

- 是科学进步的必然趋势
- 是人们对健康生活的期盼

精准医疗

- 是比个体化医疗更重视“病”的深度特征和“药”的高度精准性的高水平医疗

陈枢青 著

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

Precision Medicine

精准医疗

陈枢青 著

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

精准医疗 / 陈枢青著. — 天津 : 天津科学技术出版社, 2016. 7
ISBN 978-7-5576-1456-0

I. ①精… II. ①陈… III. ①临床医学—研究
IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 163388 号

责任编辑: 张建锋

责任印制: 兰 毅

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

出版人: 蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编: 300051

电话: (022) 23332402 (编辑室)

网址: www.tjkjcbs.com.cn

新华书店经销

北京彩和坊印刷有限公司印刷

开本: 710×1000 1/16 印张: 10 字数: 240 000

2016 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 45.00 元

前言

随着时代的发展、医疗行业的变革，业内人士预计我们不久就会进入精准医疗时代，2015 年被称为精准医疗的元年，精准医疗已经被人们提高到前所未有的高度。

随着精准医疗概念的提出，一系列精准的名词随之诞生，比如精准经营、精准制药、精准理念、精准人生、精准扶贫等，虽然如此，人们其实对精准医疗的概念理解得还是不那么精准的。所谓精准医疗，其实它是分子生物学、医学、人类科技等多方面发展的结果，是基因测序技术成本大幅下降的结果，是向传统医疗模式挑战的结果，是人类为了追求最大限度的健康的结果。迈向精准医疗是医学的最终目的，为此本书分九章向你介绍什么是精准医疗。

精准医疗说到底是在认识生命本质的基础上提出来的，人类对生命本质的认识，已经从细胞水平深入到了分子水平，尤其是基因水平上的认识，直接触及到了生命密码。基因的实质是什么？它如何左右生命的起源和生命的进化，如何左右人的生老病死？为此本书的第一章重点介绍基因的基本概念及其对生命本质的决定性作用。

生命的进化、生命的衰竭、生命的疾病等几乎都和基因有着紧密的联系，基因致病已成为国际医学界的公认事实，为此本书第二章重点介绍基因是导致疾病的根源，并配合具体的病例加以说明。

源于对生命本质和基因致病理论认识的不断加深，伴随着基因测序水平的提高，精准医疗的概念的提出水到渠成，为此本书第三章重点介绍精准医疗的由来、特点及中外精准医疗的特点。

精准医疗的前提是基因测序，它为基因诊断提供了基础，也为基因治疗提供了必要的保障和参考，因此本书第四、五、六章分别从基因测序、基因诊断和基因治疗三个方面，重点论述精准医疗在现代医学中的作用，让人们从宏观到微

观的角度了解和认识精准医疗，知道为什么精准医疗是未来医学发展的方向。

精准医疗带来医学行业的飞速发展，精准医疗不仅仅是卫生部门的事情，更是全民关注的重点，为此在精准医疗的新背景下，我们每个人应该为未来的精准医疗做些什么？精准医疗又会对社会经济的发展、引领产业发展等起到什么作用？为此第七、八章重点围绕着个人、社会等方面展开，从另外一个角度展示精准医疗的重大作用。

精准医疗已经步入发展的快车道，未来的精准医疗会如何发展？未来的精准医疗受到哪些因素的制约？精准医疗究竟精准到何种程度？未来需要展望，前途更加辉煌。为此本书的最后一章就精准医疗的未来进行了粗略的规划与展望。

如果你不了解精准医疗就读读这本书，它用通俗的语言，为你细致地讲解。如果你想了解精准医疗更多实用的知识，请关注这本书，它将国际、国内有关疾病最先进的精准医疗方法介绍给你，为你和家人的健康送去一份关爱。

本书在编写的过程中，得到专业学者、医生、医院的鼎力相助，在此表示由衷的感谢。但是由于专业水平有限，可能某些观点理解得不深刻、某些病症论述得不到位，敬请专家指正。

著者

2016年7月

目录

第一章 基因基本常识：认识生命的本质

- 一、基因的发现，精准医疗的起点..... 2
- 二、究竟什么是基因..... 4
- 三、摩尔根揭示染色体是基因的载体..... 7
- 四、DNA 是基因的化学实体..... 9
- 五、基因概念的现代理解..... 13
- 六、基因如何影响生命成长..... 17
- 七、哪里有生命，哪里就有基因..... 19

第二章 基因致病论：基因突变

- 一、基因是怎么致病的..... 22
- 二、基因的生殖细胞突变和体细胞突变..... 24
- 三、基因突变引发的疾病分类..... 26
- 四、常染色体显性遗传病..... 28
- 五、常染色体隐性遗传病..... 29
- 六、X 连锁显性遗传病..... 31
- 七、X 连锁隐性遗传病..... 32
- 八、Y 染色体连锁的疾病..... 33
- 九、体细胞突变引发的疾病..... 34
- 十、多基因致病论..... 35

第三章 医疗新模式：精准医疗

- 一、桑格首开基因组测序..... 38

• 二、人类基因组计划.....	40
• 三、奥巴马吹响了精准医疗的冲锋号.....	41
• 四、美国精准医疗的目标分解.....	42
• 五、中国式精准医疗已初具规模.....	45
• 六、中美精准医疗版本之别.....	47
• 七、精准医疗的核心.....	48
• 八、精准医疗的框架.....	51
• 九、各具特色的精准医疗的概念.....	52

第四章 精准医疗的前提：基因检测

• 一、基因测序技术的发展.....	55
• 二、基因测序成本迅速下降.....	57
• 三、全外显子测序.....	59
• 四、全基因组测序.....	60
• 五、基因检测可以发现基因位点突变.....	61
• 六、基因检测可以发现单个基因突变.....	63
• 七、基因检测可以检测到易感基因.....	64
• 八、基因检测可以发现药效作用的不同.....	66
• 九、基因检测在基因诊断方面的综合应用.....	68

第五章 精准医疗的基础：基因诊断

• 一、精准医疗的变革.....	71
• 二、精准医疗早期诊断新突破.....	72
• 三、先天性心脏病的基因解读.....	74
• 四、先天性耳聋的基因探究.....	75
• 五、脑瘫的基因研究有待深入.....	76
• 六、可怕的遗传性心肌病.....	77
• 七、多基因突变在糖尿病上的显现.....	79

▪ 八、比癌症更可怕的艾滋病.....	81
▪ 九、精准治疗在罕见遗传病中的作用.....	83
▪ 十、精准医疗推进肿瘤诊断的进展.....	84

第六章 精准医疗的关键：精确靶向治疗

▪ 一、传统医疗的特点.....	88
▪ 二、精准医疗的诊疗特色.....	89
▪ 三、肿瘤的精准治疗.....	91
▪ 四、抗体偶联药物的精准性.....	94
▪ 五、精准医疗的免疫治疗方案.....	96
▪ 六、精准医学下的个性化医疗的进展.....	98
▪ 七、精准医疗在心脑血管疾病上的应用.....	100
▪ 八、精准医疗保障优生优育.....	101
▪ 九、精准医疗预防及治疗慢性病.....	102
▪ 十、对白癜风的精准治疗.....	104

第七章 个人精准医疗准备：做好数据保存

▪ 一、保存基因就是保存生命天书.....	107
▪ 二、婴儿基因保存的理论支撑.....	108
▪ 三、婴儿基因的保存方法.....	110
▪ 四、DNA 保存着千万年前生物的信息.....	112
▪ 五、国外的婴儿基因保存现状.....	113
▪ 六、中国基因保存技术的大突破.....	114
▪ 七、做好健康数据保存的准备.....	118

第八章 精准医疗推动多产业的发展

▪ 一、精准医疗推动生物工程制药的发展.....	121
▪ 二、精准医疗促进基因编辑技术的发展.....	123

• 三、精准医疗促进基因测序公司的发展.....	125
• 四、精准医疗推动研发合作.....	126
• 五、精准医疗催生基因数据落地.....	128
• 六、精准医疗催生新型产业.....	131
• 七、精准医疗推动跨界合作.....	132
• 八、精准医疗推进共建新项目服务.....	134
• 九、精准医疗推进癌症的新研究.....	135

第九章 精准医疗的未来：医疗更精准

• 一、未来精准医疗依托两个方面.....	138
• 二、GWAS 全基因组关联研究进展.....	139
• 三、基因芯片在未来基因检测中的发展.....	141
• 四、纳米金探针在基因检测中的应用.....	143
• 五、电化学发光在基因检测中的应用.....	144
• 六、肿瘤治疗将成为精准医疗未来最大的市场.....	145
• 七、精准医疗的未来医疗模式.....	147
• 八、精准医疗的发展边界.....	149
• 九、精准医疗需要全民参与.....	150

第一章

基因基本常识：认识生命的本质

生命的本质到底是什么？难道就是简单的细胞和蛋白质吗？随着科技的进步，伴随着分子生物学研究的不断深入，人们发现生命是由基因编码的，不同的生命拥有不同的基因序列。物种进化是由基因突变（变异）驱动的，物种传承是由基因复制的高保真性（遗传）决定的。个体生老病死，基因代代相传，变异和遗传决定了地球上不仅有丰富多彩的物种，而且每一个物种还有大量更加繁杂细腻的个体。DNA 分子是基因的载体，基因信息是以 DNA 分子中单核苷酸的排列顺序存在的。大自然在长期的进化过程中，选择了 DNA 作为遗传信息的载体，不仅因为其非常稳定的性质，也因为其容易销毁的特点。DNA 的化学结构本身是稳定的，但是，遇到核酸酶可以瞬间水解成单核苷酸，遗传信息即刻消失，就像绝密文件进入了碎纸机。每一个细胞都有自带的核酸酶，其平时存在于不同的细胞器内。一旦细胞死亡，隔膜融合，DNA 在核酸酶作用下很快水解。大自然造就了这样一种机制，生命活着遵照遗传信息发生发展，一旦死亡启动遗传信息的自毁，一切回归自然。认识精准医疗首先就要认识生命的本质，认识生命的本质就是对基因的认识和研究。

一、基因的发现，精准医疗的起点

高速发展的基因组学成就了精准医疗。精准医疗，从某种程度上说是对基因信息的临床运用，这使得“基因”成了全球热门话题，也成为家喻户晓的时髦名词。所以，要认识精准医疗，我们不得不从基因的发现说起。

（一）孟德尔与遗传因子



孟德尔

基因是一个名字叫孟德尔（Gregor Johann Mendel）的奥地利人通过豌豆杂交实验发现的。1822年7月20日，孟德尔出生在奥地利西里西亚（现属捷克）海因策道夫村的一个贫寒的农民家庭里，父亲和母亲都是园艺家（外祖父是园艺工人）。孟德尔童年时受园艺学和农学知识的熏陶，对植物的生长和开花非常感兴趣。经过长期思索孟德尔认识到，理解那些使遗传性状代代相传的机制极为重要。

孟德尔以豌豆为材料，从许多种子商那里弄来了34个品种的豌豆，从中挑选出22个品种用于实验。它们都具有某种可以相互区分的稳定性状，例如高茎或矮茎、圆粒或皱粒、灰色种皮或白色种皮等。然后挑选七对相对应的性状，年复一年地进行种植和杂交实验，经过八年反复实验，孟德尔总结出两条定律，即孟德尔第一定律分离律和第二定律自由组合律。孟德尔假设存在着控制遗传性状的因子，双倍体植株的细胞含有成对因子。每对性状因子都有显性因子和隐性



因子之分。显性因子可以独立表现遗传性状，而隐性因子只有在成对的情况下，才表现出隐性因子所代表的性状。遗传因子在形成单倍体生殖细胞时分离，在受精时随机组合，这一规律被人们称为分离律。孟德尔第二定律——自由组合律通过遗传豌豆实验，提出在肯定各对性状均服从上述分离律的基础上，控制两对性状的遗传因子在遗传中彼此是独立的。因此，控制两对性状的显性遗传因子和隐性遗传因子，在遗传中表现出自由组合的特点。



孟德尔豌豆实验示意图

除了豌豆以外，孟德尔还对其他植物做了大量的类似研究，其中包括玉米、紫罗兰和紫茉莉等，证明了他发现的遗传规律对大多数植物都是适用的。

孟德尔的遗传定律明确地提出了遗传因子的概念，并且强调控制不同性状的遗传因子的独立性，彼此间并不“融合”或“稀释”。遗传因子成对存在，只是在形成单倍体生殖细胞时才分离开来，这些提法为后来人们寻找和确定遗传因子提供了有益的启示。

（二）基因概念的提出



丹麦科学家约翰森

1909年丹麦学者约翰森 (Wilhelm Ludvig Johannsen) 提出了基因这一名词，用它来指任何一种生物中控制任何性状而其遗传规律又符合孟德尔定律的遗传因子，并且提出基因型和表现型这样两个术语，前者是一个生物的基因成分，后者是这些基因所表现的性状。

从孟德尔 1865 年提出遗传因子后的近一个世纪，研究基因的学科，如现代的“分子遗传学”和“分子

生物学”等，已经逐个对大量基因进行了分离、克隆和表达研究。基因的发现，让 21 世纪成为生物学世纪。理由很简单：对基因的认识推动了许多现在仍无法治疗的常见病、传染病、遗传病的研究工作，有助于研制医治人类各种疾病的新一代基因工程药物，推动了人类器官再生的研究，推动了新兴生物技术产业的蓬勃发展。基因已经成为人类共有的财富，正在逐渐被开发、利用。假如我们一定要为精准医疗找一个起点的话，那么就从基因的发现算起吧！

二、究竟什么是基因

基因是 DNA 分子上含特定遗传信息的核苷酸序列的总称，是遗传物质的最小功能单位。但是，仅仅从定义上我们还无法理解基因和精准医疗究竟是什么关系。

（一）基因释义

基因一词是英语“gene”的音译，是“开始”“生育”的意思。它源于印欧语系，后变为拉丁语的 gens（氏族）以及现代英语中 genus（种属）、genius（天才）、genital（生殖）等诸多词汇。

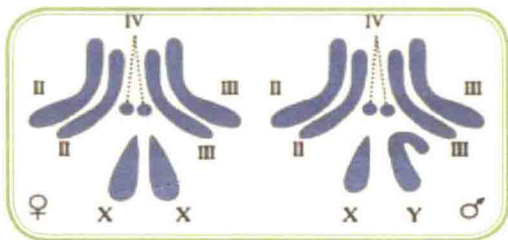
（二）基因概念逐步发展

在孟德尔定律发现之前，人们曾对生物遗传提出了诸多的说法。如普遍流行的融合遗传论就认为双亲的遗传物质在子代中像血液一样混合，被稀释且不能分开，但孟德尔的实验结果则相反，现代隐性基因并不在杂交子一代中消失，它所决定的性状还能在子二代中出现。据此孟德尔提出了“遗传颗粒”学说。20 世纪初，孟德尔理论在许多动、植物中得到了进一步的验证。最有代表性的是



1910 年美国科学家摩尔根 (Thomas Hunt Morgan) 发现果蝇的白眼性状的伴性遗传现象, 即白眼性状始终在雄性果蝇中出现, 第一次把一个特定的基因定位于一条特定的染色体 (决定性别的性染色体) 上, 使遗传学和细胞学终于殊途同归。有人曾对此做

了一个形象的比喻: 若将孟德尔学说比作从生物雄壮的交响乐中分解出的七个音符, 那么摩尔根的染色体遗传理论则不仅证实了六弦琴上六根琴弦的存在, 而且证明了这七个音符就是从这只六弦琴上发出来的。关于摩尔根我们会在后面详细论述。



雌雄果蝇细胞染色体图解



基因排序动画演示

孟德尔学说和摩尔根基因论都把基因看作一个界限分明的独立遗传单位, 甚至到 20 世纪 50 年代初人们在对基因的化学本质 (核酸) 及 DNA 双螺旋结构有了明确认识后, 仍然认为基因是不可分的基本遗传单位, 如同当初人们认为分子是物质的基本粒子一样。这种观念直到 1957 年才得到纠正。

著名遗传学家本泽尔 (Seymour Benzer) 在经过 10 年艰苦工作, 取得

了三大发现后提出了全新的基因概念, 于是彻底打破了经典基因不可分的观念。他认为: 作为基因的单位, 可以精确到单核苷酸或碱基水平, 称为突变子; 作为交换单位, 同突变单位一样, 仍以单核苷酸为基本单位, 称为互换子; 作为功能单位, 基因也是可分的。

本泽尔的贡献不仅在于提出了全新的基因概念, 而且把“基因”作为一种概念引入到遗传学实验中来了。本泽尔把突变子或互换子像绘制染色体图一样排列在基因图谱上, 这不仅是遗传学上一次从宏观到微观的飞跃, 也是实现精准医疗的一个跨越, 因为很多疾病的检测离不开基因图谱。



1969年，夏皮罗（J·Shapiro）等人从大肠杆菌中分离出乳糖操纵子并使它在离体条件下转录，证实了一个基因可离开染色体而独立发挥作用。1970年，梯明（Temin）发现了仅以RNA作为遗传物质的逆转录病毒，表明遗传物质不仅仅是DNA，也可以是RNA，从而使中心法则内容得到扩展。1977年，人们又在猿猴病毒SV40和腺病毒（AdV）中发现某些基因中存在内部间隔区，间隔区的顺序与基因所决定的蛋白质序列没有任何关系——这让科学家们大吃一惊。随后，基因的这种可分割、不连续的现象在酵母tRNA基因、果蝇的rDNA基因、人的胶原蛋白基因中也得到了证实。这样基因的概念中又多了一项新内容：基因结构具有不连续性。因为这是生物界尤其是真核生物中普遍存在的现象，为便于称呼，人们把这种断裂基因中能够表达的部分称为外显子（Exon），不表达的部分称作内含子（Intron）。

1980年法国科学家斯洛宁姆斯基在酵母线粒体DNA的研究中发现，有些基因的内含子可能是另一个基因的外显子，也就是说，内含子也可能是具有功能的，不同剪接方式使得一段基因序列具有多种遗传功能。

与断裂基因或不连续性的概念相反的是基因的重叠性。1977年桑格（Frederick Sanger）等在Φ-X174噬菌体DNA中、1978年菲尔斯等在SV40病毒DNA中均发现了几个基因共用同一段DNA序列的情况。虽然这种现象在自然界并不普遍，但至少说明基因确实存在着阅读框架的重叠现象，这体现了生物的“节约”原则，尤其是在低等生物中。

对经典的、近代的以至现代基因概念的挑战还不止这些。比如，一个基因一个多肽假说，在相当长的时间内被证明是正确的，可是近年来发现一些基因并不表达任何蛋白质或者多肽，而仅产生RNA，各种tRNA、rRNA基因就是这样。因此人们只有加以补充：基因的功能在于编码蛋白质或核酸。但是这仍不能解释一些事实：DNA中确实存在一些片段，它根本不表达任何物质而仅以位置或结构起作用。例如，操纵区和启动区，它仅起识别蛋白质（酶）的作用，由此来开放或关闭它“下属”的活动。而另一些基因，如假基因，眼下甚至还看不出有什



么作用。这样就很难从表达产物上给基因下一个统一的定义。

20 世纪 70 年代末，在大肠杆菌中发现了一种奇特的现象，基因可以在染色体及染色体外的 DNA 之间往返“飞行”。其实这种基因的跳跃现象在 20 世纪 50 年代初就被一位女科学家芭芭拉·麦克琳托克（Barbara McClintock）在研究玉米组织分化现象时发现，只不过她的发现当时并未引起人们的普遍关注而已。随后不久，基因跳跃现象又在人的免疫球蛋白基因中得到了证实，这时人们才充分意识到基因的稳定性是相对的。医学家们还进一步设想或许基因的这种不稳定性可能与癌症和传染性疾病也有很大关系。麦克琳托克作为首次发现基因不稳定性的人，于 1983 年获得了诺贝尔生理学及医学奖。

三、摩尔根揭示染色体是基因的载体

了解精准医疗，就必须了解基因组学，了解基因的信息属性。在这方面，除了孟德尔发现了基因之外，还有一个人我们不得不介绍，他就是摩尔根，他的染色体是基因载体的理论是我们现代医学研究的一个领域，也是精准医疗赖以实现的基础之一。

（一）摩尔根与他的实验

托马斯·亨特·摩尔根（Thomas Hunt Morgan），1866 年 9 月 25 日出生于美国肯塔基州的列克星敦，在很小的时候就对生物学有浓厚的兴趣。在霍普金斯大学读书和留校任教的岁月里，他经常听到孟德尔遗传学研究的新消息，一开始曾对孟德尔的学说和染色体理论产生过怀疑。

1908 年，他开始用果蝇作为实验材料，研究生物遗传性状中的突变现象，屡遭失败。在不断努力之后，1910 年 5 月，摩尔根在红眼

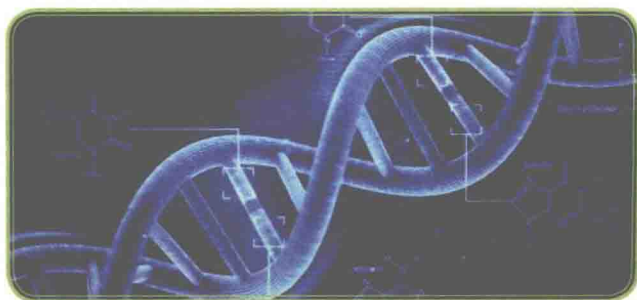


的果蝇群中发现了一只异常的白眼雄性果蝇。他激动万分，将这只宝贝果蝇放在单独的瓶子中饲养。在摩尔根的精心照料下，白眼果蝇终于在与一只红眼雌性果蝇交配后，将突变的基因遗传给了下一代果蝇，十天后，第一代杂交果蝇长大了，全部是红眼果蝇。他用第一代杂交果蝇互相交配，产生第二代杂交果蝇。焦急地等待了十天，摩尔根得到了第二代杂交果蝇，其中有 3470 个红眼的、782 个白眼的，基本符合 3 : 1 的比例。这下摩尔根对孟德尔服气了，实验结果完全符合孟德尔从豌豆中总结出的规律。

当摩尔根坐在显微镜旁边，再次定睛观察这些瞪着白眼的果蝇时，他发现了一个不同于孟德尔规律的现象。按照孟德尔的自由组合规律，那些长着白眼的果蝇，应当是有雄性的，也有雌性的。然而这些白眼果蝇居然全部是雄性，没有一只是雌性的。也就是说，突变出来的白眼基因伴随着雄性个体遗传。摩尔根终于从果蝇身上看到了孟德尔在豌豆上观察不到的现象。

摩尔根决心沿着这条线索追下去，看看动物到底是怎样遗传的。当第二次进行杂交时，体内含有白眼基因的雌性红眼果蝇与正常的雄性红眼果蝇交配，出现含白眼基因的一条 X 染色体与一条 Y 染色体结合，生成第二代杂交果蝇中的白眼类型，而且都是雄性的。摩尔根把这种白眼基因跟随 X 染色体遗传的现象叫作“连锁”，两类基因——白眼基因和决定性别的基因，好像锁链一样铰合在一起。

（二）摩尔根研究的意义



染色体位置动画图示

细胞分裂时，染色体先由一变二，可见能够遗传性状，性别的基因就在染色体上，它通过细胞分裂一代代地传下去。两个基因在染色体上的位置距离越远，它们之间出现变