



全国医学成人高等教育专科教材

QUANGUO YIXUE CHENGREN GAODENG JIAOYU ZHUANKE JIAOCAI

第2版

医学遗传学

主编 丰慧根 徐思斌 杨保胜

YIXUE YICHUANXUE



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

· 全国医学成人高等教育专科教材 ·

医学遗传学

YIXUE YICHUANXUE

(第 2 版)

主 编	丰慧根	徐思斌	杨保胜	
副主编	杨康鹄	胡贛水	梁玉华	苗聪秀
编 者	(以姓氏笔画为序)			
	王文锋	丰慧根	刘涌涛	刘慧娟
	李延兰	李科生	李铁臣	杨保胜
	杨康鹄	苗聪秀	胡贛水	徐思斌
	梁玉华			

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/丰慧根主编. —2版. —北京:人民军医出版社,2003.8
全国医学成人高等教育专科教材
ISBN 7-80157-897-X

I. 医… II. 丰… III. 医学遗传学—成人教育:高等教育—教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 042205 号

主 编:丰慧根 徐思斌 杨保胜

出 版 人:齐学进

策划编辑:秦素利等

加工编辑:王三荣

责任审读:余满松

版式设计:赫英华

封面设计:吴朝洪

出 版 者:人民军医出版社

(地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842,电话:(010)66882586,51927252

传真:68222916,网址:www.pmmp.com.cn)

印 刷 者:北京天宇星印刷厂

装 订 者:桃园装订厂

发 行 者:新华书店总店北京发行所发行

版 次:2003 年 8 月第 2 版,2003 年 8 月第 5 次印刷

开 本:787×1092mm 1/16

印 张:13.25

字 数:315 千字

印 数:25101~30100

定 价:25.00 元

(凡属质量问题请与本社联系,电话:(010)51927289,51927290)

全国医学成人高等教育专科教材(第2版)

编审委员会名单

主任委员 程天民 马建中

常务副主任委员 高体健 齐学进

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

王庸晋	孔祥玉	孔繁元	叶向前	刘文弟
刘爱国	安 劬	许化溪	孙 红	孙宝利
李白均	李光华	李佃贵	李治淮	李铉万
李朝品	杨昌辉	张 力	陈常兴	范振华
赵富玺	胡怀明	闻宏山	姚 磊	顾永莉
殷进功	高广志	高永瑞	常兴哲	

常 委 (以姓氏笔画为序)

王伟光	王丽莎	王培华	庄 平	刘仁树
安丰生	李永生	李彦瑞	杨 玲	汪初球
张小清	张荣波	陈忠义	周 平	周大现
柳明珠	姚炎煌	雷贞武		

委 员 (以姓氏笔画为序)

马洪林	马槐舟	王南南	王德启	丰慧根
石增立	成俊祥	乔汉臣	刘雪立	刘湘斌
刘新民	许文燮	孙宝利	孙新华	李贺敏
杨文亮	杨天聪	杨佑成	苏长海	宋建国
张忠元	张信江	陈兴保	陈继红	和瑞芝
金东虎	金东洙	金顺吉	赵富玺	胡永华
胡怀明	郝瑞生	倪衡建	高美华	郭学鹏
郭新民	席鸿钧	唐 军	谢吉民	潘祥林
魏 武				

*** **

总策划编辑	齐学进	陈琪福	姚 磊
编辑办公室	姚 磊	杨磊石	丁金玉
	秦素利	张 峥	

全国医学成人高等教育专科教材(第2版)

学科与第一主编名单

1.《医用化学》	谢吉民
2.《医学遗传学》	丰慧根
3.《系统解剖学》	金东洙
4.《局部解剖学》	杨文亮
5.《组织胚胎学》	孙宝利
6.《生物化学》	郭新民
7.《生理学》	许文燮
8.《病理学》	和瑞芝
9.《病理生理学》	石增立
10.《药理学》	宋建国
11.《医学微生物学》	赵富玺
12.《医学免疫学》	高美华
13.《人体寄生虫学》	陈兴保
14.《预防医学》	胡怀明
15.《医学统计学》	唐 军
16.《诊断学》	潘祥林
17.《内科学》	王庸晋
18.《外科学》	席鸿钧
19.《妇产科学》	雷贞武
20.《儿科学》	郭学鹏
21.《传染病学》	乔汉臣
22.《眼科学》	李贺敏
23.《耳鼻咽喉科学》	金顺吉
24.《口腔科学》	杨佑成
25.《皮肤性病学》	张信江
26.《神经病学》	苏长海
27.《精神病学》	成俊祥
28.《急诊医学》	魏 武
29.《影像诊断学》	金东虎
30.《中医学》	李佃贵

- | | |
|----------------|-----|
| 31.《护理学概论》 | 陈继红 |
| 32.《医学心理学》 | 刘新民 |
| 33.《医学伦理学》 | 张忠元 |
| 34.《医学文献检索与利用》 | 常兴哲 |
| 35.《医学论文写作》 | 刘雪立 |
| 36.《卫生法学概论》 | 李彦瑞 |

第2版前言

医学遗传学是研究人类疾病与遗传关系的一门学科,其研究对象是人类,它用遗传学的理论和方法来研究人类疾病与遗传的关系,进而达到控制人类疾病之目的。是一门集基础医学、临床医学、预防医学、环境医学和社会医学于一体的多学科相互交叉的边缘学科,因此,被誉为现代医学新的五大支柱学科之一。20世纪80年代以来,分子生物学的迅速发展,基因重组技术的广泛应用,使医学遗传学这门前沿学科的知识日新月异,飞跃发展,特别是自美、英、日、法、德、中六国科学家参与的国际人类基因组测序联合体于2001年2月公布了人类基因组序列的初步分析结果,极大地推动了人类医学遗传学的发展。人类基因组这本天书被完全读懂指日可待,人类的生命奥秘及人类疾病与遗传的关系将会解开。随着许多人类疾病与相关基因研究方面成果的诞生,研究热点聚集于糖尿病和高血压等多基因常见复杂病的遗传机制、基因组的功能单位蛋白组学的研究及遗传性疾病流行病学研究,人们更加认识到医学遗传学这门前沿学科不仅与免疫学、生物化学、病理学、微生物学、胚胎学、药理学、流行病学等基础医学学科关系密切,而且已渗透到放射科学、内科学、儿科学、妇科学、眼科学、耳鼻咽喉科学、法医学、神经病学和精神病学等临床学科之中。目前,在临床实践中遇到的许多问题,如某些疾病的病因、发病机制、病理过程、预防和治疗等,都需要用遗传学的理论、方法和技术才能得到解决;另一方面随着人类基因组测序工作的完成,科学家更多地认识到遗传因素存在与生命现象的各方面,许多常见病如癌症、糖尿病、高血压的根治以及人类的遗传素质提高,都依赖于医学遗传学方法和技术的进步,因此,医学遗传学在医学教育中起着非常重要的作用。

本书共分11章,主要包括医学遗传学与医学、遗传病的概述、遗传的染色体基础、染色体畸变与染色体病、遗传的分子基础、单基因遗传与单基因病、多基因遗传与多基因遗传病、分子病与先天性代谢缺陷、群体遗传学、临床遗传学(包括遗传病的诊断、预防、治疗)、临床实践中的遗传与优生、医学遗传学专题(包括线粒体遗传病及肿瘤遗传学)等。

进入21世纪门槛的时候,随着新时代医学遗传学与遗传医学的飞速发展,许多临床医务工作者特别是受过中等医学教育并且有一定临床经验的医师,应用遗传学知识和方法如何解决临床上许多与遗传有关的实际问题正面临一场严峻的挑战,编写一本紧跟学科发展的高质量并适应中专起点的医师实用的专科教材自然是首要任务。本教材依据医学专科学历教育对象多是受过正规中等医学教育并具有一定临床经验的医生,培养目标是造就熟练的、较快适应岗位工作需要的应用型高级技术人才;另一方面依据中专起点的学生遗传学基本知识、基本理论和基本技能在中专教育阶段相对薄弱,应用遗传学知识的科研创新能力、应用遗传学知识解决临床实践问题的能力有待加强。本教材编写的指导思想为既照顾医学遗传学基本理论的系统性和完整性又兼顾医学实践的需要;既有浅而易懂的基本医学遗传学知识,又有一定的深度和广度;既介绍孟德尔的经典学说,又要使学生获得现代医学遗传学的新知识、新理论、新思维和新概念。

本版教材编写仍然体现三基(基本理论、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),在第1版教材的基础上突出“新”、“深”、“精”。针对上述指导思想,本教材的编写思路是从中专教育为起点,适当拓宽基本理论和基础知识,充实与临床相关的内容,注重实际应用环节,以加大对培养学生能力培养力度和提高教材的实用性。

1. 基础理论 一方面保持医学遗传学基本理论的系统性和完整性,另一方面适当拓宽中等教育的基础理论和基础知识并体现21世纪医学遗传学的新成就和新的发展趋势。在保持原版教材内容风格的基础上,适当增加了单基因分子水平分析、染色体分析近年的发展趋势、多基因分析的新方法等内容。

2. 应用部分 依据专科学历教育的对象大多是在基层第一线,此部分是本书重点编写内容,在原版的基础上进一步扩大临床实际应用和操作能力的内容,并体现现代医学遗传学在临床诊断、治疗、预防上的新方法和新技术。此外,为了使学生了解遗传学未来发展的生长点,本教材还介绍了在医学遗传学中非常活跃的肿瘤遗传学和线粒体遗传病两个分支学科。

3. 实验操作部分 实验基本技术操作对培养学生的创造性思维能力十分重要,根据专科临床医师特点,建议医学遗传学基本技术操作应包括模拟遗传咨询、系谱分析、染色体标本制作、染色体显带技术、染色体观察和核型分析、X-染色质标本制备、PCR技术在疾病诊断中的实践操作,以上实验基本技术的原理及方法在教材中都进行了重点论述,我们相信学生通过实际操作可初步掌握医学遗传学的细胞学检查的基本技能,并了解现代遗传病诊断方法和原理。

参加第2版编写的主编和副主编共7位,都是教学第一线的教授和副教授,具有丰富的教学经验,主编或参编过多部教材或专著。新乡医学院遗传医学研究所丰慧根教授编写《绪论》、《遗传病的治疗》和《遗传病的预防》等章节;皖南医学院生物学教研室徐思斌副教授编写了《遗传的染色体基础》和《染色体畸变与染色体病》等章节;新乡医学院遗传医学研究所杨保胜教授编写《绪论》和《单基因遗传与单基因病》等章节;延边大学医学院生物及医学遗传学教研室杨康鹏教授编写了《多基因遗传及多基因遗传病》等章节;焦作职工医学院胡赣水教授编写了《群体遗传学》等章节;长治医学院生物学教研室苗聪秀教授编写了《遗传的分子基础》等章节;蚌埠医学院生物教研室梁玉华副教授编写了《分子病及先天性代谢缺陷》等章节。

皖南医学院孙惠兰教授及大庆职工医学院王德启教授对本次改版给予了关心和指导,并对部分章节的编写提出了指导性和建设性意见;新乡医学院及蚌埠医学院成教学院的各位领导在编写过程中给予了大量支持和帮助,在此表示衷心感谢。

由于编写成人医学专科《医学遗传学》教材是一项新的尝试,可供参考和借鉴的资料不多,加之我们的水平有限,本教材从形式到内容都必然存在一些缺点和不足,殷切希望使用本教材的广大师生和读者提出宝贵意见,以便在修订时加以改进,使教材质量不断提高。

丰慧根 徐思斌 杨保胜

目 录

第 1 章 绪 论	(1)
第一节 医学遗传学与医学	(1)
一、医学遗传学的概念	(1)
二、医学遗传学的任务和展望	(1)
三、医学遗传学研究范围	(2)
第二节 遗传病概述	(4)
一、遗传病的概念	(4)
二、遗传病的分类和发病率	(5)
三、遗传病的危害	(6)
四、遗传病研究方法和技术	(7)
第 2 章 遗传的染色体基础	(10)
第一节 染色质和染色体	(10)
一、染色质与染色体的化学组成和结构单位	(10)
二、染色体的超微结构	(11)
三、常染色质与异染色质	(12)
四、人类染色体	(13)
五、显带染色体及其识别	(14)
六、性染色质与 Lyon 假说	(17)
第二节 细胞分裂过程中染色体传递特点	(18)
一、有丝分裂	(18)
二、减数分裂	(19)
三、配子发生	(21)
第 3 章 染色体畸变与染色体病	(24)
第一节 染色体畸变	(24)
一、染色体数目畸变	(24)
二、染色体结构畸变	(27)
第二节 染色体病	(32)
一、常染色体病	(32)
二、性染色体病	(35)
第三节 不孕不育与染色体异常	(37)
一、不孕症与染色体异常	(37)
二、不育症与染色体异常	(37)

第四节 流产、死产和新生儿死亡与染色体异常	(38)
一、流产与染色体异常	(38)
二、死产与染色体异常	(38)
三、新生儿死亡与染色体异常	(38)
第4章 遗传的分子基础	(40)
第一节 基因结构与功能	(40)
一、基因和基因组概念	(40)
二、真核结构基因的特点	(42)
三、基因的功能	(44)
第二节 基因突变	(51)
一、基因突变的概念和特征	(51)
二、基因突变的类型	(52)
三、基因突变的发生机制	(55)
第三节 人类基因组计划与医学	(56)
一、人类基因组计划的概念及意义	(56)
二、人类基因组计划的内容	(56)
三、人类基因组计划的伦理道德	(58)
第5章 单基因遗传与单基因遗传病	(60)
第一节 遗传的基本规律	(60)
一、分离定律	(60)
二、自由组合定律	(60)
三、连锁与互换定律	(61)
第二节 单基因遗传病	(62)
一、单基因遗传病的遗传方式	(62)
二、两种单基因性状或疾病的伴随遗传	(80)
三、遗传异质性	(81)
四、遗传印记	(82)
第6章 多基因遗传与多基因遗传病	(85)
第一节 多基因遗传的概念和特点	(85)
一、多基因遗传的概念	(85)
二、多基因遗传的特点	(85)
第二节 多基因遗传病	(86)
一、多基因遗传病的特点	(86)
二、易患性、易感性与发病阈值	(87)
三、遗传率	(92)
四、多基因遗传病的确认	(95)
五、影响多基因遗传病的因素	(97)
第7章 分子病与先天性代谢缺陷	(100)
第一节 分子病	(100)

一、血红蛋白病	(100)
二、血浆蛋白病	(103)
三、受体病	(104)
四、膜蛋白病	(105)
五、胶原蛋白病	(106)
六、凝血因子及抗凝血因子缺乏症	(106)
第二节 先天性代谢缺陷	(106)
一、先天性代谢缺陷发生原因	(106)
二、先天性代谢缺陷的分类	(107)
三、典型的先天性代谢缺陷举例	(109)
第 8 章 群体遗传学	(114)
第一节 基因频率和基因型频率	(114)
第二节 遗传平衡定律	(114)
第三节 影响遗传平衡的因素	(117)
一、突变的影响	(117)
二、选择的影响	(118)
三、近亲婚配的影响	(120)
四、遗传漂变和移居的影响	(124)
五、遗传负荷	(125)
第 9 章 临床遗传	(126)
第一节 遗传病的诊断	(126)
一、临症诊断	(126)
二、症状前诊断	(138)
三、出生前诊断	(138)
第二节 遗传病的预防	(144)
一、遗传筛查	(144)
二、遗传咨询与婚育指导	(145)
三、产前诊断与选择性流产	(156)
四、遗传登记与随访	(156)
五、遗传保健	(157)
六、制定优生法规	(158)
第三节 遗传病的治疗	(158)
一、表型水平上的治疗	(158)
二、蛋白质(酶)水平上的治疗	(159)
三、基因治疗	(160)
第 10 章 临床实践中的遗传与优生	(168)
第一节 优生与遗传	(168)
一、概述	(168)
二、遗传与优生	(170)

第二节 优生与出生缺陷.....	(170)
一、出生缺陷概述	(170)
二、先天畸形概述	(171)
三、先天性变形	(173)
四、先天畸形发生方式	(174)
第三节 影响优生的因素.....	(175)
一、影响胎儿发育的环境因素	(175)
二、环境因素造成的毒理效应	(175)
三、环境与优生	(175)
第 11 章 医学遗传学专题	(185)
第一节 线粒体遗传病.....	(185)
一、线粒体 DNA 的结构和功能特征	(185)
二、常见线粒体遗传病	(186)
第二节 肿瘤遗传学.....	(187)
一、肿瘤的遗传基础	(188)
二、肿瘤发生的遗传机制	(191)
参考文献.....	(199)

第1章 绪 论

第一节 医学遗传学与医学

一、医学遗传学的概念

医学是与人类健康关系密切的学科,所谓人类健康,是受人体遗传物质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)。在不同疾病的病因研究中,遗传因素作用的研究作为纽带把遗传学和医学结合起来,发展成为一门新兴的边缘学科——医学遗传学。

医学遗传学(medical genetics)是研究人类疾病与遗传关系的边缘学科。其研究对象是人类,它用遗传学的理论和方法来研究人类疾病与遗传的关系,进而达到控制人类疾病之目的。简单地说,就是遗传学理论在医学领域的应用。

二、医学遗传学的任务和展望

医学遗传学的任务是研究遗传病(或人类病理性状)的发生机制、传递方式、诊断、治疗、预防和再发风险等。它从细胞和分子水平探索遗传病的发病机制,从个体水平探索遗传病的治疗方法,从家族和群体水平探索预防遗传病的策略。

医学遗传学不仅与免疫学、生物化学、微生物学、病理学、药理学、流行病学等基础医学学科关系密切,而且已渗透到临床各学科之中,如内科学、外科学、放射科学、儿科学、眼科学、耳鼻喉科学、妇产科学、法医学、神经病学和精神病学等。因此,有人把侧重于研究临床各种遗传病的诊断、产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的分支学科称为临床遗传学(clinical genetics)。

与医学遗传学关系密切的另一学科——人类遗传学(human genetics)则在更广泛的基础上研究人类的形态、结构、生理、生化、免疫、行为等各种性状(特别是正常性状如血型、肤色和毛发的颜色等)的遗传规律及物质基础,也研究人类群体的遗传规律及人类遗传病的发病机制、传递方式和预防;而医学遗传学则着重于人类遗传性疾病的研究。

随着传染病、营养缺乏病及由环境引起的疾病得到控制,遗传病及由遗传与环境共同作用的疾病,如恶性肿瘤以及心血管疾病等已成为临床常见而多发的病种。临床实践中相当一部分疾病的病因、发病机制、病程过程、预防和治疗等,需要用遗传学的理论和方法才能得以解决;另一方面遗传病严重地威胁着人类的生命和健康,影响着人口素质的提高。这些因素促使医学遗传学已成为现代医学中一个十分活跃的领域,发展十分迅速。随着生命科学的发展,医学遗传学在人类与疾病斗争的过程中将发挥越来越重要的作用。

诺贝尔奖(Nobel prize)的颁发情况更进一步反映了医学遗传学在现代医学中的地位和作用,到2001年为止,颁发的66次医学生理奖中,遗传学及遗传学相关的学科成果占26次,为获奖次数的39.4%,从获奖次数表明,这是任何生物医学学科所属的单一学科所不能比拟的,

医学遗传学无愧于被誉为现代医学新的五大支柱课程之一。

人类基因组这本生命天书的揭露,必将使 21 世纪的医学发生革命性的变化,医学将进行一场影响深远的遗传学革命,出现个体化的基因组学(individualized genomic medicine)。基因芯片(chip)进入临床不仅可以高效进行分子诊断,而且可以鉴定每个人基因组的表达格局,即基因组的生物学密码,一方面制定个人特异的治疗方案,避免药物的不良反应;另一方面判断多基因复杂病(如心血管系统疾病以及癌症等)的发病风险,通过改进生活方式防止发病,使医疗服务从治病走向防病,体细胞基因治疗将成为临床的常规方法。

三、医学遗传学研究范围

随着医学和生命科学的发展,人类已逐步从分子水平、细胞水平、个体水平和群体水平等各个不同层次去探讨医学遗传学中的各类问题,使医学遗传学得到了迅速的发展,其研究范围逐渐拓展,已形成了一门由多个分支学科组成的边缘学科。医学遗传学研究范围可按下列三个方面进行分类:

(一)按边缘学科分类

1. 药物遗传学 主要研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传基础。可指导临床上合理用药,减少药物不良反应。

2. 免疫遗传学 主要研究红细胞抗原、白细胞抗原、补体和免疫球蛋白等的遗传机制,以及机体内各种免疫反应的遗传基础。这方面的研究成果对临床输血及异体器官移植中供体的选择提供理论基础,并具有重要的指导意义。

3. 肿瘤遗传学 是研究肿瘤的发生与遗传关系的学科。现在已知,有的肿瘤是单基因遗传的,如视网膜母细胞瘤;有的肿瘤与染色体畸变有关,如慢性粒细胞白血病;而大多数肿瘤属体细胞遗传病。20 世纪 80 年代以来,特别是癌基因和抑癌基因(TSG)的发现,使人们能从 DNA 水平来探索肿瘤发生的机制,这将为人类最终攻克肿瘤奠定坚实的基础。

4. 遗传毒理学 使用遗传学的方法研究环境中导致遗传物质损伤的因素及其作用机制和检出方法的一门学科,也称为毒理遗传学。它的主要任务有:评价各种化学品(包括药物)的遗传危害性,创立各种简便有效的检测方法,筛选出危害人类基因库的遗传毒性物质,阐明遗传毒性物质的致癌、致畸、致突变的机制。

5. 辐射遗传学 主要研究各种电离辐射对遗传物质的损伤及其检测和预防。电离辐射包括天然辐射(也称本底辐射,如宇宙辐射和地球辐射等)和人工辐射(也称外加辐射,如核爆炸、放射治疗和放射诊断等)。外加辐射可增加地球上自然环境中的天然辐射量。辐射遗传学研究并评价由于本底辐射和外加辐射提高而引起的遗传效应,并建立有效措施,以保护人类的遗传物质免受辐射作用的损害。随着原子能的应用范围日益扩大,人类遭受各种电离辐射的机会也会随之增加,所以,辐射遗传学在估计各种电离辐射对遗传物质的损伤效应,制定各种检测和预防措施等方面有重要意义。

6. 发育遗传学 是主要研究基因如何控制和调节人体在不同时间和不同空间内,个体生长发育、形态与功能的分化和发展的—门学科,又称表型遗传学。即研究发育过程中基因的—表达和调控,包括出生缺陷的发生机制等。

7. 行为遗传学 是研究人类各种正常和异常行为遗传规律的一门学科。例如对人类智力、个性等性状遗传因素的研究。当前在医学遗传学中的行为遗传研究比较集中于人类智力

的遗传基础、智力低下的遗传基础以及癫痫、躁狂抑郁症、精神分裂症等异常行为的遗传基础。这方面的研究可望给预防智力低下和精神病患者的出生带来行之有效的措施。

8. 优生学 原意是利用遗传学的原理和方法改善人类遗传素质的学科。由于历史已将“eugenics”一词与希特勒对所谓“劣生者”强制绝育并导致种族灭绝的罪恶行径联系在一起,在概念上现被称为“由国家强加于个人生育的社会规则”,因此,该名词不再适于出现在科技文献中,而优生优育(well bear and well rear)是指通过保健、咨询、教育等手段,来帮助夫妇生出1个身心健康的孩子,并不意味着通过法律手段干涉遗传及非遗传病患者婚育的自主权。

(二)按研究技术层次分类

1. 人类细胞遗传学 是医学遗传学的一个重要分支学科,被称为医学遗传学的两大支柱之一。它用形态学的方法,从细胞角度,主要从染色体的结构和行为来研究遗传病的发病机制。具体说,人类细胞遗传学主要研究人类染色体的结构和数目畸变类型及其与疾病的关系,以及人类染色体的精细结构、畸变类型及其与疾病的关系称为医学细胞遗传学;侧重研究染色体疾病(或染色体畸变综合征)与染色体畸变关系的称为临床细胞遗传学;侧重探讨人群染色体多态现象及染色体畸变类型和发生频率的称为群体细胞遗传学。

2. 人类生化遗传学 是医学遗传学的第二大支柱学科。它主要研究人类基因的表达与蛋白质(酶)的合成,基因突变所致蛋白质(酶)合成异常与遗传病的关系等内容。主要从生物化学水平上研究血红蛋白病等分子病和苯丙酮尿症等先天性代谢缺陷的发病机制的学科称为医学生化遗传学。

3. 人类分子遗传学 是生化遗传学的发展和继续,它主要研究人类遗传物质的结构和功能、人体基因组全序列测定、DNA 分析、基因诊断和基因治疗等问题。主要从 DNA 水平研究遗传病基因的结构和突变方式以及基因诊断和基因治疗的也称为医学分子遗传学。最近产生的分子细胞遗传学则是细胞遗传学与分子遗传学结合的产物。他们互相补充,将来甚至会融为一体,使人们能从基因水平揭示各种基因病的本质,从而完善遗传病基因诊断和预防的措施。

(三)按研究的对象范围分类

1. 人类群体遗传学 主要研究人群中各种基因频率、基因型频率的分布及其变化规律,探讨影响群体中基因频率改变的因素。人类群体遗传学的临床应用称为遗传流行病学或称临床群体遗传学,主要研究人群中各种遗传病的种类、发病率、传递方式、异质性、致病基因频率、携带者频率、突变率、遗传负荷等及其影响因素,从而了解遗传病在人类群体中的流行动向,为预防、监测遗传病提供必要的资料。

2. 体细胞遗传学 它是以体外培养的体细胞为材料进行遗传学研究的学科。由于体细胞在体外适当的培养条件下可大量增殖并可进行人为杂交,故可以克服人类遗传学研究中存在的人类世代长、子代数少和不能进行有目的婚配等困难。该学科主要研究内容有细胞培养、细胞杂交、人类基因定位和基因转移技术等,20 世纪 70 年代后在制备单克隆抗体和人类基因定位等方面发挥了重大作用。

3. 基因工程 是分子水平上的遗传工程,即人工分离或合成人们需要的基因——目的基因,经过与载体结合而将之导入受体细胞中,使其目的基因在受体细胞中表达为新的性状,也称为基因操作或 DNA 重组。对于人类来说,通过目的基因的转移和表达,以探索对遗传病的诊断、治疗与预防。

第二节 遗传病概述

一、遗传病的概念

1. 遗传病的概念及特征 广义的遗传病(geneitic disease)是指人体细胞内的遗传物质发生突变(基因突变或染色体畸变)所引起的一类疾病。或者说遗传病的发生需要有一定的遗传基础,通过这种遗传基础,按一定的方式传给后代。狭义的遗传病一般是指个体的生殖细胞或受精卵的遗传物质发生突变(或者畸变)所引起的一类疾病。近几年来,有人根据肿瘤的基础是特定的体细胞内出现 DNA 的特异克隆性改变,肿瘤细胞的子细胞也是肿瘤细胞,认为肿瘤是一种遗传病,或者说是一种体细胞遗传病。

遗传病除了上述的遗传物质改变外,还有以下几个特点:①遗传病在上下代之间一般呈“垂直传递”,而环境因素所致的疾病往往是“水平方向”的传播。这一特征并非在所有遗传病的家系中都可以观察到,这是因为有些遗传病,特别是染色体病患者,由于活不到生育年龄,以致观察不到垂直传递的特征。②大多数遗传病表现为先天性和终身性,而某些遗传病要到一定年龄才发病。③遗传病患者在亲代和子代中往往以一定数目的比例出现,但也有散发的。④如是遗传病,一卵双生比二卵双生同时患病的机会大得多。

要正确认识遗传病,必须注意分清以下几个概念。

(1)遗传病与先天性疾病:临床上将婴儿出生时就表现出来的疾病称为先天性疾病。虽然大多数遗传病在婴儿出生时就显示出症状或缺陷,如多指(趾)症、白化病和先天愚型等,但先天性疾病不都是遗传病。例如妊娠早期孕妇感染风疹病毒,可使婴儿出生时患先天性心脏病或先天性白内障,药物引起的畸胎、产伤等虽是先天性的,但不是遗传病。

(2)遗传病与家族性疾病:家族性疾病是指表现出家族聚集现象的疾病,即一个家族中有两个以上成员罹患。尽管大多数的遗传病表现有家族性,但家族性疾病并非都是遗传病。同一家族的各个成员,由于生活条件相似,可以引起一个家族中多个成员都患某种疾病,如饮食中缺乏维生素 A 可使一家多个成员患夜盲症。而且有许多遗传病并无家族史,而是散发的,如常染色体隐性遗传病和染色体病等。

(3)遗传病与后天性疾病:后天性疾病是指婴儿出生时正常,在以后的发育过程中逐渐形成的疾病。后天性疾病多为非遗传性疾病,如肝炎、肺结核和外伤等;遗传病多为先天性疾病,但有些遗传病表现为后天性,即要到一定年龄才表现出来。如成年多囊肾,通常在 30 岁左右发病;进行性肌营养不良一般在 5 岁左右发病;有的发病年龄较宽,如面肩肱型肌营养不良发病年龄往往在 15~60 岁;慢性进行性舞蹈症发病年龄一般在 30~45 岁,这些遗传病称为迟发性遗传病。所以,后天性疾病也并非不是遗传病。

2. 遗传在疾病发生中的作用 人类的一切性状(或疾病)总的看来都是遗传与环境相互作用的结果。根据遗传因素与环境因素在不同疾病发生中的作用不同,可将疾病分为 4 类:

(1)完全由遗传因素决定发病,看不到环境因素的作用:这类疾病的发生并非与环境因素无关,只是目前尚看不出什么特定的环境因素是发病所必需的。例如血友病 A、白化病和一些染色体病。

(2)基本上由遗传决定,但还需要环境中有一定诱因的作用才发病:例如单基因病中的苯

丙酮尿症,在 50 多年前人们只知道与遗传有关,后来才发现是吃了含苯丙氨酸量较多的食物才诱发本病;半乳糖血症则是由于有此种遗传缺陷的婴儿食用乳类而致病;蚕豆病除了有遗传基础外,常是吃蚕豆或接触蚕豆花粉才会出现溶血性贫血。

(3)遗传因素和环境因素对发病都有作用:在不同的疾病中,遗传因素对发病作用的大小是不同的,这类疾病被称为多基因病。例如精神分裂症、唇裂、腭裂和哮喘等的遗传度在 70% 以上,即遗传因素对发病相对地较重要;另一些疾病,如消化道溃疡、先天性心脏病、2 型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病)等,其发病以环境因素作用为主,遗传因素的作用较小,遗传度小于 40%。还有一些病如脊柱裂、无脑儿、高血压和冠心病等的发病,遗传因素和环境因素几乎同等重要,遗传度在 50%~60% 左右。这类疾病过去在临床上常常被认为有一定的遗传素质,近年来的研究表明,实际上是多基因遗传病。

(4)发病完全取决于环境因素,与遗传无关:例如外伤、烧伤等。

上述前 3 类疾病属于遗传病。传染病虽然是有环境因素引起,但有些传染病(如结核病)具有家族和种族的易感性差异;近年来白喉和脊髓灰质炎的易感基因已被定位于人类染色体上,更说明确有遗传因素参与。这正如 1980 年诺贝尔奖获得者,美国著名分子遗传学专家 Berg 所说:“几乎所有的疾病都与遗传有关。”

二、遗传病的分类和发病率

1. 遗传病的分类 通常将遗传病按其病因分为 3 种类型:单基因遗传病、染色体病和多基因病。1990 年,美国学者 Mckusick 根据医学遗传学的新进展,提出遗传病还应包括另两种类型,体细胞遗传病和线粒体遗传病(图 1-1)。

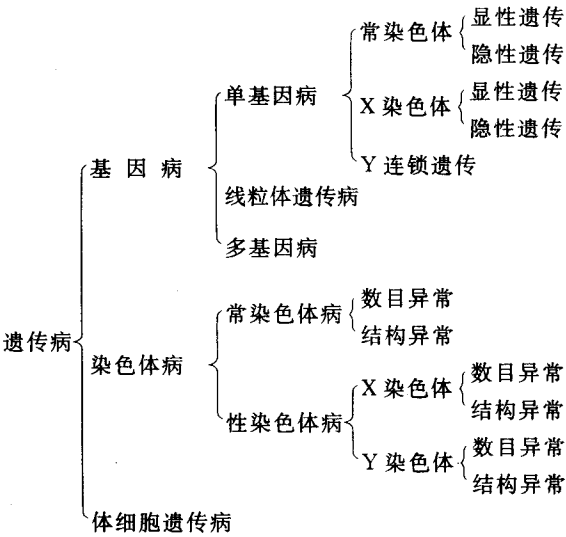


图 1-1 遗传病的分类

遗传病的种类繁多,目前除临床上按人体系统分类外,一般按照遗传物质的突变方式及传递规律进行如下分类。

单基因病是由单个基因突变所引起的疾病,呈孟德尔式遗传。染色体病是由于染色体数