



“十二五”国家重点图书出版规划项目

| 生 | 命 | 科 | 学 | 前 | 沿 |

复杂疾病的遗传咨询

主 编 杨 进

副主编 董 靖 赵锦荣 雷 蕾



科学出版社

014039011

R394
28

“十二五”国家重点图书出版规划项目
生命科学前沿

复杂疾病的遗传咨询

主 编 杨 进
副主编 董 靖 赵锦荣 雷 蕾



科学出版社

北 京



北航

C1726325

R394

28

内 容 简 介

本书是《复杂疾病的遗传分析》一书的应用版,全书围绕后基因组时代复杂疾病早期防治的关键技术之一——遗传咨询技术,在阐述复杂疾病遗传分析相关基础理论的基础上,更注重遗传分析理论和方法与具体预防医学实践(遗传咨询)的结合,对复杂疾病遗传咨询的定义、特点、内容及所面临的问题等进行了创新性的探讨,并力求从动态发展角度出发,审视复杂疾病遗传咨询业的发展趋势。最后,在所积累经验的基础上,结合案例具体描述了常见复杂疾病的遗传咨询相关内容及咨询过程中所遇到的常见问题,是我国首部阐述复杂疾病遗传咨询的著作。

本书适于从事医学、遗传学和健康管理工作研究者和学习者,以及对基因组与健康、遗传咨询感兴趣的广大群众参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

复杂疾病的遗传咨询/杨进主编. —北京:科学出版社,2014.4
(生命科学前沿)

ISBN 978-7-03-040400-8

I. ①复… II. ①杨… III. ①医学遗传学 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 071093 号

责任编辑:罗 静 白 雪 / 责任校对:钟 洋

责任印制:赵德静 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 4 月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2014 年 4 月第一次印刷 印张:9 3/4 插页:4

字数:182 000

定价:60.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《复杂疾病的遗传咨询》

编者名单

(按姓氏笔画排序)

- 王 敏 (西北大学生命科学学院)
- 王 辉 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 王 莉 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 关 玉 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 许嘉玲 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 刘振华 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 李 林 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 张 伟 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 张 堃 (西北大学生命科学学院)
- 杨 进 (西北大学生命科学学院)
- 杨芳芳 (西北大学生命科学学院)
- 陈尔飞 (西北大学生命科学学院)
- 孟 涛 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 贺红娟 (西北大学生命科学学院)
- 赵锦荣 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 赵 东 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 钱美睿 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 徐博特 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 曹志敏 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 蒋芳萍 (西安时代基因健康科技有限公司)
- 董 靖 (西北大学生命科学学院)
- 雷 蕾 (西北大学生命科学学院)
- 裴雨晨 (西北大学生命科学学院)
- 薄联锋 (西安时代基因健康科技有限公司)

前 言

近年来,以心脑血管疾病、恶性肿瘤为代表的重大复杂疾病的发病在我国呈现井喷态势,其所导致的死亡人数已经占到我国总死亡人数的85%,导致的疾病负担已占总疾病负担的70%。重大复杂疾病已成为致死致残、因病返贫的重要原因,其早期防治已刻不容缓,如再不加以有效控制,其将会严重制约我国社会、经济的发展。

以预测和早期干预为主的4P医学(预测医学, predictive medicine; 干预医学, preemptive medicine; 个性化医学, personalized medicine; 主动参与医学, participatory medicine)这一新兴健康管理模式被普遍认为是复杂、重大疾病早期防治的有效手段。继21世纪初人类基因组计划(HGP)的顺利完成,一个崭新的时代——后基因组时代已经来临。后基因组的主要研究内容之一就是基因组与健康。近10年来,基因组与健康事业的发展势如破竹,研究成果大量涌现,一个个与疾病相关的致病基因及其变异被不断确定,使得我们通过基因检测对疾病进行早期发病风险评估,并在此基础上进行早期个性化健康干预成为可能,基因组导向下的健康管理必将促进复杂、重大疾病的有效防治。深入开展复杂疾病的基因组学研究,并在此基础上将海量基因组信息转化为具体的疾病预防实践将成为21世纪针对复杂疾病进行防控的主要发展趋势,这里涉及一个转化的核心技术,即遗传咨询。

所谓遗传咨询(这里指复杂疾病的遗传咨询),就是遗传咨询师通过基因检测和遗传分析等方法,确定咨询者是否具有某一种复杂疾病或多种复杂疾病的易感基因,综合评价咨询者的疾病发生风险,并强调遗传咨询师在与咨询者就其发病风险、家族病史和生活习惯等方面充分沟通的基础上,最终给出疾病预防建议的一种咨询过程。此外,复杂疾病遗传咨询还包括对复杂疾病患者或高风险人群及其亲属的可能疾病转归、患者的复发概率及其亲属发病概率的预测等内容。复杂疾病的遗传咨询是在解决咨询者健康问题时遗传咨询师和咨询者之间进行的沟通和咨询活动,是预防复杂疾病的重要实践手段。

相对于传统的单基因病或染色体病,复杂疾病的发病涉及多基因及环境因素的共同作用,其发病机制复杂,传统的将一个或几个基因及相关变异与复杂性状或复杂疾病联系在一起进行风险预警的方式不符合复杂疾病的遗传规律,致使其预警的科学性和有效性大打折扣;在人类基因组计划完成前,有关基因与环境交互作用的研究成果鲜有报道,严重制约了基因组导向下健康管理事业和复杂疾病

遗传分析及咨询事业的快速发展。21 世纪初人类基因组计划的完成及后基因组时代的快速发展为我们以组学的理念收集与组学相关的、系统全面的研究证据及采取组学手段进行健康信息分析打下了科学基础。这种基于组学的方法学符合复杂疾病分子发病的客观规律,弥补了以前研究中的客观不足,使得针对复杂疾病进行全面的遗传分析和遗传咨询成为可能。可以说,真正意义上的复杂疾病的遗传咨询是从人类基因组计划完成后才开始建立的。目前,我国复杂疾病遗传咨询业存在的主要问题是:在我国乃至国际,复杂疾病遗传咨询业尚处于起步阶段,未形成完整的理论框架,缺乏系统、权威的理论支持。4P 医学“主动参与”的原则要求咨询双方深入参与遗传咨询全过程,而目前由于复杂疾病遗传咨询的开展刚刚起步,缺乏相关经验,咨询双方主动参与程度不够。另外,目前没有统一的行业标准与规范,国家还没有对该行业进行立法和监管等。

我国目前还没有一部专门阐述复杂疾病遗传咨询相关理论、方法、内容及具体实践的书籍。为了填补我国在这一方面的空白,快速推进我国基因组与健康事业的发展,西北大学预防基因组医学研究所联合西安时代基因健康科技有限公司遗传分析部及生物信息部,本着产、学、研、用相结合的理念,历时两年编写了《复杂疾病的遗传咨询》一书,其目的就是想与广大读者深入探讨和交流复杂疾病遗传咨询相关知识,认清遗传咨询相关概念、内容、方法及发展方向等,吸引和培养一批从事遗传咨询和基因组导向下健康管理的技术骨干,宣传和传播基因组与健康知识,提高我国基因组与健康事业(特别是基因组与健康转化事业)的水平,最终造福于我国人民的健康。

全书分为三章:第一章在介绍遗传病相关概念、分类、危害性等的基础上,着重阐述遗传咨询事业的发展历程及人类基因组计划与复杂疾病遗传咨询事业发展的关系等。第二章阐述了复杂疾病遗传咨询的定义、特点、内容及相关理论基础、流程、标准及所涉及的心理和伦理问题等,并在总结复杂疾病遗传咨询业目前存在问题的基础上,力求从动态发展角度出发,审视复杂疾病遗传咨询业的发展趋势。第三章在总结西安时代基因健康科技有限公司多年来开发的基因组与健康系列产品及从事复杂疾病遗传分析和遗传咨询所积累经验的基础上,结合案例具体描述了常见复杂疾病的遗传咨询相关内容及咨询过程中所遇到的常见问题,这些内容与复杂疾病遗传咨询工作紧密相连,也是开展个性化具体预防医学实践的必备知识。

本书是《复杂疾病的遗传分析》一书的应用版,在阐述复杂疾病遗传分析相关基础理论的基础上,更注重遗传分析理论和方法与具体预防医学实践(遗传咨询)的结合,坚持以理论指导实践的原则,在深入理解复杂疾病遗传基础及相关发病机制等的基础上,对复杂疾病遗传咨询的定义、特点、内容及所面临的问题等进行了创新性的探讨,这是本书的主要特点。本书适用于医生、健康管理师、

预想成为基因组与健康转化技术研究和推广的企业事业人员及广大对基因组与健康事业感兴趣并主动参与自身健康管理的大众。

本书的编写人员由 1 位教授、2 位副教授及 10 余位硕博研究生组成。他们大部分来自医学院校,也有的来自综合性大学的生命科学学院,还有预防医学及健康管理专业和专门从事基因组导向下健康管理的企业技术人员。这种医学领域与非医学领域编写者的组合是本书编写的一种新的尝试,希望对于拓展医学院校预防医学、健康管理等专业研究生及相关从业人员的知识面和科研思路有所裨益。各位编者在其所撰写的章节中尽可能融会了个人的科研成果、教学和实践经验,以使读者对相关理论有更为深刻的理解。在编写过程中,我们首先召开了编者会议,集体讨论和议定了编写大纲和各章的知识点,分头执笔完成初稿以后,进行了通讯互审,最后利用定稿会对全书再次进行了审定和修改,以尽量提高编写质量。但是由于编写时间仓促、编者学识水平有限,加之复杂疾病遗传咨询业发展异常迅速,本书难免存在遗漏、错讹和缺憾之处,谨请使用本书的广大师生、科技工作者和其他相关读者批评指正。

在本书的编写过程中,始终都有西北大学和西安时代基因健康科技有限公司领导的大力支持,此外,还有一批为本书编写工作和编写会议做出贡献的人士,在此一并表示衷心的感谢。

杨 进

2014 年 3 月

表 3-3 冠心病相关基因风险评估表

位点	基因	基因型	单位点风险指数(SGR)
Marker 1	eNOS	CT	1.37
Marker 2	PAI-1	GG	0.73
Marker 3	LOC729983	GG	1.24
Marker 4	PON-1	GG	1.57
Marker 5	ACE	II	0.74
Marker 6	DDAH	DD	0.90
Marker 7	c60rf105	GG	0.96
Marker 8	ApoE	TT	1.32
Marker 9	ApoE	CC	1.29

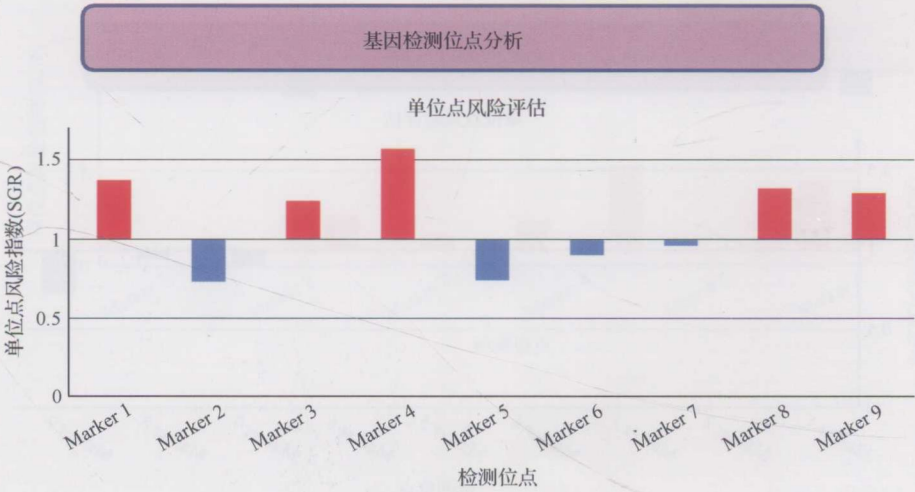


表 3-5 心肌梗死相关基因风险评估表

位点	基因	基因型	单位点风险指数(SGR)
Marker 1	9p21.3	CC	1.45
Marker 2	ACE	AA	1.01
Marker 3	AGT	CC	1.55
Marker 4	CXCL12	GG	1.19
Marker 5	FGB	GG	1.10
Marker 6	IL-18	GT	1.23
Marker 7	MTAP	GG	0.90
Marker 8	PLAU	CC	0.93
Marker 9	MMP3	CC	0.71

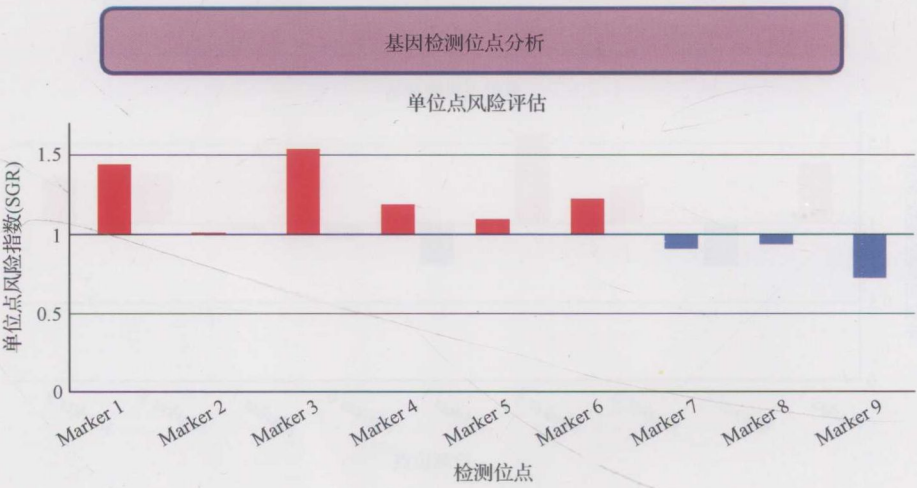


表 3-7 高血压病相关基因风险评估表

位点	基因	基因型	单位点风险指数(SGR)
Marker 1	<i>eNOS</i>	GG	1.00
Marker 2	<i>NEDD4L</i>	GG	0.87
Marker 3	<i>KLK1</i>	GG	0.98
Marker 4	<i>AGT</i>	CC	1.21
Marker 5	<i>RGS2</i>	ID	1.06
Marker 6	<i>ACE</i>	II	0.88

基因检测位点分析

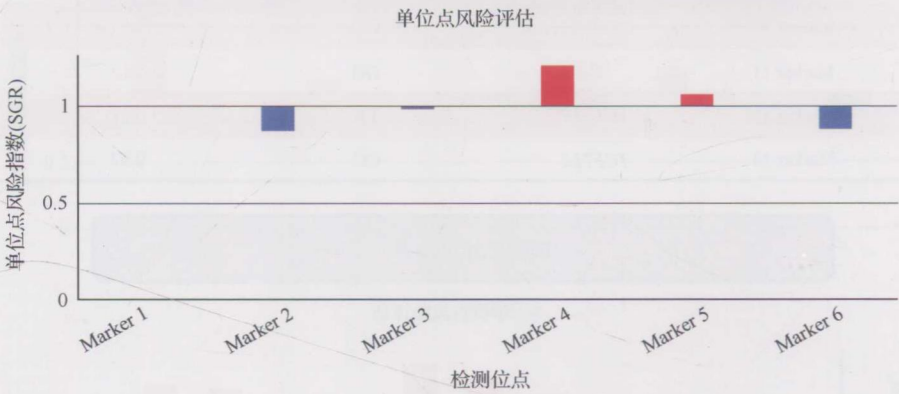


表 3-9 2 型糖尿病相关基因风险评估表

位点	基因	基因型	单位点风险指数(SGR)
Marker 1	CDKAL1	CA	1.02
Marker 2	CDKAL1	CT	0.96
Marker 3	CDKN2A	CT	0.94
Marker 4	HHEX	AA	0.92
Marker 5	TCF2	AG	1.06
Marker 6	IGF2BP2	GT	1.15
Marker 7	KCNQ1	CC	1.23
Marker 8	PPARG	CC	1.02
Marker 9	PTPRD	CC	0.91
Marker 10	SLC30A8	CC	1.10
Marker 11	SRR	GG	1.12
Marker 12	TCF7L2	TT	0.81
Marker 13	TCF7L2	CC	0.97

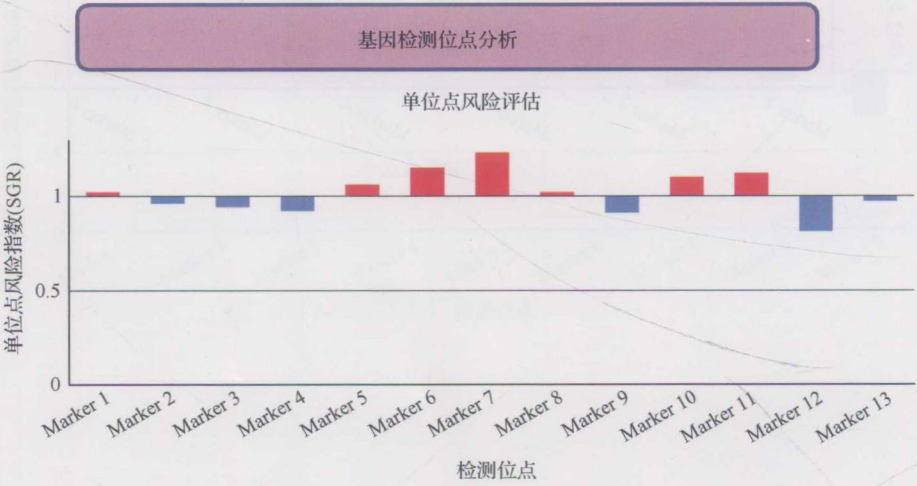
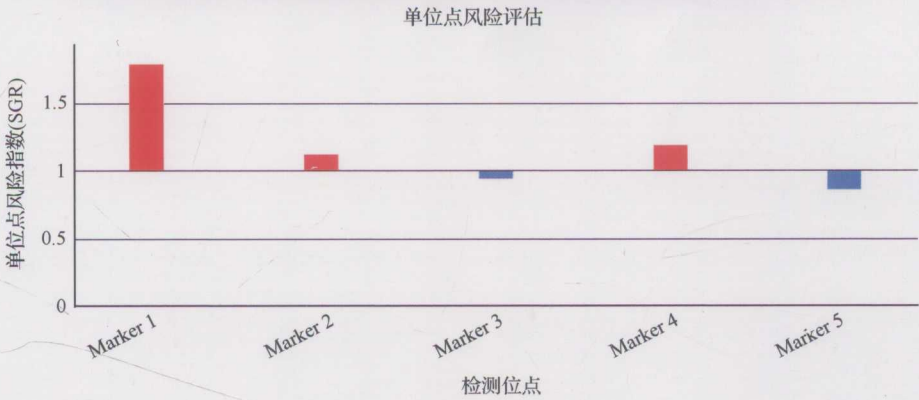


表 3-11 胆结石相关基因风险评估表

位点	基因	基因型	单位点风险指数(SGR)
Marker 1	<i>ABCG8</i>	AC	1.79
Marker 2	<i>APEX1</i>	TT	1.12
Marker 3	<i>RXR-β</i>	CT	0.94
Marker 4	<i>RXR-β</i>	TG	1.19
Marker 5	<i>APOE</i>	CC	0.86

基因检测位点分析



目 录

前言

第一章 复杂疾病与遗传咨询	1
第一节 遗传病与遗传咨询	1
一、遗传病的概念、特性	1
二、遗传病的分类	2
三、遗传病的社会危害	5
四、遗传病的防治促使遗传咨询事业的快速发展	5
第二节 复杂疾病的遗传咨询	7
一、复杂疾病的社会危害及遗传咨询的必要性	7
二、人类基因组学的发展开启了复杂疾病遗传咨询的新纪元	8
参考文献	10
第二章 复杂疾病遗传咨询的内容及发展趋势	11
第一节 复杂疾病遗传咨询的定义及特点	11
一、复杂疾病遗传咨询的定义	11
二、复杂疾病遗传咨询的特点	11
第二节 复杂疾病遗传咨询的具体内容及相关理论基础	14
一、复杂疾病风险预警与评估	14
二、针对高风险疾病给出基因组导向下健康管理建议	32
三、预测或给出有患复杂疾病风险咨询者亲属的发病概率	34
四、对已患疾病的咨询者就其及其亲属疾病的转归、复发情况进行科学预测	35
第三节 复杂疾病遗传咨询具体实施过程中相关内容及标准	37
一、复杂疾病遗传咨询的基本流程	37
二、复杂疾病遗传咨询的对象	38
三、复杂疾病遗传咨询的相关标准	39
四、复杂疾病遗传咨询的组织和实施	40
第四节 复杂疾病遗传咨询可能涉及的心理和伦理问题	43
一、复杂疾病遗传咨询涉及的心理问题	43
二、当事人的伦理责任	44
第五节 复杂疾病遗传咨询事业存在的问题及发展趋势	46
一、民众健康理念和重大疾病防范意识有待提高	46

二、提高原始自主创新能力	46
三、完善行业标准	46
四、借助新兴科技手段丰富遗传咨询形式	47
五、建立遗传咨询行业人才培养体系	48
参考文献	49
第三章 复杂疾病遗传咨询实践	51
第一节 复杂疾病遗传咨询举例	51
一、全基因组扫描基因检测与健康管理服务产品介绍	51
二、“全基因组扫描基因检测与健康管理服务产品”遗传咨询相关内容及话术	52
第二节 常见复杂疾病遗传咨询主要内容举例	71
一、高血压病	71
二、糖尿病	77
三、动脉粥样硬化	81
四、冠心病	85
五、代谢综合征	91
六、出血性脑卒中	96
七、肺癌	99
八、乳腺癌	103
九、结直肠癌	109
十、食管癌	118
第三节 常见复杂疾病遗传咨询案例	124
第四节 复杂疾病遗传分析及遗传咨询相关常见问题解答	131
一、基因基础知识相关问题解答	131
二、复杂疾病相关常见问题解答	133
三、复杂疾病遗传咨询心理和伦理问题解答	135
四、复杂疾病风险基因检测相关常见问题解答	136
五、复杂疾病遗传咨询相关常见问题解答	138
参考文献	140
彩版	

第一章 复杂疾病与遗传咨询

第一节 遗传病与遗传咨询

一、遗传病的概念、特性

遗传病是指由遗传物质发生改变而引起的或者受其影响的疾病。遗传病总数约占人类疾病总数的 $1/4$ ，其中有很多属于常见病和多发病。遗传病的危害性首先在于其具有遗传性，即发病主要是由遗传物质改变引起的。通过传递这些遗传物质，这些疾病可以按照特定的遗传方式并按一定的比例在后代中传递，不仅可以在患者家族中的上下代之间进行垂直传递，也可能在同胞间水平发病，因此在遗传病患者家系中往往有一个以上甚至多个发病个体，这就是所谓“家族聚集”现象。遗传物质只能在有血缘关系的成员中传递，且受累个体可能在受精卵时期即已获得了致病基因，并保持终身。

遗传病的种类和患者数量在逐年增加，每年新发现的遗传病有 100 多种，带有出生缺陷的新生儿和流产胎儿中一半以上患有遗传病。据估计，全球有近 4 亿人患有不同程度和不同种类的遗传病。遗传病是造成人类死亡的重要因素。资料显示，我国因病死亡的儿童中，约一半是由遗传病和先天畸形所致。遗传病已经成为当前危害人类健康最为严重的、病死率最高的三大类疾病（肿瘤、心脑血管疾病、遗传病）之一，而且有些肿瘤和心脑血管疾病也属于遗传病。遗传病不仅关乎每一个体和家庭的生活质量，如果对其不加以有效防控，还会严重阻碍国家整体的人口素质和经济及社会发展。

遗传病通常具有以下几个特点。

（一）家族聚集性

即家族中有多个成员患病，或者患同样病的兄弟姐妹（同一代一级亲属）。

（二）垂直传递性

遗传病只在血缘亲属中自上代往下代传递，无血缘的家族成员不受影响。在血缘亲属中也不能横向传递，如哥哥不能传给弟弟。

（三）先天性

遗传病相关的基因可能从胚胎期已经开始发挥作用。遗传病患者大多在母体内即已患病，很多遗传病患者在出生前或出生之时就有明显症状或畸形。

（四）终身性

终身性意味着：首先，大多数遗传病还缺乏相应的有效临床治疗措施，一旦发病很难根治；其次，虽然可以通过调节饮食结构和生活方式及服用药物等方法对患者进行干预治疗，控制遗传病的发病和症状，然而患者的致病基因将保持终身，并遗传给子女。

二、遗传病的分类

传统遗传病学中通常将遗传病分为以下 4 类^[1]：①致死性严重遗传病，指这些疾病的患者存活不到生育年龄即死亡，如肥大型肌营养不良（DMD）。②迟发性严重遗传病，该病患者出生时无异常表现，发育到一定年龄才表现出症状，患者有生育能力，尤其是许多迟发的常染色体显性遗传病，发病间期很长，如慢性进行性舞蹈病发病间期为 25~60 岁。③不完全外显严重遗传病，某些该病显性致病基因携带者本人不发病，且终身不发病，但其可以把致病基因传给子代使子代发病，如视网膜母细胞瘤是不完全外显的常染色体显性遗传病，致病基因携带者（男女均可）本人不发病，但可能生产患儿。④慢性进行性严重遗传病，有许多遗传病表现为慢性进行性，病程发展缓慢，开始时病情较轻，以后逐渐加重。不了解这种严重遗传病的患者，在病情未加重时常结婚生育，从而可能把这种遗传病的致病基因传给子代使子代患病。例如，肢带型肌营养不良患者从发病到丧失活动能力大约经过 20 年。

随着人类对遗传病分子机制研究的不断深入和分子遗传学的快速发展，近年来产生了新的遗传病分类标准^[2]。

（一）单基因病

单基因病常常表现出某个基因功能性的改变，不能正常表达蛋白质，导致患者代谢功能紊乱，形成代谢性遗传病。单基因病又分为以下 3 种。

1. 显性遗传病

父母一方有显性基因，一经传给子代就能使其发病，即有发病的亲代，必然有发病的子代，而且世代相传，如多指、并指、原发性青光眼等。

2. 隐性遗传病

先天性聋哑、高度近视、白化病等之所以被称为隐性遗传病，是因为患儿的双亲外表往往正常，但都是致病基因的携带者。

3. 伴性遗传病

其发病与性别有关，如血友病，母亲是致病基因携带者。又如红绿色盲，其属于一种交叉遗传病：致病基因可由母亲传给儿子，或由父亲传给女儿，并且男性的发病率要比女性高得多。

据统计，截止到2000年8月26日，已认识的人类单基因病及异常性状增加到了10 930种，其中6000多种单基因病中，有1300多种是严重危害人类健康的，有300多种还伴有智力低下。

（二）染色体病

由染色体数目异常或排列位置异常等产生。最常见的如先天愚型，患此病的孩子面部愚钝，智力低下，两眼距离宽、斜视，伸舌样痴呆，通贯手，并常合并先天性心脏病。染色体病也可以分为3种。

1. 常染色体显性遗传病

由位于常染色体上的显性致病基因引起的疾病，在染色体病中最常见。一般而言，患者双亲之一是患者，男女发病机会均等，其子女中 $1/2$ 是患者。家族性高胆固醇血症也是此类遗传病，表现为胆固醇沉积于血管壁造成动脉粥样硬化，引起早期冠心病甚至心肌梗死。常见病有软骨发育不全、缺指趾症、并指趾症、成骨不全、马凡氏综合征、先天性外耳道闭锁、先天性肌强直、扭转性痉挛、周期性麻痹、家族性多发性结肠息肉、膀胱外翻、多囊肾（成人型）、神经纤维瘤、肾性糖尿、结节性硬化症、先天性小角膜、先天性无虹膜、先天性白内障、视网膜母细胞瘤、先天性球形红细胞增多症、地中海贫血、鱼鳞病、遗传性血管神经性水肿、可变性红斑角化症、遗传性出血性毛细血管扩张症、慢性进行性舞蹈病、毛发红糠疹、特发性致纤维化肺泡炎等。

2. 常染色体隐性遗传病

由位于常染色体上的隐性致病基因引起的疾病。一般而言，患者的双亲均为致病基因携带者，男女发病机会均等，近亲婚配的后代中发病率显著增高。比较常见的有：白化病，由黑色素代谢障碍引起。患者皮肤、毛发均为白色，虹膜及瞳孔呈淡红色，视网膜无色素，畏光。苯丙酮尿症，由苯丙氨酸羟化酶遗传性缺