

(内部资料 免费交流)

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

2013 年第 6 期

(总第 494 期)

本期导读 孤独症谱系障碍(ASD)是一种童年早期起病的严重神经精神发育障碍,近年ASD呈现出患病率逐渐上升的趋势。因此,正确识别、早期筛查和及时干预尤其重要。本刊走访了上海市精神卫生中心杜亚松教授,进行了专题访谈。

本期内容:上海市精神卫生中心杜亚松教授访谈;孤独症谱系障碍的研究进展;转化医学研究中生命伦理学辩护的现况分析与前瞻思考;2012年度上海市卫生系统获得上海市科学技术一等奖部分项目简介;医学新闻;科教工作动态等。



上海市医学科学技术情报研究所

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

1976 年创刊 2013 年第 6 期 (总第 494 期) 2013 年 6 月 20 日出版

主 管

上海市卫生和计划生育
委员会

主 办

上海市医学科学技术
情报研究所

编辑出版

《医学信息》编辑部

上海市建国西路 602 号

邮编: 200031

电话: 021-33262033

021-33262037

传真: 021-33262049

E-mail:

qbsyxxx@yahoo.cn

网 址:

www.shdrc.org

刊名题字:

王道民

主 编:

徐建光

常务副主编:

张 勘

副主编:

王剑萍

编辑部主任:

胡苑之

责任编辑:

胡苑之

编 辑:

吴家琳 孙进楚

上海市连续性内部资料

准印证 (K) 0663 号

目 录

专家访谈

儿童精神病专家谈儿童孤独症..... (5)

专题: 孤独症

孤独症谱系障碍的研究进展..... (9)

分析与思考

转化医学研究中生命伦理学辩护的现状分析与前瞻思考
..... (14)

成果介绍

2012 年度上海卫生系统获上海市科学技术一等奖部分项目
简介 (二) (18)

医学新闻

神经所揭示智障相关蛋白 CDKL5 在兴奋性突触发育中的
作用 (21)

研究发现两个与糖尿病相关的新蛋白..... (21)

抗抑郁药物研发找到新方向 应激激素负面效应可被阻断	(22)
J Visual Experi: 开发出生物传感器技术可对细菌耐药性进行快速检测	(23)
六城市儿童代谢综合征流行状况调查显示——慢病正在侵袭城市儿童	(23)
青少年社会隔离是诱发神经发育认知障碍的“关键期”	(24)
Nature: 阿尔茨海默氏症有望接种疫苗预防	(25)
“绿色治疗”对癌细胞“百发百中”	(25)
终末期心衰治疗用血泵研制获突破	(26)

动 态

市卫生计生委开展公共卫生学科人才建设项目督导	(27)
2013 年沪滇合作项目顺利举行	(27)
新疆维吾尔自治区住院医师（全科医生）规范化师资培训班圆满结束	(27)
上海举办第二期卫生系统机构伦理委员会能力建设培训项目	(28)

《专家访谈》

儿童精神病专家谈儿童孤独症

——访上海市精神卫生中心杜亚松教授



孤独症谱系障碍 (ASD) 是一种童年早期起病的严重神经精神发育障碍, 近年 ASD 呈现出患病率逐渐上升的趋势。因此, 正确识别、早期筛查和及时干预尤其重要。本刊走访了上海市精神卫生中心杜亚松教授, 进行了专题访谈。

本刊: 请您介绍一下人们对孤独症这种疾病的认识过程, 以及它是如何逐步引起社会关注的。

杜教授: 上个世纪40年代美国霍普金斯大学一个叫 Leo Kanner 的学者发现11例表现异常的孩子, 这些孩子不会交流, 也不能融入到别的孩子中去, 他用“婴儿孤独症”这样一个名词来描述这种病症。再往前追溯到上个世纪初, 人们在对精神病的认识过程中发现一种症状: 患者总是沉浸在自己的思维中不与人交往, 当时瑞士的一个叫 E. Bleuler 的精神病学家把它称为“Autism”(自闭症), L. Kanner 借用了这个名词来表达这种孩子的问题。1944年, 维也纳大学有个叫 Asperger 的学者观察了一组有语言但却不能与人交流的孩子, 并报道了这一病症, 也就是 Asperger 综合征, 当时这个研究是用德文发表, 而对于 Autism 的研究则是用英文发表的, 所以两者的研究当时是没有交流的, 后来才发现这两种病症十分类似。到了1968年, 英国著名的儿童精神病学家 Michael Rutter 在 L. Kanner 提出的孤独症三联征的基础上又加入了第四个特征, 从而奠定了对孤独症的诊断标准。

80年代后, 人们逐渐对它的关注多了起来, 1982年我国南京的学者陶国泰教授首次报道了我国的4例病人, 上海市在90年代也建立了诊疗中心。

后来美国的一个叫做“AUTISM SPEAKS”的由孤独症患儿家长组成的民间组织通过阿联酋驻联大的代表向联大提交议案, 2007年联大通过决议, 将每年的4月2日定为“世界自闭症意识日”, 所以最近五年来, 对孤独症的关注与研究大量增加。到了今年的5月份, 美国对孤独症的诊断标准也发生了改变, 新颁布的美国精神疾病诊断与分类手册第五版(DSM-V)将孤独症由“Autism”改为“ASD”(孤独症谱系障碍), 即将类似于孤独症的发育障碍都归类诊断为

孤独症。

本刊：目前孤独症的患病率如何？同过去相比是否有所攀升？

杜教授：1966年 Rutter在英国伦敦市郊区的一个镇做了一个经典的流行病学调查，得出的患病率大概为0.4/1000，60年代后关于孤独症的流行病学调查资料开始大量地出现，从万分之几到十几、二十几不等。

随着对孤独症定义的变化，特别是新版的诊断标准（DSM-V）将其它的精神发育迟滞等症也纳入 ASD，美国的流行病学调查中关于孤独症的患病率由 2007 年的 1/110 上升到了 2009 年的 1/100，而去年韩国的患病率还到了 1/86。定义、概念在变化，数据也发生了变化。至于我国的患病率到底如何，目前还没有确切的调查资料。

本刊：引起孤独症的危险因素有哪些？

杜教授：一个疾病的发生，尤其是涉及到精神疾病，先天因素和后天因素都要考虑，然而，先天因素在孤独症的发生中占的分量更重。

第一个是遗传因素，而且这是很突出的问题。它不是染色体层面上的而是基因层面上的问题，包括孤独症发病的基因等其它诸多因素；它也不是表现在某一方面异常的问题，而是语言、人际交往、认知等多种功能均受到影响。

第二个是中枢神经系统在围产期受损。现在的研究发现，大概 60%–70% 孤独症患儿的母亲在怀孕的前三个月有感冒、先兆流产、用药等异常情况，而正常的孩子只有 20% 有这些情况，这可能影响到了中枢神经细胞分裂。到了怀孕后期，可能主要是细胞迁移过程中受到影响，导致了中枢神经系统受到损害。当然，也有观点认为孕期病毒感染、辐射、环境污染等因素可能会提高孩子患病的风险。

第三个是心理因素。妈妈们缺乏与孩子的交流，这可能会不利于孩子的语言发展。

本刊：作为一种发育障碍，孤独症有哪些病征？

杜教授：L.Kanner的三联征理论认为孤独症必须具备三大症状：

第一是交流障碍。人与人的交流涉及几个方面，包括目光对视；再就是依恋，患儿对母亲表现不出依恋；还有就是回应，患儿对别人的交流没有回应。

第二是语言应用障碍。患儿的言语发育有问题，正常的孩子三岁以前就能够用语言表达清楚自己的意图了，患儿则做不到。还有一些孩子不会应用代词，说话没有感情等。

第三个特征是行为障碍。患儿通常会表现出是固定的、不会变化的、刻板的行为，还有的孩子喜欢一些古怪的玩具，做出一些自伤的行为等。

这就是经典三联征，而现在的 ASD 观点则把不包含所有三个症状的患者也诊断为孤独症，尤其是一些具有语言障碍的孩子也被划入进来了，这样孤独症的范围就更宽了。

除了这三大症状外，孤独症患者还会表现出以下几种特征：

认知上的问题。患病的孩子能够理解别人的语言，但就是不能与人交流，比如说一个正常的孩子完成一个行为的同时能用语言表达出来，孤独症患儿则只能完成这个动作而没有语言。

孤独症引起的一些精神症状。比如自言自语、恐惧的情绪等。

社会适应性差。患儿会在公共场所做出一些尴尬的行为，比如说随意把超市里的东西拿来吃、在公共场所大便、随意摸女性头发等等。

通常很执着于某样东西。患儿会很擅长于某一事物，比如说能背万年历、能背出手机的型号等。

至于智力方面，现在对孤独症患儿智力的研究采用的是一些评估工具。而我们测孩子的智商一般是基于他学习的结果，由于患儿的语言障碍会严重影响到他的学习能力，因而这些评估存在一定的问题，所以这样简单地认为患儿有智力问题是不全面且不真实的。

本刊：针对出现这些问题的孩子，我们目前采取的治疗与康复手段有哪些？

杜教授：1、语言的康复。与孩子进行语言交流，没有语言的孩子诱发他的语言，有语言的（孩子）就教他应用语言。2、在应用过程中练习互动。根据患儿的行为来判断他的动机，也就是应用行为分析。3、行为强化。类似于马戏团里训练动物，在训练过程中简单地强化患儿的行为，具有一定的局限性。4、“TOM”理论。即心理理论，这个理论是80年代初提出来的，在最近几年被应用到孤独症患儿的康复上，训练患儿在与人际交往的过程中揣摩对方的心理，这是个更人性化的训练方法，但操作起来比较难。5、职业的康复。孤独症孩子长大后面面临着进入社会的难题，这要求他们有生存的技能，所以职业训练和生存技能的训练就成为了大一点的孩子的训练要求。6、药物治疗。7、还有一种很好的办法就是融合教育。以前这种有问题的孩子都被送入到特殊学校学习，就像精神病患者一样与正常人分开，融合教育则提倡患孤独症的孩子到正常学校学习，这样有利孩子的康复。

本刊：孤独症患儿的预后情况如何，完全治愈的可能性有多大？

杜教授：很多家长期待患儿能够完全康复，其实我们应该换一种心态：只要孩子能够进步那么他的治疗就是有效的，但是要达到正常人的水平是非常困难的。不同类型的孤独症患者的治疗效果也不一样：心因性患者治愈的希望会比较大；有孤独症家族史的患儿受遗传因素的影响较大，基本上不可能完全治愈。

一些症状比较轻的、受遗传因素影响比较小的患者经过家人的积极帮助与交流后可能会康复得比较好，并且也能够靠自己在社会上生存。比方说从1998年到2010年这12年的时间里，我们中心对一些患儿进行了训练，有几个孩子到了6岁可以上普通小学，其中有个患Asperger综合征的孩子成绩很好，后来还考到了一所重点大学文学专业，但就是不会与人交往，这样的情况就是康复的很不错了。

本刊：对于孤独症的早期干预，您有些什么样的建议？

杜教授:我一般不认为孤独症病人在就医时间上有早晚的区别,并且因此过多地指责孩子的父母,只要被诊断后能够及时治疗就是有利的。我诊断出的最早的病例是一例18个月的患儿,这个时期的症状还不是很稳定,因此我们通常不会早早下结论,而是先对患儿进行训练。当然家长应当了解到相关的疾病知识,其实早在出生后三个月孩子就能和母亲进行交流了,多和孩子进行密切的互动并建立依恋,父母们才能够及早地发觉孩子的异常并进行干预。这方面,妇联和儿保医生应该起到宣传和教育作用。

本刊:在您看来,社会的各个方面在帮助患儿、对抗孤独症上都发挥了哪些作用?还面临着哪些问题?

杜教授:现在国家对这种疾病越来越重视。在对孤独症的研究上,2001年卫生部门就开始资助我的研究项目,我们现在所做的遗传学研究还参与了973项目、卫生局的项目、上海市科委的项目等。

上海市卫生、残联、民政等各局委也在孤独症患儿的治疗与帮助上做了大量的工作,其中重要一方面是补贴这些患儿的康复费用,2007年开始是每年补贴每个患儿3000元,去年是1万多。

我们国家最早是由孤独症患儿的家长成立的民间康复机构,上海地区目前还没有公立的康复机构,随着一些特殊教育人员进入到这个队伍中,他们把很多的知识应用到患儿的康复中。但是康复师的整体水平仍较低,且良莠不齐,跟不上患者对康复治疗的需求。

幼儿园等教育机构在患儿的筛查上发挥了很大的作用,尤其是上海地区的幼教水平比较高。另外融合教育的推广(将孤独症患儿融入到正常儿童群体中,接受和正常儿童一样的知识和教育),使得对孤独症儿童的教育从过去的训练机构单方面的努力发展到目前整个教育结构上的变化,这是个很大的进步,同时也带来教育上的难题,这需要教育机构及教育者的配合,更需要教师具备特殊教育方面的知识。

家长应该建立起和孩子的依恋关系,特别是在孩子出生后的前三年,母亲应当有充足的陪伴宝宝的时间,多与孩子交流沟通。

另外,孤独症患儿成年后需要社会上的机构来接纳他们,给予他们工作的机会,帮助他们能自食其力的生活。

(上海市医情所 吴家琳 孙进楚 整理撰写)

◀专题：孤独症▶

孤独症谱系障碍的研究进展

杜亚松 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

孤独症谱系障碍 (ASD) 是一种童年早期起病的严重神经精神发育障碍, 近年来, ASD 呈现出患病率逐渐上升的趋势, 因此正确识别, 早期筛查和干预显得尤其重要。本文简述 ASD 近年来的研究动态和进展, 介绍早期筛查和干预的方法。

1 概述

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD), 是一组起病于婴幼儿时期的全面性精神发育障碍, 原来被称为“孤独症”(在日本及港、台地区又称自闭症), 属于广泛性发育障碍 (PDD) 的范畴。孤独症正式出现于 1980 年出版的、由美国精神病学学会制订的《精神障碍诊断与统计手册, 第三版》(DSM-III) 中。1987 年对 DSM-III 的修订版 (DSM-III-R) 和 1994 年的更新版 (DSM-IV) 都继续采用此术语。2013 年 5 月即将颁布的美国《精神疾病诊断与分类手册, 第五版》(DSM-V) 将其更名为“ASD”, 原来属于广泛性发育障碍的 Rett 综合征和 Asperger 综合征也将不再作为特殊障碍进行描述, 前者将被视为单独的疾病单元。

ASD 的共同特点是: 起病于 3 岁前, 通常在 5 岁以内已经比较明显, 临床表现为人际交往与沟通模式异常, 言语和非言语交流障碍, 兴趣和活动内容局限、行为刻板重复。在成长的过程中, 症状可有缓慢的改善, 在多种场合中会存在广泛性、质的异常, 社会功能也有不同程度的受损。

早在上世纪 60 年代在英国进行的一项流行病学调查发现孤独症的患病率为 0.4/1000 左右, 90 年代上升至 2.0 ~ 7.0/1000。2012 年所公布的美国多中心调查发现, 孤独症谱系障碍的患病率已达到了 11.3/1000, 即每 88 名孩子中就有一位 ASD 的患者, 男性多于女性, 男女比例为 4.67:1。目前我国尚无全国的流行病学调查资料。部分地区调查发现患病率为 0.28/1000 ~ 1.53/1000, 略低于国外数据, 考虑到人口基数比较大, 估计目前我国大约有 500 万左右的孤独症患者。

2 病因及发病机制

2.1 遗传因素

ASD 家族中认知功能缺陷率和言语发育迟缓发生率较一般非 ASD 家族高, 儿童 ASD 遗传度为 90%; ASD 患儿同胞发生本病的患病率为 2% ~ 8%, 高于一般人群, 单卵双生的同病率为 90% 以上, 远高于基因遗传疾病的发病率。儿童 ASD 患者二、三级亲属的患病风险分别为 0.18% 和 0.12%。与 ASD 有关的致病候选基因大概位于性染色体、7 号、15 号、16 号和 17 号染色体等上面, 可能与 5-羟色胺系统基因、儿茶酚胺系统基因、脆性 X 综合征基因、免疫系

统基因及脑源性神经营养因子基因有关系。

2.2 围产期因素

约 1/3 的 ASD 患儿围产期有并发症,母孕期患感冒、风疹或行腹部 x 线照射;产时损伤、窒息、缺氧等;出生后患婴幼儿痉挛、癫痫等围产期并发症,它们以不同形式直接或间接地影响到大脑的发育过程。

2.3 病毒与免疫学因素

围产期的病毒感染可引起个体免疫缺陷,损害中枢神经系统。ASD 还可能存在自身免疫缺陷,从而使其在胎儿或新生儿期容易招致各种病毒感染,从而损害中枢神经系统。病毒感和免疫缺陷可导致神经细胞凋亡过程出现异常,从而表现为神经发育障碍。

2.4 器质性因素

尸体解剖发现患儿杏仁核、小脑、海马等部位细胞层消失,由此推测 ASD 是由胚胎脑发育过程中的细胞迁移受阻所致。MRI 检查发现 ASD 患儿额叶和相关联结的不足。

2.5 心理理论 (Theory of Mind, TOM) 障碍

TOM 是指个体明白自己的以及他人的心理状态 (包括信念、愿望、情感、知觉和意图等),得以预测行为,同时给予适当配合的能力。TOM 认为,ASD 儿童缺乏这种理解自己和他人心理状态的能力,导致他们出现明显社交障碍,不能做假象游戏或角色扮演的游戏,不能预测他人的愿望,难以察言观色,难以明白别人的情绪及诱发的原因,因此极少运用表达情绪及感受的词汇、难以理解弦外之音。

3 早期筛查

3.1 早期临床症状

早在 1943 年,美国约翰斯·霍普金斯大学医院儿童精神病学医师 L.Kanner 对 11 例有奇特症状的儿童观察后发现,这 11 名儿童都具有以下特征:(1)极度孤僻,不能与他人发展人际关系;(2)言语发育迟滞,失去了用语言进行交往的能力;(3)重复简单的游戏活动,并渴望保持原样不变;(4)缺乏对物体的想象能力和灵巧的运用能力。

ASD 儿童通常发病于 2 ~ 5 岁,尤其是 3 ~ 4 岁,这一阶段恰好是儿童语言、交往、获得生活技能的关键时期。如果家长悉心观察,就会发现典型的 ASD 症状,主要表现为社会交往障碍、言语发育障碍和兴趣范围狭窄以及刻板、古怪的行为方式。

婴儿期:回避目光接触,对人的声音缺乏兴趣和反应,没有期待被抱起的姿势,或抱起时身体僵硬、不愿与人贴近。

幼儿期:仍然回避目光接触,跟他说话似未听见、常无反应,对主要抚养者不产生依恋,对与同龄儿童交往或共同玩耍缺乏兴趣,不会以适当的方式与同龄儿童交往,不能与同龄儿童建立伙伴关系,不会与他人分享快乐,遇到不愉快或受到伤害时不会向他人寻求安慰,对他人的身体不适或不愉快也不会表示关心和安慰。

言语交流障碍表现:(1)语言理解力不同程度受损;(2)言语发育迟缓或不发育,也有部

分患儿 2 ~ 3 岁前曾有表达性言语, 但以后逐渐减少, 甚至完全消失; (3) 言语形式及内容异常: 常常存在模仿言语、刻板重复言语, 言语内容常常与他人问话或周围情景无关, 语法结构、人称代词常用错, 语调、语速、节律、重音等也存在异常; (4) 言语运用能力受损: 不会用已经学会的言语表达自己的愿望, 部分患儿虽然会背儿歌、广告词、手机牌子, 但却很少用言语进行交流。

非言语交流障碍表现: (1) 患儿虽然更倾向于用动作、姿势进行交流, 但除了拉着大人手走向他想要的物品外, 其它用于表达的动作、姿势却很少, 而且常常不会用点头、摇头表达自己的意思, 表情常显得漠然。(2) 兴趣范围狭窄, 甚至怪癖, 他们常常对玩具、动画片等正常儿童感兴趣的内容不感兴趣, 却迷恋于看广告、看天气预报、自己旋转及看转动的物品、反复排列物品等。(3) 常常自娱自乐, 情感反应与周围环境不协调。部分患儿情绪很不稳定, 常常烦躁哭闹。痛觉可能迟钝, 而对某些声音却过度敏感。约 3/4 患儿存在精神发育迟滞, 1/3 ~ 1/4 患儿合并癫痫。80% ~ 90% 的患儿存在认知和智力障碍。

3.2 临床评估量表

(1) 修订的婴幼儿孤独症量表 (CHAT-23) CHAT-23 适用于 18~24 个月的孤独症儿童的筛查, 该量表由 23 道问题组成, 儿童主要照看者根据儿童的一贯表现对每道题进行勾选。量表的第二部分 (观察部分) 由 4 道题组成, 由医生在和儿童进行当面访谈的过程中进行评定。两名评阅者严格按照筛查问卷的阳性标准评定问卷。“总 23 项中 ≥ 6 项阳性”或“7 项核心项目中 ≥ 2 项阳性”为初筛问卷阳性。

(2) 儿童孤独症行为量表 (ABC) ABC 量表由 Krug 在 1978 年编制, 一共由 57 条关于孤独症患儿的感觉、行为、情绪、语言等方面异常表现或症状的项目组成, 并可归纳划分为 5 个因子: 感觉 (S)、交往 (R)、躯体运动 (B)、语言 (L) 和生活自理。ABC 的评定标准为根据每一条项目在量表中的不同负荷分别计 1、2、3、4 分, 将各项得分相加成量表总分, 总分越高提示儿童孤独症症状越严重。原作者提出的儿童孤独症筛查界限分为 53 分, 此外也有以 56 分作为筛查分数, 而诊断界限分为 61 分。

(3) 儿童期孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) CARS 量表共包括 15 条项目, 专业的评定人员根据患儿的表现及每一级评分的具体描述性说明 (为保证不同评分者间尽可能一致) 来评定等级, 分别计为 1、2、3、4 分, 每级评分意义依次为“与年龄相当的行为表现”、“轻度异常”、“中度异常”、“严重异常”。原文作者也提到可以采用 7 级评分, 分别计为 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4 分, 1.5、2.5、3.5 分的意义是某项条目的行为表现落在整数评分所描述的情况之间, 如一项评分为 3.5 分, 则代表该项目的行为表现落在中度异常至重度异常之间。量表最高分为 60 分。总分低于 30 分则评为非孤独症; 总分 ≥ 36 分, 并且至少有 5 项的评分高于 3 分, 则评为重度孤独症; 总分在 30~36 之间, 并且低于 3 分的项目不到 5 项, 则评为轻 - 中度孤独症。

(4) 认知能力: 贝利婴幼儿发育量表 (BSID)、斯坦福 - 比奈智力量表 (SBIS) 和韦氏儿童智力量表 (WISC) 等对 ASD 患儿的认知能力进行评估。

3.3 临床晤谈

(1) 孤独症诊断访谈量表 – 修订版 (ADI-R) ADI-R 量表是一种半定式的诊断访谈工具, 几经修订后被广泛应用于儿童孤独症临床和科研工作中。ADI-R 是一种以评定者为基础、标准化、专业人员用的访谈量表, 在检查时, 由经过培训的医生主持, 要求父母 (或者患儿的主要监护人) 对每一个项目都要向医生提供患儿的具体行为细节, 而不是有 / 无对该项目所反映的问题的笼统判断。具体评分取决于评定者所收集到的患儿行为信息, 因此评定医生是评分的关键。

该量表共包括 6 个部分, 其中 3 部分: 社会交互作用方面 (16 项) 质的缺陷 (B 类), 语言及交流方面 (13 项) 的异常 (C 类), 刻板、局限、重复的兴趣与行为 (8 项; D 类) 涉及到儿童孤独症的 3 个核心症状, 此外还包含: 判断起病年龄 (5 项; A 类) 及非诊断记分 (8 项; O 类); 另有 6 个项目涉及孤独症患儿的一些特殊能力或天赋 (诸如记忆、音乐、绘画、阅读等)。量表的评分标准与方法因各个项目而异, 一般按 0-3 四级评分, 其中评 2 或 3 分表示该项目的异常明确存在, 只是程度的差异; 评 1 分表示介于有 / 无该类症状之间的情况, 0 分为无异常。

(2) 孤独症诊断观察量表 (ADOS) ADOS 量表属于半定式的诊断工具, 主要用于疑有孤独症或其他广泛发育障碍的个体, 以评估个体的沟通、人际交往、游戏及想象能力, 适用于从无语言的幼儿到语言流畅、智力正常或更高智商的成人。ADOS 量表包括 4 个模块, 每一模块都包含一系列活动组合, 这些活动均被按顺序编号, 被设计用于某一特定发育水平及语言能力的儿童及成人。在使用时, 检查者需要根据被检查对象的言语表达水平及生理年龄, 选择与其水平最相适应的模块, 但一次只能使用其中一个模块检查某特定阶段的儿童及成人。

4 早期干预

4.1 药物治疗

药物治疗仅仅是用于改善精神症状, 对 ASD 的核心症状没有效果。

(1) 抗精神病药: 主要用于改善 ASD 儿童的各种精神症状, 常用的药物有利培酮、阿立哌唑等药物。

(2) 抗抑郁药: 可改善 ASD 儿童及成人的拒绝变化、重复行为、自伤行为、攻击行为和情绪症状, 主要药物有舍曲林和氟伏沙明。

(3) 中枢兴奋药: ASD 患儿常常存在过度活动和注意障碍, 因此, 该类药可用于伴有注意缺陷多动障碍症状的 ASD 儿童的治疗, 其剂量可参照该类药治疗注意缺陷多动障碍时的剂量。

4.2 早期康复

目前在没有药物能够治愈儿童 ASD 的情况下, 教育训练显得非常重要。只有充分的教育训练, 才能够最大程度地促进患儿各方面能力的发展, 最大程度地促进患儿的社会适应, 改善患儿的生活质量, 减少家庭的负担。

(1) 个体化教育方案 (IEP): 目的是为每个接受特殊教育的学生提供个别化教育方案, 强调因人而异、因材施教、以人为本的原则, 最大程度地反映了每个 ASD 儿童的发展需要, 按

照计划或方案实施的教育训练也最大程度地促进了患儿各方面能力的发展。

(2) 应用行为分析法 (ABA): 运用行为治疗原理和方法对 ASD 患儿进行早期强化干预的一种方法, 基于各种行为治疗的原理和方法, 但又有所发展和创新, 并有一系列较为完整的、规范的操作系统、步骤和方法。该方法主要用于 2 岁以上 ASD 患儿的一对一教育训练, 其基本操作称为回合式操作教学法, 即在每一个教学回合实施时, 都包括 5 个基本要素: 指令、辅助、反应、强化、停顿。

(3) 结构化教育 (TEACCH): 1970 年由 Eric Schopler 创建的一个个性化教育训练项目, 旨在改进 ASD 儿童与家人、社会的相互理解、沟通和交流, 获得与人群的交流技巧, 并教会他们在生活中如何做出选择和决定。

(4) 听觉统合训练 (auditory integration training, ALT): 是由法国医师 G.Berard 发明, 用于听觉问题而引起的一些疾病的治疗和康复的一种方法。它是通过让受试者聆听经过调制的音乐, 来矫正听觉系统对声音处理的失调, 并刺激脑部活动, 从而达到改善语言障碍、交往障碍、情绪失调和行为紊乱的目的。

(5) 图片交换沟通系统 (PECS): 图片交换沟通系统的理论基础仍然是斯金纳的操作条件反射, 着眼于交流的起始部分, 适用于无语言发育, 不能用语言做社交沟通的学龄前期儿童, 利用代偿的非语言的交流方式传递信息。交流是由儿童发起的, 是自然的、有意义和有强烈动机的, 有强烈的奖励作用, 容易被孩子接受。训练效果比较快, 对每个孩子都有特定效果。适用范围广泛, 老师、治疗师和家庭成员都容易使用。

(6) 地板时光 (Floor Time): 针对患儿的社会交往缺陷, 用符合孩子的能力水平, 跟随儿童的自然、感兴趣的引导技术, 与孩子互动, 创造建立专注及亲密关系, 建立双向的有目的的交流, 鼓励表达情绪, 感受及想法, 建立逻辑性思维。

(参考文献略)

《分析与思考》

转化医学研究中生命伦理学辩护的现况分析与前瞻思考

陆雯婷 张勤 上海市卫生计划生育委员会科教处

转化医学是一个从基础医学到临床应用的双向进程,它被认为是连接基础医学与临床医学的桥梁,在从事基础科学发现的研究者和了解病人需求的医生之间建立起了有效的联系。

1 转化医学研究的若干热点领域

1.1 干细胞基础研究及其临床应用

自 20 世纪末干细胞技术取得突破性进展以来,干细胞研究,尤其是在心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病以及肝脏疾病等重大疾病的研究已成为生命科学领域的焦点。然而由于技术局限、存在诸多伦理难题,大多数干细胞研究仍停留于实验室,与临床应用严重脱节。

1.2 疾病相关基因及分子研究和应用

疾病的特异性生物标志物,将有助于疾病的鉴别、早期诊断及预防,有助于疾病的治疗以及不良反应监控。然而,分子标志物的临床应用研究,需要新技术、新方法临床准入管理,同样需要科研伦理评估在日常科研活动中导之以行。此外,值得关注的重点还有再生医学技术研发与组织工程构建和新型移植外科技术等发展迅速,也迫切需要伦理辩护对转化医学的有效支撑。

1.3 药物与医疗器具研发

药物与医疗器具研发是转化医学研究的一个重要领域,无论是传统药物改良还是新药与器具研发,无论是传染病疫苗与肿瘤疫苗的研制,还是新型医疗器具的开发,都需要转化医学的推波助澜。有了临床工作者的参与,不仅可以提高临床试验的成功率,有效降低投入成本,缩短研发周期,更有利于判断药物敏感、药物耐药以及药物和器具的副作用,提高个体化治疗水平,解除患者的痛苦。

2 转化医学研究中涉及的重要伦理问题

转化医学研究以人为研究对象,带有一定的实验性、不确定性,无可避免地对人体存在一定伤害和潜在危险,而生命伦理学是对人的权利和尊严的价值关怀,两者的碰撞与冲突势必引起一系列伦理问题。

2.1 受试者利益保护问题

保护受试者利益是医学伦理的第一原则。《赫尔辛基宣言》规定,当科学的利益与人的利益发生矛盾时,要以人的利益居先。其中主要包括受试者的知情同意与有利无伤。

2.1.1 知情同意原则

知情同意与确保受试者的隐私是一切涉及人体研究活动和行为的伦理学基础,也是人体生物医学研究的主要伦理要求之一,《纽伦堡法典》中首次明确了知情同意原则,使受试者了解

自己在试验过程中的权利,帮助他们做出知情选择:同意或拒绝。受试者的知情同意将被记录。研究进程中必须具备适当的监督措施以确保受试者的安全。

但在实际操作中还是存在诸多问题,比如知情同意书内容告知不充分,涉及受试者利益的关键信息往往缺失;不少知情同意书过于格式化、专业化,使受试者无法完全理解;有的知情同意书形同虚设,难以消除“医生”角色的影响,缺乏使人自由判断与选择的能力,可能会流于形式甚至“去责任化”;大多知情同意给予考虑的时间较少,研究对象从了解知情同意书内容到签署知情同意书用时 1 天还不到。

2.1.2 有利无伤原则

有利无伤与最小化受试者的风险是医学伦理学的另一基本原则,它要求对受试者和患者实施有利的医学行为,在解除或减轻痛苦、治愈疾病或缓解症状的同时最大限度降低对他们伤害,与预期收益相比研究的风险是合理的。但是长期以来,由于临床科研缺乏系统的伦理学管控,往往没有进行严密的设计、没有进行充分的动物实验、没有进行正规的 I、II 期临床试验,便贸然进行 III、IV 期临床试验;有些甚至还未严格考察药物的毒副作用便直接大量应用于临床,从而导致严重灾难的例子时有发生。

2.2 伦理监管明显滞后

国际医学杂志编委会(ICMJE)声明,自 2004 年开始要求增加临床试验的透明度,扩展了登记注册及增加报告结果的要求。不仅国外的杂志,许多国内杂志如中华医学会系列杂志的稿约中均要求获得伦理委员会批准并取得受试者的知情同意。而在国家层面,相应的管理整体仍较为滞后,2000 年以前仅有国家食品药品监督管理局颁布的《药物临床试验质量管理规范》,2000 年以后虽陆续出台了一些规定、办法,但内容上仍有许多不完善的地方,对于伦理监管的作用十分有限。

以干细胞研究为例,我国目前与此有关的规定只有《人类辅助生殖技术规范》与《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》,且比较宽泛,并没有规定从事干细胞研究的机构需要进行审批获得许可证,也没有规定相关人员所需具备的资质;没有要求从事干细胞研究的机构在相关管理部门对胚胎来源、干细胞系如何建立、克隆胚胎或杂合体和嵌合体如何形成和毁掉等进行备案,因此很难对之进行有效管治。我国成体干细胞的基础研究发展迅速,成体干细胞临床应用却超越临床试验,出现一系列伦理、法律和社会问题,引起公众关注。2009 年 3 月 2 日卫生部颁发了《医疗技术临床应用管理办法》,但对干细胞研究和临床应用的规范有待细化;制定“成体干细胞研究和临床应用的伦理准则”严格准入制度,规范科学行为,显得特别迫切!

2.3 伦理审查质量参差不齐

我国伦理审查起步较晚,制度建设也不够健全,且发展不平衡,虽然卫生部于 2007 年出台了《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》,对伦理委员会有明确的要求,但是缺乏操作指南和制度保障。不同机构伦理审查标准不一,重视程度、人员素质也不尽相同,因此审查质量相差很大,在一定程度上制约了转化医学的发展。

经调查,机构伦理委员会工作中无 SOP 或未能遵循 SOP,流于形式,游走批准,不少会议记录不符合要求,往往用非专业语言表达专业问题。科研方案的科学性、研究者的资格、试验

的设备、多中心质控、数据管理等试验方案审查不全面;知情同意书内容审查不全面,往往有风险无权益;过程审查不到位,修改后反馈意见、年度审查不够及试验过程和再审查缺失。

2.4 对伦理的认识不足

一项研究显示,在生命伦理学的一些基本概念的了解上,比如对生命伦理学不伤害原则的了解,正确率为 78.33%;对生命伦理学基本范畴的审慎的认识,正确率只有 61.67%;尤其是在生命伦理学基本范畴的权利选择中,选择医生权利的占到 51.67%,大大超过了选择病人权利的 41.67%。说明对生命伦理学的一些问题及基本原则的认识上是存在偏差的。

在我国,伦理之所以引起了大家的广泛重视,一个重要的原因就是国外期刊对于伦理审查的要求。因此,人们对于伦理只是一种被动需求,并没有引起足够的重视,没有相关需求的人不会主动关心伦理,这就在一定程度上造成了公众对于伦理认识的十分有限,更不用说将伦理的理念、原则贯彻于研究和医学实践中了。

3 伦理辩护对转化医学的有效支撑

生命科技回答能够做什么,伦理辩护解决可以做什么,两者共同决定着科技进步与社会前进的步伐。科研的每一次重大进步必然会对伦理道德提出更高的要求,而伦理道德的高标准又指引着科学研究朝着正确的方向迈进,两者相辅相成。

3.1 伦理辩护对转化医学研究的规范作用

没有规矩不成方圆。生命伦理学通过一系列规则、制度和程序来规范科学研究的行为,明确应该做哪些、应该怎么做,维系了整个人类的道德价值体系。在伦理的规范框架下,转化医学研究才可以有的放矢。伦理的规范既是对受试者的有效保护,也是对研究人员的有力加持。

3.2 伦理辩护对转化医学研究的引导作用

不管科技多么强大,它都必须受伦理的引导。作为意识形态,伦理道德对转化医学研究的发展具有方向性意义。任何一项人类的科技发现或发明,是否能加以应用和推行,首先要衡量其对人类的生存和社会的长期发展的利弊,伦理辩护的意义就在于此,能够给予转化医学研究理性指导,引导其向着正确方向发展,更好地为人类造福。

3.3 伦理辩护对转化医学研究的促进作用

现代医学科学具有的二个主要支撑点:医学人文精神及医学诊疗技术。没有了人文精神,医学就失去了灵魂;没有了临床诊疗新技术,医学就失去了躯干。因此医学伦理是对人类行为的规则或准则进行分析,能够弥补单纯的生命科技理性的不足,一方面能解决转化医学研究中由于不同价值冲突引起的伦理道德难题,另一方面不断出现的伦理道德难题也为转化医学研究注入新的活力,从而不断促进创新发展。

4 转化医学中开展伦理辩护的相关政策建议

4.1 进一步完善伦理监管的体系

伦理监管是一个涉及多机构、多部门的系统性工作,不仅需要中央和地方政府机关完善相

关法律法规、健全制度,还需要各级专业团体发挥专长统一审查规范、建立评估体系,需要大学及科研院所、医疗单位积极配合、规范操作、加强自律。只有充分加强各方的协作配合和沟通交流,才能切实有效地提高伦理监管的效能,及时发现存在的差距和解决相应的问题,进而不断完善整个组织监管体系,促进生命伦理良性运行机制的形成。上海是我国开展生命伦理研究和实践最早的城市,政府在伦理建设中扮演着规划、引导、服务与监管者的重要角色,任重而道远。

4.2 进一步发挥机构伦理委员会的功效

机构伦理委员会在规范生命伦理学的有序发展和医学临床实践中发挥着独特而无可替代的中心作用,是知情同意原则和有利无伤原则得以坚持、受试者利益得以有效保护的关键。因此,伦理委员会要不断加强能力建设,要根据相关法规要求,建立规范的伦理审查规则,不断完善机构伦理委员会的工作制度和标准操作程序;进一步完善伦理委员会的功能与日常管理,尤其应重点完善研究伦理的审核,包括知情同意书的审核、跟踪审核、严重不良事件的审核,所有审核的资料应有良好的记录和档案管理;营造把受试者安全和权益放在首位的文化氛围,对医务人员开展医学伦理咨询与帮助,以使医务人员掌握生命伦理的原则和相关的法规要求,逐步扩大机构伦理委员会的社会影响力。特别需要坚持伦理委员会的独立性,有效发挥伦理委员会的功效,着力推进社会公众参与机制,更好发挥伦理委员会的作用。

4.3 进一步加大伦理培训的力度

定期、持续、规范的伦理知识培训对于全面提高研究者和伦理委员会成员的专业化水平,有着至关重要的作用。对不同人群开展分层分类的伦理培训将有利于伦理更好地发展,加强对单位领导干部的伦理培训以提高领导层对伦理工作的重视与支持;加强对伦理委员会委员与秘书的培训以提升伦理审核与咨询服务的水平,起到有效“把关”的作用;加强对研究者及医务人员的培训以提升伦理知识,增强其保护受试者的意识,规范临床科研及日常工作行为;加强对公众的培训以普及伦理知识,取得社会对于科学研究的理解、监督及配合,这就能够将外在的压力逐步转变为内在的驱动力,从而提升能力,促使我国生命科学研究走上良性发展轨道。

4.4 进一步加强研究人员的道德修养

良好的道德意识和道德行为是保证转化医学研究顺利进行的充分必要条件和前提。因此,在转化医学研究中一定要强化研究人员的伦理道德修养、加强科研自律,提升生命科技的社会公信力,具有十分重要的现实意义。“如果你想你们一生的工作有益于人类,那么,你们只懂得应用科学本身是不够的。关心人的本身,应当始终成为一切技术上奋斗的主要目标——用于保证我们科学思想的成果会造福于人类,而不致成为祸害(爱因斯坦)”。

(本刊根据原文略做删减)

《成果介绍》

2012 年度上海卫生系统获上海市科学技术一等奖部分项目简介 (二)

上皮性卵巢癌早期诊断及预后判定的临床和基础研究

上海市第一人民医院万小平教授领衔的项目组, 通过 10 年的基础和临床研究, 以 14-3-3- ζ 蛋白、抑癌基因 BRCA1 启动子甲基化和微小 RNA 作为卵巢癌早期诊断研究靶点; 以肿瘤转移和耐药机制作为卵巢癌预后判定研究切入点; 以新辅助化疗临床效果判定和卵巢癌患者化疗后免疫状态的界定作为晚期卵巢癌治疗模式的探索, 创新性地提出了以下观点:

1. 通过蛋白质及代谢组学研究, 发现血清中 14-3-3- ζ 蛋白可作为卵巢癌早期诊断的候选血清标志物。证实了 BRCA1 甲基化与 miR-200a 可作为卵巢癌早期诊断指标, 并且独立于传统的 CA125 检测。miR-200a 联合 CA125 检测可提高卵巢癌早期诊断的灵敏度和特异度, 对锁定高危人群进而进行早期诊断具有临床价值。

2. 揭示了 miR-143 低表达和 TrkB 高表达促进卵巢癌进展, 是诱导卵巢癌细胞失巢凋亡抑制因子, 通过 PI3K/AKT 信号通路对 Bcl-2 家族蛋白的表达及功能调控诱导卵巢癌细胞的失巢凋亡抑制, 并通过与 EGF 的相互作用赋予卵巢癌细胞高转移和化疗耐药。可作为临床判定卵巢癌的不良预后因素。

3. 探索出 ATP7B 和 BRCA1 去甲基化与卵巢癌化疗耐药相关, 对进一步深入了解卵巢癌耐药机制, 探索卵巢癌可能的治疗靶点具有重要理论价值。

4. 证实了新辅助化疗可提高晚期卵巢癌手术切净率, 改善预后。上皮性卵巢癌新辅助化疗后, 血清 CA125 的减半时间长短有助于在术前判断手术切净情况, 并且是影响此类患者预后的独立因素。对指导晚期卵巢癌治疗方案制定及预后评估具有临床应用价值。

该研究结果在全国 13 家三级甲等医院得以应用, 创造了一定的社会价值和经济价值。

基于有效性和安全性的中药质量控制方法的建立及其应用

中国人民解放军第二军医大学张卫东教授领衔的项目组, 探索并建立了基于有效性和安全性的中药质量控制新方法, 系统地研究中药的药效物质基础, 并以活性成分为指标, 建立了基于“有效性”的中药质量控制标准。建立全面覆盖农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素等安全性检测领域的检测方法, 保证了中药安全有效。

主要技术创新内容、特点为: 1、应用 LC/MSn 技术在国际上首次阐明了异喹啉类生物碱、苄基苯乙胺类生物碱、苯乙酮、柴胡皂苷等 8 大类天然产物的质谱裂解规律, 鉴定了 257 种成分, 并成功应用到 18 种中药的质量控制中; 2、在提取过程中首次采用加入 EDTA-2Na 溶液的

方法,解决了含牛黄及其代用品制剂中其有效成分胆红素提取率低及不稳定的问题,突破了牛黄及其制剂质量控制的瓶颈;3、制定了中药中 338 种农药残留量检测方法,其中中药中 127 种农药残留的检测标准,已通过国家药典委员会审核,监测品种及技术已涵盖国际相关标准;4、采用微波消解技术对待测元素进行了有效富集,构建了高灵敏度、低检测限、宽动态线性范围的 ICP-MS 和 ICP-OES 的检测方法,建立的 29 种元素的检测方法已超越了国际相关标准;5、采用 IAC-HPLC-FLD 技术率先建立中药中黄曲霉毒素的含量测定方法,该方法灵敏度高、专属性强,填补了国内空白;综合采用多种固相萃取净化手段和 LC/MS/MS 等技术建立了中药中 9 类 19 种生物毒素的检测方法,大幅扩展毒素检测种类,方法专属、准确、灵敏;6、率先采用 ICP-MS 技术建立了含朱砂、雄黄制剂中准确的含量测定方法。采用 HPLC 和 ICP-MS 联用技术建立了砷的 6 种不同价态和汞的 4 种不同价态的分析方法,为 430 余种含朱砂、雄黄制剂的质控提供了科学依据,解决了困扰已久的安全用药问题。

该研究已授权发明专利 20 项,研究成果应用于多项法定检测、企业出口委托检测、国家食药风险评价专项、世博食药安全保障等。近五年已累计出具 7 万余批次的法定检测报告,保障了公众用药的安全。

肾癌外科治疗与肾癌转移机制的研究

上海长海医院孙颖浩教授领衔的项目组,自 1995 年起,开始肾癌外科治疗和转移性肾癌靶向治疗的相关研究。主要的技术创新包含以下三个方面:1、制定了早期肾癌个体化微创治疗新策略,形成了“高保肾”、“高微创”两大特色。2、建立了中晚期肾癌综合治疗新体系,达到了“高切除”、“高生存”的两大目的。3、在基础研究方面,于国际上首次证实 CXCR4 核定位可促进肾细胞癌的转移,并确定其核定位序列,为探索转移性肾癌新的治疗靶点提供新的思路。

该研究还建立了肾癌微创手术的整体式培训体系并规范新型微创手术临床适应证,实现了规范化操作和标准化推广;创建了国际上首个腹腔镜下保留肾单位手术的仿真模型和单孔腹腔镜手术技能培训模型。

15 年来,共收治肾癌患者 2052 例(1995-2009),其中早期肾癌 1516 例(T1 期),中晚期肾癌 536 例(T2~4 期),5 年总生存率达到 80.9%。通过技术创新和器械改良,肾癌的手术微创比例从头 5 年的 0%(1995-2000),上升到近 5 年的 70.2%(2005-2009),2011 年达到 85.8%,而小肾癌的保肾率(T1a 期)从 11%(1995-2000),上升到 67.5%(2005-2009),2011 年达到 78.6%,大大提高了肾癌的整体治疗水平。

研究成果在全国数十家三甲医院得到推广应用,取得了良好的社会效益。

脊髓损伤后膀胱功能重建的基础研究与应用

上海长征医院侯春林教授领衔的项目组,历时 15 年,通过调整或重建膀胱神经再支配的系列研究,探索不同脊髓损伤平面造成的不同类型神经源性膀胱排尿功能重建方法,并应用于临床。该成果主要创新点:

1、在国际上首次利用与膀胱排尿反射同为深反射的腱反射重建膀胱功能,发明了四种新的脊髓损伤后排尿功能重建手术:(1)利用脊髓损伤平面以下残存腱反射,通过神经移位,形成新的扳机点排尿,改善圆锥以上脊髓损伤所致痉挛性膀胱排尿功能;(2)利用脊髓损伤平面上正常脊神经根,通过神经移植,重建脊髓圆锥损伤所致弛缓性膀胱排尿功能;(3)首次提出切断单根腰骶神经根对下肢运动功能无明显影响,并利用正常腰骶神经根作为动力神经,对下肢运动功能正常而排尿功能障碍的脊髓圆锥损伤病人进行膀胱功能重建;(4)通过同时重建膀胱传入和传出通路,重建脊髓圆锥损伤所致弛缓性膀胱感觉和排尿功能。

2、通过脊髓圆锥损伤后膀胱神经肌肉接头退变规律研究,首次阐明了膀胱失神经支配后神经肌肉接头退变规律,并提出脊髓圆锥损伤患者应在 1 年内进行膀胱功能重建。

3、根据指南针原理,发明了人工排尿报警装置,通过体外报警仪,实时监测膀胱容量,该发明获国家发明专利。

4、首次应用和报道骨骼肌松弛剂 Baclofen 用于治疗圆锥以上脊髓损伤所致痉挛性膀胱。

5、国内最先报道通过选择性骶神经根切断来改善痉挛性膀胱的排尿功能。

6、国内最先开展膀胱电刺激排尿术,并提出改良去传入手术。通过体外控制器实现圆锥以上脊髓损伤所致痉挛性膀胱的可控性排尿。

该研究获国家发明专利 1 项,出版了国内第一部有关《脊髓损伤后膀胱功能重建》学术专著。研究成果已在国内 28 所医院推广应用,改善了截瘫病人的排尿功能,提高了病人的生活质量,取得了显著的社会效益。

免疫新分子的结构和功能研究

第二军医大学曹雪涛教授领衔的项目组,针对自主发现、具有自主知识产权的 22 种新型免疫分子参与免疫识别和免疫调控的分子机制,参与免疫相关性重大疾病发生发展的机制,以及靶向于新型免疫分子发挥抗肿瘤、抗炎、抗病毒作用的新策略、新思路进行了研究。在三个方面取得了重要成果:

1. 自主发现了 E3 泛素连接酶 Nrdp1、小 G 蛋白 Rab7b 和抑制性膜受体 DlgR2 等免疫分子在免疫识别和免疫调节等重要免疫过程中的作用,描述了其分子生物学作用机制并探讨了其在免疫相关疾病中的意义和潜在的应用价值。

2. 自主发现了新型抗凋亡分子 hPEBP4、新型人 CaMKII 抑制蛋白 hCaMKIIN、新型凋亡诱导蛋白 LAPF 和 EAPF 等多种新型免疫分子能够在多个不同层面参与免疫相关型疾病发生、发展。

3. 在上述研究的基础上,提出了应用小分子化合物和表位多肽疫苗等靶向新型免疫分子的策略从而对免疫相关性疾病进行治疗的新思路。主要特色是立足于自身拥有自主知识产权的免疫分子进行了系统性(由新分子出发寻找其功能)并集中目标(新分子在免疫识别、免疫调控和免疫相关疾病中的作用和机制)的研究。研究结果丰富和完善了免疫识别和免疫调节的分子机制研究,并为炎症、肿瘤和自身免疫病的治疗提供了潜在的靶标。

(市医情所 徐文怡整理)

《医学新闻》

神经所揭示智障相关蛋白 CDKL5 在兴奋性突触发育中的作用

5 月 13 日,《美国科学院院报》(PNAS)在线发表了中科院上海生科院神经科学研究所熊志奇组的最新研究论文:《棕榈酰化依赖的 CDKL5-PSD95 相互作用调控 CDKL5 的突触定位和树突棘的发育》。这项工作揭示了智障相关蛋白 CDKL5 在兴奋性突触发育中的重要作用,增进了对 CDKL5 相关疾病的机理的理解。

智障是一类严重危害儿童身心健康的疾患,其不仅给患儿带来痛苦,也给家庭和社会带来沉重的负担。因此对这类疾病的发病机理进行研究能为日后寻找有效的防治办法提供关键信息。位于 X-染色体上 CDKL5 基因编码一种蛋白激酶,患有严重智力障碍并伴随幼儿痉挛症的一类患儿中发现这个基因的突变。目前,人们对于 CDKL5 在神经系统发育中的功能知之甚少。

该研究组的前期工作发现 CDKL5 是一种在大脑中高表达的蛋白,并在神经元树突及轴突的形成过程中发挥关键的作用。在这项最新的工作中,发现 CDKL5 在发育晚期的神经元中特异的定位于兴奋性突触,并且控制突触的数量和树突棘的大小。通过寻找 CDKL5 在突触中的相互作用蛋白,发现 PSD-95 (一个调控兴奋性突触结构和功能的关键蛋白)与 CDKL5 存在相互作用。进一步的实验发现,PSD-95 通过其自身的棕榈酰化修饰来招募 CDKL5 分子进入突触,从而参与突触的发育。有意思的是,病人中鉴定出的一些突变影响 CDKL5 与 PSD-95 的相互作用,使得 CDKL5 失去了正常的突触定位,从而抑制了突触的形成和成熟。

这项工作揭示了 CDKL5 在兴奋性突触发育中的重要作用,找到了 CDKL5 定位于突触的分子机制,并且提出 CDKL5 的特定突变可能的致病原因,即这些突变影响了 CDKL5 与 PSD-95 相互作用,导致其不能正确进入突触参与突触的发育,从而引起神经环路发育异常和功能障碍。

(中科院上海神经科学研究所)

研究发现两个与糖尿病相关的新蛋白

经过长达十年的研究,现在弗林德斯大学(Flinders University)的研究人员终于得到了一项新突破,他们确定了两个和糖尿病密切相关的蛋白质在调节细胞新陈代谢方面的作用。

这两种蛋白质——二肽基肽酶(dipeptidyl peptidases, DP)8 和 9,调控了至少 29 种其它的蛋白质,后者中的大部分在代谢和能量产生方面发挥重要作用。

为了控制血糖水平,不能对药物二甲双胍产生反应的 2 型糖尿病的患者可以用西他列汀(januvia 或 sitagliptin)加以治疗,西他列汀是一种可以抑制 DP4 的药物。DP4 同 DP8 和 DP9

是同一蛋白质家族的成员。

研究人员表示,当以高浓度进行测试时,这些药物也能抑制 DP8 和 DP9。然而研究人员还需要更多的研究来确定 DP8 和 DP9 的确切功能,因为此前还不知道它们对代谢、能量,以及对血糖水平的控制是否有积极的作用,亦或是有消极的作用。

制药公司声称,他们的药物是具有选择性的,它们通常不会结合其它的蛋白质,但是在高剂量时,却有可能结合其它的蛋白质。这个研究表明,如果这些药物真的会抑制 DP8 和 DP9,也可能未必是一件坏事,因为 DP8 和 DP9 能够作为糖尿病治疗的靶标。另一方面,抑制它们可能会对代谢和能量带来不利影响,如果这样的话,那么 DP4 抑制剂将是不安全的。

(生物 360)

抗抑郁药物研发找到新方向 应激激素负面效应可被阻断

英国伦敦国王学院研究人员最近在美国《国家科学院学报》上发表论文称,压力与抑郁症之间的关联源于大脑皮质醇(一种应激激素)的负面效应,而抑制 SGK1 蛋白水平,能够有效地阻断这一效应。这一研究发现为抑郁症治疗新药的研发开辟了一条新途径。

长期饱受压力,很可能会导致抑郁症,这一关联背后的详细机制目前仍不为科学家所全面理解。据世界卫生组织估计,到 2030 年,抑郁症将成为全球最主要的疾病负担,而目前最好的抗抑郁药物的有效率也仅在 50% 到 65% 之间,开发新的、更有效的抑郁症治疗药物迫在眉睫。无论是抑郁症,还是抗抑郁药物,都与“神经形成”,即大脑不断生产新的脑细胞这一能力有关。当人饱受压力时,大脑皮质醇的水平会增高,而皮质醇会作用于糖皮质激素受体,降低大脑的神经形成能力,导致新生脑细胞减少。

在该项研究中,国王学院的研究人员通过对大脑海马体干细胞的研究发现,一种名为 SGK1 的蛋白对于调节皮质醇对神经形成的影响以及糖皮质激素受体行为具有重要作用。该蛋白水平增加,会增强皮质醇的负面效应,使得糖皮质激素受体长期保持活跃状态,即使该激素被清除出细胞,糖皮质激素受体的活跃状态依然会保持很长时间,进而大大降低了大脑的神经形成能力。通过实验,研究人员使用抑制 SGK1 蛋白的化合物(GSK650394),成功阻断了应激激素的负面效应,最终使新生脑细胞的数量得以增加。而通过动物模型和 25 位抑郁症患者的血液样本研究,研究人员最终证实了这一发现。

该论文第一作者、伦敦国王学院的克里斯托弗·阿纳克尔博士指出,神经形成能力下降被认为是导致抑郁症的重要因素,因此以调节这一过程的分子通路为靶是一个潜在的抑郁症治疗方向。新发现对于理解压力对情绪的影响以至抑郁症的形成都十分重要,而未来通过药物降低病患体内 SGK1 蛋白水平可能会成为抑郁症治疗的一个有效手段。

(科技日报)

J Visual Experi: 开发出生物传感器技术可对细菌耐药性进行快速检测

近日, 刊登在国际杂志 Journal of Visualized Experiments 上的一篇研究报告中, 来自奥本大学的研究者通过研究揭示了生物传感器检测细菌抗生素耐药性的工作原理, 这项新型技术为研究者们鉴别以及抵御耐药性的致病微生物提供了帮助和便利。

1877 年, 路易 - 巴斯德和罗伯特 - 科赫对抗生素作为一种化学物质杀灭细菌细胞的特性进行了定义, 从那时起, 很多医学和生化联合会都在开发细菌性感染的疗法上做出了巨大努力和贡献, 当然这些疗法也帮助降低了很多细菌感染性疾病的发生。

研究者 Vodyanoy 博士说, 抗生素耐药性的细菌是引发公众危害的一个严重的问题, 我们的技术是利用噬菌体技术来靶向定位并且杀灭细菌, 这项技术对于临床医生治疗病人感染非常重要。

尤其是这项技术可以对抗生素耐药性的葡萄球菌进行准确靶向定位, 当葡萄球菌属细菌感染低免疫力个体或者肺部器官及呼吸道后, 细菌的突变就很容易引发病人死亡。尤其关注的是医院、监狱以及军事部门, 在这些地方的个体感染的风险是最大的。

研究者最后表示, 使用这项最新研究技术, 我们就可以在 10 到 12 分钟内确定细菌的抗生素耐药性, 而其它方法则需要数小时。我们试想一下, 医生们未来可以使用全血或者唾液样本来进行细菌耐药性的检测, 由于噬菌体病毒对人类是良性的, 因此我们希望将来可以用其覆盖在抗微生物剂表面或者玻璃器皿表面来杀灭细菌。

(生物谷)

六城市儿童代谢综合征流行状况调查显示——慢病正在侵袭城市儿童

0.8%, 这是针对我国 6 个城市 10 岁 ~ 11 岁城市儿童代谢综合征患病率所作调查得出的结果。在日前举行的全国营养科学大会上, 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所研究员、中国学生营养与健康促进会副会长马冠生说, 这个数字看似微小, 但儿童期代谢综合征患者在成年后, 70% 的人可能患上高血压、糖尿病等慢性病。

2009 年 ~ 2012 年, 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所依据国际糖尿病联盟 (IDF) 儿童代谢综合征判定标准, 采用随机抽样的方法, 对北京、上海、广州、重庆、哈尔滨、济南 6 个城市 8764 名 7 岁 ~ 11 岁儿童 (男生 4495 人、女生 4269 人) 的代谢综合征流行现状进行了调查, 使用的指标包括腹型肥胖、高血压、高甘油三脂、低高密度脂蛋白、血糖升高。按照

IDF 规定, 在具有腹型肥胖的情况下, 其余 4 个指标中有 2 项异常, 就可以判断为儿童代谢综合征。

调查显示, 我国 10 岁 ~ 11 岁城市儿童代谢综合征患病率为 0.8%, 这一数字在肥胖儿童中则高达 6.6%。在 5 个指标中, 10 岁 ~ 11 岁城市儿童中具有 1 项、2 项和 3 项代谢综合征危险因素的比例分别为 25.0%、5.4% 和 0.9%。

此项调查的主要参与者之一、中国疾病预防控制中心营养与食品安全所徐海泉介绍, IDF 判定标准只针对 10 岁以上儿童。而针对 10 岁以下儿童的流调, 除应用该判定标准外, 还应调查相应代谢综合征家族史。调查表明, 父亲患有代谢综合征的儿童里, 5 项指标中有 1 项异常的比例高达 72.9%, 2 项指标异常的比例达 36.1%; 母亲患有代谢综合征的儿童里, 5 项指标中有 1 项异常的比例高达 81.5%, 2 项指标异常的比例达 37.9%。根据上述研究结论和此次调查的数据, 研究人员推断 7 岁 ~ 10 岁儿童代谢综合征的患病率为 0.5%。

徐海泉说, 代谢综合征在儿童期应该是零发生, 因此 0.8% 这个数字应引起足够的关注。此外, 在 7 岁 ~ 9 岁和 10 岁 ~ 11 岁儿童中, 腹型肥胖者分别达到 13% 和 15.1%, 这些孩子如果不能及时改变不良生活习惯和饮食习惯, 在未来几年, 很可能变成代谢综合征患者, 进而发展为慢病患者。

(健康报)

青少年社会隔离是诱发神经发育认知障碍的“关键期”

啮齿类动物的社会隔离饲养已被证实能诱发成年动物的认知和行为功能障碍, 因此常用于建立拟精神分裂症的动物模型。

但已有的研究工作所采用的社会隔离是从出生后 21d 至成年, 应激持续时间较长, 经历了幼年 - 成年早期 - 成年阶段, 从而无法确定早期应激诱发认知障碍的“关键期”。而此关键期的确定对于进一步研究精神疾病认知障碍的发生、发展机制, 以及随后的脑区内药物注射等工作具有重要意义。

为观察青少年阶段社会隔离对成年大鼠潜伏抑制和内侧面额叶和伏隔核内脑源性神经营养因子水平的影响, 北京大学的邵枫所在课题组将成年大鼠于鼠龄 38-51d 时隔离饲养。隔离饲养干扰成年大鼠潜伏抑制, 并显著提高内侧面额叶内的脑源性神经营养因子水平。实验结果证实, 青少年社会隔离是诱发神经发育认知障碍的“关键期”, 可用于建立神经发育障碍疾病的动物模型。

相关文章发表在《中国神经再生研究(英文版)》杂志 2013 年 4 月第 11 期上。

(生物谷)

Nature: 阿尔茨海默氏症有望接种疫苗预防

日本研究人员一项最新研究成果显示,向患有阿尔茨海默氏症的实验鼠血管中注射一种基因物质,成功使得负责分解 β 淀粉样蛋白的基因在脑内发挥作用,实验鼠的病症得到明显改善。这使得将来有可能以接种疫苗的形式来预防这种常见疾病。

一种名为脑啡肽酶的分解酶发挥着防止 β 淀粉样蛋白蓄积的功能, β 淀粉样蛋白的蓄积被认为是导致阿尔茨海默氏症的原因。但随着年龄增长,一些人负责生成脑啡肽酶的基因功能出现衰退,从而导致发病。

日本理化学研究所 18 日发表公报称,该所研究人员和长崎大学研究人员合作,将脑啡肽酶的基因植入一种无病原性病毒,并将其注射到患病实验鼠血管中。结果显示,这种基因只在实验鼠脑内产生作用,帮助形成脑啡肽酶,在其他器官中并无功用。研究发现,接受注射的实验鼠脑内 β 淀粉样蛋白比其他患病实验鼠减少约 30%,学习和记忆能力也恢复到与正常实验鼠相当的水平。

这种基因注射疗法较一些脑神经疾病的基因疗法更简单易行,甚至将来有可能实现阿尔茨海默氏症的“预防接种”。相关论文已经刊登在英国《科学报告》(Scientific Reports)杂志上。

(新华网)

“绿色治疗”对癌细胞“百发百中”

手术、放疗和化疗是治疗肿瘤的传统手段,患者不得不忍受脱发、免疫力下降、疼痛等痛苦。有没有一种新方法能在有效治疗的同时减少患者痛楚?在近日举行的第十三届国际治疗超声大会上,来自上海交大生物医学工程学院的陈亚珠院士首次系统提出了多模式相控聚焦超声技术,为肿瘤治疗提供了新思路、新方法,在国际上处于领先地位。

据悉,依靠超声治疗技术,肿瘤患者不必再进行放疗、化疗,就可实现无创伤、安全、副作用小的治疗,故而被称作“绿色治疗”,该技术有望逐步取代部分手术,成为未来肿瘤治疗的主流方法之一。

经过十几年研究,陈亚珠率领上海交大生物医学仪器研究团队,开发出多阵元相控型高强度聚焦超声治疗技术。该技术既可形成单焦点聚焦模式,也可形成多焦点适形分布模式。借助电子扫描和声速可控手段,绕过骨骼等屏障,到达肿瘤部位,对癌细胞实现单焦点、双焦点,甚至多焦点“瞄准”,形成瞄准区域,从而对特定区域进行多强度均匀加热,在癌细胞处形成消融区。配合靶向药物和热敏脂质体,有望使全身化疗转化为局部化疗,降低化疗副作用。

陈亚珠团队经过在十多组体膜、上百斤猪肉上的离体实验以及 10 余例活兔实验证明,该

技术具有单、多焦点“瞄准”，焦域可变、焦距可控、超声引导、声束可控、多模式治疗的综合优势，可实现安全、无创伤且有效的靶区消融，对癌细胞可做到“百发百中”，而不会伤及好细胞。癌症患者的化疗费用对于普通家庭来说是天价，而该技术治疗费用有望比化疗费用降低一半以上，而且更加可以实现个性化无创伤、绿色治疗。

(科技日报)

终末期心衰治疗用血泵研制获突破

5月13日，中国运载火箭技术研究院第十八研究所和泰达国际心血管病医院联合在天津市举行新闻发布会宣布，其联合研制的第三代心室辅助装置——磁液双悬浮血泵植入实验羊“天久”体内后，“天久”已经健康存活61天。这创下了国内植入第三代心室辅助装置动物存活新纪录。

慢性心力衰竭是诸多类型心血管疾病的终末期表现。目前，我国有心衰患者1600多万，约占全世界心衰患者的20%。终末期心衰的治疗，迄今只有循环辅助装置植入和心脏移植有效。

据介绍，1966年美国出现世界上首例应用心室辅助装置救治成功的病例，但此类第一代气动血泵体积大，无法植入体内，感染发生率高、易损坏、易形成血栓且溶血较严重，无法推广。第二代轴流血泵兴起于上世纪80年代，具有体积小、流量大的优点，但机械轴承易磨损使其耐久性降低，且血栓的发生率较高。1992年，第三代心室辅助装置问世，其以转子悬浮为技术特征，以非接触方式旋转推动血液，因此降低了能耗，延长了使用寿命，但其价格高达约100万元人民币。

2009年，中国运载火箭技术研究院第十八研究所和泰达国际心血管病医院联合启动磁液双悬浮血泵研制，将航天工程技术领域的磁悬浮和动压轴承技术应用于离心血泵，最终研制出体积小、质量轻、温升高、方便植入体内的血泵，动物实验各项指标达到国际先进水平。研发团队于今年3月14日为取名“天久”的绵羊植入血泵，进行了第18次动物实验。实验羊术后各项生理指标正常，在国内首次实现携带电池与控制器自由活动，达到了血泵临床植入的模拟状态。据介绍，科研团队在项目研发过程中共申请10项专利，发表10篇论文，具备完全自主知识产权。

(健康报)



市卫生计生委开展公共卫生学科人才建设项目督导

为进一步加强第三轮公共卫生三年行动计划学科人才建设项目的管理,市卫生计生委于 6 月 9 日组织专家对公共卫生学科人才建设项目开展督导。本轮公共卫生三年行动计划学科人才建设项目包括 11 个公共卫生重点学科、10 位公共卫生高端人才海外研修人员、30 位公共卫生学科带头人、20 位公共卫生青年人才海外留学人员培养。

督导专家分别对重点学科、人才培养项目进行了督导,对项目的完成情况等听取项目负责人汇报,并提出针对性的建议。下一阶段我委将针对本次督导反映的情况,对推进较慢的、实施情况不佳的项目开展重点督导,组织专家为项目把脉,确保项目保质保量的完成。

(上海市卫生计生委科教处)

2013 年沪滇合作项目顺利举行

由云南省卫生厅、上海市卫生计生委联合举办的 2013 年沪滇合作项目第一期云南卫生管理干部上海培训班于 5 月 19 至 25 日在沪举行。来自云南省 8 家省级医院、17 家市级医院、9 个州所属医院院长及卫生管理干部和 7 个州县、5 个市卫生局卫生管理干部共 53 人参加培训班。

培训班采取专题讲座、讨论交流、案例分析等形式,围绕着九个专题展开,学员普遍认为通过培训进一步了解了上海公立医院改革的核心内容,一定将上海好的经验和做法带回云南,结合当地实际消化吸收,在工作中不断总结经验,推陈出新。

(上海市卫生计生委科教处)

新疆维吾尔自治区住院医师(全科医生)规范化师资培训班圆满结束

为进一步加强上海对新疆维吾尔自治区住院医师规范化师资培训,新疆维吾尔自治区卫生厅和上海市卫生计生委于 5 月 5 日至 18 日举行了“2013 年新疆维吾尔自治区住院医师(全科医生)规范化师资培训班”,共 42 名来自新疆维吾尔自治区 11 个站点所属医院院长、科教管理干部等参加了培训班。

培训班围绕上海住院医师规范化培训政策和管理、组织和实施等核心内容开展培训,结合实地考察进行座谈,旨在共同提升住院医师(全科医生)导师的综合能力和水平,加强岗位胜

任力。通过培训,学员们对上海市住院医师规范化培训的基地建设和教学组织管理等方面有了较强认识,对今后回去开展住院医师规范化培训具有借鉴意义。

(上海市卫生计生委科教处)

上海举办第二期卫生系统机构伦理委员会能力建设培训项目

为进一步规范上海卫生系统机构伦理委员会的功能和管理,提高机构伦理委员会的自身能力和水平,加强伦理委员会的培训,更有效发挥伦理委员会的作用,尊重和保护病人和受试者的权益和安全,由上海市卫生和计划生育委员会科教处主办,上海市医学会医学研究伦理专科分会、上海市医学伦理专家委员会协办,复旦大学附属华山医院承办的“上海卫生系统机构伦理委员会能力建设培训项目(第二期)”于6月14~15日在上海医学会举行。

上海市卫生和计划生育委员会副主任黄峰平教授,上海市医学会颜世洁副会长出席培训会议并发表重要讲话,复旦大学附属华山医院耿道颖副书记作为承办方代表到会并致辞。项目邀请了包括联合国教科文组织国际生命伦理委员会委员、卫生部医学伦理专家委员会委员胡庆澧教授,上海市卫生和计划生育委员会科教处张勘处长,上海市医学会医学研究伦理专科分会主任委员胡晋红教授以及候任主委,副主委等在内的十多位医学伦理领域的专家为来自全市各级医疗机构的106名伦理委员会成员进行授课。培训内容围绕如何加强伦理委员会自身能力建设,提高伦理审查质量,建立伦理委员会标准操作规程并在实践中不断完善等方面进行了广泛而深入的探讨,培训形式将授课和案例分析讨论相结合,使伦理委员会能在实践运用中更好的体会伦理审查的重要性和意义。现场济济一堂,气氛活跃。本次培训项目对加强机构伦理委员会规范化建设起到了有效的促进作用。

(上海市卫生计生委科教处)