

Awareness research report of hematological disease gene detection in the clinical application

Chun-fei Jiang, Mei Liu, Na Wei, Fang Wang, Yang Zhang, Xue Chen, Wen Teng, Hong-xing Liu
Hebei Yanda Ludaopei hospital, Pathology & Laboratory Medicine Division, Hebei, Langfangsanhe, China

Received: Dec 13, 2016

Accepted: Dec 26, 2016

Published: Dec 27, 2016

DOI: 10.14725/gjcr.v3n2a1659

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjcr.v3n2a1659>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Objective: To investigate the cognition of the medical workers on hematological disease gene detection in the clinical application. **Methods:** We investigated 371 scholars participating in the "Third Ludaopei Hematology Forum" through WeChat. Investigation contents include the basic information of respondents, work habits and their views on gene testing in clinical application. **Results:** The age of the respondents are mainly less than 40 years old. Genetic testing finds wide application in the tertiary hospitals and high level of specialized hospitals. 32.36% of respondents believe that genetic testing cost is the main factor restricting the clinical application; 68.2% respondents can tolerate the fact that report is issued at 5-10 working days. For gene mutations report, 49.1% clinical doctors think the results are too complicated. **Conclusion:** Genetic testing in clinical diagnosis has been more widely applied, especially for the tertiary hospitals and high level of specialized hospitals. The cost, time and the fewness of clinical testing programs which are clinically significant, are the main factors which restricted the clinical application of genetic testing. Most clinicians hope that genetic testing report will be issued at 5-10 working days, and deem that the results are too complicated.

Key words

Hematology; Oncology; Molecular diagnosis; Gene detection

血液病基因检测临床应用的认知程度调研报告

姜春菲, 刘梅, 魏娜, 王芳, 张阳, 陈雪, 滕文, 刘红星

河北燕达陆道培医院病理和检验医学科, 河北廊坊, 中国

通讯作者: 刘红星, Email: lhongxing@outlook.com

【摘要】目的 探讨医务工作者对血液病基因检测临床应用的认知程度。方法 对参加“第三届陆道培血液病高峰论坛”的371名学者进行了以微信为平台的调查研究, 调查内容涉及被调查者的基本信息、工作习惯以及他们对基因检测临床应用多方面的观点。结果 调查对象的年龄主要分布在40岁以下, 基因检测在三甲医院或高水平专科医院内应用的频度较高, 有32.36%被调查者认为费用过高是基因检测临床应用最主要的制约因素, 68.2%调查对象可以容忍报告在5-10个工作日内出具, 对于基因突变报告有49.1%临床医生认为报告结果太复杂。结论 基因检测已经在临床诊断方面得到较为广泛的应用, 尤其是三甲医院和高水平专科医院, 费用、有明确临床意义的临床检测项目较少及时间是基因检测临床应用的主要制约因素, 大部分临床医生希望基因检测报告可以在5-10个工作日内出具, 并且认为报告结果太复杂。

【关键词】血液病; 肿瘤; 分子诊断; 基因检测

2015年“精准医疗”成为全球热门话题。同年3月, 我国科技部召开国家首次精准医学战略专家会议, 提出了中国精准医疗计划。目前, 精准医疗更多地集中在人类对恶性肿瘤的早期诊断和治疗上, 基于个体基因检测的肿瘤个体差异化治疗成为重要趋势^[1]。据世界卫生组织发布的《全球癌症报告2014》显示, 2012年中国新增307万癌症患者并造成约220万人死亡, 分别占全球总量的21.9%和26.8%^[2]。国内在早期癌

症诊断、治疗方面总体仍落后于发达国家。很多患者在发现癌症之时已经到了晚期，错失了治疗的最佳时机，提高我国肿瘤早期诊断和精准医疗技术迫在眉睫^[3]。

精准医疗必然是未来医学发展的主要模式，而其中分子诊断技术是实现精准医疗的关键^[4]。分子诊断技术是利用 PCR 等分子生物学方法对人类及病原体的各类遗传物质进行检测，以实现各类相关疾病在分子水平的诊断。自液相杂交技术诞生以来，分子诊断技术已经历了 50 年的发展历程^[5]。分子诊断技术的特异性和灵敏度很高，不仅能对疾病的早期作出确切诊断，也能确定个体对疾病的易感性，判别致病基因的携带者，并对疾病的分期、分型、疗效检测和预后作出判断^[6-10]，尤其在血液病的诊断中发挥越来越重要的作用。

目前针对血液病中的基因检测临床应用的现状未见报道，为了解医务工作者总体对血液病基因检测临床应用的认知程度以及更好的实现分子诊断技术在血液病诊治方面的应用价值，我们借助举办血液病高峰论坛的机会进行了相关的调研工作。

1 对象与方法

1.1 调查对象 本次调查研究的对象是于 2015 年 6 月 26 日至 27 日在北京主办的“第三届陆道培血液病高峰论坛”的 371 名与会人员。

1.2 调查方法 本次研究采取的是问卷调查法，问卷以微信形式发放。问卷全部为客观选择题。调查对象均以自愿原则参加调查。调查研究的内容包括不同年龄段、学历、职称人群对基因检测的临床应用频度，经常用到的基因检测类型，对基因检测临床应用限制因素的看法，对基因检测结果等待时间的期望值，对基因知识的认知程度以及提高自身医学知识的途径等。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS 13.0 软件进行了统计分析，计数资料以百分比表示，组间比较用 t 检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象基本信息 调查对象的年龄主要集中在 40 岁以下，占比为 81%（图 1）。本科及以上学历比率占到 90%，其中研究生比率占到 45%，整体被调查者学历及知识水平较高（图 2）。被调查者大多为医务工作者，占比为 97%，其中还有约 3% 血液病患者及家属（图 3）。其中 64% 医务工作者供职于三级甲等医院或高水平专科医院（图 4），44.38% 具有中级以上职称，超过 60% 被调查者经常通过学术会议或互联网补充自己的医学知识。

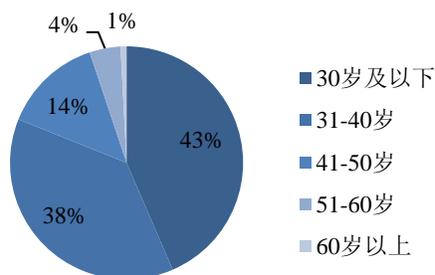


图 1 调查对象年龄分布

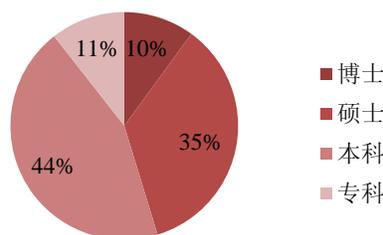


图 2 调查对象学历分布

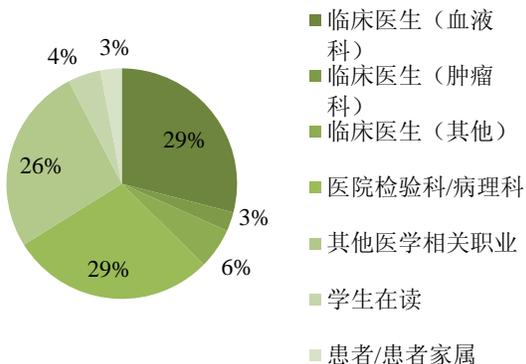


图3 调查对象职业分布

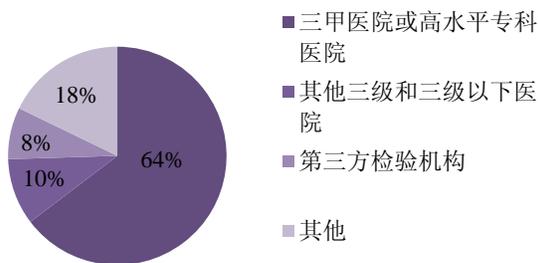


图4 调查对象来源分布

2.2 调查对象对基因的认识 调查显示，大部分调查对象对基因知识有一定的了解。将近 50% 的调查对象认为人类基因组中有超过 10 万个基因，约 80% 认为“正常人”携带遗传病相关基因突变，而认为“正常人”体内也会不时产生肿瘤基因突变的达 90%，并且多数人认为生活环境和先天遗传因素为主要发病原因。如果费用不成问题，82.67%会为自己或家人做全基因组测序，以及早预防疾病的发生或指导优生优育。

2.3 基因检测在临床实践中的应用现状 此次调查结果显示，有接近 90%的医务工作者会在临床中用到基因检测，他们经常用到的基因检测类型有肿瘤融合基因单项检测、肿瘤融合基因筛查、肿瘤基因突变单项检测、肿瘤基因突变筛查和遗传病基因突变检测。由图 5 可知，基因检测在三甲医院或高水平专科医院和第三方检验机构内应用的频度较高，与其他三级和三级以下医院比较，两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)。不难看出，对于高水平的医院更加注重检验水平的发展及个体化医疗。

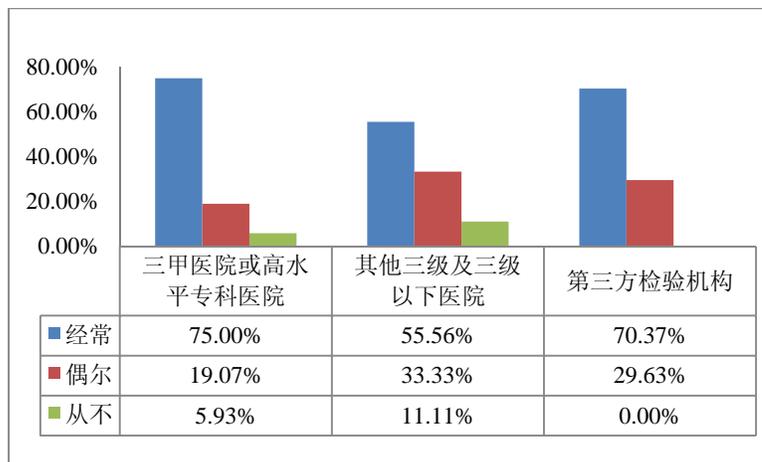


图5 不同机构人员基因检测应用频度比较

基因检测应用于临床存在一些制约因素，包括费用过高、耗时较长、可读性低等。常见的高通量测序仪器，如 Illumina 和 Applied Biosystems Proton 等系统的购置需要耗费上百万人民币，较高端的 HeliScope 系统甚至需要高达七百万人民币的安装成本^[11,12]。调查显示，有 32.36% 被调查者认为费用过高是基因检测临床应用最主要的制约因素，其次为有明确意义的基因检测项目太少占 26.90%，报告时间太长占

16.11%，不了解检测项目的意义，无法解释检测结果的占 15.81%，而 8.78%认为可读性差是制约因素。调查还显示，一些医院受技术水平限制而不能进行基因检测时，这些医院的医生会首选高水平专科医院或第三方检测机构代为检测。

2.4 基因检测在临床实践中的应用反馈 基因检测属于较为复杂的诊断技术，所以耗时长是其特点之一。调查显示，23% 被调查者希望基因检测报告可以在 3 个工作日内出具，50.8% 可以容忍报告在 5 个工作日内出具，17.4% 可以容忍在 10 个工作日内看到基因检测结果，3%可以为基因检测报告等待 1 个月的时间（图 6）。对于已经拿到的基因突变报告，有 49.1%临床医生认为报告太复杂，不容易理解，这其中血液、肿瘤和病理科占比较高，有 30.8%医生对基因检测报告非常满意（图 7）。

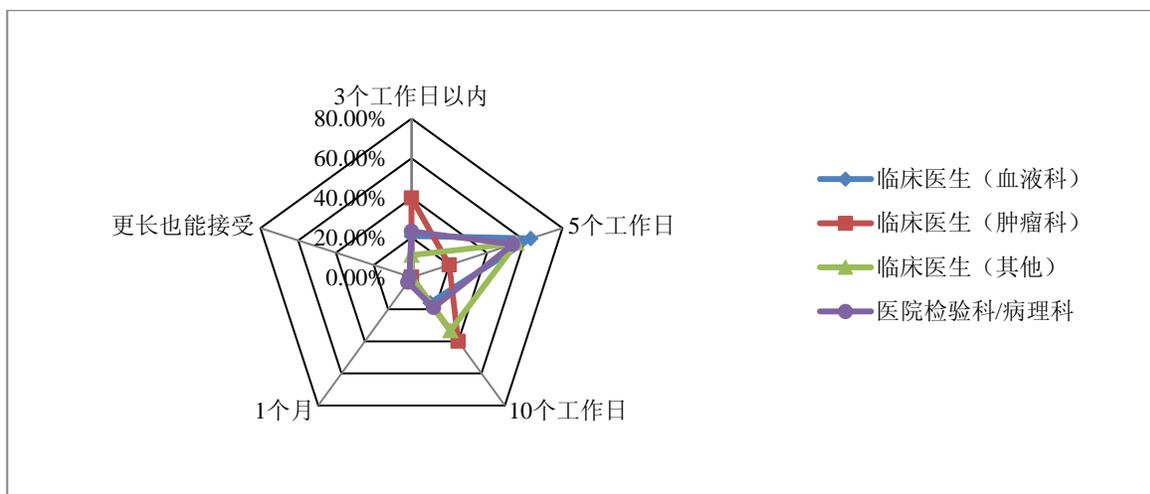


图 6 临床医生对不同报告时间的容忍程度

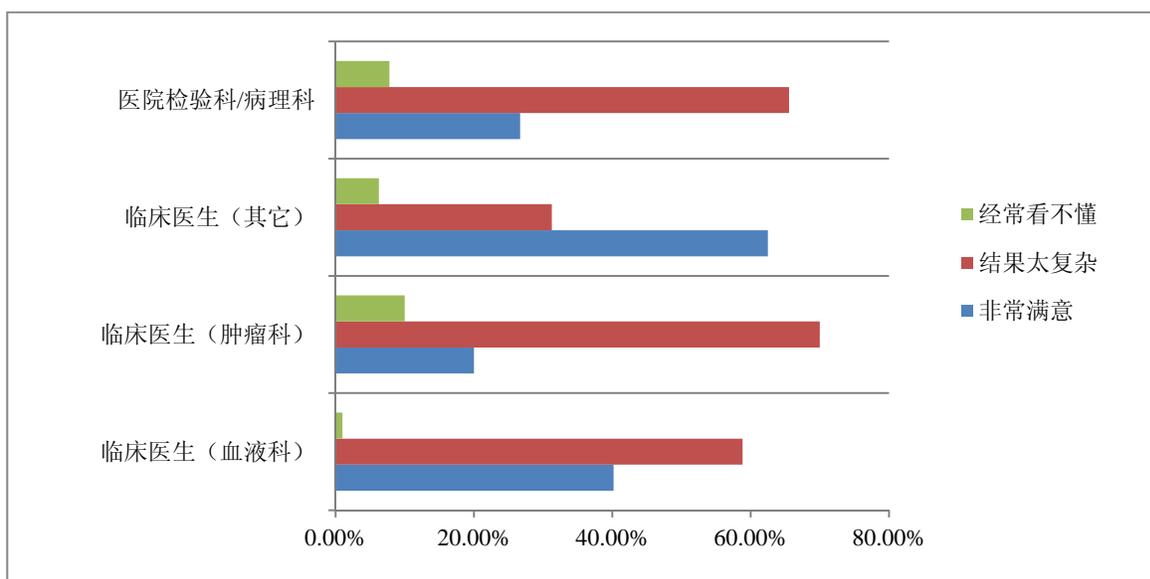


图 7 临床医生对基因突变报告的各种评价所占比例

3 讨论

据调查显示,我国白血病发病率已达到 5.68/10 万(男性 6.35/10 万,女性 4.99/10 万),占全部恶性肿瘤发病总量的 1.99%^[13]。传统的血细胞形态学检查提供了白血病的基本分类方法,但经常遇到鉴别诊断困难的问题,而且在预后分层等方面具有很大的局限性^[14]。随着近几十年来基因研究的进展,越来越多在白血病和其他血液病中具有明确临床意义的基因突变被鉴定^[15,16]。

本文调查结果显示费用高为基因检测临床应用的主要制约因素之一。石磊等人对杭州三级医院开展基因检测服务困难因素进行调查,其中患者经济水平难以承受占 15.8%^[17]。李金涛等人报道,影响居民不选择基因检测服务的其他因素中最主要的为费用高^[18],以上报道与本文调查结果相符。可见,费用过高仍是限制基因检测临床应用的主要因素。

李金涛等人报道居民容易接受的基因检测知识宣传途径,其中占比最高为医生建议(63.3%)、其次为社区宣传栏(29.6%)、广播电视(29.2%)等^[19],石磊等人调查医院开展基因检测服务困难因素,其中医务人员对基因检测认识不够占 31.6%^[17]。可见,及时更新医务工作者的基因检测知识是有必要的,根据调研结果我们建议可以通过学术会议或者生物医学数据库来普及基因检测知识,以提高临床医生对基因检测的认知,促进基因检测的临床应用。本文显示医生会首选高水平专科医院或第三方检测机构进行基因检测。李金涛等人研究,居民对基因检测服务所信赖的检测机构首选医院和疾病预防控制中心^[18]。可见,对于医院信赖程度较高。

本文针对血液病的基因检测在临床中的应用进行研究,可以得出结论,基因检测在血液病中应用频度很高,尤其在三甲医院和高水平专科医院得到了广泛的临床应用。费用、有明确意义的基因检测项目及时间成本是基因检测临床应用的主要制约因素。大部分临床医生希望基因检测报告可以在 5-10 个工作日内出具,且大部分医生认为报告结果太复杂,不易理解。以上因素为基因检测应用于血液病中需要解决的问题。随着分子诊断技术不断的发展,其临床应用会更具有时效性。而随着实验仪器的更新换代和政府的大力支持,基因检测会更加大众化。实现对患者的精准治疗。对于血液病的复杂性、隐匿性等特点,分子诊断技术在血液病中的应用,具有更重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] Moorcraft SY,Smyth EC,Cunningham D,etal.The role of personalized medicine in metastatic colorectal cancer:an evolving landscape[J].Therap Adv Gastroenterol,2013,6(5):381-395.
<https://doi.org/10.1177/1756283X13491797>
- [2] Stewart BW,Wild CW.WORLD CANCER REPORT 2014[R].ISBN-13 (PDF) 978-92-832-0443-5.
- [3] 潘钢火,鲁晓明.中国癌症分布以及影响因素的研究进展[J].首都师范大学学报,2016,37(1):56-60.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1004-9398.2016.01.012>.
- [4] 李艳,徐万州.检验科应该抓住临床分子诊断及个体化医疗的发展机遇[J].中华检验医学杂志,2013,36(2):100-104.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.02.002>.
- [5] 吴之源,张晨,关明.分子诊断常用技术 50 年的沿革与进步[J]. 检验医学,2014,29(03):202-208.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-8640.2014.03.002>.
- [6] 姜淑芳.PCR 在恶性血液病分子检测中的应用[J].实用医药杂志,2002,19(11):872-873.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1671-4008.2002.11.050>.
- [7] Devers PL,Cronister A,Ormond KE,et al.Noninvasive prenatal testing / noninvasive prenatal diagnosis:the position of the National Society of Genetic Counselors[J].J Genet Couns,2013, 22(3):291-295.
<https://doi.org/10.1007/s10897-012-9564-0>
- [8] Johnson EG,Horne BD,Carlquist JF,et al.Genotype-based dosing algorithms for warfarin therapy:data review and recommendations. [J].Mol Diagn Ther,2011,15(5):255-264.
<https://doi.org/10.1007/BF03256417>

- [9] Rafael R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EORTC): a multicenter, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):239-246.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
- [10] 马亮, 钟明华, 丰岱荣, 等. 变性 PAGE 检测急性髓系白血病 *flt3* 基因突变及其临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(6): 1386-1389.
- [11] 林凯容, 杨学习, 吴英松, 李明, 杨志慧. 基于 Ion Torrent 测序平台技术的肿瘤基因检测及临床应用 [J]. *广东医学*, 2016, 37(4):481-484.
- [12] 高超, 沈鉴东, 崔毓桂. 二代测序技术与临床应用 [J]. *国际生殖健康 / 计划生育杂志*, 2014, 33(3):154-156.
- [13] 刘玉琴, 赵凤菊, 陈万青, 陈莉莉, 张小栋, 张思维, 郑荣寿. 中国 2009 年白血病发病和死亡资料分析 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(07):528-534.
<http://dx.doi.org/10.11735/j.issn.1004-0242.2013.07.A003>.
- [14] 陈雪梅. 血细胞形态学观察对常见血液病诊断的意义分析 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(36):100-102.
- [15] Bolli N, Manes N, Mckerrell T, et al. Characterization of gene mutations and copy number changes in acute myeloid leukemia using a rapid target enrichment protocol [J]. *Haematologica*, 2015, 100(2):214-222.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2014.113381>
- [16] Mullighan CG. Genome sequencing of lymphoid malignancies [J]. *Blood*, 2013, 122(24):3899-3907.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-460311>
- [17] 石磊. 杭州市三级医院基因检测服务现状及对策研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2012.
- [18] 李金涛. 基因检测在社区卫生服务中应用的可行性研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2010.
- [19] 李金涛, 杨磊, 谭晓华, 等. 杭州市下城区社区居民对个体化医疗服务的需求意愿及其影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(11):3559-3561.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2010.31.028>.