

XA15911

96
R596.04
2
2

临床遗传疾病诊断手册

王传友 编著



3 0091 9535 9

学苑出版社



C

229845

(京)新登字 151 号

图书在版编目(CIP)数据

临床遗传疾病诊断手册/王传友编著. —北京:

学苑出版社, 1994. 8

ISBN 7- 5077-0628-1

I. 临… II. 王… III. 遗传病—诊断学—手册

IV. R596-62

学苑出版社出版 发行

社址:北京万寿路西街 11 号 邮政编码:100036

北京商学院印刷厂印刷 新华书店经销

787×1092 1/32 · 7.5 印张 161 千字

1994 年 11 月北京第 1 版 1994 年 11 月北京第 1 次印刷

印数:0001—1000 册

定价:7.00 元

前 言

随着生物科学的迅速发展,人类遗传学在医学界已引起普遍关注。据统计,目前,全世界遗传疾病约4800多种。因此,熟悉和掌握医学遗传学知识,已成为现今临床医生紧迫的问题。本书就是作者在教学过程中,针对临床医生的反映和要求而编写的。因着重于应用,一般性的遗传学知识及较高深的遗传学理论、数理概念和有关统计学都一律从略。在保证必要内容不缺的前提下,尽力压缩文字,减少篇幅,使读者能在有限的业余时间里,较快地获得多而系统的人类遗传学及遗传疾病诊断学的实际知识,及时而有效的为病人服务。

书中除向读者介绍了一般人知而不晓的DNA、基因、染色体及它们之间的关系外,还列举了大量的染色体疾病,单基因遗传病,分子病及各种各样的人类遗传疾病的临床表征、遗传方式、诊断方法。同时,还介绍了免疫遗传学、药物遗传学、优生学、遗传咨询、婚姻与生育等有关知识。书后还附有遗传病的防治方法、染色体疾病、致病基因携带者的检出方法等多种简单而又实用的表格,使临床医生及有关工作人员工作参考时一目了然,极为方便。所以,本书既是一本专业性的书籍,同时,它又是一本与每个人都息息相关的科普读物,尤其是对独生子女的父母,都希望有一个健康、聪明、活泼的孩子更显其重要。

完稿后,承蒙黎希干教授认真审阅,并提出宝贵意见。在

此,谨表深切怀念。书中不当之处,定然有之,请多指正。

著 者

1994年7月1日

目 录

第一章 概论.....	(1)
第二章 染色体,DNA 与基因.....	(4)
第一节 细胞分裂.....	(4)
第二节 染色体(Chromosome)	(5)
第三节 染色体疾病	(16)
第四节 两性畸型	(27)
第五节 DNA	(32)
第六节 基因	(34)
第三章 单基因遗传	(41)
第一节 常染色体显性遗传与隐性遗传	(41)
第二节 不完全显性遗传	(46)
第三节 共显性遗传(Codominant)	(46)
第四节 X 连锁遗传	(47)
第五节 限性遗传和从性遗传	(54)
第六节 人类基因连锁和互换的遗传	(55)
第四章 多基因遗传	(60)
第五章 各种遗传疾病的遗传方式及临床特征	(65)
第一节 外科遗传性疾病	(65)
第二节 内、儿科遗传性疾病.....	(71)
第六章 免疫遗传学.....	(150)
第一节 H—2 复合体	(151)

第二节	HLA 基因系统	(162)
第七章	药物遗传学	(171)
第一节	遗传因素对药物体内过程的影响	(172)
第二节	单基因变异引起的药物异常反应	(173)
第三节	多基因遗传的药物遗传性状	(175)
第四节	遗传病患者的药物异常反应	(176)
第八章	单克隆抗体	(178)
第九章	优生学	(179)
第一节	优生及其目的	(181)
第二节	优生的细胞学基础	(185)
第十章	婚姻与生育指导	(190)
第十一章	遗传咨询	(193)
第十二章	皮纹分析	(200)
第十三章	遗传疾病的预防和治疗	(203)
第十四章	加强环境保护减少遗传疾病	(205)
附录		(207)
附表 1		(207)
附表 2		(209)
附表 3		(211)
附表 4		(214)
附表 5		(215)
附表 6		(217)
附表 7		(221)
附表 8		(222)
附表 9		(223)
附表 10		(224)
附表 11		(224)

附表 12	(225)
附表 13	(226)
附表 14	(227)
参考文献.....	(228)

第一章 概 论

生命在知识的领域里是最具有魅力的。对于它长期以来人们受着不可知论和神创论的愚弄,直到 19 世纪达尔文的《物种起源》问世,确立“进化论”后,人们才开始认识到现今纷繁的生物界并非从来就是如此,而都是由一个共同祖先逐渐进化而来的。所以说,整个生物界就是一个辩证统一体。这是什么道理呢?要了解生物是怎样进化的,首先必须了解生物是怎样遗传的。俗话说:“种瓜得瓜,种豆得豆”龙生龙、凤生凤、老鼠生来会打洞”,这是我们的祖先早就总结出来的遗传现象,是客观存在着的,它是生命延续和种族繁衍的保证。不过,子女虽像父母,却又总有些不完全像的地方,“一母生九子,九子各异”,即使一对双生兄弟,其父母也不难把他们区别开来,这是矛盾的普遍性。在人类也毫无例外。这种生物体因环境的改变而引起的自身遗传性的改变现象叫变异。变异是生物进化与发展的根据。遗传是相对的,变异是绝对的。生物进化是不依人们的意志而转移的客观规律,认识这个规律、掌握这个规律、积极主动的按照人们的意志去改造它。加速生物进化进程,更好的满足人类的需要,成为生物科学工作者义不容辞的责任。可是,当时人们对遗传和变异的认识,还是处于感性认识的阶段,到 1760 年,俄国彼得堡科学院悬赏征求“关于植物性别”的论文,瑞典生物学家林奈获得了奖赏,到了 19 世纪 60 年代,奥国布隆地方(今捷克斯洛伐克的布尔诺市)的僧

倡,植物学家孟得尔以豌豆为材料,进行了多年的杂交实验,终于发现了生物遗传的基本规律,从而奠定了把生物遗传作为一门科学来研究的基础——生物遗传学。后人也称它为经典遗传学。

这里还需要提的是,与经典遗传学的创始人孟德尔同时代的另一位伟大的遗传学家——戈尔顿(Galton),他是达尔文的表兄弟,是研究人类遗传规律的鼻祖。他提出人的体形,面貌等体质可以遗传。孩子的遗传性二分之一是从父母传下来(父亲和母亲各传四分之一)。祖父母和外祖父母共贡献四分之一,即每人各贡献十六分之一,如此类推,祖先愈远,遗传上的贡献愈小。只要有血缘关系不管多远,都会有一定影响。他同时又是第一个运用双生(孪生)儿方法进行人类遗传研究的人,也是第一个运用数理统计学来进行遗传规律研究的人,从而建立了遗传关系的统计分析的基础。因此,可以说,戈尔顿是近代人类遗传学的一位创立人。

经典遗传学在发展过程中,曾经为动物、植物、微生物的育种方面提供了一些育种方法和新品种,由于当时人们对客观世界认识的局限性,经典遗传学不可能解决,在实践过程中,提出的一系列在理论上要求解答的问题,解答了这些问题,就可以克服经典遗传学的局限性,而进一步推动生产,加速生物进化。分子遗传学就是在这样的情况下发展起来的,所以说,分子生物学是生物科学发展到一定阶段的历史必然产物。

我们知道,一般两性繁殖的动物或植物,它们的个体发育在开始时,都是由两个细胞(一个精子和卵子)结合起来发育而成的。因此,我们要解决遗传的实质问题,父母究竟把什么东西传给下一代,使子女那么像父母,势必要在细胞中找其根源。于是在遗传和细胞之间也发生了不可分割的关系。直到

美国学者华生(Watson)和英国学者克里克(Crick)于 1953 年 4 月在英国《自然》杂志上发表了不足千词题为《核酸的分子结构》的文章后,遗传学研究才开始由细胞水平深入到分子水平。从此,分子遗传学近三十年来取得了许多惊人的巨大进展。在以遗传物质 DNA 分子为中心的分子生物学水平上来定向改造生物遗传特性,创造新物种的一种新技术——“遗传工程”的研究在国内外蓬蓬勃勃地开展起来。现在在工厂里生产粮食,用遗传工程治疗癌症和某些遗传性疾病,从分子遗传学的发展情况来看,已是指日可待的事了。在我国科学规划中,生物工程已列入重点项目之一,在落实四个现代化中有着很重要的意义。

第二章 染色体、DNA 与基因

基因是 DNA 分子上的一个片段,染色体是基因的载体。

第一节 细胞分裂

细胞分裂,是机体生长、发育的基础。通过细胞分裂细胞得到增殖,机体得到生长。在这过程中,遗传信息的载体——染色体,通过一系列的变化,把遗传物质等分到两个子细胞中去,保证了种的绵延。

细胞分裂的过程:细胞分裂一般都是有丝分裂(Mitosis),就其形态变化,可区分为:间期、前期、中期、后期、末期。间期时,从形态上看细胞虽没有什么明显变化,但确进行着一系列生化过程,都为下步细胞分裂做好一切物质准备。现在,一般将间期又区分为 G_1 , S , G_2 等期,将细胞分裂的前、中、后、末期合称为 M 期,由 G_1 , S , G_2 , M 等期共同构成细胞周期(Cell cycle)。(图 2—1)

G_1 期中,细胞合成 RNA 和蛋白质,也合成 DNA 合成所必须的基物和酶(如 DNA 聚合酶)。

S 期中,细胞主要合成 DNA 和组蛋白。

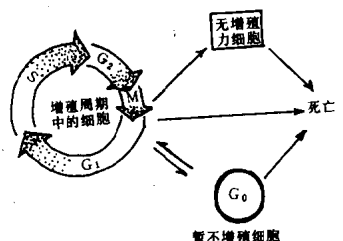


图 2—1 细胞增殖周期示意图

G₂ 期中,细胞合成 RNA 和蛋白质(如管蛋白)。经过上述变化,DNA 复制完成,并为染色体的复制做好准备。

M 期包括形态变化的明显的前、中、后、末期。前期时,核仁、核膜消失,染色质螺旋化而形成染色体,并开始纵裂;中期时,染色体完成纵裂,排列于细胞中部,形成赤道板;后期时,纵裂后的染色体各被一纺锤丝牵引,移至细胞的两极;末期时,细胞体分裂,两群染色体的结构消失,而恢复间期的核结构。

通过 S 期中 DNA 的复制,又通过 M 期的平衡分裂,保证了复制的 DNA 均匀的平分到两个子细胞中,使它们获得间期的遗传信息。

第二节 染色体(Chromosome)

一、数目:细胞学的研究证明,染色体数目和结构是很稳定的,同一物种的不同个体,含有相同的数目和同样的染色体,它是鉴别物种的重要标志之一,如正常人有 46 条(2n)染色体,无论你是男人、女人,或不同种族、国别都是这么多,不过男人是 44+XY,女人是 44+XX 罢了。

二、染色体形态:染色体的形态确定,一般以有丝分裂中期表现为准。它们都是由两条染色单体(Chromatid)借一个着丝点(Centromere)彼此连结,由着丝点向两端伸展的是染色体的臂(Arm)。如果着丝点的位置恰在染色体纵轴的中央,就叫中央着丝点染色体;如果着丝点的位置不在中央,则可区分出长臂(q)和短臂(p),这样的染色体叫亚中着丝点染色体,如果着丝点的位置靠近一端,就叫近端着丝点染色体(或 b4 端着丝点染色体),它的短臂末端往往连着一个球形小体,叫随

体(Satellite,s)。有时,某些染色体上可看到一段浅染区,叫付缢痕,(secondary constriction, sc) (图 2—2)

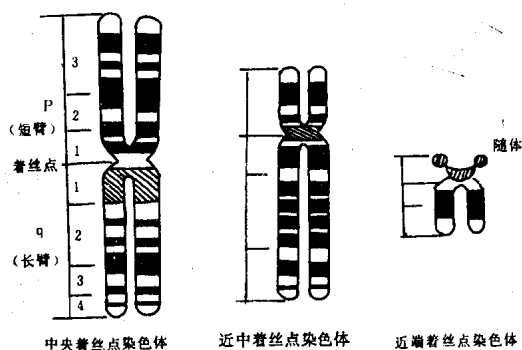


图 2—2 人类染色体形态结构图

(一)中央着丝点染色体

(二)亚中着丝点染色体

(三)近端着丝点染色体

三、核型的确立:

以人为例。人的外周血淋巴细胞体外培养中,当加入 PHA (phylohaemagglutinin) 以后,先转化成母细胞 (Blast), 随即进行分裂,是研究染色体的好材料,淋巴细胞是体细胞 (Somatic cell), 它所具有的染色体可以代表人类体细胞的染色体,共有 46 条,可相配成 23 对。将一个体细胞中的全部染色体,按照大小,着丝点位置,臂的长短排列起来,就构成核型 (Karyotype)。人的 23 对染色体的核型可区分为七个组,各组所包括的染色体数目,形状,在不同个体中是相同的。

A 组:包括 1—3 对染色体。第一对最大,有中央着丝点;长臂(着丝点以下)近侧有时有付缢痕;第 2 对有亚中着丝点;第 3 对略小有中央着丝点。

B 组:包括 4—5 二对染色体,较大具有亚中着丝点,短臂

(着丝点以上部分)较短。

C组:包括第6—12七对以及X染色体,中等大小,具亚中着丝点。但,第9对的长臂上有时有付缢痕;第6、7、8、11对的短臂较长,而第9、10、12对的短臂较短;X染色体的大小,介于第6对和第7对之间。

女性的体细胞中有两条X染色体,所以C组染色体共有16条(8对);男性者则只有一条X染色体,所以C组染色体只有15条(7对半)。

D组:包括13—15三对染色体,比C组染色体少,具有近端着丝点,短臂末端有随体,

E组:包括16—18三对染色体,第16对有中央着丝点,长臂上有时有付缢痕,第17、18对具有亚中着丝点,但18对短臂较短。

F组:包括19—20对染色体,具中央着丝点。

G:包括第21—22二对染色体,和Y染色体,有近端着丝点,第21、22二对染色体的长臂常呈分叉状,短臂末端有随体。

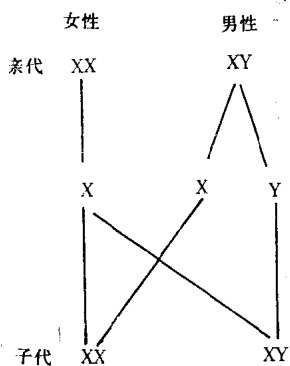


图2—3 性染色体与性别的关系

Y染色体仅存在于男性的体细胞中,大小介于21和22两对染色体之间;短臂末端无随体,长臂的两条染色单体常常平行伸展,有时有付缢痕。

从上述的人类体细胞核型中,第1—22对染色体是男女所共有,叫常染色体(Autosome);X染色体和Y染色体叫性染色体(sex—chromosome),男性有XY两种染色体,女性有两条一

种 X 性染色体,男性核型应写作 46,XY,女性核型应为 46,XX。生殖细胞经过减数分裂后,成熟的卵中都有一条 X 染色体;精子则分二型:X 型精子中有一条 X 染色体,Y 型精子中有一条 Y 型染色体。受精后,分别形成 XX 型或 XY 型的受精卵,将来发育成女性或男性个体。

四、染色体的数目也是可改变的。

前边我们讲到染色体的数目是稳定的,但不是绝对的,以人为例来说,正常人的体细胞染色体是 46 条,这是一段而论,实际上,并非每人每个细胞都是如此,还有 1% 左右的细胞的染色体多一条或少一条,是 47 或 45 条,不过这都属于正常范围,与此相反的是,人生活在世界上,不断地受着周围环境的作用,特别是射线化学物质,有害气体等不知不觉的作用,引起染色体数目结构的变化。叫染色体畸变 (Chromosomedisease)

染色体结构改变的种类很多,在临床上有重要意义的包括缺失,等臂染色体,环形染色体易位等。

缺失 (Deletion, del): 染色体断裂以后丢失一部分,丢失部分可以位于染色体末端,叫末端缺失,也可能断裂发生于同一染色体臂上,中间的一段丢失,叫中间缺失。

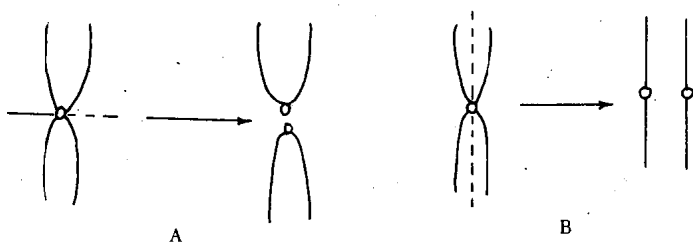


图 2—4 等臂染色体的形成

等臂染色体(Isochromosome, i), 在细胞分裂中, 染色体的着丝点纵裂, 结果形成两个形状相同的染色体。如果着丝点进行横裂, 就将形成两个形状不同的染色体: 一个具有两条短臂, 另一个具有两条长臂, 这就叫等臂染色体。

环形染色体(Ring chromosome, r): 染色体两个臂的末端都同时发生断裂, 除去两个断片都丢失外, 两个残余末端相连接而形成的环形染色体。有时两个断片也相接成一个断片。

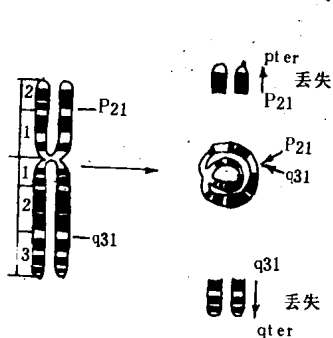


图 2-5 环状染色体

易位(Translocation, t):

两条染色体同时发生断裂, 一条染色体断裂下来的断片与另一条染色体的断端相连; 结果就形成易位。例如 D 组染色体之一的短臂和 G 组染色体之一的长臂同时断裂, G 组染色体长臂的断片与 D 组染色体短臂断端相接, 形成 D/G 易位染色体。

染色体畸变的结果, 必然导致染色体疾病的发生。这种染色体异常并非少见, 新生儿中约有 1/200 有可识别的染色体异常。在 5—20 周的治疗性流产儿中, 约有 20% 有染色体异常。在前三个月中的自然流产儿中, 65% 有染色体异常, 全部自然流产儿中, 约 20% 有染色体异常。此外, 在人群中也发现些由染色体异常而造成的染色体疾病。

(一) 人体染色体的显带核型分析

为了便于对所有染色体发生的微小结构改变如缺失、易位的检出, 开展对染色体疾病的研究, 1968 年 Caspersson 等应用喹吖因(quinacrine)荧光染料染色的方法, 使染色体在长

轴上显出一条条明暗交替的横纹一带(band),应用此法,可将人类 23 对染色体明确区分称 Q 带型。后又有人用胰酶处理,再用 Giemsa 染色,或分别以热、碱、尿素和放线菌素 D 等处理染色体标本再染色的方法,而显示出 G 带、T 带、C 带、R 带等显带方法,获得了恒定的带型。1971 年在巴黎召开的国际会议规定了人体细胞的带型。

(二)染色体带型的识别

1971 年,根据巴黎第四届国际人类遗传学会议的建议和 1972 年爱丁堡会议的决定,提出了一个区分每个染色体区和带的标准系统:

1. 染色体的带、界标和区的定义,用显带技术可将每一染色体区分为着色不同的区、带。

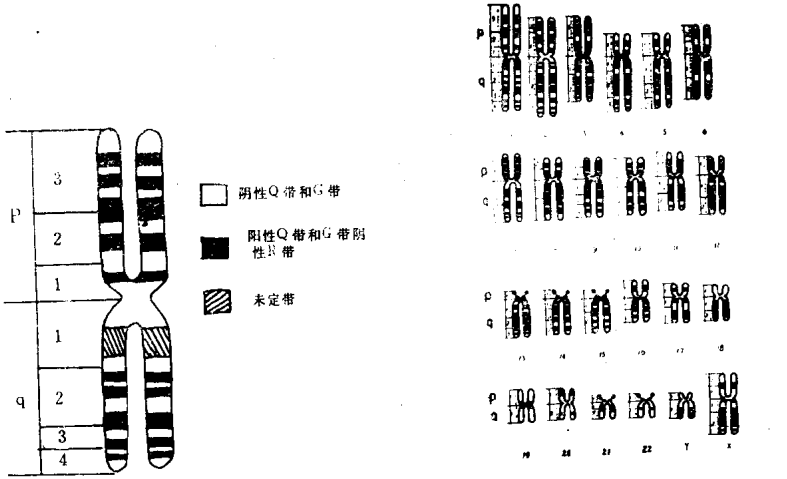


图 2—6 染色体的带 界标和区的示意图 图2—7 正常男人体细胞染色体显带核型模式