



陆国辉,南方医科大学、南卡罗来纳大学兼职/客座教授,美国临床细胞基因组学专家,美国医学遗传基因组学院专家委员(1996)。现任广州嘉检医学检测有限公司医学总监。

# 准确的基因变异解读和遗传咨询在罕见病精准医学中的重要作用

陆国辉<sup>1,2</sup>,许艺明<sup>1</sup>,张巍<sup>1,3</sup>

1. 广州嘉检医学检测有限公司,广州 510300
2. 美国南卡罗来纳大学格林维尔医学院,格林维尔 29605
3. 美国贝勒医学院,休斯敦 77030

**摘要** 精准医学本身是希望运用新型客观的诊断方法从个体病人基因组数据库中鉴定致病突变,常应用于遗传病重要组成部分的罕见病诊断中,更是用于出生缺陷的预防方面。与人类疾病相关的致病突变包括蛋白编码序列变异、非编码序列变异和拷贝数变异等多种类型,而与人类疾病相关的基因突变在许多时候往往是新发的或是非常罕见的。因此,准确的基因变异解读和遗传咨询在罕见病精准医学中的作用愈加重要而更具挑战性。本文阐释了基因变异解读和遗传咨询的内涵,同时结合部分案例综述了这两方面在罕见病精准医疗中的重要作用。

**关键词** 精准医学;罕见病;基因变异解读;遗传咨询

经过30年改革开放的经济发展,中国人民的生活方式已经发生了很大的变化。人们对健康的要求也越来越高,特别是对与基因组医学息息相关的遗传疾病和肿瘤疾病的防治。

中国的出生缺陷率总体呈现持续增长趋势,肿瘤发病率也逐年递增。根据2012年9月原卫生部发布的《中国出生缺陷防治报告(2012)》统计,中国出

生缺陷发生率为5.6%左右。换言之,每100个新生儿中就有将近6个缺陷个体。2015年中国癌症统计数据显示<sup>[1]</sup>,2015年中国预计有429.2万例新发肿瘤病例和281.4万死亡病例(相当于平均每天新发12000例癌症;平均每天7500人死于癌症)。在所有肿瘤中,肺癌是发病率最高的肿瘤,也是癌症死亡之首,男性5种最常见肿瘤依次为肺

癌、胃癌、食管癌、肝癌和结直肠癌,加起来占有癌症病例的2/3;女性最常见肿瘤依次为乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌和食管癌,占有癌症病例的60%,其中,乳腺癌占有女性癌的15%。男性和女性的肺癌、胃癌、肝癌、食管癌和结直肠癌5种最常见癌症死亡病例占有癌症死亡病例的75%。

由此,中国医疗健康与“一生”(即

收稿日期:2016-09-24;修回日期:2016-10-11

作者简介:陆国辉,教授,研究方向为产前遗传基因和肿瘤遗传基因检测诊断和遗传咨询,电子信箱:gary.lu@amcarelab.com

引用格式:陆国辉,许艺明,张巍.准确的基因变异解读和遗传咨询在罕见病精准医学中的重要作用[J].科技导报,2016,34(20):56-63;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.009

出生缺陷,以及与此相关的遗传病)和“一死”(即死亡率高的肿瘤)相关疾病的防治所面临的挑战相当严峻,而与精准医学目标相关的遗传基因检测诊断则任重道远,对与遗传基因变异关系密切的罕见病而言则更为突出。

对罕见病的定义在不同的国家差别很大<sup>[2-5]</sup>,根据美国国立卫生院(NIH)的统计,目前全球范围内已确认的罕见病病种约7000种,占人类疾病的10%左右<sup>[2]</sup>。约80%的罕见病为遗传性疾病,与基因变异关系密切;约50%的罕见病在出生时或儿童期发病;约30%的罕见病儿童寿命不超过5岁<sup>[6]</sup>。

目前,中国尚无明确的罕见病官方定义,由于缺乏完整的流行病学调查,也未建立规范的疾病登记制度,罕见病和遗传病的数目因此无法精确估计。2010年5月17日,由中华医学会医学遗传学分会在上海组织召开的中国罕见病定义专家研讨会上对罕见病的定义达成如下共识<sup>[7]</sup>:患病率 $<1/500000$ ,或新生儿发病率 $<1/10000$ 的疾病可以称为中国的罕见病。根据此定义,以中国约14亿人口为基数计算,每种罕见病的患病人数约2800人。以NIH统计的7000种罕见病为计算基数,中国罕见病总患病人数为1960万。结合最近对中国医疗现状的调查及国内文献报道,发现中国的罕见病和遗传病种类与美国的有很大差别,并且有“罕见病不罕见”,“遗传病不遗传”的新认知。

近年来,中国政府对精准医学十分重视,国家食品药品监督管理总局、卫生和计划生育委员会及发展和改革委员会相继发布政策,从国家层面推进中国基因检测的发展。2015年6月8日,发改委发布《国家发展改革委关于实施新兴产业重大工程包的通知》,将基因检测技术列入“新型健康技术惠民工程”<sup>[8]</sup>,中国各地第三方基因检测机构由此蓬勃发展。但要做到与国际接轨,需要在多个方面下功夫,包括临床遗传医师队伍的建立,相关临床专业人员的正规教学培养和严格的临床培训,以及临床遗传基因检测诊断实验室的规范

化建设和管理等。本文仅对精准医学中,尤其与罕见病的精准基因诊断息息相关的基因变异解读和遗传咨询的重要性作一简述。

## 1 罕见病基因诊断必须的医学遗传学专业教育培训认证系统

### 1.1 美国医学遗传学专业教育培训认证系统

临床遗传基因检测诊断必须具备完整的医学遗传学(medical genetics)专业教育培训管理系统。这是因为,要实现精准遗传基因诊断需要多个不同的临床遗传分专科的参与,及其各分专科以病人(及其家庭)为中心的密切配合。医学遗传学各分专科的建立,及其各分专科专业人员的规范性院校教育和临床培训则是这一系统建立的基本要求。与其他遗传基因变异相关的疾病相比,罕见病通常不为大多数的临床医生和几乎全部的普通民众(除了确诊为罕见病的病患)所认知,因此,正规的医学遗传学专业教育培训认证系统的建立至关重要。

在美国,遗传医学由美国医学遗传学会(American Board of Medical Genetics, ABMG),最近更名为美国医学遗传与基因组学会(American Board of Medical Genetics and Genomics, ABMGG)主导,该学会在1991年归属美国医学专科学会(American Board of Medical Specialties, ABMS)名下。美国医学遗传基因组学会包括:1)临床遗传学;2)由临床细胞遗传学、临床分子遗传学和临床生化遗传学3个分专业组成的临床遗传实验室专科。2016年5月,ABMGG决定将临床细胞遗传学和临床分子遗传学

合二为一,于博士后阶段统一培训,并命名为“遗传学与基因组学实验室”<sup>[9]</sup>,原有的临床细胞遗传学和临床分子遗传学也因此重新分别命名为临床细胞基因组学和临床分子基因组学,以反映医学遗传学和医学基因组学发展的需要。此外,ABMGG还与美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)共同培训了一定数量的分子病理医师,他们需要接受为期一年的临床分子遗传学的博士后培训,这使临床遗传精准诊断得以规范化。

遗传咨询与医学遗传息息相关。遗传咨询原本为美国医学遗传学会的一个分支,由于其专业的独特性,于1993年从原来的ABMG分离出来,另立美国遗传咨询学会(American Board of Genetic Counseling, ABGC),以适应基因组医学迅速发展的需要,并且在2006年5月历史性地第一次正式对遗传咨询下定义,对遗传咨询师本身职业提出新要求<sup>[10]</sup>。此外,在美国,近10年来与遗传医学密切相关的生物信息学也得到迅速发展。这样,6个不同医学遗传专业及其专业人员组成了一个完善的临床遗传教育和检测诊断体系,各自发挥其专长,相互密切配合,保证包括罕见病在内的遗传病和与遗传基因有关的其他疾病(如肿瘤)的精准基因诊断,达到精准医学的目的(图1)。

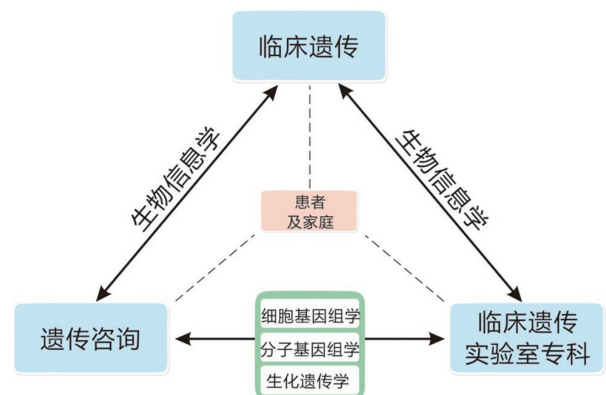


图1 临床遗传检测诊断体系下各学科协同配合共同促进疾病精准诊断

Fig. 1 System with variant genetic specialties for accurate genetic diagnosis

在美国,对从事临床基因诊断的人员要求非常严格,需要他们在获得博士学位(医学院毕业的则是医学博士学位)后才能进入2~3年的临床专科培训,经过严格培训并符合要求后,最终通过严格的全国统一执照考核,获取相关临床遗传专科执照后才具备开展进行临床遗传工作的资格。临床遗传医师需经过医学院临床医学教育并毕业考试通过后取得临床医师执照,再经过2年临床遗传专业训练,考试通过后方可取得临床遗传医师执照。临床遗传医师主要从事临床遗传门诊,向患者提供临床遗传服务,个别还兼职临床遗传诊断实验室医学主任,参与临床遗传诊断实验室工作。在临床门诊,遗传诊断医师通过门诊服务患者,收集完整的患者临床表型以及与疾病相关的辅助诊断检查(生化,病理,影像等)结果。此外,与普通的临床医生不同,临床遗传医师必须熟练遗传表型标准化用语,即提供人类疾病中用于描述临床表型异常的标准术语<sup>[11]</sup>。临床遗传诊断医师(包括细胞基因组学、分子基因组学和生化遗传学三大分专科)同样必须先通过博士毕业考核(通常要求生物医学或者临床医学博士),之后经过2~3年相关临床遗传实验室专科训练,考试通过后获取相关临床遗传实验室医师执照,这包括临床细胞遗传诊断医师、临床分子遗传诊断医师和临床生化遗传诊断医师,并以实验室主任/医学主任身份,从事临床遗传实验室检测诊断工作。以临床分子遗传为例,临床分子遗传专科医师与临床医师密切沟通,以患者为中心设计个性化实验室检测诊断方案。根据不同疾病和不同患者的特有状况,选择恰当的临床分子检测诊断平台,并精选相应的基因包进行实验室检测和诊断。

### 1.2 中国的医学遗传学专业教育培训认证系统已经迈开可喜的一步

中国医学遗传近几十年经历了不同层面不同力度的沉淀<sup>[12-24]</sup>,其中也包括杜传书主编的两版医学遗传专著<sup>[12-13]</sup>及之后曾举办的遗传咨询医师培训,黄尚志长期对中国罕见病问题的

思考<sup>[20]</sup>,马端和张学等对中国罕见病防治作出的努力<sup>[7]</sup>,以及在产前诊断及其遗传咨询的基础上,陆国辉和徐湘民主编的重要专著<sup>[14,18]</sup>,及对当年卫生部医改的9个妇婴病种的针对性培训<sup>[19]</sup>。这些宝贵的沉淀为中国的医学遗传学不同专业的规范化教育培训奠定了基础。

自2013年复旦大学正规举办遗传咨询培训班开始<sup>[25]</sup>,全国各地不同形式的短期遗传咨询培训班层出不穷。中国遗传学会遗传咨询分会和中国医师协会医学遗传分会相继于2015年同年成立<sup>[26-27]</sup>,并连续多次举办短期遗传咨询培训;特别具有历史性意义的中国教育部第一个批准的授予学位的遗传咨询研究生班于2016年9月在南方医科大学落地。然而,临床遗传诊断医师的培训(或者临床医生的医学遗传培训,下同)及其专业认证仍需进一步规范。完善的中国医学遗传教育服务体系有待政府和有关医学协会/学会等多方的支持和努力,需要日后更多积极的推进工作,以满足临床遗传精准诊断的迫切需要。

迄今美国 ABMGG 已经颁发的临床遗传医师证书、临床细胞基因组医师证书、临床分子基因组医师证书和临床生化遗传医师证书数目分别是 1594、770、685 和 384 个。由于医学遗传学专业教育培训认证系统在中国刚开始规范化,相关的专业医师数目统计尚不可得。中国的人口是美国的 4 倍以上,因

此要在医学遗传服务上与美国接轨,我们需要付出大量的专业人力、物力和时间,以建立和促进中国的临床遗传精准诊断的规范化。

## 2 基因变异解读

### 2.1 基因检测结果解读及其重要性

基于80%的罕见病均有基因变异,在对(罕见)遗传病的诊断服务过程中,基因检测、基因检测结果解读和遗传咨询是缺一不可的3个重要步骤。

基因检测需要根据病人所患有(或者可能患有)的遗传病,临床遗传医师与临床遗传诊断医师共同反复密切沟通,把完整的临床表型与相应的基因型相结合,准确选用实验室诊断方案,包括与之相适应的遗传基因检测方法及其检测平台,以求与疾病临床诊断的一致性(图2)。以临床遗传分子检测诊断为例,临床遗传医师在遗传咨询师的协作下,收集完整的患者个人病史和家族史、临床表型及其他有关辅助实验室检测结果;临床遗传分子实验室医师与临床遗传医师必须反复密切沟通决定基因检测方案,这是检出相应的基因变异、精准遗传基因诊断的关键。目前,提供二代测序服务的临床分子实验室通常提供4类不同的基因包:Panel 1适用于临床症状、体征、生化异常指标非常明确的个体;Panel 2适用于临床症状明确,相关致病基因多种的个体;Panel 3适用于临床症状相近,相关致病基因更多,需要鉴别诊断的个体;

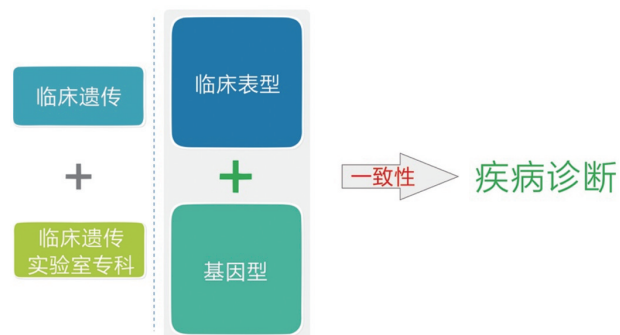


图2 临床医师与临床遗传诊断室医师确保临床表型和基因型一致性以求疾病准确诊断

Fig. 2 Diagnostic laboratory geneticist working together closely with clinical geneticist in genotype and phenotype to ensure accurate clinical genetic diagnosis

Panel 4 适用于临床症状多样化且不典型,但怀疑遗传因素致病的个体。通常,在使用 Panel 1~3 时,对先证者进行二代测序,然后对先证者的父母进行一代测序验证;而在使用 Panel 4 时,对先证者及其父母同时进行二代测序<sup>[28]</sup>。

目前中国的遗传基因实验室检测设备及其实验室技术操作基本成熟普及。然而,能恰当选用既能最低限度减轻病人经济负担又能符合疾病基因诊断要求基因 panel 的机构凤毛麟角。OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 报道已知的单基因疾病已经超过 7000 种<sup>[30]</sup>, 罕见病通常由基因变异致病,对于这些人类遗传病,因为研究困难和样本不足,造成现在临床检测所面临的挑战:基因测序容易,可靠数据分析解读最难,这也是基因检测商业化的最后难题。

早在 2010 年冷泉港的“个性化基因组学”会议时,组织者华盛顿大学医学院的 Mardis 教授就已经意识到这个问题,并发表文章阐述<sup>[30]</sup>: 1000 美元完成一个人的全基因组测序,但需要 100 倍的价格(10 万美元)进行解读,才能进行临床应用。临床意义是建立在在基因测序结果的准确解读和分析上,否则,个体基因测序报告没有指导意义和临床价值。因此,基因检测是否可以正确解读也成为了衡量临床开展二代测序价值的标准之一<sup>[31]</sup>。

准确的基因检测结果的解读是目前能否实现精准临床遗传病诊断的瓶颈。鉴于目前中国有经验的相关专业人才资源的短缺,能真正获得准确的遗传基因诊断报告为数不多,这有待相当长时期的培训和经验沉淀。而要获得准确的基因检测结果解读,必须具备以下 2 个条件:

1) 在检测到的众多基因变异中,把具有临床意义的基因变异鉴别挑选出来。

可以结合美国临床遗传学会变异指南开发的对致病突变的权重评分体系对检测出来的众多基因变异进行筛选。2015 年美国医学遗传学与基因组学学会联合分子病理学会 (Association

for Molecular Pathology, AMP) 和美国病理学家协会开发出一套变异分类系统和标准术语的指南<sup>[32]</sup>。在鉴定孟德尔遗传病检测所发现的变异时,需要应用 5 类标准术语。要确定患者中鉴定出的遗传变异是否与疾病相关还需要开发相应的算法对基因致病突变进行个体化的分析。与此同时,需要保证测序深度(视不同的临床要求,基本要求 20×,力求 50× 以上),避免有关变异基因的漏检。针对这个需求,一套新型的致病突变的权重评分体系需要被开发和应用,来进行权重评分,从而可以对基因致病变异进行量化评估,这是保证正确临床诊断的基础。

2016 年 9 月 8 日,上海交通大学官方网站报道了在上海儿童医院诊断患有自身免疫性疾病的 3 岁女儿“重获新生”的病例<sup>[33]</sup>,进一步说明准确地把致病基因突变检测出来的重要性。这是一项应用精准医学基因诊断获得成功的令人兴奋的经典病案,医生拿到其他机构的检测结果后感到困惑而寻求本单位会诊。本单位结合患儿的临床表型重新分析得到的测序数据,并发现原本未检测出的 *IL13RA* 基因变异 (c.537G>A, p.T179T), 又经过进一步的父母一代测序验证,证实先证者是 *IL13RA* 基因变异的复合杂合子,从而确诊为常染色体隐性遗传的早发性炎症性肠病 28 型,与临床诊断一致。由于得到疾病的确诊,上海儿童医院团队用脐血干细胞移植成功治疗该第一例炎症性肠病患者,而使其“重获新生”出院。

目前,各临床基因检测机构所使用的基因数据库通常是网上公开可查的全球基因数据库,或者浅层而缺乏丰富临床资料的基因数据库,国内有关神经肌肉遗传病等罕见遗传性疾病的基因数据资料更是欠缺。包括美国在内的全球公开数据主要来源于美洲、欧洲,以及部分非洲等非亚洲人群(如美国的 NCBI、欧洲的 EBI),目前尚不存在可以直接进行临床应用的公开临床基因数据库,原因包括:(1) 数据来源于多方,含有测序错误和注释错误,包括技术平

台和算法的不可靠性;(2) 数据产生于以基础科研为主的积累,缺乏经过专科训练的分子临床诊断医师的参与,临床的严谨性和准确性不足,导致与变异致病性相混淆造成临床变异意义的不准确性。因此,在使用公开数据库时,应该注意:(1) 目前报道的文献存在 15%~25% 错误率,有文献报道的突变不一定是致病性的;(2) 到现在为止,所有公开的数据库存在 15%~20% 错误率;(3) 流水线的生物信息分析不适合于个体化诊断<sup>[34]</sup>。

2) 结合完整的患者临床表型和辅助检查结果,对检测到的具有临床意义的基因变异进行准确解读。

要达到如此高标准的要求,负责解读的专业人员对有关疾病的表型和相关的基因型必须透彻了解,解读人员的临床医学背景则是首要有利条件。目前在中国经过正规教育培训有临床遗传基础的临床医师比较少,能够解读二代测序结果的遗传咨询师也远远不足,现有的从事实验室遗传基因检测诊断骨干人员大部分以科研出身,缺乏严格的相关的遗传专业的临床训练和考核,这给精准临床遗传基因检测解读设立了难以逾越的门槛,导致实验室检测结果与医生所需的临床精准解读诊断之间缺口的出现,最终导致实验室基因检测结果的临床解读诊断准确性严重低下或者缺乏,临床医师往往得到的是令人困扰的基因检测报告。

## 2.2 临床医师需要的是遗传基因诊断报告,而不是单纯的测序报告

以临床上最常见的神经肌肉遗传病为例,这类疾病是人类遗传性疾病的重要组成部分,也通常被称为罕见病。在已发现的 7000 多种单基因遗传病中,约半数累及神经肌肉系统,其中以遗传性共济失调和进行性肌营养不良症最常见<sup>[35]</sup>。随着社会的老龄化加重,神经肌肉遗传病已成为中国经济社会的重大负担。对于神经肌肉遗传病的预防、诊断和治疗,准确的基因检测自始至终起着本质性的指导作用,其中临床基因检测解读诊断和遗传咨询是绝对关键。准确的神经肌肉遗传病诊断,

能有效地降低出生缺陷、预防潜在疾病的患儿出生、指导相应的治疗方案,在指导患者家属成员的二胎计划、优化民族健康方面有其独特的优势。

为推动中国临床二代测序的发展,广州嘉检医学检测有限公司作为国内唯一同时拥有美国 ABMG 认证临床遗传实验室专科的三大执照、且经过 20~30 年美国临床实践的专家团队检测机构,以美国的标准认真完成每一个临床基因检测病例,正努力打造中国精准临床二代测序平台,通过个体化的遗传基因诊断和遗传咨询实现精准医学。

以广州嘉检医学检测有限公司近期组织的第一个病例组临床分析为例,本病例组共 100 个临床先证者病例,其中 21 岁以下的占 68 例,16 岁以下的占 61 例,符合遗传病年龄段分配;男女比例为 61:39。临床诊断病种包括肌营养不良、神经肌肉病、腓骨肌萎缩、脊髓小脑性共济失调等。选择遗传性神经肌肉病的基因包,包括线粒体基因包(22 例)。结合“准确全面的变异类型检测+临床遗传学的变异注释+临床症状结合”三大要素进行突变数据层层分析筛选,使用自主开发的临床异常病例丰富的临床神经肌肉遗传病数据库,根据中国遗传基因变异特点数据,按照美国临床遗传基因检测诊断标准规范化流程,与临床医生密切沟通会诊,对每一临床标本进行标准化检查和诊断。检测诊断阳性率高达 65%,其中已经确定的新发生基因突变共 11 例,占总阳性病例的 17.5%。虽然这一病例组的数量适中,但这可以给我们一个中国“罕见病不罕见”“遗传病不遗传”的印象。

临床遗传基因检测实验室医师和临床医师紧密结合沟通,综合完整的临床表型和辅助检查结果,选择最适合的基因包检测,准确的基因检测结果解读是提高检测阳性率、获得准确的遗传病诊断的关键。

### 3 遗传咨询

#### 3.1 定义

根据 2006 年 ABGC 对遗传咨询的

定义,这是一个帮助人们理解和适应遗传因素对疾病发生的作用及其对医学、心理和家庭影响的完整过程。遗传咨询师的直接服务对象是病人及其家属成员,而咨询内容主要包括:1) 通过对家族史和检测结果解释评估疾病发生或再发生风险率;2) 进行有关疾病遗传的实验室检测、治疗及预防的教育,并提供与疾病有关的各种可以求助的渠道及研究方向;3) 辅导促进知情选择和对所患疾病及其再发风险的逐步认知和接受<sup>[10]</sup>。

遗传咨询师通常为生物医学本科毕业后考取 2 年制的遗传咨询专业的毕业研究生担任,在考试合格取得遗传咨询师执照后进入遗传咨询门诊,并遵循伦理委员会准则开展工作,这是实现临床遗传精准诊断不可或缺的重要部分。

中国以往的遗传咨询训练模式往往是短期培训,随后临床医师通过比较简单的遗传咨询考试获得执照。从 2013 年开始的遗传咨询培训有不同深度广度的改进,但基本上是 7 天内的短期集中培训;由中国院校正式授予学位的遗传咨询师尚属空白,而医学遗传知识,尤其是二代测序技术及其检测结果解读的传授有待进一步加深。美国 ABGC 迄今已经颁发了 4000 多个遗传咨询师证书,但仍远不能满足医疗卫生界的需求。与此相比,中国遗传咨询师的培养任务异常艰巨,任重而道远。

#### 3.2 遗传咨询师临床实践现状

临床实践上,遗传咨询师起到临床

遗传医师与临床遗传实验室医师之间,以及临床遗传实验室医师与患者之间的双重桥梁角色,三者形成“三联系统”共同服务于患者及其家庭(图 3)。随着现代检测技术的进步,临床遗传要求咨询师不断更新知识,遗传门诊工作重点包括:1) 向咨询者解释疾病的遗传性质、风险、实验结果及其在诊断、治疗和预后上的意义,商讨再生育方法的选择;2) 与咨询者讨论由检查结果导致的以医疗保险和就业歧视为重的伦理道德问题,防止遗传歧视;3) 在不同民族甚至不同国家的人群中进行遗传咨询时,除了语言的沟通外,咨询师还要了解不同文化背景的差异,提供心理咨询辅导、社会福利咨询、同类患者群沟通渠道等服务。在门诊与咨询者进行遗传咨询时,讲究技巧、严格保密患者隐私很重要。由于咨询者的特点,儿科患者和肿瘤患者的遗传咨询特殊,除了需要遗传咨询师有更宽广的专业知识外,心理咨询显得特别重要。

随着高通量二代测序等新技术的临床应用,遗传咨询师的工作职责和业务范围随之发生变化,这包括更高学位教育要求和与新技术相关的临床遗传咨询<sup>[36]</sup>。然而,由于目前中国的临床遗传医师的培训刚开始,在专业讲师短缺的情况下,不少经过短期培训的遗传咨询师不得不包揽相当部分的临床遗传医师的工作,造成遗传咨询门诊短暂,甚至普遍出现仅仅在路上短短的几分钟交流的现象。在美国,正规的遗传咨询在门诊办公室内进行,以确保隐私的



图 3 临床医生、诊断医生和遗传咨询师组成“三联系统”共同服务于患者及其家庭  
Fig. 3 The "three-section-system" composed of medical geneticist, diagnostic laboratory geneticist, and genetic counselor for patients and their families

保护,提供 30~45 min 的遗传咨询,并且为每一位咨询者建立规范化的遗传咨询报告。

广州嘉检医学检测有限公司近期组织了一个对已经检测病例重新解读公益活动,共 15 个病例。与上述病例组不同,这一组的病例特点是:1) 所有病例都由其他检测单位进行二代测序检测并签发原始测序报告;2) 相关临床医生对检测报告结果存在疑惑而主动前来会诊。会诊结果为:漏检 1 例(6.7%),误诊 6 例(40%),有临床意义的基因变异漏检 1 例(6.7%),漏/误诊和漏检总阳性率达 53.3% (8/15, 53.3%)。分析发现,除了缺乏规范性的基因检测结果解读外,没有提供专业遗传咨询是漏/误诊的重要原因之一。

这一组的病种与上述病例组相同,包括肌营养不良、神经肌肉病、腓骨肌萎缩等,分析结果除了上一组病例分析结果给我们的“罕见病不罕见”“遗传病不遗传”的印象外,还有“精准医学不精准”的感觉,这是目前中国二代测序市场上精准医学的严重隐患。

以下采用 2 个典型案例说明遗传咨询的重要性。

案例一为一家 3 口家系,先证者是出生 3 月后死亡的先天性心脏病患者,基因检测发现有某心血管基因的复合杂合变异,两不同的等位基因变异分别传递自 26、24 岁的父母(病史均无特殊);后续基因验证检测确认先证者父母各有与先证者相同的各一基因变异。根据该心血管基因变异的常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传双性遗传方式特点,以及各遗传方式的疾病鉴别性临床表型(隐性遗传以儿童发病和特征性心肌细胞病理为特点,而显性遗传以成年人发病和诱发发病原因导致运动源性猝死为特点),给出疾病诊断和遗传咨询:1) 先证者:该基因变异杂合子为常染色体隐性遗传心血管系统疾病;2) 先证者父母:(1) 该基因变异常染色体显性遗传病很可能后续发生,需提供对有关疾病的预防咨询,包括针对性的心血管定期检查,生活上避免压力和高强度运动等;(2) 由

于与临床发病的基因变异发生的风险高达 75%,再生育时需要提供 3 代体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)的遗传咨询。案例二为成骨不全基因变异(图 4)。先证者为 18 孕周胎儿孕妇,29 岁,其丈夫 33 岁,因 10 年前生下 1 对个体矮小女性双胞胎而来就医做产前诊断。先证者个体矮小,身高 1.16 m,临床检查发现轻中度骨脆,蓝巩膜,听力减退,属神经性耳聋;其丈夫体检无特殊,身高偏矮 1.48 m。双胞胎女儿矮小,身高各为 87 cm 和 88 cm,体检和 X 光影像显示轻度骨脆,蓝巩膜,听力减退均为神经性耳聋,上颌发育不全,下颌突出。根据临床表型初步诊断为常染色体显性遗传的成骨不全。基因检测结果:先证者孕妇及其两双胞胎女儿都是 *COL1A1* (c.994G>A, p.G332R) 阳性,均确诊为成骨不全。先证者的丈夫基因检测 *COL1A1* (c.994G>A, p.G332R) 阴性。胎儿羊水 DNA 基因验证检测 *COL1A1* 变异阴性。对这一家系各成员的遗传咨询首先必须有对咨询者怀有同情心和爱心,咨询门诊时根据家系 4 个不同个体的临床表型特点和 *COL1A1* 基因变异型,以及成骨不全的常染色体显性遗传方式进行重点咨询:1) 向先证者及其各家属成员详细解释完整复杂的成骨不全临床表型和基因变异的致病性,以及疾病遗传方式和在各不同家属成员的发病风险率;2) 明确 50% 再生育发病风险,考虑再生育时作产前诊断的必要性;3) 连续性心理咨询包括:(1) 对先证者给予关于成骨不全疾

病及其基因变异导致疾病发生的详细解释,对其因为生下患同样疾病的双胞胎 10 岁女儿可能产生的罪恶感和对正孕育的胎儿是否发病的焦虑进行针对性心理咨询;(2) 对仅 10 岁的双胞胎女孩患者的心理咨询则要减少他们因为外表与众不同而带来的心理压力,把他们介绍到包括成骨不全的遗传性骨科疾病群体;4) 成骨不全病人个体矮小,体力欠佳,要防止因为外貌特殊和体格差异而被无理歧视,包括遗传歧视和雇工歧视,介绍伦理委员会供日后必要时的求助;5) 18 孕周大的胎儿没有 *COL1A1* 基因变异,可以继续怀孕,但必须作定期胎儿检查直到分娩,要注意因为先证者的个体矮小和骨脆的异常带来分娩时的风险,并采取预防措施咨询。

与这一成骨不全病例的遗传咨询流程和内容相比,目前各处的遗传咨询门诊需要进一步规范,从遗传病专业知识、遗传咨询原则和内容,到遗传咨询技巧等各方面都有待全面改善。多年的实践经验总结了在遗传咨询工作中“三心”“两意”的咨询技巧。“三心”指的是:事业心、爱心和耐心;“两意”指的是:在意,对咨询者的一举一动,每一表情的改变都放在心里;随意,遇到因为焦虑过度或者罪恶感特别严重的咨询者时,特别是肿瘤患者及其家属对肿瘤的恐惧感,咨询者可能表现出一些不礼貌,甚至短时间的粗暴言行时,遗传咨询师应保持镇定并给予谅解。

笔者近 5 年来对从中国到美国

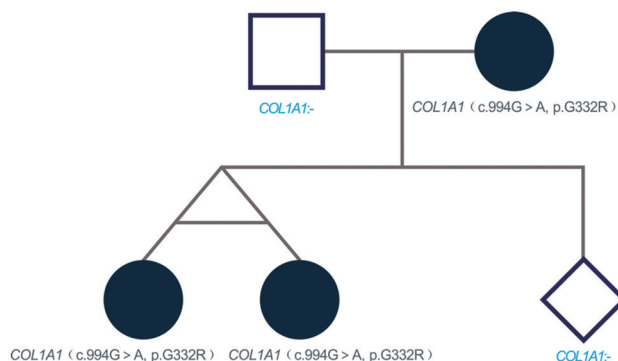


图 4 成骨不全家系及其基因变异

Fig. 4 Pedigree of osteogenesis imperfecta and the associated gene mutation

MD Anderson 肿瘤中心等医院寻求诊治的近 30 名肿瘤患者给予公益性的帮助, 得到患者及其家属和媒体的高度好评<sup>[37]</sup>。在多年的心理辅导过程中, 有一案例尤为让人印象深刻: 一位患有罕见的阴道黑色素瘤而不能手术治疗的年轻患者, 经笔者家庭的心理辅导, 及提供患者的纽约和休士顿两地之间来回求医参考意见, 帮助患者作最好的治疗选择, 最终得到非常有效的临床实验药物治疗。对于肿瘤患者及其亲属而言, 因疾病、经济等因素带来的心理压力和巨大痛苦, 难免在就医不如意的过程中表现出过激的言行, 上述例证表明, 在心理咨询过程中需要从爱心出发, 保持

冷静并给予谅解和理解, 不仅有利于淡化可能出现的负面性医患关系, 还可能带来意想不到的治疗效果。肿瘤心理咨询是肿瘤遗传咨询的重点内容, 很重要但很有难度, 中国在这方面的研究还相当缺乏, 尚需加强。

#### 4 罕见病的精准遗传基因诊断在望

与美国相比, 对罕见病或遗传病以及肿瘤的临床遗传精准诊断是控制中国的先天性缺陷和肿瘤高发的“新型健康技术惠民工程”; 然而, 由于罕见病的高度遗传异质性, 包括等位基因异质

性、座位异质性和临床异质性, 以及表观基因组学的效应作用<sup>[38-39]</sup>, 要真正做到临床遗传基因精准诊断, 必须具备准确的基因变异解读和规范的遗传咨询这 2 个重要条件<sup>[40]</sup>。只有这样, 在医学遗传学专业教育培训管理系统刚迈出规范化步伐时, 中国的医学遗传学才能够走上正常发展状态<sup>[41]</sup>。

**致谢** 本文写作过程中得到广州嘉检医学员工和临床医生、专家在各方面支持, 特别是麦时源、刘华溪、李邵源、曾德智对病例组的检测分析和总结; 中山大学附属第一医院神经内科的张成教授和南方医科大学南方医院神经内科的蒋海山教授的临床指导。

#### 参考文献 (References)

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66: 115-132.
- [2] MedlinePlus. Rare diseases[EB/OL]. [2016-09-20]. <https://medlineplus.gov/rarediseases.html>.
- [3] Baldovino S, Moliner A M, Taruscio D, et al. Rare diseases in Europe: From a wide to a local perspective[J]. Israel Medical Association Journal, 2016, 18: 359-363.
- [4] Orphanet. Orphan drugs in Japan[EB/OL]. [2016-09-20]. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_JAP](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_JAP).
- [5] Song P, Gao J, Inagaki Y, et al. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives[J]. Intractable & Rare Diseases Research, 2012, 1(1): 3-9.
- [6] Eurordis. What is a rare disease? [EB/OL]. 2007-04-17[2016-09-20]. [http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_RD.pdf](http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf).
- [7] 马端, 李定国, 张学, 等. 中国罕见病防治的机遇与挑战[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6: 81-82.
- [8] 国家发展和改革委员会. 国家发展改革委关于实施新兴产业重大工程包的通知[EB/OL]. 2015-06-08[2016-09-20]. [http://www.sdpc.gov.cn/gzdt/201507/20150723\\_742596.html](http://www.sdpc.gov.cn/gzdt/201507/20150723_742596.html).
- [9] American board of medical genetics and genomics learning guide for laboratory genetics and genomics[EB/OL]. [2016-09-20]. [http://www.abmgg.org/pdf/Learning\\_Guide\\_LaboratoryGG\\_May2016.pdf](http://www.abmgg.org/pdf/Learning_Guide_LaboratoryGG_May2016.pdf).
- [10] Resta R, Biesecker B B, Bennett R L, et al. A new definition of genetic counseling: National society of genetic counselors' task force report[J]. Journal of Genetic Counseling, 2006, 15(2): 77-83.
- [11] 遗传表型标准化用语[DB]. [2016-09-20]. <http://www.chinahpo.org>.
- [12] 杜传书. 医学遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [13] 杜传书. 医学遗传学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1992.
- [14] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002.
- [15] 吴柏林. 基因诊断和遗传筛查[J]. 科学, 2003, 55(1): 16-19.
- [16] 夏家辉, 邹玲仟. 遗传咨询与产前诊断[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8): 474-477.
- [17] Lu G, Chen T J, Huang S Z, et al. Prenatal genetic diagnosis and its application in China[J]. Chinese Journal of Eugenics and Genetics, 2003, 11: 1-5.
- [18] 陆国辉, 徐湘民. 临床遗传咨询[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- [19] 陆国辉, 余艳红. 实用妇孕九病: 从预防到基因组医学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2009.
- [20] 黄尚志. 思考中国的罕见病问题[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(11): 3-4.
- [21] 周钢桥, 张学. 基因组学与人类疾病[J]. 遗传, 2011, 33(8): 807-808.
- [22] 郭亦寿, 龚瑶琴, 郭辰虹, 等. 提高出生人口先天素质的干预模式[J]. 山东大学学报(医学版), 2002, 40(3): 232-234.
- [23] 杨焕明. 未来基因测序将走向个人医疗应用[J]. 中国科技信息, 2012, 17: 20-20.
- [24] 吕康模, 熊业华, 俞皓, 等. 1700 名新生儿遗传性耳聋基因突变筛查[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(5): 547-552.
- [25] 复旦大学生命科学学院. 2013 年中国首届遗传咨询师培训与研讨会开幕[EB/OL]. 2013-03-12[2016-09-20]. <http://life.fudan.edu.cn/Data/View/930>.
- [26] 中国遗传学会遗传咨询分会. 基本介绍[EB/OL]. [2016-09-20]. <http://www.cbgc.org.cn/profile/introduce/>.
- [27] 中国医师协会. 中国医师协会医学遗传医师分会成立大会在京隆重召开[EB/OL]. 2015-12-29[2016-09-20]. <http://www.cmda.net/gongzuodongtai/zhuanyeshifenhui/2015-12-29/15178.html>.
- [28] Zhang W, Cui H, Wong L J C. Application of next generation sequencing to molecular diagnosis of inherited diseases[J]. Topics in Current Chemistry,

- 2014, 336: 19–46.
- [29] OMIM. Number of entries in OMIM[EB/OL]. [2016–09–20]. <http://www.omim.org/statistics/entry>.
- [30] Mardis E R. The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis?[J]. *Genome Medicine*, 2010, 2: 84.
- [31] Zhang V W, Bean L J H. Reporting clinical molecular genetics laboratory results[M]. Hu P C, Hegde M R, Lennon P A, ed. *Modern Clinical Molecular Techniques*. London: Springer, 2012.
- [32] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(5): 405–424.
- [33] 上海交通大学. 附属儿童医院首例炎症性肠病患者平稳出仓[EB/OL]. 2016–09–08[2016–09–20]. <http://news.sjtu.edu.cn/info/1022/1134671.htm>.
- [34] Bell C J, Dinwiddie G L, Miller N A, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing[J]. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(65): 65ra4.
- [35] 王维治. *神经病学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [36] Doyle D L, Awad R I, Austin J C, et al. 2013 review and update of the genetic counseling practice based competencies by a task force of the accreditation council for genetic counseling[J]. *Journal of Genetic Counseling*, 2016, 25(5): 868–879.
- [37] 不是亲人, 胜似亲人—美国培养的好医生[N]. *美南新闻*, 2013–03–09 (A16).
- [38] Bunkar N, Pathak N, Lohiya N K, et al. Epigenetics: A key paradigm in reproductive health[J]. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 2016, 43(2): 59–81.
- [39] García-Giménez J L, Sanchis-Gomar F, Lippi G, et al. Epigenetic biomarkers: A new perspective in laboratory diagnostics[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 413(19/20): 1576–1582.
- [40] Yuand H, Zhang V W. Precision medicine for continuing phenotype expansion of human genetic diseases[J/OL]. *BioMed Research International*, 2015. [http://dx.doi.org/10.1155/2015/74\\_5043](http://dx.doi.org/10.1155/2015/74_5043).
- [41] 邬玲玲, 王宁. 医学遗传学将告别无序发展状态[N]. *健康报*, 2016–01–18.

## Importance of accurate variant interpretation and genetic counseling in precision medicine for rare diseases

LU Guohui<sup>1,2</sup>, XU Yiming<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1,3</sup>

1. AmCare Genomics Laboratory, Guangzhou 510300, China
2. School of Medicine Greenville, University of South Carolina, Greenville, SC 29605, USA
3. Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

**Abstract** The practice of precision medicine is quickly accepted and popularized as a new frontier for genetic disease diagnosis and management, particularly in diagnosing rare diseases, especially, genetic diseases and birth defects. The variety of mutation types associated with rare diseases include the protein coding sequence variations, the noncoding variations or the copy number variations, some of which are rare or de novo, in a broad mutation spectrum. Based on various case analyses, this paper shows the challenge and the importance of an accurate genetic variant interpretation and the standard follow-up genetic counseling service in providing the precision medicine for patients of rare diseases.

**Keywords** precision medicine; rare disease; variant interpretation; genetic counseling

(责任编辑 王媛媛)