队在糖尿病女性患者弃用的GV期卵母细胞和早期囊胚中也证实了TET3表达降低的趋势和GCK启动子区高甲基化的状态,证实了上述发现也具有重要临床意义。

综上,该研究综合转录组学和全甲基化测序,首次阐明了卵母细胞TET3介导的子代远期糖代谢受损的表观遗传机制,丰富了“配子源性成人疾病”学说,为预防糖尿病等慢性病防控提供了新思路。

(复旦大学附属妇产科医院 沈辉慧 编译)

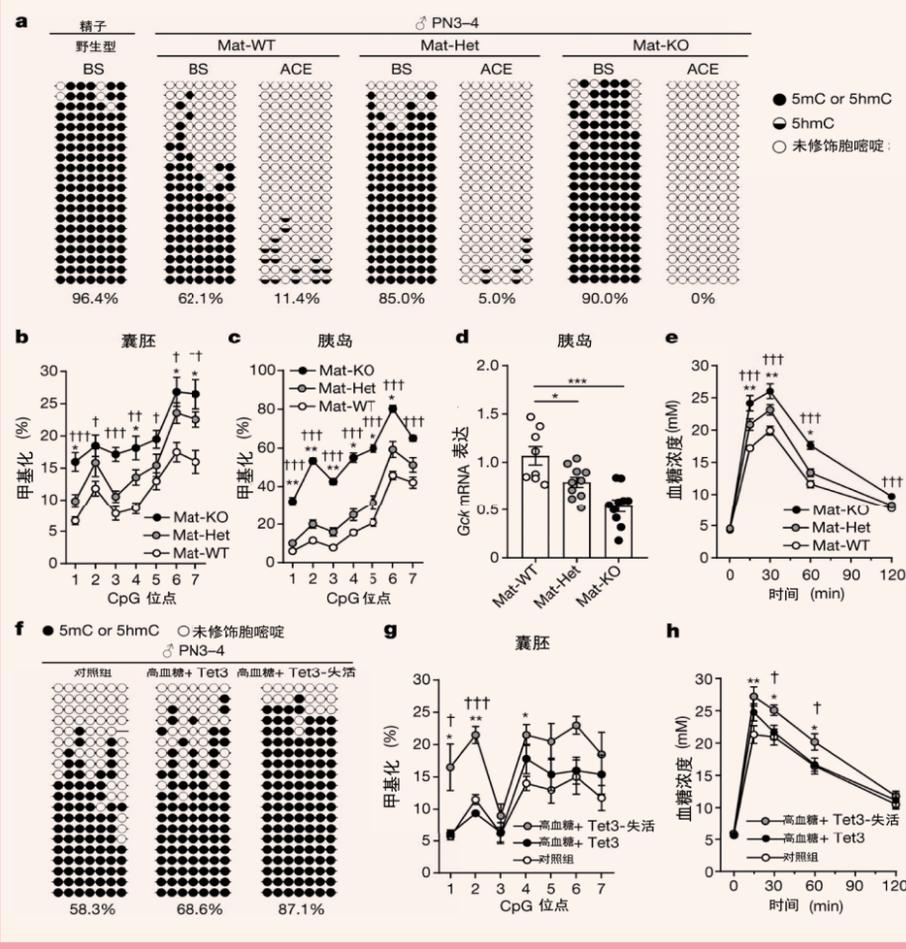


图4 小鼠卵母细胞中母体TET3缺乏导致Gck启动子的去甲基化受损和子代葡萄糖不耐受,并且高糖组卵母细胞外源性补充的TET3可逆转该母体效应

a. 精子和体外受精后PN3-4分离的雄原核中的Gck启动子甲基化测序(BS)和APOBEC偶联表观遗传测序(ACE); b~c. 囊胚(b)和18.5天鼠胰岛(c)中Gck启动子的甲基化分析;d. 3周龄雄鼠胰岛中Gck mRNA的表达;e. 16周龄雄性子代的葡萄糖耐量试验;f~h. 高血糖+Tet3表示注射野生型Tet3 mRNA,高血糖+Tet3-失活表示注射无活性Tet3突变mRNA。其胚胎或子代来自高糖组M II期卵母细胞。对照组来自非高糖组小鼠M II期卵母细胞并注射H₂O;f. 体外受精后PN3-4分离的雄原核Gck启动子的甲基化测序分析;g. 小鼠囊胚中Gck启动子甲基化磷酸测序分析;h. 自然老化的雄性子代1岁时的葡萄糖耐量试验结果

生殖健康 专刊 长期合作伙伴

