

作者: 陈林琪 来源: 中国科学报 发布时间: 2023/10/12 19:30:52 选择字号: 大 中 小

## “石女”病不是绝症 生物补片法为MRKH综合征提供新治疗策略

“石女”，这个在中国古代讳莫如深的词语，直到现在依然在民间沿用，人们将不能行经、不能生育的女性俗称为“石女”。

“实际上，这在医学里属于女性生殖道畸形的一种，女性生殖道畸形是一组先天性疾病，人群的总体发病率约为4%~7%。”北京协和医院妇产科主任朱兰说。

女性生殖道畸形是指女性生殖器官在分化过程中，受到内源性因素或外源性因素的影响，内生殖器始基的融合、管腔化和发育以及外生殖器的衍变发生改变，导致各种发育异常。该病种类复杂，多因青春后期原发闭经、经血梗阻引起下腹部疼痛、感染等症状，或生育年龄的不良妊娠结局而被发现，临床表现多样，畸形复杂者诊断、治疗均较为延后，因而对患者身心健康及生育能力影响较大。

“其中，MRKH综合征（先天性无子宫无阴道，MRKHs）、阴道斜膈综合征（HVWS）、阴道闭锁是三类临床症状重、易误诊误治的女性生殖道畸形疾病，也是影响家庭和社会的重要民生问题。”朱兰说。



朱兰（受访者供图）

### 发现MRKHs新致病基因突变

2015年起，朱兰开始在全国牵头建立中国下生殖道畸形合作网络，并于2020年11月牵头成立中国医师协会妇产科医师分会女性生殖道畸形学组。因该类疾病诊治集中的特点，该学组基本覆盖中国80%的女性下生殖道畸形患者。

该学组制定了统一标准收集MRKHs、HVWS、阴道闭锁三类女性下生殖道畸形患者的临床资料，并上传至中国女性生殖道畸形筛查登记平台。此外，还收集了患者及部分患者父母的外周静脉血DNA样本，储存于北京协和医院生物样本中心。

“目前，该登记平台包括1416例MRKHs、156例HVWS和262例阴道闭锁患者的完整临床数据，标本库中包括1190例MRKHs散发患者、226个MRKHs核心家系，115例斜膈综合征散发患者、40个斜膈综合征核心家系及187例阴道闭锁散发患者、75个阴道闭锁核心家系的外周静脉血DNA标本。”朱兰介绍道。

据悉，该标本库是目前世界范围内最大的包括部分高品质核心家系样本的女性下生殖道畸形临床资料库和生物标本库，不仅能提供疾病相关的全局信息数据，还能提供疾病相关的生物大分子整体信息，为寻找关键致病基因提供依据。

在此基础上，朱兰团队与世界多中心科学家密切合作，纳入了来自中国、美国、希腊、法国、巴西、瑞士等7个中心共592例MRKHs患者，报道了目前全球最大的MRKHs研究队列。

通过该队列全外显子组测序的数据分析，朱兰团队发现PAX8、BMP4和BMP7为MRKHs患者新发致病基因突变，该成果发表于美国人类遗传学官方杂志。同时，他们进一步利用多项体外功能实验，探索MRKHs队列中TBX8的生物学效应，观察到在携带有害变体的家庭内部存在不一致的表现率，提示MRKHs的遗传机制较经典的孟德尔遗传更复杂，明确了TBX8基因突变与MRKHs的关联，此外也提示携带TBX8突变的MRKHs患者应更关注是否合并脊柱畸形的问题。

基于前期PAX8基因及TBX8基因的系列研究，朱兰团队获得了五项MRKHs早期诊断标记物的发明专利。另外，由朱兰主持研发的女性生殖道畸形早期分子诊断标志物试剂盒，极大地降低了女性生殖道畸形患者分子诊断的时间成本，并减轻了其经济负担，有助于实现中国女性生殖道畸形患者的“早筛”、“早诊”和“早治”，为该类疾病患者救治提供精准治疗方案。

### 患者卵巢储备功能或过早下降

朱兰表示，现有文献提示，MRKHs患者性激素水平正常，第二性征按时发育。由于MRKHs是由苗勒氏管发育异常导致，而卵巢并非苗勒氏管来源，因此通常认为该类患者卵巢发育是正常的，但结果仍存在争议。“目前，有关患者卵巢储备功能的资料报道较少，卵巢的形态学和组织学研究未见报道，部分研究指出MRKHs可能由性索间质肿瘤导致。”

于是，朱兰团队前期对国内12例（年龄16至25岁）MRKHs患者进行了卵巢活检，通过组织学和病理学评估其卵巢储备功能。通过全面免疫组化染色分析，他们发现MRKHs患者常可见闭锁卵泡，直径一般为1mm。2例年轻患者髓质区域的增生，类似于绝经期卵巢的特征。通过3D建模系统，他们统计了12例卵巢活检连续完整切片的患者的始基卵泡密度，发现原始卵泡密度与年龄呈显著负相关。

“据此，我们认为MRKHs患者有卵巢储备功能过早下降的可能，有必要在临床中为MRKHs患者开展生育力保存工作。”朱兰说。

### 提出生殖道治疗新术式

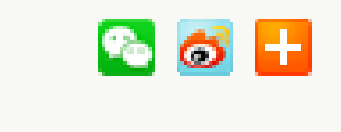
“MRKHs的阴道重建是公认的医学难题之一。”朱兰指出，理想重建后阴道应接近正常的足够的深度和宽度、不需要持续扩张，柔软、润滑、有弹性、不发生挛缩，功能和外观均满意，个人能轻松日常护理。但目前传统的皮片法和皮瓣法阴道成形术产生的身体疤痕影响美观，肠道代阴道成形术不仅费用昂贵，而且有术后易损伤出血，易感染HIV、梅毒等性病的隐患。

为弥补传统术式的不足，朱兰团队在国内首次构建了小型猪体内阴道重建模型及组织学和功能学评价体系，创建了具有自主知识产权的生物补片法人工阴道成形术。前期，他们将人脐带间充质干细胞种植在猪小肠黏膜下基质补片上，探讨补片对于细胞的增殖能力、分化潜能和分泌能力的影响，并首次创新性开发出基于间充质干细胞的生物工程补片，首次在非人灵长类动物中进行组织修复作用的验证，为女性生殖道发育异常患者的治疗提供了新思路 and 临床应用转化价值。

“美国著名再生医学专家、世界技术奖得主Atala教授在《柳叶刀》上肯定了我们提出的‘上皮细胞种植于生物支架再生阴道可行性’。”朱兰表示，对比其他阴道成形术式，生物补片法人工阴道成形新术式没有体表切口，保护隐私，手术时间短，静脉麻醉即可实行。术后阴道功能评价在性欲、性唤起、湿润感、性高潮、性生活满意度、疼痛六个维度与正常对照组比较均没有统计学差异。

目前，该新术式已写入《女性生殖道畸形诊治的中国专家共识》，并在国内数百家医院推广应用。近三年全国先天性无阴道MRKHs病案手术统计显示，采用生物补片阴道成形术式的病例已占41%。“很高兴该术式得到了国内外同行的广泛认可。”朱兰说。

**版权声明：凡本网注明“来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志”的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。**



打印 发E-mail给:  60

### 相关新闻

- 1 杨丰任贵州大学党委书记
- 2 直播预告 | 周鼎：技术成熟度评估与科技成果转化
- 3 我国高性能液体燃料首次实现国产化
- 4 红色也有不同，研究发现花朵的色调比果实更丰富
- 5 海南省科技厅公示重点研发计划项目和经费安排
- 6 科技部发布1个重点专项视频答辩评审会通知
- 7 科学家揭示人脑中注意对神经活动共变性的调节机制
- 8 “不发文章、不急职称”，他回国10年追赶世界先进水平

### 图片新闻



>>更多

### 一周新闻排行

- 1 马建峰：打造无线网络安全之盾的师者
- 2 王扬宗教授：中国科学院贡献了新的大学类型
- 3 国产量子计算机核心部件稀磁制冷机成功下线
- 4 郭光灿院士：中国科大在合肥的复兴之道
- 5 我国学者建成全球最大乳酸菌种质库
- 6 10年，他们打磨棉花育种“金钥匙”
- 7 审福一拖9个月，该放开“一福多投”了？
- 8 天下第一条雀巢鱼类现身云南
- 9 基金委公布一批拟资助项目
- 10 新策略可实现高选择性二氧化碳电解制乙醇

### 编辑部推荐博文

- 科学网9月十佳博文榜单公布！
- SCI期刊合集 | GIS & 遥感领域研究必读！
- 期刊如何处理利益冲突？（附利益冲突声明示例）
- 天然气藏地质特征、形成分布与资源前景
- 国家最高科学技术奖获得者程开甲先生的博士论文
- 人机交互中的数字与文字

更多>>