



赵慧君

香港中文大学医学院化学病理学系教授

第九届中国青年女科学家奖评审会评语

在循环核酸及无创性产前诊断研究领域做了一系列重要研究工作。

任何准爸爸和准妈妈，都希望即将迎来的小宝宝健康、聪明，无论身体还是智力水平，都没有任何缺陷。于是，孕妇会接受着各种产前检测。“唐筛”就是其中之一（即唐氏综合征产前筛查）。

唐氏综合征是一种非常严重的遗传疾病，中国活产婴儿中该病发生率约 0.5‰~0.6‰，患儿往往在智力和语言方面存在较大障碍，体格发育落后，并可能伴有其他畸形症状。然而，对于这种遗传风险，目前常用的产前检测并不如人意。一般的“唐筛”是这样的：首先检测孕妇血液中某些标记物的浓度，计算出一个危险指数。如果这一数值较高，孕妇就要进一步做羊膜穿刺或绒毛检查，而这种侵入性检测有较大风险，平均每 200 例就会导致一例流产。再加上“唐筛”中，检测血液标记物时存在较高的假阳性（即有些没有唐氏综合征的胎儿，检测结果却是相反），导致许多胎儿并没有问题的孕妇，由于血液检测结果偏高而不得不接受侵入性检测，无端面临胎儿流产风险。

有没有一种更安全、更准确的方法呢？多年来，香港中文大学医学院的赵慧君教授和同事一直在探索新的检测方法，她们研究出利用母亲血浆来分析胎儿 DNA 的非侵入性检测技术，已经成功用于诊断胎儿是否患有唐氏综合征。新方法直接针对唐氏综合征的病理学特质，即患病胎儿基因组中多出的 21 号染色体，（相反，“唐筛”只检测唐氏症的相关表型特征），因此达到非常高的准确性，而假阳性检出率只有 1/1000，从而使 99.9% 的孕妇避免了侵入性检测带来的流产风险。

利用母亲血浆来分析胎儿 DNA，从而诊断胎儿是否患有唐氏综合征，这说起来容易做起来难，其中有许多技术挑战。首先，血浆中 DNA 含量很低，绝大多数来自母体的 DNA，胎儿 DNA 大约只有 10%，因此，唐氏综合征患儿的母亲血浆中，21 号染色体 DNA 的总量与正常水平的差异极小。目前，各种分子生物学方法都无法检测到如此微小的差别。赵慧君教授创造性地将近年出现的大规模平行测序技术用于 DNA 计数，由于每一轮测序可以检测到几百万至几十亿的基因序列，因此就可以非常精确地检测血浆中的 DNA 含量。

只有这一种技术还不行，因为一毫升母体血浆中的 DNA 含量并不高，检测结果在精确性上仍然达不到要求。面对这一难题，赵慧君教授又设计出新的随机测序法，不再针对特定基因序列，而是对 21 号染色体上的所有基因片断进行计数。因此，孕妇血浆中胎儿 21 号染色体上的所有 DNA 信息，都会被挖掘出来，从而极大地提高了检测灵敏度。如今，这种非侵入性检测技术已经成功用于多种遗传疾病的产前诊断，在中国香港、美国以及欧洲多个国家，新技术已经在临床上应用。

不过，该技术的成本还很高，每一个样本的检测成本高达几千元，对于大多数普通家庭

来说还是承受不起，这也限制了新技术的推广和普及。赵慧君和她的团队还在努力，希望通过技术改良，使检测成本大幅下降。成本下降后，赵慧君还希望将技术应用在其他遗传病上，如地中海贫血症，让这种安全、准确的非侵入检测技术得到更大规模的应用。

赵慧君从小便对侦探小说特别感兴趣，她认为，科学研究其实就是一个侦探推理的过程，从病人的病症、化验报告中一点点分析，找寻到病症的源头，看起来再高深的研究也可以拆分成一小块一小块来解决。在生活中，她同时扮演着医生、科学家、教授和母亲等多个角色，但她非常享受这种充实的生活。在工作中做到尽善尽美的同时，赵慧君在家中事务上也样样亲力亲为，跟普通母亲一样做饭、洗衣，检查女儿的学习进度，每天早上给她们挑衣服、梳头发。她认为，工作之于家庭，或者家庭之于工作，都是调节剂。只要有假期，赵慧君就会和一家人去旅行，和女儿们一起体会世界的奥妙。

给青年人的寄语：“不要埋没了自己的求知欲，不要低估了自己的能力，只有不断探索未知，一步一步地挖掘每个问题背后的答案，未知的领域就是你开创未来的疆土。”