

(第二版)

医学 遗传学纲要



哈尔滨医科大学

李 璞

刘权章

田瑞符

编

人民卫生出版社

80614

医学遗传学纲要

哈尔滨医科大学

李璞 刘权章 田瑞符 编

C0146410



人民卫生出版社

3282/12

医学遗传学纲要

李璞 刘权章 田瑞符 编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺排版厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 17.5印张 393千字

1980年1月第1版 1989年6月第2版第4次印刷

印数: 66,001—68,130

ISBN 7-117-00318-9/R·319 定价: 15.65元

〔科技新书目192—162〕

序

近年来,医学遗传学发展迅速,不仅建立了许多新的分支,如临床细胞遗传学、药物遗传学、免疫遗传学、肿瘤遗传学等,而且在一些遗传病的临床诊断和治疗方面,也出现了重要的突破,如产前诊断、酶的替代、饮食治疗和基因治疗等。因此,它已日益成为医学中的一个重要的分科。由于国内还缺少全面介绍这个领域知识的书籍。我们按照几年来实际工作的经验和在各临床科室进行讲座的讲稿,编写成这本书。这本书是为临床医生参考所用。本书内容分三部分:第一部分为遗传病的基本知识,包括遗传的物质基础,遗传病的传递方式,遗传病的发病原理,以及影响群体中遗传病发病率的因素,目的是为临床医生提供有关遗传病的基本知识。第二部分为遗传病的临床,包括遗传病的检出、判定与诊断,一些常见的遗传病临床特征概述,遗传病的防治和遗传咨询,目的是使临床医生在此基础上能对常见的遗传病做出正确处理。第三部分为临床实践中的一些遗传问题,包括药物反应、免疫、肿瘤、辐射、环境污染等与遗传的关系,目的是当临床医生遇到这些问题时,能有必要的遗传学概念。附录中包括人类染色体标本制作和分析技术、遗传病和胎儿性别的产前诊断技术等,供从事这方面工作的同志参考。

本书在编写过程中,中国科学院遗传研究所汪安琦、周宪庭同志,中国医学科学院儿科研究所薛沁冰同志,肿瘤研究所吴旻同志,北京医学院儿科秦振庭同志,皮肤科王光超同志,北京市眼科研究所张晓楼同志,北京市儿童医院雷文琦同志,妇产医院郎雪宝同志,上海第一医学院许由恩同志、王菊华同志,上海第二医学院兰锡纯、陈瑞冠、陈仁彪同志,复旦大学遗传研究所刘祖洞同志,上海江湾医院内科邱维勤同志,天津市二防所龚新顺同志,中山医学院杜传书同志,湖南医学院卢惠霖同志,哈尔滨医科大学景崇德、洪宝源、刘云亭、富娴寿、于淞、李绍贤、洪松涛同志等提供了宝贵资料和修改意见,在此向他们表示衷心的感谢!

由于我们的学识水平有限,内容上不妥当的地方在所难免,希望读者及时提出意见,以便早日修订。

编者

1978年7月

再 版 序

本书出版已有六年，六年来医学遗传学有了很大的发展，一些内容应该写入书中；同时，经过几年的实际应用，也发现了本书第一版中的一些缺点，有必要进行修改。此次修订，对人群中的致病基因进行了全面改写，增加了环境中三致因子的检出、行为与遗传、优生学等章节，在染色体方面增加了高分辨显带、姊妹染色单体交换、脆性部位等内容，在基因定位、癌基因、遗传病的预防等方面也更新了内容，对遗传病临床特征记述方面也增加了一些病种。这些内容上的变动是否恰当，希望读者们及时提出意见，以使本书更趋完善。

李 璞

1987年3月于哈尔滨医科大学

目 录

引言	李璞	1
一、遗传病的发病概况		1
二、遗传在疾病发生中的作用		2
三、遗传病的危害情况		4
第一篇 遗传病的基本知识	李璞	5
第一章 遗传的物质基础		5
一、细胞和细胞分裂		5
(一) 细胞		5
(二) 细胞分裂		7
二、人类体细胞的染色体		8
三、生殖细胞的减数分裂		13
四、基因与遗传信息		15
五、基因的复制		16
六、基因分子中遗传信息的表达		17
(一) 转录		17
(二) 翻译		17
七、基因的突变		18
第二章 遗传病的传递方式		20
一、单基因遗传		20
(一) 常染色体显性遗传(显性遗传)		20
1. 不完全显性遗传		24
2. 共显性遗传		24
(二) 常染色体隐性遗传(隐性遗传)		24
(三) X连锁(性连锁)遗传		27
1. X连锁隐性遗传		27
2. X连锁显性遗传		29
(四) Y连锁遗传		30
(五) 两种单基因遗传病的传递		30
二、多基因遗传		32
(一) 多基因遗传的特点		32
(二) 易患性与发病阈值		33
(三) 遗传度		34
(四) 遗传素因(素质)——疾病的多基因遗传基础		35
三、染色体病		36
(一) 染色体数目异常		36
(二) 染色体结构畸变		36

1. 缺失	36
2. 环形染色体	36
3. 等臂染色体	38
4. 易位	38
(三) 常染色体异常的疾病	38
1. 先天愚型	38
2. 18三体综合征	42
3. 13三体综合征	43
4. 猫叫综合征	45
(四) 性染色体异常的疾病	45
1. 性腺发育不全	46
2. 先天性睾丸发育不全或小睾丸症	48
3. XYY综合征	48
4. XXX综合征	48
5. 脆性X综合征	49
6. 两性畸形	49
四、遗传的异质性	54
〔附〕人类染色体上的基因定位	55
(一) 体细胞杂交法	55
(二) 原位杂交法	60
(三) 对医学实践有意义的基因定位	60
第三章 遗传病的发病机制	63
一、基因、酶与遗传病	63
二、中心法则	63
三、一种基因一种多肽链假说	65
四、基因的多效性	66
五、基因的调节系统	67
六、基因与环境	69
第四章 人群中的致病基因	71
一、基因频率	71
二、遗传平衡定律	71
三、基因频率的计算	72
四、突变率的计算	74
五、平衡多态	75
六、遗传负荷	75
七、治疗对群体中遗传病发病率的影响	77
第二篇 遗传病的临床	78
第一章 遗传病的检出与诊断	刘权章 78
一、遗传病的检出与判定方法	78

(一) 群体调查法	79
(二) 双生儿分析法	79
(三) 家系调查与系谱的绘制分析	81
1. 常染色体显性遗传病的系谱	81
2. 常染色体隐性遗传病的系谱	82
3. X 连锁隐性遗传病的系谱	83
4. X 连锁显性遗传病的系谱	83
二、遗传病的诊断方法	85
(一) 临床体征检查	85
(二) 皮肤纹理分析	88
1. 指纹	89
2. 正常人各种指纹图形的出现频率	90
3. 脊纹数目的计算方法	90
4. 掌纹	90
5. 足纹	92
6. 手掌褶纹	93
7. 皮肤纹理的检查方法	95
(三) 实验室检查与诊断	96
1. 先天性代谢病的检查与诊断的原理	96
2. 先天性代谢病的检查与诊断	99
3. 先天性溶血性贫血的检查与诊断	105
4. 遗传性出血性疾病的检查与诊断	112
(四) 染色体病的分析检查	113
1. 取材	114
2. 镜检	114
3. 核型分析	115
4. 讨论分析的结果和提出检查报告	115
5. 显带核型分析	117
6. 染色体结构改变的表示方法	122
(五) 组织培养在遗传病检查上的应用	123
(六) 产前诊断	123
1. 羊水和羊水细胞的检查	123
2. 胎儿检查	127
第二章 一些遗传病的遗传方式与临床特征	田瑞符 128
一、外科遗传性疾病	128
(一) 骨骼系统遗传性疾病	128
1. 多指(趾)	128
2. 并指(趾)	128
3. 手(足)裂伴胫骨缺失	128
4. 龙虾爪	128
5. 脊柱侧凸	128

6. 蜘蛛脚样指综合征	128
7. 马蹄内翻足	129
8. 先天性髋关节脱位	129
(二) 消化系统遗传性疾病	129
1. 唇裂与腭裂	129
2. 先天性幽门狭窄	129
3. 多发性家族性结肠息肉	130
4. Gardner 综合征	130
5. 黑色素斑-胃肠息肉病	130
6. 先天性巨结肠	130
7. 肛门闭锁	131
(三) 泌尿系统遗传性疾病	131
1. 多囊肾	131
2. 膀胱外翻	131
3. 尿道破裂症	131
4. 尿道下裂	131
5. 隐睾	131
二、内、儿科遗传性疾病	132
(一) 骨骼、肌肉系统遗传性疾病	132
1. 软骨营养障碍	132
2. 成骨不全	132
3. 进行性肌营养不良	132
4. 肌营养不良(Backer型)	133
5. 强直性肌营养不良	133
6. 腓骨肌萎缩	134
7. 先天性肌弛缓	134
8. 婴儿型进行性肌萎缩	134
9. 重症肌无力	134
10. 先天性肌强直	135
11. 周期性麻痹	135
(二) 消化系统遗传性疾病	136
1. 高胆红素血症 I 型	136
2. 高胆红素血症 II 型	136
3. 高胆红素血症(Rotor型)	136
4. Crigler-Najjar 综合征	136
5. 胰腺囊性纤维性变	137
(三) 心血管系统遗传性疾病	137
1. 先天性心脏病	137
2. 阵发性心动过速	139
3. 心脏传导障碍	139
4. Holt-Orarn 综合征	139
5. 心脏神经官能症	139
6. 家族性心肌病	139

7. 原发性高血压病(缓进型)	140
8. 体质性(原发性)低血压	140
9. 肢端动脉痉挛症	140
10. 遗传性出血性毛细血管扩张症	140
(四) 遗传性血液病	141
1. 镰状细胞贫血	141
2. 地中海贫血	141
3. 葡萄糖6-磷酸脱氢酶(G6PD) 缺乏	141
4. 蚕豆病	142
5. 遗传性球形红细胞增多症	142
6. 遗传性椭圆形红细胞增多症	142
7. 遗传性铁粒幼细胞性贫血(家族性低色素贫血)	142
8. 先天性再生低下性贫血	143
9. 巨红细胞性贫血	143
10. 恶性贫血	143
11. 血友病A	143
12. 血友病B	143
13. 血友病C(血浆凝血活酶前质缺乏症)	144
14. 低凝血酶原血症	144
15. 遗传性纤维蛋白原缺乏症	144
16. 血管性假血友病A型(遗传性家族性毛细血管扩张症)	144
17. 血管性假血友病B型	144
18. 血小板无力症	144
(五) 泌尿系统遗传性疾病	144
1. 遗传性慢性肾炎	144
2. 先天性肾病综合征	145
3. 肾原性尿崩症	145
4. 抗维生素D 佝偻病	145
5. 范可尼(Fanconi)综合征(多发性肾近曲小管功能不全)	145
6. 肾性糖尿病	145
7. 体位性(直立性)蛋白尿	146
(六) 神经系统遗传性疾病	146
1. 头小畸形	146
2. 无脑儿	146
3. 脊柱裂	146
4. 结节性脑硬化症	146
5. 脱髓鞘脑病	147
6. 肝豆状核变性	147
7. 遗传性小脑性运动失调(Friedrich) 型	147
8. 遗传性小脑性运动失调(Marie 型)	147
9. 家族性痉挛性下肢麻痹(遗传性痉挛性截瘫)	188
10. 扭转痉挛(变形性肌张力障碍)	188
11. 遗传性舞蹈病	188

12. 遗传性震颤症·····	148
13. 遗传性肌痉挛性癫痫·····	148
14. 家族性肌萎缩性侧索硬化症·····	148
15. 多发性神经纤维瘤·····	149
16. 原发性癫痫·····	149
17. 偏头痛·····	149
18. 精神分裂症·····	149
19. 躁狂抑郁性精神病·····	150
(七) 内分泌系统遗传性疾病·····	150
1. 先天性肾上腺性征异常综合征·····	150
2. 垂体性侏儒·····	150
3. 呆小病·····	151
4. 甲状旁腺功能不全·····	152
5. 甲状旁腺机能亢进·····	152
6. 糖尿病·····	152
7. 特发性低血糖症·····	152
(八) 先天性代谢病·····	153
1. 半乳糖血症·····	153
2. 果糖血症·····	153
3. 糖原贮积病·····	153
4. 粘多糖病Ⅰ型·····	154
5. 粘多糖病Ⅱ型·····	154
6. 粘多糖病Ⅳ型(Morquio病)·····	155
7. 谷胱甘肽还原酶缺乏性及有关的溶血性贫血·····	155
8. 丙酮酸激酶缺乏症·····	155
9. 脑苷脂病·····	155
10. 神经磷脂病·····	156
11. 高脂血症Ⅰ型(原发性家族性高脂蛋白血症)·····	156
12. 无 β 脂蛋白血症·····	156
13. 无过氧化氢酶血症·····	156
14. 先天性无免疫球蛋白血症·····	157
15. 先天性免疫球蛋白异常症·····	157
16. 苯丙酮尿症·····	157
17. 白化症·····	157
18. 黑尿症·····	157
19. 枫糖尿症·····	158
20. 精氨酸代琥珀酸尿症·····	158
21. 遗传性粗皮病·····	158
22. 原发性草酸尿症·····	158
23. 先天性高铁血红蛋白血症Ⅰ型·····	158
24. 先天性高铁血红蛋白血症Ⅱ型·····	158
25. 卟啉病·····	159
26. 同型胱氨酸尿症·····	159

27. 胱氨酸尿症	159
28. 甘氨酸尿症	159
29. 痛风	130
30. 乳酸酸尿症	160
31. 黑蒙性白痴	160
(九) 耳鼻喉科遗传性疾病	160
1. 先天性耳前瘻管	160
2. 先天性外耳道闭锁	160
3. 先天性聋哑	161
4. 遗传性神经性耳聋(进行性迷路听力障碍)	161
5. 链霉素诱发性耳聋	161
6. 过敏性鼻炎(态变反应性鼻炎)	161
7. 萎缩性鼻炎	161
(十) 眼科遗传性疾病	162
1. 先天性眼睑下垂	162
2. 小角膜	162
3. 大角膜	162
4. 扁平角膜	162
5. 家族性角膜变性	162
6. 蓝色巩膜	162
7. 先天性无虹膜	162
8. 先天性虹膜缺损	162
9. 先天性白内障	163
10. 晶状体异位	163
11. 婴儿型青光眼(先天性青光眼)	163
12. 遗传性青年型青光眼	163
13. 远视	163
14. 近视	163
15. 先天性眼球震颤	163
16. Laurence-Moon-Biedl 综合征(肥胖生殖无能综合征)	163
17. 视网膜色素变性	164
18. 视网膜母细胞瘤	164
19. 先天性黄斑变性	164
20. 家族性进行性黄斑变性	164
21. 家族性遗传性视神经萎缩	164
22. 无脉络膜症	164
23. 小口氏病	164
24. 全色盲	165
25. 红绿色盲	165
(十一) 皮肤科遗传性疾病	165
1. 遗传性对称性色素异常症	165
2. 着色性干皮病	165
3. 寻常鳞皮病	165

4. 先天性鳞皮病	165
5. 先天性鳞皮病样红皮症	165
6. 遗传性掌跖角化症	166
7. 汗管角化症	166
8. 毛囊角化症(Darriers病)	166
9. 毛发红糠疹	166
10. 毛孔性苔藓	166
11. 鳞状毛囊角化症	167
12. 家族性良性慢性天疱疮	167
13. 大疱性表皮松解症	167
14. 先天性外胚层发育不良	167
15. Werner综合征	167
16. Rothmund 综合征	167
17. 银屑病(牛皮癣)	168
18. 色素失禁症	168
19. 遗传性出血性毛细血管扩张症	168
20. 瘢痕疙瘩	168
21. 多发性神经纤维瘤	168
22. 结节性脑硬化症	168
23. 指(趾)甲疾患	169
24. 多乳房症	169
(十二) 口腔科遗传性疾病	169
1. 牙齿缺如	169
2. 牙齿形状异常	169
3. 牙齿排列不整	169
4. 牙龈肥大症	169
5. 牙本质发育不全	169
6. 遗传性牙釉质发育不全	169
7. 错殆	170
(十三) 妇科遗传病	170
1. 子宫颈癌	170
2. 多胎妊娠	170
第三章 遗传病的防治	刘权章 171
一、遗传病的治疗	171
(一) 环境工程	171
1. 饮食控制疗法	171
2. 药物疗法	172
3. 手术治疗	172
(二) 遗传工程	175
二、遗传病的预防	175
(一) 遗传病的群体普查与登记	176
1. 遗传病的群体普查	176

2. 遗传病的登记	176
(二) 携带者的检出	178
1. 携带者检出的临床意义	178
2. 携带者的检出方法	179
(三) 遗传咨询	181
1. 遗传咨询的步骤	181
2. 进行遗传咨询时的注意事项	185
(四) 计划生育	186
1. 避免近亲婚配	186
2. 有遗传病风险的胎儿产前诊断和中止妊娠	187
3. 提倡适龄生育	188
4. 限制生出遗传病患儿的夫妇再生第二胎	188
第三篇 临床实践中的一些遗传问题	李璞 190
第一章 药物反应与遗传	190
一、药物代谢的遗传差异	190
二、一些遗传病患者对药物的异常反应	192
第二章 免疫与遗传	194
一、体液免疫与细胞免疫	194
二、免疫球蛋白和遗传	194
三、人类白细胞抗原和组织相容性位点	198
四、HLA与疾病的关联	200
五、Rh和ABO血型的不相容	201
六、自身免疫病与遗传	202
七、免疫缺陷病与遗传	202
第三章 肿瘤与遗传	204
一、肿瘤的遗传基础	206
(一) 单基因遗传的肿瘤	206
(二) 多基因遗传的肿瘤	206
(三) 染色体的畸变所造成的肿瘤	206
二、体细胞突变与肿瘤的发生	206
三、染色体的不稳定性与肿瘤的发生	208
四、染色体脆性部位与癌的发生	209
五、癌基因	209
六、免疫缺陷与肿瘤的发生	212
第四章 辐射与遗传	213
一、辐射的遗传效应	213
二、加倍剂量	213
三、电离辐射诱发的染色体畸变	214
第五章 环境污染与遗传	217
一、环境诱变	217

(一) 碱基化学成分的变化·····	217
(二) 碱基类似物掺入DNA分子·····	218
(三) DNA分子碱基的增减·····	218
二、环境致畸·····	219
(一) 基因突变导致畸形·····	219
(二) 染色体畸变导致畸形·····	219
(三) 环境因素与畸形·····	219
三、环境致癌·····	220
四、环境中三致因子的检出·····	220
(一) 体外短期检测法·····	221
1. Ames 检测法·····	221
2. SCE检测法·····	221
(二) 体内短期检测法·····	221
1. SCE 检测法·····	221
2. 微核检测法·····	221
(三) 诱变试验·····	222
(四) 引癌试验或致畸试验·····	222
第六章 行为与遗传·····	223
一、动物行为遗传的实验研究·····	223
(一) 小鼠的条件性逃避反应·····	223
(二) 蜜蜂清理巢房·····	223
(三) 小鼠的“有感情的”行为·····	223
(四) 大鼠跑迷宫·····	224
(五) 小鼠的“圆舞”·····	224
(六) 大鼠的健忘症·····	224
二、人类智力的遗传基础·····	225
(一) 双生儿的研究·····	225
(二) 子女与中亲(Mid-parent)IQ的相关·····	226
三、人类的异常行为——智力低下的遗传基础·····	227
(一) 单基因遗传·····	227
1. 常染色体显性遗传·····	227
2. 常染色体隐性遗传·····	227
3. X 连锁遗传·····	227
(二) 多基因遗传·····	228
(三) 染色体异常·····	228
(四) 环境因子·····	228
第七章 优生学·····	229
一、负优生学·····	230
二、优生条例·····	232
三、正优生学·····	233
四、优境学和优形学·····	234
附录 人体染色体标本的制作技术·····	235

刘权章

一、外周血淋巴细胞的培养及染色体标本的制作(标准培养法)	235
(一) 仪器及器材	235
(二) 培养基及其它溶液的配制	236
(三) 采血、接种培养与染色体标本的制作	238
二、微量全血细胞的培养及染色体标本的制作(微量血培养法)	241
(一) 培养基的配制	241
(二) 采血与培养	441
三、骨髓细胞的染色体标本制作	241
四、皮肤细胞的培养与染色体标本的制作	242
(一) 培养基及其它溶液的配制	242
(二) 培养方法	244
(三) 染色体标本的制作	244
五、羊水细胞的培养与染色体标本的制作	244
(一) 进行羊膜穿刺术的时间	244
(二) 羊膜的穿刺方法(在手术室内进行)	245
(三) 羊水细胞的培养	245
(四) 染色体标本的制作	247
(五) 产前诊断规范	247
六、染色体的显带技术	248
(一) Q 显带法	248
(二) C 显带法	249
(三) G 显带法	250
七、银染核仁形成区技术与应用	251
(一) 银染方法	251
(二) 观察分析法	252
(三) 核仁形成区银染与染色体G 显带复合显示方法	253
八、人类高分辨染色体显带技术	253
(一) Yunis的氨甲喋呤同步化法	253
(二) Yuan 等的巯基乙醇法	254
(三) 吖啶橙处理法	254
(四) 放线菌素D处理法	255
九、姊妹染色单体交换	255
(一) 姊妹染色单体交换(SCE) 标本制作方法	255
(二) 姊妹染色单体交换(SCE) 的计数方法	256
十、人类染色体脆性部位的显示	256
十一、胎儿性别的产前诊断方法	256
(一) X 染色质检查方法	256
(二) Y 染色质检查方法	257
十二、染色体检查记录和报告单	258

引 言

一、遗传病的发病概况

说起遗传病，一些人往往觉得那是一些罕见的、无法治疗的病。其实，并非如此。遗传病是否罕见呢？近二、三十年来，由于医疗卫生事业的发展，传染病、流行病在人群中的发病率逐渐降低，而遗传病和先天畸形的相对发病率则在逐渐增高。例如，以北京市1951年婴儿主要疾病死亡原因和1974~1976年者相比（表1-1），可以清楚地看出，二十多年来，随着儿童保健工作的发展，婴儿死亡率降低近十倍。一些传染病、细菌或病毒感染所造成的疾病，以及营养缺乏等在婴儿死亡上的作用，有明显的降低。相反，与遗传有关的先天性心脏病在婴儿死亡上的作用，则变得较明显。先天性心脏病作为婴儿死亡原因来看，1951年时只占全部婴儿死因的2.6%，列为各种疾病死因中的倒数第三位；1974~1976年，它就占全部婴儿死因的30%，列为各种疾病死因中的第二位。

表1-1 北京市1951与1974~1976年婴儿主要疾病死亡率(‰)的对比

年 代	白喉	猩红热	麻疹	结核	先梅天毒	流脑膜行脊性髓炎	破伤风	早产	肺炎	腹泻	营缺养乏	先天性心脏病	总亡死率
1951	0.1	0.2	4.5	2.1	2.1	0	2.6	16.0	16.0	5.2	7.8	1.5	58.1
1974~1976	0	0	0	0	0	0.18	0.02	1.6	2.3	0.1	0.05	1.8	6.05

再从北京市1974~1976年15岁以下的儿童中，五种主要疾病的死亡情况来看（表1-2），先天畸形已占第一位。这包括先天性心脏病、大脑发育不全、消化道畸形、脊柱裂、无脑儿、脑积水、多发畸形等与遗传有关的畸形，这几类畸形所致的死亡约占先天畸形死亡总数的90%。另外，恶性肿瘤占第四位，其中白血病占40%，脑瘤占27%，神经细胞瘤占2.35%，这三类与遗传有关的恶性肿瘤所致的死亡约占恶性肿瘤死亡总数的70%。先天畸形和恶性肿瘤所造成的儿童死亡竟占全部死因的30%以上。由此可见，一些遗传病和先天畸形已成为儿童死亡的主要原因。

表1-2 北京市1974~1976年15岁以下的儿童五种主要疾病死亡情况

死亡情况	先天畸形	呼吸系疾病	意外事故	恶性肿瘤	传染病
死亡率(/10万)	16.16	11.59	8.28	5.63	4.64
全部死因的%	23.44	16.81	12.01	8.17	6.72

在世界卫生组织（WHO）1972年所发表的技术报告中，曾以加拿大蒙特利尔儿童医院1969~1970随机取样的1,146名18岁以下的患儿为例，统计各类疾病的相对发病率