

• 专家述评 •

基于精准医学建设精神科特色实验室

林 萍

(上海市精神卫生中心检验科 200030)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)06-0721-02



林 萍

“精准医学”的核心内容是根据个体的基因和表型特征,进行早期快速诊断、适时个性化干预、精准有效治疗。“精准医学”贯穿疾病干预整个过程:精准预测、精准预防、精准诊断和精准治疗。我们更明白实施精准检测、监测、监控等获得的实验室数据是实现“精准医学”的基础,搭建“精准检测”实验室是实现“精准医学”的前提。如何

使检验报告与精神科的诊断、治疗、预后判断建立直接关系?如何缩短实验室与精神科的距离?“精准医学”为我们建设精神科特色的实验室提供了新的思考模式、理念、方向。

1 治疗药物浓度监测平台

治疗药物浓度监测通过各种现代化测试手段,定量分析生物样品(包括血、尿、唾液等)中的药物及代谢物浓度,探讨药物浓度范围,制订个体化给药方案,从而达到安全有效、合理用药的目的。精神障碍患者需长期服药,药物疗效及不良反应均存在个体差异,治疗药物浓度监测能使给药方案个体化以提高疗效,保障用药安全,并且为药物过量中毒的诊断和处理提供实验室依据,是精准医学个体化治疗的基础。

测定常用抗精神病药物浓度的方法主要有高效液相色谱(HPLC)、气相-质谱(GC-MS)法和高效液相色谱-串联质谱(LCMS/MS)法等。临床常用 LCMS/MS 法测定抗精神病药物(如阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、氯丙嗪、氯氮平、帕罗西汀、芮达、舍曲林、丙戊酸、碳酸锂),能够实现治疗药物浓度的快速、高通量监测。另 LCMS/MS 法也广泛应用于新生儿疾病筛查、人体内外源性化合物的监测、微生物鉴定、生物标志物研究等。

2 治疗药物相关基因检测平台

治疗药物相关基因检测平台是以药物基因组学为基础,通

过运用基因检测技术,检测调控相关药物转运、代谢、作用靶点等基因,对患者治疗药物的种类及数量的选择、毒副作用的风险评估、疾病发展提前干预、制订方案指导个体化用药。迄今为止,众多国家在药物说明书中均标注相关的药物基因信息,美国食品药品监督管理局(FDA)有169种;欧洲药品管理局(EMA)有88种;日本药品和医疗器械局(PMDA)有28种;加拿大卫生部(HCSC)有103种。在FDA批准标注药物基因组信息的药物中,精神科药物达35种。在治疗药物相关基因检测平台中,基因芯片、荧光原位杂交等技术应用广泛。

基因芯片是通过与一组已知序列的核酸探针杂交,测定患者药物相关基因型的方法。目前,使用基因芯片可以对抗抑郁药物(文拉法辛、米氮平、帕罗西汀、氟伏沙明)、抗精神失常药物(氯氮平、奥氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平、卡马西平)等进行检测,为临床个体化用药提供咨询。

荧光原位杂交(FISH)用已知的标记单链核酸为探针,与待检材料中未知的单链核酸进行特异性结合,形成可被检测的杂交双链核酸。其广泛应用于基因组结构、病毒感染分析、人类产前诊断、肿瘤遗传学和基因组进化等研究领域,在精神类疾病的应用有以下方面。

2.1 代谢酶基因多态性与精神药物相关性 在精神科相关药物基因组中细胞色素P450(CYP450)超家族参与了精神科药物的代谢,其中主要有CYP2C19、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19,它们参与多种精神类药物代谢,包括抗癫痫药物——苯妥英钠、丙戊酸盐;抗抑郁药物——氟西汀、西酞普兰;抗精神分裂药物——氯氮平、利培酮;三环类抗抑郁药——5-HT等。

2.2 ATP结合盒B亚家族成员1转运蛋白基因(ABCB1)多态性与精神药物相关性 ABCB1可以限制抗癫痫药物的消化道吸收,而且可以在细胞和亚细胞水平调控药物在中枢神经系统的运输过程,主要参与奥氮平、喹硫平等药物的转运。

2.3 受体基因多态性与精神药物不良反应相关性 现有资料显示5-羟色胺2受体(5-HT₂)中的5-HT_{2A}基因多态性与奥氮平治疗不良反应相关;5-HT_{2C}受体基因多态性与患者服用氯丙嗪、利培酮、氯氮平、氟奋乃静、舒必利等抗精神病药引

作者简介:林萍,女,上海交通大学医学院病原生物学硕士,上海交通大学医学院附属精神卫生中心检验科主任,中国医药教育协会医学科技促进工作委员会委员,中国研究型医院学会检验医学专业委员会委员,中国医师协会检验医师分会精神与心理疾病专家委员会主任委员,上海市医师协会检验医师分会委员,上海市预防医学会第五届微生态专业委员会委员,上海市医学会检验医学分会委员,上海市微生物学会临床微生物专家委员会委员,上海市抗癌协会检验医学专业委员会会委员。担任《国际检验医学杂志》等杂志编委、中国合格评定专家委员会(CNAS)评审专家。主持“国家重大传染病专项基金”子课题、“吴阶平基金课题”、“上海市闵行区科委课题”、“上海市重点实验室开放项目”等,获上海市区科委科技进步三等奖;参与上海市科委“浦江人才计划”项目、“国家自然科学基金面上项目”、“上海区卫生局学科带头人项目”等。近年发表医学学术论文近30余篇。

发体重增加有相关。

2.4 药物反应风险基因多态性与精神药物相关性 人类白细胞抗原(HLA)中的 HLA-B*1502 基因阳性患者服用卡马西平治疗会出现史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症,因此 FDA 建议 HLA-B*1502 基因阳性患者禁止服用卡马西平;对于线粒体 DNA 聚合酶(POLG)基因突变者则忌服丙戊酸,且 POLG 突变患者还会增加肝衰竭和死亡的风险。

3 精神障碍疾病生物标志物的研发平台

迄今为止,除了脑脊液中 Tau 蛋白和 A β 蛋白可以作为阿尔兹海默症(AD)检测的重要特异性指标外,未发现能用于临床精神障碍疾病早期诊断的其他特异标志物。发现、探寻应用于临床覆盖全病程的特异标志物,建立敏感性高、特异性强的快速筛查诊断方法是该领域的研究热点之一,近年来相关研究进展迅速。

3.1 经典标志物 氧化应激标志物如谷胱甘肽、过氧化物酶、超氧化物歧化酶、维生素 A、维生素 C、锌、硒等在某些精神障碍类疾病如抑郁障碍中会降低;白细胞介素(IL)-1 β 、IL-1 α 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 在精神分裂症中会升高。

3.2 新标志物 (1)糖组学——AD 轻度认知功能损害(MCI)时期脑脊液中 N-糖基水平升高可用于早期诊断,并且 AD 病理机制中的关键物质 Tau 蛋白以及淀粉样前体蛋白(APP)都含有糖基;(2)脂质组学-抑郁障碍血液中溶血磷脂、卵磷脂、磷脂酰肌醇、三酰甘油与症状正相关,而鞘磷脂与症状负相关;(3)基因甲基化水平——双相障碍患者相关基因 5-HTR1A、5-HTT、BDNF、MB-COMT、FKBP5 等甲基化水平增高,经治疗后水平趋于正常,因此,基因甲基化水平可作为病程监测的指标;(4)基因表达水平——精神分裂症患者细胞周期相关基因如 CDK4、MCM7 以及 POLD4 表达异常;(5)外泌体——脑脊液中的外泌体上存在 APP、Tau 蛋白、以及相关的 BACE1、PSEN1、PSEN2、Adam10 蛋白,因此外泌体被认为与 AD 患者脑中的 APP 与 Tau 蛋白沉积及清除有关。

精神障碍疾病生物标志物的研发将有助于精准医学背景下精神障碍疾病诊疗手段的进步,促进精神障碍疾病早期诊断的实现和疗效的改善。

4 精神障碍各类疾病相关诊断标志物的转化平台

转化医学即能将基础研究与解决临床实际问题相结合,将基础研究的成果转化为临床疾病预防、诊断和治疗的学科,是精准医疗服务的基础。现今对于精神障碍疾病的转化还处于摸索阶段,我们的理想是实现精神障碍类疾病的早期、快速、准确、多指标联合诊断检测。转化医学相关技术涉及多个学科。(1)纳米技术是基于纳米流体和纳米加工的新技术,有应用于基因检验、超灵敏标记与检测、高通量多重分析的潜力。迄今为止,有研究利用纳米材料制成极为灵敏的生物和化学传感器,已能对癌症、心血管疾病等进行早期诊断。(2)微流控芯片是以微机电系统为依托,以微管道网络为结构,以生命科学为

主要应用对象的全新技术;由微通道形成的微流控网络可以控制流体贯穿整个系统,检测过程能够实现实时监控。(3)太赫兹波的波长在 0.03~1 mm 的电磁波谱范围内,能够探测到其他电磁波段无法获得的生物大分子组成、结构和功能等信息,是一种纯物理过程,有望为临床医学提供灵敏度更高、特异性更强、操作更为简便的检测方法。

精神类疾病相关诊断标志物的转化还在研究中,研究人员可以通过相关研发平台找到合适的标志物,其次运用各类转化医学技术实现多项指标联合检测并广泛运用于临床。

5 肠道微生态研究平台

2010 年 Nature 杂志第一次报道了肠道菌群与人体疾病的内在联系,基于环境因素研究了精神障碍患者肠道微生态环境的变化,揭示了抑郁障碍、孤独谱系障碍等精神障碍疾病与肠道微生物结构和功能的关联,已成为当前精神障碍疾病微生物组学的研究热点和重点。

近年来研究发现肠道菌群失衡与多种精神障碍疾病均有关联,具体信号传导调控途径正在进一步研究中。肠道菌群可通过“脑-肠轴”影响神经发育、认知及行为,在塑造大脑发育及神经功能中起重要作用。肠道菌群结构和功能的变化可经代谢、免疫、神经内分泌等途径诱导精神障碍疾病如抑郁样行为;反之,认知、行为变化和精神障碍疾病的病理生理改变会影响肠道菌群组成,从而影响人体的代谢、免疫、神经内分泌等功能。前期研究已经发现肠道菌群构成与抑郁障碍存在明显相关性:拟杆菌、变形杆菌、放线菌增多而厚壁菌减少是最显著的改变,而且厚壁菌减少与抑郁严重程度相关,其中涉及的具体机制研究正在进行中。

6 大数据整合平台

为了促使精准医学的实施,美国科学院设计了一个“模型”,为基础研究发现和医学发现建立起一个共同的生物学信息数据库或者说是网络——通过搜集每例患者的基因组学、表观基因组学、蛋白质组学、信号传导学、临床症状体征及临床实验室检测数据等;同时结合体内微生物学、外环境暴露学、社会学等资讯,建立个体信息港;通过大协作,建立疾病知识共享平台;在大数据的框架下,寻找疾病的分子基础及驱动因素,重新将疾病分类,实现精准的疾病分类及诊断;在此基础上,开展循证医学研究,对有相同病因、共同发病机制的患者亚群实现精准的评估、治疗及预防。精神疾病愈受到重视,相关实验室诊断方法日益发展,精准医学在其中发挥着重大作用。在精准医学的背景下,如何更好地建设以上平台,如何更好地服务于临床,如何更好地研发精神障碍疾病的实验室诊断方法,还需检验人员在实际工作发扬检验精神,加强与临床的沟通,将基础研究、精准诊疗与临床应用做到更好的结合。

(收稿日期:2017-01-08 修回日期:2017-02-20)