

MHC molecules by a single TCR[J]. J Immunol, 2000, 164(11): 5788-5796.

[25] Wipke BT, Wang Z, Kim J, et al. Dynamic visualization of a joint-specific autoimmune response through positron emission tomography[J]. Nat Immunol, 2002, 3(4): 366-372.

[26] Wipke BT, Wang Z, Nagengast W, et al. Staging the initiation of autoantibody-induced arthritis; a critical role for immune complexes[J]. J Immunol, 2004, 172(12): 7694-7702.

[27] Kyburz D, Carson DA, Corr M. The role of CD40 ligand and tumor necrosis factor alpha signaling in the transgenic K/BxN mouse model of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(11): 2571-2577.

[28] 陈锋, 江训良, 谢小兵, 等. 血清葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)与自身免疫性疾病(AID)相关性研究[J]. 实用预防医学, 2009, 16(1): 235-237.

[29] 董建一, 王福金, 王靖宇. 类风湿关节炎中葡萄糖-6-磷酸异构酶诊断的应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(11): 2092-2094.

(收稿日期: 2013-01-28)

• 综 述 •

辩证分析基因检测

乔维洲¹, 徐维家¹, 孙福伯^{2△} 综述, 王永安¹ 审校

(1. 大连市中心医院, 辽宁大连 116033; 2. 大连医科大学, 辽宁大连 116044)

关键词: 基因检测; 预防医学; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 16. 034 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2013)16-2135-03

随着人类基因组计划测序工作的完成, 基因检测服务这一新兴行业逐渐发展起来, 基因检测服务可以在一定程度上预知疾病风险, 达到控制和延缓疾病发生及延长寿命的目的, 它的出现与人们日益提高的健康需要相适应, 而且在基因诊断、治疗、生物制药和科研等领域展示了其广阔的应用前景^[1]。但与此同时, 也有关基因检测不和谐的声音。比如随之出现的社会伦理和法律等新问题。笔者从哲学思维的角度, 通过举例从不同方面分析当前形势下的基因检测。并对其今后的发展和应用提出建议。

1 基因检测概述

随着人类基因组计划测序工作的完成^[2], 人们对基因与疾病关系的认识更加深入, 并由此衍生出一种新的健康服务项目——基因检测。它是通过血液、其他体液或细胞对 DNA 进行检测的技术, 提取被检测者脱落的口腔黏膜细胞或其他组织细胞, 扩增其基因信息后, 通过特定设备检测受试者细胞中 DNA 分子信息, 并分析其中的各种基因, 从而使人们能了解自己的基因信息, 预知身体患疾病的风险, 并通过改善自己的生活环境和生活习惯, 避免或延缓疾病的发生^[3]。基因检测可以诊断疾病, 也可用于疾病风险的预测^[4-5], 疾病诊断是用基因检测技术检测引起遗传性疾病的突变基因; 疾病风险的预测即预测性基因检测, 是利用基因检测技术在疾病发生之前发现疾病发生的风险, 从而提早预防或采取有效的干预措施。然而, 基因检测作为一个新事物, 在预测疾病的同时本身也存在一定风险, 且人们对其不甚了解, 再加上网络上出现一些负面报道更无形中歪曲和误导了科学的真实性。目前基因检测这个行业存在鱼龙混杂现象, 也有人质疑其商业操作模式。这些问题都将极大地限制基因检测服务技术的发展。

自然界的一切归根到底是辩证地而不是形而上学发生的, 辩证法的规律是自然界的实在的发展规律。无论是现实的还是虚拟的, 任何事物的发展都要遵循这一规律。在医学领域中, 有关人体生命的本质和过程, 疾病发生和发展的特点, 医学的性质、功能及其活动规律等问题, 同样也属于自然辩证法的研究范畴。一个民族想要站在科学的最高峰, 就一刻也不能没

有理论思维^[6]。所以应当运用哲学中的辩证法观点去看待基因检测问题。

2 基因检测的辩证分析

2.1 积极态度 基因检测的存在可以产生积极的作用, 它的普及将意味着“个人医疗时代”的到来。医生可以根据检测信息为患者设计个性化医疗方案。比如根据肺癌患者体内的 EGFR 基因是否发生突变而选择不同药物, 不仅可以减轻药物的不良反应, 还可以降低费用。另外通过基因检测得知个体内的“易感基因”, 指导健康的生活。所谓易感基因是和特定疾病具有阳性关联的基因或等位基因, 在适宜的环境刺激下能够编码遗传性疾病或获得疾病易感性。肝癌全基因组关联研究发现了 1p36. 22 UBE4B-KIF1B-PGD 是一个全新的肝癌易感基因区域, 为肝癌发生的遗传病因和分子机制提供了一条新的线索, 有望解析肝癌发生与发展的机制, 为新药的研发提供理论依据和候选生物靶标^[7]。随着基因测序技术的不断进步, 更多疾病的易感基因将被发现, 这将极大地有利于人类对疾病的控制, 为医疗和保健养生提供参考和依据。可见, 基因检测对人类的积极作用是值得肯定的。

2.2 消极态度

2.2.1 增加受试者的心理负担 基因检测作为一项新兴的疾病预测技术, 在主动预防疾病的同时也带来一些风险。这种风险主要表现为某些受检者一旦知道自己基因存在问题, 就背上了思想包袱, 陷入恐慌之中, 产生心理焦虑甚至引发抑郁。例如, 曾经有两位女性受检者通过基因检测, 发现带有乳腺癌基因, 受检者当即要求手术治疗, 提前切除乳腺, 防止癌症发生, 这样的做法就未免有些极端。实际上只要注意生活方式并合理用药, 就可以阻止基因的促癌作用。再如, 2007 年沃森博士拿到人类第一份个人版的基因组图谱后就表示他不想分析一种将会导致阿尔茨海默病的 ApoE 基因, 以免知道这一结果而对自己产生负面的影响^[8]。

2.2.2 歧视问题^[9] 随着基因检测的开展, 对于那些所谓的“非正常基因”携带者所产生的基因歧视现象也随之产生^[10]。就像过去年代里社会、种族和妇女权利等种种问题奋争一样,

将会面临一场新的战争,那就是基因歧视^[11-12]。基因歧视是指随着科学技术的发展,人们有可能从基因的角度对人类整体的遗传倾向进行预测,这些遗传信息的揭示和公开,将对携带某些“不利基因”或“缺陷基因”者的升学、就业、婚姻等社会活动产生不利的影响。欧美国家的某些部门在招聘人员时已不再局限于常规的身体检查,而是要求做基因组遗传信息检测,判断他们在合同期内是否能幸免于潜在的疾病,以此作为招聘的条件之一。又如保险公司花费大量精力调查参保人的基因组成,根据基因检测的结果,对携带“非正常基因”的人群实行歧视对待(拒保或索要高额的保险费)^[13-14]。可以说,随着基因检测的普及,基因歧视将渗透到每一个部门。基因歧视的存在使人类社会的平等面临着新的严峻考验,并使原来奠基于个体之上的社会关系和人性观念遭受空前的挑战。美国华盛顿特区经济趋势基金会总裁杰里米·里夫金指出,在以基因革命为核心的生物技术世纪中“有关平等和民主的概念以及‘自由意志’与‘进步’的含义会被重新界定”。

2.2.3 隐私问题 在基因隐私保护方面,只要是与公共利益无关的基因信息,都有权隐瞒,并防止其受到歧视(如就业、入学、婚姻和保险中的歧视)或其他不公平待遇。如美国政府曾申请了一项关于从巴拿马妇女身上分离出病毒的美国专利和国际专利,该种病毒能够刺激人体生成一种对研究艾滋病和白血病非常有效的抗体。但相关组织和人士对此提出了强烈抗议,认为此行为是对他们部族遗传隐私的侵犯。最后,美国政府只好撤销了这项专利申请^[15]。据调查显示公众普遍认为遗传信息是最私人的信息,也就是说,基因隐私已成为了基因检测的主要问题。

2.3 中立态度 谈到了积极与消极,还有一种态度介于二者之间,遗传与环境因素在人的生长发育过程中缺一不可,对大部分疾病,基因能起到的作用不超过 20%。环境、生活习惯、医疗水平、及早就医的程度,都会影响到疾病的发生^[15-18]。儿童的成长也是先天与后天培养共同的作用结果。首都师范大学教育科学学院心理学博士上官芳芳举例:“把刚出生的小鼠经常与母鼠分开,小鼠长大后精神会很紧张……不同的环境,会让个体内的基因不定期地发生这种叫做‘表观遗传学’的变化^[19-21]。”环境污染对基因的影响作用也不容忽视,病因学研究显示,约 90% 的肺癌与吸烟相关^[22-23]。另外 1997 年美国国立健康科学研究所(NIEHS)率先提出了环境基因组学计划(environmental genome project,EGP)。其目的是研究具有不同遗传多态性的个体对环境致病因素的易感性差异,以此来探讨环境因素对人类疾病的影响和意义^[24]。可见,不能完全以基因作为决定性因素,而要保持一个“度”的原则。

3 展 望

调查显示,一些发达国家的基因检测服务应用得比较普遍。美国每年有 400 万至 500 万人接受这项服务。通过基因检测,美国家族性肠癌的发病率下降了 90%,乳腺癌发病率降低了 70%。随着中国医疗体制由“治病”向“防病”的转变,基因检测为此提供了重要的技术和手段。基因检测可以指导人们有针对性地、个性化地进行疾病预防^[25],符合中医提倡的“治未病”的健康观和“未病先防、既病防变”的科学思想。并且基因检测的结果还可用于指导个性化用药,根据每个人不同的基因特点用药,尽量减少药品的副作用,增强药效。在提高人民健康水平和生活质量的同时,节约社会医疗资源,这将在社会发展进步中发挥重要作用。

对于基因检测存在的问题,如造成受检者心理负担等,可

以通过提供相关的预防措施,从生活方式、对环境因素的干预以及早期检查诊断等方面降低受检者的心理负担。同时,检测部门要做好知情告知,并对个人隐私信息妥善处理。面对基因问题,要用辩证法的态度全面地分析和评价,一项新技术的产生本来没有利与弊,不带有任何的人文色彩。任何科学技术的研究总是在一定的世界观指导下进行的,不管自然科学家采取什么样的态度,他们还得受哲学的支配。问题只在于,他们是愿意受某种坏的时髦哲学的支配,还是愿意受一种建立在通晓思维的历史和成就的基础上的理论思维的支配^[6]。可见,在这项新技术面前牢记哲学观,可以引导它向正确的方向发展,并能够更好地服务于人类社会。

参考文献

- [1] 张恩民,海荣,俞东征. 基因预测方法的研究进展[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2009, 20(3): 271-273.
- [2] 李金涛,杨磊,谭晓华,等. 卫生机构对开展基因检测服务所持态度的调查研究[J]. 社区医学杂志, 2010, 8(9): 4-6.
- [3] 李金涛,杨磊,谭晓华,等. 我国基因检测服务存在的问题和建议[J]. 健康研究, 2010, 2(1): 49-51.
- [4] National Human Genome Research Institute. What is a gene test? [EB/OL]. <http://www.genome.gov/19516567>.
- [5] 李金涛,杨磊,谭晓华,等. 社区居民对基因检测服务需求意愿及其影响因素调查分析[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(5): 925-928.
- [6] 恩格斯. 自然辩证法[M]. 北京:人民出版社, 1971: 29.
- [7] 周钢桥,贺福初,张红星. 中国人群肝癌的易感基因研究[J]. 中国科学:生命科学, 2011(10): 785-789.
- [8] 骆小梅,周晓辉. 阿尔茨海默病与 ApoE 基因多态性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(4): 388-390.
- [9] 王迁. 论“基因歧视”的概念——基因歧视法律问题专题研究之二[J]. 科技与法律, 2003(4): 67-69, 79.
- [10] 戴剑波,黄连琼. 论基因平等权[J]. 法律与医学杂志, 2003, 10(4): 222-224.
- [11] 杰里米·里夫金. 生物技术世纪:用基因重塑世纪(中文版)[M]. 付立杰,译. 上海:上海科技教育出版社, 2000: 163.
- [12] 周元,蔡善荣,邓甬川. 基因检测应用的社会伦理问题[J]. 中国医学伦理学, 2008, 21(2): 102-119.
- [13] Morrison PJ. Genetic testing and insurance in the United Kingdom[J]. Clin Genet, 1998, 54(5): 375-379.
- [14] 张春美. 当代基因伦理研究问题探析[J]. 生命科学, 2012, 24(11): 1270-1276.
- [15] 白琴. 人有必要做健康基因检测吗[J]. 科教文汇, 2005, 2(9): 19-22.
- [16] Marchini J, Donnelly P, Cardon LR. Genome-wide strategies for detecting multiple loci that influence complex diseases[J]. Nat genet, 2005, 37(4): 413-417.
- [17] 张宁,罗长坤,张东旭. 生物医学发展前沿展望[J]. 技术与创新管理, 2004, 25(5): 9-12.
- [18] 许林东,张伟,许林勇,等. 基因检测服务在医学中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(16): 1888-1891, 1894.
- [19] Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors[J]. Mutagenesis, 2007, 22(2): 91-103.
- [20] 高原,周剑涛,夏德宜. 表观遗传学与人类表观基因组计划[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(2): 365-367.
- [21] 西西. 基因预测:遇见未来的自己[J]. 人人健康:医学导刊, 2010(6): 38-39.

- [22] Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection[J]. Lancet Oncol, 2003, 4(1):45-55.
- [23] 冀芳, 夏昭林. 基因-环境相互作用与人类疾病的关系[J]. 复旦大学学报:医学版, 2007, 34(6):935-938.
- [24] 郑玉新, 何凤生. 环境基因组与预防医学发展[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(9):656-658.
- [25] 吴正荆, 陶红富, 李猛. 基因检测技术国际专利文献统计分析[J]. 情报杂志, 2009, 28(22):40-42.
- 综 述 •

(收稿日期:2012-12-26)

血清前清蛋白水平检测在临床中的应用进展

朱延清 综述, 文 静, 吴文新 审校

(江苏省昆山市淀山湖人民医院检验科, 江苏昆山 215345)

关键词: 前清蛋白; 营养不良; 感染性疾病; 肝病; 肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.035 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)16-2137-02

前清蛋白(PA)是由肝实质细胞合成的一种糖蛋白,相对分子质量 55×10^3 ,半衰期 1.9 d,在蛋白电泳中出现在清蛋白的前方,故名前清蛋白。PA 中必需氨基酸含量很高,是组织修补材料,能转运甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸(T3),大约结合血浆中 10% 的甲状腺素。PA 可作为营养不良的指标、肝功能不全的指标、作为急性时相反应蛋白,在炎症、创伤、恶性肿瘤等急需合成蛋白质的情况下,血清 PA 迅速下降,因此 PA 在临床中具有很好的应用。

1 在营养不良中的应用

营养不良的原因有食欲减退,蛋白质、热量摄入减少;疾病本身导致消耗增加,机体进入负氮平衡等。严重营养不良可以直接从临床作出判断,但对轻度和中度营养不良则应结合实验室相关营养指标综合评价。PA 半衰期 1.9 d,对近期营养变化最为敏感,且受干扰因素少,是临床常用的营养评价指标,评价标准为:100~150 mg/L 轻度缺乏,50~100 mg/L 中度缺乏,<50 mg/L 严重缺乏^[1]。住院患者中存在营养不良者较常见,营养不良不仅损害机体组织器官的生理功能,降低机体的免疫功能,并且使机体对疾病的抵抗能力减弱,同时会增加手术后并发症和病死率,延长住院时间,影响患者预后。PA 是一种快速转换蛋白,能随着蛋白质摄入量迅速升高,早于清蛋白(ALB)和总蛋白,能迅速反映营养摄入,可作为及时反映营养状况的指标^[2],为临床了解患者营养状况提供客观依据。PA 低于正常的患者其不利临床结局的发生率明显高于 PA 正常的患者,提示 PA 低与不利临床结局有关^[3],研究显示有营养风险的患者接受营养支持有可能改善临床结局^[4],所以 PA 用于临床营养不良的检测显得更为重要。

2 在肝病中的应用

肝脏是人体内最大的多功能实质性器官,肝脏再生代偿能力很强,ALB 和 PA 均在肝脏内合成,在肝脏受损的早期,PA 和 ALB 并没有明显下降,随着病情的加重,由于 ALB 的半衰期长,血清 ALB 的检测不能灵敏的反映早期肝病损害程度,PA 的变化较 ALB 早。PA 可灵敏地反应肝细胞的合成功能,是更好检测肝功能受损及营养缺乏的早期诊断^[5]。近年来,在肝病的诊断和治疗中,血清 PA 检测越来越受到重视。有研究表明,当部分肝病患者 ALB 水平正常时,PA 水平已经降低,测定 PA 比 ALB 更能反映肝细胞的合成功能^[6-7]。马丽等^[8]研究发现肝硬化患者 PA 水平越低,血浆蛋白合成越低,肝脏

损害程度越明显,对病情判断越有临床价值。动态随访测定血清 PA,可作为重型肝炎预后的灵敏指标,对估计预后具有较大的参考价值^[9]。在临床应用中,PA 一般都和其他肝脏检验项目一起检测,如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)可反映肝实质细胞损伤;胆红素测定可反映肝脏的排泄功能; α -L-岩藻糖苷酶(AFU)可反映肝癌的酶等,合理分析这些指标,可更加全面分析病情,对诊断、治疗、疗效观察提供客观依据。

3 在感染性疾病中的应用

感染性疾病可由细菌、病毒、真菌等病原体引起,临床上常根据患者外周血白细胞计数及分类、C 反应蛋白(CRP)等检测来判断是否存在感染。但临床上一部分感染患者 WBC 和 CRP 并没有升高,就需要其他检测项目来提供依据。PA 是急性时相反应蛋白,急性时相反应蛋白是对炎症的一般反应,损伤部位组织释放的细胞因子,包括白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素等可引发肝细胞中 PA 合成量的减少。PA 的主要生理功能是运输甲状腺素和维生素 A,并具有胸腺激素活性,可通过促淋巴细胞的成熟来增强机体的免疫力^[10]。PA 水平随着炎症程度的加重而逐渐降低,是一种非特异性宿主防御物质,可清除感染过程中释放于循环中的有毒代谢物,并被逐渐消耗^[11-12]。PA 水平与人体内病理状态密切相关,在细菌性感染疾病中,PA 水平迅速降低^[13-14]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者病情越重,PA 水平呈持续下降趋势^[15-16]。PA 的检测还可作为新生儿细菌性感染和病毒性感染的鉴别指标,抗菌药物疗效观察指标^[17]。在临床感染性疾病患者中,新生儿、老年人和重症患者检测 PA 的临床诊断价值更大,而青年人和中年人感染性疾病时,检测 PA 的价值并不明显,可能由于这年龄段患者抵抗力较强,机体免疫功能较好有关。

4 在肿瘤疾病中的应用

随着人口的老齡化、发展中国家的经济快速发展及生活习惯的迅速改变,全球癌症所致死亡人数占该年度人类死亡总数比率还将继续增加^[18]。现有的肿瘤标志物在敏感性和特异性两方面都无法满足早期诊断的要求,其临床价值主要在于疗效判断和监测。肿瘤患者蛋白质合成代谢超过分解代谢,甚至可夺取正常组织的蛋白质分解产物,使 PA 迅速下降。PA 对恶性肿瘤有辅助鉴别诊断价值,在恶性肿瘤手术治疗的动态观察中有一定的价值^[19]。PA 鉴别诊断良、恶性肿瘤的价值,也可