

999

R394-43
C14

21 世纪高等医学院校教材

(供成人专升本临床医学、护理学、预防医学、口腔医学专业使用)

医学遗传学

蔡绍京 徐 珊 主编

科学出版社

2001

内 容 简 介

医学遗传学经过半个多世纪的发展,已成为一门涉及数千种遗传性疾病的基础理论和临床实践的科学。当前分子医学遗传学正在强有力地推进着遗传医学的发展。本书旨在为高等医学院校专升本医学遗传学教学提供一本既阐述基本原理,又结合临床实践、提示发展前景的教材,并为从事医学遗传学科研的工作者提供一本实用的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/蔡绍京,徐 珊主编.-北京:科学出版社,2001.9

21 世纪高等医学院校教材(供成人专升本临床医学、护理学、
预防医学、口腔医学专业使用)

ISBN 7-03-009611-8

I. 医… I. ①蔡… ②徐… II. 医学遗传学-成人教育:
高等教育-教材 N. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 045995 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

丽源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001 年 9 月第 一 版	开本,850×1168 1/16
2001 年 9 月第一次印刷	印张:19 1/2
印数,1—5000	字数,391 000

定价:26.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

前 言

医学遗传学是医学与遗传学结合形成的一门前沿学科,是医学科学领域发展最迅速的学科之一。医学遗传学作为医学教育的一门课程,日益受到人们的重视。因受学时限制,医学专科阶段不开设医学遗传学课程,学生缺乏基本的医学遗传学知识。因此,为成人医学教育“专升本”的学生开设这门课程很有必要,本书就是为此目的而编写的。

本书由南京医科大学、镇江医学院、徐州医学院三所院校从事多年医学遗传学教学工作的教师分工合作,共同编写。2000年11月召开的编写组成员会议,经过充分讨论,共同确定了编写内容,制定了编写大纲,其中第一、三、五、六、七、八、十一、十三章由徐州医学院蔡绍京编写,第二、四、十二章由南京医科大学徐册编写,第九、十、十四章由镇江医学院金洁编写。为了减少差错、提高质量,各位作者完成初稿后,均将初稿寄给其他作者审阅修改。2001年5月,编写组成员再次集中审稿,并定稿。

在制定编写计划时,成人教育的特点、“专升本”学生的实际情况是我们安排教材内容的出发点,突出“成教”教材的特色是我们追求的目标。我们尽可能地把最新的医学遗传学理论、知识介绍给学生,同时又注重知识的实用性,即在临床工作中能用得上。全书共分14章,包括绪论、遗传的物质基础、人类遗传病和医学遗传学若干专题四部分。虽然学生都有医学专科的基础,但由于学生来源广泛,毕业时间有早有晚,故所学过课程也不尽相同。鉴于此,在绪论之后,我们安排了医学遗传学基础知识一章,为学生迈进医学遗传学的大门铺平道路,起着承前启后的作用。第三、四两章介绍基因的知识及基因研究技术。众所周知,基因研究是当今世界范围内生命科学和医学科学研究的热点,21世纪是“基因医学”时代已成为人们的共识。当然,这方面的内容有一定的难度,但作为一个医务工作者,至少应掌握与临床有关的基因检测技术的原理及应用,如PCR技术、分子杂交技术等。本书第二篇介绍了各类人类遗传病及遗传病的诊断方法及治疗原则,不言而喻,本篇是全书的重点内容,扎实地掌握本篇内容,将使学生的临床工作能力得到提高。第三篇是医学遗传学若干专题,包括免疫与遗传、药物与遗传、基因的群体分布、遗传与健康生育四章内容,各校可根据需要及教学时数,教授全部或其中部分内容,掌握或了解这部分知识将扩大学生医学遗传学的知识面,并加深对相关问题的理解。

从以上介绍可以看出,本书虽然主要是为“专升本”的学生编写的,但其内容和份量也完全适用于五年制普通本科医学遗传学的教学需要,本书亦可供临床各科医生及医学研究工作者阅读。鉴于各校教学时数的差异,学生原有基础知识的差异,各校在使用本教材时,可不拘于章节顺序,按需要及可能选取相应内容教学。

本书编写过程中,参阅了众多作者的相关书籍,书目附后,特向这些作者致谢。本

书的编写工作还得到了三校领导的支持和帮助。另外,徐州医学院的李华文教授审阅了大部分书稿,并提出了不少修改意见;孙立杰老师牺牲休息时间协助进行插图的扫描、编辑工作;宋远见老师承担了大部分书稿的录入工作,付出了辛勤的劳动。在此向这些同志表示深深的谢意。

经过半年的努力,书稿终于完成,至于质量如何,只能由使用本书的教师和学生来评价。我们真诚地期望广大读者指出书中的不足之处,以便及早修正。

编者

2001年5月

第一章

绪 论

第一节 医学遗传学简介

一、医学遗传学的性质和研究范围

医学遗传学是医学与遗传学相结合,并互相渗透的一门边缘学科,是遗传学知识在医学领域的应用。它研究人类遗传性疾病的发生机制、传递规律、诊断方法以及治疗与预防措施。医学遗传学以人类遗传学为基础,它们都以人为研究对象。人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度研究人的遗传性状,如人体的形态、人种的特征;同时广泛研究形态结构、生理功能的变异,如毛发的颜色、耳的形状等,这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动过程,故临床意义不大。医学遗传学则是从医学角度研究人类疾病与遗传的关系,为防治遗传病及与遗传有关的疾病提供科学依据和手段,为改善人类的健康素质做出贡献。

前已述及,医学遗传学以人类遗传学为基础,构成人类遗传学的众多分支学科,同样也构成了医学遗传学的分支学科,成为医学遗传学的主要研究内容。因此,医学遗传学已成为由众多分支学科组成的、涉及基础与临床的综合性学科,在人类疾病的防治中起着越来越重要的作用。

医学遗传学主要由细胞遗传学和生化遗传学组成。细胞遗传学是在细胞水平的染色体遗传学学说的基础上发展起来的,从染色体的结构和行为方面研究染色体的遗传机制及其规律,研究人类染色体的结构、畸变类型、畸变发生频率及其与疾病的关系。目前已认识到,100余种染色体畸变综合征和10 000余种罕见的异常核型,随着新技术的不断应用,细胞遗传学将对染色体的分子结构及其缺陷有更细微的认识。生化遗传学是应用生物化学的方法,研究遗传物质的理化性质、蛋白质的生物合成、机体代谢的调控、基因突变及其机制等。这使人们认识到,分子水平的遗传物质异常将导致分子病或遗传性代谢病。近年来,随着分子生物学的理论和技

术的广泛应用,人们对遗传病的本质有了更深刻的认识,为遗传病的基因治疗奠定了基础。

医学遗传学的其他分支学科还包括:分子遗传学,是用现代分子生物学技术,从基因的结构、突变、表达、调控等方面研究遗传病患者遗传物质分子水平的改变,为遗传病的基因诊断、基因治疗提供策略和手段的学科。群体遗传学,又称遗传流行病学,是研究群体中的基因行为,探讨人类正常性状和病理性状在群体中的分布及变异规律,辨析遗传因素和环境因素在疾病中的作用,并为遗传病的群体监控和预防制定对策和措施的学科。免疫遗传学,是研究免疫反应的遗传基础与遗传控制的学科,从分子水平阐明人类免疫现象的遗传和变异规律,以及与遗传有关的免疫性疾病的遗传背景,为临床实践中的输血、器官移植等提供理论基础。体细胞遗传学,是通过离体培养的体细胞,研究 DNA 复制、基因突变、基因调控、细胞分化、个体发育、肿瘤细胞形成机制的学科,通过细胞融合技术产生体细胞杂交细胞,在单克隆抗体的制备和基因定位上有重要作用。肿瘤遗传学,着重研究肿瘤发生、发展的遗传因素,研究肿瘤细胞形成、发展、转移的遗传规律。近年来,癌基因和抗癌基因广泛深入的研究开辟了肿瘤的发生机制、肿瘤的诊断与肿瘤治疗研究的新领域。药物遗传学,是研究药物反应个体差异的遗传学基础,在理论上阐明药物反应的遗传易感性物质基础,在实践上为指导医生用药的个体化原则提供理论根据。另外,还有辐射遗传学、发育遗传学、行为遗传学等。

由此看来,医学遗传学的研究领域和研究内容是非常广泛的,而且与医学实践也有密切的联系,近年来蓬勃兴起的人类基因组研究,进一步促进了医学遗传学的发展,人们有理由相信,征服癌症、根治遗传病已不是遥远的梦想了。

二、医学遗传学在医学教育中的地位

医学遗传学的任务在于揭示各种遗传性疾病的遗传规律、发病机制,制定诊断和防治措施。随着医学的进步和人类生活水平、医疗水平的提高,早先严重危害人类生存和健康的传染性疾病已趋于绝迹或基本得到控制。与此相反,遗传病及与遗传因素密切相关的人类疾病所占比例显著增多,对人类健康的威胁日益严重。据 McKusick 统计,至 1993 年 11 月 1 日,人类单基因病及异常性状已达 6 457 种;染色体畸变综合征在 100 种左右,加上异常核型已达近千种;多基因病也在 100 种左右,多为常见病,如糖尿病、冠心病、高血压病、精神分裂症等。因此,约有 $1/5 \sim 1/4$ 的人患某种遗传病或与遗传有关的疾病。由于化学工业以及社会其他方面的发展所带来的污染未能及时治理,使得遗传病的发病率呈增高的趋势。肿瘤,作为威胁人类生命、致人死亡的三大杀手之一,其发病也与遗传物质的改变即癌基因激活或抑癌基因失活有关,一般称之为体细胞遗传病。控制人口数量、提高人口质量、提高后代的健康素质是我国实行计划生育的基本内容,也是医学遗传学的任务之一。

因此,医学遗传学既是遗传学中发展最快的领域之一,同时也已经成为现代医学极为重要的方面,是一个十分活跃的领域。医学遗传学不仅与生物学、生物化学、

微生物学与免疫学、病理学、药理学、组织学、胚胎学、卫生学等基础医学密切相关,而且已渗透到各临床学科之中。这说明,医学遗传学是医学教育中不可缺少的一门学科,作为一个医学生,要使自己成为一名合格的医务工作者,应当重视医学遗传学课程的学习。

三、医学遗传学的发展

医学遗传学是借助于现代生物学的研究方法,在遗传学理论指导和实验方法广泛采用的基础上发展起来的。医学遗传学的发展大致分为三个时期,即:缓慢发展期、快速发展期、飞跃发展期。

(一) 缓慢发展期

医学遗传学的诞生几乎可以追溯到遗传学的早期,人们对遗传学的最初步的认识就包含了医学遗传学的内容,如:一母生九子,子子不相同;兄妹不宜通婚等。古希腊 Hippocrates 时代之前,人们就认识到某些疾病可能在家庭中传递。大约 1500 年前,犹太教法典就有对“易出血者”的某些男性亲属免除割礼的规定,证明人们当时已认识了血友病的遗传规律。

现代遗传学的奠基者,19 世纪奥地利的僧侣孟德尔(Mendel,1822~1884),以著名的豌豆实验所得出的分离律和自由组合律,即孟德尔第一定律和孟德尔第二定律闻名于世。其后,1910 年,美国哥伦比亚大学的摩尔根(Morgan)和他的学生们通过果蝇的杂交实验得出了连锁律和交换律。受孟德尔、摩尔根经典遗传学的指引,人们对遗传病的来源及传递方式进行了朴实的描述。20 世纪初,Garrod 和 Bateson 首次运用孟德尔遗传定律对尿黑酸尿症的家系进行了观察研究,阐明了该病隐性遗传的遗传方式,可以认为这是医学遗传学的起始。随着遗传学的发展,医学遗传学也有了相应的进展。这个时期,人们主要在群体水平对遗传病进行调查,并对不同的遗传病进行分类、描述及总结规律。

(二) 快速发展期

相当多的遗传病是由于结构蛋白或酶蛋白异常所引起的分子病和遗传性代谢病。自 20 世纪 50 年代以来,随着生化实验技术和分析方法的发展,提高了对分子病和遗传性代谢病的研究和临床诊断水平,所发现的病种由本世纪初的少数几种,如尿黑酸尿症、白化病等扩大到数百种,从生化水平上揭示了血红蛋白病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症、苯丙酮尿症、尿黑酸尿症和高胆固醇血症等疾病的病理机制。在实际应用上,开辟了治疗某些遗传病的有效途径,苯丙酮尿症的治疗标志着这方面的重大进展。1953 年,Bickel 等提出,控制新生儿的苯丙氨酸摄入量可有效防止苯丙酮尿症的发展,这种饮食疗法在临床上取得了良好的治疗效果。

遗传性疾病的本质在于遗传物质的改变,其中约有 10% 的疾病表现为染色体畸变。细胞遗传学的研究弄清楚了染色体畸变的机制,发现了一大批染色体异常综

合征,对染色体缺失、倒位、重复等的形成机制有了明确的认识,特别是随着染色体显带技术、姐妹染色单体互换技术和高分辨显带技术的应用和发展,使人们能够越来越精细地识别染色体及其区带,为研究各种遗传病及遗传相关疾病的染色体畸变提供了有力工具,从染色体水平揭示了遗传性疾病及相关疾病的发病机制。

细胞遗传学方法和生化分析是医学遗传学的两种主要研究技术,这两种技术在医学中的应用加速了医学遗传学的发展,使得医学遗传学在各个领域取得了重大进展,并形成和建立了一些分支,如:用遗传学方法研究环境因素对遗传物质的损害及其毒理机制的毒理遗传学;研究电离辐射对遗传物质的影响及其规律的辐射遗传学;以及基因对发育过程的控制与调节,以及基因在发育不同阶段的表达及调控机制的发育遗传学;研究基因对人类行为影响的行为遗传学等。

(三) 飞跃发展期

在对人类疾病的研究中,人们越来越清楚地认识到,只有从基因水平去研究,才能真正找到致病的根本原因,也才能对遗传病进行最有效的防治。随着重组 DNA 技术和 PCR 技术的发展和广泛运用,传统的医学遗传学发展进入了现代医学分子遗传学的水平。重组 DNA 技术的基本内容是在体外进行特定 DNA 片段的重组,而后在合适的宿主细胞中扩增。目前,重组 DNA 技术已经远远不止这些。PCR 是 DNA 聚合酶链式反应的简称,PCR 技术可以在体外将 DNA 扩增 100 万倍。重组 DNA 技术和 PCR 技术可用于人类基因结构、功能的研究和疾病相关基因的克隆,揭示疾病的分子病理机制;可用于人基因组 DNA 文库或 cDNA 文库构建,制备基因探针;可用于基因表达研究,生产出临床治疗所需要的多肽药物;利用重组 DNA 技术和 PCR 技术,还可以将基因作为“药物”,在基因水平对遗传病、肿瘤及传染病等进行基因治疗研究。重组 DNA 和 PCR 等分子生物学技术已经并将继续对医学遗传学的各个领域产生重要影响,它导致了医学遗传学领域里的一次革命,使之取得了突飞猛进的发展。

现将医学遗传学发展史上,特别是 20 世纪 50 年代以来的大事概要总结如下。

1900 年,孟德尔的豌豆杂交实验的结果被后人再发现,并总结成孟德尔第一定律和孟德尔第二定律,奠定了现代遗传学的基础。

1902 年,Garrod AE 与 Bateson W 首次运用孟德尔遗传定律解释尿黑酸尿症的遗传方式,标志着医学遗传学的起始。

1903 年,Sutton 和 Boveri 分别提出,遗传因子存在于染色体上,建立了染色体遗传学说;1909 年,Johannsen 将遗传因子改称为基因。

1908 年,Hardy GH 和 Weinberg W 分别研究人类群体中基因频率的变化,总结出了遗传平衡定律,即 Hardy-Weinberg 定律,奠定了群体遗传学的基础。

1910 年,Morgan TH 和他的学生通过果蝇杂交实验,阐明了连锁律与交换律。

1941 年,Beadle GW 和 Tatum EL 在对红色链孢霉突变分析的基础上,提出了“一个基因一种酶”的学说,使人们对基因通过对酶的控制而影响代谢过程有了深入的理解。

1944 年, Avery OT、McLeod CM 和 McCarthy M 在肺炎链球菌上进行转化因子研究, 证明了遗传物质是 DNA, 奠定了分子遗传学的基础。

1949 年, Pauling 等在研究镰状细胞贫血病时, 发现了异常血红蛋白分子 HbS, 提出了分子病的概念。

1952 年, Cori LF 和 Cori GT 证实, 糖原贮积病 I 型是由于葡萄糖-6-磷酸酶 (G-6-PD) 缺陷所致, 这类疾病现称为遗传性代谢病或遗传性酶病。

1953 年, Watson JD 和 Crick FHC 发现 DNA 双螺旋结构, 标志着分子遗传学的开始。

1956 年, Tjio JH 和 Levan A 等确定人染色体数目为 46 条, 标志着细胞遗传学的开始; 同年, 证实 HbS 与 HbA 仅在于一个氨基酸的差异。

1959 年, 21 三体综合征、Turner 综合征、Klinefelter 综合征被发现, “染色体病”这一术语开始应用; 同年, Vogel 在对琥珀酰胆碱敏感性的研究基础上, 提出了药物遗传学的概念。

1960 年, 慢性粒细胞白血病中的 Ph^1 特征性染色体被发现。

1961 年, Smithies 发现血清蛋白及红细胞中酶的遗传多态性。

1966 年, McKusick 等编写的《孟德尔遗传病》出版, 此书被誉为医学遗传学的圣经; 溶酶体贮积症的概念被提出; 羊水细胞产前诊断技术建立; Lyon 假说被证实。

1971 年, 染色体 G 显带技术建立; 第一个常染色体基因定位; 遗传密码破译; 利用体细胞融合的杂种细胞进行基因定位。

1976 年, 重组 DNA 技术问世; 受体病的概念、遗传性肿瘤的二次突变学说建立。

1981 年, 染色体高分辨显带技术问世; mtDNA 全序列测定; 珠蛋白基因的克隆分离; RFLP 与原位杂交用于基因定位; 基因诊断技术问世。

1986 年, 细胞遗传学与分子生物学结合, 产生分子细胞遗传学; Huntington 舞蹈病基因被定位; 一批新技术问世, 包括 FISH、PFGE、CVS、DGGE、VNTR、PCR; 发现相邻基因综合征。

1990 年, 人类基因组计划启动。

1991 年, 发现遗传印迹、单亲二本现象; 定位克隆基因与定位候选基因克隆法应用, 发现一些肿瘤细胞中特定基因突变; 基因治疗进入临床试验; 发现线粒体遗传病; 提出体细胞遗传病的概念。

四、我国医学遗传学的研究现状

从总体上看, 虽然我国医学遗传学研究与国际先进水平有一定差距。但目前, 我国的医学遗传学研究正蓬勃开展, 并已取得了不少的成就, 在某些领域已达到国际先进水平。

人类基因研究是医学遗传学研究的热点, 美国投资 30 亿美元用于人基因组做

图与测序研究,我国国家“863”高技术发展计划也在“八五”和“九五”期间重点资助人的基因组研究。在人基因组做图方面,复旦大学遗传所对人 X 染色体和第 17 号染色体的部分空白区域进行了 YAC 排序和大尺度物理做图,填补了国际同类研究的空白,而且部分工作已经得到国内外同行的认可,成为整个人类基因组做图的一部分。湖南医科大学采用染色体显微切割方法分离特异区域探针,取得了成功,这项研究对于疾病相关基因的定位克隆有重要价值。上海瑞金医院在揭示 M3 型白血病分子机制的基础上,克隆定位了位于第 11 号染色体上的白血病相关基因,采用差异显示 PCR 方法克隆了两个全反式维 A 酸诱导的新基因。目前正在进行大规模骨髓细胞 EST 的测定。另外,我国科学工作者还克隆了许多单拷贝 DNA 序列, cDNA 片段。

在基因诊断方面,我国已经能够对多种遗传病、病毒性疾病以及部分肿瘤进行基因诊断,特别是病毒性疾病的基因诊断已经在基层医院广泛开展,在 β 地中海贫血、Huntington 舞蹈病、DMD/BMD 等疾病,已能够对患者、携带者和胎儿作出正确的诊断。近年来,PCR 技术在临床传染病的基因诊断中得到广泛应用,已经成为临床检测中与生化、ELISA 并驾齐驱的诊断方法。

基因治疗在理论上是根治遗传病的惟一方法,目前已成为生命科学研究领域里的一个研究热点。为了使基因治疗能够安全、规范地进行,国家卫生部制定了人体细胞基因治疗质控要点。国内复旦大学遗传所甲型血友病基因治疗研究工作已开展 10 余年,并于 1991 年进行了世界上首次甲型血友病基因治疗,取得了安全有效的结果,整体上达到了世界领先水平。目前,基因治疗研究已经扩大到肿瘤、病毒性疾病和心血管病。

多基因病的研究已经成为国际医学遗传学研究的热点。我国作为一个多民族的人口大国,拥有其他国家不可多得的人体遗传资源,这是克隆重要疾病相关基因的关键。但是,人口遗传资源的研究利用具有时间紧迫性,我国遗传病的流行病学调查不够深入,人体遗传资源还是未知数;随着独生子女的增多、人口流动和国外大公司的大举进入,人体遗传资源在不断萎缩和流失。随着人基因组研究的深入和相应技术的发展,只要有了若干重要的遗传病家系,就可以将疾病相关基因定位乃至克隆。如果在一些人口流动较少、交通不方便的不发达地区深入开展人体遗传资源的调查,可望挖掘到具有我国特色的遗传资源,为我国的分子遗传学研究提供良好素材,使我国能够在遗传病等疾病的相关基因研究方面在国际上占有一席之地。由于家系资源在多基因病研究中处于关键地位,我国丰富而独特的人体遗传资源使得我国在多基因病研究中具有独特的优势,如果选择合适的病种,在多基因病相关基因研究的国际竞赛中可望取得成功。

第二节 遗传病概述

一、遗传病的概念与特征

(一) 遗传因素与环境因素

人体内遗传结构控制的代谢方式与人体的周围环境保持平衡,遗传结构的缺陷或周围环境的显著改变,都能打破这种平衡,引起疾病。在不同疾病的病因中,遗传因素和环境因素所占比重各有不同。外伤、中毒、营养缺乏性疾病显然是由环境因素引起的;另一些疾病则主要是遗传性的,如基因突变引起的半乳糖血症,染色体畸变引起的 Down 综合征;这些疾病只发生于有异常基因或有异常染色体的个体。还有一些疾病是由于异常遗传结构改变了个体代谢,但在一般情况下,仍可为人体所耐受,只有在接触特殊环境条件时才发病,如 G-6-PD 缺乏者在食用蚕豆或服用伯氨喹啉等药物后发生溶血危象。许多常见病如高血压、糖尿病、消化性溃疡等的发病,既有遗传因素,又有环境因素,环境因素往往是诱因。因此,可以认为,任何疾病的发生都是环境因素与遗传因素相互作用的结果。

(二) 遗传病的概念

所谓遗传病是指由于遗传物质结构或功能改变所导致的疾病。细胞中的遗传物质主要存在于细胞核内,具体说存在于染色体上,或者说存在于染色体的基因上;少数存在于细胞质中的线粒体内,即线粒体 DNA 分子。

(三) 遗传病的特征

1. 垂直传递 遗传病不同于传染病的水平传递,具有亲代向子代传递的特点,这是由于亲代的生殖细胞或受精卵的遗传物质发生了改变。但不是所有遗传病的家系中都可观察到这一现象,有的患者是家系中的首例,即首次突变产生的病例;有些遗传病患者,特别是染色体异常的患者活不到生育年龄或不育。在这些情况下,都看不到垂直传递的现象。另外,在体细胞遗传病,如肿瘤,由于只是体细胞内遗传物质的改变,故也无垂直传递的现象。

2. 先天性 遗传病的先天性是指生来就有的,如白化病,这是一种常染色体隐性遗传病,刚出生时就有“白化”表型。但不是所有的遗传病都是先天性的,如 Huntington 舞蹈病是一种典型的常染色体显性遗传病,往往要到 35 岁以后才发病。从另一方面来看,即使是先天性疾病也并非全是遗传病,如母亲在孕期感染风疹病毒,可致胎儿发育异常;孕妇服用某些药物也可致胎儿发育异常。这些都是在子宫内获得的,是生来就有的,但却不是遗传病。

3. 家族性 遗传病的家族性是指疾病的发生具有家族聚集性,即在一个家庭中不止一个成员罹患,亲代和子代中均有患者。不少遗传病,特别是显性遗传病,常见家族聚集现象。但也有不少遗传病,特别是隐性遗传病和染色体病,无家族史,表

现为散发性;在显性遗传病外显不全的情况下,也表现出散发性。从另一方面看,即使是家族性疾病,也不一定就是遗传病,如一个家族中某一成员患了某种传染病,如结核病或肝炎等,由于相同的生活条件环境,可以导致家族中其他成员也患同样的病;再如,夜盲症、甲状腺功能低下所致的痴呆症均有家族性,前者是由于饮食中缺乏维生素 A 所致,后者是由于碘摄入不足所致,都不属于遗传病。

二、遗传病的分类

根据遗传物质的结构和功能改变的不同,将遗传病分为三大类。

(一) 基因病

遗传物质的改变仅涉及基因水平,称为基因病,又分为单基因病(包括线粒体病)和多基因病。

1. 单基因病 人类体细胞中的染色体是成对的,其上的基因也是成对的,如果某种遗传病的发病涉及一对基因,由此导致的疾病称为单基因病。单基因病呈明显的孟德尔式遗传,目前已发现的单基因疾病达 4 000 种以上。如果致病基因位于常染色体上,杂合状态下发病的称为常染色体显性遗传病;杂合状态下不发病,纯合状态下才发病的称为常染色体隐性遗传病。如果致病基因位于 X 染色体上,女性杂合状态下发病的称为 X 连锁显性遗传病;女性杂合状态下不发病,纯合时才发病的称为 X 连锁隐性遗传病。致病基因位于 Y 染色体上,有致病基因即发病,且只有男性发病,这类遗传病称为 Y 连锁遗传病。

线粒体中所含的 DNA,是独立于细胞核染色体外的遗传物质,称线粒体基因组。这些基因突变所导致的疾病,称线粒体基因病,随同线粒体传递,呈母系遗传。此类疾病也属于单基因病,称为线粒体病。

2. 多基因病 多基因病是由多对基因与环境因素共同作用产生的遗传病。多基因病包括的范围很广,遗传规律不服从孟德尔式遗传。多基因病包括两种情况:① 1 对主基因和其他基因加上环境因子共同作用所引起;② 多对微效基因共同参与加上环境因子引起。由于这类疾病涉及的基因多,因此,其遗传方式复杂,只有通过大量病人的研究,才能确定遗传因子在多基因病中的作用。

(二) 染色体病

人类正常体细胞中具有二倍数染色体,包括 22 对常染色体和 1 对性染色体,每条染色体上都存在有许多基因。如果在生殖细胞发生或受精卵早期发育过程中发生差错,导致染色体的数目或结构异常,就会产生整条染色体或染色体节段超过或少于二倍体数的个体,这样的个体由此而产生的疾病称为染色体病。由于发生染色体病时往往涉及许多基因结构或数量的改变,故常表现出复杂的临床综合征,对个体的危害要远大于单基因病或多基因病。

(三) 体细胞遗传病

体细胞内遗传物质改变所产生的疾病称为体细胞遗传病。这类遗传病一般不向后代传递,但随着细胞分裂增生,可产生具有同样遗传物质改变的子细胞。各种肿瘤的发病都涉及到特定组织细胞中的染色体或癌基因、抑癌基因的变化,故肿瘤属于体细胞遗传病。另外,某些先天性畸形也属体细胞遗传病。

三、遗传病的识别

前已述及,不同的遗传病遗传因素在发病中所起的作用大小不同,对于一种不明原因的疾病,要了解其是不是遗传病,或者说是否有遗传因素参与,可采用如下一些方法。

(一) 群体筛查

群体筛查即选定某一人群,采用简便、精确的方法对某种疑为遗传病的疾病进行普查。这种普查需在一般人群和特定人群(如患者亲属)中进行,通过患者亲属发病率与群体发病率比较,从而确定某病是否与遗传有关。如果有关,则患者亲属发病率应高于群体发病率;而患者不同亲属之间,发病率还应表现为一级亲属大于二级亲属,二级亲属大于三级亲属,余类推。当发现某病亲属发病率较高时,为了排除同一家族成员的共同生活环境对发病的影响,应将血缘亲属与非血缘亲属加以比较,此时应见到血缘亲属发病率高于非血缘亲属发病率。

(二) 系谱分析

在初步确定某病为遗传病后,应搜集患者家族中全部成员的发病情况绘成系谱,根据系谱,往往就能辨别是单基因病,还是多基因病,以及某种单基因病中的遗传方式。

(三) 双生子研究

同卵双生(monozygotic twin, MZ)的个体性别相同、遗传特性及表型特征也基本相同;异卵双生(dizygotic twin, DZ)的个体性别不一定相同,遗传特征及表型仅有某些相似,遗传基础与同胞相似。为了估计某种疾病或性状的发生中遗传因素所起作用的大小,可以对比 MZ 和 DZ 的发病一致性(concordance)的差异,发病一致性用发病一致率表示,即:

$$\text{发病一致率(\%)} = \frac{\text{同病双生子(同卵或异卵)对数}}{\text{总双生子(同卵或异卵)对数}} \times 100\%$$

如果这种一致性的差异越大,就表示这种病与遗传的关系越大;如果一致性的差异不显著,则表示遗传因素对发病所起作用较小或无作用。比如,在原发性癫痫,

同卵双生的发病一致率为 60.1%，异卵双生发病的一致率为 9.4%，二者差异很大，这说明遗传基础在该病的发病中起相当重要的作用。

(四) 种族差异比较

我们知道，不同种族的个体身体的外部性状，如肤色、发型、发色、身材有差异，在血型、组织相容性抗原类型、血清型、同工酶谱等方面也存在着显著差异，这说明种族的差异具有遗传学基础。因此，如果某种疾病在不同种族中的发病率、发病年龄、性别和临床表现等方面有显著差异，则说明该病与遗传密切相关。当然，由于不同种族生活的地理环境、气候条件、饮食习惯、社会经济状况等也会存在差异，故应严格排除这类环境因素的影响，最好将这种调查安排在不同种族居民混杂居住的地区进行。例如，在中国出生、侨居美国的华侨，鼻咽癌的发病率比当地美国人高 34 倍，强烈提示鼻咽癌的发病有明显的遗传因素。

(五) 疾病组分分析

对于比较复杂的疾病，特别是发病机制尚未完全弄清的疾病，在研究其是否与遗传因素有关时，可先将疾病“拆开”，即分解为若干环节(组分)，然后对各个组分进行单独的遗传学研究，如能确定某个或某些组分受遗传控制，则可认为该“组分”所在的疾病也受遗传控制。如冠心病是有复杂病因的疾病，高脂血症是其组分之一。已知家族性高胆固醇血症是常染色体显性遗传的，据此可以认为，冠心病是受遗传控制的。

(六) 关联分析

两种性状或疾病非随机地同时出现，并且并非由于基因连锁所致，此称为关联，如 O 型血与十二指肠溃疡相关联；HLA-B₂₇与强直性脊椎炎相关联；HLA-B₈与慢性活动性肝炎相关联等。如果已知某一性状或某一疾病决定于某基因位点的等位基因，即可以此作为遗传标记，检测另一性状或另一疾病是否与之关联，如果有关联，则表明后一性状或疾病也有遗传基础。关联的确切机制尚不明瞭，但作为遗传标记的基因直接或间接地参与了与之关联的疾病的发病，已是不争的事实。

(七) 染色体分析

染色体病是遗传病的一大类，对多发性畸形、体格或智能发育不全的患者、孕早期反复流产的妇女，经过染色体检查、核型分析，可以确认是否为染色体病患者或携带者。

四、遗传病的危害

随着科学的进步，卫生水平的提高，急性传染病、流行病得到了有效的控制。人类的疾病谱已经改变，遗传病所占的比重越来越大，对人类的危害也越来越显著。

据有关资料统计:我国每年约出生 2 000 万人,其中约 1.3%的人有严重的出生缺陷或先天畸形,遗传因素所致者占 80%,即大约有 20 万个新生儿因遗传因素而导致严重的出生缺陷或先天畸形;自然流产中约有一半是由于染色体畸变所造成,每年约有 70 万例。调查结果显示:我国城市儿童的死亡原因中,遗传病、先天畸形所占比例逐渐增大,与遗传有关的畸形包括先天性心脏病、大脑发育不全、消化道畸形、无脑儿、脊柱裂、脑积水等,占先天畸形死亡总数的 90%,遗传病和先天畸形已成为儿童死亡的主要原因。智能发育不全的病例约有 1/3 是遗传病导致的,这是影响人口素质的重要因素。

从遗传病在人群中的发病率来看,约有 20%~25%的人患遗传病或与遗传相关的疾病,其中染色体病约占 1%,单基因病约为 3%~5%,多基因病约为 15%~20%;体细胞遗传病中,恶性肿瘤对人类的危害最大,构成人类死亡的第一位或第二位原因。另外,随着我国工业化的进程加快,正面临着环境污染的巨大威胁,由此将增高基因突变率,使人群的遗传负荷增高;增高的遗传负荷对人类的未来、后代的健康是不利的,这是一个严重的问题,是每一个医学遗传学工作者应该重视的问题。

第一篇 遗传的物质基础