

临床分子生物学 实验诊断技术

南方医科大学南方医院

检验医学科

沈春梅



相关章节

- 第8章 感染性疾病的实验诊断
- 第14章 肿瘤的实验诊断

第一节 恶性肿瘤的检验项目与应用

- 第18章 临床血液学实验诊断技术与应用

第六节 血液细胞与分子遗传学检验

- 第22章 临床微生物学实验诊断技术与应用

- 第23章 临床细胞与分子遗传学实验诊断技术与应用



学习内容

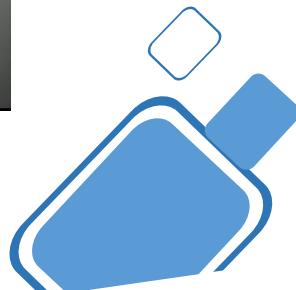
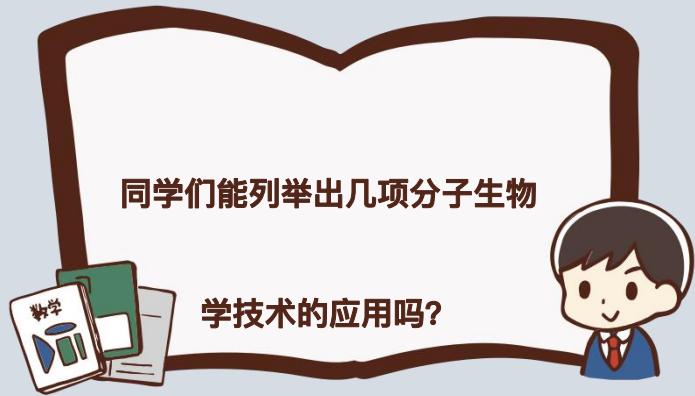
- 临床分子生物学实验常用技术的原理（掌握PCR原理及其主要衍生技术）
- 了解不同分子生物学方法的优势，合理选择不同检测方法
- 掌握分子生物学技术的临床应用
- 分子生物学技术的实验室诊断（了解肿瘤、感染性疾病、遗传性疾病的分子生物学实验室诊断）



第一节 临床分子生物学 实验常用技术

分子生物学技术

- 是以核酸或蛋白质为分析材料，通过分析基因的结构、表达的变化和由此而导致的基因功能的改变，为疾病的研究和诊断提供准确、科学的信息和依据的技术。





临床分子生物学实验诊断常用技术

- PCR及其衍生技术
- 核酸杂交技术
- 基因芯片技术
- 测序技术





一、聚合酶链式反应

polymerase chain reaction (PCR)

PCR扩增原理

PCR是以待扩增的DNA分子为**模板**，以一对与模板互补的寡核苷酸片段为引物，在DNA聚合酶的作用下，依照**碱基互补配对**和**半保留复制**机制沿模板链延伸至完成两条新DNA分子的合成。

PCR反应体系

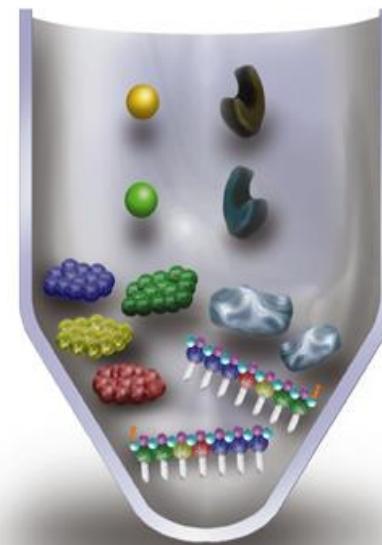
模板

引物

Taq DNA 聚合 酶

Mg²⁺

dNTP



PCR反应体系



图纸质量
要好

引物要
特异，
不乱来

工人要
合适

原料要
够用

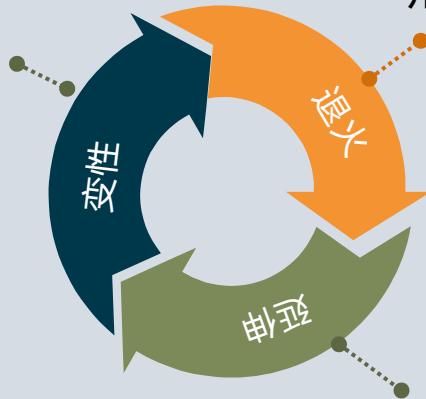
环境要
合适

活要不
多不少

验收
很重
要

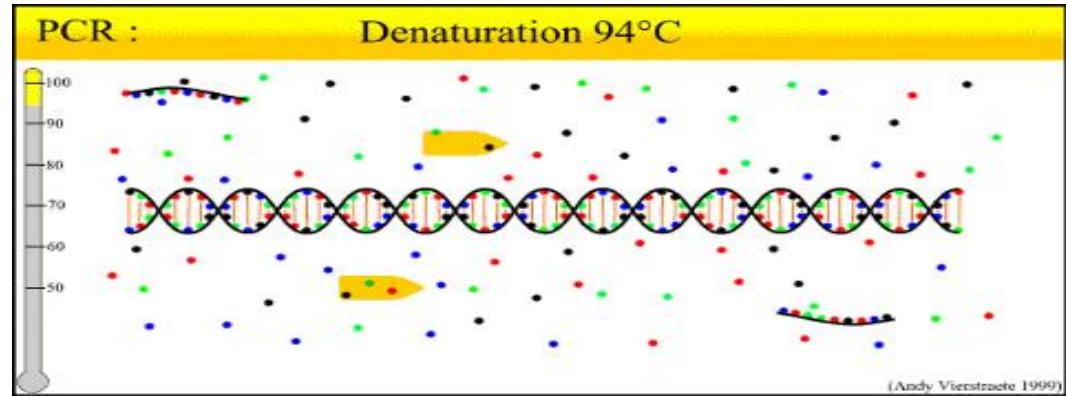
PCR反应步骤

变性：双链DNA在热作用下氢键断裂



退火：系统温度降低，引物与模板结合，形成局部双链

延伸：在Taq酶作用下促使DNA子链自引物延伸

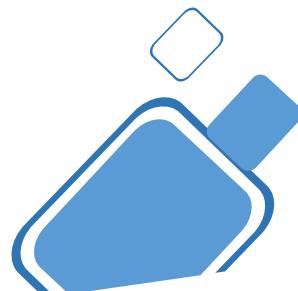


$$\text{理论拷贝数} = 2^n$$

$$\text{实际拷贝数} = (1+X)^n$$

n 循环次数

X 扩增效率



PCR反应的特点

遵循碱基配对原则
引物与模板的正确结合

特异性强

指数方式增加，能将皮克量级的起始待测模板扩增到微克水平
能从100万个细胞中检出一个靶细胞
在病毒检测中可达3个RFU
细菌检测的最小检出率为3个细菌

灵敏度高

简便、快速、易自动化

不需要分离病毒、细菌，可直接用临床标本扩增

对样本要求低

一次性加好反应液后，几小时完成扩增反应

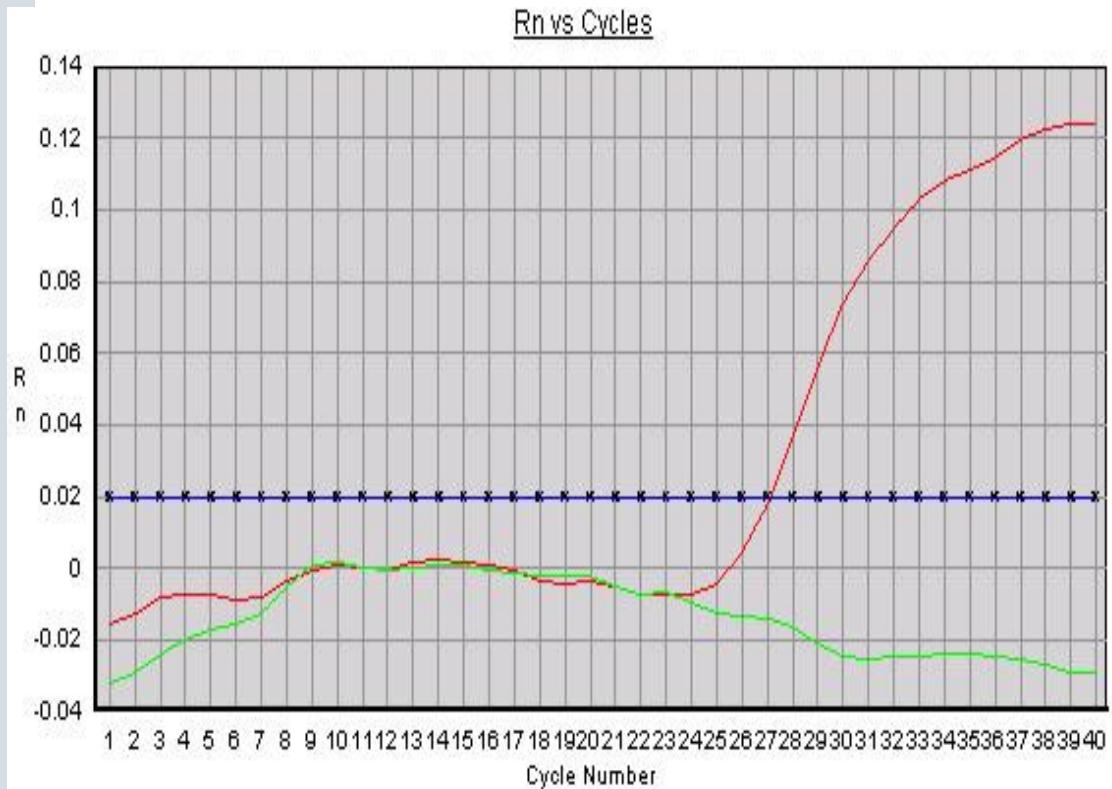


实时荧光PCR

Real-time PCR

实时荧光PCR

是指在PCR体系中加入荧光染料或荧光探针，利用荧光信号积累实时监测整个PCR进程，最后通过 C_T 值和标准曲线对未知模板进行定量分析的方法。

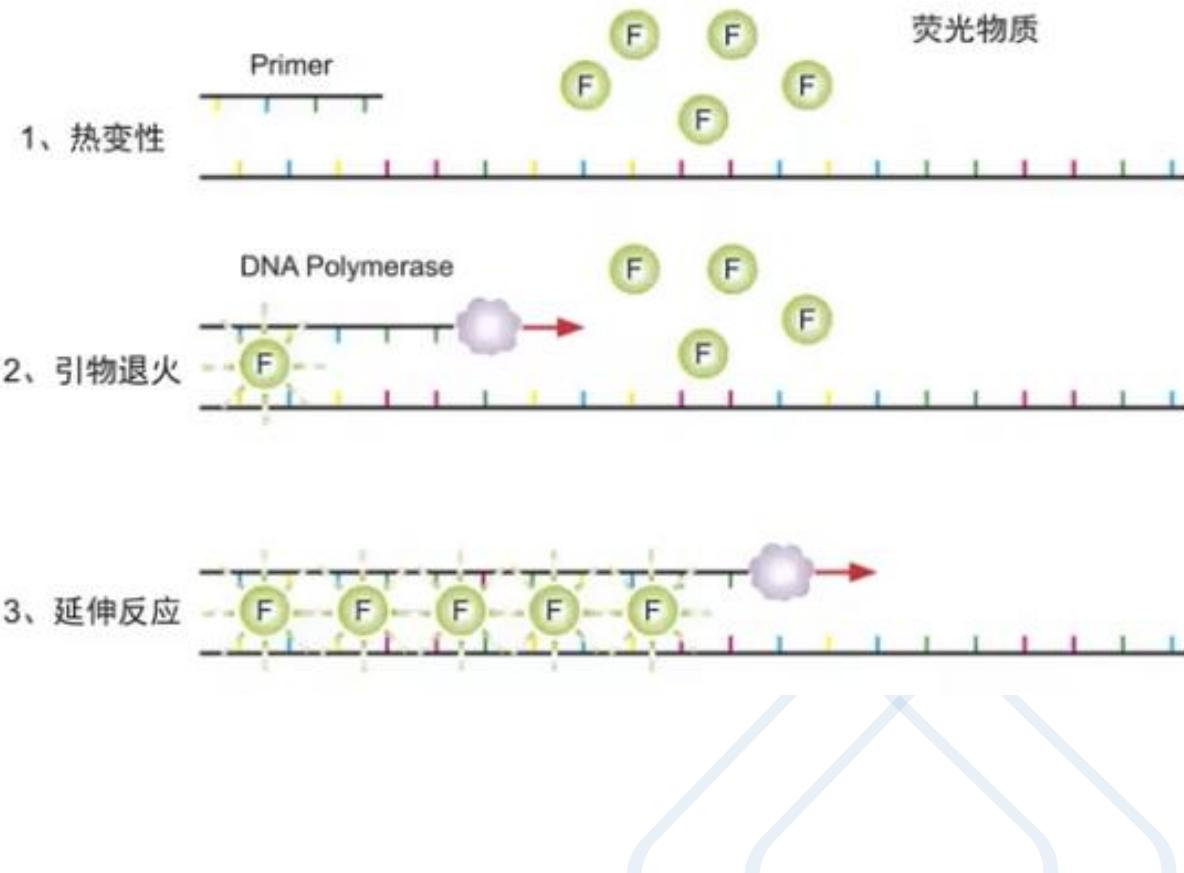
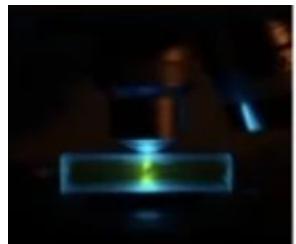




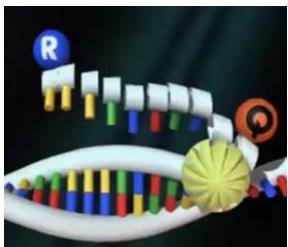
实时荧光PCR的化学原理



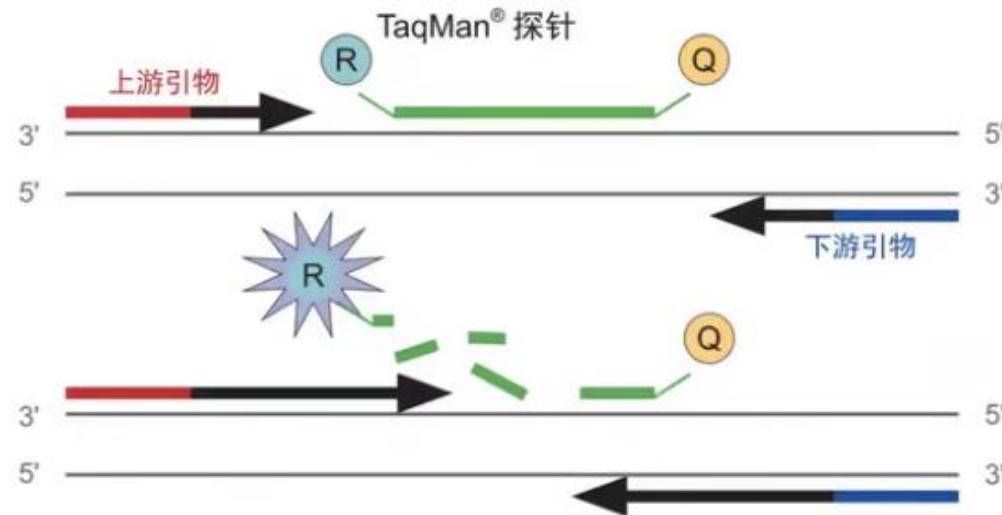
SYBR Green 染料法



实时荧光PCR的化学原理

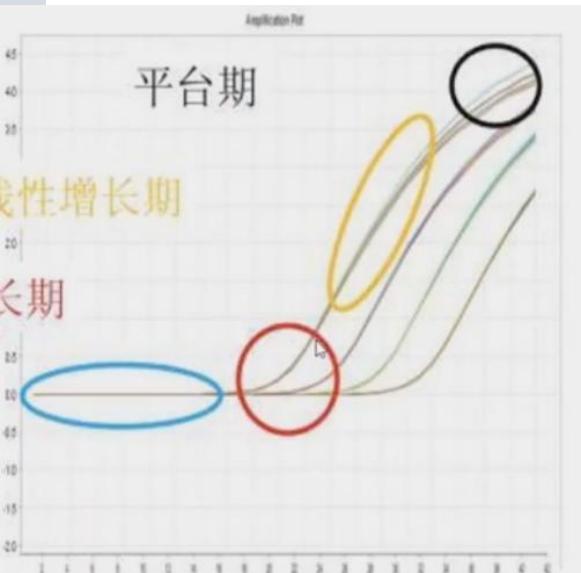


Taq Man探针法



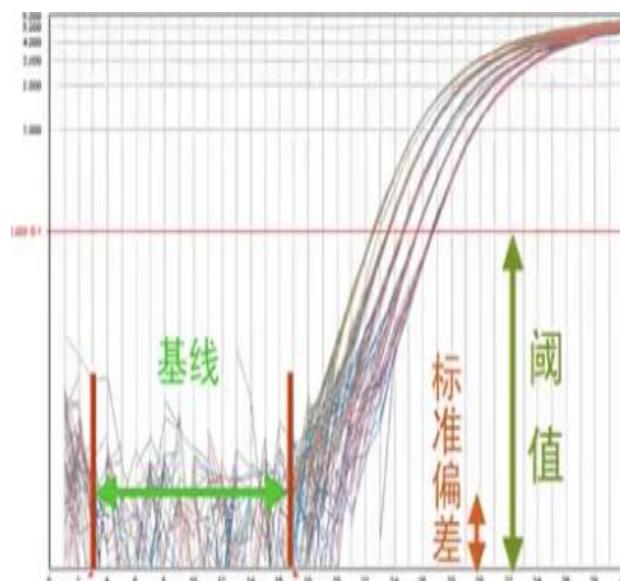
扩增曲线

A



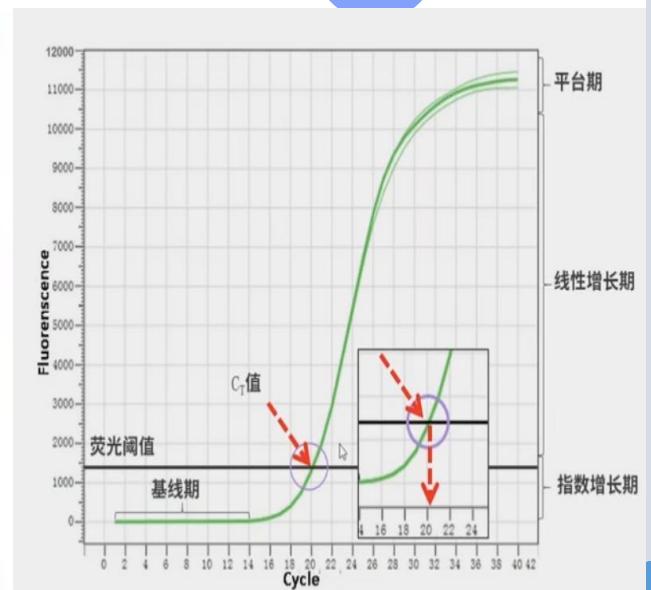
荧光阈值

B



C_T值

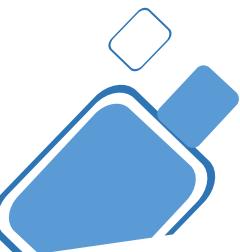
0

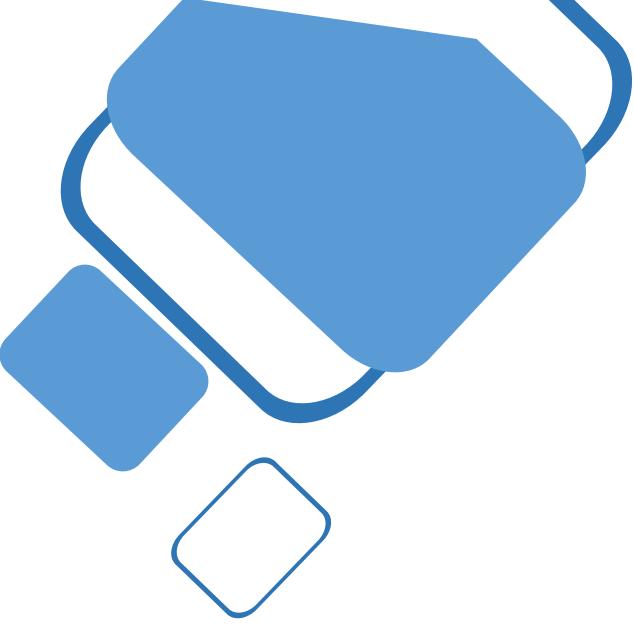




实时荧光 PCR特点

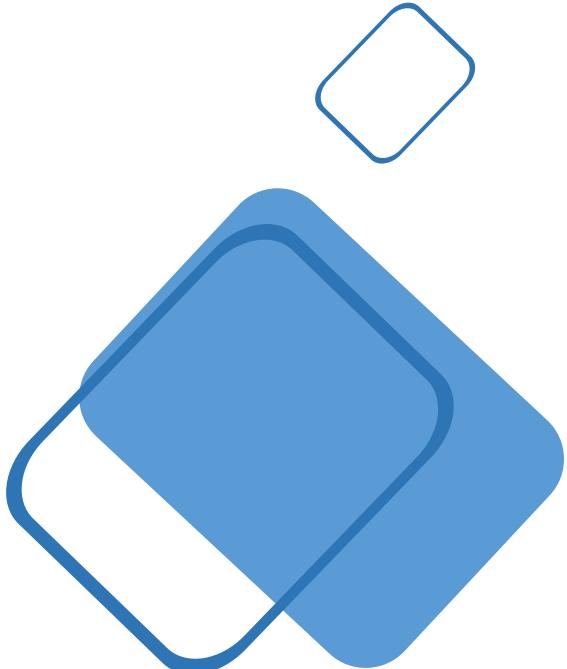
- 封闭状态下检测，避免了扩增产物污染而致的假阳性
- 荧光探针杂交，进一步提高了特异性
- 灵敏度进一步提高—可检测单拷贝基因
- 扩增与分析自动一体化，检测更加简便快速
- 可对起始模板进行定量检测





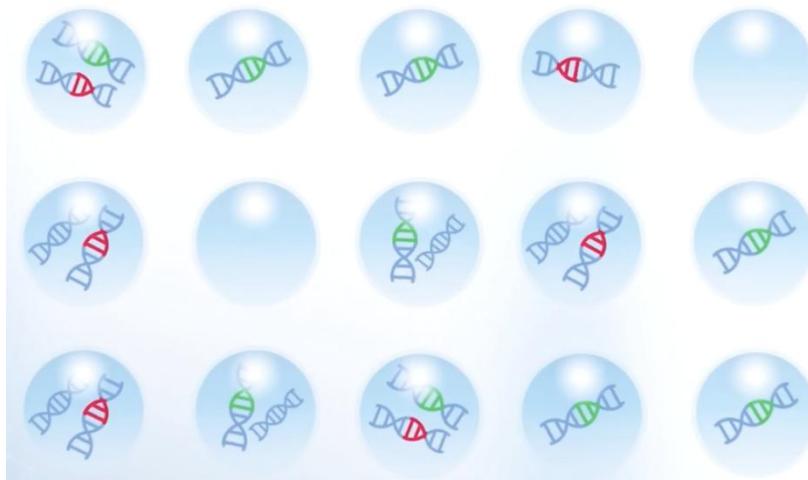
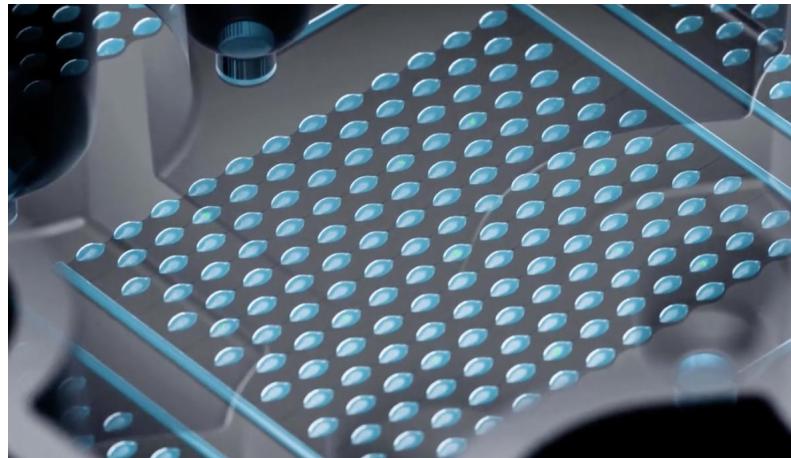
数字PCR

Digital PCR, d- PCR



数字PCR

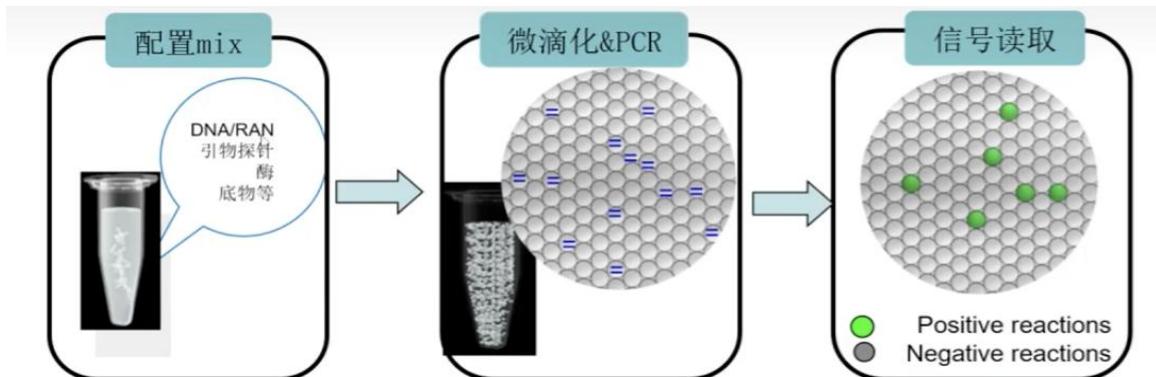
数字PCR指在进行扩增反应之前，将含有DNA模板的反应液分布到成千上万个**独立微反应单元**，并各自进行PCR扩增，在扩增结束后对每个反应单元的荧光信号进行采集，最后通过直接计数或泊松分布公式计算得到样本的原始浓度或含量。



数字PCR

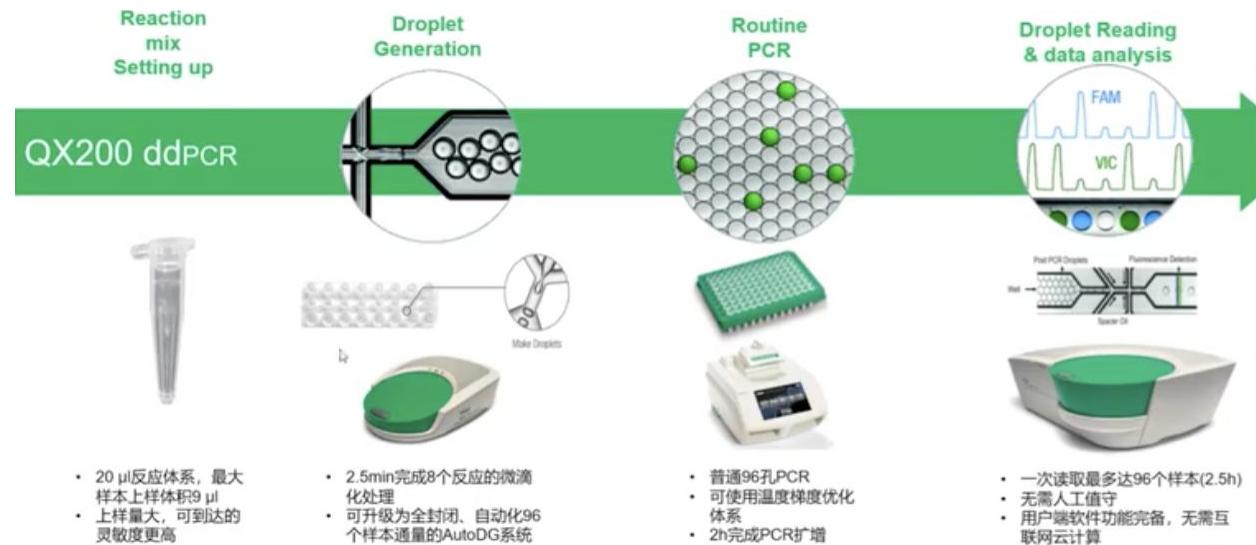
- 数字是因为其微反应单元的信号读取方式都是基于二进制原理实现的，它通常表现为1或0，开或关，有或无。
- 实现分隔的方法：乳液微滴液态分隔：油包水

固态分隔（纳米微孔）



数字PCR的优势

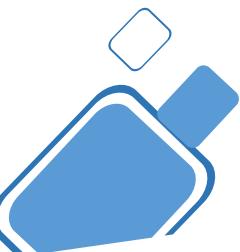
- 不依赖标准曲线，实现真正的绝对定量
- 彻底降低了靶标DNA与背景DNA之间的竞争，有利于稀有基因的检测
- 可用于单细胞的基因分析
- 实验结果更稳定，对抑制物的耐受性更高





三种PCR技术的比较

- **常规PCR技术**: 基础, 较常规生化、免疫方法灵敏度高, 特异性好, 定性, 需结合其它方法
- **实时荧光PCR**: 目前应用最广泛的PCR技术, 可定性、定量, 实时监测整个反应过程
- **数字PCR**: 可实现绝对定量, 稀有突变的检测



PCR技术的临床应用

- 用于感染性疾病的诊断：病毒及病原菌检测(COVID-19)
- 用于药物疗效监测和评估
- 用于肿瘤基因表达方面的研究
- 用于遗传病的诊断





等温扩增技术

Isothermal Amplification Technology

等温扩增技术

- 环介导等温扩增 (loop-mediated isothermal amplification, LAMP)
- 交叉引物扩增 (crossing priming amplification, CPA)
- 链替代扩增 (strand displacement amplification, SDA)
- 重组酶聚合酶扩增 (recombinase polymerase amplification, RPA)
- 依赖核酸序列的扩增 (nucleic acid sequence-based amplification, NASBA)
- 滚环扩增 (rolling circle amplification, RCA)

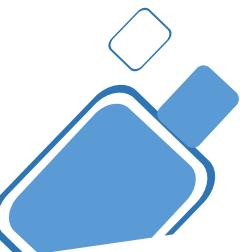
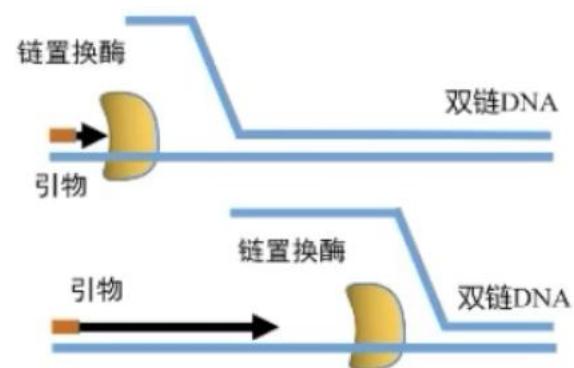


环介导等温扩增



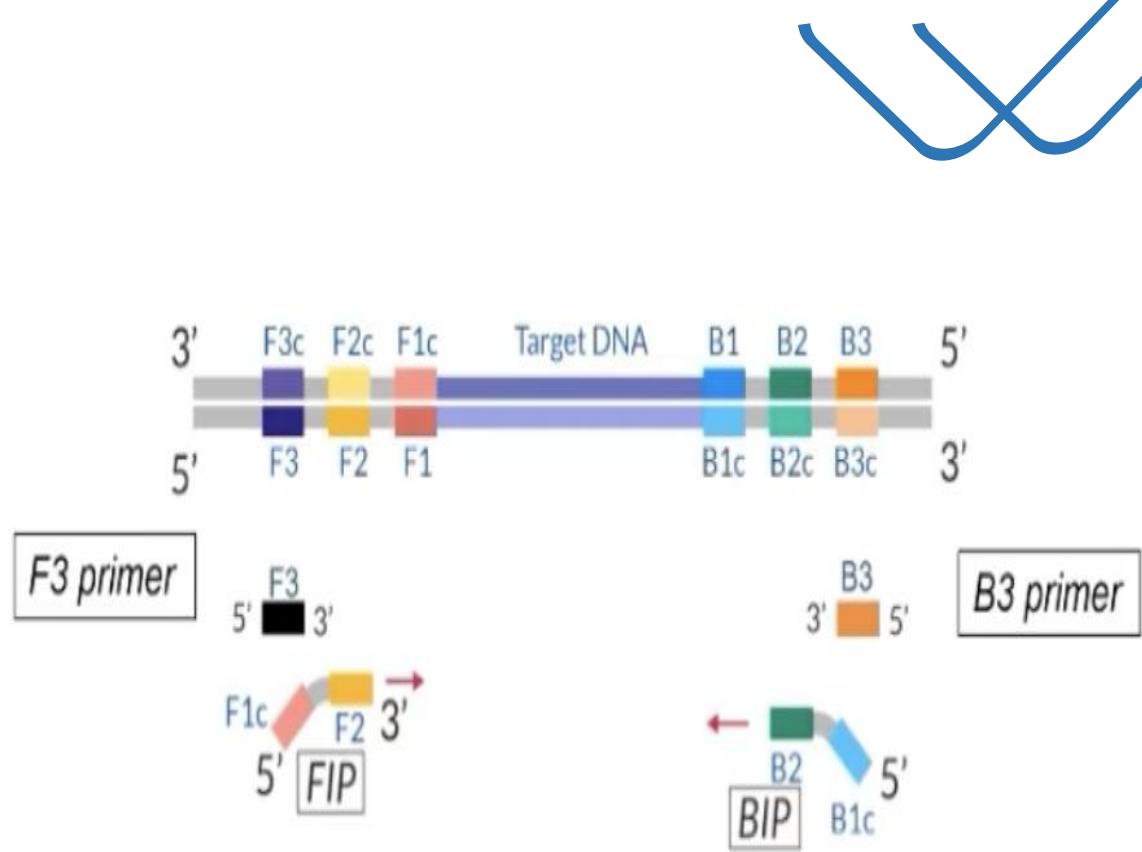
基本原理：以拟扩增的DNA分子为模板，利用**两到三对**设计的引物和具有**链置换活性的 DNA聚合酶**，使反应中在模板两端引物结合处循环出现**环状单链**结构，从而保证引物可以在**等温**条件下顺利与模板结合，并进行链置换扩增反应。

链置换酶：无需高温解链，通过链置换过程完成DNA双链的分离。以双链DNA的一条链为模板。在复制过程中，新合成的链逐步替换非模板链的过程称为链置换过程



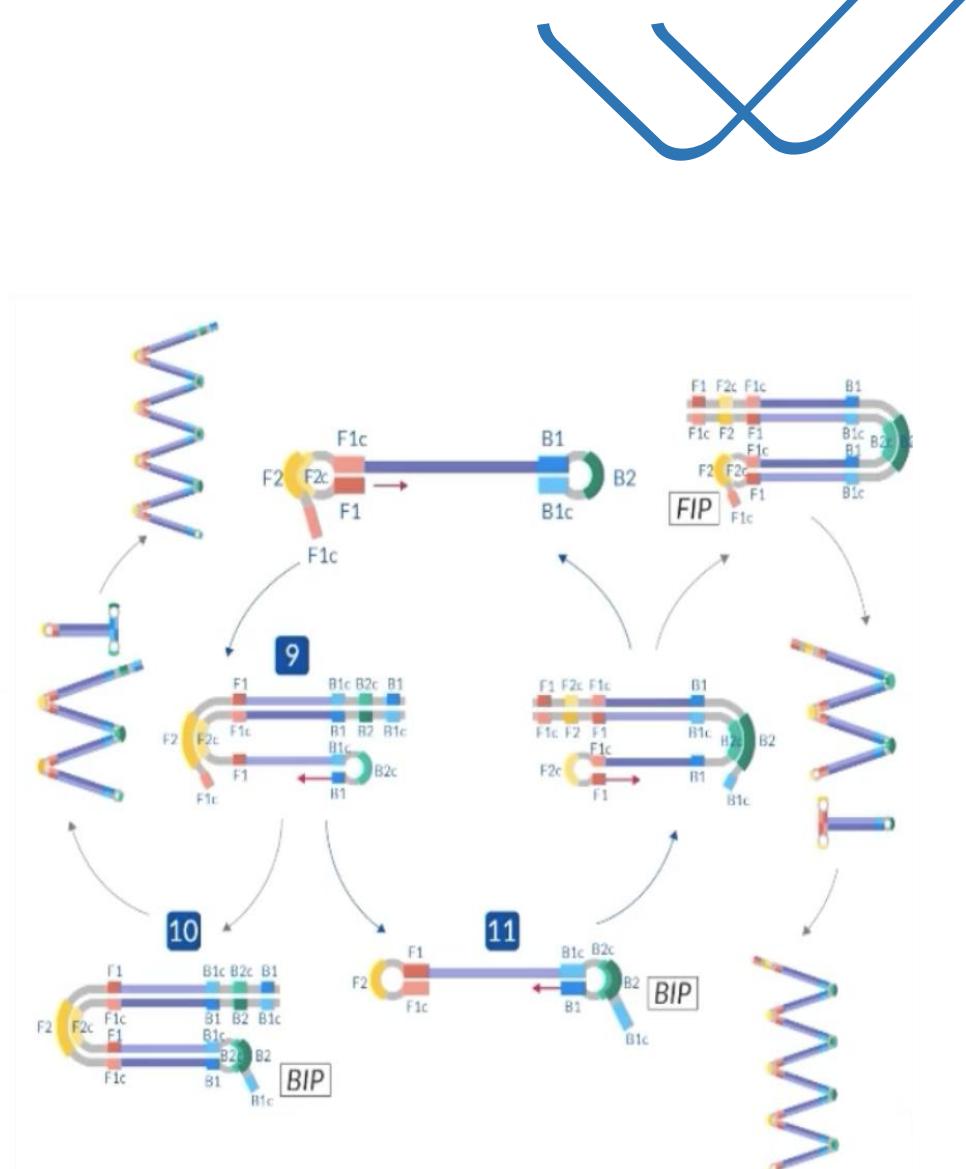
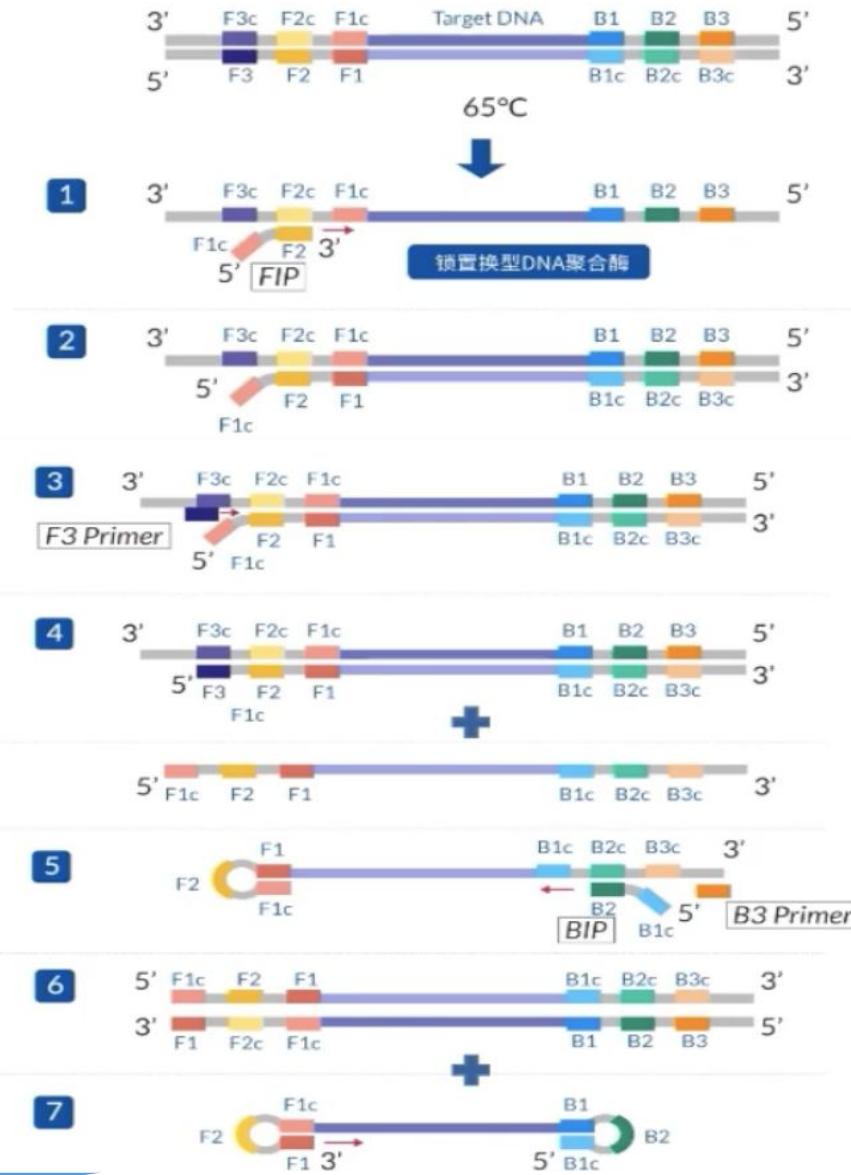
每一套LAMP的引物包括：

- 两条外侧引物：
F3和B3；
- 两条内侧引物：
FIP和BIP；
- 两条环导引物（可选）：
LoopA和Loop B



优点：60~65°C恒温扩增，15~60分钟左右即可实现 10^9 ~ 10^{10} 的核酸扩增。比传统PCR的扩增效率高1~2个数量级，操作简单、特异性强、产物易检测。

环介导等温扩增步骤



	聚合酶链式反应	环介导等温扩增技术
引物	2条引物	4-6条引物
酶	Taq DNA聚合酶	链置换 DNA 聚合酶
反应温度	变性、退火、延伸三个温度循环	恒温
产物	DNA	DNA、RNA
反应速度	较慢	快
成本	仪器成本高，试剂成本低	仪器成本低，试剂成本略高
检测方法	荧光或电信号	浊度、颜色变化（可肉眼检测）、荧光
定量能力	可定量	不可定量
应用	病原体检测、基因突变检测等	病原体检测、基因突变检测、RNA检测、蛋白质测定

二、核酸分子杂交

molecular hybridization

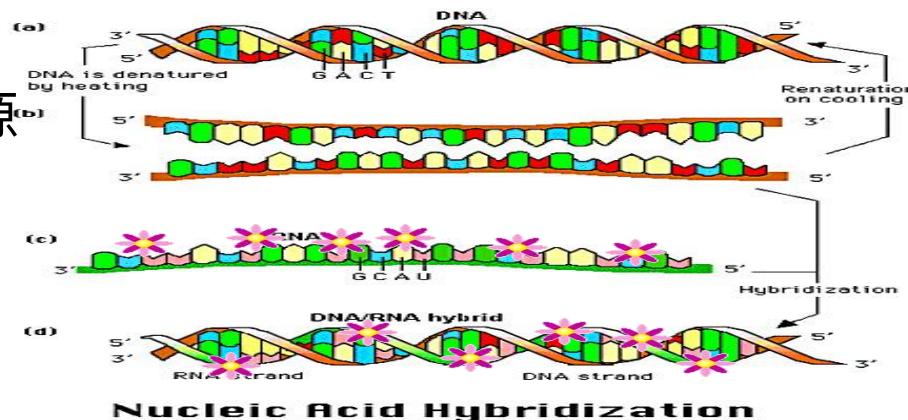
核酸分子杂交：

➤ 杂交技术：

根据**核酸变性和复性的原理**，不同来源

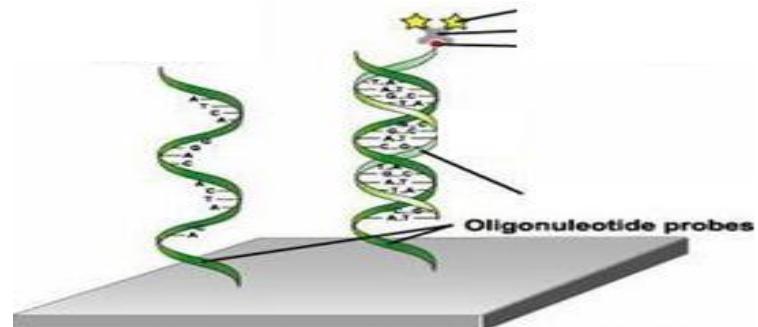
的变性单链核酸分子在合适的条件下，

通过**碱基互补**形成双链杂交体的过程。



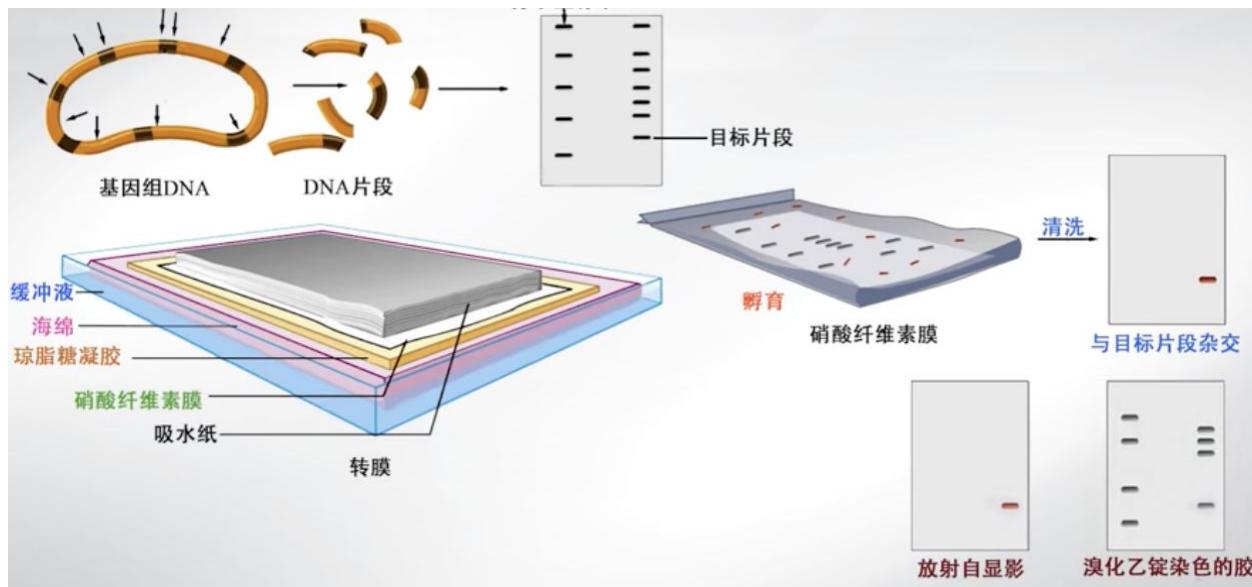
➤ 印迹技术 (Blotting)

将在凝胶中分离的生物大分子转移 (印迹) 至固相化介质上并加以检测分析的技术。**转移固定**



1. Southern杂交

是最经典的基因分析方法，不但能检出特异的DNA片段，而且能进行分子量大小测定，可用于基因的酶切图谱分析、基因突变分析等。



思考题：

Northern杂交

western 杂交

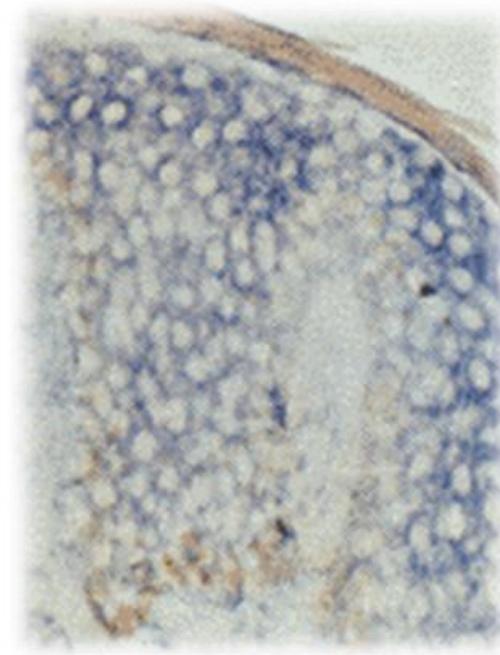
eastern杂交

它们的主要步骤及区别



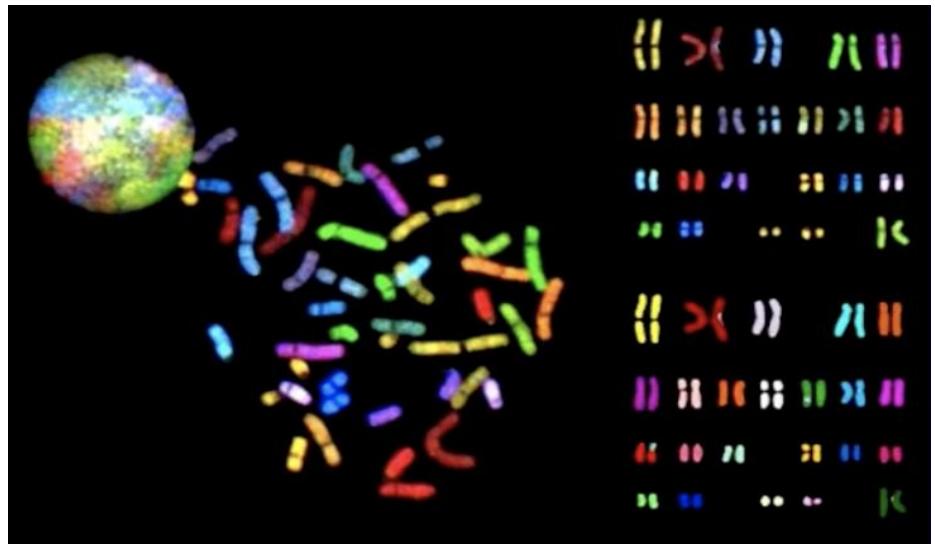
2. 原位杂交 In Situ Hybridization

- 将标记的核酸探针与细胞或组织中的核酸进行杂交，称为原位杂交。
- 可以观察组织或细胞的DNA或RNA的空间位置、表达及定位。



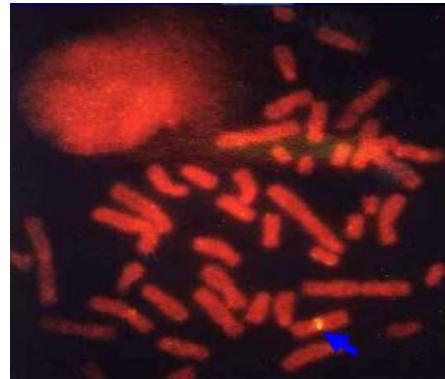
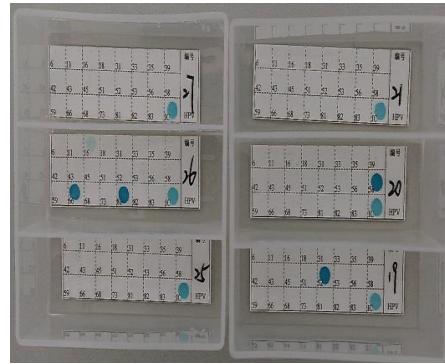
3. 荧光原位杂交 (FISH)

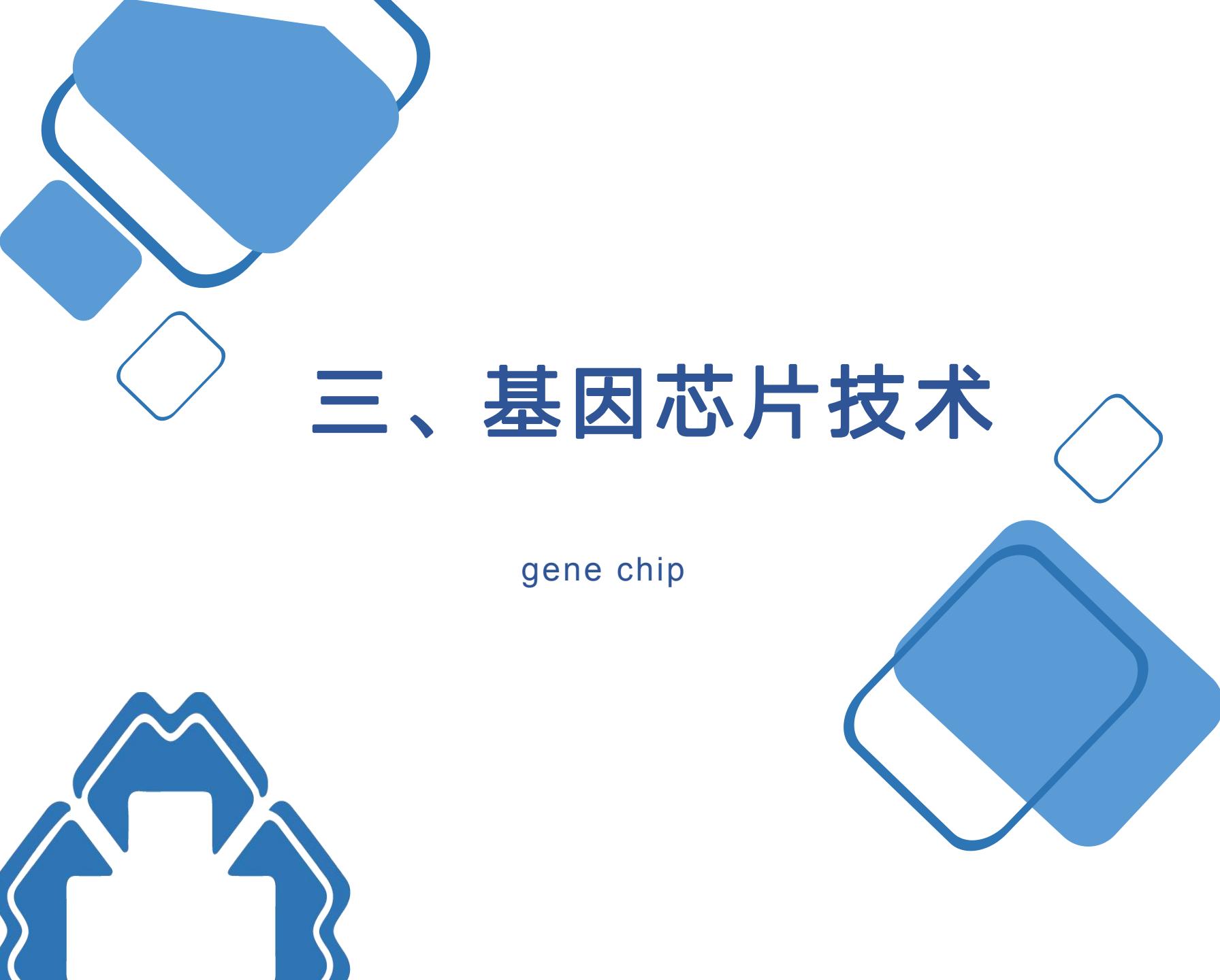
- 采用荧光标记的已知序列DNA探针，根据探针与被检测样本中DNA序列的互补性，探针与样本DNA杂交后在荧光显微镜下检测荧光信号，对目标DNA序列进行定位、定性及细胞水平定量的一种基因检测技术



核酸分子杂交的临床应用

- 遗传病的诊断
- 病原体的鉴定
- 癌基因突变的检测



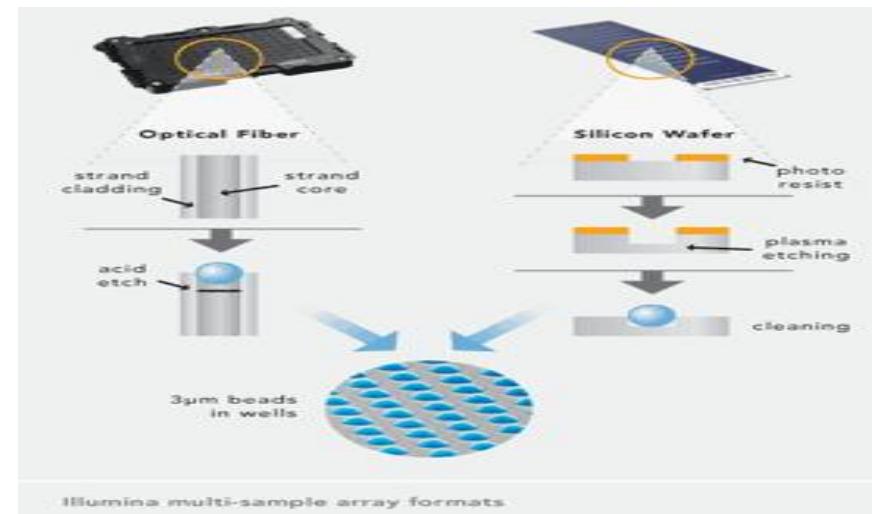


三、基因芯片技术

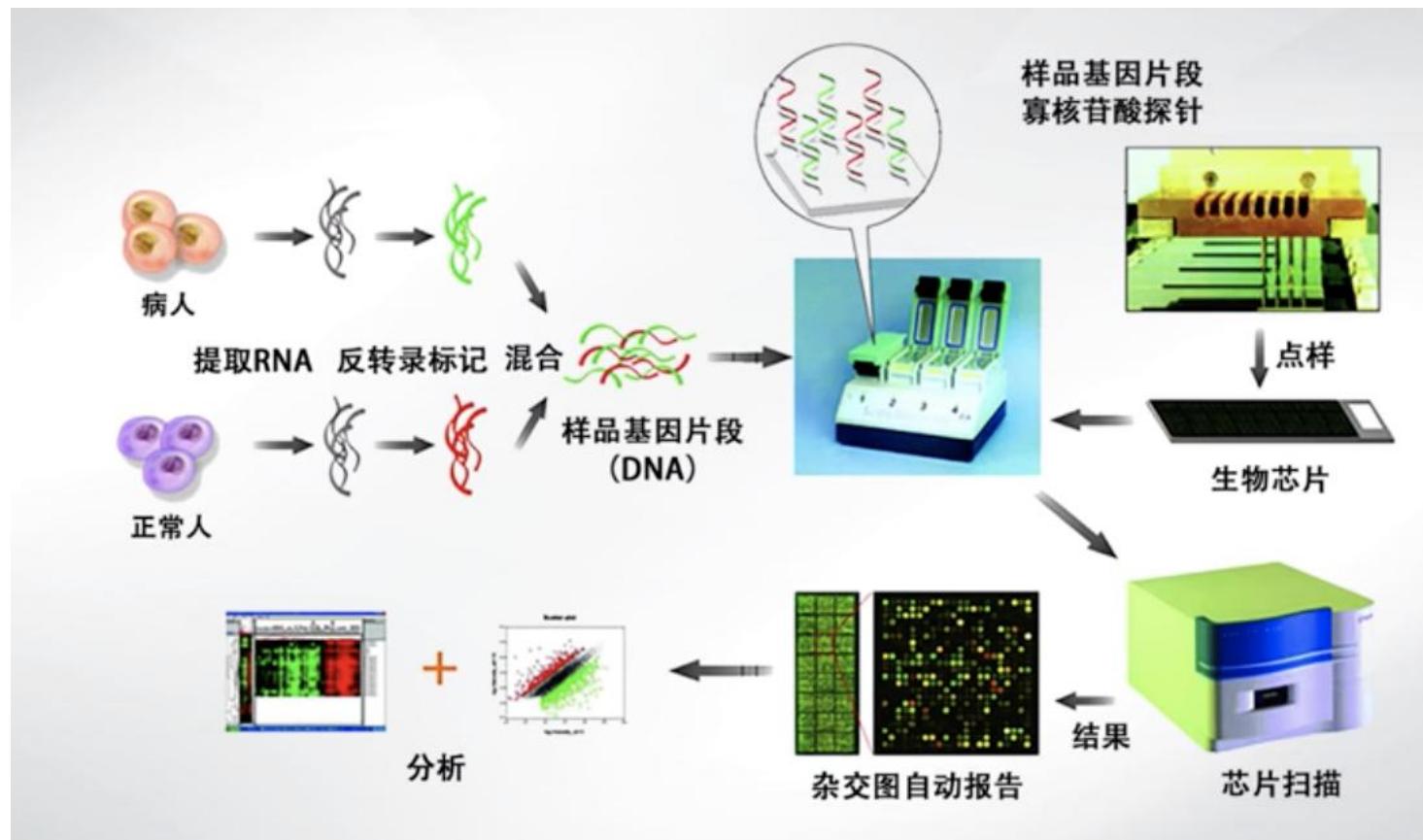
gene chip

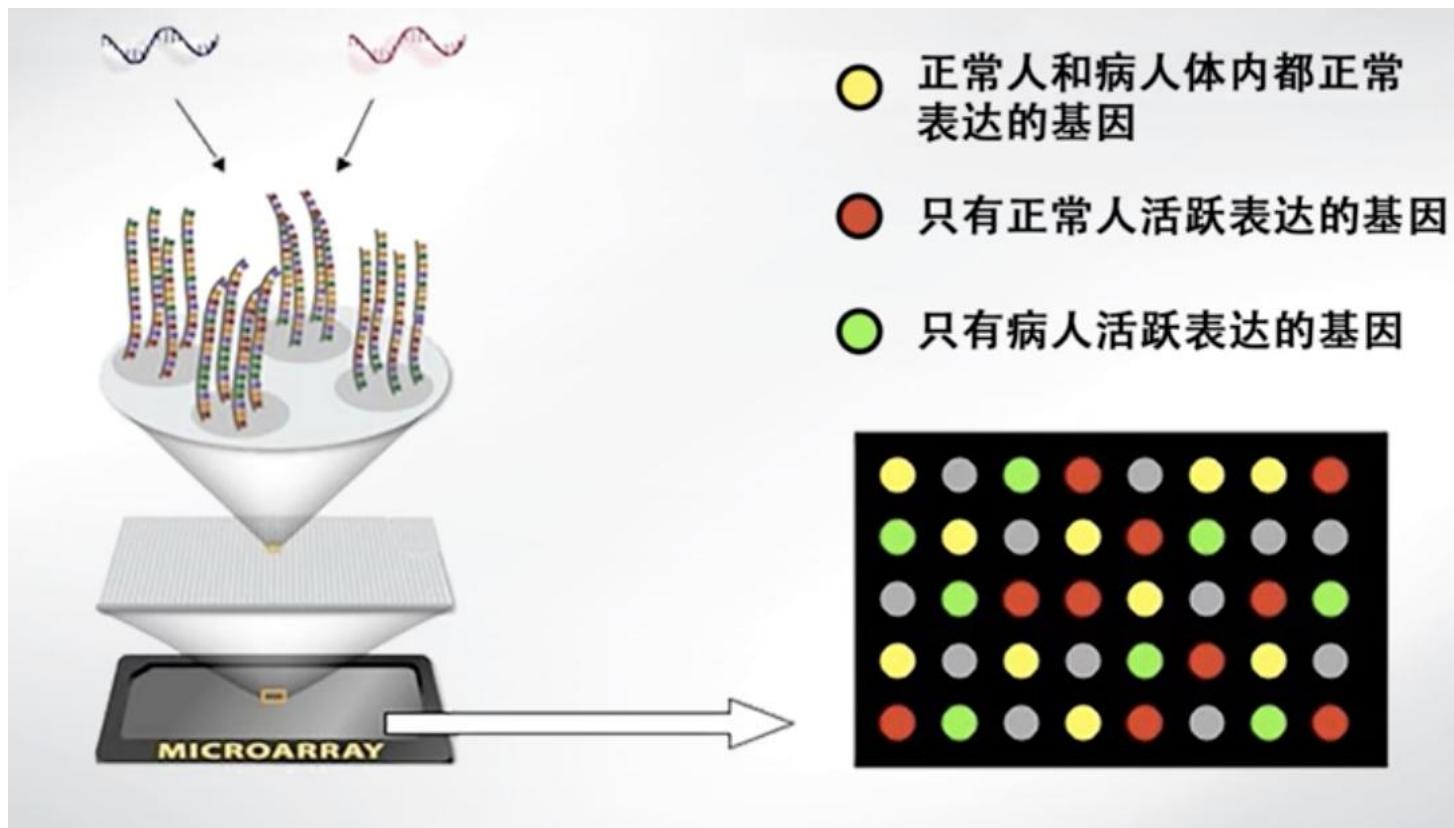
基因芯片

- 是由大量DNA或寡核苷酸分子固定在基质材料上，然后与标记的样本进行**杂交**，通过检测杂交信号的强弱进而判断样本中靶分子的数量和遗传信息
(基因序列及表达的信息)



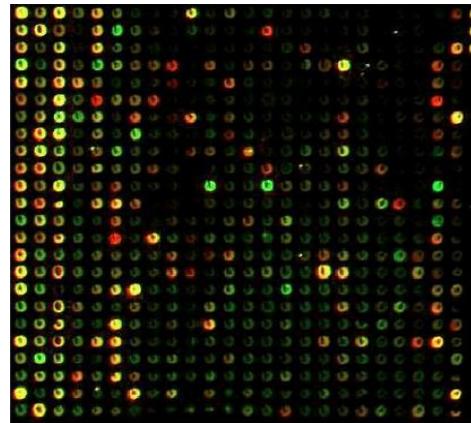
基因芯片过程

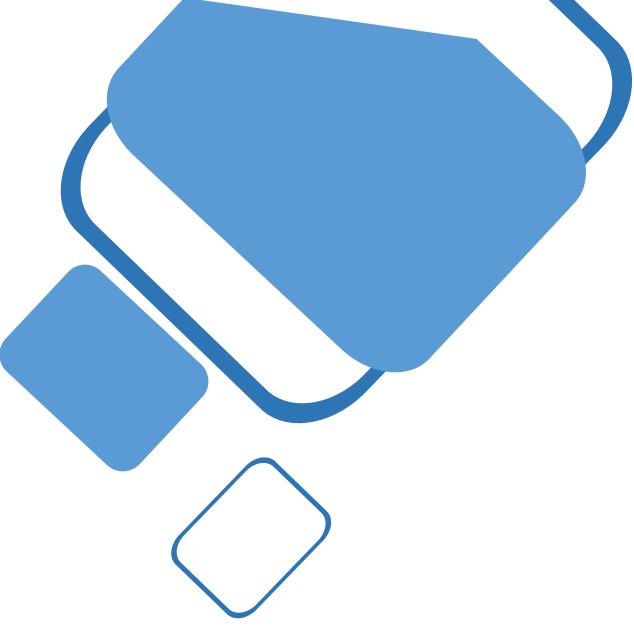




基因芯片技术的应用

- 1、疾病诊断：基因突变引起疾病的大规模筛查
- 2、药物筛选和新药开发
- 3、环境保护





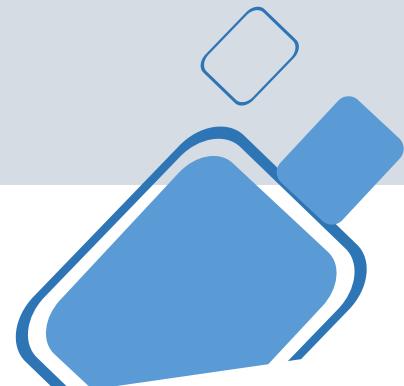
四、DNA测序技术

DNA Sequencing

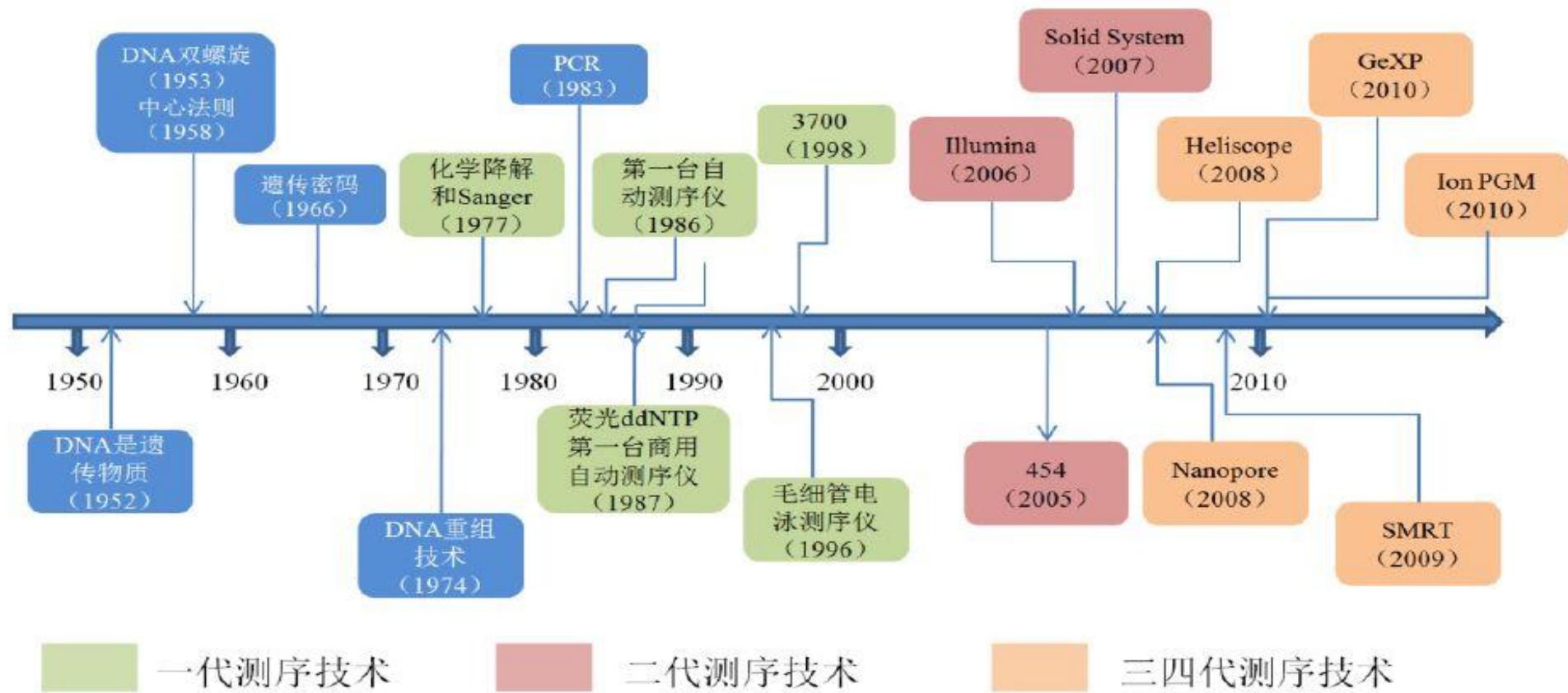


DNA测序 (DNA sequencing)

是指分析特定DNA片段的碱基序列，也就是分析腺嘌呤（A）、鸟嘌呤的（G）、胞嘧啶（C）与胸腺嘧啶（T）在DNA链上的排列方式。



测序技术的发展史



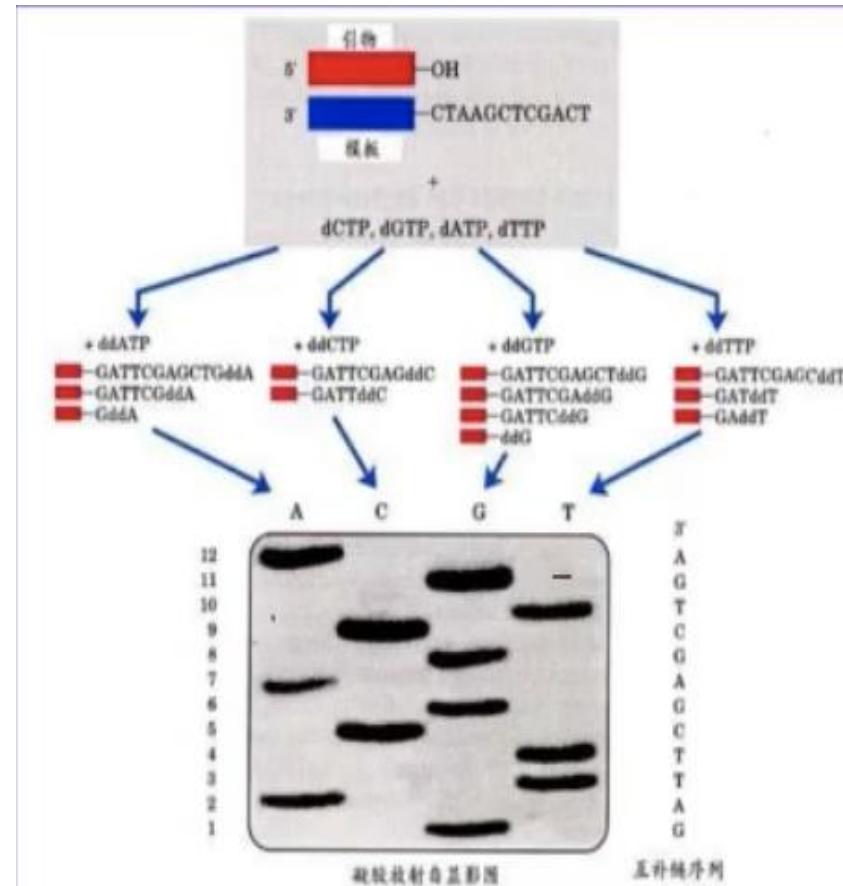
一代测序技术

双脱氧核苷酸链终止法 (Sanger法)

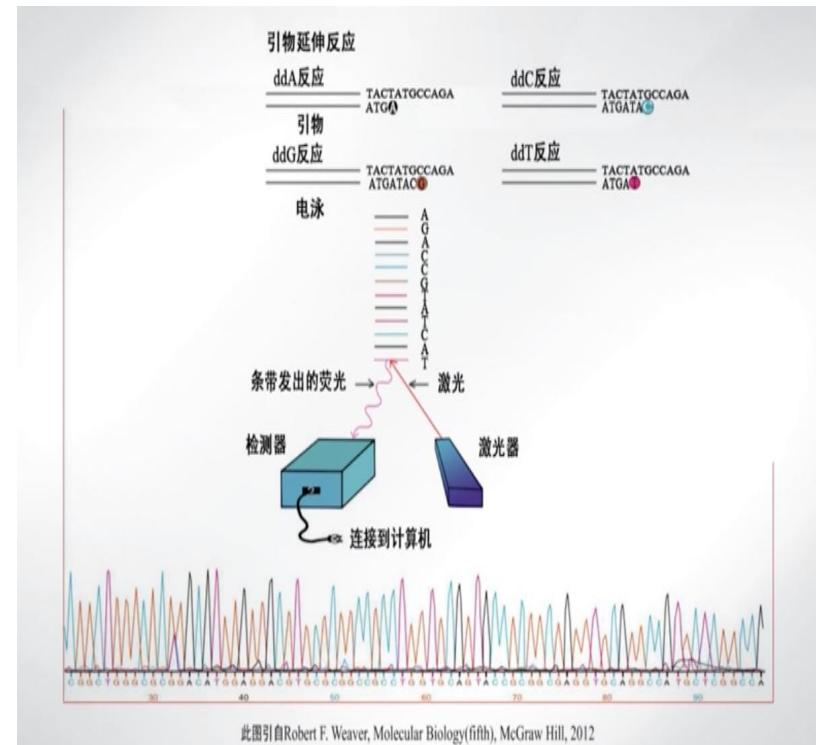
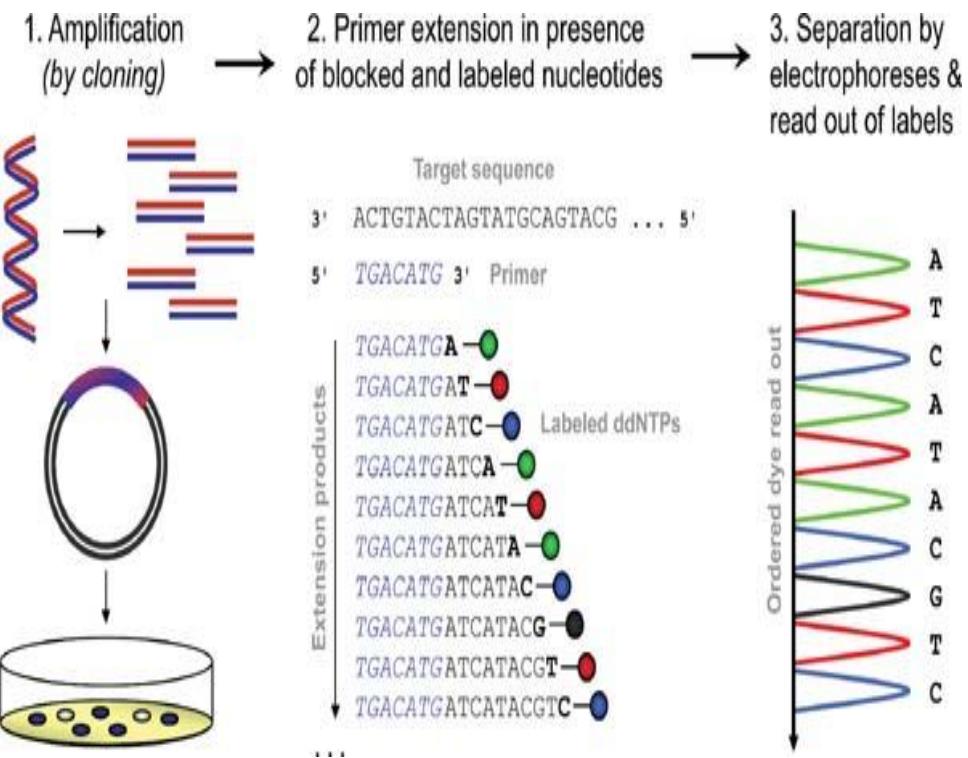
Sanger法基本原理

- 利用DNA聚合酶不能区分dNTP和ddNTP作为该技术的基本原理。

- DNA聚合酶，单链DNA模板，寡核苷酸引物，dNTP及ddNTP。

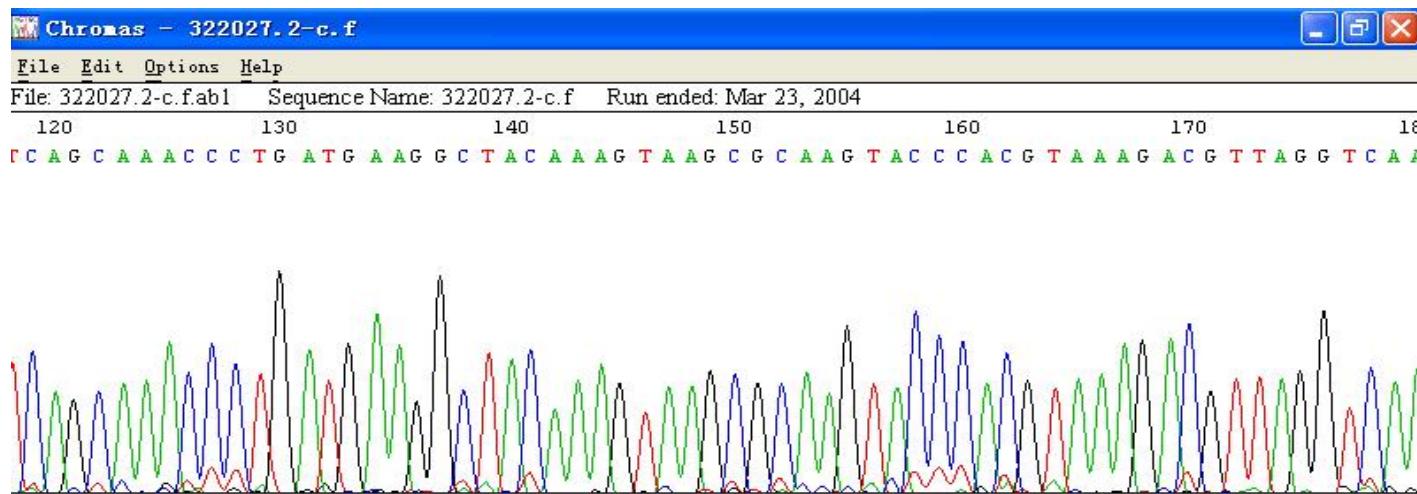


基于Sanger法的自动化测序技术



一代测序技术特点

- 测序读长长，可达1000bp碱基
- 准确性高，可达99.999%，金标准
- 测序成本高，通量低



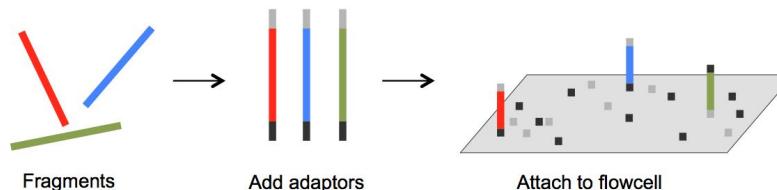
二代测序技术

- 焦磷酸测序
- 连接酶测序
- 边合成边测序

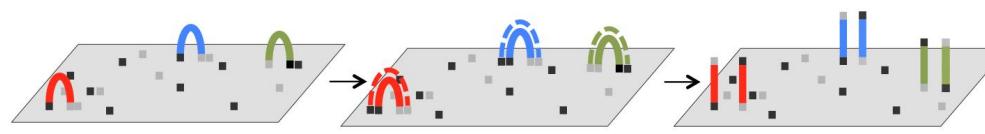


二代测序的步骤

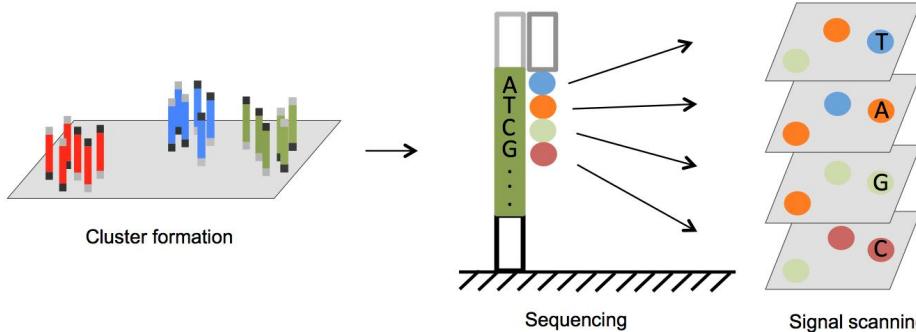
1. 样本制备



2. 构建测序文库

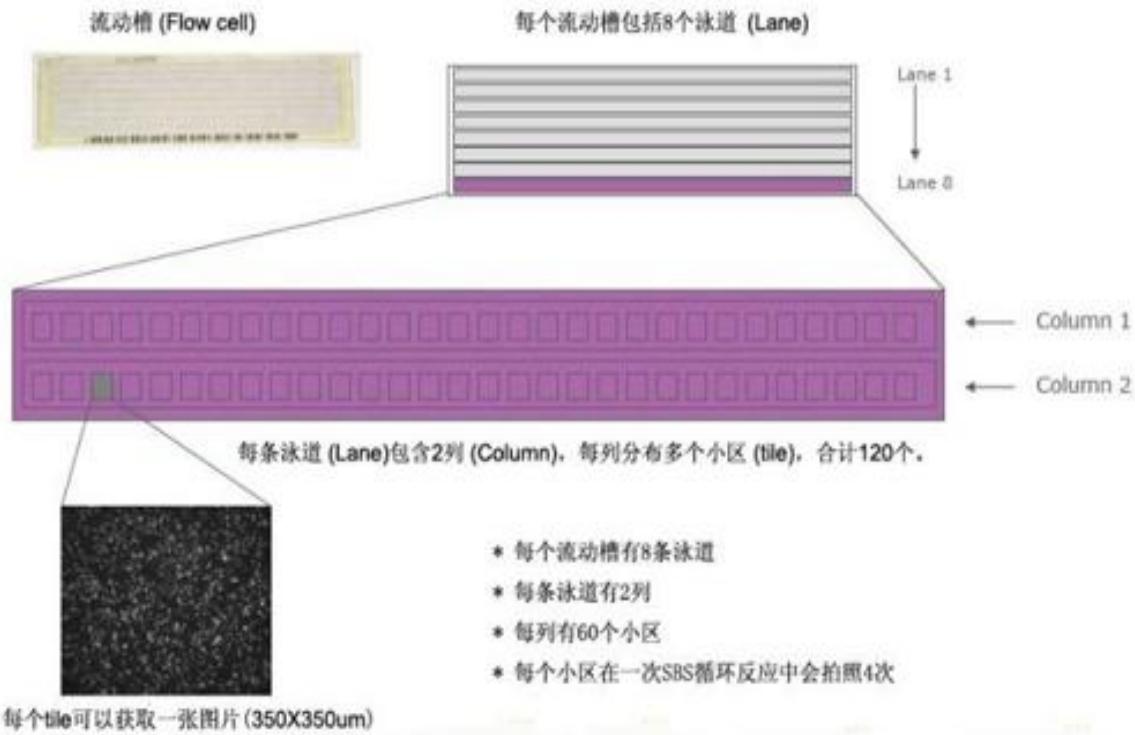
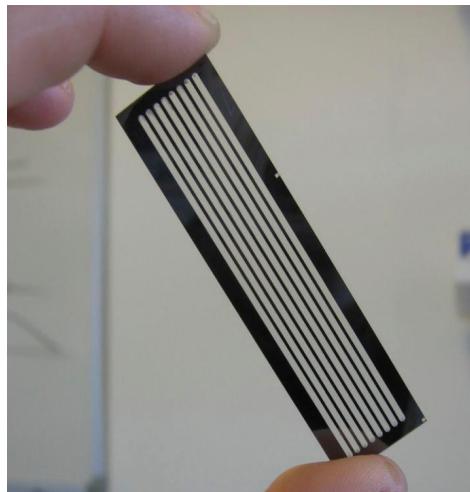


3. 测序反应

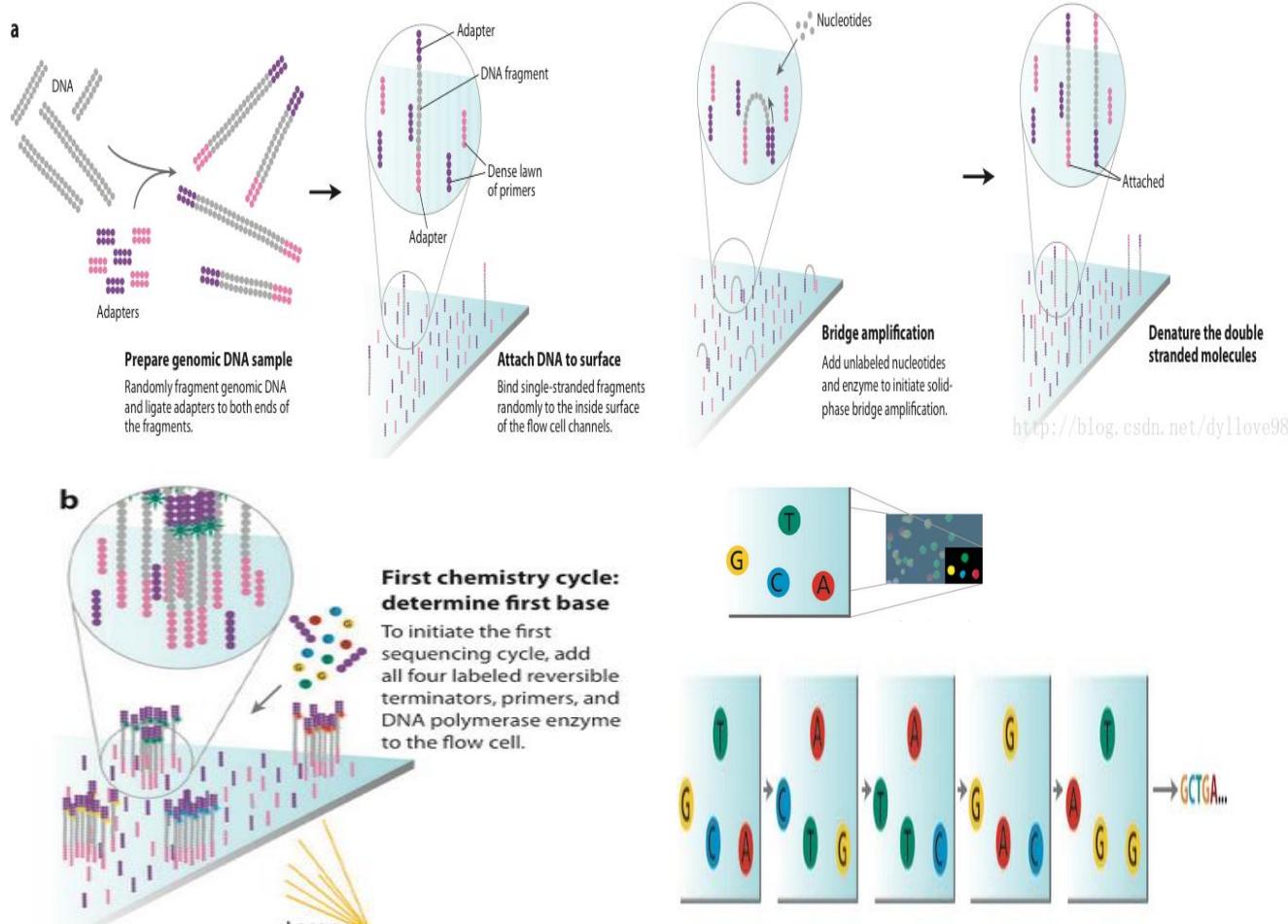


4. 数据分析

边合成边测序 —— illumina测序



illumina测序技术原理





第二代测序技术特点

- 测序成本低
- 测序速度快
- 准确性较高
- 序列读长方面比起第一代测序技术要短很多
- 数据分析较困难



第三代测序技术

第三代测序技术是指单分子测序技术。DNA测序时，不需要经过PCR扩增，实现了对每一条DNA分子的单独测序。

生物科学公司 (Bioscience Corporation) 的HeliScope单分子测序技术

太平洋生物科学公司(pacBio)的SMRT (single cell real time) 技术

纳米孔单分子测序技术—牛津纳米孔技术公司 (Oxford Nanopore technologies) 的蛋白纳米孔测序技术

A

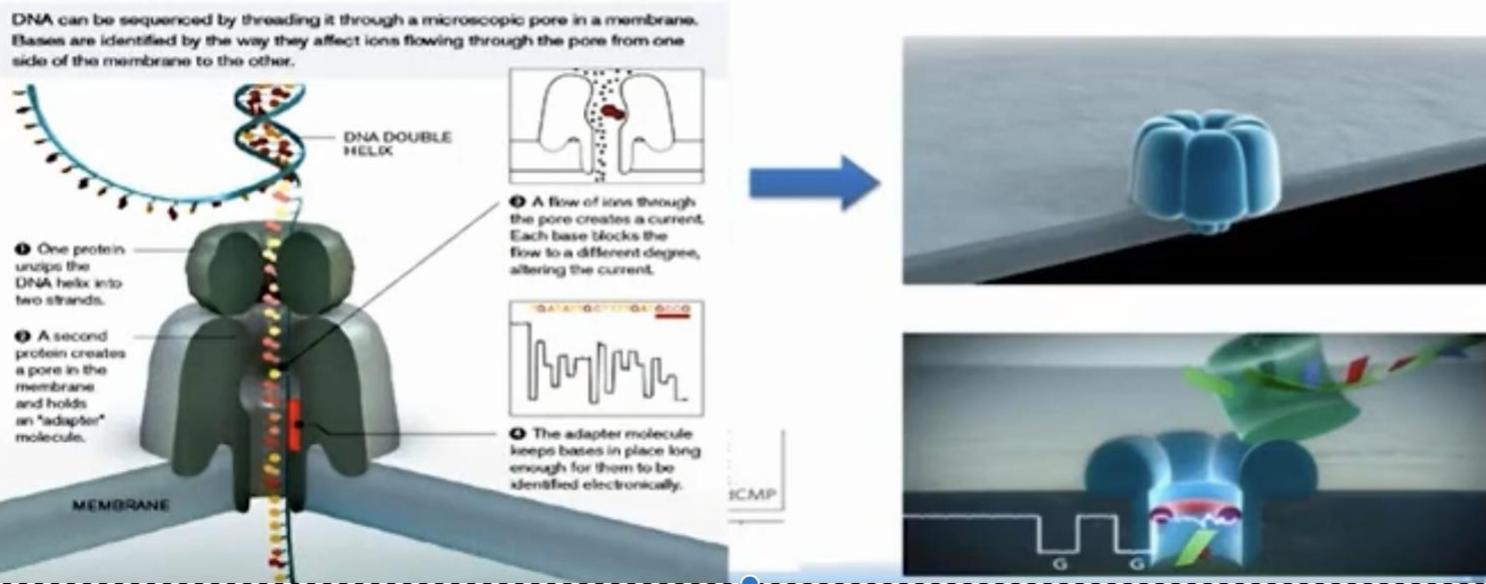
B

C



纳米孔测序技术

是采用电泳技术，借助电泳驱动单个分子逐一通过纳米孔来实现测序的。由于纳米孔的直径非常细小，仅允许单个核酸聚合物通过，当单个核酸聚合物从孔洞经过时可检测到改变的电信号，从而测出核苷酸的种类。



纳米孔测序的特点

- 读长非常长：
- 可直接测定RNA的序列
- 可直接读取甲基化的胞嘧啶：有利于表观遗传现象的研究
- 数据可实时读取，通量很高
- 错误率高：10%-15%，偏向性错误



测序技术的应用

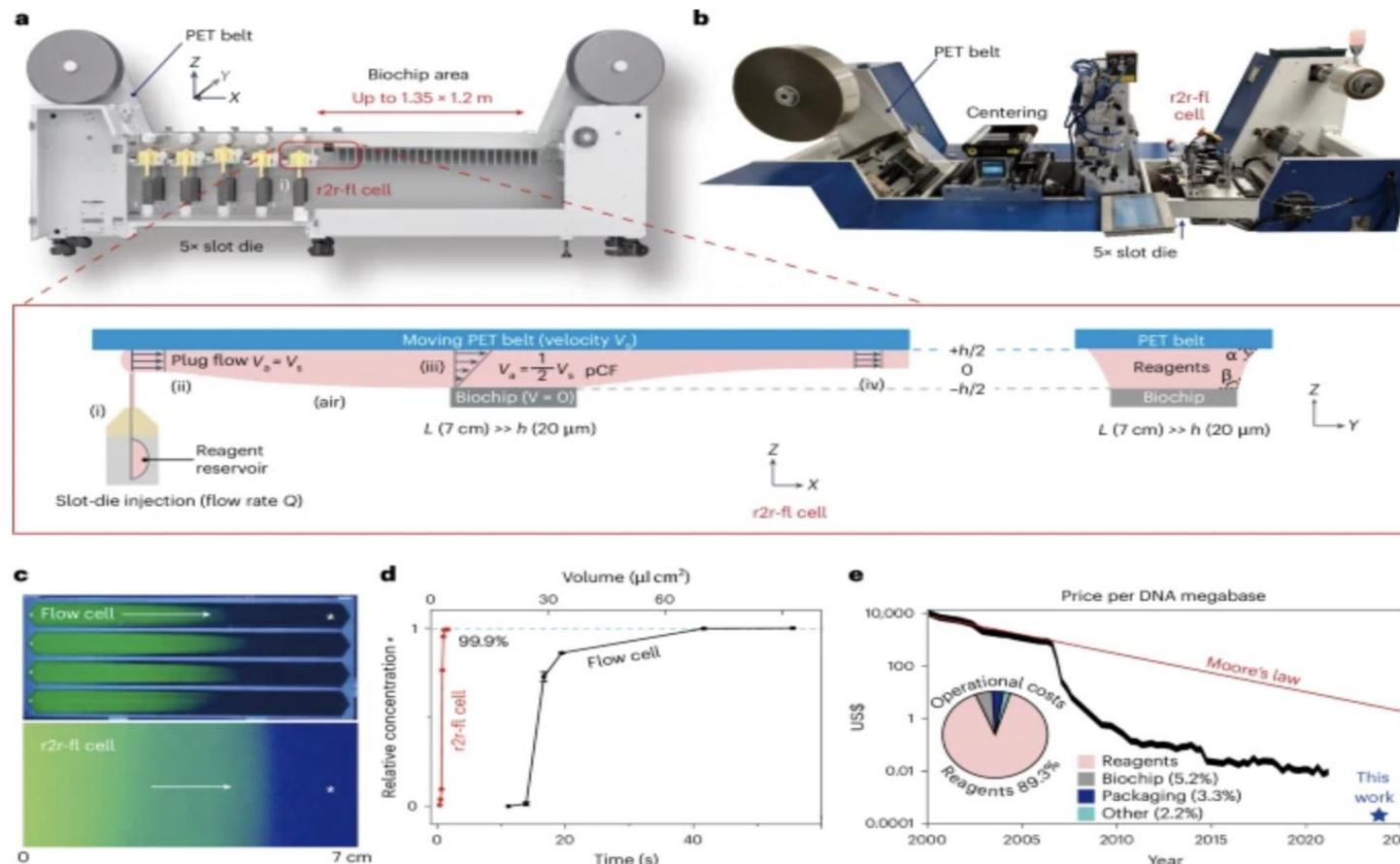
- 癌症研究：识别肿瘤中的基因突变，开发靶向疗法，通过液体活检监测癌症进展
- 微生物学和传染性疾病：通过对细菌、病毒和其他微生物的基因组进行测序，有助于识别病原体、疫情追踪和抗菌药物耐药性研究
- 遗传病和罕见病



Fast, cost-effective and flexible DNA sequencing by roll-to-roll fluidics

Nature Methods volume 22, pages 1662–1668 (2025)

Fig. 1: Fluidic implementation of r2r-fl.



总结 不同基因检测类型对应的常见分子生物学检测方法

- 基因多态性：PCR；
- 相对表达检测：荧光定量PCR；
- 点突变/小片段插入缺失：PCR；
- 大片段插入缺失/拷贝数变异/融合（结构变异）：FISH；
- 基因染色体定位和基因图谱绘制：FISH；
- 多基因多类型突变（相对表达检测除外）：芯片、NGS；
- 多肽和蛋白质检测：免疫组化（IHC）。



不同分子生物学方法各自的优势是什么，如何合理选择不同分子方法

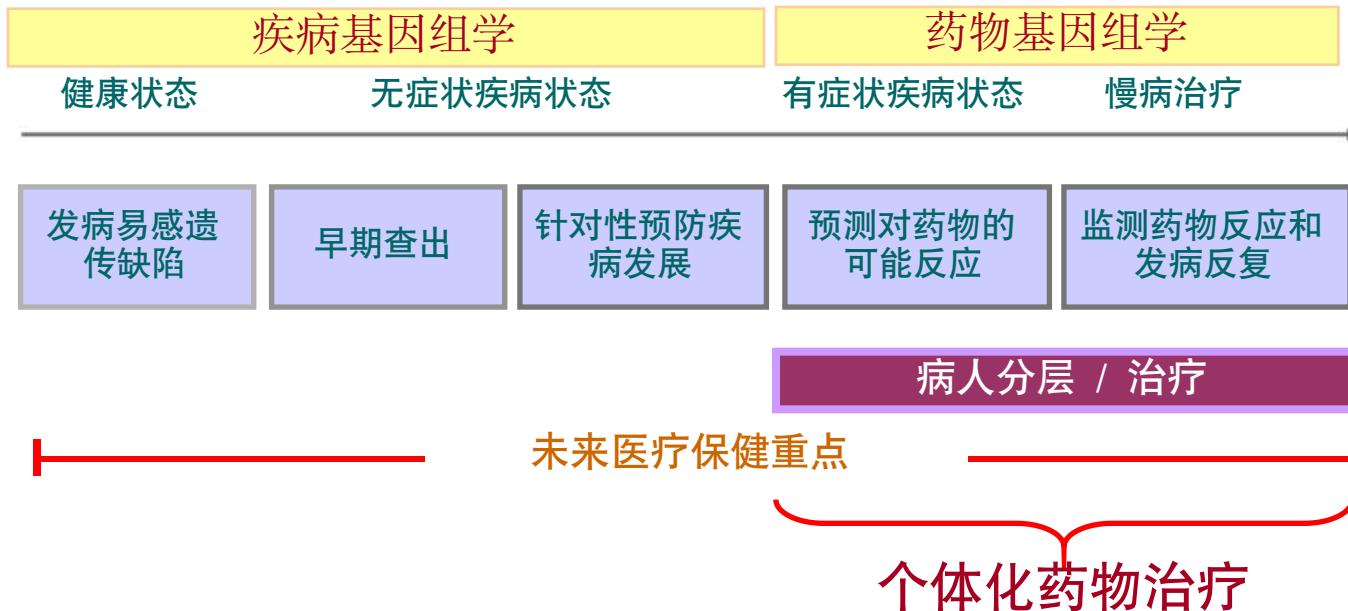




第二节 分子生物学技术 的临床应用

精准医疗

疾病的个体化治疗



精准医疗：是以**个体化医疗**为基础，应用**基因组学**、**蛋白质组学**等
相关技术，对于大样本人群和特定疾病类型进行生物标记物的分析
与鉴定，最终实现对于疾病和特定患者进行个体化精确治疗。

分子生物学技术的临床应用

- 遗传性疾病的基因诊断
- 肿瘤的基因诊断和个体化诊疗
- 感染性疾病的基因诊断
- 药物基因组学：耐药基因、药物个体化用药、疗效预测

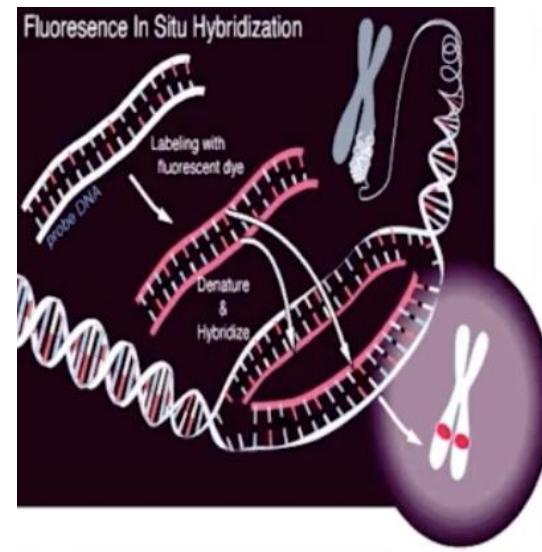




分子生物学技术在 遗传性疾病的应用

遗传性疾病的实验室检查

- 细胞遗传学检查：染色体显带技术与核型分析，
- 多重PCR技术：
- 荧光原位杂交：可对染色体异常部位进行精准定位
- 芯片技术：大规模筛查
- 测序技术：无创性产前基因诊断检测
- 辅助检查：血清标志物、影像学检查 筛查

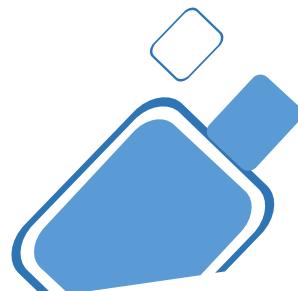
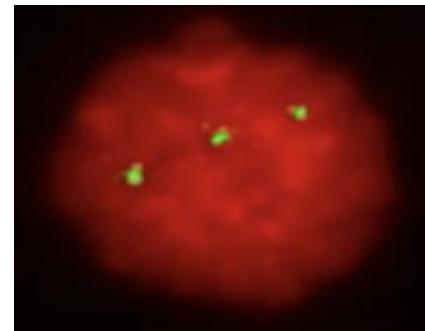
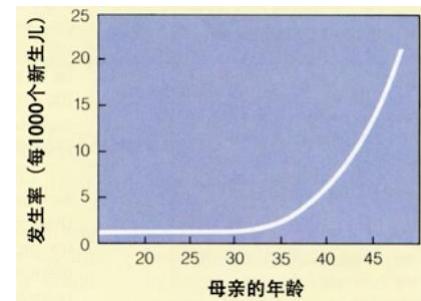
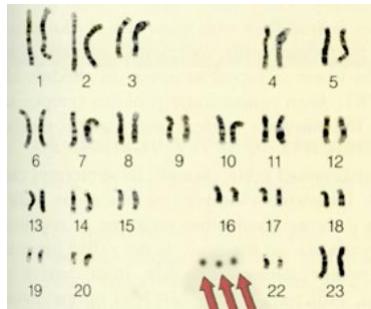


遗传性疾病的诊
断中如何选择不
同的检查方法？



唐氏综合症（21三体综合症）

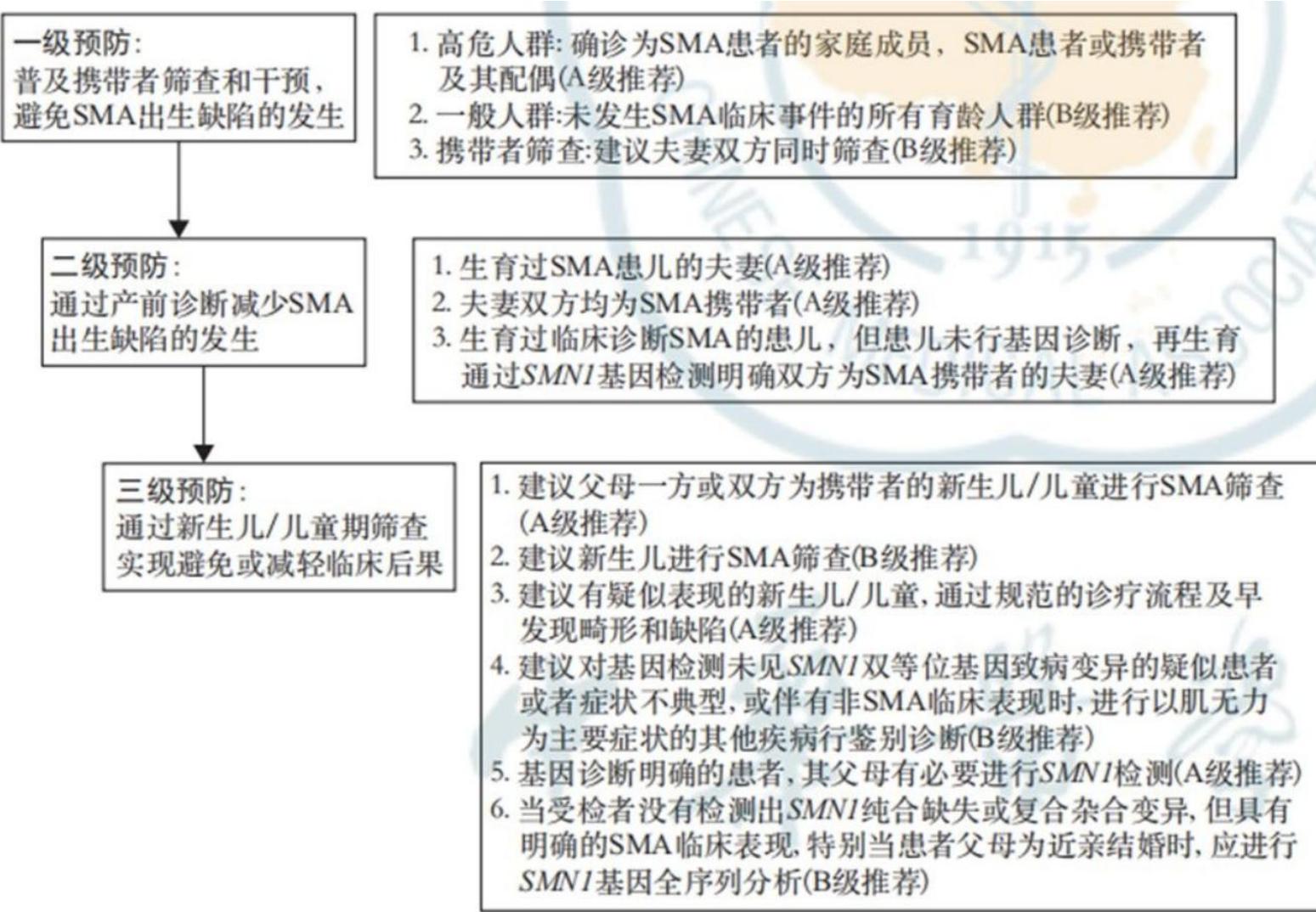
- 临床特征：智能落后、特殊面容和生长发育迟缓，并可伴有多发畸形
- 我国目前大约有60万以上的唐氏综合症患儿，
~27000例/年新生患儿
- 产前筛查：唐氏筛查、核酸检测



脊髓性肌萎缩症 (SMA)

- 是一组由下运动神经元变性引起的遗传性神经肌肉疾病，为常染色体隐性遗传病。
- 主要表现为进行性、对称性近端肌无力和肌萎缩。
- SMN1基因是SMA主要的致病基因，95%的SMA患者为SMN1基因纯合缺失所致。





- PCR、杂交、芯片、测序

脊髓性肌萎缩症中国三级预防指南 中华神经科杂志, 2023, 56(5): 476-484.

临床应用举例

王某某：女，33岁，三次不良孕产史

第一胎：女，脑室增宽、胎儿奢迫，出生后不久夭折

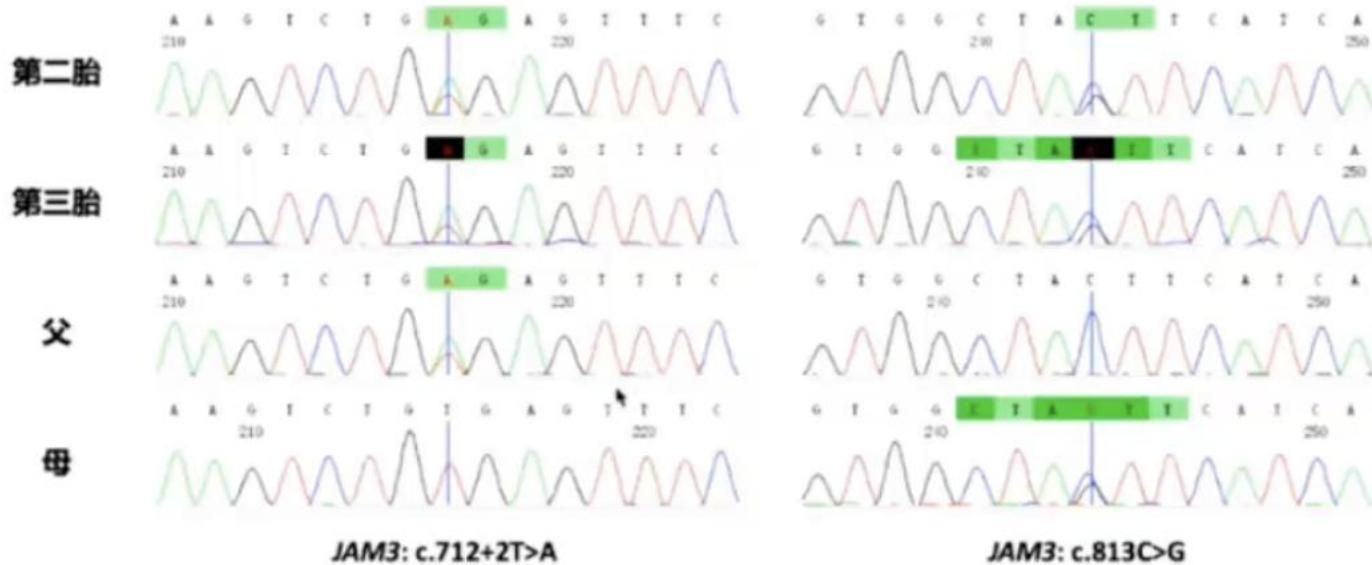
第二胎：女，胎儿双侧侧脑室旁出血、侧脑室及第三脑室内出血、脑室增宽，CMA未见明显异常

第三胎：男，胎儿侧脑室陈旧性出血、脑室增宽

浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科 董旻岳主任报道

家系分析

➤ 两个胎儿均存在*JAM3*: c.712+2T>A与c.813C>G复合杂合突变



诊断：胎儿颅内出血

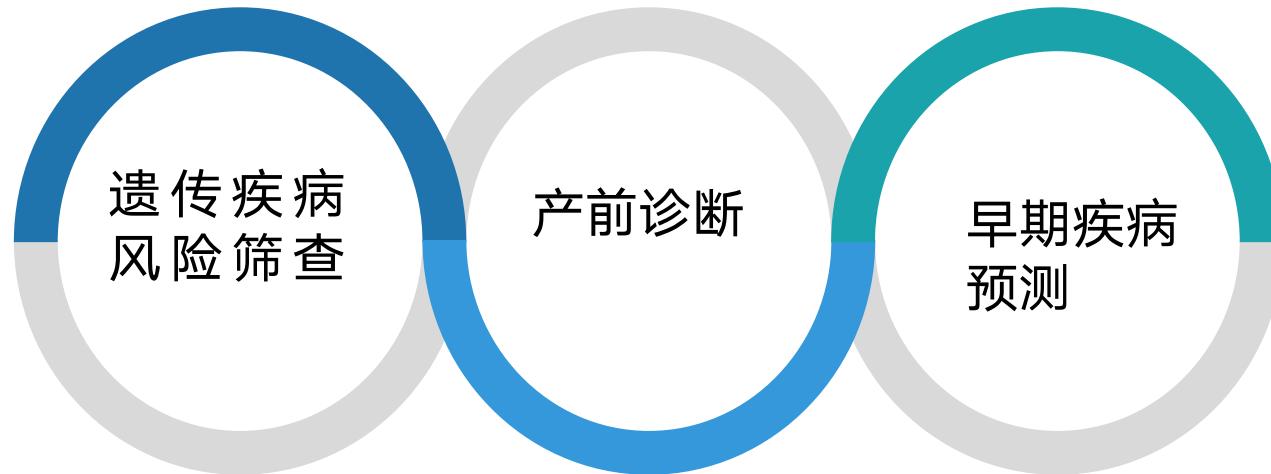
胎儿颅内出血

- 常染色体隐性（AR）遗传，致病基因是JAM3基因
- JAM3基因位于染色体11q25，为连接粘附分子（JAM）家族成员
- 该基因突变可导致一系列独特的表现，包括脑出血、室管膜下钙化、先天性白内障等，部分患儿还表现癫痫、肾脏异常，患儿出生后出现神经退行性变，导致婴儿期死亡

第三代试管婴儿技术



总结



基于分子诊断的遗传学应用





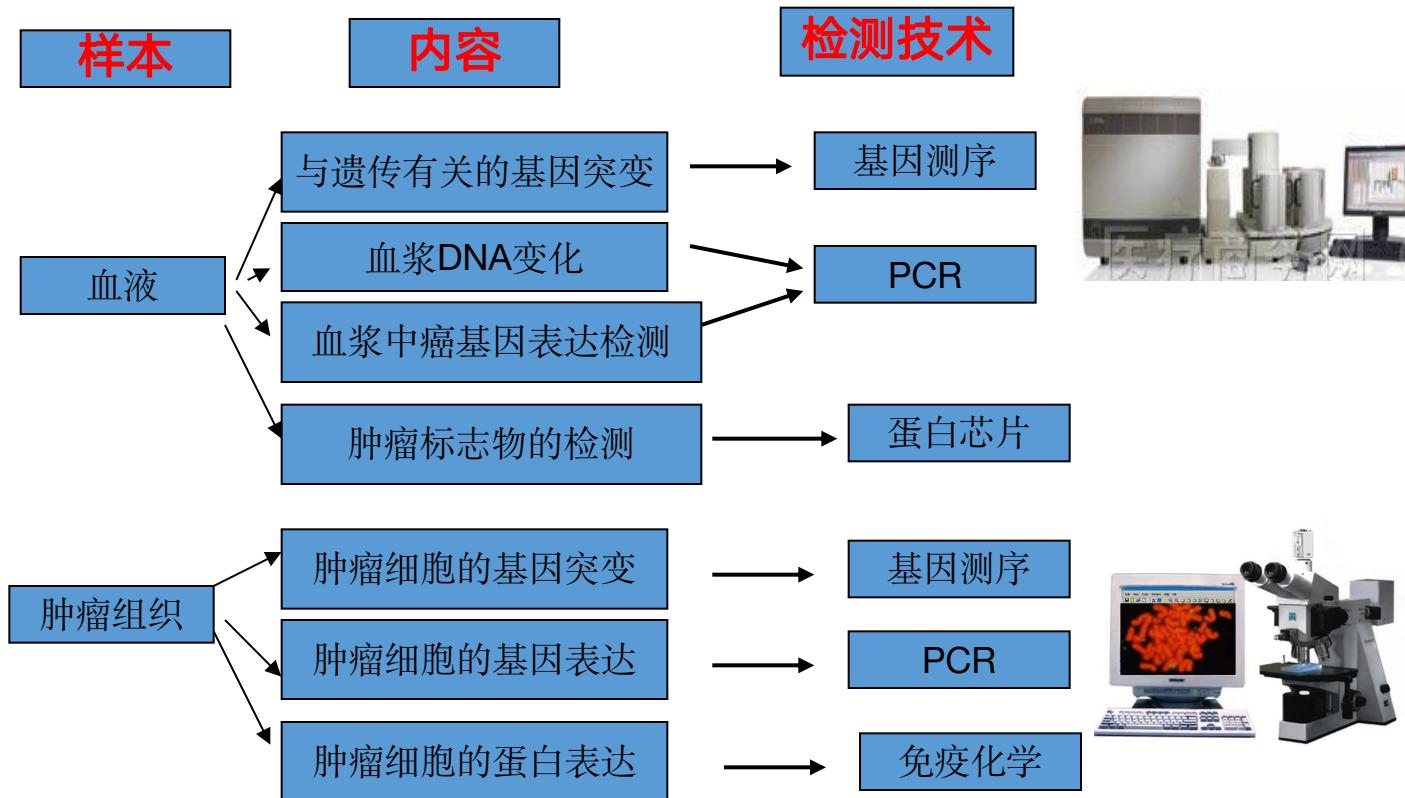
分子生物学技术在 肿瘤学中的应用

2022年中国恶性肿瘤发病情况

	男性	女性
癌症案例	253.39万	229.08万
发病率	212.67/10万	208.08/10万
死亡案例	162.93万	94.49万
死亡率	127.7/10万	68.67/10万
最常见癌症	肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌	

郑荣寿等, 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析, 中华肿瘤杂志, 2024年3期

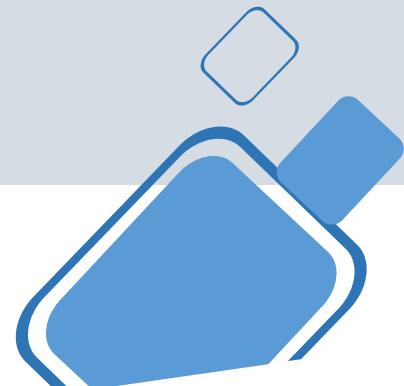
分子生物学技术在肿瘤学的应用——疾病预测、诊断、复发监测、治疗方案选择等等



分子诊断在乳腺癌中应用

- 乳腺癌新发病例数的快速增长，仅次于肺癌成为全球第二大癌症；在女性恶性肿瘤的发病率居第一位
- 乳腺癌是一种在生物学行为上、治疗反应及预后均有差异的异质性疾病
- 随着分子生物时代的进步与发展，乳腺癌研究逐渐发展到通过基因表达谱的分析对患者进行基因多维度层面的细胞分子分型，为其在临床治疗中制定个体化治疗方案及患者的预后指导提供了重要参考价值

2022年全球及中国乳腺癌流行病学特征分析



应用一：肿瘤预测



BRCA1/BRCA2基因与乳腺癌预测

- BRCA基因：是抑癌基因，在调解人体细胞的复制、修复细胞受损的DNA，维持细胞正常生长方面具有重要作用
- BRCA基因检测属于单基因检测，用于评估乳腺癌是否具有遗传性。
- 携带BRCA1突变的女性，一生中患乳腺癌的预期风险为50-80%，患卵巢癌的预期风险为24-40%；携带BRCA2突变的女性，一生中患乳腺癌的预期风险为40-70%，患卵巢癌的预期风险为11-18%。





不同基因与药物选择——个体化治疗

- BRCA用来评估乳腺癌患者对铂类药物和PARP抑制剂的敏感性，对于确定有胚系BRCA1/2 基因突变的患者,首选治疗方案为PARP 抑制剂。对于无胚系BRCA1/2突变的患者，则以化疗为主。
- 靶向治疗：常见靶点有HER2、PI3K等。HER2 阳性早期乳腺癌患者在辅助化疗的基础上联用曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗双靶方案，8年总生存期为92.7%。患者接受双靶方案治疗，无侵袭性疾病生存期的获益明确且能长期维持。



应用三：肿瘤复发预测



乳腺癌预后预测

- Oncotype DX 21基因检测：乳腺癌肿瘤基因表现检测是根据个人的肿瘤组织中不同基因的表现而评估乳腺癌复发风险及化疗疗效。报告中包含了一个介乎于0至100之间的复发指数，低风险指数（指数介乎0至10），代表乳癌复发率低，患者不容易从化疗中获益。高风险（ ≥ 26 ）患者推荐化疗。
- 28基因检测是我国台湾学者自主研发的，针对亚洲ER/PR阳性、HER2阴性早期乳腺癌患者的多基因检测技术，该技术检测了肿瘤组织中与乳腺癌相关的28个基因，同时考虑了肿瘤的大小、年龄、淋巴结状态、病理分级、有无脉管癌栓等临床指标进行综合的检测分析，最后得出患者局部复发和远处转移风险。



总结



肿瘤分子诊断的目的和意义





分子生物学技术在感 染性疾病中的应用



分子生物学技术在感染性疾病中的应用

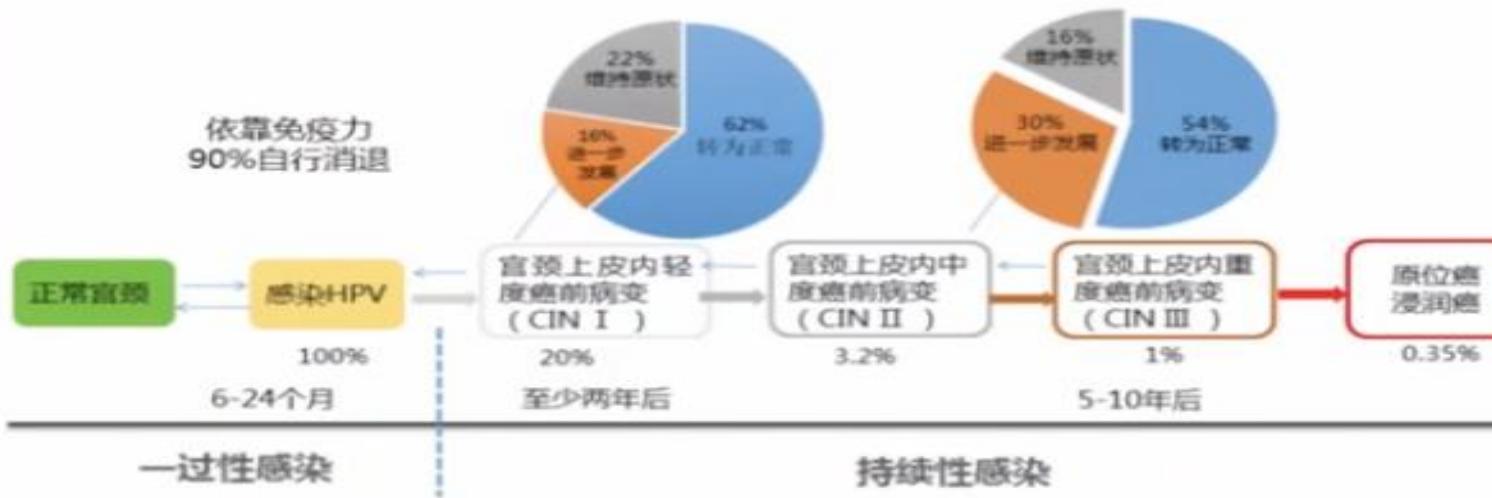
- 病原的诊断和鉴别诊断：结核
- 病原分型：HPV
- 病毒载量监测---个体化治疗的依据
- 疗效及预后标志：CMV
- 其他：病原感染中发生、发展各阶段



例一：HPV分型检测

- 99.7%的宫颈癌患者的病理样本中都能找到HPV病毒；
- 宫颈癌成为目前人类唯一明确病因的肿瘤--持续高危型HPV感染
- 宫颈癌是可以预防、治疗、治愈的

高危型HPV的持续感染→导致宫颈癌和癌前病变的发生



WHO 2030 《全球消除宫颈癌策略和行动计划》

2020年8月3日，第七十三届世界卫生大会上，正式通过了“加速消除作为公共卫生问题的宫颈癌的全球战略（2020-2030年）”取代“战略草案”，并制定了其相关2020-2030年目标和具体目标。



WHO : 2030

死亡率

减少30%的宫颈癌死亡率

筛查率

70%的女性在35-45岁至少
要接受一次高精度检测筛查

疫苗注射

90%的女孩在15岁前接
种HPV疫苗



- 2023年印发《加速消除宫颈癌行动计划(2023-2030年)》
- 中国宫颈癌筛查指南(2023、2025年)

2009-2020年接受宫颈癌筛查的35-64岁农村妇女1.2亿



HPV感染与宫颈癌筛查

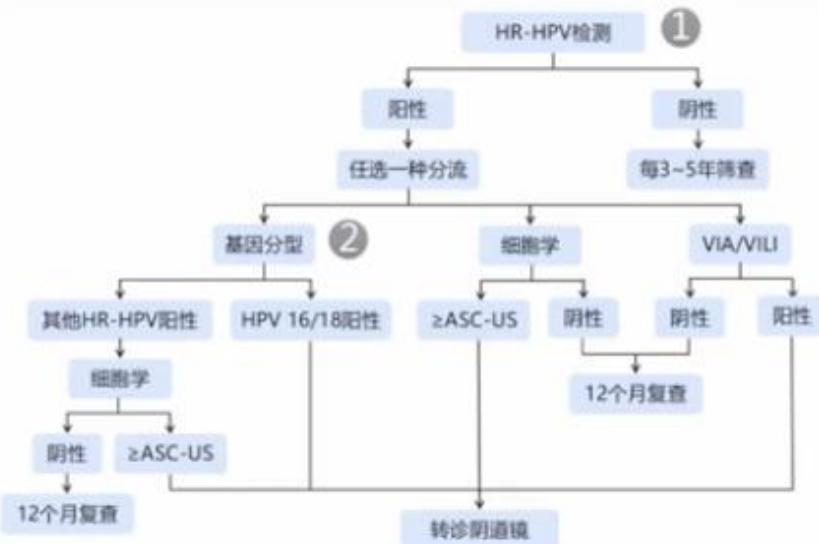
- 持续高危型HPV感染是宫颈癌的明确病因
- HPV可分为高危型、低危型，建议对 14 种高危 HPV 型别 (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)进行核酸检测
- 推荐首选使用核酸检测作为子宫颈癌的初筛方法
- 推荐不具备高危型 HPV 核酸检测件的地区可采用子宫颈细胞学检查，当条件成熟后,采用基于高危型 HPV 核酸检测的筛查方法
- 临床常用的HPV分型方法：实时荧光PCR

宫颈癌筛查方法的比较

筛查方法特性	细胞学	醋酸染色肉眼观察 (VIA)	HR-HPV检测技术
检测原理	观察子宫颈脱落细胞形态学改变	5%醋酸涂抹子宫颈，普通白炽光源下肉眼直接观察子宫颈上皮的染色反应	不同产品检测原理不同，如PCR荧光、杂交捕获、酶切信号放大、mRNA技术等
灵敏度和特异度 (检测 CIN2+)	灵敏度约53%~81% 特异度>90%	灵敏度约48%；特异度为90%	灵敏度约90%~97% 特异度为85%
结果可重复性	主观性较强，可重复性较差，取样、制片和诊断过程中影响因素繁多	主观性强，可重复性差，受医师诊断水平影响较大，不推荐用于绝经后妇女	较客观，可重复性好，受人为因素影响较小
检测形式	逐例检测	逐例检测	批量

其他方法：如甲基化检测、HPV 整合检测、免疫细胞化学染色技术以及人工智能(AI)技术等在筛查中有一定的应用前景但有待更多临床考证

《子宫颈癌综合防控指南》筛查新思路——提高初筛效率



① 可先用不分型HPV检测进行大规模高效初筛



- “15种高危型人乳头状瘤病毒核酸检测试剂盒”
- 1台PCR仪/2小时/完成96样本
- 单日可完成600-800样本
- 不可分型

② 再用HPV分型检测进行分流及异常管理

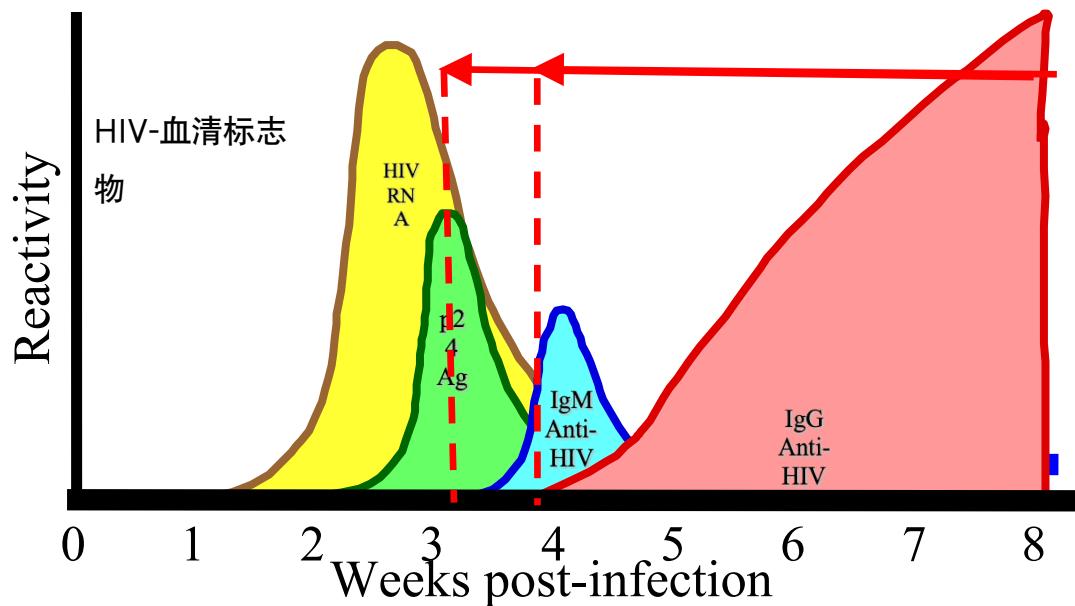


- “高危型人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒”
- 1台PCR仪/2小时/完成24样本
- 可具体分型

例二：荧光PCR检测与感染性疾病早期诊断

HIV : 4-8w from infection to antibody production
(22 days) -- 11 days

- 核酸检测：窗口期约11天
- HIV Ab检测：窗口期约22天
- HIV Ag或HIV Ag/Ab联合检测：窗口期约16天



例三：结核分枝杆菌PCR方法与痰涂片及TB培养的比较



细菌培养



培养“金标准”：周期太长（4-8W）

血清学诊断：

- 接种BCG可出现阳性；
- 交叉反应，假阳性；
- 不能区分活动性结核病和治愈后留下损伤灶的病人；



实时荧光PCR检测

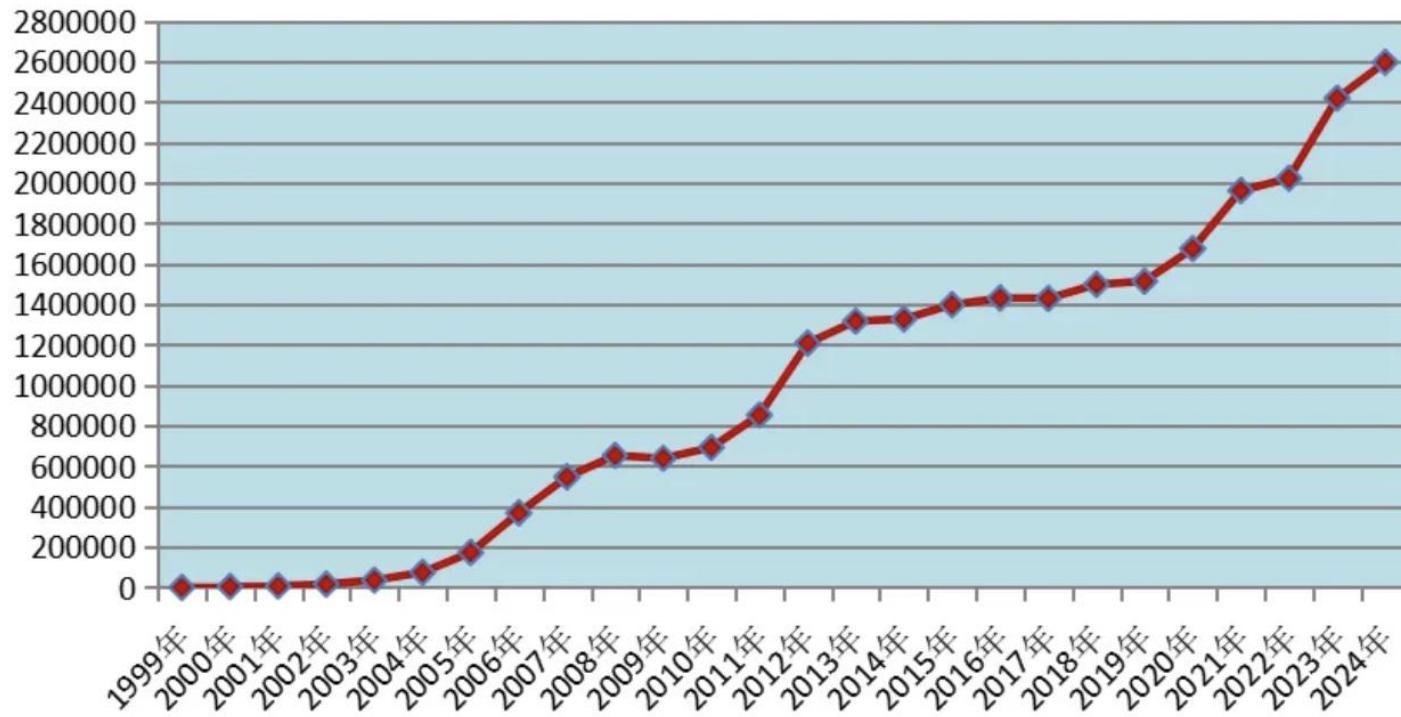
- 能稳定检测TB-DNA，灵敏度高，特异性强
- 早期、快速、准确诊断结核病，并可根据标本来源定位





分子生物学技术在药物 基因组学中的应用

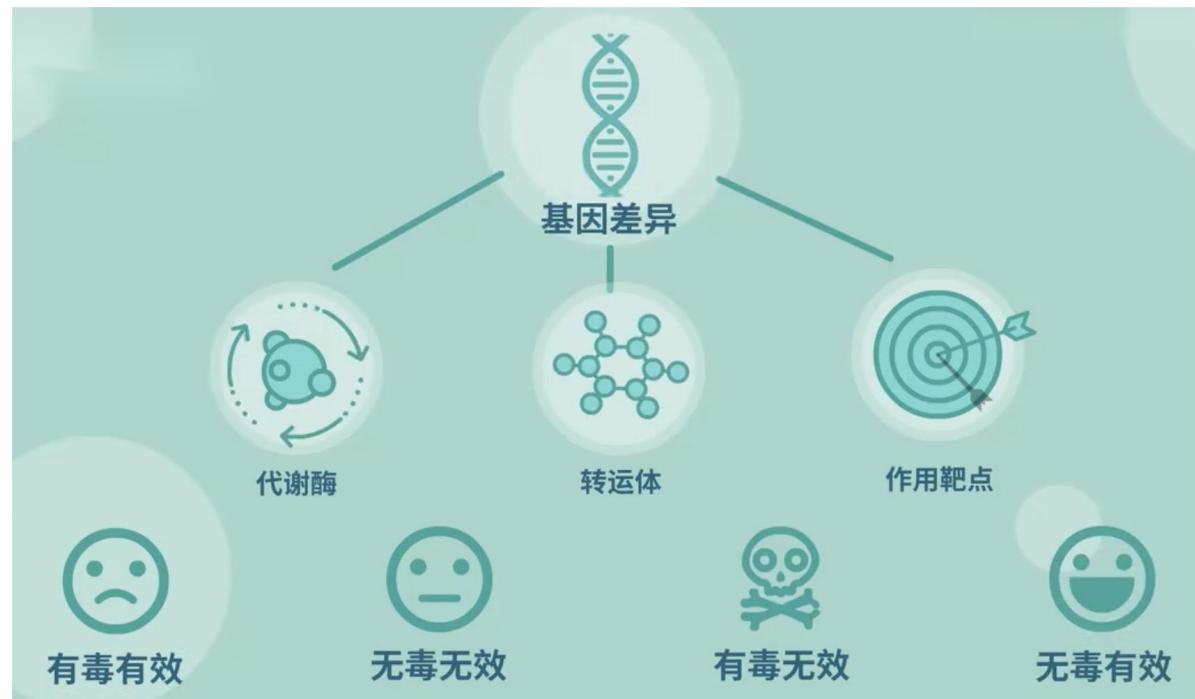
- 2024年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》259.7万份。
- 1999年至2024年，全国药品不良反应监测网络累计收到《药品不良反应/事件报告表》2,587.2万份



1999年-2024年全国药品不良反应报告数

药物基因检测的临床意义

- 有利于给药方案个体化：确定药物效果和剂量
- 减少药物不良反应：
- 进行临床药代动力学和药效学的研究，探讨新药的给药方案
- 节省患者治疗时间，提高治疗成功率，有效减少药品的无效使用
- 降低治疗费用



[首页](#)[工作动态](#)[政策文件](#)[关于我们](#)

政策文件

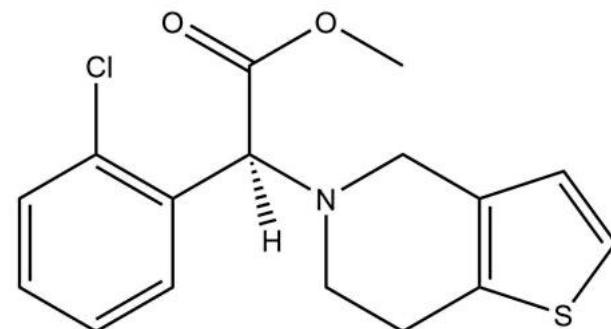
国家卫生计生委关于印发医疗机构临床检验项目目录（2013年版）的通知

A	
1487	家族性乳腺癌基因突变检测
1488	多发性内分泌腺瘤RET基因突变检测
1489	遗传性非息肉性大肠癌基因突变检测
1490	遗传性大肠癌微卫星不稳定性检测
1491	4、用药指导的分子生物学检验
1492	化学药物用药指导的基因检测
1493	CYP2C19基因多态性检测
1494	CYP2C9和VKORC1基因多态性检测
1495	MTHFR (C677T) 基因检测
1496	CYP2D6*10、CYP2C9*3、ADRB1(1165G>C)、AGTR1(1166A>C)、ACE(I/D)检测
1497	乙型肝炎耐药基因检测
1498	结核分枝杆菌耐药基因检测
1499	万古霉素耐药基因检测
1500	耐甲氧西林葡萄球菌耐药基因检测
1501	病原体用药指导的基因检测
1502	5、其它
1503	载脂蛋白E基因分型
1504	亲子鉴定的基因分型检查
1505	人类SRY基因检测
1506	ABO血型核酸扩增定性检测



氯吡格雷的基因检测

- 氯吡格雷：分子式为C₁₆H₁₆ClNO₂S，是抑制血小板聚集的药物。用于预防和治疗因血小板高聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病，如近期发作的脑卒中、心肌梗死和确诊的外周动脉疾病。商品名：波立维、泰嘉
- 波立维主要依赖于CYP2C19代谢生成活性代谢产物，发挥抗血小板疗效。
研究显示，CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抵抗显著关联
- 2010年3月，美国FDA建议患者服用波立维前检测CYP2C19基因



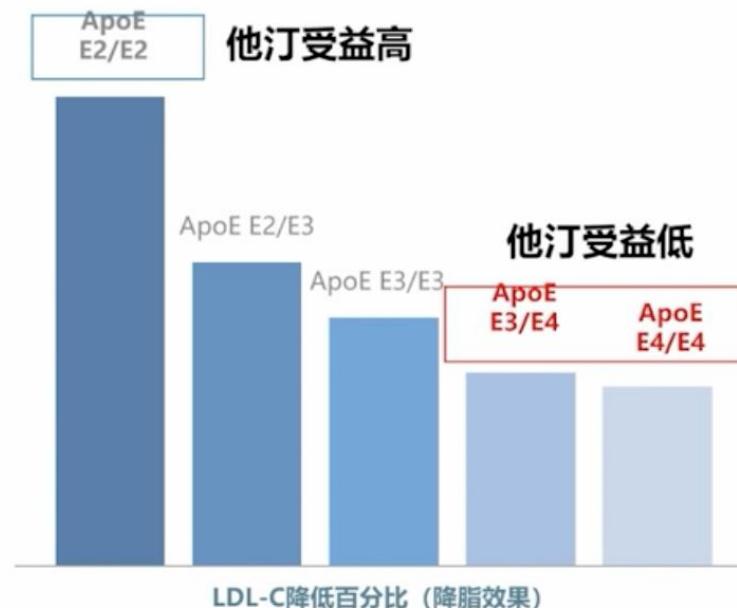
氯吡格雷与CYP2C19基因型的临床意义

代谢型	基因型	临床意义及用药指南
快代谢	*1/*1	血小板抑制作用正常，使用正常剂量
中代谢	*1/*2	血小板抑制作用降低，心血管事件风险增大，尽可能避免使用标准剂量氯吡格雷（75mg/d），增加药物剂量或换药
	*1/*3	
	*2/*17	
	*3/*17	
慢代谢	*2/*2	血小板抑制作用显著降低，心血管事件风险显著增大，易发生氯吡格雷抵抗事件，避免使用氯吡格雷
	*2/*3	
	*3/*3	

APOE基因检测用于疾病预测和用药指导

APOE与他汀有效性

载脂蛋白	E4		E3		E2	
基因型	E4/E4	E4/E3	E4/E2	E3/E3	E3/E2	E2/E2
老年痴呆	风险高，早期诊断指标		正常疾病风险		风险低	
脑梗塞	风险高		正常疾病风险		风险低	
冠心病	风险高		正常疾病风险		风险低	
糖尿病	风险高		正常疾病风险		风险低	
黄斑变性	风险低		正常		风险高	



APOE不同基因型患病风险性

APOE与阿尔茨海默症

ApoE E4基因是AD主要风险因素

➤ 未患阿尔兹海默症患者（预防）：发病率高、年轻化

➤ 早期阿尔兹海默症患者：进展快

➤ 已确诊阿尔兹海默症患者：预测APOE4家族性遗传，评估自身病程

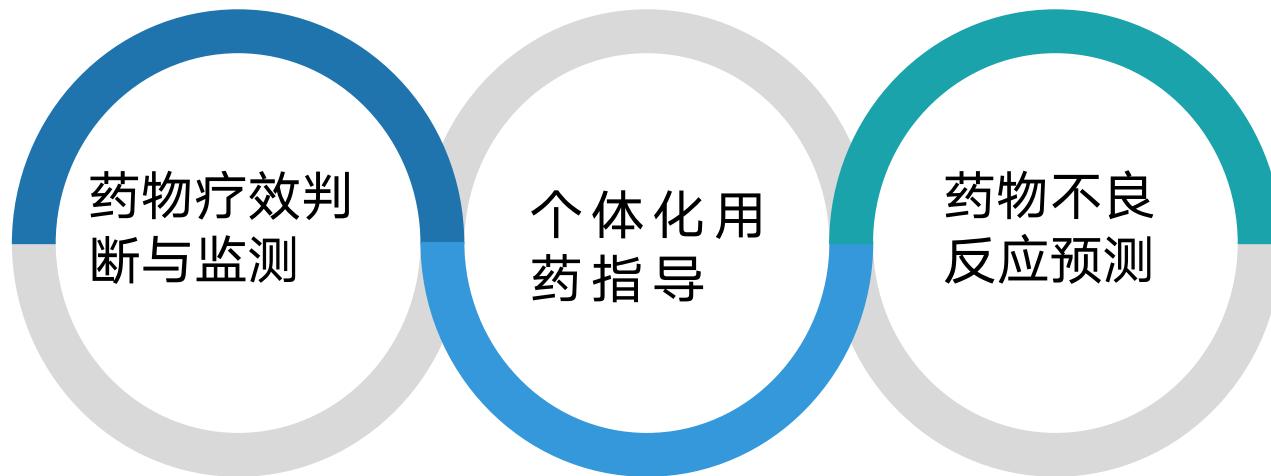
➤ 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南

➤ 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020年版）

➤ 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识（2021）



总结



基于分子诊断的药物组学应用

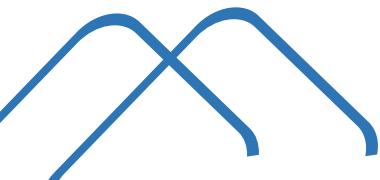


总结

分子生物学技术的临床应用

- 疾病的诊断
 - 感染性疾病诊断
 - 肿瘤性疾病诊断
 - 遗传性疾病诊断
 - 组织配型和器官移植
- 基因治疗
- 基因工程产品
 - 转基因植物
 - 转基因动物
 - 基因工程药物和疫苗

用途广泛
功能强大



謝謝