

《众病之王》作者 | 《未来医疗》作者 | 碳云智能 | 华大基因 | 等联袂
悉达多·穆克吉 | 埃里克·托普 | 王 俊 | 方 林 | 推 荐

THE AGE OF GENOMES

TALES FROM THE FRONT LINES OF
GENETIC MEDICINE

基因组时代

基因医学的技术革命

[美] 史蒂文·门罗·利普金 乔恩R.洛马◎著
Steven Monroe Lipkin Jon R. Luoma

许宗瑞 陈宏斌◎译

艾滋病、癌症可以治愈？
婚前、孕前、入职前要进行基因测序？
人类可以定制自己的孩子？人类可以长生不老？

基因编辑正在改写人类的命运
一场新的生命科学革命正在酝酿

在不久的将来，基因编辑将改变世界

机械工业出版社
CHINA MACHINE PRESS





基因组时代

基因医学的技术革命

[美] 史蒂文·门罗·利普金 乔恩R.洛马◎著
Steven Monroe Lipkin Jon R. Luoma

许宗瑞 陈宏斌◎译

本书力图使读者能在一一个真切的治病救人的故事了解到基因医学的前沿信息,探索基因技术所能带来的潜在变革和存在的危险。生活中有很多待产父母一直惴惴不安,饱受价格奇高的新的产前检测产品的狂轰滥炸,还有很多患者患有致命性神经疾病、癌症以及其他疾病,对于他们而言这本书能告诉他们并向他们展示如何以及何时采用基因技术来改善身体健康。

Copyright© 2016 by Steven Monroe Lipkin and Jon R. Luoma Published by arrangement with Beacon Press, Boston

This title is published in China by China Machine Press with license from Beacon Press. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书由 Bloomsbury Publishing Inc 授权机械工业出版社在中国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾地区)出版与发行。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

北京市版权局著作权合同登记 图字:01-2016-3576 号

图书在版编目(CIP)数据

基因组时代:基因医学的技术革命/(美)史蒂文·门罗·利普金(Steven Monroe Lipkin), (美)乔恩 R. 洛马(Jon R. Luoma)著;许宗瑞,陈宏斌译. —北京:机械工业出版社,2016.10

书名原文: The Age of Genomes: Tales from the Front Lines of Genetic Medicine

ISBN 978-7-111-55166-9

I. ①基… II. ①史… ②乔… ③许… ④陈… III. ①人类基因—基因组—研究 IV. ①Q987

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 249979 号

机械工业出版社(北京市百万庄大街 22 号 邮政编码 100037)

策划编辑:坚喜斌 责任编辑:刘林澍 杨 冰

责任校对:赵 蕊 版式设计:张文贵

责任印制:常天培

涿州市京南印刷厂印刷

2016 年 11 月第 1 版·第 1 次印刷

145mm×210mm·8.625 印张·3 插页·184 千字

标准书号:ISBN 978-7-111-55166-9

定价:49.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社发行部调换

电话服务

网络服务

服务咨询热线:(010) 88361066

机工官网:www.cmpbook.com

读者购书热线:(010) 68326294

机工官博:weibo.com/cmp1952

(010) 88379203

教育服务网:www.cmpedu.com

封面防伪标均为盗版

金书网:www.golden-book.com

此书献给我挚爱的家人吉娜、瑞秋、苏菲、
艾莉森、伊森和佐伊，感谢他们在我撰写此书经
历的漫长时日里给我的莫大理解和帮助。

推荐序一

自人类基因组计划完成以来，基因组行业逐步成为了生命科学行业中的主干学科之一。学界逐渐认知到，基因组并不简单等价于全长DNA序列，亦非基因的简单组合，而是一系列生命数据和生命程序指令的相互作用关系的遗传信息记录。随着科研认知的逐步发展，我们对于基因组所编码的意义从一无所知到初窥门径；也逐步建立了基于数据驱动的快速收缩有效假设范围的基因组生物信息学范式；和其他生物信息学领域一起，协助了分子生物学的发展，深化了我们对于生物自身规律的认知。自2005年高通量测序技术大规模投入应用以来，基因组序列数据采集的成本以超摩尔定律的速度下降。各类动植物、微生物的基因组序列得到解码，基于基因组序列的分子育种和生物工程不断涌现成功案例。在受人关注的人类医学健康方面，基因组科技的进展更是颇有斩获。短短数年之内，数千新的单基因遗传病致病位点被发现，并和染色体结构变异检测一起进入筛查应用阶段。肿瘤被重新认识为一个不断演化的细胞群体，主要为各类基因组相关突变所促进，许多肿瘤细胞中的新的中低频突变热点也被大规模网罗，针对早期诊断和精准干预的应用也得到了发展。即使在复杂的多基因慢性常见疾病中，尽管遗传度解释仍然远不如人意，但仅就科学认识而言，许多超大规模的队列研究也揭示了大量新的相关位点。

尽管基因组科技高歌猛进，相关产业方兴未艾，我们应当诚实地

承认，这一热潮目前依然更多是专业圈内的游戏，基因组学相关应用在突破了科学、技术、人才、资金、政策等诸多瓶颈之后，仍然有一个重大壁垒制约着行业的发展：公共认知。由于生命的复杂性和基因组学本身的组学特点和爆发性发展，公众难以获得足够的信息以助了解相关应用的价值、甄别真伪优劣，“技术好不如渠道硬”成为常态。同时专业领域内，甚至于连行业标准和内部共识的范式都难以确认，各类产品和服务价格参差不齐甚至于有数量级的差异，相似名目的检测下涵盖的内容和深度常有云泥之别，也促使公共认知产生偏差。此外，公众在基因组学科普层面的缺失，亦被许多逐利投机行为利用，许多伪专业人士也掺和到领域中，妖魔化和神化的资讯层出不穷，进一步产生了对于整个行业健康发展大为不利的泡沫和混乱导向，如上至上市公司下至皮包公司都在唾沫横飞吹捧的既无坚实科学基础又无实际应用价值的“天赋基因检测”等。因此，正本清源，令广大民众在科学普及层面了解、理解基因组学，树立良好的公民科学意识，是整个行业需要共同奋斗的艰巨目标。《基因组时代》一书，在不失专业性的前提下，以相对趣味性、故事性较强的叙事方式，向广大民众传达了什么是基因组时代的生活，哪些是可以亲身经历的现实，哪些是切合实际的期待，哪些应一笑而过甚至视为天方夜谭。该书为专业领域的从业人员应当如何来和公众沟通作出了榜样。我们应当感激机械工业出版社，在行业发展如此关键的时刻，将这样一本通俗科普读物，带到我们的书架上；这是对于基因组行业的莫大贡献。

当然，我们也需要清醒地认识到，基因组远远不是我们生命信息的全部。除了可以不严格地划归基因组学范畴的表观遗传和转录组信

息之外，各类生物样本的蛋白质组、代谢组、微生物组的动态，影像和生理生化数据，自然环境暴露和人文环境社交行为等信息所共同交织的信息网络才刻画了我们的生命全景。数字化生命作为上述信息的统称，是健康管理和以预测和预防为主的未来医学的发展方向。基因组时代是一个新的数字化生命时代的前奏，让我们随着本书，一起认识它，拥抱它，感谢它。

王俊

碳云智能创始人、董事长兼首席执行官

推荐序二

基因组时代已经来临，精准医学时代正在开启。基因测序科学和技术的发展，基因测序价格的快速下降，使我们可以像其他临床检测一样通过基因测序进行人乳头瘤病毒（HPV）检测、产前唐氏综合征的检测、新生儿的遗传疾病筛查、遗传性癌症检测、癌症的用药特异性检测等。甚至，我们可以拥有自己的个人基因组数据，测序的代价也已经不是人类基因组项目时代的花费 35 亿美元和耗时 10 年时间的情形，目前一台价格仅在 20 万美元左右的桌面测序仪就可以在两天之内完成一个基因组的测序和分析，费用也只是之前的三百万分之一。如果资金充裕，我们可以通过深度外周循环 DNA 的测序，在医学影像技术还没发现癌症病灶之前，预测癌症的发生，为癌症的临床诊断和治疗争取宝贵的时间。

我国在基因检测用于临床检测的审批上，走在了世界的前列，率先通过了用于唐氏综合征和癌症检测的测序仪和试剂盒的 CFDA 认证和试点认证。基因测序科研和临床检测公司如雨后春笋般出现，为基因测序技术的普及提供了肥沃的土壤。

在临床基因检测领域，特别是对一些复杂和罕见的遗传疾病的检测过程中，具有遗传咨询资质的遗传咨询师非常关键。作者作为目前世界上少数遗传咨询师之一，深入浅出地讨论了遗传性癌症的发现和检测、基因检测过程中的个人隐私问题、基因检测在司法鉴定上的应

用、遗传性疾病与环境的关系等问题，让我们进一步了解和认识到基因检测的重要价值，为基因检测的普及起到重要的作用。同时，我们反过来应该认识到，要有效地利用基因检测对遗传性疾病进行临床检测，遗传咨询师的培训和认证非常关键。目前我国遗传咨询师还处在严重不足的阶段，培训机构也只有少数几家，今后需要大力发展遗传咨询师的认证体系，培养更多遗传咨询师，保障基因临床检测的健康发展，让基因检测可以应用于更多临床疾病的诊断。

基因检测除了应用于遗传性疾病的临床检测，还可以用于健康指导。我们体内和体表生活着接近两公斤的细菌，它们不仅影响着我们日常的生活习惯，还和我们的健康息息相关，比如肥胖、高血压和糖尿病等背后都有它们的影子。通过对这些微生物进行宏基因组的测序，我们可以知道体内和体表的微生物特征，并通过移植等手段改变微生物的分布，从而调节健康状态。可以进行基因和宏基因组检测的外国公司比较出名的有 23andme、uBiome、Genos 和 Knome 等，国内有 WeGene、hCode、MyGene 等，读者如果感兴趣可以自行尝试。

我们的健康有三分之一由我们的基因决定，三分之一由生活环境决定，剩下的三分之一和我们的精神状态相关。基因测序行业的蓬勃发展，是基因组时代来临的重要标志，也将为我们叩开精准医学的大门打下坚实的基础，基因科技造福人类不是梦想！

方林

华大基因信息技术中心

前 言

每个人的生命都始于基因组。在我们尚未发育成单细胞之前，基因组就已产生而且后来一直与我们为伴。基因组在很大程度上决定了人体所含与不含的各种要素，也决定了我们各自的人生。这种精确的DNA条形码非常之长且相当复杂，将每个人与在这个星球上生活着的其他80多亿人，与6000年人类文明发展史上出现的200多亿人一一区别开来，甚至包括过去20多亿年以来在这个星球上存在过的动物、植物、细菌、病毒等其他生物。因此，还有什么事物能比基因组与我们更息息相关呢？

即便天气炎热，我们都会穿衣出门。在公共场所赤身裸体，人们总嗤之以鼻，毕竟谁都不希望将自己的私处公然裸露在外，供世人观瞻，大多数人对此也一直较为审慎。这种审慎为的是顾及颜面。试问还有什么能比在众人面前赤身裸体更让人一览无余呢？对于这个问题，现在有了一个确切答案，它不仅仅只关系到我们的面子，这个答案就是我们身体里基因组的排列情况。

虽说我们一般不愿在公共场所脱光衣服，但由于某些特殊原因我们还是愿意如此。比方说在医院诊室，虽然等待时心里不是滋味，但我们还是愿意卸下衣装，躺在冰冷的检查台上让医生直视自己身体最隐私的部位，因为我们明白这样的检查有助于身体康复，即便有所不适也在所不惜。与之相反的是，如果将这些部位藏着掖着，拒绝医生

检查，则可能招致无穷的痛苦或最终的悲剧。现在很多人让医生通过仪器设备了解自己的基因组信息，避免直接接触，主要也是出于这个考虑。了解基因组信息，有助于将我们的寿命延长至 150 岁左右。这并非什么占星巫术，而是真真切切的生物科学。但话又说回来，这到底是如何实现的呢？

大约 20 年前分析一个人 DNA（一般指全基因组测序）的花费与制造一艘航空母舰的代价相当，但如今与一辆黄蜂牌（Vespa）小型摩托车的价格相比也绰绰有余，而且无须医生开具处方。足见现在是一个多么令人难以置信的时代！现在全基因组测序已发展成一种较为成熟的技术，可以用来确定病患及其家人身体中一些始终无法确诊的疾病，发现各种癌症细胞中尚未被药物所抑制的一些标靶，甚至能让我们踏上一条自我发现之旅，了解我们的祖先，了解我们每个人如何延续祖先的血脉至今。目前对于是否推动 10 年以后即将开展的 XX 一代、XY 一代（Generation XX/XY）的研究，学术界尚存在较大争议，因为届时所有美国新生婴儿均需从脚后跟处采集些许血液，进行基因组排序研究。此外，各方意见领袖也在会议上全力呼吁尽快结束长达一个世纪之久的传统治疗方式——医生的诊断主要依赖于对患者体征的观察——转而以疾病的基因与生化机制为基础重新定义治病救人。这些变化具有广阔前景，而且意义深远。

每个人的体内大约有 2 万种基因，这个数字听起来可能有点寒碜，因为几乎与一株野生芥菜的基因数量相当，而且也勉强只是一只很不起眼的果蝇的 2 倍。但是我们就是由这些基因组装而成，而且它们将来很可能会成为一把钥匙，让我们能跨越几个世纪以来经历的黯淡岁

月，认识自我。

基因学者和基因顾问之所以研究一个人的基因组，为的是寻找一些具体的变化。这些变化被称为突变（mutations），而且我们认为这些变化应该客观存在。众所周知，DNA 链是一种双螺旋结构，不过我们可以将其想象为一个长句。该句中每个单词的“字母”都由 4 种富氮化合物结对组成，包括腺嘌呤（adenine）、鸟嘌呤（guanine）、胞嘧啶（cytosine）以及胸腺嘧啶（thymine），分别由英文字母 A、G、C、T 表示。突变是指拼错了 DNA 单词中某个“字母”（即碱基，英文为 base），如把“porcupine”写成了“porcxpine”，或者颠倒了某些字母的顺序（如写成“pucropine”）。要知道任何一丁点儿的增加或减少都会产生数百万的碱基，这种编码最终也就造就了我们每个人不同的命运。

如果将这些突变基因视作一堆堆可分门别类的待洗衣物，那么第一筐衣服就是“可控”（actionable）基因，将这些基因挑出来不需耗费什么力气。我们都知道贵重衣服一旦脏了，就需单拣出来送往干洗店干洗，可控基因也是如此，它们非常贵重，需谨慎对待。不过只要制定好治疗方案，这种基因就会为病人写下需遵从的医嘱，向医生出具如何使用的说明，这样便可得到修复。如果你面前有 10 名医生，倘若你向他们咨询可控基因突变的治疗方法，他们则会齐刷刷地举起手来，每个人都能得意洋洋并热情洋溢地引经据典，道出此类基因疾病的最佳治疗方案。

一旦发现可控基因发生了突变，医生和患者就仿佛站在了一个路口，摆在他们面前的是两条呈 Y 型的岔路，向远方一直延伸，采取何

种治疗方法将有着完全不同的走向。比如关于乳腺/卵巢癌 1 号基因 (BRCA₁)，目前已有海量论文和不计其数的临床试验。这些论文和试验都指导患者如何决断（或听之任之），然后通过监控成像测试、化疗预防药物或癌症基因（previvor）手术来降低患者患病风险。患者在听到这些突变时常常紧张地屏住呼吸，医生（以及能起到监控和警示作用的电子病历智能应用程序）对这些突变也非常关注。很多人在第一时间去咨询基因学者，其原因都是与这些突变有关。

一旦发现可控基因发生了突变，就意味着检查范围的扩大。医生不仅要面对面前的患者，还包括他们的亲属，因为这种突变会像水分一样沿着家族之树的根系向下一直渗透，因而能产生深远影响。即使你已向患者言明某种潜在治疗方法的利弊，并对他们的反应做出了预判，你还需与其商量具体的治疗细节、治疗手段、治疗时间以及是否进行治疗（毕竟基因信息完全掌控在患者自己的手中），商量是否联系其兄弟姐妹、叔伯阿姨和子女。另外，是否公开患者的基因检查结果，决定权也完全在于患者本人。

有时可控基因会毫无来由地发生突变，这种情况被称之为意外瘤（incidentalomas）或附带发现，即运气的邪恶双胞胎（这是最近的叫法）。比方说你为患者进行遗传性结肠直肠癌（colorectal cancer）病原学检查，你本来的目的是希望能及时查出一些可能会危及生命的肿瘤，结果却发现患者竟然得了戈谢病（Gaucher disease）。这种病从何而来？虽从患者的家族史中找不出任何该病的蛛丝马迹，但你为他的家庭带来了希望。这种疾病可以治愈，且在尚处于萌芽时期就被你及时发现。虽坐在你面前的这位患者并未显现出任何患病的迹象或症状，至少此

时尚未显现，但你完全可以采取一种可控基因治疗的方法，即酶替代疗法（enzyme replacement therapy）。如果对此有所了解，则可尽早进行疾病预防，减轻患者的疼痛和痛苦。

第二筐中要洗的衣服是“不可控”（unactionable）基因。人们非常希望将此类基因转变为可控基因，因为这种基因一旦突变着实使人胆寒，而且令人沮丧的是任何治疗手段效果都相当有限，任何医学知识对此也无能为力。许多患者直至病发，才知道等待他们的将是怎样的悲剧。拿遗传性疾病阿尔茨海默症（Alzheimer disease）来说，即使患者处于年富力强的年纪，即使他们也能想象到自己将来的样子，我们所能提供的治疗建议也少之又少。在这种情况下，知晓病情的可能走向对患者来说毫无益处，只会徒增他们的焦虑，甚至会令他们陷入绝望的境地。不过，不可控基因产生突变只会增加患者患病的风险，其病情未必会恶化，因此如果患者知道了自己患有此种基因突变引起的癌症，就很可能在焦虑之中白白地熬上几十年。因此针对这种情况，我们也有理由认为，如果对基因组时代带来的巨变漠不关心，或许是更加明智之举。

不过，有些患者还是希望对自己的病情有所了解，以便合理安排自己以后的生活。比方说，再也不日复一日地加班，结交朋友，而是尽快来一次环球旅行，或者在孩子放学时亲自去接，再买些冰激凌同他们一起品尝，享受单纯的天伦之乐。幸运的话，这些不可控基因后来有可能会转变为前者，戈林症（Gorlin syndrome）就是这样一个例子。这种疾病是一种基因紊乱疾病，会导致患者全身皮肤长出成百上千个肿瘤。在基因突变的影响下，皮肤细胞的生长会失

去控制，犹如初学魔法的学徒。现在有一种药物，可以抑制受损基因发出信号，从而治疗这种疾病。目前世界上已形成了一支庞大的队伍，正在为将这第二筐中的基因转变为第一筐中的基因而不遗余力地找寻新的方法。这支队伍由很多禀赋异常、甘于奉献的医疗研究人员和医学专业人士组成，他们虽然拿着微薄的薪水却始终在废寝忘食地工作。

第三筐里的是些潜在可控基因。比方说你体内存在某种基因变体，这种变体对氯吡格雷（clopidogrel）这种药物异常敏感。氯吡格雷之前你可能从未听说过，但 10 年以后你很可能会对它非常熟悉。这种药是一种治疗心脏疾病的药物，如果你从未患过心脏病，你就对它一无所知。但是为防止将来万一你真患上了心脏病，提前了解你体内是否存在这种基因变体或许会使你免受以后慢慢失血而终的折磨。这种潜在可控基因好比存放在车库最里面的一个盒子，虽一直派不上用场，但你也不想把它扔掉。有些患者希望了解自己体内这些基因的情况，有些患者则不然。是否将有关信息告诉他们，取决于患者的个人意愿及其焦虑程度。

第四筐里的基因，并不属于你本人，而是他人。这类基因不会直接影响你的健康，但对于你的兄弟姐妹、子女及表亲来说却非常重要。根据我的个人经验判断，很多来做基因检查的人其实并不是为了自己，而是为了子女。与自身相比，他们更爱家人，所以这些人都是平日里默默无闻的英雄。

我们体内每一个基因都携带 100 多个潜在突变。很多突变存在于对人体健康无关紧要的基因里，其他突变只要复制出一个良性基因与

一个恶性基因，就不会造成什么严重后果，只有在复制出两个恶性基因时才会引起病变。假如你体内的一个基因发生了突变，复制出一个恶性基因并使你患上了囊胞性纤维症（cystic fibrosis, CF）。囊胞性纤维症是一种会导致肺部功能和胰腺功能衰竭的疾病。在具有欧洲混合血统的人中，大约每 23 人中就有一人携带一个经过突变而复制产生的囊胞性纤维症基因。这些人可能就行走在纽约市的大街小巷，旁人则全然不知。如果你已育有子女并知道此病不会有多大危害，那么你可能会一直安然无恙。但如果你儿子或是侄女打算结婚生子，那么你的基因检查可能会为他们提供非常有用的信息，因为他们的伴侣需做专门的囊胞性纤维症基因变异检查。倘若果真如此的话，目前还是有很多令人欣慰的技术可以降低你儿子或侄女生出患有囊胞性纤维症孩子的可能，比如胚胎植入前基因诊断（pre-implantation genetic diagnosis）以及即将到来的基因编辑（gene editing）技术。

第五筐里装的是与个人信息有关的基因。这些基因只有你自己和你的家人会感兴趣，可以将其比作那些待洗的普通衣物。这些基因未必会发生突变，也可能只是一些微小的变化。这种变化产生的变体，经常在不经意间地影响着你的体重、身高、开始发育的年纪以及你日常生活的方式。这些变体或许能解释你为何在合唱中无法唱出高音 C，为何习惯于坐在后排，为何高中数学总不及格的你却能唱出完美的高音。

我们可以把此筐的基因理解成“自我认知”基因。虽然它们不会被写进病历，但对它们有所了解会改变你平日里面对着镜子审视自己的方式。这些基因常常和一个人家族里的记载背道而驰，而且对于很

多种族的人这些基因都呈现出不同的特征。比如根据患者的基因序列，就可判断他是否是裔美国人、白种人、亚洲人、萨特纳米人或德系犹太人。即使你从未见过他，也能做出判断。曾有位非常受人尊敬的科学家，他为进行某项研究将自己的基因组序列公之于众。这位科学家我一直素未谋面，只记得当时只是大致浏览了他的基因变体档案，我就对他的相貌做出了一番预测。结果等我到他个人网页上窥见他的照片时，发现之前的预测比预想的要更加准确。由此可见，个人的基因组信息揭示的并非只是一些表面问题。

我还记得自己曾经有过一次非常尴尬的遭遇。当时我在和一户人家交流，这户人家的孩子患有囊胞性纤维症，结果我竟无意中发发现这个男孩的父亲不是他的……亲生父亲。这种非由己出的情况其实并不多见，在 100 个进行单个基因或全基因组检查的人中只会出现几例。

第六筐里装着的并不是你的基因，但你会不惜一切代价避免这些基因发生突变。这些基因就好比一件鲜红的衬衫，洗涤时容易给其他衣服染上颜色。这些容易发生突变的基因往往是肿瘤基因。现在我们知道癌症（即恶性肿瘤）其实是一种 DNA 疾病，通过全基因组测序就有可能找到某种癌症产生的根源，就有希望将其铲除，而且有时也的确能将其铲除。

现在人们做基因组检查最重要的一个目的是为了发现正在发展成癌症的一些基因突变。这些人都希望查出自己体内是否存在一些可控基因突变（市场上已有不少药物可以治疗）或潜在可控基因突变（已有一些在临床试验中证明有效的药物可以治疗，但这些药物尚未完全