

基因排序 應用病症

養和於○五年引入第一代基因分析系統（Sanger Sequencing），處理多種癌症基因指標分析，至今年十一月再引入第二代基因排序系統，能同時進行五個基因排序，所需時間及原料都大為縮減，以乳癌為例，昔日一個樣本進行BRCA1及BRCA2兩個基因排序，需時四個月，新一代則四十八個樣本進行三個基因排序，只需一個半月。

基因排序除用作癌症治療，亦用辨別病毒身份，假若今天有一種全新的病毒出現，該系統都能夠找出其基因圖譜，助科研人員研製對付病毒的藥物或疫苗。

現時檢測的癌病基因，有以下多種：

- 與大腸癌及肺癌有關的基因突變：EGFR、KRAS、BRAF
- 與乳癌有關的基因突變：BRCA1、BRCA2
- 與急性骨髓性白血病有關的基因突變：NPM1、FLT3、CEBPA等十多個。

▼ 中國人的乳癌基因BRCA1，在第十七對染色體出現基因突變。



同，就像乳癌基因BRCA1及BRCA2，就證實並不是百分百相同。故馬醫生認為要準確抽出兇手，必須先

► 部分肌肉萎縮症屬遺傳性病，醫生曾在有懷疑時轉介做基因檢定，幫助斷症以幫助日後治療。



Patricia心中謎團，釋除疑慮呢？

馬紹鈞醫生說，每一種遺傳病都有獨特的基因圖譜，但同

一種基因，東方人的圖

譜與西方人不一定相

同，就像乳癌基因

BRCA1及BRCA2，就證實並不是百分百相

同。故馬醫生認為要準確抽出兇手，必須先

準確抽樣 確認基因

取得可靠樣本，他建議抽取Patricia家族中已發病成員的血液樣本進行基因排序，找出基因缺損後再與她的基因核對。結果妹妹的一對雙生兒願意提供血液樣本。

進行基因排序是一項相當大

的工程，例如杜氏持續性肌肉萎縮

症的基因就有七十九段外顯子，任

何一段出錯都會引致病症，故需要

由頭排起，從第一段排至第七十九

段，上一代排序技術需時數月。幸

好在新一代基因排序系統協助下，

運作時間大大縮短，而排序至第

十一段已發現基因缺損，之後再為

Patricia進行基因排序及核對，結果證實她真的是疾病基因攜帶者。

避過惡疾。以下兩位人士，都透過基因排序找出家族性遺傳病，及早找出應變良策！

撰文：陳旭英 攝影：張文智 設計：陳承峰



三

十六歲的Patricia即將與男友結婚，並打算生育小孩，然而她家族有多位成員有肌肉萎縮症，包括一位在年幼發病、十六歲便去世的舅舅，及妹妹一對雙生兒，她很擔心自己會否有此遺傳病，而日後生育小孩，亦不知會否將疾病傳給他或她。正在忐忑之際，朋友建議她求教醫生，查證是否有遺傳病。

於是，她到養和骨科中心求診及尋求意見，經醫生研究她的家族病史後，懷疑他們患的是一種常見遺傳病，稱為「杜氏持續性肌肉萎縮症」(Duchenne Muscular Dystrophy, 簡稱DMD)，患者通常在年幼時發病，肌肉漸漸變得無力，而大約到了十五歲便無法行走甚至站立。

染色體傳給下一代，即傳男不傳女，然而如果媽媽攜有此疾病基因，就有機會傳給下一代。所以到底應否生育，取決於Patricia是否基因攜帶者。醫生建議她抽取血液樣本，送到英國病理化驗室進行基因檢驗，然而最後結果是陰性。



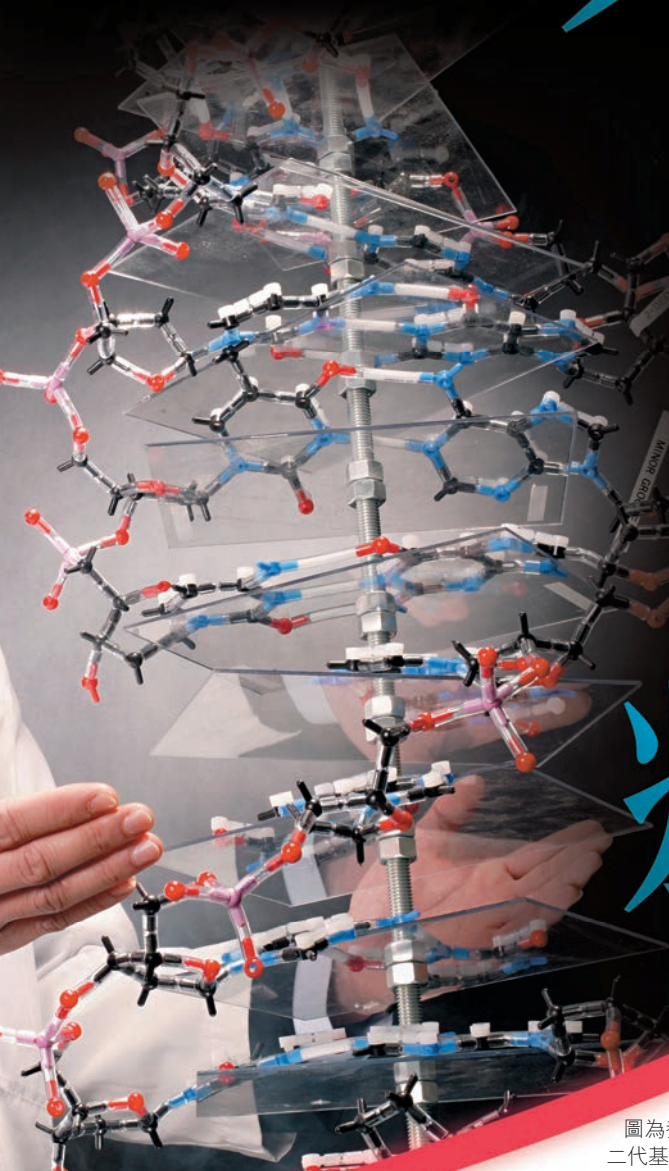
基因追兇

救不治之症

解構人類基因工程近

十年不斷取得突破，在破解疾病基因成績更是令人鼓舞，不少昔日被斷為無藥可救的病症，在基因解碼後找到對付良方，肺癌、腸癌、血癌病人生命得以延長，而不斷變異的病毒亦因着基因解碼而暴露身份，讓科學家研製出藥物殲滅。

對於遺傳病，攜有疾病基因的家族成員可以透過不同措施，



► 基因檢定技術在診斷疾病時起着重要功能。圖為養和分子病理部，引入第二代基因排序系統啟動儀式。

►香港女性的乳癌發病率為每二十人有一人，如家中百多名成員患乳癌，可能與基因有關。



六、七年的事。目前基因檢定應用最多在肺癌病人，約佔我們基因排序的四五成。其次為腸癌、乳癌，最後是血癌。」馬醫生說。

乳癌的基因檢定有兩種，一是預測性生物指標，即HER2乳癌，用螢光原位雜交（FISH）進行，如確認後病人帶有這毒性較強的乳癌基因，可服用能夠抑制HER2基因的「曲妥珠單抗」單克隆抗體標靶藥物。

另一項是與美國史丹福及香港大學一齊合作研究的BRCA1及BRCA2乳癌基因突變，結果發現東方人的乳癌基因與西方人不同。如攜有此兩個基因，女士會比一般人高十倍患乳癌風險，卵巢癌風險高五十倍；男士則高六十倍，而前列腺癌、大腸癌及胰臟癌風險亦比一般人高！

另外中國人亦有一些常見的

►馬紹鈞醫生指出，目前做得最多的基因排序是肺癌基因，幫助醫生用藥。



遺傳病，如G6PD缺乏症，全名稱為「葡萄糖六磷酸鹽脫氫酶每缺乏症」，患者缺乏G6PD酵素以維持紅血球的穩定，香港男性患病機會高達百分之四至五，女士則為百分之零點五。而香港常見的地中海貧血症，亦可透過產前的基因檢定，或懷孕時的絨毛球活檢或羊膜穿刺術（抽羊水），抽取胎兒的細胞作基因檢查而得知是否攜有基因。

基因修正 減患病率

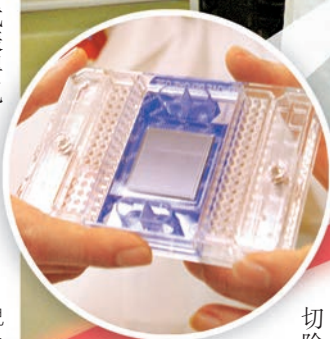
懷孕期如確認胎兒攜有帶病

基因，但不代表嬰兒

出生後一定發病，故父母在終止懷孕以外，亦可以在做足心理準備後欣然接受日後的變化。而目前科技，可以更早一步，幫助父母篩走有問題胚胎。

馬醫生說，像攜有肌肉萎縮症基因的Pauricia，可以選擇人工受孕，在胚胎形成後分裂至第十六至三十二個細胞階段，即胚胎開始分裂後一至兩天，抽取一個細胞檢測有否此基因特變，如有，就棄用此胚胎，再選取不帶

◀病人基因樣本放於處理盤後，才能進行基因分析。



基因缺損的健康胚胎，準媽媽便毋須承受中止懷孕風險。而患有遺傳視性視網膜退化的少年，亦可以持續跟進，為日後失明時作準備，並為弟弟檢測基因，及早防避。

又如本欄年前報道過的乳癌姊妹，五姊妹中有四人確認攜有乳癌基因，其中一位成員在一邊乳房發病後，索性將兩邊乳癌全切除，免除日後再患乳癌風險。

馬紹鈞醫生指出，目前基因檢測能幫助治療，而未來發展是可以利用基因修正，避過發病，「基因毋須百分之百修正，只要能修正百分之五，病人的病情已經可以由嚴重變成輕度，故相信日後的基因研究發展，可以大大減低患病機會率。」

◀G6PD缺乏症是香港兒童常見的遺傳病。圖為其中一名患者。



這個晴天

霹靂的結果，雖然悲傷，但可幫助

Patricia計劃日後生育

大計。

其實很多遺傳病，都靠

檢驗基因而確認。像眼部病變，

就有超過一百個基因可引起遺傳性眼疾。」

遺傳眼疾逾百基因

如有病人患眼疾，來到求醫時怎知自己有沒有遺傳性？馬醫生說，很多時靠醫生判斷，如發病年齡，是否有因他原因引致，有沒有其他缺陷，家族中是否有相同病例等，如醫生認為有遺傳可能，就轉介進行基因檢定。

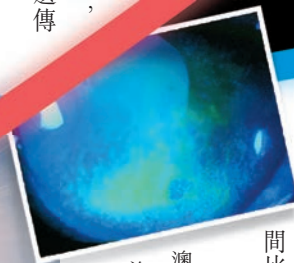
進行基因檢定相當費時，以青光眼為例就有約十種基因引致，如懷疑病人的青光眼屬遺傳，就要核對這十種基因，每一

個基因排序都是從頭排到尾，由最常見的一種開始，費時外成本亦高，每一個基因需要一至兩萬元。幸好現時新一代排序系統可以同時進行五個基因核對，時間比以前快很多倍。

早前，一位在

澳門居住的媽媽帶

着有眼疾的兒子來到養和求醫，眼



有超過十種基因會引發青光眼，故很早發病的青光眼，有機會是遺傳症。
(小圖為病發時的青光眼)

▶ 新一代系統可以同一時間處理多個基因分析。



科醫生檢查後懷疑他有遺傳性的第二神經萎縮

(Leber's hereditary optic

neuropathy, 簡稱LHON, 或稱

Leber optic atrophy), 視膜網神

經節細胞會不斷退化，是一種由

母親給兒女的遺傳病。該病症的

基因缺損不在細胞核內，而是在

粒腺體 (Mitochondria) 內，而當

時新一代基因排序系統未投入服

務，為了能及早斷症，馬醫生將

樣本送到美國病理化驗室，最終

確認少年的確有此基因。

基因檢定 肺癌最多

或許大家會認為，確認身懷

遺傳性疾病基因又如何，還不是逃

不過患病命運？馬紹鈞醫生說，基

因檢定幫助斷症外，最重要是患者

日後的醫療安排，例如該名少年的

第二神經萎縮，病情發展並不是直

線向下，而是時好時差，有機會慢

慢好起來；就算不斷變差，患者家

人亦可以做好日後視力盡失的照顧

準備。另外少年有一個弟弟，他同

樣可透過基因排序，得知是否攜

帶基因。

香港醫學界應用基因排

序技術幫助病人，才不過

是近十幾年的事。馬醫

▼ 新系統除提高自動化程序比率外，所需時間亦較少，故相信費用可下調。



生說，本港的基因檢定最早應用於癌症治療：

「一九九六年治療慢性骨髓性白血病 (Chronic myelo leukemia, CML) 的標靶藥加以域在美國面世，針對有BCR-ABL基因患者，香港在九九九年有第一名病人經基因檢定後確認攜有該病變基因，故可以服用加以域控制病情。」

「第二個基因檢定發展里程碑，是〇四年發現的的肺癌EGFR基因突變，在波士頓及紐約發表了兩個大型研究，確認用以治療EGFR基因突變的標靶藥有效，故廣泛地應用治療疾病上，是最近