

遗传医学

GENETIC MEDICINE

主编 韦昌谦 曹新



上海医科大学出版社

遗传医学

主编 韦昌谦 曹新
编者 (以姓氏笔画为序)

丁建英	王培林	王雪锋
韦昌谦	韦海旭	左 伋
刘长云	时薇萍	张丽珊
张美英	单祥年	祝树荣
曹新		

主审 孙开来

学 医 院 教

编 委 曹 新 主 编

行 文 通 出 行 出 年 大 府 到 南 上

号 821 编 号 号 市 上

820092 国 家 通

商 当 准 行 交 到 上 司 并 单 通

四 的 下 回 的 人 提 常

其 本 28.7 x 16.5

8 2000 年 8

121

上海医科大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

遗传医学/韦昌谦著. —上海:上海医科大学出版社,
2000.8

ISBN 7-5627-0562-3

I. 遗... II. 韦... III. 遗传病—医药学
IV. R596

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 27649 号

责任编辑 张世功

责任校对 张敏

遗传医学

主编 韦昌谦 曹新

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

常熟人民印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 27.5 字数 669 000

2000 年 8 月第 1 版 2000 年 8 月第 1 次印刷

印数 1—2 200

ISBN 7-5627-0562-3/R·531

定价:54.00 元

如遇印、装质量问题,请直接与印刷厂联系调换

(地址:江苏省常熟市珍门镇 邮编:215514)

前言

近年来,由于医学遗传学的发展并与临床医学相结合,产生了一个新的学科——遗传医学(genetic medicine)。遗传医学的直接服务对象虽为遗传病患者,但其最终目标是在控制人口增长的同时,努力提高民族的遗传素质,使未来的人群在体力和智力上益臻上乘。为此,我们针对临床医学——人口与计划生育专业(方向)、妇幼保健专业的教学和广大计划生育、医务卫生工作者的需要,组编了这本书,以供使用。

该书共分:遗传医学基础篇、遗传医学临床篇及遗传医学策略篇计3篇15章。该书的编写大纲在1999年5月“中华医学遗传学学会面向21世纪医学遗传学教学研讨会”上,由我国医学遗传学界老前辈李璞教授主持讨论,然后由多年从事该专业教学、科研及临床工作的专家撰写,由中华医学遗传学学会主任委员孙开来教授主审。全书约70万字,插图250帧。专业术语附以外文或公知的缩略语,每章末附以思考题,以助阅读、学习时参考。

为了适应当今迅速发展的分子医学,该书除照顾广大基层所需基础知识、基本技术(如常用的细胞遗传学操作方法)外,尽量简明扼要地介绍分子生物学、分子遗传学的新知识、新技术,诸如:细胞凋亡、胚胎发育的分子基础、癌基因、抑癌基因、肿瘤转移的分子生物学、显微切割及扩增、荧光原位杂交(FISH)、动态突变、微卫星、遗传印迹、核酸分子杂交、DNA芯片、基因定位、DNA序列分析、重组DNA技术、聚合酶链反应及其改进技术、人类基因组等,以助对分子遗传学的理解、掌握,为开展分子医学工作奠定理论基础。对若干常见遗传性疾病分别编写在各有关章节,尽量按MIM进行分类,并致力对其进行分子水平确切的新知识介绍。

遗传医学策略篇计4章,是当前如何实施健康生育(优生)、减少出生缺陷的应用篇。有政策、有理论、有措施、有技术、有指导,实实在在,行之有效。

该书既可作为人口与计划生育、生殖保健、妇幼卫生专业的教科书,亦可作为计划生育、医务卫生人员的参考书和广大育龄人群指导性的科学读物。该书备有供大、中专计划生育技术专业、管理专业、护理专业的教学大纲,一书多用,

可资参考。

编写该书的心愿已 10 余年,其间受国家人口与计划生育教育委员会委员金仲明校长的多次鼓励、支持和指导,今天在各位编者倾注了许多心血后,终将与大家见面了。

医学遗传学界老前辈哈尔滨医科大学李璞教授欣然作序,中国医科大学孙开来教授辛劳审阅,东南大学医学院单祥年教授和复旦大学医学院左伋教授鼎力相助,在此深表敬意和谢忱。

江苏省人口学校赵延彬高级讲师,颜丽娟、吴瑶、陈新、彭莉玉、王雪萍等老师付出了大量的劳动,张海芸、王兆娣老师对全书进行了悉心的核对,从而保证了全书的学术水准和质量。

上海医科大学出版社的同志,认真编辑、校对、支持,使该书早日发行。

藉此机会,我们谨向他们及所有关心和支持本书出版的朋友们表示衷心的感谢,并恳请同行和读者们对本书提出宝贵意见,让这一新兴学科在为提高我国人口素质方面起到应有的作用。

编 者

2000 年 6 月 26 日

R394
W 24

目 录

第一章 绪论 1

第一节 遗传医学与医学遗传学 1

第二节 遗传医学与人口政策 1

第三节 遗传医学与生殖健康 2

第四节 遗传医学的任务 3

第五节 遗传医学与医学遗传学分科的关系 3

遗传医学基础篇

第二章 遗传医学的细胞基础 7

第一节 细胞的大小、形态和数目 7

一、细胞的大小和形态 7

二、细胞的数目 8

第二节 原核细胞与真核细胞 8

第三节 真核细胞的结构 9

一、细胞膜 9

二、细胞质 12

三、细胞核 16

第四节 细胞增殖 22

一、细胞增殖的方式 22

二、细胞增殖周期 23

三、细胞增殖周期的特点 23

四、有丝分裂 26

五、减数分裂 29

第五节 精子和卵子的发生 33

一、精子发生 33

二、卵子发生 35

第六节 人类的性别决定 36

第七节 细胞凋亡	38
----------------	----

第三章 遗传医学的分子基础

第一节 染色体的化学组成	41
一、DNA	41
二、DNA 结合蛋白	45
三、DNA 分子中核苷酸的序列	46
第二节 人类基因组结构的特点	47
一、高度重复序列	47
二、中度重复序列	48
三、多基因家族	49
四、假基因	49
五、超基因家族	49
六、单一序列	49
第三节 人类基因及其分子结构	50
一、基因的概念	50
二、基因的分子结构	50
第四节 DNA 的复制	52
一、DNA 复制的要点	52
二、参加复制主要的酶类和蛋白质	53
三、复制基本过程	55
第五节 基因的表达及表达产物的加工	56
一、分子生物学的中心法则	56
二、基因转录的要点	57
三、转录的基本过程	58
四、转录后的加工	59
五、逆转录	61
六、翻译及翻译后的加工、修饰	62
第六节 基因突变及损伤修复	63
一、基因突变的概念	63
二、基因突变的种类及分子机制	64
三、DNA 损伤的修复	66
第七节 遗传印迹	68
一、遗传印迹和印迹基因	68
二、遗传印迹和相关疾病	68
第八节 基因表达的调控	70
一、原核生物基因调控	70

二、真核生物的基因调控	71
第九节 人类基因组研究	73
一、人类基因组计划及主要研究内容	73
二、人类基因组研究现状及后基因组学	77
三、人类基因组研究的意义	78

第四章 胚胎发育的细胞及分子基础

第一节 生殖细胞和受精	80
一、受精前的物质准备	80
二、受精基本过程及细胞与分子机制	82
第二节 人早期胚胎发生和发生机制	83
一、人胚胎早期发生	83
二、胚胎发生机制	86

第五章 遗传与疾病

第一节 从遗传的角度认识疾病	89
第二节 遗传的物质基础	89
第三节 遗传与性状的关系	90
第四节 遗传与环境的关系	90
第五节 遗传性疾病的类型	90
一、基因病	91
二、染色体病	91
三、体细胞遗传病	91
第六节 遗传病与先天性疾病及家族性疾病的区分	92
第七节 遗传病对人类的危害	92

遗传医学临床篇

第六章 遗传医学技术

第一节 细胞培养	97
一、细胞培养概述	97
二、细胞培养的一般条件	98
第二节 人类染色体的识别	98
一、人类染色体的数目和形态结构	99
二、丹佛体制、核型和组型	102
三、染色体显带的识别和表达	104

第三节 人类染色体的多态性	110
一、多态性的一般特征和常见部位	110
二、常见染色体的多态性及其描述	110
三、多态性的应用和临床意义	111
第四节 细胞遗传学技术	112
一、外周血淋巴细胞染色体 G 带标本的制备	112
二、人类高分辨 G 显带染色体技术	116
三、R 显带技术	119
四、C 显带技术	120
五、Ag-NOR 技术	121
六、姐妹染色单体差别染色技术	122
七、微核检测法	123
八、染色体显微切割技术	125
九、孕早期绒毛膜细胞直接制备染色体	125
十、羊水细胞培养和染色体标本的制备	126
第五节 分子遗传学技术	127
一、核酸分子杂交	127
二、聚合酶链反应	132
三、重组 DNA 技术	135
四、基因定位方法	148
五、DNA 序列分析	152
第七章 基因病	157
第一节 单基因病	157
一、系谱分析	158
二、单基因病的遗传方式	160
三、单基因遗传的若干问题	176
四、Bayes 法计算遗传病的发病风险	178
第二节 线粒体基因组与线粒体病	180
一、人类线粒体基因组	180
二、线粒体 DNA 的特征	181
三、人类线粒体病	182
四、线粒体 DNA 和核 DNA 的关系	185
第三节 分子病	186
一、血红蛋白病	187
二、血浆蛋白病	192
三、受体蛋白缺陷	194

四、膜转运蛋白病	194
五、酶蛋白病	196
第四节 多基因病	198
一、多基因遗传的特点	198
二、多基因病的特点	200
三、多基因病发病风险的估计	206
四、多基因病研究的发展趋势	209
五、常见的多基因病	209
第八章 染色体病	217
第一节 人类染色体畸变	217
一、染色体数目畸变	217
二、染色体结构畸变	222
第二节 常见的染色体病	228
一、儿科	228
二、妇产科	241
三、泌尿科	245
四、眼科	250
五、其他	252
第三节 染色体分析的意义和适应证	252
一、染色体分析的意义	252
二、染色体检查的适应证	253
第九章 肿瘤与遗传	255
第一节 肿瘤发生的遗传现象	255
一、癌家族与家族性癌	255
二、单基因遗传的肿瘤	256
三、遗传性肿瘤综合征	257
四、恶性肿瘤的遗传易感性	258
第二节 肿瘤的染色体标记	262
第三节 癌基因	263
一、癌基因的基本概念	263
二、原癌基因的改变与肿瘤发生	264
第四节 肿瘤抑制基因	266
一、肿瘤抑制基因	266
二、杂合性丢失	268
第五节 结肠癌的研究与肿瘤的多步骤发生	268

第六节 肿瘤转移的分子生物学	269
一、肿瘤转移基因	269
二、肿瘤转移抑制基因	270
第十章 遗传病的基因诊断	272
第一节 基因诊断的概述	272
第二节 基因诊断的途径	273
一、基因突变的检测	273
二、基因连锁分析	273
三、mRNA 的检测	274
四、蛋白质分析	274
第三节 基因诊断的方法	274
一、DNA 探针技术	274
二、限制性片段长度多态性分析	275
三、DNA 指纹技术	278
四、聚合酶链反应技术的检测	279
五、DNA 核苷酸序列测定	281
六、变性梯度凝胶电泳	281
七、变性高效液相色谱分析	281
八、蛋白截短测试	281
九、毛细管电泳	282
十、DNA 芯片技术	282
第四节 基因诊断的应用	282
一、 α 珠蛋白生成障碍性贫血	285
二、苯丙酮尿症	288
三、杜氏/贝氏进行性肌营养不良	289
四、其他遗传病	290
第十一章 遗传病的治疗	291
第一节 手术治疗	291
一、手术矫正	291
二、器官和组织移植	291
第二节 药物治疗	292
一、产前药物治疗	292
二、症状前治疗	292
三、现症病人治疗	293
第三节 饮食疗法	295

一、产前治疗	295
二、现症病人治疗	295
第四节 基因治疗	296
一、目的基因的转移	298
二、反义核酸的应用	304
三、“自杀基因”的应用	306
四、多药抗药性基因的应用	307
五、抑癌基因的应用	308
六、免疫基因治疗	308
七、艾滋病的基因治疗	309
八、靶细胞的选择	312
九、基因治疗的临床应用	312
十、基因治疗中存在的问题及解决方法	314
十一、生殖细胞的基因治疗	315

遗传医学策略篇

第十二章 遗传流行病学	319
第一节 遗传流行病学概述	319
一、遗传流行病学的概念	319
二、遗传流行病学研究范围和任务	319
第二节 群体中的基因	319
一、群体和基因库	319
二、基因频率和基因型频率	320
三、遗传平衡定律	321
四、引起群体遗传结构变化的因素	322
第三节 遗传流行病学研究方法	329
一、调查研究法	329
二、系谱分析法	330
三、分离分析法	330
四、连锁分析法	331
五、关联分析法	331
六、双生子分析法	332
七、孪同胞和寄养子分析法	334

第十三章 遗传病的预防	336
-------------------	-----

第一节 遗传病的普查和登记	336
---------------------	-----

一、普查登记内容	336
二、普查资料的统计整理	337
第二节 携带者的检出	337
一、遗传携带者的概念	337
二、携带者检出的意义	338
三、携带者检出的方法	338
第三节 婚前医学检查	338
一、婚前医学检查的内容	338
二、婚前医学检查的意义	339
三、婚前医学检查后的指导	339
第四节 医学遗传咨询	340
一、遗传咨询的对象	340
二、遗传咨询的程序	340
三、遗传咨询的要领	341
第五节 产前诊断	342
一、产前诊断的概念	342
二、产前诊断的对象	343
三、产前诊断的准备	343
四、产前诊断的方法	343
第六节 着床前遗传学诊断	350
一、用于着床前遗传学诊断的细胞	350
二、细胞的采取方法	350
三、遗传学诊断方法	351
第七节 出生缺陷监测	351
一、出生缺陷的含义	351
二、出生缺陷的分类	351
三、人体胚胎发育	351
四、出生缺陷监测系统的建立	353
五、出生缺陷资料的收集与分析	354
六、出生缺陷的致病因素	355
七、出生缺陷的预防	356
第八节 新生儿筛查	357
一、筛查的对象	358
二、筛查的内容	358
三、筛查的方法	358
四、筛查的疾病	360
五、筛查的展望	363

第十四章 健康生育措施	365
第一节 制定法规	365
一、实施《中华人民共和国母婴保健法》	365
二、关于《人口与计划生育法》的立法	367
第二节 孕前保健	367
一、男性生殖能力的保健	367
二、计划受孕	369
三、孕前咨询	369
四、创造优良的环境	369
五、调整避孕方法	369
六、选择适宜的受孕年龄和时机	369
第三节 孕期保健	370
一、孕早期保健	370
二、孕中期保健	371
三、孕晚期保健	371
第四节 围生期保健	371
一、孕期保健	372
二、大力宣传卫生知识	372
三、高危妊娠的监护	372
四、加强分娩监护	372
五、做好新生儿的早期健康保健	372
第五节 独生子女病残儿医学鉴定	372
一、病残儿医学鉴定的目的意义	372
二、病残儿医学鉴定的主要任务	373
三、病残儿医学鉴定的管理	373
第六节 辅助生殖技术	374
一、人工授精技术	374
二、配子移植技术	376
三、体外受精和胚胎移植	376
四、显微授精技术	377
五、着床前遗传学诊断	377
第七节 性病防治与性健康	378
一、性病的概念及种类	378
二、性病的防治	379
三、性健康	379

第十五章 遗传医学中的伦理问题 382

- 一、当前医学伦理学的任务 382
- 二、辅助生殖技术的伦理 382
- 三、人类基因组计划带来的伦理问题 383

附 录 385

- 一、实验项目 385
- 二、视听资料 385
- 三、《中华人民共和国母婴保健法》 386
- 四、《国家计划生育委员会独生子女病残儿医学鉴定暂行管理办法》 390
- 五、药物致畸分类表 392

参考文献 422

第一章

绪 论

第一节 遗传医学与医学遗传学

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相互渗透的一门边缘科学,是人类遗传学的一个组成部分。它主要研究人类病理性状(pathological character)的遗传规律及其物质基础,揭示人类纷繁的变异库(variant repository)和各种遗传病的遗传规律、发病机制、诊断和防治措施等。它比较偏重于基础理论方面的研究。医学遗传学为人类遗传学的研究提供了丰富的素材。

晚近,从医学遗传学又发展了一门分支学科——临床遗传学(clinical genetics)。其研究的重点是遗传病的临床诊断、治疗和预防。它比较偏重于临床实践,是临床各学科的重要组成部分。

近年来,由于医学遗传学的发展与临床医学相结合,产生了一个新的学科——遗传医学(genetic medicine)。遗传医学的主要任务是预防和控制遗传病在一些家庭内的发生和在群体中的流行;预防出生缺陷;不断提高人口素质。遗传医学的直接服务对象虽为遗传病患者,但其最终目标是降低人群遗传病的发生率。与计划生育、妇幼保健、健康生育等工作相协调,在控制人口增长的同时,该学科对提高民族的遗传素质,使未来的人群在体力和智力上益臻上乘,具有重要的意义。

第二节 遗传医学与人口政策

人口政策是国家为调节和干预人口发展而作出的具有法令性的规定。马克思曾提出“两种生产”的理论,即社会生产是由物质生产和人类自身生产构成的,由于物质资料生产受到环境、生态、资源等因素的约束,因此,人类自身生产也不能是无限和无休止的。基于“两种生产”理论和我国人口多、土地少、经济落后的国情,党和政府制定了控制人口数量,提高人口素质的人口政策,这是指导和解决我国人口问题的总政策。

计划生育是人口学(demography)所研究的主要内容之一。我国从1971年开始,全面推行计划生育政策,1980年开始提倡一对夫妇只生一个孩子。现行的计划生育政策是:提倡晚婚晚育、少生优生^[注],提倡一对夫妇只生育一个孩子;国家干部和职工、城镇居民除

[注] 第18届国际遗传学大会(1998年,北京)关于优生学的科学和伦理学研讨会总结中指出:“Eugenics这个术语以如此繁多的不同方式被使用,使其已不再适于在科学文献中使用”。故本书在它处不采用“优生”一词,而代之为“健康生育”,其英译为“healthy birth”,不使用“eugenics”。——编者

特殊情况经批准外,一对夫妇只生育一个孩子;农村某些群众确实有实际困难,包括独女户,要求生二胎的,经过批准可以间隔几年以后生二胎;不论哪一种情况都不准生第三胎;少数民族地区也要提倡计划生育,具体要求和做法由有关省、自治区根据当地实际情况制定。

控制人口数量与提高人口素质是我国人口政策不可分割的两个方面,两者相辅相成。我国是世界上人口最多的国家,又是一个发展中的国家,控制人口数量对于更快地提高我国人口素质,具有特别重要的意义;而不断提高人口素质则是完成控制人口数量这一战略任务的必要条件和最终目标。

所谓人的素质,就是指人们自身所具有的各种生理的、心理的和外部形态方面比较稳定特点的综合。

人的素质可以分成“个体素质”和“群体素质”两个类别:

个体素质:包括身体素质、心理素质、外在素质、文化素质、专业素质和技能与习惯素质等六个方面。

群体素质:包括群体的规模、目标、结构、功能、效益以及群体领袖、风气、舆论等多方面的内容。由此形成了家庭、社会、民族乃至整个国家群体系统的特点。

影响和塑造人素质的因素可以归纳为以下八个方面:①先天因素,主要受遗传的影响,诸如性别、年龄、体质及遗传素质等;②生活方式的影响,例如饮食起居、体育锻炼、卫生医疗等;③地理环境条件的影响;④传统习俗的影响;⑤社会制度、经济、文化的影响;⑥时代风尚的影响;⑦家庭、学校、职业、从业单位和所处的人际环境的影响;⑧自身努力程度的影响。

我们的任务主要是积极有效地提高出生人口素质,预防和减少遗传病和出生缺陷患儿的出生。遗传医学的主要任务也就是本着对遗传病患者负责诊断和治疗,尤其是预防的宗旨,控制遗传病和出生缺陷患儿的出生。因此,遗传医学对贯彻落实我国人口政策、推进计划生育事业的发展,有积极的贡献。

第三节 遗传医学与生殖健康

随着社会经济的发展和计划生育工作的深入,育龄人群对避孕节育、生殖保健和健康生育等方面科学知识的需求与自我保健的要求不断提高,生殖健康的科学便应运而生。1994年9月在开罗召开的国际“人口与发展”大会上,世界卫生组织全球政策委员会通过的《国际人口与发展大会行动纲领》第七章“生殖权利和生殖健康”对生殖健康所下的定义是:生殖健康是指在生命各阶段,生殖系统及其功能和生殖过程中的体质、精神和社会适应的完好状态,而不仅仅是没有疾病和不适。由此可见,生殖健康是方法、技术和服务的统一体,研究预防和解决生殖健康方面的问题来达到生殖健康是本学科的目的。

生殖健康含四个要素:计划生育、妇女健康、婴儿健康和性健康。它关系到每个人,并且影响到下一代;又通过影响人口的生育率和死亡率,对人口的自然增长起促进或延缓作用,从而影响人口数量;还对人口的身体素质有着直接影响,对思想素质和科学文化素质有着间接影响。生殖健康从生殖医学领域乃至整个社会的范围,为妇幼保健,为控制人口数量,提高