



国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

“十二五”国家重点图书
出版规划项目

Clinical Genetics

临床遗传学

主编

贺林 马端 段涛

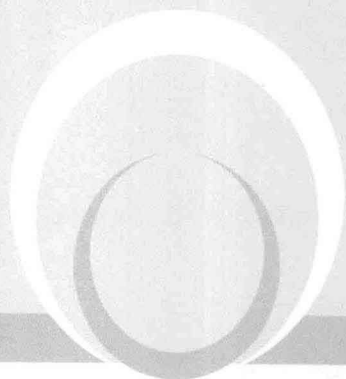


上海科学技术出版社



国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

“十二五”国家重点图书
出版规划项目



临床遗传学

主编

贺林 马端 段涛

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床遗传学/贺林,马端,段涛主编. —上海:

上海科学技术出版社,2013.5

ISBN 978-7-5478-1723-0

I. ①临… II. ①贺… ②马… ③段… III. ①医学遗传学 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 066424 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

南京展望文化发展有限公司排版

上海中华商务联合印刷有限公司印刷

开本 889×1194 1/16 印张:47.75 插页 4

字数:1200 千字

2013 年 5 月第 1 版 2013 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-1723-0/R·569

定价:298.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换

内容 提要

全书包括 17 章。第一章至第三章包括遗传学的基本知识、遗传病常用诊断技术、染色体疾病。第四章至第十七章包括运动系统,呼吸系统,消化系统,心血管系统,血液系统,神经精神系统,泌尿系统,内分泌系统及眼、耳、口腔、皮肤遗传性疾病;性发育异常;遗传代谢性疾病。

本书对每种疾病的描述包含以下内容:疾病发现和发展史、病因和遗传方式、发病机制和病理变化、临床表现、诊断及标准、治疗或干预方式。本书最大的特点是尽可能地介绍了疾病的遗传学病因和可能的遗传学诊断方法,有助于提高医务工作者对疾病病因的认识。

本书主编包括贺林院士(遗传学)、马端教授(医学遗传学与分子细胞生物学)和段涛教授(妇产科学),编委大多为各专业领域的领军人物,具有较高的权威性。

本书读者对象包括妇产科、儿科、外科、内科、肿瘤科、预防医学、临床检验科的医务人员及基础医学的研究人员。

编写 人员

主 编

贺 林 马 端 段 涛

副主编

王 欣

编 委

贺 林

中国科学院院士 上海交通大学 Bio-X 研究院和复旦大学生物医学研究院 教授

马 端

复旦大学上海医学院 教授

段 涛

同济大学附属上海第一妇婴保健院 教授

王 欣

山东大学附属省立医院 教授

黄国英

复旦大学附属儿科医院 教授

徐 虹

复旦大学附属儿科医院 教授

孙树汉

第二军医大学基础部 教授

李笑天

复旦大学附属妇产科医院 教授

郑家伟

上海交通大学附属第九人民医院 教授

李益明

复旦大学附属华山医院 教授

莫晓芬

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 教授

项蕾红

复旦大学附属华山医院 教授

罗飞宏

复旦大学附属儿科医院 教授

贺 光

上海交通大学 Bio-X 研究院 研究员

邢清河

复旦大学生物医学研究院 研究员

张天宇

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 教授

石昭泉

第二军医大学附属长征医院 副教授

王慧君

复旦大学附属儿科医院 副研究员

李 季

山东大学齐鲁医院 博士

刘丽梅

上海交通大学附属第六人民医院 教授

Yanjun Liu

Charles R. Drew University of Medicine and Science, USA 教授

编写人员

(按姓氏笔画为序)

于志强	马 竞	马 端	马晓静	王 芳	王 欣	王 艳	王 鑫	王宜春
王振宇	王慧君	支涤静	石昭泉	石碗如	乐琦骅	邢清和	朴明子	曲歌平
刘 芳	刘 艳	刘 涛	刘小倩	刘丽梅	刘彦霞	刘晓琴	齐春华	汤小山
孙 畅	孙树汉	麦尔哈巴·肖开提			杨 琳	杨叶虹	李 季	李国民
李笑天	李益明	李儒芝	严卫丽	吴 晞	吴 瑶	吴新华	何 敏	汪希鹏
张 烁	张 婷	张 璟	张 毅	张天宇	陆 忠	陆 炜	陈雪莉	林 容
苗 青	郁凯明	罗飞宏	金 蕾	周佳奇	郑枫芸	郑家伟	郑章乾	单 晶
单秀梅	泮思林	项蕾红	赵诸慧	赵趣鸣	赵黎明	荣先芳	段 涛	贺 光
贺 林	莫晓芬	钱璐璐	徐 呈	徐 虹	郭婷婷	高 燕	唐 昊	黄国英
黄金凤	龚 伟	龚一女	章森滢	章意亮	梁雪村	臧远胜	裴 舟	熊诗诣
缪华茂	薛 赓	Yanjun Liu						

学术秘书

熊诗诣

前言

人类疾病与遗传和环境有关。任何遗传物质异常所导致的疾病均可称为遗传性疾病,主要包括:单基因疾病、多基因疾病、染色体疾病和线粒体疾病。

单基因遗传病是由于某个基因的序列发生变化或突变,导致了编码的蛋白质数量减少或结构异常,从而无法行使维持生命活动的功能。目前已发现 6 000 多种单基因疾病,每 200 个新生儿中大约会出现 1 例单基因疾病患儿。相对常见的单基因疾病有遗传性耳聋、珠蛋白生成障碍性贫血(地中海贫血)、血友病、苯丙酮尿症、镰状细胞性贫血、葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症、囊性纤维化、马方综合征、亨廷顿病、遗传性血色沉着病等。单基因疾病的遗传模式主要包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传。

多基因疾病又称复杂性疾病,是由于多个基因异常与环境相互作用后联合所致。正因为如此,多基因疾病比单基因疾病和染色体疾病更加难以分析。如乳腺癌的多个遗传易感基因分别位于 6、11、13、14、15、17 和 22 号染色体。此外,许多常见的慢性病也属于多基因病,如先天性心脏病、冠心病、高血压、早老性痴呆、关节炎、糖尿病、肿瘤和肥胖等。多基因遗传还决定了某些生理特征,如指纹、身高、虹膜颜色和皮肤颜色等。

染色体位于细胞核,由 DNA 和蛋白质组成,是遗传物质的携带者。染色体数目的异常或结构的畸变均可引起疾病,甚至是非常严重的疾病,许多染色体疾病可以引起胚胎死亡。以往学者比较关注整条染色体的异常,如 21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征、Turner 综合征(45,X)和 Klinefelter 综合征(47,XXY)等。随着芯片技术和测序技术的快速发展,局部染色体的重复、缺失、倒位和易位与疾病的关系越来越多地被发现,是许多临床综合征的遗传学病因。

线粒体是独立于核基因组之外的亚细胞结构,具有自己的基因组,称为线粒体

基因组。线粒体基因组发生突变或异常,可以引起人体几乎所有组织器官发生疾病,比较常见的有线粒体耳聋、氨基糖苷类抗生素敏感性耳聋、线粒体糖尿病、线粒体肌病和进行性眼外肌麻痹等。

遗传因素在疾病发生中的重要地位与我国医疗系统对遗传学不够重视形成了强烈的反差。迄今为止,我国既没有医学遗传学科,更没有医学遗传咨询师。绝大多数医院,包括三甲医院,都没有或无法进行遗传学病因筛查和诊断。原因在于我国对所有的临床检测全部实行产品许可证制,即只有所谓的三证齐全(经营许可证、生产许可证和产品注册证)的检测试剂盒和检测设备,才可以在医院使用。在西方国家,采用的是实验室认可制度。一旦从事遗传检测的实验室得到认可,就可以做任何有价值的基因和染色体检测。

在我国医疗系统尚未建立完善的医学遗传学体制之前,我们能够做的是尽可能地普及医学遗传学知识,为未来做理论上的储备。为此,我们组织了一批具有丰富医学遗传学和临床实践经验的专家,选择了各个系统一些有代表性的疾病,着重介绍它们的遗传学病因、发病机制、临床表现、实验室诊断和治疗方法。虽然可能挂一漏万,但我们仍然希望本书的出版对促进我国临床遗传学学科体系的构建,推动基因诊断成为预测医学的有力手段,为临床遗传学的发展尽绵薄之力。

由于水平所限,所选疾病及所做的介绍难以尽如人意。期待医学界同行不吝赐教,以便再版时做得更好。

编 者

2013 年 4 月

目录

第 一 章	遗传学的基本知识	1
第一节	孟德尔遗传	2
第二节	非孟德尔遗传	10
第 二 章	遗传病常用诊断技术	19
第一节	基因诊断	20
第二节	染色体疾病的诊断	26
第三节	蛋白质诊断	29
第四节	代谢产物诊断	36
第 三 章	染色体疾病	41
第一节	唐氏综合征	43
第二节	21q 缺失综合征	49
第三节	18 三体综合征	51
第四节	18q 缺失综合征	54
第五节	13 三体综合征	55
第六节	猫叫综合征	57
第七节	4p-综合征和 4p+综合征	59
第八节	特纳综合征	61
第九节	克氏综合征	64
	附录一 XXY 女性的表型及病因	76

附录二	Barr 小体检测法	76
第十节	XXX 综合征	77
第十一节	XYY 综合征	83
第十二节	脆性 X 综合征	89
第 四 章	运动系统遗传性疾病	109
第一节	先天性髋脱位	110
第二节	先天性斜颈	116
	先天性肌性斜颈	117
	先天性骨性斜颈	118
第三节	先天性颅骨畸形	120
第四节	软骨发育不全	124
第五节	多发性骨骺发育不良	127
第六节	石骨症	129
第七节	进行性骨化性肌炎	134
第八节	先天性肌强直	138
第九节	重症肌无力	141
第十节	遗传性周期性共济失调	147
第十一节	下颌-面骨发育异常	151
第十二节	先天性锁颅骨发育不全	153
第 五 章	呼吸系统遗传性疾病	157
第一节	支气管哮喘	158
第二节	气管、支气管巨大症	171
第三节	气管、支气管软化症	174
第四节	纤毛不动综合征	177
第五节	特发性致纤维化肺泡炎	181
第六节	肺泡微石症	187
第七节	囊性纤维化	190
第八节	肺泡蛋白沉积症	195
第九节	弯刀综合征	203
第十节	家族性自发性气胸	206

第 六 章 消化系统遗传性疾病 211

第一节	消化性溃疡	212
第二节	先天性巨结肠	215
第三节	多发性家族性息肉病	218
第四节	色素沉着肠道息肉综合征	221
第五节	$\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症	225
第六节	遗传性慢性胰腺炎	228
第七节	Lynch 综合征	233

第 七 章 心血管系统遗传性疾病 239

第一节	先天性心脏病的遗传相关因素	240
第二节	房间隔缺损	250
第三节	室间隔缺损	254
第四节	动脉导管未闭	258
第五节	肺动脉狭窄	261
第六节	法洛四联症	264
第七节	完全性大动脉转位	268
第八节	肺动脉闭锁	271
第九节	主动脉瓣上狭窄	275
第十节	先天性肺动静脉瘘	278
第十一节	家族性二尖瓣脱垂	280
第十二节	心内膜弹力纤维增生症	282
第十三节	心肌病	286
	肥厚性心肌病	287
	致心律失常性右心室心肌病	291
	扩张型心肌病	294
	心肌致密化不全	300
第十四节	家族性高脂蛋白血症	304
	I 型家族性高脂蛋白血症	306
	II 型家族性高脂蛋白血症	309
	III 型家族性高脂蛋白血症	314

	IV型家族性高脂蛋白血症	317
	V型家族性高脂蛋白血症	317
第十五节	心手综合征	320
第 八 章	血液系统遗传性疾病	325
第一节	先天性红细胞生成异常性贫血	326
	先天性红细胞生成异常性贫血Ⅰ型	327
	先天性红细胞生成异常性贫血Ⅱ型	328
	先天性红细胞生成异常性贫血Ⅲ型	329
	先天性红细胞生成异常性贫血的其他类型	329
第二节	遗传性球形红细胞增多症	330
第三节	遗传性椭圆形红细胞增多症	333
第四节	重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血	336
第五节	巨大血小板综合征	339
第六节	血小板功能缺陷	343
	血小板无力症	344
	血小板颗粒缺陷性疾病	347
	血小板Ⅲ因子异常(血小板病)	348
第七节	血友病	349
	血友病 A	349
	血友病 B	356
	遗传性因子 XI 缺乏症	359
第八节	再生障碍性贫血	360
第九节	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	364
第十节	X连锁低 γ 球蛋白血症	370
第 九 章	神经精神系统遗传性疾病	373
第一节	神经管畸形	374
第二节	小头畸形	376
第三节	脑积水	378
第四节	癫痫	382

第五节	帕金森病	385
第六节	阿尔茨海默病	389
第七节	遗传性共济失调	393
第八节	亨廷顿病	396
第九节	结节性硬化症	399
第十节	神经纤维瘤病	402
第十一节	精神分裂症	405
第十二节	儿童孤独症	409

第 十 章 泌尿系统遗传性疾病 415

第一节	多囊肾	417
	常染色体显性遗传多囊肾	417
	常染色体隐性遗传多囊肾	423
第二节	Alport 综合征	427
第三节	先天性肾病综合征	433
第四节	肾性尿崩症	437
第五节	眼-脑-肾综合征	441
第六节	甲髌综合征	444
第七节	Fabry 病	447
第八节	尿道下裂	450

第十一章 性发育异常 455

第一节	21-羟化酶缺陷症	457
第二节	11 β -羟化酶缺陷症	461
第三节	雄激素不敏感综合征	463
第四节	5 α -还原酶缺陷症	466
第五节	睾酮合成酶缺陷症	468
	StAR 缺陷症	468
	3 β -脱氢酶缺陷症	469
	17 β -脱氢酶缺陷症	469
	CYP17 缺陷症	470

第六节	睾丸间质细胞发育不全	471
第七节	Turner 综合征	472
第八节	单纯性性腺发育不全	476
第九节	45,X/46,XY 综合征	477
第十节	卵睾型性发育异常	478

第十二章 内分泌系统遗传性疾病 481

第一节	糖尿病	482
第二节	多发性内分泌腺瘤综合征	489
第三节	Carney 综合征	492
第四节	特发性低促性腺激素性性腺功能减退症	495
第五节	垂体性侏儒症	501
第六节	尿崩症	507
第七节	散发性克汀病	513
第八节	先天性肾上腺皮质增生症	520

第十三章 遗传代谢性疾病 525

第一节	枫糖尿症	526
第二节	甲基丙二酸血症	532
第三节	丙酸血症	535
第四节	高氨血症和尿素循环障碍	538
第五节	低磷性佝偻病	543
第六节	糖原累积病	547
	I 型糖原累积病	547
	II 型糖原累积病	549
	III 型糖原累积病	550
	IV 型糖原累积病	551
	V 型糖原累积病	553
	VI 型糖原累积病	553
	VII 型糖原累积病	554
	IX 型糖原累积病	555

	XI型糖原累积病	556
	O型糖原累积病	556
第七节	肝豆状核变性	557
第八节	尼曼-匹克病	563
第九节	戈谢病	566
第十节	家族性高胆固醇血症	568
第十一节	家族性混合型高脂血症	571
第十二节	黑酸尿症	574
第十三节	白化病	577
第十四节	苯丙酮尿症	581
第十四章	眼遗传性疾病	585
第一节	先天性角膜异常	586
第二节	先天性白内障	589
第三节	先天性青光眼	593
第四节	先天性无虹膜	597
第五节	视网膜母细胞瘤	600
第六节	先天性眼球震颤	604
第七节	近视	607
第八节	夜盲	614
第九节	全色盲与红绿色盲	617
第十五章	耳遗传性疾病	623
第一节	先天性小耳畸形	624
第二节	先天性耳前瘘管	629
第三节	第一鳃裂瘘管	630
第四节	第二、第三鳃裂瘘管及囊肿	631
第五节	遗传性感音神经性耳聋	635
	遗传性非综合征型耳聋	636
	遗传性综合征型耳聋	643

第十六章	口腔遗传性疾病	651
第一节	唇裂	652
第二节	腭裂	656
第三节	地图舌	659
第四节	沟纹舌	661
第十七章	皮肤遗传性疾病	665
第一节	遗传性鱼鳞病	666
	寻常性鱼鳞病	666
	非大疱性先天性鱼鳞病样红皮病	669
	先天性层板状鱼鳞病	672
	大疱性先天性鱼鳞病样红皮病	674
第二节	银屑病	676
第三节	疣状肢端角化症	683
第四节	弥漫性掌跖角化	684
第五节	残毁性掌跖角化	687
第六节	遗传性毛发红糠疹	689
第七节	单纯性大疱性表皮松解症	691
第八节	营养不良型大疱性表皮松解症	703
第九节	交界型大疱表皮松解症	709
第十节	无汗性外胚层发育不良	720
第十一节	有汗性外胚层发育不良	724
第十二节	色素失禁症	726
第十三节	先天性皮肤异色病	730
第十四节	着色性干皮病	733
第十五节	先天性全身多毛症	741
第十六节	皮肤松弛症	743

第一节 孟德尔遗传

一、孟德尔定律及临床应用

有文字记载的人类几千年历史显示,人类在从狩猎和采集植物果腹向着畜牧和种植过渡的史前时期,已发生了有意或无意的对生物性状的选择,认识到生物性状特征具有遗传和变异现象。国内外的许多先贤都曾对生物遗传和变异的原因提出过种种假说,可是都被以后所发现的事实证明为猜想和臆测。真正科学、系统的生物遗传和变异研究是由遗传学家孟德尔(Gregor Johann Mendel, 1822~1884)于19世纪60年代开创的。孟德尔是奥地利的天主教神甫,1856~1865年在其修道院的花园内进行了一系列卓有成效的豌豆杂交实验,经过缜密的计算和推理,提出了划时代意义的独特见解,并于1866年发表了他的研究论文《植物杂交实验》。他在这篇论文中首次提出了分离定律(law of segregation)和自由组合定律(law of independent assortment)。遗憾的是,这一重要理论当时并未引起足够的重视,整个科学界对此保持沉默,谁也没有认识到在孟德尔的论文中蕴藏着一个划时代的发现。直到1900年,荷兰的德弗里斯(H. de Vries, 1848~1935)、德国的科伦斯(C. E. Correns, 1864~1933)和奥地利的切尔马克(E. von Tschermak, 1872~1962)均通过自己的独立实验证实了孟德尔研究结论的正确性,从这一年孟德尔定律被重新发现开始,生物遗传研究才进入到一个崭新的新纪元。10年后的1910年,美国遗传

学家摩尔根(Thomas Hunt Morgan, 1866~1945)在大量遗传学实验的基础上提出了连锁和交换定律(law of linkage and crossover),它和孟德尔的分离定律及自由组合定律并称为遗传学的三大定律,在生物界具有普遍性,共同奠定了现代遗传学的基础。

(一) 分离定律

是指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的同源染色体中的一条;位于同源染色体上的等位基因也随之分离,每个生殖细胞只含有两个等位基因中的一个;对于亲代,其某一遗传性状在子代中有分离的现象。

孟德尔选用豌豆的花色、种子形状、子叶颜色、豆荚形状、未成熟豆荚颜色、花朵着生部位、株高等具有明显差别的7对相对性状进行了观察分析,并以具有不同性状的品种作为亲本进行豌豆杂交实验,实验结果显示,子一代(first filial generation, F₁)所有植株只表现亲本的显性性状,F₁自交产生的子二代(second filial generation, F₂)的一部分植株表现亲本的显性性状,其余植株则表现亲本的隐性性状,并且在F₂群体中显性性状个体和隐性性状个体的比例约为3:1,测交后代分离比约为1:1。在此基础上,孟德尔经过严密的推理提出了分离定律。

分离定律的意义在于它在生物界具有普遍性,