

常见疾病检验诊断丛书

总主编 吕建新 陈晓东

出生缺陷与遗传性 疾病的检验诊断

主 编 金龙金 唐少华



人民卫生出版社

常见疾病检验诊断丛书

出生缺陷与遗传性 疾病的检验诊断

总 主 编 吕建新 陈晓东
主 审 陆永绥
主 编 金龙金 唐少华
副 主 编 林振浪 李 伟
编 者 (以姓氏笔画为序)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

出生缺陷与遗传性疾病的检验诊断/金龙金,唐少华主编.—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-20739-3

I. ①出… II. ①金…②唐… III. ①先天性畸形-新生儿疾病-诊断②新生儿疾病-遗传病-诊断 IV. ①R726.204②R722.110.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第100940号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

常见疾病检验诊断丛书

出生缺陷与遗传性疾病的检验诊断

主 编:金龙金 唐少华

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京机工印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/32 印张:13

字 数:326千字

版 次:2015年6月第1版 2015年6月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-20739-3/R·20740

定 价:48.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序 一

随着医学科学的进步和生物技术的发展，检验医学和临床实验室技术也发生了日新月异的变化。一方面，新的检验项目推陈出新、方法性能不断提高、各种自动化仪器把多种方法学有效地整合，实现了检测自动化、信息化、集成化；另一方面，检测手段不断深入，从疾病表型到基因变异，分子诊断让更多的病因变得清晰，因人而异的个体化检验为个性化医疗奠定了基础，使临床诊疗更加有的放矢，更为合理有效。因此人们越来越意识到，在大数据时代对疾病本质和过程的正确认识，在很大程度上有赖于临床实验室提供的体外诊断信息。

临床医生越来越多地依靠实验室检测结果诊断疾病、监测疗效、判断预后以及进行健康评估和疾病的风险预测。为了更好地解读体外诊断带来的大量信息和数据，临床医生迫切希望了解更多的检验医学知识，以提高诊治疾病的能力和水平。另外，现代检验面临的三大任务是：提供更多的检验项目、报告可靠的检验数据、开展必要的临床咨询。针对这三个目标，要求检验与临床加强沟通，对实验室检测结果进行“翻译”和“加工”，把检验数据转化为临床诊断信息。为了能担负起这个任务，检验医学从业人员也必须学习更多的临床医学知识。针对上述两大需求，本丛书将为临床和检验之间架起一座信息沟通的桥梁，目的是更好地应用检验项目，正确解读检验结果。因此该丛书适合各科医生、检验人员和医学生阅读或诊疗时参考。

温州医科大学检验医学院有着近 30 年的办学历史，其医学检验专业是浙江省的优势与特色学科，在国内具有较高的学术地位。在累计培养了数千名优秀检验人才的同时，也涌现出了一批学术严谨、经验丰富的专家教授。由我校吕建新、陈晓东两位教授牵头，组织我校 100 多位检验医学和临床医学同仁，编写的这套常见疾病检验诊断丛书，第 1 版发行以来深受广大读者欢迎。但近八年来，检验医学和临床医学均得到了飞速发展，丛书在第 1 版的基础上作了摒弃和更新，使之更加全面、实用。在丛书即将再版之际，我再次欣然为之作序。推荐此丛书的同时，再次向参与这项工作的全体编审人员表示衷心的感谢，也对人民卫生出版社的全程指导表示感谢。

温州医科大学校长



2015 年 4 月

序 二

常见疾病检验诊断丛书自 2007 年初第 1 版面世以来，得到临床医师和检验工作者的欢迎和好评。本丛书出版至今已近八年时间，其间，无论是检验医学还是临床医学都有了许多新的进展。为了适应这些进展，帮助临床医师和检验工作者及时了解和掌握检验诊断学的最新动态，我们决定重新修订这套丛书。历经两年，已经按计划完成修订工作。

第 2 版的编写思路，仍沿袭第 1 版面向临床和检验，以疾病为主线，较全面地介绍实验室诊断方法和临床应用，按常见疾病所属系统归类，每个疾病分为“疾病概要”和“检验诊断”两个主要部分，使临床医师根据诊治需要，较为方便地查阅到合适的检验诊断项目。

常见疾病检验诊断丛书 2007 年共出版 11 个分册。根据学科发展和分工细化的实际情况，本次增加了《出生缺陷与遗传性疾病的检验诊断》、《人兽共患病的检验诊断》和《肿瘤的检验诊断》3 个分册。虽然丛书为再次修订，但不当之处仍在所难免，请读者批评指正。

感谢人民卫生出版社的热情指导和大力支持，感谢温州医科大学及附属医院各级领导的关心帮助，感谢全体编写人员的辛勤劳动，感谢本丛书编写总秘书王忠永同志在再版期间的沟

通联络、图文编辑等工作，感谢被引用的参考书和参考文献的作者。由于工作调动或年龄等原因，第1版编写者中有一部分同志没有参加第2版的修订，但他们在第1版中所作的贡献和影响仍在，在此再次表示感谢。

吕建新 陈晓东

2015年4月

前 言

出生缺陷和遗传性疾病是全身性疾病，它涉及临床多个学科，其诊断、治疗和预防主要依靠临床体征、影像学检查和实验室检查。随着分子诊断学、细胞生物学和生物化学等技术的不断深入，使得检验医学飞速发展，从而涌现出许多新技术和新项目。各科室临床医师都感到加强临床与实验室之间的沟通非常必要。为了方便临床医师在对出生缺陷和遗传性疾病诊疗工作中，合理选择检验项目并正确地理解实验结果，更好地为患者服务，我们在本次常见疾病检验诊断丛书修订中增加《出生缺陷与遗传性疾病的检验诊断》分册，适应临床需求。

本书由十二章组成，面向临床，以疾病为主线，从“遗传学和发病机制”和“临床表现”入手简要介绍疾病概述的同时较全面的介绍检验诊断方法和临床应用。实验室方法是按照遵循经典性、实用经典性、兼顾前沿性的原则开展叙述。考虑到方法学和临床应用的差别，检验方法按照“常规项目”、“分子遗传检验”和“其他检验”进行归类。常规项目是指通用、常用的项目；分子遗传检验是指对该种疾病有较强针对性和诊断意义的检查项目；其他检验是指不太常用但是对该病诊断有特殊意义的项目。根据国内外的最新进展和临床动态，介绍了出生缺陷和遗传性疾病诊断中应用的新方法。许多检查项目会重

前 言

复出现在多种疾病的介绍中，为了避免重复，我们仅选择在第一次出现时详细介绍，其他章节只介绍在本疾病的临床应用。本书不拘泥于教科书的格局，力求贯彻理论联系实际的原则，尤其偏重于实用。本书内容新颖，有很强的临床指导意义，适用于各级医疗机构不同层次的医务人员在临床工作中参阅。

本书能够顺利出版，感谢温州医科大学检验医学院、生命科学学院、温州市中心医院产前诊断中心和温州医科大学附属第二医院新生儿科、皮肤科及实验诊断中心的全体工作人员；感谢所有编者及其家人，是他们的无私奉献和辛勤汗水成就了本书；感谢郑九嘉、洪丹、高应龙、张豪、魏佳、陈思、杨蒙洁、王平、陈韵颖、缪霜、骆慧盈同志参加了部分工作。同时感谢本书引用的参考文献作者。

由于编者水平有限、编写时间仓促，本书难免有疏漏、不足之处，望广大读者批评指正。编者将在实践中不断总结，修订完善。

金龙金 唐少华

2015年4月

目 录

第一章 染色体疾病	1
第一节 21 三体综合征	1
第二节 13 三体综合征	12
第三节 18 三体综合征	15
第四节 Turner 综合征	18
第五节 Klinefelter 综合征	21
第六节 XYY 综合征	24
第七节 XXX 综合征	27
第八节 微小缺失综合征	29
第九节 染色体疾病的产前筛查	49
第二章 微生物感染与先天畸形的检验诊断	56
第一节 弓形虫感染与先天畸形	56
第二节 风疹病毒感染与先天畸形	62
第三节 巨细胞病毒感染与先天畸形	67
第四节 单纯疱疹病毒感染与先天畸形	71
第五节 梅毒螺旋体感染与先天畸形	76
第三章 遗传性代谢病的检验诊断	80
第一节 苯丙酮尿症	80
第二节 精氨酸血症	84
第三节 甲基丙二酸血症	86
第四节 丙酸血症	90
第五节 同型胱氨酸尿症	92

第六节 半乳糖血症	95
第七节 黏多糖贮积症	99
第八节 糖原贮积症	103
第九节 Tay-Sachs 病	108
第十节 Lesch-Nyhan 综合征	110
第十一节 Niemann-Pick 病	115
第十二节 Gaucher 病	120
第十三节 腺苷脱氨酶缺乏症	125
第十四节 肝豆状核变性	129
第十五节 家族性高胆固醇血症	134
第十六节 遗传性代谢病的产前筛查	137
第四章 血液系统疾病的检验诊断	141
第一节 血红蛋白病	141
第二节 血友病	153
第三节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	161
第四节 遗传性球形红细胞增多症	165
第五节 丙酮酸激酶缺乏症	170
第六节 地中海贫血的产前筛查	173
第五章 神经、肌肉组织疾病的检验诊断	180
第一节 假肥大型肌营养不良	180
第二节 脊髓性肌萎缩	188
第三节 脆性 X 综合征	193
第四节 腓骨肌萎缩症	201
第五节 遗传性共济失调	206
第六节 脑白质发育不全	211
第七节 亨廷顿舞蹈症	216
第八节 线粒体肌病和线粒体脑肌病	220
第六章 骨骼、结缔组织疾病的检验诊断	227
第一节 颅缝早闭综合征	227

第二节	侏儒综合征	234
第三节	成骨不全病	251
第四节	马方综合征	255
第七章	生殖泌尿系统疾病的检验诊断	260
第一节	两性畸形	260
第二节	无精子症	278
第三节	多囊肾	282
第四节	Alport 综合征	288
第八章	眼、耳疾病的检验诊断	295
第一节	视网膜色素变性	295
第二节	Lowe 综合征	299
第三节	Leber 遗传性视神经病变	303
第四节	遗传性耳聋	306
第九章	免疫缺陷病的检验诊断	309
第一节	X 连锁重症联合免疫缺陷病	310
第二节	胸腺发育不全症	323
第三节	性连锁无丙种球蛋白血症	331
第四节	共济失调毛细血管扩张症	336
第十章	内分泌系统疾病的检验诊断	342
第一节	特殊类型糖尿病	342
第二节	先天性甲状腺功能减低症	349
第三节	家族性非自身免疫性甲状腺功能亢进症	354
第四节	遗传性尿崩症	358
第十一章	遗传性肿瘤的检验诊断	364
第一节	遗传性视网膜母细胞瘤	364
第二节	Wilms 瘤	369
第三节	遗传性大肠癌	374
第四节	遗传性乳腺癌	382
第十二章	遗传性皮肤病的检验诊断	389

目 录

第一节	大疱性表皮松解症·····	389
第二节	寻常型银屑病·····	391
第三节	鱼鳞病·····	397
第四节	白化病·····	401
参考文献	·····	403

第一章

染色体疾病

染色体数目或结构异常所致的疾病称染色体病，前者是细胞分裂时染色体不分离或丢失所致结果，后者是染色体断裂和变位重接的产物。染色体畸变是染色体病形成的根本原因。目前已发现的染色体畸变上万种，染色体病综合征 100 余种，几乎涉及每一号染色体的长、短臂，甚至每一个区和带。随着染色体显带技术和细胞分子技术的发展，许多新发的染色体异常综合征被认识和诊断，且较好地用于出生缺陷的预防。本章重点介绍产前诊断中最常见的染色体数目异常疾病和常见微小缺失综合征。

第一节 21 三体综合征

一、疾病概述

21 三体综合征 (trisomy 21 syndrome) 又称先天愚型、Down 综合征 (唐氏综合征)，1866 年英国医师 Langdon Down 首先描述了该疾病，相隔近一世纪后法国细胞遗传学家 Lejeune 发现此病病因是多了一条 21 号染色体。该综合征是最早被发现的染色体病，也是产前遗传诊断中最常见的一种。我国习惯上用“先天愚型”来描述此病。该病在新生儿中的发病率为 $1/800 \sim 1/600$ ，受本病累及的胎儿死亡率较高，实际上活产的 21 三体综合征胎儿只占全部 21 三体妊娠胎儿的

20%~25%。

【遗传学和发病机制】 21 三体综合征的病因是由于人体细胞多了一条 21 号染色体，由于每一条 21 号染色体都载有同样的基因，多余的 21 号染色体破坏了基因的平衡状态，妨碍机体发育，造成机体形态、功能异常，表现出相应的临床症状。

根据患者核型组成不同，21 三体可分为单纯 21 三体型、易位型、嵌合型和其他型四种。

1. 单纯 21 三体型 约 92.5% 的先天愚型患者属于单纯 21 三体型，主要原因是生殖细胞分裂时 21 号染色体发生不分离，形成异常配子 (24, X 或 24, Y)。这种异常配子与正常配子 (23, X 或 23, Y) 受精将产生此种类型的患者。额外的 21 号染色体源于母亲的占 90%，其中 75% 源于第一次减数分裂染色体不分离，25% 源于第二次减数分裂染色体不分离；源于父亲的占 10%，其中 50% 源于第一次减数分裂染色体不分离，50% 源于第二次减数分裂染色体不分离。目前认为 21 号染色体减数分裂不分离主要是因为 21 号染色单体之间重组缺乏或降低，另外 DNA 低甲基化与减数分裂不分离的关系也相当密切。生过此型患儿的父母再生同类患儿的风险明显增大，风险率为 1%~2%，说明有些女性的染色体不分离率比其他同龄女性高。

已证实 21 三体综合征发病率与母亲生育年龄有密切相关性，21 三体综合征胎儿的风险随着孕妇年龄的增加而升高，年龄在 35 周岁以上的孕妇生育患儿的风险升高更加明显，见表 1-1。到目前为止，还没有足够的证据证明 21 三体综合征发生与父亲年龄有关。

表 1-1 Down 综合征发病风险与母亲生育年龄的相关性

母亲年龄 (岁)	20	25	30	35	38	40	42	45
后代患唐氏综合征风险	1/1400	1/1100	1/1000	1/350	1/175	1/100	1/65	1/25

2. 易位型 易位型的先天愚型约占 5%，核型为 46, XX (XY), der [Dq (Gq)/21q], +21。新增的 21 号染色体并非独立存在，而是罗伯逊易位转移至 D 或 G 组染色体上，D/G 易位约占 54%，其中以 14/21 易位最为常见，核型为 46, XX (XY), der (14; 21), +21；G/G 易位约占 46%，以 21/21 易位为多见，核型为 46, XX (XY), der (21; 21), +21。Dq/21q 的易位型先天愚型中有 55% 是新发易位所致，45% 是由平衡易位携带者的双亲之一遗传所致。而 Gq/21q 的易位型，新发易位占 96%，仅有 4% 为易位携带者遗传。易位型先天愚型产生的原因有两个：其一是双亲之一在形成配子前生殖细胞发生了 D (G)/21 易位；其二是患者的双亲之一为 D (G)/21 平衡易位携带者。在 14/21 这种易位类型中，无论是新发易位个体，还是平衡易位携带者，在产生生殖细胞时，经减数分裂可产生 6 种配子，与正常配子结合后，理论上能产生 6 种核型的后代。其中只有 1/6 为正常个体，1/6 为平衡易位携带者，1/6 为易位型先天愚型，其余三种核型为 14 三体、14 单体和 21 单体的胚胎常因活力低而自然流产或死胎。因此，所生子女中约 1/3 正常，1/3 为平衡易位携带者，1/3 为易位型先天愚型。

如果双亲之一是 13/21、15/21、21/22 易位型携带者，其子女情况与 14/21 易位类型相似。如果双亲之一是 21/21 易位型携带者，即 45, XX (XY), der (21; 21)，则其所产生的配子 1/2 为少一条 21 号染色体 (22, -21)，另 1/2 为多一条 21 号染色体 (24, +21)。受精后产生 21 单体或 21 三体合子，21 单体者在妊娠过程中流产，故活婴均为 21/21 易位型先天愚型，即 46, XX (XY), der (21; 21), +21，后代 100% 受累。

3. 嵌合体型 较少见，约 2.5% 的先天愚型患者属于此类

型。患者的核型为 47, XX (XY), +21/46, XX (XY)。其发生原因是正常受精卵在胚胎发育早期卵裂时的有丝分裂过程中 21 号染色体不分离所致, 结果产生 45/46/47 细胞系的嵌合体。由于 45, -21 的细胞易被选择性淘汰, 故患者常表现为 46/47 细胞系的嵌合体。患者临床表型视嵌合体水平不同相差悬殊, 若不分离发生越早, 47, +21 细胞的比例较大时, 临床症状相对较严重; 若不分离发生越晚, 47, +21 细胞的比例较小时, 则临床症状较轻。总体而言, 该类患者的临床症状多数不如单纯 21 三体型典型。

4. 其他型 其他型罕见, 对多例 Down 综合征患者分析结果表明 21 号染色体长臂上有一小片段重复, 即 21q22.2, 与部分 Down 综合表型有关, 估计含有 50~100 个基因, 相关致病基因与主要临床表型见表 1-2。

表 1-2 21 三体综合征主要临床表型特征相关致病基因

基因或区域	临床特征
D21S55	智力障碍、身材矮小、肌张力下降、关节松弛、鼻梁扁平、舌外伸、腭弓高、窄腭、耳廓畸形、手掌宽且短、第五指短且弯、足第 1 与第 2 趾间距宽
D21S55-MX1	眼裂斜、内眦赘皮、Brushfield 斑-虹膜周围小白斑、通贯手、指纹尺箕和小鱼际肌无侧环
DSCAM、ADNP 和 DSCR1	智力发育迟缓
COL6A1/2 和 KCNE-2	先天性心脏缺陷
D21S65-D21S55 和 D21S19-D21S219/D21S220	白血病
D21S335-D21S337	肌张力低下