



自从首次人类基因组测序以来，学习解读基因组一直是科学家们的目标。

基因检测：它们全都相同吗？

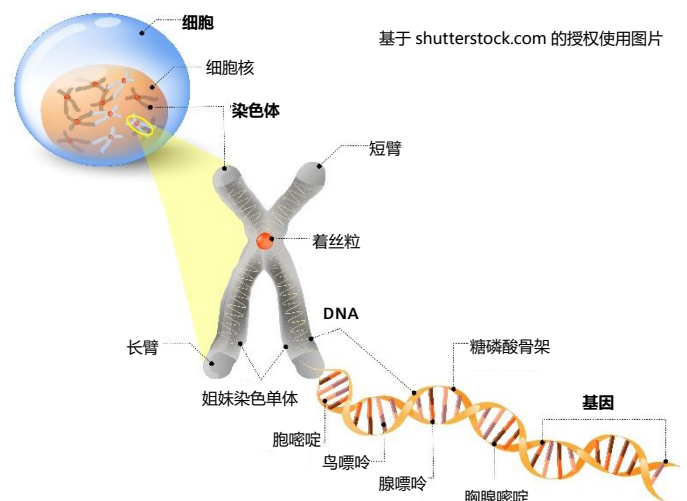
试想一下，通过观察您自己的一个细胞核内部您会看到些什么。由脱氧核糖核酸（DNA）所组成的 23 对染色体的每一对都可以解开，共同形成长 2 米、含有超过 30 亿个碱基对的长链¹。然而，您期望从您的这些碱基对序列中、或者从仅由 2% 构成您基因的 DNA 中了解些什么呢？自从 15 年前首次人类基因组测序以来，学习解读基因组一直是科学家们的目标。虽然在这方面已取得重大进展，但这一领域仍处在相对初级的阶段。

本文将讨论基因检测可以揭示的内容、现有基因检测的多样性，以及作为保险核保员或真实受检者在接触这些基因检测的过程中可能遇到的误区。

基因组研究

任意两个人的基因组之间有 99.9% 是相同的，但这也意味着任意两个人的 DNA 中会有大致 300 万个位点是不同的。每个基因编码合成的蛋白质组成有机体的一个微小部分；来自大约两万个基因的编码集成总和构成了我们人类。这有助于解释为什么人类个体之间如此相似、却又各具特质。但除了明显的特征（表型）之外，我们应当如何比较彼此的相似性

与差异性呢？作为“参考基因组”基础的首次人类基因组测序，在经过多次改进后至今仍在使用²。在诸多的用途当中，“参考基因组”的一个作用是使我们能够观察到人类的进化和发展，并用于研究人类遗传变异和疾病。



基于 shutterstock.com 的授权使用图片

DNA 分子的双螺旋结构。基因是含有特定蛋白质编码的 DNA 片段。

关于通过“表型优先”识别核碱基变异的方法，有一种相对简单使用观察和比较方面术语的表述方式。通过比较研究基因型

¹ See TOLEDO, C. & SALTSMAN, K., 2012

² See Genomics Education Programme, 2017

与对照基因型，研究人员就可以开始识别其正在研究表型组中的共有变异。进行这类“全基因组关联研究”（GWAS）后，研究人员可以识别出哪些单核苷酸多态性*（SNPs）与表型相关、相关程度有多少，以及这种关联是建立在单基因还是多基因水平上的。GWAS也并非没有局限性，但它有助于可视化研究人员是如何识别出表型的遗传原因。

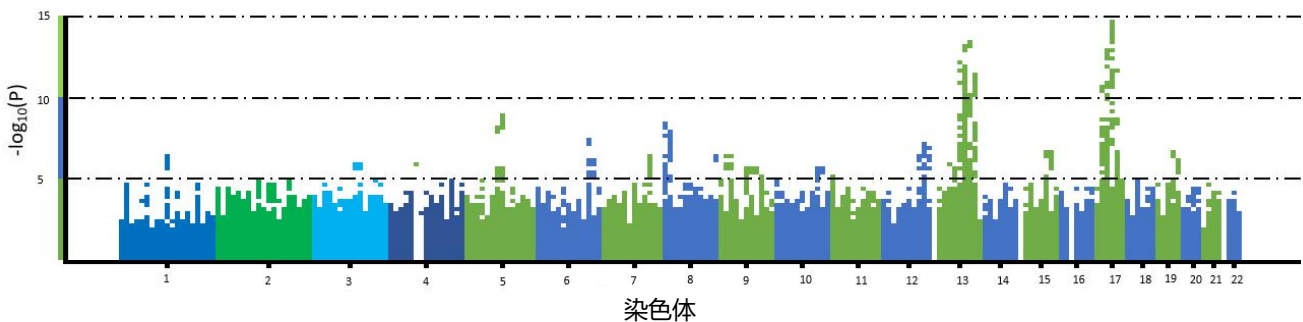
科技的进步大大降低了基因测序的成本，这使得众多基因检测进入市场。实际上，截至2017年8月，已有超过75,000种不同的基因检测可供消费者选择³。测试范围从诊断测试、疾病和疾病严重程度预测、药物选择与剂量测试、亲代遗传因子测试与新生儿筛查、血统测试，到“健康与保健”相关的筛查，甚至出现了号称可为您量身甄选葡萄酒和伴侣的测试。

常见基因检测分类的速查参考指南

***单核苷酸多态性（SNP）基因分型检测：** SNP是最常见的基因变异类型，在一个基因组中就会有数百万个。当人的遗传密码上出现单个字母（核苷酸）的变异时，就发生了SNP。基因分型阵列技术能够研究个体可能携带的多个SNP，并且通常是“直接面向消费者”（DTC）这类基因检测服务的基础。基因变异的测量，特别是单碱基对突变的测定，有助于确定多种疾病的病因、以及患者对药物的反应等。

GWAS图所显示的SNP，包括表型关联(Y轴)及其染色体定位

存在于13号和17号染色体上的SNP与乳腺癌的表型研究密切相关



³ See RAPAPORT, L. Reuters, 2018

遗传性恶性肿瘤基因检测： 根据某些具有遗传易感性的恶性肿瘤发生风险，对特定基因进行筛查。例如针对乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌和前列腺癌的检测。

恶性肿瘤（体细胞）测序： 对肿瘤特有的DNA进行检测，通常用于确定靶向治疗。该技术能够对引发肿瘤的基因突变进行高精度的识别。

全基因组测序： 出于预防医学与精准医学的目的，对人体所有基因组进行测序，包括蛋白质编码区和非编码区（可能参与基因调控）。

全外显子组测序： 对基因组的所有蛋白质编码区域进行检测，以识别可能改变蛋白质结构从而改变蛋白质功能的基因变异。

药物基因组学检测： 研究个体的基因构成如何影响他/她对药物的反应。

营养基因组学/“健康与保健”检测： 研究食物成分对基因表达的影响，以及在独特基因组基础上个体对营养素的反应。

表观遗传学检测： 研究调控基因表达、但并不改变个体遗传编码的生物学机制。

市场上的大多数基因检测都可以归纳到上述分类中。许多人需要医生的医嘱才能进行基因检测，但有越来越多的供应商直接面向消费者（DTC）提供检测服务。由于咨询、隐私和持续护理等的主要原因，这一过程也引发了一些争议⁴。

尽管存在监管的约束，这类情形显然仍旧相当复杂。作为保险公司，应当如何评估这些检测的结果？与任何其他的项目一样，我们需要确保检测结果可靠、并且可被重复。这取决于以下三个标准：分析有效性、临床有效性和临床实用性。换言之，如果将同一个样本送到三个不同的实验室，是否可以得到相同的结果？这一结果是否具备预后价值与可执行性？

案例讨论

众所周知，由于 BRCA1 和 BRCA2 基因突变而使得乳腺癌具有遗传特质。在此以乳腺癌为例，说明在什么情况下会得到并未符合上述全部三个标准的结果。尽管不是所有的 BRCA 基因突变都备受关注⁵，但已知的对乳腺癌、卵巢癌和其他恶性肿瘤⁶ 具有病理学意义的 BRCA1 和 BRCA2 基因就有 2,000 多种变异。此外，研究人员最近还发现了除 BRCA1 和 BRCA2 基因之外的其他 72 种基因变异也与乳腺癌高发风险存在关联⁷。

需要注意的是，一些知名的直接面向消费者的基因检测服务仅测试三种所谓的“创始变体”，即 BRCA1 5382insC 插入和 BRCA1 185delAG、BRCA2 6174delT 缺失。

考虑到这一现状再来评估有明显乳腺癌家族史、并可能对保险业务产生不利后果的客户，作为保险核保师或者个人，在进行这类基因检测后如果没有发现上述三种基因变异，您是否就会完全相信该检测已证实基于遗传易感性的乳腺癌风险没有增加？作为个人，您想要进一步的确认吗？作为核保师，

暂且抛开监管或伦理方面的考量、并且相信基因检测的阴性结果，您是否仍然会调整保单的承接条件？

在不知情的情况下，如果 DTC 受检者在一种未被检测的病理变异上呈阳性，那就有一种潜在的可能，即受检者在 BRCA 基因变异检测中所得出的阴性保证实际有可能只是“假阴性”。围绕检测结果可信度的众说纷纭被一项研究揭示出高达 40% 的 DTC 受检者基因变异检测结果为假阳性⁸，这也许反映出临床校验在这一领域发展过程中的重要性。

作为保险核保师，我们深知检测的敏感性和特异性是多么地重要。然而，不仅在这类监管不足且发展迅速的市场中与检测相关的信息不易获得，而且由于环境和生活方式因素也在基因表达中产生作用，许多疾病无法准确预测。

基因填充弹药，您所处的环境扣动扳机⁹

弗朗西斯·柯林斯

科学家们认识到系统生物学是多学科的。随着基因测序技术的进步，产生了互补“生物学”，例如表观基因组学、转录组学、微生物学等等。17 世纪初，英国哲学家弗朗西斯·培根（Francis Bacon）就曾提出，他关于科学原理的经验论将“最终揭露并显现宇宙中最隐蔽和神秘的一切”¹⁰。或许随着我们开始收集我们自己的、疾病的和环境的大量数据，我们可能会更接近于实现他的预测。

结论

总的来说，我个人认为基因检测的推广将对人类产生积极影响，因为它无疑将有助于药物的研发、增加患者自主权，并使我们更加受益于预防性而非治疗性的医疗。医生和患者间由谁来发起检测的界限模糊，这值得引起政府、医疗机构、

⁴ See HUNTER, DJ et al., 2008

⁵ See REBBECK, TR et al., 2015

⁶ See The University of Utah, BRCA Mutation Database

⁷ See Breastcancer.org, 2017

⁸ See TANDY-CONNOR, S. et al., 2018

⁹ See KRESSER, C., 2016

¹⁰ See Biography.com

基因检测公司和消费者注意。当然，鉴于信息不对称的原因，这将对保险公司构成严峻考验。从全基因组测序到非医学目的的测试，基因检测的种类繁多。虽然基因组学在疾病诊断和研究方面越来越普及，但科学家们也意识到我们不会在基因组中找到所有问题的答案。正如在承保审核时，一份医学资料可能只为我们提供一小部分的健康信息一样，基因组学也只是多学科、“多基因组学”疾病研究方法中的一块拼图而已¹¹。

联系人



Gareth Matthews

Chief Underwriter

首席核保师

Tel. +353 1 633-8869

gareth.matthews@hannover-re.com

参考资料

- Biography.com Editors, A&E Television Networks, Retrieved on September 7, 2018 from: <https://www.biography.com/people/francis-bacon-9194632>
- Breastcancer.org, October 24, 2017; Study Finds 72 New Genetic Mutations Linked To Breast Cancer. Retrieved on September 3, 2018 from: <https://www.breastcancer.org/research-news/72-new-genetic-mutations-linked-to-bc-found>
- Genomics Education Programme, January 20, 2017; Reference Genome: Defining Human Difference. Retrieved on August 16, 2018 from: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/news/item/328-reference-genome-defining-human-difference/>
- HASIN, Y. et al, Genome Biology, May 5, 2017; Multi-Omics Approaches To Disease. Genome Biology 2017 18:83
- HUNTER, DJ et al, NEJM, January 10, 2008; Letting The Genome Out Of The Bottle – Will We Get Our Wish? N Engl J Med 2008; 358:105-107
- KRESSER, C., Why Your Genes Aren't Your Destiny, July 28, 2016; Retrieved on September 20, 2018 from: <https://kresserinstitute.com/genes-arent-destiny/>
- RAPAPORT, L. Reuters, June 14, 2018; Doctors Have Cost Concerns About Genetic Tests For Disease Risk. Retrieved on August 28, 2018 from: <https://www.reuters.com/article/us-health-genetics-screening/doctors-have-cost-concerns-about-genetic-tests-for-disease-risk-idUSKBN1JA308>
- REBBECK, TR et al, JAMA April 7, 2015: Association of Type and Location of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. JAMA. 2015;313(13):1347-1361
- TANDY-CONNOR, S et al, Nature.com, March 22, 2018; False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Retrieved on September 1, 2018 from: <https://www.nature.com/articles/gim201838>
- The University of Utah, BRCA Mutation Database, Retrieved on September 1, 2018, from: <http://arup.utah.edu/database/BRCA/index.php>
- TOLEDO, C & SALTSMAN, K, Inside Life Science, June 11, 2012; Genetics By The Numbers. Retrieved on August 27, 2018 from: <https://publications.nigms.nih.gov/insidelifescience/genetics-numbers.html>

在 LinkedIn 上关注我们，了解最新的寿险与健康险信息。

The information provided in this document does in no way whatsoever constitute legal, accounting, tax or other professional advice. While Hannover Rück SE has endeavoured to include in this document information it believes to be reliable, complete and up-to-date, the company does not make any representation or warranty, express or implied, as to the accuracy, completeness or updated status of such information. Therefore, in no case whatsoever will Hannover Rück SE and its affiliated companies or directors, officers or employees be liable to anyone for any decision made or action taken in conjunction with the information in this document or for any related damages.
© Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Re is the registered service mark of Hannover Rück SE

¹¹ HASIN, Y et al., 2017