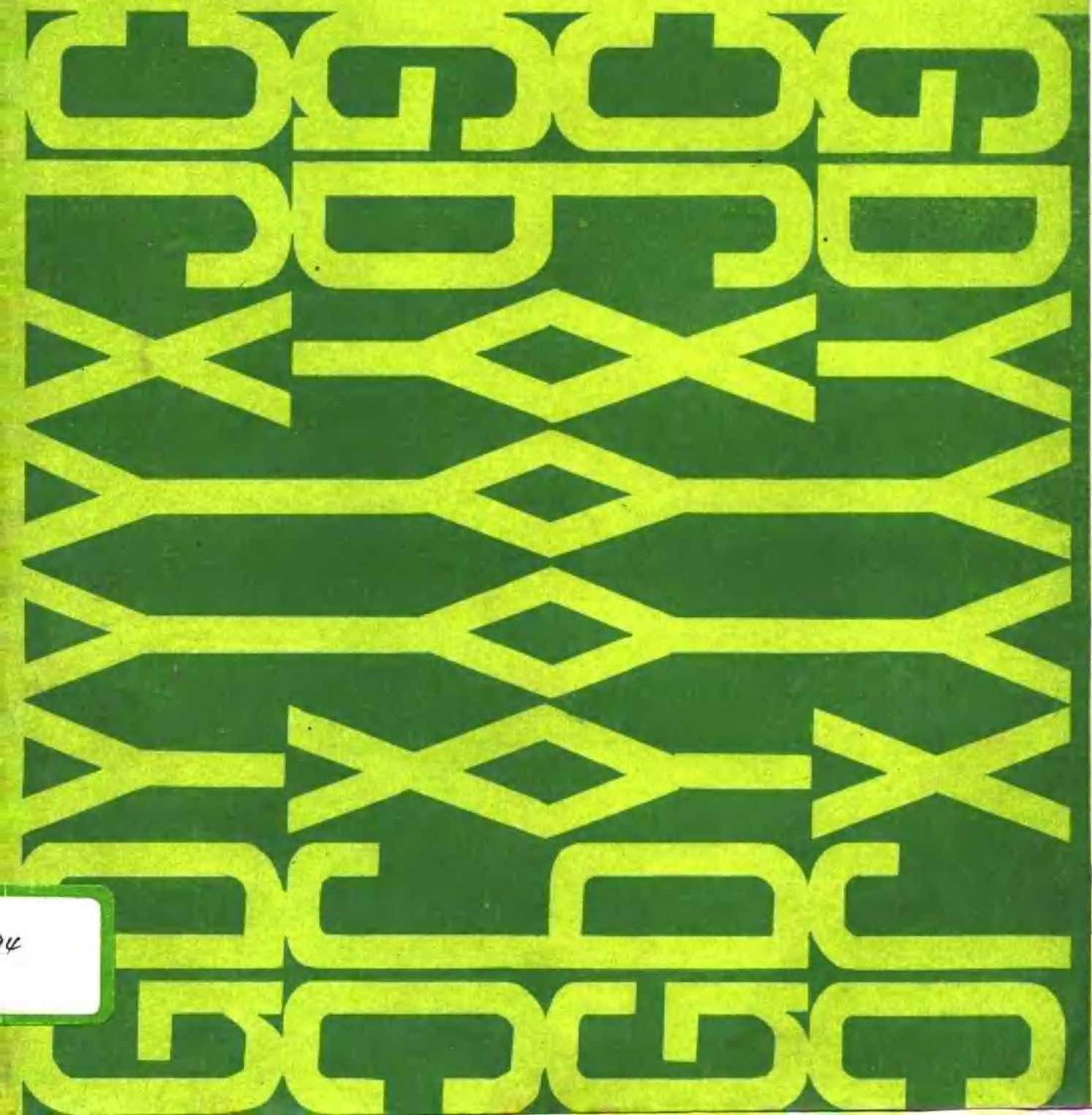


GAODENGYIXUEYUANXIAOJIAOCAI • GAODENGYIXUEYUAN

高等医学院校教材

医学遗传学

陶学训 赵刚 主编
湖北科学技术出版社



04

92
1289K
2
2

高等医学院校教材

医学遗传学

陶学训 赵刚 主编

X4D55/16



3 0077 4999 1

湖北科学技术出版社



B

52398

高等医学院校教材

医学遗传学

陶学训 赵 刚 主编

湖北科学技术出版社出版发行 新华书店湖北发行所经销

湖北省孝感地区印刷厂印刷

787×1092毫米 16开本15.25印张370千字

1991年1月第1版 1991年1月第1次印刷

ISBN 7—5352—0657—3/R·132

印数：1—8 000 定价：6.20元

主 编
副主编
审 定
编 委

陶学训 赵 刚

宋秀琴

刘希贤 (同济医科大学)

(按书中章序排列)

陶学训 (江西中医学院)

吴怀安 (湖北医学院)

王真真 (人民教育出版社)

王华江 (黑龙江中医学院)

宋秀琴 (北京中医学院)

王郑选 (福建中医学院)

赵 刚 (湖北中医学院)

谭宗淳 (湖南中医学院)

胡继鹰 (湖北中医学院)

陈道森 (成都中医学院)

李衍文 (广州中医学院)

刘银英 (广西中医学院)

前 言

医学遗传学是遗传学理论与医学紧密结合的一门边缘学科,也是现代医学中一门新兴的应用学科。近年来,医学遗传学有了飞速的发展,这是因为它阐明了某些遗传病的发病机理和传递规律,在某些遗传病的诊断、防治方面取得了突破性进展。特别是在严重威胁人类健康的癌症的研究中,肿瘤遗传学提供了十分宝贵的资料。随着医学遗传学的不断发展,近年来,我国高等医学院校十分重视《医学遗传学》的教学工作。为了加强该学科的教材建设,1989年9月间,10所高等医学院校的12位教师在武汉湖北中医学院成立了《医学遗传学》编委会,讨论制定了编写大纲。通过半年时间的紧张编写工作,大家完成了初稿并进行了初审。1990年4月,各位编委云集武昌参加了本书的审稿定稿会议,使本书最后定稿。全书共分16章,涉及医学遗传学的基础理论及其各个分支学科,内容丰富,叙述全面,有一定的新颖性和较好的可读性。书末还附录13个实验指导,将教材与实验讲义融为一体,从而使本书发挥了一书多用的功能,可供各专业本科生和研究生使用。

本书在编写过程中得到了国家中医药管理局和全国各医学院校同行们的支持与鼓励,并受到了湖北中医学院和江西中医学院领导的直接关怀,同济医科大学刘希贤教授在百忙中参加了本书的审稿定稿会议并审阅了书稿,湖北科学技术出版社的编辑同志自始至终支持和帮助我们的编写工作,使本书能在较短时间内问世,在此一并表示衷心的感谢。

本书全部插图由湖北中医学院生物学教研室胡继鹰和赵刚绘制。

由于作者水平所限,加上各编委分散在全国各地,切磋机会较少,挂一漏万,沧海遗珠,书中不免存在缺点或不足之处,敬希读者给予指正,以便今后再版时修订。

陶学训

1990年4月于武昌

目 录

第一章 绪论	1
第一节 医学遗传学研究对象及范围	1
一、医学遗传学概说	1
二、医学遗传学研究的对象与范围	1
三、医学遗传学在现代中医教育中的地位与作用	3
第二节 医学遗传学发展简史	4
一、医学遗传学发展简史	4
二、医学遗传学的发展前景	5
第三节 遗传性疾病的概念	6
一、遗传性疾病的定义与特点	6
二、遗传病的分类	6
三、遗传病的研究方法	6
第四节 中医学关于人类遗传的论述	8
一、关于人类遗传的论述	8
二、关于优生的论述	9
第二章 遗传的细胞学基础	11
第一节 遗传的基本定律	11
一、分离律	11
二、自由组合律	12
三、连锁和互换律	12
四、遗传分析中统计学原理的应用	13
第二节 配子的发生和减数分裂	15
一、配子发生	15
二、减数分裂	15
三、性别决定和性别分化	19
第三章 染色体与染色体遗传病	23
第一节 人类染色体	23
一、人类染色体研究简史	23
二、人类染色体制备技术	23
三、人类染色体的形态特征与核型分析	24
四、染色体显带技术及高分辨显带技术	26
五、人类细胞遗传学命名的国际体制	27
六、性染色质及其临床应用	27
第二节 染色体畸变	29
一、染色体数目异常	29

二、染色体结构异常·····	32
第三节 常见的人类染色体疾病·····	36
一、常染色体病·····	36
二、性染色体疾病·····	40
三、染色体畸变与流产·····	44
第四章 基因与基因突变·····	46
第一节 基因的分子生物学·····	46
一、DNA 的结构·····	46
二、基因概念的新发展·····	47
第二节 基因突变·····	48
一、基因突变的概念·····	48
二、基因突变的特点及类型·····	49
三、基因突变产生的机理·····	50
四、基因突变的修复·····	52
第三节 基因突变所致的遗传性疾病·····	53
一、基因突变导致蛋白质合成异常所致的分子病·····	53
二、基因突变导致酶活性异常所致的先天性代谢病·····	56
第五章 单基因遗传与单基因遗传病·····	57
第一节 常染色体显性遗传与疾病·····	57
一、常染色体显性遗传的定义·····	57
二、常染色体显性遗传的特点·····	58
三、常见的常染色体显性遗传病·····	62
第二节 常染色体隐性遗传与疾病·····	64
一、常染色体隐性遗传的定义·····	64
二、常染色体隐性遗传的特点·····	64
三、常见的常染色体隐性遗传病·····	65
第三节 性连锁遗传与疾病·····	70
一、性连锁遗传的定义·····	70
二、性连锁遗传的特点·····	70
第四节 两种单基因疾病的伴随遗传·····	74
一、受孟德尔定律制约的两种单基因疾病伴随遗传的特点·····	75
二、受摩尔根连锁互换定律制约的两种单基因疾病伴随遗传的特点·····	75
第六章 多基因遗传与多基因遗传病·····	77
第一节 多基因遗传的概念·····	77
一、多基因遗传的定义·····	77
二、多基因遗传的特点·····	77
第二节 多基因遗传病·····	79
一、易患性与发病阈值·····	79
二、遗传度·····	80
三、多基因病复发风险的估计·····	82

四、常见的多基因遗传病·····	84
第七章 群体遗传学·····	90
第一节 基因库与基因频率·····	90
第二节 遗传平衡定律·····	90
一、Hardy-Weinberg 定律·····	90
二、影响遗传平衡的因素·····	92
第三节 基因与环境·····	99
一、基因的多效性和异质性·····	99
二、遗传背景·····	99
第八章 肿瘤遗传学·····	100
第一节 肿瘤的发病因素·····	100
一、肿瘤发生的环境因素·····	100
二、肿瘤发生的遗传因素·····	101
第二节 肿瘤与染色体畸变·····	104
一、肿瘤染色体的数目畸变·····	104
二、肿瘤染色体的结构畸变·····	105
三、染色体畸变在肿瘤发生中的作用·····	107
四、染色体畸变在临床肿瘤学中的意义·····	107
第三节 肿瘤发生的遗传机理·····	108
一、癌基因学说·····	108
二、体细胞突变学说·····	111
三、二次突变学说·····	111
第四节 染色体脆性部位与肿瘤·····	111
一、脆性部位的概念·····	111
二、脆性部位的分类·····	111
三、脆性部位与恶性肿瘤的发生·····	112
第九章 免疫遗传学·····	114
第一节 红细胞抗原的遗传控制·····	114
一、ABO 血型系统 ·····	114
二、Rh 血型系统 ·····	116
三、血型检测的临床意义·····	117
第二节 白细胞抗原的遗传控制·····	118
一、HLA 系统 ·····	119
二、HLA 抗原检测的临床意义 ·····	119
第三节 免疫球蛋白的遗传控制·····	121
一、免疫球蛋白抗原特异性的分类·····	121
二、免疫球蛋白的基因及其表达·····	123
第四节 原发性免疫缺陷病·····	124
一、特异性免疫缺陷病·····	124
二、非特异性免疫缺陷病·····	125

第十章 药物遗传学	126
第一节 药物代谢与遗传	126
第二节 个体对药物反应的遗传变异	128
一、单基因控制的药物异常反应	128
二、多基因控制的药物异常反应	131
三、一些遗传病患者对药物的异常反应	132
第十一章 遗传毒理学	137
第一节 遗传毒理学的产生和发展	137
第二节 遗传毒理学综合评价系统	140
一、综合评价系统的概念	140
二、综合评价系统实验组合的分级	141
第三节 遗传毒理学方法的基本原理	142
一、Ames 试验	142
二、致死突变试验	143
三、小鼠骨髓细胞微核试验	144
四、染色体畸变试验	144
五、姐妹染色单体交换试验	145
第十二章 行为遗传学	147
第一节 行为的遗传机制	147
一、行为遗传的物质基础	147
二、基因突变与动物行为的改变	147
三、学习行为与遗传	148
四、环境对动物行为的影响	148
第二节 人类行为与遗传	149
一、人类行为的特征	150
二、智力与遗传	150
三、遗传因素与人类行为异常	152
第十三章 体细胞遗传和基因定位	156
第一节 体细胞遗传学	156
一、体细胞遗传学的概念	156
二、体细胞遗传学的研究方法	156
三、体细胞遗传学在实践中的意义	158
第二节 人类基因定位	159
一、基因定位的概念	159
二、基因定位的研究方法	159
三、基因定位的实践意义	165
第十四章 遗传病的诊断	166
第一节 遗传病的一般诊断方法	166
一、采集病史和一般物理诊断	166
二、症状与体征	166

第二节 遗传病的特殊诊断方法	171
一、系谱分析	171
二、染色体及性染色质检查	172
三、生化分析	173
四、皮肤纹理分析	174
五、产前诊断	180
六、基因诊断	184
第十五章 遗传病的防治原则与优生	186
第一节 遗传病的预防	186
一、避免接触致畸致突变物质	186
二、禁止近亲婚配	186
三、婚姻指导及选择性流产	187
四、携带者检出	187
五、遗传咨询	189
第二节 遗传病的治疗	191
一、对症治疗	192
二、子宫内治疗	192
第三节 优生学	193
一、优生学的形成与发展	193
二、正优生学	194
三、负优生学	194
四、优生是我国人口政策的一个重要组成部分	194
第十六章 遗传工程及其对医药学发展的贡献	195
第一节 遗传工程的概念及研究现状	195
一、遗传工程的概念	195
二、遗传工程研究的现状	195
第二节 遗传工程的基本原理与方法	196
一、目的基因的分离与合成	196
二、运载体的选择	197
三、目的基因与运载体的连接	198
四、重组 DNA 导入宿主细胞与克隆化	198
五、目的基因的表达	200
第三节 遗传工程研究在医药学上的应用	201
一、基因诊断	201
二、基因治疗	203
三、癌症治疗	204
四、制药工业的应用	204
附录: 医学遗传学实验指导	206
实验一 青蛙骨髓细胞染色体的制备及观察	206
实验二 小鼠睾丸精母细胞减数分裂标本制备	208

实验三	人类淋巴细胞染色体制备·····	210
实验四	人类非显带染色体核型分析·····	213
实验五	人类染色体G 显带及其识别·····	215
实验六	人类染色体C 带标本制备·····	218
实验七	人类染色体核仁形成区的观察·····	219
实验八	人类染色体 SCE 标本制备及 观察·····	220
实验九	人类间期细胞性染色质的检查·····	222
实验十	人类皮纹分析·····	223
实验十一	小鼠骨髓成红细胞微核试验·····	227
实验十二	细胞培养、传代、冻存与复苏·····	228
实验十三	细胞融合·····	230

第一章 绪 论

第一节 医学遗传学研究对象及范围

一、医学遗传学概说

医学遗传学(medical genetics)是遗传学基本理论与医学紧密结合的一门边缘学科,也是现代医学的一个新领域。众所周知,遗传学研究的主要内容是有关基因的本质、基因的复制与传递和基因功能的表达等理论。用信息论的术语来说,遗传学是研究控制生物机体发育的遗传信息是如何进行贮存、流动、分布与表达的。近年来,遗传学的研究成果使人们对生命科学的认识提高到了一个崭新的阶段。毫无疑问,遗传学与医学的结合也将使有关人类疾病发生、发展及转归的认识推进到一个更高的境界。

一门新学科的出现并不是一帆风顺的,它包含了许多科学家所表现的刚毅、勤奋、坚韧不拔和自我牺牲的精神。早在100多年前,奥地利神父孟德尔(G. Mendel)通过豌豆实验提出了遗传的基本规律,他第一次从理论上阐明了生物遗传现象,可是这一重大理论问题在当时没有得到承认,他的工作被白白的埋没了35年,直至1900年由 Correns(德)、De Vries(荷兰)、Tschermak(奥)等3位学者不约而同地重新发现后孟德尔定律才很快的传播开来并受到普遍的公认。“一对等位基因的两个成员不能永远存在于一个配子中而必须分离,进入到两个不同的配子中去。”和“不同对的基因成员在形成配子时能彼此自由组合。”等基本理论渗透到医学领域后,对于亲代与子代之间的疾病传递现象得到了令人信服的解释。后来,有关基因本质的认识、“一个基因一种酶”假说的创立、遗传密码的发现等成就都大大促进了医学的发展。医学遗传学在医学中的地位从来没有象今天这样重要。1980年诺贝尔奖金获得者保罗·伯克说:“几乎所有疾病都和遗传有关,遗传学的研究是治疗所有疾病的关键。”

二、医学遗传学研究的对象与范围

(一) 医学遗传学研究的对象:医学遗传学以人体的各种病理性状作为研究对象,探讨人类疾病的发生、发展、遗传方式、转归、诊断及防治措施。在医学的其他领域中常用动物作为研究对象,因为实验动物生长周期短,如小鼠在2个月内、果蝇在2周内、细菌在20分钟内完成一个世代,而且可以产生数百个甚至数10万个后代,给研究带来了许多方便。但是,人的一个世代是20~25年,每代子女也很少。因此,医学遗传学研究所面临的困难是很多的,不过,医学遗传学家已经找到了解决这个困难的办法,那就是开展群体研究,个别家系虽小,但人类群体是很大的,况且人类遗传比其他物种具有更大的变异,人类遗传变异的研究价值远远超过任何生物,因而可以积累丰富资料,达到防病治病的目的。

(二) 医学遗传学研究的范围:医学遗传学已发展为一门独立学科,其研究范围非常广泛,内容极为丰富。这里作一简单的介绍。

1. 基因与基因突变:基因是遗传物质结构与功能的基本单位,其化学本质是DNA片段,它以直线方式排列在染色体上。人类体细胞约有5万个结构基因,经过转录和翻译后表达为各种不同性状。基因按其性质和表达能力的不同又有显性(A)与隐性(a)之分,等位基因中两个成员的性质是相同的叫做纯合子(AA或aa);如果性质不同则叫做杂合子(Aa)。随着

分子遗传学的深入研究，基因的概念有了新的发展。同时，机体内基因的存在不是一成不变的，当受到各种环境因素的影响，如放射线、化学物质及病毒等可使基因产生突变，最终导致酶系统代谢缺陷、性状变异和遗传病的发生。

2. 单基因遗传及单基因遗传病：这是发现最早、研究最深入而且病种最多的一类遗传病，由一对等位基因中一个成员发生基因突变引起。根据基因的性质和位于何种染色体上又可区分为五类：①常染色体显性遗传病；②常染色体隐性遗传病；③X连锁显性遗传病；④X连锁隐性遗传病；⑤Y连锁遗传病。每一类遗传病有其特点，但都是按照孟德尔式遗传的。

3. 多基因遗传及多基因遗传病：是多对基因以显效、微效及累加作用所决定的一类遗传病。这种累加效应还必须超过一定阈值才能表现出疾病，同时，环境因素也起一定的作用。目前临床上常见的疾病，如原发性高血压症、支气管哮喘、冠心病、糖尿病、精神分裂症和神经管缺陷等都属于多基因病的范畴。由于此类疾病的发病机制和遗传规律较为复杂，有许多问题仍在研究之中。

4. 染色体与染色体疾病：染色体是遗传物质的载体，人类体细胞含有23对染色体，数目恒定，结构严密。如果染色体发生了数目与结构异常则是染色体病的发病基础。染色体畸变可以自发产生，也可以受各种因素影响诱发突变。染色体畸变的结果必然会破坏基因作用之间平衡，降低基因调控能力，影响新陈代谢和生化过程，最终导致疾病的发生。目前经过描述和正式命名的染色体病约有70种，已报道的数目与结构异常的核型约有500多种，近年来出现的脆性X综合征，为诊断和预防特异性智力低下提供了有效手段。此外，染色体检查对各种易位型的特定风险能作出估计，提高了遗传咨询水平。当前，国内外又兴起微细胞遗传学(microcytogenetics)和分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)，运用DNA探针进行分子杂交，为在分子水平上探讨染色体的结构和功能方面，又向前迈进了一大步。高分辨显带技术已可在一套人单倍体上出现1000至5000条带纹，每一个带纹相当于数个至10个基因位点，可望不久的将来，在光学显微镜下将填补染色体与基因之间的鸿沟。

5. 群体遗传学：群体遗传学是研究群体中的基因频率和基因型频率的分布与变化规律的分支学科。在一定的理想环境中，如一个很大的群体是随机婚配、无迁移和漂变、无自然选择的情况下，基因型频率按一定比例分布并在一代代的传递中保持恒定，这叫遗传平衡。如果发现一个群体不处于平衡状态的话，则必然存在某些干扰平衡的因素，如非随机婚配(近亲婚配)、突变、迁移等。群体遗传学就是研究这些关系到人类进化的重要课题。

6. 肿瘤遗传学：肿瘤的发生与遗传因素的关系十分密切。1976年Lynch发表《肿瘤遗传学》专著后为研究肿瘤，特别是癌症的发生与诊断提供了遗传学手段。大量研究资料表明，肿瘤发病有种族特异性和家族聚集性，越来越多的肿瘤符合孟德尔遗传规律。在某些肿瘤病人体内也发现特异性标记染色体，如慢性粒细胞白血病的Ph、视网膜母细胞瘤与13q-、小细胞肺癌与3p-等。尽管如此，肿瘤发生的机理还远未搞清，环境因素对肿瘤发病究竟起多大作用？癌基因学说的正确性如何？诸如此类问题仍需进行不懈的研究与探索。

7. 免疫遗传学：免疫遗传学是研究抗原抗体及其相互作用的遗传学问题。免疫遗传学在医学中的重要意义有四个方面：①血型与有关血型不合的临床问题；②移植；③免疫缺陷病；④自身免疫病。

抗原是一种可以刺激机体产生抗体的分子，抗原抗体结合产生特异性免疫反应。抗原分子可被宿主细胞识别，反应性的产生抗体。抗体是 γ -球蛋白类的血浆蛋白，又称免疫球蛋白。机体的免疫反应有特异性和非特异性两种。特异性免疫反应包括体液免疫与细胞免疫两

种,前者与B淋巴细胞有关,它可转化为浆细胞合成免疫球蛋白;后者与T淋巴细胞有关。非特异性免疫反应包括体液因素(补体、干扰素)、细胞因素(巨噬细胞、白细胞)及机体屏障(皮肤粘膜)等,上述因素均程度不同地受到遗传因素的制约。

8. 药物遗传学:药物遗传学是研究人体对药物反应的遗传基础的学科,既是医学遗传学中的一个分支,又属生化遗传的范畴。Kalow 于1962年正式发表《药物遗传学》专著。它研究的内容有:①人体和实验动物的遗传变异对药物反应的影响;②基因控制药物在体内代谢过程的分子基础;③预测对药物反应异常的个体以进行有效的防治;④研究遗传病的药物治疗方案。

9. 遗传毒理学:遗传毒理学是遗传学与毒理学相结合所产生的一门学科。它研究各种物理、化学及其他有害环境因素对人体遗传物质的作用与危害,从而达到防治及检测的目的,最终为保护人类健康服务。随着我国四个现代化建设事业的发展,遗传毒理学的教学与研究工作愈来愈显示其重要性。

10. 行为遗传学:研究遗传因素对动物和人类行为影响的科学称行为遗传学。研究资料表明,行为本质和起因可分为三类:①明显地由于遗传因素引起的行为异常是由单基因突变所致,如遗传性舞蹈病是一种常染色体显性基因突变所产生的神经系统变性和智力衰退;黑蒙性痴呆是染色体隐性纯合基因突变引起脑细胞脂质代谢异常,患者中枢神经细胞内有大量神经节苷脂堆积,导致完全精神性病变和行为异常;还有苯丙酮尿症的严重智力低下及不正常行为等也是常染色体隐性遗传的结果。②由于某一遗传性缺陷而间接引起的异常行为,如语言也是智力的一种表现,任何有关基因的缺陷都可使脑细胞分析综合能力、发音、思维能力发生障碍影响语言的表达,所以先天性耳聋可以引起语言困难、学习能力减退,最终导致行为异常。③某些行为主要是由于环境因素的影响所致,而遗传因素只有轻微的影响。目前,有关行为遗传的研究尚属初始阶段,对于人类精神活动与智力发育的各种因素还在继续探索之中。

11. 体细胞遗传与基因定位:运用体细胞或通过体外培养获得的体细胞进行遗传学研究的学科叫体细胞遗传学。近年来,体细胞遗传学有了很大发展,基因定位也有明显突破,截至1986年止,已知有1000多个基因位点定位在特定的染色体上,而且目前仍以每月定位数个的速度递增。基因定位不仅能对某些遗传病作出准确的产前诊断或临床诊断,而且还可提示某些疾病的发生途径,改善患者的症状并有助于肿瘤问题的解决。

12. 遗传病的诊断:遗传病是一类极为复杂的全身性疾病,在发病过程中既有遗传因素作用,又有环境因素的作用,因此,诊断手段既有与普通疾病相同的方法,又有遗传病所特有的诊断方法。研究与掌握这些诊断方法是当代医学生必须具备的本领。

13. 遗传病的防治原则和优生:防治遗传病是医学遗传学的最终目的。优生学是应用遗传学基本理论研究提高人类体力和智力优势的应用学科。从本质上讲,医学遗传学和优生学是一对姊妹学科,共同的目的是提高人类健康素质,降低人群中有害基因频率,减少劣生,推进优生。

14. 遗传工程:又名基因工程。从广义上说还包括细胞工程和染色体工程。它是70年代初在分子遗传学取得重大成就的基础上发展起来的一门新兴技术,它在定向改造生物的遗传特性具有前所未有的准确性,从而为创造动植物和微生物新品种、治疗人类遗传病等方面展示出美好前景。

三、医学遗传学在现代中医教育中的地位与作用

我国著名科学家钱学森曾明确指出：“实现中医现代化是中医发展的必由之路，中医发展的前途是现代化。”当代科技飞速发展，新知识、新学科不断涌现，学科之间又互相融合，互相渗透，互相交叉，这种学科的经纬交流对于推动中医的发展，发掘中医宝库的遗产，弘扬中医的精华起到了不可估量的作用。今后还必须充分发挥现代科技的优势，利用现代医学的先进手段，加强与完善中医教育。让当代的中医大学生不但具备系统的中医理论，也掌握大量现代医学知识，以适应人类社会对医学越来越高的要求，这些要求表现在：①人类对保健医疗的注意力转移到对病前状态的认识和处理，即未病先防；②希望能提供高质量的治疗，要求诊治的结局尽可能在形态、功能和自我感受等方面得到和谐的康复；③新科技发展带来的社会进步将提高人类的生存价值和社会价值，故医学的任务不仅仅是防病治病，还包括提高人类身心素质，促进新陈代谢，减缓衰老，延年益寿等。

20世纪50年代初，由于分子生物学、分子遗传学的发展促进医学进入分子水平，从而在揭示疾病本质，阐明发病机理和提出诊断及防治原则开辟了新的途径，正是在此基础上，医学遗传学应运而生。目前，国内外医学院校已将医学遗传学列为必修或选修课程。开设《医学遗传学》课程的意义是：①完善学生知识结构，充实生命科学中带有根本性的遗传变异理论；②遗传工程将为20世纪90年代开创新天地，生物遗传是高度先进的生产力，如细胞融合、DNA重组、单克隆抗体制备等新技术大大推动了医学的发展，也同样对中医学产生深远的影响；③遗传病已超过4000种，病种多，发病率高，这对中医来说也是严峻的挑战，学生毕业后能否较好地适应与认识人类疾病的变化，是检验教学质量的试金石；④医学遗传学对研究严重威胁人类健康的癌症的发病机理已初露头角，攻克癌症，对中医来说也是一项责无旁贷的任务。总之，医学遗传学在现代高等中医教育中的地位与作用是不容忽视的。

第二节 医学遗传学发展简史

一、医学遗传学发展简史

(一) 医学遗传学发展前期：18世纪中叶，法国人 Pierr louis moreau de manpertuis 对多指和皮肤毛发色素缺乏作了家系调查，指出这两种性状的遗传方式不同，而且父母双方对其子女的作用是相等的。1814年 Joeseef Adams 发表了《根据临床观察所见疾病可能有的遗传性质》一文，这是近代最早的一篇系统论述遗传病的文章，内容涉及范围很广，尽管当时还没有创立遗传学理论，但他已涉及到遗传学的一些基本原理，如先天性疾病、家族性疾病同遗传病之间的差别；遗传病同发病年龄、环境促发因子和近亲婚配之间的关系等，这标志着已出现了医学遗传学的萌芽。

(二) 医学遗传学发展中期：先天性代谢缺陷是医学遗传学研究最早的病种。1899年 Garrod 比较深入地研究了黑尿酸尿病、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症等，于1908年发表了《先天性代谢缺陷》一书，他指出：“某些终身不愈的疾病的病因，在于支配某一代谢步骤的酶活力的降低或丧失。”Garrod 认为黑尿酸是酪氨酸的代谢产物，由于黑尿酸病人缺乏一种酶，使黑尿酸不能被氧化而大量堆积在血液内故从尿中排出。后来 Garrod 与同事们一起在1914年从正常人血液中成功地分离出黑尿酸氧化酶，从而证实了他过去的论点。所以，学术界一致公认 Garrod 是先天性代谢缺陷的医学遗传学创始人。

1900年孟德尔定律被重新发现后，人们认识了基因是在生物遗传中独立存在的功能单位。摩尔根(1926)研究表明，基因的载体是染色体，基因以直线方式排列在染色体上，基因是突变、重组和功能表达三位一体的遗传单位；Beadle 和 Tatum 的研究认为，基因是决定

蛋白质一级结构的功能单位；Avery 等人研究表明，基因的化学本质是脱氧核糖核酸(DNA)，证明 DNA 能够充当遗传物质；Watson & Crick(1953)创立 DNA 双螺旋结构模型；Jacob 和 Monod 的研究又证明基因是在特定的遗传调控系统中表达其功能的。基因概念的一次次升华是推动医学遗传学发展的重要理论基础，摩尔根亦被誉为细胞遗传学的奠基人。在研究人类染色体方面最富有成果的首推华裔学者庄有兴(J. H. Tjio)和瑞典人 Levan，他们于1956年首次发现人类体细胞染色体是46条而不是48条，从而结束了关于人体染色体正常值的长期争论。美籍华裔学者徐道觉(T. C. Hsu)发现并提出低渗处理法，大大提高了染色体制片质量。

1949年 Pauling 提出分子病的概念，他发现镰状细胞贫血患者有一种异常血红蛋白，后经氨基酸序列分析证实，此异常血红蛋白是 β 链上第六位的谷氨酸被缬氨酸所取代，为研究血红蛋白病奠定了基础。目前已发现300多种异常血红蛋白。

(三) 医学遗传学发展鼎盛期：从50年代后期开始，在国内外进行了大量先天性代谢缺陷病的实验研究和流行病学调查，如对苯丙酮尿症的研究与普查；提出了防止和减少精神发育障碍的有效办法；对 G6PD 缺陷也有较多研究。染色体病的细胞遗传学研究也开始有了报道，如1959年 Lejeune 在患者体细胞内找到了47条染色体，其中21号染色体比正常人多1条，定名为21三体型先天愚型(Down's syndrome)。1960年又相继发现了两种染色体病，即 Klinefelter's syndrome (核型47, XXY)和 Turner's syndrome (核型45, X)。1960年美国费城小组在慢性粒性白血病患者细胞里，第一次发现了特异的标记染色体 Ph，为慢粒的诊断和观察预后提供了可靠的依据。从此，染色体异常检查被用来研究先天性遗传病、性分化异常和癌症等疾病。1970年 Caspersson 发表了人类显带染色体论文，根据显带特点可以更精确的鉴定每一号染色体及其各个区段，为基因定位和查明各种染色体畸变类型提供了精确的目标。80年代以后又发展了高分辨显带技术(high resolution banding technique)，将人类染色体组的带纹增加到1000条以上，大大提高了分析畸变部位的准确性。1979年中国遗传学会人类和医学遗传专业委员会成立以来，我国的医学遗传学发展迅速，科技成果累累，教学蓬勃发展，医学院校普遍开设了医学遗传学课程，为提高医学生的专业水平作出了不懈的努力。

二、医学遗传学的发展前景

医学遗传学发展的最终目标主要在两个方面：

1. 积极开展遗传性疾病的防治，降低群体中有害的基因频率，提高人类健康素质。要达到这一目标，首先要加强医学院校的医学遗传学教学，培养人才，在医务人员中也要进行医学遗传学的再教育，普及遗传学知识，其次是要加强医学遗传学科研。在国家八五攻关项目、全国自然科学基金以及各省市的科研计划中均应设置医学遗传学的研究课题，面向全国招标，尽快取得一批赶超国际先进水平的成果。第三，广泛开展遗传咨询工作，努力做好遗传病的预防，如在英国，就较常见的主要单基因遗传病来说，根据保守的估计，单通过遗传咨询，每年将可预防1472名病人出生。而要完成以上任务，关键的是要有一大批训练有素的医学遗传学专业人才队伍。

2. 与遗传工程技术结合，根治遗传病和严重威胁人类健康的癌症。目前，我国已能利用遗传工程技术生产干扰素和其他制品，基因诊断和基因治疗也初露锋芒。地中海贫血和苯丙酮尿症等的基因诊断已能应用于产前，达到快速、准确的效果。我们可以有理由地认为，90年代将是生物工程的时代，医学遗传学将在与人类疾病的斗争中发挥愈来愈重要的作用。

第三节 遗传性疾病的概念

一、遗传性疾病的定义与特点

(一) 遗传性疾病的定义：凡由于生殖细胞(配子)或受精卵(合子)的遗传基因发生结构或功能的改变所导致全身性特异性的疾病称为遗传性疾病(genetic disease)，简称遗传病。显而易见，遗传病的病因是由家族遗传因素决定的。但是，在某些遗传病中，环境因素也起一定的作用。遗传病不同于胎儿在母体里受感染所引起的先天性疾病和单纯由环境因素引起的非遗传的家族性疾病。

(二) 遗传性疾病的特点：①有明显的家族史，在世代中呈垂直遗传现象，每一代均有病人。但有的隐性遗传病呈隔代遗传或散发现象。更有些遗传病呈缺乏家族史的基因突变型。②亲缘关系愈近，遗传病发病率愈高。③单卵双生的两个体的同病率大大高于双卵双生的个体(表1—1)。④大部分遗传病在出生时即表现，但也有的不一定在出生时表现，而在少年期、青年期，甚至40岁以后才表现出来。⑤不是所有的遗传病都能检查到染色体异常，许多病种需经过氨基酸、酶的生化检测手段予以诊断。

表 1—1

单卵双生与双卵双生的同病率的比较

病 种	同 病 率 (%)	
	单 卵 双 生	双 卵 双 生
精神分裂症	69	10
糖尿病	65	18
先天性幽门狭窄	67	3
高血压病	63	36

二、遗传病的分类

根据遗传病表现的特点、遗传方式及发病机制的不同，可分为单基因病(monogenic disease)、多基因病(polygenic disease)和染色体病(chromosomal disease)等三大类。

(一) 单基因遗传病：根据美国约翰·霍布金斯大学医学院教授 Mckusick 博士的《人类中孟德尔式遗传》书第九版(1987)公布的单基因性状及疾病有4101种，比第一版(1966)增加了一倍多(表1—2)，估计今后仍以每年10~50种的速度递增，单基因遗传病已构成对人类健康的重大威胁，除少数病种罕见外，绝大多数病种的群体发病率均在2%左右。由于突变基因的性质和突变基因位于染色体的不同，单基因病又可分为①常染色体显性遗传病：即突变基因为显性性质并位于常染色体上。②常染色体隐性遗传病：即突变基因为隐性性质，也位于常染色体上，在杂合情况下一般不表现出疾病。③性连锁遗传病：是位于性染色体上一类特殊遗传方式产生的遗传病，亦有显、隐性之分，X连锁与Y连锁疾病也具有不同的特点。

(二) 多基因遗传病：多基因遗传病是由遗传因素和环境因素共同作用所致。一般具有家族聚集现象，但无单基因病那样明显的垂直关系。

(三) 染色体遗传病：染色体遗传病是由于染色体的数目与结构发生畸变所致。

三、遗传病的研究方法

(一) 群体普查：群体普查(population survey)是对一定人类群体中某病发生频率的