



普通高等教育“十五”国家级规划教材

全国高等医药教材建设研究会
卫生部规划教材
全国高等学校教材

供 **8** 年制及 **7** 年制临床医学等专业用

医学遗传学

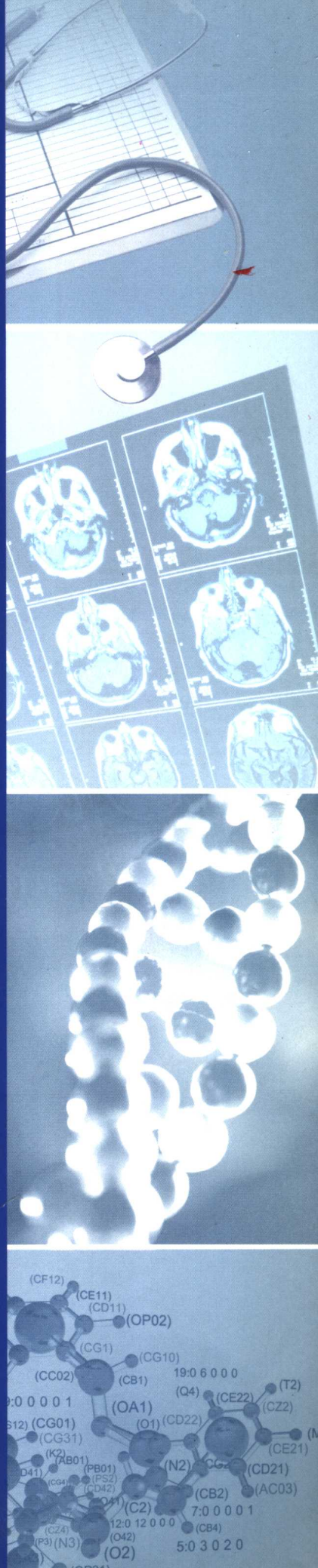
Medical Genetics

主 编 陈 竺

副主编 傅继梁 陆振虞

人民卫生出版社

People's Medical Publishing House



普通高等教育“十五”国家级规划教材

全国高等学校教材

供8年制及7年制临床医学等专业用

医学遗传学

主编 陈 竺

副主编 傅继梁 陆振虞

编者（以章节出现先后为序）

陈 竺（上海第二医科大学）	赵彦艳（中国医科大学）
吴白燕（北京大学医学部）	左 伋（复旦大学上海医学院）
罗泽伟（复旦大学）	陆振虞（上海第二医科大学）
傅松滨（哈尔滨医科大学）	范丽安（上海第二医科大学）
沈福民（复旦大学上海医学院）	孙树汉（第二军医大学）
傅继梁（第二军医大学，同济大学 医学与生命科学部）	张思仲（四川大学华西医学中心）

秘书 倪紫音（上海第二医科大学）

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学/陈竺主编. —北京:
人民卫生出版社, 2005. 6
ISBN 7-117-06857-4

I. 医… II. 陈… III. 医学遗传学—医学院校—
教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 045923 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

医学遗传学

主 编: 陈 竺
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E-mail: pmph@pmph.com
邮购电话: 010-67605754
印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/16 印张: 24
字 数: 676 千字
版 次: 2005 年 8 月第 1 版 2005 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-06857-4/R·6858
定 价: 45.00 元
著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

出版说明

为适应我国高等医学教育改革和发展的需要,贯彻教育部教高函[2004-9号]文“教育部/国务院学位委员会关于增加八年制医学教育(医学博士学位)试办学校的通知”的精神,全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室在吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠、刘德培院士的亲切关怀下,以中央领导充分肯定的有83年办学经验的中国协和医科大学为借鉴,于2004年4月开始进行全国高等学校八年制临床医学专业规划教材的编写工作。本套教材的编写宗旨是:精品战略,质量第一;要在“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)的基础上,从内容到形式都达到“更新、更深、更精”,为八年制的培养目标,即培养高素质、高水平、富有临床实践和科学创新能力的医学博士服务。本套教材内容体现了医学模式的转变和学生综合能力的培养。教材的编写得到首批开办八年制的八所高等学校的大力支持,以及全国即将开设八年制的几十所高等学校的积极参与。600多位编者均是在各学科教学一线,具有丰富教学经验和较高写作水平的优秀教师。为满足广大读者的阅读需要,本套教材采用双色、套色和彩色印刷,图文并茂,制作精良,部分教材配有光盘。全套教材共32种,2005年8月全部出版。同时,有利于培养学生临床思维能力、科研创新能力和提高外语水平的系列配套教材,也将很快出版发行。

本套教材是我国医学教育史上第一套长学制规划教材,主要适用于八年制临床医学等专业,同样适合于七年制使用,并可作为研究生、住院医师等相关人员的参考用书。

全国高等学校八年制临床医学专业卫生部规划教材 编写委员会

顾问 吴阶平 裘法祖 吴孟超 陈灏珠

主任委员 刘德培

委员 (以姓氏笔画为序)

王卫平	王吉耀	王怀经	王家良	王德炳	王鸿利
巴德年	孔维佳	孙贵范	方平	丰有吉	文历阳
冯作化	刘玉村	江开达	李甘地	苏博	陈竺
陈杰	陈主初	陈孝平	杨恬	杨世杰	杨绍基
张永学	吴江	何维	沈铿	沈晓明	金征宇
姜乾金	欧阳钦	柏树令	姚泰	高英茂	贾文祥
贾弘禔	葛坚	詹希美	樊明武	颜虹	薛辛东

八年制教材目录

1. 细胞生物学	主 编 杨 恬	副主编 左 伋
2. 医学分子生物学	主 编 冯作化	副主编 药立波 周春燕
3. 系统解剖学	主 编 柏树令	副主编 应大君
4. 局部解剖学	主 编 王怀经	副主编 赵玲辉
5. 组织学与胚胎学	主 编 高英茂	副主编 宋天保
6. 生物化学	主 编 贾弘提	副主编 屈 伸
7. 生理学	主 编 姚 泰	副主编 曹济民 樊小力 朱大年
8. 医学微生物学	主 编 贾文祥	副主编 陈锦英 江丽芳
9. 人体寄生虫学	主 编 詹希美	
10. 医学遗传学	主 编 陈 竺	副主编 傅继梁 陆振虞
11. 医学免疫学	主 编 何 维	副主编 高晓明 曹雪涛 熊思东
12. 病理学	主 编 陈 杰 李甘地	
13. 病理生理学	主 编 陈主初	副主编 郭恒怡 王树人
14. 药理学	主 编 杨世杰	副主编 杨宝峰 王怀良
15. 临床诊断学	主 编 欧阳钦	副主编 吕卓人
16. 实验诊断学	主 编 王鸿利	
17. 医学影像学	主 编 金征宇	副主编 冯敢生 冯晓源
18. 内科学	主 编 王吉耀	副主编 廖二元 胡品津
19. 外科学	主 编 陈孝平	副主编 石应康 邱贵兴

20. 妇产科学	主 编 丰有吉 沈 铿	副主编 马 丁 孔北华
21. 儿科学	主 编 薛辛东	副主编 杜立中
22. 传染病学	主 编 杨绍基	
23. 神经病学	主 编 吴 江	副主编 贾建平 崔丽英
24. 精神病学	主 编 江开达	副主编 周东丰
25. 眼科学	主 编 葛 坚	副主编 赵家良 崔 浩
26. 耳鼻咽喉头颈外科学	主 编 孔维佳	副主编 周 梁 许 庚 王斌全
27. 核医学	主 编 张永学	副主编 匡安仁 黄 钢
28. 预防医学	主 编 孙贵范	
29. 医学心理学	主 编 姜乾金	
30. 医学统计学	主 编 颜 虹	副主编 徐勇勇 赵耐青
31. 循证医学	主 编 王家良	副主编 吴一龙
32. 医学文献信息检索	主 编 方 平	副主编 夏知平

前 言

临床医学等专业八年制《医学遗传学》教材，在全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室的指导下，经过十余位专家的共同努力，终于问世了。

这部教材，吸取了国内原有教材的长处，又根据主编人会议的要求，力求思想性、科学性、启发性、先进性和实用性的统一，以适应八年制及七年制教学的需要，并反映医学遗传学领域的新知识、新成就，体现 21 世纪医学的时代精神。值得庆幸的是，本书写作过程中，恰逢人类基因组计划完成的重大历史时刻。基因组序列的解析与注释，对医学遗传学和整个生物医学产生的影响，现在要全面评价可能还为时过早。但至少，人们已经看到这一伟大成就对理解人类遗传信息的构成和认识人类疾病遗传学基础所发挥的带动作用。当前，对基因组功能的研究，随着基因组序列变异性尤其是单核苷酸多态性（SNP）单倍型图谱、转录组、蛋白质组、代谢组等计划的不断进展或深入，以及多种模式生物（细菌、线虫、果蝇、斑马鱼、小鼠、大鼠等）的应用，已进入了一个多层次、全方位的境界。在最近的研究中，人们也已经认识到除了 DNA 序列作为生命信息稳定和基本的储存单位之外，DNA 的修饰状态（甲基化）以及组蛋白的位置特异性修饰亦为可遗传的生物编码信息，从而掀起了“表观遗传学”研究的热潮。一方面，以基因组学为龙头的遗传学，与进化、发育、免疫、脑功能与认知等重大生命问题的研究相互融合，促进着生命科学各分支学科的交叉，以及生物医学与物理、化学、数学及信息科学、工程科学、纳米科学的交叉；另一方面，以信息学平台揭示“组学”基本规律的计算生物学和在总体上揭示复杂生命体的系统行为及动力学的系统生物学，正在成为新世纪生物医学的前沿。我以为，这些新趋势都是医学遗传学所应该关注的，本书也适度对相关内容进行了介绍。这是因为，人类的健康与疾病，就是基因组信息的构成及在不同层次的表达调控与机体内、外环境相互作用之复杂系统的生理和病理过程。在人类社会不断进步的今天，随着众多传染性、感染性疾病和营养性疾病的控制，各种遗传性和包括遗传因素在内的多因素疾病在公共健康方面的地位日益上升。而多基因疾病的发病原理认识及预防、控制，有效药物和其他治疗手段的研发，均要依据于在群体和个体水平的对疾病机制的全面认识。在这一点上，医学遗传学承载着双重的使命：既要从事公共卫生的层面，识别疾病的易感人群，从而采取教育和控制措施以预防疾病的发生；又要在临床医学的层面，为个体化的疾病治疗提供科学的依据。而与之相关的符合人类普遍价值观的伦理道德观念和管理规则，亦亟待建立和完善。因此，人们可以预期的是，医学遗传学的未来，将不仅是一种理论的完善和知识的传授，而更是医学的实践，是基于现代生物学和生物技术的医学服务。这就需要在基础和临床医学的学科布局、人才培养和资质认定方面，制定有利的政策和相关的制度。我热切地希望，广大医学遗传学工作者和有关管理部门能够共同努力，使医学遗传学更多地服务于人类健康事业，促进我国新医学模式的诞生，为建设全面、协调、可持续发展的小康社会作出应有贡献。

最后，我谨借此机会对参编本书的各位专家，表示衷心的感谢。他们怀着崇高的使命感参与

教材的编写，并在著述和修改过程中表现出高度的职业精神和负责态度。我尤其要感谢傅继梁、陆振虞两位副主编为此书的编撰所付出的巨大心血。我也感谢上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液学研究所刘瑜先生为改善本书插图质量所作的努力。总之，这部教材是集体智慧的结晶。然而，因为时间方面的原因和本人学识的限制，本教材的不足之处在所难免。希望使用本教材的师生们能够不吝指正，以便今后有机会予以进一步的改进和提高。

陈 竺

2005. 2. 18

序

全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室于 2004 年秋积极响应教育部对医学学制的改革,即我国实行八年制长学制的高等医学教育,立即组织编写了这套共 32 种的八年制医学教材。这套教材不同于五年制医学教材,其内容“更新、更深、更精”,并与国际紧密接轨。但它仍然是一套教材,不同于参考书、文献综述或专题专著,也就是它仍然坚持三基(基础理论、基本知识、基本技能)和五性(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)的原则,篇幅的多少仍按多数高等医药院校教学时数的比例来安排的。

在八年制医学教材编写的过程中,坚决实行了主编负责制。主编要进行顶层设计、系统把握、全程调控,并严格按四个步骤进行编写。首先集体讨论编写计划,然后各编写人分别完成初稿,接着由专业分编小组集体讨论定稿,最后由主编作全面的整理。因此,这套教材达到了创品牌、出精品的目标。

全套八年制医学教材共 32 种,在基础理论方面有 17 种:细胞生物学、医学分子生物学、系统解剖学、局部解剖学、组织学与胚胎学、生物化学、生理学、医学微生物学、人体寄生虫学、病理学、病理生理学、药理学、医学遗传学、医学免疫学、循证医学、医学统计学、医学文献信息检索。在临床诊疗方面有 15 种:临床诊断学、实验诊断学、医学影像学、内科学、外科学、妇产科学、儿科学、传染病学、神经病学、精神病学、眼科学、耳鼻咽喉头颈外科学、核医学、预防医学、医学心理学。这套作为长学制高等医学教育的教材,充分体现了系统整合和整体优化这个原则,并很好地获得了质量方面的控制。

我参阅了不少欧美的高等医学教材,认为我国的这套八年制医学教材有其显著的特色:系统而全面,翔实而新颖,特别是很好地解决了相关学科之间的交叉与联系问题。在印刷质量方面也大有改进,插图、表格都配以彩色,清晰醒目,易于理解,完全可以与欧美相应教材媲美。

我参加全国高等医药院校的教材建设工作已 25 年(1978~2004),亲眼看到了人民卫生出版社、卫生部教材办公室的创建和不断发展,他们承担了极其繁琐而又细致的编辑任务,功绩卓著。作为老一辈的教材编写人,怀着深切的欣幸心情,看到这套八年制的医学教材按计划一本一本地出版问世,为培养我国德才兼备的医学博士作出了重大贡献。愿这套八年制医学教材永远保持一流的质量,去陈辟新,再创新的辉煌!

中国科学院院士
原全国高等医药院校临床医学专业
教材评审委员会主任委员

束法祖

二〇〇五年五月

序 二

由衷欣喜于眼前这一套清新淡雅、浸透着浓郁墨香而又焕发着深厚内蕴的八年制医学教材，它的问世犹如一个活泼可爱的新生儿呱呱降生。新的生命总会给我们注入新的生机和活力，更会带给我们对未来的美好憧憬。

近年由于科学技术的突飞猛进，也促进了生命科学的突破性进展。生命科学已经体现出信息化、网络化的特点以及学科的高度交叉、渗透和融合，成为 21 世纪的主导力量。医学作为生命科学的重要一支，在这种背景下其模式亦发生了重大转变：由传统的生物医学模式转变为生物-心理-社会医学模式，进而又转变为环境-社会-心理-工程-生物医学模式。当前，我国正在全面建设小康社会的道路上阔步前进，同时也确立了人口与健康领域的战略，即战略前移、模式转变和系统整合。因此，医学的发展必须适应科技的发展、模式的转变以及经济社会的发展，要体现“以人为本、协调发展”的战略思想。而医学的发展离不开医学教育，我国的医学教育正在从单纯地注重规模效益向“巩固、深化、提高、发展”转变，并在不断地将医学教育国际标准本土化。为了更好地与国际接轨，我国对医学学制进行改革，实行八年制高等医学教育，而医学教育的改革更需要强有力的医学教材体系作为支撑，由此，这套八年制医学教材便应运而生，这一我国医学教育史上的伟大壮举，是适应科技的发展、经济与社会的发展、医学模式的转变以及医学教育改革的需要，是久经酝酿和孕育的结晶。

这套八年制教材的规划和编写本着“战略前移、模式转变、系统整合”的先进思想，秉持主编进行顶层设计、系统把握、全程调控和质量控制的工作原则，如同基因的选择性时空表达一般，精确地调控细胞高度有序的分化，组织、器官和系统的形成以及个体的发育，从而有序地进行了这套教材的组织 and 编写，使其从一开始就具备旺盛的生命力。

这套教材是科学性的集中体现。无论是策划、组织、主编及编委的确定，还是在学科分类、篇章设置、概念引用、文字表达以及各学科间的交叉渗透的处理、图表运用等问题上，都秉承严肃认真的科学态度，进行了合理的安排和控制。每本教材既相对独立，在结构和功能上又彼此相互联系、相互协调，共同形成一个统一的有机体。

这套教材具有良好的适应性和可塑性。它定位于医学精英教育，面向八年制医学生教学，但同样适用于各高等医药院校其他学制。教材的使用者可根据各自的实际需要，对其进行有重点和有针对性的培养和塑造。

这套教材富于创新，敢于挑战，在全国率先为八年制医学教育输送物资和能源。他不拘泥于固有的思维模式和现有的知识储备，而是对某些热点和前沿问题进行了有益的探讨和尝试。他会经常提出各种新颖的想法和发人深思的问题，使教材的使用者受到有益的启发，进而激发其探索和创新意识。特别是这套教材以国际化的视角来发展自己、充实自己、完善自己，与国际接轨，与国际同行交流、互动。

这套教材凝聚着以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠等为代表的老一辈科学家的心血，凝聚着教育部、卫生部、国家中医药管理局、国家食品药品监督管理局的厚爱，凝聚着众多主编、编委们以及卫生部教材办公室同志们的辛勤汗水。他承载着深厚的期望和寄托，肩负着我国医学教育改革的使命和重任。深信他会带给大家美好的希望和未来。

诚然，这套教材一方面通过其自身的不断发育和成长，逐步完善各系统功能，强化内功；另一方面根据内外环境的需要进行调整，以增加新的内涵和外延，从而使其适应和满足新的需求。当然，这套教材离不开大家的呵护和关爱，希望对其提出宝贵意见和建议，使之不断汲取有益的营养，摒除缺点和不足，从而为其再版奠定良好的基础。

最后，希望各高等医药院校的广大教师、学生、管理工作以及相关人士乐于接受这个可爱的“新生儿”，让我们共同培养和扶植，使其健康茁壮成长。

中国工程院院士
中国工程院副院长
中国医学科学院院长
中国协和医科大学校长

刘德培

二〇〇五年端午

目 录

第一章 遗传学与医学	陈竺 陈仁彪 (1)
第一节 健康与疾病的遗传基础	(2)
第二节 医学遗传学发展简史	(3)
第三节 遗传性疾病的分类	(7)
第四节 医学遗传学与遗传医学的任务和展望	(9)
第二章 DNA 的结构和功能	赵彦艳 (13)
第一节 DNA 结构与特征	(14)
第二节 核基因及其表达与调控	(17)
第三节 遗传信息的传递	(22)
第四节 突变与 DNA 修复	(27)
第三章 人类基因组学	陈竺 (31)
第一节 人类基因组计划	(33)
第二节 功能基因组学	(36)
第三节 基因组学与人类健康	(40)
第四章 人类染色体和染色体病	吴白燕 (45)
第一节 人类染色体的基本特征	(46)
第二节 染色体畸变	(60)
第三节 染色体病	(71)
第五章 单基因遗传病	左伋 (81)
第一节 常染色体显性遗传病的遗传	(83)
第二节 常染色体隐性遗传病的遗传	(86)
第三节 X 连锁显性遗传病的遗传	(89)
第四节 X 连锁隐性遗传病的遗传	(91)
第五节 Y 连锁遗传病的遗传	(93)
第六节 影响单基因遗传病分析的因素	(94)
第六章 多基因遗传病	左伋 (101)
第一节 数量性状的多基因遗传	(102)
第二节 多基因病的遗传	(104)
第三节 现代医学中多基因遗传病研究的基本思路	(115)
第四节 几种多基因遗传病	(115)

第七章 群体遗传	罗泽伟 (121)
第一节 基因及基因型频率在群体中的平衡: Hardy-Weinberg 平衡律	(122)
第二节 Hardy-Weinberg 平衡律的应用	(124)
第三节 影响群体基因频率的因素 (一): 突变和选择	(129)
第四节 影响群体基因频率的因素 (二): 遗传漂变和迁移	(136)
第五节 近婚系数	(139)
第六节 优生运动的误区	(143)
第八章 生化遗传病	陆振虞 (147)
第一节 血红蛋白病与珠蛋白生成障碍性贫血	(148)
第二节 血浆蛋白病	(157)
第三节 酶蛋白病	(160)
第四节 受体蛋白病	(174)
第五节 膜转运载体蛋白病	(176)
第九章 线粒体遗传病	傅松滨 (179)
第一节 线粒体遗传病的传递和发病规律	(180)
第二节 线粒体基因突变与常见线粒体遗传病	(181)
第十章 药物反应的遗传基础	陆振虞 (187)
第一节 药物遗传学	(188)
第二节 药物基因组学	(192)
第十一章 免疫遗传学	范丽安 (203)
第一节 抗原遗传	(204)
第二节 组织不相容性	(213)
第三节 HLA 与疾病关联	(216)
第十二章 肿瘤遗传学	傅松滨 (219)
第一节 遗传性肿瘤与染色体不稳定综合征	(220)
第二节 染色体异常与肿瘤	(226)
第三节 癌基因	(228)
第四节 肿瘤抑制基因	(237)
第五节 恶性肿瘤相关的细胞信号传导通路	(244)
第六节 肿瘤发生的遗传学说	(247)
第七节 肿瘤遗传学基础研究的网络资源	(249)
第十三章 遗传流行病学	沈福民 (255)
第一节 患病率分析及家族聚集性分析	(256)
第二节 单基因遗传病分析方法——分离分析法	(264)
第三节 多基因多因子性状的遗传分析	(269)
第四节 关联分析	(271)
第五节 连锁分析	(285)

第六节 通径分析·····	(290)
结语·····	(297)
第十四章 临床遗传学 ·····	孙树汉 (301)
第一节 遗传病的诊断·····	(302)
第二节 遗传病的治疗·····	(308)
第三节 遗传病的预防·····	(311)
第十五章 表观遗传学 ·····	傅继梁 (323)
第一节 表观遗传修饰机制·····	(324)
第二节 表观遗传与疾病·····	(330)
第三节 表观遗传与肿瘤·····	(332)
第四节 表观遗传与衰老·····	(333)
第五节 表观遗传的生物学意义·····	(334)
第十六章 遗传服务的伦理问题 ·····	张思仲 (337)
第一节 遗传服务·····	(338)
第二节 遗传咨询中的伦理问题·····	(342)
第三节 遗传检查中的伦理问题·····	(343)
第四节 基因治疗中的伦理问题·····	(344)
第五节 辅助生殖中的伦理问题·····	(346)
汉英索引 ·····	(353)
英汉索引 ·····	(361)

第一章

遗传学与医学

陈 竺 陈仁彪 上海第二医科大学

第一节 健康与疾病的遗传基础..... 2

第二节 医学遗传学发展简史..... 3

 一、遗传病的早期认识..... 3

 二、医学遗传学的兴起..... 4

第三节 遗传性疾病的分类..... 7

 一、染色体病..... 7

 二、单基因病..... 8

 三、多基因病..... 8

 四、线粒体基因病..... 8

 五、体细胞遗传病..... 8

第四节 医学遗传学与遗传医学的任务和展望..... 9

第一节 健康与疾病的遗传基础

各种生物体包括人体在内,都以其独特的代谢方式利用从周围环境获得的物质,将其改造成成为自身可利用的物质,并借以取得能量,维持生命,而将代谢废物排出体外。独特的代谢方式决定于生物体独特的遗传结构。人体独特的遗传结构是进化历程的产物。所谓健康(health),即是受人体遗传结构控制的代谢方式与人体的周围环境保持平衡。遗传结构的缺陷或周围环境的显著改变,都能打破这种平衡,这就意味着疾病(disease, disorder, illness)。在不同疾病的病因中,遗传因素和环境因素所占比重各有不同。外伤、中毒、营养性疾病显然是由环境因素引起。但另有一些疾病则主要是遗传性的,如由突变基因引起的半乳糖血症、苯丙酮尿症等和由染色体畸变引起的 Down 综合征、Turner 综合征等。这些疾病只发生于有异常基因或有异常染色体数目或结构的个体。还有一些异常遗传结构虽然改变了个体的代谢,但在一般生活条件下仍可为个体所耐受,只在接触特殊环境条件时才发病,如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏者,在食用蚕豆或服用伯氨喹啉等药物后发生溶血危象。许多常见病如高血压、糖尿病、肿瘤、风湿病、消化性溃疡等介于两者之间。这些疾病有一定的遗传因素,家族发病率高于人群发病率,但其发病都以一定的环境条件为其诱因,遗传因素在其中所起作用程度各异。这些疾病的遗传因素是若干基因微效作用的累加效应。

因遗传因素而罹患的疾病称为遗传性疾病或简称遗传病(inherited disease, genetic disorder)。遗传因素可以是生殖细胞或受精卵内遗传物质的结构和功能的改变,也可以是体细胞内遗传物质结构和功能的改变。大多数遗传病为先天性疾病(congenital disease)。所谓先天性疾病是指婴儿出生时即显示症状,如尿黑酸尿症、血友病、Down 综合征等。但先天性疾病不一定是遗传病,如胎儿在宫内感染天花造成出生时脸上有瘢痕,母亲怀孕早期感染风疹病毒致使胎儿患有先天性心脏病,孕妇服用反应停(thalidomide)引起胎儿先天畸形。同样,有不少遗传病出生时毫无症状,要到一定年龄才发病,如肌营养不良症到儿童期发病, Huntington 舞蹈病一般发病于 25~45 岁,痛风好发于 30~35 岁。遗传病往往表现为家族性疾病(familial disease),在亲代和子代中均有患者,或在正常父母所生同胞中出现一个以上的患者。遗传病也可能呈散发性,这是正常亲代的生殖细胞发生基因突变或染色体畸变而使子代得病。有些遗传病还可能有不外显的亲代,患者的出现也可呈散发性。但同样,家族性疾病并不一定就是遗传病。一个家族有多个成员患同一疾病(如结核病、肝炎)可能系由共同的生活环境所引起。夜盲也常有家族性,但它显然并非遗传病,而仅为维生素 A 缺乏所致。

据 WHO (1973) 技术报告,在加拿大 Montreal 儿童医院 1969~1970 年的 1 146 名住院患儿中,与遗传有关的疾病占 29.4%。新中国成立 50 余年来,随着儿童保健事业的发展,婴儿死亡率大为降低。在婴儿死亡原因中,与遗传有关的疾病所占比例越来越大。如以北京市为例,先天性心脏病在 1951 年全部婴儿死亡原因中仅占 2.6%, 1974~1976 年则上升到 30%, 占各种疾病死亡中的第二位。与此相似,先天畸形在北京市 1974~1976 年 15 岁以下儿童五种主要疾病死亡原因中已占首位。与遗传有关的先天畸形,包括先天性心脏病、大脑发育不全、消化道畸形、脊柱裂、无脑儿、脑积水、多发畸形等,约占先天畸形死亡总数的 90%。包括白血病、脑瘤和神经母细胞瘤在内的恶性疾患,约占恶性肿瘤死亡总数的 70%。先天畸形和恶性肿瘤两者合计要占到儿童死因的 30% 以上。可见遗传病和先天畸形已成为儿童死亡的主要原因。另一方面,随着人们平均寿命的延长,人群中老年人所占的比例上升,由遗传和环境因素综合作用引起的高血压、心血管疾病、关节炎、恶性肿瘤等老年性疾病的比重也在逐年增加。无疑,随着传染病得到控制,我国人群的疾病谱(disease spectrum)已经改变,在各个年龄组中,遗传病的重要性越来越显著。

各种遗传病的发病率在不同人群中是有差别的。如在地中海沿岸的意大利人和希腊人中， β 地中海贫血、地中海型 G-6-PD 缺乏症和家族性地中海热的发病率较高。在我国和其他东方人中，则是 α 地中海贫血、中国型 G-6-PD 缺乏症和成年型乳糖酶缺乏的发病率较高。据 Scriver 等 (1978) 综合各家报道，在白人各种疾病患者中，遗传病发生率总的估计值是：①染色体畸变见于自发流产儿约 50%，见于死产儿约 5%，见于 7 年内死亡儿童约 5%，见于成活婴儿约 0.5%；②儿科住院患儿约 12% 患有染色体病、单基因病或多基因病；另外 18% 患有多基因先天畸形；③成人住院患者至少 12% 患有显著遗传成分的疾病；④在严重智力落后者中约 15% 患有单基因病，约 45% 有遗传成分。

第二节 医学遗传学发展简史

一、遗传病的早期认识

关于遗传的概念至少可追溯到古希腊 Hippocrates 时代之前，当时人们就已经认识到某些疾病可能在家庭中传递。大约 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，证明人们已经认识了血友病的遗传规律。18 世纪 Maupertuis 研究了多指（趾）及皮肤和毛发缺乏色素者（白化症）的家系，指出这两种症状有各自不同的遗传方式。

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。

现代遗传学的奠基人是 19 世纪奥地利的僧侣 Mendel (1822~1884)。1866 年他发表了豌豆杂交实验，发现黄豌豆植株与绿豌豆植株杂交，子代都是黄豌豆，黄对绿是显性。子代自花授粉时，子代豌豆有黄有绿。Mendel 根据实验结果认为，遗传性状是由成对的遗传因子决定的。在生殖细胞形成时，成对的遗传因子要分开，分别进入两个生殖细胞中去。这被后人称为 Mendel 第一定律或分离律 (law of segregation)。Mendel 同时认为，在生殖细胞形成时，不同对的遗传因子可以自由组合，这就是 Mendel 第二定律或自由组合律 (law of independent assortment)。这两个定律是 Mendel 遗传因子学说的中心内容。此后，无数实验都证明了此学说的正确性。但是，Mendel 的工作直到 1900 年才被重新发现。随即有人试图把 Mendel 遗传因子学说应用于人类。Farabee (1903) 指出短指（趾）为显性性状，这是人类显性遗传的第一例。1901 年 Garrod 描述四个尿黑酸尿症家系，共有 11 个患者，其中至少有 3 个患者的父母为表亲，他们看来都是正常的。遗传学家 Bateson 提示 Garrod，尿黑酸尿症属隐性性状。Bateson 认为，表亲由于有共同的外祖父母，他们更有可能具有同样的遗传因子，因此在具有两个隐性因子的患者的父母中，预期近亲婚配的频率较高。Garrod 的尿黑酸尿症正是如此。此后发现人体许多遗传性状都符合于 Mendel 遗传，但当时不少学者试图把各自的观察结果套到 Mendel 的显隐概念中去，这就显然把事情过于简单化了，以至不得不提出各种补充假设。例如 Davenport 坚信智力缺陷一般为隐性遗传性状。这显然是片面的，因为智力缺陷有多种类型，其中有些是按 Mendel 性状遗传的，但大多数属多因子效应。实际上，对大多数疾病来说，遗传因素和环境因素都有作用。

1903 年 Sutton 和 Boveri 分别注意到 Mendel 遗传因子的行为跟生殖细胞形成和受精过程中染色体的行为完全平行，于是两人分别提出，遗传因子就在染色体上。这就是染色体遗传学说。1909 年 Johanssen 将遗传因子改称为基因 (gene)。

在 1905 年以前，大多数遗传学实验是在植物体进行的。1905 年 Castle 用果蝇 (*drosophila*) 进行了遗传学实验。果蝇容易饲养，一年可繁殖 20~25 代。此外，果蝇只有 4 对染色体，研究方便。1910 年左右，美国哥伦比亚大学的 Morgan 和他的学生 Sturtevant、Bridges 和 Muller 开始研究果蝇性状的遗传方式，发现果蝇的性状可分为 4 个遗传连锁群 (linkage group)，这恰和