

研究表明：细胞因子IL-35分泌异常可导致原因不明习惯性流产

山大二院专家发现其免疫机制

医界视点

□记者 王凯 胡磊
通讯员 任秀 王厚江 报道

本报济南讯 近日，山东大学第二医院毛海婷教授团队原创研究论文“人胎盘滋养细胞通过表达IL-35和介导iTR35转化促进母胎耐受的形成”在《自然》杂志子刊《自然通讯》(《Nature Communications》)(五年影响因子13.811)在线发表，揭示引发原因不明习惯性流产的免疫表达机制，并获得部分临床和动物实验证实，为这一疾病的精准治疗提供了全新思路和策略。

母胎免疫耐受作为传统免疫学原理的唯一例外，一直是生殖免疫学界备受关注的焦点问题。母体免疫系统“识别”非同种异体的胎儿，建立免疫耐受的机制是保障妊娠成功的关键。为维持成功的妊娠，母-胎界

面的细胞和细胞因子必须协同作用以诱导免疫耐受。然而，这种独特的免疫行为背后的复杂调控机制尚未充分揭示。

研究结果显示，胚胎滋养细胞分泌的白细胞介素-35(IL-35)在维持母胎耐受性方面发挥着重要作用，滋养细胞IL-35分泌异常是导致原因不明习惯性流产的一个重要原因。在免疫学上，胚胎相对于母体被认为是一种同种异体移植体，要驻留在具有免疫能力的母体内，则需要母体免疫系统的耐受，才能维持成功的妊娠。胎儿来源的滋养细胞也可表达和分泌抑制性细胞因子IL-35，并通过分泌IL-35来抑制母胎界面微环境中母体来源的效应性T细胞增殖，并诱导TR35细胞的产生。胎儿来源IL-35的分泌可以使人体最重要的免疫细胞——T细胞的防御功能受到抑制，不再对胎儿细胞产生攻击或杀伤作用，从而有助于母胎局部免疫耐受微环境的建立和维持，使母胎保持一种和平共处的状态，直到分娩。

临床研究发现，妊娠早期孕妇外周血中IL-35的水平明显高于年龄匹配的非孕健康对照组；而且IL-35在人原代滋养层细胞和

滋养细胞系HTR8中均呈阳性表达，从而进一步证实妊娠早期滋养细胞能够表达和分泌免疫抑制细胞因子IL-35。滋养细胞中IL-35的产生减少和iTR35细胞数量的降低是导致母胎免疫失衡和自然流产的重要原因。滋养细胞分泌的IL-35过多，会导致母体局部免疫细胞活性增加，对胎儿滋养细胞的排斥与杀伤作用增大，最终致使自然流产的发生。

动物实验表明，细胞因子IL-35的数量减少与免疫性自然流产的发生密切相关。研究人员将免疫性自然流产的雌鼠和正常妊娠的雌鼠作为实验对象进行对照研究。比较了两组雌鼠胎盘组织中IL-35的表达，发现与正常妊娠小鼠相比，免疫性自然流产小鼠胎盘的IL-35和iTR35细胞水平均明显低于正常妊娠组。为评估IL-35对免疫性自然流产的雌鼠的治疗效果，研究人员对一部分自然流产的雌鼠注射外源性IL-35，而对另一部分自然流产的雌鼠注射磷酸盐缓冲液。结果证实，外源性IL-35治疗可诱导iTR35细胞的产生，阻止自发性流产的发生。本研究也对滋养细胞来源IL-35诱导的T细胞的抑制表

型、细胞因子表达谱和调控机制进行了深入解析。

原因不明习惯性流产是妇产科中较难处理的疾病，直接影响患者的生殖健康。据毛海婷教授介绍，导致习惯性流产的原因有很多，但一半以上都是原因不明的习惯性流产。既往研究证实，大部分原因不明的习惯性流产都与免疫因素有关，胎儿与母体存在着免疫对抗和平衡，一旦母、胎发生免疫不协调，往往引起母体对胎儿的排斥而导致流产的发生。由于对免疫因素引起的习惯性流产病因不清，目前临床上仍然没有很有效的治疗和干预措施。

该项研究成果一方面揭示了独特的母-胎界面免疫耐受机制，另一方面从免疫学的角度，为临床原因不明习惯性流产的预防及精准治疗提供了新的靶点，对治疗中的药物选择具有重要意义，同时给患者带来了新的希望。

此外，该研究也为其他免疫微环境，如肿瘤免疫微环境中相关耐受机制的研究提供了新的思路。目前，该课题组正进一步探索IL-35在肿瘤微环境中的诱导作用。

连续7年无本地病例 通过国家终审评估

山东正式消除疟疾本地感染病例

□记者 李振
通讯员 高晖 刘晓侠 报道

本报济南讯 山东疾病防控工作迎来里程碑式事件。9月27日上午举行的山东省消除疟疾终审评估反馈会上，国家卫生健康委疾控局副局长贺青华宣布：山东省通过国家消除疟疾省级终审评估，标志着我省正式消

除疟疾本地感染病例。

疟疾是经蚊叮咬或输入带疟原虫者的血液而感染疟原虫所引起的虫媒传染病，俗称“打摆子”。我省曾是全国疟疾高发省份之一，于二十世纪六七十年代出现过两次爆发流行，年最高发病人数400多万。经过几十年大力防治，疟疾发病率逐年降低，1988

年率先达到国家基本消灭疟疾标准，此后疟疾发病率一直控制在1/10万以下。

2010年以来，我省全面启动消除疟疾工作，自2012年报告最后一例本地感染疟疾病例后，已连续7年无本地感染的疟疾病例报告。

专家表示，我省属东部沿海省份，国际

交往频繁，境外疟疾病人输入而引起本地传播的风险依然存在，输入病例的发现诊断和治疗工作仍然十分繁重。下一步，我省将完善和落实疟疾防控策略和措施，建立消除疟疾本地感染的长效机制，防止输入性疟疾在我省发生继发传播危害，巩固疟疾消除成果。



□王凯 甄再斌 报道
今年以来，枣庄市薛城区陶庄镇从解决因病致贫家庭入手，充分利用卫生院的资源优势，开展健康扶贫，共为大病99人、慢性病65人的贫困家庭入户免费会诊并拿出治疗方案，彻底解决因病返贫问题。

省中医院获全国第二批 静脉血栓防治中心 优秀单位荣誉称号

□通讯员 刘欣 记者 王凯 报道

本报济南讯 近日，省中医院荣获全国第二批静脉血栓防治中心优秀单位荣誉称号，成为目前全国唯一获此殊荣的中医院。据省中医院副院长贾新华介绍，医院专门成立院内VTE(静脉血栓栓塞症)防治管理委员会，院内VTE三级防控体系，建立健全VTE防控相关管理制度及应急预案，先后组织两轮VTE巡讲，覆盖全院所有科室，积极利用多种途径开展宣教工作，将VTE防控管理纳入科室绩效管理。医院VTE风险评估率、出血风险评估率、预防措施实施率等指标不断提升，同时医院相关性VTE发生率、致死性肺栓塞发生率呈下降趋势。



□赵梅 阮利红
王凯 报道

近日，济南市中心医院产科进行羊水栓塞和新生儿窒息复苏技术演练，让医护人员了解并掌握羊水栓塞正确的抢救流程，掌握新生儿窒息复苏技能，提高快速反应能力，强化配合协同，使抢救更加严谨规范。

山东大学齐鲁医院脑科学团队在胶质瘤癌基因研究获新突破

□陈安静 丁凯凯 王凯 报道

本报济南讯 近日，山东大学齐鲁医院、脑与类脑科学研究院李新钢、王剑课题组在《自然》杂志子刊《Oncogene》上发表研究论文，揭示癌基因调控胶质瘤发展通路，并阐明信号通路在癌症中失调的分子机制，为胶质瘤开发靶向治疗方案提供了新思路。

USP39属于去泛素化蛋白家族，作为剪切复合物的一员，参与mRNA剪接的调控。

研究人员通过转染一系列双荧光素酶报告基因系统检测USP39敲减后对7条经典癌基因通路的影响，找到Hippo通路转录共激活因子TAZ；随后，又通过设计特异性的引物，揭示USP39通过促进TAZ mRNA的成熟促进胶质瘤恶性进展。研究还首次报道PMEPA1a蛋白在胶质瘤中高表达，并能促进胶质瘤恶性进展。随后利用免疫共沉淀-质谱分析技术，揭示PMEPA1a通过募集泛素连接酶

NEDD4，导致了Hippo通路上游激酶LATS1的蛋白降解，从而引起Hippo通路沉默，最终促进胶质瘤的生长和侵袭等恶性生物学行为。

研究揭示USP39和PMEPA1a在胶质瘤细胞中发挥作用的具体机制，以及Hippo通路在胶质瘤发生进展中的关键地位，为寻找有效杀伤胶质瘤细胞的治疗靶点和临床治疗提供了新的理论支持。

标准不统一制约了大数据应用的效率和准度

统一整合为医疗健康大数据发展插上翅膀

□本报实习生 任秀
本报记者 李振
本报通讯员 高咏梅

96家医院、3200余家基层医疗卫生机构及21个与健康相关部门数据总量达187TB，济南将如何更有效地利用搜集起来的海量医疗健康大数据，更好地服务于人民群众？医疗健康大数据探索应用发达地区又有哪些理念与探索能够与山东实践碰撞出火花？10月10日召开的第九届副省级城市卫生健康信息化工作研讨会上，来自省内外的专家学者就此话题展开讨论，医疗健康大数据的统一与整合成为专家的共识。

医疗健康大数据的收集利用方面，上海走在全国前列。上海申康医院发展中心联中心主任何萍介绍，截至目前，该中心已收录患者就诊记录数据量达到PB级，是迄今为止全国最大样本量的医疗数据。但海量数据的应用还存在许多限制，标准不统一就是其中之一。“医院代码、科室代码、医生代码都不一样，电子病历标准不统一，临床用语不规范等问题突出。”何萍坦言。

数据处理中常遇到“同名不同名”现象，比如食管癌和食道癌、阑尾炎和盲肠炎等，不同医生给出了不同的描述，导致数据分析和挖掘的结果也不一样，制约了大数据应用的效率和准度。此外，数据质量管理、信息集成能力、数据安全意识和与管理等方面还与理想状态存在相当差距，支撑临床科研大数据分析的能力不足，影响了大数据分析的准确度。

以医疗健康大数据驱动医疗卫生事业变革，必须以标准的统一为前提。专家表示，去年国家卫生健康委发布的《国家健康医疗大数据标准、安全和服务办法(试行)》能够加快实践应用，尽快建立统一的临床用语和规范可用的医疗健康大数据，为医疗健康大数据发展插上翅膀。

江苏省卫生健康统计信息中心工程师唐凯从与互联网医疗服务供给侧出发，提出通过整合全民健康信息平台数据，发掘“互联网+医疗健康”更多深度应用的想法。唐凯表示，目前来看，电子身份认证、医疗信息服务、消息通知服务、视频服务以及支付服务存在较为显著的碎片化现象。比如同样是提供远程视频会诊服务，不同的运营商、互联网企业提供的接口、域名、技术标准规范各不相同，集成到统一的信息平台难度高，未来应以视频产品为依托，构建区域内

统一的视频服务。

精准有力的政策支持是银川探索“互联网+医疗健康”的成功经验之一。“银川市地处西部，相对于一线城市，医疗水平存在较大差距。”银川市第一人民医院信息科主任袁芳表示。政策引领，为银川医疗卫生事业的提档升级和“互联网+医疗健康”产业发展开辟了空间。仅2016年、2017年两年时间，银川市就出台了包括《银川互联网医疗机构监督管理制度》等在内的10部政策法规，吸引了来自香港、360健康、春雨医生等31家全国互联网健康企业落地，使得银川迅速完成从医疗健康资源洼地向国内首家全国专家远程会诊中心的华丽蜕变。对于全国首家国家健康医疗大数据北方中心及产业园建设授权试点市的济南来说，未来做强健康医疗大数据产业，银川的这一经验或许具有一定借鉴意义。

“健康济南”APP上线

济南市民可在手机上调阅

本人电子健康档案和就诊记录

□实习生 任秀 记者 李振
通讯员 高咏梅 报道

本报济南讯 日前于济南举行的第九届副省级城市卫生健康信息化工作研讨会上，济南市推出“健康济南”APP。该应用程序上线后，将成为全市卫生健康行业提供互联网服务的统一入口。市民可通过这一程序轻松进行线上建档、预约挂号、诊间缴费、线上充值、线上退余额、检验检查报告查询等。目前，全市37家医疗机构已陆续接入该程序，其中22家已开通预约挂号功能，20家开通线上建档功能。此外，孕产妇还可利用该程序自助建立母子健康手册，调阅本人在全市各相关机构(暂未覆盖莱芜区、钢城区、莱芜高新区)的母婴健康信息。

据悉，“健康济南”APP将整合辖区各级各类医疗卫生资源，为市民基层看病就医提供便利。目前已梳理完成11个县区基层医疗卫生机构和15家医院的全量数据，具备了面向居民本人开放电子健康档案和就诊记录的条件。7个县区(历城、市中、槐荫、济阳、长清、高新、天桥)的1551所基层医疗卫生机构集中实现了家庭医生线上签约服务。

济南启动

首届“泉城最美药师”评选

□记者 李振 报道

本报济南讯 近日，济南市首届朗生杯“泉城最美药师”“金牌服务明星”和“十佳示范药店”评选活动启动。

此次评选由济南市药品流通行业协会和济南药学会共同发起，将从全市药品生产、流通、医疗单位的药师中评选30名“泉城最美药师”和10名“金牌服务明星”，在全市零售药店中评选“十佳示范药店”。

评选采取网络投票与专家评审相结合的方式。截至目前，全市已有138名药师和155家药店报名参选。评选结果将于11月中旬公布。

济南市中心医院成为

国家消化道早癌防治中心

联盟成员单位

□通讯员 赵梅 朱靖宇 记者 王凯 报道

本报济南讯 近日，济南市中心医院获批成为国家消化道早癌防治中心联盟(GECA,以下简称:联盟)单位。

联盟是由国家消化内镜质控中心、国家消化系统疾病临床医学研究中心、中国医师协会内镜医师分会等7家单位联合批准成立的全国性交流平台，旨在规范消化内镜诊疗工作，提高消化道肿瘤防治水平，推进消化道肿瘤筛查、早诊、早治防控体系的建立。

联盟给人民群众提供科学合理的筛查方案、准确快速的诊断方案、行之有效的治疗方案，并通过量化评估定期分析各项指标，持续改进，开展医务人员规范化培训，打造全国学术交流平台。加入联盟，从就诊病人问卷调查、血清检测、内镜精查、病理检查、精准治疗到病人随访，全程监控，进一步提升管理水平和医疗质量，发现一例早癌，拯救一个患者，幸福一个家庭。

青岛：中医门诊优势病种

纳入日间病房医保结算管理

□记者 李振 通讯员 肖海清 报道

本报青岛讯 记者从青岛市卫健委获悉，该市选择部分中医优势特色突出、临床疗效确切、治疗风险较小、治疗费用低廉、临床路径明晰的门诊优势病种，纳入日间病房医保结算管理。截至目前，16个试点病种累计为患者节约费用1152万元，节约医保基金1665万元。

据了解，自2014年起，青岛市卫健委会同医保、发改等有关部门选择灼口综合征、口糜、重度牙周炎3个西医治疗效果不佳的中医门诊优势病种纳入统筹支付范围并开展日间病房管理试点。纳入日间病房医保结算管理的病种，治疗费实行限额结算，城镇参保职工和参保居民个人分别负担25%、35%，其余由医保统筹基金支付。参保人入住日间病房，不计算个人年度内住院次数，不占用个人年度医保内支付金额。医保部门对定点医院日间病房发生的治疗费用另行列支，不占用医院年度医保统筹总额。

今年，日间病房医保结算管理的病种又增加了痛经、便秘病、咳嗽病、面痛病等，试点医院门诊人次、住院人次和医疗收入均稳步增长，均次费用增长率降低30%以上。

全国孕妇学校老师授课竞赛举办

济南市妇幼保健院夺冠

□通讯员 董自清 记者 李振 报道

本报济南讯 在日前举行的全国第四届孕妇学校老师授课竞赛中，来自济南市妇幼保健院的产科护士长赵艺敏以总分101.5的成绩荣获第一名。

据了解，济南市妇幼保健院长期以来注重孕妇学校建设，为广大孕产妇进行公益性母婴孕产知识的普及宣教，如今已成为全市乃至全省重要的孕产期健康教育、保障母婴健康重要阵地。

高密市人民医院

以人才提升核心竞争力

□赵公水 王润海 郭文思 王凯 报道

本报高密讯 今年以来，高密市人民医院多措并举加强人才队伍建设，提升医院核心竞争力和诊疗服务水平。

以人才驱动创新，以人才促进发展。“招才引智”借势北京、上海等知名高密籍医学人才，打造高端人才引进平台，引进名院名科专家团队；“优青人才”选培计划，遴选优秀青年医师作为学科建设后备军重点培养；“走出去”培训，分批组织职能科室主任赴省内外医院学习先进管理和业务经验；外请19位医院管理、学科建设、文化宣传等方面的专家为职工培训，共培训5500余人次，医院综合实力明显提升。