

综述 ·

遗传学 DNA 检测应用现状和展望(II)

俞篪, Ronald JA Trent

(澳大利亚悉尼大学中央临床学院阿弗雷泽王子医院分子和临床遗传科, 悉尼 NSE 2050)

[中图分类号] R394 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2004)06-0538-03

1 与 DNA 检测相关的教育问题

随着分子遗传学和基因组学领域的快速进展, DNA 检测在不展开地扩展, 并为疾病的防治创造了机会。同时, 也需要立即对公众和医务工作者进行 DNA 检测的再教育。过去, DNA 的检测主要由临床遗传病学专业人员提出检测申请。这对减少不恰当的 DNA 检测起到了积极的作用, 同时保证了大部分 DNA 检测所必须的遗传咨询。但是随着 DNA 检测快速扩展及将来检测频率的增加, 将每个 DNA 检测限制在临床遗传学家手中的情况将越来越难维持。这一状况必须引起普通临床医生的重视, 他们应更加关注遗传学及基因组学新的发展, 了解 DNA 检测技术, 掌握如何有效选择和使用这些检测, 并将有关新知识融入他们的临床实践。在有选择地使用 DNA 检测时, 还必须向受试者说明检测的局限性, 帮助他们消除不现实的期望。另外, 普通医生还必须懂得遗传咨询的概念, 应用最新的知识解释检测结果, 并为病人和具有发病风险的家系成员提供咨询。

更新必要的遗传学及基因组学知识对普通医生来说并不容易, 这些医生常常缺乏在此领域正规的训练, 不明确他们在遗传学领域中所扮演的角色^[1]。要解决这个问题可通过传统的医学继续教育, 如通过集中短期学习班或研讨班来传授知识, 并在普通医生和遗传病学专家间建立协作关系。亦可以通过“点击学习”(网络资源如美国国家健康职业教育联盟^[8])或根据个人的时间和速度, 以问题为导向的学习从而更新术语和概念。其他方法还包括应用计算机模拟程序^[2]和参与在“初级卫生保健中

推广遗传学”的计划等^[3,9]。

我们还应将注意力放在医学生身上, 让大量的遗传学和基因组学的新知识加入医学课程中去。教育新一代临床医生学会应用分子遗传学和基因组学获得的知识和工具, 还有很长的一段路要走。疏忽对医学生和医务人员的教育, 将很容易损害公众对遗传 DNA 检测的信心, 并造成误解, 尤其是对常见复杂性疾病的易感性检测。

对病人和社区大众也应开展遗传学和基因组学的宣传和教育。要使患者和公众正确认识基因组信息的本质及其局限性。只有具备这方面的知识, 才能使他们根据自己健康的需求而作出知情决策, 即是否接受 DNA 检测。印刷品、网络和视频式教育产品需进一步开发并使其易于获取。在社区中, 高中生也是非常有价值的教育目标, 因为这些学生是未来基因组信息的受益者和使用者。

2 伦理、法律和社会方面的争端

探索伦理、法律和社会方面的问题, 一方面有利于合理应用日益增加的 DNA 检测, 尤其是在网络信息时代 DNA 检测可避开医生而“按键可得”; 另一方面有利于减少与 DNA 检测有关的不良作用, 包括所需付出的个人和社会的代价。在 DNA 诊断进入市场同时, 应建立有关的调控机制, 保证 DNA 检测的有效性, 从而防止检测的滥用。如在澳大利亚, 针对一系列广泛涉及社区关注的问题包括基因检测, 政府颁布了“本质上属于你的——澳大利亚保护人类遗传信息”的文件^[10]。在这个文件中并未提出用新的法律作为解决问题的办法, 但确立了包括中心调控体在内的框架, 该调控体将对遗传 DNA

[收稿日期] 2003-12-04; [修回日期] 2004-07-06

[作者简介] 俞篪(1962-), 男, 博士。主攻方向: 分子遗传学和 DNA 检测。

检测可能出现的问题进行及时地、前瞻性地论证。

确定什么样的 DNA 检测符合临床和伦理的标准很重要。Burke 等人^[4]基于以下 2 条标准给我们提供了有用的指南:临床有效性——用某一检测方法预测特定临床结果的准确性;防治的实用性——针对由检测所确定的某病情或危险状态是否存在有效的治疗。

①对于 DNA 检测仅有高度临床准确性而无有效治疗的疾病,如亨廷顿病的临床前诊断,需对受试者给予充分的非导向性咨询以确保他们知情、自主地决定是否进行该项检测。②对于 DNA 检测不仅具有临床准确性而且可获得有效治疗的疾病,如苯丙酮尿症,则应确保所有的高危人群都能获得该项检测。③对于 DNA 检测只有有限的临床准确性且无治疗措施,如早发性痴呆的 ApoE 的检测,从伦理角度不应进行该项检测。一般认为,对那些无症状的年幼儿童进行该类 DNA 检测是不道德的。④对于 DNA 检测虽仅具有有限的临床准确性(或低外显率),但与有效的预防性治疗相关,如血色素沉着症(haemochromatosis),受试者可在负面效应与改善健康状况之间权衡作出决定。

从伦理角度出发,假如需要进行基因检测,尤其是预测性检测,那么所有有关该特定检测的最新信息应在知情同意书上列出^[5]。应向受试者说明 DNA 检测对于判断是否患病是一个概率问题,患病危险度的估计不仅涉及个人,而且也涉及其亲属。DNA 检测有局限性,并不可能包罗万象。要注意获得检测结果后可能引起的社会心理后果。同时应保证向受试者提供有关预防性干预的信息,提供有效的咨询、支持照顾及相关的教育服务。另外,必须建立有效的机制保护遗传信息免受不必要的公开。

DNA 检测是否应向消费者模式转移是备受争议的社会问题。一些商业网站直接向公众提供遗传检测^[6],其中部分将诱惑性项目与其它检测捆绑销售,其价值让人怀疑。直接向消费者提供 DNA 检测的选择权,将可能绕过遗传咨询。另一个社会问题是由于不恰当的公布遗传信息引发的歧视和隐私权的丧失。其中包括对病人及其亲属公开 DNA 检测结果需用什么样的标准来控制。如何处理上述问题会影响公众对未来 DNA 检测的期望。

基因的专利权是遗传 DNA 检测的突出问题。它与伦理上和道德上有关将人类的一部分——遗传信息商品化的问题有重叠。基因专利权将增加 DNA 检测的费用,阻碍其推广,尤其在第三世界国家。基因专利权可加速基因检测市场直接向公众开

放,导致不适当的检测、检测结果错误的解释及监测预防策略的不恰当使用,还会阻碍重要的生物医学研究。基因专利持有者会阻止有关 DNA 突变的检测,与乳腺癌有关的 BRCA1 或 2 基因的检测就是当今的实例之一。当然,从另一个角度来说,专利权、许可证和知识产权是使 DNA 检测商品化的重要刺激。没有商品化,许多诊断试验和新的治疗都不可能应用于临床,造福于公众。在这商品化和对公众有益的遗传 DNA 的检测服务混杂存在的状态中,我们需要找到一条有利于病人的双赢的途径。

与传统针刺采血化验引起的身体疼痛不同,基因 DNA 检测的风险主要可能在于对病人及其家庭包括子女和后代所带来的社会和心理问题。遗传信息能勾画出一个人的未来,提示如何安排人生。这样的检测还能揭示非亲子关系和先前未公开的领养关系。这也使得医生和病人难以决定如何选择才是对病人及其家庭最为有利。例如:对一个孩子的 DNA 检测就可能伤害他/她的自尊,加重焦虑,失去未来的自主权,导致教育中的歧视,以及就业、保险的障碍和社会交往的困难。但另一方面, DNA 检测对某些疾病如神经纤维瘤病的早期诊断可促进更好的监控及给予包括手术在内的早期干预措施。因此,在这个问题上深思熟虑、均衡思考是很重要的。

随着遗传 DNA 检测应用的扩展,全面考虑、分析有关的伦理、法律和社会问题变得越来越重要。为了评审新的 DNA 检测项目,需要有跨学科的协作组参与,不仅要严密审查该分析的临床实用性,而且还需对伦理、法律和社会问题进行全面评估^[7]。该协作组还应监督新 DNA 检测项目的执行情况,确保只有那些证实有临床实用性的检测才能用于常规的诊断服务。

3 小结

随着分子遗传学和基因组学领域的快速进展,基因 DNA 检测也在不断地扩展。DNA 检测将对公众健康产生深远的影响。为了未来发展的需要,应加强对医务工作者的继续教育;改革现阶段的医学课程,将“大”基因组学加入到已是满负荷的医学教学体系中去。适当的启动公众教育对现阶段及未来 DNA 检测的开展也是必需的。为了要最大限度发挥 DNA 检测的优势,避免由此带来的不良作用,我们就必须花功夫,以超前的姿态努力解决好可能出现的伦理、法律和社会诸方面的问题。(本文翻译:陶月红,校对:杨毅,郭履鹏)

[参 考 文 献]

- [1] Escher M, Sappino AP. Primary care physicians' knowledge and attitudes towards genetic testing for breast - ovarian cancer predisposition [J]. Ann Oncol, 2000, 11(9): 1131 - 1135.
 - [2] Emery J, Walton R, Murphy M, Austoker J, Yudkin P, Chapman C, et al. Computer support for interpreting family histories of breast and ovarian cancer in primary care: comparative study with simulated cases [J]. BMJ, 2000, 321(7252): 28 - 32.
 - [3] Burke W, Acheson L, Botkin J, Bridges K, Davis A, Evans J, et al. Genetics in primary care: a USA faculty development initiative [J]. Community Genet, 2002, 5(2): 138 - 146.
 - [4] Burke W, Pinsky LE, Press NA. Categorizing genetic tests to identify their ethical, legal, and social implications [J]. Am J Med Genet, 2001, 106(3): 233 - 240.
 - [5] Carter MA. Ethical aspects of genetic testing [J]. Biol Res Nurs, 2001, 3(1): 24 - 32.
 - [6] Williams Jones B. Where there's a web, there's a way: commercial genetic testing and the Internet [J]. Community Genet, 2003, 6(1): 46 - 57.
 - [7] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(10): 919 - 932.
 - [8] Nchped.org [homepage on the Internet]. VS: National Coalition for Health Professional Education in Genetics [cited 2004 Jun 30]. Available from: <http://www.nchpeg.org/> eds.
 - [9] Wylie B, Fryer Edwards K, Pinsky LE, eds. Genetics in primary care (GPC) training program curriculum materials [monograph on the Internet]. VSA: Genetics in Primary care (GPC); 2001 [cited 2004 Jun 30]. Available from: <http://genes2us.uthscsa.edu/resources/genetics/pdfs/gpc2completedoc.pdf>.
 - [10] Alrc.gov.au [homepage on the Internet]. Australia: Australian Government/ Australian Law Reform Commission [cited 2004, Jun 30]. Available from: <http://www.alrc.gov.au/>.
- (本文编辑:钟乐)

· 病例报告 ·

特殊皮肤损害的非典型川崎病 1 例报道

李占忠

(新泰市第二人民医院小儿科, 山东 新泰 271219)

[中图分类号] R593.1 [文献标识码] E

患儿,男,9个月,因发热12 d,手指末端脓疱7 d入院。入院前12 d出现发热,体温波动于38℃~39℃之间,伴有轻咳及结膜一过性充血和口唇干红,于发病的第5天两手指端开始出现小脓疱,右手中指指端逐渐变成黑色。院外曾予以β内酰胺类药物无好转。入院查体T 38.9℃,精神可,全身无皮疹,浅表淋巴结不肿大,双手指端见多个小脓疱,右手中指指端呈黑色,咽部充血,心肺腹部检查无异常。实验室检查:血常规WBC $7.1 \times 10^9/L$, N 0.43, L 0.45, M 0.12, HGB 99 g/L, PLT $304 \times 10^9/L$; ESR 32 mm/h; CRP 19 mg/L; 心肌酶谱肌酸磷酸激酶(CK) 513 IU/L, 肌酸磷酸激酶同工酶2MB(CKMB) 98 IU/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 627 IU/L, α羟丁酸脱氢酶(HBDH) 510 IU/L, 肝功白蛋白(ALB) 38 g/L, 球蛋白(GLO) 47 g/L, 白/球(A/G) 0.81。脓疱穿刺液革兰染色检菌阴性,培养无菌生长。二维超声心动图(2DE)检查示双侧冠状动脉(CA)主干扩张,右侧达3.0 mm,左侧达3.2 mm。诊断为川崎病(KD)。给予静脉用丙种球蛋白(IVIG)每日400 mg/kg共5 d,及口服阿司匹林(ASA)等治疗。治疗1 d后体温降至正常,6 d后脓疱开始吸收,皮肤颜色逐渐恢复正常。8 d后指端出现大片脱皮,脓疱完全吸收。

讨论:KD病因不明,多认为本病系感染病原后触发的,

有免疫介导的全身性血管炎综合征,主要累及全身各系统的中小动脉,以皮肤、粘膜、淋巴结受累最常见。指端皮肤损害多发生在KD的急性期,手足皮肤广泛硬性水肿,指、趾呈梭形肿胀,体温渐降时,出现膜样脱皮。该例在KD发病急性期,出现指端特殊皮肤损害呈坏疽样改变,目前国内尚未报道。该患儿开始曾疑为指端坏疽、败血症,给予强有力抗生素治疗无明显疗效,在确诊为KD后给予大剂量IVIG及口服ASA,体温很快消退,指端坏疽约1周恢复正常,未遗留疤痕和功能障碍。KD诊断一般依据1984年日本川崎病(MCLS)研究委员会修订的诊断标准,但部分患儿常缺乏典型KD所有的主要的临床表现,这些非典型病例,约占KD的10%~20%,故目前国内外已广泛采用美国心脏病学会(AHA)1990年制定的诊断标准,即在不具备KD主要临床表现的情况下,经2DE检查,若有明确CA扩张,也可确定为KD。该例患儿除发热外,仅具备KD主要临床表现的3条,且指端特殊皮肤损害呈坏疽样改变,在KD主要临床表现中很罕见,这给早期诊断带来了困难。该例提示,KD的主要临床表现可有多样性,对于持续发热5 d以上的患儿,一旦有KD的部分表现,应尽早做2DE检查,以早期诊断早期治疗,减少冠状动脉的损伤。

[收稿日期] 2004-02-20; [修回日期] 2004-06-15

[作者简介] 李占忠(1973-),男,大学,住院医师,主攻方向:小儿心血管疾病。