

李巍教授团队发表6年探索新成果
采一次足跟血可筛查近600种遗传病

2021年8月，首都医科大学附属北京儿童医院李巍教授团队在《遗传学与基因组学杂志》上率先报道了下一代高通量基因靶向测序的新生儿筛查（简称“新筛”）方案及其临床应用情况。该方案简称“NESTS（Newborn Screening with Targeted Sequencing）”，意指将现有新筛方案“笼”在一起并“汇拢”我国严重致畸、致残、致死性遗传病基因“一网打尽”。

新筛始于20世纪60年代，旨在针对无症状新生儿，筛查可干预的先天性遗传代谢病，如苯丙酮尿症等。目前不同国家和地区根据区域内疾病特点和卫生经济学等考虑，利用生化或质谱等方法，检

测代谢物或酶活性的新筛方案，多数只涵盖几种或几十种疾病。由于所用的方法和技术不同，需要反复对新生儿进行足跟血采集，有时会造成多达8~10个血斑，通常存在检验质量控制参差不齐、缺乏基因水平和临床确诊、对筛查阳性者缺乏有效管理等问题。

能否只采集1~2个血斑，把这些筛查方案归在一起，又能涵盖更多的单基因遗传病，还能实施闭环管理，这是李巍教授所带领的团队2015年8月份开始着手攻关的课题。

该团队历经六载，研发了基于下一代测序技术（NGS）的靶向测序方案——NESTS。根据多年来北京儿童医院收治的遗

Journal of Genetics and Genomics
Available online 30 August 2021
In Press, Journal Pre-proof

Original research

Newborn screening with targeted sequencing: A multi-center investigation and a pilot clinical study in China

Chuanjun Hao^{a,1}, Ruolan Guo^{a,1}, Xuyun Hu^{a,1}, Zhan Qi^a, Qi Guo^a, Xuanshi Liu^a, Yuanhu Liu^a, Yanhua Sun^b, Xiaofen Zhang^b, Feng Jin^b, Xijie Wu^b, Ren Cai^c, Dingyuan Zeng^c, Xijiang Hu^d, Xiaohua Wang^e, Xiaoping Ji^e, Wenjie Li^f, Quansheng Xing^f, Lanfang Mu^g, Xiulian Jiang^g, Xue Yang^h, Weimin Yang^h, Yan Zhangⁱ, Qianli Yinⁱ, Xin Niⁱ & Wei Li^a

传性罕见病患儿的摸底调查，结合罕见病数据库等，该团队设计了针对我国遗传性罕见病特点的包含465个已知致病基因的Panel，用于对596种发病较早、发病率相对较高并且可干预的严重遗传病进行筛查。

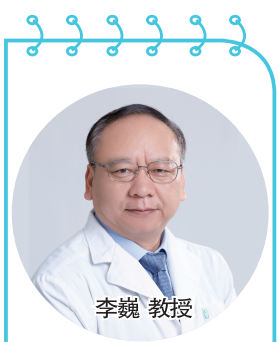
通过2013年起建立的福棠儿童医学发展研究中心妇儿专科医联体多中心协作组，对分布在中国不

同区域8家妇幼保健机构的11484名婴儿，进行回顾性筛查发现，NESTS初筛阳性率为7.85%。进一步对初筛阳性新生儿进行随访发现，临床确诊率为12.07%。据此推算NESTS对新生儿的单基因遗传病诊断率为0.95%，表明单基因遗传病在新生儿出生缺陷中占有较大比例。

随后，研究团队进一步在北京儿童医院顺义妇

儿医院募集了3923名新生儿进行NESTS的临床评价试验。借助于新生儿遗传病智能决策支持系统，可将新筛报告的周期控制在11天之内；并对NESTS的实施效果和闭环管理进行综合评价，通过对220例接受过NESTS检测的新生儿父母的问卷调查发现，91.4%的受访者认为可从NESTS检测中获益，95.2%的受访者认为通过遗传咨询，对检测结果的焦虑得到缓解，并表示能接受反馈的致病基因携带者的信息。

（通讯员 胡旭昀）

关联阅读全文
扫一扫

李巍 教授

该研究结果表明，在做好全流程闭环管理下，尤其是专业的遗传诊断和咨询团队，以及儿科分级诊疗体系的支持下，人工智能辅助的NESTS方案作为新筛的一线方案是可行的，并且具有良好的社会经济学效益。

竺晓凡教授团队最新研究
为儿童白血病治疗做减法

医师报讯（融媒体记者 王丽娜）近日，中国医学科学院血液病医院竺晓凡教授课题组联合CCCG-ALL（中国抗癌协会儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病协作组）的一项关于“长春新碱+地塞米松在儿童ALL患者维持治疗中的作用和安全性”的最新研究发表。这项开放

标签、随机对照的Ⅲ期临床研究共纳入CCCG-ALL的20个中心的6000余例儿童ALL患者，结果证实，儿童低危ALL患者在维持治疗期间，不良反应最大的两种化疗药物——长春新碱和地塞米松可以不用，且不增加疾病复发率，不良反应更低。该研究为儿童低危ALL患者常规治疗

方式中停用两种不良反应更大、使用更不便的治疗方式提供了有力的证据，为占儿童白血病2/3的广大ALL患者探索了一种更经济、安全、便捷的治疗方式。《医师报》记者还就此连线竺晓凡教授，请她对研究进行解读。（Lancet onco.2021;9:1322）



竺晓凡教授

AML1）融合基因阳性。还需要排除下述三条：①中枢神经系统白血病、睾丸白血病；②1-19和9-22号染色体移位或MLL融合基因阳性、染色体数目<44条、iAMP21；③第19天微小残留病≥1%，才能称为低危ALL患者。

因此竺晓凡教授建议：CCCG-ALL2015方案的结果提示，在使用该方案前，需要进行必要的检查，进行精确的危险度分层，真正将低危患者筛选出来，才能让其获益。

容忽视，如手指末梢神经炎、大小鱼际肌萎缩等。儿童应用糖皮质激素也会出现生长抑制等问题。

中/高危患者临床劣势 针对这一结果，竺晓凡教授解释，研究中位随访时间3.7年，在中高危组观察到EFS曲线的分离，后续还需要继续观察。“低危患者，这两种药可以大胆去除，我们中心已经在这么做。但在中/高危患者并没有建议去掉这两种药物。”

低危儿童ALL画像 本研究中受益的是低危儿童ALL患者，需要满足下述三条之一：①1≤年龄≤9.9岁且白细胞总数≤5万；②染色体数目≥50条，或DNA指数≥1.16；③ETV6 RUNX1（TEL-

专家解读

儿童ALL治疗过程 儿童ALL治疗首选4类药物联合化疗的治疗方式，包括糖皮质激素、柔红霉素、门冬酰胺酶、长春新碱；需要预防中枢神经系统白血病时加鞘内注射。治疗全过程包括：缓解治疗、巩固治疗和维持治疗。本研究纳入的患者是经过前两阶段的治疗后，进入维持治疗的患者。维持治疗除了6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤外，还需使用7个周期的长春新碱及地塞米松。

药物不良反应 长春新碱需要在医院进行静脉注射，在使用时需要注意不能渗漏，如果就是渗到血管外，会引起局部皮肤坏死。另外，神经毒性也不

李学松

破除旧世界 建立新世界
重塑患者上尿路功能

医师报讯（融媒体记者 蔡增蕊）据统计，在接受放疗的盆腔肿瘤患者中，输尿管狭窄的发生率可超过10%，且往往伴发膀胱挛缩，引起膀胱容量减低、双肾积水、肾功能衰竭等，严重影响了患者的生活质量。



李学松 教授

近期，北京大学第一医院（以下简称“北大一院”）泌尿外科副主任李学松教授团队完成了世界首例机器人辅助腹腔镜完全体内重建回肠代双侧输尿管联合膀胱扩大术。李学松教授表示，“上尿路修复是破除旧世界，建立新世界，同时具有功能修复重建特色的术式，国内外对其技术要求非常高。通过一台4~6小时的手术帮助生活质量低下的患者重回正常人的生活，是我们团队的价值所在。”

上尿路积水是指由各种原因导致的输尿管狭窄进而引起的输尿管和肾积水，包括先天性和后天性狭窄。目前，我国各大医院很少有专门的上尿路修复专业。自2009年，北大一院泌尿外科开始致力于

上尿路修复亚专科建设，迄今已开展了上千例复杂的上尿路修复手术，其中代表术式回肠代输尿管术就有120多例，据世界前列。专业影响力不断提升，仅在2020年5月~2021年5月的短短1年间，就有806例来自世界范围的肾积水患者来李学松教授的专业门诊就诊。“通过多年的技术积累，随访数据显示超九成修复手术患者肾积水得到改善，生活质量显著提高。”李学松教授介绍。

上尿路修复手术的难点在于其既有通用的手术原则，也需要个体化变通。“很多手术是没有固定模式的。这要求修复医生既要具备肿瘤医生切除病灶的能力，又掌握整形医生重塑功能的技术，同时还要打牢血管外科、胃肠外科等

相关学科的基本功。”李学松教授表示，一台上尿路修复术经常需要准备多个手术方案，以应对术中随时可能出现的不同情况，保证修复治疗效果。

复杂的修复手术需要精细的缝合重建，对医疗设备要求较高。相比于达芬奇机器人，3D腹腔镜具有相同的视觉效果，且医疗费用大幅降低，是一种不错的选择。

李学松教授指出，奥林巴斯高清影像平台实现了2D、3D、荧光影像“三位一体”，提高了手术操作和观察的便捷性和清晰度，色彩显示更接近自然状态，改善了医生的操作体验。“修复外科需要集多种功能于一身的影像设备。据悉具有吲哚青绿荧光影像功能的奥林巴斯高清影像平台即将问世，期待新设备成为外科医生的好帮手。”