

分子医学

Molecular Medicine

谢蜀生

(北京医科大学,教授 北京 100083)

近年来,“分子医学”(Molecular Medicine)一词频繁地在各种权威的科学杂志上出现。1994年2月,美国国立卫生研究院(NIH)的肿瘤研究所的卡普(Karp)和布罗德(Broder)在《癌研究》杂志上发表了一篇题为“分子医学的新方向”的长篇评论,详细介绍了分子医学在五个方面的主要进展。1994年9月,在美国旧金山举行了由《自然》杂志组织的“分子医学研讨会”。9月29日《自然》杂志发表了一篇题为“分子医学的挑战”的短文,就分子生物学发展对医学的影响及面临的问题进行了评论。“分子医学”这一词是1994年由生物医学前沿领域的著名科学家在权威杂志和专题学术会议上以标题形式提出的,说明这一概念已被生物医学界所认同。1995年,由分子医学领域里进行基础和临床研究的科学家编辑出版的《分子医学》杂志已正式创刊,它标志着现代生物医学已进入了分子医学的新阶段。

根据卡普等的定义,分子医学的内容包括:发现控制正常细胞行为的基本分子;弄清基因异常表达、基因相互作用的紊乱与疾病发生的关系;通过检查和纠正这些异常基因对疾病进行诊断、治疗和预防。分子医学与传统医学的主要不同在于前者对疾病的认识和操作都是在基因水平上进行的。

分子医学的产生是最近十几年来分子生物学迅猛发展及向医学广泛渗透的结果。这个过程在10多年前已经开始。首先是在基础研究方面,搞清了一些调节细胞行为的分子系统,如细胞信号传导的分子基础,一些重要的细胞膜分子(受体)的结构和功能及其编码基因,癌蛋白及其基因,抑癌蛋白及其基因,其他沟通细胞之间信息的分子,如细胞因子、神经肽等。这些知识的积累使我们对疾病发生的分子机理有了更深入的了解。其次是分子生物学技术的发展,如PCR技术、基因克隆技术、基因转移技术等发明和改进,使我们可以对基因的分离、切割、重组、转移等进行有效的操作。上述理论和技术的研究成果被迅速地应用于临床,产生了基因诊断、基因治疗和基因预防的新方法。在此基础上,代表着未来医学新方向的分子医学诞生了。

一、疾病的基因诊断

目前疾病临床诊断的共同特点是检查疾病的各种表现,包括对患者进行望、问、叩、听及各种仪器检查;显微镜下观察细胞的病理变化;用各种免疫学和生物化学方法检查一些疾病状态下的特殊分子等。这些诊断方法的缺点是特异性不高。由于不同的疾病常常表现出相同的症状(包括各种化验结果),因此往往需要进行多项检查才能进行判断。此外,疾病各种症状的出现往往有个过程,一旦明显症状出现,就已失去治疗机会。因此仅根据疾病的表象症状进行诊断,常会延误病情,甚至误诊。

许多疾病是由于基因的结构和功能发生改变引起的,最明显的是遗传病,如某些重症联合免疫缺陷病(Scid)就是由于腺苷脱氨酶(ADA)基因缺陷引起的。目前已知与基因改变有关的遗传病就有近5000种。此外,癌症的发生、发展和转移都与特殊的基因变化有关,有些肿瘤,如乳腺癌等具有明显的家族遗传性。这些疾病的基因变化在胚胎时期或症状没有出现时就已经发生,因此都可以用基因诊断的方法检查出来。美国前副总统汉弗莱(Humphrey)在1967年发现膀胱内有一肿物,病理切片未发现癌细胞,于是诊断为良性“慢性增生性囊肿”,未进行手术治疗。九年后,再次住院检查时,他被诊断为患有“膀胱癌”,两年后他便死于该病。1994年,研究者用灵敏的PCR技术对上述汉弗莱1967年的病理切片进行了P₅₃抑癌基因检查,发现那时的组织细胞虽然在形态上还没有表现出恶性变化,但其P₅₃基因的第227个密码子已经发生了一个核苷酸的突变。就是这个基因的微小变化,使其抑癌功能受损,导致九年后细胞癌变的发生。这说明,在典型症状出现之前的很长时间,细胞癌变的信息已经在基因上表现出来了。因此,基因诊断不但更特异,而且非常灵敏。一些外源性病原体,如病毒、细菌、寄生虫等引起的传染病,用PCR技术在感染的早期即可用少量标本(有时只需一个细胞)迅

速准确地确定病源体的存在。目前已可对几十种传染病进行基因诊断。

现在确认与遗传有相关性的疾病越来越多,如高血压、冠心病、关节炎、糖尿病、精神病等都具有明显的遗传性。从广义上讲,大多数疾病都可以从遗传物质的变化中寻找出原因。而从技术上看,只要找到了与疾病相关的基因,基因诊断便立即可以实现。目前正在实施的“人类基因组计划”是一个宏大的工程,它将破译人体生命的密码,从而大大加快疾病相关基因的发现与克隆。可以预料,到下个世纪,基因诊断将逐渐淘汰许多目前临床应用的诊断技术,而成为疾病诊断的常规方法。

二、疾病的基因治疗

基因治疗包括体细胞基因治疗和生殖细胞基因治疗。基因治疗得以实现,除了在基础理论研究方面的进展外,在技术上主要得力于:基因克隆技术的发展,使确定和分离与疾病相关的基因成为可能;基因载体系统的完善,尤其是逆转录病毒载体系统的建立,使基因转移的效率大大提高。体细胞基因治疗主要是对病变细胞进行基因修饰或替代,因此一般不会影响后代的遗传性状。经过 20 多年在社会伦理学方面的讨论和技术上的不断改进后,目前已开始在临床实施。从理论上讲,最适合基因治疗的是单基因缺陷的遗传病。如血友病 B 是由于缺乏凝血因子Ⅷ引起的出血性疾病,将编码因子Ⅷ的基因导入病人体细胞,并使之表达,即可治疗此病。我国薛京伦教授等已成功地将人凝血因子Ⅷ的基因经反转录病毒载体导入患者自身的成纤维细胞,将此工程化的细胞经皮下注入患者体内,获得了因子Ⅷ的成功表达,取得了一定的治疗效果。目前已确认,由于单基因缺陷引起的遗传病就有 3 000 多种,因此遗传病是基因治疗的一个主要目标。从目前的实践看,实施基因治疗的病人最多的是肿瘤。据统计,截止到 1994 年 6 月,全世界已批准实施的 90 个基因治疗方案中,69%是治疗肿瘤的,只有 19%是治疗遗传病的。主要原因是肿瘤基因治疗的目的比较单纯,只要消灭靶细胞(肿瘤),因此不一定需要外源基因的持续表达。此外,肿瘤病人较多,也易于接受基因治疗。目前用于肿瘤基因治疗的基因种类很多,主要有:细胞因子和造血因子的基因、耐药基因、抑癌基因、粘附分子的基因、组织相容性抗原的基因、脱氧胸苷激酶(TK)基因、抗肿瘤抗体的基因、反义 RNA 等。这些基因导入肿瘤细胞后都不同程度地降低了成瘤性,增强了免疫原性,在实验动物研究中取得了一定的成功,但从临床治疗效果看,人肿瘤基因治疗尚未见有令人印象深刻的成功报道。目前肿瘤基因治疗仍是一

种疫苗式的治疗方法,各种基因工程化的肿瘤细胞是否比传统的瘤苗加佐剂的方法优越,目前尚未定论。可以认为,肿瘤的基因治疗若不能超越目前这种疫苗式的模式,其效果可能是极其有限的。

除遗传病和肿瘤外,艾滋病、心血管系统疾病也都是基因治疗可供选择的疾病。随着基础研究的进展和技术的进步,可供基因治疗的疾病范围将进一步扩大,基因治疗的重要性也将日显突出。

生殖细胞的基因治疗以校正生殖细胞中的缺陷基因为目标,因而是一种更彻底的基因治疗。但对生殖细胞进行遗传操作所产生的性状可以世代代传下去,因而在安全性和伦理问题上一直存在很大的争议。目前我们对整个人体基因组的结构及其活动规律知之甚少,尤其对胚胎发育过程中的细胞分化、器官形成的调控机制还不很清楚,生殖细胞的基因治疗在基础理论、技术水平,以及社会公众的接受程度上尚不成熟,在近期内还没有进入临床治疗的可能。

三、疾病的基因预防

1990 年沃尔夫(Wolff)等发现,将带有外源基因的质粒直接注射到小鼠的肌肉中,可使这种“裸露的 DNA”直接进入肌细胞,并表达出相应的蛋白质。随后的研究进一步发现,将带有甲型流感病毒核蛋白编码基因的质粒注射到小鼠肌肉内,可使小鼠能经受致死剂量的甲型流感病毒的攻击。这种裸露的 DNA 通过滴鼻和肠道也可以进入细胞,并获得成功的保护性免疫。这种具有疫苗作用的裸露 DNA 称之为“基因疫苗”(gene vaccine)。由于传统疫苗的制备是一件耗资费时的复杂过程,基因疫苗显然可以大大地简化这种制作过程,具有很大的社会效益和经济效益。科学家们认为,基因疫苗的出现“极大地改变了传统疫苗的概念”,是“现代疫苗学中最激动人心的事件”,它在艾滋病、肿瘤和多种传染病的预防上都可能有广阔的应用前景。

从广义上讲,疾病的基因预防还应包括对有遗传缺陷的胎儿进行人工流产。目前的技术已能对妊娠 8 周的胎儿进行基因诊断,几千种单基因缺陷的遗传病和更多的多基因缺陷的遗传病,都有可能在胚胎时期获得诊断而被“消灭”在萌芽时期、从而将大大减少家庭和社会的沉重负担。

此外,在肿瘤的预防上,由于某些肿瘤有明显的家族遗传性,最近乳腺癌敏感基因已被分离出来,从理论上讲对这种乳腺癌的后代预先进行基因替代,就可预防乳腺癌的发生。某些高胆固醇血症是由于低密度脂蛋白受体表达低下引起的,用基因导入提高这种受体的表达,就可以降低胆固醇的水平,减少心脏病的发生率。随着越来越多的疾病分

子基础被阐明,基因预防将会成为预防医学中的一种重要手段。

四、分子医学的社会、伦理问题

分子医学与传统医学最根本的区别在于前者可在基因水平上对疾病进行操作。对遗传物质的操作可能引发的后果一开始就是科学界和公众关注的问题。早在70年代初,基因重组技术刚开始出现的时候,以美国著名分子生物学家伯格(Berg)为首的11名科学家共同呼吁禁止开展基因工程的研究,并得到了美国国立卫生研究院的赞同。科学家们对自己的研究工作可能产生的严重后果公开唤起公众的注意,这在科学史上还是第一次,说明科学家对遗传物质的操作所取的态度是极其谨慎的。在那以后,利用基因工程技术在大肠杆菌中生产预定的蛋白质分子被证明是无害可行的,因而在80年代以来得到了迅速的发展,但将基因操作直接应用于人类疾病的治疗则与一般的基因工程不同。对体细胞基因治疗,人们主要关心以下两个问题。其一,是否会引起插入突变。因为外源基因随机插入缺陷细胞的基因组可能会破坏调节细胞生长的基因,从而导致不可预料的后果。此外,外源基因的插入也有可能引起细胞癌基因的激活,而出现肿瘤的危险。其二,是否会导致复制型病毒的产生。外源基因一般由病毒载体导入细胞,而这些病毒载体有可能通过同源重组产生新的复制型病毒。这种新病毒如果象艾滋病病毒那样不可控制,后果将不堪设想。通过大量的动物实验研究以及载体构建的不断完善,目前体细胞基因治疗已为公众理解和接受。从目前的临床治疗的结果看,尚未发生上述预料可能会发生的问题,但其远期后果尚待观察。

生殖细胞基因治疗的社会伦理问题是一个不可避免,而又值得严重关注的问题。因为从医学的角度看,生殖细胞基因治疗可以从根本上纠正缺陷基因,切断其向后代传播的可能性,因而在实践上有其实施的必要性。此外,从分子生物学目前的发展速度看,生殖细胞基因治疗的理论和技术问题在不远的将来都会得到解决,因此在实践上将具有可

能性。但它确实又是一把“双刃剑”。对生殖细胞的遗传操作一旦可以实现,它的潜力肯定将不只是限定在基因治疗这一小范围内,它将给人类提供改变人类本身的无限可能性,以至于可以达到“随心所欲”地进行“改造人种”的程度。很显然,生殖细胞的基因操作一旦被滥用,其后果将会是极其严重的,因此必须进行充分的社会伦理方面的讨论,并在进行大量严格的实验动物研究,在证明其安全可靠的基础上,根据严格制定的程序,有控制地进行。最近美国“重组DNA顾问委员会”已成立了一个专门小组,负责组织讨论生殖细胞基因治疗的问题,说明这个问题已经提到议事日程上来了。

生物高技术全面应用于医学,必将大幅度地提高医疗费用,这已引起人们的关注,对此应进行必要的价格—效果分析。目前生物分子治疗的价格十分昂贵,但有的效果并不理想,这种状况显然难以被社会接受。进一步提高治疗效果和尽可能地降低价格是分子医学面临的一个十分现实的问题。

五、结 语

分子生物学正以一种前所未有的深度和广度向医学全面渗透。这种趋势在未来几年里将进一步加速。现代医学正处在一个革命时期。知识的迅速积累和扩展不但使我们的知识更新的速度加快,而且使我们必需的知识结构也将发生根本的变化,这必将对医学教育产生深远的影响。这个变化已经开始。目前在美国许多临床医学家都受过生物学方面的训练。显然,只有具备上述知识结构的人才,在不断发展的分子医学中才具有更大的适应力和竞争力。医学教育中应进一步加强基础医学和生物学教学,同时尽可能创造条件积极开展临床医学科学研究也已势在必行。我国的临床医学博士教育正在适应这种变化。目前的问题是临床博士生实验研究的时间太少,毕业后真正能结合临床继续进行实验研究的更少。这种状况将随着分子生物学更深入全面地向医学渗透和客观条件的改善而逐步改变。

(责任编辑 肖庆山)

(上接第25页)

少,降水入渗补给量有限,一般只有3~8%。调水后通过大面积灌溉,将增加水的入渗转化为地下水,提高地下蓄水量,为形成区域水资源循环奠定基础。由于黄河水量增加,超采地下水的地区改用黄河水,可使地下水位逐年恢复,使太原、大同等地超采地下水并引起地面沉降的问题得以解决,使一些已经消失或正在枯竭的名泉再现昔日风采。

3. 提高水的自净能力,改善水质

河川径流量大幅度增加,可以提高水的自净能力,水质明显改善。

水资源是改善西北地区生态环境的关键因素,南水北调西线工程对解决西北受水区生态环境问题将起至关重要的作用。(责任编辑 冷远猷)