

# 精准医学的再思考<sup>\*</sup>

郑洁 李维

(北京大学医学图书馆 北京 100191)

〔摘要〕 精准医学作为一个新兴领域,已从专业和社会方面获得高度关注,成为改善患者治疗和预后的一个新途径。剖析美国精准医学计划提出的背景及动因,阐述精准医学理念的起源、发展热点、治疗的有效性,以及在我国发展精准医学的思考与启示。

〔关键词〕 精准医学;个性化医疗;启示

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2016.01.002

**Rethinking of Precision Medicine** ZHENG Jie, LI Wei, Peking University Health Science Library, Beijing 100191, China

〔Abstract〕 As an emerging field, precision medicine has been highly concerned professionally and socially and become a new way to improve patients' treatment and prognosis. The paper analyzes the background and motivation of the Precision Medicine Initiative in the U. S., and explains the origin, development hot-spots and treatment effect of precision medicine, as well as the reflection on the development of precision medicine in China and its implications.

〔Keywords〕 Precision medicine; Personalized medicine; Inspiration

## 1 精准医学的起源与背景

### 1.1 起源

精准医学(Precision Medicine)是一个生物医学医疗保健战略,对患者给予个性化诊断、医疗决策、药物、治疗及预后,从而改善生活质量。美国总统巴拉克·奥巴马在2015年1月20日的国情咨文中,宣布启动一个新的精准医学倡议,“我发起一项新的精准医学计划使我们更接近治愈癌症和糖尿病等疾病,给所有人获得个性化的信息,使自己

和家人更加健康”<sup>[1]</sup>。

精准医学是以个人基因组信息为基础,结合蛋白质组、代谢组等相关内环境信息,为患者量身设计出最佳治疗方案,以期达到治疗效果最大化和副作用最小化的一种定制医疗模式。该模式从对“症”下药改变为对“人”下药,贯穿于疾病预防、分析、诊断、治疗的各个阶段。最早的个性化医疗理念的提出和实施,归功于医学领域基因组学的突破。1999年12月初英国的《自然》杂志刊登了Dunham等216位科学家联合署名的人22号染色体DNA序列的学术论文。它是人类基因组计划实施以来,在DNA大规模测序上的一项突破性进展,是最终完成人类全基因组序列测定的一个重要里程碑。由此,关于结合个体的基因信息进行诊断和治疗的成功案例逐渐增多。1997年《自然·生物技术》载文称,基因组学的进展为“新一代个性化医疗”打下基础。自此,个性化医疗成为医疗模式从

〔修回日期〕 2015-12-06

〔作者简介〕 郑洁,助理馆员;通讯作者:李维,副研究馆员。

〔基金项目〕 北京大学医学部横向合作科研基金项目(项目编号:20150404)。

“对症下药”进入根据个体差异“量身定做”预测、诊断和治疗的方式。这个转变主要得力于基因组学、信息技术发展以及对用户进行的医疗服务和产品营销。2001 年召开的上海国际生物技术和医药研讨会上,中国军事医学科学院王升启教授描述了医学发展的美妙前景:每个患者都有一张“基因卡”,医生刷卡识别信息,对人对症。基因卡的核心技术就是生物基因芯片<sup>[2]</sup>。

## 1.2 美国提出精准医学计划背景解析

美国医学界在 2011 年首次提出了“精准医学”的概念。财政预算计划在 2016 年拨付给国立卫生研究院、食品药品监督管理局、国家医疗信息技术协调办公室等机构共 2.15 亿美元用于资助这方面的科学研究与创新发展。奥巴马精准医学计划的第一步是招募 100 万名志愿者进行基因组测序。20 世纪 90 年代初启动的人类基因组计划,起因是为了攻克癌症,而其最伟大的成果在于开启了测序技术研究的序幕。虽然耗时 10 年、耗资逾 30 亿美元,但奥巴马认为高投入是值得的,从人类基因组计划到肿瘤基因组计划等多个大型基因组研究计划,再到精准医疗计划,美国在按照既定目标一步一步向“精准医学”迈进。基因组学的发展为现代医学走向精准医疗之路提供了基础。

奥巴马此次提出精准医学计划,主要有政治、经济、科技 3 方面的驱动因素。近几年来,美国医疗费用急剧增长,医疗资源浪费和过度医疗的现象严重,使美国医改陷入困境,奥巴马亟需采取措施扭转医改失败对公共健康造成的不利影响。精准医学计划正是在这样一个背景下出台的。这一计划将造就新的经济生长点,该计划的实施很大程度上是依赖于二代基因测序技术的发展。目前认为,二代基因测序的全球市场规模为 200 亿美元,并将极大带动药品研发、肿瘤诊断和个性化临床应用,其快速发展的市场规模难以估计。

美国国立卫生研究院院长弗朗西斯·柯林斯,2015 年 3 月 4 日在《新英格兰医学杂志》就精准医学计划发表评述文章指出,精准医学并不是一个全

新的概念,实质就是个性化医疗(Personalized Medicine),由个性化医疗的概念进化而来。但个性化医疗所关注的疾病治疗和预防的核心并不完全正确,例如只关注个体情况<sup>[2]</sup>。事实上,当前的药物越来越趋向于精确面向患有特定疾病的大量患者中少量特定人群,这部分人群有相同的分子问题(患有相同的疾病),同时在分子层面子问题上也保持一致。

## 1.3 精准医学发展的基础与条件

精准医学的基础是药物基因组学的发展。从广义的角度看,个体化医疗包含 6 维概念,即疾病(D1)、环境(D2)、基因(D3)、药物治疗(D4)、医疗保健(D5)和信息(D6)。首先,疾病发展、环境(微生物)和基因表达整合成了一个概念性个体化空间。上述个体化医疗包含的 6 维概念之间存在相互联系和相互影响,如针对某个体的医疗保健(D5)服务,若要明确其是否可能是 HIV 病毒感染者,首先涉及疾病(D1)和环境(D2),然后考虑在应用阿巴卡韦(抗病毒药;D1, D4)治疗前是否应该进行主要组织相容性抗原复合物分型(D1, D3),最后还要考虑是否提供相应的信息指南(D6)。不难看出,个体化医疗保健涉及一个相互联系的 6 维概念网络空间<sup>[3]</sup>。

精准医学可用于创建、更安全的疗法,基于人类遗传学和基因组学、下一代基因测序、信号路径方面、基因交互和网络、分子的监管和控制或功能机制<sup>[4]</sup>。精准医学的新意体现在生物医学新技术对许多疾病有更深入的理解。同时,基因组测序成本的显著降低促进了许多新的罕见的遗传性疾病研究。这些进步为精准医学新模式提供了必要和充分条件<sup>[5]</sup>。生物技术尤其是基因测序技术的飞速发展,为精准医学的发展创造了条件。目前,基因诊断和治疗的技术都取得了很大突破。根据基因测序所进行的个性化诊断,目标是把 DNA 序列与疾病或者体征联系起来。一方面要求 DNA 测序更快更准确,成本足够低;另一方面要求找到生物信息和疾病的联系。目前最先进的测序仪已经实现了高通量测序,使一个全基因组得到快速测序,且成本已经

降至 1 000 美元, 价格的大幅下降使这一技术的大范围临床应用成为可能。许多基因突变和疾病的相关性研究已取得突破, 并且表明了人类的很多疾病都直接或者间接与基因有关。

## 2 国外精准医学有效性案例

### 2.1 世界上第 1 个正式被批准用于基因治疗的病例

先天性腺苷脱氨 (ADA) 缺乏症, 1990 年 9 月美国 Blaese 博士成功将正常人的 ADA 基因植入 ADA 缺乏症病人的淋巴结内, 完成了首例基因治疗<sup>[6]</sup>。

### 2.2 药厂新药研发“伴侣诊断试剂”

如乳腺癌化疗药物 Herceptin 是具有代表性的成功范例。Herceptin 是利用基因工程技术研发的人源单克隆抗体, 它的研制是基于人表皮细胞生长因子受体蛋白 2 的发现。还有抗癌药甲磺酸伊马替尼和 Rituximab 都是循着个性化医疗的思路研发成功的。

### 2.3 精准肿瘤学

基因组测序可以用作分子微范围, 根据其特定的非正常生物学对肿瘤进行分类。识别和定位肿瘤病变表达的路径方式, 而不是根据肿瘤组织学分类或解剖组织起源, 这将是癌症治疗的一场革命。最近的一项研究中使用一组标记基因, 96% 的未确诊原始肿瘤基因组的改变可以被识别, 在 85% 的情况下它是一个已知的潜在治疗药物。这种方法是否会延长寿命、提高生活质量尚待确认<sup>[7]</sup>。

### 2.4 其它

家族性高胆固醇血症, 这种基因占普通人口的 0.4%, 与早期心肌梗死有关。筛选和基因检测高度有效, 是降胆固醇的治疗方法。Douglas A. Mata 等学者研究表明精准医学可以预防和治疗前列腺癌、良性前列腺增生、不孕不育、性腺功能减退、勃起功能障碍等。

## 3 关于精准医学存在问题的探讨

### 3.1 科研方面

不了解分子机理或缺乏与某些疾病有关的分子标记。事实上, 精准医学的实质包括两方面, 即精准诊断和精准治疗。在精准诊断方面, 对人的了解需要深入到基因多态性的层面, 而对病的了解则必须深入到体细胞突变, 这些都离不开测序。在形成精准的诊断后, 还需要精准的靶向治疗, 比如分子靶向药物、抗体药物和抗体偶联药物等。因此, 精准医学包含很多层面医疗技术的提高, 不仅仅是基因测序。已经有针对性的治疗, 如甲磺酸伊马替尼精确地把癌细胞作为目标。大部分的基因诊断测试用于确定病人是否受益于药物伊马替尼, 但是测试往往缺乏特异性, 部分原因是他们无法深入一个病人的基因组, 研究还不够深入, 由于技术缺陷, 病人的遗传密码无法阅读, 测试技术不够成熟。此外, 分子诊断实验存在巨大风险。诊断实验影响着 60% ~ 70% 的治疗决策, 却只占到医院成本的 5% 和医疗保险支出的 2%。分子诊断经常被认为是比传统诊断技术更诱人的市场, 因为其有潜力收取更高价格并获得更高利润, 然而由于开发成本、进入医疗保险范围的时间、医疗提供者的采用速度等因素影响, 分子诊断业务仍然蕴含着巨大风险。

### 3.2 经济方面

主要是由于基因检测的高成本以及定制化医疗方案的高成本。开发精准药物不但面临着自身诸多挑战, 同时也是对国家经济的挑战。以 Kalydeco 为例, 如果使用该药每位患者每年的费用约为 30 万美元。由于针对不同基因子类型的疾病, 药物变得越来越精准, 因此受益于该药的人数也越来越少。其结果就是开发出来的药物越来越有效, 但所面对的市场空间却越来越小, 因为患者数量可能只有几千人, 甚至是几百人。与此同时, 社会也要接受这样一个现实: 每年几万美元, 甚至是几十万美元的医药费将成为很正常的标准。鉴于这些药物给患者和医疗保健系统所带来的价值, 这样的价

格也是合情合理的。与减少治疗程序数量相比,医生更喜欢增加治疗程序数量的试验。比如一项试验能够发现的高风险结肠癌患者概率比现有方法高 3 倍,则非常符合胃肠病医生的利益,因为这项个性化医疗技术能带来收益。还有很多个性化医疗试验可能是不赔不赚的,这在某种程度上使试验不能顺利开展。

### 3.3 现行医疗研发体系、治疗体系上的冲突

医疗保险制度和医疗激励制度更鼓励治疗而不是预防。事实上相关研究表明在 10 000 种已知的疾病中,7 000 种是罕见的,可治疗的只有 500 种。援引柯林斯博士的话,现在需要“大约 14 年和 20 亿美元或更多”开发一种新药,“超过 95% 的药物在开发过程中失败”。“所以很多规定草案是面向数据的,与总统的计划一致,它强调协调和改善所有组件的‘发现、开发和交付过程’,是一个不断启动创新的治疗方案”<sup>[8]</sup>。以下几大原因使保险机构缺乏投资意愿:首先,很难确定哪些试验能真正节省医疗费用;其次,有关个性化医疗试验的单项花费可能不是很多,但是最后的总费用可能高得离谱;第三,医疗保险机构担心个性化医疗标准协议难以执行;第四,个性化医疗试验信息可能会被滥用,尤其在调查和开发的早期阶段,这可能会对患者造成伤害<sup>[9]</sup>。

### 3.4 社会伦理及法律制度障碍

某些潜在疾病患者容易受到歧视,缺乏统一的行业标准规范,这些因素都在一定程度上制约着个性化医疗走进普通人的生活。基因治疗技术的安全性和有效性、病人的选择及知情同意、隐私信息的保护、医疗保健的费用以及生命伦理问题等,促使人们从基因治疗技术及法律法规两个方面进行伦理对策的思考,提倡研究者及医生自律、加强法律法规的建设和完善、从技术角度提高基因治疗的安全性、发展基因治疗疗效的评估系统、充分的病人知情同意等,以期在伦理的规范和引导下,促进基因治疗健康发展<sup>[10]</sup>。但受试者的基因隐私问题并不是绝对的,其绝对性是在

“社会效益第一原则”的情形下而呈现的,当种族性、家庭性等严重致死性遗传病出现时,为了种族、家庭成员的利益,在与受试者协商,尊重其自主权的前提下,可以向相关高危人群传递信息,以便提早采取措施与治疗。除此之外,受试者对其基因信息有权利保密,也同样包含对其基因信息的利用、维护、支配等相关权利。研究者不得向保险公司、雇主、法庭、学校、收容所、法律实施部门等机构提供患者基因信息,以免造成基因歧视等危害患者利益<sup>[11]</sup>。

## 4 对我国精准医学的再思考

### 4.1 精准医学的优势

精准医学会使人们在以下方面获益:第一,提高治疗的有效性;第二,降低不必要的药物副作用;第三,节约医疗的费用。通过基因测序技术可以预测未来可能会患有哪些疾病,从而更好地预防;一旦患上了某种疾病,可以进行早期诊断;诊断后用药的靶向性也更强,病人将得到最合适的治疗和药物并在最佳剂量和最小副作用,以及最精准用药时间的前提下用药。疾病的护理和愈后效果也将得到准确的评估和指导。精准医学相比传统经验医学有了长足进步,通过将精密仪器、生命科学等先进的现代技术与我国优秀的传统经验整合在一起,大大减小临床实践的不确定性,从而在手术中实现“该切的片甲不留,该留的毫厘无损”,在保证精准的同时尽可能将损伤控制到最低。

### 4.2 相关法律法规仍需完善

社会伦理及法律制度障碍,一方面来自于人们意识的不断提高,另一方面也需要国家不断完善相关法律法规及监管制度。2014 年 2 月中国国家食品药品监督管理总局、卫计委联合发出《关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知》,规定所有基因检测技术、仪器等均需经食品药品监管部门审批注册并经卫生计生行政部门批准技术准入方可应用。这意味着在相关的准入标准、管理规范出台以前,任何医疗机构不得开

展基因测序临床应用。国家食品药品监督管理总局表示，对于测序技术的临床使用，国家并不是要“一停了之”，而是现在该项技术的临床使用面临不少标准缺失，和有待规范的技术、价格、质量监管、伦理隐私保护等问题，因此监管部门希望通过暂时停止的方式，对行业进行规范。2014 年 7 月 2 日首次批准注册第 2 代基因测序诊断产品，可对孕周 12 周以上的高危孕妇进行基因测序，对胎儿染色体非整倍体疾病 21 - 三体综合征、18 - 三体综合征和 13 - 三体综合征进行无创产前检查和辅助诊断。这也意味着基因测序产品的重启。造血干细胞移植、基因芯片诊断、免疫细胞治疗等第 3 类医疗技术临床应用准入审批日前取消。在此之前，国家卫计委、科技部等多次出台政策并组织生物医药等领域专家对精准医学、基因测序等开展研究。

4.3 国内外研究热点对比

对我国学者发表在 PubMed 数据库的研究文献进行热点聚类，得到我国精准医学的 5 类研究热点，见图 1。对比徐速<sup>[12]</sup>等的研究结果，见图 2，可以发现国内外研究方向的相同点和不同点，见表 1。综上所述我国在非小细胞肺癌筛查、基因组学测序以及基因多态性研究方面与国际上的研究基本方向较为一致，而在新一代测序技术和未来生物标志物方面有所欠缺。2015 年 3 月 11 日科技部召开国家首次精准医学战略专家会议并决定在 2030 年前政府在精准医疗领域投入 600 亿元，其中中央财政支付 200 亿元，企业和地方财政配套 400 亿元<sup>[13]</sup>。

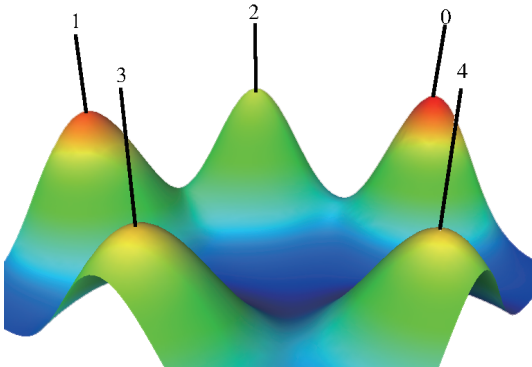


图 1 国内研究热点聚类

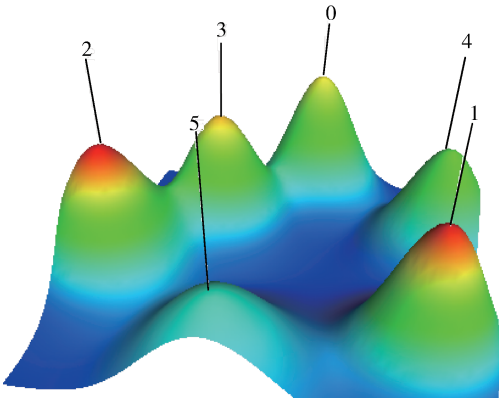


图 2 国际研究热点聚类

表 1 精准医学国内外研究热点对比

| 聚类号 | 国内研究热点       | 国际研究热点                      |
|-----|--------------|-----------------------------|
| 0   | 肺癌的筛查        | 新一代测序（NGS）对癌症研究影响           |
| 1   | 非小细胞肺癌筛查     | CYP2C19 基因的多态性对药物动力学、药效学的影响 |
| 2   | 基于影像技术的癌症筛查  | 前瞻性研究未来的生物标志物               |
| 3   | 基因组学测序应用     | 非小细胞肺癌、乳腺癌治疗                |
| 4   | 基因多态性对器官移植影响 | 人类基因组学                      |
| 5   | 无            | 药物基因生物统计工具研发                |

5 结语

精准医学在制定新的诊疗方案、改善治疗方面崭露头角。若使精准医疗使大范围的人群受益，还需要国家支持、民众的共同努力。精准医疗无疑将促进基因组学的发展，新型管理和大数据分析也将加速生物和医学的新发现。精准医学将带来更多的新的治疗策略、药物开发、基因导向治疗。迫切需要识别和验证明确疾病机理，或者依赖于遗传实验胚胎学生物标志物监测，开发精确的规则来保护精准医学的应用<sup>[14]</sup>。精准医疗项目将收集百万的志愿者健康数据，以推动新的治疗方法的发展并促进基于数据的更精准医疗服务新时代的到来。

（下转第 18 页）

- om. cn/chanjing/cyxw/20151013/032623455136. shtml.
- 3 National Research Council. Toward Precision Medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease [R]. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
  - 4 科技日报. 推进精准医疗发展助力健康中国建设—访中国工程院院士, 中国医学科学院院长曹雪涛委员 [EB/OL]. [2015-11-30]. [http://digitalpaper.stdaily.com/http\\_www.kjrb.com/kjrb/html/2015-03/10/content\\_295134.htm?div=-1](http://digitalpaper.stdaily.com/http_www.kjrb.com/kjrb/html/2015-03/10/content_295134.htm?div=-1).
  - 5 Chen C CiteSpace II: detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature [J]. Journal of the American Society for Information Science and Technology, 2006, 57 (3), 359-377.
  - 6 何晓萍, 黄龙. 大数据领域演进路径、研究热点与前沿的可视化分析 [J]. 现代情报, 2015, (4): 48-53.
  - 7 王理, 肖水凤, 姚敏. 基于 CiteSpace 的医学信息学研究热点可视化分析 [J]. 中国数字医学, 2015, 10 (10): 27-29.
  - 8 刘佳, 韩毅. 中外图书情报研究热点的可视化及对比分析 [J]. 情报科学, 2014, 32 (12): 53-60.
  - 9 董微微, 宋微, 史琳. 我国竞争情报研究热点问题及趋势的可视化分析 [J]. 现代情报, 2015, 35 (9): 116-121.
  - 10 Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for Precision Medicine [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (6): 489-491.
  - 11 海外网. 台大运用大数据“基因算命”白血病治愈率 [EB/OL]. [2015-11-30]. <http://tw.haiwainet.cn/n/2015/1030/c232620-29307921.html>.
  - 12 王朝君, 荆伟龙. 精准医疗蓄势待发 [J]. 中国卫生, 2015, (8): 80-82.
  - 13 新华网. 我国力推精准医疗开启个性化医疗时代 [EB/OL]. [2015-11-30]. [http://news.xinhuanet.com/health/2015-04/23/c\\_127722954.htm](http://news.xinhuanet.com/health/2015-04/23/c_127722954.htm).
  - 14 顾彦. 根据“中国基因”打造“精准医疗计划” [J]. 中国战略新兴产业, 2015, (9): 78-80.
  - 15 王慧丽, 郭安源. 基于新一代高通量技术的个性化医疗研究进 [J]. 重庆医学, 2012, 41 (20): 2100-2102.
  - 16 Fan J, HanF, Liu H. Challenges of Big Data Analysis [J]. Natl Sci Rev, 2014, 1 (2): 293-314.
  - 17 李艳明, 杨亚东, 张昭军. 精准医疗大数据的分析与共享 [J]. 中国医疗前沿杂志 (电子版), 2015, 7 (6): 4-9.
  - 18 鲁肃. 精准医疗计划: 机遇与挑战 [J]. 世界科学, 2015, (3): 12.
  - 19 田埂. “精准医疗”引发医学革命 [J]. 中国经济报告, 2015, (6): 112-114.

(上接第 12 页)

## 参考文献

- 1 [1] President Obama S State Of The Union Address - Remarks As Prepared For Delivery [EB/OL]. [2015-03-01]. <https://medium.com/@White-House/president-obamas-state-of-the-union-address-remarks-asprepared-for-delivery-55f9825449b2>. Accessed.
- 2 赵晓宇, 刁天喜, 高云华, 等. 美国“精准医学计划”解读与思考. [J] 军事医学, 2015, 39 (4): 241-243.
- 3 李振光, 蒋东晓, 周丽, 等. "3P" 医学新概念 [J]. 中国卒中杂志, 2008, 3 (8): 608-610.
- 4 C Chen, M He, Y Zhu, et al. Five Critical Elements to Ensure the Precision Medicine [J]. Cancer & Metastasis Review, 2015, 34 (2): 1-6.
- 5 罗晓兰. 大数据背景下“个性化医疗”信息集成模式初探 [J]. 中华健康管理学杂志, 2015, (2): 146-150.
- 6 戈军, 曹健荣, 张誌. 个性化医疗及其发展前景 [C]. 北京: 全国免疫诊断暨疫苗学术研讨会, 2011.
- 7 关于个性化医疗的全面解读 [EB/OL]. [2014-12-8]. <http://www.fuzhen.com/p/10297.html>.
- 8 Fisher KW, Lopez - Beltran A, Montironi R, et al. Precision Medicine in Colorectal Cancer: evolving genomic landscape and emerging consensus [EB/OL]. [2015-03-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Precision+medicine+in+colorectal+cancer%3A+evolving+genomic+landscape+and+emerging+consensus>.
- 9 杨永燕. 个性化医疗发展在美国受阻 [J]. 中国信息界 (e 医疗), 2010, (12): 23-24.
- 10 Collins FS1, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (9): 793-795.
- 11 张伟, 向良成, 王海平, 等. 基因治疗伦理审查的若干问题探讨 [J]. 中国医学伦理学, 2015, 28 (2): 184-186.
- 12 徐速, 李维. 精准医学研究热点的双向聚类计量分析 [J]. 医学与哲学, 2015, 36 (6B): 1-5.
- 13 刘旭. 中国将启动精准医疗计划 2030 年前投入 600 亿元 [J]. 上海医药, 2015, (7): 80.
- 14 Ashley EA. The Precision Medicine Initiative: a new national effort [J]. JAMA, 2015, 313 (21): 2119-2120.