

浙江建成全国最大的省级共享血小板基因库 破解“输注无效”的基因密钥

本报记者 林晓晖 通讯员 罗建根

血液是“生命之河”，供养着人体全部器官的正常运转。具有止血、凝血功能的小血小板，就成为临床医疗救治中不可替代的重要资源。

日前，全国血小板管理与应用大会在浙江召开，主题为“血小板全流程精准输血的现代化先行探索”。会上，浙江省血液中心发布打造血小板基因库的最新进展——至2023年底，浙江省共享血小板基因库入库献血者基因数据达78073人份，建成全国最大的省级共享血小板基因库。

从最初的全血输血到成分输血，如今的精准输血，血液从更小的分子层面进行精准分型、匹配。浙江省血液中心党委书记、主任胡伟说，血小板基因库是破解血小板“输注无效”等临床医学难题的一把密钥，也是对宝贵血液资源的珍视和优化利用。

从一周到两天 抢跑生命时间

临床医生在电脑上一键发起，经由临床输血服务信息平台，一份血液配型申请单旋即传送到了浙江省血液中心输血医学研究所的实验室。

电子配型、抗体检测、制备供应科发放对应的小血小板成品，医院进行输注效果评价反馈……如今，完成一次血小板配型只需要1-2天，24小时内提供精准配合血小板比例达到61%。

而在过去，一个精准检测周期大概需要5个工作日，甚至更长，大大占用了患者的输血等待时间。

血小板的配型，似乎听来有些陌生。关于输血，我们熟知的通常是根据红细胞表面同族抗原的差别分类，主要有ABO和Rh系统血型。一般情况下，患者进行同血型输注即可，当严重出血、危及生命时，血小板输注是治疗各种因血小板减少引起的出血性疾病最有效治疗措施。

问题的源头在于，如红细胞分类一样，血小板也有自身的特异性血型系统，并且比红细胞分类更复杂。

浙江省血液中心输血医学研究所所长章伟介绍，血小板上存在红细胞血型抗原、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, 简称HLA)、血小板抗原(human platelet antigen, 简称HPA)和CD36抗原等。不同个体间血小板上的抗原表面存在差异，反复输注血小板，接触同种异型抗原的次数越多，刺激机体产生抗体的种类和数量也就越多。

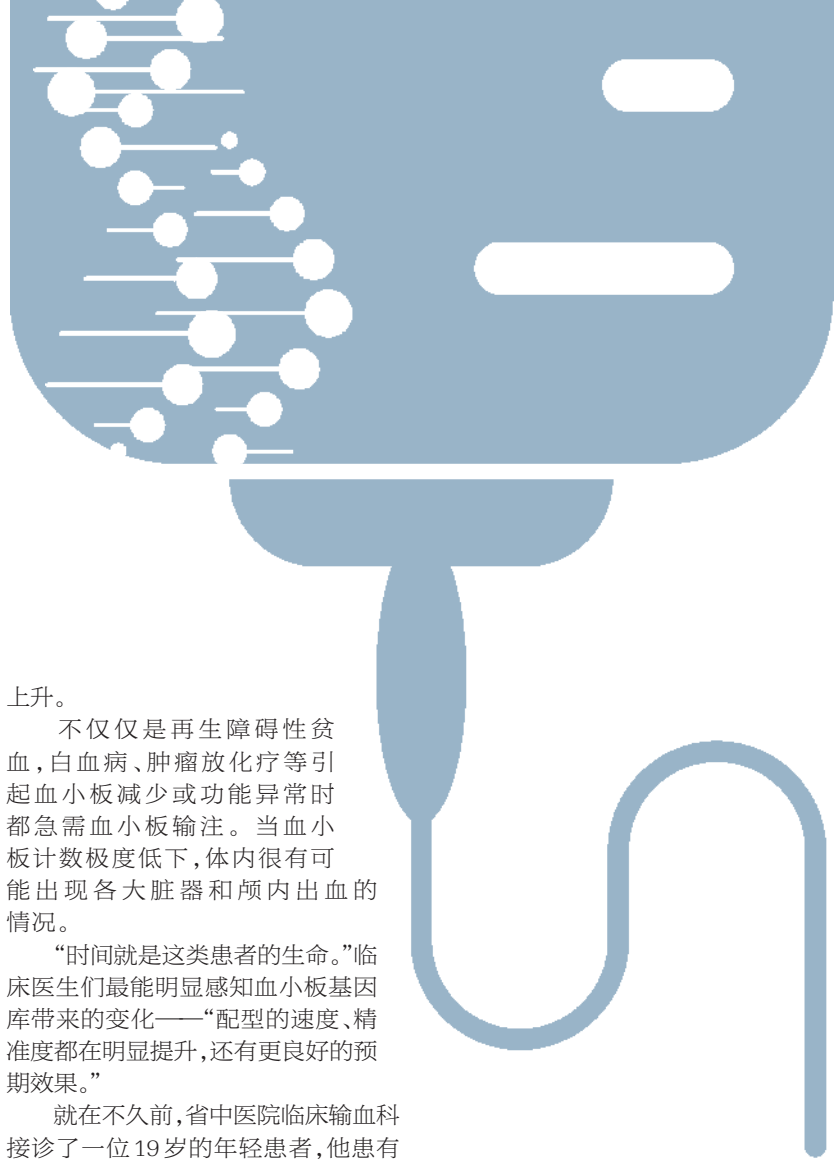
这些抗体作用下，免疫系统直接把输注的血小板当成外来物质“消灭”了，就可能引起免疫性血小板输注无效，这也一直是临床治疗的难点。

浙江省中医院血液内科是国家中医血液病临床(再生障碍性贫血)研究基地，平均每月都有100多张血液配型申请单从这里发出，临床输血科王医师经常遇到血小板输注无效的患者。

王女士确诊再生障碍性贫血17年，每周要输注一次血小板。“如果不进行输注，当血小板计数只有 $10 \times 10^9/L$ 上下，相当于只有正常人的十分之一。我们向省血液中心发起配型申请后，第二天就得到了配型结果。”王医师展示了一张患者的血小板计数趋势图，可以明显看到，接受精准配型的血液输注后，原先日趋走低的计数线开始缓慢



浙江省血液中心科研人员正在实验室内进行血小板基因检测。 浙江省血液中心 供图



上升。不仅仅是再生障碍性贫血，白血病、肿瘤化疗等引起血小板减少或功能异常时都急需血小板输注。当血小板计数极度低下，体内很有可能出现各大脏器和颅内出血的情况。

“时间就是这类患者的生命。”临床医生们最能明显感知血小板基因库带来的变化——“配型的速度、精准度都在明显提升，还有更良好的预期效果。”

就在不久前，省中医院临床输血科接诊了一位19岁的年轻患者，他患有急性淋巴细胞白血病，“一开始输注普通的小血小板，一直没有效果，计数还在持续下降。”直到省血液中心对他进行HLA和HPA等基因分型和抗体检测，根据结果送来了精准配型的“救命血”才转危为安。

省中医院临床输血科周医生告诉记者，在医学上，通常以血小板校正计数增量(CCI)计算进行血小板输注的效果评价。现在，经过计算，患者的血小板计数能够维持在 $30-40 \times 10^9/L$ 上下，这是一个很理想的状态，病情稳定之后，他便能够进行骨髓移植等后续治疗。

“如果不采取精准配型，封闭抗体治疗效果不好，而使用生物制剂费用高昂。”周医生补充，通过血小板基因检

测，找到与患者HLA和HPA抗体相容的血小板，它们之间互相“不对抗”了，才能有效提升患者体内的血小板数量。综合来看，这是最安全有效也是性价比最高的救治手段。

从“盲筛”到“点对点” 基因检测精准配型

临床救治争分夺秒，而这争抢来的每一分秒换算在科研上都是以年为计的漫长征途。

2010年，浙江省血液中心正式筹建血小板基因库，在此之前，血小板的配型通常是在茫茫大海中“盲筛”，耗时耗力。

“我们将固定血小板捐献者的血样DNA低温长期保存，将他们的HLA、HPA基因型建成数据库，为患者血小板配型提供信息。”章伟介绍，血小板的保存期只有5天，而成分献血者的间隔期为14天。如果对应的患者大约7天就需输注一次血小板的话，当其中一位适合的献血者间隔期未到时，就需要多个基因配合的献血者提供血小板。

“只有更多献血者的加入、建立更大规模的血小板基因数据库，才能保障更多患者的临床救治需求。”章伟回忆，漫长的扩容工作由此起步。

单个血小板基因库容量有限，浙江省血液中心从2019年开始尝试开展全省血小板基因库共享工作，牵头成立了国内首个省域范围的血小板基因库协作组，联动起省中心及多个地市的12家血站。

在解决数据量不足的同时，省血液中心输血医学研究所跟随国际前沿探索，更新检测技术和方法。

又一批装有血液样本的试管送入了位于浙江省血液中心的HLA高分辨分型确认实验室。在这里，它们将历经DNA提取、扩增、测序等多个复杂环节，精确到DNA位点，得出“点对点”匹配程度的数据。

“我们率先采用三代基因组测序技术，相对较短的读取时间和同时完成上万个乃至数百万个模板或片段测序。”章伟介绍，浙江省血液中心科研团队也设计出了“探针杂交”的新方法，这更是提速的关键。

原先进行HPA和HLA抗原系统的基因检测需要分别进行基因扩增，相当于做两次实验。所谓“探针杂交”法，通俗而言，就是设计一段巧妙的DNA序列。根据碱基互补的原理，“探针杂交”法能够同时获取两个基因，实现基因的同步扩增，更大程度上节约了操作



经血小板基因库精准配型后，患者输注血小板。 浙江省血液中心 供图

浙里发现

中国科研团队发现成体肺泡干细胞再生起源

寻找肺里的“修补匠”

本报记者 何冬健 通讯员 薛雅文

当我们呼吸时，肺泡起着气体交换的作用。然而，肺炎、肺癌、肺纤维化等肺脏疾病，都会损伤人体这一重要组织，这就需要“新生”肺泡上皮干细胞来充当“修补匠”。在肺脏疾病中寻找新生肺泡上皮干细胞的再生来源，是科学家们致力解决的问题。

中国科学院大学杭州高等研究院、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心周斌教授团队发现了新生肺泡上皮干细胞的再生起源，为肺脏再生修复领域提供新技术和新方法。这一研究于近日发表在国际学术期刊《细胞》上。

什么是干细胞？用科学的语言来讲，干细胞就是一种具有自我更新和分化潜能特性的细胞，起始于生命的最初阶段受精卵。在成年人体内，把坏掉的组织修好是它主要的功能。

周斌介绍，肺泡上皮主要由两种上皮细胞组成：负责气体交换的I型肺泡上皮细胞(AT1细胞)和具有分化功能的II型肺泡上皮细胞(AT2细胞)，也就是主要的肺泡干细胞。在这里，肺像一棵倒着长的树，肺干细胞在树根——气管、支气管和肺泡的位置，它们能不断分化，最终长成一个个拥有23级分支气管和上亿个肺泡的树状结构。“在肺部损伤后，肺泡干细胞能否实现自我增殖，并顺利分化成I型肺泡上皮细胞，对于恢复肺功能非常关键。”周斌说。

以往有关新生AT2干细胞来源的研究，均依赖于传统单个基因标记的细胞示踪技术，即通过一段可遗传的编码荧光蛋白的DNA表达在特定细胞中，来追踪观察它的命运转变。周斌团队发现，传统技术会错误地将其

他细胞也打上标记，如位于肺脏支气管的棒状细胞(club细胞)，位于肺脏支气管与肺泡交界位置的支气管肺泡干细胞(BASCs)等，很容易干扰研究结果。

“简单说，以前我们用一个关键词去搜索海量信息，现在用两个不同的关键词，让搜索结果更准确。”周斌说，团队利用双同源重组酶介导的遗传谱系示踪新技术，最终实现了对AT1细胞、AT2细胞、club细胞和BASCs的特异性标记。这下好像狙击枪装上了瞄准镜，一下子就能精确命中靶心。

研究发现，AT1细胞已经是最终形态，它在肺损后不会转化为邻居AT2细胞。II型肺泡上皮细胞在自我更新外，还会来源于BASCs和club细胞，这就发现了新生肺泡上皮干

细胞的再生起源。

上述两类干细胞还具有不同的细胞分化路径。BASCs细胞可以“按需分化”。如果肺泡有损伤，这群干细胞就会变成AT1细胞和AT2细胞，进而恢复肺功能；如果支气管有损伤，这群干细胞就会变成支气管细胞。而当AT2细胞和BASCs的修复能力被抑制时，club细胞会被委以重任，成为

肺部干细胞的再生起源。

与此同时，浙江省血小板基因库配型策略也在不断完善。在搜寻环节，从最初的献血者招募和预约献血为主，改进为血小板成品库检索和锁定为主，在基因名库中搜寻到目标血小板之后，立即锁定、自动发放，一系列操作可以在当日完成。

经历数十年的样本扩容和技术耕耘，至2023年底，浙江省血液中心血小板基因库共完成献血者HLA-A/B位点基因数据入库24896人份，HPA-1~6/15/21位点基因数据入库3882人份，血小板CD36表型数据入库2808人份，建成了国内单库容量最大的血小板基因库。

从浙江到全国 智慧血库持续扩容

血小板基因库里的样本数量越多，患者得到有效救治的概率就越大。全国血小板管理与应用大会上，这一共识频频被提及。

“一家的力量毕竟有限，只有集多方力量共享共建，才能更好弥补单库容量不足的缺陷，更好满足临床救治需求。”胡伟说。

近年来，在全省血小板基因库协作组的工作基础上，浙江省的眼光放至全国。

2021年10月，浙江省血液中心牵头全国29家省级血液中心和地市中心血站，成立中国血小板基因数据库协作组，基本覆盖国内各大区域。同时，联合起国内数家省级血液中心、临床医院，以及中国造血干细胞捐献者资料库起草和出台中国输血协会团体标准《血小板配合性输注的献血者资料库建设规范》(T/CSBT 010—2021)，为这个基因库立下更长远、更规范的发展路径。

以秒为单位的搜寻过程、不断缩短的配型时长，一个庞大又聪明的“基因库”同样离不开信息化的基础支撑。

章伟告诉记者，浙江省血液中心自主研发，建设了浙江省血液管理信息系统BIS3.0血型参比模块，面向全省的采供血系统。和之前2.0版本相比，3.0系统在采供血全过程核查控制、物料和设备统一管理、采供血全过程监控等方面都有更多升级。

这个大模块下包括抗体检测、HLA、HPA、CD36等血小板基因库管理子模块，患者只要有基因分型结果，就可为中心血小板待检库、成品库中快速查找基因匹配的血小板，第一时间定向供应，还可以自主查阅报告、开具发票，离“用血服务不用跑”的目标更进一步。

可以预想的是，一个跨区域协作、共享共用的数字化血液平台逐渐成型。更多地区已有的和采集的血小板基因数据，都将合并录入这一系统中，实现更大范围内的比对配型和临床使用互联互通。

这是一次用专业输血科技构筑的生命堡垒的漫长实践，实现血小板献血者基因分型全覆盖仍有更长的路要走。

血液工作者、临床医生、爱心献血者合力之下，这把基因密钥不断打磨，让每一袋血液都能发挥出护佑生命的最大效能。

科技速递

我国科学家发现 哺乳动物“计时”奥秘

日升日落，不同时差，哺乳动物如何能感知一天的时刻变化？大脑如何计算时间？这一直是国际科学界研究的难点。北京大学科研团队通过研究发现，哺乳动物大脑深部脑区中名为“视交叉上核”(简称为SCN)的神经元集群，可通过众多神经元的“集体决策”计算时间，时间解码准确率可达99%。这一成果日前在线发表于国际权威期刊《细胞研究》。

北京大学国家生物医学成像科学中心主任程和平院士介绍，团队通过自主研发的双侧扫描双光子显微镜，首次实现SCN区域近万颗神经元跨昼夜的钙成像。研究发现，SCN中以钙脉冲为基本单元，可形成从秒到小时到近日周期的跨尺度钙信号，展示出潜在的时间编码能力。

同时，利用机器学习技术，团队又开发了基于SCN神经元钙信号的时间解码器，发现其解码准确率随着神经元数量的增加而显著提升。当随机组合来自同一SCN脑片的900个神经元时，时间解码准确率达99%，且所有神经元对于整体时间计算有着近乎均等的贡献，从而揭示出神经元群体在时间编码上的集体决策机制。

北京大学分子医学南京转化研究院喻菁博士表示，此次研究不仅是国际首次在系统水平上揭示SCN基于神经元集体决策机制的时间计算能力及机制，应用其中的大规模钙成像技术和深度学习方法也具有通用意义，为研究其他复杂神经网络集群工作原理提供了新思路。(据新华社)

我国3D打印贮箱 首次实现在轨应用

记者从航天科技集团六院获悉，天都二号通导技术试验卫星冷推系统工作正常，近日已为卫星绕月提供了高精度轨道姿态控制，标志着液氨冷气微推进系统在深空探测领域实现首次成功应用，同时标志着我国3D打印贮箱首次实现在轨应用。

天都二号推进分系统由航天科技集团六院801所研制，推进系统采用一体化成型3D打印铝合金贮箱，在我国首次实现在轨应用，该贮箱由801所和800所共同研制。

此次任务，推进系统创新性采用一体化模块设计方案，具有推力精度高、质量轻、成本低的特点。该种高度集成化的推进系统设计方案具有广阔的商业航天市场前景，为后续用于微小卫星批量生产和组网发射任务奠定了坚实基础。(据新华社)

形成长期记忆 可能需要“烧脑”

日前，美国爱因斯坦医学院研究人员在英国《自然》杂志刊发的新研究显示，小鼠实验表明在长期记忆形成过程中，部分脑细胞中的DNA会因外界刺激而损伤，并触发脑部炎症反应来修复，同时这类炎症反应有助巩固记忆。

研究说，大脑神经元炎症通常被认为是一件坏事，因为它可能会引发阿尔茨海默病、帕金森病等神经系统疾病。但新发现表明，大脑海马体某些神经元炎症对于形成持久记忆至关重要。

海马体一直被认为是大脑记忆的关键区域。研究发现，外界刺激会在某些海马体神经元中引发DNA损伤，为及时修复这些损伤，一系列炎症反应会被触发。这种损伤和修复的循环有助于小鼠形成长期的记忆集合。

实验中，研究人员通过在新环境给予小鼠短暂、温和的电击，使其形成对在这一环境中关于电击事件的记忆。在训练4天后，研究人员发现小鼠海马体的神经元中一些参与重要炎症信号通路的基因变得活跃，但训练3周后活跃度大大降低。

研究人员发现，一种名为TLR9的蛋白会引发对细胞内部漂浮的DNA片段的免疫反应，类似免疫细胞在防御来自入侵病原体的遗传物质时出现的炎症反应。在这种情况下，神经细胞不是对入侵者做出反应，而是对它们自己的DNA做出反应。TLR9在DNA断裂且难以修复的海马体神经元子集中最为活跃。当研究人员从小鼠体内删除编码TLR9蛋白的基因时，这些动物很难唤起有关训练的长期记忆。

研究人员还发现，阻断海马体神经元中的TLR9炎症通路不仅会阻止小鼠形成长期记忆，还会导致基因组严重不稳定。基因组不稳定被认为是衰老、癌症以及阿尔茨海默病等疾病的标志。(据新华社)

