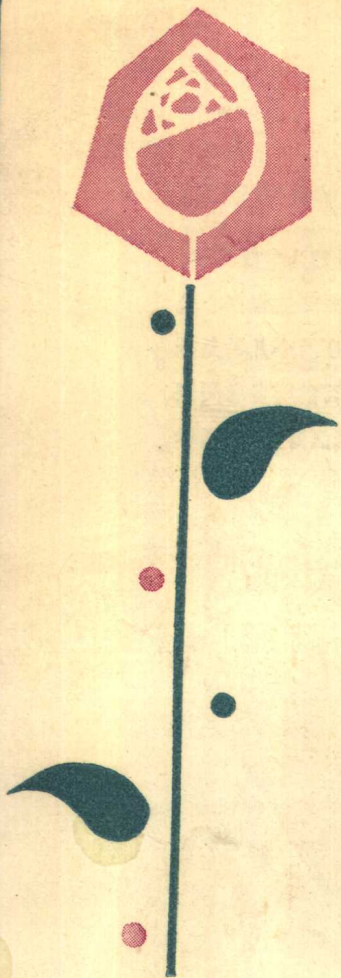
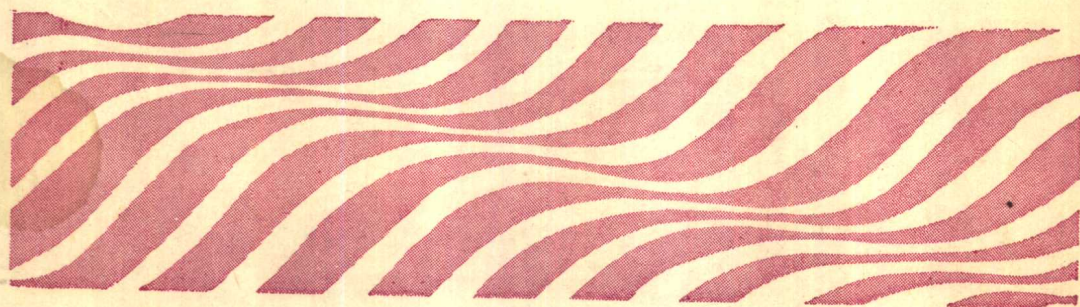




儿科进展

上海第一医学院儿科医院编



上海科学技术文献出版社

ER KE JIN ZHAN

儿 科 进 展

上海第一医学院儿科医院 编

上海科学技术文献出版社出版
(上海高安路六弄一号)

新华书店上海发行所发行
浙江洛舍印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15.25 字数 380,000

1981年7月第1版 1981年7月第1次印刷

印数: 1—7,100

书号: 14192·12 定价: 1.90 元

《科技新书目》4-252

内 容 简 介

本书收集儿科常遇临床课题的论文共 21 篇, 其中 14 篇为文献综述, 7 篇为译文。主要内容有儿科临床的遗传探讨, 围产期的循环生理和心脏疾病, 新生儿外科急症诊断和处理, 小儿癫痫的诊断和治疗及小儿的免疫发育与抗感染等篇, 内容大多取自国外书刊杂志, 尽量将目前对各有关课题的观点和进展向读者作系统的介绍。可供我国儿科临床医师, 高等医学院校师生和其他有关人员参考和借鉴。

本书主编: 杨思源

2015/10

R72
SYF

64372

目 录

综 述

儿科临床的遗传探讨	(1)
围产期的循环生理和心脏疾病	(23)
新生儿外科急症的诊断和处理	(38)
传染性单核细胞增多症	(53)
葡萄球菌感染	(57)
肺动脉高压	(63)
婴幼儿溶血性贫血	(68)
有关新生儿黄疸的若干问题	(78)
风疹病毒感染的临床意义和主动免疫	(87)
肌酸磷酸激酶及其同功酶的临床应用	(93)
抗利尿激素分泌失宜	(98)
小儿癫痫的诊断和治疗	(104)
病毒性心肌炎和心内膜弹力纤维增生症	(124)
婴儿猝死综合征	(135)

译 文

小儿的免疫发育与抗感染	(140)
儿童慢性肾小球肾炎	(161)
毛细支气管炎	(174)
消化道的结构与功能	(177)
哮喘	(189)
小儿肺炎	(199)
抗菌素的儿科临床应用	(219)

儿科临床的遗传探讨

一、引言

随着医学遗传学的迅速发展,以及资料的累积,增进了人们对遗传在生长发育和致病关系方面的了解,发现个体差异和许多疾病与遗传有关。尤其在一些传染性和感染性疾病得到逐步控制之后,遗传性疾病的发病率就相对上升。据报道,英国 1960~1966 年间儿科住院病人死因分析,死于与遗传有关的疾病占 42%^[1]。美国 1970 年报道小儿住院病人中,遗传性疾病占 21%^[2]。日本小于 1 岁的婴儿死因中,遗传性疾病占第一位^[3]。国内有人曾分析北京市 1974~1976 年 15 岁以下儿童的主要死亡原因,与遗传有关的疾病占总死亡数的 30% 以上^[4]。上海第一医学院儿科医院 1963 年和 1978 年相隔 15 年的二个年份住院病种的比较分析,与遗传有关的疾病 1963 年为 9.44%, 1978 年上升到 16.51% ($P < 0.05$)^[5]。因之,不论从疾病的相对发病率或儿童的死因分析,都充分说明医学遗传学在现代医学上的重要性。虽然就某一种遗传病来说,发病率是很低的,大多数的基因频率不超过 1:10,000;但就与遗传有关的疾病而言,总数就可观了。根据 1975 年报道,单基因遗传病就已增至 2336 种之多。故对小儿遗传病诊断与防治的研究已成为一个迫切的课题。

二、遗传病的定义

对于遗传病,要有正确的理解,必须分清先天性、家族性和遗传性疾病的区别。先天性疾病是指婴儿在出生时就已经呈现的疾病。有些先天性疾病是遗传的,例如色盲、白化病、多指(趾)和先天愚型等;但有些先天性疾病并不是遗传性疾病,例如当母亲在早孕时患风疹或疱疹等病毒感染而引起胎儿心脏病、白内障、耳聋等缺陷,或胎儿在母体内经受大剂量 X 线照射,或有缺氧、维生素缺乏、某些药物的影响等环境因素的作用,也会引起胎儿发育障碍。这些虽然都是先天的,但不是由于父母双方生殖细胞中的遗传物质所决定的。所以,先天性疾病并不完全都是遗传性疾病。另一方面,遗传性疾病并非都在婴儿出生时就表现出来,有些往往要到一定年龄或在一定条件下才表现出症状,例如肝豆状核变性,常在较大儿童或青年时期才发病,遗传性小脑共济失调,要到 40 岁左右才表现出症状。苯丙酮尿症是在婴儿进食含苯丙氨酸丰富的食品后才出现症状。所以,遗传性疾病可以在婴儿出生时就表现出来,也可以到一定年龄或感受到一定外界因素后而出现症状。它们的发病需要一定的遗传物质基础,即染色体,这类物质可通过生殖细胞按一定方式传递到后代。所以,由亲代传递给后代的是经畸变或突变的遗传物质,是某种疾病发病的物质基础,而不是现有的疾病。异常的遗传物质影响了胚胎的正常生长发育过程,从而导致病理变化的出现。此外家族性疾病是指某些疾病在家族内反复出现,当然可以是遗传病,但也不一定是,例如结核病,由

于长期接触,慢性感染,在一家内往往可见数人患病。故不应当把有家族史的疾病与遗传病等同起来。

遗传性疾病的临床表现,一般常具有以下特点:

1. 一般都有明显的家族史,并在家族世代中按一定的规律传递和发病,偶而有散发病例,是由遗传物质突变的结果。
2. 遗传病在有亲缘关系的个体中和近亲婚配的子代中发病率要高于一般群体。
3. 染色体病多数是散发的,并往往具有多重性先天性缺陷与智力障碍。
4. 单卵双生比异卵双生有较高的发病一致性。
5. 疾病表现在人种和性别上,有一定的倾向性。

三、人类染色体的形态结构和正常核型

1. 人类染色体的形态结构

遗传的物质基础就是细胞核内的染色体。染色体只有在细胞有丝分裂时才能察见。人类细胞分裂中期的染色体,是由一对在着丝点处相连的姊妹染色单体组成。根据着丝点的位置,可把染色体分为中部着丝点、近中部着丝点和近端着丝点染色体,后二者由于着丝点不在正中,而将染色体分成长短不同的二部分,分别称为长臂(以 q 表示)和短臂(以 p 表示)(图1)。某些染色体的长臂上有次缢痕,它是染色体上着色浅淡的区域。某些染色体的短臂末端连一小球,称随体。在染色体的每一游离端有端粒,具有端粒的染色体游离端,不能与其他染色体或染色体断片相接。但如果染色体断裂失去具有端粒的一端,则能与其他断裂的染色体相连,而形成一个异常染色体。

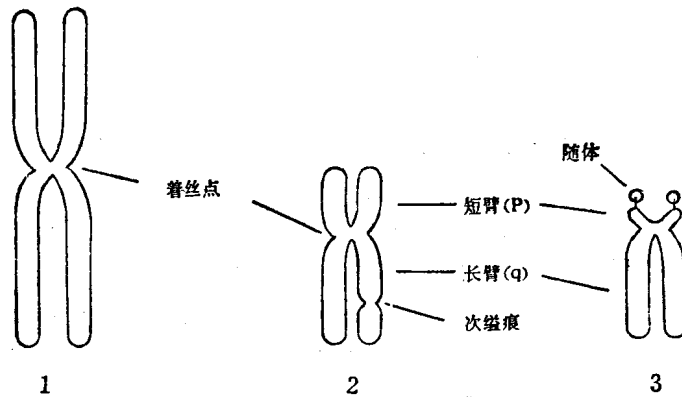


图 1

2. 人类染色体的正常核型

人类正常体细胞中的染色体有46条,即23对,其中22对为常染色体,一对为性染色体,在女性为XX,男性为XY。根据染色体的形态、长度、着丝点位置、长短臂的比例和随体的有无,按照1960年Denver会议命名,将22对常染色体顺序排列编为1~22号,归纳为7群,即A群(1~3号染色体);B(4~5);C(6~12);D(13~15);E(16~18);F(19~20);G(21~22),而把性染色体X和Y分别编入C群和G群(图2)。人体细胞最长的染色体约为最短染色体的五倍。此种成对染色体的细胞在生物学上称为二倍体($2n$)(Diploid)。成

对染色体是一条来自父亲和一条来自母亲的相应染色体的配对, 又称同源染色体, 它们在外形和显带染色上全是等同的。在体细胞丝状分裂时, 染色体通过自身复制而后平均分配到二个子细胞, 使子细胞获得与母细胞完全相同的染色体($2n$)。但在生殖母细胞成熟分裂形成配子时, 同源染色体相互分离, 各自进入一个子细胞, 非同源染色体则随机分配, 所以, 精子或卵各有母细胞染色体数的一半, 即 23 条(n)。精子和卵结合成受精卵, 则又使染色体恢复到 46 条($2n$)。

3. 性染色体与性别鉴定

细胞间期时, 染色体在核内分散, 形成细致的网状结构, 称染色质。女性性染色体 XX, 其中一条因失活而发生异固缩, 形成女性体细胞核中 X 小体(图 3), 或称 Barr 小体, 其直径约为 $1\sim 1.5$ 微米, 常呈平凸形或三角形, 紧贴在核膜内侧, 有时呈圆盘状似核膜增厚, 或游离于核内。X 小体在正常女性体细胞核中的阳性率约为 $20\sim 60\%$, 正常男性则小于 $1\sim 2\%$, 这是由于其他染色体偶而形成浓染小体之故, 如果细胞内有几个 X 染色体, 因只有一个 X 染色体是活动的, 其余 X 染色体都是失活的, 所以 X 小体的数目常为 X 染色体数减一。性染色体 Y 在男性体细胞核经荧光染色后, 显示荧光较强, 称 Y 小体(图 4)。其直径为 $0.25\sim 0.3$ 微米, 位于细胞核的边缘或游离于核内, 一般认为是 Y 染色体长臂的远端形成。正常男性口腔粘膜上皮细胞内, Y 小体的出现率, 为 $25\sim 50\%$, 而女性细胞核内则不见类似的荧光小体。所以, X 小体和 Y 小体的检查, 可以用来鉴定性别。

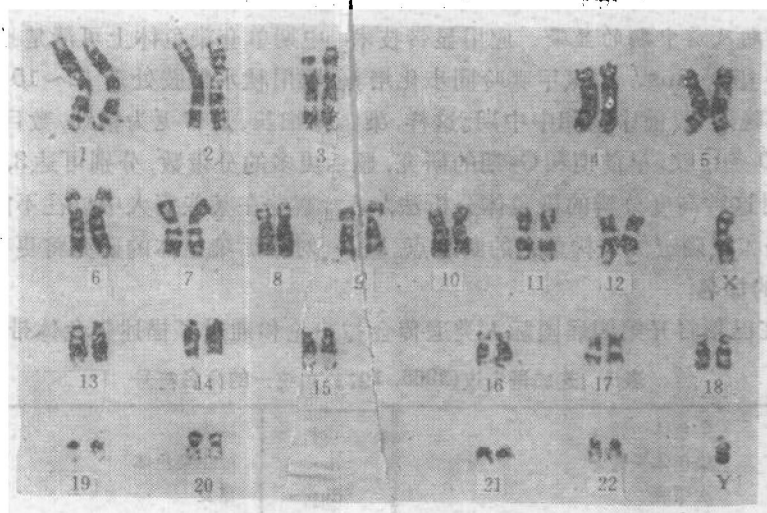


图 2

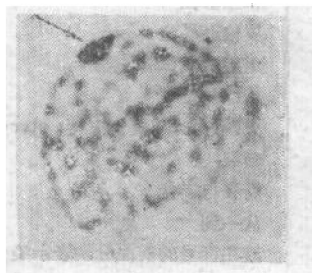


图 3

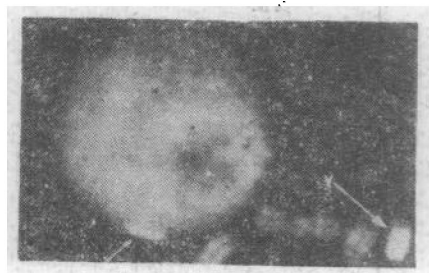


图 4

四、染色体的显带技术

因每一群染色体的某几对之间,形态较难区分,不能满足深入研究的需要,因此,在七十年代初产生了多种染色体显带技术,如Q带、G带等。显带技术的应用,不仅可以逐一识别正常染色体,并且可以逐一识别许多不正常染色体的构成部分,为细胞遗传学的研究开拓了一条更为宽广的道路,使过去一些无法研究的课题成为可能。

1. 各种显带技术

(1) Q带 1970年 Carpersson 等^[6]用氮芥噻吡因使染色体着色,在荧光显微镜下,每条染色体均呈现特定顺序、明暗相同的带纹,称Q带。Y染色体的末端发出特别强的荧光,所以,该技术也适合于鉴别间期细胞核中的Y小体。

(2) G带 1971年 Pardue 首先报道,当染色体经胰酶处理后再经 Giemsa 染料染色,可使染色体呈现出与Q带相对应的条纹,称G带。

(3) R带 即反带,通过染色所产生的带型与Q带和G带相反。

(4) C带 对染色体的异染色质区有特殊着色性。主要见于染色体的着丝点,1, 9, 16号染色体的次缢痕和Y染色体长臂的远端1/2处。

(5) T带 使染色体的末端部分着色较强,称端带,用来研究末端区的结构异常。

(6) N带 专门对D群和G群染色体的核仁组织区着色。

(7) 晚前期及前中期的显带 应用显带技术,中期单套染色体上可清楚地观察到320条带纹。1976年 Yunis^[7]用氨甲喋呤同步化培养,再用秋水酰胺处理12~15分钟,使细胞处于丝状分裂晚前期、前中期和中中期。这样,染色体细长,显带更为精细,数目增多,单套染色体可有1250条带纹。早前期和G₂期的研究,显示更多的分带数,分别可达3,000~10,000条带纹。采用这种高度分辨的染色体分析法,就能察觉在某些病人中以往不能发现的更小的染色体缺陷和正确定位结构重组的断裂点。因之,对今后染色体的研究将更有效。

2. 显带的命名:

1971年在巴黎召开第四届国际人类遗传会议讨论和通过了描述染色体带型的统一命名

表1 芝加哥会议(1966, 1971)所统一的命名符号

p	染色体短臂	del	缺失
q	染色体长臂	der	衍生染色体
h	次缢痕	dup	重复
i	等臂染色体	ins	插入
r	环形染色体	inv. ins	反向插入
t	易位	rec	相互易位
inv	倒位	Rob	罗伯逊易位
mar	标记染色体	rec	重组染色体
mat	来自母亲	tan	连续易位
pat	来自父亲	ter	末端(pter=短臂末端; qter=长臂末端)
ace	无着丝点断片着丝点	:	断裂
		::	断裂与连接
dic	双着丝点染色体	→	从一到
tri	三着丝点染色体	+, -	放在符号的前面分别表示染色体成条增多、或丢失,后面表示长度的增长或减少
end	内复制		

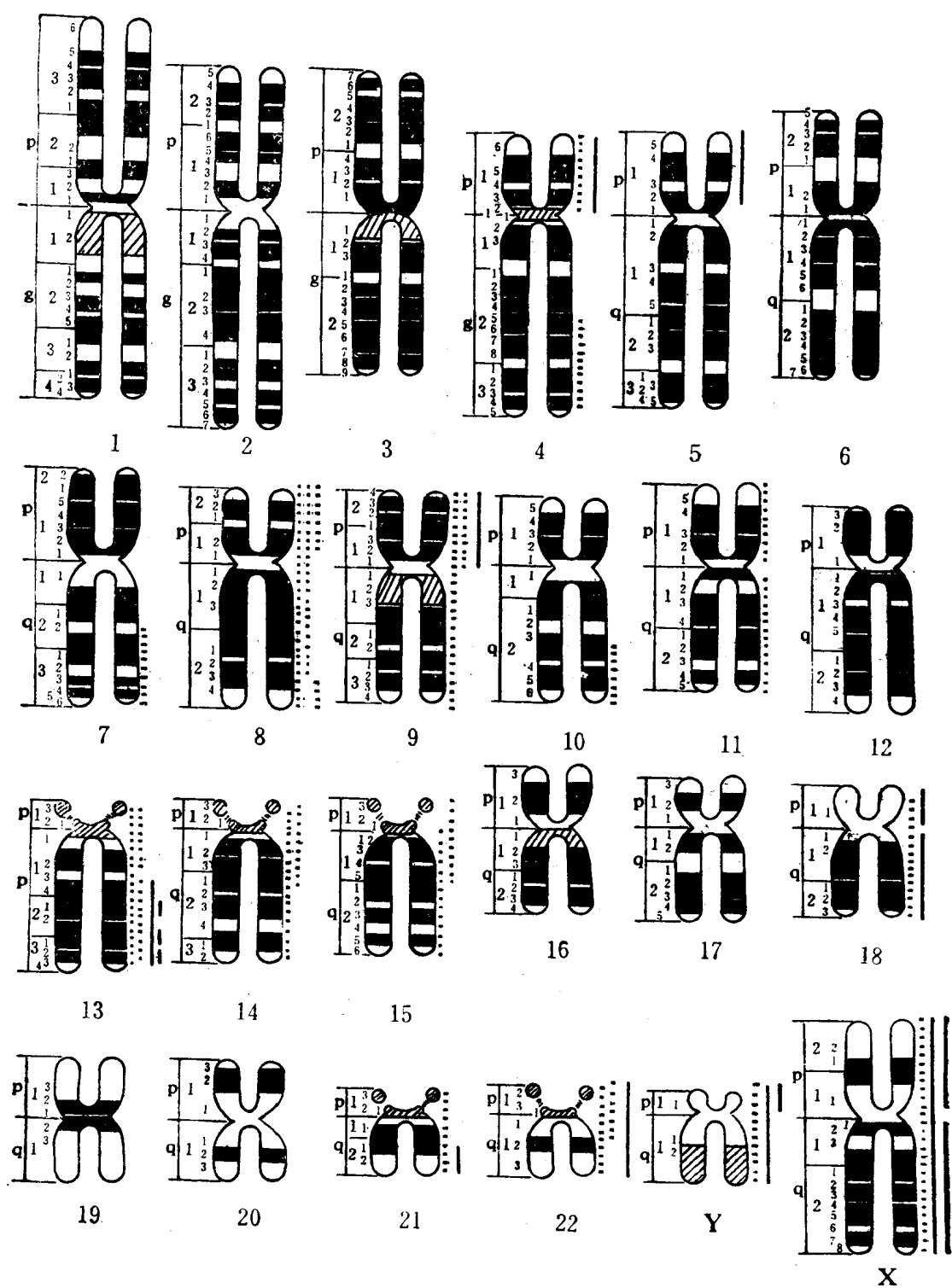


图 5

名体制和符号(表1)。每条染色体都是由一系列连续的、染色体深浅不一的带纹所组成。利用着丝点和某些特别显著的带纹作为界标,将染色体的长臂(q)和短臂(p)分成数区,区和带都是从着丝点向端沿伸,以数字连续编号(图5),例如 $1q^{31}$,即1号染色体长臂3区1带。如描述亚带,即在原先带的后面加小数点,再以数字表示亚带,例如 $1q^{31.1}$ 。

五、染色体异常与疾病

1. 染色体异常的类型

染色体通常是稳定的,但在某些因素的诱发下,也会发生改变,在显微镜下能察见的,称染色体畸变。根据畸变的性质,可分为三种类型:

(1) 染色体形态结构的异常 由于某种原因引起染色体断裂,断裂后如果仍在断裂处愈合,就不发生变异,如果断裂后发生重组,就形成染色体的各种结构异常。临床上常见的染色体结构异常,有缺失、倒位、重复、易位、环形染色体和等臂染色体的形成等。

(2) 染色体数目的异常 正常人体细胞的染色体有46条($2n$)。如果染色体数目起了整倍的变化,成为 $3n$ 、 $4n$ 、 $5n$,就称三倍体、四倍体、五倍体。通常称做多倍体。可见于恶性细胞,偶见于严重的多发性畸形。多倍体的发生主要由于染色体已经复制而细胞质不分裂的结果,也可能由于未减数的生殖细胞($2n$)和单倍体(n)的配子结合受精而发育成为三倍体。如果染色体数目增减一条或几条,称非整倍体,少于46条者,称亚二倍体,例如先天性卵巢发育不全($45, XO$)。多于46条者,称超二倍体,例如先天愚型($47, 21-三体$)。非整倍体的产生是由于生殖细胞成熟分裂时部分染色体发生不分离性畸变所致。

(3) 嵌合体 当一个人的一种或多种组织内,细胞染色体的核型呈现不同时,称嵌合体。例如某些性畸形中染色体核型为 $45, XO/46, XX$,这主要由于受精卵早期卵裂时或胚胎早期分裂过程中发生染色体畸变所致。又如某些真两性畸形中,染色体核型为 $46, XX/46, XY$ 嵌合,有人认为系异卵双胞胎孪生嵌合的结果。

2. 染色体异常性疾病的发生率

染色体异常的病例,约占遗传性疾病总数的3%。自发流产中50%为染色体异常;染

表2 母龄与生育先天愚型儿的关系

母龄(岁)	生育先天愚型儿的概率
25~29	1/1350
30~34	1/800
35~39	1/260
40~44	1/100
>45	1/50

色体畸变在死产中约为8%;在新生儿死亡中约占6%;在活产婴儿中约为6.6‰^[8]。这些病例中约50%是起因于多得了染色体或丢失了染色体,一般都是散发的^[9],并已证明,这些缺陷中的某些疾病与父母年龄有关。例如先天愚型(表2),母亲年龄大于45岁比小于30岁生育患儿的概率要大27倍。而且认为,如果年龄大于35岁的妇女不再生育,明显的

的染色体异常儿就可降低1/3。当然,这并不意味着父亲不重要,通过近代的研究,指出部分是发生在父亲方面。又如先天愚型的额外染色体,1/5病例的染色体不分离性畸变发生在父亲。此外还有50%病例是由于部分三体或部分单体,它们之中许多是家族性的,可由父母遗传,例如平衡易位的亲体可以将易位染色体传递给子代,从而生育染色体不平衡的患儿。在正常人群中平衡易位的发生率为1.9‰,不平衡易位为0.5‰^[8],后者通常引起严重疾患,很少遗传下去。临床发现存活病例中,部分三体患者比部分单体病人要多,故认为缺

失比重复更易导致死亡。

若干染色体异常在新生儿中的发病率列举于下^[10]：

21-三体综合征	1:660
18-三体综合征	1:3500
13-三体综合征	1:7000
X 单体综合征	1:5000(1:3500 ♀)
XXY 综合征	1:1000(1:500 ♂)
XXX 综合征	1:1000(1:500 ♀)
XYY 综合征	1:1500(1:750 ♂)

3. 常染色体异常性疾病

常染色体异常,因包括很多基因的突变,而造成多种生化代谢障碍,患者往往表现出多发性缺陷与智力低下。以往应用常规染色,曾确认 12 种典型综合征,随着显带技术的应用,现已认识到 30 多种由部分三体或缺失所致的新的染色体综合征(图 5),并在多数情况下已能证实先前未能肯定的畸变。兹将一些常染色体异常性临床综合征扼要列于表 3。通过临床病例的染色体研究,还能看出,染色体各段增减的临床意义是各不相同的,增减的长短也影响到临床表现,即各种症状是否出现及其表现程度如何,是由染色体改变所涉及的部位和长短决定的(表 4)^[9]。这样有助于了解常染色体综合征的病理生理,并且可以绘制出染色体的表型定位图。但必须说明,临床上某些症状可由不同的染色体异常所引起,例如发育迟缓,智力低下,见于绝大多数染色体异常患者,表明这些症状可能与许多染色体有关,是由于许多基因的综合作用所致,而并非为特异性表现,所以,临床诊断的主要标准往往是综合所有表型资料,始能正确诊断。

4. 性染色体异常性综合征

性腺的分化与发育决定于性染色体,性染色体为 XX 者,体内有卵巢,生殖器及外貌呈女性,即正常女性的发育需要 2 条 X 染色体的全部基因, X 染色体部分缺失或畸变时,卵巢出现功能不全;如只有一条 X 染色体,则性腺发育不良,呈条索状,既非卵巢,亦非睾丸。而性染色体为 XY 者,体内有睾丸,生殖器及外貌呈男性,表明正常男性的发育需要 Y 染色体。决定睾丸发育的基因位于 Y 的短臂,靠近着丝点处,该基因可以产生某种物质抑制可能位于 X 染色体上的睾丸抑制基因,从而促使睾丸发育^[11]。已知常染色体异常能影响性腺及其功能,但性染色体异常与性腺分化发育及生殖系统异常关系更为密切。兹将一些比较常见的性染色体异常性综合征列于下表(表 5)。

通过临床病例分析,阐明正常女性,性染色体为 46, XX, 男性为 46, XY。不足或多于 2 条性染色体就可能出现症状,现概括如下:

(1) 个体为 XY 者,如 Y 短臂缺损,则睾丸不发育,如 Y 长臂缺损,则有性腺发育不全症的体型。

(2) 个体为 XX 者,其中一条短臂或长臂有缺损,则有性腺发育不全症的某些症状,如闭经等。

(3) 个体只有一条 X 即 45, XO, 患者呈性腺发育不全症,身体矮小。

(4) 完全没有 X 仅有一条 Y 者,不能存活。

(5) 个体在 XY 的基础上,增加一条或几条 Y 染色体,患者身材较高,睾丸较小,性格

表3 一些常染色体异常性临床综合征

病名	常染色体畸变	染色体数	临床表现
先天愚型 (21-三体综合征)	21-三体	47	特殊面容,外眼角上翘,二眼距宽,虹膜发育差,白内障,平鼻梁,口半张,弄舌,流涎,通贯手,掌纹的轴三射(atd)角增大,常并发先天性心脏病,隐睾,内外生殖器发育不良,智力低下
	21/D 易位	46	
	21/G 易位	46	
	21 等臂染色体	46	
	21-三体/正常	47/46	
13-三体综合征	13-三体	47	智力障碍,小头,小眼,唇裂或腭裂,耳壳畸形,位置低,多指(趾)畸形,先天性心脏病,肾异常,内外生殖器畸形,隐睾,血管瘤,手掌掌纹的轴三射(atd)角增大
	D/D 易位型	46	
	13-三体/正常		
18-三体综合征	18-三体	47	长头,枕部突出耳,壳位置低,并畸形,小下颌,眼距宽,兔唇,腭裂,乳头距宽,脐疝,腹股沟疝,手指弯曲,内翻足,先天性心脏病,马蹄形肾,回肠憩室,隐睾,智力迟缓,小骨盆,中枢神经系统异常,肌张力亢进
	D/E, B/E, G/E 易位型	46	
	81-三体/正常	47/46	
22-三体综合征	22-三体	47	眼距宽,眼裂外眦斜向下,斜视,虹膜缺损,耳壳畸形,肛门闭锁,先天性髋关节脱臼,肾畸形
9号-三体综合征	9-三体	47	小头,眼脸小,突鼻,高腭弓,耳壳位置低,阴茎小,隐睾,指长而曲,髋关节脱臼,先天性心脏病
8号-三体综合征	8-三体	47	智力迟钝,头颅畸形,斜视,高腭弓,耳壳位低并畸形,小下颌,小骨盆,椎骨,肋骨畸形,大小关节功能受限制
4号染色体,短臂缺失综合征	4p ⁻	46	智力障碍,头部正中腺有皮肤和头骨缺损,眉部突出,唇裂,腭裂,虹膜缺损,斜视,隐睾,尿道下裂,先天性心脏病
5号短臂缺失综合征	5p ⁻	46	小头,小下颌,圆月脸,耳位低,二眼外眦下斜,内眦赘皮,眼距宽,哭声似猫叫,智力低下
13-长臂缺失综合征	13q ⁻	46	小头,三角形,耳壳大,位置低,眼距宽,小眼,虹膜缺损,小颌,尿道下裂,隐睾,先天性心脏病,易患视网膜胚胎细胞瘤
18p ⁻ 综合征	18p ⁻	46	小头,眼距宽,平鼻梁,小下颌,颈短,耳壳大,位置低,胸廓短,漏斗状,乳距宽,指短,并指(趾)畸形,智力低下
18q ⁻ 综合征	18q ⁻	46	身体和智力发育迟缓,小头,短头,斜头,面中央凹陷,口角下垂,眼距宽,眼球震颤,斜视,眼底异常,外耳道缺乏或狭窄,乳距宽,先天性心脏病,隐睾,阴茎小,女性多为小阴唇和阴蒂发育不良或缺乏
21q ⁻ 综合征 (逆向先天愚型综合征)	21q ⁻	46	身体和智力发育迟缓,小头,高鼻梁,二眼外眦下斜,大耳壳,位置低,小下颌,肌张力增强,指(趾)甲发育不全,脊柱肋骨畸形
22q ⁻ 综合征	22q ⁻	46	严重智力障碍,第五指永久性弯曲,并指(趾),眼脸下垂,内眦赘皮,耳位低,肌张力减低
1q ⁺ 综合征	1q ⁺	46	高鼻梁,小下颌,指长而尖细,先天性心脏病,有的胸腺不发育
1(r)综合征	1r	46	小头,侏儒,肌肉不发达,四肢细长,智力发育迟缓
4p ⁺ 综合征	4p ⁺	46	智体发育迟缓,小头,眉间突出,颌突出,圆鼻,大舌,耳位低,乳距宽,椎骨、骨盆、肋骨发育不良,指纹多为螺旋纹,atd角增大
4q ⁺ 综合征	4q ⁺	46	智力低下,肌张力过弱,凶门早闭,隐睾,肾异常

(续表)

病 名	常染色体畸变	染色体数	临 床 表 现
7q ⁺ 综合征	7q ⁺	46	智力低下, 卷毛, 宽囟门, 眼睑小, 眼距宽, 小鼻, 腭裂, 大舌, 小下颌, 耳壳位置低、畸形
8p ⁺ 综合征	8p ⁺	46	手小, 指短, 趾甲发育不良
8q ⁺ 综合征	8q ⁺	46	面貌异常, 身材细长, 骨和关节异常
9p ⁺ 综合征	9p ⁺	46	智力低, 小头, 短头, 平额, 眼球陷没, 短上唇, 手指发育不良
9p ⁻ 综合征	9p ⁻	46	智力低下, 肌张力增强, 三角形头, 额隆突, 鼻梁平而宽, 上唇长, 短颈, 外耳畸形, 先天性心脏病
10q ⁺ 综合征	10q ⁺	46	智体发育迟缓, 小头, 宽前额, 圆脸, 腭裂, 小颌, 耳壳低位和畸形, 短颈, 第二和第三趾合并, 手指纹尺侧箕多
11p ⁺ 综合征	11p ⁺	46	智力低下, 肌张力低下, 囟门突出, 眼球陷没, 眼球震颤, 二眼外眦下斜, 宽指(或趾), 腭弓高或腭裂
11q ⁺ 综合征	11q ⁺	46	智力低下, 短颈, 宽鼻梁, 小下颌, 先天性心脏病, 肾畸形
13q ⁺ d 综合征	13q ⁺ d	46	智力低下, 小头, 睫毛长, 斜视, 高腭弓, 出牙迟, 耳壳低位或畸形, 并指, 毛细血管瘤, 胎儿血红蛋白升高
13q ⁺ p 综合征	13q ⁺ p	46	智力低, 第五指向内弯曲, 耳壳低, 中性粒细胞核突增多, 腭裂, 小下颌
14q ⁺ 综合征	14q ⁺	46	智力低, 小头, 耳壳位置低, 身瘦, 高腭弓, 腭裂, 小下颌, 隐睾
15q ⁺ 综合征	15q ⁺	46	智力低, 斜视, 肌张力过弱, 指纹尺箕多
22q ⁺ 综合征 (猫眼综合征)	22q ⁺	46	虹膜缺损, 似猫眼, 智力障碍, 眼距宽, 外眦下斜, 耳壳畸形, 无肛, 泌尿生殖系统畸形, 先天性心脏病
22r 综合征	22r	46	智力低下, 肌张力弱, 内眦赘皮, 上睑下垂, 平鼻梁, 悬雍垂裂, 并指

表 4 某些常染色体综合征较易识别的特征

表 型	综 合 征	表 型	综 合 征
胸腺发育不良	dup 1q	拇指发育不全或缺乏	del 13q
腕, 桡板和骨盆的骨化延迟	del 4p	第一掌骨发育不全	del 13q, del 18q
喉软化症, 头发早白	del 5p	第四和第五掌骨并合	del 13q
缺齶	dup 8	视网膜母细胞瘤	del 13q
保留胎儿血红蛋白	dup 13	二眼距离增宽	del 13q, del 18p, dup 21
前脑缺损	dup 13, del 13q, del 18p	肛门狭窄	del 13q, dup 22q
多指畸形	dup 13		

注: dup 为重复; del 为缺失

较鲁莽, 智力稍低下。

(6) 个体在 XY 的基础上, 增加一条或几条 X 染色体, 患者睾丸小, 不育, 身高, 可有女性乳房发育及其他畸形, 智力低下。X 染色体越多者, 睾丸发育不全及智力迟钝越明显。

(7) 多 X 染色体者, 例如 XXX, XXXX, 性发育幼稚, 智力低下。

(8) 染色体异常若与正常染色体核型嵌合, 患者的临床表现常较染色体异常患者为轻。

5. 染色体核型分析的指征

患者凡具有下列情况之一, 即应考虑核型分析:

表 5 常见的性染色体异常性综合征

病 名	性染色体畸变	染色体总数	X 小体	Y 小体	临 床 表 现
先天性卵巢发育不全症	XO XO/XX 等	45 45/46	阴性	阴性	蹠颈,肘外翻,阔胸,二乳距离较宽,常有心、肾畸形,第四第五掌骨短,长大后矮小,卵巢不发育,无月经,无阴毛及腋毛,多有智力障碍
X-三体综合征	XXX	47	阳性 (二个)	阴性	智力低稍下,性发育较差,原发或继发闭经,70%可有正常月经,生育正常或异常子女
X-四体综合征	XXXX	48	阳性 (三个)	阴性	智力迟钝、生育能力低下,眼距宽,内眦赘皮外侧角高,常伴骨关节异常
先天性睾丸发育不全症	XXY XY/XXY 等	47 46/47	阳性 (一个)	阳性 (一个)	睾丸小,不能产生精子,身材高,可出现女性样乳房,X染色体增多者,智力迟钝较明显
YY 综合征	XYY	47	阴性	阳性 (二个)	男性,身高,可有骨骼发育畸形,性格异常,睾丸发育较小,智力低下或正常
	XXYY	48	阳性 (一个)	阳性 (二个)	
XYYY 综合征	XYYY	48	阴性	阳性 (三个)	隐睾,智力低下,脐疝,齿发育不良,肺动脉瓣狭窄
真二性畸形	XX XX/XY XY 等	46	阳性 (一个) 阴性	阴性 阳性 (一个)	外生殖器介于二性之间,体内兼有发育不完全的睾丸及卵巢

(1) 为了证实疑为典型的染色体异常综合征患者,进行核型分析以排除拟表型(Phenocopy)的可能性,和确诊是否有易位型染色体异常。

(2) 具有二种或更多种畸形的患儿。

(3) 对具有染色体重复、缺失、或易位型异常病人的父母。

(4) 带有平衡型染色体重组个体的全部子女,需核型分析。患者妊娠时需进行产前诊断监护。

(5) 已发生过二次或更多次自发性流产的夫妇。

(6) 原因不明的流产和死产。

(7) 原因不明的不育夫妇。

(8) 原因不明的矮小妇女。

(9) 性分化和发育不全的患者。

(10) 原发闭经和原因不明的继发闭经妇女。

(11) 原因不明的中度或重度智力发育障碍患者。

(12) 疑为白血病或恶性肿瘤患者。

六、基因和单基因遗传性疾病

1. 基因的概念

基因是独立的遗传功能单位,呈直线排列在染色体上,占有特定的位置,即位点。染色

体是成对的(同源染色体),故基因也是成对存在,称等位基因,控制着遗传性状的发育。二个等位基因可以相同也可以不同,对某一性状而言,控制这种性状的等位基因相同者称为纯型(例如 AA, 或 aa),不相同者称为杂型(例如 Aa)。在杂型中,等位基因中如果只有某一个基因即能显示其所控制的性状,这个基因称为显性基因(以大写字母表示),而另一个未显示其所控制的遗传性状,这个基因称为隐性基因(以小写字母表示)。有时二个等位基因互不相同,但均能显示其性状,则称为等显性基因(均以大写字母表示),如血型 AB。决定同一种遗传性状的基因,可以有二个以上的等位基因,称为复等位基因。

当生殖细胞成熟分裂时,同源染色体上的相同等位基因彼此分离,各进入一个成熟的生殖细胞。所以,在成熟的生殖细胞中只具有每对等位基因中的一个,也就是精子或卵子只含有体细胞中的一半基因,受精时,卵和精子结合,基因又配合成双。

(1) 基因的表达 已知染色体为基因的载体。染色体的主要化学成分为二条多聚脱氧核糖核苷酸的单链,通过碱基互补和氢键连在一起成双螺旋体结构的脱氧核糖核酸分子(DNA)(图 6)。DNA 分子中有四种碱基,即腺嘌呤(A),鸟嘌呤(G),胞嘧啶(C),胸腺嘧啶(T)。碱基互补,即 A 只跟 T 配对, C 只跟 G 配对。根据碱基不同的组合与排列,构成 DNA 分子的多样性。通过现代分子遗传学的研究,表明人类基因是多种多样的,有启动基因、操纵基因、调节基因和结构基因之别,而基因就是 DNA 链上某一特定的节段。不同的基因所含核苷酸的数量和碱基排列顺序都不相同。DNA 链上每三个碱基的特定顺序决定一种氨基酸。由于碱基有四种,每次取三种进行排列就有 $4^3=64$ 种不同排列顺序,也就有 64 个密码(表 6),其中 61 个是氨基酸的密码,所以,每个氨基酸可以有 1~6 种密码。通过密码,基因就能控制人体内蛋白质的结构。已知在细胞丝状分裂时,即 DNA 自身复制,使

表 6 遗传密码表(DNA 密码)

第二碱基 第一碱基	A	G	T	C	第三碱基
A	苯丙氨酸 苯丙氨酸 亮氨酸 亮氨酸	丝氨酸 丝氨酸 丝氨酸 丝氨酸	酪氨酸 酪氨酸 终止密码 终止密码	半胱氨酸 半胱氨酸 终止密码 色氨酸	A G T C
G	亮氨酸 亮氨酸 亮氨酸 亮氨酸	脯氨酸 脯氨酸 脯氨酸 脯氨酸	组氨酸 组氨酸 谷氨酰胺 谷氨酰胺	精氨酸 精氨酸 精氨酸 精氨酸	A G T C
T	异亮氨酸 异亮氨酸 异亮氨酸 甲硫氨酸+起步信号	苏氨酸 苏氨酸 苏氨酸 苏氨酸	天门冬酰胺 天门冬酰胺 赖氨酸 赖氨酸	丝氨酸 丝氨酸 精氨酸 精氨酸	A G T C
C	缬氨酸 缬氨酸 缬氨酸 缬氨酸	丙氨酸 丙氨酸 丙氨酸 丙氨酸	天门冬氨酸 天门冬氨酸 谷氨酸 谷氨酸	甘氨酸 甘氨酸 甘氨酸 甘氨酸	A G T C

体细胞分裂后所产生的子细胞具有同样的基因。而在细胞生理活动时, DNA 即以自己解旋后的某一段单链为模板, 按照特定顺序排列的碱基, 以互补为原则, 合成单链信息核糖核酸(mRNA), 后者录有 DNA 上特定的遗传信息, 即转录。这个过程受操纵基因控制, 而操纵基因又受调节基因的制约, mRNA 合成后进入细胞质, 在细胞质中又以自己为模板, 通过细胞质中的核糖体(rRNA)和运输核糖核酸(tRNA)的协同作用, 将所需的氨基酸按遗传信息排列合成特定的多肽链。这种基因, 即结构基因。几个多肽链连接成一定空间结构的蛋白质分子。所以, 一个结构基因就是 DNA 链上的某一小段, 它的碱基排列顺序就决定了肽链上氨基酸的排列顺序, 也就决定了蛋白质的结构。这种由 DNA → RNA → 多肽的遗传信息的传递, 即所谓遗传学中的中心法则。

(2) 基因定位 人类的等位基因估计约有 5~6 万个左右, 分布在 23 条染色体上, 故每条染色体上有成百上千个基因。通过家系连锁研究, 染色体三体、重复、缺失等患者的观察, 以及应用体细胞杂交和原位杂交等技术研究基因的表达, 已能进行基因制图。目前有 1200 个基因位点已被确定, 1100 余个在常染色体上, X 染色体上至少有 96 个, Y 染色体上有 2 个, 例如熟知的 1 号染色体上有 Rh, 葡萄糖磷酸变位酶₁ (PGM₁), 淀粉酶-1, 2 (Amy-1, 2) 等基因。血红蛋白 α , β 链, 红细胞酸性磷酸酶 (Acp-1) 基因位于 2 号染色体, 半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶 (Gal-1-Put) 基因位于 3 号染色体, ABO 血型在 9 号染色体。HLA 系统位点在 6 号染色体并与控制肾上腺皮质的 21-羟化酶位点紧密连锁。色盲, G6PD, 抗血友病球蛋白等基因位于 X 染色体上等等。掌握染色体上遗传基因的定位, 有利于发现某些遗传性疾病的隐性病例, 也有助于产前诊断, 并为今后遗传工程的应用奠定基础。

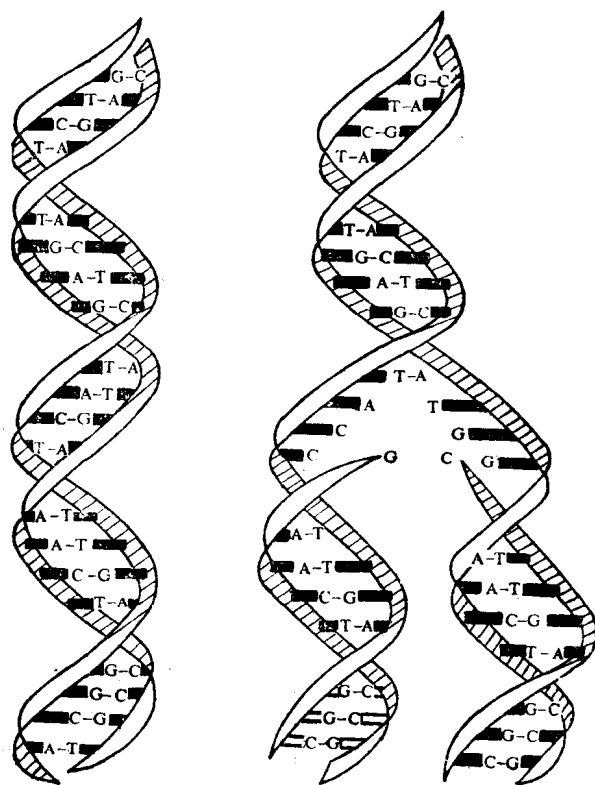


图 6

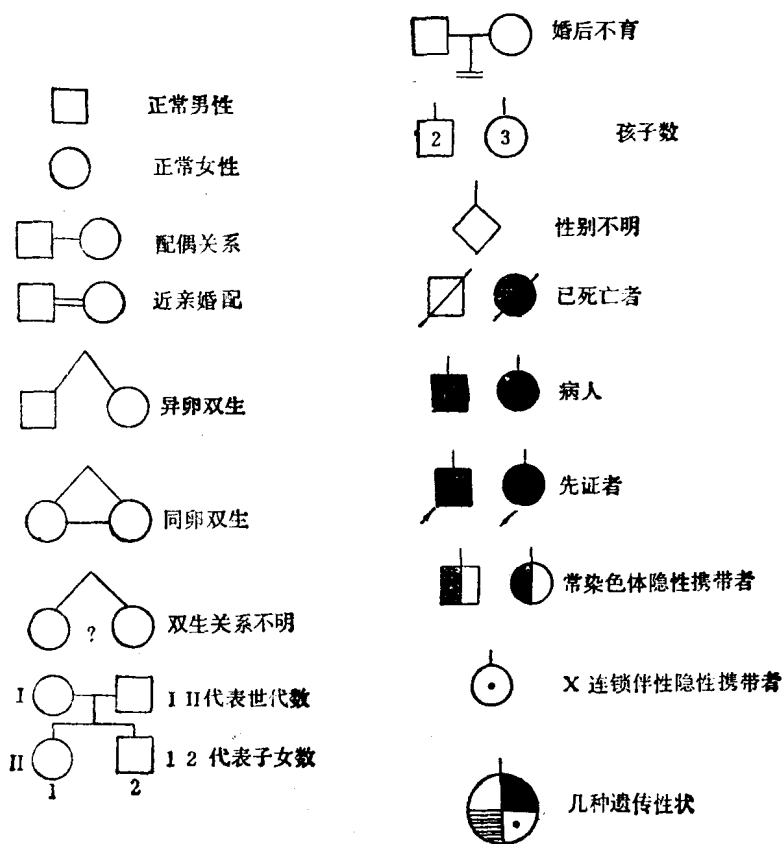


图 7

2. 基因的突变

人体与环境关系密切, 遗传物质在世代相传中, 通过自身复制和受精过程, 保持相对稳定, 以维持其遗传特性。但也可因体内环境中的理化因素(高温、射线、化学物质), 生物物质(病毒、霉菌、细菌)等作用而变异。在自然情况下, 人类的各种基因的自然突变率约为 $10^{-4} \sim 10^{-6}$ /生殖细胞/代, 许多基因突变都是正常的变异, 真正致病的是少数。例如 ABO 血型的产生, A_1A_2 亚型的出现, 均是突变的结果。

基因突变是基因化学物质的变化, 即 DNA 分子链上某一小段内核苷酸排列顺序的改变, 使该段 DNA 遗传信息发生变化, 合成蛋白质的模板 mRNA 因而发生误差, 不能合成正常的酶或蛋白质, 从而导致代谢异常而诱发疾病。例如镰形细胞性贫血, 由于基因突变, 使血红蛋白分子中的 β 多肽链上的第 6 个氨基酸, 原为谷氨酸而被缬氨酸所取代, 结果使血红蛋白 A 成为血红蛋白 S。从遗传密码研究, 发现只是一个碱基 A 变成 U 的结果。所以, 基因的变异就是遗传密码的改变。基因突变发生后, 异常的基因就按一定遗传方式传给后代, 人类有很多遗传性疾病是由于基因突变所引起。

3. 单基因的遗传方式与疾病

(1) 家系调查 家系调查是正确地了解和掌握遗传性疾病发病规律的一个重要方法。通过首先发现的病人(先证者), 调查其家系有关成员, 绘成家谱, 常用符号见图 7。这对于判断遗传性疾病的传递方式, 开展遗传性疾病的防治工作有重要意义。