

卫生部临检中心：44 项基因检测的临床意义

1、2019 年卫生部临床检验中心室间质评开展的基因检测项目清单及意义。

序号	类别	项目名称	临床意义
1		乙型肝炎病毒核酸 HBV DN A	<p>1.HBV-DNA 是乙肝病毒存在直接的依据，HBV-DNA 是乙肝病毒复制的标志，评价乙肝病毒复制水平，传染性强弱、药物疗效的指标。</p> <p>2.乙肝病毒感染的诊断，HBV-DNA 阳性是患者具有传染性的标志，HBV-DNA 对乙肝两对半起补充作用。</p> <p>3.HBV-DNA 是目前判断乙肝抗病毒药物疗效敏感的指标，评价乙肝病毒复制水平、传染性强弱的指标。</p> <p>4.HBV-DNA 可检测出隐匿性慢性乙型肝炎。</p>
2	核酸检测（病毒学）	丙型肝炎病毒核酸 HCV RN A	<p>1.HCV 是输血后肝炎和散发性非甲非乙型肝炎的主要病原，HCV 感染可导致慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌等多种肝脏疾病。</p> <p>2.HCV-RNA 检测用于丙肝病毒感染的早期诊断，鉴别丙肝病毒的活跃性和复制程度。</p> <p>3.HCV-RNA 定量可及时估计应答情况、及时调整疗程以及指导用药，为疗效观察及预后判断提供客观指标。</p> <p>4.弥补 ELISA 方法的高漏检率，HCV-RNA 可作为 HCV 感染诊断的指标。</p> <p>5.抗-HCV 阳性而血清中没有 HCV-RNA 提示既往感染，在血清中检测不到 HCV-RNA 并不意味着肝脏没有病毒复制。</p> <p>6.免疫功能低下，抗-HCV 阴性仍可检测到 HCV-RNA，此类患者适宜采用 HCV 核心抗原或抗原-抗体联合检测试剂进行检测。</p>
3	核酸检测（非病毒）	结核杆菌 TB DNA	<p>1.结核杆菌感染的快速诊断，结核杆菌因其培养周期长，临床很难采用培养方法进行结核杆菌感染的快速诊断，而采用 PCR 方法，则可以做到这一点，如通过对痰、血液、淋巴液、脑脊液、胸腔积液、腹水等标本中结核杆菌的 PCR 检测，可快速诊断肺结核、结核杆菌菌血症、淋巴结合、结核性脑膜炎、结核性胸腹膜炎等。</p> <p>2.抗结核治疗的监测，在抗结核治疗中，采用 PCR 方法定期检测，可评价抗结核药物的疗效。</p> <p>3.要注意临床“假阳性”问题，PCR 检测的是病原体核酸，不管结核杆菌是否为活细菌，PCR 均能检出，在经抗生素治疗一个疗程后，建议两周后再做 PCR 检测，以避免临床假阳性。</p>
4		沙眼衣原体 CT DNA	<p>1.结果呈现阳性时表示存在 CT 相关病原体核酸,在排除以下几种因素后可确诊为 CT 感染:①在 CT 的诸多检测手段中,PCR 方法所检测靶物质为核酸,不受标本生物活性的限制,对于已经死亡的病原体仍可检测出来,即感染后药物治疗有效的情况下,患处仍会有少量已死亡的病原体存在。应在停药 2 周后进行检测,若在用药期间进行病情的监测,则应与临床症状相结合,必要时应用培养方法进行确诊。②PCR 反应检测的靶物质为核酸,如果操作不慎造成样本之间的污染,则可能出现假阳性的情况,需要样本的运送和操作都要严格按照规程进行。</p> <p>2.当检测结果呈现阴性时,表示无 CT 感染,但仍需要排除以下几种因素:</p>

			①排除 PCR 抑制物导致的假阴性现象,在结果的认定上需要注意。②耐药引起的基因突变也会导致扩增的失败,出现假阴性结果。在临床体征和症状很明显而多次 PCR 检测均阴性的情况下,要考虑这种情况的发生。
5		淋球菌 NG DNA	NG DNA 检测对淋病的早期诊断、治疗、防止慢性感染有重要价值。细菌培养尽管是“金标准”,但烦琐费时,临床采用实时荧光 PCR 方法可很好的解决淋病奈瑟菌感染快速诊断的问题,尤其适用于泌尿生殖道感染的早期诊断及无症状的携带者的检测。
6	人乳头瘤病毒基因分型	人乳头瘤病毒 -HPV-6、-11、-16、-18、-31、-33、-35、-39、-42、-44、-45、-51、-52、-53、-56、-58、-59、-66、-68 和-81 型	HPV 广泛存在,人类的 HPV 感染率很高。在临床上,根据 HPV 亚型致病力大小或致癌危险性大小不同可将 HPV 分为低危型和高危型两大类。低危型 HPV 主要引起肛门皮肤及男性外生殖器、女性大小阴唇、尿道口、阴道下段的外生性疣类病变和低度子宫颈上皮内瘤,其病毒亚型主要有 HPV6、11、30、39、42、43 型及 44 型。高危型 HPV 除可引起外生殖器疣外,更重要的是引起外生殖器癌、宫颈癌及高度子宫颈上皮内瘤,其病毒亚型主要有 HPV16、18、31、33、35、45、51、52、56、58 型和 61 型。80%的宫颈癌是由 16、18、31、45 这 4 型 HPV 引起。尽管有近百种 HPV 亚型,但临床上最重要的有 HPV6、11、16、18、31、33、35、38 型 8 个亚型,是引起肛门外生殖器尖锐湿疣和宫颈病变的主要 HPV 亚型。
7	巨细胞病毒核酸	巨细胞病毒核酸	1.巨细胞病毒常引起肺炎及器官移植病人的感染,为 HCMV 感染的早期诊断和鉴别诊断提供诊断依据。 2.定量测定 CMV-DNA,有助于 HCMV 感染者抗病毒药物治疗的疗效检测监测。 3.可用于器官移植、免疫缺陷患者、抗肿瘤治疗中 HCMV 感染的监测,器官移植后由于免疫抑制剂的使用,免疫缺陷和恶性肿瘤患者抗肿瘤治疗造成免疫系统损伤,检测这些患者 CMV-DNA,有助于及时采取相应的治疗措施,避免严重后果。 4.可用于死胎、畸胎、流产、低体重儿、婴儿肝炎综合症的病因学研究。 5.用于 CMV 与肿瘤的关系研究:现认为 CMV 与宫颈癌、睾丸癌、前列腺癌、Kaposi 肉瘤、成纤维细胞癌、Wilms 瘤与结肠癌等肿瘤的发生有关。
8	/	EB 病毒核酸检测	1.EB 病毒是传染性单核细胞增多症的主要致病原,鼻咽癌、伯基特淋巴瘤、免疫低下或缺陷者 B 淋巴细胞恶性肿瘤、霍奇金病和移植后恶性淋巴瘤等均有阳性。 2.EB 病毒 DNA 检测是 EB 病毒感染的辅助诊断,和其他肿瘤标志物联合检测,可有效提高鼻咽癌检出率,做到鼻咽癌的早发现,早诊断,早治疗。

9	/	EGFR 突变	<p>1.预测药物疗效：EGFR 是 HER/ErbB 家族信号通路的首要分子，吉非替尼、厄洛替尼等小分子 TKI 进入细胞内，直接作用于 EGFR 胞内的激酶区，干扰 ATP 合成，抑制酪氨酸激酶的活性，阻断激酶的自身磷酸化及底物的磷酸化，彻底阻断异常的酪氨酸激酶信号传导，从而阻止配体介导的受体及下游信号通路的激活，阻滞细胞在 G1 期，促进凋亡，抑制新生血管形成、侵袭和转移，达到治疗的作用。小分子 TKI 的疗效与 EGFR 基因突变密切相关，是 TKI 疗效预测因子。</p> <p>2.预后评价：根据是否使用 EGFR-TKI 对肺癌切除后患者进行预后分析，EGFR 敏感性突变并服用 TKI 的患者至少在单因素分析中有预后良好的趋势。但是，EGFR 基因突变与女性、非吸烟者等这些传统的预后良好因子有交叉，只分析基因突变进行预后评价几乎是不可能的。</p>
10	/	KRAS 突变	<p>西妥昔单抗和帕尼单抗均通过直接抑制 EGFR 从而发挥抗肿瘤的作用，在结直肠癌和头颈部癌的靶向治疗中都有肯定的效果。西妥昔单抗治疗的有效性受其下游基因 KRAS 状态的影响，突变型的 KRAS 无需接受上游 EGFR 信号即能够自动活化该通路并启动下游信号的转导。只有 KRAS 基因野生型的患者才能从抗 EGFR 的治疗中获益，而突变型的患者则不能。</p>
11	/	BRAF 突变	<p>1.BRAF 是位于 KRAS 下游级联信号通路上的一个重要蛋白，当 BRAF 基因发生突变后，其编码生成的蛋白产物无需接受上游信号蛋白的活化便始终处于激活状态，启动下游细胞信号转导途径，引起细胞增殖，从而使 EGFR 抑制剂西妥昔单抗克隆抗体和帕尼单抗克隆抗体等疗效减弱或无效。</p> <p>2.BRAF 基因可作为患者预后评价的独立性指标，BRAF V600E 突变患者呈现预后更差的趋势。</p> <p>3.BRAF V600E 基因突变的黑色素瘤患者对维罗非尼治疗有效。</p>
12	/	PIK3CA 突变	<p>1.PIK3CA 突变的肿瘤细胞对 EGFR 或 ERBB2 通路的靶向药物拉帕替尼 (Lapatinib)会产生耐药性。</p> <p>2.研究表明 HER2 靶向治疗药物赫赛汀对 PIK3CA 基因突变的人群疗效欠佳。</p> <p>3.单抗类 EGFR 抑制剂 (西妥昔单抗、帕尼单抗) 和拉帕替尼药效预测。</p>
13	/	C-KIT 基因突变检测	<p>1.辅助诊断和预测疗效：伊马替尼是一种酪氨酸蛋白酶抑制剂，能阻断酪氨酸蛋白激酶 KIT 受体功能，从而抑制肿瘤的形成。已有研究证实，C-KIT 基因突变的位置能影响肿瘤患者对伊马替尼、舒尼替尼等酪氨酸激酶抑制剂的反应。通过检测 C-KIT 基因的突变状态，协助 GIST 诊断，也可以进一步的明确诊断 CD117 阴性的患者，诊断家族性 GIST，评价小儿 GIST，指导化疗，预测化疗效果。</p> <p>2.预后评价：当 C-KIT 基因第 11 外显子发生突变后，患者预后较发生于 C-KIT 基因其他外显子或 PDGFRA 基因突变的患者或者未检测到 C-KIT 基因或 PDGFRA 基因突变的患者预后更差。来源于小肠或结肠的 GIST 如发生 C-KIT 基因第 9 外显子突变，较发生 C-KIT 基因第 11 外显子突变者更具有侵袭性。</p>

14	/	PDGFRA 基因	<p>1.辅助诊断和预测疗效：伊马替尼是一种酪氨酸蛋白激酶抑制剂，能阻断酪氨酸蛋白激酶 KIT 受体功能，从而抑制肿瘤的形成。已有研究证实，PDGFRA 基因突变的位置能影响肿瘤患者对伊马替尼、舒尼替尼等酪氨酸激酶抑制剂的反应。研究表明，PDGFRA 基因外显子 12 和外显子 18 大部分基因位点突变后使用伊马替尼、舒尼替尼等酪氨酸激酶抑制剂治疗时 GIST 患者可从中获益。但如外显子 18 基因位点发生 D842V、RD841-842KI 或 D1842-843IM 突变使用伊马替尼、舒尼替尼等酪氨酸激酶抑制剂治疗时 GIST 患者不能从中获益。</p> <p>2.预后评价：当 PDGFRA 基因发生突变后，肿瘤侵袭性较发生于 KIT 基因突变的患者侵袭性低。</p>
15	/	EML4-ALK 融合基因检测	<p>1.ALK 抑制剂克立唑替尼能够作用于该基因的下游信号传导通路并拮抗其促肿瘤生成活性，其 II 期临床试验中客观缓解率为 64%，疾病控制率为 90%，疗效显著。</p> <p>2.预测药物疗效：EML4-ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者接受以铂类为基础的化疗，其有效率、疾病进展时间和总生存期与 EGFR 突变或同时包含 EML4-ALK 融合基因 EGFR 野生型的 NSCLC 患者相似，相反，EML4-ALK 融合基因者不能从 TKI 的基础治疗中受益，表现为耐药，结果与无 EGFR 基因突变的患者相似。</p> <p>3.预后评价：携带 EGFR 基因野生型肺腺癌患者，EML4-ALK 融合基因预示患者的总生存期更长。</p>
16	/	HER2 基因	<p>HER2 基因扩增状态是乳腺癌患者预后判断及制订有效治疗方案的先决条件，对乳腺癌的诊疗具有重要的指导作用。</p> <p>（1）预后评价：研究显示，HER2 基因的过表达除了与肿瘤的发生发展相关外，还是一个重要的临床预后指标，主要表现为 HER2 基因扩增的乳腺癌浸润性强、无进展生存期(progress free survival、PFS)短、预后差。而且这部分患者就诊时的肿瘤负荷更大，淋巴结转移的几率更高，激素受体阴性的比例更高、组织学分级更差、肿瘤的增殖指数更高、复发风险更高。但没有证据显示 HER2 基因扩增与导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)的预后相关。</p> <p>（2）内分泌药物疗效预测：研究显示，相对于无 HER2 基因扩增的乳腺癌患者而言，HER2 基因扩增的患者应用他莫昔芬治疗后的死亡风险明显增高，因此这类乳腺癌患者可能不适合选择他莫昔芬作为内分泌治疗，而且 HER2 基因扩增的乳腺癌患者对 CMF 化疗方案的反应性降低，宜采用高剂量的蒽环类药物方案。</p> <p>（3）靶向药物疗效预测：大量临床研究数据提示，使用曲妥珠单抗等治疗乳腺癌时，无论是与常规化疗联合用于乳腺癌患者的辅助治疗，还是用于辅助治疗后的维持治疗，及用于晚期乳腺癌患者的单药或联合治疗，都能肯定改善 HER2 基因扩增或蛋白过表达患者的生存，使乳腺癌患者获益。</p> <p>即使在使用曲妥珠单抗治疗过程中出现疾病进展而需要进一步治疗的乳腺癌患者，继续使用曲妥珠单抗治疗仍然有效。而对于 HER2 基因低度扩增或不扩增的乳腺癌患者，使用曲妥珠单抗疗效不佳。</p>

17	/	MGMT 基因甲基化检测	<p>1.疗效预测：MGMT 启动子发生甲基化的患者明显比未发生甲基化的患者使用烷化剂的疗效好，其总体生存率和无进展生存率更高。MGMT 启动子区甲基化对胶质瘤一线化疗药物 TMZ 治疗胶质瘤的化疗疗效具有预测价值，且是独立的预后较好的指示指标。MGMT 启动子未甲基化者从 TMZ 常规治疗方案中获益较小，应对这类患者采用更有效的有助于克服耐药的其他化疗方案。</p> <p>2.预后评价：40%脑胶质瘤患者有 MGMT 启动子甲基化，甲基化程度越高，预后越差，其对肿瘤的预后和生存期的预示作用较肿瘤的分级、临床、年龄等其他特征更有效。</p>
18	NIFIY/N IPT	外周血胎儿染色体非整倍体（T21、T18 和 T13）高通量测序检测	<p>1.无创 DNA 产前检测技术仅需采取孕妇静脉血，利用新一代 DNA 测序技术对母体外周血浆中的游离 DNA 片段（包含胎儿游离 DNA）进行基因测序，并将测序结果进行生物信息分析，可以从中得到胎儿的遗传信息，从而发现胎儿 21 号、18 号、13 号染色体是否存在非整倍体异常。</p> <p>2.适用人群：</p> <p>①血清学筛查显示胎儿常见染色体非整倍体风险值介于高风险切割值与 1/1000 之间的孕妇；</p> <p>②有介入性产前诊断禁忌证者（如先兆流产、发热、出血倾向、慢性病原体感染活动期、孕妇 Rh 阴性血型等）；</p> <p>③孕 20+6 周以上，错过血清学筛查最佳时间，但要求评估 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征风险者。</p> <p>3.慎用人群：</p> <p>有下列情形的孕妇进行检测时，检测准确性有一定程度下降，检出效果尚不明确；或按有关规定应建议其进行产前诊断的情形。包括：</p> <p>①早、中孕期产前筛查高风险；</p> <p>②预产期年龄≥35 岁；</p> <p>③重度肥胖（体重指数>40 或体重>100 千克）；</p> <p>④通过体外受精——胚胎移植方式受孕；</p> <p>⑤有染色体异常胎儿分娩史，但除外夫妇染色体异常的情形；</p> <p>⑥双胞胎及多胎妊娠；</p> <p>⑦医师认为可能影响结果准确性的其他情形。</p> <p>4.不适用人群：</p> <p>有下列情形的孕妇进行检测时，可能严重影响结果准确性。包括：</p> <p>①孕周<12+0 周；</p> <p>②夫妇一方有明确染色体异常；</p> <p>③1 年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等；</p> <p>④胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断；</p> <p>⑤有基因遗传病家族史，或提示胎儿罹患基因病高风险；</p> <p>⑥孕期合并恶性肿瘤；</p> <p>⑦医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。</p>

19		<p>HIV-1 RNA 检测</p>	<p>1.辅助诊断：HIV 抗体检测结果不能进行明确诊断时，RNA 的测定结果可帮助提供 HIV 感染早期或终末期的证据。如 HIV 感染母亲所生小于 18 个月龄的婴儿，不同时间的两次 HIV 核酸检测均为阳性即可作出诊断。</p> <p>2.指导抗病毒治疗及疗效判定：如果有条件，在治疗前作基线病毒载量检测是有必要的，便于观察抗病毒治疗后病毒抑制效果。开始治疗 16 周时，所有初次抗病毒治疗患者的病毒载量应低于检测下限，如治疗 6 个月后，病毒载量仍没有低于检测下限，应结合临床仔细寻找原因（依从性、药物相互作用等），以考虑是否治疗失败及调整治疗方案。治疗开始后应每半年检测一次病毒载量，评估治疗效果，如载量出现变化，应结合临床寻找原因及时调整治疗方案。</p>
20	<p>人获得性免疫缺陷病毒感染的个体化分子检测</p>	<p>HIV 耐药基因检测</p>	<p>1.新诊断的患者：不管患者是否会很快进行抗病毒治疗都主张在确诊后先进性耐药检测。已经证实耐药 HIV 毒株能够传播给从接收过治疗的患者，使这些患者从一开始就获得原发性耐药，被称为传播耐药。传播耐药和患者的治疗失败有关，对这类患者进行耐药检测有助于选择能够取得最大病毒抑制效果的治疗方案。</p> <p>2.接受抗病毒治疗患者：对于接受抗病毒治疗的患者在改变抗病毒治疗方案时，病毒学应答失败(HIV RNA>1000 copies / mL)或病毒抑制不理想时,都应进行耐药检测，以判断是否发生耐药以及对哪种药物耐药，从而指导选择有活性的抗 HIV 药物进行后续治疗。对于 HIV RNA 为 500-1000copies / mL 的患者，耐药检测的难度比较大，但仍应尽量进行；对<500copies / mL 的患者则不建议进行耐药检测。</p> <p>3.孕妇：所有孕妇在开始抗病毒治疗前都应进行基因型耐药检测，抗病毒治疗的目的是最大程度降低血浆病毒载量并预防 HIV 母婴传播，首要目的是取得最大程度的病毒抑制。所以孕妇开始抗病毒治疗前应进行基因型耐药检测，对已接受治疗而 HIV RNA 仍能检出的孕妇也应进行耐药检测。</p> <p>4.耐药只是治疗失败的可能原因之一，并且与其他导致治疗失败的因素，包括药物的抗病毒活性不足、服药依从性差及个体药物代谢动力学差异等密切相关。因此不能孤立地看待耐药检测结果，而应将其放在病毒载量和 CD4+T 淋巴细胞计数的变化、临床表现及其他检验项目改变的背景下分析。耐药检测结果的解释必须结合既往治疗史、血浆病毒载量的长期变化及依从性的程度。</p>
21	<p>华法林药物代谢基因 CYP2C9 和 VKORC1 多态性</p>	<p>细胞色素 P450 2C9 (CYP2C9) 基因分型*1/*1、*1/*2、*1/*3*2/*2、*2/*3、*3/*3</p>	<p>1.预测疗效</p> <p>2.个体化用药：CYP2C9+VKORC1 多态性检测可以在使用华法林之前，根据国际公认的华法林剂量计算公式针对每个不同个体测算华法林的初始用量，为指导临床制定个体化用药方案提供重要参考。</p>
22		<p>维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1 (VKORC1) -163 9G>A 基因分型：GG、GA、</p>	

		AA	
23	氯吡格雷药物代谢基因 (CYP2C19) 多态性	细胞色素 P450 2C19 (CYP2C19) 基因分型*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3、*1/*17、*2/*17、*17/*17	依据 CYP2C19 多态性的结果可以测定 S-美芬妥英羟化酶在人体内活性的高低, 从而判断氯吡格雷等心血管抗凝药物, 苯妥英、丙戊酸等抗癫痫药物, 奥美拉唑等质子泵抑制剂类药物以及伏立康唑等抗真菌类药物在体内代谢活性的高低, 为指导临床制定个体化用药方案提供重要参考。
24	伊立替康药物代谢基因 (UGT1A1) 多态性	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 基因分型*1/*1、*1/*28、*28/*28	1.预测疗效。 2.UGT1A1 基因型的检测可用于临床预测与伊立替康 (CPT-11) 相关的严重毒副作用的发生。
25	他莫昔芬药物代谢基因 (CYP2D6) 多态性	细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6) 基因分型*1/*1、*1/*10、*10/*10	1.预测疗效。 2.不同患者间 CYP2D6 活性有很大差异, 最大可达 1000 倍, 这种差异是导致个体对药物疗效迥异的遗传学基础。CYP2D6 多态性为指导临床制定个体化用药方案提供重要参考。
26		BCR-ABL1p210	1.慢性粒细胞白血病 (Chronic Myelogenous Leukemia,CML) 是一种发生于造血干细胞的血液系统恶性克隆增生性疾病。90%以上的 CML 患者的血细胞中出现 Ph1 染色体, t(9; 22)(q34; q11), 9 号染色体长臂上 C-abl 原癌基因易位至 22 号染色体长臂的断裂点集中区 (bcr), 形成 bcr/abl 融合基因。此基因产生一种新的 mRNA, 编码的蛋白为 P210, P210 具有增强酪氨酸激酶的活性, 改变了细胞多种蛋白质酪氨酸磷酸化水平和细胞微丝肌动蛋白的功能, 从而扰乱了细胞内正常的信号传导途径, 使细胞失去了对周围环境的反应性, 并抑制了凋亡的发生。BCR-ABL 融合基因检测对于前期 CML 疾病辅助诊断及后续靶向用药指导及残留病监测方面亦具有临床意义。
27	BCR-ABL1 融合基因检测	BCR-ABL1p190	2.资料显示, p190 刺激细胞增殖的能力比 p210 要强, 病情发展快, 恶性程度更高。
28	/	实体肿瘤体细胞突变高通量测序检测	用于检测体细胞突变的 NGS 正在广泛用于肿瘤诊疗相关的分子检测, 体外检测人体组织中肿瘤细胞中肿瘤相关基因变异, 包括对特定基因的 DNA/RNA 进行测序, 以寻找与肿瘤临床诊疗相关的突变基因的改变。肿瘤基因突变类型包括点突变、插入、缺失、基因重排、拷贝数异常等广义的基因突变。实体肿瘤体细胞突变检测用于肿瘤的监测、预后。

29	/	肿瘤游离 DNA 基因突变检测	肿瘤游离 DNA (ctDNA) 基因突变检测对肿瘤靶向治疗、早期治疗应答评估和耐药监测的实时评估等都具有一定的临床应用价值。由于组织样本的局限性,临床上逐渐开始使用患者血浆中的游离 DNA 进行肿瘤基因突变的检测。
30	/	肿瘤游离 DNA EGFR 基因突变检测	对表皮生长因子受体 (EGFR)突变型的进展期肺癌来说,分子靶向药物治疗优于含铂类二联化疗方案,EGFR 基因突变的检测能为肺癌患者靶向药物治疗提供依据,而大部分肺癌患者确诊时已处于肿瘤晚期,已失去手术切除机会,无法获得足够肿瘤标本进行 EGFR 基因突变的检测。寻找替代肿瘤组织的 EGFR 基因突变检测标本,对于晚期患者来说具有重大的意义。通过外周血游离 DNA 检测 EGFR 突变指导靶向药物治疗提供依据。
31	DMD 基因检测 (DMD 基因分型)	辛伐他汀药物转运体基因 (SLCO1B1) 分型 (有机阴离子转运多肽 1B1 (SLCO1B1) 基因分型: 521TT、521TC、521CC	1.预测疗效。 2.他汀类药物是目前最有效的降低 LDL-C 水平从而降低心脑血管疾病风险的药物。但是不同个体对不同他汀类药物的反应不同,导致差异的关键因素是他汀类药物在肝脏代谢和转运的遗传特性不同。检测他汀类药物(SLCO1B1 多态性)可以指导临床用药。
32	DMD 基因检测 (DMD 基因分型)	他克莫司药物代谢基因 (CYP3A5) 分型 (细胞色素 P450 3A5 (CYP3A5) 基因分型: *1/*1、*1/*3、*3/*3	1.预测疗效。 2.CYP3A5 是他克莫司的代谢酶,CYP3A5 基因多态性影响 CYP3A5 酶的表达继而影响他克莫司的代谢。对于含有 CYP3A5*3 等位基因的患者应用他克莫司应较常规降低用量,以减少不良反应;含 CYP3A5*1 等位基因的患者应适当增加服药次数,以减少剂量不足导致的排斥反应,检测 CYP3A5 多态性有助于提高他克莫司的疗效。
33		先天性耳聋基因测序	先天性耳聋导致的原因有:遗传、药物、感染、疾病、环境噪声污染及意外事故等,其中遗传因素导致的听力丧失占了 50%以上。 遗传性听力丧失根据是否伴有耳外组织的异常或病变可将其分为综合征性听力丧失 (syndromic hearing loss, SHL) 和非综合征性听力丧失 (nonsyndromic hearing loss, NSHL),其中 NSHL 占 70%以上。NSHL 根据遗传方式可分为:常染色体隐性遗传性耳聋、常染色体显性遗传性耳聋、X 连锁遗传性耳聋、Y 连锁遗传性耳聋和线粒体遗传性耳聋,其中 75—80%为常染色体隐性遗传,10—20%为常染色体显性遗传,X 连锁和线粒体遗传不到 2%。迄今为止,158 个非综合症性耳聋位点已定位,包括 57 个常染色体显性位点、77 个常染色体阴性位点、7 个 X-染色体连锁位点、2 个修饰位点、1 个 Y-染色体位点和 14 个线粒体位点。通过位置克隆的方法已确定 53 个致病基因,包括 27 个常染色体隐性基因、21 个常染色体显性基因、1 个 X-染色体连锁基因和 4 个线粒体基因。在这些基因中,GJB2, SLC26A4 和线粒体 12S rRNA 基因的研究比较深入,不同种族和不同的人群存在不同的突变形式和突变频率,是我国最主要的致聋基因。新生儿耳聋基因检测辅助诊断先天性耳聋和遗传性耳聋。
34	新生儿耳聋基因检测	遗传性耳聋基因测序	
35	人类白细胞抗原 HLA	人类白细胞抗原 (HLA) -A、-B、-DRB1 低分辨率基因分型 (LowResolution Genotyping	目前公认的与骨髓移植 (造血干细胞移植)效果最密切的三个功能基因,它们具有高度多态性,在不同地域及种族之间存在分布差异,因而在人类遗传学、法医学和疾病相关性研究等多个领域中均具有重要的研究意义

	基因分型	g)	义和应用价值。
36		人类白细胞抗原 (HLA) -A、-B、-C、-DRB1、-DQB1 低分辨率基因分型	人类细胞抗原基因系统根据编码分子的分布与功能不同,分为 I、II、III 3 大类,HLA-A、B、C 属于 I 类基因,HLA-A、B、DRB1 基因是早期研究的与造血干细胞移植密切相关的 3 个功能基因随着非血缘造血干细胞移植的增加,HLA-C、DQB1 基因在造血干细胞移植中的重要性日益受到重视。国外的造血干细胞移植均对供患者进行 HLA-A、B、C、DRB1 和 DQB1 高分辨基因配型。
37		人类白细胞抗原 (HLA) -A、-B、-C、-DRB1、-DQB1 高分辨基因分型	
38	/	人类白细胞抗原 (HLA) B*27 基因检测	96%以上强直性脊柱炎 HLA-B27 基因抗原阳性,且有遗传倾向。
39	/	人类白细胞抗原 (HLA) B*57:01 基因检测	HLA-B*57:01 等位基因与阿巴卡韦(ABC)所致的超敏反应(HSR)有密切关联,在服用 ABC 的 HSR 患者中,HLA-B*57:01 等位基因的携带率为 94.4%。
40	/	人类白细胞抗原 (HLA) B*58:01 基因检测	人类白细胞抗原(HLA)基因与多种药物不良反应有密切的相关性。其中,针对 HLA-B*58:01 和 HLA-B*15:02 等位基因,在服用别嘌醇药物后出现的严重不良反应患者中,100%东南亚地区的患者中存在 HLA-B*58:01 等位基因;而在服用卡马西平药物后出现严重不良反应的患者中,至少 75%的东南亚地区的患者中存在 HLA-B*15:02 等位基因;在未出现不良反应的患者中(耐受人群)和正常对照组中,其携带率大约为 15%和 20%;在使用这两种药物后,携带 HLA-B*58:01 和 HLA-B*15:02 的个体较未携带这两种等位基因的个体出现严重毒副作用的机率显著增加。在服用别嘌醇和卡马西平药物之前,国际权威的一些相关治疗指南大都推荐进行 HLA-B*58:01 和 HLA-B*15:02 等位基因的检测,以判断是否属于高危人群,以有效降低由该药物引起的严重不良反应。
41	/	人类白细胞抗原 (HLA) B*15:02 基因检测	
42	地中海贫血基因分型	α -地中海贫血基因分型	地中海贫血(THAC)主要分部在我国海南及两广沿海地区。重症 α 地中海贫血可导致死产、死胎,影响孕妇健康。重症 β 地中海贫血表现为严重溶血性贫血,肝脾肿大,患者未到成年已夭折。地中海贫血杂合子临床症状轻且可无症状,夫妇双方携带,将有 1/4 生育重症地中海贫血儿的可能。 α -地贫基因分型用于 α -地贫的诊断, β -地贫基因分型用于 β -地贫的诊断。
43		β -地中海贫血基因分型	

44	细胞色素 P450 2C9 基因分型检测 39 种细胞色素 P450 2C9 (CYP 2C9) 等位基因 (allele)	CYP2C9*1、*2、*3、*8、*11、*13、*14、*16、*19、*23、*27、*29、*31、*33、*34、*36、*37、*38、*39、*40、*41、*42、*43、*44、*45、*46、*47、*48、*49、*50、*51、*52、*53、*54、*55、*56、*58、*59、*60	P450 2C9 是人体中重要的药物代谢酶，P450 2C9 基因编码区的多态性造成氨基酸序列的变化，P450 2C9 的底物包括甲苯磺丁脲、苯妥英、S2 法华令、氟西汀、洛沙坦等。P450 2C9 可被利福平诱导，被胺碘酮和氟康唑等多种药物抑制。
----	--	---	--

2、基因检测主要临床应用分类

临床应用	主要应用领域	主要分类	临床应用	主要技术方法
精准诊断	遗传性疾病筛查与诊断	单基因病检测	针对婚孕前/早孕期夫妇、遗传病疑难杂症患者进行常见单基因遗传病的基因检测，用于患儿家庭临床检测，为指导生育、临床诊断与治疗提供依据。	目标(靶向)区域捕获-高通量测序技术
		新生儿遗传代谢病检测	对新生儿干血片样本中氨基酸等物质的浓度进行分析，对新生儿进行相关致病基因检测，检测其是否有遗传代谢病。	基因芯片、高通量测序、临床质谱检测技术(简称 LC-MS/MS)、同位素标记技术等
		其他复杂疾病基因检测	主要面向遗传性心率失常、糖尿病、高血压、老年痴呆、肝病、宫颈癌及罕见病等多种疾病患者，辅助医生对患者的病情进行准确诊断，合理用药及预后指导。	基因测序，蛋白质组、代谢组学等多组学分析，临床质谱检测，样本采集、生物医疗大数据存储、分析能力
	癌症分子分型及分子病理诊断	癌症致病基因检测	针对疑似癌症患者进行基因检测辅助临床诊断，针对肿瘤确诊患者的基因检测可分析肿瘤病因及进展。	肿瘤细胞基因捕获、二代测序、基因芯片、癌症生物信息分析等
传染病诊断	传染病病原体检测	核酸分子检测、基因组测序快速鉴定传染病病原体及其变异类型。	微生物组测序、基因芯片、微流控芯片等技术	

精准治疗	基因检测指导个体化治疗/用药与治疗预后及康复管理	药物基因组学分析指导个体化用药	检测药物相关生物标记的个体差异,包括分析与药物治疗有关的基因多态性引起的不同反应,指导选择合适药物及用药时间、剂量。	RFLP、SSR 等遗传标记分析 SNP 基因分型检测技术、微阵列芯片、甲基化等表观遗传分析
		指导个体化治疗/用药,评价肿瘤等疾病治疗预后及复发监控、康复管理	通过检测肿瘤患者生物样本致病基因突变、基因及其蛋白表达状态来预测药物疗效和评价预后,监控治疗过程中反应与复发情况,指导肿瘤个体治疗,提高用药疗效。	样本处理与基因捕获,基因扩增如 PCR (如数字 PCR),基因表达检测如基因芯片 基因测序 (如二代测序 NGS)、基因信息解读等
	基因检测技术辅助精准药物研发	分子靶向药物、基因治疗等精准药物的研发如	检测药物相关生物标志物,筛选靶向药物作用靶点或驱动基因阳性患者,监控与评价药物治疗反应。	类同药物基因组学、伴随诊断相关支撑技术、疾病模型、生物信息分析
精准疾病预防与筛查	生育健康基础研究和临床应用服务:通过婚前、孕前、产前的遗传学筛查与诊断,筛查与预防新生儿出生缺陷,指导高风险的夫妇健康生育下一代。	无创产前基因检测/胎儿染色体非整倍体检测)	染色体异常疾病筛查:检测 21-三体综合征(唐氏综合症),18-三体综合征和 13-三体综合征及其他染色体异常疾病	NIPT(无创产前筛查):新一代高通量测序技术(二代测序,NGS)、生物信息学分析技术
		胚胎植入前遗传学筛查与诊断	PGS-染色体异常检测用于挑选健康胚胎,PGD-单病检测用于排查 30 多种基因病,根据致病突变及父母单体型信息分析胚胎是否遗传亲代致病突变。	单基因全基因组扩散、全基因组低覆盖度高通量测序、生物信息学分析
		染色体异常检查(孕前基因检测、流产组织分析学)	通过检测流产组织、缺陷儿、夫妇染色体情况,查找流产、B 超异常、多发畸形的遗传原因,辅助临床指导再次妊娠,指导帮助夫妇生育健康的下一代。	高通量基因测序技术、生物信息学分析技术、医学遗传学解读咨询
	遗传疾病患病风险评估与筛查:遗传性疾病患病风险评估、预测与致病基因筛查	遗传性肿瘤基因检测	帮助肿瘤患者及家属和有肿瘤家族史的健康人群评估肿瘤的遗传性风险,为患者及家族健康人群提供肿瘤家族风险管理。	二代测序、基因芯片等遗传疾病致病基因检测、生物信息学分析(基因-表型数据分析与解读)
		地中海贫血基因检测	对常见和非常见地中海贫血基因型进行检测,服务临床、大规模地中海贫血基因筛查项目。	基因测序、基因芯片与基因数据分析解读
		新生儿耳聋检测	对遗传性耳聋高发突变基因和位点进行检测,主要用于临床检测及大规模耳聋基因筛查项目。	基因芯片、基因测序、核酸质谱

癌症的早期筛查与患病风险评估与预测	癌症无创筛查： 癌症早筛型液体 活检试剂盒（血 液生物标志物检 测）	利用血液等非固态生物组织取样和分析检测其遗传特性信息，实现多类型癌症的早期筛查，包括对还没有症状时对潜在癌症发病高风险进行诊断。	循环肿瘤细胞/ctDNA/细胞外囊泡（基因）捕获/扩增技术；肿瘤基因组信息解读、患病风险预测）
	癌症无创筛查： （粪便 DNA 检 测）	面向健康人群或高风险人群，利用粪便 DNA 样本检测进行大肠癌或结直肠癌的早期筛查。	粪便 DNA 检测技术：核酸捕获/扩增技术基因测序技术
	肿瘤易感基因筛 查与患病风险评 估	面向健康人群或高风险人群的肿瘤易感基因检测或筛查。	高通量测序、大规模癌症组织样本库、癌症基因组学大数据资源及生物信息分析与临床解读能力
慢性疾病的早期筛查及风险评估、健康管理 和预防。	疾病易感、营养/ 药物代谢检测， 生活方式指导	面向健康人群或高风险人群利用唾液、血液、肠道菌群等样本的多组学分析筛查慢性疾病易感因素，为饮食、用药、运动等个体健康管理提供指导建议。	人体基因组测序，蛋白质组、微生物组、代谢组学等多组学分析，临床质谱检测，样本采集、生物医疗大数据存储、分析能力

参考文献：

- 《实时荧光 PCR 技术》第 2 版 李金明
- 《高通量测序技术》李金明
- 《个体化医疗中的临床分子诊断》李艳、李金明

来源：辉宏认证咨询、微诊网

国际顶级期刊《NEJM》：干细胞在疾病治疗方面的应用

干细胞技术在不断地发展，科学家们不断取得新成果。世界顶级期刊

《NEJM》为我们详述干细胞治疗领域的进展。

撰文：细胞中心白泽



2016年足球运动员C罗不幸在比赛中发生肌肉损伤，为了加速复出，C罗采取干细胞疗法修复自己的肌肉。

干细胞又被称为“万能细胞”，因为能够不断分裂，并分化成任何类型的细胞而得名。在医学上，利用干细胞的这一特性，已经广泛的应用在了各种疾病的治疗中。其中最火热研究方向是将人体的体细胞通过技术手段诱导多能干细胞(iPSCs)，这不仅避免了伦理争论，应用范围也更广。



那么干细胞到底能在哪些用途上发光发热呢？5月2日，一篇发表在《NEJM》上的综述文献为了我们详细说明了干细胞在皮肤、心脏、眼睛、骨骼肌、神经组织、胰腺以及血液中的重要作用。

1

皮肤方面的应用：大疱性表皮松解症、烧伤

改进后的干细胞治疗现在已经可以治疗一些皮肤遗传病，其中最主要的便是大疱性表皮松解症。

大疱性表皮松解症患者的皮肤在受到轻微摩擦或者碰撞后就会出现水疱和血疱，而这种情况可能发生在四肢和身体任何部分，严重时还会导致指甲脱落等症状。



细胞治疗联合自体角质形成干细胞基因替代治疗修复表皮

2017 年时，著名学术期刊《Nature》就曾报道了一例**利用转基因干细胞成功治疗一个年仅 7 岁的大疱性表皮松解症**男孩的案例。男孩身上 80%的皮肤都植入了经基因工程改造后的干细胞。

不仅如此，目前研究人员们也在对干细胞进行进一步的研究，希望能够改进并治疗烧伤患者的损伤皮肤。



干细胞的种类

2

血液方面的应用：肿瘤治疗

红细胞、血小板、T 细胞以及造血干细胞已经成为从多能干细胞中衍生出的最受欢迎的细胞产物。红细胞和血小板可以解决患者输血时遇到的血液数量不够的问题。而由多能干细胞衍生出的 T 细胞则在肿瘤治疗领域发挥着重要的作用。



由多能干细胞分化成的各类免疫细胞及红细胞、血小板

目前的癌症免疫疗法中的 CAR-T 细胞，需要提取患者体内的 T 细胞，在体外进行改造及扩张再重新回输至患者体内。这种操作既耗费时间，成本又高。

一旦能实现采用干细胞衍生的 T 细胞来制作 CAR-T 就可以省去从患者体内提取 T 细胞这一步骤，形成“现成”的 CAR-T 产品，成本必将大大降低。

3

心脏方面的应用：心肌梗塞、药物研发

说到心脏方面的疾病，最常见也最容易危及生命的便是心肌梗塞。由于心肌细胞的再生能力非常有限，同时，心脏作为人体最重要的器官之一，移植干细胞到心脏，具有非常大的难度和挑战性。

但是研究人员并没有放弃干细胞在心脏领域的应用，早在 2015 年时，就有报道称，能够将人体胚胎干细胞移植至其他心肌梗死的动物体内，并重建心肌。但是这类的研究并不是十分顺利，当移植到心肌时，将产生心律失常甚至无法正常工作的风险。



将 ESC 来源的心肌细胞注射入心肌梗死的动物模型中

总之，利用胚胎干细胞以及诱导多能干细胞移植心肌细胞的技术还不够成熟，但研究人员也一直在致力增强移植细胞的功能。而目前，干细胞在心肌细胞内的主要应用仍是被用于研究心脏疾病的发病机制以及筛选心脏药物。

4

眼睛方面的应用：年龄相关性黄斑病变

人体胚胎干细胞以及多能干细胞的无限增殖能力使得它能够治疗早期与年龄相关的黄斑病变。

在我们的眼睛中，存在着一种视网膜色素上皮细胞，而在年龄相关性的黄斑病变中，视网膜色素上皮细胞将逐渐丧失功能，并导致黄斑中的光感受器死亡，影响视力甚至最终形成失明。



修复视网膜色素上皮细胞

目前，通过利用人体胚胎干细胞分化成视网膜色素上皮细胞来恢复视力的研究已经在美国、中国、以色列、英国、韩国和日本进行了 1 期临床试验。

除了修复视网膜色素上皮细胞外，干细胞也在角膜和晶状体的修复中取得了显著的进展。



修复受损的角膜

2015年，已有制备的可以修复因物理因素等造成角膜和视力损坏的成人组织特异性角膜缘干细胞获得欧洲药品管理局的上市许可。

5

骨骼肌方面的应用：肌肉萎缩

骨骼肌大约占体重的40%，然而随着年龄的增加，骨骼肌的质量和强度会逐渐下降。除此之外，遗传性的肌肉萎缩症也会使我们行动不便。针对这些，干细胞疗法就可以很好的治疗因衰老或疾病引起的肌肉萎缩。

成人肌肉干细胞具有强大的再生潜能，可以被触发自我更新，并修复损伤。但是对于成人肌肉干细胞的培养却不是那么容易，其次，由于培养的难度，导致肌肉干细胞的供应不足，限制了临床应用。



肌肉组织的修复

为了解决这种问题，研究人员采用了刺激原位组织驻留的肌肉干细胞，省去在体外进行细胞分离、扩增的过程。目前，这种方法已经在小鼠身上进行了试验。

6

神经组织方面的应用：帕金森

在大多数哺乳动物中，大脑的大部分发育在子宫内就已经完成了，只有一小部分神经组织在儿童期和成年期持续发展。因此，由于神经元的损伤造成的疾病将导致永久性的残疾，所以如何利用多能干细胞来修复神经组织是干细胞疗法的热门研究问题。

经过数十年的研究与经验积累，我们发现利用多能干细胞衍生成的多巴胺能神经元可以治疗帕金森病。



帕金森病的神经组织修复

除此之外，使用其他干细胞治疗神经系统疾病的各项研究也都在积极开展中，其中最具有挑战性的便是脊髓损伤，虽然神经干细胞的移植已经成功促进了神经连接和轴突的生长，但是还需要更多的数据来证明这种技术真的能够完全修复脊髓损伤。

7

胰腺方面的应用：糖尿病

糖尿病已经成为了中老年群体的常见病症，其病因主要是胰岛 β 细胞的衰竭，从而导致胰岛素的相对缺乏。针对这一点，研究人员尝试使用胚胎干细胞衍生成能够产生胰岛素分泌的 β 细胞，目前已经开展了动物和体外试验。



一旦成功，糖尿病患者再也不需要每天多次的监测自己的血糖水平。因为由干细胞衍生的 β 细胞可以自动监测体内血糖水平，将其控制在一个合理的范围内。

干细胞疗法是当今医学研究最前沿也是最热门的方向之一，发展迅猛，也取得了令人兴奋的成果。虽然在应用上还存着各种各样的问题，如安全性和医学伦理等方面的问题。**任何事物的发展都将遇到挑战和阻碍，我们仍然相信干细胞治疗将克服困难，成为可靠的治疗方式。**

参考资料：

Helen M. Blau, Ph.D., George Q. Daley, M.D., Ph.D. Stem Cells in the Treatment of Disease, NEJM(2019)