



国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 地方病分子生物学 基础与应用

主编 郭雄



西安交通大学出版社  
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS



国家科学技术学术著作出版基金资助出版 (2016—H—016)

国家自然科学基金重点国际(地区)合作研究项目 (81620108026)

国家自然科学基金面上项目 (81472924)

# 地方病分子生物学

## 基础与应用

主 编 郭 雄

副主编 (按姓氏笔画排序)

朱延河 张 峰 康龙丽

雷艳霞 谭武红

编 委 (按姓氏笔画排序)

马玮娟 王 盼 王 森

王 斌 王 溪 文 嫣

宁玉洁 朱延河 刘 欢

苏晓慧 吴翠艳 何淑兰

张 峰 张风娥 武世勋

郭 雄 康龙丽 蒋 宁

韩 晶 雷艳霞 谭武红

秘 书 朱延河 王 森



西安交通大学出版社

XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

## 内 容 提 要

本书较为全面、系统地阐述了地方病分子生物学的基本理论和基本概念,以及地方病分子生物学在地方病研究中的应用,同时通过上下两篇的介绍力求反映我国主要地方病分子生物学研究的最新进展。上篇为总论,包括环境与基因组学、人类遗传多态性及人类遗传标记的基础与应用;下篇为各论,包括大骨节病、克山病、地方性氟中毒、地方性砷中毒和地方性碘缺乏病几种疾病的生物学基础与应用。本书可作为地方病学、环境相关性疾病、公共卫生课程的教材,也可供从事地方病分子生物学研究与防治工作的科研工作者、临床医师及卫生管理人员参考。

---

### 图书在版编目(CIP)数据

地方病分子生物学基础与应用 / 郭雄主编. — 西安:  
西安交通大学出版社, 2017. 11  
ISBN 978-7-5693-0288-2

I. ①地… II. ①郭… III. ①地方病-分子生物学-  
研究-中国 IV. ①R599.03

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 300439 号

---

书 名 地方病分子生物学基础与应用  
主 编 郭 雄  
责任编辑 问媛媛 王银存

---

出版发行 西安交通大学出版社  
(西安市兴庆南路 10 号 邮政编码 710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>  
电 话 (029)82668357 82667874(发行中心)  
(029)82668315(总编办)

传 真 (029)82668280  
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

---

开 本 727 mm×960 mm 1/16 印张 13.75 字数 204 千字  
版次印次 2018 年 5 月第 1 版 2018 年 5 月第 1 次印刷  
书 号 ISBN 978-7-5693-0288-2  
定 价 160.00 元

---

读者购书、书店添货,如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。  
订购热线:(029)82665248 (029)82665249  
投稿热线:(029)82668803 (029)82668804  
读者信箱:med\_xjup@163.com

版权所有 侵权必究

# 序 言

地方病是一类与地球化学因素或生物因素密切相关,流行特征呈现地方性区域特点的疾病。我国是世界范围内地方病危害最为严重的国家之一。在我国,地方病的分布范围广,患病率高,发病机制不明,部分地方病的始动病因尚未确定。缺乏早期诊断与精准治疗技术仍是目前我国地方病防控工作面临的主要难题。

现代研究证明,多数疾病的发生发展是环境与基因共同作用的结果。近20年来,以基因组、蛋白组等高通量组学检测为代表的现代分子生物学技术的快速发展与广泛应用,对生物医学科学研究与医疗模式产生了深远的影响。国际上,已启动的环境基因组学计划(Environmental Genome Project, EGP)以开展环境-基因联合致病机制研究为主,在环境暴露分子标志物、环境-基因交互作用机制等领域取得了突破,有力推动了对环境相关疾病发病机制与防治研究的进展。因此,掌握现代分子生物学研究方法与技术对我国从事地方病防控工作的人员十分重要。

近年来,我国学者也相继完成多项地方病的基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学研究,在地方病环境反应基因、环境暴露分子标志物、早期分子诊断等领域取得显著进展。然而,这些成果多停留在学术研究层面,难以为基层地方病防治工作服务。因此,有必要系统总结近年来地方病分子生物学研究取得的最新成果,推进研究成果向地方病防治实践转化应用,为我国地方病防控工作提供技术支撑。

《地方病分子生物学基础与应用》的主编郭雄教授是我国地方病研究领域著名科学家,他一直从事以大骨节病为主的地方病研究工作,获得诸多研究成果。该书就是在郭雄教授的策划下和国家科学技术学术著作出版基金的支持下,编纂而成的,其中也涵括了他本人研究工作的主要成果。该书介绍了人类基因组的结构与变异、环境基因组学概念与研究策略、分子遗传标记的类型及检测与分析方法,系统地总结了大骨节病、克山病、地方性氟中毒、地方性砷中毒、地方性碘缺乏病我国

几种主要地方病的分子生物学研究的最新进展。读者在学习了现代分子生物学基础理论知识的基础上,可从该书了解到我国地方病发病机制与防治研究的最新进展,使理论知识与实践工作完美结合。全书结构布局合理,内容丰富,图文并茂,深入浅出,是一本值得一读的高水平专业书籍。

孙殿军

2017年8月

孙殿军 研究员,博士生导师,现任哈尔滨医科大学副校长,中国疾病预防控制中心地方病控制中心主任,国家卫生与计划生育委员会病因流行病学重点实验室主任,黑龙江省流行病与卫生统计学学科带头人。

# 前 言

地方病系由自然因素或社会因素影响并呈地方性流行特点的一种环境相关性疾病,其发生、发展涉及环境与基因相互作用。地方病不仅分布于我国,而且分布于其他一些国家。我国的地方病病情重,危害大,范围广,受威胁人口众多,不仅给社会带来巨大经济和医疗负担,而且是病区居民因病致贫、因病返贫的重要公共卫生问题之一。目前,尽管我国大多数地区的地方病危害得到了有效控制,但是导致地方病发生的自然、地理环境条件难以根本改变。病因明确的地方病其分子发病机制不清,病因未明的地方病急需确定其环境致病因素,加之缺乏疾病生物标志、分子早期诊断与预后监测技术,难以开展分子精准预防与治疗,反映出我国地方病的防控任务仍具有长期性、艰巨性和复杂性,任重而道远。

21世纪以来,以基因组学、蛋白组学等高通量组学为代表的现代分子医学技术的广泛应用和国际环境基因组学计划的开展,对地方病的病因、发病机制研究与疾病干预模式产生了深远的影响。利用高通量组学和细胞生物学等技术,我国学者相继完成了地方病全基因组差异表达基因、蛋白和差异代谢物筛选验证,在地方病环境病因生物学效应、环境暴露分子标志物、早期分子诊断与鉴别诊断技术等领域取得一系列成果,有力推动了我国地方病发病机制与防治进展。然而,目前我国基层地方病防治人员对高通量组学等现代分子医学研究方法掌握相对有限,导致地方病最新研究成果的转化应用不足。为此,本书综合近年来地方病相关的基因组学、细胞生物学、分子生物学和临床研究进展,注重理论与实践相结合,较系统地从事地方病分子生物学研究与防治工作的科研工作者、临床医师及卫生管理人员提供本领域最新研究成果,以推进研究成果向地方病防治实践转化,同时可培养读者追求科学真理和探求学术问题的兴趣,也能为他们今后从事地方病及分子生物学科科研工作奠定良好的基础。

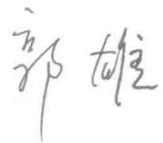
笔者于三年前开始策划编写本书,查阅了大量国内外有关文献,通过上下两篇的介绍总结了环境基因组学的基础理论与地方病研究的最新进展。上篇为总论,分两章介绍了我国主要地方病发生发展相关的环境与基因组学、人类遗传多态性及人类遗传标记的基础与应用的基础知识。下篇为各论,分五章介绍了大骨节病、克山病、地方性氟中毒、地方性砷中毒、地方性碘缺乏病几种地方病分子生物学的

研究进展,系统阐述我国主要地方病的分子生物学发病机制、临床表现、病理改变、早期治疗的分子生物学标志物等,内容包括目前地方病研究中常用的基因表达谱芯片、蛋白质芯片、代谢组学、基因通路、基因干扰、关联分析与连锁分析等技术的基础知识和研究进展,以期能更好地反映当前地方病最新研究成果及其未来发展趋势与研究热点,满足广大从事地方病基础与临床防治和研究工作者的实际需要,提高他们的创新意识及创新能力。

本著作由西安交通大学医学部地方病研究所牵头组织相关专家进行编写,主要撰写人员有(按章节编写顺序)张峰、文嫣、郭雄、康龙丽、王森、吴翠艳、马玮娟、宁玉洁、王溪、谭武红、何淑兰、苏晓慧、王盼、周冰、朱延河、蒋宁、雷艳霞、王斌、武世勋、韩晶、刘欢、张风娥。为了保证本书的质量,西安交通大学出版社的多位编辑给予认真编审,同时作为本书编写组秘书的朱延河、王森,以及张峰教授和康龙丽教授进行了审校工作。本书最后由郭雄教授审核定稿。谨在此对上述人员表示诚挚的谢意。

本书获得2016年国家科学技术学术著作出版基金的支持,对参与项目申报工作的问媛媛、王森,以及评审专家表示衷心的感谢。

虽然我们在策划、设想到编写的过程中都想以最新、最全、最精炼和最实用的内容奉献给读者,但限于各种原因,难免存在疏漏之处,敬请读者批评指正。



2017年8月

郭雄 二级教授,博士生导师,西安交通大学医学部公共卫生学院,全球健康研究院地方性疾病研究中心主任,国家卫生与计划生育委员会微量元素与地方病研究重点实验室主任。

# 目 录

## 上 篇 总 论

### 第 1 章 环境与基因组学

1.1 环境与人类疾病的关系 .....	(3)
1.2 人类基因组 .....	(4)
1.2.1 基因组的结构与功能 .....	(4)
1.2.2 基因组变异与疾病 .....	(7)
1.2.3 基因组的结构变异 .....	(7)
1.2.4 单核苷酸多态性 .....	(8)
1.2.5 人类基因组计划 .....	(9)
1.3 环境基因组学 .....	(10)
1.3.1 环境基因组学概述 .....	(10)
1.3.2 环境基因组学发展现状 .....	(12)
主要参考文献 .....	(13)

### 第 2 章 人类遗传多态性及人类遗传标记的基础与应用

2.1 人类遗传多态性 .....	(15)
2.2 人类遗传标记 .....	(17)
2.3 人类遗传标记系统 .....	(20)
2.3.1 常染色体遗传标记系统 .....	(21)
2.3.2 线粒体 DNA 遗传标记系统 .....	(22)
2.3.3 Y 染色体遗传标记系统 .....	(23)



2.4	短串联重复序列多态性及其应用	(24)
2.4.1	短串联重复序列及其基本特征	(24)
2.4.2	短串联重复序列的产生机制	(25)
2.4.3	短串联重复序列的筛选和分型技术	(25)
2.4.4	短串联重复序列等位基因的命名	(26)
2.4.5	短串联重复序列的医学应用	(27)
2.4.6	短串联重复序列的应用前景	(32)
2.4.7	应用短串联重复序列研究的注意事项	(34)
2.5	单核苷酸多态性	(34)
2.5.1	单核苷酸多态性的基本概念及其特征	(34)
2.5.2	单核苷酸多态性的分型方法和技术	(36)
2.5.3	单核苷酸多态性的医学应用	(43)
2.6	拷贝数变异	(47)
2.6.1	拷贝数变异在基因组中的分布特点	(47)
2.6.2	拷贝数变异的组成形式	(48)
2.6.3	拷贝数变异具有可遗传性、相对稳定性和高度异质性	(48)
2.6.4	拷贝数变异全基因组扫描的方法	(49)
2.6.5	拷贝数变异全基因组关联分析在疾病易感基因筛查中的应用	(49)
	主要参考文献	(50)

## 下 篇 各 论

### 第3章 大骨节病的生物学基础与应用

3.1	大骨节病的流行病学特征	(53)
3.2	大骨节病的临床表现与诊断	(55)
3.3	大骨节病的病因与发病机制	(57)
3.4	大骨节病的基因多态性	(59)
3.4.1	短串联重复序列多态性与大骨节病的关联分析	(59)
3.4.2	单核苷酸多态性与大骨节病的关联分析	(62)

3.4.3	线粒体 DNA 与大骨节病的关联分析	(64)
3.5	大骨节病的外周血与软骨表达谱变化	(65)
3.5.1	大骨节病的外周血单基因分析	(65)
3.5.2	大骨节病软骨损伤的单基因筛选	(66)
3.5.3	大骨节病软骨细胞的基因通路分析	(66)
3.5.4	大骨节病与原发性骨关节炎软骨细胞基因表达谱的比较	(70)
3.6	代谢组学变化	(73)
3.6.1	代谢产物分析的主要研究方法	(74)
3.6.2	大骨节病的代谢组学变化	(74)
3.6.3	代谢组学在骨关节病研究中的应用	(78)
3.7	大骨节病的蛋白质组学变化	(78)
3.8	大骨节病的整合组学研究	(79)
3.9	大骨节病的模式动物	(83)
3.9.1	大骨节病环境风险因素动物模型	(84)
3.9.2	大骨节病关节软骨损伤动物模型	(85)
3.10	大骨节病的治疗与预防	(86)
	主要参考文献	(88)

#### 第 4 章 克山病的生物学基础与应用

4.1	克山病的流行病学特征	(90)
4.2	克山病的病因与发病机制	(92)
4.3	克山病的病理学特征	(94)
4.4	克山病的临床表现与诊断	(95)
4.5	与克山病相关的短串联重复序列和单核苷酸多态性	(97)
4.5.1	<i>HLA-DRB1</i> 基因分型及多态性	(97)
4.5.2	<i>SCN5A</i> 基因突变	(98)
4.5.3	<i>Desmin</i> 基因 <i>exon6</i> 的 A360P 错义突变	(99)
4.5.4	谷胱甘肽过氧化物酶 1 基因多态性	(99)

4.6	与克山病相关的基因表达谱变化	(99)
4.7	克山病的蛋白质组学变化	(105)
4.8	克山病的生物化学变化	(107)
4.9	克山病的模式动物	(109)
4.10	克山病的治疗与预防	(113)
	主要参考文献	(116)

## 第5章 地方性氟中毒的生物学基础与应用

5.1	地方性氟中毒概述	(117)
5.2	地方性氟中毒的流行病学特征	(119)
5.3	地方性氟中毒的临床表现与诊断	(123)
5.4	地方性氟中毒的病理学特征	(128)
5.5	地方性氟中毒的病因与发病机制	(132)
5.6	地方性氟中毒的相关基因多态性	(137)
5.7	地方性氟中毒的外周血表达谱变化	(138)
5.8	地方性氟中毒的代谢组学变化	(140)
5.9	地方性氟中毒的生物化学变化	(141)
5.10	地方性氟中毒的模式动物	(145)
5.11	地方性氟中毒的治疗与预防	(145)
	主要参考文献	(146)

## 第6章 地方性砷中毒的生物学基础

6.1	地方性砷中毒的流行病学特征	(147)
6.2	地方性砷中毒的临床表现与诊断	(154)
6.3	地方性砷中毒的病理学特征	(160)
6.4	地方性砷中毒的病因与发病机制	(162)
6.5	单核苷酸多态性与地方性砷中毒	(165)
6.5.1	代谢酶基因多态性与地方性砷中毒	(165)

6.5.2	DNA 修复酶基因多态性与地方性砷中毒	(167)
6.5.3	氧化应激基因多态性与地方性砷中毒	(167)
6.5.4	其他基因多态性与地方性砷中毒	(168)
6.5.5	基因多态性在地方性砷中毒研究中存在的主要问题	(168)
6.5.6	基因多态性与地方性砷中毒关系研究的展望	(169)
6.6	与地方性砷中毒相关的基因表达谱研究	(169)
6.7	地方性砷中毒的代谢组学变化	(171)
6.7.1	体内标志物	(171)
6.7.2	效应标志物	(172)
6.7.3	易感性标志物	(174)
6.7.4	基因多态性	(175)
6.8	地方性砷中毒的生物化学变化	(176)
6.8.1	砷对细胞形态的影响	(176)
6.8.2	砷对细胞增殖的影响	(176)
6.8.3	砷对细胞遗传物质的生物学影响	(177)
6.8.4	砷对细胞凋亡的作用	(177)
6.8.5	砷对缝隙连接细胞间通讯的影响	(178)
6.8.6	砷对细胞免疫力的影响	(178)
6.8.7	砷对细胞其他方面的影响	(179)
6.9	地方性砷中毒的模式动物	(179)
6.10	地方性砷中毒的治疗与预防	(181)
	主要参考文献	(184)

## 第 7 章 地方性碘缺乏病及其损伤的生物学基础

7.1	碘缺乏病的流行特征	(186)
7.2	碘缺乏病的临床表现与诊断	(186)
7.3	碘缺乏病的病理学特征	(189)
7.4	碘缺乏病的病因与发病机制	(190)

7.5 地方性甲状腺肿的基因多态性 .....	(192)
7.5.1 <i>TNF-<math>\alpha</math></i> 和 <i>IFN-<math>\gamma</math></i> 基因多态性与地方性甲状腺肿的关系 ...	(192)
7.5.2 <i>IGF-1</i> 、 <i>TGF-<math>\beta</math>1</i> 基因多态性与地方性甲状腺肿的关系 .....	(193)
7.5.3 <i>PDE8B</i> 基因多态性与地方性甲状腺肿的关系 .....	(193)
7.5.4 <i>TSHR</i> 基因多态性与地方性甲状腺肿的关系 .....	(194)
7.5.5 <i>TG</i> 基因突变与地方性甲状腺肿的关系 .....	(194)
7.6 碘缺乏病的模式动物 .....	(194)
7.7 碘缺乏病的治疗与预防 .....	(198)
主要参考文献 .....	(198)

索引 .....	(200)
----------	-------

# 上 篇

---

## 总 论

第 1 章 环境与基因组学

第 2 章 人类遗传多态性及人类遗传标记的基础与应用



# 第 1 章

## 环境与基因组学

### 1.1 环境与人类疾病的关系

人类生存的环境可以分为内环境和外环境。内环境是指体细胞所生存的液体环境,由细胞外液和组织液构成。外环境是指人类生存繁衍所处的环境,主要包括自然环境和社会环境等。环境与人类的健康密切相关,人体通过与自然环境进行物质和能量的交换,使机体与环境之间保持着动态平衡,环境中理化因素和生物因素的变化会直接引起人体功能的改变,导致动态平衡破坏,进而诱发疾病。

环境基因组学、毒理基因组学研究的快速发展,促进了人们对环境、基因和疾病关系的进一步认识。现代环境病因学研究发现,多数疾病受环境因素的影响,是环境因素和机体遗传易感性共同作用的结果。根据作用方式不同,环境在疾病发生发展中的作用可以分为:①急性危害,即环境危险因素短时间高剂量暴露可迅速导致机体出现不良反应、功能失常甚至死亡;②慢性损伤,即环境危险因素低浓度、长期反复作用于人体可以引起组织器官功能受损,这种损伤作用经过长期积累最终诱发疾病。例如,现有证据表明,80%~90%的癌症与环境因素密切相关,病毒感染、化学致癌物和微量元素缺乏均可显著增加癌症发病风险<sup>[1]</sup>。太行山南段是我国食道癌高发的地区之一,研究发现,当地粮食和饮用水中的铅含量较低,而亚硝酸盐的含量则显著高于其他地区。此外,人群中较为常见的高血压病、糖尿病、肥胖和骨质疏松症等复杂疾病同样与环境因素关系密切。例如,芬兰东北部的土壤中微量元素较为缺乏,当地的心肌缺血死亡率是欧洲国家中最高的,而意大利、希腊等地中海沿岸国家的土壤中微量元素含量丰富,当地心肌缺血死亡率显著低于欧洲其他国家平均水平。

地方病(endemic disease)是发生在特定的地理区域,与当地环境密切相关



的一类疾病,环境因素在地方病的发生和发展过程中发挥着重要作用。依据环境病因的不同,地方病可以大致分为化学源性地方病和生物源性地方病。自然界中存在着 92 种化学元素,在生物体内已经发现 70 多种。这些元素在维持机体正常功能、抵御外环境有害因素方面发挥着重要作用。研究发现,某些微量元素可以抑制生物毒素的毒性,提高机体免疫力。化学源性地方病多由病区当地环境中一种或多种化学元素不足、过多或者比例失常造成。例如,在我国分布较广的氟中毒和砷中毒就是由于环境中的氟含量和砷含量过高,通过食物或者饮水作用于人体,导致机体摄入过多的氟和砷,诱发皮肤、骨骼和神经系统损伤<sup>[2]</sup>。此外,病因尚不明确的大骨节病和克山病与环境硒含量低密切相关;缺硒也可增加个体对心血管疾病和癌症的易感性<sup>[3]</sup>。生物源性地方病则由于在病区当地繁衍的病原体侵害人体造成,常见的生物源性地方病包括血吸虫病、鼠疫等。生物源性地方病的部分病原体可以在不同宿主间寄生,传播过程中也可能发病变异。在一定条件下,生物源性地方病可能会突破固有病区,发展成传染病,引起更大危害。

我国是地方病危害较为严重的国家之一,地方病防治工作形势仍较为严峻。根据《2016 中国卫生和计划生育统计年鉴》显示,我国现有氟斑牙患者 2831.23 万例、氟骨症患者 290.41 万例、大骨节病患者 56.76 万例、克山病患者 3.74 万例、碘缺乏病患者 480.63 万例、血吸虫病患者 7.71 万例。地方病不仅给患者带来了巨大的身心痛苦,而且也给病区带来了沉重的医疗和财政负担,是当地“因病致贫、因病返贫”的主要原因之一。

## 1.2 人类基因组

### 1.2.1 基因组的结构与功能

每种生物都有自己独特的基因组(genome),基因组携带着构成和维持该生物体生命形式所必需的一切生物信息,决定了生物体的所有性状。简单说,基因组就是生物体单倍体细胞中包括基因与基因间区域在内所有的 DNA 分子。当然,一些病毒,如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)病毒,其基因组由 RNA 组成。