

精准医学的临床实践

孙晓宁, 弓孟春, 张抒扬

中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730

摘要 随着精准医学理念不断成熟与完善, 其为诸如肿瘤相关的临床试验研究产业了相对丰硕的成果, 但精准医学在临床中的实践仍处于起步阶段。精准医学的知识体系还有待进一步完善, 其中涉及对多重组学数据的整合, 以及更为高效的临床试验设计理念的应用。电子健康档案以及标准化医学术语的推广, 是临床决策支持系统等计算机辅助算法在临床实践中整合精准化医疗决策的必要条件。此外, 还应确立和落实精准医学相关政策法规, 保障个体的知情权、隐私权, 有针对性地进行基因筛查, 最大限度地提高检验效率, 降低结果的假阳性率。针对患者和医务工作人员的教育, 也有助于基因组相关的检查手段在临床中合理应用。

关键词 精准医学; 临床部署; 生物信息学; 伦理学

精准医学是在综合考虑个体在遗传、环境、生活方式中存在的个体差异的基础上, 选择最为有效的健康干预和预防策略的医疗模式^[1]。2012年, 英国首相宣布启动“十万基因组计划”, 预计在随后3~5年对国内10万名患者进行全基因组测序^[2], 重点关注于罕见病、癌症、传染性疾病的基因诊断。2015年, 美国启动“精准医学计划”, 旨在推动癌症等疾病治疗手段的开发, 并为家庭提供个性化健康咨询^[3]。基因组测序和全基因组关联性分析(genome-wide association studies, GWAS)技术揭示了基因变异和人类疾病之间的相关性, 通过基因型检测发现疾病易感风险, 并进行早期干预、早期预防, 是精准医学临床应用的重点目标。近10年间, 美国开展了多个专项研究, 探索将基因组信息与电子健康档案整合的具体方案, 以辅助临床决策。本文梳理了国外精准医学的临床实践经验, 以期寻找精准医学理念在实践中的关键要素, 并指出精准医学面临的潜在挑战。

1 精准医学临床实践

基因测序技术和高通量数据分析技术的革新, 加快了基因组研究成果产出进度。以GWAS为主要手段的病例对照及队列研究, 能够发现并验证基因组信息与人类疾病之间的基因型-表型相关性。截至2014年3月, 美国人类基因组研究中心(National Human Genome Research Institute, NHGRI) GWAS目录有3961条人类疾病相关的单核苷酸多态性(sin-

gle nucleotide polymorphism, SNP)信息记录在案, 涉及571种疾病^[4]; 而在2016年9月, NHGRI-GWAS目录中的疾病相关SNP信息已经增长至24218条^[5]。

2007年, NHGRI宣布成立电子医学记录与基因组学网络(electronic Medical Records and Genomics Network, eMERGE Network)专项, 旨在“为利用现有基因组数据本体和电子医学记录(EMR)提供的表型信息开展基因型-表型分析提供方法和流程上的支持”^[6]。eMERGE在全美设有9个项目中心, 在每所中心各自的生物信息库中, 测序得到的个体DNA序列信息与该个体EMR中的表型信息相对应。生物信息库中的EMR所包含的纵向表型信息能够被快速提取, 进而快速调取大量试验组和对照组样本, 通过和相对应的基因组数据的关联性分析, 探索基因型-表型相关性。已获证实的关联性信息则会逆向整合入EMR, 辅助临床实践。

eMERGE网络的第一阶段(eMERGE-1)主要着眼于利用EMR信息对个体表型进行标准化、电子化的记录, 并将其应用于GWAS。相关小组已经确立了EMR信息收集的标准化术语系统, 保证EMR所收集和储存的信息在各中心之间相互兼容。此外, eMERGE-1的经验表明, 从多中心EMR中直接筛选受试对象, 并在中心间进行关联性的验证性研究, 使得多中心研究能够有更为理想的收效^[7]。

2011年, eMERGE项目进入第2阶段, 着手将基因型-表型关联性信息进一步整合入EMR系统, 辅助临床决策^[8]。表

收稿日期: 2017-06-20; 修回日期: 2017-08-01

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC0901500); 上海市出生缺陷防治重点实验室开放课题(16DZKF1007); 国家卫生计生委2016年信息化与统计项目

作者简介: 孙晓宁, 博士研究生, 研究方向为临床医学, 电子信箱: sunxn1995@126.com; 张抒扬(通信作者), 教授, 研究方向为心脏内科, 电子信箱: shuyangzhang103@163.com

引用格式: 孙晓宁, 弓孟春, 张抒扬. 精准医学的临床实践[J]. 科技导报, 2017, 35(16): 13-19; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.16.001

型工作组开发了表型知识库 (Phenotype KnowledgeBase, PheKB)^[9]供医务人员和研究者读取、上传、检索、反馈表型信息。基因组工作组则致力于将基因型分析流程化,以构建中心间通用的基因测序结果。根据已经完成的基因型分析的参考数据,对待测样本进行完整度和可靠度评价,并为归因分析提供参照^[7]。

此外,eMERGE-II启动了药物基因组学(Pharmacogenomics, PGx)研究项目,该项目筛选了短期内可能开始使用特定药物的个体,预先就明确已知的84个影响药物代谢的基因进行测序,根据测序结果提示未来临床用药^[10]。每个eMERGE-II研究中心入组近1000名患者,测序发现的变异将通过“序列-表型-药物基因组学整合”系统进行共享,探索最佳实践手段,并为结果回报提供指南参考^[11]。此外,eMERGE-II还将研究范围延伸到了儿童和非洲裔群体中。儿童的表型由于所受环境暴露相对较少,可能有利于基因型-表型的关联性分析,目前在儿童肥胖^[12]、自闭和哮喘方面的关联性研究已经证实了此前在成人研究中发现的关联,并发现了新的关联性存在。

2013年,NHGRI启动了“基因组学整合实践(Implementing GeNomics In pracTicE,IGNITE)”项目,以解决基因组学在临床实践中所遇到的挑战^[13]。IGNITE致力于开发、研究和推广基因组医学应用模型,并将基因组学数据整合入EMR,提供决策辅助工具。IGNITE下属的6所研究机构,分别就基因组学的临床应用模型进行了不同策略、不同规模的研究,例如家族史信息收集、易感基因筛查指导的疾病管理、药物基因组学经济学效益等,并对各自项目的有效性开展调研^[14]。

2 精准医学模式下的信息技术与科研理论支持

2.1 多重组学数据的整合分析策略

除部分遵循孟德尔遗传定律的单基因遗传病外,多数疾病的发病往往涉及多重分子生物学机制,并同时受到环境或个体行为等外部因素的影响,将这类受多重因素共同决定的疾病或征象称作“复杂性状(complex trait)”。随着对细胞和分子生物学理论认识的完善,编码蛋白的基因序列不再是决定细胞行为和个体性状的唯一要素,表观遗传学、RNA、蛋白质层面的进一步修饰同样有着重要的调控作用^[15]。随着二代测序、生物芯片等技术的发展和广泛应用,相对快速、廉价地获取不同类型高通量组学数据已经成为可能。常规关联性分析往往局限于一种疾病和某个特定类型的生物学信息之间,这一分析手段的效力受到相应组学数据质量、特定生物学理论体系完善程度等因素限制,同时可能无法有效反映出不同类型生物学信息之间的相互作用。因而,系统化、多元化的整合分析,将不同类型生物学数据共同作为预测变量,能够对复杂性状进行更为深入全面的分析,弥补单一类型数据信息缺失的局限,同时可以通过多重数据类型中的交叉验证,提高分析结果的可信度,降低假阳性率^[15]。

不过,对多重组学数据进行整合分析时,同样会面临若干挑战^[15]。第一,各个类型组学数据可能存在内部缺失,其缺失模式无法明确,进而影响分析效能。因此,在进行信息整合前,需要对各个单独的数据类型进行考量,保证各类数据的质量控制,避免后续分析中出现级联错误。第二,鉴于组学数据高通量、高容量的特点,多重组学数据依次进行关联分析所需的计算量过于巨大,现有的数据处理条件无法负担,因此在进行分析前需要对数据进行适当的约简,减少独立变量的数目,提高统计显著性。第三,分析过程中的混杂因素可能使结果出现偏倚,如人群分层效应^[16]。第四,不同的测定技术以及对不同类型数据的测定手段所产生的数据,可能难以较为理想地进行标化和匹配。

对复杂性状的决定机制,目前主要有两种分析思路^[15]:其一认为基因-转录-翻译-表型之间存在着线性、逐级的关联,因此可以首先就各个类型分别关于某特定结果进行关联分析,再进行数据的整合分析。其二则认为各影响因素之间的联系是网状、非线性的,在进行整合分析前进行约简可能会掩盖生物模型的实际作用模式。

由于测定方法和复杂性状自身的异质性,目前尚没有一个标准化的多重组学数据整合分析范式。在实际操作中,需要通过多专业人员的合作,针对现有关于研究对象的知识体系选择适合的分析策略,并积极地寻求实验室、文献或虚拟模型模拟方面的理论支持^[17-19]。

2.2 与精准医学相适应的临床试验设计新思路

传统的随机临床对照试验,常见的是入组数目可观的临床诊断同一种疾病的患者,随机分组后通过对照研究评估某种干预手段的效力。在这一模式下,较大的试验样本数目意味着组内较高的基因组异质性,而临床试验结果所反映的是人群对某一干预手段的“平均”反应水平,这与精准医学的理念之间存在着明显对立。精准医学通过在分子和基因层面对疾病进行解读,将分子诊断、分子分型引入了临床实践中。针对具有某种特定分子分型的疾病对特定干预手段响应情况的临床试验,可能会由于响应分子分型的人群发病率过低,而面临试验样本量不足或试验招募时间窗过长的情况^[20]。样本容量过小可能会降低临床试验结果的可信度,或导致其分析结果无法达到足够的统计学显著水平;而招募时间窗过长则会造成人力资源、时间成本的浪费,同时极大地限制研究进度。因此,在精准医学临床实践中,需要新的试验设计思路来应对这一系列困难。

基于注册队列的随机对照试验(registry-based randomized controlled trial, RRCT)所入组的患者,全部来自于常规登记入案的患者群体(即“注册队列”)^[21]。相关注册队列登记了某一地区或若干协作医疗单位内确诊为某一大类疾病的所有患者,根据临床试验的需要,选择其中符合入组标准的患者进行知情同意。在构建较为成熟的注册队列过程中,确诊相应疾病的患者常规进行登记,并且登记患者往往来自多个

大型临床中心,因此能够显著降低试验招募成本,缩短招募时间^[22]。目前,多个国家均已建立了癌症^[23]和罕见病^[24]注册队列,着力发展各自领域的精准医学研究与实践。

在临床试验中,对特定干预手段有着极佳反应水平的个体往往有着更大价值。Iyer等^[25]曾发现一例通过MTOR抑制剂治疗达到完全缓解的转移膀胱癌患者(绝大多数患者均未表现出类似的缓解),通过对其活检肿瘤样本进行回顾性测序分析,研究者发现其携带有TSC1基因(一个对MTOR通路有负向调控作用的抑癌基因)的点突变,随后在其他携带有TSC1基因突变的个体中也验证了MTOR抑制剂的疗效。在精准医学临床试验的背景下,对治疗的反应显著优于平均水平的个体,可能提示了新的潜在治疗靶点。

3 精准医学临床实践的基础条件

3.1 电子健康档案的建立与标准化

随着疾病诊断、用药逐渐向个体化、精准化转变,电子健康档案(electronic health record, EHR)系统的应用有助于提高医院诊治效率,降低医疗失误的发生率,减少医疗开支^[26]。随着科学技术的进步,人们能够对越来越多的生物学数据进行检测和评估,协助临床诊断和治疗。但不同技术所获得的实验数据,往往由于实验技术和测定条件的诸多限制,多是非标准化的,无法直接应用于临床,或进行跨平台的交流与研究^[27]。因此,EHR需要收录标准化的临床信息、检验结果,以及患者对治疗的响应情况等信息。

建立EHR的关键,首先在于搭建核心的医学知识体系,例如“临床表现—检查结果—疾病类型—治疗方案—治疗效果”这一诊疗框架;此外,通过运用标准化的医学术语,记录个体医疗过程中各步骤的具体情况。标准化术语的应用有助于信息比对和平台间的共享。目前在国际上已经出现了一些受到较为广泛认可的知识体系和专业术语资源,如疾病和有关健康问题的国际统计分类(第10次修订本)(international classification of diseases-10, ICD-10)^[28]、医学系统命名法-临床术语(Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms, SNOMED-CT)^[29]、人类表型标准术语集(human phenotype ontology, HPO)^[30]等。近期由中、美合作建立的中文人类表型术语集(Chinese Human Phenotype Ontology, CHPO)是国内首个标准化医学术语集^[31],不同语种之间医学术语的相互对应,也是未来国际医学研究合作的关键。

3.2 临床决策支持系统的普及

医护人员紧缺是世界各国所面临的共同问题,医务工作者接诊时间有限,加之医学研究成果与指南的不断更新,都有可能造成临床误诊或延误临床决策^[32],常见延误临床决策的事件包括未开具必须的检查、病史采集和体格检查不完善,以及参考文献阅读不充分等^[33]。

临床决策支持系统(clinical decision support systems, CDSS)作为整合了医学知识体系的决策系统^[34],结合标准化的EHR,能够根据内化的知识体系对患者的诊疗信息进行分

析,协助医务工作者进行全面的医疗服务,并监测患者生命体征,或对医务工作者开具的不符合常规用药剂量或配伍禁忌的医嘱进行提示确认。现有的CDSS能够对患者肾功能、妊娠状态、重复医嘱、药物过敏、异常药物剂量、药物相互作用等医事行为进行评估^[35],实时向医务工作者提示危急值或就可疑情况进行确认。在治疗过程中,CDSS能够在各个阶段依次对患者风险、推荐临床检查、鉴别诊断、治疗方案提供分析建议,同时将与病例相关的文献、临床试验、分子生物学数据库信息、重要分子标记物等信息进行搜集整理,供医务人员参考^[27]。超级计算机计算能力的一次次提升,以及机器学习技术的逐渐成熟,预示着未来CDSS能够在EHR的支持下自主学习,随着临床治疗病例的累积,其能够逐渐提高自身的临床决策准确性和可靠性^[27]。多中心的数据共享,能够进一步加快这一进程。

随着药物基因组学(Pharmacogenomics, PGx)的发展,现已明确携带有不同关键酶的等位基因个体,其对特定药物的代谢水平存在差异,因而药物对不同个体的有效剂量和中毒剂量存在差异。目前药物基因组学领域较为推崇“预先执行策略(preemptive, not reactive)”,即在出现临床用药指征之前即对个体的重点药物代谢酶等位基因进行测序,明确其对特定药物的代谢特点。检测结果将储存于个体的EHR中,CDSS在随后的诊治过程中根据EHR记录的药物代谢能力特征,选择相应的药物种类和剂量,提高药物疗效,减少药物不良反应^[36]。临床药理学实施联盟发布的基于循证医学的临床精准用药指南^[37],在整合入CDSS后,能够指导后者完成相应的临床决策。相应知识库应当包含标准化的基因、等位基因、表达产物生理效应等信息,并注明指南各条细则的证据等级;由于现有知识库的容量仍在不断扩充,在搭建用于指导临床决策的知识体系时需要同时考虑到当前知识库的潜在局限性,并对这一知识体系进行定期的扩展和更新;此外,基因组信息和其他类型的组学信息整合,有助于用药精准性的进一步提升^[38]。

在急危重症病房中,CDSS能够综合动态采集的患者生命体征信息,对患者的病情进行实时监测。通过相应生物学标志物模式,对患者进行疾病亚型的分型,提出相应治疗建议。此外,对患者病情的动态监控,也能够和临床试验直接匹配,一旦识别出符合临床入组标准的患者,即可提示考虑开始临床试验,提高招募效率^[20]。

医务人员鉴别诊断的过早终止也是误诊的重要原因^[39]。CDSS的应用一方面能提示医务人员较为全面地完成对疾病的评估,同时在罕见病诊治过程中,CDSS或许能根据患者的临床症状及时提示可能相关的罕见疾病,提高诊断效率。

3.3 相关政策支持与伦理学挑战

由于数据分析技术尚不成熟、缺乏通用的分析核实标准、检测平台的一致性难以保证,以及参考数据库的不完整或不完善等诸多限制,通过测序获得的结果中,有相当一部分尚无法明确其生物学意义^[40]。因此,在进行二代测序检测

前,需要确保受试者对检查有充分的知情同意,具体包括:数据分析的不确定性、个体健康知识水平以及对风险所持态度的差异、可能对受试者家庭带来的影响、潜在的次级发现、后续可能进行的复查性随访、测序结果的储存和用于未来科学研究的需要^[41]。公众缺乏对基因和遗传学诊断的基础知识储备,是保证可靠的知情同意所面临的主要阻碍^[42]。由于基因组测序结果具有较高的不确定性,传统咨询模式所需的人力和时间成本无疑是巨大的。通过电子健康记录及医院患者宣教系统,对患者进行早期健康教育,已经被证实是成功的尝试^[43]。在发现预期的和疾病有关的基因突变之外,基因组测序回报的部分变异结果,在现有知识体系中可能与目标疾病无关。

目前将在测序过程中有意进行针对性检测的,与目标疾病发病无关基因的变异结果称作“次级发现(secondary finding)”,而非有意检出的无关基因的变异结果称为“偶然发现(incidental finding)”。

欧洲人类遗传学学会推荐,在临床实践中应尽量使用针对性较高的基因检测手段,避免无关基因结果的回报;而针对未成年受试者,尚需制定系统的指南,明确需要对哪些“无关”基因进行筛检,寻找具有致病风险的突变^[44]。而美国医学遗传学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)在2015年更新的法规声明^[45]中指出,允许受试者拒绝接受次级发现的筛查,但这一决定必须在接受检验之前做出,并强调这是一个“全或无”的选择(即受试者无法自行选择希望筛查的二级发现的基因条目)。根据目前指南建议,临床上应只对有已知明确有效干预手段的偶然发现进行反馈^[44, 46]。

英国威尔康基金会的一项线上调查发现,人群中88%的个体认为基因检测的提供方应当对偶然发现进行反馈,但只有31%的人认为研究者应当主动进行二级发现的筛查^[47]。美国总统委员会也认为研究者没有义务主动对个体的无关致病基因进行筛查^[48]。在患者群体中的调查发现,与工作人员为测序结果提供的解读相比,他们更倾向于获取详尽的数据报告、可信赖的信息来源,以及自主的决策权^[49]。

以大数据为基础的精准医学研究和临床应用,则对人群基因组数据的高强度、高广度的共享和交互提出了硬性需求。如何在保障个人信息安全的同时,兼顾精准医学常规的临床应用和科研需求,是相关领域专业人员以及高层政策制定者共同关注的问题。在知情同意的过程中明确基因测序数据可能会用于未来研究之外,相关政策还需兼顾其他可能侵犯个人隐私权的因素,保障个人隐私安全及信息共享通畅,消除个体对于社会歧视的顾虑,同时为检测提供方提供信息安全方面的技术与法规支持^[41]。

基因歧视是指个体或其家人因为其所拥有的遗传学变异因素,或因受到他人怀疑携带某种遗传学变异,而遭到的不平等待遇^[50]。2008年,美国通过了《Genetic Non-Discrimination Act》(《反基因歧视法案》),禁止通过基因检测或家族

性病史对个体在就业、健康保险投保等方面施与不公正对待^[51]。尽管法案的发布有所成效,但调查发现人们对基因歧视依旧存在着明显的担忧。25%拒绝接受遗传学检查的患者都把对基因歧视的顾虑作为拒绝的首要原因,同时30%的个体在详细了解《Genetic Non-Discrimination Act》的相关条款后表示其对基因歧视的担忧反而加重了^[51-52]。

3.4 患者与专业人员教育

患者教育与知情同意在一定程度上有所重叠,在患者选择接受诸如基因组测序等检测手段前,足够的相关知识储备有助于合理地做出检测方法的选择。在媒体报道下,缺乏基础遗传学知识的个体常容易被误导,认为基因组测序一定能够提供更为科学,更为“个性化”,更为可靠的结果。由于没有完全理解这一检查及其结果的意义,可能会高估检测的效用性^[53]。以英国“十万基因组计划”为例,为了保证受试者知晓基因组测序的相关问题、后果、数据共享和储存的流程,受试者在接受测序前必须通过一门线上考试,确认其对这一项目的正确认识并签署详细的知情表^[54]。

在一项2011年进行的有关个性化医疗在肿瘤学、心血管疾病和家庭医学中应用情况的调查中,只有少数临床医生认为自己具备足够的相关知识储备,能够从容地帮助患者解读检查结果,或与患者自如地交流遗传学知识^[55]。随着近几年第二代测序、基因芯片等技术的广泛应用,不难想象临床医生所面临的专业知识缺口或许要更加明显。因此,有针对性地加强医务工作者的教育,提高其遗传学知识水平,有助于精准医学的普及和深化。以美国为例,针对医学生、遗传学专业人员、非专业人员分别制定了相应的提高遗传学知识水平的教育/再教育体系^[56]。以CDSS为代表的计算机算法依旧无法解决所有的临床问题,而医务工作者需要了解其所拥有工具的应用价值和局限,才能确保最大限度发挥后者的作用,做出正确的临床诊断^[57]。

4 精准医学临床实践的挑战

经典的病例对照和队列研究通常需要募集满足特定条件的受试者和对照组群体,尽管全基因组测序的成本在近10年内大幅降低,但针对每一种目标疾病分别开展受试者招募、全基因组测序、随访观察等工作的可行性依然受到研究成本的制约,受试者群体的代表性也是相关研究需要面临的问题。此外,全基因组测序所得到的高通量结果中,目前能够解读其临床意义的组分十分有限,还有大量未知的基因型-表型关联性有待发现^[58]。个体的基因组信息是不随时间改变的,因此人们开始考量EMR的价值,通过EMR记录的表型信息进行筛选,并结合相应个体的基因型信息进行关联性分析,能够缩短研究周期,快速应用最新进展。

在进行基于EMR的表型标准化、电子化过程中,不同研究中心所使用EMR的差异性,以及其所涉及群体具有的分层或分批效应所造成的偏差,可能会对EMR的表型信息收集造成阻碍。eMERGE相关工作组发布了基于EMR的标准化表

型分析算法,并保证其能够适用于各种常用EMR系统。有研究发现,尽管各研究中心EMR内部收集的受试者可能存在分层偏倚,但将多中心样本整合后,这一偏倚在很大程度上将被抵消,即多中心网络研究能够消除潜在的试验异质性^[59]。但这一分析手段的系统偏倚的大小还有待进一步评估。

多中心的合作研究,以及对纵向信息的调配分析,将涉及数据库内部和数据库之间大规模的数据共享,在这些环节中个人信息安全可能存在风险。目前基因测序的大多数结果仍然无法进行相应临床干预,相关领域的知识也在不断更新、扩展,如何在共享基因组和EMR信息的同时,保障信息的长期储存、信息安全、普及、医疗单位间信息交互,也是相关临床实践指南和法律法规需重点关注的问题^[7]。

以基因型-表型关联性为指导的临床诊疗策略,在临床疗效之外,是否具有可观的经济效益,是否能够降低整体医疗成本,也是在实践部署环节需要考量的因素。举例来讲,疾病相关基因的外显率能够影响该基因相关的临床干预手段的整体收益。外显率水平较低的变异,基因型检测给出的临床干预建议可能有较高的假阳性水平,致使采用不必要的干预手段。IGNITE网络的佛罗里达大学^[60]也开展了相应研究,评估相应基因型-表型干预的经济学收益。

此外,基因组研究成果的临床意义证据不足,医疗工作者、患者、家属对基因组学缺乏了解,复杂基因检测难以普及,以及检测结果无法明确解读、实时反馈,也是目前将基因组信息整合入EMR过程中所面临的问题^[13]。这一过程需要多方合作开发普适的应用模型,验证相应干预手段的潜在价值,降低医疗成本,并为义务人员和患者群体提供有效的教育引导^[14]。

5 结论与展望

精准医学在临床中的实践仍旧处于起步阶段。精准医学的知识体系还有待进一步完善,其中涉及对多重组学数据的整合,以及更为高效的临床试验设计理念的应用。电子健康档案能够提供患者的表型、环境暴露等多重信息,并支持检索和筛选。电子健康档案与基因组信息的整合,有助于更为高效地开展基因型-表型关联性分析,发现或验证基因与疾病的相关性,也有助于及时发现患者的疾病易感特性,提示及早进行医疗干预。药物基因组学研究通过早期筛查,提示患者药物代谢特点,指导临床用药的剂量选择,控制药物不良反应,提高药物疗效。此外,明确精准医学相关的政策法规,保障个体的知情权、隐私权,有针对性地进行基因筛查,最大限度地提高检验效率,降低结果的假阳性率。对患者和医务工作人员的知识教育,有利于基因组相关的检查手段在临床中合理应用。精准医学的临床实践,涉及多个群体,有赖于多专业人员的共同协作,应当积极吸取总结国外的实践经验,推动中国精准医学产业的发展。

参考文献 (References)

- [1] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 793-795.
- [2] HM Government. Strategy for UK life sciences: one year on[EB/OL]. [2012-12-31]. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/36684/12-1346-strategy-for-uk-life-sciences-one-year-on.pdf.
- [3] Ashley E A. The precision medicine initiative: A new national effort[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2015, 313(21): 2119-2120.
- [4] Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations[J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42: D1001-D1006.
- [5] MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog)[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(D1): D896-D901.
- [6] National Human Genome Research Institute. eMERGE Phase I RFA [EB/OL]. [2007-03-27]. <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HG-07-005.html>.
- [7] Gottesman O, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. The Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network: Past, present, and future [J]. *Genetics in Medicine*, 2013, 15(10): 761-771.
- [8] National Human Genome Research Institute. eMERGE Phase II RFA [EB/OL]. [2011-07-06]. <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HG-10-009.html>.
- [9] eMERGE. PheKb: Phenotype knowledgeBase[EB/OL]. [2016-03-28]. <http://www.PheKb.org>.
- [10] Rasmussen-Torvik L J, Stallings S C, Gordon A S, et al. Design and anticipated outcomes of the eMERGE-PGx project: A multicenter pilot for preemptive pharmacogenomics in electronic health record systems[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 96(4): 482-489.
- [11] Kullo I J, Haddad R, Prows C A, et al. Return of results in the genomic medicine projects of the eMERGE network[J]. *Frontiers in Genetics*, 2014, doi: 10.3389/fgene.2014.00050.
- [12] Bradfield J P, Taal H R, Timpson N J, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci[J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(5): 526-531.
- [13] Manolio T A, Chisholm R L, Ozenberger B, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: The future is here[J]. *Genetics in Medicine*, 2013, 15(4): 258-267.
- [14] Weitzel K W, Alexander M, Bernhardt B A, et al. The IGNITE network: a model for genomic medicine implementation and research[J]. *BMC Medical Genomics*, 2016, 9(1), doi: 10.1186/s12920-015-0162-5.
- [15] Ritchie M D, Holzinger E R, Li R, et al. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2015, 16(2): 85-97.
- [16] Vilhjalmsson B J, Nordborg M. The nature of confounding in genome-wide association studies[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2013, 14(1): 1-2.
- [17] Raychaudhuri S, Plenge R M, Rossin E J, et al. Identifying Relationships among genomic disease regions: Predicting genes at pathogenic snp associations and rare deletions[J]. *PLoS Genetics*, 2009, 5(6):

- e10005801.
- [18] Crooke P S, Ritchie M D, Hachey D L, et al. Estrogens, enzyme variants, and breast cancer: A risk model[J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2006, 15(9): 1620-1629.
- [19] Sharaf R N, Butte A J, Montgomery K D, et al. Computational prediction and experimental validation associating FABP-1 and pancreatic adenocarcinoma with diabetes[J]. *BMC Gastroenterology*, 2011, 11(1): 5.
- [20] Maslove D M, Lamontagne F, Marshall J C, et al. A path to precision in the ICU[J]. *Critical Care*, 2017, 21(1): 79.
- [21] Lauer M S, D'Agostino R B, Sr. The randomized registry trial--the next disruptive technology in clinical research?[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(17): 1579-1581.
- [22] Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona G K, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(17): 1587-1597.
- [23] Zanetti R, Schmidtman I, Sacchetto L, et al. Completeness and timeliness: Cancer registries could/should improve their performance [J]. *European Journal of Cancer*, 2015, 51(9): 1091-1098.
- [24] 冯时, 弓孟春, 张抒扬. 中国国家罕见病注册系统及其队列研究: 愿景与实施路线[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(12): 977-982.
Feng Shi, Gong Mengchun, Zhang Shuyang. The national rare diseases registry system of China and the related cohorts studies: Vision and roadmap [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2016, 32(12): 977-982.
- [25] Iyer G, Hanrahan A J, Milowsky M I, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity[J]. *Science*, 2012, 338(6104): 221.
- [26] Holroyd-Leduc J M, Lorenzetti D, Straus S E, et al. The impact of the electronic medical record on structure, process, and outcomes within primary care: a systematic review of the evidence[J]. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2011, 18(6): 732-737.
- [27] Castaneda C, Nalley K, Mannion C, et al. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine[J]. *Journal of Clinical Bioinformatics*, 2015, 5(1): 4.
- [28] Chabra S. International Classification of Diseases, 10th Revision, coding for prematurity: Need for standardized nomenclature[J]. *The Health Care Manager*, 2015, 34(2): 123-127.
- [29] Millar J. The Need for a Global Language - SNOMED CT Introduction [J]. *Studies in Health Technology and Informatics*, 2016, 225: 683-685.
- [30] Robinson P N, Mundlos S. The human phenotype ontology[J]. *Clinical Genetics*, 2010, 77(6): 525-534.
- [31] Chinese Human Phenotype Ontology Consortium. CHPO[DB/OL]. [2017-03-31]. <http://wiki.chinahpo.org/index.php/CHPO>.
- [32] Schiff G D, Hasan O, Kim S, et al. Diagnostic error in medicine: Analysis of 583 physician-reported errors[J]. *Archives of Internal Medicine*, 2009, 169(20): 1881-1887.
- [33] Singh H, Giardina T D, Meyer A N D, et al. Types and Origins of Diagnostic Errors in Primary Care Settings[J]. *JAMA Internal Medicine*, 2013, 173(6): 418-425.
- [34] Osheroff J A, Teich J M, Middleton B, et al. A roadmap for national action on clinical decision support[J]. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2007, 14(2): 141-145.
- [35] Kuperman G J, Bobb A, Payne T H, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: A review[J]. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2007, 14(1): 29-40.
- [36] 弓孟春, 王慧君, 卢宇蓝, 等. 药物基因组学临床部署的顶层设计 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016(3): 161-167.
Gong Mengchun, Wang Huijun, Lu Yulan, et al. Design of Clinical Practice of Pharmacogenomics[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics*, 2016(3): 161-167.
- [37] Caudle K E, Klein T E, Hoffman J M, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (cpic) guideline development process [J]. *Current Drug Metabolism*, 2014, 15(2): 209-217.
- [38] Hoffman J M, Dunnenberger H M, Kevin Hicks J, et al. Developing knowledge resources to support precision medicine: principles from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)[J]. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2016, 23(4): 796-801.
- [39] Graber M L, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine[J]. *Archives of Internal Medicine*, 2005, 165(13): 1493-1499.
- [40] Ormond K E, Cho M K. Translating personalized medicine using new genetic technologies in clinical practice: The ethical issues[J]. *Personalized Medicine*, 2014, 11(2): 211-222.
- [41] Fiore R N, Goodman K W. Precision medicine ethics: selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics[J]. *Current Opinion in Oncology*, 2016, 28(1): 83-87.
- [42] McGowan M L, Settersten R A, Juengst E T, et al. Integrating genomics into clinical oncology: Ethical and social challenges from proponents of personalized medicine[J]. *Urologic Oncology-Seminars And Original Investigations*, 2014, 32(2): 187-192.
- [43] Hazin R, Brothers K B, Malin B A, et al. Ethical, legal, and social implications of incorporating genomic information into electronic health records[J]. *Genetics in Medicine*, 2013, 15(10): 810-816.
- [44] Green R C, Berg J S, Grody W W, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing[J]. *Genetics in Medicine*, 2013, 15(7): 565-574.
- [45] Directors A B o. ACMG policy statement: Updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing[J]. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(1): 68-69.
- [46] Jarvik G P, Amendola L M, Berg J S, et al. Return of genomic results to research participants: The floor, the ceiling, and the choices in between[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2014, 94(6): 818-826.
- [47] Middleton A, Morley K I, Bragin E, et al. No expectation to share incidental findings in genomic research[J]. *The Lancet*, 2015, 385(9975): 1289-1290.
- [48] Weiner C. Anticipate and communicate: Ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research, and direct-to-consumer contexts (December 2013 report of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues)[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2014, 180(6): 562-564.
- [49] Murphy Bollinger J, Bridges J F, Mohamed A, et al. Public preferences for the return of research results in genetic research: A conjoint analysis[J]. *Genetics in Medicine*, 2014, 16(12): 932-939.
- [50] Bombard Y. Translating personalized genomic medicine into clinical practice: evidence, values, and health policy[J]. *Genome*, 2015, 58(12): 491-497.
- [51] Green R C, Lautenbach D, McGuire A L. GINA, genetic discrimination, and genomic medicine[J]. *New England Journal of Medicine*,

- 2015, 372(5): 397–399.
- [52] Vassy J L, Lautenbach D M, McLaughlin H M, et al. The MedSeq Project: a randomized trial of integrating whole genome sequencing into clinical medicine[J]. *Trials*, 2014, doi: 10.1186/1745-6215-15-85.
- [53] Bombard Y, Rozmovits L, Trudeau M E, et al. Patients' perceptions of gene expression profiling in breast cancer treatment decisions[J]. *Current Oncology*, 2014, 21(2): E203–E211.
- [54] Torjesen I. Genomes of 100 000 people will be sequenced to create an open access research resource[J]. *BMJ*, 2013, doi: 10.1136/bmj.f6690.
- [55] Bonter K, Desjardins C, Currier N, et al. Personalised medicine in Canada: A survey of adoption and practice in oncology, cardiology and family medicine[J]. *BMJ Open*, 2011, 1(1): e000110.
- [56] Demmer L A, Waggoner D J. Professional medical education and genomics[J]. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2014, 15: 507–516.
- [57] Korf B R. Genetics and genomics education: the next generation[J]. *Genetics in Medicine*, 2011, 13(3): 201–202.
- [58] Crawford D C, Crosslin D R, Tromp G, et al. eMERGEing progress in genomics—the first seven years[J]. *Frontiers in Genetics*, 2014, 5: 184.
- [59] Kho A N, Hayes M G, Rasmussen-Torvik L, et al. Use of diverse electronic medical record systems to identify genetic risk for type 2 diabetes within a genome-wide association study[J]. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2012, 19(2): 212–218.
- [60] Sperber N R, Carpenter J S, Cavallari L H, et al. Challenges and strategies for implementing genomic services in diverse settings: experiences from the Implementing GeNomics In pracTice (IGNITE) network [J]. *BMC Medical Genomics*, 2017, 10(1): 35.

Clinical practice of precision medicine

SUN Xiaoning, GONG Mengchun, ZHANG Shuyang

Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract Clinical trials on various types of cancers come up with abundant fruits, as benefited from the blooming of the precision medicine, the idea of which has been developed significantly in recent years. The clinical practice of the precision medicine, however, is still in its infancy. Rapid growing demands for informative and reliable data-/knowledge-bases of biological and medical science call for an integrated data analysis of multiple “-omics” data and a novel clinical trial design tailored for the precision medical research. The introduction of the Electric Health Record (HER) and the standardized ontology system is essential for the optimal operation of the clinical decision support systems (CDSS). It is urgent to have a proper policy on the informed consent, the privacy and the confidentiality, and a targeted genomic screening. Guidelines ensuring the maximized efficacy and the minimal false positive rate is yet to be sought for. Professional education is of great help for the proper application of the genomic testing in the clinical practice.

Keywords precision medicine; clinical implementation; bioinformatics; ethics

(责任编辑 刘志远)