

科学出版社



吕宝忠 编著

遗传病是怎样流行的

Q39
LB2
C3

018734

95636

遗传病是怎样流行的

吕宝忠 编著



018734 /Q39LBZ



科学出版社

1986

2201/06

内 容 简 介

遗传病流行病学是一门新兴的学科，它是介于人类群体遗传学和流行病学边缘的学科。本书主要阐述这一学科的基本知识和主要内容，包括遗传病流行方式、影响遗传病流行的因素，以及其研究方法和研究进展。

本书为中级科普读物，文字流畅，通俗易懂。可供具有中等文化水平的读者阅读，也可供医学、生物学、遗传学等科技工作者及有关专业师生参考。

遗传病是怎样流行的

吕宝忠 编著

责任编辑 王伟济

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院科技印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经营

1986年12月第 一 版 开本：787×1092 1/32

1986年12月第一次印刷 印张：6 1/8 插页：1

印数：0001—4,600 字数：135,000

统一书号：13031·3329

本社书号：5138·13—10

定价：1.20 元

前 言

建国以来,我国基本上控制了传染病、寄生虫病和营养缺陷症的蔓延,同时也基本上消灭了其中某些重要疾病如花柳、梅毒和黑热病等,人民的身体素质得到了很大的改善和提高。这些成果的获得是和我们在医学上对疾病流行的认识和控制密切相关的。因此流行病学有着极为重要的意义。

目前,遗传病以及与遗传有密切关系的常见病多发病,如高血压、糖尿病、精神发育不全、癌症已成为人类健康和生命的主要威胁。这些疾病也会发生流行,但它们的流行方式、流行因素与传染病等的流行有很大的不同。对这些问题的探讨就是近年来在国际上得到迅速发展的一门边缘学科——遗传病流行学的研究内容。

当今我国大力推行计划生育,提倡优生优育,提高人口素质。这就要求对遗传病以及与遗传有关的疾病的流行有较为充分的认识 and 有效的控制。这就有必要研究和普及遗传病流行学。作者为此编写了这本普及读物。

鉴于本书的读者对象比较广泛,因此在编写中避免用高深的数学原理和公式等来说明遗传病流行现象的规律,而是力求用比较通俗的语言、浅显的实例,仅用初等数学的方法比较系统地介绍各种类型的遗传病的流行方式(第三章)、影响遗传病流行的几个因素(第四章)以及遗传病流行研究的若干方法(第五章)。上述内容是本书的主要议题。为了使对遗传学还不大熟悉的读者能更好掌握这些内容,增补了第一章基本概念和基本定律。对欲从事这方面的研究工作者来

说，除了第五章外，还可参阅第二章遗传病流行病学简史和第六章遗传病流行病学研究进展。

本书在写作中，受到上海第一医学院许由恩教授的鼓励，脱稿后他又进行了精心审阅。中国医学科学院肿瘤研究所吴旻教授在百忙中利用深夜时间斧正原稿。谨向两位教授致以衷心感谢。作者还感谢复旦大学刘祖洞教授对本书的热情指导。此外，还有一些同志为原稿和图表的誊清和绘制作出了贡献，在此一并致以谢意。

鉴于遗传流行病学的发展颇为迅速，而作者的水平却相当有限，书中的缺点和错误在所难免，恳请读者批评指正。

编著者1985年6月

目 录

前言

绪论	1
第一章 基本概念和基本定律	4
第二章 遗传病流行病学简史	11
第一节 人类群体遗传学的进展	11
第二节 流行病学的发展	16
第三节 遗传病流行学的形成	19
第四节 遗传病流行病学中不同学派简介	20
第五节 遗传病流行病学的重要意义	27
第三章 各类遗传病的流行方式	29
第一节 单基因病的流行方式	31
一、常染色体显性遗传病 (简称常显或 AD)	31
二、常染色体隐性遗传病 (简称常隐或 AR)	32
三、X连锁隐性遗传病 (一般称为性连锁隐性遗传病)	39
四、X连锁显性遗传病	41
五、Y连锁遗传病	43
第二节 染色体病的流行方式	44
一、染色体数目异常导致的遗传病	46
二、染色体结构异常导致的遗传病	50
三、染色体病遗传流行学的研究	52
附录 正常人染色体和染色体畸变的表达式	53
第三节 多基因病的流行方式	54
一、多基因性状和多基因病	54
二、遗传度、易患性和发病阈值	55

三、多基因遗传病的流行特点	58
第四节 遗传和环境在疾病发生中的作用	59
第五节 移民、寄养和双生的遗传病流行病学	60
一、移民疾病的流行病学	61
二、寄养儿方法	62
三、双生儿法	63
第四章 影响遗传病流行的几个因素	71
第一节 突变	71
一、非频发突变和频发突变	72
二、突变率的几种估计方法	74
三、易变基因和加倍剂量	77
四、遗传负荷	80
第二节 隔离和迁移的遗传效应	85
一、瓦隆 (Wahlund) 公式	86
二、迁移的遗传效应	88
第三节 随机的遗传漂变的效应	90
一、人类群体的随机遗传漂变	92
二、遗传漂变同遗传病流行的关系	94
三、社会隔离群	95
第四节 遗传多态现象	96
一、多态性的定量描述	97
二、多态性与遗传病	99
三、多态性的保持机制	100
第五章 遗传病流行研究的若干方法	102
第一节 亲缘关系和近亲结婚	103
第二节 概率树的应用	109
第三节 分离分析	115
第四节 连锁分析	121
附录 1 几种常见婚配型所用的Lods公式和校正 公式	127

附录 2	$\{e_1\}$ 表, $\{z_1\}$ 表, $\{z_2\}$ 表, $\{z_3\}$ 表, $\{e_2\}$ 表, $\{d_2\}$ 表, $\{e_3\}$ 表	128
第五节	最大似然法的应用	146
第六节	遗传度的估计方法 (包括附录)	150
第七节	有效因子数目的估计	160
第八节	聚类分析	165
第九节	遗传距离及其测定	173
第六章	遗传病流行病学研究进展	180

绪 论

三十余年来，医疗卫生事业有了突飞猛进的发展，昔日致人于死地的传染病和寄生虫病，在不少人群中的发病率已大大下降，遗传病、恶性肿瘤和先天畸形的发病率却相对地在增加。随着工业生产的发展带来了环境污染，使后三类疾患加速上升。据北京市1974—1976年对15岁以下儿童五种主要疾病——先天畸形、呼吸系统疾病、意外事故、恶性肿瘤和传染病的死亡调查，发现它们的死亡率（单位：1/10万）分别为16.16、11.59、8.28、5.63和4.64。占整个死因的百分比分别为23.44、16.81、12.01、8.17和6.72（这五类主要疾病占总死亡数的67.15%）。先天畸形已占第一位，该类疾病的总死亡数中，有90%同遗传有关，包括先天性心脏病、大脑发育不全、消化道畸形、脊柱裂、无脑儿和多发畸形等。居第四位的恶性肿瘤，约有70%的死亡数同遗传有关，包括白血病、脑瘤和神经母细胞瘤等。先天畸形和恶性肿瘤是造成儿童死亡的重要原因，占全部死因的30%以上，且大多同遗传有关。由此可见，遗传病流行的研究有着极为重要的意义。

世界卫生组织1972年发表的技术报告中，曾以加拿大蒙特利尔儿童医院1967—1970年随机取样的1,146名18岁以下患儿为例（见表），充分说明了遗传病的严重性。

加拿大的资料是有代表性的。倘若把先天畸形看作有遗传基础，那么，与遗传有关的疾病相对患病率几乎高达30%。这样高的数值表明，遗传病是相当流行的。

加拿大蒙特利尔儿童医院住院患儿的患病率

住院分类	住 院 数		总 数	患病率 (%)	男性/女性
	内 科	外 科			
显性遗传病	11	12	23	2.0	1.5
隐性遗传病	18	5	23	2.0	1.1
X连锁遗传病	25	6	31	2.7	15.0
多基因遗传病	44	1	45	3.9	1.6
染色体病	5	0	5	0.4	0.66
合 计	103	24	127	11.0	
先天畸形 (除上述外)	5	205	210	18.3	1.6
原因不明	34	45	79	6.9	1.1
非遗传病	278	452	730	63.8	1.65

除了早期发病的遗传病外，还有患病人数相当可观的所谓复杂性遗传疾病，如糖尿病、高血压病和精神失常几类。这一类疾病一般要到成年甚至中老年才发病，它们虽不符合孟德尔单基因遗传规律，但肯定是同遗传有关的，因为在相似环境下，家系内成员的发病率远高于普通群体的发病率。环境中还有这类疾患的诱发因素。因此，复杂性遗传疾病有着更为复杂的流行特点，认识这些特点有助于监控和预防它们。

遗传病不但严重危害人类的健康，而且也很复杂。再说它的种类也特别多，目前已超过3,500种（包括一些性状），

还在不断增加。它们在流行上一个重要特征是垂直传播，与一般疾病的横向传播造成的流行恰成明显对照。因此，遗传病的流行研究必须给予特别的关注。事实上，介于人类群体遗传学和流行病学边缘的一门新学科也已建立并顺利地发展着，这门新学科就是遗传病流行学或称为遗传流行病学(genetic epidemiology)。这一新学科的兴起和发展也充实了人类群体遗传学和流行病学的内容和范围，对它们进一步发展起了推动作用。鉴于国内尚无专门书籍介绍这门重要的新学科，而国外书籍较偏重于数学推导和理论分析，因此，笔者以浅近语言（避免繁冗高深的数学推导）向读者介绍遗传病流行学的主要内容、简史、方法学、近况和展望，以作读者入门之用，也可供从事这方面的工作者参考。

为方便读者阅读起见，对以后经常要用到的概念和基本定律先在第一章中作简要说明。

第一章 基本概念和基本定律

介绍本书以下几章经常要用到的几个遗传学术语的基本概念，包括家系和群体，遗传和环境，同源染色体和等位基因，基因频率和基因型频率；也介绍两个基本定律——哈代-温伯格平衡定律和赖特平衡定律。还简单地介绍流行病学的基本概念。

家系和群体 从单亲或双亲开始，按世代顺序将亲子间的遗传传递关系联结成一个层次分明的体系，称为家系，也可称为家谱或谱系。在家系中，配偶关系可用横线联结，配偶关系如与所探讨问题关系不大，亦可忽略不包括在内。一般用图来表示家系，称为家系图或家谱图或系谱图(图 1-1)。人类和医学遗传学常常用家系图来说明人类正常性状或疾病的遗传。它使用自己特有的一套符号系统，图1-2表明了该系

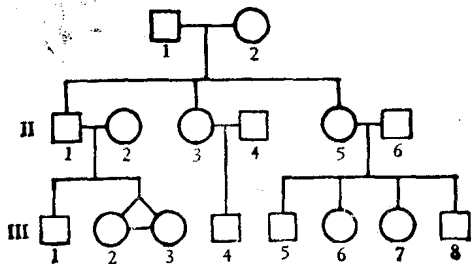


图1-1 家系图

统中诸符号的意义。以家系为单位，分析遗传性状的传递规律，称为家系分析，通过家系分析，可以初步断定性状或疾病的遗传方式。但是，家系分析有其局限性，因为一旦家系不大的话，由于概率关系，有些性状或疾病不一定在后代中出现。这样，有必要将家系合并起来考虑，就是说，可以从群体水平来分析遗传关系。

什么是群体呢？我们所指的群体是孟德尔群体，由一群家系组成。一群家系怎样才能组成群体呢？用杜布赞斯基 (Dobzhansky, 1955) 的话来说：“一个孟德尔群体，是一群能相互交配并繁殖后代的个体，它们享有一个共同的基因库”。人类象大多数高等动植物一样，是两性繁殖的物种，也同大多数高等动植物一样，是以群体形式聚居在一定的区域而与其它群体有着或多或少的隔离。在聚居区域，

彼此间可以相互交配并繁殖后代，因而形成了共同的基因库。后代实际上是基因库中基因的组合。在人类中，通常以家庭形式组成繁殖关系（当然，还有许多社会和法律的关系维持着家庭的稳定性），因此，人类群体常常是由一个个家

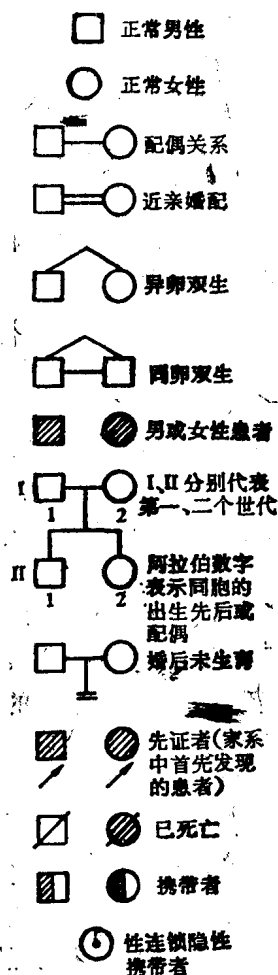


图1-2 家系图符号

庭所组成的。不同家庭间的男女可以相互婚配繁衍后代，从而享有了共同的基因库。从群体水平分析遗传现象，可以更全面地反映遗传性状的传递规律。

本书所谓的群体指的是遗传病流行病学这门新学科的群体，它比普遍遗传学教科书中所说的要广泛，包括一卵双生子直至不同种族（也称为人种）。

遗传和环境 所谓遗传，是指亲代通过繁殖，把遗传物质（遗传学中称为基因）传递给子代，使子代表现出同亲代相似的性状。如在MN型血型遗传中，两个亲代都是M血型，通过繁殖，各将M基因传给子代，使子代也出现M血型。但遗传现象并不如此简单，因为二倍体个体带有两个等位基因，它们之间还有显隐性现象。在下一章中我们将介绍各种不同的遗传方式。下面要谈的是环境的影响。

所谓环境，就是环绕在生物个体周围的各种有机和无机的因素。如生物要生存和繁殖，必须依靠空气和水等无机因子，也必须依靠其它可供食用的动植物。对某些遗传性状的表现来说，光有基因的传递还不够，还需要配合一定的环境条件。如蚕豆病，只在带有蚕豆病基因的人中，吃了蚕豆或接触蚕豆花粉后才表现该病。而正常人尽管也吃蚕豆，却不会出现这种疾病。再举一个例子说明环境的作用。在玉米叶绿体的遗传中，有一些品系表现出受两对基因控制的情况，出现三种表现型：绿色、黄绿色和白化。如把这些不同基因型的种子播种，再用黑罩子罩住，不让它们接触阳光，由此萌发长成的幼苗不管是哪一种基因型，都表现白化类型。一旦把罩子打开，让它们接触阳光，则那一种基因型就出现那一种表现型。可见，个体间的相似不一定表示它们是相同的基因型，也可能是环境对遗传的模拟。又如亲子或同胞间都患肺结核或其它传染病，亦已查明该类疾病的流行是病菌的

传播而不是基因的传递。因而我们不能简单地说亲子或同胞的相似就是遗传造成的，虽然亲子间或同胞间某些性状的相似可能是遗传造成的。因此，对具体问题必须作具体分析。

遗传病流行病学中所说的遗传，不仅指体质性状，而且包括精神性状或行为性状的传递，含义是很广的。

同源染色体和等位基因 同源染色体指两条内容一致的染色体，这里所谓的内容包括位于染色体上的诸基因和这些基因的排列顺序。正由于内容一致，所以它们在大小和形状上彼此也很相似。如在人类中有46条染色体，44条为常染色体，还有2条为性染色体。所谓性染色体，是指男女两性有别的两条染色体。以44条常染色体来说，可以配成22对，就是说，每条染色体都有一条同它大小和形状相似的染色体，因此有22对同源染色体。就性染色体来说，女性有两条X染色体，也是同源的，男性有一条X染色体和一条Y染色体，是不同源的。同源染色体一条来自父方，一条来自母方。当形成生殖细胞时，同源染色体要进行配对，有可能交换遗传物质，然后再分离和进入不同配子里，由此完成减数分裂。

等位基因指位于一对同源染色体上相同（等）位置的一对决定同一性状的基因。如在一对同源的1号染色体的相同位置上，一条载有Rh基因，另一条带有rh基因。在个体形成生殖细胞时，决定相对性状的等位基因要分离到不同的细胞中去，这是孟德尔分离律的细胞遗传学机制。如果在一个群体中，等位基因的种类不止两个，如ABO血型，它们有 I^A 、 I^B 和 i 三类基因，则称为复等位基因。当然，在一个二倍体个体中，只允许存在两个等位基因，因而群体中每个个体就只能表现下列四种血型的一种： A 型血（ $I^A I^A$ 或 $I^A i$ ）、 B 型血（ $I^B I^B$ 或 $I^B i$ ）、 AB 型血（ $I^A I^B$ ，这种情况称为共显性）和 O 型血（ ii ）。

基因频率和基因型频率 基因是遗传的单位，一个基因由一段特定顺序的DNA组成，能编码一段多肽链的称为**结构基因**，控制和调节结构基因产物合成速率的基因，称为**调节基因**。一定的基因严格地限制在一定染色体的一定座位（locus过去译为“位点”）上。对一个群体来说，如在某一特定座位上有等位基因，如MN血型中的M基因和N基因，则M和N基因在该群体中的比率，分别称为M基因和N基因的基因频率。有人于1935年检验了居住在香港的1,000余人的血液，发现该群体中M和N基因的基因频率分别为0.5753和0.4247。

基因型频率指群体中各种不同基因型个体的比率。有人发现，在香港人群中，M型血型的基因型频率为 $342/1,029 = 0.3324$ ，MN型血型为 $500/1,029 = 0.4859$ 和N型血型为 $187/1,029 = 0.1817$ 。

哈代-温伯格 (Hardy-Weinberg) 平衡定律 (简称哈代-温伯格定律) 对一个随机婚配的大群体来说（所谓大群体，包含的个体数不是以十计，而是以百计或千计的），若

只有两类等位基因A和a，其中A的基因频率为 p ，a的基因频率为 q （ $p+q=1$ ），那末，在没有突变（意为基因的性质从一代至另一代保持不变）、没有任何形式的自然选择（意为每一个体的子女数不受个体基因型的影响）和没有其他群体的迁入条件下，不管起始时群体中三种基因型的频率如何，基因频率代代相传不起变化，基因型频率也只需传一代，就保持不变了。设一个随机交配的大群体中，起始时三种基因型频率 $AA : 2Aa : aa = 0.64, 0.20$ 和 0.16 。那末，

该群体的基因频率 $A : a$ 为 0.74 和 0.26 （ $p = \frac{2AA + Aa}{2}$ 和 $q = \frac{2aa + Aa}{2}$ ），代代相传不起变化。而基因型频率一代后

却由原来的 $0.64 : 0.20 : 0.16$ 变为 $0.55 : 0.38 : 0.07$ （由第一代基因频率演算， AA 为 p^2 ， $2Aa$ 为 $2pq$ 和 aa 为 q^2 ）。再传下去基因型频率就一直保持 $0.55 : 0.38 : 0.07$ 而不再发生变化了。哈代-温伯格定律是群体遗传学中的基本定律。符合哈代-温伯格定律的群体，称为平衡群体。

赖特 (Wright) 平衡定律 (简称赖特定律) 哈代-温伯格定律适用于随机交配的大群体，事实上，随机交配不过是一种理想情况，群体中个体间在实际情况下总有着或多或少的亲缘关系，就是说，它们不是随机交配的。因此哈代-温伯格定律的适用性是有限的。设在实际群体中，相同配子的结合频率增加一个 ϵ ，即 AA 和 aa 的频率分别为 $p^2 + \epsilon$ 和 $q^2 + \epsilon$ ，虽然基因频率在平衡条件下依然为 p 和 q ，但是在传一代后基因型频率却不是 $p^2 : 2pq : q^2$ ，而是变成 $p^2 + Fpq$ ， $2pq - 2Fpq$ 和 $q^2 + Fpq$ （ F 为近交系数，指结合的配子间的相关， $F = \frac{\epsilon}{pq}$ ），再传下去始终是这些常数，只要 F 保持不变的话。有近亲繁殖的实际群体在没有突变、没有迁移和没有任何形式的自然选择条件下的平衡定律称为赖特平衡定律。符合赖特平衡定律的群体称为赖特平衡群体。很明显，哈代-温伯格定律是赖特定律的一个特例，就是说哈代-温伯格定律是 $F = 0$ 或 $\epsilon = 0$ 时的赖特定律。

流行病学及其有关概念 流行病学是在人群水平上，探讨、分析疾病（或与健康有关状况）的发生、分布、传播和最后命运有关的一系列因素的学科。具体来说，研究流行规律并提出可能的病因假说。开始，该学科描述疾病在人群中的分布，继而，描述传染病的流行规律并提出病因假说；最后进行实验和理论方面的探讨。目前流行病学的范围已大大扩展，把肿瘤和遗传病等非传染病的病种也包括进去。

媒介因子 (vector) 在传染病流行病学方面，指能从携带