

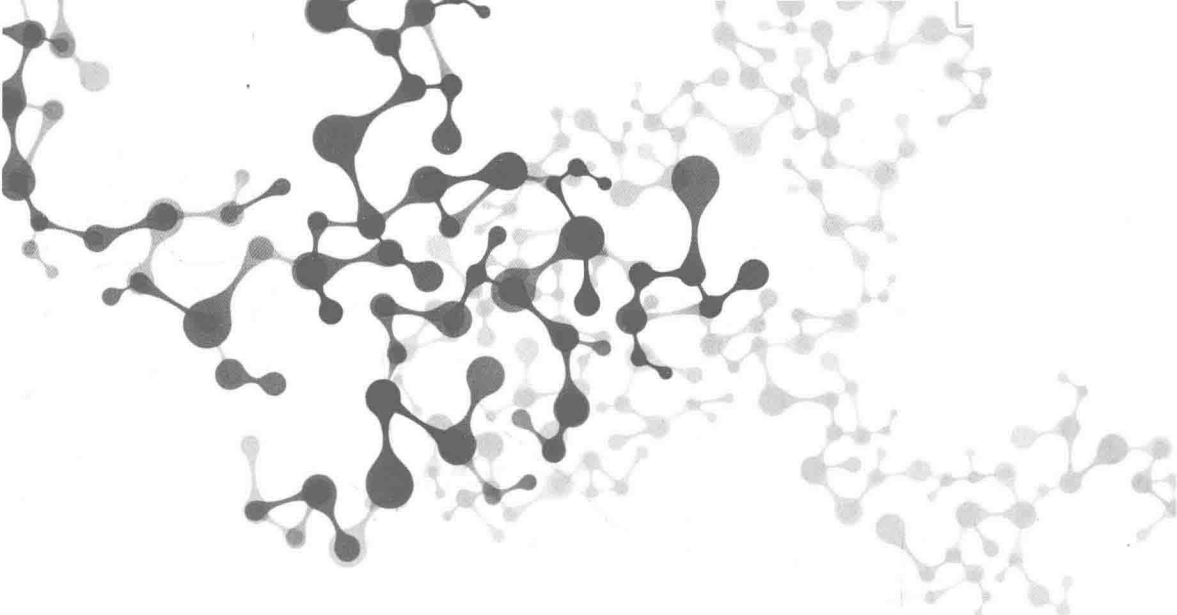
精准医学导论

INTRODUCTION TO
PRECISION MEDICINE

吴松 主编



中山大学出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS



精准医学导论

INTRODUCTION TO
PRECISION MEDICINE

吴 松 主编



中山大学出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS

· 广州 ·

版权所有 翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

精准医学导论/吴松主编. —广州: 中山大学出版社, 2015. 11
ISBN 978 - 7 - 306 - 05512 - 5

I. 精… II. 吴… III. ①医疗保健—服务方式—中国 IV. ① R199. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 262128 号

出版人: 徐 劲

策划编辑: 鲁佳慧

责任编辑: 鲁佳慧

封面设计: 曾 斌

责任校对: 杨文泉

责任技编: 黄少伟

出版发行: 中山大学出版社

电 话: 编辑部 020 - 84110283, 84111996, 84111997, 84113349

发行部 020 - 84111998, 84111981, 84111160

地 址: 广州市新港西路 135 号

邮 编: 510275 传 真: 020 - 84036565

网 址: <http://www.zsup.com.cn> E-mail: zdcbs@mail.sysu.edu.cn

印 刷 者: 佛山市浩文彩色印刷有限公司

规 格: 787mm × 1092mm 1/16 6.75 印张 150 千字

版次印次: 2015 年 11 月第 1 版 2015 年 11 月第 1 次印刷

定 价: 38.00 元

如发现本书因印装质量影响阅读, 请与出版社发行部联系调换。

本书编委会

主编：吴 松

编委：吴 松（深圳大学附属罗湖医院）

黄建东（香港大学）

蔡志明（深圳大学附属第一医院）

侯 勇（华大基因研究院）

苏泽轩（暨南大学附属第一医院）

王 峰（中山大学附属肿瘤医院）

白雪莉（浙江大学附属第二医院）

孙喜琢（深圳大学附属罗湖医院）

温星桥（中山大学附属第三医院）

刘志华（中国科学院深圳先进技术研究院）

王志平（兰州大学附属第二医院）

王 伟（首都医科大学附属北京同仁医院）

张宏冰（北京协和医院）

李克深（暨南大学附属第一医院）

郭永超（中国科学院）

陈 俊（中山大学附属第三医院）

郭晓强（深圳大学附属第一医院）

贺建奎（南方科技大学）

秘书：王书鹏（安徽医科大学）

Precision Medicine Preface

Healing has always involved a personal interaction between the physician and the patient. The doctors' skill, experience and observations have been used to provide an individualized treatment in all forms of medicine that we know of. But today we have access to unprecedented amount and detail of data on patients' disease and genetic background, leading to the idea that we can provide much more precise treatments to individuals, Precision Medicine.

Understanding the molecular basis of disease has always been a cornerstone of effective treatment. The identification of infectious agents has led to the development of vaccines, antibiotics and anti-parasite medications. The characterization of ABO blood groups and in vitro tests allowed blood transfusions to be safely performed. Recognition of genetic disease, the structure of DNA and DNA cloning allowed genetic diagnosis, testing and prevention. And the identification of specific mutations and alterations in tumor cells has allowed the development of targeted therapies.

However, most therapies are equally applied to all patients with little regard to the genetic background of the individual or unique genetic characteristics of the patients' disease. In cancer we now recognize that every tumor is genetically different, and within a tumor are populations of

cells that can rapidly evolve and change. Some patients respond very well to a therapy or are cured, and some patients have severe side effects from specific medicines. By using new genomic technology we can increasingly be more precise about which therapy will best suit each individual patient.

Some Milestones Leading to Precision Medicine

1796—Edward Jenner formally tests cowpox as a vaccine against smallpox. Founder of the field of immunology and vaccination.

1857—Louis Pasteur develops the germ theory of disease leading to prevention of bacterial infections.

1900—Karl Landsteiner and Jan Jansky independently discover the ABO blood group system leading to effective blood transfusion.

1902—Sir Archibald Edward Garrod-Identification of Alkaptonuria as a genetic error of metabolism Development of the field of inborn errors of metabolism.

1928—Sir Alexander Fleming identifies Penicillin and founds the field of antibiotics.

1941—George Beadle and Edward Tatum present the one gene one enzyme hypothesis leading to the identification of genes for genetic disease.

1949—Linus Pauling and coworkers describe Sickle cell anemia as a molecular disease.

1953—Rosalind Franklin and coworkers publish X-ray images of DNA crystals, James Watson and Francis Crick solve the structure of DNA.

1976—Allan Maxam and Walter Gilbert describe chemical method of DNA sequencing.

1977—Frederick Sanger describes enzymatic DNA sequencing method.

1989—Cloning of the gene for cystic fibrosis.

2001—FDA approval of Gleevec, targeted therapy to chronic myelogenous leukemia.

2003—First draft of the human genome completed by the Human Genome Project and Celera Genomics.

2015—Announcement of President Obama of US Precision Medicine Initiative.

In 2015 President Obama announced the United States Precision Medicine Initiative with the goals of further improving cancer diagnosis and care, building a large cohort to study the genetics of health, further guaranteeing patient privacy, improving the approval process of targeted medications and fostering academic and private partnerships. This announcement has excited scientists and physicians around the world to make this an international effort to improve the health care of the world.

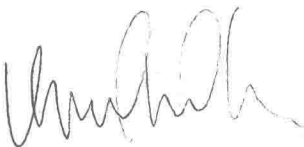
To achieve more precision in medicine we need to have highly integrated databases with clinical histories, lifestyle factors like diet and exercise, anthropomorphic measurements over time such as height and weight, as well as the patients' genome sequence. With this information, and the data for medications, therapies and outcome, one can begin to more precisely understand a response that a patient is likely to have and to build the information base needed for more effective therapy.

However, we increasingly recognize that the human body responds in very complex ways to the environment, disease and therapy. The human body is host to a huge constellation of bacteria and other organisms,

mostly in the gut, but also on all surfaces. How this microbiome effects our health is only being now investigated. Cells and tissues undergo complex alterations in DNA methylation of genes, as well as modification of chromatin structure, regulating genes on a cell-to-cell basis over time.

Understanding the regulation of the epigenome will require intensive study. Nearly all diseases involve some interaction with the immune system. Immune response to specific antigens and/or inflammation are increasingly recognized as aspects of nearly all disease processes. All individuals have unique immune systems that change over the person's lifetime, and the development of immune modulatory drugs is one of the most rapidly developing areas of medicine.

These are exciting times in the development of precision medicine. This is one of the greatest challenges of human society and the future will bring many challenges and advances that will lead to improved human health in China and the world. This book gives an overview of the relevant knowledge on precision medicine with the hope that global researchers can contribute their own efforts to realize precision medicine in clinical practice.



Michael Dean, PhD
National Cancer Institute

序

2015年1月20日，在美国政府一年一度的总统国情咨文会场，人们被摆放在讲台左侧的一个精致的彩色双螺旋模型所吸引。在人们惊喜之余，精准医学这一概念被奥巴马总统推上了时代的舞台，尽管“精准”一词并不是医学的专用语。

在中国，随着社会以及经济的发展，人们不断刷新自己的健康观念，加之互联网的普及，人们对个性化信息和精确化医疗的需求不断增强。中国医学、科学界看到了精准医学的根据性，在医学的科学内涵的广阔前景——根据我国的具体情况，设计我们自己的精准医学，推动了精准医学在中国的本土化。

目前，精准医学是以基因组学的理念——DNA双螺旋作为象征，以基因测序作为主导。我们欣喜地看到，肠道微生物宏基因组、单细胞测序、产前诊断等相关技术的推进，加快了精准医学的发展。如何将精准医学实实在在地为大众服务仍是一个迫切的任务。就趋势而言，精准医学临床应用的关键在于基因检测，辅以细胞治疗，以及精准外科手术。基因检测通过血液、尿液或细胞等进行全基因组或者全外显子组测序，评估患病风险，分析疾病的预后，评估用药疗效。细胞治疗能够在细胞水平进行个体化的治疗，尤其是对部分晚期肿瘤患者起到显著的治疗效果。

可以相信，在测序技术的推动下，精准医学的相关成果将逐步进入人们的日常生活。精准医学将来必将成为个人医保的重要组成部分。

吴松与编写本书的人员都是来自医学科研一线的青年骨干，

他们站在时代的前沿，结合自己多年积累的实践经验，编写了《精准医学导论》。我相信这本书会为读者打开一扇深入了解精准医学的窗户。本书介绍了精准医学的概念、研究成果以及发展趋势，包括精准医学在肿瘤、慢性病、遗传病等方面治疗的相关知识。希望本书能帮助想了解精准医学的读者、对科学传播和科学普及有兴趣的读者，帮助你们得到更多的感悟和启迪。

中国科学院院士 杨焕明



2015. 9. 28

前 言

自 2015 年美国总统奥巴马在国情咨文中提出精准医学计划，精准医学火遍全球。随着科学技术的不断进步，民众的健康观念不断增强，精准医学以其独一无二的治疗模式逐渐受到人们的青睐。在第二、第三代测序技术的推动下，精准医学的相关成果已开始走入人们的日常生活中，人类必将从中受益良多。

2015 年 3 月，深圳市罗湖医院集团孙喜琢老师首次提出精准医学目前没有专业科普图书，萌生出版一本《精准医学导论》的专业科普图书的想法，向大家介绍精准医学的概念、研究成果以及发展趋势。精准医学是指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，为患者量身设计最佳治疗方案，力求达到效果最大化及副作用最小化。未来 5 年内，我国将有望重点开展恶性肿瘤、遗传病、代谢病的精准防治治疗。这种个体化的医疗模式必然会逐渐发展，成为我国乃至世界医疗事业的主导方向。

在这里，感谢一批年轻医生及科研工作者付出的辛勤劳动，使本书的编写工作得到了积极的推进，包括张蒙、谭秀秀、谢丽娟、方露、熊虎、葛玉坤、黄展森、李浩、陆伟、潘宏信、吴高慧、吴训、汪翔、王书鹏、王永强、万胜青等。同时，也向我们的科研合伙人致以诚挚的谢意。感谢杨焕明院士以及 NCI 人类基因组负责人 Michael Dean 教授为本书所写的序言。在学术的道路上，蔡志明教授、杨焕明院士及 Michael Dean 教授是我的学术引路人，感谢他们的帮助与指导。

在本书的出版中，本人对中山大学出版社的帮助与支持表示由衷的谢意。另外，由于编写人员水平所限，书中可能会存在一些疏漏，恳请各位同行与读者多加指正。



2015. 9. 28



目 录

第1章 精准医学概述	1
1.1 精准医学的基本概念	1
1.2 精准医学与个体化医疗的区别与联系	2
1.3 精准医学与转化医学的区别与联系	3
第2章 精准医学的背景与发展趋势	5
2.1 精准医学的国内外政策背景	5
2.2 精准医学的技术基础与发展趋势	6
第3章 精准医学与肿瘤	11
3.1 肿瘤精准医学的背景	11
3.2 胶质瘤的精准医学	13
3.3 胰腺癌的精准医学	17
3.4 肺癌的精准医学	22
3.5 乳腺癌的精准医学	26
3.6 肾细胞癌的精准医学	28
第4章 精准医学与慢性病	34
4.1 慢性疾病的背景	34
4.2 高血压病的精准医学	36
4.3 糖尿病的精准医学	39
4.4 冠心病的精准医学	42
4.5 精神障碍疾病的精准医学	45
第5章 精准医学与遗传病	52
5.1 遗传病的背景	52
5.2 遗传病的分类	53
5.3 遗传病的诊断	53
5.4 精准医学在遗传病中的临床应用	58

5.5 遗传病的治疗	60
第6章 精准医学与药物基因组学	63
6.1 药物基因组学的背景	63
6.2 药物基因组学与精准医学	64
6.3 药物基因组学在精准医学中的应用	66
6.4 药物基因组学对药物发展的影响	81
第7章 精准医学伦理	88
7.1 精准医学的伦理概述	88
7.2 精准医学中的隐私权问题	89
7.3 精准医学中的知情权问题	89
7.4 精准医学中的基本医疗权问题	90
7.5 精准医学的其他伦理问题	91
后记	93

第1章 精准医学概述

1.1 精准医学的基本概念

Precision medicine is an emerging approach for disease prevention and treatment that takes into account people's individual variations in genes, environment, and lifestyle. The Precision Medicine Initiative will generate the scientific evidence needed to move the concept of precision medicine into clinical practice.

——NIH（美国国立卫生研究院）

上述为美国国立卫生研究院（NIH）对精准医学的解读。精准医学是一门将个人基因特征、生存环境以及个体生活习惯等纳入考虑而进行疾病诊断以及治疗的医学。在2015年的美国国情咨文演讲中，美国总统奥巴马谈到两点：一是人类基因组计划（human genome project）已经取得显著成果；二是即将启动一项新的计划——精准医学计划（precision medicine initiative），这个计划将会推动精准医学向临床实践的方向发展。精准医学计划的启动主要是源于近年来人类基因测序数据的海量生成、生物信息分析技术的不断发展进步、大数据研究技术的陆续出现。从某种意义上说，精准医学是人类基因组计划的延伸，并且将对医学的发展产生深远的影响。在美国国情咨文中，奥巴马总统公布的精准医学计划里对精准医学的解释，是根据患者独一无二的基因和其他个性化条件来定制治疗方案的医疗策略。人类基因组计划报告起草人之一、美国白宫科学技术办公室科学部副主任、华盛顿大学教授乔汉德尔斯曼认为精准医学是“一种考虑个体所具有的独特基因、环境和生活方式、个体差异等条件并根据具体条件实施的用以促进健康和治疗疾病的新兴医疗策略”。而医学的个性化是未来医学的必然走向，它是根据来自不同水平判断所得到的信息汇总综合并进行正确运用的

精准医学的一部分。

由目前提出的精准医学所衍生出的概念来看，未来的医药模式也将实行精准化，即针对个人具体特征制定药物模式。精准医学为精准用药、定向用药和有效用药提供了更深层面的依据。

事实上，我们早已在实践精准医学，但却没有具体提出这一概念。早在很多年前，人类在治疗肿瘤的过程中，就已经运用了精准医学，例如：选择癌症的靶向药物、制定个性化的治疗手段；使用曲妥珠单抗来治疗HER2基因过度表达的乳腺癌就是一个典型的代表。

精准医学可以理解为一种新的医学模式或医疗策略，伴随着移动健康检测产品的出现以及大数据分析能力的飞速提高，精准医学将会成为一个趋势，它可以实现为医疗服务的定制化解决方案。

1.2 精准医学与个体化医疗的区别与联系

个体化医疗通常是指根据患者的个体化体征为其制定个体化的医疗方案。但这并不是说对每个患者去创造独特的药物或医疗设备，而是通过患者的患病情况和对不同治疗的反应不同，来将患者分成不同的亚群，每一亚群内患者具有相似的某些特征。对于不同的亚群患者，应采取能使他们最大受益、副作用最小和花费最少的治疗方案或预防措施。

“个体化医疗”这一概念曾被广泛应用，甚至出现在很多商业广告中。但是很多人过分强调个体化，将其误解为针对不同患者需要制定完全不同于他人的治疗方案。如今，我们用“精准医学”的概念来重新诠释，并定义为：根据每个患者的个体化特征来制定治疗方案。但这并不是针对每个患者去创造独特的药物或医疗设备，而是通过患者的患病情况、生物学特征、对不同治疗的反应不同和对预后的判断，将患者分成不同的亚群，每一亚群内患者具有相似的某些特征。针对不同的亚群患者，应采取能使他们最大受益、副作用最小和花费最少的治疗方案或预防措施。

“精准医学”的概念与“个体化医疗”相似，但又有所不同。精准医学更强调精准，即精确性和准确性。精确性即通过各种科学的检测方法所得的结果应尽可能地接近于其真实值，例如精确到毫米即比厘米要精确得多。而准确性即在同一条件下多次检测的结果应该完全相同或具有较小的波动性，即具有可重复性。而个体化医疗容易让人误解而造成过分强调个体化。

由“个体化医疗”到“精准医学”的概念的跨越并不是偶然的。人体

的生理学比世界上任何一种机器都要复杂得多。基因决定了一个人除了同卵双生的同胞之外，与世界上任何一个人都不相同，基因的差异也决定了每个人的生理学特征。目前所知的由基因造成的个体间生物学特征差异已经超过了上万种，而这个数字还在随着人类对基因的认识而增加。不同个体的基因差异应该列入制定诊治方案时的考虑因素。但早些年基因检测的费用较高，普通人难以接受，限制了其推广，也阻碍了精准医学理念的诞生。在2005年，要完成一个人的基因组检测要花费30亿美元，到2007年就降至100万美元，到2013年花费降至2.5万美元，2015年后成本有可能低于1000美元。可见技术的更迭、科学的进步使第二代测序费用逐年下降，精准医学终于成为触手可及的现实。

1.3 精准医学与转化医学的区别与联系

精准医学与转化医学有着相近却不相同的关系。转化医学是一门综合性学科，强调在临床工作中发现存在的问题，随后将这些临床医学问题转化为基础医学问题来进行深入的研究，最后将研究成果应用于临床，这样就能够将基础研究与临床实践两者有机地结合起来，从而以此种方法来提高总体医疗水准。

“转化医学”在一定程度上是迫于社会的压力而提出的概念。这些压力来源于政府下拨了巨额的研究经费来研究新的医学技术、发表大量的研究论文，然而民众的健康水平却并没有因此而得到相应的提高。为了让民众的健康水平真正地得到提高，“转化医学”的概念因而被提了出来。转化医学的主要目的是打破存在于基础医学与临床医学之间的鸿沟。从实验室进入病房，转化医学旨在把基础研究所得到的知识、成果快速应用于临床实践和公共卫生事业。

转化医学在过去几年里是一个很热门的概念，如今，精准医学的概念持续地升温。那么，转化医学和精准医学之间究竟存在着什么样的区别与联系呢？也许转化医学像是一个抽象的口号，而精准医学则更强调具体医疗策略。有专家认为：精准医学并非全新的概念，而是对现有概念的组合与叠加，使其具有更加广泛的内涵，从而对“转化医学”“精准医学”“个性化医疗”这三个概念进行更加综合、深刻、全面的理解。这三个概念并不是完全独立的，恰恰相反，它们之间是紧密相关的。或许我们可以认为精准医学、个性化医疗都是转化医学的实践表现。