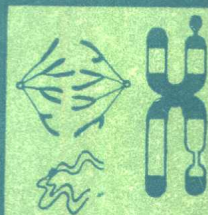


遗传病的产前诊断与优生

许由恩主编 韩安国副主编



上海科学技术出版社

遗传病的产前诊断与优生

许由恩 主 编
韩安国 副主编

上海科学技术出版社

1201/10

遗传病的产前诊断与优生

许由恩 主编 韩安国 副主编

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海新华印刷厂印刷

开本 850×1156 1/32 印张 15 字数 340,000

1985年9月第1版 1985年9月第1次印刷

印数 1—11,800

统一书号: 14119·1742 定价: 3.50元

前 言

控制人口增长、提高人口素质是我国的基本国策。少生与优生是互为影响密切相连的，少生有利优生，优生促进少生。所以，优生已是当前我国广大群众在实行计划生育中的迫切愿望。优生工作，包括从结婚、妊娠、胎儿出生到出生后这几个阶段，凡是能减少出生缺陷、有利于婴幼儿的身体与智力健康成长的许多方面的工作。其中关键问题是要减少出生缺陷。因为约占出生总数3%的这部分有遗传病或先天畸形的胎儿出生以后，多数得不到满意的矫治，或早死或病残终身，不但影响人口质量，还将给病儿的父母、家庭、社会带来许多失望、焦虑和负担。遗传病有什么特点？它是怎样在人群中传布的？怎样才能避免怀孕这种胎儿？怎样才能怀孕后尽早把有这种病的胎儿诊断出来以便及时中止妊娠避免其出生？这是当前广大医务工作者特别是妇产科、儿科、病理、检验、妇幼保健、计划生育工作者在实际工作中迫切需要解决的问题，也是医学教育工作者及医学生、科普、工会、妇联工作者日益关注的问题。这便是编写本书的出发点。结合当前我国的实际情况与需要，本书从理论到实用技术，简明地介绍医学遗传的基本知识、产前诊断的应用技术、优生工作的主要理论与内容，以供广大城乡具有中专文化程度的同志在开展优生工作中应用参考。

本书邀请了国内较早从事这方面研究并有丰富实践经验的知名学者专家参加编写：有哈尔滨医科大学生物医学教研室李璞、刘权章同志，中国科学院遗传研究所周宪庭、李锦霞同志，上海第一医学院生物医学教研室周焕庚同志，上海第一医学院妇产科医院陆湘云、陈如钧同志，上海第六人民医院医学遗传研究室吴文彦同志，复旦大学遗传研究所刘祖洞同志，湖南医学院医学遗传研究室

夏家辉、李麓芸同志，第二军医大学生物学教研室蒋左庶同志，第三军医大学组胚教研室计雪文同志。编者谨向以上各位同志及所在单位的大力支持表示感谢。并向广大读者对本书的批评指正表示感谢。

上海第一医学院生物教研室 许由恩
鞍钢铁东医院妇产科 韩安国

目 录

第 一 篇

第一章 遗传物质与遗传的基本规律	刘权章	1
第一节 遗传和变异是生命的特征		1
第二节 遗传物质及其作用		2
一、遗传物质是 DNA (有时是 RNA)		2
二、遗传信息的表达		6
三、基因的本质和作用		12
四、染色体是遗传物质的主要载体		13
第三节 细胞分裂与遗传物质向子细胞的传递		17
一、体细胞的有丝分裂		17
二、生殖细胞的减数分裂		19
第四节 遗传学的基本规律		23
一、分离律		23
二、自由组合律		29
三、连锁律与交换律		31
第二章 遗传病的基本概念	李 璞	36
第一节 单基因病		37
一、常染色体显性遗传(AD)		37
二、常染色体隐性遗传(AR)		43
三、性连锁遗传		46
第二节 多基因病		50
一、多基因遗传性状的特点		51
二、多基因性状的遗传特点		52
三、多基因病中易患性的分布与阈值		52
四、遗传度		53
五、多基因病复发风险的估计		55

第三节 染色体病	59
一、染色体数目异常	59
二、染色体结构畸变	62
三、染色体异常引起的综合征	64

第 二 篇

第三章 羊膜囊穿刺术及其应用	陆湘云 79
一、羊膜囊穿刺术应用的发展	80
二、目前用于那几种遗传病	81
三、适应证与禁忌证	83
四、注意事项	84
五、穿刺羊膜囊的危险性	86
第四章 羊水细胞培养与染色体制片	

技术 周宪庭 李锦霞 88

第一节 羊水和羊水细胞	88
一、羊水起源	88
二、羊水量及影响羊水量的因素	89
三、羊水细胞	92
四、羊水的化学组成	93
第二节 羊水细胞培养及染色体标本制作	96
一、羊水细胞培养	96
二、几种羊水细胞培养方法及制片技术	106
三、羊水细胞培养中存在的问题	109
第三节 染色体显带技术	113
一、荧光显带	113
二、G 显带	116
三、C 显带	119
四、染色体 R 带	122
五、染色体多态性	123
六、高分辨染色体的制备	126

第五章 人体正常与异常染色体的鉴别	周煥庚 130
-------------------------	---------

第一节 技术上的考虑	131
------------------	-----

一、技术的选择	131
二、适于分析的细胞	132
三、个别染色体的位置	133
第二节 核型和核型分析	133
一、镜下核型分析	134
二、显微相片核型分析	140
三、自动核型分析	141
第三节 人类正常染色体的鉴别	141
一、非显带染色体	142
二、显带染色体	145
三、Q 带染色体的识别	148
四、G 带染色体的识别	152
五、C 带染色体的识别	159
六、Q、G、R 和 C 带染色体特征之比较	161
七、高分辨染色体	162
第四节 嵌合现象	187
一、嵌合体的类型	187
二、嵌合体的标准	187
三、诊断嵌合体的复杂性	190
四、区别真假嵌合体的有效方法	191
第六章 性别预测	
——绒毛与羊水细胞的性染色质检	
查法.....韩安国 计雪文	194
第一节 性染色体、性畸形与性染色质	194
一、性染色体与性分化	194
二、两性畸形的分类	197
三、性染色质	197
第二节 性连锁遗传病与性别控制	205
一、性连锁遗传病	205
二、性别控制	205
第三节 绒毛用于早期产前诊断	211
一、绒毛	211
二、绒毛细胞 X、Y 染色质检查法	214

三、绒毛用于早期产前诊断的进展	237
第四节 羊水细胞性染色质检查法	240
一、羊水细胞涂片法	240
二、性染色质染色法	241
三、预测胎儿性别	243
第七章 羊水的生化检查 吴文彦	247
第一节 神经管缺陷的羊水生化检查	247
一、神经管缺陷的分类	247
二、中枢神经系统的发育和 NTD 的形成	247
三、NTD 的发病率	248
四、NTD 的病因	248
五、NTD 的复发率	248
六、NTD 的产前诊断	248
第二节 遗传性代谢病的羊水生化检查	255
一、羊水上清液生化测定法	255
二、羊水细胞培养生化测定法	255
三、产前能诊断的遗传性代谢病	258
第三节 血红蛋白病的羊水生化检查	262
一、Hb 的分子结构.....	262
二、异常 Hb.....	264
三、地中海贫血	265
四、血红蛋白病的产前诊断	270
第八章 先天性畸形产前诊断的其他方法 陈如钧	275
第一节 先天性畸形概述	275
第二节 产前诊断的其他方法	276
一、临床检查	277
二、超声检查	279
三、X 线检查	282
四、胎儿镜检查	286
第三节 终止妊娠的适应证和方法	291
一、引产术	291
二、钳刮术	292
三、剖腹取胎术	293

第 三 篇

第九章 优生与优生	许由思	294
一、优生概念的发展和演变		294
二、优生与计划生育		297
三、我国目前可行的一些优生措施		303
四、优生学是一门发展中的科学		312
五、目前优生工作面临的一些问题		315
第十章 近亲结婚与优生	刘祖洞	317
一、近亲结婚概况		317
二、亲缘系数		318
三、近婚系数		321
四、对X连锁基因的近婚系数		327
五、近亲结婚的平均水平		330
六、近亲结婚与隐性纯合体		331
七、近亲结婚对子女的影响		336
第十一章 遗传咨询与优生	李麓芸 夏家辉	337
一、遗传咨询的意义		337
二、遗传咨询的程序		338
三、遗传病的复发危险率		339
四、遗传商谈		348
五、注意事项		361
第十二章 妇幼保健与优生	蒋左彦	367
一、婚前检查		367
二、孕期卫生		372
三、幼儿保健与优生		380

附 录

一、中英文名词对照	388
二、培养基及其他试剂的配制	391

第一章 遗传物质与遗传的基本规律

第一节 遗传和变异是生命的特征

在日常生活中，常看到或听说：“这个孩儿眉清目秀，双眼皮，大眼睛，真象他妈妈，好象是一个模子印出来的”。这种亲代和子代之间的某些性状的相似，就叫遗传(heredity)。但是，亲代和子代之间，子代的兄弟姊妹之间，即使是一卵双生儿之间的各个个体，其特征也不会完全相同。亲代和子代之间存在的这种性状上的差异，即称变异(variation)。这些变异大多属于正常生理活动范围。如果变异扰乱了正常生理活动，即表现为病理现象，这就是遗传性疾病。如先天性代谢病及由染色体畸变所引起的染色体病等。

遗传和变异是生命的特征。从生物进化的角度来看，变异性是生物从低级到高级发展的条件，是进化的材料。因为只有通过变异性的逐渐积累和自然选择的作用，自然界才能从原始的单细胞生物发展成几百万种形形色色的各种物种，才能从猿发展成今天的人类。从进化过程中可以看出，遗传和变异是一对矛盾的统一体，并在一定条件下可以相互转化，即遗传性的改变就表现为变异性，而变异性的稳定和传代就变成遗传性。

现在存在的各物种都是长期与外界环境相互适应而保存下来的，所以在一定条件下其遗传性都具有相对的稳定性。这对维持该物种的代代绵延，使该物种的许多重要遗传性状包括一些本能(例如雏鸡孵出前先会用尖嘴啄破蛋壳，新生儿的嘴触到乳头就会主动吮吸奶汁等)可以稳定地传递，确保其子代在与亲代相似的环境

中可以正常地发育成长。所以,对每一物种的本身来说,维持遗传性相对稳定地传递是使各物种世代相继的必要条件。

第二节 遗传物质及其作用

一、遗传物质是 DNA (有时是 RNA)

构成各种生物的基本单位是细胞。细胞中与生命活动最有关系的物质有两类:核酸与蛋白质。现在已有大量确切的资料证明:核酸,特别是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,简称 DNA)是遗传的物质基础。但有一些病毒没有 DNA,而只有核糖核酸(ribonucleic acid,简称 RNA),它起着 DNA 类似的作用。DNA 是遗传物质的直接证据,可举以下两个事例来证明:

1. 肺炎球菌的转化试验:肺炎球菌有很多类型,其中有一类是无荚膜的粗糙型(形成的菌落表面呈小颗粒状,比较粗糙),没有毒性;有一类是有荚膜的光滑型(即形成的菌落表面是光滑的),有毒性。这些性状都是遗传的:即粗糙型细菌繁殖的后代是粗糙型,没有毒性;光滑型繁殖的后代是光滑型,有毒性。

但是,如果将有荚膜肺炎球菌的 DNA 提取出来,稀释后注入无荚膜肺炎球菌的培养基中,当此 DNA 被无荚膜球菌吸收后,这一部分无荚膜肺炎球菌就将转变成有荚膜的粗糙型。以后,由这类球菌繁殖的后代都将是粗糙型,这个过程就叫转化(transformation)。此外,实验还证明,转化能力的大小与 DNA 的含量成正比,而与其他物质无关。如果在注入 DNA 至培养基的同时,向培养基加入 DNA 酶,破坏 DNA 时,转化能力就完全消失。这就说明, DNA 是遗传物质。所以,一种细菌的 DNA 可以作为转化因素引起另一种细菌的遗传性状发生改变。

2. 噬菌体的感染与繁殖:噬菌体是细菌病毒,结构简单。寄生在大肠杆菌体内的噬菌体 T₂ 是由头、尾两部分构成,外壳由蛋白质构成,头部的中心含有 DNA。用放射性同位素 ³²P 标记噬菌体的 DNA,用放射性同位素 ³⁵S 标记噬菌体的蛋白质后,发现噬菌体感染细菌时,并不是整个身体都进入大肠杆菌的体内,而只是尾部贴在细菌的表面,并通过尾部把 DNA 注入大肠杆菌的体内,蛋白质的外壳则留在菌体外面。以后,进入大肠杆菌体内的 DNA,在细菌体内利用菌体内的物质进行复制,复制出噬菌体本身的 DNA,

并且合成噬菌体的蛋白质(外壳),结果形成许许多多的噬菌体。细菌解体后,新噬菌体被释放出来,可重复上述的感染和繁殖的过程。可见在噬菌体的感染和繁殖中起主要作用也是 DNA。

上述两个实验证明, DNA 是遗传物质。但,遗传物质是一种什么性质的物质?为什么有遗传作用?遗传物质所储存的并不是生物个体各种性状的“缩微胶片”,也不是生物个体各种结构的“样品仓库”。遗传物质所储存的是与生命活动、细胞的结构与功能最有关系的蛋白质的信息。所以,从本质上说,遗传物质是一种起信息作用的物质。DNA 不仅能携带和传递遗传信息,而且可通过控制各种特异性蛋白质的生物合成,来控制生物各种遗传性状的发育和形成。那么, DNA 是怎样来完成其储存、复制和传递遗传信息,并怎样通过控制蛋白质合成来控制遗传性状的发育呢?这需从核酸的结构和功能上来说明。

(一) 核酸的结构和功能

1. 核酸的组成成分:核酸是由许多(数十个至数百万个)核苷酸聚合而成。每个单核苷酸由磷酸、五碳糖(戊糖)和碱基三部分组成。五碳糖有两种:核糖和脱氧核糖。碱基有五种:腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)和尿嘧啶(U)。

五碳糖和碱基的化合物称为核苷(nucleoside),核苷和磷酸结合就成为核苷酸(nucleotide)。一个核酸分子是由许多核苷酸通过一个核苷酸的五碳糖和另一个核苷酸的磷酸聚合串联而成的长链。所以,核酸的分子又称多核苷酸,其排列方式如图 1-1。

生物体内的核酸分为两大类:核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)。两者的区别主要是 RNA 分子中的五碳糖是核糖, DNA 分子中的五碳糖是脱氧核糖。此外, DNA 分子中的碱基是腺嘌呤(A)、鸟嘌呤

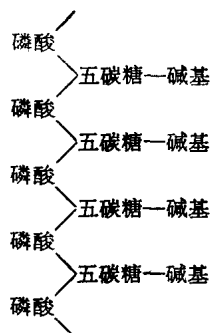


图 1-1 核酸分子的排列位置图解

(G)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T);而 RNA 的碱基是腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和尿嘧啶(U)(表 1-1)。

表 1-1 RNA 和 DNA 分子组成比较表

组成 类别	碱 基	五 碳 糖	磷 酸	分子结构
RNA	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G) 胞嘧啶(C) 尿嘧啶(U)	核 糖	磷 酸	单 链
DNA	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G) 胞嘧啶(C) 胸腺嘧啶(T)	脱氧核糖	磷 酸	双 螺旋

2. DNA 的分子结构: DNA 分子是由两条互相螺旋缠绕的多核苷酸长链组成。磷酸和脱氧核糖排列在每条链的外侧, 碱基在内侧。两对长链上的碱基相对, 并籍氢链相连结。碱基配对有一定的规律, 即严格按照“互补原则”相连结的: 腺嘌呤(A)总是与胸腺嘧啶(T)相连结(A·····T); 鸟嘌呤(G)总是与胞嘧啶(C)相连结(G·····C)。故 DNA 分子的碱基配对有 A·····T、G·····C、T·····A、C·····G 四种(图 1-2)。

DNA 分子中两条多核苷酸链以右手螺旋的方式围绕着一根中心轴盘旋, 但两股链的走向相反, 即一股链中的磷酸二脂键是

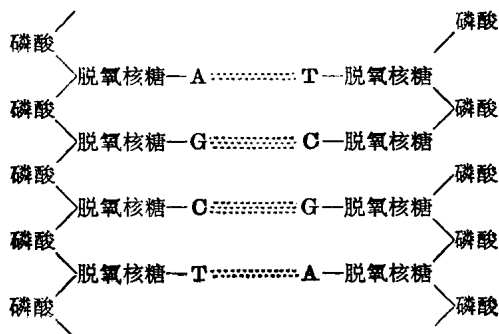


图 1-2 DNA 分子结构的一小段示意图

3'→5' 走向,而另一股则为 5'→3' 走向,结果形成逆平行状态的双螺旋(图 1-3)。

一个 DNA 分子的碱基数目很多,一般在数千个以上,多的可达数十万个。如果一个 DNA 分子以 100 对碱基来计算,这 100 对碱基对这个分子上的可能排列方式就在 4^{100} 以上。所以,生物体内的 DNA 分子是多种多样的。现已证明,DNA 分子中不同的碱基对排列顺序就蕴藏着不同的遗传信息,它们通过 RNA 指导特异蛋白质的合成,从而控制遗传性状的表现,即遗传信息的表达过程。因此,可以说 DNA 是“遗传信息的载体”。一个 DNA 分子上某一部分结构的改变,就意味着遗传信息的改变。

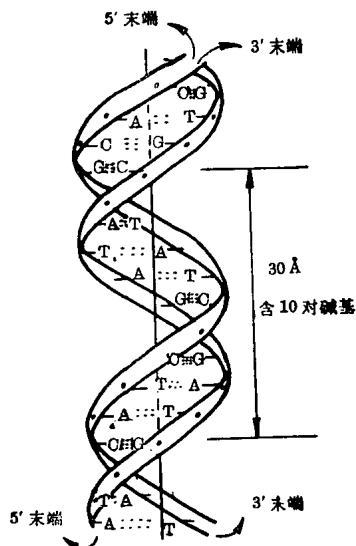


图 1-3 DNA 分子双螺旋结构模型 P-磷酸 S-脱氧核糖

3. RNA 的分子结构和种类: RNA 的基本组成单位也是核苷酸,但其五碳糖不是脱氧核糖而是核糖,碱基中除有 A、G、C 外,没有 T 而有 U,此外, RNA 分子基本是由多核苷酸单链构成(图 1-4)。

在生活细胞内的 RNA 主要有三类:

(1) 核蛋白体 RNA(rRNA):它是细胞中含量最多的一种,约占细胞中 RNA 总量的 75~80%。它的主要生物学功能是以核蛋白体的形式作为蛋白质生物合成的场所。rRNA 就象工厂中的自动化装配合,能使氨基酸互相连接成多肽,所

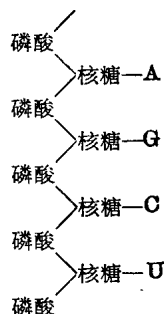


图 1-4 RNA 分子结构示意图

以,人们称之为装配蛋白质的机器。

(2) 信使 RNA(mRNA): mRNA 的生物学功能是从细胞核内 DNA 分子上转录出遗传信息,带到细胞质的核蛋白体上,作为进行蛋白质合成的样板。因其主要作用是传递遗传信息,故称信使 RNA。

(3) 转运 RNA(tRNA): tRNA 的生物学功能主要是在蛋白质生物合成中,起着氨基酸的运输者和 mRNA 上三联体密码的识别者的作用,有选择地运输各类氨基酸至核蛋白体上供蛋白质合成用。

(二) DNA 的复制

作为遗传信息载体的 DNA 的重要功能之一,是在细胞有丝分裂时,DNA 可以自我复制,使 DNA 含量增加一倍。因此,经有丝分裂形成的子细胞,其 DNA 含量与碱基排列顺序都与母细胞相似。这样,遗传物质就由母细胞传递到子细胞,遗传就可以相对稳定的传递下去。

DNA 复制是在细胞增殖周期的 DNA 合成期(S期)进行的。其复制过程如下:① DNA 双螺旋链中的氢链脱开,两条多核苷酸链彼此分离;②每一多核苷酸链都以自身为样板,即折开的多核苷酸链内侧的每一碱基,按照碱基互补原理,各自和核质中互补的核苷酸连结,即 T—A, G—C 连结形成新链;③新链与作为复制样板的原有多核苷酸链(旧链)形成新的螺旋。然后,在 DNA 聚合酶的催化下,一个 DNA 分子就复制成两个结构上完全相同的 DNA 分子。这就保证了遗传信息能稳定地传递下去。这种复制是以原来 DNA 链中的一条链为基础进行的,所以叫做“半保留”复制(图 1-5)。

二、遗传信息的表达

(一) 遗传信息的转录

细胞中遗传信息表达的第一步是转录(transcription),即将 DNA 分子上的遗传信息传递到 RNA 的过程。转录时, DNA 分子中只有一条链起模板作用,此链称信息链(messenger strand)。

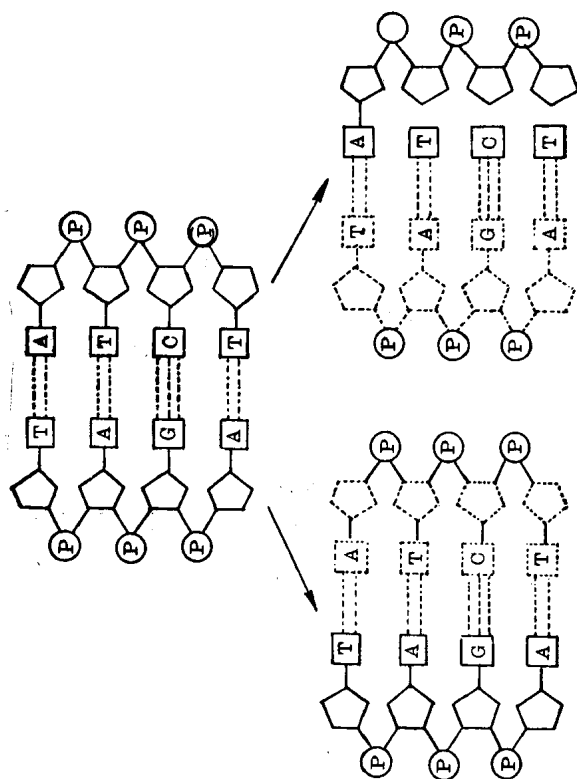
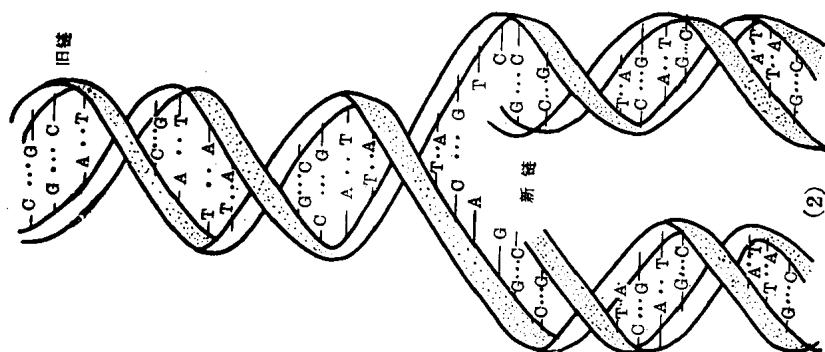


图 1-5 DNA “半保留”复制示意图