



# 分子诊断学

——基础与临床

**M**OLECULAR DIAGNOSTICS  
BASIC AND CLINICAL

姜 悦 主 编



科学出版社

# 分子诊断学 ——基础与临床

姜 悦 主编

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

分子诊断学随着理论的日趋完善和技术的不断进步,在检验医学领域发挥着越来越重要的作用。《分子诊断学——基础与临床》全书分为三大篇章。分别从理论、技术和应用三个侧面系统阐述了各项分子诊断技术的概念、原理、技术以及临床应用。第一篇是分子诊断学理论基础,着重介绍基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学基础理论;第二篇是分子诊断学技术,主要介绍基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学分子诊断的常用技术及微型化分子诊断技术、染色体分析技术及新发展;第三篇是分子诊断学的临床应用,详细介绍遗传性疾病、感染性疾病、肿瘤性疾病、复杂性疾病、移植前遗传缺陷、移植配型、法医学等的分子诊断及相关的生物信息学。本书涵盖广泛,内容新颖,层次分明、结构合理、重点突出。由于参编人员均为长期从事分子生物学诊断教学和临床检测、应用的专业人员,有着丰富的理论背景和实践经验。因此本书不仅全面、系统地对国内外分子诊断及技术的基础理论及发展动态进行了详细的阐述,并附有详细的、操作性强的分子诊断技术流程以及引物、实验条件等实践操作信息,力求在技术层面指导读者。本书适用于各大医疗机构检验科、分子诊断实验室、科研机构、分子遗传学、生物医学、临床医学等相关学科的本科生、研究生、科研人员、临床医生等专业人员。相信从事科研、临床分子诊断的实验人员,临床医学、分子遗传学、生物医学等相关学科的工作人员、本科生、研究生等均可从本书得到启发及受益。

### 图书在版编目(CIP)数据

分子诊断学——基础与临床/姜悦主编. —北京:

科学出版社, 2014. 6

ISBN 978-7-03-040372-8

I. ①分… II. ①姜… III. ①分子生物学—实验室诊断 IV. ①R446

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 067826 号

责任编辑: 潘志坚 叶成杰

责任印制: 刘 学 / 封面设计: 殷 靓

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>

南京展望文化发展有限公司排版

江苏凤凰数码印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2014 年 6 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2014 年 6 月第一次印刷 印张: 39

字数: 1 113 000

定价: 180.00 元

# 《分子诊断学——基础与临床》

## 编辑委员会名单

主 编 姜 饶

副主编 刘万里 欧阳涓

编 者(按姓氏拼音排序)

陈培松(中山大学附属第一医院)

陈巧伦(中山大学附属肿瘤医院)

陈怡丽(中山大学附属第一医院)

程 静(中山大学附属第一医院)

崔颖鹏(中山大学附属第一医院)

邓文国(广州达安临床检验中心)

傅 茜(中山大学附属第一医院)

何小洪(中山大学附属第一医院)

黄 彬(中山大学附属第一医院)

姜 饶(中山大学附属第一医院)

李勇华(广州达安临床检验中心)

李朝霞(中山大学附属第三医院)

廖 康(中山大学附属第一医院)

刘 敏(中山大学附属第一医院)

刘万里(中山大学附属肿瘤医院)

罗招凡(中山大学附属第二医院)

欧阳涓(中山大学附属第一医院)

孙艳虹(中山大学附属第一医院)

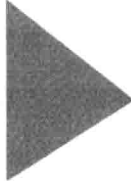
汪 波(中山大学附属第一医院)

钟良英(中山大学附属第一医院)



# 序

PREFACE



自有人类以来,人们对了解自身,了解生命奥秘,探求疾病本质的热情就从未衰减过。从研究有机体的整体活动开始,继而是器官功能、组织细胞结构及功能,直至探索蛋白质、核酸等生物大分子的功用、特征及生命信息的传递、调控和相互关系,真正从分子水平上揭示着生物体的奥秘,试图由被动地适应自然界对生命体的支配,转向主动地改造和重组生命体,克服自然界对生命的不良影响。在此期间,人们明确了一个又一个的概念:循环、呼吸、消化等系统,心、肝、脾等脏器,线粒体、溶酶体等细胞器,糖、脂类、氨基酸、核苷酸等大分子物质;奠定起了一个又一个的学科:解剖学、组织学、细胞学、生物化学、遗传学、微生物学、分子生物学;由此也派生出了一个又一个崭新的分析技术、方法和手段。

分子诊断学就是这么走进了人们的视野。随着分子生物学理论和技术方法不断地被应用于临床医学,在疾病诊断、治疗指导,甚至预防、预测等多方面发挥着愈来愈重要作用,分子生物学与临床医学之间产生了太多的交叉和渗透,分子诊断学——一个崭新的学科方向就应运而生了。20世纪70年代末 Kan 等应用液相 DNA 分子杂交技术对镰形细胞性贫血进行基因诊断,应该是检验诊断进入基因诊断时代的重要标志。80年代中期,聚合酶链反应(PCR)技术的问世以及90年代初人类基因组计划的启动,无疑对分子诊断学科的奠定起到了关键性的作用。自此,诸如测序、芯片等可应用的技术日新月异;分析对象由基因迅速扩展到表达产物、蛋白功能及表观遗传学改变;诊断领域也逐渐由单基因遗传病延伸到多基因、疾病易感性的诊断和预测以及个体化医疗。

本书的编者在哈佛大学医学院及安德森癌症中心(MD Anderson Cancer Center)从事过多年的分子诊断学研究,并具有长期从事检验教学和临床诊断的实践。有感于分子诊断学的发展迅猛及临床实践中的现状和缺憾,有志于为广大正在从事或准备从事临床诊断工作、医疗工作的同道们提供一本集理论、技术及应用于一身的参考工具,以加速分子诊断技术在临床实践中的应用

和推广。结识多年,对编者的理念、知识面和工作态度是颇为了解的。所编大作《分子诊断学——基础与临床》全书分列有:理论基础篇、技术篇和临床应用篇,对当今分子诊断学领域包括基础以及最新的理论、技术及应用娓娓道来。理论基础篇,不仅介绍了基因和蛋白组学的基本概念,同时将读者的视线引入了转录组和代谢组学;技术篇,详细描述了各种分子诊断技术的原理、操作流程和细节;临床应用篇,更是本书的精华所在,其不仅覆盖了遗传性疾病、感染性疾病、肿瘤性疾病、复杂性疾病、移植前遗传缺陷、移植配型、法医学等重大诊断领域,并且结合长期的实践经验,从诊断原理、技术应用、优劣势以及诊断策略和技术线路等方面作了全面的介绍。力求全而不杂,力求新而实用。对读者全面而深入地了解分子诊断学这一门新学科不无裨益。

1944年O. Avery等通过细菌转化实验,证明储存遗传信息的物质是脱氧核糖核酸(DNA),展开了分子医学新的篇章。然而当生命科学研究者们反身自省后,他们发现有可能摆脱现今研究得越来越细致、越来越精巧的理论束缚,回归到由这些细微分子组成的、但实际上更宏观的功能层面上,视之为生命与自然界作用结果的真实起源。基因、蛋白质中包含着生命的密码,但更多的信息诸如疾病与痊愈、生命与自然,却可能隐藏在基因表达调控、蛋白功能调控、表观遗传学调控、神经-内分泌-免疫功能调控、人与自然调控等的相互关系之中。

人类对生命的感知和探索是无止境的,对现行知识的掌握并不妨碍我们对疆域以外的思考。我想说的是,整体与分子、结构与功能、可见与不可见、已知与未知,需要我们不懈地学习和智慧地思考。



2013年9月

认识生命的本质,是一个漫长的发现之旅,科技精英们凭借着不断发展的科学知识和技能探索了几千年。当中国人将人体与五行联系,以阴阳理论为基础,从整体观入手创建了博大精深的中医理论时,西方人却沿着另一条途径,从部分观入手,在解剖学的基础上,运用科学实验和技术认识了人体的生理特点和结构功能。

中医对人体及疾病的认识,是宏观的、动态的。其一方面,注重对五脏六腑器官功能的整体调节,强调形神统一、身心和谐和内环境平衡;另一方面,重视人与自然、人与环境的协调、统一,强调“天人合一”。西医对人体及疾病的认识,是微观的、静态的,但又是具体而精确的。西医强调实验、精准,在发展了与之相适应的解剖、生理、生化、病理等理论和技术的的基础上,追求极致地将人体还原成各个系统、器官、组织、细胞,甚至分子和基因,分子生物学就是在这样一种研究思路下建立起来的。

在疾病诊断方面,中医辨证的指标多偏于主观,采用阴阳五行、气血津液、脏腑、八纲、卫气营血、脉象、经络等抽象和无形的指标来行辨证诊断,注重定性和相对值。而西医诊断疾病的指标是客观的、具体的、有形的和可测量的,注重的是定量和绝对值,例如血常规、血液中电解质浓度、基因序列测定及突变定位。

没有人可以做出定论,究竟哪种理论更接近人类的本质,哪种研究路径可以更好地诠释人类的疾病和健康。事实上我们可以看到的是,中医正在不断接受着西方医学的实验方法,将宏观和微观作更好地结合;而西医研究也正在将视线从 ATCG 的基因序列收回来,关注基因集群(基因组学)、蛋白集群(蛋白组学)、蛋白质功能(代谢组学)、非基因层面调节(表观遗传学)等对健康和疾病的影响,从更高层面研究、注释着生命的本质。

作为医学工作者,尤其作为临床诊断学家,我们唯一能够做的就是深入研究各种理论指导下的成果,以宏观、整体的思维,去看待微观、具体的指标和现象,以哲学、思辨的观点去应用这些看起来局限、具体、细致的实验指标。为此,本书分为理论、技术和应用三个篇章,从基因组学、蛋白组学、表观遗传学、代谢组学等层次,全面、深入地介绍和阐述了分子生物学在临床诊断中的应

用,内容既涵盖了分子诊断学的基础理论、基本技术,又尽最大可能融入了分子生物学领域的最新科技和进展;既着眼于通识意义上的知识、技术阐述,又收集、比较了这些理论和技术在临床中的具体应用及各自具有的优缺点和注意事项,是一本内容齐全的分子诊断学用书,适用于广大的分子生物学家、临床医生、临床诊断学家、检验科技人员、大专院校的师生等。

鉴于时间比较仓促,尽管编者十分认真和努力,但难免存在一些疏漏、不妥或错误之处,恳请大家在使用本书的过程中,提出宝贵的意见和建议,惠予指导,以在再版时加以修正和改进。



2013年9月



## 序 前言

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 绪论 .....                | 1 |
| 一、分子诊断学的定义 .....        | 1 |
| 二、分子诊断学的发展简史及主要技术 ..... | 1 |
| 三、分子诊断学在医学中的应用 .....    | 5 |
| 四、分子诊断的应用前景展望 .....     | 8 |

## 第一篇 分子诊断学理论基础

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 第一章 基因组学 .....        | 13 |
| 第一节 基因组学概论 .....      | 13 |
| 一、基因 .....            | 13 |
| 二、基因组 .....           | 16 |
| 三、基因组学 .....          | 16 |
| 四、基因组学的意义 .....       | 17 |
| 第二节 原核生物基因组 .....     | 21 |
| 一、原核生物基因组特点 .....     | 21 |
| 二、原核生物基因组的类核结构 .....  | 22 |
| 三、质粒 .....            | 22 |
| 四、原核细胞的基因转移 .....     | 23 |
| 第三节 真核生物基因组 .....     | 24 |
| 一、真核生物基因组的结构与功能 ..... | 24 |
| 二、线粒体基因组 .....        | 29 |
| 三、人类基因组研究 .....       | 31 |
| 四、人类基因组多样性 .....      | 35 |
| 第四节 比较基因组学 .....      | 38 |
| 一、比较基因组学研究原理 .....    | 39 |
| 二、比较基因组学的几个相关概念 ..... | 39 |
| 三、比较基因组学的研究策略 .....   | 40 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 四、比较基因组学在基因分析中的应用 .....    | 41 |
| 五、比较基因组杂交技术在肿瘤研究中的应用 ..... | 41 |
| 第五节 原核生物——微生物基因组 .....     | 43 |
| 一、大肠埃希菌基因组学 .....          | 44 |
| 二、流感嗜血杆菌基因组学 .....         | 45 |
| 三、阴沟肠杆菌基因组学 .....          | 46 |
| 四、鲍曼不动杆菌基因组学 .....         | 47 |
| 五、肺炎链球菌基因组学 .....          | 49 |
| 六、脑膜炎奈瑟菌基因组学 .....         | 51 |
| 七、铜绿假单胞菌基因组学 .....         | 52 |
| 八、结核分枝杆菌基因组学 .....         | 53 |
| 九、幽门螺杆菌基因组学 .....          | 53 |
| 十、衣原体基因组学 .....            | 54 |
| 十一、肺炎支原体基因组学 .....         | 56 |
| 第六节 原核生物——病毒基因组 .....      | 57 |
| 一、病毒基因组学 .....             | 58 |
| 二、乙型肝炎病毒基因组学 .....         | 59 |
| 三、丙型肝炎病毒基因组学 .....         | 61 |
| 四、HIV 基因组学 .....           | 62 |
| 五、人类乳头瘤病毒基因组学 .....        | 69 |
| 六、埃博拉病毒基因组学 .....          | 71 |
| 七、SARS 病毒基因组学 .....        | 72 |
| 八、禽流感病毒基因组学 .....          | 74 |
| 九、肠道病毒基因组学 .....           | 75 |
| 十、单纯疱疹病毒基因组学 .....         | 77 |
| 十一、巨细胞病毒基因组 .....          | 78 |
| 十二、EB 病毒基因组学 .....         | 79 |
| 十三、朊病毒基因组学 .....           | 80 |
| <br>第二章 转录组学 .....         | 82 |
| 第一节 基因表达的概念及特点 .....       | 83 |
| 一、基因表达的概念 .....            | 83 |
| 二、基因表达的时间性及空间性 .....       | 83 |
| 三、基因表达的方式 .....            | 83 |
| 第二节 转录作用及组成 .....          | 84 |
| 一、转录作用及其特点 .....           | 84 |
| 二、RNA 聚合酶 .....            | 84 |
| 三、启动子及终止信号 .....           | 85 |
| 四、增强子 .....                | 86 |
| 五、终止信号 .....               | 86 |
| 第三节 真核基因转录过程 .....         | 87 |
| 一、RNA Pol II 的转录起始 .....   | 87 |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 二、延长 .....                | 88  |
| 三、终止 .....                | 88  |
| 第四节 转录后加工 .....           | 88  |
| 一、mRNA 前体的加工 .....        | 89  |
| 二、tRNA 前体的加工 .....        | 91  |
| 三、rRNA 前体的加工 .....        | 91  |
| 第五节 真核生物基因表达的调控 .....     | 91  |
| 一、染色体水平的调控 .....          | 92  |
| 二、染色质水平调控 .....           | 93  |
| 三、DNA 水平的调控 .....         | 95  |
| 四、转录水平的调控 .....           | 96  |
| 五、转录起始和加工的调节 .....        | 98  |
| 六、翻译的调控 .....             | 98  |
| 七、小分子 RNA 的调控 .....       | 99  |
| <br>第三章 蛋白组学 .....        | 102 |
| 第一节 蛋白组学概论 .....          | 102 |
| 一、蛋白质组和蛋白质组学 .....        | 102 |
| 二、蛋白组学研究的意义和内容 .....      | 102 |
| 三、蛋白质组学的研究策略和一般步骤 .....   | 103 |
| 第二节 蛋白质翻译后修饰及功能确定 .....   | 104 |
| 一、蛋白质翻译后修饰的种类 .....       | 105 |
| 二、蛋白质翻译后修饰的作用 .....       | 105 |
| 三、蛋白质修饰的蛋白组学研究 .....      | 106 |
| 第三节 蛋白质与核酸间的相互作用 .....    | 111 |
| 一、蛋白质与 DNA 的相互作用 .....    | 111 |
| 二、蛋白质与 RNA 的相互作用 .....    | 115 |
| 第四节 蛋白质与蛋白质间的相互作用 .....   | 117 |
| 一、蛋白质相互作用研究的意义 .....      | 117 |
| 二、蛋白质相互作用的分子结构基础 .....    | 118 |
| 第五节 蛋白质组学的应用 .....        | 121 |
| 一、临床蛋白质组学 .....           | 121 |
| 二、药物蛋白质组学 .....           | 127 |
| 三、微生物蛋白质组学 .....          | 129 |
| 四、毒理蛋白质组学 .....           | 132 |
| <br>第四章 代谢组学 .....        | 133 |
| 第一节 代谢物靶标分析 .....         | 133 |
| 一、代谢物的生理作用 .....          | 134 |
| 二、代谢物靶标分析 .....           | 134 |
| 第二节 代谢轮廓(谱)分析 .....       | 138 |
| 一、高效液相色谱技术在代谢组学中的应用 ..... | 139 |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 二、毛细管 HPLCMS 代谢组学研究 ..... | 140 |
| 三、UPLCMS 的代谢组学研究 .....    | 141 |
| 四、HPLC 在代谢组学研究中的地位 .....  | 141 |
| 第三节 代谢指纹分析 .....          | 142 |
| 一、代谢指纹分析技术的进展 .....       | 142 |
| 二、代谢指纹分析在代谢组学研究中的作用 ..... | 144 |
| 第四节 代谢组学 .....            | 144 |

## 第二篇 分子诊断学技术

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| <b>第一章 基因组学</b> .....   | 151 |
| 第一节 核酸的分离和纯化 .....      | 151 |
| 一、真核基因组 DNA 的分离纯化 ..... | 151 |
| 二、基因组 DNA 的提取 .....     | 154 |
| 三、质粒 DNA 的提取与纯化 .....   | 156 |
| 四、真核细胞 RNA 的分离纯化 .....  | 166 |
| 第二节 核酸分子杂交技术 .....      | 170 |
| 一、核酸杂交的基本原理 .....       | 170 |
| 二、核酸探针 .....            | 170 |
| 三、核酸探针的制备 .....         | 172 |
| 四、探针的标记及检测 .....        | 173 |
| 五、核酸分子杂交技术 .....        | 180 |
| 第三节 基因扩增检验技术 .....      | 186 |
| 一、聚合酶链反应技术的原理 .....     | 186 |
| 二、聚合酶链反应技术的设计及优化 .....  | 187 |
| 三、聚合酶链反应技术的进展 .....     | 194 |
| 四、荧光定量聚合酶链反应技术 .....    | 197 |
| 五、有限稀释法 .....           | 204 |
| 第四节 DNA 指纹技术 .....      | 204 |
| 一、DNA 指纹技术的原理 .....     | 205 |
| 二、DNA 指纹技术的优点 .....     | 205 |
| 三、DNA 指纹图的遗传规律 .....    | 206 |
| 四、典型案例 .....            | 206 |
| 五、STR 分析个体基因型原理 .....   | 206 |
| 六、DNA 指纹技术的应用 .....     | 207 |
| 第五节 核酸测序技术 .....        | 207 |
| 一、核酸测序策略 .....          | 208 |
| 二、链末端终止法 .....          | 208 |
| 三、化学降解法 .....           | 210 |
| 四、焦磷酸测序技术 .....         | 211 |
| 五、其他测序技术 .....          | 212 |
| 六、自动化测序技术 .....         | 214 |

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| 第六节 微型化分子诊断技术 .....              | 216 |
| 一、微型芯片 .....                     | 217 |
| 二、DNA 芯片技术 .....                 | 221 |
| 三、微毛细管电泳 .....                   | 226 |
| 四、微珠技术 .....                     | 227 |
| 五、可寻址微阵列技术 .....                 | 236 |
| 六、生物传感器技术 .....                  | 237 |
| 第七节 DNA 重组技术 .....               | 238 |
| 一、工具酶 .....                      | 239 |
| 二、载体 .....                       | 242 |
| 三、DNA 重组技术 .....                 | 244 |
| 第八节 染色体分析技术 .....                | 257 |
| 一、染色体核型分析 .....                  | 257 |
| 二、分子细胞遗传学技术 .....                | 263 |
| 三、比较基因组杂交技术 .....                | 267 |
| 四、光谱核型分析技术 .....                 | 269 |
| 五、无创 DNA 产前检测技术 .....            | 271 |
| 第九节 其他基因诊断技术 .....               | 271 |
| 一、基因变异检测技术 .....                 | 271 |
| 二、二维基因扫描技术 .....                 | 276 |
| 三、脉冲场凝胶电泳技术 .....                | 276 |
| 四、分子影像技术 .....                   | 277 |
| <b>第二章 转录组学技术篇</b> .....         | 282 |
| 第一节 转录组学概论 .....                 | 282 |
| 第二节 基于序列分析的转录组学技术 .....          | 283 |
| 一、cDNA 文库随机抽样 .....              | 283 |
| 二、大规模表达序列标签测定及分析 .....           | 283 |
| 三、基因表达系列分析 .....                 | 284 |
| 四、大规模平行标识测序 .....                | 287 |
| 五、RNA 测序 .....                   | 288 |
| 第三节 基于杂交的转录组学技术 .....            | 289 |
| 一、差异显示 RT-PCR 及限制性酶切片段差异显示 ..... | 289 |
| 二、DNA 微阵列和 Tilling array .....   | 289 |
| 第四节 小结 .....                     | 292 |
| <b>第三章 蛋白组学</b> .....            | 293 |
| 第一节 蛋白质的分离技术 .....               | 293 |
| 一、等电聚焦凝胶电泳技术 .....               | 294 |
| 二、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 .....            | 298 |
| 三、二维电泳图像分析技术 .....               | 301 |
| 四、蛋白质分离技术的发展 .....               | 305 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 第二节 蛋白质的鉴定技术 .....           | 308 |
| 一、生物质谱技术 .....               | 308 |
| 二、Edman 降解技术 .....           | 320 |
| 三、蛋白质分子结构分析技术 .....          | 321 |
| 第三节 蛋白质芯片技术 .....            | 324 |
| 一、蛋白质芯片原理 .....              | 324 |
| 二、蛋白质芯片技术 .....              | 325 |
| 第四节 蛋白质-核酸相互作用研究技术 .....     | 328 |
| 一、凝胶阻滞实验 .....               | 328 |
| 二、DNAase I 足纹分析技术 .....      | 330 |
| 三、酵母单杂交技术 .....              | 331 |
| 四、染色质免疫沉淀技术 .....            | 332 |
| 五、核酸适体技术 .....               | 333 |
| 六、扫描探针显微镜技术 .....            | 334 |
| 七、表面等离子共振技术和生物分子相互作用分析 ..... | 336 |
| 第五节 蛋白质-蛋白质相互作用研究技术 .....    | 337 |
| 一、免疫共沉淀 .....                | 337 |
| 二、酵母双杂交技术 .....              | 340 |
| 三、串联亲和纯化技术 .....             | 341 |
| 四、质谱技术 .....                 | 343 |
| 五、蛋白质芯片 .....                | 344 |
| 六、生物信息分析 .....               | 345 |
| <br>第四章 生物信息学 .....          | 348 |
| 第一节 人类基因组计划 .....            | 348 |
| 一、人类基因组计划的发展 .....           | 348 |
| 二、人类基因组计划研究内容 .....          | 348 |
| 第二节 生物信息学 .....              | 349 |
| 一、生物信息学的定义 .....             | 349 |
| 二、生物信息学的研究内容 .....           | 350 |
| 三、生物信息学数据库 .....             | 350 |
| 四、生物信息学的临床应用 .....           | 355 |

## 第三篇 分子诊断学的临床应用

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第一章 遗传性疾病的分子诊断 .....        | 383 |
| 第一节 分子诊断学相关的遗传学咨询和伦理学 ..... | 383 |
| 一、遗传咨询 .....                | 383 |
| 二、遗传咨询中的伦理问题 .....          | 383 |
| 三、遗传检查中的伦理问题 .....          | 384 |
| 第二节 遗传性疾病分子诊断的策略 .....      | 384 |
| 一、直接诊断策略 .....              | 384 |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 二、基因多态性连锁分析 .....               | 385 |
| 三、基因突变的定量诊断 .....               | 385 |
| 第三节 遗传病的分子诊断 .....              | 385 |
| 一、血液系统疾病 .....                  | 385 |
| 二、神经和神经肌肉疾病 .....               | 392 |
| 三、内分泌疾病 .....                   | 396 |
| 四、囊性纤维化 .....                   | 402 |
| 五、脆性 X 综合征 .....                | 404 |
| <b>第二章 感染性疾病的分子诊断</b> .....     | 406 |
| 第一节 感染性疾病分子诊断的策略 .....          | 406 |
| 一、一般性检出策略和方法 .....              | 406 |
| 二、完整检出策略和方法 .....               | 407 |
| 第二节 病毒感染的分子诊断 .....             | 407 |
| 一、乙型肝炎病毒的分子诊断 .....             | 408 |
| 二、丙型肝炎病毒的分子诊断 .....             | 412 |
| 三、人乳头瘤病毒的分子诊断 .....             | 415 |
| 四、单纯疱疹病毒的分子诊断 .....             | 419 |
| 五、人类免疫缺陷病毒的分子诊断 .....           | 420 |
| 六、EB 病毒的分子诊断 .....              | 424 |
| 第三节 病原菌基因的分子诊断 .....            | 425 |
| 一、结核分枝杆菌的分子诊断 .....             | 425 |
| 二、金黄色葡萄球菌 .....                 | 428 |
| 三、大肠埃希菌的分子诊断 .....              | 432 |
| 四、流感嗜血杆菌的分子诊断 .....             | 435 |
| 五、肺炎链球菌的分子诊断 .....              | 436 |
| 六、脑膜炎奈瑟菌的分子诊断 .....             | 438 |
| 七、铜绿假单胞菌的分子诊断 .....             | 440 |
| 八、幽门螺杆菌的分子诊断 .....              | 441 |
| 第四节 其他常见病原微生物的分子诊断 .....        | 443 |
| 一、沙眼衣原体的分子诊断 .....              | 443 |
| 二、解脲脲原体的分子诊断 .....              | 445 |
| 三、梅毒螺旋体的分子诊断 .....              | 447 |
| 四、肺炎支原体的分子诊断 .....              | 448 |
| 第五节 院内感染的分子诊断 .....             | 449 |
| 一、分子生物学技术在耐药机制研究中的应用 .....      | 449 |
| 二、分子生物技术在医院感染控制中的应用 .....       | 450 |
| <b>第三章 药物遗传学及耐药性的分子诊断</b> ..... | 453 |
| 第一节 药物遗传学 .....                 | 453 |
| 一、药物遗传学研究的现状 .....              | 453 |
| 二、人类基因组研究与药物遗传学的发展 .....        | 454 |
| 第二节 耐药性的分子机制 .....              | 455 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 一、细菌的耐药性机制 .....                                                    | 455 |
| 二、真菌的耐药机制 .....                                                     | 456 |
| 三、病毒的耐药机制 .....                                                     | 457 |
| 四、肿瘤耐药的机制 .....                                                     | 458 |
| 第三节 耐药性分子诊断的策略 .....                                                | 459 |
| 一、基于测序技术的检测方法 .....                                                 | 459 |
| 二、基于 DNA 扩增(polymerase chain reaction, PCR)的检测方法 .....              | 460 |
| 三、基于分子杂交技术的检测方法 .....                                               | 461 |
| 第四节 微生物的耐药性分子诊断 .....                                               | 461 |
| 一、结核分枝杆菌的耐药性分子诊断 .....                                              | 461 |
| 二、大肠埃希菌耐药性分子诊断 .....                                                | 466 |
| 三、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性分子诊断 .....                                         | 468 |
| 四、乙肝病毒耐药性分子诊断 .....                                                 | 470 |
| 五、获得性免疫缺陷病毒(HIV)耐药性分子诊断 .....                                       | 472 |
| 第五节 抗肿瘤药物的耐药性分子诊断 .....                                             | 474 |
| 一、实时 FQ-PCR 检测乳腺癌 MDR-1、MRP、LRP、GST- $\pi$ 、Topo-II<br>多药耐药基因 ..... | 475 |
| 二、RT-PCR 法检测耐药相关基因表达的测定 .....                                       | 476 |
| 三、基因芯片检测肿瘤患者多药耐药基因 1(MDR-1)多态性 .....                                | 476 |
| 第六节 个体化医疗治疗监控 .....                                                 | 478 |
| 第七节 基因治疗安全性评估 .....                                                 | 479 |
| <br>第四章 肿瘤性疾病的分子诊断 .....                                            | 482 |
| 第一节 肿瘤发生的分子机制和易感性 .....                                             | 482 |
| 一、恶性肿瘤是一种分子病 .....                                                  | 482 |
| 二、肿瘤发生的分子机制 .....                                                   | 483 |
| 三、肿瘤发生的易感性 .....                                                    | 490 |
| 第二节 肿瘤分子诊断的策略 .....                                                 | 491 |
| 第三节 癌基因与抑癌基因的分子诊断途径 .....                                           | 492 |
| 一、染色体不稳定性分析 .....                                                   | 492 |
| 二、肿瘤易感基因的检测 .....                                                   | 492 |
| 三、肿瘤基因多态性检测 .....                                                   | 492 |
| 四、肿瘤相关基因蛋白质水平检测 .....                                               | 493 |
| 五、肿瘤相关基因扩增/过表达、突变/缺失的检测 .....                                       | 493 |
| 六、表观遗传修饰的检测 .....                                                   | 494 |
| 七、染色体微卫星异常分析 .....                                                  | 495 |
| 八、端粒酶活性的检测 .....                                                    | 496 |
| 九、基因表达图谱研究 .....                                                    | 497 |
| 第四节 常用肿瘤的分子诊断 .....                                                 | 499 |
| 一、乳腺癌的分子诊断 .....                                                    | 499 |
| 二、膀胱癌的分子诊断 .....                                                    | 500 |
| 三、肺癌的分子诊断 .....                                                     | 501 |



|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| 四、消化系统恶性肿瘤的基因诊断 .....               | 503        |
| 五、血液系统肿瘤的分子诊断 .....                 | 503        |
| 六、肿瘤早期筛查的分子诊断 .....                 | 509        |
| 七、肿瘤微小残留病的分子诊断 .....                | 510        |
| <b>第五章 复杂性疾病的分子诊断 .....</b>         | <b>513</b> |
| 第一节 复杂性疾病的分子诊断策略 .....              | 513        |
| 一、复杂性疾病分子诊断的定义和原理 .....             | 513        |
| 二、复杂性疾病分子诊断常用的检测标本 .....            | 514        |
| 三、分子诊断的常用方法与思路 .....                | 514        |
| 第二节 常见疾病的分子诊断 .....                 | 515        |
| 一、糖尿病 .....                         | 515        |
| 二、高血压 .....                         | 518        |
| 三、家族性高脂血症 .....                     | 522        |
| 四、肾小球肾炎 .....                       | 525        |
| 五、支气管哮喘 .....                       | 528        |
| <b>第六章 产前(胚胎植入前)遗传缺陷的分子诊断 .....</b> | <b>531</b> |
| 第一节 染色体异常的分子诊断 .....                | 531        |
| 一、分子细胞遗传学方法 .....                   | 531        |
| 二、分子遗传学方法 .....                     | 533        |
| 第二节 非整倍体筛选 .....                    | 534        |
| 一、人类染色体非整倍体的形成 .....                | 534        |
| 二、胎儿染色体非整倍体类疾病的产前筛查及诊断 .....        | 535        |
| 第三节 产前(胚胎植入前)遗传缺陷的分子诊断的概述 .....     | 535        |
| 一、胚胎植入前分子诊断的概念 .....                | 535        |
| 二、胚胎植入前分子诊断的意义 .....                | 535        |
| 三、胚胎植入前的技术操作 .....                  | 536        |
| 四、胚胎植入前分子诊断常用的方法 .....              | 537        |
| 第四节 植入前遗传诊断在一些遗传病的应用 .....          | 538        |
| 一、21 三体综合征的植入前遗传诊断 .....            | 538        |
| 二、克氏综合征的植入前遗传诊断 .....               | 539        |
| 三、苯丙酮尿症的植入前遗传诊断 .....               | 539        |
| 四、脆性 X 染色体综合征的植入前遗传诊断 .....         | 539        |
| 五、地中海贫血的植入前遗传诊断 .....               | 542        |
| 六、马凡综合征的植入前遗传诊断 .....               | 542        |
| 七、脊髓性肌萎缩症的植入前遗传诊断 .....             | 543        |
| 八、杜氏肌营养不良症的植入前遗传诊断 .....            | 544        |
| <b>第七章 移植配型的分子诊断 .....</b>          | <b>546</b> |
| 第一节 HLA 遗传学基础 .....                 | 546        |
| 一、HLA 的研究简史和命名 .....                | 546        |