专家述评

个体化医学-从“疾病医学”向“健康医学”转化的必经之路

王琪

作者单位:116023 辽宁省,大连医科大学附属二院呼吸内科

世界卫生组织提出,21 世纪的医学将从“疾病医学”向“健康医学”转变,从群体治疗向个体治疗发展。近年来,个体化治疗的思想正逐步渗入到医学临床实践中。个体化医学的提出顺应了医学发展的时代需求,不仅有助于实现医学治愈疾病的基本目标,更有助于医学向预防医学及提高人类健康水平方向发展。

1 个体化医学的产生及特性

所谓个体化医学是指在检测个体基因差别性基础上,预测疾病的易感性,对疾病进行特异性诊断,评估药物的反应性,并在此基础上为患病个体制定特异性的综合治疗方案,真正做到因人施治。

个体化医学的始动因素是人类基因组计划的顺利完成。基因组 DNA 是决定生物体各种生理、病理性状的物质基础。人类众多个体基因组序列的一致性高达 99.9%以上,体现了人类基因的共性,而基因序列的差异仅占 0.1%。但正是由于这一微小的差别,决定了不同个体间生命特征的差异性。每一个体都具有独一无二的遗传学特征或者说是基因表型,甚至在近亲之间这些特征也会有很大差别,包括个体的生命表现及对周围环境的反应等,如对疾病的易感性、临床表现的多样性以及对治疗药物的反应性等。这种基因组中决定个体差异的部分被称作单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP)[1,2]。SNP 比其它的遗传标记物更能揭示人类不同个体间生物活性物质的功能及效应存在差异的本质。SNP 标记的确立,将与现有的遗传标记物结合,从而加速检验医学从表型诊断向基因型诊断的过渡。

2 个体化医学的发展现状

个体化医学主要包括疾病风险预测和个体化治疗两个方面。目前,个体化医学在国外发展较为强劲,从疾病易感基因的检测到疾病的筛查,从疾病的诊断到预后的判断,从药物遗传学到临床用药等诸多方面均渗透了个体化医学的思想,形成了一套较完整的体系。特别是随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学研究的深入,更为这一新的医学模式的开展提供了保障。

首先,易感基因的检测目前正引起越来越多的关注。通过检测疾病易感基因可以做到早期预防及风险评估等。例如,研究[3-5]发现,BRCA 基因突变,MLH1、MSH2 基因突变以及 TP53、OGG1 基因多态性检测,可分别预测患乳腺癌、结肠癌、肺癌的风险;外周血 SPARC 蛋白水平升高预示患者可能发展为急性冠脉综合症心肌梗死状态[6]。其次,在疾病筛查和诊断方面,可以通过淋巴细胞 DNA 芯片微阵列来诊断淋巴瘤[7];也可以通过检测 HPV 的基因型来筛查宫颈癌[8]。再次,个体化医学在疾病的预后评估方面也具有重要作用。如 MammaPrint 和 OncotypeDX 检测早已被国外作为乳腺癌预后的评估指标[9,10],B 型钠尿肽和 C 反应蛋白等已广泛用于急性冠脉综合症的预后评估。最后,药物遗传学方面,个体化医学的研究十分迅猛。单克隆抗体药物曲妥珠单抗可用于人表皮生长因子受体 HER2 阳性的乳腺癌患者,并使之从中受益[11];人 β_2 肾上腺素能受体第 16 位氨基酸残基的差异,是决定沙丁胺醇等支气管扩张药物疗效的主要因素[12]。

近几年,我国个体化医学研究也取得了喜人的成果,研究领域包括高血压、冠心病、糖尿病、神经系统疾病以及肿瘤基因多态性等多个方面,其临床应用方面也从国外主要注重易感性筛查发展到疾病表型关联的探讨。例如,关于“EGFR 基因突变的非小细胞肺癌患者应用吉非替尼疗效优于传统化疗”的研究成果[13],就是由我国肿瘤学家组织亚洲多个国家研究人员共同完成的,这一成果标示着我国临床肿瘤学研究已经达到世界先进水平。虽然,从总体上讲,我们的研究手段、研究水平与国外相近,但规模多偏小,且样本数不足,操作上欠规范,尚存在很大的发展空间。

3 个体化检测在个体化医学中的作用

医学检验是临床诊断的重要手段,而个体化检测是实现个体化医疗的重要保证。随着检验医学对取材于个体样本生物资料库的需求不断增加,需要更多地采集人体的体液或者组织标本,以便通过对特异性的生物原料的检测,为疾病风险和药物的反应性预测提供有效指导。当然,个体化检验的发展依赖于分子生物学技术的不断进步,特别是 PCR、生物

芯片(DNA 芯片、蛋白芯片、芯片实验室)、蛋白质组以及质谱、色谱技术的应用,这些技术使过去临床检验工作中难以解决的问题大部分都迎刃而解。

目前,个体化检测的手段主要有全基因组分析、蛋白质组学分析以及代谢组学分析等。相比之下,全基因组分析更容易操作,已被广泛采用。近年来,全基因组关联研究(genome-wide association analysis, GWAS)已成为研究人体 SNP 的重要工具,推动了个体化检测的飞速发展。国外许多研究机构和医院已经将 GWAS 应用于诸如上面提到的肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等方面,在寻找易感基因以及疾病预防保健方面凸显优势[3,14,15]。此外,多种分子生物学技术还可用于 SNP 检测。例如,利用 DNA 芯片技术可以完成肿瘤相关基因的 SNP 检测[16];利用微芯片电泳技术来检测 P53 抑制基因的 SNP[17];罗氏诊断公司的 Amplichip CYP450 检测系统和 Illumina 公司的人 Hap550 SNP 芯片等先进技术也为个体化检测提供了支持。

个体化检测不仅使人类肿瘤等重大疾病的早期发现和诊断成为可能,且在现代技术支持下的快速、准确的临床检验,也使临床药物治疗更加合理、有效。例如,采用罗氏公司的 Amplichip CYP450 检测系统,可以检测患者细胞色素氧化酶 P450 (CYP450) 基因型和表型分类并据此预测其代谢水平,指导临床用药[18];检测血红细胞巯基嘌呤甲基转移酶活性可以指导硫唑嘌呤的用量[19]。目前,我国基于 SNP 的药物研究也有重大发展和突破。如潘欣等[20]研究发现了乳腺癌患者 CUEDC2 诱导耐药的全新分子机制,Wang 等[21]联手我国多家医院和科研机构采用 GWAS 技术,率先发现了汉族人群 6p24.1 这个冠心病全新易感基因位点,并由此预测该位点突变者罹患冠心病的风险比普通人高出 50%。可见,基于 SNP 的个体化检测在个体化医学中发挥着核心指导作用。

4 个体化医学展望

个体化医学要成为现实,不仅取决于人体基因组的测定和 SNP 的分析,同时,也取决于基因变异与疾病和药物治疗的关联性分析、疾病遗传性标记的识别和判定、以及药物基因组的分析和应用等,需要各方面共同努力。医生要不断了解疾病发生的机制,并能够根据患者的基因型选择特定药物和最佳剂量;患者要愿意做基因型和表型的相关检测并掌握合理用药的有关知识;政府要建立有关方针,鼓励和督促安全有效药物的研发等等。总之,个体化医学的形成是建立在基因组学、蛋白质组学等分子生物学技术发展的基础上,而推进个体化医学的进程还需要检验医学、生物信息学,药物遗传学,药理基因组学等多个交叉学科的共同发展来实现。在不远的将来,患者就医时只要随身携带一张智能卡,上面除了姓名、性别、年龄及生活史等常规资料外,还存储着与药物代谢与疗效等相关基因型资料。据此,医生可以预测各种药物的效应,并"量体裁衣"式地为患者选择药物,真正实现"疾病医学"向"健康医学"的转化。

5 参考文献

1 Shastry BS. SNPs: impact on gene function and phenotype. Methods Mol Biol,2009,578:3-22.

2 Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: The next wave riding on personalized medicine. Transl Res,2007,149:55-61.

3 Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, et al. Genetic susceptibility to breast cancer. Mol Oncol,2010,4:174-191.

4 Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer: the stable evidence. Nat Rev Clin Oncol,2010,7:153-162.

5 Kohno T, Kunitoh H, Mimaki S, et al. Contribution of the TP53, OGG1, CHRNA3, and HLA-DQA1 genes to the risk for lung squamous cell carcinoma. J Thorac Oncol,2011,6:813-817.

6 Fernandez Parguina A, Grigorian-Shamajian L, Agra RM, et al. Proteins involved in platelet signaling are differentially regulated in acute coronary syndrome: a proteomic study. PLoS One,2010,5:e13404.

7 Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC, et al. The t(14;18) definesa unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. Blood,2002,99:2285-2290.

8 Vrtacnik Bokal E, Kocjan BJ, Poljak M, et al. Genomic variants of human papillomavirus genotypes 16, 18, and 33 in women with cervical cancer in Slovenia. J Obstet Gynaecol Res,2010,36:1204-1213.

9 Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol,2008,26:721-728.

10 Tian S, Roepman P, Van't Veer LJ, et al. Biological functions of the genes in the mammaprint breast cancer profile reflect the hallmarks of cancer. Biomark Insights,2010,5:129-138.

11 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med,2001,344:783-792.

12 Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, et al. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther,1999,65:519-525.

13 Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol,2011,12:735-742.

14 Barbalic M, Reiner AP, Wu C, et al. Genome-Wide Association Analysis of Incident Coronary Heart Disease (CHD) in African Americans: A Short Report. PLoS Genet,2011,7:e1002199.

15 Klupa T, Malecki MT. All we need is GWAS: Genome-Wide Associa-

tion Studies in Type 2 Diabetes Mellitus presented on the 2008 EASD Meeting in Rome. Rev Diabet Stud, 2008, 5: 175-179.

16 Ho-Pun-Cheung A, Abaibou H, Cleuziat P, et al. Detection of single-nucleotide polymorphisms in cancer-related genes by minisequencing on a microelectronic DNA chip. Methods Mol Biol, 2007, 381: 267-278.

17 Schmalzing D, Belenky A, Novotny MA, et al. Microchip electrophoresis: a method for high-speed SNP detection. Nucleic Acids Res, 2000, 28: E43.

18 Rebsamen MC, Desmeules J, Daali Y, et al. The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction. Pharmacogenomics J, 2009, 9: 34-41.

19 Gisbert JP, Gomollón F, Cara C, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14, 545 patients. Dig Dis Sci, 2007, 52: 1262-1269.

20 Pan X, Zhou T, Tai YH, et al. Elevated expression of CUEDC2 protein confers endocrine resistance in breast cancer. Nat Med, 2011, 17: 708-714.

21 Wang F, Xu CQ, He Q, et al. Genome-wide association identifies a susceptibility locus for coronary artery disease in the Chinese Han population. Nat Genet, 2011, 43: 345-349.

(收稿日期:2011-03-13)

(本文编辑:杨军)

(上接第 128 页)

1 丛玉隆,邓新立,时向民,等.噻氯匹啶对心肌梗塞患者血小板微粒膜蛋白动态变化的影响. 中华检验医学杂志, 2003, 26: 654-657.

2 George JN, Thoi LL, McManus LM, et al. Isolation of human platelet membrane microparticles from plasma and serum. Blood, 1982, 60: 834-840.

3 叶应妩, 王毓三,等主编. 全国临床检验操作规程. 第 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997, 472-531.

4 稿件处理

4.1 本刊实行以同行审稿为基础的三审制(编辑初审、专家外审、编委会终审)。在投稿时作者须告知与该研究有关的潜在利益冲突(即:是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突)。审稿过程中保护作者稿件的私密权。对不拟刊用的稿件将告知退稿意见,对稿件处理有不同意见者,作者有权申请复议,并提出申诉的文字说明。

4.2 经审核拟定刊用的稿件按退修意见修改整理后,为缩短刊出周期和减少错误,请将修改稿以 E-mail 发送,且修改稿打印件、原稿、退修意见单一并寄回本刊编辑部。

4.3 论文"快速通道"要求 论文具备本专业领域的创新性、科学性和重要性,该论文的早日公布将对临床和科研工作产生重大影响。"快速通道"投稿要求:(1)稿件应符合本刊稿约的要求。(2)作者在投稿前应与编辑部联系说明研究的基本情况,应提供说明论文需要通过"快速通道"发表理由的书面材料,同时,还应提供省级或省级以上文献检索机构出具的"查新报告"。同时有 2 位高级职称的同行专家(至少有 1 位为非本单位专家)书面推荐意见。(3)经编辑部同意后,将论文发送到指定的电子信箱,并邮寄单位介绍信。(4)作者可推荐 3~5 位审稿专家(包括详细联系方式)供编辑部参考。(5)来稿应提供作者的通讯地址、电话、手机、传真、E-mail 等联系方式。凡要求进入"快速通道"稿件,需交纳审稿费每篇 400 元。汇款至《实用检验医师杂志》编辑部,附言中请务必注明"快速通道审稿费"。对符合"快速通道"要求的论文采用特定审稿流程,在收稿后 1 个月内就论文审稿结果给予答复,对符合要求的论文在收稿后 4 个月内予以发表。

4.4 根据《中华人民共和国著作权法》,并结合本刊实际情况,凡接到本刊收稿回执后 3 个月内未接到稿件处理通知者,系仍在审阅中。作者如欲投他刊,请先与本刊联系,切勿一稿两投。一旦发现一稿两投,将立即退稿;而一旦发现一稿两用,本刊将进行如下处理:(1)刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中国医师协会系列杂志上通报;(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报;(3)两年内拒绝发表以该文第一作者为作者的任何来稿。已在非公开发行的刊物上发表,或在学术会议交流过,或已用其他文种发表过(需征得首次刊登期刊的同意)的文稿,不属于一稿两投,但作者在投稿时必须注明。已在一种杂志以摘要形式发表的论文可将全文投给其他杂志,但须征得欲投期刊的同意。

5 投稿地址

来稿请寄:《实用检验医师杂志》编辑部收,地址:天津市河东区成林道 220 号 武警后勤学院附属医院,邮政编码:300162。电话:(022)60577728,传真:(022)60577729,E-mail:jianyanyishi@163.com