

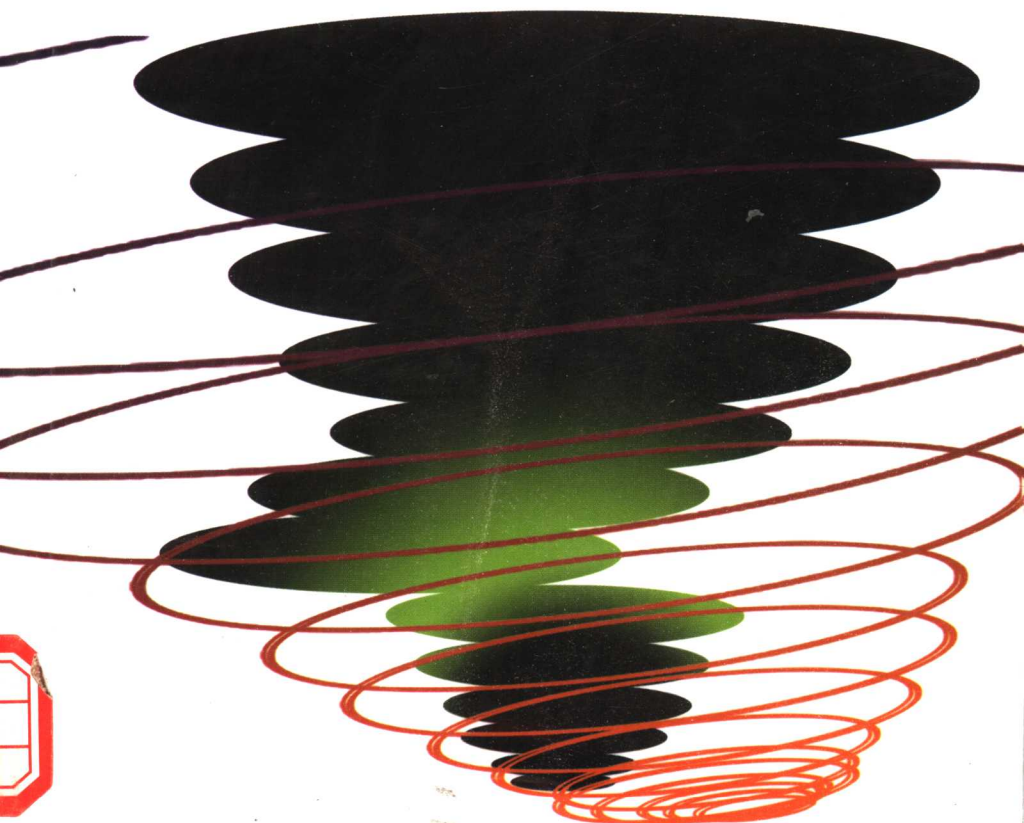
儿科诊疗关键丛书

主编 李文益 翟琼香

小儿遗传与遗传性 疾病

XIAOER YICHUAN YU YICHUANXING JIBING

 广东科技出版社
(全国优秀出版社)



儿科诊疗关键丛书

小儿遗传与遗传性疾病

主 编 李文益 翟琼香

副主编 罗向阳 刘俊范

编 者 (按姓氏笔画排列)

王慧深 苏浩彬 麦贤弟 岑丹阳

何展文 陈 环 林晓源 孟 哲

莫 樱 郭海霞 梁立阳 黄永兰

屠立明 薛红漫 檀卫平

广东科技出版社

·广 州·

图书在版编目 (CIP) 数据

小儿遗传与遗传性疾病/李文益, 翟琼香主编. —广州:
广东科技出版社, 2005.1

(儿科诊疗关键丛书)

ISBN 7-5359-3599-0

I. 小… II. ①李…②翟… III. 小儿疾病: 遗传病—
诊疗 IV. R725.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 038848 号

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路 11 号 邮码: 510075)

E - mail: gdkjzbb@21cn.com

http: //www.gdstp.com.cn

经 销: 广东新华发行集团

排 版: 广东科电有限公司

印 刷: 湛江日报社印刷厂

(广东湛江赤坎康宁路 17 号 邮码: 524049)

规 格: 850mm×1168mm 1/32 印张 11 字数 220 千

版 次: 2005 年 1 月第 1 版

2005 年 1 月第 1 次印刷

印 数: 1~3 000 册

定 价: 26.00 元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

前 言

随着社会的进步和科学技术的发展，危害人类健康的疾病谱已发生重大变化。就儿科范围而言，过去威胁儿童生命的首敌——传染性疾病和感染性疾病已得到有效控制，取而代之的是意外事故、恶性肿瘤、先天性和遗传性疾病等等。因此，研究的重点也随之转移。

在过去，绝大多数遗传性疾病被认为是不治之症，因而重视不够。近年来，随着遗传学、分子生物学、细胞生物学和生物化学的发展，尤其是人类基因图谱的完成，许多遗传性疾病的奥秘已经被揭示，很多遗传性疾病已可以进行预防，一些遗传病已有治疗方法。为了适应这种形势的变化，提高广大儿科工作者对遗传性疾病的认识和防治水平，特编写本书以供大家参考。

本书首先介绍遗传的基本知识和常见染色体病；然后对各个系统的遗传性疾病逐一介绍。希望本书的出版对广大儿科工作者提高遗传病的防治水平有所帮助。

由于我们的知识水平有限，成书时间紧迫，加之分子生物学和相关学科发展迅猛，因此本书难免有不足之处，甚至错漏，希望广大读者不吝予以批评指正，如蒙所愿，将不胜感激。

李文益 翟琼香

2003 年 11 月

儿科诊疗关键丛书

总 主 编 沈亦逵 谢祥鳌

副总主编 李文益 苏宜香 陈述枚 静 进

丛 书 前 言

医学科学的发展日新月异，知识量急剧增加、积累，学科越分越细，同时也出现了一些交叉或边缘学科。儿（内）科，传统的按系统分科，已不能满足需要，医学免疫学、遗传学、分子生物学的进展使小儿遗传学科、小儿免疫学科应运而生；传统的急性传染病虽明显减少，但感染性疾病仍占了小儿发病的首位，因而，传染病学已为感染病学所代替；历来认为是小儿少见病的肿瘤，发病率在不断增加，伴随着其诊断水平的提高及治疗手段的增加，小儿肿瘤已成为独立的学科；随着医学模式的转变，小儿的心理和行为问题日益受到儿科临床医师的重视。此外，对小儿危重病病理生理认识的加深，急救技术和设备的提高，小儿监护病房的建立，使小儿急救医学也成了一门新兴的学科。因此，儿科医师，尤其是综合医院的临床儿科医师，面对复杂的病种，需要具有较以往更广泛的知识 and 诊断治疗技巧，为此，我们编写了这套“儿科诊疗关键”丛书。

“儿科诊疗关键”丛书不按系统疾病分述，而是以病因和发病为线索分册，包括“小儿营养与营养性疾病”，“小儿感染与感染性疾病”，“小儿肿瘤与肿瘤性疾病”，“小儿免疫与免疫性疾病”，“小儿遗传与遗传性疾病”，“小儿心理与心理行为疾病”共六册。

丛书各分册都分总论和各论两部分，总论对该领域或专题的基础及小儿特点进行较详细的论述；各论则包括该领域内小儿的常见、多发病的诊断和治疗。

丛书着眼于实用、简明、新颖。对病因、发病机制有简要的阐述，而诊断、治疗则尽量具体、详尽，以适应儿科临床医师日常参考。

本丛书各分册主要由广州儿科同道们编写，邀请了部分外地专

家参加。他们绝大多数有高级职称，从事儿科工作多年，在相关领域有丰富的临床实践经验。

虽然本丛书要求取材于近 5~10 年的最新文献资料，但由于医学技术发展迅速，编写者的学识水平总是跟不上科技的发展，因而难免有错误和不足之处，敬请读者批评指正。

沈亦達 谢祥鳌

目 录

第一章 遗传学概论和染色体畸变综合征	(1)
第一节 医学遗传学概论	(1)
第二节 染色体畸变综合征概论	(5)
第三节 常染色体畸变综合征	(11)
21-三体综合征	(11)
13-三体综合征	(14)
18-三体综合征	(15)
猫叫综合征	(16)
其他常染色体畸变	(17)
第四节 性染色体畸变综合征	(18)
先天性卵巢发育不全综合征	(18)
先天性睾丸发育不全综合征	(20)
脆性 X 染色体综合征	(21)
三 X 综合征	(23)
四 X 和五 X 综合征	(23)
第二章 遗传性代谢病	(24)
第一节 遗传性代谢病概论	(24)
第二节 碳水化合物代谢缺陷	(31)
半乳糖血症	(31)
遗传性果糖不耐受症	(33)
糖原累积病	(35)
糖异生障碍	(38)
第三节 氨基酸、有机酸代谢缺陷	(39)
苯丙酮尿症	(39)
酪氨酸血症 I 型	(41)
同型胱氨酸尿症	(44)

尿素循环酶缺陷和高氨血症	(46)
枫糖尿症	(50)
异戊酸血症	(53)
甲基丙二酸血症	(55)
丙酸血症	(56)
Hartnup 病	(58)
第四节 遗传性脂质代谢异常	(59)
线粒体脂肪酸氧化缺陷	(59)
家族性高胆固醇血症	(62)
家族性混合型高脂血症	(66)
家族性异常 β 脂蛋白血症	(67)
脂蛋白脂肪酶缺乏症	(69)
β -脂蛋白缺乏症	(70)
第五节 溶酶体贮积病	(72)
戈谢病	(72)
尼曼-匹克氏病	(75)
海蓝组织细胞增生症	(77)
第六节 遗传性色素代谢缺陷	(78)
先天性高铁血红蛋白血症	(78)
卟啉病	(80)
第七节 遗传性嘌呤和嘧啶代谢缺陷	(86)
嘌呤代谢缺陷	(86)
嘧啶代谢缺陷	(88)
第八节 其他遗传性代谢缺陷	(89)
粘多糖病	(89)
肝豆状核变性	(92)
磷酸酶过少症	(94)
家族性低尿钙高钙血症	(96)
第三章 呼吸系统遗传性疾病	(99)
第一节 支气管软化	(99)
第二节 囊性纤维化病	(101)

第四章 消化系统遗传性疾病	(106)
第一节 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	(106)
第二节 遗传性高胆红素血症	(109)
Gilbert 综合征	(110)
Grigler-Najjar 综合征	(111)
Lucey-Driscoll 综合征	(112)
Dubin-Johnson 综合征	(113)
Roter 综合征	(113)
第三节 遗传性肠息肉综合征	(113)
家族性结肠息肉病	(113)
黑斑息肉综合征	(115)
第四节 遗传性慢性再发性胰腺病	(116)
第五章 遗传性心脏血管病	(118)
第一节 心肌病	(118)
家族性肥厚性心肌病	(118)
扩张型心肌病	(128)
第二节 遗传性心律失常	(133)
遗传性原发性心脏节律和传导异常	(133)
遗传性 Q-T 间期延长综合征	(138)
家族性病态窦房结综合征	(140)
第六章 泌尿系统遗传性疾病	(142)
第一节 遗传性肾小球疾病	(142)
遗传性肾炎 (Alport 综合征)	(142)
家族性良性血尿 (薄基底膜肾病)	(147)
指甲-髌骨综合征	(148)
先天性肾病综合征	(150)
第二节 遗传性肾小管疾病	(153)
肾小管性酸中毒	(153)
肾性尿崩症	(160)
肾性糖尿	(162)
Fanconi 综合征	(163)

Bartter 综合征	(164)
假性醛固酮低下症 I 型	(166)
假性醛固酮低下症 II 型	(166)
维生素 D 依赖性佝偻病	(167)
家族性 X 连锁低血磷性佝偻病	(168)
第三节 多囊肾	(171)
常染色体隐性遗传型多囊肾 (婴儿型)	(171)
常染色体显性遗传型多囊肾 (成人型)	(172)
第四节 髓质囊性病	(174)
第七章 血液系统遗传性疾病	(177)
第一节 遗传性红细胞膜异常	(177)
遗传性球形红细胞增多症	(177)
遗传性椭圆形红细胞增多症	(182)
遗传性口形红细胞增多症	(184)
棘状红细胞增多症	(185)
遗传性干瘪红细胞增多症	(186)
第二节 遗传性红细胞酶异常	(187)
红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(187)
红细胞丙酮酸激酶缺乏症	(192)
其他红细胞酶缺乏症	(195)
第三节 遗传性血红蛋白异常	(199)
珠蛋白生成障碍性贫血	(199)
异常血红蛋白病	(207)
第四节 遗传性粒细胞疾病	(211)
粒细胞减少症	(211)
粒细胞功能缺陷	(217)
第五节 遗传性血小板疾病	(222)
遗传性血小板减少	(222)
遗传性血小板功能缺陷	(223)
第六节 遗传性毛细血管扩张症	(226)
第七节 遗传性凝血因子异常	(227)

血友病	(227)
血管性血友病	(231)
凝血酶原、因子 V、因子 VII 及因子 X 缺乏症	(234)
先天性纤维蛋白原缺乏症	(236)
因子 XII 缺乏症	(237)
因子 XIII 缺乏症	(238)
第八节 遗传性抗凝血因子异常	(239)
遗传性抗凝血酶 III (AT-III) 缺乏症	(239)
遗传性蛋白 C 缺乏症	(241)
第八章 神经系统遗传性疾病	(243)
第一节 溶酶体病	(243)
GM ₁ 神经节苷脂沉积病	(243)
GM ₂ 神经节苷脂沉积病	(245)
异染性脑白质营养不良	(247)
球形细胞脑白质营养不良	(248)
Batten 病	(250)
Farber 病	(251)
Wolman 病	(252)
粘脂病	(253)
第二节 线粒体病	(255)
线粒体脑病-乳酸酸血症-卒中样发作综合征	(256)
肌阵挛癫痫-破碎红色肌纤维综合征	(257)
Rearns-Sayre 综合征	(258)
亚急性坏死性脑脊髓病	(259)
肉碱缺乏综合征	(260)
第三节 过氧化酶体病	(261)
第四节 主要影响脑白质的其他遗传病	(264)
Pelizaeus-Merzbacher 病	(265)
Leber 综合征	(267)
Canavan 病	(270)
Alexander 病	(273)
其他脑白质营养不良	(274)

第五节 主要影响灰质的遗传病	(276)
Menkes 病	(276)
Alpers 综合征	(278)
第六节 遗传性共济失调综合征	(281)
常染色体隐性遗传性共济失调	(281)
常染色体显性遗传性共济失调	(287)
第七节 帕金森病综合征	(291)
特发性少年帕金森病	(291)
多巴-反应性肌张力不全	(292)
Huntington 舞蹈病	(293)
第八节 原发性肌张力不全	(295)
第九节 先天性肌肉病	(296)
第十节 线粒体肌病	(298)
第十一节 先天性肌无力综合征	(300)
第十二节 非营养不良性肌强直	(302)
先天性副肌强直	(303)
第十三节 进行性肌营养不良	(304)
第九章 内分泌系统遗传性疾病	(308)
第一节 遗传性垂体病	(308)
遗传性生长激素缺乏	(308)
遗传性尿崩症	(312)
早老症	(314)
嗅觉生殖系统发育不全综合征 (Kallmann syndrome)	(316)
第二节 原发性甲状旁腺功能亢进	(318)
第三节 先天性肾上腺皮质增生症	(322)
第十章 其他遗传性疾病	(328)
第一节 软骨发育不全	(328)
第二节 成骨不全	(329)
第三节 Ehler-Danlos 综合征	(331)
第四节 皮肤松垂症	(333)

第一章 遗传学概论和染色体畸变综合征

第一节 医学遗传学概论

医学遗传学 (medical genetics) 是医学与遗传学相结合的一门边缘学科, 是遗传学知识在医学领域中的应用。

自 1956 年首次证实人体细胞中含有 46 个染色体以来, 医学遗传学已取得快速的发展。目前, 荧光原位杂交 (FISH) 使细胞遗传学获得了新的应用方向。通过细胞遗传学与分子遗传学的结合, 现在已能用显微切割 (micro-dissection) 的方法, 切下染色体特定区带进行微克隆, 进而认识某区带所含 DNA 顺序的结构和功能, 这将有助于对遗传病特别是染色体病发生奥秘的认识。通过聚合酶链反应 (PCR)、寡核苷酸探针、单链 DNA 构象多态性、变性梯度凝胶电泳、限制性长度多态性和扩增片段长度多态性和基因芯片 (chip) 等分子遗传学方法, 不仅为遗传性疾病的诊断、治疗和预防提供了新的概念和措施, 而且可以绕过基因产物直接进行研究基因的“反向”遗传学分析, 为医学遗传学的更深入研究开拓了新的途径。

人体细胞的遗传信息几乎全部都编码在组成染色体的 DNA 分子长链上。DNA 分子是由两条多核苷酸链依靠核苷酸碱基之间的氢键相连接而成的双螺旋结构。其中 1 条核苷酸链的腺嘌呤 (A) 必定与另 1 条上的胸腺嘧啶 (T) 配对, 而鸟嘌呤 (G) 与胞嘧啶 (C) 配对, 因此, A 和 T, G 和 C 即称为互补碱基对。在 DNA 长链上, 每 3 个相邻的核苷酸碱基组成特定顺序 (密码子) 即代表一种氨基酸, 亦即是 DNA 分子贮存的遗传信息, 能够编码 1 条肽链的 1 个 DNA 分子片段即是基因。染色体是 DNA (亦即遗传信息) 的载

体，正常人每 1 个配子（卵子或精子）含有 22 条常染色体（auto-some）和 1 条性染色体（Sex-chromosome），X 或 Y，即是 $22 + X$ 或 $22 + Y$ 的一个染色体组（chromosome set），称为单倍体（haploid, n ）。单倍体染色体的全部 DNA 分子称为基因组（genome），人的基因组 DNA 共约有 30 亿个碱基对（bp），以前推测约有结构基因 5 万~10 万个以上，但根据 2003 年已完成的人类基因组序列图发现人类基因组只有 3 万~4 万个编码蛋白质的基因，仅占人类基因组全序列的 1.1%~1.4%，发现人类基因组有着 1.42 百万单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism）。在人类基因组测序过程中随着多态性序列标志发现得越来越多，定位克隆（positional cloning）寻找疾病基因的进度日益加快。所有单基因病的致病基因必将全部得到鉴定，预计不久的将来人的全部基因结构和功能将被探明，这无疑将促进对遗传性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病和衰老等方面更高层次的研究。

基因的表达是 DNA 分子贮存的遗传信息经过转录，形成 mRNA，释放入细胞浆作为合成蛋白质的模板，由 tRNA 按照密码子选择相应的氨基酸，在核糖体上合成蛋白质。基因突变（gene mutation）即 DNA 分子中的碱基顺序发生变异时，必然导致组成蛋白质的氨基酸发生改变，遗传表型亦因此不同，临床上就有可能出现遗传性疾病。

除染色体外，人类还有少量遗传物质存在于线粒体中，各类体细胞中含有的线粒体数目不同，每个线粒体含有多个环状双链结构的 DNA 分子（mtDNA）以及合成蛋白质所需的 rRNA 和 tRNA。mtDNA 含有 16 500 个碱基对，可以编码细胞色素 C 氧化酶，NADH 脱氢酶等 10 余种参与能量代谢的线粒体酶。mtDNA 的突变可以导致一些罕见的遗传性疾病。由于精子不含 mtDNA，因此线粒体基因组的表达是经由母亲遗传的。

遗传性疾病可分为 5 大类，在分析一种疾病的遗传基础时，首先要确定它属于这 5 大类中的哪一类。

1. 染色体病 是由于先天性染色体结构畸变或（和）数目异常而引起的疾病。染色体病一般不在家系中传递，但也有可传递的。已知的染色体病有 300 多种。出生时染色体病发生率约为 7‰。在妊娠首 3 个月的自发性流产中，染色体畸变大约占一半。

2. 单基因遗传病 是指一对主基因突变造成的疾病，其遗传符合孟德尔定律，因此亦称为孟德尔式遗传性疾病。孟德尔定律是遗传的基本规律，包括分离律、自由组合律及连锁律和交换律。

（1）分离律：生物在生殖细胞形成过程中，同源染色体分离分别进入不同的生殖细胞，即每个生殖细胞只有亲代成对同源染色体的一条；位于同源染色体上的等位基因也随之分离，生殖细胞只含有 2 个等位基因中的 1 个；对于亲代，其某一遗传形状在子代中有分离现象。这就是分离律。

（2）自由组合律：生物在生殖细胞形成过程中，非同源染色体之间是完全独立的，可分可合，随机组合。这就是自由组合律。

（3）连锁律和交换律：同一条染色体上的基因彼此间是连锁在一起的，构成一个连锁群（linkage group）。同源染色体上的基因连锁群并非固定不变，在生殖细胞形成过程中，同源染色体在配对联合时发生交换，使基因连锁群发生重新组合。这就是连锁律和交换律。

单基因遗传病依传递方式不同，可分为常染色体显性（AD）、常染色体隐性（AR）、X 连锁显性和隐性等几类，确认的这类基因已达 8 500 多个。

3. 多基因遗传病 已知的这类疾病总数在 100 种以上，它的遗传基因不是一对主基因，而是几对基因，这些基因对遗传性状形成的作用较小，故称为微效基因（minor gene），但是几对微效基因累加起来，就产生明显的表型效应，这种遗传性状的形成也受环境因素的作用。

4. 线粒体遗传病 这是一组极为罕见的遗传病。

5. 体细胞遗传病 已知癌肿起因于遗传物质的突变。癌肿

家族可有家族性癌肿遗传易感性，但体细胞癌肿病灶具有克隆性 (clonality)，其形成必以体细胞遗传物质突变为直接原因，故癌肿属于体细胞遗传病 (somatic cell genetic disorders)。有些先天畸形亦属此类。

虽然每种遗传病的发病率都较低，但是遗传病的种类繁多，因此，其总的罹患率不低，据统计，住院儿童中约 20% 左右患有遗传病。此外，目前，据统计，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、多发性畸形等，约占先天畸形死亡总数的 90%。恶性肿瘤包括白血病和神经母细胞瘤，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。从此可知，在儿科遗传病的重要性越来越显著。

遗传病的诊断包括常规诊断和特殊诊断。常规诊断指与一般疾病相同的诊断方法，特殊诊断指利用遗传学的方法，如染色体和染色体检查、家系分析、基因分析等方法进行诊断。

染色体检查亦称核型分析 (karyotype analysis)，是确诊染色体病的主要方法。目前随着显带技术的应用以及高分辨染色体显带技术的出现和改进，能更准确地判断和发现更多的染色体数目和结构异常综合征，还可以发现新的微畸变综合征。但值得注意的是染色体检查应结合临床表现进行分析才能得出正确诊断。近年来荧光原位杂交 (FISH) 技术已广泛应用于细胞遗传学、基因定位和基因制图等领域中。FISH 技术具有快速、经济、安全、灵敏度高、特异性强等优点。

基因诊断 (gene diagnosis) 是利用 DNA 分析技术直接从基因水平 (DNA 或 RNA) 检测遗传病的基因缺陷。它和传统的诊断方法主要差别在于直接从基因型推断表型，即可以越过基因产物 (酶和蛋白质) 直接检测基因结构而作出诊断，这样就改变了传统的表型诊断方式，故基因诊断又称为逆向诊断 (reverse diagnosis)。这一诊