

医学助记图表与歌诀丛书

余承高 王家顿 谭 萍 陈栋梁 主编

医学遗传学

助记 图表与歌诀

YIXUE YICHUANXUE
ZHUJI
TUBIAO YU GEJUE



北京大学医学出版社

医学助记图表与歌诀丛书

医学遗传学助记 图表与歌诀

主 编 余承高 王家顿 谭 萍 陈栋梁

副主编 任 波 甘 丽 袁世锦

编 委 (按姓氏笔画排序)

王家顿 甘 丽 任 波 刘 畅

刘 翔 杜 鸣 余承高 陈 曦

陈栋梁 袁世锦 莫朝晖 晏汉姣

谭 萍

北京大学医学出版社

YIXUE YICHUANXUE ZHUJI TUBIAO YU GEJUE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学助记图表与歌诀 / 余承高等主编.

—北京: 北京大学医学出版社, 2017. 2

(医学助记图表与歌诀丛书)

ISBN 978-7-5659-1541-3

I. ①医… II. ①余… III. ①医学遗传学

IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 004792 号

医学遗传学助记图表与歌诀

主 编: 余承高 王家顿 谭 萍 陈栋梁

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 中煤 (北京) 印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 马联华 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 710mm × 1000mm 1/16 印张: 12 字数: 307 千字

版 次: 2017 年 2 月第 1 版 2017 年 2 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1541-3

定 价: 26.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

医学遗传学是一门重要的基础理论课，其内容十分丰富。学习、记忆并掌握医学遗传学的基本知识，需要采取一些行之有效的方法。在许多辅助记忆的方法中，使用歌诀已被证明是收效显著的方法之一。以歌诀为体裁的医学著作在我国古代颇为多见，其特点是内容简要，文从语趣，富有韵律，朗读上口，记忆入心。

在多年的教学工作中，我们体会到，总结性图表具有提纲挈领、概括性强，条理分明、逻辑性强，直观形象、易于理解，简明扼要、便于记忆等特点，通过对比分析，将知识融会贯通，从而启发思维，培养能力。将歌诀与总结性图表结合起来学习，可以收到珠联璧合、相得益彰的良好效果。有鉴于此，我们也尝试将医学遗传学的基本内容编成歌诀，并用总结性图表加以注释，旨在为广大医学生提供一种新颖、独特、有效的医学遗传学学习方法。

随着医学的不断发展，现在的医学书籍和教材已很难用歌诀体裁来系统描述和阐明相关知识，但我国语言博大精深，为编写医学遗传学歌诀提供了深厚的基础。鲁迅先生曾说：“地上本没有路，走的人多了，也便成了路。”我们殷切地希望有更多的同仁和我们一道，将医学遗传学歌诀编写得越来越好，共同开辟出一条用歌诀的方式学习医学遗传学的新途径。

在华中科技大学、武汉科技大学、武汉肽类物质研究所和北京大学医学出版社等单位的大力支持和鼓励下，本书才能得以顺利出版，在此致以衷心的感谢！

为满足更多读者的需求，本书的编写参考了多种教科书，但由于我们的水平有限，错误、疏漏和不妥之处难免，敬希广大同仁和读者不吝指正。

余承高

目 录

绪论·····	1
第一章 人类基因和基因组·····	9
第二章 基因突变·····	22
第三章 基因突变的分子生物学效应·····	30
第四章 单基因疾病的遗传·····	34
第五章 多基因疾病的遗传·····	44
第六章 群体遗传·····	49
第七章 线粒体疾病的遗传·····	57
第八章 人类染色体·····	64
第九章 染色体畸变·····	75
第十章 单基因遗传病·····	81
第十一章 多基因遗传病·····	101
第十二章 线粒体疾病·····	108
第十三章 染色体病·····	116
第十四章 免疫缺陷·····	128
第十五章 出生缺陷·····	138

2 目 录

第十六章 肿瘤·····	148
第十七章 遗传病的诊断·····	160
第十八章 遗传病的治疗·····	164
第十九章 遗传咨询·····	172
附录 医学遗传学名词解释·····	180
主要参考文献·····	186

绪 论

一、医学遗传学的任务和范畴



医学遗传学的任务

医学遗传学使命，研究防治遗传病。

绪表 -1 医学遗传学

基本要点	说明
定义	医学遗传学是用人类遗传学的理论和方法来研究这些“遗传病”从亲代传至子代的特点和规律、起源和发生、病理机制、病变过程及其与临床关系（包括诊断、治疗和预防）的一门综合性学科
研究内容	医学遗传学侧重于遗传病的病因学、病理生理学的研究。医学遗传学往往是从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。因此，医学遗传学可以说是一门由遗传病这一纽带将遗传学和医学结合起来的边缘学科
临床遗传学或遗传医学	侧重于遗传病的预防、诊断和治疗等内容
人类遗传学	主要从人种和人类发展史的角度来研究人的遗传性状，同时广泛研究形态结构、生理功能上的变异
遗传病	经典概念：遗传病是指遗传因素作为唯一或者主要病因的疾病。遗传病或遗传性疾病是其发生需要有一定的遗传基础，通过这种遗传基础，按一定的方式传于后代发育形成的疾病 现代医学概念：遗传病的概念有所扩大，遗传因素不仅仅是一些疾病的病因，也与环境因素一起在疾病的发生、发展及转归中起关键性作用

二、医学遗传学发展简史



医学遗传学发展史

龙生龙，凤生凤，老鼠的儿子会打洞。遗传现象人人知，其中机制却难懂。著名学者孟德尔，科学研究才开始。基因就是 DNA，遗传物质是基因。众多学者来研究，研究成果真惊人。已知多种遗传病，发病机制渐渐明。遗传病的防与治，不断改进和创新。

绪表 -2 医学遗传学大事记

年代	里程碑	主要贡献者
1839	细胞学说	Schleiden 和 Schwann
1859	进化论	Darwin
1865	颗粒遗传假说	Mendel
1882	发现染色体	Flemming
1902	发现先天性代谢缺陷病	Garrod
1903	染色体是遗传物质的载体	Sutton 和 Boveri
1910	美国首次遗传咨询门诊	Davenport
1911	首次定位人类基因	Wilson
1944	遗传物质是 DNA	Avery
1953	DNA 的双螺旋结构	Watson、Crick、Franklin 和 Wilkins
1956	镰状细胞贫血为突变所致	Ingram
1956	人染色体数目应为 $2n = 46$	蒋有兴和 Levan
1959	首例染色体病（唐氏综合征）	Lejeune
1960	首次产前筛查性别	Riis 和 Fuchs
1960	外周血的染色体分析	Moorhead
1961	PKU 的新生儿筛查	Guthrie
1961	X 染色体失活现象	Lyon
1961	遗传密码	Nirenberg
1964	产前超声筛查	Donald
1966	首次产前染色体分析	Breg 和 Steel
1966	《人类 Mendel 遗传》(MIM) 问世	McKusick
1967	体细胞杂交技术用于人类基因定位	Weiss 和 Green
1970	Rh 血型不相容的预防	Clarke
1970	染色体显带技术	Caspersson 和 Zech
1975	DNA 测序技术	Sanger、Maxam 和 GILBERT
1976	首次 DNA 诊断	简悦威 (Yuet-Wai Kan)
1977	首次克隆人类基因	Shine
1977	用基因工程技术制成生长抑素	Itakura
1979	体外受精技术（试管婴儿）	Edwards 和 Steptoe
1979	用基因工程生产胰岛素	Goeddel
1982	基因工程生产的胰岛素上市	众多学者
1985	DNA 指纹图	Jeffreys

续表

年代	里程碑	主要贡献者
1986	发明 PCR 技术	Mullis
1987	人类染色体连锁图	众多学者
1987	OMIM 诞生	McKusick
1990	首次基因治疗	Rosenberg、Anderson 和 Blaese
1990	首个畸形数据库在英国伦敦建成	Baraitser 和 Winter
1990	首次成功的 PGD	Handyside 和 Winston 等
1991	首个神经遗传学数据库在英国伦敦建成	Baraitser 和 Winter
1993	人类基因组物理图谱绘成	众多学者
2000	人类基因组序列的框架图	众多学者
2003	人类基因组测序完成	人类基因组测序协作组和 Celera
2006	植入前遗传学单体型分析	Renwick、Abbs 等
2007	人类基因组 SNP 图谱公布	国际 HapMap 协作组
2007	首例个人基因组测序	Watson 和 Venter
2008	拟对 20 个种族或民族的 1 000 多例个体进行基因组测序的千人计划开始实施	国际千人基因组计划
2010	人类可遗传的变异大全出版（可能涉及了 95%）	国际千人基因组计划

三、遗传病概述

 遗传病的特点

遗传病，有特征，垂直传递先天性。传递数量有比例，多不传染家族性。

绪表 -3 遗传病概述

基本要点	说明
遗传病的传播方式	如果是遗传性的，一般以“垂直方式”出现，不延伸至无亲缘关系的个体
遗传病的数量分布	患者在亲祖代和子孙中是以一定数量比例出现的，即患者与正常成员间有一定的数量关系
遗传病的先天性	遗传病往往有先天性特点，但不是所有的遗传病都是先天性的；反之，先天性疾病也有两种可能性，即有些先天性疾病是遗传性的
遗传病的家族性	遗传病往往表现为家族性，但不是所有的遗传病都表现为家族性；反之，家族性疾病可能是遗传的，但不是所有的家族性疾病都是遗传的
遗传病的传染性	在目前已知的疾病中，人类朊蛋白是一种既遗传又具有传染性的疾病



人类遗传病的分类

遗传病分五类型，单基因与多基因。染色体病体 C 病，线粒体病第五名。

绪表 -4 人类遗传病的分类

分类	说明
单基因病	单基因病由基因突变所致。这种突变可发生于两条染色体中的一条，由此所引起的疾病呈常染色体（或性染色体）显性遗传；这种突变也可同时存在于两条染色体上，由此所引起的疾病呈常染色体（或性染色体）隐性遗传
多基因病	多基因病是有一定家族史但没有单基因性状遗传中所见到的系谱特征的一类疾病，如先天性畸形及若干人类常见病。环境因素在这类疾病的发生中起不同程度的作用
染色体病	染色体病是染色体结构或数目异常引起的一类疾病。从本质上说，这类疾病涉及一个或多个基因结构或数目的变化，因此其对个体的危害往往大于单基因病和多基因病
体细胞遗传病	体细胞遗传病只在特异的体细胞中发生，体细胞基因突变是此类疾病发生的基础。这类疾病包括恶性肿瘤、白细胞、自身免疫缺陷病以及衰老等
线粒体遗传病	线粒体遗传病就是由线粒体 DNA 缺陷引起的疾病，包括 Leber 遗传性视神经病等

绪表 -5 常见遗传病的遗传方式及发生率

疾病（OMIM）	遗传方式	发生率
单基因病		
腺苷脱氨酶缺乏症（102700）	AR	少见
α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	AR	1/3 000 ~ 1/20 000
囊性纤维变性（219700）	AR	1/2 000；亚洲人极罕见
Duchenne 肌营养不良（310200）	XR	1/3 000 ~ 1/3 500
家族性高胆固醇血症	AD	1/500
脆性 X 综合征（309550）	XL	男性：1/500；女性：1/2 000 ~ 1/3 000
葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症（305900）	XR	男性：1/4 ~ 1/20
血友病 A（306700）	XR	男性：1/10 000
Huntington 舞蹈病（143100）	AD	4/100 000 ~ 8/100 000
强制性肌营养不良症（160900）	AD	1/10 000
神经纤维瘤 I 型（162200）	AD	1/3 000 ~ 1/5 000
成骨不全（166200）	AD	1/15 000
苯丙酮尿症（261600）	AR	1/5 000

续表

疾病 (OMIM)	遗传方式	发生率
视网膜母细胞瘤 (180200)	AD	1/14 000
镰状细胞贫血 (603903)	AR	部分种族: 1/400
地中海贫血 (140100)	AR	常见
Wilms 瘤 (194070)	AD	1/10 000
Tay-Sachs 病 (272800)	AR	1/3 000
染色体病		
唐氏综合征 (190685)	47,+21	1/800
18 三体综合征	47,+18	1/8 000
13 三体综合征	47,+13	1/25 000
Klinefelter 综合征	47,XXY	男性: 1/1 000
Turner 综合征	45,X	女性: 1/5 000
XXX 综合征	47,XXX	女性: 1/1 000
XYY 综合征	47,XYY	男性: 1/1 000
Prader-Willi 综合征 (176270)		1/10 000 ~ 1/25 000
多基因遗传病		
唇裂 (119530)		1/250 ~ 1/600
先天性心脏病		1/125 ~ 1/250
神经管缺陷 (601634)		1/100 ~ 1/500
糖尿病 (222100; 125853)		成人: 1/10 ~ 1/20
冠状动脉粥样硬化病 (209010)		特定人群: 1/15
体细胞遗传病		
肿瘤		总: 1/3
线粒体疾病		
Leber 视神经萎缩 (535000)	细胞质遗传	少见

在线《人类孟德尔遗传》

《人类孟德尔遗传》，世界著名之网站。遗传学有新进展，随时上网可浏览。

绪表 -6 在线《人类孟德尔遗传》概况

“在线《人类孟德尔遗传》(OMIM)”为“Online Mendelian Inheritance in Man”的简称,由美国 Johns Hopkins 大学医学院 Victor A McKusick 教授主编的《人类孟德尔遗传》(Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders,简称 MIM)一书,一直是医学遗传学最权威的百科全书和数据库,被誉为医学遗传学界的“圣经”

MIM 包括所有已知的遗传病、遗传决定的性状及其基因,除了简略描述各种疾病的临床特征、诊断、鉴别诊断、治疗与预防外,还提供已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功能、动物模型等资料,并附有经缜密筛选的相关参考文献

MIM 制定的各种遗传病、性状、基因的编号,简称 MIM 号,为全世界所公认。有关疾病的报道必须冠以 MIM 号,以明确所讨论的是哪一种遗传病

联机形式的“在线《人类孟德尔遗传》”于 1987 年应运而生,并且免费供全世界科学家浏览和下载

OMIM 的网址是: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>。截至 2003 年 12 月 26 日的统计,OMIM 总目录为 15 040 个,与人类疾病或性状相关的基因座为 11 189 个,仅有表型描述的为 1 458 个,其他条目 2 393 个

 疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系

疾病发生两因素,环境因素和遗传。二者可能是单一,也可相互有影响。

绪表 -7 疾病发生中遗传与环境的关系

关系	举例
完全由遗传因素决定发病	血友病 A 等
基本上由遗传决定,但需要环境中一定诱因的作用	蚕豆病
遗传和环境因素对发病都有作用,在不同的疾病中,其遗传度各不相同	唇裂、腭裂等
发病完全取决于环境因素,与遗传基本上无关	烧伤、烫伤等

 遗传病在医学实践中的一些问题

研究防治遗传病,一些问题要搞清。

绪表 -8 遗传病在医学实践中的一些问题

问题	说明
医生如何确定	①医师要具有丰富的临床经验、全面的遗传学知识
患者所患疾病	②还需要足够的实验室技术(包括分子诊断)来辅助诊断
是否有遗传性	③计算机软件用于遗传病的诊断,为医师确定患者所患疾病是否具有遗传性提供了有力的手段

续表

问题	说明
再发风险率	①再发风险率是患者所患遗传性疾病在家系中再发生的风险率 ②影响再发风险率的因素很多,因此很难对遗传病的再发风险率制定一个标准 ③任何一种遗传病都有一个群体风险率的基线,即任何一次妊娠所生子女其群体风险率有些是根据疾病的遗传方式决定的,有些是基于经验概率得到的
遗传性疾病的群体负荷	①负荷是指遗传病在群体中的严重程度,通常用发生率来表示 ②发生率越高,群体中的遗传有害性越高,人类需要的对应措施越多,也可以说是负荷也越大
遗传病与医学伦理	①遗传病的产前诊断问题: a. 产前诊断技术上的安全性 b. 产前诊断实施后对患儿的医学措施的“合法性”“合理性”“可靠性”“安全性”等 ②遗传病的症状前诊断问题: a. 是否有有效的医学措施使症状前患者免受“未来”疾病的困扰 b. 个人隐私问题 ③基因治疗问题: a. 基因诊断、基因治疗在技术上的安全性问题 b. 诊断及治疗措施的“合法性”“合理性”等问题 c. 基因治疗措施对人类基因组的安全控制问题等 ④宗教、伦理、道德、法律也都是遗传病临床实践中需要重视的问题

四、遗传病的研究策略

遗传病的研究策略

遗传病,有多种,研究策略不相同。

绪表 -9 遗传病的研究策略

遗传病类型	研究策略
单基因病	①早期对遗传病的研究首先集中在由遗传损伤而引起的生化功能如酶或蛋白质缺陷上,然后通过蛋白质的信息设计出核酸探针,筛选特定的文库从而获得相应遗传病的致病基因,这就是所谓的功能克隆 ②基因产物不明的单基因病,研究策略是位置克隆 ③基因定位:常用连锁分析法
多基因病	①患病同胞对法(ASP法):ASP法的研究对象是各家系中的患者同胞对,并寻找共同出现概率超过 1/4 的遗传标志,则该标志本身或其周围存在疾病相关基因

续表

遗传病类型	研究策略
	②患者家系成员法：分析对象扩展到整个家系的所有成员，该方法解决了家系资料来源不足的问题，但分析效率低于 ASP 法
	③传递不平衡检验法
	④数量性状位点分析
	⑤生物统计模型拟合
染色体病	①羊水染色体检查产前诊断技术：通过羊水、绒毛和胎儿血检查胎儿染色体有无异常 胚胎着床前产前诊断技术：对受精卵进行染色体检查
	②对患儿的风险进行预测和评估来探讨染色体不分离过程中所涉及的生物分子、生理途径及环境诱因，并借此找出可靠的指标对有关人群出生患儿的风险进行预测和评估

识别基因遗传基础的方法

如何识别遗传病，研究方法有多种。

绪表 -10 识别疾病遗传基础的方法

方法	说明
群体筛查法	选定某一人群，采用简便、精确的方法对某种疾病进行普查。将患者亲属发病率与群体发病率进行比较，如果患者亲属发病率高于一般群体发病率，而且发病率还表现为一级亲属大于二级亲属，二级亲属大于三级亲属，三级亲属大于一般人群，则表明遗传继承关系影响该病发生，可以认为该病有遗传基础
系谱分析法	在初步确认一种病可能是遗传病后，对患者家族成员的发病情况进行全面调查，绘制系谱，根据系谱特征进行分析，往往可以确定单基因病的遗传类型和方式
双生子法	通过比较单卵双生和二卵双生某疾病发生的一致性，如果单卵双生的发病一致性远高于二卵双生，则表明这种疾病与遗传有关，如果两者差异不显著，则表明这种疾病与遗传因素没有直接关系
种族差异比较法	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相关
疾病组分分析法	对于发病机制未完全清楚的复杂疾病，如果需要研究其遗传因素，可以将疾病“拆开”以对其某一发病环节（组分）进行单独的遗传学研究。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基础
伴随性状研究法	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
动物模型	动物中存在的自发遗传病作为研究人类遗传病的辅助手段
染色体分析	对于多发性畸形、体格或智能发育不全的患者以及妊娠早期反复流产的女性，经过染色体检查、核型分析可以确定其是否存在染色体异常的病因

第一章 人类基因和基因组

一、基因的概念和化学本质

基因

遗传物质是基因，基因存在细胞内，高等动物和人类，基因就是 DNA。

表 1-1 基因概述

基本要点	说明
概念	①经典遗传学概念：基因是具有特定“遗传效应”的 DNA 片段，它决定细胞内 RNA 和蛋白质（包括酶分子）等的合成，从而决定生物遗传性状 ②现代遗传学概念：基因是决定一定功能产物的 DNA 序列。这种功能产物主要是蛋白质和 RNA。一个基因的结构除了编码特定功能产物的 DNA 序列外，还包括对这个特定产物表达所需的邻近 DNA 序列
化学本质	人类基因的化学本质是 DNA，但在某些仅含 RNA 和蛋白质的病毒中，其 RNA 是遗传物质

DNA 分子的组成

腺嘌呤，鸟嘌呤，胸腺嘧啶胞嘧啶。碱基核糖加磷酸，核苷酸则可定型。

表 1-2 DNA 分子的组成

碱基 (base)	脱氧核糖核苷 (deoxyribonucleotide)	脱氧核糖核苷酸 (deoxyribonucleotide)
腺嘌呤 (A)	脱氧腺苷	脱氧腺苷酸 (dAMP)
鸟嘌呤 (G)	脱氧鸟苷	脱氧鸟苷酸 (dGMP)
胞嘧啶 (C)	脱氧胞苷	脱氧胞苷酸 (dCMP)
胸腺嘧啶 (T)	脱氧胸腺或胸苷	脱氧胸腺苷酸或胸苷酸 (dTMP)

DNA 分子的结构

(1)

一级结构核苷链，排列顺序有特点。二级结构双螺旋，反向平行又互补。三级结构超螺旋，组装精细又致密。再次折叠称四级，组装形成染色体。

(2)

脱氧多核苷酸链，两链并联双螺旋。胸腺鸟胞双双接，紧缩绞成麻花辫。

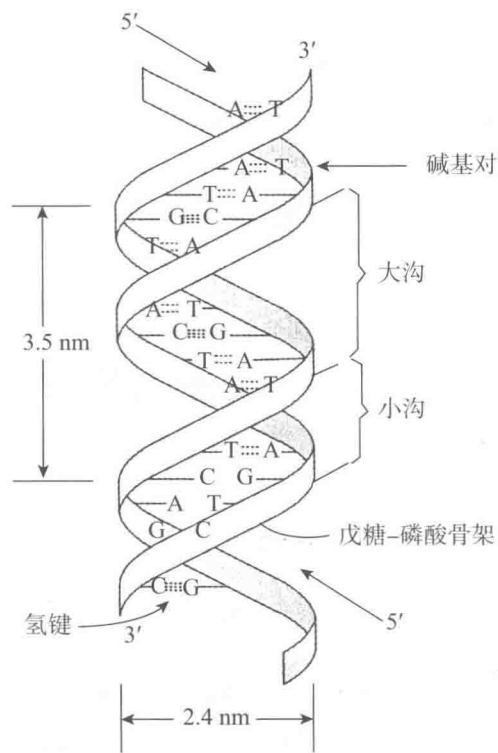


图 1-1 DNA 双螺旋结构示意图

DNA 是由两条走向相反的多聚核苷酸链构成的，两条核苷酸链围绕同一中心轴形成了右手双螺旋结构。在 DNA 双螺旋结构中，亲水的骨架位于双链的外侧，疏水的碱基位于双链的内侧，双螺旋的表面形成两条凹槽，一面宽而深，称为深沟；另一面狭而浅，称为浅沟

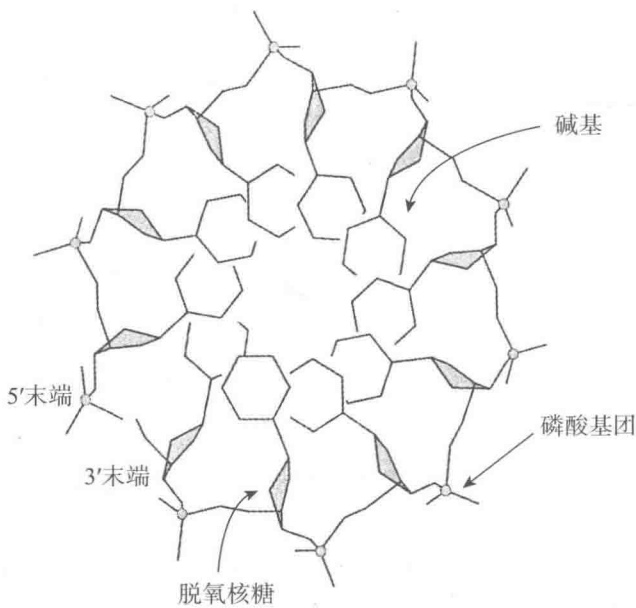


图 1-2 DNA 双螺旋结构的俯视图

DNA 双链的骨架位于双螺旋结构的外侧，而互补的碱基对位于双螺旋结构的内侧

表 1-3 DNA 分子的结构——DNA 双螺旋结构模型概述

基本要点	说明
反向平行的互补双链	DNA 分子由两条互相平行但走向相反的脱氧多聚核苷酸链组成，脱氧核糖核磷酸形成长链的基本骨架，位于外侧
右手螺旋	反平行双链围绕同一中心轴盘绕成右手螺旋，螺距为 3.4 nm，直径为 2.0 nm，每个螺旋单元含有 10 个碱基对 (bp)。螺旋轴穿过碱基平面，相邻碱基对沿轴旋转 36°，上升 0.34 nm。DNA 分子存在一个大沟和一个小沟
碱基互补配对	两条链的碱基之间以氢键相连接。腺嘌呤 (A) 始终与胸腺嘧啶 (T) 配对形成两个氢键；鸟嘌呤 (G) 始终与胞嘧啶 (C) 配对形成三个氢键。碱基平面几乎垂直于螺旋轴
维持双螺旋结构稳定的力量	碱基对之间的氢键维持双螺旋结构横向稳定，碱基平面间的疏水性堆积力维持纵向稳定

二、人类基因和基因组的结构特点

人类基因组的组成

线粒体与核基因，组成人类基因组。

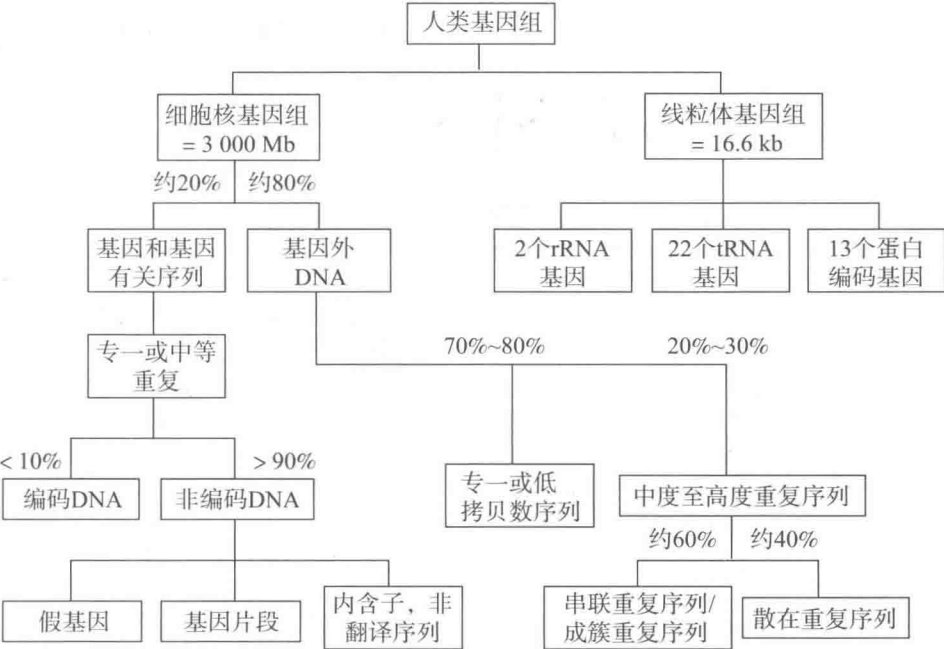


图 1-3 人类基因组的组织结构

本图说明见表 1-4