



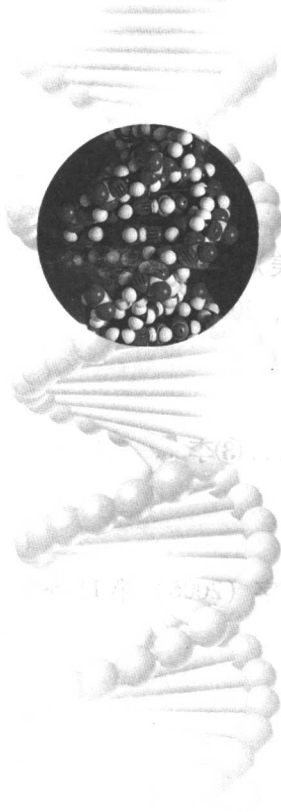
遗传学^与

您的临床实践

Genetics & Your Practice

(美) L.M. 法恩曼 T.M. 菲利普斯 X. 伍德 N. 怀特 著
卢光琇 李麓芸 译

河南科学技术出版社



遗传学与您的临床实践

(美) L.M. 法恩曼 T.M. 菲利普斯 X. 伍德 N. 怀特 著

卢光琇 李麓芸 译

河南科学技术出版社

· 郑州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

遗传学与您的临床实践/ (美) L. M. 法恩曼等著; 卢光琇, 李麓芸译.
—郑州: 河南科学技术出版社, 2006. 10
ISBN 7 - 5349 - 2694 - 7

I. 遗... II. ①法... ②卢... ③李... III. 医学遗传学 - 应用 - 临床医学
IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 114846 号

出版发行: 河南科学技术出版社

地址: 郑州市经五路 66 号 邮编: 450002

电话: (0371) 65737028 65724948

责任编辑: 马艳茹

责任校对: 柯 姣

封面设计: 宋贺峰

版式设计: 栾亚平

印 刷: 郑州文华印务有限公司

经 销: 全国新华书店

幅面尺寸: 185mm × 260mm 印张: 13.25 字数: 263 千字

版 次: 2006 年 10 月第 1 版 2006 年 10 月第 1 次印刷

印 数: 1—3 000

定 价: 30.00 元

如发现印、装质量问题, 影响阅读, 请与出版社联系。

译 者 序

遗传学是当今生命科学中最活跃的领域之一，随着人类基因组计划的实施及完成，遗传学的重要性已是家喻户晓，而遗传学的基本知识及其进展又与每个人、每门医学学科息息相关，因此，在人群和临床医师中普及遗传学知识是非常必要的。

纵观近年来出版的遗传学著作，可谓汗牛充栋。但绝大多数都是长篇专著，深奥难懂。要真正找到一本既用浅显的语言解释遗传学的基本原理，适合于在普通人群中普及遗传学知识，又能指导临床医师的临床实践，指导医师在面对具体疾病时能正确开展相应的实验室检查、遗传咨询和产前诊断的书籍少之又少。许多遗传病患者及其亲属不知要去进行遗传咨询；而医师在面对遗传病患者及其亲属时，又遇到如何进行遗传咨询的困惑。

《Genetics and Your Practice》是美国各州对在职医生、护士及有关专业人员进行遗传学教育的普及教材。该书应用通俗易懂的语言，讲述了医学遗传学的一些基本原理，并通过具体实例，告诉人们在生活中如何应用遗传学知识为健康服务。2000年，我们将该书译成中文，并作为国家级继续医学教育项目“中美2000年围产期遗传学诊断与新生儿筛查研讨班”的培训资料，今天，产前筛查已在全国各大综合医院及妇幼保健院普遍开展。6年以来，我们越来越感受到，该书特别适合于在人群中普及遗传学知识，也特别适合指导医师的临床遗传实践。因此，我们联系出版社出版该书的中译版，并乐于向大家推荐。

感谢陆长富、刘薇、钟昌高、谭跃球、李秀蓉、范立青、林戈、谢常青、李立、傅俊江、姜宏、胡亮等人参与本书翻译，感谢谭跃球承担本书翻译的秘书工作，感谢袁丁参与译稿的校对工作。由于参与翻译人员较多，风格不一，译者水平有限，错误在所难免，敬请读者批评指正。

卢光琇 李麓芸

2006年于长沙

致 读 者

20 世纪 90 年代是遗传学发展最快的时期。遗传医学的新技术已经扩展到诊断、治疗、预防等各个领域。从 1993 年到 1998 年的五年间，仅美国实验室的遗传检测就几乎增加了十倍！人类最大的生物工程项目——人类基因组计划就是在 90 年代初开始的。中国也是这一项目的主要参加国。在遗传学飞速发展的时代，每一位专业人员都面临着知识更新的挑战。

“中美 2000 年围生期遗传学诊断及新生儿筛查研讨班”就是在这种形势下召开的。这次会议是由章锦南先生（美国 GBI 公司总裁）、张晓平女士（美国 GBI 公司副总裁）、中国著名医学遗传学家、湖南医科大学卢光琇、美国华盛顿州母婴保健部高级医学顾问 Fineman 博士倡议而组织起来的。会议的目的是为了促进中美在遗传学诊断、围生期及新生儿筛查方面的交流与合作。该研讨班的筹办得到美国有关单位的支持。美国著名母婴保健组织 March of Dimes、美国 GBI 公司（Golden Bridge International）以及美国联邦政府卫生资源及服务管理局（HRSA）为美方赞助及协办单位；湖南医科大学人类生殖工程研究室为中方承办单位。该研究室的卢光琇教授和李麓芸教授在繁忙的业务中亲自主持《遗传学与您的临床实践》一书的翻译及校对工作，使该书能在会议前顺利完成。

《遗传学与您的临床实践》是由几十名美国医学遗传学专家合作编写的。从 1994 年起，这本教材逐渐成为美国各州对在职医生、护士及有关专业人员进行遗传学教育的普及教材。我们将这本教材的中文译本献给参加会议的专业人员，希望它能帮助他们了解、熟悉遗传学在临床实践中的应用及意义。

张晓平

2000 年 3 月 6 日于美国西雅图

目 录

第1章	前言——我们希望保健和社会服务人员学习、评价和做些什么	(1)
第2章	生命的构建	(3)
2.1	引言	(3)
2.2	人类基因组	(3)
2.3	染色体异常	(6)
2.4	分子遗传学	(6)
2.5	经典孟德尔遗传规律	(7)
2.6	遗传的非传统形式	(9)
2.7	诱发突变	(10)
2.8	畸形发生	(13)
2.9	致癌作用	(15)
2.10	多因素和多基因遗传	(16)
第3章	家族史及社会史	(18)
3.1	引言	(18)
3.2	获得家族史/家系系谱	(18)
3.3	评估家庭史/系谱调查	(20)
第4章	生长、发育和功能的测量与监测	(27)
4.1	引言	(27)
4.2	贯穿整个生命历程的生长、发育及功能变异	(27)
4.3	生长及体格评定(physical assessment)	(31)
4.4	发育及功能/神经性评估	(35)
第5章	供参考的遗传咨询指征	(36)
5.1	引言	(36)
5.2	需做孕前和产前遗传咨询的指征	(37)
5.3	婴儿期、少儿期遗传咨询的指征	(40)

5.4	青春期、成年期遗传咨询的指征	(41)
第6章	实验室检测及筛查	(43)
6.1	引言	(43)
6.2	检查的优点、风险和局限性	(44)
6.3	交流、教育和知情同意	(44)
6.4	检测及筛查总览	(45)
6.5	DNA 检测	(46)
6.6	生化检测及先天性代谢缺陷	(47)
6.7	荧光原位杂交(FISH)	(48)
6.8	α -甲胎蛋白(AFP)/多标记产前筛查	(49)
6.9	羊膜腔穿刺及绒毛膜绒毛抽样	(49)
6.10	经皮脐血取样(PUBS)	(50)
6.11	产前超声检查	(51)
6.12	植入前遗传学检查	(52)
6.13	胎儿病理学和尸体检查	(52)
6.14	新生儿筛查	(56)
6.15	乳腺癌筛查	(57)
6.16	结肠直肠癌筛查	(64)
6.17	胆固醇监测	(68)
6.18	测试结果解释	(69)
第7章	遗传咨询	(71)
7.1	引言	(71)
7.2	遗传咨询的程序、风险和作用	(71)
7.3	口译者的作用	(76)
7.4	DNA 库	(78)
7.5	基因治疗	(79)
第8章	四种在成人期发作疾病的遗传咨询	(80)
8.1	引言	(80)
8.2	乳腺癌和卵巢癌的遗传易感性咨询:背景和相关信息	(80)
8.3	结肠直肠癌	(86)
8.4	家族性高胆固醇血症(FH):推荐遗传性心血管病诊断、 治疗和预防的一个范例	(91)
8.5	血色素沉着症(HH)	(103)
第9章	有关人类遗传学和医学遗传学的财政、伦理、法律和社会问题	(104)

9.1	引言	(104)
9.2	财政问题	(104)
9.3	伦理问题	(105)
9.4	法律问题	(111)
9.5	社会问题	(112)
第 10 章	研究内容	(115)
10.1	简介	(115)
10.2	人类基因组计划(HGP)	(115)
10.3	公共机构评定委员会(IRB)——服务于病人的机构	(117)
第 11 章	全国、区域、州和地方的资源	(120)
第 12 章	综合:病例研究、诊断和治疗的挑战	(121)
12.1	案例报告一	(121)
12.2	案例报告二	(125)
12.3	案例报告三	(131)
12.4	案例报告四	(135)
12.5	案例报告五	(139)
12.6	案例报告六	(143)
第 13 章	小辞典	(149)
第 14 章	参考文献及临床资料	(173)
14.1	参考文献	(173)
14.2	临床资料——生长和发育标准	(176)
第 15 章	病例报告中的问题解答	(198)

第 1 章 前 言

——我们希望保健和社会服务人员学习、评价和做些什么

人类和医学遗传学领域的新发现几乎每天都通过报纸、电视、广播和杂志得以报道。有关遗传学和遗传医学的国际互联网站多达 1 000 多个。它们越来越引起人们注意的非常重要的原因之一是人类基因组计划，该计划拟通过国际科研合作，在今后 5~6 年的时间内完成人类的遗传组成中 8 万~10 万个基因的作图和测序（译者注：最近的研究表明，人类基因组中只含有 3 万~4 万个基因），这一爆炸性信息的另外一个成果是很多新的遗传筛查和诊断试验的应用。除了新生儿筛查外，从美国实验室获得的数据显示，在过去的 5~6 年里（1993~1998 年），遗传检测方法几乎增加了 10 倍。

《遗传学与您的临床实践》这门课程之所以产生，是因为这些新知识无论是从个人方面还是从职业方面都将极大地影响医生及其他保健和社会服务者。该课程大致分为四个部分：①利用人类和医学遗传学的基础知识帮助评估遗传病病人和/或有罹患遗传病风险的高危个人和家庭。②鉴别可能从遗传保健服务和遗传信息受益的个人和家庭。③对患病个体和/或高危风险个人和家庭进行咨询、检测、诊断和干预。④遗传医学实践中固有的财政、伦理、法律和社会问题。总之，该课程的内容将帮助您：

- 与你的病人鉴别并讨论遗传学的原理、与健康 and 疾病相关的遗传因素及新的遗传学检测技术。
- 计划并选择整合的各种遗传保健服务和信息，以用于实践。
- 为病人确定、安排、协调遗传保健服务。

创建该课程的个人和集体享有不同的职务：医生、遗传咨询家、护士、社会工作者、营养学家、教育工作者、管理人员、实验室工作人员、研究人员、倡议人及其他人员。课程创立过程中受到重视的概念框架包括下列原则：

- 保健是医生及其他人员作为代理人和受托人的一种职业，医生应该把病人及其家庭的需要及利益应置于其他问题首位。
- 对病人及其家庭无害。

- 用自己生病时希望得到的对待方式来对待病人。
- 尊重病人、家庭和团体的自主权。
- 尊重病人、家庭和团体的自尊、尊严和文化差别。
- 认识自己的局限——为诊断和干预的目的，必要时应及时请教遗传咨询专家并求助于专利特许。
- 认识到每个州都有适合于遗传保健的法律和法规。

20 世纪行将结束之际，与健康 and 疾病相关的医疗和社会服务模式发生了巨大转变。很多医生和其他保健及社会服务人员已开始利用遗传医学的方法来增进病人的健康和幸福。我们要促进这种转变，因为我们相信：

- 病人及其家庭应该得到清楚、简明并在其理解范围内的遗传咨询，这种遗传咨询包括风险和利益的分析。
- 应当告知病人及其家庭，在许多情况下，适当、及时与可行的干预能避免由遗传因素引起的不必要的痛苦、早产、死亡和/或残疾。
- 必须告知病人和家庭，遗传学具有个人、家庭和公共的含义。

牢记所有以上信息，本课程作者希望病人将能获得真正有价值的建议，增强自行做出决定的个人能力，以及可能得到的最好的遗传保健。如果有别的对教学有帮助的建议，或有关于该课程的意见，请您方便时与罗伯特·M. 法恩曼博士联系。

第2章 生命的构建

2.1 引言

生命的构建概要说明遗传因素、环境因素及两者相互作用如何影响：

- 健康和幸福。
- 特殊疾病的自然病史。
- 一级、二级、三级预防措施及其后果。

以下概要保证所有参加者在课程开始时对人类和医学遗传学基础知识有一个统一的理解。这部分包括人类基因组，染色体异常，分子遗传学，经典孟德尔遗传模式，非传统遗传模式，诱发突变、畸变、癌变等多因素和多基因遗传。学完这一部分，您将能定义和讨论：

- 人类基因组。
- 染色体。
- 基因。
- 有丝分裂和减数分裂。
- 核型分析。

2.2 人类基因组

人类基因组是创造和维持人类生命的主要蓝图。人类基因组存在于人体数以万亿计细胞的每一细胞核内，由脱氧核糖核酸（DNA）与蛋白质相结合，组成23条明显的、在光学显微镜下可以区分的单位，称之为染色体。

根据染色体的长度、带型以及着丝粒或主缢痕的位置，已对人类染色体进行了系统的描述和排序。

通常，大多数人类细胞核有两组染色体，分别来自父方和母方。每个细胞核有22对常染色体和1对（2条）性染色体，共23对（或46条）。正常男性的染色体组成为46,XY，女性为46,XX。

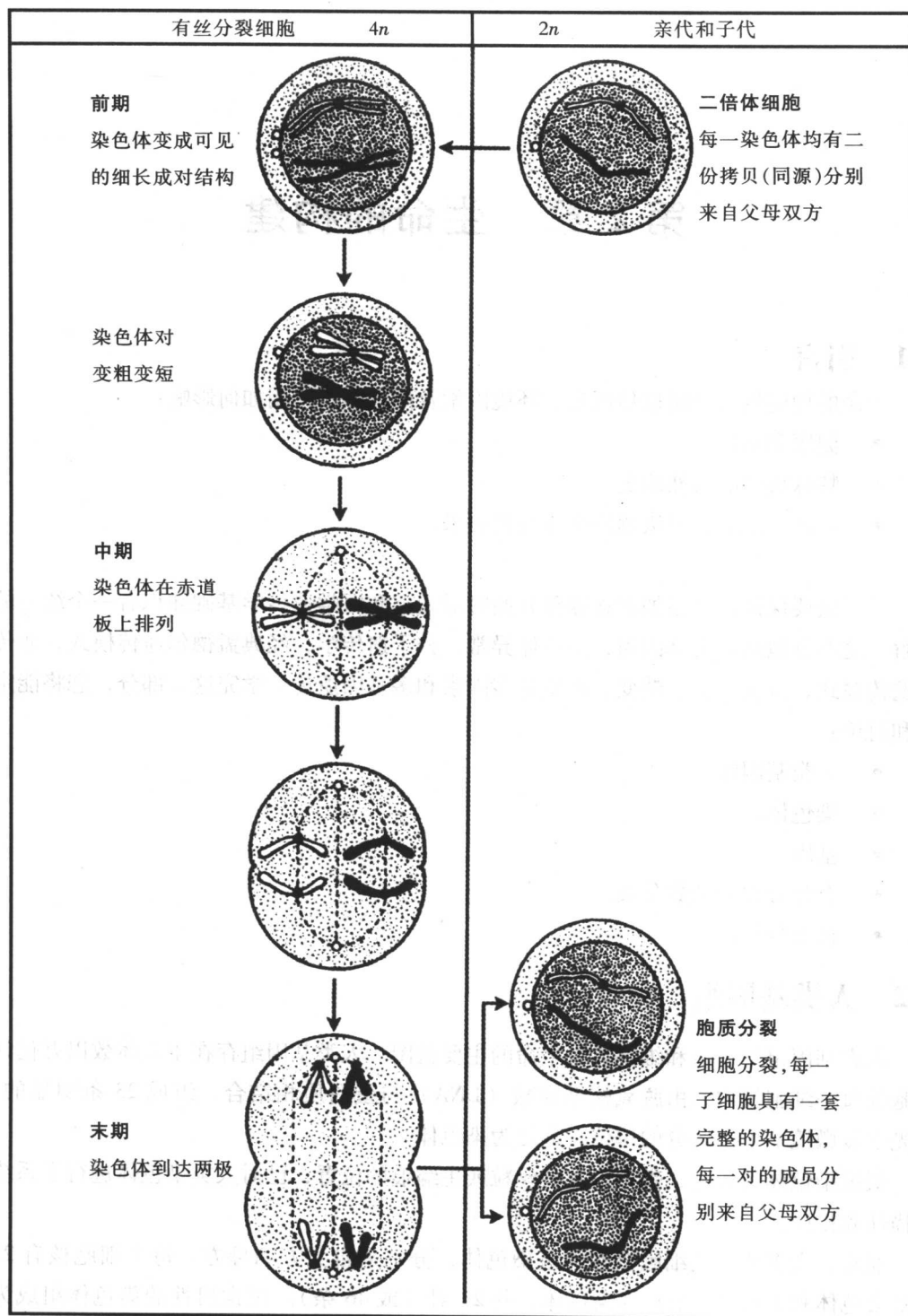


图1 有丝分裂

基因是个体性状的重要决定因素，在染色体上呈线性排列，每一基因有特定的位置或位点。同一染色体上的基因彼此紧密相连称为连锁。相同基因的不同形式称为等位基因。

人类细胞有两种不同的分裂方式：有丝分裂和减数分裂。在有丝分裂过程中，染色体复制并均等地分配到子细胞，所以，子代细胞的染色体与母细胞相同（图1）。减数分裂即数目的减小；这一过程中生殖细胞发生了两次细胞分裂，使生殖细胞的二倍体染色体数目变为配子的单倍体数目。在减数分裂过程中，同源染色体之间可发生遗传交换（图2）。

个体在染色体水平的遗传构成可以通过核型分析来确定。核型分析可用于个体中许多不同类型组织的细胞，包括精子和卵子。许多染色体显带技术不仅可以检测染色体的增多或丢失，还可以检测染色体微小结构的异常和重排。

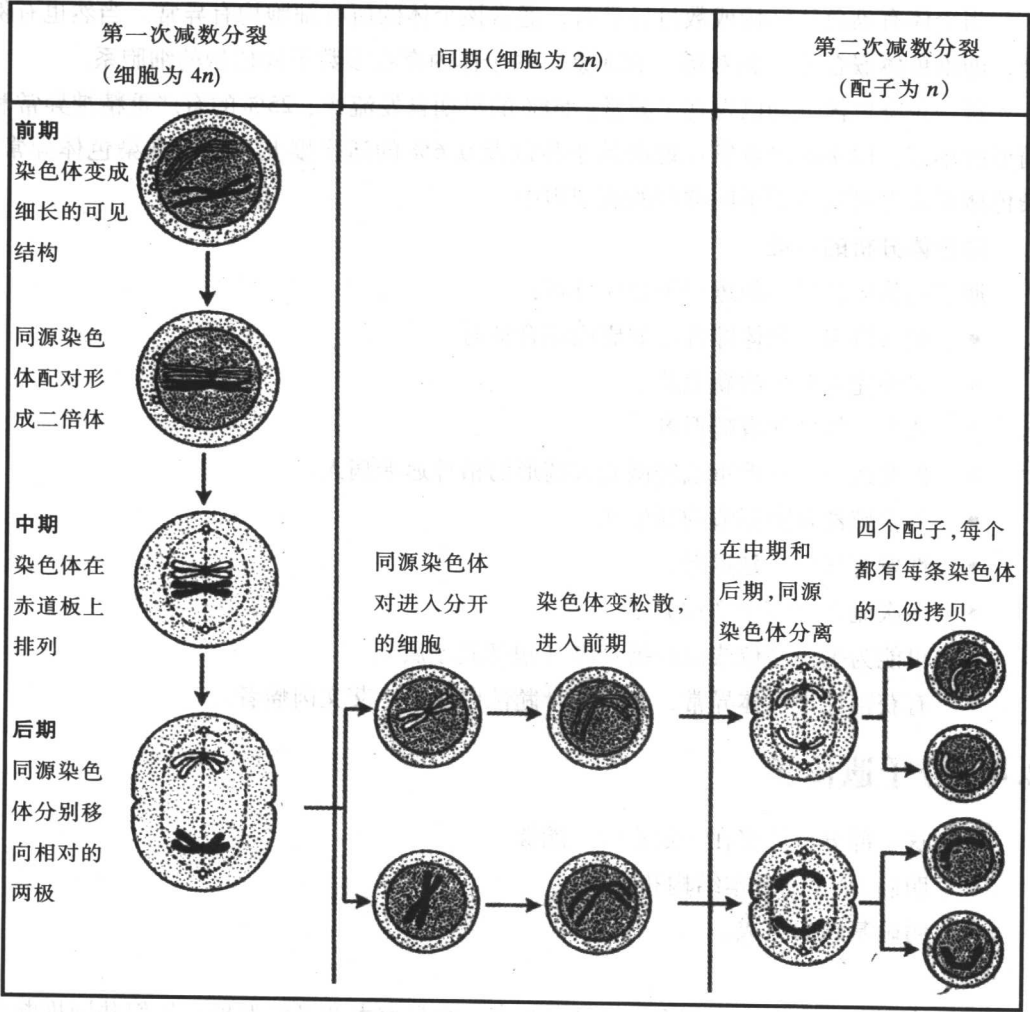


图2 减数分裂

2.3 染色体异常

学完这一部分，您将能：

- 描述两种类型的染色体异常。
- 明确实施染色体分析的指征。

一般有两种类型的染色体异常：数目异常和结构异常。数目异常（非整倍体）的特征是染色体的增加或丢失。染色体结构异常包括缺失（一条或多条染色体的部分丢失）、重复（染色体的部分增加）、易位（染色体片段的交换）和倒位（染色体内部位置的颠倒）。

当个体有染色体结构或数目异常时，通常该个体的所有细胞均有异常。当然也有例外，即染色体嵌合体（相对稀少的现象）的个体内存在多数不同核型的细胞系。

每一条染色体上均已发现了异常。50%的早期自发流产、25%的有严重精神异常和畸形的小孩、12%的严重发育迟滞的小孩以及0.6%的活产婴儿，均存在染色体异常。染色体异常也可发生于不同类型的癌细胞中。

染色体分析的指征

遇下列临床情况必须进行染色体分析：

- 疑有特定染色体综合征如唐氏综合征时。
- 多种先天畸形的新生儿。
- 死产，特别伴有畸形者。
- 伴有或不伴有严重或轻微先天畸形的精神迟滞病人。
- 外生殖器含糊不清的新生儿。
- 性发育异常或延迟者。
- 多次流产（多于2次）者。
- 可能为平衡易位或倒位携带者（包括其亲属）。
- 有获得性染色体异常，如慢性骨髓性白血病、艾文肉瘤者。

2.4 分子遗传学

学完这一部分，您将在一定程度上能够：

- 明确 DNA 的基本结构和功能。
- 明确基因的组成。

1953 年，James Watson 和 Francis Crick 有一个具重大意义的发现，他们共同推断出染色体的基本结构是一对反向平行、按右手螺旋方向相互缠绕的 DNA 链，即“DNA 双

螺旋”。

双螺旋的两股 DNA 链通过化学键像梯子一样结合在一起，DNA 链共有 4 种含氮碱基，分别是腺嘌呤（A）、胸腺嘧啶（T）、鸟嘌呤（G）和胞嘧啶（C）。不同碱基的特定顺序称为 DNA 序列。DNA 序列决定每一生物体的遗传密码。沿 DNA 链排列的 4 种含氮碱基序列的生物（化学）变化，在理论上几乎是无限的。

2.4.1 信息的传递

分子遗传学的中心法则是指 DNA 转录成 mRNA（信使核糖核酸），mRNA 再翻译成蛋白质（一种多肽序列）的过程。蛋白质是氨基酸按特定序列通过化学键结合而成的，共有 22 种氨基酸。DNA 上不同碱基序列的三联体称为“遗传密码”，例如，AAA 是赖氨酸的密码，而 CCG 代表精氨酸。

2.4.2 什么是基因

现在，基因的定义是：

- 具 70 ~ 30 000 个含氮碱基对的 DNA 片段。
- 具有外显子。外显子是指转录成 mRNA 并翻译成蛋白质的 DNA 部分。
- 具有内含子。内含子存在于外显子之间，是转录成 mRNA 而不翻译成蛋白质的 DNA 部分。
- 具有结构组成（形成细胞的成分）和调节（形成酶和激素）功能。

DNA 及其包含的遗传密码的主要作用是储存遗传信息，将自身信息传给下一代，并决定包括蛋白质结构在内的基因产物的精确特性。外显子和内含子的突变均可导致遗传疾病。

2.5 经典孟德尔遗传规律

学完这一部分，您将能定义和描述：

- 孟德尔遗传模式。
- 显性和隐性。
- 杂合子、纯合子和半合子。
- 常染色体和性染色体。

个体的遗传模式（系谱）是由父母双方通过配子将其基因随机传给孩子决定的。在一个家系中，有几种情况可以影响经典孟德尔遗传模式（常染色体或 X 连锁；显性或隐性）的观察，这些因素包括：遗传性异性、多效性、外显率的衰减，表现度的变

异，发病年龄，显性遗传，基因相互作用及环境影响。

如果某一基因在一对同源染色体中只有一份的情况下也有表达，则该基因为显性；非显性基因即为隐性基因。严格地说，是基因的性状或表现（基因表型的表现）而不是基因的显性或隐性。当某人只有一份不同的常染色体基因时，他/她是该基因的杂合子。如果某人拥有两份相同的常染色体基因，如两个相同的等位基因，则其为该基因的纯合体。对于 X 染色体，在其上有一突变基因的男性为半合子，而具有两个相同 X 连锁突变等位基因的女性为纯合子。

共有 4 个基本的孟德尔遗传模式：常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁显性遗传和 X 连锁隐性遗传。常染色体是指除性染色体（决定性别的 X 或 Y 染色体）外的所有染色体。

常染色体显性遗传的临床表现：

- 不间断或很少间断地在每一代出现。
- 病人的子女平均 50% 患病，虽然个别家庭并非总是出现 1 : 1 的遗传比率。
- 男性病人可将其症状遗传给儿子。
- 男女受影响的机会均等，但也有例外，如男性秃顶。
- 未患病个体通常不会遗传给其子女。

常染色体隐性遗传的临床表现：

- 症状特征性地只出现于同胞之间，而其父母、后代或其他亲属不患病。
- 男女患病的机会均等，但也有例外。
- 病人的父母常有较近的血缘关系，特别是该疾病十分稀少时。
- 病人的父母双方均为带有 1 份（偶尔 2 份）致病基因的携带者，他们的每个子女均有 25% 的机会患病。

X 连锁显性遗传的临床表现：

- 男性病人如果有生育能力，其女儿全部患病而儿子全部正常。
- 带有 1 份异常基因（因而为杂合子）的女性，无论其子女性别如何，有一半患病。
- 女性病人多于男性，而男性病人多早死或残疾。

X 连锁隐性遗传的临床表现：

- 男性患病的几率明显大于女性。
- 疾病通常通过女性携带者遗传，也就是说，家系中的男性病人与非患病女性相关。

- 男性病人将该疾病的基因传给其所有女儿（表型不受影响），而不传给其儿子。

2.6 遗传的非传统形式

学完这一部分，您将能：

- 定义线粒体突变。
- 讨论生殖细胞系嵌合体。
- 定义单亲二倍体。
- 定义遗传印迹。

2.6.1 线粒体突变

一般认为，人类有 46 条染色体，事实上我们还有“第 47 条染色体”，这就是线粒体染色体。线粒体染色体呈环状，与细菌的染色体相似。线粒体是细胞的动力来源，每一线粒体大约有 10 条这样的染色体。除非发生了突变，否则，任何线粒体内的染色体应是相同的。

线粒体只通过母亲遗传，也就是说，通过卵子遗传。因而，父亲线粒体的遗传异常不遗传给其子女。这就是线粒体 DNA 异常导致的线粒体病的遗传模式不同于经典孟德尔遗传特性的根本原因。第一个认识的具有线粒体遗传特征的疾病是 Leber 视神经萎缩症病，其他具有线粒体 DNA 突变的疾病包括中枢神经系统症状、眼和肌肉组织等综合征，如线粒体肌病、肌阵挛性癫痫病和红肌纤维病，以及具有乳酸过多和中风样症状的线粒体脑病。

2.6.2 生殖细胞系嵌合体

生殖细胞嵌合体是一种可产生与显性或隐性遗传不同系谱形式的现象。生殖细胞嵌合体是指带有一致病基因的生殖细胞存在于其他细胞正常的个体内。已知后代有两种异常是由生殖细胞嵌合体引起的（通过 DNA 分子检测确定），这两种异常是杜氏肌营养不良和几种类型的骨发育不全。通常难以区分具有常染色体显性遗传疾病的个体是由于精子或卵子的新突变引起的还是因为其父母是生殖细胞嵌合体。现已观察到生殖细胞的整条染色体嵌合体（如 21 号染色体）。

2.6.3 单亲二倍体

单亲二倍体是指一对同源染色体均来自父母中的一方，而不是像正常那样分别来自双方。父母双方的染色体不能相互代替，如母亲的两条 7 号染色体不能代替分别来自母亲和父亲的 7 号一条染色体。当这种相对稀少和不寻常的染色体情况出现时，流产、出