

精准医疗：希望还是炒作？

▲医师报记者 贾薇薇



惠汝太 教授

“我们应如何判断心血管病精准医疗是希望还是炒作？”中国医学科学院阜外医院惠汝太教授给出答案，应从两方面进行考量：Available 和 Actionable。Available 即是否有可进行精准医疗的疾病？而 Actionable 则需考虑技术上是否有能力实施精准医疗，以及进行精准医疗的性价比如何？

心血管病精准医疗可从单基因疾病入手

心血管精准医疗应从何处下手？惠汝太教授认为，心血管病精准医疗可从单基因心血管病入手。目前，国内外已发现 300 余种心血管病，其中 200 余种已找到致病基因，心血管病致病基因

数量超过 534 个。常见的可进行精准医疗的单基因心血管病包括：主动脉疾病及主动脉相关疾病，先天性心脏病，心肌疾病，离子通道病，心源性猝死与婴儿猝死

综合征、房室传导阻滞及家族性房颤，肺动脉高压、遗传性出血性毛细血管扩张症及特发性肺纤维化，血脂异常，单基因高血压。

在 300 多种单基因心血管遗传病中，根据疾病的患病率估计，中国至少有 4000 万单基因心血管病患者。对于此类患者，惠汝太教授认为，精准医疗可进行临床前诊断、临床确诊、精准治疗、预后判断及生育阻断。

单基因病并不“单纯” 精准医疗任重道远

惠汝太教授指出，心血管病无法一概而论，其危险因素、发病机制、临床表现、预后转归均极其复杂，并且每个患者有独特的基因背景、生活习惯差异以及不同的环境暴露。临床实践要求我们为患提供更精准的治疗，精准医疗可指导我们早期发现传统诊断手段无法确诊及诊断模糊的病例，进而根据患者个体情况进行分层及个体化精准治疗。

惠汝太教授以长 QT 综合征（LQTS）为例强调，目前已发现导致 LQTS 的致病基因 15 个，其中突变基因 KCNQ1、KCNH2、SCN5A 导致了绝大

多数的 LQTS。根据 LQTS 患者的基因分型可对患者预后进行精准预测：QTc $\geq$ 500 ms 是临床事件的独立危险因素。此外，还可实施精准治疗， β 受体阻滞剂能有效预防 LQTS1 的第 1 次心脏事件，但对 LQTS2 疗效并不明显，对 LQTS3 疗效最差；而钠通道晚电流阻滞剂，可能对 LQTS3 患者最为有效。

与此同时，惠汝太教授强调，单基因病有时并不“单纯”。目前，基因检查的阳性率并非 100%（如肥厚型心肌病最高仅 70%）。同时，部分突变基因仅在患者 30~40 岁期间出现，外显率不高。突变基因表型的表达受

修饰因素、环境因素的影响。此外，表达调控的方式、体细胞突变疾病、多突变及复合突变疾病的存在等因素均使单基因疾病不能完全依靠精准医疗进行确诊及治疗。

惠汝太教授指出开展精准医疗的建议：首先，协力推进单基因病的精准医疗；其次，利用人口众多的优势，组织柔性团队，积极探索解决复杂疾病的方案；再次，积极组织基因型指导的安全用药相关临床试验，以此确认提高疗效、减少副作用的方法；此外，加强对精准医疗人才的培养，为走好精准医疗之路提供源源不断的

动力；另外，动员所有力量投身到精准医疗事业中来。

惠汝太教授呼吁，创建进行实验诊断的非营利性、全能、全天候，旨在服务全国的涵盖基因组医学、实验医学、生物信息学、罕见病的实验室医学中心，真正让医生和科学家集中精力考虑科学问题，让实验技术人员集中精力解决技术问题，切实推动精准医疗的发展与前进。当然，要想促进我国精准医疗的发展，还需树立榜样力量，并保持对精准医疗的激情不减。

惠汝太教授认为，精准医疗是希望，不是炒作，但很多问题需要解答，仍任重而道远。

推动 HbA_{1c} 检测标准化 提升糖尿病诊疗水平

HbA_{1c} 是国际公认的糖尿病诊断金标准

目前，临床普遍应用的糖尿病诊断指标是口服葡萄糖耐量试验（OGTT）和空腹血糖（FPG）。但多项研究发现，由于个体差异及操作标准不同，OGTT 与 FPG 诊断糖尿病的符合率存在明显差异，变异率较高且重复性差，可能造成漏诊。

潘柏申教授指出，“相比之下，糖化血红蛋白（HbA_{1c}）检测样品稳定时间更长、生物变异性小、准确性和重复性高、操作更方便，且不受急性血糖波动影响。因此，患者无需空腹或特定时间采血，可更准确地反映中、长期血糖水平和慢性并发症风险。”

与 OGTT、FPG 直接检测血糖水平不同，HbA_{1c} 是葡萄糖与血红蛋白结合缓慢形成的非酶促反应产物。在红细胞内，一定量的糖化血红蛋白 HbA 转换为稳定的 HbA_{1c}，其浓度随着血液中葡萄糖平均浓度的升高而增加。但其浓度受红细胞平均寿命为 100~120 天的限制，因此，HbA_{1c} 浓度代表着近 2~3 个月血糖的平均水平。

“糖尿病及其慢性并发症的出现是连续的过程，长期高血糖

指标可提供关于疾病存在及其严重程度更准确的信息。HbA_{1c} 即是此种指标，在糖尿病诊断、治疗选择、达标评估中起关键作用，且与糖尿病并发症关系密切。”卞华教授强调。

王煜非教授指出：“近年来，HbA_{1c} 的临床应用优势明显，已逐渐拓展至糖尿病的筛查、诊断和预测等方面。但由于我国 HbA_{1c} 检测方法繁多、检测标准不一、检测质量参差不齐，导致我国至今未能将 HbA_{1c} 正式作为糖尿病诊断标准。因此，推进我国 HbA_{1c} 检测的标准化势在必行。同时，有关中国人群的 HbA_{1c} 诊断切点的前瞻性研究需积累更多数据。”



潘柏申 教授

近日，2017 罗氏全国糖化血红蛋白用户交流会暨上海糖化血红蛋白一致性工作会议在上海召开。会上，复旦大学附属中山医院检验科潘柏申教授、王蓓丽副教授、复旦大学附属中山医院内分泌科卞华教授、广东省中医院检验医学部黄宪章教授、上海交通大学医学院附属第六人民医院王煜非教授等临床及检验专家就 HbA_{1c} 的临床应用价值、检测方法、检测标准化进展及其作为糖尿病诊断指标的可行性和限制性进行了深入探讨。

溯源权威标准 推进实现 HbA_{1c} 标准化检测

目前，临床实验室中常用的 HbA_{1c} 检测方法有两类：一类基于 HbA_{1c} 与非糖化血红蛋白所带电荷差异；另一类基于结构差异。近年来，随着样本集中化检测需求的不断提升，免疫比浊法比离子交换层析法更有助于临床实验室在实现报告结果一致的同时，提高检测效率，应用广泛。

“复旦大学附属中山医院（中山医院）检验科自 2010 年起参与美国国家糖化血红蛋白标准化计划（NGSP）实验室认证，连续 6 年成为 NGSP 认证的一级检测实验室，并于 2016 年 9 月 1 日加入 NGSP 参考实验室网络。”王蓓丽副教授介绍。

“自 2010 年起，中山医院牵头组织开展了‘上海 HbA_{1c} 检测一致性计划（SHGHP）’项目，通过参考实验室给标本定值，所有实验室使用新鲜血清进行校准，通过标准后颁发证书，每年对国内外新版糖尿病

临床诊疗指南进行解读，对异常检测结果进行解读与干扰因素分析。据统计，项目实施以来，已有上海及全国近 200 家医院参与，参加的实验室检测结果与参考实验室定值结果间比对标准大大提高，偏差已 $\leq$ 6%。”王蓓丽副教授介绍。

除检测方法外，非特异性血红蛋白的干扰问题也是造成 HbA_{1c} 检测结果差异性的一个重要因素之一。血红蛋白病是与遗传相关的血液系统疾病，异常血红蛋白病和地中海贫血较常见。黄宪章教授表示：“临床上多数血红蛋白病患者为隐匿性（即无临床症状），如何发现并避免异常血红蛋白对 HbA_{1c} 的干扰成为 HbA_{1c} 标准化的工作重点之一。”

罗氏诊断是首家经美国 FDA 批准用于糖尿病诊断的 HbA_{1c} 产品制造商，IFCC 标准化委员会唯一厂商代表。罗氏诊断 Tina-quant·HbA_{1c} Gen.3 产品特异性识别 β 链 N 末端糖基化的氨基酸片段，具有独特抗变异性及抗生物干扰能力，有效合理地避免包括血红蛋白变异性在内的多种可能对 HbA_{1c} 造成干扰的因素，保证了高准确度检测结果。历年来参加 CAP 室间质评性能优良，拥有 NGSP 和 IFCC 溯源性证书，所有仪器均可报告 IFCC 和 NGSP 双重单位。