

供中医药类、中西医结合、针灸推拿、护理等专业用



新世纪全国高等中医药院校创新教材

XIN SHI JI QUAN GUO GAO DENG ZHONG YI YAO YUAN XIAO
CHUANG XIN JIAO CAI

医学遗传学

主 编 王望九

中国中医药出版社



新世纪全国高等中医药院校创新教材

医学遗传学

(供中医药类、中西医结合、针灸推拿、护理等专业用)

主 编 王望九 (安徽中医学院)

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学/王望九主编. —北京: 中国中医药出版社, 2007. 1

新世纪全国高等中医药院校创新教材

ISBN 978 - 7 - 80156 - 261 - 6

I. 医... II. 王... III. 医学遗传学 - 中医学院 - 教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 003962 号

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层
邮政编码: 100013
传真: 64405750
北京纪元彩艺印刷有限公司印刷
各地新华书店经销

*

开本 850 × 1168 1/16 印张 20.5 字数 481 千字
2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978 - 7 - 80156 - 261 - 6 册数 4000

*

定价: 25.00 元
网址 www.cptcm.com

如有质量问题请与本社出版部调换
版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720
读者服务部电话 010 64065415 010 84042153
书店网址 csln.net/qksd/

新世纪全国高等中医药院校创新教材

《医学遗传学》编委会

主 编 王望九 (安徽中医学院)

副主编 吴勃岩 (黑龙江中医药大学)

赵丕文 (北京中医药大学)

丁维俊 (成都中医药大学)

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁志山 (浙江中医药大学)

丁维俊 (成都中医药大学)

王米渠 (成都中医药大学)

王望九 (安徽中医学院)

孙兆贵 (山东中医药大学)

李 军 (陕西中医学院)

李士怡 (辽宁中医药大学)

吴 静 (云南中医学院)

吴勃岩 (黑龙江中医药大学)

宋 强 (山西中医学院)

张 旭 (南京中医药大学)

张 凯 (安徽中医学院)

张国红 (河北医科大学中医学院)

赵丕文 (北京中医药大学)

倪 娅 (湖北中医学院)

徐 莉 (长春中医药大学)

姬可平 (甘肃中医学院)

前 言

近年来,生物医学科学领域经历了一场以遗传学为先导的革命,人类基因组计划自1990年正式启动以来,已经极大地推动了人类学与医学遗传学的发展。遗传学和分子生物学已经成为21世纪生命科学领域的牵头学科之一,它的发展带动了生命科学的发展,并且为其他专业的研究开辟了广阔的应用前景。伴随着人类基因组越来越多的多态性标记被发现,新的致病基因被检出与定位日益加速,许多常见病、罕见病均可探知其遗传原理并给予诊断、治疗和预防。

在这种背景下,各高等中医药院校都将医学遗传学列为必修或选修课程。但是在教材建设方面,至今还没有全国统一的高等中医药院校医学遗传学教材,为适应我国高等中医药教育改革和发展方向,更好地满足培养医学人才的要求,全国统编医学遗传学教材的问世迫在眉睫。在全国高等中医药教材建设研究会的指导下,我们首次组织十余所院校编写了这本全国高等中医药院校第一部全国统编“医学遗传学”教材。

医学遗传学是横跨基础医学与临床医学的桥梁课程,从医学发展角度,未来的中医药工作者应该具有利用医学遗传学原理以及中医药原理研究疾病发生的遗传学机制并探讨疾病的诊断、治疗和预防的基本思路 and 手段。

全书共17章,除第一章为“绪论”外,上篇用4章的篇幅描述了遗传信息的物质基础及遗传信息的改变,包括基因及基因突变、染色体及染色体畸变等。中篇用6章篇幅介绍人类疾病的遗传机制及各种遗传病。下篇用6章篇幅介绍了医学遗传学若干分支,其中包括临床遗传学、药物遗传及中医遗传学等。为了突出中医药院校的特色,我们首次将王米渠教授及同行创立的中医遗传学引进医学遗传学教材。

本教材的编写参考了陈竺、左伋、李璞、王米渠等专家教授的教材、著作,他们渊博的知识和严谨的科学态度,不仅为我国的医学遗传学做出了卓越的贡献,也为本教材的编写奠定了良好的基础,在此谨向他们表示由衷的感谢。

全国有17位来自教学第一线的专家教授参加了本教材的编写和审核工作,他们分布于华东、华中、华北、东北、西北、西南等6大区的14所院校,既有独立的中医药大学、中医学院,也有医科大学的中医学院,在地区分布、教学体制、课程设置上具有一定的代表性。

教材编写工作有以下专家、教授参加:第一章:王望九,第二章:姬可平,

第三章：李士怡，第四章：丁志山，第五章：赵丕文，第六章：吴静，第七章：张国红，第八章：张旭，第九章：吴勃岩，第十章、第十五章：孙兆贵，第十一章：倪娅，第十二章：徐莉，第十三章：宋强，第十四章：张凯、王望九，第十六章：李军，第十七章：王米渠、丁维俊、李炜弘。教材审稿工作有以下专家、教授参加：第一章：李军、宋强、赵丕文，第二章：丁志山、丁维俊、李士怡，第三章：姬可平、丁维俊，第四章：赵刚、丁维俊，第五章：吴勃岩、王望九，第六章：宋强、王望九，第七章：李军、宋强、吴勃岩，第八章：张国红、孙兆贵、赵丕文、王望九，第九章：宋强、赵丕文、王望九，第十章：李士怡、赵丕文，第十一章：姬可平、孙兆贵，第十二章：张旭、丁维俊、吴勃岩、王望九，第十三章：丁维俊、王望九，第十四章：孙兆贵、张旭，第十五章：赵刚、张旭，第十六章：吴勃岩、王望九，第十七章：姬可平、张旭。教材最后由王望九统稿、审稿。

参与本书编写的各位专家教授平时的教学、科研工作都相当繁忙，有些专家教授还在国外讲学、科研或者进修中，他们都挤出了大量的时间和精力编写、修改、审核教材。湖北中医学院的赵刚教授虽然未参加编写，但是参与了教材的审核工作，另外安徽中医学院研究生杜华荣同学、图书馆王硕建老师对本书稿件的编排、校对做了大量的工作，在此对他们的辛勤劳动和大力支持表示衷心感谢。

医学遗传学的出版得到全国高等中医药教材建设研究会、中国中医药出版社领导鼎力支持，得到安徽中医学院领导、教务处、中西医结合临床学院以及各参编单位领导的大力支持，在此一并致谢。

医学遗传学是一个不断发展的学科，其教学内容、实现形式仍需不断探讨，由于我们水平有限，教材中的不足之处，在所难免，热诚欢迎专家、教授、广大师生给予批评指正，以便今后修订时改正。

编者

2006年10月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学概念及研究对象	(1)
第二节 医学遗传学发展简史	(1)
一、现代遗传学的诞生	(1)
二、遗传学的发展	(2)
第三节 医学遗传学的分支学科	(6)
第四节 遗传病概述	(7)
一、遗传病的概念	(7)
二、遗传病的特点	(7)
三、人类遗传病的分类	(9)
第五节 遗传病的危害及识别	(12)
一、遗传病对人类的危害	(12)
二、识别疾病遗传基础的方法	(12)

上篇 遗传信息的物质基础及遗传信息的改变

第二章 人类基因	(15)
第一节 基因的概念	(15)
一、对基因的认识历程	(15)
二、基因的化学本质	(16)
第二节 人类基因组	(18)
一、基因的结构	(18)
二、基因的分类	(20)
第三节 基因的功能	(21)
一、遗传信息的储存	(21)
二、基因的复制	(21)
三、基因的表达	(22)
四、基因表达的调控	(25)
第四节 人类基因组计划	(27)
一、人类基因组计划的研究目标和内容	(27)
二、我国在基因组计划研究方面的现状	(29)
第三章 基因突变	(30)
第一节 诱发基因突变的因素	(30)
一、物理因素	(30)

2 · 医学遗传学 ·	
二、化学因素	(31)
三、生物因素	(33)
第二节 基因突变的一般特性	(34)
一、普遍性	(34)
二、多向性	(34)
三、可逆性	(34)
四、有害性	(34)
五、稀有性	(35)
六、随机性	(35)
七、可重复性	(35)
第三节 基因突变的分子机制	(35)
一、点突变	(35)
二、大片段突变	(38)
三、动态突变	(39)
第四节 基因突变的表型效应	(39)
第五节 DNA 损伤的修复	(41)
一、非电离辐射引起的 DNA 损伤的修复	(41)
二、电离辐射引起的 DNA 损伤的修复	(43)
第四章 人类致病基因的研究策略与方法	(45)
第一节 识别致病基因的原则和策略	(45)
一、识别致病基因的意义	(45)
二、识别致病基因的策略	(45)
第二节 基因定位及遗传标记	(46)
一、基因定位的方法	(47)
二、遗传标记	(49)
第三节 定位克隆	(50)
一、定位克隆基本思路	(50)
二、定位克隆的基本方法与具体步骤	(50)
三、定位克隆的实例	(55)
四、定位克隆的局限性与解决方法	(55)
第四节 候选克隆	(56)
一、基因组定位	(57)
二、候选 cDNA 的筛选	(57)
三、全长及功能分析	(58)
第五节 候选基因的证实	(59)
第五章 人类染色体及染色体畸变	(60)
第一节 人类染色体	(60)

一、染色体基本特征	(60)
二、染色体分组核型和显带技术	(64)
第二节 染色体畸变	(69)
一、染色体畸变的诱因	(70)
二、染色体数目畸变	(71)
三、染色体结构畸变	(74)
四、染色体畸变的分子细胞生物学效应	(78)

中篇 人类疾病的遗传与遗传病

第六章 单基因病的遗传	(83)
第一节 遗传学基本规律	(83)
一、分离定律	(83)
二、自由组合定律	(84)
三、连锁与互换定律	(84)
第二节 单基因病的遗传方式	(84)
一、系谱与系谱分析法	(84)
二、常染色体遗传	(85)
三、X 连锁遗传	(90)
四、Y 连锁遗传病的遗传	(94)
第三节 单基因病传递的两种规律	(94)
一、两种单基因病的自由组合	(94)
二、两种单基因病的连锁与互换	(95)
第四节 影响单基因病分析的因素	(95)
一、表现度	(95)
二、外显率	(96)
三、拟表型	(96)
四、基因的多效性	(96)
五、遗传异质性	(97)
六、遗传早现	(97)
七、从性遗传	(97)
八、限性遗传	(98)
九、遗传印记	(98)
十、延迟显性	(98)
十一、X 染色体失活	(98)
十二、不完全显性遗传	(98)
十三、不规则显性遗传	(99)
十四、共显性遗传	(99)

第七章 单基因病的发病机制	(100)
第一节 分子病	(100)
一、血红蛋白病	(100)
二、血浆蛋白病	(105)
三、结构蛋白缺陷病	(106)
四、家族性高胆固醇血症	(106)
第二节 先天性代谢病	(107)
一、先天性代谢缺陷的共同规律	(107)
二、氨基酸代谢缺陷病	(107)
三、糖代谢缺陷病	(109)
四、核酸代谢缺陷病	(111)
五、溶酶体贮积病	(112)
第八章 多基因遗传和多基因遗传病	(114)
第一节 疾病的多基因遗传规律	(114)
一、质量性状与数量性状	(114)
二、数量性状的多基因遗传	(115)
第二节 多基因病的遗传	(115)
一、易感性、易患性与发病阈值	(116)
二、遗传度	(117)
三、多基因病的传递规律	(117)
第三节 常见多基因病	(119)
一、多基因遗传的常见病	(119)
二、多基因遗传的先天畸形	(125)
第九章 染色体疾病	(128)
第一节 染色体病发病概况	(128)
一、染色体病发生率	(128)
二、临床指征	(129)
第二节 常染色体病	(129)
一、21 三体综合征	(129)
二、18 三体综合征	(132)
三、13 三体综合征	(132)
四、5p ⁻ 综合征	(133)
五、微小缺失综合征	(133)
第三节 性染色体病	(135)
一、性染色体数目异常	(135)
二、性染色体结构异常	(137)
三、两性畸形	(139)

第四节 染色体异常携带者	(141)
一、易位携带者	(142)
二、倒位携带者	(142)
第十章 线粒体疾病的遗传与线粒体遗传病	(144)
第一节 人类线粒体基因组	(144)
一、线粒体基因组的组成	(144)
二、线粒体基因的转录	(146)
三、线粒体 DNA 的复制	(146)
第二节 线粒体基因突变	(148)
一、点突变	(148)
二、缺失与插入突变	(148)
三、mtDNA 拷贝数目突变	(148)
第三节 线粒体基因遗传的特征	(149)
一、mtDNA 具有半自主性	(149)
二、母系遗传	(149)
三、纯质性与杂质性	(149)
四、mtDNA 具有阈值效应的特性	(150)
五、线粒体基因组采用独特的遗传密码	(150)
六、mtDNA 的突变率极高	(150)
第四节 线粒体遗传病	(151)
一、疾病过程中线粒体变化	(151)
二、线粒体疾病的分类	(151)
三、线粒体基因病	(152)
四、核 DNA 突变引起的线粒体疾病	(159)
第十一章 肿瘤与遗传	(161)
第一节 肿瘤发生中的遗传现象	(161)
一、单基因遗传的肿瘤	(161)
二、多基因遗传的肿瘤	(163)
三、某些遗传性疾病与肿瘤	(163)
第二节 染色体异常与肿瘤	(166)
一、肿瘤染色体的数目畸变	(166)
二、肿瘤染色体的结构畸变	(167)
三、染色体畸变在临床肿瘤学中的意义	(169)
第三节 肿瘤相关基因	(170)
一、癌基因	(170)
二、肿瘤抑制基因	(173)
三、肿瘤转移相关基因	(175)

6 · 医学遗传学 ·	
-------------	--

第四节 肿瘤发生的遗传机制	(176)
一、肿瘤的单克隆起源假说	(176)
二、二次突变学说	(176)
三、肿瘤的多步骤损伤学说	(176)
第五节 肿瘤基因组解剖计划	(178)
一、肿瘤基因索引	(178)
二、遗传破译启动计划	(179)
三、肿瘤染色体畸变计划	(180)

下篇 医学遗传学若干分支

第十二章 免疫遗传学	(181)
第一节 红细胞抗原遗传	(181)
一、ABO 血型系统	(182)
二、Rh 血型系统	(182)
三、新生儿溶血症	(183)
第二节 人类白细胞抗原与医学	(184)
一、HLA 复合体的结构	(184)
二、HLA 复合体的功能	(185)
三、HLA 抗原与器官移植	(186)
四、HLA 与疾病的相关性	(186)
第三节 遗传性免疫缺陷病	(187)
一、原发性 B 细胞缺陷	(187)
二、原发性 T 细胞缺陷	(188)
三、严重联合免疫缺陷病	(188)
四、原发性吞噬细胞缺陷病	(189)
五、原发性补体细胞缺陷病	(189)
第四节 自身免疫性疾病	(190)
一、自身免疫性疾病的分类	(190)
二、自身免疫性疾病的遗传基础	(190)
三、几种常见的自身免疫性疾病	(192)
四、自身免疫性疾病的治疗原则	(197)
第十三章 药物反应的遗传基础	(198)
第一节 药物遗传学	(198)
一、药物代谢的遗传研究	(199)
二、药物代谢异常揭示的遗传变异	(201)
三、生态遗传学	(205)
第二节 药物基因组学	(207)

一、遗传多态性与药物代谢、分布	(208)
二、药物基因组学的研究技术及应用	(211)
第十四章 群体遗传学	(214)
第一节 遗传平衡定律	(214)
第二节 遗传平衡定律的应用	(215)
一、常染色体基因频率和杂合子频率的估计	(216)
二、X 连锁基因频率估计	(217)
第三节 影响遗传平衡的因素	(217)
一、突变	(218)
二、选择	(219)
三、遗传漂变	(224)
四、迁移	(225)
五、非随机婚配	(225)
第四节 近亲婚配及其危害	(225)
一、近亲婚配和近婚系数	(225)
二、近婚系数的计算	(226)
三、平均近婚系数	(228)
四、近亲婚配的危害	(229)
第五节 遗传负荷	(230)
第十五章 遗传流行病学	(232)
第一节 概述	(232)
一、遗传流行病学的定义	(232)
二、遗传流行病学的产生和发展	(233)
第二节 患病率分析及家族或种族聚集性分析	(234)
一、患病率分析	(234)
二、家族或种族聚集性分析	(235)
第三节 单基因遗传病患病率分析	(239)
一、显性性状或疾病的患病率分析	(239)
二、隐性性状或疾病的简单分离分析	(240)
第四节 多基因病的遗传分析	(241)
一、候选基因法	(242)
二、全基因组扫描	(244)
第五节 生态遗传学分析	(244)
第六节 连锁分析	(245)
一、经典连锁分析	(245)
二、非参数连锁分析	(247)
第十六章 临床遗传学	(249)

8 · 医学遗传学 ·	
第一节 遗传病的诊断	(249)
一、遗传病诊断按时间分类	(250)
二、遗传病诊断方法和手段	(254)
第二节 遗传病的治疗	(261)
一、常规治疗	(261)
二、基因治疗	(263)
第三节 遗传病的预防	(266)
一、遗传病的筛选	(266)
二、遗传咨询	(269)
三、遗传登记和随访	(270)
四、遗传保健	(271)
第十七章 中医遗传学	(272)
第一节 概述	(272)
一、中医遗传学的涵义	(272)
二、“时代断层”与“遗传隔离”	(273)
三、中医遗传学的研究领域	(273)
四、中医遗传学的特点	(274)
五、中医遗传学的发展	(274)
第二节 中医遗传学理论基础	(275)
一、肾本先天论	(275)
二、阴阳整体论	(276)
三、易理术数论	(276)
四、脏象行为论	(277)
五、先天禀赋论	(277)
第三节 中医遗传学临床基础	(278)
一、概说	(278)
二、先天疾病说	(278)
三、“治未病”防范先天疾病	(279)
四、胎教胎养的独到见解	(279)
五、先天方药的发展	(280)
第四节 证候的分子遗传学研究	(280)
一、“证乃一类功能基因组”的假说	(281)
二、先天肾虚证的遗传行为实验研究	(281)
三、肾阳虚证基因组的候选基因	(282)
四、禀赋体质的辨证研究	(282)
第五节 病证结合的分子遗传学研究	(283)
一、 β -地中海贫血症的补肾分子机制研究	(283)

二、肾虚证糖尿病家系的差异表达基因研究	(283)
三、血瘀证冠心病的危险性基因研究	(284)
第六节 证候的家系双生子研究	(284)
一、一个肾阳虚证家系的分子生物学基础研究	(285)
二、寒证家系中筛选寒热因子评价探索	(287)
三、一个异父同母血瘀证的家系调查	(287)
四、肾阳虚兄妹温补疗效的差异基因表达分析	(288)
五、一对血瘀证冠心病双生子的家系研究	(289)
第七节 遗传学分支与中医学	(289)
一、药理遗传学与中医学	(289)
二、免疫遗传学与中医学	(290)
三、神经分子遗传学与中医学	(290)
四、生化遗传学与中医学	(291)
五、人类遗传学与中医学	(291)
六、行为遗传与中医学	(292)
附录 1 主要参考文献	(293)
附录 2 英中文对照索引	(295)

第一章

绪论

第一节 医学遗传学概念及研究对象

遗传学 (genetics) 主要是研究生物遗传物质的结构与功能、遗传信息的传递与表达以及遗传和变异的科学。**医学遗传学** (medical genetics) 是将遗传学与医学相结合, 用遗传学的原理和方法研究人类遗传病的一门科学。它的研究对象是人类有关遗传的疾病。它的内容包括遗传病发生机制、传递方式、诊断、治疗、预后、再发风险和预防方法, 目的在于能够控制遗传病在一个家庭中的再发, 降低它在人群中的危害。也有人将侧重于遗传病的预防、诊断和治疗等内容划归**临床遗传学** (clinical genetics) 或**遗传医学** (genetic medicine) 的范畴, 而医学遗传学则侧重于遗传病的病因学、病理生理学的研究。然而, 现代医学遗传学认为疾病是一个涉及内在 (遗传) 因素与外在 (环境) 因素的复杂事件, 因此它更侧重于从综合的角度比较全面地探讨和分析遗传因素在疾病发生、发展、转归过程中的作用。

第二节 医学遗传学发展简史

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。

一、现代遗传学的诞生

孟德尔 (Mendel G) 于 1865 年发表的《植物杂交实验》一文揭示了生物遗传性状的分离和自由组合定律, 这是科学意义上的遗传学诞生的标志, 但 Mendel G 这项工作的重要价值直到 1900 年才被发现并总结成孟德尔第一和第二定律, 从而奠定了现代遗传学的基础。此前, Galton F 于 1869 年曾提出用双生法来分析人类的遗传性状, 并主张用统计学方法来研究人类遗传。他还首先提出了优生学 (eugenics) 的概念。

Landsteiner K 于 1890 年发现了 ABO 血型系统, 并认为是可遗传的。Bernstein F (1924 年) 则证明 ABO 血型受一组复等位基因控制。这是孟德尔定律在医学应用上的一个例证。

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。

1908年, Hardy GH 和 Weinberg W 提出了相同的结论, 称 Hardy - Weinberg 定律, 奠定了群体遗传学的基础。

1909年, Nilsson - Ehle H 研究数量性状的遗传, 用多对基因的加性效应和环境因素的共同作用阐述数量性状的遗传规律。提出了多因子遗传的概念, 对数量性状的遗传作了重要的论述。

这个阶段, 限于当时的技术水平, 这些理论的实验验证及遗传物质的微观研究还无法深入开展。

二、遗传学的发展

(一) 细胞遗传学的建立和发展

1910年, 摩尔根 (Morgan TH) 和他的学生们开始用果蝇为材料, 结合对细胞的研究与遗传研究, 发现了基因的连锁, 创立了遗传学第三定律——连锁交换定律, 并于1926年发表了《基因论》, 这可以看做是细胞遗传学的开端。

1952年, 徐道觉 (Hsu TC) 发现低渗处理对制备分散良好的染色体标本至关重要。

1956年, 蒋有兴 (Tjio JH) 和 Levan A 证明人的体细胞染色体数为46, 这标志着人类细胞遗传学的开始。

在人体染色体数目得到正确鉴定之后, 染色体分析技术即被迅速应用于临床。1959年就有三个发现: Lejeune 等发现 Down 综合征患者有47条染色体, 即多1条小型近端着丝粒染色体 (第21号染色体); Ford 发现 Turner 综合征妇女只有1条X染色体; Jacobs 和 Strong 发现 Klinefelter 综合征男子的性染色体是XXY, 于是出现了“染色体病” (chromosome disease) 这一术语。

1960年, 美国费城 (Philadelphia) 研究小组在慢性粒细胞性白血病患者的细胞里第一次发现了特定的染色体结构畸变, 称之为费城染色体或 Ph 染色体。

1961年, Lyon M 提出了女性的一条X染色体在早期胚胎发育中的随机失活假说, 称为 Lyon 假说。

1970年, Caspersson T 用喹吖因处理细胞后, 在染色体的纵轴上出现一条条荧光强弱不同的带纹, 称为 Q 显带, 开辟了染色体显带的研究。Yunis JJ (1975年) 创造了细胞同步化和高分辨显带的方法, 使染色体分析达到了亚带水平, 出现了微细胞遗传学 (microcytogenetics)。

1969年, Pardue ML 用放射核素标记的 DNA 片段作探针, 与中期染色体上的 DNA 进行“分子杂交”, 可将特定 DNA 片段定位于某条染色体的一定区段, 称为原位杂交 (in situ hybridization, ISH)。1986年, Penkel D 改用非放射性同位素即荧光标记探针完成的原位杂交称为荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH), 可准确检测染色体微小片段的改变和进行基因定位, 并可直接检测间期细胞核, 从而产生了分子细胞遗传学 (molecular cytogenetics)。