



生活中，我们偶尔会遇到这样的人：他们肤色比正常人偏白，头发、眉毛也呈现白色，连睫毛、瞳孔都难留一丝黑色的印记，而眼睛看上去还有些发红，害怕阳光……这些白化病患者，也被称作“月亮的孩子”。

白化病，一种相对常见但目前仍然无法根治的罕见病。引发疾病的是父母双方携带的白化病致病基因。基因携带者虽然本身不发病也没有症状，但是遗传给子女，子女就会患白化病。

北京市儿科研究所副所长、北京儿童医院顺义妇儿医院执行院长李巍教授长期研究的项目，就是努力寻找中国人体内可能引发白化病的基因，帮助携带白化病基因的父母或者白化病患者，生出健康的宝宝。



科技之星

李巍

- ◆首都医科大学附属北京儿童医院教授、博士生导师
- ◆北京市儿科研究所副所长、北京儿童医院顺义妇儿医院执行院长
- ◆长期从事遗传学诊断、遗传咨询和产前诊断工作，以及遗传病发病机制的研究
- ◆发现了多个人类单基因遗传病致病基因

寻找白化病的“元凶”

本报记者 刘欢

寻找致病基因如同“抓罪犯”

早在1999年，李巍在美国Roswell Park肿瘤研究所从事博士后研究工作。那时，他负责研究的课题就是白化病基因的克隆。

作为一种罕见的遗传性疾病，白化病是因控制色素生成的某些基因发生突变所致。全世界关注遗传病的专家，都在努力寻找未知的相关致病基因。

与人类一样，小鼠等动物也存在这种控制色素产生的基因。如果发现控制毛色的基因发生了突变，如一堆黑色雌雄小鼠生出了一个“小白鼠”，这就有可能是白化病的致病基因。

与一种基因引发一种疾病不同，白化病可以由多种不同的基因分别突变而引起，而且，有大量致病基因尚未被发现。

人类基因组计划完成之前，寻找致病基因的过程非常繁琐而枯燥，先要将致病基因大致定位在相应染色体上，然后再将其克隆出来。这需要大量重复性的实验进行排查、验证……有人计算过，

找到一个致病基因，顺利的话，两三名研究人员要花4年到5年时间。如果不走运，还很可能一无所获。在李巍所在的实验室里，就有不少轮转的博士生因此放弃该项研究。

李巍没放弃，他把这个磨人的寻找过程比作“抓罪犯”，“嫌疑犯”都找到了，没理由轻言放弃！正是这份坚持，最终得到回报。

李巍用遗传学手段在实验室里摸索出一套独创的“标段”方法，由此大大缩小了基因搜索的“包围圈”，使得定位更加精准。最终，他通过小鼠实验，定位了8个基因，锁定了这些“犯罪元凶”的藏身之地。后来证明，被李巍成功“锁定”的那些基因，都在那些区域里被确定为白化病致病基因，成功率高达100%。

李巍所在实验室发现的白化病致病基因，在全世界是最多的。而这个来自中国的优秀博士后，也在国际白化病遗传学圈子里出了名。

建成世界最大白化病基因库

李巍见过不少白化病家庭的悲剧。生活中白化病患者常常要面对来自外界的压力和歧视，有些白化病孩子刚刚出生就可能遭到遗弃。非洲一些地方，因迷信白化病患者的身体会带来财富，甚至还出现了野蛮买卖、杀害这些白化病孩子的行为。

“白化病是遗传基因突变所致，理论上讲，如果孩子不从父母身上遗传到致病基因，就不会发生白化病。”李巍想到，“如果能明确这个家庭中存在的白化病致病基因，就有可能通过产前基因检测等科学干预，避免许多家庭的悲剧。”

2004年，李巍回国，加盟中国科学院遗传与发育生物学研究所。他想方设法将自己的所学所思，用于中国白化病的诊治与干预。

但现实很快让李巍认识到前路的艰辛。当时，全世界已发现了多种白化病致病基因，但在中国人中只报道了3种常见的白化病致病基因，也没有在中国人中发现过新的白化病基因。

起步晚，底子薄，“而且，国外的实验室，多以欧美人种为基础进行基因突变检测。由于人种的不同，欧洲的白化病基因诊断芯片，对我国患者也不适用。”

“中国人的事儿还得中国人自己办。”李巍开始筹建汉族人的白化病基因库和数据库。他首先从收集白化病病例资源着手，然后挨个进行基因检测，汇总、计算各类基因所占的比例，以“对症下药”。

这是一项浩大的工程。白化病发病率在1/17000左右，是典型的罕见病，病例尤其难找。李巍和团队成员们脑子每天想的都是怎么能多找点病例。

有一次，团队中的一名科研人员在大街上看到了一位白化病患者，第一反应就

是跑上前拦住人家。“您好，打扰您，不知道您有没有兴趣加入我们白化病基因库研究……”结果话还没说完，对方扭头就走，还用下一句话——“骗子！”

在建立基因库的过程中，类似的尴尬经历，还有许多。但李巍他们从未想过放弃。

李巍课题组与宣武医院、协和医院和同仁医院等医疗机构开展合作。在一次科普活动中，他跟一个名为“月亮孩子之家”的白化病病友会接上了头。

“健康人能跟白化病患者结婚吗？生出的孩子会不会有问题？”“我们家已经有了一个白化病的患儿，如果生二胎还会不会遗传白化病？”“我们夫妻明明都是健康人，怎么就生出了白化病的孩子呢？”……白化病病友家庭里，有很多疑问都迫切地想找到答案。

“按照遗传学原理来看，两个白化病人如果不是同一种基因，并不一定会生出白化病的孩子。”“如果还想要个健康的孩子，可以做基因检测，即在孕8至10周抽取绒毛或16至20周羊水进行相关基因检测，也可以在怀孕22至26周时，在B超引导下，用胎儿镜直接观察胎儿毛发的颜色”……每一次，李巍都用通俗易懂的语言来解答患者和他们家属的疑问。

前景豁然开朗起来。不断有白化病患者的家庭主动报名，基因库的病例数和知名度日渐扩大。有了这个强大支撑，李巍团队的研究进展突飞猛进。

李巍团队发现，我国人群中十几种不同类型的基因可致白化病，其中OCA1A型的致病基因TYR（即酪氨酸酶基因），在中国患者中约占2/3。

了解了这个规律，医生们在临床诊断中更加便捷。根据中国人的白化病基因突变特点，类型进行基因检查、产前诊断，从而指导生育、婚配，判断预后并指导精准治疗……大数据也帮助许多白化病患者或基因携带者家庭解决了生育健康宝宝的问题。

截至目前，由李巍创建的白化病基因库病例数已突破千例，成为世界最大的白化病基因库。

发现中国人群首个白化病致病基因

在基因库的助力下，白化病患者基因诊断日渐优化和成熟。目前全世界已知的白化病致病基因大约有18种，在李巍团队接诊过的白化病患者中，有95%左右的人在这18种基因中可以找到突变。但还有大约5%的人在临床被诊断出白化病的患者，在基因筛查后，没有发现这其中的任何一种基因的突变。

“应该还有别的基因没有被发现。”李巍怀疑。究竟是什么？他觉得有必要继续去“抓罪犯”。

2010年，一对年轻的父母带着一个3岁的白化病患儿，慕名找到了李巍团队。在这对父母身上，李巍团队排查后并没找到已知18种基因中的任何一种基因。

高通量测序技术当时在国内刚刚起步。李巍先将患儿及其父母的血样抽提DNA后，送到一家公司去做了测序。原本外包技术公司的工作，李巍并不放心，他带着自己的科研团队猫在电脑前一起做分析，但折腾了很长一段时间，还是没能得到想要的结果。

李巍并不甘心，他又找到另外一家科技公司合作，再次分析数据。尽管结果稍好一些，但仍有问题令人困惑不已。“白化病这种遗传病，一般来说父母应该各携带一个突变基因，孩子才可能被遗传患病，也就是说在孩子身上应该能看到两个致病突变基因才对。而当时的实验结果显示，孩子身上只跟父亲一方的基因突变吻合。从遗传学角度看，这并不合理。”

李巍带领科研团队再次反复排查，在电脑前分析数据，再转战到实验验证结果……这个枯燥的过程，几乎每天都在重复。

终于有一天，他们在孩子身上发现了从患儿的母亲遗传而来的突变基因。最后这个全新的致病基因被李巍团队命名为OCA6基因。而这一次“找罪犯”的过程，整整历时3年。

论文公开发表后，法国的研究人员立刻使用该基因做筛查，也在他们国家的白化病患者中找到了多个OCA6基因突变患者。

“这是我们中国科研人员在中国患者中发现的第一个白化病致病基因，它丰富了人类对疾病发生原因的认识。”李巍说，白化病基因诊断过程中，明确致病基因是最关键的一环，此外还要在基因上寻找突变的具体位置。

目前，李巍团队已新发现并鉴定了国际上未报道过的100余种白化病基因突变类型。前几天，李巍凭借对白化病基因发现、基因诊断到干预等一系列科研成果，获得2018年北京市科学技术奖三等奖。

“一夜白头”或有基因新解

自2015年到北京儿童医院后，李巍的团队承担起医院的罕见病基因检测任务，他开始对来自全国各地的疑难重症患儿做基因分析；同时在实验室里，他又是一名埋头遗传病科研工作的科学家。用他的话说，临床和科研的兼顾，能帮助自己成为综合能力更强的医生。

李巍每周奔波于相距50多公里的北京儿童医院和顺义妇儿医院，出遗传咨询专家门诊。

他正在做的一项工作叫做植入前遗传学诊断，是借助试管婴儿技术，在体外受精后，发育到囊胚期，取其中的细胞进行检测，选择其中不是白化病的胚胎进行移植，避免基因携带者怀上白化病患儿。他透露，针对白化病，北京儿童医院已经和北医三院合作做了几例试管婴儿，最终都帮助白化病患者或基因携带者生出了健康的宝宝。

目前，李巍团队每年在北京儿童医院诊断出数百例罕见病。未来，北京儿童医院顺义妇儿医院计划对其他遗传病开展产前诊断，并结合植入前遗传学诊断技术进行更早期的胚胎筛选，避免这些家庭再生育同样的患儿。

“医学的最终目的是解决病人的病痛，因为医学上还有很多未知领域等待人们探索疾病的病因和诊疗方案。想要做一个好医生，就需要创造一些新的方法，突破一些传统的方法。”李巍说，“面对白化病这样的遗传病，我们的终极目标是根治它，即利用干细胞结合基因编辑技术，修复组织器官中存在的突变基因，恢复其正常功能，这是我们团队未来要面对的更大挑战。”

在针对白化病发病机制的后续研究中，李巍团队也发现了不少有意思的现象。按照他们最新的研究成果，未来将有可能初步解释有些人在压力下为什么会“一夜白头”的现象。这种在压力之下，细胞不再产生色素的现象，很可能跟色素基因本身的调控有关。

创新北京

肝细胞癌精准治疗找到新靶点——

蛋白质组学驱动精准医学时代来了

本报记者 任敏

2月的最后一天，英国《自然》杂志在线发表中国学者的论文《早期肝细胞癌蛋白质组分子分型及新治疗靶标研究》，为众多肝癌患者带来福音。科学家首次发现胆固醇代谢途径与肝细胞癌之间的直接联系，捕捉到肝细胞癌精准治疗的潜在新靶点。这是“中国人蛋白质组计划”的最新重磅成果。

首证胆固醇酯化酶与肝癌因果关系

统计数据显示，全球每年约有70万肝癌新发病例，中国占一半以上，在我国主要恶性肿瘤中，肝癌发病率位居第四、致死率则排在第三。

肝癌是发生于肝脏的恶性肿瘤。临床试验显示，即便是根治性手术，仍有相当比例的患者面临复发和转移的风险。如何针对高恶的肝癌病人实行精准识别和有效治疗，是当前世界性难题。

在“中国人蛋白质组计划”中，我国科研人员根据101例早期肝细胞癌及配对照组织样本的蛋白质组数据，将早期肝细胞癌患者，分成三种蛋白质组亚型：第一类患者仅靠手术，要防止过度治疗；第二类患者需要手术加其他的辅助治疗；第三类患者占比30%，术后发生复发死亡的危险系数最大，是最后的“硬骨头”。

他们进一步发现，在第三类患者的蛋白质组数据里，胆固醇代谢通路发生了重编程，而且胆固醇酯化

酶浓度越高，术后复发死亡的风险越大。而通过抑制胆固醇酯化酶SOAT1，可减少细胞膜上的胆固醇水平，有效抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。

这是研究团队在国际上首次发现胆固醇代谢途径重编程与肝细胞癌之间的直接联系，证实胆固醇酯化酶在肝癌中的重要作用。

胆固醇与肿瘤到底什么关系呢？作为本次论文的通讯作者，“中国人蛋白质组计划”首席科学家、中国科学院院士贺福初解释，以前有一些蛛丝马迹，人们觉得好像降胆固醇的药物，比如治疗脑卒中、冠心病、心血管病等疾病的药物，对肿瘤的预防和治疗有些效应，但是一直没有明确的结论，“对于胆固醇代谢的异常与肝癌的发生发展关系，我们进行了大量的实验来验证，现在证明两者是因果关系。”

不仅如此，研究人员还验证，针对胆固醇酯化酶SOAT1的抑制剂——“阿伐麦布”在肝癌患者的肿瘤异种移植模型上表现出良好的抗肿瘤效果，“阿伐麦布”有望成为治疗预后较差肝细胞癌患者的潜在靶向治疗药物。

“夭折”之药既可诊断又可干预

关于“阿伐麦布”，说来也相当神奇。它本来是用来治疗动脉粥样硬化的一种药物，目前并没有成药。论文第一作者、军事科学院军事医学研究院研究员姜

颖介绍，十几年前，这个药物研发时，一期和二期临床实验都通过验证，临床用药的安全性没有问题，但是在三期临床实验时，由于药效不佳没有获批上市而夭折。

姜颖说，“阿伐麦布”可以弥补现有肝癌治疗靶向药物两大主要问题：第一，目前临床用于肝癌靶向治疗的药物没有伴随诊断试剂，而“阿伐麦布”靶点明确，可以开发其对应的伴随诊断试剂；第二，“阿伐麦布”对胆固醇酯化酶SOAT1升高的患者进行靶向干预，可以极大地提高早期肝细胞癌预后较差患者的治愈率。

这也是他们今后将要着力攻关的方向。一方面研究SOAT1精准诊断试剂盒，另一方面要让“阿伐麦布”起死回生。

贺福初也告诉记者，后来团队做了头颈癌、胃癌、前列腺癌、肾癌、甲状腺癌等相关的研究，SOAT1的高丰度与这些肿瘤的不良预后普遍正相关，“从科学上来讲，‘阿伐麦布’将来不仅可用于肝癌的治疗，而且对这些实体性肿瘤也有广泛应用，这有可能开启一个肿瘤治疗的重大突破。”

中国人蛋白质组计划迎曙光

耗时13年，由6国科学家参与的“人类基因组计划”，被称为人类历史上三大科技工程之一。科学界曾经认为，只要完成这一伟大的计划，人类生命的奥



研究团队科研人员参与讨论。

秘就会被揭示。但事实并非如此。贺福初说，“后来我们认识到，人类基因组计划只是把一本‘天书’给印制出来，要解读这本‘天书’，还得靠蛋白质组学。”

在此背景下，人类蛋白质组计划走上舞台。2014年在京启动的“中国人蛋白质组计划”，以中国重大疾病的防治需求为牵引，力图绘制人类蛋白质组生理和病理精细图谱，构建人类蛋白质组“百科全书”，为提高重大疾病防治水平提供有效手段。

据了解，本次公布的成果由军事科学院军事医学研究院生命组学研究所、国家蛋白质科学中心（北京）、蛋白质组学国家重点实验室贺福初院士团队、钱小红研究员团队联合复旦大学附属中山医院樊嘉院士团队、北京大学肿瘤医院邢宝才教授团队完成。

对于这项成果，军事科学院称，这是中国科学家在肝细胞癌蛋白质组领域研究取得的重大突破，具有广泛的社会应用价值，是“中国人蛋白质组计划”迎来的第一道曙光。贺福初则说，这说明“蛋白质组学驱动的精准医学时代”正走向我们。