

# 监管部门开始审视基因检测的风险 是福？ 是祸？



一位Agendia公司的实验室技术人员将MammaPrint芯片放入一个存有病人样本的芯片分析单元内。

图片来源：Agendia

所谓基因检测（genetic testing），就是取被检测者的口腔黏膜，经提取和扩增其基因信息后，通过基因芯片对被检测者细胞中的DNA分子等基因信息作检测，分析它所含有各种疾病易感基因的情况，从而使人们能及时了解自己的基因信息，预测身体患疾病的风险，促使人们改善自己的生活环境和生活习惯，让生活更健康。

基因检测还可以在身体没有患病的情况下，找到隐藏在体内的“基因地雷”。正因为有着如此重要的作用，这种检测手段一经出现便迅速席卷全球，受到人们的大力支持。目前至少有27家基于网络的医药公司可以提供基因检测服务——而令人难以置信的是，这项技术在不久前还只是掌握在少数临床医院和实验室的手中——而现在已经作为一项

收费服务面向所有人，当然这项服务价格不菲，光对单个基因做一次扫描就大约要花掉100美金，而进行一次基因组扫描及相关的医疗咨询则要350,000美金。然而在越来越多的公司、机构都能向消费者提供基因检测服务的同时（Nat.Biotechnol.24,888-890, 2006），基因检测的准确性和灵敏性却没有得到相应的提高。对此，美国卫生与人类服务署（US Department of Health and Human Services, DHSS）发表一份声明，指责目前基因检测行业管理上的无序和紊乱。

2006年，美国会计总会（US General Accounting Office, GAO）随机抽查了一家基因检测公司的样品，发现这家公司给消费者提供的诊断信息是“错误、含糊不清、引起误解或未经证实的”。基因学、健康与社会咨询委

员会 (Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society, SACGHS) 对此展开了进一步的调查, 并于2007年11月初宣布了调查结果。与此同时, 位于英国的人类遗传学委员会也呼吁要尽快建立完善的基因检测售前评估机制。

Stuart Hogarth是一名来自于诺丁汉大学科学与社会研究所的访问学者, 他表示目前美国绝大多数的基因检测公司(表1)都由风险投资公司注资, 这些公司的技术支持基本来源于他们自己过去一年内所发表的基因组范围相关的最新研究成果。

这些公司将某些特殊基因与疾病、血缘关系, 甚至是体育才能联系在一起, 以此来吸引消费者。但事实上基因组远要比我们想象的复杂。例如一家总部位于冰岛的名为Reykjavik的基因解码公司提供了一份临床诊断报告, 该报告预测受检者有可能患有II型糖尿病, 可笑的是, 他们作此推测的依据仅仅是因为发现了病人的一个基因发生了突变, 要知道目前所知的与II型糖尿病相关的基因有数十种之多。无独有偶, 总部位于佛罗里达的一家基因检测公司Coral Springs也是仅因为三个肌球蛋白基因的突变就预测受检者会患有青光眼, 而事实上青光眼的发病至少要涉及80-100个肌球蛋白基因的突变。

正确来说, 只有部分先天性遗传疾病可以被准确检测, 而包括癌症和许多常见病在内的其它疾病检测或筛选并不可靠, 因为这些疾病并非完全由单个(或多个)基因或SNP变异所引起。虽然目前已经有论文公开发表阐述某些致病基因, 但这些基因充其量只是增加疾病的相对风险, 人体是否罹患该病还与职业、环境、饮食习惯等后天因素有关。

Gail Javitt是约翰霍普金斯大学 (Johns Hopkins University) 遗传和公共策略中心的一名科研工作者, 他表示目前对这类测试临床可靠性的关注使人们对基因检测的可靠性产生了质疑。目前基因检测更多的是依赖对某一个靶基因的分析结果, 而一旦这个基因与我们感兴趣的疾病没有太多关联, 那么这种检测结果的实际临床可靠性就可以说是微乎其微了。





在美国，基因检测是由FDA负责监管的，该部门有权力将基因检测归入医疗设备类进行监管。但是基于眼下基因检测的这种家庭作坊式的经营模式，FDA尚无明确的监管办法，只是通过一项名为“强制处理”的政策在一定程度上进行监督。FDA体外诊断部的部长Steve Gutman表示出现目前这种情况的部分原因是由于FDA的资源匮乏，同时他们也担心，过分严厉地监管基因检测可能会“扼杀创新”。FDA已对体外诊断（*in vitro* diagnostics, IVDs）的临床可靠性进行了监管，现在即使在药店里也可以买得到检测用的相关试剂盒或是仪器。不过目前几乎没有基因检测公司愿意接受这种繁琐的售前评估。这些公司更愿意选择一种更为快捷的途径进入市场，而这一市场是由医疗保健和医疗服务中心（Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS）通过临床实验室改进法案（Clinical Laboratory Improvement Act, CLIA）来实施监管的。与IVDs管理下的商业式分布不同，CLIA管理下的检测还只能在实验室里完成，消费者需要通过邮寄的方式将生物学样本寄至检测的实验室，然后实验室的技术人员会对这些样本中的靶基因进行扫描，检测结果会再寄回给客户，同时客户也可以登陆公司的网页查询检测结果。这种家庭作坊式的实验室目前在美国大概有1400家左右，而基于IVDs的基因检测公司却最多只有10来家。

作为CLIA旗下的机构，CMS唯一的职责就是确保基因检测分析结果的有效性。但这样一来就留下漏洞让一些不法分子有机可乘。Javitt说：“由于对临床可靠性的监管力度的不足，消费者得到的检测结果可能只是废纸一张，更糟糕的是这些分析结果甚至可能对他们起误导作用，直接导致病人乱就医或是延误病情。”

SACGHS的调查小组一致同意Javitt的观点，但他们同时也承认目前基因检测的临床可靠性确实有限，在检测手段有所改进之前，还无法对某一给定基因的致病性作出精确的预测。同时CMS还不打

算对现在的基因检测实行强制性的售前临床可靠性评估。一位CMS官员说道：“我们现在的情况还不算太糟，虽然CLIA仅适用于分析检测可靠性，但临床医师在分析检测结果时完全可以借助于自身经验、同行的建议或是参考相关的资料以使结果更加可靠。”

但FDA并不满足于此，受到“体外诊断多元化指数分析”（*in vitro* diagnostic multivariate index assay, IVDmia）这一冗长术语的影响，他们打算先拿目前家庭作坊式检测机构的这一分支开刀。令人混淆的是，由于并非商业化分布的关系，IVDMIAs也被看作是家庭作坊式的基因检测机构。这些特殊的检测专门针对某种疾病，通过参考科学文献上的数据来对某个特异基因潜在的风险系数进行量化，并根据客户的基因表达谱，采用特殊的算法来计算出他/她患有某种疾病的几率。显然这些算法的设计是因人而异并且缺乏可靠的科学依据的。监管部门对此深感头疼。迄今为止只有一家IVDMIA接受了FDA的售前评估：由荷兰Agendia公司对乳腺癌复发率所作的诊断检测。FDA于去年7月份草拟了一份用于IVDMIA售前评估的指南。Gutman表示他还无法预计这份指南的最终版何时可以完成，但他坚称FDA不会将这些评估手段强加于目前的家庭作坊式基因检测公司之上。而这份指南则涵盖了一些目前基因检测技术在设计和性能上的缺陷。

CLIA作为评定实验室水准的最高级别的审查机构，它对基因检测结果可靠性的评估能力也似乎正逐步提高。目前在CLIA的监管之下，这种评估仅需要对83个分析物进行检测，评估标准中包括了一份自1992年后就未曾更新过的清单，然而这份清单上列举的分析物中却没有一个是基因靶点。CMS因此采纳了SACGHS的建议，表示在“不久的将来”将会考虑把一些特殊的基因靶点加入到这份清单之内。

DNAdirect公司负责临床事务的副总裁Trish Brown表示将基因靶点加入到这份清单中是一个非常好的想法。但她显然对售前进行临床可靠性评估这一举措十分反感，她说道：“众所周知，苹果总是烂的先落地。事实上，整个基因检测体系具有自我调节和修复的特点。而我所关心的是，随着监管力度的加大，基因检测的成本也会随之水涨船高，毫无疑问，消费者将承担更多的费用。”

表1 选择提供基因检测的公司

公司名称(地址)	基因检测服务	试剂及材料
23andMe <sup>a</sup> (美国加州-Mountain View)	苦味知觉、乳腺癌、克罗恩氏病、耳垢类型、心肌梗塞、乳糖不耐症、(脑脊髓)多发性硬化、肌肉纤维、肥胖、前列腺癌、腿部不宁症、I型糖尿病、II型糖尿病以及静脉血栓栓塞。	采用公司提供的试剂盒收集唾液。
Consumer Genetics (美国加州-Sunnyvale)	胎儿性别(X/Y)、咖啡因代谢(CYP1A2*1A/1F)、酒精代谢(ADH)、哮喘药物反应(ADRB2)。	胎儿性别鉴定—采用公司提供的试剂进行手指针采血试验。 其它的测试—采用公司提供的试剂进行口腔样品收集。
Cygene Direct (美国佛罗里达州-Coral Springs)	骨质疏松症(PDE4D, BMP2)、青光眼以及黄斑变性(视网膜)、血栓形成(凝血因子II、凝血因子V Leiden、MTHFR)。	采用公司提供的试剂盒收集口腔样品并做好样品标签登记。
DeCODE <sup>b</sup>	罹患与年龄相关的黄斑变性(视网膜)疾病的风险、哮喘病、心房纤维颤动、乳腺癌、脂泻病、结直肠癌、剥落症性青光眼XFG、炎症性肠病、(脑脊髓)多发性硬化、心肌梗塞、肥胖、前列腺癌、牛皮癣、腿部不宁症、类风湿性关节炎、I型糖尿病、II型糖尿病。	采用公司提供的材料收集口腔样品。
Genelex (美国西雅图)	药物不良反应测试、饮食与减体重咨询、血色沉着病、牙周病、脂泻病。	采用公司提供的试剂盒收集口腔样品。
Mygenome (美国麻萨诸塞州-Needham)	阿尔茨海默氏病(APOE)、药物敏感性(CYP2D6、CYP3A4)、心血管病、血栓形成、妊娠风险、骨质疏松症。	公司会与潜在的客户联系以获得更多信息。
Navigenics (美国加州-Redwood Shores)	目前还未提供相关测试。接受预约。	目前还未提供任何相关检测。

a 想了解更多基因检测的信息，可登录：

<https://www.23andme.com/experts/letters/science/#table>.

b 想了解更多基因变异检测的信息，请登录：

<http://www.decodediagnostics.com/physicians.php>.

表格来源：Genetics and Public Policy Center; company websites

原文检索：[www.nature.com](http://www.nature.com)