

从罕见内分泌疾病研究看精准内分泌学的发展

冯时¹, 刘爽¹, 弓孟春¹, 李梅¹, 张抒扬²

1. 中国医学科学院北京协和医院中心实验室, 北京 100730
2. 中国医学科学院北京协和医院心脏内科, 北京 100730

摘要 罕见病指患病率低于 7/10000 的疾病, 是精准医学研究的重要生物学模板和理想平台。多发性内分泌腺瘤综合征 (MEN)、新生儿糖尿病、库欣氏综合征、先天性瘦素缺乏症等多种罕见内分泌疾病研究都反映了精准医学在内分泌领域的作用。在此基础上, 本文进一步概括精准内分泌学的发展方向, 在骨质疏松症、糖尿病、肥胖等内分泌疾病中应用精准医学, 有助于对个体发病风险进行评估和预防, 对复杂疾病进行精确诊断及分型, 对疾病进行个体化治疗。此外, 医学信息学在精准内分泌学领域的应用不仅可推动大数据平台建设, 也提供了针对多因素复杂内分泌疾病的诊疗新思路。随着分子生物学技术的发展, 建立罕见内分泌疾病的基因型和表型大数据平台, 对于实现罕见内分泌疾病的精准诊疗具有重要意义。

关键词 罕见病; 精准医学; 内分泌学; 医学信息学

罕见病一般指患病率低于 6.5/10000 的疾病^[1]。由于诊断困难, 治疗手段匮乏, 罕见病不仅是临床医生面临的挑战, 也严重影响患者的生活质量。罕见病多数与遗传因素密切相关, 目前, 全世界已识别出 5000~8000 种罕见病, 其中近 80% 受到遗传因素的影响^[2]。近年来, 随着基因测序、组学分析及医学信息学技术等的发展, 罕见病的产前评估、精准诊断、个体化治疗及预后评价都取得了长足进展。对罕见病的深入研究不仅有助于提高疾病本身的诊治水平, 也为常见疾病的发病机制和治疗策略提供了重要的生物研究样本。

精准医学充分考量遗传与环境因素的个体差异, 对疾病进行分类, 针对性实施预防、诊断和治疗的医学概念, 其核心是使用基因组、暴露组、翻译组、微生物组、生活习惯等多维度信息提升个体化治疗水平, 提供对疾病机理、药物治疗的系统性意见。组学信息的研究与基因分析有效互补支撑, 对解析疾病病理过程, 临床诊断、风险评估等十分重要^[3]。精准医学技术的关键在于临床数据与组学数据的大规模采集、表型数据提取与标准化、表型数据与组学数据的融合、整合的生命组学数据的深度挖掘及相应转化应用。对于受困于样本量小、患者分散、随访不足、组学数据缺失等因素的罕见病

而言, 精准医学技术提供了理想的解决方案。

对机体健康发挥重要作用的内分泌系统是精准医学研究的前沿和重点领域之一, 一系列内分泌疾病基础研究和大型队列研究为疾病的精准预防、诊断、治疗奠定了坚实的基础。以多维度生命组学信息为基础的精准医学研究将对罕见内分泌疾病发病机制、诊断及治疗模式产生深远影响^[4]。

1 罕见内分泌疾病的研究与精准医学的发展

1.1 罕见内分泌疾病诊疗

罕见内分泌疾病的诊断和治疗是开展本领域精准医学研究的基石。新生儿糖尿病是在活产儿中发病率仅为 1/100000 的罕见病, 在小于 6 个月的婴儿中确诊^[5]。在一项为期 14 年的队列研究中, 来自 79 个国家的 1020 例新生儿糖尿病患儿的候选致病基因被完整测序, 最终 840 位患者致病基因被成功识别, 共有 22 个基因对疾病诊疗和预后具有显著影响, 对患者致病基因进行测序有助于确定最佳诊断方法^[6]。新生儿糖尿病的诊疗已成为精准医学临床实践的重要范例。

1.2 罕见内分泌疾病对精准医学技术提出挑战

目前中国罕见内分泌疾病研究仍然面临高质量队列研

收稿日期: 2017-05-26; 修回日期: 2017-07-31

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: 冯时, 博士研究生, 研究方向为临床医学及内分泌病学, 电子信箱: joule_feng@163.com; 李梅 (通信作者), 主任医师, 研究方向为临床医学及内分泌病学, 电子信箱: limeilzh@sina.com; 张抒扬 (共同通信作者), 主任医师, 研究方向为罕见病与精准医学, 电子信箱: shuyangzhang103@163.com

引用格式: 冯时, 刘爽, 弓孟春, 等. 从罕见内分泌疾病研究看精准内分泌学的发展[J]. 科技导报, 2017, 35(16): 52-57; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.16.007

究的建立、生物信息学技术的发展及成本控制、数据共享机制的创新、数据分析能力的突破等多重挑战。对罕见内分泌疾病进行深入研究,需要提高精准医学技术,研发高效、价廉的测序方法;在全国范围内促成院所间的合作及数据共享;发展大数据及机器学习等方法,实现大数据的准确分析^[7]。因此,罕见内分泌疾病的研究对精准医学技术既是机遇,也是挑战。统筹规划、整合资源、建立完善的精准内分泌学研究体系是当务之急。

2 中国精准内分泌学的发展方向

2.1 疾病风险的个体化评估及预防

精准内分泌学的重要任务之一是内分泌疾病的个体化风险评估及精准预防,这对疾病的早期诊治具有重要价值。多发性内分泌肿瘤II型(multiple endocrine neoplasia type II, MEN-II)是一个典型案例。MEN-II是由原癌基因*RET*突变导致的常染色体显性遗传病,发病比例仅为1:200000^[8],甲状腺髓样癌是其危害严重的常见表现,早期诊断、手术治疗甲状腺癌有助于改善患者的生存期^[9]。2010年北美神经内分泌肿瘤协会发布了甲状腺髓样癌的诊断指南,将临床症状和基因突变位点直接关联起来,促进了疾病的早期诊断与及时治疗。协会将609、768、790、791、804、891密码子突变的*RET*基因患者定义为初级,甲状腺髓样癌恶性度不高,10岁前极少发生肿瘤;将611、618、620、634密码子突变的*RET*基因携带者定义为二级,建议患者5岁前行甲状腺切除;将883、918、922密码子突变的*RET*基因携带者定义为三级,建议患者出生后6个月内行甲状腺切除^[10]。在145个家庭、207位20岁前确认*RET*基因突变后进行完全甲状腺切除的患者中,8岁前摘除的患者预后均良好^[11]。2013年根据此项指南进行了甲状腺摘除的9位病人完全治愈,而超过推荐年龄进行治疗的19名患者复发率高达42%^[12]。因此,对于家族性甲状腺髓样癌患者及其家系成员,尽早检测*RET*基因突变可以显著改善MEN-II型患者的预后^[9]。

假性维生素D依赖性佝偻病是罕见的遗传性骨病。*CYP27B1*基因编码维生素D主要的羟化酶,研究发现该基因突变能导致假性维生素D依赖性佝偻病I型(PDDR1B, MIM60081)^[13]。对7个佝偻病家系进行测序,发现患者存在3种*CYP27B1*基因的纯合突变,7号内含子存在突变、6号外显子存在16个碱基片段缺失、5号外显子存在2个碱基缺失,这些突变均可导致*CYP27B1*基因功能性失活^[14]。此外,7、8号外显子发生杂合错义突变也可致病^[15]。结合精准医学思路,检测*CYP27B1*基因突变可以早期识别儿童罹患假性维生素D依赖性佝偻病的风险,尽早予以针对性补充活性维生素D的治疗^[14],减轻患者骨骼畸形。

精准医学不仅有助于罕见病的个体化评估,对于常见病的早期风险评估也有重要意义。糖尿病是常见的受多因素影响的复杂疾病^[16],目前已识别出超过50个基因位点与1型

糖尿病相关^[4]。2型糖尿病的候选基因涉及16条染色体上57个基因的多种单核苷酸多态性,包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (*PPAR\gamma*2)、血管紧张素转化酶(*ACE*)、亚甲基四氢叶酸还原酶(*MTHR*)、脂肪酸结合蛋白质2(*FABP2*)和肥胖相关基因(*FTO*)等。基因组学研究有助于早期预防糖尿病,此外,借助新的信息技术采集与暴露组(exposome)、肠道微生物组、生活习惯等相关信息,对2型糖尿病的发病风险提出精准评估方案,也将促进疾病防治关口前移。

2.2 内分泌疾病的精准诊断及分型

针对传统方法难以确诊的疾病,组学信息检测有助于明确诊断。例如由于糖皮质激素过多造成的慢性罕见疾病——皮质醇增多症^[17],临床对疾病的定性和定位诊断存在困惑。近期对垂体肿瘤细胞的研究发现,去泛素化酶USP8的突变有助于诊断皮质醇增多症^[18]。

先天性瘦素缺乏症是目前仅有个例报道的罕见疾病,由于编码瘦素或其受体的*LEP*基因或*LEPR*基因发生突变,患者幼年就会出现严重的病态性肥胖。目前已识别出7种*LEP*基因的致病突变,包括c.2396-1 G>T, c.1675 G>A, p.P316T在内的*LEPR*基因突变也已被识别^[19]。此外,*LEP*和*LEPR*基因的单核苷酸多态性与生长激素缺乏易感性间也存在关联^[20]。瘦素替代治疗可有效逆转患者内分泌和代谢障碍,降低患者体重^[21]。因此,检测瘦素及其受体编码基因突变,以及血清中瘦素水平,有助于确诊先天性瘦素缺乏症,提高治疗效率。

低促性腺激素性性腺功能减退症是在男性中发病率约为1:10000,女性中发病率约为1:50000的罕见内分泌病,大约2/3是由卡尔曼综合征(Kallman syndrome, KS)引起,主要由X染色体上*KALI*基因突变导致,*FGF8*、*FGFR1*、*PROK2*、*PROKR2*和*WDR11*等多种基因突变也与卡尔曼综合征发生有关^[22]。检测这些致病基因是否突变可以准确诊断低促性腺激素性性腺功能减退症,针对性地进行治疗。

遗传性低磷佝偻病是由于肾小管磷酸盐重吸收障碍导致的骨骼疾病,主要候选基因包括*DMPI*、*ENPPI*、*PHEX*、*FGF23*等,上述基因突变引起循环系统中成纤维细胞生长因子23增多,肾小管磷重吸收障碍,导致佝偻病、进行性骨骼畸形^[23]。针对上述基因进行突变检测,不仅能准确诊断疾病,尽早开展磷制剂的替代治疗,且有助于产前诊断,优生优育。

成骨不全是发病率约为1:10000的罕见疾病,是由于1型胶原蛋白或其编码后修饰、组装、转运等过程相关酶类及蛋白的编码基因突变,导致骨脆性高、骨密度降低、反复骨折、韧带松弛、听力下降等表现^[24]。1型胶原蛋白编码基因*COL1A1*、*COL1A2*突变是85%~90%成骨不全患者的致病机制^[25],此外,*BRIL*、*PEDF*、*CRTAP*、*P3H1*、*CyPB*、*Hsp47*、*WNT1*、*FKBP65*、*SP7*、*SERPINH1*等基因的缺陷均可导致成骨不全的发生^[26]。成骨不全症分子机制的研究发现了与骨骼强度密切相关的多种候选基因,这为早期筛查骨质疏松患者的患病风险评估,提供了重要的新思路^[27]。

骨质疏松症是危害严重、受多因素调控的复杂疾病。研究显示青年人的峰值骨量、绝经后女性骨丢失速率都与遗传因素密切相关。近年来研究显示,双膦酸盐等药物的疗效也与 WNT 信号通路及甲羟戊酸通路候选基因多态性相关^[28-29]。研究发现维生素 D 受体基因、乳糖分解酶 *LCT* 基因^[30]、酪氨酸激酶结合蛋白 *TYROBP* 基因^[31]、雌激素受体基因等 100 多种候选基因的多态性影响,这在骨质疏松症的发生发展中发挥重要作用。通过大样本人群的基因组学研究,筛选骨质疏松高危人群,促进疾病早期诊治。开展骨质疏松药物基因组学研究有助于提高药物疗效,节约医疗花费。

2.3 内分泌疾病的精准治疗

利用组学信息将临床表型近似的疾病进行精准分型可以促进内分泌疾病的个体化治疗。同种疾病可以由不同致病原因导致,在治疗上存在明显区别。例如新生儿糖尿病中,葡萄糖激酶(*GCK*)突变导致的是一种特殊亚型,患者代谢指标与健康人相近,疾病进展慢,也少有并发症的出现^[32]。这是因为 *GCK* 基因突变引起代偿性代谢障碍,病情较轻,不需要强化治疗^[22]。一位新生儿糖尿病患者在接受了大量胰岛素治疗后,基因诊断明确其糖尿病由 *GCK* 突变所致,因此停用胰岛素治疗,生活质量明显改善^[5],这提示对疾病进行精准分型,才有可能进行合理的个体化治疗。

对患者的组学信息进行检测,有助于预估药物疗效,改善患者预后。二甲双胍是治疗 2 型糖尿病最常用药物之一^[33],然而约 35% 的患者单独使用二甲双胍未能理想控制血糖^[34-36],其疗效存在年龄、种族特异性^[37]。一项研究对 3200 例接受二甲双胍治疗的糖尿病病人进行全基因组单核苷酸多态性分析^[38-39],发现与二甲双胍疗效关联性的基因包括 11 号染色体上的 7 个基因^[40-41],其中 *ATM* 基因关联最为明显,提示腺苷活化蛋白激酶(*AMPK*)通路基因差异与二甲双胍疗效相关^[42]。因此对 2 型糖尿病的患者进行药物基因组学研究,有望提高药物疗效。

2.4 创新内分泌疾病治疗思路

近年来,微生物组学研究推动了诊疗方法的创新,也为内分泌疾病的精准诊断和治疗提供了新的思路。人类肠道菌群中有 10^{14} 个微生物^[43-44],对肠道菌群基因的分析可以与人类基因分析互补^[45]。在包括肥胖^[46]、2 型糖尿病^[47]等的内分泌代谢疾病中,调节肠道微生物组是行之有效的治疗手段。

肥胖是现代社会日趋严重的慢性疾病。研究发现肥胖小鼠和正常小鼠的肠道菌群存在差异^[48]。在基因突变诱导肥胖的小鼠中,双歧杆菌属、直肠真杆菌种等显著增多;而膳食诱导肥胖的小鼠中,肠道柔嫩梭菌属减少,普拉氏梭杆菌增多^[49]。因此,可以根据肠道菌群构成判断肥胖的可能原因,也可通过粪便移植等手段改变肠道菌群的组成来治疗肥胖^[50]。

微生物组学对于 2 型糖尿病的诊断及治疗也具有指导意义。通过深度测序技术,对 345 个中国糖尿病病人的肠道菌群进行了两个阶段的宏基因组关联分析,鉴别出大约 60000 个

与 2 型糖尿病关联的分子标记。在 11 位 2 型糖尿病病人和 12 位非糖尿病病人中应用 50 个肠道菌群基因标记构成的评估系统,发现患者和对照组评估分数存在显著差距^[47],特异性优于既往基于人类基因异常的研究^[51]。在宏基因组测序基础上,可通过迭代安全独立筛选方法(*ISIS-SCAD*)使得判断准确性达到 0.97^[52]。因此微生物组学信息可用于早期评估 2 型糖尿病风险,粪便移植也有可能改善 II 型糖尿病患者对胰岛素的敏感性^[53]。微生物组学研究为 2 型糖尿病这一复杂内分泌疾病的治疗带来了新的思路。

2.5 治疗相关不良反应的精准预防

精准内分泌学发展的重要方向之一是内分泌疾病相关药物基因组学,通过药理学和基因组学来制定有效、安全的给药策略^[54]。粒细胞减少症是甲状腺功能亢进症药物治疗中的严重不良反应。在 48 位白细胞减少的甲亢患者和 1208 位对照中进行关联研究,发现药物不良反应存在基因易感位点^[55]。另一研究识别出 39 位使用甲亢治疗药物引起粒细胞减少的患者,6 号染色体上人白细胞抗原中的 *HLA-B*27:05* 的 *rs652888*、*rs199564443*、*rs1071816* 三个单核苷酸多态性位点与药物导致的粒细胞减少症相关^[56]。精准内分泌学的知识体系对于指导医生的临床实践,减少药物不良反应具有重要作用,也是目前研究的热点^[57]。

3 医学信息学对精准内分泌学的意义

现代医学的发展已经进入了知识及数据呈现指数级增长的时代,而精准医学提供了一个可以对基因组学、微生物组学、生活习惯等多维度信息进行管理、合成、计算的平台^[58],以新的理念、网络化的格局带动生物医学与信息科学的交叉合作。依靠医学信息学,可以整合多维度数据,简化临床诊治过程。糖尿病患者通过可穿戴设备,自动监控血糖、胰岛素剂量,追踪记录患者的体育锻炼、睡眠情况和饮食情况^[4]。针对这些数据的研究和分析将会帮助医生综合性地了解患者的代谢情况,提供针对性的治疗方案。

对于影响因素众多的疾病,精准医学信息学也提供了新的思路。从大数据角度应用基因数据和其他数据库,可以将复杂疾病细化分类,寻找到最佳的治疗方案。2 型糖尿病是一个受到多基因调节的复杂疾病,研究者利用 11210 份 2 型糖尿病患者多维电子医学档案(*EMR*)及与之关联的基因数据,使用拓扑学方法进行患者-患者相似度(*patient-patient similarity*)分析,将 2 型糖尿病划分为 3 个亚型^[59]。借助临床信息整合的基因组学信息及表型组相关性分析,标定了与 3 个临床亚型相关的 425、322、437 个特殊基因,揭示了基因水平和临床表型间的联系,为进一步探索 2 型糖尿病各临床亚型相关的分子信号通路提供了重要依据。医学信息学对于复杂疾病的精准医学研究具有指导意义,也为内分泌疾病的精准治疗、新药研发提供了新的研究思路和技术路线^[60-61]。

4 结论与展望

精准医学在中国内分泌疾病领域具有重要的应用前景,但目前仍然面临诸多挑战。现阶段测序技术花费较高,限制了精准医学的广泛使用^[62]。其次,复杂的多因子内分泌疾病仍然缺乏个体化的治疗。此外,对于2型糖尿病、骨质疏松症、肥胖等多基因疾病,单一基因突变所增加的风险甚至低于不良生活习惯对疾病发生发展的影响,因此对个人风险进行评估临床实践意义有限^[4]。

尽管如此,精准医学在内分泌疾病领域的应用仍然值得期待。尤其是对于罕见内分泌疾病,遗传因素对疾病发生的影响显著,是精准医学应用最为理想的平台。在新生儿糖尿病、MEN、遗传性骨病和库欣综合征等罕见内分泌疾病中,组学信息都有助于疾病的诊断和治疗。罕见内分泌疾病的临床队列研究已成为中国发展战略的一部分,而这也有赖于精准医学思路的加持。2016年国家科技重点研发计划精准医学专项中的一大重点项目是中国国家罕见病注册登记系统及其队列研究项目。随着测序技术的进一步发展,建立罕见内分泌疾病的基因型和表型大数据共享、实现罕见内分泌疾病的精准医疗都将是可以预期的未来。对于罕见内分泌疾病分子机制认识及精准诊疗技术的提高,也为常见内分泌疾病的发病机制及诊治策略提供了重要的思路。随着基因组学研究成本逐渐下降和其他分子诊断学技术的飞速发展,基因组学及其他组学研究成为临床诊疗常规不再遥远。通过使用标准化的健康数据库、电子健康档案和医学信息学的分析手段,构建临床决策支持系统(clinical decision support system, CDSS)^[63],临床医生可以更准确、及时地监控多种内分泌疾病的发生,为早期疾病诊治、患者预后改善提供重要的基础。精准医学研究有望建立内分泌疾病诊治的新模式。

参考文献(References)

- [1] World Health Organization. Priority medicines for Europe and the world: A public health approach to innovation[EB/OL]. [2017-06-20]. <http://101.96.8.164/www.who.int/medicinedocs/documents/s16368e/s16368e.pdf>.
- [2] Valdez R, Grosse S D, Khoury M J. The need for a next-generation public health response to rare diseases[J]. *Genetics in Medicine*, 2016, 19: 489-490.
- [3] Trifonova O, Lokhov P, Archakov A. Postgenomics diagnostics: metabolomics approaches to human blood profiling[J]. *Omics*, 2013, 17(11): 550-559.
- [4] Klonoff D C. Precision medicine for managing diabetes[J]. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2015, 9(1): 3-7.
- [5] Groop L. Genetics and neonatal diabetes: towards precision medicine[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 934-935.
- [6] De Franco E, Flanagan S E, Houghton J A, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 957-963.
- [7] Bremond-Gignac D, Lewandowski E, Copin H. Contribution of electronic medical records to the management of rare diseases[J]. *Biomed Research International*, 2015, doi: 10.1155/2015/954283.
- [8] Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview[J]. *Genetics in Medicine*, 2011, 13(9): 755-764.
- [9] Krampitz G W, Norton J A. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2014, 120(13): 1920-1931.
- [10] Kloos R T, Eng C, Evans D B, et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2009, 19(6): 565-612.
- [11] Machens A. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350(9): 943.
- [12] Shepet K, Alhefdhi A, Lai N, et al. Hereditary medullary thyroid cancer: age-appropriate thyroidectomy improves disease-free survival[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2013, 20(5): 1451-1455.
- [13] Cheng J B, Levine M A, Bell N H, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase[J]. *PNAS*, 2004, 101(20): 7711-7715.
- [14] Demir K, Kattan W E, Zou M, et al. Novel CYP27B1 gene mutations in patients with vitamin d-dependent rickets type 1A[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131376.
- [15] Hu W W, Ke Y H, He J W, et al. A novel compound mutation of CYP27B1 in a Chinese family with vitamin D-dependent rickets type 1A[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2014, 27(3/4): 335-341.
- [16] Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: Implementation of translational genomic research towards precision medicine[J]. *Journal of Diabetes*, 2016, 8(6): 782-795.
- [17] Clayton R N, Raskauskienė D, Reulen R C, et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and meta-analysis of literature[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96(3): 632-642.
- [18] Kaiser U B. Cushing's disease: Towards precision medicine[J]. *Cell Research*, 2015, 25(6): 649-650.
- [19] Wasim M, Awan F R, Najam S S, et al. Role of leptin deficiency, inefficiency, and leptin receptors in obesity[J]. *Biochemical Genetics*, 2016, 54(5): 565-572.
- [20] He J, Fang Y, Lin X, et al. The relationship between gene polymorphism of leptin and leptin receptor and growth hormone deficiency[J]. *Medical Science Monitor*, 2016, 22: 642-646.
- [21] Paz-Filho G, Mastronardi C, Delibasi T, et al. Congenital leptin deficiency: Diagnosis and effects of leptin replacement therapy[J]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2010, 54(8): 690-697.
- [22] Ahmadzadeh A, Ghods E, Mojarrad M, et al. Study on KAL1 gene mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients with x-linked recessive inheritance[J]. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 2015, 4(3): 152-159.
- [23] Razali N N, Hwu T T, Thilakavathy K. Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rickets[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2015, 28(9/10): 1009-1017.
- [24] Thomas I H, DiMeglio L A. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2016, 14(1): 1-9.
- [25] Marshall C, Lopez J, Crookes L, et al. A novel homozygous variant in SERPINH1 associated with a severe, lethal presentation of osteogenesis imperfecta with hydranencephaly[J]. *Gene*, 2016, 595(1): 49-52.
- [26] Marini J C, Reich A, Smith S M. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone forma-

- tion[J]. *Current Opinion in Pediatrics*, 2014, 26(4): 500–507.
- [27] Laine C M, Joeng K S, Campeau P M, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(19): 1809–1816.
- [28] Vengerovskii A I, Khlusov I A, Nechaev K A. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and strontium ranelate[J]. *Eksperimentalnaia i Klinicheskaia Farmakologiya*, 2014, 77(9): 43–46.
- [29] Sillero M A, de Diego A, Tavares J E, et al. Synthesis of ATP derivatives of compounds of the mevalonate pathway (isopentenyl di- and triphosphate; geranyl di- and triphosphate, farnesyl di- and triphosphate, and dimethylallyl diphosphate) catalyzed by T4 RNA ligase, T4 DNA ligase and other ligases Potential relationship with the effect of bisphosphonates on osteoclasts[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78(4): 335–343.
- [30] Marozik P, Mosse I, Alekna V, et al. Association between polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2013, 49(4): 177.
- [31] Ma M, Chen X, Lu L, et al. Identification of crucial genes related to postmenopausal osteoporosis using gene expression profiling[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2015, 28(6): 1–8.
- [32] Spegel P, Ekholm E, Tuomi T, et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2)[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2): 653–661.
- [33] Pawlyk A C, Giacomini K M, McKeon C, et al. Metformin pharmacogenomics: Current status and future directions[J]. *Diabetes*, 2014, 63(8): 2590–2599.
- [34] Kahn S E, Haffner S M, Heise M A, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy[J]. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355(23): 2427–2443.
- [35] Cook M N, Girman C J, Stein P P, et al. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care[J]. *Diabetic Medicine*, 2007, 24(4): 350–358.
- [36] Bailey C J, Turner R C. Metformin[J]. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334(9): 574–579.
- [37] Group T S, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(24): 2247–2256.
- [38] Morris A D, Boyle D I, MacAlpine R, et al. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: Electronic record linkage to create a diabetes register. DARTS/MEMO Collaboration[J]. *British Medical Journal*, 1997, 315(7107): 524–528.
- [39] Reitman M L, Schadt E E. Pharmacogenetics of metformin response: A step in the path toward personalized medicine[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(5): 1226–1229.
- [40] van Leeuwen N, Nijpels G, Becker M L, et al. A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and meta-analysis of five cohorts[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 1971–1977.
- [41] Tkac I. Replication of the association of gene variant near ATM and response to metformin[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(12): 1331–1332.
- [42] Zhou K, Bellenguez C, Spencer C C, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(2): 117–120.
- [43] Schnorr S L, Candela M, Rampelli S, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3654.
- [44] Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(8): 834–841.
- [45] Kolmeder C A, Salojarvi J, Ritari J, et al. Faecal metaproteomic analysis reveals a personalized and stable functional microbiome and limited effects of a probiotic intervention in adults[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153294.
- [46] Sonnenburg J L, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 56–64.
- [47] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55–60.
- [48] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027–1031.
- [49] Liu W, Crott J W, Lyu L, et al. Diet- and genetically-induced obesity produces alterations in the microbiome, inflammation and wnt pathway in the intestine of Apc^{+/1638N} mice: Comparisons and contrasts[J]. *Journal of Cancer*, 2016, 7(13): 1780–1790.
- [50] Marotz C A, Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation[J]. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2016, 89(3): 383–388.
- [51] Gulcher J, Stefansson K. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(13): 1360–1361.
- [52] Cai L, Wu H, Li D, et al. Type 2 diabetes biomarkers of human gut microbiota selected via iterative sure independent screening method [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140827.
- [53] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913–916
- [54] Chambliss A B, Chan D W. Precision medicine: From pharmacogenomics to pharmacoproteomics[J]. *Clinical Proteomics*, 2016, 13(1): 25.
- [55] Chen P L, Shih S R, Wang P W, et al. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 7633.
- [56] Hallberg P, Eriksson N, Ibanez L, et al. Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A genome-wide association study in a European population[J]. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2016, 4(6): 507–516.
- [57] 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, 11(3): 161–167.
- Gong Mengchun, Zou Wenhao, et al. Top design in clinical procedure of pharmacogenomics[J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2016, 11(3): 198–206.
- [58] Hawgood S, Hook-Barnard I G, O'Brien T C, et al. Precision medicine: Beyond the inflection point[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(300): 300ps17.
- [59] Li L, Cheng W Y, Glicksberg B S, et al. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(311): 311ra174.
- [60] Bush W S, Oetjens M T, Crawford D C. Unravelling the human genome-phenome relationship using phenome-wide association studies [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2016, 17(3): 129–145.

- [61] Rastegar-Mojarad M, Ye Z, Kolesar JM, et al. Opportunities for drug repositioning from phenome-wide association studies[J]. Nature Biotechnology, 2015, 33(4): 342-345.
- [62] Eng C. Mendelian genetics of rare-and not so rare-cancers[J]. Annals

- of the New York Academy of Sciences, 2010, 1214(1): 70-82.
- [63] Turgeon J, Michaud V. Clinical decision support systems: Great promises for better management of patients' drug therapy[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 2016, 12(9): 1-3.

Development of accurate endocrinology and the rare endocrine diseases

FENG Shi¹, LIU Shuang¹, GONG Mengchun¹, LI Mei¹, ZHANG Shuyang²

1. Central Laboratories, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
2. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract The rare diseases are characterized by an incidence less than 6.5/10000, which are both an ideal field of the precision medicine research and a significant area of clinical practice. The study of rare endocrine diseases, including the multiple endocrine neoplasia (MEN), the neonatal diabetes, the Cushing's syndrome and the congenital leptin deficiency syndrome, witnesses the development and the impact of the precision medicine. Based on a review in this respect, we discuss the future trend of the precision endocrinology in China. The precision medicine applied in the endocrine diseases such as the osteoporosis, the diabetes, and the obesity enables a better assessment of the individual risk of the endocrine diseases and can also help subclassify the diseases. Consequently, an individualized therapy could be realized. Furthermore, the medical informatics applied in the precision endocrinology may help the progress of building a big data platform and cast light in the new therapy of multifactorial diseases. The precision medicine of the rare endocrine diseases will become more prominent in a near future with the development of the sequencing technology and the establishment of the big data platform.

Keywords rare disease; precision medicine; endocrinology; medical informatics

(责任编辑 田恬)