

YICHUAN LIUXING BINGXUE

马慰国 吕宝忠 主编

遗传流行病学

湖北科学技术出版社

YICHUAN
LIUXING
BINGXUE

遗传流行病学

马慰国 吕宝忠 王书波 郑慧珍 编著
湖北科学技术出版社

遗传流行病学

马慰国 吕宝忠 主编

刘祖洞 许由恩 审阅

湖北科学技术出版社出版发行 新华书店湖北发行所经销

咸宁市印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 19.125印张 5插页 406,400字

1988年3月 第1版 1988年3月第1次印刷

ISBN7—5352—0198—9/R·38

印数：1—7,300 定价：6.15元

内 容 简 介

遗传流行病学是一门新兴的边缘学科，是由人类医学遗传学和流行病学紧密结合而形成的。本书为国内第一部有关遗传流行病学的专著。全书分基础篇和应用篇，共十二章。它比较系统地介绍了这一学科的基本知识和主要内容，包括人类群体的遗传特征，遗传流行病学的理论基础和方法学基础，家系和群体的遗传流行病学分析，遗传病群体调查，遗传流行病学的主要影响因素，常用的研究方法，以及遗传病流行的群体监护和防治措施等。

本书内容新颖，资料翔实，基础理论与应用研究并重，普及与提高相结合，适合多层次文化水平的读者阅读，可供医学、遗传学、生物学、优生与计划生育和环保、公共卫生学科等科技工作者以及有关专业的大中专院校师生参考，亦可作本科生和研究生的选修教材。

目 录

基 础 篇

第一章 引论	(1)
一、什么是遗传流行病学.....	(1)
二、遗传流行病学的范围和对象.....	(3)
三、遗传流行病学的特点及重要意义.....	(4)
四、遗传流行病学的发展简史.....	(6)
五、遗传流行病学与有关学科的关系.....	(11)
六、疾病病因中遗传与环境的相互作用.....	(13)
第二章 人类群体的遗传特征	(17)
一、群体.....	(17)
二、基因与基因库.....	(18)
三、基因频率和基因型频率.....	(23)
四、群体遗传中的两个基本定律.....	(25)
五、基因频率的定量描述.....	(31)
六、群体的遗传负荷.....	(36)
七、亲缘关系与基因平衡.....	(48)
第三章 遗传流行病学的奠基基石	(72)
一、流行病学与遗传学研究的紧密结合.....	(72)
二、遗传流行病学研究中流行病学的作用.....	(74)
三、遗传流行病学研究的基本方法.....	(76)
四、疾病的流行过程及特征.....	(94)
五、移民中疾病的流行及遗传特征.....	(104)

第四章 遗传流行病学的方法论基础	(103)
一、质量性状与数量性状.....	(106)
二、数量遗传研究中的不同学派及其特点.....	(167)
三、基本概念和基本方法.....	(110)
四、遗传流行病学中方法学的意义.....	(139)

应 用 篇

第五章 家系和群体的遗传流行病学分析	(142)
一、疾病遗传性确定的重要意义.....	(142)
二、遗传病的临床诊断概要.....	(145)
三、复杂疾病病因中遗传性的分析.....	(183)
四、家系调查和系谱分析.....	(186)
五、双生和寄养的遗传流行病学分析.....	(193)
六、种族差异比较分析和移民比较分析.....	(209)
第六章 遗传流行病学中的群体调查	(213)
一、遗传病群体调查的目的、意义.....	(213)
二、普查的三级组织和普查点的选择.....	(215)
三、群体调查的设计和标准.....	(216)
四、收集资料与遗传病登记.....	(222)
五、调查数据分析及统计学方法.....	(226)
第七章 遗传流行病学中主要影响因素	(266)
一、随机遗传漂变的效应.....	(266)
二、基因交流的遗传效应.....	(271)
三、突变的遗传流行病学特点.....	(275)
四、选择的遗传效应.....	(282)
五、突变和选择的联合效应.....	(299)
六、治疗对遗传病在群体中发展的影响.....	(303)

七、遗传多态性及其定量分析.....	(205)
第八章 遗传流行病学的常用研究方法.....	(315)
一、遗传率及其分析方法.....	(315)
二、同胞分析及其应用.....	(332)
三、综合分离分析及其应用.....	(350)
四、连锁分析及其应用.....	(353)
五、Bayes逆概率定理.....	(360)
六、最大似然法的应用.....	(368)
七、“概率树”的原理及应用.....	(374)
八、有效基因的估计方法.....	(381)
第九章 人类行为遗传学与遗传流行病学.....	(387)
一、人类行为的遗传流行病学特征.....	(388)
二、遗传因素决定的行为异常.....	(391)
三、遗传缺陷间接引起的行为异常.....	(396)
四、环境因素对人类行为的影响.....	(398)
五、智力与遗传.....	(399)
第十章 遗传流行病学与临床实践.....	(413)
一、遗传病对人类的危害.....	(416)
二、单基因病对健康影响的计量方法.....	(418)
三、遗传病的群体发生率.....	(421)
四、遗传病的种族群体差异.....	(433)
五、遗传病的变异性.....	(436)
六、连锁与遗传标记.....	(445)
七、遗传病的本质及基因控制的特点.....	(448)
八、四维时空遗传学与遗传流行病学.....	(450)
第十一章 遗传病的群体监控和预防.....	(461)
一、“预防为主”是首要任务.....	(461)

二、遗传病的普查与普防.....	(462)
三、人类群体监护.....	(466)
四、人群环境监护.....	(471)
五、检出致病基因携带者.....	(474)
六、婚姻、生育中的遗传预防.....	(476)
七、遗传咨询.....	(483)
八、产前诊断.....	(495)
九、基因治疗.....	(508)
第十二章 展望	(513)
参考文献	(516)
汉英遗传流行病学词汇.....	(523)
英汉遗传流行病学词汇.....	(546)
附录	(569)
附表1: t 的数值表.....	(569)
附表2: χ^2 的数值表.....	(571)
附表3: 相关系数 r 的显著性水准表.....	(573)
附表4: 秩和检验表.....	(574)
附表5: 相关顺序检验表.....	(575)
附表6: G 检验表.....	(576)
附表7: Lods 公式和校正公式.....	(582)
$[z_1]$ 表、 $[c_1]$ 表、 $[z_2]$ 表、 $[z_3]$ 表、	
$[c_2]$ 表、 $[d_2]$ 表、 $[c_3]$ 表	
附表8: 正态偏差与平均偏差表.....	(594)
附表9: 从百分率的坐标变换为概率坐标表.....	(601)
附表10: 正态分布曲线对应数值表.....	(602)

基 础 篇

第一章 引 论

一、什么是遗传流行病学

遗传流行病学 (Genetic epidemiology) 也称遗传流行病学, 或称临床群体遗传学 (Clinical population genetics), 是人类医学遗传学 (Human medical genetics) 和流行病学 (Epidemiology) 相互结合而产生的一门新兴的边缘学科。它运用遗传学方法和基础理论, 研究和分析人类群体中遗传性疾病的流行病学问题, 着重辨析某些遗传因素和环境因素在疾病发病中所起的不同作用, 以及它们相互作用的后果, 并为遗传性疾病的群体监控和预防制定适当的对策和措施。

遗传流行病学是在20世纪70年代新兴和发展起来的, 它既是人类医学遗传学的一个分支, 也是流行病学 (又称疾病流行病学) 的一个分支。早在50年代, Neel和Schull就注意到许多常见病的流行与遗传的关系, 他们于1954年首次提出“流行病的遗传学” (Epidemiologic genetics) 的名称。尔后, Morton等人 (1967年) 认为应该充分估计到遗传因素和环境因素在疾病流行中所起的不同作用, 以及两者相互作用的后果, 因此提出了遗传流行病学。1982年, Morton又对从孟德尔开始的近代遗传学作了划分, 认为遗传流行病学是遗传学中最年轻的一门分支学科 (图1-1)。

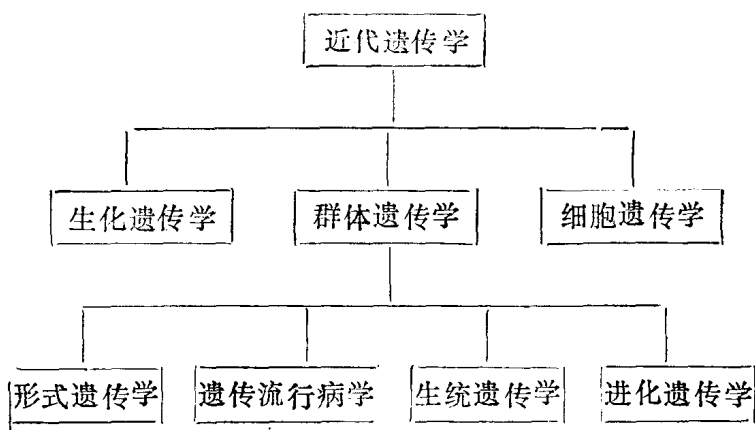


图1—1 遗传流行病学的主要来源

一般来说，普通流行病学主要探讨常见的非遗传性疾病（如传染病等），因此往往重视环境因素的作用而低估了遗传因素，特别是遗传性变异的作用；而经典的遗传学则主要研究孟德尔式即单基因遗传的性状和疾病，重视遗传因素和规律，但往往轻视或低估了不同背景的环境因素的作用。遗传流行病学在开创和发展的过程中，综合了数理群体遗传学和流行病学的成果和长处，利用遗传学原理、数理统计学方法和电子计算机手段，定量或半定量地研究某种遗传性疾病的流行病学的发病机理。不仅研究与亲缘有关联的成员中罹病的病因、分布和调控，而且还探讨群体内家系成员患病的遗传背景与相似性的原因，包括生物性及教养性的原因（Morton, 1978年）。

遗传学和流行病学都涉及到现有疾病的病因学研究领域，有着共同的病因论基础，同时在方法论方面也是比较接近的，因而在共同研究的领域内互相渗透，彼此结合，发展成一门独立的学科——遗传流行病学。

遗传流行病学与遗传病流行病学有密切联系，但又有区别。尽管两者有时用着同一术语：Genetic epidemiology，而Genetic一词亦可翻译为遗传病，然而，两者在概念、方法和内容上是有所不同的（乔树民，1980年）。遗传流行病学（也称遗传流行病学）是运用遗传学方法研究分析与遗传有关的疾病流行病学（也称流行病学）问题，着重辨析某些遗传因素和环境因素在疾病中所起的不同程度的作用，以及它们相互作用的后果。而遗传病流行病学则是运用各种流行病学方法以研究分析遗传性疾病问题。因此，遗传病流行病学最好用术语：Hereditary disease epidemiology，这样既可彼此区别，避免混同，又能体现出它的学科特点。一般来说，遗传流行病学的研究范围比遗传病流行病学要广泛得多。

二、遗传流行病学的范围和对象

遗传流行病学研究的范围是人类群体中遗传性疾病的流行病学问题，包括遗传病在家系内的传递方式与遗传异质性；遗传与环境的相互作用及遗传性的证明；突变率与遗传负荷；染色体异常的群体表现；单基因病的个体水平、谱系水平和群体水平有关的问题；多基因病数量性状的遗传特征及遗传率（遗传度）和复发危险率的计算；遗传易感性，以及遗传病的诊断、预防和治疗等。随着科学研究的不断发展，遗传流行病学研究的范围有逐渐扩展的趋势。

遗传流行病学的研究对象主要是群体中的遗传病患者及其家族成员，包括双生子资料、谱系资料、群体资料以及人口记录、医疗记录等反映的有关问题。按照发病的主要原因，可概括为三大类：

1.以遗传因素为主的疾病：例如，某些染色体病、单基因病及多基因病。必须指出，遗传流行病学不仅研究、分析个别的病例，而且尤其重视群体的问题，包括各种不同程度亲缘关系组成的集群，分析影响人群遗传构成、遗传负荷和基因平衡的因素。

2.环境因素为主所致疾病的遗传问题：例如，遗传基础决定的易感性、药物反应和辐射反应的遗传变异，文化性状的传递等。

3.原因不明的疾病：尚待进一步研究、探讨其发病的原因。

实际上，这三类疾病是不能截然分开的，以上仅是人为的简单化概括。

三、遗传流行病学的特点及重要意义

比起普通流行病学的研究，遗传流行病学有其独具的特点，概括起来如表1—1所示。

值得注意的是，由于研究的目的、对象和基本观测单位的不同，在遗传流行病学研究中，不仅引用了流行病学的方法和技术，而且导入了群体遗传学、数量遗传学和细胞遗传学等学科的方法和技术，建立起具有本学科特点的行之有效的研究手段。

由于遗传流行病学的上述特点，使它能在科学的“百花园”中独树一帜。自70年代以来，遗传流行病学的发展异常迅速，非常引人注目。仅从论文数量比较，这门学科已占人类遗传学领域发表的论文的1/4。遗传流行病学中广泛运用了电子计算机技术，好多方法都有现成的程序，这些都有力地推动着本学科的发展。1984年，由D.C.Rao教授主编

表1-1 遗传流行病学的特点及与流行病学的比较

项 目	遗 传 流 行 病 学	普通流行病学
研究目的	研究遗传性疾病在人群中的病因、分布和调控,分析遗传和环境因素在发病中的不同作用及相互作用的后果,并采取预防措施和对策	研究以传染病为重点的疾病在人群中的分布、病因及其决定因素,并采取预防措施和对策
研究对象	遗传病患者及其亲属	流行性疾病的患者
基本观测单位	家系	个人到群体
疾病分布	重视不同性别出生数的发病频率,而不将全人口作为基数	重视以人口数为基数的不同年龄和性别的发病率或患病率
诊断标准	除临床诊断外,还有遗传学的诊断标准	与临床诊断一样
传递方式	注重垂直传递方式	注重横向分布
遗传方式	重要的分析内容	一般不作分析
基本研究方法	家系调查与系谱分析等	个体调查与分析
双生子分析	最有代表性的分析方法	不强调
半同胞、养子分析	基本分析方法之一	不常用
通径分析、分离分析、分析等连锁	重要的分析方法	一般不作分析
基因频率与基因型频率	重要的研究内容	不作研究
数量性状分析	重要的研究内容和方法	不强调
遗传率分析	重要的研究内容和方法	不作分析
聚类分析	重要的分析方法	不强调

的专业杂志《遗传流行病学》(Genetic Epidemiology)开始出版发行,进一步推动了本学科的迅速发展。

遗传流行病学具有重要的应用价值和理论意义。首先,它在探讨与遗传有关的疾病流行规律的同时,已经并将进一步推进医学遗传学对遗传病的传递规律和发病机理的研究。遗传流行病学是优生学的重要理论基础,为控制疾病,提高人口素质提供科学依据,它的研究成果已经并将进一步提高我国优生和计划生育的工作。当前,包括冠心病、高血压、糖尿病、精神分裂症、肿瘤等在内的所谓病因比较复杂的遗传疾病,已成为威胁人类健康和生命的大敌,并随着环境污染的日趋严重和生态平衡的破坏而严重危害着人类。在解决这个与人人攸关的大事中,遗传流行病学给人们带来了希望和信心,正在并必将发挥巨大的作用。

在阐明人类疾病的病因学方面,遗传流行病学可以大显身手,这肯定会有力地推动医学遗传学、群体遗传学、数量遗传学、行为遗传学和四维时空遗传学等基础学科的发展,同时对有关的基础学科如神经科学、行为科学以及应用数学、电子计算机科学甚至哲学等的发展,起到促进作用。因此,遗传流行病学也具有重大的理论意义。

作为一门新兴的边缘学科,遗传流行病学已显示出强大的生命力。我们应该学习和掌握这门学科,并为发展和应用这门学科而积极努力。

四、遗传流行病学的发展简史

遗传流行病学是在人类群体遗传学和流行病学发展的基础上而产生和发展起来的。

人类群体遗传学创始于20世纪初,1903年美国遗传学家

Castle 在探讨群体中基因的行为时,首先提出了基因平衡理论和观点,但未受到学术界的重视。1908年,英国数学家Hardy和德国遗传学家Weinberg采用数理统计方法,研究群体的遗传频率和生物进化的机制,各自独立地提出了群体中基因频率和基因型频率世代相传维持平衡的定律,以后称之为Hardy—Weinberg平衡定律。他们被公认为数理群体遗传学的奠基人。在20年代到30年代,英国的Fisher, Haldane和美国的Wright运用数理统计方法研究生物的遗传变异,分析了群体中突变、选择、迁移和隔离的遗传效应,阐明了基因频率和基因型频率变化的规律,为数理群体遗传学奠定了理论基础,使其成为一门成熟的学科。随后, K. Mather、W. B. Mather、F. Yates、李景均和D. S. Falconer等遗传学家及数理统计学家进一步丰富和发展了本门学科,逐步建立起比较系统的理论体系,并在群体数量性状的遗传变异的研究方面取得了引人注目的进展。

与此同时,以果蝇为主要研究材料的实验群体遗传学在二、三十年代也在蓬勃发展。果蝇的唾腺染色体上基因定位,至今仍是生物中研究得最精细的,对人类染色体上基因定位的分析起着推动作用。它不仅对进化的原始材料的突变作了论证,而且证明了自然选择的重要作用,其代表作是Th. Dobzhansky的《遗传学和物种起源》一书,1937年初版,以后多次再版,1970年版更名为《进化过程的遗传学》(Genetics of the Evolutionary Process)且译成了世界各国的文字,享有很高的评价。

1945年日本的广岛—长崎爆炸了原子弹。在二次世界大战后,辐射遗传学的兴起促进了人类群体遗传学的发展。Muller、Crow和Dobzhansky等通过对辐射能的遗传危害

的探讨，进而对人类群体中隐性有害基因，包括致死基因，进行了广泛的研究，并开辟了关于隐性有害基因在群体中保持机制问题的论证。他们的卓越贡献，也从理论上和实践上推进了人类群体遗传学的迅猛发展。当然，对以后的遗传流行病学兴起和发展也起着奠基的作用。

血型的群体遗传学研究是人类群体遗传学最早的突出的例证。早在1900年，奥地利医生Landsteiner在研究血液过程中，首先发现了ABO血型系统，为医学和有关的遗传学研究做出了重大的贡献。在1924年Bernstein提出了三复等位基因学说(3 Multiple allelomorphic theory)，由基因 I^A 、 I^B 和 i 决定人类的不同血型。血型在人类群体中有多态现象，成为人类群体遗传学研究的重要对象。世界范围的大量调查表明，人类中的血型分布有地区差异。 i 基因频率蒙古人种为50~60%，非洲的黑人为65~80%，而高加索白人的 i 基因频率更高。在中南美洲印第安人中，大部分部落的 i 基因频率甚至达到100%。为什么会出现这种现象呢？群体的比较研究后认为，可能印第安人的祖先最初为携带着 i 基因者，从亚洲迁移到美洲大陆，随后在随机漂变等因素作用下分散到各地，频率低的 I^A 和 I^B 基因逐渐被淘汰掉了，频率高的 i 基因逐渐增多，在某些小群体中甚至固定在100%。在欧洲，从空间分布来看， I^A 和 I^B 两个基因的频率存在着明显的地理渐变群。例如英国，从北向南， I^A 基因频率逐渐增高，南部地区高的原因是由于具有高频率 I^A 基因的欧洲大陆人移入英国，把原来 I^A 基因频率低的土著民族群体赶到北部地区的缘故。在17世纪，中国的元朝，忽必烈曾进行过大规模的西征，此时和随后大批高频率 I^A 基因的蒙古人种从东方多次迁移到欧洲，人群中发生了基因交流，使得欧洲人群越

是往东， I^B 基因的频率越高。可见，血型的群体遗传学研究，不仅对现代医学和尔后的遗传流行病学研究具有重要意义，而且对民族演变乃至人类历史学及人类社会学的研究也能提供证据。

人类群体遗传学的迅猛发展，受到分子生物学和分子遗传学发展的强烈影响和推动。在30年代前后，人类的群体遗传研究已在酶和蛋白质水平取得重大成果。研究较深入而突出的是血红蛋白及血红蛋白病，形成了遗传性（先天性）分子病的新领域。现已查明镰形细胞贫血病是由于纯合型患者，在血红蛋白 β 链上第六位的谷氨酸突变为缬氨酸，从而导致严重的贫血症，多数患者在生命的早期即死亡。在非洲某些地区镰形细胞贫血症可高达40%。群体遗传的研究发现，非洲疟疾流行地区该病的患者为杂合型，实践证明，杂合型对于疟疾比正常的纯合型人具有很强的抗疟力。因此，在疟疾高发区杂合型人群在选择上有相当大的优势，必然有高的频率。

酶和蛋白质的遗传多态性是普遍存在的现象，是群体遗传学研究的重要内容之一。其中有一类分子结构不同而具有相同功能的酶蛋白，称为同功酶。等位同功酶是受同一基因座位（亦称位点）内的复等位基因控制的。群体遗传学家用62个或35个共同的酶和蛋白质位点，比较了蒙古人、高加索人和黑种人种族的杂合度，推算出三个种族的平均杂合度大约是10%。现已查明，进化过程中的基因替换与群体内的遗传多态性，是同一现象的两个方面。这对于进化遗传学或遗传流行病学研究都具有重大意义。

在发展进程中，人类群体遗传学的研究领域不断扩大，并与人类医学遗传学紧密结合起来。从单基因病到多基因病