

遗传代谢性疾病

中国医科大学国外医学儿科学分册编辑部

李永昶 关英廉 关双印 译

中国医科大学生物教研组

宋今丹 校

人民卫生出版社

遗传代谢性疾病

中国医科大学国外医学儿科学分册编辑部

李永昶 关英廉 关双印 译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

四川新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 32开本 12印张 256千字

1982年8月第1版第1次印刷

印数：1—14,600

统一书号 14048·4082 定价：1.25元

序

由于医疗卫生事业的发展，传染病和感染性疾病的发病率逐渐降低，而遗传性疾病等的位置却日益突出起来。随着遗传学研究的进展，发现的遗传性疾病种类与日俱增，已知的遗传疾病现已达三千多种。临床工作者在实际工作中遇到有关遗传疾病的问题愈来愈多，迫切需要这方面的知识。日本北川照男、柴田进编著的《遗传代谢性疾病》一书从遗传生物化学和遗传临床医学的角度，较为全面、精练地叙述了有关遗传代谢性疾病的知识，不失为一本有实用价值的医学参考书。本书从内容上可分为两大部分，总论部份叙述了蛋白质生物合成及其异常、遗传代谢性疾病的筛选、基因携带者的检查以及产前诊断（胎儿诊断）；各论部份分别叙述了相当数量的遗传性代谢疾病的病因、临床表现、诊断、治疗和预防。

通过遗传代谢性疾病的普查，不仅能做到早期诊断和早期治疗，而且能阐明各种遗传性疾病的发病率，为进一步防治提供依据。基因携带者诊断和产前诊断（胎儿诊断）对预防遗传代谢性疾病，提高民族健康素质具有非常重要的意义。书内对于各个遗传代谢性疾病的具体叙述，注重遗传生化学和临床的联系，指出了今后防治研究的方向，这对临床和基础工作者是有所裨益的。

本书译成后，经中国医科大学生物教研组宋今丹同志对本书进行细致的校对，并在专业方面给予很大帮助，本编辑部门振兴同志对文字进行很好的润色，于此谨致谢忱。

由于我们的学识所限，虽经再三推敲，不妥之处仍在所难免，诚恳希望读者指正。

译 者

一九八一年三月

目 录

蛋白质合成异常的遗传病	1
1. 蛋白质生物合成的机理	1
2. 蛋白质异常所致的遗传疾病	8
3. 制造特定蛋白质的细胞分化缺陷	10
4. 结构基因的缺陷	12
5. 转录或翻译的缺陷	15
代谢性疾病的筛选	17
(一) 新生儿普查的意义及其方法	18
(二) 先天性代谢疾病普查的历史	21
(三) 苯丙酮尿症的筛选	24
1. 尿筛选试验	24
2. 血液筛选法	26
(四) 其他代谢性疾病的筛选试验	32
1. 半乳糖血症	32
2. 苯丙酮尿症以外的高氨基酸血症	34
3. 伴红细胞内酶缺陷的氨基酸代谢异常的筛选	35
4. 荧光法筛选红细胞内酶缺陷	36
5. 其他疾病	38
6. 用尿进行的多种项目筛选	38
7. 医院检查的筛选	42
(五) 将来对先天性代谢异常症普查的方法	48
代谢性疾病携带者的检查和胎儿诊断	53
第一章 基因携带者的检查	53
一、生物化学方法	53

(一) 分子病的先天代谢异常症	54
(二) 检查步骤	57
1. 观察过程	57
2. 诊断与研究过程	59
3. 同功酶的脏器分布和被检材料	66
(三) 遗传病的异质性	68
(四) 杂合子携带者的检查	69
二、临床方法	72
(一) 基因携带者的意义	72
(二) 基因携带者诊断的历史	74
(三) 临床遗传学诊断	75
1. 轻微症状及伴随异常	76
2. 连锁和发病率	77
3. 药理遗传学的特性	79
4. 遗传的异质性	80
(四) 生理学诊断	82
1. 色觉的测定	82
2. 电生理学试验	83
(五) 形态学诊断	85
1. 活检	85
2. 组织培养	85
3. 胎儿诊断	86
4. 细胞的无性繁殖系和嵌合体	89
5. 在细胞培养方面存在的问题	91
(六) 细胞遗传学的诊断	92
1. 易位型染色体异常	92
2. 嵌合体型染色体异常	94
第二章 胎儿诊断	95
(一) 胎儿诊断的一些基本问题	96

(二) 羊水穿刺和羊水细胞培养法	97
(三) 各种代谢异常症的胎儿诊断	99
1. 氨基酸代谢异常症的胎儿诊断	99
2. 脂质沉积症的胎儿诊断	104
3. 粘脂质沉积症的胎儿诊断	111
4. 粘多糖病的胎儿诊断	112
5. 糖代谢异常症的胎儿诊断	116
6. 核酸代谢异常症的胎儿诊断	118
7. 其他代谢异常症的胎儿诊断	120
(四) 先天性代谢异常症在胎儿诊断上存在的问题	121
先天性代谢异常症	123
第一章 氨基酸代谢异常症	123
(一) 苯丙氨酸、酪氨酸代谢异常疾病	123
1. 苯丙酮尿症	123
2. 酪氨酸血症	129
3. 尿黑酸尿症	131
4. 白化病	133
(二) 色氨酸代谢异常症	136
1. 色氨酸尿症	137
2. 黄尿酸尿症	137
3. 羟基犬尿氨酸尿症	138
(三) 赖氨酸代谢异常症	138
1. 高赖氨酸血症	138
2. 羟基赖氨酸尿症	139
(四) 含硫氨基酸代谢异常症	140
1. 同型胱氨酸尿症	140
2. 胱硫醚尿症	144
(五) 甘氨酸代谢异常症	146
1. 高甘氨酸血症	146

2. 高肌氨酸血症	150
(六) 分支氨基酸代谢异常症	151
1. 槭糖尿症	151
2. 异戊酸血症	153
3. β -羟基异戊酸尿症	153
4. 高缬氨酸血症及高亮氨酸、异亮氨酸血症	154
(七) 组氨酸代谢异常症	155
1. 组氨酸血症	155
2. 尿刊酸尿症	158
3. 亚胺甲基转移酶缺陷症	158
(八) 尿素环代谢异常症	159
1. 氨甲酰磷酸合成酶缺陷症	160
2. 鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺陷症	160
3. 高鸟氨酸血症	162
4. 瓜氨酸血症	162
5. 精氨酸琥珀酸尿症	163
6. 精氨酸血症	163
(九) 脯氨酸、羟基脯氨酸代谢异常症	164
1. 高脯氨酸血症	164
2. 羟基脯氨酸血症	165
第二章 糖代谢异常症	167
(一) 糖原累积症	167
1. 前言	167
2. 糖原累积症的遗传型	168
3. 糖原累积症时的酶异常的种类	168
4. 糖原累积症的亚临床型问题	170
5. 糖原累积症时缺陷酶的分布	171
6. 皮肤成纤维细胞的组织培养	172
7. 结语	173

(二) 戊糖、半乳糖、果糖代谢异常症	173
1. 戊糖尿症	173
2. 半乳糖血症	174
3. 半乳糖激酶缺乏	180
4. 果糖尿症	181
5. 遗传性果糖不耐症	182
(三) 遗传性糖类消化吸收异常症	184
1. 先天性乳糖吸收(耐受)不良症	185
2. 先天性蔗糖、异麦芽糖分解酶缺陷症	191
3. 先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良症	194
第三章 有机酸代谢异常症	196
(一) 琥珀酸辅酶 A 系统代谢异常	196
1. 丙酸血症	196
2. 甲基丙二酰酸血症	198
3. 琥珀酰辅酶 A:3 酮酸辅酶 A 转移酶缺陷症	199
(二) 乙酰辅酶 A 代谢系统的异常	200
1. 先天性乳酸血症	200
2. 高丙酮酸血症	201
(三) 分支酮酸尿症	203
1. 异戊酸血症	203
2. β -羟基异戊酸血症	203
3. α -甲基乙酰乙酸、 α -甲基 β -羟基丁酸血症	203
(四) 其他有机酸代谢异常症	204
1. 焦谷氨酸尿症	204
2. α -酮己二酸尿症	205
3. 苯甲酸尿症	205
第四章 核酸代谢异常症	206
(一) 先天性嘌呤、嘧啶代谢异常症	206
1. 痛风	208

2. 伴 PRPP 合成酶活性下降的低尿酸血症	214
3. 次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)缺陷症	216
4. 次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)部分缺陷型痛风	218
5. 腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)缺陷症	220
6. 腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)的部分缺陷症	220
7. 腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)活性亢进引起的高尿酸血症	220
8. 腺苷脱氨酶缺陷症	221
9. 核苷磷酸化酶缺陷症	222
10. 黄嘌呤尿症	222
11. 肾小管异常引起的低尿酸血症	223
(二) 先天性嘧啶代谢异常症	224
1. 乳酸酸尿症(I型、II型)	224
2. 尿嘧啶尿症	224
3. 嘧啶核苷酶缺陷症	225
(三) DNA 修复机制异常症	225
色素性皮肤干燥症	225
第五章 先天性维生素代谢异常症	226
1. 维生素 A 先天代谢异常症	227
2. 维生素 B ₁ 先天代谢异常症	227
3. 维生素 B ₆ 先天代谢异常症	230
4. 维生素 B ₁₂ 先天代谢异常症	230
5. 维生素 D 先天代谢异常症	235
6. 叶酸先天代谢异常症	236
第六章 脂质代谢异常症	238
1. 脂质的生物化学	238
2. 中性脂肪、胆固醇、脂肪酸的代谢异常症	239
3. 鞘脂类沉积症	244

4. 脂质代谢异常症的诊断和治疗	253
第七章 粘多糖病及其边缘性疾病	256
1. 粘多糖病	257
2. 粘多糖病边缘性疾病	263
第八章 无机盐代谢异常症	267
1. 高钙血症	267
2. 低镁血症	268
3. Menkes 综合征(卷发综合征)	268
第九章 内分泌代谢异常症	268
一、与类固醇有关的遗传性疾病	268
(一) 与肾上腺皮质有关的疾病	269
1. 先天性肾上腺皮质增生症	269
2. 先天性肾上腺皮质功能不全	272
3. 单纯性醛固酮分泌缺陷病	274
4. Liddle 综合征	275
5. 对糖类皮质激素有反应性的醛固酮增多症	276
6. Bartter 综合征	276
7. 皮质类固醇结合性球蛋白异常症	276
(二) 与性腺有关的疾病	277
1. 家族性 XX 型和 XY 型性腺发育不全症	277
2. 家族性真两性畸形	277
3. 睾丸性女性化综合征	278
4. 家族性男性性腺功能减退症	280
5. 单纯 Sertoli 细胞综合征	280
6. Stein-Leventhal 综合征	280
7. 家族性性早熟	281
二、与碘有关的遗传性疾病	281
1. 甲状腺的发生和分化的异常	282
2. 甲状腺激素合成障碍病	283

3. 先天性甲状腺素结合蛋白异常症	286
4. 自身免疫性甲状腺疾病的遗传	288
5. Sipple 综合征	293
6. 染色体异常症和甲状腺疾病	295
第十章 遗传性肾小管功能障碍	296
1. 肾原性尿崩症	296
2. 原发性肾小管性酸中毒	297
3. 家族性低磷血症性佝偻病	299
4. 假性甲状旁腺功能减退	301
5. 肾性糖尿	302
6. 胱氨酸尿症(二碱基性氨基酸重吸收障碍症)	304
7. 遗传性烟酸缺乏症	306
8. 亚氨基甘氨酸尿症	308
9. 范可尼氏综合征	309
10. Lowe 氏眼、脑、肾综合征	310
第十一章 卟啉代谢异常症	312
1. 卟啉代谢异常的特异性	312
2. 卟啉病	313
3. 各种卟啉病的遗传学特征	315
第十二章 遗传性高胆红素血症	323
(一) 遗传性高胆红素血症的概论	325
1. 胆红素产生过多	325
2. 肝细胞对胆红素的摄取、运输、结合异常	326
3. 自肝细胞向胆汁中的排泄异常	328
(二) 关于 Dubin-Johnson 综合征多发地区的观察	328
1. Dubin-Johnson 综合征的临床症状和检查所见	328
2. 南予地方的多发现象	331
3. Dubin-Johnson 综合征的遗传学方面的各种问题	333
4. Dubin-Johnson 综合征的本质	337

5. Dubin-Johnson 综合征多发地区的展望	339
第十三章 红细胞酶的异常	342
(一) 红细胞代谢和酶类	342
(二) 红细胞酶的异常	345
1. 丙酮酸激酶缺陷症	345
2. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症	352
3. 葡萄糖磷酸异构酶异常症	355
4. 磷酸甘油酸激酶异常症	356
5. 谷胱甘肽过氧化物酶缺陷病	357
6. 磷酸果糖激酶缺陷症	357
7. 遗传性乳酸脱氢酶缺陷症	358
8. 2,3-二磷酸甘油酸变位酶缺陷症	358
9. 其他酶异常症	358
附表 先天性代谢异常症疗法一览表	360

蛋白质合成异常的遗传病

蛋白质生物合成机理的奥秘，由于最近 20~30 年的研究，几乎已完全阐明。对于遗传的研究，曾经选择了噬菌体和细菌作为实验材料。令人奇异的是，物理学家 Delbruck (1940) 竟对噬菌体的遗传抱有兴趣，而开始了这方面的研究；物理学家 Watson 及 Crick (1953)，解析了脱氧核糖核酸 (DNA) 的结构；遗传学家和化学家 Jacob 及 Monad (1961) 合作研究指出，DNA 转录为核糖核酸 (RNA)，再翻译 RNA 而合成蛋白质。实际上是通过生物学家及医学家以外的一些人的研究，才搞清了蛋白质生物合成的全貌。通过对人类遗传性疾病，尤其是对异常血红蛋白的研究，可以确认人类与噬菌体、细菌的蛋白质合成机理是相同的。蛋白质合成过程的基本原则，就整个生物学来说，都是一致的。其基本原则可归纳如下。

1. 蛋白质生物合成的机理

(1) 在蛋白质生物合成上，指定必需的特定氨基酸排列 (一次结构) 的模板 (结构基因)，蕴藏于制造蛋白质的细胞的 DNA 之中。

DNA 是由磷酸、脱氧核糖及碱基 (如腺嘌呤 A、鸟嘌呤 G、胞嘧啶 C、胸腺嘧啶 T) 组成的单核苷酸聚合 (多核苷酸) 而成。如 Watson 及 Crick (1953) 所指出的那样，在磷酸、脱氧核糖、磷酸、脱氧核糖的排列所形成的两条长链 (W 和 C) 中间，从每个脱氧核糖伸出一个左、右相对的碱

基，与氢链相连接，形成如阶梯式的结构。两条长链并列而行，从整体来看，成为双螺旋排列。作为阶梯的碱基，左（右）半侧如为 A，右（左）半侧则为 T，左（右）半侧如为 C，右（左）半侧则为 G，彼此对应成对。DNA 碱基组成是 $A:T=1:1$ ， $C:G=1:1$ ，如图 1 所示。

决定每个氨基酸的碱基，每 3 个为一组，位于结构基因的 DNA 之中，构成模板的一个遗传密码（DNA 密码子）。由于 DNA 形成具有 W 和 C 长链的双螺旋，如果在 W 链一

4 5 6 7

侧，右半阶梯的碱基按 TGA GGT CTC CTC……这样的形式，每 3 个为一组时，C 链一侧则与此相对应，左半阶

4 5 6 7

梯的碱基就应以 (C) ACT CCA GAG GAG……为一组进行排列。显然，W 和 C 的 DNA 密码子是不同的。究其原因，尚不太了解，但当合成蛋白质时，如为 W 则以 W，如为 C 则以 C，不论以哪一个作为指定氨基酸的模板（结构基因）而继续使用，两者并不混用。

指示特定蛋白质的氨基酸排列的模板（结构基因）称为顺反子（Cistron），在此顺反子中，具有能明确区分起始或终止的遗传密码，并以 3 个碱基为一组，填入其内。就像书信上的开端和结尾词一样。

结构基因可以增殖复制，即当细胞分裂时，DNA 便增加一倍，这时 DNA 的双螺旋 W 和 C，在各阶梯中央（碱基与氢链连接处）发生松弛，W 和 C 断开。然后 W 和 C 各自独立地合成（制造）相应的对方，即依靠 DNA 聚合酶的作用，将 C 和 W 制造出来，成为原来的双螺旋（W + C）。

(2) 蕴藏于 DNA 内的模板（结构基因），转录 RNA 模

板（信使 RNA 或 m-RNA），再以此作为蛋白质合成的直接模板。

结构基因并不直接用于蛋白质合成，而是作为指定氨基酸排列的原型加以保存。在高等动物，它存在于制造蛋白质的细胞核的某个染色体上。

RNA 是以磷酸、核糖、碱基（腺嘌呤 A、鸟嘌呤 G、胞嘧啶 C、尿嘧啶 U）为单位的单链多核苷酸。值得注意的是，以 U 代替 DNA 碱基的 T，并将脱氧核糖置换成核糖。以 3 个碱基为一组，指定特定的氨基酸，与 DNA 的情况相同。

结构基因依靠 RNA 聚合酶，将自己模板的密码，转录于 RNA。在此制造的相当于第二模板的 RNA，称为 m-RNA。而 m-RNA 的 3 个碱基组则称为 RNA 密码子（表1）。

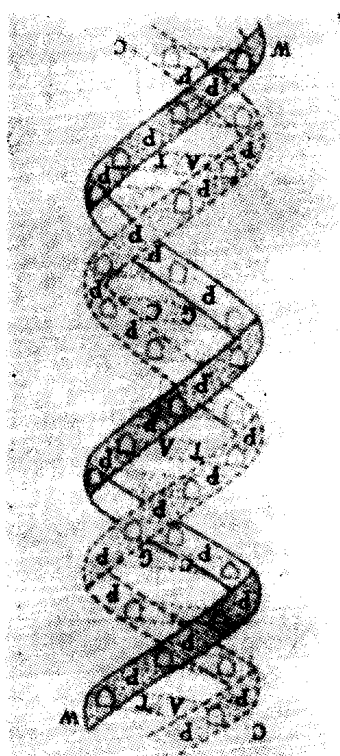


图 1 DNA 的双螺旋
 □: 脱氧核糖 P: 磷酸 A: 腺嘌呤 T: 胸腺嘧啶 C: 胞嘧啶 G: 鸟嘌呤

例如前节所引证的 DNA 碱基，排列为双螺旋。

	4	5	6	7
(W)	TGA	GGT	CTC	CTC...
	⋮	⋮	⋮	⋮
(C)	ACT	CCA	GAG	GAG...

表 1 RNA密码

第2 第1 ↓	U	C	A	G	第3 ↓
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	term	term	A
	Leu	Ser	term	Try	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	GluN	Arg	A
	Leu	Pro	GluN	Arg	G
A	Ileu	Thr	AspN	Ser	U
	Ileu	Thr	AspN	Ser	C
	Ileu	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

嘌呤碱基有腺嘌呤(A)及鸟嘌呤(G), 嘧啶碱基有尿嘧啶(U)及胞嘧啶(C)。此表读法如下: 如果第1中取(U)、第2中取(A)、第3中取(U), 则UAU指定氨基酸 Tyr。如果第1中取(C)、第2中取(G)、第3中取(C), 密码则为CGC, 指定 Arg。从此表可见, 很多氨基酸是被2种以上的密码所指定的。某一密码子为了取得特定的氨基酸, 或者能比其它密码子更快地完成, 或者相反费了很多工夫而需要更长的时间。因此, 对于同一氨基酸具有2个以上密码者, 称为密码退化。也称为无意义的三联体(Nonsense triplet), 它对获得氨基酸是无用的, 据说是表示氨基酸排列的终止(就像文章中的句号一样)。若能有标志氨基酸排列开始的密码子(相当于句首大写的字母)也是好的。这就是在本书中用☆符号所表示者, AUG在写出Met的同时, 也意味着开始的密码。另外, GUG写出Val也是为了表示“开始写出”而采用的。在N的末端附有利酰胺基。

如将W用作结构基因时, 则m-RNA正如⁴ACU⁵
⁶GAG⁷GAG……那样以RNA密码的形式, 将其转录下来。