

SHIYONG
YIXUE YICHUANXUE

实用医学遗传学

©主编 李琳 孙秀英 宋家政 王家银

 军事医学科学出版社

实用医学遗传学

主 编 李 琳 孙秀英 宋家政 王家银
副主编 李 慧 魏晓明 薛忠光 陈希莲
刘 芳 侯宗贤

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内容简介

本书主要论述了医学遗传学的基本理论和实践应用。第1章简单介绍了医学遗传学研究的对象和范围、医学遗传学的发展史、医学遗传学的研究技术和方法等;第2~5章重点介绍了染色体的基本知识、人类染色体畸变、研究染色体的方法和染色体病;第6~8章介绍了基因及基因突变、单基因病和多基因病的有关知识;第9~12章分别介绍了群体遗传学、基因定位、药物遗传学、肿瘤与遗传的有关知识;第13~15章介绍了遗传病的诊断、防治和遗传咨询的知识;第16~17章介绍了遗传病的基因诊断和基因治疗的有关知识。书后附有生物医学词库、遗传学相关词汇汉英对照。

本书理论与实践相结合,附有大量表格、图解和照片,内容与程度均经反复斟酌和精心挑选,力争达到图文并茂,使读者易于理解并得到较强的直观感觉。是临床医生学习医学遗传学的重要参考书,并可作为遗传咨询医生培训教材和医学院校成人教育的教材。

图书在版编目(CIP)数据

实用医学遗传学/李琳,孙秀英,宋家政,王家银主编.

-北京:军事医学科学出版社,2007.6

ISBN 978-7-80121-966-4

I. 实… II. ①李… ②孙… ③宋… ④王… III. 医学遗传学
IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 045530 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284
63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759,86703183,86702802

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:河北天普润印刷厂

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:24.75

字 数:611 千字

版 次:2007 年 7 月第 1 版

印 次:2007 年 7 月第 1 次

定 价:65.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

前 言

医学遗传学是遗传学的一个重要分支,是临床医学与遗传学相互渗透形成的一门应用学科。近年来,随着重组 DNA 技术的应用和分子遗传学的发展,医学遗传学更是发展迅速,目前已成为遗传学中最为活跃的研究领域之一。

在我国,随着遗传学研究的日趋深入,医学遗传学的研究也得到了越来越充分的开展。现在各大医学院校和医疗机构,都设置了与医学遗传学有关的研究单位和医疗部门,并开展了不少有相当水平的科研和咨询工作。但是,由于医学遗传学是理论性强、应用性广的一门综合性科学,如何进一步加强和提高医学遗传学工作者的理论水平,尤其是提高处于第一线的临床医务工作者的医学遗传学知识水平,无疑是非常重要和十分迫切的;同时把国外的医学遗传学研究的最新进展及时介绍到国内,对于进一步提高我国的医学遗传学研究工作的水平是相当有益的。

出版社在出版任务相当繁重的情况下,对本书的出版给予了极大的支持和帮助,使本书得以顺利出版,在此表示衷心的感谢。

由于编者水平有限,本书内容肯定有不妥之处,还望读者能及早提出,以便改进。

编 者

2007 年 5 月

目 录

第一章 概述	(1)
第一节 医学遗传学	(1)
第二节 遗传性疾病	(7)
第二章 染色体基本知识	(9)
第一节 人类染色体	(9)
第二节 人类染色体畸变	(12)
第三节 染色体的命名	(21)
第四节 染色体畸变综合征	(30)
第三章 研究染色体的方法	(42)
第一节 细胞培养及染色体标本制作	(43)
第二节 性染色质——X 染色质(X 小体)和 Y 染色质(Y 小体)	(46)
第三节 染色体显带方法	(48)
第四节 高分辨染色体显带技术	(50)
第五节 染色体脆性位点检测技术	(51)
第四章 染色体原位杂交技术	(53)
第一节 荧光原位杂交探针	(53)
第二节 荧光原位杂交程序	(56)
第三节 荧光原位杂交与染色体显带	(59)
第四节 荧光原位杂交技术分类及其应用	(60)
第五节 荧光原位杂交与流式细胞术及 DNA 图像分析	(61)
第六节 常用荧光原位杂交程序	(62)
第七节 常见问题及解决途径	(67)
第五章 染色体病	(68)
第一节 染色体病的类型	(68)
第二节 染色体异常的遗传基础	(74)
第三节 染色体病的致病机制	(102)
第六章 基因及基因突变	(119)
第一节 基因的概念	(119)
第二节 结构基因的结构	(120)
第三节 基因的复制与表达	(122)
第四节 人类基因组	(127)
第五节 基因突变	(130)

第七章 单基因病	(135)
第一节 单基因的遗传方式	(135)
第二节 基因突变致蛋白质合成异常	(146)
第三节 基因突变致酶活性异常	(160)
第四节 遗传多态现象	(166)
第八章 多基因病	(169)
第一节 多基因遗传与数量遗传	(169)
第二节 多基因病	(170)
第三节 多基因病复发风险估计	(176)
第九章 群体遗传学	(178)
第一节 群体中的遗传平衡	(178)
第二节 突变和选择	(180)
第三节 近亲婚配	(183)
第四节 遗传漂变	(189)
第五节 迁移	(190)
第十章 基因定位	(191)
第一节 基因定位的方法	(192)
第二节 基因定位的应用	(195)
第三节 人类基因组计划	(197)
第十一章 药物遗传学	(199)
第一节 药物反应的遗传基础	(199)
第二节 毒物反应的遗传基础	(203)
第十二章 肿瘤与遗传	(206)
第一节 肿瘤发生中的遗传因素	(206)
第二节 肿瘤的染色体异常	(210)
第三节 肿瘤发病的遗传机制	(212)
第十三章 遗传病的诊断	(217)
第一节 病史、症状和体征	(217)
第二节 系谱分析	(218)
第三节 细胞遗传学检查	(218)
第四节 基因及基因产物分析	(219)
第五节 产前诊断	(220)
第六节 皮肤纹理分析	(223)
第十四章 遗传病的防治	(227)
第一节 优生学	(227)
第二节 遗传病的预防	(228)
第三节 遗传病的治疗	(231)

第十五章 遗传咨询	(234)
第一节 如何开展遗传咨询	(234)
第二节 再发风险的估计	(236)
第三节 咨询的种类和目的	(238)
第四节 病例举例	(239)
第十六章 基因诊断	(244)
第一节 基因诊断的原理	(244)
第二节 常用基因诊断技术	(249)
第三节 遗传病的基因诊断选择	(252)
第十七章 基因治疗	(255)
第一节 基因治疗的策略	(255)
第二节 基因治疗的方法	(256)
第三节 基因治疗存在的问题与伦理学	(259)
第四节 基因治疗的现状与前景	(260)
附录一 生物医学词库	(264)
附录二 遗传学相关词汇汉英对照	(380)

第一章 概述

第一节 医学遗传学

一、医学遗传学研究的对象和范围

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相结合的一门边缘学科,是遗传学知识在医学领域中的应用。而医学遗传学的理论和实践又丰富和发展了遗传学。医学遗传学的研究对象是人类。人类遗传学(human genetics)探讨人类正常性状与病理性状(trait),或特征(character)的遗传现象及其物质基础。而医学遗传学则主要研究人类(包括个体和群体)病理性状的遗传规律及其物质基础。医学遗传学通过研究人类疾病的发生发展与遗传因素的关系,提供诊断、预防、治疗遗传病和与遗传有关疾病的科学根据及手段,从而对改善人类健康作出贡献。

医学遗传学不仅与生物学、生物化学、微生物及免疫学、病理学、药理学、组织胚胎学、卫生学等基础医学密切相关,而且已经渗入各临床学科之中。研究临床各种遗传病的诊断、产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的学科称为临床遗传学(clinical genetics)。

医学遗传学主要由人类细胞遗传学(human cytogenetics)和人类生化遗传学(human biochemical genetics)组成。它们分别用形态学和生物化学方法研究人类正常及变异性状的物质基础。而分子遗传学(molecular genetics)是生化遗传学的发展和继续;分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)则是细胞遗传学与分子遗传学结合的产物。它们互相补充,甚至融为一体,使人们能从基因水平提示各种遗传病的本质,从而不断完善基因诊断、预防以至治疗遗传病的措施。与医学遗传学关系密切的其他遗传学分支还有:

1. 群体遗传学(population genetics) 研究群体中基因的行为。探讨人类正常和病理性状在群体中分布及变迁的规律,研究从群体水平对遗传病的防治作远期效果估价。群体细胞遗传学(population cytogenetics)和遗传流行病学(genetic epidemiology)是这一学科的分支。

2. 免疫遗传学(immunogenetics) 研究免疫现象的遗传基础。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免疫性疾病的遗传背景,以揭示生物免疫现象的本质及遗传控制。

3. 药物遗传学(pharmacogenetics) 是生化遗传学的一个分支。研究药物反应个体差异的遗传基础。在理论上,它从一个侧面阐明遗传易感性的物质基础,在实践上,为指导医生用药的个体化原则提供理论根据。

4. 辐射遗传学(radiation genetics) 研究辐射对生物产生遗传效应的规律。从进化来看,确定辐射对地球上所有生物的遗传效应,可以达到影响整个生物圈的进化过程。

5. 毒理遗传学(toxicol genetics)或称遗传毒理学(genetic toxicology) 是用遗传学方法研究环境因素对遗传物质的损害、产生机制及子代影响的一门学科。具体包括致变(mutagene-

sis)、致癌(carcinogenesis)及致畸(teratogenesis)的“三致”效应及其检测和评价这类效应的一套手段。

6. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 通过体细胞,特别是离体培养的体细胞研究基因的作用。它对基因定位的调节、细胞分化、个体发育、肿瘤的发生以及基因治疗都提供了重要的研究手段。

7. 行为遗传学(genetics of behavior) 研究基因对人类和动物行为的影响。这门学科对阐明人类正常及异常的社会行为、个性、智力、神经病和精神病的发生和表现都极为重要。

8. 发育遗传学(developmental genetics) 研究基因对发育过程的控制与调节,研究基因在发育不同阶段的表达及调控机制。

9. 肿瘤遗传学(tumor genetics) 研究肿瘤发生发展的遗传因素,研究恶性变、发展、转移的遗传基础。它不仅有助于探讨肿瘤的病因和发病机制,而且对肿瘤的早期诊断、预后和防治提供科学根据。

10. 基因工程(genetic engineering) 基因工程是一种新技术,即将基因加以人工改造而表达为新性状的科学,在人类遗传病的基因诊断及基因治疗中有重要作用。

11. 优生学(eugenics) 是研究利用遗传学的原理和手段来提高人类素质的一门科学。

二、医学遗传学的发展史

医学遗传学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。人类在遗传学中获得的每一新的成就都非常迅速地应用于研究人类的疾病,因而医学遗传学近年来得以突飞猛进的发展。

医学遗传学早期受孟德尔、摩尔根经典遗传学的指引,对遗传病的来源及传递方式作了朴实的描述。20世纪初,随着染色体制备技术和观察方法的建立,生物化学理论和实验手段的发展,人类细胞遗传学和生化遗传学才迅速成长。

1923~1952年,由于低渗制片技术的建立(徐道觉等)和使用秋水仙碱获得了更多中期细胞分裂相(蒋有兴,等)后,才证实人体细胞染色数目为46。1959年相继发现先天愚型为21三体(Lejeune等)、Klinefelter综合征为47,XXY(Jacob和Strong)、Turner综合征为45,X等染色体改变,标志着临床遗传学的建立。1970年Caspersson应用喹卡因氮芥荧光染色使每对染色体显示特殊带型(显带技术),继后,Yunis(1978)应用同步培养法,使细胞分裂停留于中期之前各期,显示出更多带型(高分辨显带技术)。这样,对染色体序号的确认、对染色体上微细变化以致对染色体疾病的认识都不断深化。染色体脆性部位与脆性X综合征的研究开辟了细胞遗传学的新领域。荧光原位杂交(FISH)使细胞遗传学获得了新的应用方向。通过细胞遗传学与分子遗传学的结合,现在已能用显微切割(micro-dissection)的方法,切下染色体特定区带进行微克隆,进而认识某区带所含DNA顺序的结构和功能,这将有助于对遗传病特别是染色体病的认识。

人类生化遗传学的发展应追溯到1902年Garrod对尿黑酸尿症等病的观察。他认为某一代谢环节出现先天性差错(inborn error of metabolism)可以导致遗传病。1948年发现了黄递酶缺乏以及1952年证实糖原贮积病I型是由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏引起后才确认Garrod判断是正确的。这类疾病现称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病(enzymopathy),目前已证实的有200多种。另一方面,Pauling(1949)在研究镰形细胞性贫血时发现电泳慢速的HbS,提出蛋白质

分子的遗传变异可引致一类疾病,他称之为分子病(molecular disease)。1956年他的同事 Ingram 证实 HbS 是由于球蛋白 β 链单个氨基酸置换($\beta 6$ 谷 $\rightarrow$ 缬)引起的。现知免疫球蛋白、胶原蛋白、膜蛋白、凝血因子等遗传变异均可产生分子病。目前已证实的分子病约有 200 种。20 世纪 70 年代崛起的分子遗传学将遗传病的研究推向了一个新的阶段。一大批遗传病因都从分子水平得以阐明,并迅速在基因定位、基因诊断及产前诊断以至基因治疗方面取得丰硕成果。展望未来,现今医学遗传学正在研究的热门课题是:

1. 人类基因组计划(human genome project) 1986 年 Berg 提出将人类基因组的核苷酸顺序全部“弄清”。在“弄清”的基础上还要“弄懂”这些 DNA 顺序代表什么意义。这是一个生命科学的“登月计划”,是“人类细胞的分子解剖学和生理学”。人类基因组据估计约有 3×10^9 碱基对。美国计划用 35 亿美元,现已联合日本、欧洲国家成立了人类基因组组织(Human Genome Organization, HUGO)来完成这一巨大工程。由于基因工程技术的进步(如大片段 DNA 的切割与分离, YAC 重叠克隆系的建立,测序技术的快速化等)已在第二个五年计划的伊始就完成了 70% ~ 75% 基因组建立 YAC 库的工作, Y 及 21 号染色体的测序已大体完成, X 染色体 DNA 顺序也即将弄清,发展比预期快。同时,“弄懂”的工作也已展开,基因定位的进展、位置克隆(positional cloning)、外显子捕获(exon trapping)等技术的建立大大加快了对编码蛋白基因的认识。这项工程的实施无疑将大大推动医学和人类遗传学的发展。

2. 基因定位 基因定位就是要将结构基因和有价值的 DNA 片段定位于染色体的某一区带,由此绘制出人类基因定位图。这对克隆新的基因、了解基因功能与调节、基因间相互关系、基因与进化以及阐明遗传病遗传方式、病因及发病机制、遗传咨询及产前诊断都极重要。据 1993 年人类基因制图(human gene mapping)第 12 次国际会议(HGM93)报道,已定位人类基因 4 000 多个。

3. 遗传病病因及发病机制的阐明 尽管随着分子遗传学的发展,许多单基因遗传病的病因得到阐明,甚至发现其异质性,但目前发现的 6 000 多种单基因病和性状中,从蛋白质或酶水平证实病因者不到 1/10。这些疾病发病机制的研究仍是薄弱环节。对多基因病如动脉粥样硬化、精神分裂症、糖尿病等的分子水平研究仍在起始阶段。这些领域尚需加强。

4. 肿瘤遗传学 肿瘤是危害人类健康的大患。近年来对癌基因(oncogene)、肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)以及肿瘤转移基因(metastatic gene)和肿瘤转移抑制基因(non-metastatic gene)的发现及深入研究无疑是对肿瘤的发生、恶性转化、转移的重大突破。但要彻底了解各种肿瘤的发生发展机制仍有很大距离。而这些基因研究将为肿瘤的防治奠定基础。

5. 基因诊断 基因诊断,特别是基因产前诊断是目前预防遗传病的主要手段。日新月异的各种方法使基因诊断日臻完善和简化,目前正拓宽可用此法诊断遗传病的领域。原则上所有的单基因病都可进行基因诊断,但要达到此目标尚需做大量的工作。早期(植入前)和母血产前基因诊断成了现今的热门话题。

6. 基因治疗 基因治疗的目标是要用正常基因取代致病基因,达到根治遗传病的目的。目前这一工作已在许多实验室进行,并已取得瞩目的效果。有些遗传病已开始进入人体试验阶段,可望取得突破。目前似乎人们更热衷于肿瘤的基因治疗。

我国医学遗传学的实验研究工作开始于 20 世纪 60 年代。1962 年项维、吴旻等首先报道了中国人的染色体组型,标志着我国人类细胞遗传学的开始。在生化遗传学方面,当时已对血红蛋白病和红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症开展了实验性研究,标志着我国生化

遗传学的萌芽。此后相当长一段时间,我国医学遗传学的研究与应用停滞不前。直到 1979 年底我国召开了第一次人类和医学遗传学论文报告会,医学遗传学才得到迅猛发展,部分医学院校已将医学遗传学列入必修课或选修课,各地开办了各种形式的临床医生培训班。在原来的工作基础上又开展了先天性代谢缺陷、免疫遗传学、肿瘤遗传学、眼遗传病、神经精神遗传病、酶和蛋白质多态性、群体遗传学、遗传咨询以及诱变剂检测等工作。20 世纪 80 年代后期,我国处于前沿的细胞遗传学,引进了先进的高分辨显带技术、显微切割及微克隆技术,正向分子细胞遗传学领域迈进。生化遗传学已大步跨入分子遗传学行列。在分子代谢病的突变性质、产前基因诊断、癌基因和肿瘤抑制基因的研究、分子生物学技术的广泛应用,以至基因治疗等方面都取得了可喜的成果。20 世纪 90 年代参与了基因组计划和新的致病基因的克隆。深信我国的医学遗传学必将迅速赶上世界水平。

三、医学遗传学在现代医学中的地位

医学遗传学已经成为现代医学中一个十分活跃的领域,并迅速向医学各学科渗透。分析其原因是:

1. 遗传病对人类健康的威胁日益严重 传染病得到或基本得到控制后,遗传病的相对发病率正在增长。据估计,1 岁以内的死因,先天畸形占首位;活婴中有遗传病者约占 24‰。约 10% 的孕妇流产是因为染色体异常。3% 的儿童有智力发育不全,其中 4/5 为遗传病引起。其次,人类遗传病的病种在不断被发现。

据 McKusick 统计,人类单基因病及异常性状,至 1993 年 11 月 1 日已达 6 457 种。染色体畸变综合征在 100 种左右,加上异常核型近 1 000 种。多基因病估计不少于 100 种。由于后者多为常见病,故人类有 1/5 ~ 1/4 的人患有某种遗传病或与遗传有关的疾病。这不能不引起人们极大的关注。当然报告病种的增加,一方面是由于对遗传病认识水平的提高,对过去已存在的遗传病加以确认,但另一方面是基于研究方法的进步,从原有遗传病中分出了若干亚型。但无论如何,遗传病病种的增加仍是不容忽视的事实。

2. 有些严重危害人类健康的常见病已证明与遗传因素有关 诸如肿瘤、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病、高血压病、精神分裂症等。过去有些不明原因的疾病,现已确证为遗传病。可以预料,随着这类疾病病因发病机制的进一步阐明,人们将从环境和遗传两个方面提出防治对策,这是一个正在开拓的广阔领域。

3. 控制人口数量,提高人口质量是我国实行计划生育的基本内容 应用遗传学知识和技术,提高后代健康素质是医学遗传学的一项长远目标。

四、医学遗传学的研究技术和方法

由于医学遗传学是一门边缘学科,因此它广泛地采用了形态学、生物化学、免疫学、生物统计学等研究技术。这些技术在应用于遗传学实践时得到了发展。如医学遗传学中的染色体观察技术、基因分析技术等。

医学遗传学的研究方法需针对不同的研究目的而设计。这里主要介绍一些为确定某种疾病是否有遗传因素参与而常用的方法。

1. 群体筛查法 采用一种或几种高效、简便并有一定准确性的方法,对某一人群进行某种遗传病或性状的普查。这种普查需在一般人群和特定人群(例如患者亲属)中进行。通过

患者亲属发病率与一般人群发病率比较,从而确定该病与遗传是否有关。如果此病与遗传有关,则患者亲属发病率应高于一般人群,而且发病率还应表现为一级亲属(父母、同胞、子女) > 二级亲属(祖父母、孙子女、叔舅姨姑、侄甥) > 三级亲属(堂表兄妹、曾祖父母等) > 一般人群。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,应排除环境因素影响的可能性。通常采用的方法是: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。精神分裂症女性患者生育子女后,常寄养他人家中。Heston 和 Denny 调查了寄养子女和非寄养子女精神病及有关疾病发病情况,表明两者之间有显著差异(表 1-1)。

表 1-1 精神分裂症母亲的寄养子女与非寄养子女部分疾病患病率的差异

项目	非寄养子女(对照组)	寄养子女(观察组)
子女人数	50(平均 36.3 岁)	47(平均 35.8 岁)
精神分裂症	0	5
精神缺陷	0	4
病态人格	2	9
神经官能症	7	13
住精神病院或入狱 1 年以上	2	11

2. 系谱分析法 通常用以辨别单基因病抑或多基因病、确定遗传方式、开展遗传咨询及产前诊断、探讨遗传异质性等。

3. 双生子法 双生子分 2 种:一种称为单卵双生(同卵双生, monozygotic twin, MZ), 是受精卵在第一次卵裂后, 每个子细胞各发育成一个胚胎, 故它们的性别相同, 遗传特性及表型特征也基本相同; 另一种称为双卵双生(异卵双生, dizygotic twin, DZ), 来源于两个卵子分别与精子受精而发育成的两个胚胎, 故其性别不一定相同, 遗传特征及表型仅有某些相似。两种双生子可从外貌特征、皮纹、血型、同工酶谱、血清型、HLA 型或 DNA 多态性加以鉴定。单卵双生子在不同环境中生长发育可以研究不同环境对表型的影响; 双卵双生子在同一环境中发育生长可以研究不同基因型的表型效应。通过比较单卵双生和双卵双生某一性状(或疾病)的发生一致性, 可以估计该性状(或疾病)发生中遗传因素所起作用的大小。一般可用发病一致率(同病率)来表示。

发病一致率(%) = 同病双生子对数 / 总双生子(单卵或双卵)对数 × 100

例如结核病 MZ 同病率为 74%, DZ 同病率为 28%, 可以认为结核病的发生有一定遗传背景。表 1-2 列举了几种双生子法研究几种与遗传因素有关疾病的结果(其中麻疹与遗传因素关系较小)。

4. 种族差异比较 种族是在繁殖上隔离的群体, 也是在地理和文化上相对隔离的人群。各个种族的基因库(群体中包含的总的遗传信息)彼此不同。世界上主要的人种有 6 种, 即高加索人(白种人)、黑种人、亚洲蒙古种人、美洲印第安人、澳大利亚种人及巴斯克人(西班牙及法国南郊)。每一种还可分为若干亚种。种族的差异具有遗传学基础。不同种族的肤色、发型、发色、虹膜颜色、颧骨外形、身材等外部形态性状都显示出遗传学差异。他们之间在血型、组织相容性抗原(HLA)类型、血清型、同工酶谱等的基因型频率也不相同。因此, 如果某种疾病在不同种族中的发病率、临床表现、发病年龄和性别、合并症有显著差异, 则应考虑该病与遗

传密切有关。例如中国人的鼻咽癌发病率在世界上居首位。在中国出生侨居美国的华侨鼻咽癌发病率比当地美国人高 34 倍。当然,不同种族生活的地理环境、气候条件、饮食习惯、社会经济状况等方面也各不相同,故在调查不同种族发病率及发病情况时,应严格排除这类环境因素的影响。为此,这种调查常安排在不同种族居民混杂居住的地区进行,最好选择生活习惯和经济条件比较接近的对象。

表 1-2 几种疾病单卵双生子与双卵双生子发病一致率的比较

疾 病	单卵双生 (%)	双卵双生 (%)
先天愚型	89	7
精神分裂症	80	13
结核病	74	28
糖尿病	84	37
原发性癫痫	72	15
十二指肠溃疡	50	14
麻疹	95	87

5. 疾病组分分析 疾病组分分析(component analysis)是指对待比较复杂的疾病,特别是其发病机制未完全弄清的疾病,如果需要研究其遗传因素,可以将疾病“拆开”来对其某一发病环节(组分)进行单独的遗传学研究。这种研究方法又称为亚临床标记(subclinical marker)研究。如果证明所研究的疾病组分受遗传控制,则可认为这种疾病也有遗传因素控制。

6. 伴随性状研究 在疾病的研究中,如果某一疾病经常伴随另一已确定由遗传决定的性状或疾病出现,则说明该病与遗传有关。性状的伴随出现可以是由于基因连锁(linkage),即两个基因座位同一条染色体上;也可以是由于关联(association),即两种遗传上无关的性状非随机的同时出现。属于连锁的伴随性状如椭圆形红细胞增多症常见于 Rh 血型阳性者。现知这两种性状的基因紧密连锁,前者定位于 1 号染色体短臂 3 区 2 带(1p32);后者定位于 1p35。属于关联的伴随性状如 O 型血者十二指肠溃疡发病率较其他血型高 30%~40%。较多用的遗传标记为 HLA 系统。HLA 包括 7 个连锁座位(A,B,C,D,DR,DP,DQ)148 个复等位基因。例如强直性脊柱炎与 HLA 系统的 B27 等位基因有关联。强直性脊柱炎患者中 HLA-B27 频率非常高,相对风险比为 87.4,即有 B27 者,患本病风险是无 B27 者的 87.4 倍。有时,已确定的遗传病也可作为遗传标记,如溃疡性结肠炎常与强直性脊柱炎伴发,由于后者已证明为遗传病,故前者可认为与遗传因素有关。

7. 动物模型 由于直接研究人类遗传病受到某些限制,故动物中存在的自发遗传病可以作为研究人类遗传病的辅助手段。应注意所得结论仅可作参考,不能搬用于人类。近年来研究成功的转基因动物,特别是转基因小鼠,已有人工定向复制可传代的动物模型,大大地丰富了这一手段。

第二节 遗传性疾病

一、遗传因素在疾病发生中的作用

人们对疾病有着不同的认识,因此疾病也有各种各样的定义。遗传学家往往认为形态或代谢异常的性状就是疾病;临床学家则认为疾病是有特定症状和体征的病态过程;生物学家将疾病看成是内环境稳态的失衡。从环境与机体统一的观点看,疾病是环境因素(外因)和机体(内因)相互作用而形成的一种特殊的生命过程,伴有组织器官形态、代谢和(或)功能的改变。遗传因素是构成内因的主要因素。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。但在某一具体疾病发生中,环境因素与遗传因素的相对重要性则要具体分析。大致有下面三种情况:第一类是环境因素起主要作用的疾病;第二类是遗传因素起主导作用的疾病;第三类是环境因素与遗传因素都很重要,遗传因素提供了产生疾病的必要的遗传背景,环境因素促使疾病表现出相应的症状和体征。但三者之间并无严格的界限,例如维生素 C 缺乏症(坏血病)是环境因素起主导作用的疾病。这是因为人类普遍缺乏体内合成维生素 C 必需的葡萄糖内酯氧化酶,所以必需外源性维生素 C,因此维生素 C 缺乏症也可看成是此酶遗传性缺乏的结果。任何表现型都是基因型与环境相互作用的结果,遗传因素起主导作用的疾病,也都有环境因素参与。

二、遗传性疾病的概念

遗传性疾病(hereditary disease, inherited disease, genetic disease)简称遗传病,是指生殖细胞或受精卵的遗传物质(染色体和基因)发生突变(或畸变)所引起的疾病,通常具有垂直传递(vertical transmission)的特征。

上述定义强调了遗传学病的三个方面:①垂直传递。遗传病不同于传染病的水平传递(horizontal transmission),而是具有上代往下代传递的特点,但不是每个遗传病的家系中都可观察到这一现象。因为有的患者是首次突变产生的病例,是家系中的首例。有些遗传病特别是染色体异常的患者,由于活不到生育年龄或不育,以致观察不到垂直传递的现象。②遗传物质(主要是指基因,由于染色体是基因的载体,为叙述方便,也将染色体归入这一概念)的突变(或染色体畸变),这是遗传的物质基础。③不是任何细胞的遗传物质改变都可以传给下代,所以必须强调生殖细胞或受精卵的遗传物质发生改变。例如人在遭受电离辐射后可以产生放射病,此时,皮肤细胞、骨髓细胞等体细胞的遗传物质可以发生改变,但放射病不能传给下一代。所以这里必须强调生殖细胞或受精卵中的遗传物质发生改变,如果体细胞遗传物质突变传给了子细胞,这种情况可以认为是一种体细胞遗传病,有人将肿瘤看成是一种体细胞遗传病。

遗传病不应与先天性疾病(congenital disease)等同看待。先天性疾病是指个体出生后即表现出来的疾病。如果主要表现为形态结构异常,则称为先天畸形(congenital anomaly)。应该指出,许多遗传病在出生后即可见到,因此大多数先天性疾病实际上是遗传病,但也有某些先天性疾病是在子宫中获得的,如风疹病毒感染引起的某些先天性心脏病,药物引起的畸形等。反之,有些出生时未表现出来的疾病,也可以是遗传病。如原发性血色病(primary hema-

tochromatosis) 是一种铁代谢障碍疾病,但铁要积存到 15g 以上才发病,故 80% 病例发病年龄在 40 岁以上。

据估计,先天性疾病中,已肯定主要为遗传因素引起的仅占 10% 左右,主要在子宫中或产程中后天获得的也仅约占 10%,尚不能分清(包括遗传与环境因素共同作用)的约占 80%,现已有专门研究先天畸形的学科,称为畸形学(dysmorphology)。在实际工作中,要清楚区分哪些是遗传的,哪些是在发育中获得的,往往很困难。下列几点有助于分析判断。

1. 产妇在妊娠过程中,特别是妊娠的 15~60 天内(高敏感期)有否接触过致畸因素,又称致畸剂(teratogen)。1962 年,西德发现在出生婴儿中有大批(10 000 例以上)无肢或短肢畸形。据分析可能是由于孕妇因妊娠反应服用了当时新合成的一种抗恶心和安眠药——酞胺哌啶酮(thalidomide,又名反应停)。后来,当局下令停止生产和出售该药,该类畸形很快匿迹。

2. 通过了解生产史,估计环境影响胎儿发育的可能性。例如先天性髋脱位的婴儿多有臀位生产史,表明髋脱位是胎位不正所致。

3. 先天畸形的发病率如果随季节、时间、地理或社会经济等环境条件而变化,则这种畸形多为环境因素引起。例如,最初怀疑酞胺哌啶酮致畸就是从发病率的突然变化而察觉。

遗传病也应与家族性疾病(familial disease)加以区别。家族性疾病是指某种表现出家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中不止一个成员罹患。当然,许多遗传病(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)并不一定有家族史。故“家族性”一词一般用于表达未弄清病因而又怀疑可能为遗传病时,但在弄清病因后,应该代之以“遗传性”。然而,由于习惯,至今仍沿用家庭性高胆固醇血症、家族性甲状腺肿等名称。

三、遗传病的分类及发病率

遗传病一般分为基因病(genic disease)和染色体病(chromosomal disease)。基因病又分为单基因病(monogenic disease)和多基因病(polygenic disease),单基因病可按遗传方式而细分。染色体病可按常染色体和性染色体异常分两大类(表 1-3)。

单基因病未计红绿色盲及地区性发病如 G-6-PD 缺乏症和地中海贫血等。

遗传病的发病率目前还缺乏确切的资料,这是由于诊断水平、研究方法、群体选择以及分类标准不同,各地区不同学者报告有较大差别。在我国还缺乏全面的调查和确诊的手段。表 1-3 中列出的数字仅为粗略估计,其中染色体病的发病率比较准确。

表 1-3 遗传病的分类及发病率

分 类	发病率(%)
单基因病	2.5
常染色体显性遗传病	0.9
常染色体隐性遗传病	1.3
性连锁遗传病	0.3
多基因病	18.0
染色体病	0.54
常染色体异常	0.36
性染色体异常	0.18

第二章 染色体基本知识

第一节 人类染色体

一、人类染色体数目、结构和形态

人类体细胞具有 46 条染色体,其中 44 条(22 对)为常染色体,另 2 条与性别分化有关,为性染色体。性染色体在女性为 XX,在男性为 XY。生殖细胞中卵细胞和精子各有 23 条染色体,分别为 $22 + X$ 和 $22 + Y$ 。

染色体在细胞周期中经历着凝缩和舒展的周期性变化。在细胞分裂中期,染色体达到凝缩的高峰,轮廓结构清楚,因而最有利于观察(图 2-1)。

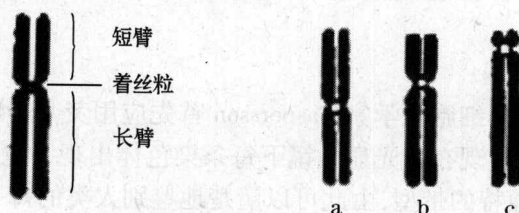


图 2-1 中期染色体模式图(右图为 3 种染色体):近中 a、亚中 b 端着丝粒染色体 c

每一中期染色体都由两条染色单体构成,它们各含一条 DNA 双螺旋链。两条单体仅在着丝粒处互相连接,该处为染色体的缩窄处,故又称为主缢痕。着丝粒是纺锤丝附着之点,在细胞分裂中与染色体的运动密切相关,失去着丝粒的染色体片段通常不能在分裂后期向两极移动而丢失,着丝粒又将染色体横向地分为两个臂。

根据着丝粒的位置,染色体可以分为 3 种:①近中着丝粒染色体,着丝粒位于或靠近染色体中央,将染色体分为长短相近的两个臂;②亚中着丝粒染色体,着丝粒偏于一端,将染色体分为长短明显不同的两个臂;③端着丝粒染色体,着丝粒靠近一端,人类没有真正的端着丝粒染色体。

二、核型和分组

任何一条染色体重要的形态特征是着丝粒的位置和相对长度。着丝粒将染色体分为短臂(以 p 表示)和长臂(以 q 表示)。着丝粒的位置可在显微镜下直接观察,精确测量。

将一个细胞内的染色体按照一定的顺序排列起来所构成的图像称为该细胞的核型(karyotype)。通常是显微镜摄影得到的染色体照片剪贴而成(图 2-2)。一个细胞的核型一般可代表该个体的核型。核型如用模式图表示则称为组型(idiogram)。

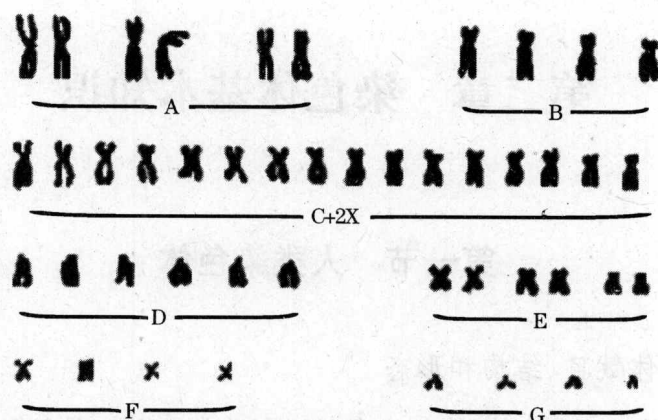


图 2-2 一个女性的未显带核型

早期,根据染色体的长度和着丝粒位置将人类染色体顺次由1编到22号,并分为A、B、C、D、E、F、G 7个组。将X和Y染色体分别归入C组和G组。但据此要准确鉴别多数组内染色体的序号是困难的。

(一) 显带染色体

20世纪70年代初,瑞典细胞化学家 Caspersson 首先应用荧光染料喹吖因氮芥(quinacrine mustard)处理染色体标本,发现在荧光显微镜下每条染色体出现了宽窄和亮度不同的纹,即荧光带,而各条染色体有其独特的带型,由此可以清楚地鉴别人类的每一条染色体。

用此法显带称Q显带。后来发现将染色体标本用热、碱、胰酶、尿素、去垢剂或某些盐溶预先处理,再用Giemsa染料染色,也可以显示类似带纹,称为G显带(图2-3)。用其他方法还可以得到与G带明暗相反的R带(reverse bands)和专门显示着丝粒异染色质的C带以及专一显示染色体的端粒(T显带)或核仁组织区(N带)和各种带型。

显带技术不仅解决了染色体的识别问题,由于染色体上能区别许多区和带,还为深入研究染色体的异常和人类基因定位创造了条件。

为了利于交流,1971年召开的巴黎会议曾制订了一幅显带染色体模式图并对命名作了详细的规定(图2-4)。由图可见,每条染色体仍以数字编号并分为短臂(p)和长臂(q),每条臂又分为若干区和带,次递以数字表示,如3p14代表3号染色体短臂1区4带。在此模式图的基础上以后又制订了人类细胞遗传学命名的国际体制(ISCN,1978、1995、2005)。