

基于计量分析的基因检测转化应用进展分析^{*}

李永洁 唐小利

(中国医学科学院医学信息研究所 北京 100005)

〔摘要〕 对 2009–2018 年全球范围内基因检测相关领域临床试验进行统计分析, 结合内容法比较分析中美两国基因检测产品, 阐述基因检测转化应用态势、研发热点与竞争格局, 以期为相关研究提供参考。

〔关键词〕 计量分析; 基因检测; 临床试验; 基因检测产品

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2020.01.009

Analysis on Application Progress of Genetic Testing Transformation Based on Scientometrics Analysis LI Yongjie, TANG Xiaoli, Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

〔Abstract〕 The paper conducts a statistical analysis of clinical trials in genetic testing-related fields from 2009 to 2018 worldwide, compares the genetic testing products between China and America combined with content analysis method, expounds on the application trend, R&D hotspots and competition patterns of genetic testing transformation, in order to provide references for related study.

〔Keywords〕 scientometrics; genetic test; clinical trials; genetic test devices

1 引言

基因检测取被检测者的血液、口腔粘膜细胞, 经提取和扩增其基因信息后通过基因芯片技术或高通量单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 分型技术, 对被检测者细胞中 DNA 分子的基因信息进行检测, 分析各种疾病易感基因情况, 从而使人们及时了解个人基因信息, 预测身

体患病风险, 有针对性地主动改善生活环境和习惯, 预防和避免重大疾病的发生。现今基因检测以应用开发为主, 临床应用居多, 如肿瘤、孕前筛查、产前筛查、胚胎移植前诊断/筛查、胎儿遗传性疾病、新生儿遗传病、血液病等^[1]。

科技成果转化应用是指为提高生产水平而对科学研究与技术开发产生的具有实用价值的科技成果所进行的后续试验、开发、应用、推广直至形成新产品、新工艺、新材料, 发展新产业等活动。本文所关注的基因检测转化应用是一个较为狭义的定义, 指的是各类基因检测技术发展一定程度具有实用价值之后所进行的临床试验、开发、应用直至形成基因检测产品的活动。本文将以国际数据库注册的临床试验以及美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和中国原国家食品药品监督管理总局 (China Food and Drug Ad-

〔修回日期〕 2019-05-08

〔作者简介〕 李永洁, 馆员; 通讯作者: 唐小利, 研究馆员。

〔基金项目〕 中国医学科学院医学与健康科技创新工程“医学科技创新评价与卫生服务体系构建研究”(项目编号: 2016-I2M-3-018)。

ministration, CFDA) 批准上市的基因检测产品作为基因检测转化应用的表征进行科学计量分析, 阐述现今基因检测转化应用态势、研发热点与竞争格局, 以期为国内在该领域的进一步发展提供参考依据。

2 资料与方法

临床试验部分是基于美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) Clinicaltrials 数据库和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) International Clinical Trials Registry Platform 数据库进行检索, 将临床试验项目名称、摘要作为检索重点, 以临床试验在平台的注册日期 2009 年 1 月 1 日 - 2018 年 12 月 31 日为检索限制日期, 采用以下检索式: “gene * sequencing OR DNA sequencing OR DNA sequencing technolog * OR gene * test * OR gene detection OR genom * sequencing OR whole genome sequencing OR WGS OR gene diagnos * OR next generation genome sequencing OR NGS OR SNPs OR single - nucleotide polymorphism * OR Single Nucleotide Polymorphism * OR genetic analysis OR genetic mutation *”。以临床试验标题和治疗手段作为数据清洗条件, 去除重复项以及基因检测非相关项, 共检索到全球基因检测相关临床试验项目 2 000 项。基因检测产品是基于中国医疗器械信息网、CFDA 及 FDA 官网检索整理获得的信息, 检索日期截止至 2017 年 6 月 15 日。

3 基因检测技术转化应用进展分析

3.1 基因检测技术转化竞争分析

3.1.1 基因检测临床试验国家分布 全球基因检测相关临床试验项目 2 000 项。2009 - 2018 年美国登记基因检测相关临床试验为 635 项, 约占总量的 32%, 法国紧随美国之后, 居世界第 2 位, 共 225 项。在东亚地区中国拥有最多基因检测相关临床试验项目, 共 148 项, 日本和韩国分别为 40 和 45 项。法国和中国的基因检测相关临床项目发起量在 2012 年后稳步上升, 2018 年发起量持平。见图 1。全球基因检测相关临床试验最常见的适应症是恶性肿瘤

疾病 (如白血病、乳腺癌、肺癌、淋巴瘤等), 此外代谢疾病、精神系统疾病 (如抑郁症、帕金森和精神分裂症) 也是研究的热点疾病之一。

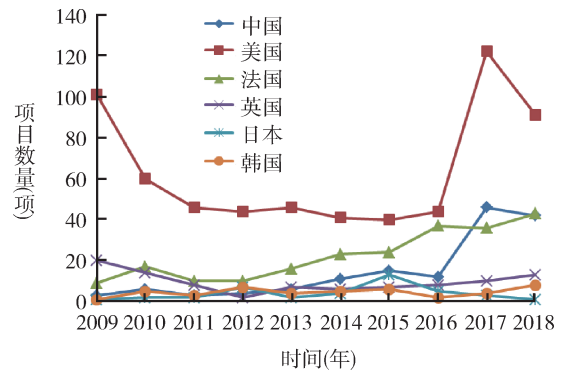


图 1 各国基因检测临床试验发起趋势

3.1.2 基因检测临床试验机构分布 共检索到中国基因检测相关临床试验 148 项, 机构分布, 见表 1。国内基因检测相关临床试验项目主要针对的适应症有非小细胞肺癌、神经系统疾病 (如精神分裂症、阿尔茨海默病等)、急性骨髓性白血病、不孕不育及自发性流产等。

表 1 中国基因检测相关
临床试验项目机构分布 (项目数 ≥ 5)

机构名称	项目数	下属机构分布
北京大学	18	第一医院 (8) 北京大学 (5) 人民医院 (3) 第三医院 (2)
中国医学科学院	16	北京协和医院 (10) 阜外医院 (2) 肿瘤医院 (1) 血液所 (1) 国家心血管中心 (2)
中山大学	15	中山大学 (11) 中山大学第一附属医院 (3) 孙逸仙纪念医院 (1)
中南大学	11	湘雅医院 (5) 中信湘雅生殖与遗传专科医院 (4) 中南大学 (2)
上海交通大学	9	上海儿童医疗中心 (3) 上海胸科医院 (3) 仁济医院 (3)
复旦大学	7	复旦大学 (4) 复旦大学儿童医院 (2) 金山医院 (1)
首都医科大学	5	安贞医院 (3) 首都医科大学 (2)

3.2 中美基因检测技术应用比较分析

3.2.1 中国基因检测靶基因与适应症分析 基于中国医疗器械信息网和 CFDA 官网, 检索日期截至 2017 年 6 月 15 日, 检索 CFDA 批准的基因检测相

关医疗器械类国产产品，剔除不相关项，检索到基因检测相关医疗器械 656 个，其中用于感染性疾病基因检测占多数，见表 2。

表 2 CFDA 批准基因检测相关的
医疗器械产品靶基因（产品数≥10）

基因类型	产品数
乙型肝炎病毒基因	73
人乳头瘤病毒基因	60
EGFR 基因	39
K - ras 基因	36
α - 地中海贫血基因	27
丙型肝炎病毒基因	21
耳聋基因	21
β - 地中海贫血基因	17
结核分枝杆菌核酸	16
HER - 2 基因	15
单纯疱疹病毒核酸	13
B - raf 基因	12
沙眼衣原体核酸	12
肠道病毒核酸	11
CYP2C19 基因	11
解脲脲原体	11
CYP2C9 基因	10

3.2.2 美国基因检测靶基因与适应症分析 FDA 将基因检测相关产品作为医疗器械类注册审批，分为 3 类：伴随诊断检测、人类基因检测及微生物基因检测产品。（1）伴随诊断应用热点分析。根据 FDA 官网《List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)》^[2] 列表，截至 2017 年 6 月 15 日共列出 33 个伴随诊断检测产品，伴随着 18 种药物，中除 1 药物为再慢性铁过载的治疗药物之外，其他药物均为抗肿瘤药物。伴随诊断测试不仅能够检测到分子靶标的存在，还可以监视药物在治疗过程中的脱靶现象，预测药物的不良反应及潜在毒性。这些伴随诊断检测产品主要检测的基因，见图 2。这些基因与伴随诊断所使用的药物适应症密切相关，如最常见的适应症为乳腺癌、黑色素瘤、肺癌等，见图 3。（2）人类基因检测应用热点分析。根据 FDA 官网《List of Human Genetic Tests》^[3] 列表，截至 2017 年 6 月 15 日共列出 58 个人类基因检测产品，其针对的疾病类型有 13 种，各种疾病的产品数，见图 4。凝血因子和药物代谢酶相关疾病是检测的热点之一。非单个基因

检测试剂盒或仪器约占人类基因检测产品的 43%。囊性纤维化是一种侵犯多脏器的遗传性疾病，其中以呼吸系统的损害最为突出（肺部疾病常见）。囊性纤维化相关基因检测产品为 8 个，见图 5。（3）微生物基因检测应用热点分析。根据 FDA 官网《List of Microbial Tests》^[4] 列表，截至 2017 年 6 月 15 日共列出 160 个微生物基因检测产品，其针对 35 种微生物，包括细菌、病毒、寄生虫等，见表 3。

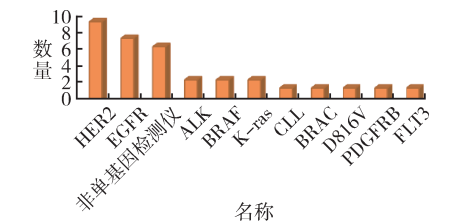


图 2 FDA 批准的伴随诊断检测产品靶基因

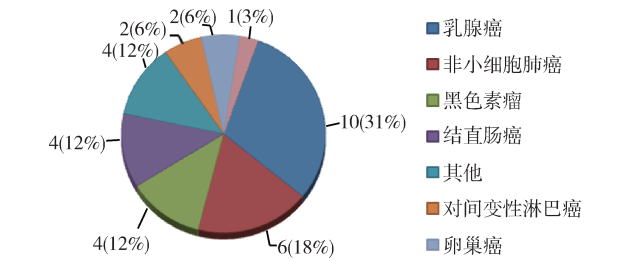


图 3 FDA 批准的伴随诊断检测产品的适应症

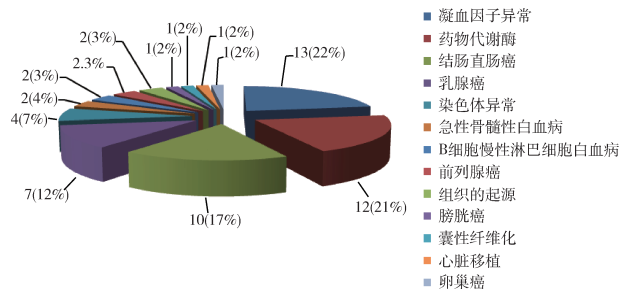


图 4 FDA 批准的人类基因检测产品的适应症

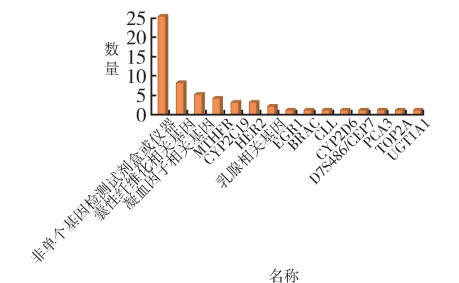


图 5 FDA 批准的人类基因检测产品靶基因

表 3 FDA 批准的微生物基因
检测产品所检测的微生物种类（产品数≥2）

检测的微生物核酸	产品数	检测的微生物核酸	产品数
淋病奈瑟氏球菌	27	人乳头瘤病毒	6
流感和呼吸道病毒	23	巨细胞病毒	3
葡萄球菌	15	单纯疱疹病毒	3
艰难梭菌	13	肺炎病毒	3
肝炎病毒	9	阴道毛滴虫	3
分枝杆菌种	9	腺病毒	2
链球菌	9	多种菌群/或病毒	2
结核分枝杆菌	8	假单胞菌	2
肠球菌	6		

3.2.3 中美基因检测上市产品比较分析 综上所述，截至 2017 年 6 月 15 日共检索到 CFDA 批准的国产基因检测相关产品 670 项，FDA 批准的基因检测相关产品 251 项。中美基因检测相关产品分类体系不同，按照微生物基因检测产品、人类基因检测产品、肿瘤相关伴随诊断试剂以及多基因检测系统进行分类，其结果，见图 6。相较于美国而言，中国人类基因检测产品和肿瘤相关伴随诊断试剂占比较高，微生物基因检测产品和多基因检测系统占比较低。

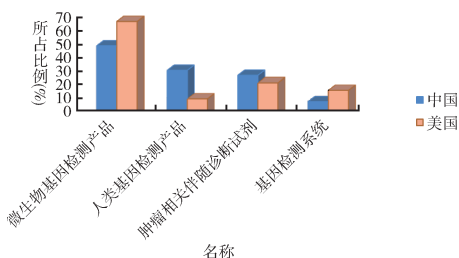


图 6 中美基因检测产品分类

4 基因检测临床应用

4.1 药物治疗中

不同个体对同种药物标准剂量的反应可能大不相同。这是因为药物反应可能受年龄、性别、药物相互作用、药物-食物相互作用、肝肾功能、怀孕和遗传等因素影响。对于越来越多的药物，基因检测可用于优化药物治疗。目前 FDA 批准的约 10%

药物说明书含有药物遗传信息，然而遗传变异有关的信息可能很难找到并且其建议往往不同。基因检测确保药物具有合适的治疗目标。少数药物规定必须进行基因检测，这是因为有些药物只对特定的基因型有效。如曲妥单抗仅针对 HER2 过度表达的转移性乳腺癌；马拉维若用于治疗感染 CCR5 - tropic HIV - 1（特定病毒种属）的成年患者。基因检测可以帮助避免特异性药物反应。有些药物对于某些个体而言其特异性反应是严重、潜在致命的，且与药物治疗的剂量和持续时间无关。FDA 建议在开始使用阿巴卡韦治疗艾滋病时需要进行 HLA - B * 57: 01 等位基因的筛选^[5]。遗传史可能也非常重要，对于癫痫药物卡马西平，FDA 规定若是患者有家族遗传史，那么开始治疗之前需要对 HLA - B * 15: 02 的存在进行筛选。若是携带此基因变异（常见于中国汉族），使用卡马西平治疗就可能产生两种潜在的致病病症——Stevens - Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症。汉族个体也常见 HLA - B * 58: 01 等位基因，使用别嘌呤别治疗痛风可能会发生严重的皮肤不良反应^[6]。基因检测可以帮助优化药物剂量。药物说明书一般提供标准的剂量信息，而越来越多的说明书还提供基于患者基因型调整剂量的建议或选择替代药物。一般推荐剂量调整针对那些已知的会影响药物代谢的基因变异。如细胞色素 P450（CYP）基因会影响药物代谢水平^[7]。

4.2 疾病诊断

通过基因检测诊断疾病，明确病因，及时发现疾病发生的风险，在预测、预防、个性化和参与性为特征的医学模式中具有重要作用。现今对于某些疾病基因检测已成为常规诊断，如 Pitt - Hopkins 综合征具有明确的遗传成分，TCF4 基因的一个变异被发现存在于综合征中，TCF4 基因检测证实了诊断。然而对于许多其他疾病，潜在的遗传因素是复杂的。如精神分裂症是高度遗传的，但是现在涉及精神分裂症的许多基因和基因检测目前尚不可用^[8]。McCune - Albright 综合征（MAS）是一种罕见的遗传疾病，最初是骨质多发性纤维性发育不良、青春期早熟和皮肤咖啡斑色素沉着的三联特

征。MAS 由 GNAS 基因中的激活突变引起^[9]，目前 McCune – Albright 综合征在大多数情况下是通过临床诊断。这是由于疾病存在一定的隐藏性，血液中的阴性基因检测结果并不排除其他组织中存在突变。但是较新的技术如数字聚合酶链反应（Polymerase Chain Reaction, PCR）可以提高具有 McCune – Albright 综合征临床症状的个体基因检测的敏感性^[10]。精神分裂症是世界范围内严重的神经发育障碍，其病因未知，被认为是复杂的遗传因素和环境因素的组合，如怀孕和出生时的并发症、感染以及可能引发精神病的心理因素，如压力和药物滥用^[11]。目前已经提出使用染色体微阵列分析进行精神分裂症诊断试验。微阵列分析可以检测拷贝数变异（Copy Number Variation, CNV）已经被删除或重复的基因组的大区域^[12]。对于自闭症和智力残疾，用微阵列分析的 CNV 检测现已成为这些病症的常规一线诊断试验。对于精神分裂症患者，CNV 检测、身体疾病和遗传咨询相关联，CNV 的阳性检测结果可能对医疗管理有影响，并且后代具有遗传 CNV 50% 的风险。

5 结语

基因检测服务在预测、预防、个性化和参与性为特征的医学模式中具有重要作用，将对公众的就医行为和生活产生影响。我国登记在国际临床试验数据库的基因检测相关临床项目数还有待提升。国内批准的基因检测相关产品不在少数，但是基因检测中还存在着一系列的管理规范、法律法规、社会和伦理问题等，如何保护个人隐私、防止基因歧视、建立健全市场监督机制等，都将是基因检测应用需要面对的问题。

参考文献

- 1 王延光. 基因测试与筛查 [J]. 医学与哲学 (A), 2018, 39 (11): 32 – 33.
- 2 U. S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging

- Tools) [EB/OL]. [2017 – 06 – 15]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>.
- 3 U. S. Food and Drug Administration. List of Human Genetic Tests [EB/OL]. [2017 – 06 – 15]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm>.
- 4 U. S. Food and Drug Administration. List of Microbial Tests [EB/OL]. [2017 – 06 – 15]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm>.
- 5 Sousa – Pinto B, Pinto – Ramos J, Correia C, et al. Pharmacogenetics of Abacavir Hypersensitivity: a systematic review and meta – analysis of the association with HLA – B * 57: 01 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136 (4): 1092 – 1094.
- 6 Martin M A, Hoffman J M, Freimuth R R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA – B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 95 (5): 499 – 500.
- 7 Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: a systematic review [J]. Cureus, 2016, 8 (4): e562.
- 8 马瑞晨. 精神分裂症和双相情感障碍神经心理学比较研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4 (40): 7901, 7904.
- 9 Collins M T, Singer F R, Eugster E. McCune – albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia [J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7 (Suppl 1): S4.
- 10 Vasilev V, Daly A F, Thiry A, et al. McCune – albright syndrome: a detailed pathological and genetic analysis of disease effects in an adult patient [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (10): E2029 – E2038.
- 11 Farrell M S, Werge T, Sklar P, et al. Evaluating Historical Candidate Genes for Schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2015, 20 (5): 555 – 562.
- 12 Marshall C R, Howrigan D P, Merico D, et al. Contribution of Copy Number Variants to Schizophrenia from a Genome – wide Study of 41, 321 Subjects [J]. Nat Genet, 2017, 49 (1): 27 – 35.