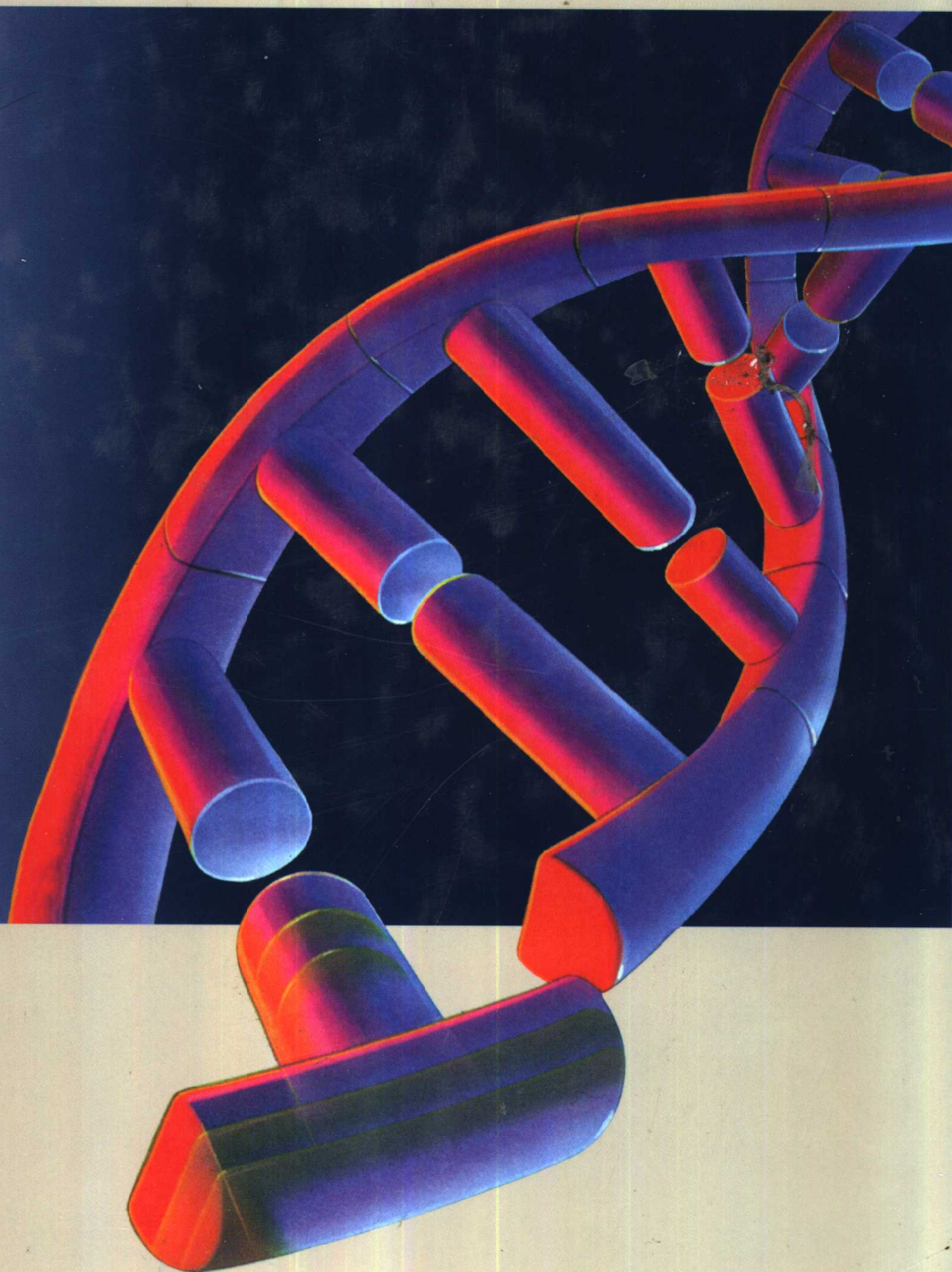


产前遗传病诊断

主编 陆国辉

主审 杜传书

副主编 李巍 黄艳仪 庞伟



广东科技出版社

3' 5'

A T

产前遗传病诊断

G C

C G

主 编 陆国辉

主 审 杜传书

副主编 李 巍 黄艳仪 庞 伟

T A

G C

A T

C G

G C

T A

广东科技出版社
· 广 州 ·

图书在版编目(CIP)数据

产前遗传病诊断 / 陆国辉主编. — 广州: 广东科技出版社, 2002.10

ISBN 7-5359-2936-2

I. 产… II. 陆… III. 遗传病—诊断
IV. R596.04

中国版本图书馆CIP数据核字(2001)第 055989 号

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路 11 号 邮码: 510075)

E-mail: gdkjzbb@21cn.com

http://www.gdstp.com.cn

出版人: 黄达全

经 销: 广东新华发行集团

排 版: 广州培基印刷镭射分色有限公司

印 刷: 东莞新丰印刷有限公司

(广东省东莞市凤岗镇天堂围区 邮码: 511751)

规 格: 889mm × 1194mm 1/16 印张 35 插页 2 字数 986 千

版 次: 2002 年 10 月第 1 版

2002 年 10 月第 1 次印刷

印 数: 1~2000 册

定 价: 260.00 元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

本书承广东省优秀科技专著出版基金会推荐与资助出版



广东优秀科技专著出版基金会

广东优秀科技专著出版基金会

顾问：钱伟长

(以姓氏笔画为序)

王 元	卢良恕	伍 杰	刘 杲
许运天	许学强	许溶烈	李 辰
李金培	李廷栋	肖纪美	吴良镛
汪家鼎	宋木文	宋叔和	陈元直
陈幼春	陈芳允	周 谊	钱迎倩
韩汝琦	焦树德		

评审委员会

主任：谢先德

委员：(以姓氏笔画为序)

卢永根	卢明高	伍尚忠	刘振群
刘颂豪	孙 玉	李任先	李宝健
张景中	张展霞	林浩然	罗绍基
庞雄飞	赵元浩	钟南山	容柏生
黄达全	黄衍辉	黄洪章	彭文伟
傅家谟	谢先德	蔡荣波	欧阳莲

本书编著人员

主 编 陆国辉
主 审 杜传书
副主编 李 巍 黄艳仪 庞 伟

编 委 (按姓氏笔画顺序排列)

李 巍 杨冬梓 麦嘉明 陆志诚 陆国辉
陈天健 庞 伟 秦乃更 黄艳仪
Wayne S. Stanley

编著者 (按姓氏笔画顺序排列)

王国普 李 巍 杨冬梓 杨宏兰 余若菁
麦嘉明 吴莹星 陆志诚 陆国辉 陈小蔓
陈天健 陈宝容 陈敦金 庞 伟 林 宁
张 庆 胡冬贵 高 聪 袁立懋 秦乃更
殷光真 黄 青 黄艳仪 韩家莲 蔡志明
潘小英 魏 炜

Robert G. Best Wayne S. Stanley
Kim Stewart

制 图 陆国辉



内 容 提 要

本书是全面系统介绍现代遗传病产前诊断的专门著作，分三编共22章。第一编为医学遗传学基本理论，包括人类基因组、孟德尔遗传、线粒体遗传和生长发育遗传等；第二编为遗传诊断方法学，包括遗传筛查、实验室诊断（细胞遗传、分子遗传、生物遗传诊断）、风险计算和遗传咨询；第三编为临床疾病，包括各主要系统产前诊断常见的遗传病或先天畸形、基因特性明确而将来可行产前诊断的部分疾病。

书中系统介绍国内外最新医学遗传学理论、诊断方法及其临床应用。以临床为主，注重实用，主要针对国内特别是广东地区常见遗传病产前诊断的需要。介绍的临床疾病约140个病种，按病因、基因种类及其突变特点分类。每个病种均有病因和发病机理、遗传方式、遗传咨询、产前诊断方法等内容。充分汇集国内外专家学在的适合国情的临床经验，力求纳进适合我国目前可行或将来发展需要的国外产前诊断最新信息。因而本书也是能够全面指导产前遗传病诊断的工具书。

本书对于国内开展遗传病产前诊断，进一步做好优生优育工作具有突出的现实意义。可供医学遗传学、妇产科学等临床医生和科技工作者参考，可作为医学院校有关专业教学参考书，也可供计划生育、妇幼保健工作者学习参考。

序

一批海外赤子，怀着对祖国建设事业的无限深情，在繁忙的工作之余，总想为祖国的科学技术的发展做点什么。这就是奉献在读者面前这本书的萌芽动机。

这个设想的倡议者陆国辉教授，曾是中山医学院“文革”后恢复全国统考的第一届毕业生，现任美国南卡大学医学院医学遗传诊断部副主任。具有16年的产前遗传诊断经验。他在美国度过了10多年的坎坷历程，在医学遗传学的临床、教学、科研活动中取得了不菲的成绩。自从1994年，他多次应邀回国讲学，参加各种学术会议，无保留地将他学到的知识传授给国内同道。但他还是感到受益者还只是一小部分人，于是萌发了将国外最新动态写成一本比较全面的书的念头，以便供国内更多的同道和临床医生参考。

他的这个设想，立即得到一批留美学者的赞誉和支持，他们十分踊跃地加入了这个行列。连一些美国学者也深深感动，也表示在他们从事课题的领域内愿助一臂之力。考虑到毕竟国内遗传病例多，临床医生有更为丰富的临床实践经验，陆博士回到国内后请求国内学者也能贡献一份力量，他的邀请得到了热烈的响应。这个写作班子就这样很快成立起来了。

对于编书，几十年来我已经做到心力交瘁，不想再涉足其中。但我仍然无法不被该书主编对祖国科学事业的热忱所感动，在陆博士的盛情邀请和作者班子的鼓励下，只有听命，同意对该书做个介绍。我首先向他大述编书之苦、之难，为的是希望他做好充分的思想准备，以免半途而废。其次，我将编书迈过的门槛，跌过的跤子，走过的弯路都讲给他听，为的是希望他避免重蹈覆辙。今天，我终于欣慰地看到这本书即将呈现在读者面前。

浏览了本书的章章节节，我感到它倾注了作者们的全部心血。这本书的许多章节都经过一改再改，为的是使读者们能读到一本全新的遗传病产前诊断的著作，一本有特点的书。这本书的特点是什么？我认为，首先它是由我国留美学者为主，与国内学者合作，有国外专家参与写作的书，这本身就是一个创举，一个有益的尝试；其次，本书突出一个“新”字，内容新是本书作者执着追求的目标。当今，分子遗传学和分子生物学发展之快，远远超过人们的预料。30亿个碱基的基因组结构草图已提前完成，更为另人瞩目的基因功能学已经启动，新知识、新信息、新观点令人们眼花缭乱。国外通过学术交流、国际会议、各种最新动态的出版物、网上信息可以比国内获得更新、更多的信息。而国内虽然可以通过各种渠道获得较之过去闭关自守的社会有了更多更新的信息，但毕竟还是有不少的差距。纵观国内出版的科技书，因为信息闭塞，出版和发行周期长，与读者见面时已经显得陈旧。而本书主编反复向作者们提出的要求就是一个字——“update”（最新资料）。稿件通过电子邮件飘洋过



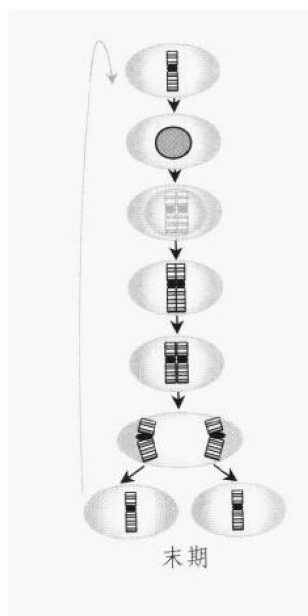
海，无数次更新、更新……，直至出版社编排过程中还在更新。

本书的图片的制作也别具一格，一反过去抄袭或搬用前人书中的现成插图的做法，而大多采用自行设计、自行制作的新路，陆博士亲自制作的彩色图片，更是绝妙佳作。

由于本书的作者不少身处国外，对国内近年来在产前诊断方面的成绩了解不多。尽管作者尽量弥补这方面的缺陷，但毕竟还显得不足，这个缺点可以从国内出版物中得到弥补。作为国内读者，更重要的是了解国外动态。此外，国外的最新进展主要集中在基础研究，有些研究成果距应用与产前诊断还有一段距离，所以希望读者更多地从发展和长远的眼光来看待这些新的知识，它是今后产前诊断必要的基础理论，是我们探讨新的产前诊断方法的重要借鉴。

杜传书于广州

2001 年 12 月

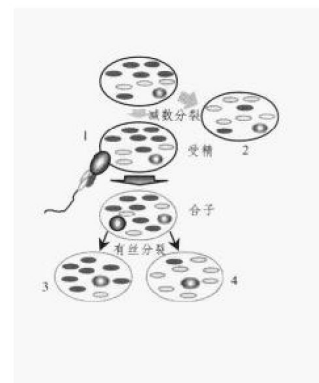


Foreword

As we enter the new millennium, we are witnessing tremendous progress in human genetics. Technical advances have enabled us to achieve the ability to make prenatal cytogenetic diagnoses in all stages of pregnancy through chorionic villus sampling (CVS), amniocentesis, and percutaneous umbilical blood sampling (PUBS). Since 1970, we have been able to identify each individual human chromosome by its characteristic banding pattern. Today, we can use such state of the art technology as fluorescence in-situ hybridization (FISH) and the various chromosome specific probes to characterize the critical regions related to specific chromosome abnormalities, as well as cryptic or subtle abnormalities. Both numerical and structural abnormalities of each human chromosome are now identifiable using other molecular cytogenetic methods such as Spectral Karyotyping (SKY), Comparative Genomic Hybridization (CGH), and Multi-color FISH (M-FISH). All of these new technologies have added a new dimension to diagnosing chromosome abnormalities.

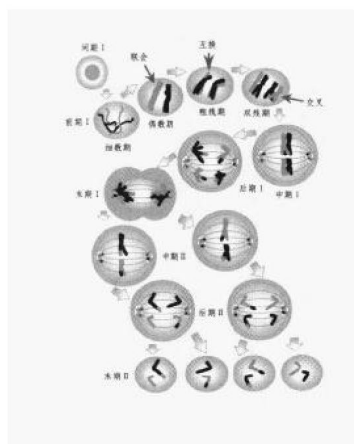
Advances in clinical genetics have given tremendous knowledge to our understanding of human diseases. The most recent McKusick Catalog (12th edition, 1998) lists 8 587 human genetic diseases, compared to 1 487 diseases listed in the first edition published in 1966. This new edition even includes diseases caused by mitochondrial DNA mutations. The working draft of the entire human genome was completed early in June, (2000). Possibly 32 000 genes will be identified. Additional advances in medical genetics include the discovery of trinucleotide repeats as a mechanism for Fragile X syndrome and many neurological disorders, the identification of mutations in transcription factors, receptors, growth factors etc. for understanding certain birth defects, and the recognition of the non-Mendelian inheritance phenomenon such as genomic imprinting and uniparental disomy for certain specific diseases.

I applaud Dr. Gary Lu and his effort in gathering many talented Chinese medical geneticists and physicians in organizing an up-to-date textbook in medical genetics. Written in Chinese, this textbook is a tool in making



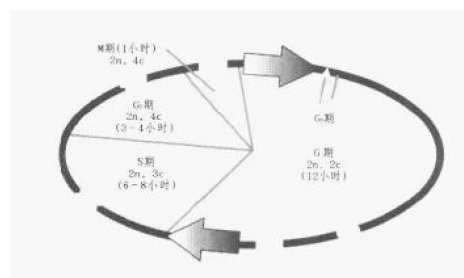
I hope that this textbook is just a beginning. I look forward to reading the second edition.

Director, Prenatal Diagnosis Laboratory of New York City (1978-1998)



译文

序



当我们迈步进入新世纪时,人类遗传学的研究及其临床应用已取得了惊人的进展。由于技术的发展,我们已能在孕期的任一阶段通过绒毛取样、羊膜腔穿刺和脐周血取样等手段进行产前细胞遗传学诊断。从1970年开始,我们就已经能够通过辨别特征性的带型来识别所有的各号人类染色体。目前,由于荧光原位杂交和其他多种特殊染色体探针等先进技术的发明与应用,对与特定染色体异常有关的特定区域,以及隐蔽或微小染色体异常的诊断已成为现实。通过某些分子细胞遗传学方法,如光谱核型、比较基因组杂交以及多色FISH等,可以识别每条人类染色体的数目异常和结构异常。这些新技术的采用拓展了染色体异常诊断的应用范围。

临床遗传学的发展加深了我们对人类疾病的认识。最新版的 McKusick Catalog (1988年第12版) 列举了8587种人类遗传病,而1966年第1版只列出了1487种,新版中甚至还包括了由线粒体DNA突变所引起的疾病。人类基因草图已于2000年6月份完成。估计可以识别出大约35000个的基因。医学遗传学上的进展还包括与脆性X综合征和许多神经病变有关的三核苷酸重复病理机制的发现,与某些生长缺陷有关的转录因子、受体和生长因子等突变的识别,以及对某些疾病中非孟德尔遗传现象(如基因组印迹和单亲二体)的认识。

我在此为陆国辉博士能将20多位才华出众的中国医学遗传学工作者、临床医生组织起来,编写了这本医学遗传学中文专著而称赞。这一专著必将成为所有中国临床医生、实验室研究人员以及其他有关专业人士的重要工具,从而对医学遗传学得到广泛深入的了解。本书不但介绍了医学遗传学的基本原则和最新进展,还提供了详细的包括细胞遗传学诊断和分子遗传学诊断在内的产前诊断方法。

另外,我感到特别高兴的是:本书还介绍了有关遗传咨询方面的概念和基本原则。在中国开始与国际产前遗传诊断接轨的今天,这一新领域里的新知识和新方法都值得我们大家认真学习和接纳。

本书的出版正值中国进行现代化建设的关键时期。在中国,随着产前诊断公众意识的不断提高,计划生育政策的不断深入推广,以及母体血清筛查胎儿非整倍体和超声诊断胎儿异常的广泛应用,产前遗传诊断的重要性已越来越不容忽视。

最后,我们要感谢陆博士及其他作者为本书的出版所做出的不懈努力。随着技术的进步以及由于基因图谱的完成而对人类基础遗传学的深入了解,我们将会获得更为有效的疾病诊断手段、预防措施和治疗方法。在产前诊断方面,我们预期使用2至3个卵裂球细胞和从母体外周血中分离出的胎儿细胞进行细

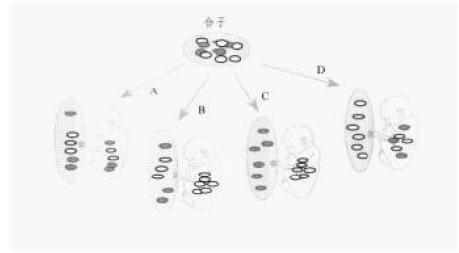
胞遗传学和分子遗传学诊断的做法，将会取得更高的成功率。

我衷心希望本书的编写仅仅是个开始。在不久的将来，我们将看到第2版的问世。

徐裕芬医学博士，美国医学遗传学院院士
美国纽约大学医学院儿科教授、妇产科教授
纽约市产前诊断中心主任（1978-1998）

2001年12月于纽约





前言

随着现代医学遗传的迅猛发展,新的遗传诊断技术在产前诊断的广泛应用已经对临床工作产生了重大的影响,对妇产科医生也提出了新的更高的要求。产前遗传诊断已在国外成为对胎儿遗传疾病或先天性畸形防治的常规检查项目。目前,我国的产前遗传诊断已开始与国际接轨。为了反映当代世界产前遗传诊断的最新发展,以适应国内产前诊断工作开展的要求,并配合政府和人民对优生优育的需要,我们组织撰写了《产前遗传病诊断学》这一专著。

本书以临床应用为主,兼及医学遗传学理论基础,分为医学遗传学基本理论、方法学和临床遗传疾病三部分。基础理论部分主要包括人类基因组、孟德尔遗传、修订孟德尔遗传、线粒体遗传、临床细胞遗传基础和生长发育遗传等内容。方法学主要包括筛查、实验室诊断(包括细胞遗传、生化遗传和分子遗传)、风险计算以及遗传咨询。临床遗传疾病包括各主要系统产前诊断中常见的遗传疾病或先天畸形,也收录了基因已经明确、将来可行产前诊断的部分疾病。

本书立足于“现代”(直接介绍国内外最新的医学遗传理论基础及其临床应用)、“补缺”(补充国内产前遗传诊断知识的空白)和“实用性”(适应国内临床应用)。因此,在编写过程中,力求纳进适用于我国目前或将来发展可行或需要的国内外产前诊断中最新的资料,旨在能为临床工作者,特别是从事产前遗传诊断工作的医师和有关专业人员提供帮助。这些新的内容既包括基础理论,也涉及临床产前诊断的应用。其中,新理论包括:早现遗传与三核苷酸扩增,基因组印迹, XIST 基因和 TSIX 基因与 X 染色体失活机理,线粒体 DNA 表达与核 DNA 的关系,染色体隐蔽重排,染色体单亲二体,胎盘限制性镶嵌体,基因对生长发育的调控作用等;而临床应用方面包括:多种新的遗传诊断方法(如分子遗传诊断的 ARMS 法对 G6PD 缺乏症的诊断,分子细胞遗传诊断的 FISH 和 CGH 方法等),筛查方法(如母体血清生化标志结合超声波检查对 21 三体综合征和 18 三体综合征等的筛查),遗传咨询中的肿瘤易感咨询,新的疾病类型(如染色体邻近基因综合征和动态性三核苷酸扩增疾病等)。为了与国外应用统一,书中特别将“镶嵌体(mosaicism)”和“嵌合体(chimerism)”两个重要概念明确区分开来。本书把与遗传咨询息息相关的“遗传风险计算”作为独立的一章,并从理论到应用都比较详细的介绍,旨在使读者能在遗传咨询过程中举一反三,灵活应用。

本书得以成功出版是国内外多方支持以及各位作者辛勤劳动的结果。从编写筹备的开始,我们就得到了我国著名的医学遗传学专家、中山医科大学杜传书教授的热情支持和鼓励,奠定了本书成功出版的基础。在编写的过程中,杜教授在百忙中不断用电子邮件进行指导,对全书各章节进行细致审阅,并对部分章节亲自加以修改,他对我国产前遗传诊断的热衷可见一斑。广东优秀科技专著出版基金会的支持更是一股巨大的力量,对本书的出版起着最终的决定性

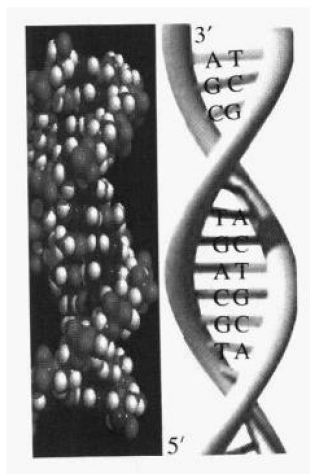
作用。广东省妇幼保健院麦嘉明院长在编写筹备过程就给予关心和大力支持,为本书的出版增添了动力。各位编著者都在不同的单位身负重任,他们为本书的编写花费了大量宝贵的时间和精力,其认真的编写态度保证了本书编写的进度和质量。第一副主编李巍博士在本书编写的组织和稿件审核修改工作(特别是对与分子遗传有关的章节)花了不少的心血,为本书成功的出版作出了很大的贡献。第二副主编黄艳仪教授从一开始就热情地参与筹备工作,在编写的过程中克服疾病的折磨,不懈地为本书的组织工作而努力,并对与临床有关的章节做过不少的审核修改。副主编庞伟副教授在本书的策划、编写、出版诸方面都做了不少的工作,并协同出版社处理书稿有关技术问题。中山医科大学妇产科教授杨冬梓博士在编写和组织工作方面热情主动配合相助。在美国的陈天健博士热情地与大家共同合作,对本书的内容安排提出了不少宝贵意见,并做过不少重要的审改工作。更使我们不能忘记的是,广州医学院附二院临床药理工程师陆志城除了完成自己的编写工作外,还花费了大量时间和精力完成本书书稿全部的文字输入工作,为本书的早日出版争取了时间。我要感谢的是我原来的研究生导师、现任美国遗传、体外受精研究所临床遗传诊断部主任Wayne Stanley医学遗传学博士在本书的整个编写过程中对我给予热情的指导。世界著名的产前诊断专家、美国纽约大学医学院儿科、妇产科教授徐裕芬(Lillian Y.F. Hsu)医学博士的精心指点,使本书的内容更添光彩。此外,原中国驻美国大使馆教育处徐永吉先生,美国南卡大学医学院及其属下的妇产科领导以及临床遗传部的同事,对本书的编写工作自始至终给予大力的支持。在此,本人对以上各位长辈和所有其他支持本书编写和出版的人士致以诚挚的谢意,对遗传学界老前辈杜传书教授和徐裕芬教授为本书撰写序言表示衷心的感谢!

在这里要特别感谢的是我的夫人和女儿对本书编写给予了工作时间和精神上的支持。在书的编写过程,笔者亲自体验了杜传书教授告诫过的编书之苦,太平洋两岸的完满配合更不容易。

尽管我们尽了最大的努力,由于水平限制和时间仓促,书中仍不免有遗漏与缺憾之处,恳请医学界和医学遗传界有关专家和同道们不吝指教。

陆国辉 于美国

2001年5月29日



目 录

第一编 临床遗传学基础

第一章 人类基因组	3
第一节 基因与DNA	4
DNA的化学结构	4
DNA的盘旋、压缩和包装	5
DNA的分类	7
基因的分类	9
基因的结构和功能	9
遗传信息的储存	11
DNA复制	12
第二节 基因表达——从基因到蛋白质	14
转录	15
翻译	16
第三节 基因突变	19
基因突变的分类、机理及其效应	19
基因突变率	23
第四节 细胞周期	24
细胞周期的分期及其变化特点	25
细胞周期的调控	27
第五节 有丝分裂	29
第六节 减数分裂	30
减数分裂Ⅰ	31
减数分裂Ⅱ	32
第七节 精子、卵子发生和受精	33
精子、卵子发生的特点和区别	33
精子、卵子发生的遗传学意义	35
受精及其意义	36
第二章 孟德尔遗传和线粒体遗传	38
第一节 孟德尔定律	38
基本概念	38
孟德尔定律	39
第二节 系谱	40
系谱分析中的基本概念	40
遗传异质性和其他影响系谱分析的因素	42
第三节 孟德尔遗传模式	43
孟德尔遗传模式的分类	43
显性遗传与隐性遗传	43



第四节 常染色体显性遗传	45
常染色体显性遗传的特点	45
常染色体显性遗传纯合子	47
常染色体显性遗传的特殊表现	47
第五节 常染色体隐性遗传	49
常染色体隐性遗传的特点	49
隐性基因频率和携带者频率	50
近亲结婚对常染色体隐性遗传的影响	51
常染色体隐性遗传基因纯合子的婚配	51
第六节 修订孟德尔遗传和影响常染色体遗传方式的重要因素	54
生殖腺镶嵌体	54
基因组印迹与单亲二体	56
延迟显性	58
外显不全	59
表现度差异	59
多效性	60
早现遗传与重复扩增	60
第七节 X 染色体失活	61
Lyon 学说	61
X 失活中心	63
失活 X 染色体的复活	63
与 Lyon 学说不相符的特殊表现及其遗传学意义	64
X 染色体失活的发生机理和意义	64
第八节 性染色体连锁遗传	66
X- 连锁隐性遗传	66
X- 连锁隐性基因和基因型频率	67
X- 连锁隐性遗传的特点	68
X- 连锁显性遗传	69
Y- 连锁遗传	70
第九节 线粒体遗传	71
线粒体	71
线粒体 DNA	71
均质性与异质性	72
线粒体遗传的特点	73
线粒体基因突变	73
线粒体病临床表现特点	74
第三章 临床细胞遗传学基础	77
第一节 临床细胞遗传学的发展	77
第二节 人类细胞遗传学国际命名体制	78
第三节 人类染色体	81
正常人类核型	81
染色体解剖结构	82
染色体带	83
染色体多态性	84
染色体显带技术和分子细胞遗传学技术	84
第四节 染色体异常在人群中的频率	88
第五节 染色体病理	90

