

湖北试验版

全国高职高专医学规划教材(护理专业)

# 医学遗传学

主编 钟守琳



高等教育出版社  
HIGHER EDUCATION PRESS



757

R394  
ZSL

湖北试验版  
全国高职高专医学规划教材(护理专业)

# 医学遗传学

主 审 郑修霞  
主 编 钟守琳  
副主编 王淑娟  
编 者 (以姓氏笔画为序)  
王同祥 (荆门职业技术学院)  
王淑娟 (武汉工业学院医学院)  
罗 纯 (襄樊职业技术学院)  
钟守琳 (荆门职业技术学院)  
蔡 斌 (武汉大学医学院职业技术学院)



高等教育出版社  
HIGHER EDUCATION PRESS

## 内容提要

本书是全国高职高专医学教育系列教材之一。

全书共 18 万字,分为十章,内容涉及:遗传的物质基础、遗传的基本规律、人类染色体与染色体病、人类单基因遗传病、多基因遗传病、肿瘤与遗传、群体遗传学、临床遗传学以及医学遗传服务的伦理问题等。

本教材结合高职高专护理专业特点及培养要求,首先增加基础知识与高中生物学内容的衔接;注重整套教材的完整性、系统性;注重专业性和实用性,紧密与临床结合,着笔了遗传病分析的举例;适当介绍本学科内容的新知识,如克隆、人类基因组等,新增了医学遗传服务的伦理问题一章。

本书适用于高职高专医学各专业师生使用,也是学生参加护士执业考试的参考书,还可供在职护理人员和社区医务人员参考。

## 图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/钟守琳主编. —北京:高等教育出版社,  
2004.1

ISBN 7-04-013276-1

I. 医… II. 钟… III. 医学遗传学—高等学校:  
技术学校—教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 101982 号

出版发行 高等教育出版社  
社 址 北京市西城区德外大街 4 号  
邮政编码 100011  
总 机 010-82028899

购书热线 010-64054588  
免费咨询 800-810-0598  
网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>

经 销 新华书店北京发行所  
印 刷 北京人卫印刷厂

开 本 787×1092 1/16  
印 张 8.5  
字 数 200 000

版 次 2004 年 1 月第 1 版  
印 次 2004 年 1 月第 1 次印刷  
定 价 12.20 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

**版权所有 侵权必究**

## 序

我非常高兴地获悉高等教育出版社即将出版一套专为全国高职高专护理专业教育所用的教材。我认为此举是十分必要与及时的。护理高等教育的重要组成部分——护理高职高专教育,近年来在我国发展很快,但由于各地基础条件与改革力度不同,也出现一些不够规范和参差不齐的现象。湖北省卫生厅和教育厅十分重视高职高专护理教育,在他们的共同领导下,不仅湖北各高职高专院校对护理专业教学进行了改革,而且将全省高职高专护理专业教学改革与科研成果编写成系统的规划教材,目的是规范全省高职高专护理教育,并向全国各有关院校提供一种经过实验与研究的新鲜教材。

全套书共分 25 个分册,其中有护理学需要的基础、临床、社区、管理等课程,也有大量的以人文科学为主的内容如护理伦理、美学、礼仪与人际沟通等。全套教材概括了护士所需的自然科学、社会科学、人文科学的基础,再加以新知识与新技术,有助于培养出更多合格的高层次护理人才。

本套书作者均是长期从事护理教学与科研、临床工作的同志,他们将多年积累的理论知识与护理实践相结合,并吸取国内外有关护理高职高专教学改革的成果,编写此套书。在编写形式上图文并茂,更便于读者理解。

此套教材是湖北省高职高专护理专业教学改革的成果,得到高等教育出版社的认可与推荐,这有助于将教学经验向全国推广,促进我国高职高专护理教育的稳步发展。

林莉英

2003.8.12

## 出版说明

护理高等职业教育是我国高等教育的重要组成部分,近年来发展迅猛。由于护理高职高专学生起点不一,各护理高职高专院校改革力度、建设水准、发展速度不太均衡,护理专业教材的建设也还处于初步探索阶段。在这种情况下,编写一套包含教学改革成果的高质量的护理教材,规范和完善我国高职高专护理教育,是高职高专院校广大师生的迫切愿望。

湖北省作为教育大省和强省之一,在省卫生厅、教育厅和湖北省医学职业技术教育研究室的领导下,护理高职高专教育快速发展,得到全省护理院校广泛认同。为了规范湖北省护理教育,并为全国护理教育改革提供一条新思路,省卫生厅和省医学职业技术教育研究室通过制定护理专业指导性教学计划,充分吸收全省护理院校多年的教学经验,吸取国内外护理高职高专教育的改革成果,并在湖北试验版全国高职高专医学规划教材(护理专业)建设委员会的指导下,编写了本套“湖北试验版全国高职高专医学规划教材(护理专业)”系列教材。

本套教材的作者是从全省范围内认真遴选的长期从事护理教学与科研工作的同志,他们既有广博的知识和新颖的理论,又有丰富的护理实践经验。在编写中,不仅注重理论性,而且注重实用性。基础学科教材注重了理论与临床紧密结合;临床学科教材重点介绍临床常见病、多发病的护理知识、技术手段,并且吸收近年来学术界公认的比较成熟的新知识、新技术。

我们希望这套教材的出版,也能促进我国护理高职高专教育的规范化和系统化,把护理学专业建设成为特色鲜明、实力较强的医学高职高专教育专业之一。

# 湖北试验版全国高职高专医学规划教材 (护理专业)建设委员会

主任委员 姚 云 杜海鹰

副主任委员 刘时海 周森林

委 员 (以姓氏笔画为序)

丁建中 王前新 杨 洁 李本初 李守国 李 伶  
李 勇 汪 翔 陈元芳 张自文 周发贵 洪贞银  
唐 佩 黄万琪 廖福义

# 前 言

在湖北省卫生厅领导下,由省医学职业技术教育研究室组织,并在湖北试验版全国高职高专医学规划教材(护理专业)建设委员会指导下,我们编写了这本“湖北试验版全国高职高专医学规划教材(护理专业)”——《医学遗传学》教材。本教材的编写根据教育部、卫生部关于高职高专人才培养目标,力求做到科学性、先进性、启发性、创新性和适用性相结合。考虑到医学专业基础学科的相通性,本书也适用于高职高专医学其他专业。

医学遗传学是遗传学与医学相结合的一门科学,它是医学院校课程中的一门基础课。

为适应我国高职高专医学教育改革和发展的需要,培养面向 21 世纪的高职高专医学专门人才,我们在参考其他《医学遗传学》编写特点的情况下,结合高职高专学生培养目的的要求,编写了这本适合高职高专学生使用的《医学遗传学》一书。

高职高专医学教育在我国作为一个相对独立的层次,其主要任务是在培养学生基本理论“必须、够用”的情况下,强调基本技能的培养,本着教材与改革培养目标相适应的原则,依据高职高专特定的对象与要求,尽量突出教材的思想性、科学性、启发性、先进性和适用性,注重整套书的完整性、系统性及知识内容的循序渐进。通过对遗传的物质基础和基本规律的知识介绍;常见遗传病的种类、特征及治疗预防的论述;肿瘤与遗传、医学遗传服务中的伦理问题的探讨,为学生进一步学习其他学科的基本理论与基本技能打下基础。

在新的世纪,面临着新时代医学与医学遗传学的飞速发展,这对我们高职高专医学遗传学的教学是一场挑战,编写本书时也注重了紧跟学科发展,适当引进新知识,如克隆、人基因组学、基因治疗等。

希望使用本教材的师生对本书的内容及编排形式等方面多提宝贵意见,使它能更好地推动高职高专医学遗传学教学和学科的发展。

本书编写过程中,得到了编者所在院校领导的大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢。

编 者  
2003 年 8 月

# 目 录

第一章 遗传学与医学 .....	1	第五节 影响单基因遗传病分析的 几个问题 .....	68
第一节 遗传学与医学遗传学 .....	1	思考题 .....	73
第二节 医学遗传学的发展简史 .....	4	第六章 人类多基因遗传病 .....	74
第三节 遗传性疾病及分类 .....	6	第一节 多基因遗传 .....	74
第四节 识别遗传性疾病的方法 .....	8	第二节 多基因病 .....	76
思考题 .....	11	思考题 .....	79
第二章 遗传的物质基础 .....	12	第七章 肿瘤与遗传 .....	80
第一节 遗传的细胞学基础 .....	12	第一节 肿瘤发生中的遗传因素 .....	80
第二节 遗传的分子基础 .....	19	第二节 肿瘤发病的遗传基础 .....	83
第三节 染色体、DNA 和基因的关系 .....	25	第三节 肿瘤发病的遗传机制 .....	90
思考题 .....	26	思考题 .....	91
第三章 遗传的基本规律 .....	28	第八章 群体遗传学 .....	92
第一节 分离定律 .....	28	第一节 群体中的遗传平衡 .....	92
第二节 自由组合定律 .....	31	第二节 突变与选择 .....	95
第三节 连锁与互换定律 .....	33	第三节 近亲婚配 .....	97
思考题 .....	37	第四节 遗传漂变 .....	99
第四章 人类染色体与染色体病 .....	38	第五节 遗传负荷 .....	100
第一节 人类染色体 .....	38	思考题 .....	101
第二节 染色体畸变 .....	45	第九章 遗传病的诊断、治疗和预防 .....	102
第三节 染色体病 .....	49	第一节 遗传病的诊断 .....	102
第四节 基因、染色体与临床特征 .....	54	第二节 遗传病的治疗 .....	107
思考题 .....	56	第三节 遗传病的预防 .....	110
第五章 人类单基因遗传病 .....	57	第四节 遗传咨询 .....	112
第一节 系谱和系谱分析 .....	57	思考题 .....	116
第二节 常染色体遗传病 .....	58	第十章 医学遗传服务的伦理问题 .....	117
第三节 性染色体遗传 .....	62	第一节 医学遗传服务 .....	117
第四节 两种单基因病的自由组合与 连锁遗传 .....	67		



---

第二节 遗传咨询中的伦理问题 .....	119	第四节 辅助生育中的伦理问题 .....	121
第三节 遗传检查中的伦理问题 .....	120	思考题 .....	125
参考文献 .....			126

# 第一章 遗传学与医学

**[学习要点]** 掌握遗传学、医学遗传学与遗传性疾病的概念;理解医学遗传学的分支、遗传性疾病的分类与识别遗传性疾病的基本方法和遗传性疾病的发展简史。

## 第一节 遗传学与医学遗传学

### 一、什么是遗传学

生物通过各种生殖方式繁衍种族。单细胞生物的繁殖方式一般是细胞分裂,多细胞生物则为无性繁殖和有性繁殖。无论哪种生殖方式,都保证了生命在世代间的连续,这种世代间的连续称为“遗传”(heredity)。

有性生殖从精卵结合,形成受精卵开始。有一定遗传结构的受精卵从细胞外部吸收物质,在细胞内发生一系列的代谢变化,结果导致细胞的生长、分化和增殖。这些变化在时间上和空间上有相当严密的秩序,从而保证了受精卵沿着一定的途径发育成一定的个体,具有一定的结构和功能,并与外界环境保持一定的关系。生物的这种结构和功能互有差异,这取决于它们的遗传结构的不同和随之而来的代谢过程的差别。生物个体间的差异称为“变异”(variation)。

俗话说:“种瓜得瓜,种豆得豆”;“一母生九子,九子九个样”就是对遗传和变异现象的简单说明。无论哪种生物,动物还是植物,高等还是低等,复杂的如人类本身,简单的如细菌和病毒,都表现出这种现象,这是生物界普遍存在的,是生命活动的基本特征之一。没有变异,生物界就谈不上进化,遗传只能是简单地重复;没有遗传,变异就不能积累,变异失去意义,生物也不能进化。

什么是遗传学(genetics)? 遗传学就是研究生物遗传与变异现象、本质和规律的科学。研究的主要内容有:① 遗传物质的本质,含遗传物质的化学本质、组成、结构及其所包括的遗传信息。② 遗传物质的传递,含遗传物质的复制及其传递规律。③ 遗传信息的实现,含基因的表达与调控。④ 遗传物质的改变,含基因的突变和染色体的畸变。人类对遗传与变异本质和规律的不断研究,是为了利用研究成果,能动地改造生物、造福人类。

## 二、医学遗传学及分支

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相互渗透的一门学科,它是遗传学知识在医学中的应用,是现代医学的一个新领域,它的理论和实践又丰富和发展了遗传学。医学遗传学的研究对象是人类。人类遗传学(human genetics)是研究人类遗传与变异的科学,包括人类形态、结构、生理、生化、免疫及行为等各种性状的遗传与变异规律,人类群体的遗传规律等。医学遗传学着重于研究人类疾病与遗传的关系;主要是研究遗传病的发病机理、传递方式、诊断、治疗和预防措施等,达到控制遗传病在人群中的发生率,降低对人类的危害,以提高人类健康水平的目的。

医学遗传学不仅与生物学、生物化学、微生物学、免疫学、病理学及药理学等基础医学密切相关,而且随着这些学科研究技术的飞速发展,大大推动了医学遗传学的研究,如研究临床各种遗传病的诊断、治疗、预防、遗传咨询和产前诊断等,称为临床遗传学(clinical genetics)。

组成医学遗传学的两门主要学科是人类细胞遗传学(human cytogenetics)和人类生化遗传学(human biochemical genetics),它们分别用形态学和生物化学方法研究人类性状的遗传与变异的物质基础。近几年发展迅速的分子遗传学(molecular genetics)是生化遗传学的发展和继续,使人们从分子水平认识生物的遗传和变异。利用分子遗传学的研究成果来研究遗传病,开辟在基因水平诊断和治疗遗传病前景,形成了医学分子遗传学(medical molecular genetics)。

医学遗传学在发展过程中,已形成以下分支学科:

1. 细胞遗传学(cytogenetics) 主要研究人类染色体的形态、结构、染色体畸变及其与疾病的关系。细胞遗传学与分子遗传学结合,发展成为分子细胞遗传学(molecular cytogenetics),两者相互补充,使染色体结构分析更加精密,基因定位更加准确,有利于从基因水平揭示各种遗传病的本质,进一步探索和完善基因诊断、基因治疗的新途径。

2. 生化遗传学(biochemical genetics) 用生物化学方法研究遗传病中的蛋白质或酶的变化以及核酸的相应改变。使人们了解到分子病(molecular disease)和遗传性代谢病(genetic metabolic disease)即遗传性酶病(hereditary enzymopathy)对人类健康的影响。

3. 分子遗传学(molecular genetics) 用现代技术从基因的结构和突变、基因的表达和调控等方面研究遗传病的分子改变,为遗传病的基因诊断、基因治疗等提供新的手段和方法。

4. 群体遗传学(population genetics) 研究群体中基因的行为。探讨人类正常性状和病理性状在群体中分布及变迁的规律,从群体水平对遗传病的防治作远期效果评估。群体细胞遗传学(population cytogenetics)和遗传流行病学(genetic epidemiology)是这一学科的分支。

5. 药物遗传学(pharmacogenetics) 亦称药理遗传学,研究遗传因素对药物代谢的影响,特别是异常药物反应的遗传基础,为指导医师用药的个体化原则提供依据。

6. 毒理遗传学(toxicogenetics) 亦称遗传毒理学,研究环境因素对遗传物质的损害及其毒理效应,及这些环境因素(诱变剂、致畸剂、致癌剂)的检测方法和评价手段。

7. 免疫遗传学(immunogenetics) 研究免疫现象的遗传基础。包括各种免疫活性物质,如抗原、补体和干扰素等的遗传机制与免疫应答过程的遗传调控。遗传性免疫缺陷以及与免疫有关的疾病等。

8. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生发展的遗传基础,恶性肿瘤发展中染色体改

变、癌基因与抑癌基因的作用,对阐明肿瘤发生机制、诊断、治疗和预防提供科学依据。

9. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 用培养离体的体细胞进行遗传学研究。用体细胞融合技术、细胞培养技术与遗传物质在细胞间转移等方法,研究基因结构表达、调控、突变、定位及细胞分化、个体发育、肿瘤的发生、遗传病的诊断和基因治疗等,特别在人类基因图的绘制及单克隆抗体的制备等多方面都有着独特的作用。

10. 辐射遗传学(radiation genetics) 研究各种辐射对遗传物质损伤效应及其监测和预防。

11. 发育遗传学(developmental genetics) 研究发育不同阶段基因的表达调控,包括出生缺陷的发生机制等,阐明发育过程的遗传控制作用。

12. 行为遗传学(behavioral genetics) 研究人类行为与遗传的关系。特别是异常行为的遗传基础,如癫痫、精神分裂症等,以控制其发病。

### 三、医学遗传学在现代医学中的地位

医学遗传学已成为现代医学中的一个非常活跃的领域,而且迅速向医学各学科渗透,发展迅速、日新月异,究其原因为:

#### (一) 遗传病对人类健康的危害

1. 出生缺陷(birth defect) 指新生儿在出生时机体就已存在的缺陷,包括形态结构异常、功能行为异常等。据粗略计算,12亿人口中:2400万人/每年出生,其中约30万婴儿具有先天畸形。据估计,其中的70%~80%(即20万~25万)是遗传因素造成的。还有一些需靠特殊技术才能诊断,另有一些疾病在儿童期、青春后期、中年以后才能发病和检出。

2. 自然流产 占全部妊娠的15%,其中约50%是由于染色体异常所致,即在全部妊娠中的7%~8%是染色体异常而致不能存活或发育,引起自然流产或死胎。

3. 儿童死亡原因中,1976年调查表明,我国城市儿童第一位的死亡原因是:遗传病、先天畸形和急性肿瘤,约占30%,农村这种死亡原因占第二位。

4. 从人群中的患病率来估算,患某种遗传病占20%~25%,其中染色体病约1%;单基因遗传病3%~5%;多基因遗传病15%~20%。此外,还有体细胞遗传的恶性肿瘤和线粒体遗传病。

5. 在正常的人群中,有的人可能是某种致病基因的携带者,将致病基因传递给后代,成为后代人群中遗传病发病的潜在威胁。

6. 一些严重危害人类健康的常见病已证明与遗传因素有关。如恶性肿瘤、动脉粥样硬化、冠心病、高血压、糖尿病、精神分裂症及某些先天畸形等。

#### (二) 控制人口数量,提高人口素质

遗传病对人类健康的危害是非常严重的。实行计划生育,控制人口数量,提高人口素质,是我国的基本国策之一。如何应用遗传学的原理、知识和技术,揭示各种遗传病的遗传规律、发病机制、诊断原则、防治措施,降低其在人群中的发病率,且结合计划生育在控制人口增长的同时,提高人类的遗传素质和后代的健康水平,已是全民所关注的一个重要问题,更是医学遗传学的一个长远而艰巨的任务。因此,医学遗传学课程是医学教育中不可缺少、而且是非常重要的基础医学课程之一。作为一名或未来的一名医务工作者,必须掌握和了解有关的基础知识、基本技能与基本方法,为提高全民族的健康水平做出自己的贡献。

## 第二节 医学遗传学的发展简史

### 一、遗传病的早期认识

早在 1500 年之前,犹太教法典就有对“易出血者”的某些男性家属免除割礼的规定,这说明人们已开始认识了血友病。18 世纪,法国 Moreau de Maupertuis 研究了多指(趾)及皮肤和毛发缺乏色素者(白化病)的家系,指出这两种表现的遗传方式不同。19 世纪初(1814 年),Joesef Adams 发表了《论临床所见疾病的遗传可能性》,内容涉及先天性疾病、家族性疾病和遗传性疾病之间的差别,遗传病与发病年龄、环境因素及近亲婚配之间的关系等与遗传病有关的一些基本问题,并通过逻辑推论,得出遗传学的一些基本原理。1859 年 Boedeker 首先确诊尿黑酸尿症,这是最早报道的先天性代谢病。这些是人们对医学遗传学的萌芽认识。

### 二、遗传学的诞生和三大遗传定律的发现

奥地利布隆(Brünn,现捷克的布尔诺 Brno)修道院的神甫孟德尔(G. Mendel, 1822—1884),在 1858—1865 年间以豌豆为材料,将其多年研究的结果整理成论文,于 1865 年在布隆博物学会上以“植物杂交实验”为题,分两次做了报告,于 1866 年在学会会刊上发表,认为性状的遗传受细胞内的遗传因子所控制,可没引起学术界的重视,他所揭示的遗传规律沉睡了 35 年,直到 1900 年,才被荷兰阿姆斯特丹大学的著名教授休戈·德弗里斯(Hugo de Vries, 1848—1935),德国土宾根大学研究玉米的教授卡尔·柯伦斯(Carl Correns, 1864—1933),奥地利维也纳农业大学一位年轻的讲师埃里希·冯·丘歇马克(Erich Tschermak Von Seysenegg, 1871—1962)重新发现,并总结出孟德尔定律——分离律和自由组合律,标志着遗传学的诞生。可“遗传学”这个名词是 1906 年由英国贝特森(Bateson W)教授在伦敦召开“杂交和植物育种国际会议”上提出通过的,从此,遗传学成为了自然科学中的一个分支。

1903 年 Sutton 和 Boveri 分别发现染色体行为与孟德尔的遗传因子行为很相似而提出染色体是遗传物质载体的假说,发展为染色体遗传学说。1908 年 Hardy 和 Weinberg 研究人类群体中基因频率的变化,共同提出遗传平衡定律,这是群体遗传学中的基本理论。

1909 年丹麦遗传学家约翰逊(Johannsen)将遗传因子改称为基因(gene)。并提出“基因型”(genotype)和“表型”(phenotype)及其之间的区分,这对遗传学的发展具有重要意义。瑞典 Nils-son Ehle 对数量性状的遗传提出多因子假设,用多对基因的累加性效应和环境因素的共同作用阐明数量性状的发生与传递规律。

1910 年,美国科学家摩尔根(T. H. Morgan)和他的学生通过果蝇实验发现了性连锁遗传规律,提出了基因的连锁与互换遗传规律。他首先把一个基因定位在一个具体染色体上,创立了“基因学说”(theory gene)。摩尔根学说是在孟德尔学说和染色体遗传学说的基础上发展起来的。由此,遗传学逐渐形成了以三大基本规律为基础的一套经典遗传学理论体系。

### 三、医学遗传学的兴起和发展

遗传学的经典理论对研究和发​​展医学遗传学的理论和实践有着重大的意义。同时医学遗传学揭示人类纷繁的变异库,为人类遗传学研究提供了丰富的素材。20世纪50年代以来,由于生物化学、细胞遗传学、免疫学与分子遗传学实验技术的发展,推动了医学遗传学突飞猛进地发展。

1901年Garrod研究尿黑酸尿症,推测患者是由于先天性酶缺乏,使得尿黑酸不能被氧化在体内堆积随尿排出。1958年LaDu等从患者活检肝组织中发现缺乏尿黑酸氧化酶,证实了Garrod的推测。现已检出许多由各种遗传酶缺乏引起的代谢病。1949年美国L.Pauling等研究镰形红细胞贫血时,发现HbS电泳性质不同于HbA,从而提出了分子病的概念。生化实验技术和分析方法的发展,提高了对先天性代谢病的研究和临床诊断水平。如电泳技术检出异常血红蛋白分子,淀粉凝胶电泳检出包括酶在内的蛋白质结构异常,层析法检出尿液中的异常代谢产物等。使得医学遗传学在理论研究和实际应用两方面都向前迈进了一大步。

1923年T.Painter用组织连续切片法进行分析研究,提出人类体细胞中的染色体数目为48条。1952年徐道觉(T.C.Hsu)建立了细胞低渗制片技术,使细胞膨胀,染色体分散,便于观察,现已成为经典常规的方法。1956年蒋有兴(J.H.Tjio)发现用秋水仙素抑制纺锤丝和纺锤体的形成,阻止细胞进入分裂后期,使分裂中期图形增多。同年,蒋有兴和Levan用人的胚胎肺组织培养细胞进行观察,确证了正常人类体细胞染色体数目为46条而不是48条,同年,Ford和Harnerton观察有丝分裂中期人的精原细胞染色体,得出同样结论。写出了人类染色体研究的新篇章。1960年Nowell等用植物血凝集素(phytohaemagglutinin PHA)刺激体外培养的人体淋巴细胞转化为淋巴瘤细胞而进行分裂。同年Moorhead等建立了人体外周血体外培养和染色体制片等一整套完整的实验技术,从而建立了简便可靠的染色体研究方法。

1959年发现:Lejeune等发现Down综合征;Ford发现Turner综合征;Jacobs和Strong发现Klinefelter综合征。1960年美国费城发现Ph染色体(称费城染色体)。染色体实验技术在医学遗传学中的应用揭示了不少新的染色体综合征。

1900年Landsteind发现了ABO血型,后又利用红细胞凝集试验发现了10多个血型系统,为临床配血型防止溶血等广泛服务。1941年新生儿溶血症是由胎母红细胞抗原不相溶引起同种免疫所致,由Levine提出并得到证实。人体高度多态性组织相容性抗原(HLA)系统,为器官移植的供体和受体配型奠定了基础。Glanzmann和Rinicker在1950年揭示了严重联合免疫缺乏综合征。免疫实验技术的发展扩大了遗传病的概念,且为遗传病的治疗创建了新的方法。

1944年Avery用肺炎球菌转化实验证明遗传物质是DNA。1953年Watson和Crick发现了DNA分子双螺旋结构。1961年后Jacob和Monab提出了操纵子调控模型。1966年Nirenberg和Khorana等人破译了全部遗传密码。1958年Crick最初提出了遗传信息的传递和表达的中心法则。1970年Baltimore和Temin发现了反转录酶,完善了中心法则的范围。20世纪60年代至70年代限制性内切酶的发现,20世纪80年代聚合酶链反应(PCR)技术的建立,使人类遗传病的研究跨入了新的阶段。

1986年,诺贝尔奖获得者Dulbecco提出,对肿瘤有更多的了解,必须从细胞的基因组测序开始。1990年美国国会批准15年(1991—2005)的人类基因组规划(human genome project, HGP)。

计划三步:连锁图(遗传图)、物理图和基因组测序,揭示人类基因组 DNA30 亿碱基对的全序列。1994 年,人类基因组连锁图完成。1998 年,人类基因组物理图完成。2001 年 2 月 15 日美、英、日、法、德、中六国国际人类基因组测序联合体发表了根据人类基因组 94% 序列草图作出的初步分析。2003 年 4 月 14 日,中、美、日、德、法、英等 6 国科学家宣布人类基因组序列图绘制成功,人类基因组计划的所有目标全部实现。已完成的序列图覆盖人类基因组所含基因区域的 98%,精确率达到 99.9%,计划提前两年多完成。这个“阿波罗登月计划”,将给 21 世纪的生物医学科学带来一场遗传学的革命,必将结出丰硕成果,造福于人类。

### 第三节 遗传性疾病及分类

#### 一、遗传性疾病的概念

遗传性疾病简称遗传病(hereditary disease, inherited disease, genetic disease)是指生殖细胞或受精卵的遗传物质在结构、数量和功能上发生改变所致的疾病。这个概念有 3 个界定:① 生殖细胞或受精卵中的遗传物质;② 遗传物质含基因及其载体染色体;③ 发生突变而引起疾病的遗传物质在亲子代间代代相传。

20 世纪 90 年代以来人们将细胞内遗传物质的改变所引起的疾病亦称遗传病,体细胞遗传物质突变造成的疾病,称体细胞遗传病。如肿瘤属体细胞遗传病,但这种遗传病一般无上下代间的垂直传递。对于生殖细胞遗传病,如果遗传病患者不能生育或早年死亡或遗传病的遗传物质又发生了新的突变,则在家族中同样看不到上下代间的垂直遗传。

遗传性疾病应注意与家族性疾病(familial disease)、先天性疾病(congenital disease)及先天畸形(congenital malformation)进行区别。

某种疾病的发生具有家族聚集现象。即在一个家族或家庭中有多个成员患有同一种疾病,表现为亲代和子代间、子代同胞间,这种疾病称家族性疾病。如家族饮食中长期缺乏维生素 A,可在多个成员中出现夜盲症;某些缺碘的地区,甲状腺功能低下所致痴呆症就有家族性。这是由于共同的生活环境造成的,并不是遗传病。而很多遗传病可以表现为家族聚集现象,特别是显性遗传病,但常染色体隐性遗传病,又常表现出散发性,也有正常亲代生殖细胞的遗传物质发生突变(基因突变或染色体畸变),造成子代患病,虽呈现为散发性病例,事实上却是遗传病。由此可知:某些疾病表现为家族聚集现象但不一定是遗传病,某些疾病表现为散发性不一定就不是遗传病。

出生时即表现出来的疾病,称先天性疾病。如多指、并指、脊柱裂、唇裂、腭裂、白化病及先天愚型等。一种病如果是遗传因素(基因或染色体异常)所致,在出生前就有表现型,当然是先天性的,而有些遗传病是在出生之后才慢慢出现表现型的,表面看就不是先天性的。如甲型血友病一般在儿童早期才发病,成年型多囊肾和脊髓小脑性共济失调症一般在中年后才发病,痛风是多基因遗传病,常在 35~50 岁发病,故有些遗传病常有特定的发病时期。由于某些环境因素(致畸因素)作用于母体发育中的胚胎,使胎儿某些器官发生异常,导致其结构或功能缺陷,产生先天畸形

或出现缺陷(birth defect)。这些虽是先天性的,但不是遗传病。如母亲在妊娠早期(前3个月内)感染风疹病毒,可使胎儿产生先天性心脏病或先天性白内障。1962年,西德发现在出生婴儿中有大批(10 000例以上)无肢或短肢畸形,据分析是由于孕妇因妊娠反应服用了当时新合成的一种抗恶心和安眠的药——酞胺哌啶酮(thalidomide,又名反应停)。后来,当局下令停止生产和出售该药,该类畸形很快匿迹。这些疾病虽然是先天性的疾病但并非遗传性疾病。由此可知:遗传病多为先天性疾病,但先天性疾病不一定是遗传病。

一种疾病是否是遗传病,可从几方面综合考虑:

1. 同卵双生与异卵双生的发病率。
2. 家庭中血缘与非血缘成员的患病情况。
3. 在排除外界因素时,亲属中患病比例。
4. 特征性表现型(如智力障碍)和染色体异常与疾病有关的家族史。
5. 在无诱因情况时,患病的特征年龄和病程。

## 二、环境因素和遗传因素在疾病发生中的作用

生物的正常性状或异常性状(大多数),都是生物体内的遗传物质(内因)和生长发育过程中的环境条件(外因)相互作用的结果。遗传因素即为内因、环境因素即为外因,在疾病的发生发展中起着不同的作用。大致可分为:

1. 遗传因素决定发病的,似乎看不到环境因素的作用,这类疾病的发生几乎完全由遗传因素决定,如成骨不全症、染色体病、先天性聋哑及甲型血友病等。

2. 在疾病的发生中,遗传因素的作用大于环境因素的作用,如苯丙酮尿症是因为苯丙氨酸羟化酶缺陷或摄入高苯丙氨酸食物才能诱发此病;蚕豆病是因为葡萄糖6-磷酸脱氢酶缺陷或摄入某些药物、蚕豆诱发溶血性贫血;据资料报道精神分裂症、哮喘的遗传率为80%,环境因素只有20%的作用。

3. 在疾病的发生过程中,环境因素的作用大于遗传因素的作用,如消化性溃疡,环境因素所起作用可占60%~70%,遗传因素占30%~40%;维生素C缺乏病,是因为体内缺乏合成维生素C的古洛酸糖内酯氧化酶。

4. 环境因素决定疾病的发生,基本与遗传因素无关,如某些烈性传染病、外伤等。

前3类疾病都有遗传因素的参与,都属遗传病。但随研究技术的发展,揭示了更多的疾病与遗传因素的关系。如已发现慢性活动性肝炎HLA-B8基因在6p21.3;对脊髓灰质炎病毒敏感的基因在19q13;铅中毒敏感的基因在9q34。

总之,人类的性状和绝大多数的疾病无一不是遗传因素和环境因素相互作用的结果(图1-1)。遗

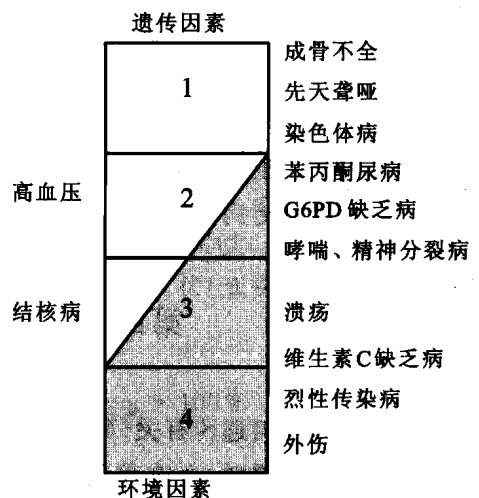


图1-1 环境因素和遗传因素在疾病发生中的作用



传因素提供了产生疾病必要的遗传背景,环境因素促使疾病表现出相应的症状和体征。

### 三、遗传性疾病的分类

根据遗传物质改变和传递方式的不同,遗传病分为染色体病(chromosomal disease)和基因病(genic disease)。基因病又分为单基因病(monogenic disease)和多基因病(polygenic disease)。在20世纪90年代又根据医学遗传学的新发展,提出遗传病还应包括体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)和线粒体遗传病(mitochondrial genetic disease),故遗传病可分为5大类:

1. 单基因病 单基因遗传病简称单基因病,是指受一对等位基因所控制的疾病,即由于一对染色体(同源染色体)上单个基因或一对等位基因发生突变所引起的疾病,呈孟德尔式遗传,包括以下几类:

- (1) 常染色体显性遗传病 致病基因位于1~22号常染色体上,杂合时即可发病。
- (2) 常染色体隐性遗传病 致病基因位于1~22号常染色体上,纯合时才发病;杂合时不发病。
- (3) X连锁显性遗传病 致病基因位于X染色体上,杂合或半合时均可发病。
- (4) X连锁隐性遗传病 致病基因位于X染色体上,纯合或半合时发病,杂合时不发病。
- (5) Y连锁遗传病 致病基因位于Y染色体上,有致病基因即发病,这类病呈全男性遗传。

2. 多基因病 由两对或两对以上(即若干对)基因和环境因素的共同作用才发病,所以也称为多因子病(multifactorial disease, MF)。这些基因称为微效基因(minor gene)。人群中单基因病大于多基因病。

3. 染色体病 染色体数目或结构异常(畸变)所导致的疾病,称为染色体病。它们往往具有多种临床表现,故又称为染色体异常(畸变)综合征(chromosome aberration syndrome),可分为常染色体异常综合征和性染色体异常综合征两大类。

4. 线粒体遗传病 因线粒体基因突变造成的疾病,称为线粒体遗传病,是一组独特的与线粒体传递有关的遗传病。由于在精子和卵子受精形成受精卵时,只有极其少量的精子细胞质参与,故线粒体的突变基因在绝大多数情况下由卵子传递给后代,呈现为母系遗传(matrilinear inheritance)。

5. 体细胞遗传病 体细胞中遗传物质改变所致的疾病,称为体细胞遗传病。各种肿瘤的疾病中都涉及特定组织中的染色体和癌基因或抑癌基因的变化,所以是体细胞遗传病。有些先天畸形属于体细胞遗传病。

## 第四节 识别遗传性疾病的方法

一种疾病是否与遗传有关,可以采用以下几种不同的方法来研究。

### 一、系谱分析法

系谱分析(pedigree analysis)指根据先证者线索调查家庭成员发病情况,绘成系谱图进行分