

复旦大学“十五”本科教材建设项目

博
學



JICHU YIXUE XILIE

基础医学系列

医学遗传学

(第3版)

● 主编 刘雯 左伋

复旦博学·基础医学系列

复旦博学·基础医学系列

复旦博学·基础医学系列

复旦大学出版社



基础医学系列

复旦大学“十五”本科教材建设项目

医学遗传学

主编 刘 雯 左 伋

(第 3 版)

编写者 (以姓氏笔画为序)

左 伋 刘 雯 李 华
李锦燕 吴青锋 郭 锋

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/刘雯, 左伋主编. —3版. —上海: 复旦大学出版社, 2003.9
(博学·基础医学系列)
ISBN 7-309-03692-1

I. 医… II. ①刘…②左… III. 医学遗传学
IV. R394

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第055390号

医学遗传学(第3版)

刘 雯 左 伋 主编

出版发行 复旦大学出版社
上海市国权路579号 邮编:200433
86-21-65118853(发行部); 86-21-65109143(邮购)
fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

责任编辑 王伟光
装帧设计 马晓霞
总 编 辑 高若海
出 品 人 贺圣遂

印 刷 崇明裕安印刷厂
开 本 787×1092 1/16
印 张 17.25 插页2
字 数 419千
版 次 2003年9月第三版 2003年9月第一次印刷
印 数 1-3000

书 号 ISBN7-309-03692-1/R · 799
定 价 34.00元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。
版权所有 侵权必究

内 容 提 要

《医学遗传学》第3版是针对临床医学七年制和基础医学专业的教学用书，也可用于临床五年制和其他专业的教学。全书内容分为遗传学基础和临床应用两部分，从遗传学的角度系统地描述了疾病的病因、发病机制、病变过程；并应用人类遗传学的理论和方法来研究这些遗传病从亲代传至子代的特点和规律、起源和发生及其与临床医学的关系（包括诊断、治疗和预防）。同时在书中插入了一些英文原文材料，希望它有助于专业知识和专业英文的学习。

第1版 1980年 第2版 1985年 第3版 1990年 第4版 1995年 第5版 2000年 第6版 2005年 第7版 2010年 第8版 2015年 第9版 2020年 第10版 2025年

前 言

《医学遗传学》(第2版)出版至今已近5年了。这4年多来,随着分子生物学理论和技术的发展与进步,特别是人类基因组计划取得的巨大成就,医学遗传学发生了许多重大变化。2001年2月,英国《Nature》杂志和美国《Science》杂志分别发表了“公”(HGP全球协作组)、“私”(美国 Celera 公司)2家采用不同技术手段所完成的人类基因组全序列工作框架图论文,标志着现代医学的发展已逐步进入到“遗传医学”(genetic medicine)或“基因组医学”(genomic medicine)时代。人类基因组计划与制药业的结合形成的药物基因组学(pharmacogenomics),通过加速鉴定疾病相关靶点以促进药物的发现。单核苷酸多态性(SNP)被认为是疾病临床表现的遗传基础,是疾病发生的本质。研究 SNP 的意义就是使临床用药向“个体化医疗”(individualized medicine)过渡。与此同时,被誉为分子生物学的又一次“革命”的 DNA 芯片(DNA chip)技术,正处于如火如荼的研发过程之中。在彻底了解清楚人类 30 000 个左右基因(尤其是致病基因)以后,未来的医院检验室必定将 DNA 芯片技术,用于孕妇的产前诊断、新生儿的疾病和先天性缺陷筛查、就医患者的正常化验(如同血检、尿检等一样普通)。所有这些进展,使得医学遗传学已成为现代医学中发展最为迅猛的一门学科,因此根据学科发展的变化编写《医学遗传学》第3版变得更为迫切。

另一方面,我国的医学教育体制和教育观念发生了许多变化,医学生的数、理、化、生的知识水平面宽点深,对新的知识接受能力强,因此如何使《医学遗传学》真正发挥其基础医学和临床医学的桥梁作用,是我们这一次编写考虑得最多的问题。在许多章节中,我们试图先讲病例,再讨论这种或这类疾病的医学遗传学原理。但效果如何,在实际教学应怎样实现还需要进一步努力。

随着我国全球经济一体化步伐的加快,医学教育与医学临床必定要接受国内外的挑战,全外文医学教育、双语医学教育已经摆在了医学教育工作者面前。当然这不仅涉及教材问题、师资水平,也涉及学生的接受问题,因此不能一蹴而就。有鉴于此,教材在编写时插入了一些英文原文材料。在这些材料中,有些独立于书本,有些是与教材内容紧密相扣的。希望它有助于学生专业和专业英文的学习。

《医学遗传学》第2版在编排上有一些自己的特点,5年来经受了考验:得到了部分高校的认可,并选用这一教材;也有一些新编教材参考了我们的编排;还获得了上海市普通高校优秀教材三等奖(1999)。这些都增强了我们进一步编写好教材的信心。当然由于医学遗传学学科发展太快,以及教材本身的特点和编者水平有限,新版教材中一定存在不少不妥之处,敬请及时提出,以便改进。

本次教材改版得到了复旦大学教务处和复旦大学上海医学院的大力支持,谨致谢意。

刘 雯 左 俊

2003年8月

目 录

第1章 绪论	1
第一节 医学遗传学的任务和范畴	1
一、医学遗传学的研究目的及任务	1
二、医学遗传学发展简史	2
第二节 遗传病概述	2
一、遗传病的概念和特点	2
二、人类遗传病的分类	3
三、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系	5
四、遗传病在医学实践中的一些问题	6
第三节 遗传病的研究策略	7
一、单基因遗传病的研究	8
二、多基因遗传病的研究	9
三、染色体病的研究	10
第2章 人类基因	11
第一节 基因的概念	11
第二节 基因的化学本质	12
一、间接和直接证据	12
二、4种脱氧核苷酸	13
三、DNA双螺旋结构	13
第三节 人类基因和基因组的结构特点	14
一、人类基因的结构	15
二、人类基因组的结构	16
第四节 基因的生物学特性	19
一、遗传信息的储存单位	19
二、基因的自我复制	21
三、基因表达	22
四、基因表达的控制	24
第四节 人类基因组计划	26
一、人类基因组的研究内容	26

二、人类基因组计划已取得的成就	28
-----------------------	----

第3章 基因突变

第一节 诱发基因突变的因素	30
一、物理因素	31
二、化学因素	31
三、生物因素	32
第二节 基因突变的一般特性	32
第三节 基因突变的分子机制	33
一、静态突变	33
二、动态突变	36
第四节 DNA 损伤的修复	37
一、紫外线引起的 DNA 损伤的修复途径	37
二、电离辐射引起的 DNA 损伤的修复	39

第4章 单基因疾病的遗传

第一节 系谱与系谱分析法	41
第二节 常染色体显性遗传病的遗传	42
一、Huntington 舞蹈病	42
二、婚配类型与子代发病风险	44
三、常染色体完全显性遗传的特征	45
第三节 常染色体隐性遗传病的遗传	45
一、Tay-Sachs 病	46
二、婚配类型及子代发病风险	47
三、常染色体隐性遗传的遗传特征	48
第四节 X 连锁显性遗传病的遗传	49
一、抗维生素 D 佝偻病	49
二、婚配类型和子代发病风险	50
三、X 连锁显性遗传的遗传特征	50
第五节 X 连锁隐性遗传病的遗传	51
一、血友病 A	51
二、婚配类型和子代发病风险	52
三、X 连锁隐性遗传的遗传特征	53
第六节 Y 连锁遗传病的遗传	54
第七节 影响单基因遗传病分析的几个因素	54
一、表现度	54

二、外显率	55
三、拟表型	55
四、基因的多效性	55
五、遗传异质性	55
六、遗传早现	56
七、从性遗传	56
八、限性遗传	56
九、遗传印记	57
十、延迟显性	57
十一、X 染色体失活	57
十二、不完全显性遗传	57
十三、不规则显性遗传	58
十四、共显性遗传	58
十五、同一基因产生显性或隐性突变	58
第 5 章 疾病的多基因遗传	60
第一节 数量性状的多基因遗传	60
一、数量性状与质量性状	60
二、数量性状的多基因遗传	60
第二节 多基因遗传病的遗传	62
一、易患性与发病阈值	62
二、遗传度及其估算	64
三、影响多基因遗传病再发风险估计的因素	69
第三节 多基因病研究现状	72
一、关联分析	72
二、连锁分析	73
第 6 章 线粒体疾病的遗传	75
第一节 人类线粒体基因组	75
一、线粒体的遗传系统	75
二、线粒体基因组	75
三、线粒体基因的转录	76
四、线粒体 DNA 的复制	77
第二节 线粒体疾病的遗传	79
一、多质性	79
二、异质性	79

三、阈值效应	80
四、不均等的有丝分裂分离	80
五、母系遗传	80
六、高突变率	81
第7章 突变基因的群体行为	82
第一节 群体	82
一、群体的概念	82
二、不同群体遗传组成的差异性(多态性)	83
第二节 基因频率在群体中的遗传平衡	84
第三节 某些因素对遗传平衡的影响	88
一、近亲婚姻	88
二、选择	90
三、遗传漂变	92
第四节 遗传负荷	93
第五节 基因突变率的计算	93
一、直接法	93
二、间接法	93
第8章 人类染色体	96
第一节 人类染色体的基本特征	97
一、染色质和染色体	97
二、人类染色体的数目、结构和形态	98
三、性别决定及性染色体	100
第二节 染色体分组、核型与显带技术	103
一、染色体的研究方法	103
二、染色体带型	106
三、人类染色体命名国际体制	107
第9章 染色体畸变	112
第一节 染色体畸变发生的原因	112
一、化学因素	112
二、物理因素	113
三、生物因素	113
四、母亲年龄	114
第二节 染色体数目异常及其产生机制	114

一、整倍体改变	114
二、非整倍体改变	115
三、非整倍体的产生机制	116
第三节 染色体结构畸变及其产生机制	117
一、缺失	117
二、倒位	117
三、易位	118
四、重复	118
五、环状染色体	119
六、双着丝粒染色体	119
七、等臂染色体	120
八、插入	120
 第 10 章 突变基因的分子细胞生物学效应	121
第一节 基因突变导致蛋白质功能改变	121
一、突变蛋白	121
二、突变对蛋白质功能产生的效应	125
三、突变蛋白的细胞定位与病理生理发生部位	126
四、突变蛋白质分子病理学与相应疾病的临床表型之间的关系	126
第二节 基因突变引起性状改变的机制	127
一、基因突变引起酶分子的缺陷	127
二、酶缺陷通过引起代谢缺陷而使机体致病	128
三、基因突变引起非酶蛋白分子的缺陷,进而导致分子病的发生	131
 第 11 章 单基因遗传病	133
第一节 分子病	133
一、血红蛋白病	133
二、血浆蛋白病	139
三、结构蛋白缺陷病	140
四、受体蛋白病	142
五、膜转运蛋白病	143
第二节 先天性代谢病	144
一、先天性代谢缺陷的共同规律	144
二、糖代谢缺陷病	145
三、氨基酸代谢缺陷	147
四、核酸代谢缺陷	149

五、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症	149
第 12 章 多基因遗传病	151
第一节 精神分裂症	151
一、精神分裂症的临床特征	152
二、精神分裂症发生的遗传因素	152
第二节 糖尿病	153
一、糖尿病的临床特征	154
二、糖尿病发生的遗传因素	154
三、糖尿病发生的环境因素	154
第三节 哮喘	155
一、哮喘的临床特征	155
二、哮喘发生的遗传因素	155
三、哮喘发生的环境因素	155
第 13 章 线粒体疾病	157
第一节 疾病过程中的线粒体变化	157
第二节 mtDNA 突变引起的疾病	158
一、线粒体疾病的分类	159
二、主要的线粒体遗传病	160
三、其他与线粒体有关的疾病	164
第 14 章 畸变染色体引起的疾病	166
第一节 染色体病发病概况	166
一、染色体病的发生率	166
二、染色体分析的临床指征	169
第二节 常染色体病	170
一、Down 综合征	170
二、18 三体综合征	171
三、13 三体综合征	171
四、5p-综合征	172
五、微小缺失综合征	172
六、常染色体断裂综合征	173
第三节 Down 综合征	173
一、Down 综合征的发病率	173
二、Down 综合征的表型特征	174

三、Down 综合征的遗传分型	174
四、Down 综合征发生的分子机制	176
五、Down 综合征的诊断、治疗及预防	179
第四节 性染色体病	180
一、性染色体的数目异常	181
二、X 染色体的结构异常	182
三、染色体正常的性发育异常	183
第五节 染色体异常携带者	183
一、相互易位携带者	184
二、罗氏易位携带者	184
三、倒位携带者	185
第 15 章 免疫缺陷	187
第一节 新生儿溶血症与红细胞抗原遗传	187
一、新生儿溶血症	187
二、血型(红细胞抗原)的遗传	188
第二节 HLA 系统与医学	190
一、HLA 系统的结构和组成	190
二、HLA 与疾病的关联	193
三、HLA 抗原与器官移植	194
四、HLA 的 DNA 分型	195
第三节 遗传性免疫缺陷病	195
一、遗传性无丙种球蛋白血症	196
二、严重联合免疫缺陷病	196
三、腺苷脱氨酶缺乏症	196
第四节 遗传性自身免疫病	197
一、自身免疫病的分类	197
二、自身免疫病的遗传基础	198
三、几种常见自身免疫病	198
四、自身免疫病的诊疗原则	199
第 16 章 遗传在肿瘤发生中的作用	200
第一节 肿瘤发生的遗传现象	200
一、单基因遗传的肿瘤	201
二、多基因遗传的肿瘤	201
三、染色体畸变可能是肿瘤发生的原因,也可能是肿瘤发生的表现	201

四、易患肿瘤的倾向性	202
第二节 癌基因	202
一、癌基因是一类控制细胞正常生长与发育的基因	202
二、原癌基因的突变与肿瘤的发生有关	204
第三节 肿瘤抑制基因	205
一、视网膜母细胞瘤的 RB1 基因是研究较早的一个肿瘤抑制基因	205
二、p53、BRCA1 等是其他一些常见的肿瘤抑制基因	206
三、杂合性丢失与肿瘤的发生相关	208
第三节 肿瘤的多步骤发生和癌基因组解剖计划	208
第 17 章 先天畸形	210
第一节 先天畸形的临床	210
一、先天畸形的类型	210
二、先天畸形的诊断	211
三、神经管缺损	211
四、先天性心脏病	213
第二节 先天畸形的病理生理学	214
一、先天畸形的发生因素	214
二、影响致畸发生的因素	215
三、发育异常的机制	217
第三节 与先天畸形有关的发育生物学	217
一、发育过程的遗传调控现象	217
二、发育的遗传学研究方法	219
第 18 章 遗传疾病的诊断	222
第一节 遗传病的常规诊断	222
一、对已出现症状患者的诊断	222
二、携带者的检出	222
三、产前诊断	223
第二节 分子诊断	224
一、分子诊断学的发展	224
二、分子诊断的常用技术	225
三、分子诊断技术的应用	227
四、疾病分子诊断的展望	229
五、疾病分子诊断所带来的问题	230

第 19 章 遗传病的治疗	231
第一节 遗传病治疗的原则	231
一、遗传病治疗效果的评估	231
二、遗传病疗效的长期评估	231
三、杂合子和症状前患者的治疗	232
四、遗传病治疗的策略	232
第二节 传统的遗传病治疗方法	232
一、临床表型水平的治疗	232
二、代谢控制治疗遗传病	233
三、蛋白质水平治疗遗传病	235
四、调控基因的表达治疗遗传病	235
五、改善体细胞基因型治疗遗传病	236
第三节 基因治疗	237
一、基因治疗的策略	237
二、适于基因治疗的遗传病	238
三、转基因治疗的技术考虑	239
四、基因治疗的临床应用	239
五、转基因治疗的问题与危险性	240
第 20 章 遗传咨询与优生	242
第一节 遗传咨询的临床基础	242
一、一些常见的遗传咨询问题	242
二、遗传咨询的主要步骤	243
第二节 遗传病的再发风险率的估计	245
一、遗传病再发风险率的一般估计	245
二、Bayes 定理在遗传病再发风险率评估中的应用	245
第三节 遗传病的群体筛查	247
一、新生儿筛查	247
二、杂合子筛查	247
三、产前诊断	247
第四节 遗传与优生	247
一、“优生”意识由来已久	248
二、优生学发展的“误区”	248
三、遗传咨询与优生	249
四、优生和优育	249

参考文献	251
英汉医学遗传学词汇	253

第1章 绪 论

第一节 医学遗传学的任务和范畴

一、医学遗传学的研究目的及任务

随着医学科学的发展,医学家们发现在实践中所遇到的一些问题,例如某些疾病的病因、发病机制、病变过程、预防和诊治等需要用遗传学的理论和方法才能得以解决。比如为什么有高血压家族史的人更易患高血压病?第一胎生了一个有先天缺陷的婴儿,第二胎为先天缺陷的再发危险有多大,是否可以再生第二胎? Down 综合征(即先天愚型,一种由于染色体异常而引起的痴呆症)是如何发生的,它在新生儿中出现的机会为什么随母亲年龄的增大而增加?这类疾病能不能得到有效的根治?怎样才能预防这类疾病的发生而达到“健康生育”的目的……随着人口的不断增加,不少国家都采取了控制人口的措施,使人们在少生的同时更渴望得到“优生”;另一方面,原先严重威胁人类的烈性传染病已基本得到控制,更使与遗传有关的一些疾病在临床医学中处于突出地位。这些都将会使医师们在临床工作中遇到越来越多的遗传学问题。因此,在大力普及遗传学知识的同时,必须强调临床工作者学习遗传学理论和方法的重要性。

简单地说,上述这些与人类遗传密切相关的疾病称为遗传病(genetic disease)。医学遗传学(medical genetics)是用人类遗传学(human genetics)的理论和方法来研究这些遗传病从亲代传至子代的特点和规律、起源和发生、病理机制、病变过程及其与临床关系(包括诊断、治疗和预防)的一门综合性学科。也有人将侧重于遗传病的预防、诊断和治疗等内容划归临床遗传学(clinical genetics)或遗传医学(genetic medicine)的范畴,而医学遗传学则侧重于遗传病的基础研究。

前已述及,医学遗传学是以人类遗传学为基础的,它们都是以人为研究对象,这是它们的共同点。不同的是,人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度来研究人的遗传性状,例如人体形态的测量以及人种的特征,同时广泛地研究形态结构、生理功能上的变异,例如毛发的颜色、耳的形状等。在临床上,这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动,其临床意义不大。而医学遗传学往往是从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。因此,医学遗传学也可以说是一门由遗传病这一纽带把遗传学和医学结合起来的边缘学科。

Genetic Diseases to Medicine

Queried at the turn of the millennium about the relevance of genetic diseases to medicine, a primary care physician might well have replied “not in my practice.” After all, for most of its history, medical genetics has been devoted largely to the study of relatively rare single – gene or chromosomal disorders. Patients with these disorders were mostly cared for in tertiary care medical centers by specialists. But all that is changing genetics is invading the mainstream of medical practice

二、医学遗传学发展简史

Mendel 于 1865 年发表的《植物杂交实验》一文揭示了生物遗传性状的分离和自由组合规律,这是科学意义上的遗传学诞生的标志,但 Mendel 这项工作的重要价值直到 1900 年才被发现,随即,该学说就被应用于解释一些人类疾病的遗传现象。1901 年,Garrod 描述了 4 个黑尿症家系,首次提出了先天性代谢病的概念,并认为这种疾病的性状属于隐性遗传性状;1903 年 Farabee 指出短指(趾)为显性遗传性状;1908 年,Hardy、Weinberg 研究人群中基因频率的变化,提出遗传平衡定律,奠定了群体遗传学的基础;1909 年,Nilsson 研究数量性状的遗传,用多对基因的加性效应和环境因素的共同作用阐述数量性状的遗传规律。这个阶段,遗传学的理论研究得到充分的发展,但是限于当时的技术水平,这些理论的实验验证及遗传物质的微观研究还无法深入开展。

20 世纪 20~40 年代,Griffith 和 Avery 用肺炎链球菌转化实验证明了 DNA 是遗传物质,1953 年 Watson 和 Crick 研究了 DNA 的分子结构,提出了 DNA 的双螺旋模型,使人们认识了遗传物质的化学本质。随着生物化学实验技术的发展,对一些先天性代谢缺陷疾病的生化机制逐步阐明,先后发现糖原贮积病 I 型是由于缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,苯丙酮尿症是由于缺乏苯丙氨酸羟化酶,并提出了一种基因一种酶的学说。

1952 年,由于低渗制片技术的建立(徐道觉等)和使用秋水仙碱获得了更多中期细胞分裂象(蒋有兴等)后,才证实人体细胞染色体数目为 46。标志着细胞遗传学的建立,并相继发现 Down 综合征为 21 三体(Lejeune 等)、Klinefelter 综合征为 47,XXY(Jacob 和 Strong)等。在染色体显带技术出现后,更多的染色体畸变引起的疾病不断被发现和报道。

20 世纪 70 年代,限制性内切酶的使用使研究者首次能够对 DNA 进行可控的操作,而分子杂交技术的出现使 DNA 的检测水平跃上一个新的台阶,1978 年简悦威运用这两种技术实现了对镰状细胞贫血的产前基因诊断。20 世纪 80 年代出现的聚合酶链反应(PCR)技术能在体外实现 DNA 分子的快速扩增,从而使某些疾病的 DNA 检测成为临床的常规工作。

真正使医学遗传学发生革命性变化的是 20 世纪 90 年代开始的人类基因组计划。人类基因组计划的研究目标是从整体上阐明人类遗传信息的组成和表达,包括遗传图绘制、物理图构建、测序、转录图绘制和基因鉴定等方面的工作,为人类遗传多样性的研究提供基本数据,揭示上万种人类单基因异常(有临床意义的约为 5 000 种)和上百种严重危害人类健康的多基因病(例如心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等)的致病基因或疾病易感基因,建立对各种基因病新的诊治方法,从而推动整个生命科学和医学领域发展。

第二节 遗传病概述

一、遗传病的概念和特点

1. 遗传病的概念 遗传病或遗传性疾病是指其发生需要有一定的遗传基础,通过这种遗传基础,按一定的方式传于后代的疾病。应该说明,由亲代传递到后代的是遗传性疾病的遗传信息,后代按照这种遗传信息发育形成遗传疾病。因此,传递的并非是现成的疾病,而是某种疾病的发病基础。