

医学遗传学

主编 李弋 刘红亮



郑州大学出版社



高等医学教育专科教材

医学遗传学

主 编 李 弋 刘红亮

郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/李弋,刘红亮主编. -3版. -郑州: 郑州大学出版社, 2008. 8

高等教育医学专科系列规范化教材

ISBN 978 - 7 - 81106 - 822 - 1

I. 医… II. ①李…②刘… III. 医学遗传学 - 医学院校 - 教材
IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 074362 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人: 邓世平

全国新华书店经销

印制

开本: 787 mm × 1 092 mm

印张: 16.5

字数: 404 千字

版次: 2008 年 8 月第 1 版

邮政编码: 450052

发行部电话: 0371 - 66966070

1/16

印次: 2008 年 8 月第 1 次印刷

书号: ISBN 978 - 7 - 81106 - 822 - 1 定价: 33.00 元

本书如有印装质量问题, 由本社负责调换



作者名单

《医学遗传学》（第三版）

主 编 李 弋 刘红亮

副主编 闫文义 朱运良

编 委 （以姓氏笔画为序）

王 稼 刘红亮 闫文义

朱运良 李 弋 辛利军

尚喜雨 姜炳正 耿 旭



前 言 《医学遗传学》（第三版）

医学遗传学是遗传学理论与医学实践相结合的一门边缘学科。由于人类基因组计划工作框架图的完成,以基因组学为龙头的遗传学将得到迅猛地发展,必然引发临床医学领域的一场新的革命性变革。再者,在人类社会不断进步的今天,随着对众多传染性、感染性疾病和营养性疾病的控制,各种遗传病的发病率不断增高,成为严重威胁人类健康的常见病、多发病,因此,医学遗传学已成为医学教育中一门不可缺少的基础课。

本教材在李晓文教授等主编的前两版教材主要内容的基础上,广泛汲取了国内多本教材的长处,紧紧围绕面向基层、面向医疗卫生保健一线的医学技能型人才这一医学专科教育的培养目标,充分考虑教学对象的特点,基本知识、基本理论以“必需、够用”为原则,强调基本技能的培养,坚持把专业能力要求与岗位责任和社会需要结合起来,融知识传授、能力培养和素质提高为一体。

本教材共分十四章,南阳医学高等专科学校李弋老师编写了第一章绪论、第二章遗传的细胞学基础,尚喜雨老师编写了第五章单基因遗传与单基因遗传病;河南大学耿旭老师编写了第三章染色体畸变与染色体病,刘红亮老师编写了第四章遗传的分子基础和第十章免疫遗传学,闫文义老师编写了第八章群体遗传学;黄河科技学院王稼老师编写了第七章基因突变导致的异常疾病;郑州大学朱运良老师编写了第六章多基因遗传与多基因遗传病和第十一章肿瘤遗传;洛阳市卫生学校辛利军老师编写了第九章线粒体遗传病和第十四章遗传咨询与优生;邢台医学高等专科学校姜炳正老师编写了第十二章遗传病的诊断和第十三章遗传病的治疗。

本教材在编写过程中,参考并引用了大量相关教材的成果,得到了郑州大学出版社和各参编学校的大力支持,在此一并表示衷心地感谢!

由于编者学识水平和能力有限,书中错漏之处在所难免,诚恳希望广大师生在使用过程中提出宝贵的意见。

李 弋 刘红亮
2008 年 3 月

前 言

(第一版)

随着医学科学的发展,传染病、营养不良所致的疾病已逐步得到控制,而遗传病的病种和群体发病率却不断增高,成为严重威胁人类健康的常见病、多发病,并涉及临床各科。为适应学科发展,各医学大专院校相继开设了“医学遗传学”这门课程。因此,我们编写了这本专科教材。

本书共 14 章,第一章“绪论”介绍遗传病的基本概念和医学遗传学进展;第二章“遗传的细胞学基础”重点讲解细胞周期和减数分裂,为学生顺利学习染色体病的发生机制奠定基础;第三章“遗传的分子基础”主要介绍核酸的结构和功能,使学生深入了解基因与遗传性状的关系;第四章至第十章介绍遗传病的主要遗传方式、遗传规律、发病机制以及与临床的关系;第十一章至第十四章介绍对遗传病发病风险的估算,遗传病的诊断、治疗和预防,可使学生了解遗传病的临床诊断、治疗方法和预防措施,对以后的临床工作和优生工作具有指导意义。本书既可作为专科学生的教学用书,也可作为临床医师以及医药科学人员的参考书。

在编写过程中我们力求按照内容准确、反映新的进展和容易阅读的原则进行撰写,对已不适应学科新要求的内容进行了删节,并对某些内容的重复、脱节问题,进行了妥善处理。在坚持系统性、科学性和先进性的同时,我们把重点放在基础理论、基础知识和基本技能方面,希望能在培养学生分析和解决问题的能力上起到较好的作用。为了加强与临床医学和预防医学的有机联系,本教材除了重点阐明遗传学基本理论外,还详细介绍了典型遗传病的发病机制、临床表现、治疗、预防等,又尽量避免与医学生物学重复。既照顾到医学遗传学基本理论的系统性,又兼顾临床医学实践的需要;既有一定的深度和广度,又有浅而易懂的基本医学遗传知识。这些均突出了本教材的临床实用性。

本书的出版得到了河南医科大学各级领导的关心和支持,也得到了各编者所在单位的支持,在此表示由衷的感谢。

由于医学遗传学是一门不断发展的学科,加上我们水平有限,书中不足之处,恳请同行专家和读者提出宝贵意见,以利改进。

李晓文

2000 年 6 月

前 言

(第二版)

人类基因组计划和分子生物学的迅猛发展,极大地推进了医学遗传学的进展,引发了临床医学领域的一场革命。面临新世纪医学遗传学向临床领域发展、渗透,作为医学生,及时了解医学遗传学新进展、掌握医学遗传学基本知识,是十分必要的。

本教材第一版出版于 2000 年,经过一段时间的使用,为紧跟学科的发展,现由高等医学教育专科教材编审委员会组织修订,写成第二版。

第二版教材较第一版更加注重系统性、实用性、先进性,力求反映本学科的新进展,与临床医学结合更加紧密。由于药物基因组学近年来在医学领域备受关注,我们增加了“药物遗传学”一章,使学生了解药物代谢和效应方面个体差异的遗传基础。此外,还增加了“免疫遗传学”内容。

本书在编写过程中,承蒙郑州大学各级领导、出版社和各编者所在医学院校的大力支持,特此感谢!

恳请各兄弟院校广大师生在使用过程中发现问题,提出宝贵意见。

李晓文

2003 年 5 月



目 录 《医学遗传学》第三版

第一章 绪论	1
第一节 医学遗传学的研究对象及其分支学科	1
一、医学遗传学的研究对象	1
二、医学遗传学的研究范围和分支学科	1
第二节 遗传病及其分类	2
一、遗传病的特点	3
二、遗传病的分类	3
三、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系	4
第三节 遗传病的危害	5
第四节 医学遗传学的研究现状和研究方法	5
一、医学遗传学的研究现状	5
二、医学遗传学的研究方法	6
第五节 医学遗传学发展简史	7
第二章 遗传的细胞学基础	9
第一节 细胞的结构	10
一、细胞膜	10
二、细胞质和细胞器	15
三、细胞核	22
第二节 细胞的增殖	26
一、细胞增殖的意义	26
二、细胞增殖周期的概念	26
三、间期	27
四、M 期(分裂期)	27
五、细胞增殖、分化与肿瘤细胞的发生	29
第三节 减数分裂与配子发生	29
一、减数分裂	29
二、减数分裂的意义	31
三、配子的发生	31

第四节 染色体	33
一、染色体形态与结构	33
二、染色质	37
三、性别决定	38
第三章 染色体畸变与染色体病	40
第一节 染色体畸变	40
一、染色体畸变发生的原因	40
二、染色体数目异常及其产生机制	41
三、染色体结构畸变及其产生机制	45
四、染色体畸变的分子细胞生物学效应	49
第二节 染色体病	52
一、染色体病发病概况	52
二、常染色体病	52
三、性染色体病	55
四、染色体异常携带者	57
第四章 遗传的分子基础	59
第一节 DNA 与人类基因组	59
一、DNA 分子的一级结构	59
二、DNA 分子的二级结构——双螺旋结构	61
三、人类基因组	63
第二节 人类基因	65
一、基因的概念	65
二、真核生物基因的分子结构	65
三、基因的复制	67
四、基因的表达	69
五、基因表达调控	72
第三节 基因突变与修复	76
一、突变	76
二、基因突变的分子机制	77
三、基因突变与突变效应	82
四、DNA 损伤的修复	83
第五章 单基因遗传与单基因遗传病	87
第一节 遗传的基本规律	87
一、分离定律	88
二、自由组合定律	91
三、连锁互换定律	94
四、统计学原理在遗传分析中的应用	97
第二节 单基因遗传病	99
一、系谱与系谱分析	100

二、单基因遗传病的遗传方式	101
第三节 两种单基因性状或疾病的遗传规律	111
第四节 与单基因病有关的几个问题	113
一、遗传的异质性	113
二、外显率和表现度	114
三、表型模拟	114
四、基因的多效性	114
五、限性遗传与从性遗传	115
六、早发现象	115
七、遗传印迹	115
八、反应规范	116
九、显性与隐性的相对性	116
第六章 多基因遗传与多基因遗传病	118
第一节 多基因遗传的概念和特点	118
一、数量性状与质量性状	118
二、多基因假说	119
三、多基因遗传的特点	119
第二节 多基因遗传病	122
一、易患性、易感性与发病阈值	122
二、遗传率	123
三、多基因遗传病的特点	129
四、多基因遗传病再发风险估计	129
第三节 多基因遗传病的研究	132
一、遗传标记	132
二、连锁分析	133
三、关联分析	133
第七章 基因突变导致的异常疾病	134
第一节 分子病	134
一、血红蛋白病	135
二、血浆蛋白病	143
三、受体病	145
四、结构蛋白缺陷病	147
五、膜转运载体蛋白病	148
第二节 遗传性酶病	150
一、遗传性酶病的发病机制	150
二、常见的遗传性酶病	151
第八章 群体遗传学	156
第一节 群体中的遗传平衡	156
一、基因频率和基因型频率	156

二、Hardy - Weinberg 定律	157
三、遗传平衡定律的应用	158
第二节 影响群体遗传平衡的因素	161
一、突变	161
二、选择	162
三、迁移	166
四、遗传漂变	166
五、近亲婚配	167
第三节 遗传负荷	174
一、突变负荷	174
二、分离负荷	175
三、影响遗传负荷的因素	175
第九章 线粒体遗传病	177
第一节 线粒体遗传病的传递和发病规律	177
第二节 线粒体基因突变与常见线粒体遗传病	179
一、线粒体基因突变的类型	179
二、常见线粒体遗传病	181
第十章 免疫遗传学	186
第一节 红细胞抗原遗传	186
一、ABO 血型系统	187
二、Rh 血型系统	189
三、新生儿溶血症	190
第二节 白细胞抗原系统	190
一、人类 HLA 基因特点	191
二、人类 HLA 结构与功能	193
三、HLA 与医学临床	195
第三节 抗体多样性的遗传基础	197
第四节 与遗传相关的免疫性疾病	199
一、遗传性自身免疫病	200
二、遗传性免疫缺陷症	201
第十一章 肿瘤遗传	203
第一节 肿瘤发生中的遗传因素	203
一、肿瘤的家族聚集现象	204
二、肿瘤发病率的种族差异	204
三、遗传性肿瘤及遗传性肿瘤综合征	204
四、肿瘤的遗传易感性	205
第二节 肿瘤相关基因	205
一、癌基因	206
二、肿瘤抑制基因	207

三、肿瘤转移基因和抑制转移基因	208
第三节 肿瘤细胞的染色体	209
一、肿瘤细胞的染色体数目	210
二、肿瘤细胞的染色体结构	210
三、脆性部位	211
四、染色体不稳定综合征	211
五、杂合性丢失	212
第四节 肿瘤发生的遗传学说	212
一、单克隆起源学说	213
二、二次突变学说	213
三、多步损伤学说	213
第十二章 遗传病的诊断	215
第一节 遗传病的常规诊断	215
一、临床诊断	215
二、系谱分析	216
三、皮肤纹理分析	218
四、生化检查	222
五、细胞遗传学检查	222
六、产前诊断	223
第二节 分子诊断	224
一、分子杂交	225
二、限制性片段长度多态性	225
三、聚合酶链反应	225
四、DNA 测序	226
五、DNA 芯片	226
第十三章 遗传病的治疗	227
第一节 遗传病治疗的原则	227
第二节 传统的遗传病治疗方法	227
一、手术治疗	228
二、药物及饮食疗法	228
第三节 基因治疗	229
一、基因治疗的概念	229
二、基因治疗的原理和策略	230
三、基因治疗的基本条件	230
四、基因治疗的基本步骤	231
五、基因治疗应用	232
第十四章 遗传咨询与优生	233
第一节 遗传咨询	233
一、常见的遗传咨询问题	233

二、遗传咨询的主要步骤	234
三、遗传咨询中的伦理问题	236
第二节 遗传病再发风险率的估计	237
一、遗传病再发风险率的估计	237
二、Bayes 定理在遗传病再发风险率估计中的应用	239
第三节 遗传病的群体筛查	243
一、新生儿筛查	243
二、杂合子筛查	244
三、产前诊断	244
第四节 遗传与优生	245
一、“优生”意识由来已久	245
二、优生学发展的“误区”	245
三、优生和优育	246
参考文献	248

■第一章

■ ■绪论

第一节 医学遗传学的研究对象 及其分支学科

一、医学遗传学的研究对象

遗传学(genetics) 是研究生物遗传与变异的科学。医学遗传学是遗传学的一个分支学科,是遗传学与临床医学相结合的一门边缘学科,是遗传学原理在医学领域中的运用,它研究人类遗传性疾病的发生机制、传递方式、发展规律,为遗传病的诊断、预防、治疗提供科学依据和技术手段,以期控制遗传病在一个家庭中的复发和在人群中的危害,从而达到改善和提高人类健康素质的目的。

二、医学遗传学的研究范围和分支学科

随着医学科学和生命科学的发展,从分子水平、细胞水平、个体水平、群体水平的各个不同层次研究医学遗传学的各种问题,使医学遗传学得到迅速发展,研究范围逐渐拓宽,与免疫学、生物化学、微生物学、病理学、药理学、流行病学等基础医学以及放射科学、儿科学、眼科学、耳鼻咽喉科学、妇产科学、法医学、神经病学和精神病学等临床各学科之间相互渗透,发展出许多分支学科。

1. 分子遗传学(molecular genetics) 从分子水平研究基因的结构、表达、调控以及基因突变的遗传学效应,为遗传病的分子机制研究、基因诊断、基因治疗等提供理论依据和技术手段。

2. 细胞遗传学 细胞遗传学(cytogenetics) 是从细胞学水平研究染色体的形态结构、数目、畸变的频率与染色体病关系的学科。

3. 群体遗传学(population genetics) 又可分为群体细胞遗传学和遗传流行病学, 主要通过调查人群中各种基因频率、基因型频率的分布, 研究群体的遗传结构、规律及影响因素, 为预防、监测遗传病提供必要的依据。

4. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 用细胞体外培养的方法, 研究基因突变和表达、细胞分化、肿瘤发生、基因治疗等; 用细胞融合方法, 研究基因定位、单克隆抗体的制备等, 可以克服人类遗传学研究中存在的人类世代长、子代数目少、不能进行有目的婚配等困难。

5. 生化遗传学 生化遗传学(biochemical genetics) 是以生物化学方法研究基因的表达与蛋白质(酶) 的合成, 以及基因突变导致蛋白质(酶) 合成的异常而产生的分子病和遗传性酶病的学科。

6. 药物遗传学 药物遗传学(pharmaco genetics) 是研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传基础的学科, 目的在于指导临床合理用药, 减少药物的不良反应。

7. 免疫遗传学 免疫遗传学(immunogenetics) 是研究免疫现象的遗传本质和免疫应答过程基因调控的学科。免疫遗传学已深入到临床医学的许多领域。输血、器官移植及新生儿溶血症等都涉及免疫遗传学理论。

8. 肿瘤遗传学 肿瘤遗传学(cancer genetics) 是研究肿瘤的发生与遗传关系的学科, 研究肿瘤的遗传规律、肿瘤与染色体畸变的关系、癌基因和抑癌基因的作用等, 阐明肿瘤的发生机制, 为诊断、治疗和预防肿瘤提供科学依据。

9. 毒理遗传学 毒理遗传学(toxicology genetics) 是用遗传学方法研究环境中导致遗传物质损伤的因素、作用机制和检出方法的学科, 阐明遗传毒性和肿瘤、畸形、遗传病之间的关系。

10. 辐射遗传学 辐射遗传学(radiation genetics) 是研究电离辐射对遗传物质的损伤及其检测和预防的学科。电离辐射可导致基因突变和染色体畸变。

11. 行为遗传学 行为遗传学(behaviour genetics) 是研究行为与遗传关系的学科。在医学遗传学中, 当前行为遗传学的研究比较集中在人类的智力、智力低下的遗传基础、癫痫、精神分裂症、躁狂、抑郁症等异常行为的遗传基础。行为遗传学的研究为改善人类智力水平和防治精神疾病创造了有利条件。

12. 优生学 优生学是以遗传学和医学为基础, 研究改善人类遗传素质的学科。优生学包括负优生学和正优生学。负优生学主要研究如何降低人群中不利表现型的基因频率, 减少有严重遗传病和先天性疾病的个体出生。禁止近亲结婚、提倡适龄生育、筛查致病基因携带者并对其进行婚姻指导、开展产前诊断和选择性流产等措施, 都是负优生学的范畴; 正优生学则是研究如何增加有利表现型基因频率。

13. 发育遗传学(developmental genetics) 研究个体发育过程中的遗传调控机制。

第二节 遗传病及其分类

遗传病(genetic disease) 是由遗传物质发生改变(基因突变或染色体畸变) 所引起的疾病。

一、遗传病的特点

1. 遗传病的传递方式 遗传病在有亲缘关系的个体之间垂直传递,在没有亲缘关系的个体间(如夫妇)不发病。这和传染性疾病、营养性疾病在人群中水平传播的方式不同。

2. 家族性发病 因为遗传病是遗传物质发生改变,亲子代之间有相同的致病基因,所以发病往往是家族性的,即具有家族聚集现象。如 Huntington 舞蹈病,常表现为亲代与子代间代代相传。但家族性发病不一定全是遗传病,例如,维生素 A 长期缺乏引起的夜盲症,虽表现出家族发病倾向,但常常是由于在相同生活条件下,相同的环境因素作用的结果。还有一些疾病虽是遗传病却无家族性发病如白化病、半乳糖血症,因致病基因是隐性基因,频率较低,所以传递是散发的。

3. 患者人数在家族中有一定的比例 遗传病患者在家族中是以一定数量的比例出现的,通过特定的数量关系,如后面提到的系谱图,可以了解疾病的遗传特点和发病规律,并能预期再发病的风险。

4. 遗传病是先天性疾病 遗传病往往是先天性疾病。先天性疾病是指出生就有的疾病。如白化病是常染色体隐性遗传病,婴儿刚出生时就表现出“白化”病状。唐氏综合征(Down syndrome)是染色体病,出生后就表现为智力低下等。但有些先天性疾病并不是遗传病,如在胎儿发育过程中,由于环境因素及母体因素造成的妊娠期风疹病毒感染致胎儿患先天性心脏病,没有遗传物质的改变,不属于传统概念的遗传病。另外,后天发病的也可能是遗传病,如 Huntington 舞蹈病是典型的常染色体显性遗传,但它一般在 35~40 岁才发病。

二、遗传病的分类

人类遗传病的种类繁多,而且每年都有新的遗传病种出现,现代医学遗传学将人类的遗传病划分为如下五类。

1. 单基因遗传病(monogenic disease) 由单个基因突变所致,根据突变基因的位置不同又分为:常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病和 X 连锁显性遗传及 X 连锁隐性遗传等不同遗传方式。单基因遗传病除个别的病种(红绿色盲、先天性聋哑等)外,多数发病率低于 1/1 000。

2. 多基因遗传病(polygenic disease) 是由两对以上基因和环境因素共同作用所导致的疾病,这类病有一定的家族史,但没有单基因性状遗传所见到的系谱特征。目前已确认的多基因遗传病已有近 100 种,例如先天畸形、高血压、冠心病等。多数多基因遗传病发病率高于 1/1 000。

3. 染色体病(chromosomal disease) 是由于染色体结构或数目异常引起的疾病。由于每条染色体或染色体的片段均含有很多基因,所以对个体的危害往往大于单基因遗传病和多基因遗传病,常表现为综合征。如唐氏综合征(21-三体综合征)、Turner 综合征(45,X)。染色体病发病率高高低不一,高的大于 1/1 000,低的小于 1/100 000。

4. 体细胞遗传病 体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)是由于体细胞遗传物质异常引起的疾病。由于遗传物质的异常只发生在特定的体细胞中,因此,不发生上下代之间的垂直传递。不像单基因遗传病和多基因遗传病那样遗传物质异常发生在人体所有细胞包括生殖细胞并能传递给下一代,所以它不属于经典的遗传病。这类遗传病约有几十种,如恶性肿瘤、白血病等,发病率一般低于1/1 000。

5. 线粒体遗传病 线粒体是除细胞核之外唯一含有DNA的重要细胞器。线粒体遗传病(mitochondrial genetic disease)是由于线粒体DNA发生突变引起的疾病,目前已发现近20余种。因为线粒体存在于细胞质中,而在形成受精卵时,精子几乎没有细胞质,所以线粒体遗传呈母系遗传。

三、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系

在不同的疾病中,遗传因素和环境因素所起的作用不尽相同,大致可以分为以下几类。

1. 完全由遗传因素决定 这类疾病并不一定与环境因素毫无关系,只是尚未发现其发病必须具有何种特定的环境因素。例如,单基因遗传病中的先天性成骨发育不全症、白化病及染色体病。

2. 由遗传因素决定,但需要有环境因素的诱发 例如,蚕豆病(葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症),除具有相关的基因有缺陷外,还必需在进食蚕豆或服用氧化性药物伯氨喹才诱发溶血性贫血。苯丙酮尿症是常染色体隐性遗传病,但必需在进食含苯丙氨酸量高的食物情况下,才能诱发产生。

3. 遗传因素和环境因素 对发病都有作用,例如,唇裂、消化性溃疡、冠心病等多基因病。在这类病中,遗传因素对发病作用的大小是不同的,但二者共同发挥作用。

4. 发病完全取决于环境因素,与遗传因素无关 例如,物理、化学因素所造成的损伤性疾病等如烧伤、冻伤等。

上述除第4类外其他三类疾病的发病都需要有遗传基础,因此都是遗传病(图1-1)。

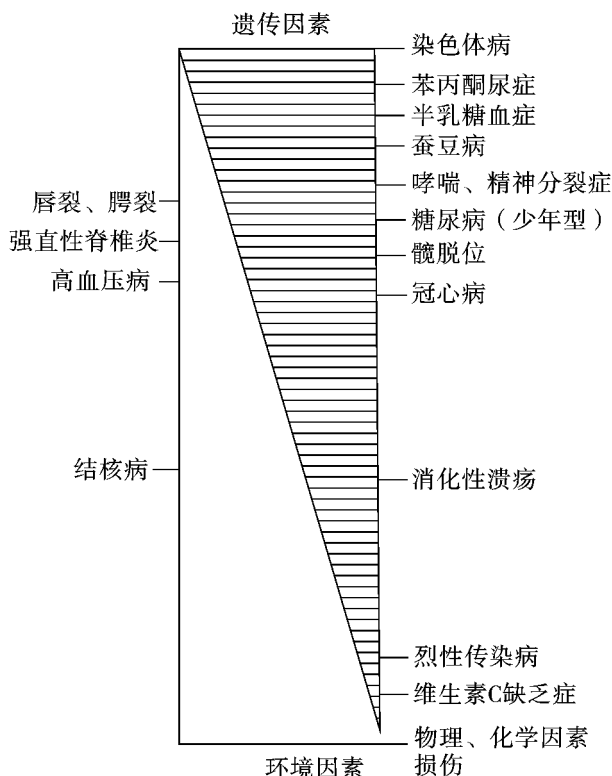


图1-1 遗传因素和环境因素的关系