

文章编号: 1001-764X(2012)10-746-03

# 分子诊断与个体化医疗\*

府伟灵, 黄庆(第三军医大学西南医院检验科, 重庆 400038)



**作者简介:** 府伟灵, 教授, 博士研究生导师, 中国人民解放军第三军医大学西南医院检验科主任, 重庆市学科带头人, 重庆市有突出贡献的中青年专家。现任世界感染控制联盟(IFIC)常务委员、全国检验医学专业委员会常务委员、全军检验医学专业委员会主任委员、全国医院感染控制专业委员会副主任委员、全军医院感染控制专业委员会副主任委员、重庆市检验医学专业委员会名誉主任委员和教育部教学督导委员会委员。在科研工作中, 以临床实验室检验应用基础研究与实用性为出发点, 注重预防与检测联合, 传统手段与分子检测技术互补, 已形成以生物芯片及传感器研发为主要主攻方向, 基因诊断、医院感染分子流行病学、军事检验平台及试剂研发同时并举的研究局面。以第一完成人获国家科技进步二等奖 1 项, 重庆市技术发明一等奖 1 项, 军队“十一五”重大

科技成果奖 1 项, 军队科技进步二等奖 1 项, 中华医学科技二等奖 1 项, “吴阶平医学研究”奖 1 项, 重庆市电教成果一等奖 1 项, 总后“育才银奖”1 项; 并先后获得军队科技进步一等奖 1 项, 军队科技进步二等奖 2 项。以第一负责人先后承担国家“863” 科研基金 4 项、国家科技攻关课题 1 项、国家国际合作项目 1 项、国家艾滋病与病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项国家结核病领域分题 2 项、自然科学基金 8 项和军队、重庆市课题 15 项。先后培养博士后 3 名, 博士研究生 23 名, 硕士研究生 42 名。两次获得全国优秀研究生指导教师的称号。2 名研究生分别获全国大学生“挑战杯”特等奖和一等奖, 8 篇研究生论文分别获全国“优秀博士论文”提名, 全军、重庆市和第三军医大学“优秀博士论文”和“优秀硕士论文”奖。主编参编专著 9 部, 在国内外期刊上发表论文 400 余篇, 其中 SCI 收录 31 篇, EI 收录 10 篇。已获得授权专利 9 项。获得全国十佳检验科主任称号。

**摘要:** 临床医学研究结果表明, 药物不良反应占全球主要死亡原因的 4~6 位。我国因药物不良反应的住院人数高达 250 万/年, 死亡人数达 20 万/年。药物遗传学和药物基因组学的研究结果表明, 药物代谢相关的酶、药物结合相关的受体、药物转运相关的膜通道、信号传导相关蛋白的编码基因的遗传变异与药物不良反应密切相关。随着分子诊断学的飞速发展, 目前, 已经有可能在临床上广泛开展预测药物不良反应个体化医学的多项分子诊断项目。本文以 CYP2C19 和 EGFR 为例, 阐述现有的个体化医疗相关分子诊断项目现状, 并展望个体化医疗分子诊断在检验医学领域的发展。

**关键词:** 分子诊断; 个体化治疗; 药物基因组学; 药物遗传学

**中图分类号:** R730.5

**文献标志码:** A

随着药物基因组学和药物遗传学的研究进展, 一个新的概念已经逐步深入到生物医学研究者和临床医务工作者的脑海中, 这个新的概念就是个体化治疗 (personalized medicine)<sup>[1]</sup>。科学家们已经认识到, 传统的医疗模式正在发生一个根本性的变革, 临床患者的治疗正在进入个体化医疗的全新时代。同时, 分子诊断技术的发展与进步, 为个体化医疗的临床实际应用提供了全新契机<sup>[1-2]</sup>。

## 1 分子诊断技术对个体化医疗的促进作用

分子诊断是指应用分子生物学的技术和方法获得人体生物大分子及其体系存在结构或表达调控的变化水平, 为疾病的预防、预测、诊断、治疗和预后判

断提供信息和决策依据的新兴学科。广义的分子诊断包括基因诊断 (亦叫核酸诊断) 和蛋白质检测, 狭义的分子诊断则单指基因诊断, 后者也是目前临床上开展最为广泛的分子诊断项目。基因组学、表观基因组学、药物基因组学等各种组学研究催生了多种新型分子生物学技术和方法的飞速发展, 如生物芯片和生物传感器、新一代测序技术等<sup>[3]</sup>。这些分子生物学技术和方法为个体化医疗提供了可靠的实验室检测信息, 是个体化医疗在临床实际应用最根本条件之一<sup>[1-2]</sup>。分子诊断目前已经成为检验医学未来十年一个十分重要的发展方向, 如何更好地应用分子生物学技术和方法, 以及研发更为实用的分子生物学技术和方法, 成为推动个体化医疗实际应

\* 基金项目: 国家 863 重大专项 (2011AA02A121); 国家自然科学基金 (81071430, 81071429); 重庆市自然科学基金 (CSTC2009BB5165); 留学回国人员科研启动基金。

用的关键。分子诊断技术将不仅推动检验医学在疾病诊断和评价预后作用方面的发展,而且开辟了现代 X 代检验医学在个体医疗中应用的新领域,促进医学治疗模式由经典的基于规律总结的“经验医学”模式、基于循证医学的“标准化医学”模式和“分层医学”模式向基于个体基因多态性的“个体化医学”模式的跨越<sup>[1-2]</sup>。

## 2 个体化医疗的重要性

药物的安全性和有效性一直是困扰科学家们的一个难题。传统的用药模式主要依靠环境因素或非遗传因素,例如患者的年龄、性别和体重,以及药物-药物之间的交互作用等,采用一种试误(trial and error)模式进行临床治疗,通常是一药通用(one drug fits all)或一剂通用(one dose fits all)。上述传统医学模式所引发的结果就是,药物不良反应(drug adverse reactions, ADR)一直居高不下,以恶性肿瘤为例,不同抗癌药物的总体有效率仅徘徊在 25% ~ 50% 左右,大部分患者接受了不适宜治疗<sup>[4]</sup>。统计数据表明,药物不良反应占全球死亡原因的第 4 ~ 6 位,我国药物不良反应的住院人数达到 250 万/年,其中,死亡人数更是高达 20 万/年。

科学家们早就知道,只有极少数疾病由某个单独的基因变异造成,这类疾病严格遵从孟德尔遗传规律,因此,被叫做“孟德尔病”或“单基因病”。除此之外,绝大多数疾病是由很多遗传因素合力造成。这就是为什么大多数看似相同的疾病其实有着不同的遗传因子,很难发明出某个包打天下的特效药,必须根据具体情况区别对待,而这就是个体化医疗的理论基础<sup>[1-2]</sup>。以恶性肿瘤为例,同一种癌症可能有着完全不同的致癌基因,未来的癌症一定是以基因突变的类型而划分,癌症的治疗也一定是从基因着手,先测出患者究竟哪(几)个致癌基因发生了突变,再对症下药。药物遗传学和药物基因组学的研究表明,每个个体的遗传特征具有独特性和唯一性,并且,可导致编码基因产物的显著差异,如药物代谢酶(drug metabolizing enzymes)、药物转运体(drug transporters)、药物靶标及其下游信号传导分子,并且,正是这种差异通过影响药物的吸收、代谢、分布和排泄,从而导致不同个体之间存在药物安全性、耐受性和有效性差异<sup>[1-2]</sup>。

**2.1 CYP2C19 遗传多态性** 细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)同功酶也称药酶,是由一系列结构和功能相关的酶组成的超家族,是体内多种药物

代谢的主要药物代谢酶,其中,CYP2C19 参与了约 2% 药物的代谢,主要包括地西洋、普奈洛尔、华法林等 20 余种药物的代谢<sup>[5]</sup>。CYP2C19 的遗传多态性可直接影响其酶活性,从而进一步影响相关药物的药效学及药代动力学,通过检测其遗传多态性,可以使临床医生在药物的最高疗效和最小不良反应之间找到一个平衡点,从而根据不同个体的遗传学特征调整用药剂量与策略,实现安全用药。

**2.2 EGFR 基因突变** 近年来,针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的靶向性治疗研究成为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)研究的热点,EGFR 酪氨酸激酶受体抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKIs)吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib)已成为 NSCLC 二线和三线药物<sup>[6]</sup>。TKIs 是一种能直接进入细胞内、通过抑制酪氨酸激酶而达到抗肿瘤作用的口服靶向治疗药物。ERBB 家族是酪氨酸激酶受体,故 EGFR 突变是 TKI(如吉非替尼和埃罗替尼)治疗的分子基础,经 TKI 治疗后,存在 EGFR 突变的 NSCLC 患者的生存期比野生型 EGFR 的 NSCLC 患者生存期长<sup>[6-7]</sup>。NSCLC 患者所带的 EGFR 突变类型不同,其对 TKI 的敏感性不同<sup>[6-7]</sup>。

EGFR 的突变主要发生于 4 个外显子中(18-21),并且,上述 4 个外显子编码正是 EGFR 的酪氨酸激酶编码区域。EGFR 在上述 4 个外显子的主要突变类型有:外显子 19 缺失( $\Delta$ E746-A750)、外显子 21 点突变(L858R)、外显子 18 点突变(G719S)以及外显子 20 插入突变。其中 90% 的突变发生于 19 外显子的缺失( $\Delta$ E746-A750)和 21 外显子的点突变(L858R)<sup>[6-7]</sup>。突变导致 EGFR 活性增加,下游增殖通路被高度激活,因此称为 EGFR 的激活性突变。有作者由此认为突变的 EGFR 具有了癌基因特征。吉非替尼和埃罗替尼的高敏感性与 EGFR 的体细胞性突变明显相关。在非选择性 NSCLC 标本,EGFR 突变率在北美和西欧为 10%,而在东亚为 30% ~ 50%,而且超过 50% 是不吸烟的腺癌和支气管肺泡癌患者。日本学者 Mitsudomi 等首次报道发生带有发生于外显子 19 的 EGFR 缺失突变的病人比其他类型的 EGFR 突变对吉非替尼的敏感性要高,特别是发生于外显子 21 的点突变(L858R)<sup>[8]</sup>。据统计,反应率最高的是外显子 19 的缺失突变,其次是外显子 21 的点突变(L858R)和外显子 18 的点突变(G719X),而在外显子 20 的插入突变对吉非替尼无反应<sup>[6-8]</sup>。

### 3 展望

个体化医疗使传统的疾病症状治疗模式转变成预防为主,选择适当的药物治疗适宜人群成为个体化医疗的核心点。同时,个体化医疗还可增加患者的依从性,降低临床试验的时间和费用,有效地增加药物安全性,从而有效地提高疗效,降低医疗费用。目前,普遍认为“在正确时间根据正确患者的正确遗传学特征选择正确剂量的正确药物”是个体化医疗的核心。其中,分子诊断成为筛选和鉴别不同患者个体化遗传学特征不可缺少的关键性技术。一份关于中国当前医疗健康状态的报告指出,目前,中国的医疗费用占 GDP 的 5%~6%,而中国在 2009 年用于分子诊断的试剂和设备占中国医疗整体费用的 5%,达到 5.56 亿元,其中,试剂所耗费用占大部分,共计有 4.28 亿元。并且,分子诊断市场按照 15%~18% 的年增长率递增。个体化医疗对 新药研制和 临床治疗学具有深远影响和巨大需求,发展我国个体化医疗分子检测技术及其产品研究必须予以高度重视。

### 4 参考文献

[1]郑露,邵建国. CYP2C19 的基因多态性与临床[J]. 第二军医大

学学报,2007,28(11):1262-1265.  
 [2]Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2012,74(4):698-721.  
 [3]Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, et al. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review[J]. Hum Genet, 2012,131(10):1627-1638.  
 [4]Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing[J]. Nat Biotechnol, 2008,26(10):1135-1145.  
 [5]Abrahams E, Silver M. The case for personalized medicine[J]. J Diabetes Sci Technol, 2009,3(4):680-684.  
 [6]Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer [J]. Cancer Sci,2007,98(12):1817-1824.  
 [7]Marks JL, McLellan MD, Zakowski MF, et al. Mutational analysis of EGFR and related signaling pathway genes in lung adenocarcinomas identifies a novel somatic kinase domain mutation in FGFR4[J]. PLoS One,2007, 2(5): e426.  
 [8]Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2006, 11(3): 190-198.

(收稿日期:2012-08-31)

(本文编辑:王海燕,陈维忠)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 热烈祝贺陈忠教授荣获“中国临床输血终身成就奖”

《临床检验杂志》第一、二届编委会副主任委员、第三届编委会顾问陈忠教授,于 2012 年 9 月 17 日荣获“中国医师协会”首次颁发的“中国临床输血终身成就奖”。本刊编辑部代表编委会全体成员谨向陈忠教授致以最衷心的祝贺!

陈忠教授 1949 年即开始从事临床检验和临床输血工作,1954 年他与蔡宏道教授等合作编译出版了我国第一本《临床检验学》专著,1990、1996 年先后参与了卫生部医政司主持编撰的《全国临床检验操作规程》第 1 版、第 2 版的编审。几十年来,他勤于学习,努力钻研,教书育人,身体力行,在临床检验和临床输血专业做了大量开拓性工作,桃李满天下。在血型鉴定、不完全抗体检测、恶性肿瘤细胞鉴别方面更达到了很高造诣。这次荣获“中国临床输血终身成就奖”,正是对他在临床输血领域所做杰出贡献的褒奖。“老骥伏枥,志在千里”。陈忠教授虽已 90 高龄,仍经常亲临科室,解惑释疑,指导年青一代。我们在此祝他健康、快乐、长寿。

《临床检验杂志》编辑部