

《高等医学丛书》

主编 刘明贤 赵汝良 张爱菊

陕西科学技术出版社

医学遗传学与优生学



96
R394
19
2-

高等医学院校教材

医学遗传学与优生学

(供临床医学、妇幼、高护等专业用)

主 编 刘明贤 赵汝良 张爱菊

1995.12

陕西科学技术出版社



C



328452

(陕)新登字第 002 号

医学遗传学与优生学

刘明贤 赵汝良 张爱菊 主编

陕西科学技术出版社出版发行

(西安北大街 131 号)

新华书店经销 临汾书刊印刷厂印刷

87×1092 毫米 16 开本 16 印张 36 万字
1995 年 9 月第 1 版 1995 年 9 月第 1 次印刷

印数: 1—4000

ISBN 7-5369-2376-7/R·557

定 价: 15.00 元

主 编 刘明贤 赵汝良 张爱菊

副主编 (以姓氏笔划为序)

朱连芹 任新鸾 李秀梅 杨利丽

何 立 邱宝才 陈兰英 闵秀全

张保勤 夏建川 陶淑玲

编 委 (以姓氏笔划为序)

王学芳 王洪秀 任新鸾 刘明贤

朱连芹 李秀梅 何 立 杜兰民

闵秀全 杨利丽 张爱菊 张保勤

陈兰英 周长文 郭同乐 钟循沐

赵汝良 高丽萍 夏建川 陶淑玲

前 言

随着医学科学的发展,传染病、流行病及其它一些对人类健康危害较大的各类疾病大都被控制,相比之下遗传性疾病对人类的危害越来越严重。而随着我国计划生育基本国策的贯彻实施,优生工作正以蓬勃之势发展开来。为了适应这一新形势,目前我国的高等医学院校普遍开设了医学遗传学和优生学课程。这对于医学生知识结构的完善和更好地适应毕业后的工作,有着重要意义。为满足教学工作的需要,近十几年来,国内先后有几个版本的医学遗传学和优生学教材问世。这些教科书不仅为医学遗传学和优生学的教材建设奠定了坚实的基础,而且为医学遗传学和优生学的教学起到了重要作用,并且促进了我国医学遗传学和优生学教学和科研工作的发展与这方面知识的普及。然而,从数年前的教学实践看,这些教材有的内容跨度较大,不适合于在前期开设医学细胞生物学而不开设医用生物学的院校(目前已有相当一批医学院校取消了医用生物学课程);有的则篇幅过大,内容偏多偏深,不太适合省属医学院校特别是专科医学学校;还有的则内容过于简略,不太能满足教学需要。总而言之,目前广大省属院校需要一本篇幅适中,内容深入浅出,既注重基础知识的介绍又注重临床应用和反映学科新进展的教材。在这种背景下,我们8所医学院校联合编写了这本《医学遗传学与优生学》教材。

本书是根据国家教委的基本要求为主要依据,结合几年来的教学实践进行编写的。其主要内容涉及人类细胞遗传学、人类生化遗传学、遗传的基本规律、分子遗传学、群体遗传学、药物遗传学、免疫遗传学、肿瘤遗传学、环境科学、食品科学、优生科学、遗传病的诊断与防治等方面。在编写过程中,我们注意了内容的科学性与叙述上的逻辑性,尽量做到深入浅出;采用了较多的图形和表格,更增加了内容的直观性,图文并茂,实用性较强。该书既可作为医学院校各专业学生的教材,也可供综合性大学和师范院校生物系的师生以及临床医生参考。鉴于目前卫生部尚未规定统一的教学大纲,各院校的教学时数也不尽相同,故使用本教材时,可根据各校的具体情况讲授书中的内容。

参加本书编写的院校有赣南医学院、潍坊医学院、邯郸高等医学专科学校、菏泽高等医学专科学校、临沂高等医学专科学校、洛阳高等医学专科学校、宜昌高等医学专科学校和北京高等医学专科学校(各校排列次序是随机的)。完稿后由临沂高等医学专科学校的刘明贤、洛阳高等医学专科学校赵汝良以及菏泽高等医学专科学校张爱菊对全部书稿进行修改和整理,并且完成了全书的统稿和图、表的技术性处理。

在本书的编写过程中,始终得到了编写者所在院校领导及同行的支持和鼓励,在此一并表示衷心感谢。由于我们水平所限,加之编写时间仓促,书中的错误和不妥之处在所难免,恳切希望使用本书的师生和其他读者批评和建议,以便再版时修订。

刘明贤 赵汝良 张爱菊

1995年5月

目 录

绪 论	(1)
第一节 医学遗传学及其研究范围	(1)
一、医学遗传学的概念	(1)
二、医学遗传学的研究范围	(1)
第二节 医学遗传学发展简史	(3)
第三节 遗传病概述和遗传病的研究方法	(5)
一、遗传病概述	(5)
二、遗传病的研究方法	(6)
第一章 遗传的细胞学基础	(8)
第一节 人类染色体	(8)
一、人类染色体的形态特征	(8)
二、人类染色体的正常核型	(10)
三、性染色质	(13)
四、染色体与基因	(15)
第二节 减数分裂与配子发生	(15)
一、减数分裂	(15)
二、配子的发生	(17)
第二章 遗传的分子基础	(20)
第一节 DNA 的结构与功能	(20)
一、DNA 的组成与结构	(20)
二、DNA 的功能	(21)
第二节 基因和基因突变	(22)
一、基因的结构和功能	(22)
二、基因突变	(28)
第三章 遗传的基本规律	(36)
第一节 分离律	(36)
一、分离现象	(36)
二、分离现象的解释	(37)
三、分离假设的验证及分离律	(38)
第二节 自由组合律	(39)
一、两对性状的自由组合现象	(39)
二、自由组合现象的解释	(40)
三、自由组合假设的验证及自由组合律	(41)
第三节 统计学原理在遗传分析中的应用	(41)
一、概率基本知识	(42)

二、 χ^2 检验	(43)
第四节 连锁与互换定律	(44)
一、连锁和完全连锁	(44)
二、互换和不完全连锁	(45)
三、互换率和连锁图	(47)
第四章 单基因病的遗传方式	(48)
第一节 系谱与系谱分析	(48)
第二节 常染色体遗传	(49)
一、常染色体显性遗传	(49)
二、常染色体隐性遗传及系谱特点	(51)
第三节 性连锁遗传	(52)
一、性别决定与性染色体	(52)
二、X 连锁显性遗传及系谱特点	(53)
三、X 连锁隐性遗传及系谱特点	(53)
四、Y 连锁遗传	(55)
五、从性遗传与限性遗传	(55)
第五章 遗传病	(56)
第一节 遗传病概述	(56)
一、遗传病的概念	(56)
二、遗传病与环境因素的关系	(56)
三、遗传病的分类和发病率	(57)
第二节 染色体异常与染色体病	(58)
一、染色体异常的类型	(58)
二、染色体病	(61)
第三节 单基因病	(67)
一、单基因病的有关问题	(67)
二、单基因病复发风险的估计	(68)
三、两种单基因性状的独立传递	(76)
四、两种单基因性状的联合传递	(76)
第四节 多基因遗传与多基因病	(77)
一、多基因遗传假说和特点	(78)
二、多基因遗传机理	(78)
三、多基因病	(80)
第六章 群体中的基因	(87)
第一节 基因频率	(87)
一、基因库	(87)
二、基因频率	(87)
第二节 遗传平衡定律	(88)

第三节 影响遗传平衡的因素	(90)
一、基因突变对遗传平衡的影响	(90)
二、选择对遗传平衡的影响	(91)
三、迁移对遗传平衡的影响	(92)
四、遗传负荷	(92)
五、近亲婚配	(93)
第七章 药物遗传学	(94)
第一节 药物代谢与遗传	(94)
第二节 个体对药物反应的遗传性变异	(95)
一、过氧化氢酶缺乏症	(95)
二、非典型性伪胆碱酯酶缺乏症	(95)
三、乙酰基转移酶缺乏	(95)
四、非那西汀脱乙基酶缺乏	(96)
五、葡萄糖—6—磷酸脱氢酶 G6PD 缺乏症	(96)
六、恶性高热	(96)
七、华法令抗性	(96)
第三节 一些遗传病患者对药物的异常反应	(97)
一、肝叶淋症	(97)
二、痛风	(97)
三、高胆红素血症	(97)
四、糖皮质激素诱发的眼压升高	(97)
第八章 遗传学技术及其在医学中的应用	(99)
第一节 细胞培养技术	(99)
第二节 分子杂交	(100)
第三节 基因定位	(102)
第四节 RFLP 和 PCR 技术	(107)
第九章 遗传病的诊断和防治原则	(109)
第一节 遗传病的诊断原则	(109)
一、遗传病的症状和体征	(109)
二、系谱分析	(109)
三、染色体和性染色质检查	(110)
四、生化检查	(110)
五、细胞培养	(110)
六、产前诊断	(111)
七、皮纹分析	(112)
第二节 遗传病的防治原则	(116)
一、遗传病的预防原则	(116)
二、遗传病的治疗原则	(117)

第十章 优生学概述	(120)
第一节 优生学的概念和目的	(120)
第二节 优生学发展简史	(121)
第三节 优生学的分科及现代优生学的研究范围	(124)
第十一章 优生与遗传因素	(126)
第一节 遗传与行为	(126)
一、某些动物的行为遗传	(126)
二、人的精神行为与遗传	(128)
第二节 遗传与体质	(131)
一、体型与遗传	(132)
二、寿命与遗传	(133)
三、智力与遗传	(133)
第三节 遗传与肿瘤	(136)
一、肿瘤发病的遗传倾向	(136)
二、染色体异常与肿瘤	(137)
三、肿瘤的遗传易感性	(141)
四、癌基因与抗癌基因	(141)
第四节 免疫与遗传	(143)
一、红细胞抗原遗传与血型不相容	(143)
二、白细胞抗原遗传	(146)
三、抗体遗传	(148)
第五节 出生缺陷与遗传	(152)
一、出生缺陷的发病原因	(152)
二、出生缺陷的种类及分布	(155)
三、出生缺陷的预防原则	(157)
第十二章 优生与环境	(159)
第一节 环境与人类健康	(159)
一、原生环境	(159)
二、次生环境	(160)
第二节 原生环境与出生缺陷	(160)
一、克汀病与缺碘	(160)
二、氟中毒与高氟区	(161)
三、出生缺陷与水质硬度	(162)
第三节 次生环境与出生缺陷	(162)
一、环境污染及其对人体健康的危害	(162)
二、环境污染与出生缺陷	(164)
三、控制环境污染,防止出生缺陷	(171)
第十三章 优生与其它因素	(174)

第一节 优生与职业危害	(174)
一、职业因素与职业危害	(174)
二、职业危害对胚胎及胎儿发育的影响	(174)
三、职业危害对妊娠母体及乳儿的影响	(176)
四、影响优生的职业危害	(176)
第二节 优生与食品卫生	(182)
一、霉菌毒素污染食品	(182)
二、N-亚硝基化合物	(183)
三、饮料中的咖啡因	(184)
四、酒精饮料	(184)
五、食品添加剂	(184)
第三节 优生与妇女保健	(185)
一、妊娠前期的保健	(185)
二、妊娠期保健	(186)
三、分娩期的优生保护	(187)
四、哺乳期优生措施	(188)
第四节 优生与生活习惯	(189)
一、饮食营养与胎儿发育	(189)
二、个人嗜好与胎儿发育	(189)
三、合理安排孕妇的生活、劳动、注意卫生	(190)
第十四章 优生与医药	(191)
第一节 药物在孕妇、胎儿、新生儿体内的代谢	(191)
一、孕妇的药物代谢	(191)
二、胎盘与药物转运和代谢	(192)
三、胎儿药物动力学特点	(192)
四、新生儿药物动力学	(193)
第二节 药物对胎儿、新生儿的影响	(195)
一、药物致畸的敏感期及其因素	(195)
二、常见致畸药物种类	(195)
三、孕妇用药的选择	(199)
第三节 哺乳期妇女用药及药物选择原则	(200)
一、哺乳期用药对婴儿的影响	(200)
二、哺乳期用药原则	(202)
第四节 优生与妊娠期母体感染性疾病	(203)
一、特殊病因所致	(203)
二、非特异性病因所致	(217)
第五节 优生与妊娠期母体非感染性疾病	(217)
一、影响胎儿正常发育的因素	(218)

二、妊娠期母体并发症对胎儿发育的影响	(219)
三、胎儿宫内发育迟缓及小于胎龄儿	(221)
第十五章 优生措施	(223)
第一节 环境保护	(223)
一、环境污染对优生的危害	(223)
二、我国的环境保护政策	(223)
三、严格进行化学品毒性数据检验登记,加强倾废管理,防止工业事故发生	(224)
四、加强环境质量与人体生物标本监测,开展环境流行病学调查, 建立出生缺陷监察制度	(224)
第二节 预防遗传病	(224)
一、遗传病的普查与普防	(225)
二、携带者的检出	(226)
第三节 婚姻指导	(226)
第四节 婚前检查	(228)
一、婚前检查内容	(228)
二、婚前检查注意事项	(228)
第五节 优生咨询	(228)
一、婚前咨询	(229)
二、孕前咨询	(229)
三、孕期咨询	(230)
四、遗传咨询	(231)
第六节 计划生育	(232)
一、计划生育的具体内容	(232)
二、优生与计划生育工作有着密切关系	(233)
第七节 产前诊断	(233)
一、产前诊断的方法	(233)
二、产前诊断新技术	(245)
三、外周血淋巴细胞染色体检查	(247)
第八节 妇女保健	(247)

绪 论

第一节 医学遗传学及其研究范围

一、医学遗传学的概念

医学遗传学(medical genetics)是研究人类疾病与遗传关系的一门科学。具体说,它主要研究人类病理性状的形成机理、物质基础、遗传方式及规律、诊断、治疗、预防措施等内容。医学遗传学是遗传学与临床医学相结合而逐渐形成的一门学科,可以视为遗传学的一个分支。而与医学遗传学关系密切的另一学科——人类遗传学(human genetics)则在更广泛的基础上探讨人类的各种性状(特别是正常性状如血型、肤色和毛发的颜色等)的遗传规律及物质基础。

二、医学遗传学的研究范围

随着医学的发展和人类生活水平的提高,曾经严重危害人类健康的烈性传染病和营养不良疾病已得到了控制,其发病率大幅度下降。而与之对照的是遗传病发病率相对升高,遗传病的病种在不断增长,对人类健康构成的威胁日益突出。因此,医学遗传学得到了迅速的发展,其研究范围逐渐拓展,已成为由多个分支学科构成的综合性学科。一般认为,医学遗传学包含下列分支学科。

1. 人类细胞遗传学(human cytogenetics) 它是医学遗传学的一个重要分支学科,被称为医学遗传学的两大支柱之一。它从细胞学角度,主要以染色体的结构和行为来研究人类遗传病的发病机理。具体说来,就是主要研究人类染色体的结构和数目畸变与疾病的关系以及人类染色体的精细结构、畸变发生机理及频率等内容。在该学科中又包含几个小分支,如侧重研究染色体病或染色体综合症与染色体畸变关系的临床细胞遗传学(clinical cytogenetics);侧重探讨人群中染色体多态现象及染色体畸变类型和发生频率的群体细胞遗传学(population cytogenetics)等。

2. 人类生化遗传学(human biochemical) 该分支为医学遗传学的第二大支柱,它主要研究人类基因表达与机体蛋白质和酶的合成、基因突变所致蛋白质或酶合成异常与遗传病的关系等内容。具体说来,就是主要研究血红蛋白病、血浆蛋白病和遗传性酶病等分子病的遗传机理。由于分子病的产生是基因突变的结果,故这类疾病常被称为基因病。目前,人类已经认识的基因病已达到4000种以上,成了种类最多的遗传病,是医学遗传学研究的重要课题。

3. 人类分子遗传学(Human molecular genetics) 着重探讨人类遗传物质的结构和功能、人体基因组全序列测定、DNA分析、基因诊断和基因治疗等问题。

4. 人类群体遗传学(Human population genetics) 主要研究人体中各种基因频率、基因型频率的分布及变化规律,探讨影响群体中基因频率改变的因素。其中临床群体遗传学

(Clinical population genetics)则侧重于研究人群中遗传病的种类、发病率、致病基因频率、携带者频率、突变率及其影响因素等内容。临床群体遗传学又称为遗传流行病学(Genetic epidemiology)。

5. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 主要研究肿瘤发生与遗传的关系的科学,现在已经了解到,某些肿瘤如视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤等呈孟德尔遗传;另一些肿瘤如慢性粒细胞性白血病则与染色体畸变有关;还有一些肿瘤的发生是多对基因与环境因素共同作用的结果,如乳腺癌、肺癌等。近几年的研究成果使肿瘤遗传学有了很大的发展,特别是癌基因(oncogene)和抗癌基因(anti-oncogene)的发现,为人类最终攻克肿瘤奠定了坚实的基础,使人类在战胜癌症的道路上前进了一大步。

6. 免疫遗传学(immunogenetics) 主要研究红细胞抗原、白细胞抗原、抗体和补体等免疫物质的遗传控制和机体内各种免疫反应的遗传基础。这方面的研究对临床输血、器官移植等具有重要的指导意义,有很大的实用价值。

7. 药物遗传学(pharmacogenetics) 主要研究药物反应个体差异的遗传基础及与之有关的药物异常反应的遗传基础和生化本质。可指导临床上合理用药、减少药物的不良反应。人类对药物代谢的能力和对于药物的反应,都有遗传基础。这种个体差异有时会影响到药物的治疗效果和引起不同的副作用。例如人群中不同个体服用异烟肼后,可出现两种不同情况:一部分人其体内的异烟肼很快转变成乙酰异烟肼而被灭活,称为异烟肼快灭活者;另一部分人的灭活速度非常慢,称为慢灭活者。这种差异有遗传基础。慢灭活者体内缺乏乙酰化酶,该酶由常染色体上的一对等位基因控制。从疗效看,慢灭活者治疗效果好于快灭活者;而从毒副作用来看,慢灭活者80%出现多发性神经炎,快灭活者则仅20%出现这种情况。由此可见,药物遗传学研究对于指导临床合理用药、减少药物不良反应有着重要意义。

8. 遗传毒理学(genetic toxicology) 也称为毒理遗传学(toxic-genetics),是用遗传学方法研究环境中的有害因子对人类遗传物质的毒理效应及产生机理的一门科学。其主要任务是评价各种化学品的遗传危害性,创立各种简便有效的检测方法,筛选出危害人类基因库的遗传毒性物质,阐明遗传毒性物质与肿瘤发生之间的关系。

9. 发育遗传学(developmental genetics) 主要研究人类发育过程中的遗传控制,也就是研究发育或细胞分化过程不同阶段的基因表达和调控等问题。与此相关的人类各种先天畸形的发生机理也是该学科研究的内容之一。

10. 辐射遗传学(radiation genetics) 主要研究各种电离辐射对人类的遗传效应。电离辐射包括天然辐射(如宇宙射线和地球辐射等)和人工辐射(如医疗照射和职业照射等)。当电离辐射作用于人类生殖细胞的遗传物质时,可诱发基因突变进而导致后代罹患各种遗传病。随着原子能应用范围的日益扩大,人类遭受电离辐射损害的机会也随之增加,因此辐射遗传学研究越来越受到人们的重视。

11. 行为遗传学(behavior genetics) 研究遗传因素与人类行为之间的关系。研究的内容有人类智力的遗传基础和人类异常行为的遗传基础等。这方面的研究成果可为预防智力低下患儿的出生提出有效的措施,有重要的优生学意义。

12. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 是以离体的体细胞(通常是体外培养的细

胞)为研究材料进行遗传学研究的科学。由于体细胞在体外适当的条件下可大量增殖并可进行人为的杂交,因此可以克服人类世代长、子代数量少和不能进行有目的的婚配等困难,给人类遗传学研究带来了极大的方便。该学科的主要研究内容有细胞培养技术、细胞杂交技术、基因转移和基因定位等。

第二节 医学遗传学发展简史

1865年孟德尔(G·Mendel)的豌豆杂交试验结果问世,阐述了遗传的基本规律;到1900年另外三位学者重新发现这些规律,这标志着现代遗传学的诞生,它为医学遗传学的诞生铺平了道路。因为这些遗传法则不仅适用于有性生殖的动植物,而且同样适用于人类的遗传,完全可用来进行人类正常性状和异常性状(疾病)的研究。尽管关于人类疾病遗传的概念已有500多年的历史,但比较系统地研究人类异常性状的遗传却开始于18世纪以后。18世纪中期,法国人MoreandeMeuperturs对多指和白化病进行了家系调查研究,指出这两种疾病(性状)有不同的遗传方式。1814年,Josef Adams发表了近代系统论述遗传病的第一篇论文《论临床所见疾病的遗传可能性》,全面触及了遗传病的一些基本问题,涉及了先天性疾病、家族性疾病同遗传病之间的区别,遗传病与发病年龄、环境因子、近亲婚配之间的关系等,标志着医学遗传学的萌芽。

先天性代谢缺陷是最早进行实验研究的遗传病。1899年Garrod发表了有关黑尿病的研究论文,此后又对白化病、黑尿病、胱氨酸尿症和戊糖尿症进行了较深入的研究,并于1908年出版了《先天性代谢缺陷》一书,初步阐明了这些疾病的遗传方式和发病机理。他的研究成果促进了人类生化遗传学的产生和发展,所以他被认为是人类生化遗传学的创始人。随着生物化学理论和实验手段的建立以及染色体研究技术和观察方法的建立,人类生化遗传学和细胞遗传学迅速发展起来。

1900年,Landsteiner发现了人类的ABO血型系统,并认为是遗传的。1924年Bernstein阐明了ABO血型的遗传传递规律,指出该系统由一组复等位基因控制,从而奠定了免疫遗传学研究的发展基础。1908年Hardy和Weinberg在研究了人类群体中基因频率的变化规律的基础上,共同提出了遗传平衡定律。这是人类群体遗传学诞生的标志。1949年,Pauling在研究了镰状细胞贫血患者的血红蛋白后,提出了分子病的概念。他发现,镰状细胞贫血病患者的血红蛋白分子(HbS)的电泳性质不同于正常人的血红蛋白(HbA),由此他认为该病的发生是由于血红蛋白分子结构异常的结果。到1956年,有人(Ingram)阐明了镰状细胞贫血患者的异常血红蛋白HbS与正常人的血红蛋白HbA仅有一个氨基酸的差异— β 链的第6位上的谷氨酸被缬氨酸取代的结果。

人类细胞遗传学的发展,是与染色体研究技术的进步密切相关的。早在20世纪初叶,遗传学家们就试图确定人类染色体的数目,但由于技术方法的限制而未能得出正确的结果。从Painter 1923年的研究开始,直至1956年的30多年时间内,人类染色体的数目一直被认为是48条。在研究技术上有了较大的突破后,才使人们得出了正确的结果。1952年美籍华人徐道觉(T·C·Hsu)等人建立了低渗处理制片技术,大大地提高了染色体标本中染色体的离散程度,使精确观察和计数染色体成为可能。另一位美籍华人(庄有兴 Tjo

Joe Hin)和 Levan 于 1956 年,以人胚胎肺组织为实验材料,首次使用秋水仙素处理培养细胞,使中期分裂相大量增加,发现人类体细胞染色体为 46 条。这一结果很快得到了 Ford 和 Hamerton 对人类精原细胞研究的证实,从而彻底更正了以前的不正确结论。为此庄有兴于 1962 年获得了美国肯尼迪国际奖。1960 年,Nowell 发现 PHA 能使体外培养的淋巴细胞转化为淋巴母细胞而进行有丝分裂;同年 Moorhead 综合利用各项新技术建立了人类外周血淋巴细胞染色体标本制备技术,从而极大地促进了染色体分析在临床上的应用,使一批学者相继发现了人类的某些疾病与染色体异常之间的关系。如 Lejeune 等发现先天愚型患者细胞中有 47 条染色体;Jacob 等发现先天性睾丸发育不全症患者的性染色体组成为 XXY;Ford 发现性腺发育不全症(Turner 综合征)患者的核型为 45,X0 等。从此建立了染色体病(chromosome disease)的概念。1960 年,Nowell 的费城研究小组报告,慢性粒细胞白血病患者细胞中存在一个特别小的染色体—费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph),这是最早发现的标记染色体,这一发现大大推动了肿瘤细胞遗传学的发展。

1970 年,Caspersson 利用喹吖处理办法,发现了人类染色体带纹,开创了人类染色体研究的新领域—显带研究。这是染色体研究技术的重大突破。它使人们不仅能够准确地识别每条染色体,而且可以更精确地鉴定染色体上细微的结构畸变,对于人类的基因定位也有重要意义。后来(1978 年)Yunis 等人又创立了高分辨显带技术(high resolution technique)。他们利用氨甲嘌呤处理培养细胞,使之进行同步化增殖,从而获得了较多的处于晚前期、前中期和早中期的细胞。这些时期的细胞的染色体细而长,可以显示出更多的带纹,使染色体上能够被观察的带纹由 320 条增加到 2000 条以上。从而大大提高了染色体分析的精确度。为了方便世界各国学者的交流和研究,国际有关组织分别于 1960 (Denver)、1963 (London)、1966 (Chicago)、1971 (Paris)、1976 (Mexico)和 1981 年(Jerusalem)举行了 6 次有关人类细胞遗传学命名的国际会议,并相继于 1978 年、1981 年和 1985 年颁布了 3 个人类细胞遗传学命名的国际体制 ISCN(1978)、ISCN(1981)和 ISCN(1985)。这些文件对人类细胞遗传学的发展起了重要的推动作用。

近十几年来,人类分子遗传学有了很大的发展,成了医学遗传学中最活跃的领域之一。各种新技术、新方法的不断出现,例如 PCR 技术、RFLP 分析技术等的应用,使 DNA 分析的效率不断提高,为基因诊断打下了坚实的基础。重组 DNA 技术的应用,为人类遗传病基因治疗的实施提供了有力的保证和手段。人类癌基因和抗癌基因的发现、定位和分离为人类最终攻克恶性肿瘤奠定了基础。体细胞基因治疗业已取得了重要进展。

我国医学遗传学的研究开始于本世纪 60 年代,在此之前只有为数不多的遗传病种发病家系的零星报道。到了 1962 年项维和吴雯等报告了中国人的染色体组型,标志着我国人类细胞遗传学实验研究的开始。以后又有人报告了血红蛋白病和遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的一些研究成果。但是,由于种种原因,发展非常缓慢。我国医学遗传学的真正发展壮大,是自 1978 年以来的近几十年的事情。1978 年,我国成立了遗传学会,次年又成立了人类和医学遗传学专业委员会。从 1978 年开始,我国先后编辑出版了《国外医学·遗传学分册》(哈尔滨医科大学)、《医学遗传学纲要》(李璞等)、《医学遗传学》(杜传书、刘祖洞);1984 年,由湖南医科大学卢惠霖教授主编的《中国医学百科全书·医学遗传

学》面世,同年由华西医科大学编辑出版、专门刊登我国医学遗传学研究论文的专业性杂志《遗传与疾病》创刊,目前该刊已更名为《中华医学遗传学杂志》。这些著作和期刊的出版发行,极大地促进了我国医学遗传学的发展。

1986年,中国医学遗传学会正式成立,标志着我国医学遗传学研究进入了一个新的阶段。目前,我国各高等医学院校已相继为本科生、研究生和专科生开设了医学遗传学课程,医学遗传学教学和科研在我国出现了前所未有的兴旺局面,很多研究方面如细胞遗传学研究、血红蛋白病调查、G6PD缺乏症研究、地贫和血友病的基因诊断及孕早期绒毛细胞的产前诊断等方面,都已达到或接近国际水平。

第三节 遗传病概述和遗传病的研究方法

一、遗传病概述

1. 遗传病的概念 遗传病(genetic disease 或 hereditary disease)是指入体生殖细胞或受精卵的遗传物质发生异常(突变或畸变)所引起的疾病,称为遗传性疾病,简称遗传病。遗传病通常具有垂直传递和终生性特征。所谓垂直传递,是指遗传病可由上代传至下代;而终生性则是说遗传病虽然经治疗后可改变疾病的表型特征或改善症状,但目前的科学技术水平尚不能根除机体已发生突变的遗传物质,使其得以彻底治疗,患者需终生携带致病的遗传物质。

一般说来,遗传病往往表现出先天性特征,但并非所有先天性疾病都是遗传病。所谓先天性疾病(congenital disease)是指个体出生后即表现出来的疾病,也常被称为出生缺陷(birth defect)。引起先天性疾病的原因可以是遗传因素,也可以是环境因素。因此,先天性疾病可能是遗传病,也可能不是遗传病;而且并不是所有的遗传病在出生时就表现症状,有些遗传病往往在生后数年甚至数十年才发病。例如遗传性小脑共济失调,患者出生时全无临床症状,要到20岁后才出现步态蹒跚、意向性震颤等临床表现。

另外,遗传病与家族性疾病也有所不同。所谓家族性疾病(familial disease)是指在同一个家庭中有两个以上患者患同一种疾病,即表现出家族聚集现象的疾病。很多遗传病(特别是显性遗传病)常常表现出家族性,但也有不少的遗传病(特别是隐性遗传病和染色体病)没有家族史。

2. 遗传病的分类和发病率 目前已被认识的遗传病已有4 000多种,这些疾病按其遗传物质改变的方式,一般分为基因病(genic disease)和染色体病(chromosome disease),后者又再分为单基因病(monogenic disease)和多基因病(polygenic disease)。根据致病基因的性质、所处的位置和遗传方式的不同,单基因病又进一步细分为常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病、X连锁显性遗传病、X连锁隐性遗传病和Y连锁遗传病等。染色体病又可称为染色体畸变综合征,包括常染色体病和性染色体病。

3. 遗传病的发病率 不同种类的遗传病,其发病率有很大差别。对于单基因病来说,发病率大都在 $1/1\,000\,000\sim 1/10\,000$ 。单从一种来看,发病率不是很高,但因其疾病的种类很多(已被认识的已达4000种以上),再加上有些遗传病发病率又较高,如红绿色盲男性的发病率达5~7%,所以遗传病非常多见,总的估计,人群中约有3~5%的人患有各种

不同的单基因病。多基因病虽然病种仅有 100 余种,但每种病的发病率都较高,如原发性高血压的群体发病率为 6%,消化性溃疡为 4%。所以,总的估计人群中约有 15~20% 的人患有各种多基因病。目前,已被确认的染色体病已达 100 余种,其总的群体发病率约为 0.54%。如将上述三类遗传病加在一起考虑,人群中各种遗传病患者的比例可达 20~25%。由此可见,遗传病已经是危害人类健康的重要疾病之一。

二、遗传病的研究方法

在医学遗传学研究中,常用的研究方法有下列几种:

1. 群体筛查(population survey) 就是对一定范围的人群进行某一种或某几种遗传病普查。这种普查一般用于下列目的:(1)了解某种遗传病的患病率及基因频率;(2)筛选出遗传病的治疗和预防对象;(3)筛选某种遗传病特别是隐性遗传病的携带者;(4)探讨某种疾病的发病是否有遗传因素的参与;若有遗传因素的参与时,往往会看到家族聚集现象(family aggregation)。

杜传书等人曾对广东兴宁县 38442 人进行了 G6PD 缺乏症的普查,共发现患者 2770 人,通过有针对地性对缺乏者采取预防措施,使 G6PD 缺乏症的发病率大大降低。

2. 家系调查 即在同一种疾病患者的各级亲属中进行发病率的调查分析。这是确定某种疾病是否与遗传有关的有效方法之一。如果某病与遗传因素有关,则患者亲属的总发病率就会高于一般群体发病率或对照的非亲属发病率,而且患者一级亲属的发病率 > 二级亲属的发病率 > 三级亲属发病率 > 一般群体发病率。

由于同一家族成员往往有相同或相似的生活环境,故在确定某病亲属患病率是否较高时,要排除环境因素影响的可能性。可采用的方法是:(1)将血缘亲属与非血缘亲属加以比较。此时应该见到血缘亲属患病率高于非血缘亲属。(2)养子女调查。即调查患者寄养子女与养母亲生子女间患病率的差异。如果寄养子女中某病的发病率显著高于非寄养子女,即可说明该病为遗传性疾病。

3. 系谱分析(pedigree analysis) 是研究遗传病的十分常用的方法。其基本程序是:先对某遗传病患者家族各成员的发病情况进行详细调查,再以特定的符号和格式绘制成反映家族各成员相互关系和发病情况的图解,然后根据孟德尔定律进行分析。通过分析,可判断某遗传病是单基因病还是多基因病,如是单基因病还可确定其遗传方式(显性、隐性、性连锁)。此外,系谱分析还常用于遗传咨询中发病风险的估计和遗传病的诊断。

4. 双生子法(twin method) 该法在人类遗传学和医学遗传学中具有重要意义。双生子分两种,一种为单卵双生或称同卵双生(monozygotic twin, MZ);另一种是双卵双生(dizygotic twin, DZ)。单卵双生是受精卵在第一次卵裂后每个子细胞各发育成一个胚胎,故他(她)们的性别必然相同,遗传基础和表型特征也非常相似。通过对单卵双生子在不同环境中的生长发育情况比较,可研究不同环境对表型形成的影响。双卵双生子是分别由两个受精卵发育成的个体,所以性别可以不同,遗传基础和表型特征也会具有较大差异。通过对双卵双生子在同一环境中的生长发育研究,可以探讨不同基因型的表型效应。

人类的各种生理或病理性状,都是环境与遗传因素共同作用的结果。因此,通过比较 MZ 和 DZ 中某种疾病发生的一致性(发病一致率或同病率),估计出遗传因素在该病发生中所起作用的大小。