



黄荷凤：生殖医学前沿逐梦创新的临床科学家

车淼洁¹, 潘洁雪², 陈超¹, 秦思韵⁴, 金敏^{1,3*}

1. 浙江大学医学院, 杭州 310058

2. 复旦大学生殖与发育研究院, 上海 200032

3. 浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310058

4. 《中国科学》杂志社, 北京 100717

* 联系人, E-mail: min_jin@zju.edu.cn

Huang Hefeng: a clinical scientist advancing innovation at the cutting edge of reproductive medicine

Miaojie Che¹, Jiexue Pan², Chao Chen¹, Siyun Qin⁴ & Min Jin^{1,3*}

¹ School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

² Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai 200032, China

³ The Second Affiliated Hospital Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

⁴ Science China Press, Beijing 100717, China

* Corresponding author, E-mail: min_jin@zju.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2024-1303

黄荷凤, 浙江大学求是特聘教授, 生殖医学家, 从事妇产科学、生殖医学的基础研究、临床问题研究及转化应用40多年。2017年增选为中国科学院院士, 是继林巧稚之后, 中国妇产科领域第二位科学院院士。她在国际上率先以辅助生殖技术出生子代为研究对象提出“疾病的配子/胚胎源性”新理论, 取得系列研究成果并将其进行临床转化, 带领团队构建了体系完善的全链条遗传性出生缺陷临床防控平台, 惠及数万家庭。她先后服务过三家顶尖妇产科专科医院, 包括浙江大学医学院附属妇产科医院、复旦大学附属妇产科医院和上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院。荣获国际生殖研究学会授予的Fuller W. Bazer SSR国际科学家奖(2023)和中国出生缺陷干预救助基金会科学技术奖授予的终身成就奖(2023)等荣誉。

历史和现实一再证明, 医学领域的每一次创新与进步都极大地促进了人类健康的发展, 科学技术从来都是人类战胜疾病的最有力武器。同时, 对抗疾病、增进健康的过程, 也不断推动着医学的发展和科技创新。只有坚定地面向人民生命健康需求, 坚持问题导向, 致力于解决临床中的疑难和紧迫问题, 聚焦于破解关键核心技术, 医学才能实现持续发展和



黄荷凤 院士

不断突破。在新时代的背景下, 我国医学科技工作者承载着更为重大的使命, 需要展现出更大的责任感。为了筑牢人民健康的堤坝, 当今时代比以往任何时候都更加需要科学技术的支撑, 更加需要强化创新这一首要动力(<http://health.people>).

引用格式: 车淼洁, 潘洁雪, 陈超, 等. 黄荷凤: 生殖医学前沿逐梦创新的临床科学家. 科学通报, 2025, 70: 775–781

Che M, Pan J, Chen C, et al. Huang Hefeng: a clinical scientist advancing innovation at the cutting edge of reproductive medicine (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 775–781, doi: 10.1360/TB-2024-1303

com.cn/n1/2020/1113/c14739-31929783.html).

临床研究就是围绕临床问题开展的科学研究,即研究的起点是临床问题,是病人的需求;终点则是将研究成果转化为解决更多临床问题的实际应用,为人类健康带去福祉。然而,做好临床研究并非易事。医生不仅要在临床工作中表现出色,还要在科研领域有所建树,成为兼具临床技能和科研能力的医师-科学家,这无疑是一个充满挑战的过程^[1]。《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine, NEJM*)曾刊文指出,过去40年间,从事科研的美国医生比例已经从20世纪80年代的峰值4.7%下降至1.5%左右,并且有逐渐递减的趋势。甚至一些有抱负的美国年轻医学科学家认为,科研和临床相结合的职业生涯是不可能实现的^[2]。

黄荷凤院士和她的团队为我国的生殖医学、生殖遗传及辅助生殖技术质量控制作出了诸多贡献。团队实现了生殖医学领域多个“第一”:起草并主编了我国第一版辅助生殖和人类精子库的临床诊疗指南;与卢光琇教授共同主编了我国第一版辅助生殖和人类精子库的技术规范;与翟晓梅教授共同起草了人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则;主编了我国第一部辅助生殖技术的工具书-现代辅助生殖技术^[3];基于该工具书主编了第一本《实用人类辅助生殖技术》;携陈子江院士共同主编了国内首部《生殖医学》教材等。本文以黄荷凤院士及其团队在医学科学和技术两方面的成功实践为例,介绍黄荷凤院士对临床问题的思考,科学实验的设计,结果的分析,创新理论的提出,以及她对临床实践的指导。希望启发和激励广大医生和年轻一代医学科学家,不断在临床问题研究中钻研、突破和创新。

请问您是如何通过科学创新与技术创新,最终走出了一条医学科学家成长和成才的道路的?

科学创新:以问题和需求驱动医学研究

黄荷凤:作为妇产科医生,我们团队在长期的临床实践过程中,勤于思考,针对辅助生殖技术出生子代安全性的这一临床问题,通过辅助生殖技术安全性的基础研究和临床队列研究,结合胎儿源性成人疾病的巴克学说,将成人慢性疾病的起源前移至配子/胚胎阶段,为源头防控慢病提供了科学依据。

1 中国最早研究辅助生殖技术出生子代安全性

1994年,我组建了浙江省第一个辅助生殖医学中心,开始了试管婴儿这一最新的治疗不孕不育技术在临床上的应用,并于1995年诞生了浙江省第一个配子输卵管内移植婴儿,1996年诞生了第一个体外受精胚胎移植婴儿。随着一个个试管婴儿的出生,我开始思考一个重要问题“试管婴儿长大了健不健康?”,并围绕这个问题进行了近30年的临床和基础研究。

2005年,我们团队发现男性不育患者中的特发性无精子症患者存在着一定比例的Y染色体微缺失^[4]。这些患者如果进行辅助生殖技术治疗时需要考虑这些微缺失对子代健康的影响。2008年,团队在辅助生殖技术出生的部分男性子代中发现了新发基因突变^[5],引起了生殖医学界的关注。2014年,团队针对15000余例行辅助生殖技术治疗女性及其出生子代的临床数据进行分析,发现辅助生殖技术过程中的促排卵,可导致部分女性在胚胎植入前和孕早期体内雌激素处于高水平状态,而这种高雌激素水平可以显著增加子代出生低体重和小于胎龄儿的发生风险^[6]。同年,团队再发表论文显示促排卵后出现高雌激素状态与出生子代儿童期心功能改变相关^[7]。这些临床第一手资料的研究将辅助生殖技术出生子代安全性摆到了生殖医学的极其重要位置;同时这些发现逐步形成了临床共识,即如果患者血液中雌激素水平高于临界值就不植入胚胎,等下一个周期内分泌水平趋于生理时再实行胚胎移植。

为此,我在2005年就开始将“辅助生殖技术安全性”定为每年一次的浙江省生殖医学年会的主题,作为首席科学家主持了首个关于辅助生殖技术子代健康相关的重大科学计划(973计划)项目,率领团队进行的系列研究“提高出生人口质量的生殖技术创建、体系优化与临床推广应用”获得了2010年国家科技进步二等奖。

2 国际上率先提出“配子源性成人疾病”理论

20世纪初,科学家们开始发现,除了父母的遗传因素外,生命早期的环境以及父母所经历的事件也与后代近、远期健康紧密相关。据此英国流行病学学家戴维·巴克(David Barker)教授提出了“成人疾病的胎儿起源”假说,这一假说认为,生命早期所经历的不良事件能够影响个体的长期代谢状况,并显著增加慢性疾病的发生风险^[8]。随着研究的不断深入,这一假说逐渐发展成为“健康与疾病的发育起源”(Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD),即“多哈”学说,为多种疾病的预防和治疗提供了重要的理论支持。近年来的流行病学研究显示,女性孕前内分泌异常、超重或肥胖、吸烟等都可能影响后代的健康^[9]。临床研究也发现,不良的生活方式和饮食习惯、孕前超重等都会影响卵子的质量。同时,父系不良因素暴露,如肥胖、高龄、精神障碍、有毒化学物质暴露等,也会增加子代不良出生结局或患远期疾病的风险^[10]。此外,大量流行病学及动物模型研究显示,宫内发育时期暴露于不良营养、精神压力、病毒感染、吸烟、环境污染等对生殖健康和子代健康有着近期和远期的影响。这些关于胚胎源性疾病的研究进展,为我们团队在临床辅助生殖实践中提供了理论参考与临床指导。

我们开始思考:精、卵、胚胎都在我们手上操作,这种操作会对ART出生子代产生不良影响吗?是否会增加子代成人疾病的风险?如果有,在实施辅助生殖时如何避免配子、

胚胎的技术操作引起配子/胚胎源性疾病发生?

在研究工作中,团队针对辅助生殖过程中配子胚胎暴露体外培养环境和助孕促排卵方案进行不断优化,减少不必要的显微操作以及调查因亲代不孕症相关疾病背景相关联的不良结局,进一步提出了“配子源性成人疾病”理论学说,并首次对配子源性疾病的代间及跨代遗传/表观遗传机制进行了开创性研究。早在2007年,浙江大学附属妇产科医院生殖中心建立了全国首个ART子代随访中心,迄今为止已完整随访8000多名ART子代,其中年龄最大的18岁。基于以上临床队列和基础研究的累积,我在2012年获国家重大科学研究计划“辅助生殖诱发胚胎源性疾病的风险评估和机制研究”,这也是我国首个关于辅助生殖技术子代健康相关的重大科学计划的立项。2013年我们团队受Springer邀请,出版了*Gamete and Embryo-fetal Origins of Adult Diseases*^[11]一书并于全球发行,在全世界范围正式提出了“配子源性成人疾病”学说。为了充实这一学说,2022年发现了女性体内高糖环境可以降低卵细胞中主动去甲基化酶TET3,导致受精后的雄原核中与胰岛素产生和分泌的基因由于高甲基化其表达显著下降而使出生的子代胰岛素水平下降而发生糖尿病。这一具有里程碑的工作发表在《自然》(Nature)杂志。同年,我们团队又主编出版了《发育源性疾病》^[12],让更多人了解这个国际前沿的科学理论。基于以上配子源性成人疾病的提出和深入阐明,我有幸获得了2023年国际生殖研究协会颁发的国际科学家奖。

3 源头防控非传染性疾病-糖尿病,提升人民健康品质

非传染性疾病(non-communicable disease, NCDs)以其漫长的病程、复杂的病因、严重的健康损害以及广泛的发病人群,成为消耗公共资源和导致死亡的主要原因。全世界每年约有4100万人死于NCDs,占全球总死亡人数的71%。其中心血管疾病占比最大,每年夺去1790万人的生命,其次是癌症(930万人)、慢性呼吸道疾病(410万人)和糖尿病(200万人)(<https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>)。如何有效预防和治疗NCDs,已成为全球关注的紧迫问题。据国际糖尿病联盟的数据显示,2021年全球成年糖尿病患者人数达到5.37亿,中国糖尿病患者人数达1.41亿人,排名全球首位,占全球患者总数的26.2%。其中,约2/5糖尿病患者处于育龄期^[13]。糖尿病一旦患病,则无法治愈,只能用药物来控制病情。随着社会老龄化发展,以糖尿病为代表的NCDs的防控任务愈发严峻。正因如此,我们团队致力于研究如何从源头防控糖尿病,以减少其对公共健康的危害。

2012年,《糖尿病》(Diabetes)杂志发表了我们团队的一项开创性研究,该研究发现孕鼠发生妊娠糖尿病后,可能通过表观遗传机制引发子一代小鼠成年糖尿病发病,且妊娠糖尿病子一代精子可以将Ig2甲基化异常修饰传给子二代,引

起糖尿病的跨代遗传^[14]。这一发现凸显了孕期健康管理的重要性。同时,团队进一步探究了孕前女性不良体内环境对卵母细胞发育的影响及其对子代健康的潜在损害机制。2022年,团队在《自然》(Nature)上发表了重要的研究成果^[15],首次揭示了糖尿病女性卵子介导的糖尿病传代效应,并鉴定出DNA去甲基化酶Tet3作为开启卵源性代际遗传模式的关键因素。这一发现阐释了Tet3在代际遗传中的调控途径和具体机制。揭示了高血糖环境下卵源性糖尿病传代效应的表观遗传调控作用,为理解成人疾病发生的机制提供了崭新的科学视角。这项研究成果首次揭示了卵子源性糖尿病代际传递中表观遗传甲基化的精确调控机制,为配子源性疾病的干预和防控模式提供了关键理论依据,开启了发育源性疾病的临床源头防控新路径。《自然》(Nature)杂志同期发表的学术评价称:“这项研究具有里程碑意义,对于未来研究环境或饮食导致的代谢性疾病、其他后天获得性性状的代际和跨代遗传,以及通过干预受精卵重编程来纠正表观基因变异及其所致疾病的可行性,都具有重大指导意义”^[16]。美国科学院院士Marisa Bartolomei和美国国家生殖表观基因学研究中心主任闫威教授在《生殖生物学》(Biology of Reproduction)杂志上为该文撰写评论:“该研究不仅揭示了女性高血糖改变卵母细胞表观基因组可致后代代谢紊乱,还揭示了潜在的机制,这一假设之前从未得到验证,更不用说调节的分子机制了”^[17]。

我们团队的研究成果不仅为防治慢病提供有意义的科学依据,还为减少慢病提供了可操作性的临床干预和预警方案。这些研究真正探索了从源头阻断疾病的方法,推动了人口高质量发展与人民健康品质生活的提升,体现了科研探索将成果应用于实践、回馈人类和社会的重要价值。

4 理论受到WHO采纳,开启生命健康轨迹研究

受我们团队在发育源性领域研究成果和理论启发,世界卫生组织与加拿大卫生研究院联合发起了“健康生命轨迹计划”(Healthy Life Trajectories Initiative, HeLTI)。该计划是一项涵盖加拿大、中国、印度和南非四国的综合队列研究,聚焦于孕前、孕期和儿童期健康。在中国,中加合作的健康生命轨迹计划(Sino-Canadian HeLTI, SCHeLTI)又称为生命树项目(Life Tree)^[18],在国内由我领衔,在4个医院、4个区、36个妇保所内开展研究。该研究通过指导备孕期妇女、孕妇及儿童的营养、运动、睡眠等生活方式,希望从生命源头预防儿童肥胖和代谢性疾病;研究围孕期疾病如妊娠期糖尿病、妊娠高血压、围产期抑郁对后代近远期健康的影响,并深入探索胚胎源性疾病的发生机制,旨在临床上建立胚胎源性疾病的早期预警体系和防控策略。

2019年的健康与疾病发育起源(DOHaD)世界大会为此设立了专题论坛。2023年在南非举办的WHO第八届“生命健康轨迹计划”理事会上,世界卫生组织总干事谭德赛·阿达诺

姆·盖布瑞伊塞斯强调了“从生命早期到成年预防和管理肥胖的重要性”。儿童肥胖是成人慢病主要的危险因素,可诱发糖尿病、高血压、冠心病、猝死等疾病。因此,从生命早期防控配子/胚胎源性疾病,对于降低NCDs的发生率和提高人口健康水平具有重大意义。我们团队从全中国乃至全世界的现实健康问题出发,通过科学理论的创新,启发和推动临床转化,全方位全周期地助力生命健康的防控,推进健康中国的建设。

5 探究男性不孕症的临床问题,为辅助生殖健康提供科学依据

在辅助生殖技术领域,常规体外受精技术(常规IVF)和卵胞浆内单精子注射技术(ICSI)是两种主要技术手段。自20世纪90年代以来,ICSI技术,即直接将精子注入卵母细胞胞浆内进行受精的显微操作技术,已被广泛应用于各类严重男性少弱精子症的临床治疗。欧美国家的ICSI使用率近70%,而我国使用率远低于欧美国家(约占40%)。但临床治疗成功率与欧美国家相当。

这一现象引发了乔杰院士与我的深入思考:ICSI的成功率、安全性及适应症究竟如何?基于以上思考,我们联合,在全国8个省份、10家生殖医学中心开展了一项多中心、开放、随机对照试验,旨在比较常规IVF技术与ICSI技术在非严重男性不育患者中的治疗效果。研究结果显示,在非严重男性因素的不孕夫妇中,采用ICSI受精后,其子代活产率与常规IVF相比并无显著提高。^[19]

这项研究结果于2024年发表在《柳叶刀》(*Lancet*)上。同期,《柳叶刀》邀请了巴西坎皮纳斯Androfert生殖中心的Sandro C. Esteves教授和丹麦奥胡斯大学斯基沃市医院生殖中心生殖内分泌专家Peter Humaidan撰写述评,他们认为这项大规模、多中心随机对照试验,为生殖医学从业人员在治疗非严重男性不育症领域提供了“一级(Level 1)证据”,尤其是在非严重男性不育的受精方式选择方面,常规IVF技术均应被推荐为治疗非严重男性不育患者的首选方案,ICSI技术应有其明确的适应症;辅助生殖技术的规范性和安全性应得到进一步重视。在临床实践中,应遵循的原则是越接近自然越好,避免技术的滥用。这一研究成果不仅为众多不孕不育家庭减少了不必要的额外费用,还降低了潜在的子代健康风险,真正让非严重男性不育症家庭通过科学和技术而受益。

技术创新:以先进前沿技术造福人类健康

黄荷凤:医学领域的进步在很大程度上依赖于科学技术的发展。医疗技术的飞速发展是提高整体人口健康水平的关键因素。当前,随着生育年龄的推迟,高龄生育人群增加,由此伴随的新发突变增加;辅助生殖技术出生人口比例增加;重大出生缺陷病因尚不明确。传统早期筛查和诊断手段在遗传性疾病和出生缺陷的防控覆盖仍存在一定的局限性,因此,加快创新并推广应用出生缺陷和家庭遗传疾病的筛查、诊

断和干预技术,对于提供预防措施的有效性具有重大意义。这些技术的发展不仅能够增强我们对遗传性疾病的理解和管理能力,还能够为家庭提供更准确的遗传咨询,从而降低遗传风险,改善预后,并最终促进公共健康。

1 创建阻断出生缺陷新技术体系,创新运用胚胎植入前遗传学诊断技术(PGT)

出生缺陷发生率居高不下是我国出生人口健康的重大医学挑战。据统计,我国出生缺陷总发生率约为5.6%,是欧美发达国家的2~3倍,成为全球出生缺陷疾病负担最重的国家之一。其中,遗传性出生缺陷占据了相当的比例,大约有30~40万例/年,即占总数的1/3^[20]。染色体病/基因变异可导致子代身体结构、功能或代谢异常。针对这一严峻问题,我和团队开发了一套创新的出生缺陷阻断技术体系。该体系基于孕前-孕期-儿童(医院-社区)实现母婴综合防控,同时它基于孕前携带者筛查、胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)、产前筛查和产前诊断实现遗传性出生缺陷全链条防控。这一体系已成为国内规模化、技术全面、体系完善的重大慢病源头防控和遗传性出生缺陷的临床精准防控平台。该平台为普通人群提供孕前及产前筛查,为高危人群开展产前诊断,针对目标人群进行产前基因诊断以明确病因,以减少出生缺陷的发生。同时部分目标人群再次生育时运用PGT进行植入前诊断提高优生优育率,避免不必要的流产。但是,即便PGT后胚胎移植,孕期仍需进行各种产前筛查及产前诊断,以确保胎儿的健康。这种综合性的防控策略不仅提高了出生人口的质量,还为家庭带来了更全面的遗传咨询和支持,从而减轻了社会和家庭的负担。

PGT技术即通过在体外对胚胎进行遗传学检测后,选择整倍体/不携带致病基因的胚胎植入子宫的技术。我们针对PGT也开展了技术的集成创新,包括对卵母细胞进行极体活检和卵裂球活检;创建极体/囊胚序贯分析,攻克染色体末端重组区致病基因单体型分析的难关,使用PGT实现了世界首例马德隆畸形致病基因遗传检测^[21];开发基于配子的单体型分析技术,克服新发突变家系PGT的技术瓶颈。此外,团队整合基因芯片、高通量测序和多组学技术等先进分子诊断技术,拓宽胎儿遗传病诊断范围;创建了基于二代测序(NGS)的新型拷贝数算法模型,填补国际空白。创建基于CRISPR/Cas9的LDLR致病基因动物细胞基因编辑体系,为利用体细胞基因编辑技术治疗人类家族性高胆固醇血症等单基因病提供实验依据^[22]。我们用好了PGT技术,实现从源头控制出生缺陷,主动阻断家族性遗传病。实现了多个不同类别全球首例单基因病遗传阻断,包括印记基因疾病Schaaf-Yang综合征^[23]、性腺嵌合的单基因病遗传阻断^[24]等。

2023年,我们团队牵头,与乔杰院士和第三代试管婴儿发明者Alan Handyside教授编制了国际生殖遗传学会(ISRG)的PGT指南,为临床上更好地运用PGT技术提供路径规范和

指导。这表明,我们在PGT技术的创新应用已处于国际领先地位,为人类辅助生殖技术的进一步发展和推进作出了重要贡献。

2 革新无创产前DNA诊断技术(NIPT),首创多种单基因病的技术体系

针对单基因遗传病种类多、人群累计携带率高,传统孕前保健和一级预防无法有效识别普通人群中的遗传风险夫妇,团队开展了基于NGS技术的孕前扩展性携带者筛查,为检出的风险夫妇提供精准的生殖干预,实现了遗传病防控的关口前移。

团队成员张静澜教授(浙江大学求是特聘教授)等在传统NIPT技术的基础上,通过创新捕获探针设计和生物信息分析技术优化,在国际上首创了多种单基因病的产前无创检测的技术体系^[25]。近期通过创新的实验技术和生物信息学方法进一步研发出“下一代NIPT技术(NIPT2.0)”。2022年团队实现无创产前检测NIPT1.0到NIPT2.0的突破,利用协同等位基因靶向富集测序(COATE-seq)对母胎游离DNA进行多维分析,该技术通过一种新颖的液相杂交捕获探针设计,高度均一地对靶标染色体区域内单核苷酸多态性(SNPs)位点的野生型和突变型等位基因片段化DNA进行富集,产生高信噪比的cfDNA测序数据,并利用新的基因组算法来分析目标区域的测序深度、等位基因分数、连锁SNP,精确地分离胎儿基因组和母体背景,实现了同步筛查染色体非整倍体、染色体微缺失综合征和单基因显性遗传病的综合性无创产前筛查,该成果发表于《细胞发现》(*Cell Discovery*)^[26]上。2024年针对此技术,我们在《自然-医学》(*Nature Medicine*)再次发文深层次进行了成果介绍^[27],通过一项前瞻性多中心队列研究,证实NIPT2.0较NIPT Plus和传统NIPT,检出率分别提高36.8%和122.4%。NIPT2.0技术是NIPT领域的一大技术革新,可在临床上提高超声异常胎儿的产前诊断率,实现孕期无症状遗传病产前诊断,提早产前诊断时间,较大改善产科管理并优化新生儿护理,该技术对遗传性疾病的产前筛查产生了重大影响,对减少新生儿出生缺陷、减轻家庭和社會的负担以及促进人口健康起到了积极而正向作用。

3 AI赋能临床诊断和治疗,建成5G+AI远程会诊平台

在AI和大数据背景下,团队还开发和建设了国内首个集远程问诊、影像检查、生化和基因大数据分析的高效云会诊平台,以及集遗传咨询、家系分析、遗传变异解读等功能于一体的远程云计算(云生信)平台,并在疫情期间成功实现了常态化远程会诊。我相信,AI和远程会诊平台能够显著提升医疗服务的可及性和质量,通过技术手段的广泛辐射,这些平台解决了罕见病患者就诊难、多次往返医院的实际难题,缓解了优质医疗资源供需失衡,为医疗水平一般的地区和医院提供了精准的诊疗建议,极大地方便了广大民众的医

疗服务需求。此外,在胎儿出生缺陷的诊疗领域,及时、准确、高效的诊断至关重要,关乎胎儿健康和家庭的希望。因此,建设和有效利用AI技术和远程会诊平台意义重大。另一方面,由于基因测序数据量庞大,传统的数据传输方式如光纤专线或移动硬盘介质已无法满足需求。5G+AI技术的远程会诊平台,能够高效获取并快速分析基因检测的原始数据,显著缩短诊断时间,提升个体化精准诊疗水平。

目前,主流的遗传疾病基因数据库主要是基于国外人群数据,考虑到人种和遗传差异,建立针对国人的遗传疾病基因数据库迫在眉睫。因此,我们将在平台服务过程中不断存储和富集国人基因数据,通过基于区块链的数据共建共享机制,最终建立适用于中国人群的遗传疾病基因库,为防控出生缺陷、解码罕见病,以及提升中国人群健康水平提供重要支撑。2021年,团队“基于5G的一站式出生缺陷防控体系”荣获国家“十三五”的科技创新成就,成为医学领域十二个展示成果之一。

通过上述科学技术的创新研发与应用,我们取得了一系列临床成效:在产前诊断技术方面,无创产前筛查77630余例孕妇;产前遗传学诊断36658名胎儿;DNA变异的致病性分析2000余个遗传病家系;已诊断单基因遗传病302余种。在胚胎遗传性诊断(孕前诊断PGT)方面,胚胎遗传学诊断3123人次;诊断成功率98.7%;PGT-M单基因病400余例;临床妊娠率55.2%;健康新生儿符合率100%。在发育源性疾病源头防控体系方面,通过自然妊娠及助孕人群母体内分泌(高雄/雌/糖)纠正,出生16000余例体重正常的健康儿;成功阻断了4800多个家庭严重遗传病儿出生,阻断遗传病的世代传递,保障了妊娠并发症子代和助孕子代健康。2010年,团队“提高出生人口质量的生殖技术创建、体系优化与临床推广应用”项目荣获国家科学技术进步奖二等奖,2021年“发育源性疾病和遗传性出生缺陷的机制研究及临床精准防控”项目再次荣获国家科学技术进步奖二等奖。

您在专业领域深耕多年且成果斐然,在您看来,当下环境中专业人才的养成究竟需要什么?

以专注和创新引领医学科学家成才

黄荷凤:专业人才的养成,就要坚持专心、保持专注、铸就专业。作为医生,更加需要超乎一般的专心、专注和专业,需要投入到某一个专业领域深耕下去。我始终围绕“从源头上防控慢病和出生缺陷”这一件事,旨在提高出生人口质量,为国家乃至全人类生命健康福祉作出贡献。我的初心就是寻找医学真谛,要比昨天更了解生命,增强缓解病患痛苦的能力,提升人类的生存质量,在医学创新中定位生命的意义。

在追求专业的路上,必须保持创新的理念、创新的思维、创新的精神。在医学领域,创新是实现持续进步和突破的关键。我带领团队始终在学习和探究新的医学知识和医疗

技术,持续思考和钻研新的临床问题,积极运用人工智能技术赋能医疗领域,成功走出了一条医学科学家成长和成才的道路。面向人民生命健康,我国医学科技的整体创新水平

和能力与世界先进水平相比还有一定的差距,医生及医学工作者应保持专注并不断创新,努力朝着建成科技强国的宏伟目标迈进。

致谢 特别感谢浙江大学医学院黄荷凤院士、盛建中教授对本文的指导、修改和校对。

参考文献

- 1 Zhao M M, Guo X, Dong E D. To train the qualified physician-scientists (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 987–993 [赵明明, 郭欣, 董尔丹. 培养合格的医师-科学家. 科学通报, 2021, 66: 987–993]
- 2 Du J, Zhao W J, Guo X, et al. Modeling the pulling and pushing power in medical research: unmet health needs and unsettled scientific questions (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 2537–2543 [杜建, 赵文静, 郭欣, 等. 医学科学研究的牵引力和驱动力建模: 健康需求与未知探索. 科学通报, 2023, 68: 2537–2543]
- 3 Huang H F. Modern Assisted Reproductive Technology (in Chinese). Beijing: People's Military Medical Press, 2003 [黄荷凤. 现代辅助生育技术. 北京: 人民军医出版社, 2003]
- 4 Wang L Q, Huang H F, Jin F, et al. High frequency of Y chromosome microdeletions in idiopathic azoospermic men with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertility Sterility*, 2005, 83: 1050–1052
- 5 Feng C, Wang L Q, Dong M Y, et al. Assisted reproductive technology may increase clinical mutation detection in male offspring. *Fertility Sterility*, 2008, 90: 92–96
- 6 Hu X L, Feng C, Lin X H, et al. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 2217–2224
- 7 Xu G F, Zhang J Y, Pan H T, et al. Cardiovascular dysfunction in offspring of ovarian-hyperstimulated women and effects of estradiol and progesterone: a retrospective cohort study and proteomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E2494–E2503
- 8 Carpinello O, DeCherney A, Hill M. Developmental origins of health and disease: the history of the barker hypothesis and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med*, 2018, 36: 177–182
- 9 Xu G F, Zhou C L, Xiong Y M, et al. Reduced intellectual ability in offspring of ovarian hyperstimulation syndrome: a cohort study. *EBioMedicine*, 2017, 20: 263–267
- 10 Mao Y, Meng Y, Zou K, et al. Advanced paternal age exacerbates neuroinflammation in offspring via m⁶A modification-mediated intergenerational inheritance. *J Neuroinflamm*, 2024, 21: 249
- 11 Huang H F, Sheng J Z. Gamete and Embryo-fetal Origins of Adult Diseases. Netherlands: Springer, 2013
- 12 Huang H F. Developmental Origin of Diseases (in Chinese). Beijing: People's Health Publishing House, 2022 [黄荷凤. 发育源性疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2022]
- 13 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021
- 14 Ding G L, Wang F F, Shu J, et al. Transgenerational glucose intolerance with *Igf2/H19* epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. *Diabetes*, 2012, 61: 1133–1142
- 15 Chen B, Du Y R, Zhu H, et al. Maternal inheritance of glucose intolerance via oocyte TET3 insufficiency. *Nature*, 2022, 605: 761–766
- 16 Kawamura Y K, Peters A H F M. Maternal enzyme reprograms paternal DNA for healthy offspring. *Nature*, 2022, 605: 621–622
- 17 Yan W, Bartolomei M S. Hyperglycemia-induced TET3 insufficiency is responsible for maternal transmission of glucose intolerance. *Biol Reprod*, 2022, 107: 676–678
- 18 Fan J X. The origins and development of the Healthy Life Trajectory Programme: a community-family-mother-infant multidimensional interventions for overweight and obesity in children (in Chinese). *J Clin Paediatr*, 2024, 42: 768–773 [范建霞. 健康生命轨迹计划缘起与发展: 社区-家庭-母婴多层儿童超重与肥胖干预研究队列. 临床儿科杂志, 2024, 42: 768–773]
- 19 Wang Y, Li R, Yang R, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional *in-vitro* fertilisation for couples with infertility with non-severe male factor: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2024, 403: 924–934
- 20 Stevenson R E, Hall J G, Everman D B, et al., eds. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press, 2015
- 21 Chen S, Wang L, Chen L, et al. A novel preimplantation genetic testing strategy for a subtelomeric genetic disorder: a case study. *Genes Dis*, 2023, 11: 101014
- 22 Zhao H, Li Y, He L, et al. *In vivo* AAV-CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2020, 141: 67–79

- 23 Xu N, Shi W, Cao X, et al. Preimplantation genetic testing (PGT) and prenatal diagnosis of Schaaf-Yang Syndrome: a report of three families and a research on genotype–phenotype correlations. [J Clin Med](#), 2023, 12: 1688
- 24 Pan J, Li J, Chen S, et al. Living birth following preimplantation genetic testing for monogenic disorders to prevent low-level germline mosaicism related Nicolaides–Baraitser syndrome. [Front Genet](#), 2022, 13: 989041
- 25 Zhang J, Li J, Saucier JB, et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA. *Nat Med*, 2019, 25: 439–447. Epub 2019 Jan 28. Erratum in: *Nat Med*, 2019, 25: 701–702
- 26 Xu C, Li J, Chen S, et al. Genetic deconvolution of fetal and maternal cell-free DNA in maternal plasma enables next-generation non-invasive prenatal screening. [Cell Discov](#), 2022, 8: 109
- 27 Zhang J, Wu Y, Chen S, et al. Prospective prenatal cell-free DNA screening for genetic conditions of heterogenous etiologies. [Nat Med](#), 2024, 30: 470–479