

• 综 述 •

第三方医学实验室在精准医疗发展中的实践与作用——以金域检验为例^{*}

林 斌^{1,2}, 申子瑜^{1,2}, 于世辉^{1,2}, 张雅兰¹, 张曼婕¹, 邹志辉¹, 孔颖文¹综述, 梁耀铭^{1,2△}审校

(1. 广州医科大学金域检验学院 510182; 2. 广州金域医学检验中心 510330)

关键词: 第三方医学实验室; 精准医疗; 实践

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)21-3029-03

我国恶性肿瘤每年新发病 310 万例, 年死亡人数 220 万; 心脑血管疾病年死亡 300 多万; 高血压患者 2.6 亿; 糖尿病患者超 1 亿。每个数据背后都伴随着对精准医疗和检验的热切需求^[1]。第三方医学实验室作为有别于医院检验科的卫生检测服务提供方, 在相关政策引导下发展迅速, 其在精准医疗中的作用不可小觑。本文主要探讨国内最大的第三方医学实验室——金域检验在精准医疗发展中的实践。

1 第三方医学实验室概况

1.1 第三方医学实验室的概念 第三方医学实验室又称独立医学实验室, 是指在卫生行政部门许可下, 专业从事医学检测和服务, 且具备独立法人资格的新型医疗机构^[2]。

1.2 第三方医学实验室的发展概况 1925 年, 美国首先出现以商业化模式运营的检验实验室^[3], 由于当时美国医学发展带来了沉重的经济负担, 为减轻经济负担, 美国政府推出“合理利用资源减少医疗开支”的策略及一系列医疗体制改革, 将市场机制引入医疗市场, 加剧行业竞争, 出现了将医学检验集约化作为核心竞争力的小型医学独立实验室, 专为医院提供医学检验技术服务, 但未形成规模。20 世纪 90 年代中期, 多例样品同时检验、单例样品多种检验、耗材少的自动化现代临床实验室设备研发成功, 为医学独立实验室的发展奠定了良好技术基础^[4]。到 2015 年 11 月 10 日为止, 美国第三方医学实验室占市场规模 38%, 德国为 50%, 日本为 67%, 我国为 3% 左右^[5]。

国内第三方医学实验室始于 20 世纪 80 年代中期, 以扬州医学检验中心最早开始对外开展医学检验服务。此后国内相继出现某些不同形式的医学检验服务机构, 如山西高科技医学检测中心等。而在我国能称为医学独立实验室的是广州金域医学检测中心——由广州医科大学、广州市金域医学科技有限公司和广州生物工程中心共同出资设立、最早获得《医疗机构执业许可证》并进入医学检验市场的独立实验室^[6]。2004 年, 原卫生部临检中心在广州召开第 1 届行业研讨会后, 全国各地独立医学实验室发展迅猛^[7], 到 2015 年已达到 356 家^[8], 见图 1。分布特点为全国分散, 东部沿海地带集中, 其中上海、广东、江苏地区分布量最大^[8], 见图 2。排名前 4 的分别为金域、艾迪康、迪安、达安, 合计占据行业超过 70% 的市场份额^[8], 见图 3。

2 精准医疗的概念及相关背景

2.1 精准医疗的概念 在美国, 精准医学以个体化医疗为基础, 是随着基因组测序技术快速进步、生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念。其本质上是通过对基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术, 对于大样本人群

与特定疾病类型进行生物标志物的分析与鉴定、验证与应用, 从而精确寻找到疾病产生原因和治疗靶点, 并对 1 种疾病不同状态和过程进行精确亚分类, 最终实现对疾病和特定患者进行个性化精确治疗, 提高疾病预防与诊治的效益^[9]。在中国, 精准医疗的概念相对简单: 以个人基因组为信息基础, 结合蛋白质组、代谢组等内环境信息, 为患者量身设计最佳治疗方案^[10]。

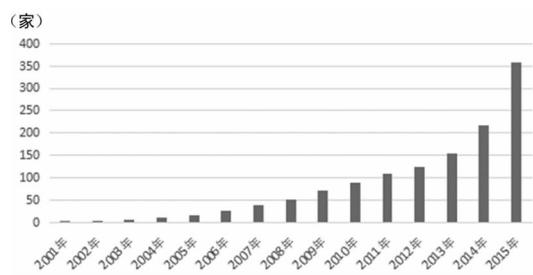


图 1 我国第三方医学实验室数量增长情况

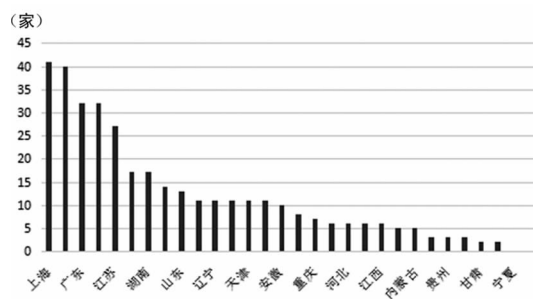


图 2 我国第三方医学实验室各省分布

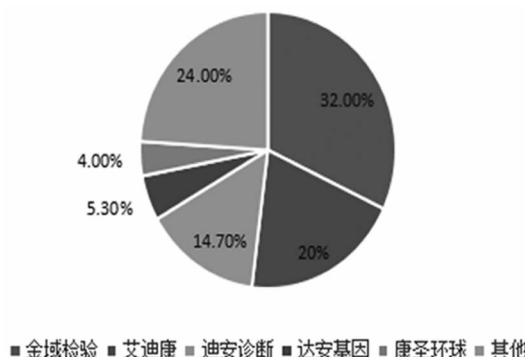


图 3 2015 我国第三方医学实验室行业市场份额分布

^{*} 基金项目: 广东省科技计划项目(2014B030302009, 2014A050503014)。

[△] 通讯作者, E-mail: zb-zjb@kingmed.com.cn。

2.2 精准医疗的相关背景 “精准医学”最初于 2008 年由学者为表述分子诊断而提出,提示医师可不用依赖于经验和直觉进行诊断^[11]。美国科学院研究理事会于 2011 年发布《迈向精准医学——构建生物医学研究的知识网络和新的疾病分类法》(以下简称《迈向精准医学》),明确了“精准医学”的概念并系统讨论了其核心任务^[12]，“精准医学”由此开始被广泛重视。美国总统奥巴马于 2015 年 1 月宣布启动精准医学计划,计划在 2016 财年投入 2.15 亿美元财政预算^[9]。我国计划于 2030 年前,在精准医疗领域投入 600 亿元,多部委相继启动精准医疗计划。2015 年 2 月,习近平总书记批示科技部和国家卫生和计划生育委员会,要求成立中国精准医疗战略专家组,共 19 位专家组成了国家精准医疗战略专家委员会^[13]。

3 第三方医学实验室在精准医疗中的实践

3.1 第三方医学实验室在基因组学的实践 多种组学研究是精准医学的基础,而基因组学是多组学研究的基础。从 1990 年“人类基因组计划”被提出和实施以来,新一代测序技术的发明与应用已大大缩短全基因组测序所需时间和成本。成本的降低和速度的提升使普通个人的基因组应用成为可能,个体基因组为精准医学的临床应用(个体化医疗)提供基础^[14]。美国食品药品监督管理局于 2015 年 10 月批准了包含 35 项检测的个人基因组服务,23 and Me 公司成为美国本土唯一获得此批准的基因检测服务公司,其业务范围包括提供祖源分析、遗传病筛查、乙醇耐受、基因寻亲等遗传分析服务^[15]。

美国肿瘤测序公司以第二代基因测序技术为基础,根据癌症基因测序结果,向肿瘤患者提供精准的用药指南^[15]。该公司的基因测序技术能发现导致患者罹患癌症的基因突变,让医师可依据患者的遗传信息进行针对性治疗。我国的第三方医学实验室已在基因组学领域开展研究,如金域在基因检测服务方面包括高通量测序、核型分析、ARRAY、FISH、PCR、SANGER 测序等 6 个技术平台。开展项目 818 项,其中肿瘤 313 项,非肿瘤 505 项。肿瘤检测包括早期筛查、诊断、预后、治疗、监测等;非肿瘤检测包括产前筛查、新生儿筛查及诊断遗传病诊断等,年检测量达 30 万例。在蛋白组和代谢产物检测方面也有较齐全的技术平台,如高效液相色谱-串联质谱、电感耦合等离子体质谱、超高效液相色谱、气相色谱-质谱、酶学检测等。临床质谱检测中心开展检测项目 70 余项,年检测样本量逾 120 万例。基因检测虽为精准医疗的核心,但在中国由于实践时间过短,导致医疗界和群众的接受程度不高。金域检验依靠庞大的临床肿瘤病理专家和检测网络、完善的检测平台和项目及服务体系、积极引进新的技术平台和检测项目,并结合现有医疗资源,在中国精准医疗发展过程中做出了前沿、有效的探索,对提高中国人群整体健康生活水平意义深远。

3.2 第三方医学实验室的大数据优势 精准医疗的建立及其研究和运用,依赖于大型、多层次、充分整合的人类疾病数据库。数据库中的人类疾病知识不仅包含临床诊断和病理分析等表型信息,还包含各种生物分子信息,包括基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、脂质谱和表观遗传组等^[16]。所以,开展精准医学的基础是需要有尽可能完整的个体生物学数据。

伴随分子生物学和高通量基因测序技术的发展,第三方医学实验室产生了大量的基因组数据、转录组数据、蛋白质组数据、代谢组数据、生理性状数据、病理性数据,为精准医疗的发

展提供了丰富资源。以金域、迪安、艾迪康为首的综合性第三方医学实验室通常拥有全国的市场服务网络,在全国各地级市均拥有实验室,可接受全国范围内标本;此外,第三方医学实验室通常与众多医院合作,包括一、二、三级医院,能获得全国范围内广泛深入的临床数据。此外,第三方医学实验室结合其他学科(如病理、微生物等),提供精准诊断和治疗服务。多学科及覆盖全国的网络奠定了第三方医学实验室的大数据优势。

3.3 第三方医学实验室在精准医疗新模式的探索 相关报道提示,未来生物学基础和临床科学发展需要整合基因组生物学新前沿,运用新概念和技术,不断积累临床资源,及时、有效地为全社会提供“从实验室到病床”、“从实验室到家庭和个人”的卫生服务^[17],通过整合资源探究有效地为百姓提供卫生资源的服务模式。第三方医学实验室进行了相应探索,如金域联合百度健康、平安保险、春雨医生、阿里健康、滴滴出行等,探索医疗健康服务新模式,搭建 B2C 平台 Gohealth,探索基因组检测技术在健康和亚健康人群中的应用。Gohealth 广泛收集我国健康人群基因大数据、遗传病基因检测、疾病风险检测、慢病管理检测、遗传特征检测、营养检测、药物代谢检测等,让患者在家也能享受卫生服务,不仅方便老年人看病,也将改变部分患者的看病行为。此外,Gohealth 更进一步壮大了第三方医学实验室在精准医疗的大数据收集。

3.4 第三方医学实验室在加快精准医疗与国际接轨的优势 奥巴马的精准医疗强调了企业参与精准医疗及发动全社会力量的重要性^[18]。发展精准医疗应形成合力,多方共同参与。我国精准医疗的发展才刚刚起步,处于需要向国外借鉴合适经验的阶段,更应该融合内外,探索出适合我国国情的精准医疗发展道路。第三方医学实验室拥有众多合作平台,以金域为例,国内外合作平台包括:金域-克拉塔斯亚洲小儿基因组研发中心、与凯杰联合成立的分子病理示范实验室、与赛默飞世尔科技战略合作项目、与中山大学附属第六医院(广东省胃肠肛门医院)合作的肠癌个性化治疗与监测项目、与广州医科大学第一附属医院合作的肺癌筛查项目、与哈尔滨医科大学附属肿瘤医院合作的乳腺癌筛查项目等。上述平台与项目将不仅有助于我国精准医疗融合各方力量,平台的合作与交流也更有利于检验师、遗传咨询师、国际检验师等人才的引进与培养,进一步加快我国精准医疗与国际的接轨。

4 小 结

我国作为人口大国,拥有丰富临床生物标本。但我国疾病谱较复杂,亟待借助基因组学、大数据挖掘技术探求出适合我国国情的精准医学^[19]。第三方医学实验室在基因组学拥有较多技术平台及检测项目,在基因组学的研究与发展中意义重大;其服务全国的市场网络,能有效收集到多族群、多地域的巨大大样本量,在临床生物标本大数据拥有巨大优势。因此,应该充分发挥第三方医学实验室的作用,使其为我国精准医疗的发展做出更大贡献。

精准医疗事业在我国才刚刚起步,仍面临着许多挑战,须用创新思维方式,凝聚社会各方资源,共同形成合力。第三方医学实验室的众多合作平台是帮助精准医疗凝聚社会各方面力量,加强与国际接轨的有效途径,应将其作为精准医疗的一部分,为我国精准医疗的发展做出贡献,加快精准医疗的可持续发展。

参考文献

[1] 严慧芳,钟南山:精准医疗离不开医学检查[EB/OL]. [2016-4-12]. http://epaper.southcn.com/nfdaily/html/2016-01/12/content_7507356.htm.

[2] 陈建波,梁耀铭,胡朝晖.医学独立实验室的发展及其在医疗市场中的作用[J].中华医院管理杂志,2003,19(11):679-680.

[3] 倪君君,郑春梅,宋彦强,等.第三方医学检验行业发展道路[J].标记免疫分析与临床,2014,21(6):778-781.

[4] 罗育春.谈医学独立实验室的发展现状[J].中国医药导报,2010,7(11):114-115.

[5] Reportlinker. China Independent Clinical Laboratory Industry Report, 2015-2018[EB/OL]. [2016-4-12]. <http://www.prnewswire.com/news-releases/china-independent-clinical-laboratory-industry-report-2015-2018-300176397.html>.

[6] 秦勇,于洁,高毅华,等.我国医学独立实验室发展前景研究[J].卫生经济研究,2012(12):20-22.

[7] 陈亚慧.医学检验的“独立”之路[J].中国医院院长,2009(21):90-91.

[8] 生物探索.独立医学实验室:从 216 家增至 356 家,未来五年市场再添 200 亿[EB/OL]. [2016-4-12]. http://www.labweb.cn/html/de_gnjy/201602/28831.html.

[9] 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(4):241-244.

[10] 段小蕾.健康数据计划催生医疗创新[J].中国社会组织,2015(8):30-31.

[11] Katsnelson A. Momentum grows to make personalized medicine more precise[J]. Nat Med, 2013, 19(3):249.

[12] National Research Council. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[M]. Washington: National Academies Press, 2011.

[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] 陈长仁,何发忠,周宏源,等.精准医学的基础研究与临床转化[J].中国药理学通报,2015(12):1629-1632.

[15] 仕联咨询.基因检测行业调研报告[EB/OL]. [2016-4-12]. https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA4MzA0NzMwNg==&mid=401902148&idx=1&sn=95fdbea8692fedb0129f98b0de03e24a&scene=1&srcid=0107YTam5A88D9UhHbCk8bP3&ascene=1&uin=MTM2NDgzOTA2MA%3D%3D&devicetype=webwx&version=70000001&pass_ticket=ryHh-HqAkSTqA9y4OWR702PbNNNv0tkNDJo7fbpBRPv4v42fuykMCtBwHR6%2FsrW%2Fl.

[16] 吴家睿.建立在系统生物学基础上的精准医学[J].生命科学,2015(5):558-563.

[17] 于军.“人类基因组计划”回顾与展望:从基因组生物学到精准医学[J].自然杂志,2013,35(5):326-331.

[18] 杨焕明.对奥巴马版“精准医学”的“精准”解读[J].中国医药生物技术,2015(6):721-723.

[19] 夏锋,韦邦福.精准医疗的理念及其技术体系[J].医学与哲学,2010,31(11):1-3.

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-07-02)

• 综述 •

丙型肝炎病毒感染患者血清自身抗体的研究进展*

胡丽花¹综述,陈维贤²,黄英^{1△}审较
(重庆医科大学附属第二医院:1.感染科;2.检验科 400010)

关键词:丙型肝炎病毒; 基因型; 自身抗体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.031 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)21-3031-03

丙型肝炎是全球流行的传染性疾病,起病隐匿,由丙型肝炎病毒(HCV)感染所致,主要传播途径包括血液传播(输血及血液制品)、公用注射针头及注射器、母婴垂直传播。国内外研究发现,HCV 患者的血清中存在低滴度的抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)、抗可提取核抗原抗体(ENA)等自身抗体,HCV 患者自身抗体阳性率显著高于乙型肝炎患者^[1],说明 HCV 患者体内有较强的自身免疫反应。患者自身抗体的产生,可能由于 HCV 作用于肝细胞,使其释放出各种抗原,诱发机体产生相应的自身抗体,并造成

肝组织的损害。

1 HCV 患者自身抗体的产生机制

目前 HCV 相关自身免疫性疾病的发病机制尚不清楚。Kerkar 等^[2]对 HCV 患者血清中自身抗体的产生过程进行研究,发现 HCV 的非结构蛋白 5(NS5)与细胞色素 P4502D6(CYP2D6)抗原表位存在一段序列的同源关系,CYP2D6 则是 LKM-I 抗体的目标靶位。Sutti 等^[3]研究发现,细胞色素 P4502E1(CYP2E1)与 HCV 特定序列 NS5B 蛋白存在交叉免疫的情况。可见,HCV 通过表位模拟现象(即病毒蛋白组分与

* 基金项目:重庆医科大学附属第二医院青年人才基金[重医二院党(2013)26 号]。

△ 通讯作者,E-mail:cqhangying@163.com。