
图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/丰慧根等主编. —3 版. —北京:人民军医出版社,2009. 12

全国医学成人高等教育专科规划教材

ISBN 978-7-5091-3047-6

I. 医… II. 丰… III. 医学遗传学-成人教育:高等教育-教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 188866 号

策划编辑:郝文娜 文字编辑:马 亮 责任审读:李 晨

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8724

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:三河市祥达印装厂 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:15 字数:356 千字

版、印次:2009 年 12 月第 3 版第 1 次印刷

印数:43601~51600

定价:28.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

全国医学成人高等教育专科规划教材
(第3版)

编审委员会名单

主任委员 文历阳 毛兰芝 王庸晋

常务副主任委员 金青松 姚磊 周海兵

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

尹卫东 石增立 朱启华 朱淑玉 关利新
李贞保 李佃贵 李朝品 杨保胜 宋国华
张纯洁 陈健尔 武秋林 赵富玺 唐世英
常唐喜

委员 (以姓氏笔画为序)

万新顺 王子寿 王长虹 王建立 王桂云
王庸晋 丰慧根 牛春雨 申保生 申素芳
玄云泽 玄英哲 戎华刚 刘凤芹 刘恒兴
刘新民 关利新 安丰生 李伟扬 李佃贵
李朝品 杨金香 宋景贵 张文彬 张忠元
张承刚 张洪福 范忆江 金政 金东洙
金秀东 金顺吉 金哲虎 赵卫星 赵志梅
赵富玺 栾希英 郭学鹏 席鸿钧 唐军
崔香淑 崔新宇 盖立起 梁玉 彭力辉
韩春姬 魏武

编辑办公室 郝文娜 杨磊石 秦速励 徐卓立

第3版前言

医学遗传学(medical genetics)是研究人类遗传病与遗传关系的一门学科。它的研究对象是人类,它用遗传学理论和方法来研究人类疾病和遗传的关系,进而达到控制遗传病在家族中的传递和对人群的危害,从而为改善人类健康素质作出贡献。

医学遗传学是遗传学在医学领域中的应用。它从细胞和分子水平探索遗传疾病的发病机制;从个体水平探索遗传疾病的诊断、治疗方法;从家族或群体水平探索预防遗传疾病的策略。此外,它还研究优生过程中遗传理论和方法,以及个体发育、机体行为、药物反应、免疫反应、肿瘤发生等的遗传基础。

由于人类基因组计划的全面启动与实施,人类疾病(除外伤)都与遗传有关;另一方面由于遗传疾病相对发病率正在增加(已确认的人类单基因遗传的性状或疾病达15 429种,9 000多个基因在染色体上定位),严重威胁着人类健康,加之生育健康子女的优生学又赋予医学遗传学新的使命,因此医学遗传学成为现代医学五大支柱课程之一,且越来越受到人们的重视。

随着医学遗传学的飞速发展及疾病谱的改变,医学遗传学与基础及临床各学科的关系更加密切。由于遗传因素存在于生命现象的各方面,所以一个社区医务工作者不但应有一定的临床经验,还应该能用遗传学知识和方法解决临床上许多与遗传有关的实践问题。

一方面,医学成人专科学历教育培养目标是造就能较快适应社区医务工作需要的应用型人才;另一方面,社区遗传疾病、优生、人口遗传素质等与遗传相关的问题需要既有临床经验又有遗传学知识的医务工作者去解决。所以,未来的社区医务工作者应具有运用遗传学知识进行科研创新的能力及运用遗传学知识解决临床实践问题的能力。依据成人专科学培养特点,本版教材编写的指导思想是既照顾医学遗传学基本理论的系统性和完整性,又兼顾社区医学实践的需要;既有一定的深度、广度,又有简明易懂的基本医学遗传学知识;既介绍孟德尔的经典学说,又使学生获得现代医学遗传学的新知识、新理论、新思维和新概念。

本版教材编写仍体现三基(基本理论、基本知识、基本技能)、五性(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性);在上一版教材的基础上突出“新”、“深”、“精”、“趣”。针对上述指导思想,本版教材的编写思路以适应社区服务为重点,适当拓宽基本理论和基础知识,充实与临床相关的内容,注重实际应用环节,以加强对学生能力培养的力度和提高教材的可应用性。

本版教材创新之处为根据各章节特点及承上启下的需要,将社区常见的遗传问题、遗传故事、遗传发展史等相关知识设计成文本框插入正文中,以便扩大社区遗传学相关知识面,并增



二、两种单基因性状或疾病的伴随遗传.....	(92)	四、遗传漂变和移居	(142)
第三节 孟德尔定律的发展与扩充	(94)	五、遗传负荷	(143)
一、母系遗传	(94)	第 9 章 临床遗传	(144)
二、遗传异质性	(94)	第一节 遗传病的诊断.....	(144)
三、遗传印记	(95)	一、现症患者诊断	(144)
第 6 章 多基因遗传与多基因遗传病	(98)	二、症状前诊断	(157)
第一节 多基因遗传的概念和特点	(98)	三、出生前诊断	(158)
一、多基因遗传的概念	(98)	第二节 遗传病的预防.....	(163)
二、多基因遗传的特点	(98)	一、遗传筛查	(164)
第二节 多基因遗传病.....	(100)	二、遗传咨询与婚育指导	(166)
一、多基因遗传病的特点	(100)	三、产前诊断与选择性流产	(177)
二、易患性、易感性与发病阈值	(101)	四、遗传登记与随访	(177)
三、遗传率	(102)	五、遗传保健	(178)
四、多基因遗传病的确认	(108)	六、制定优生法规	(178)
五、影响多基因遗传病的因素	(111)	第三节 遗传病的治疗.....	(179)
第 7 章 分子病与遗传性代谢缺陷	(113)	一、表型水平上的治疗	(179)
第一节 分子病.....	(113)	二、蛋白质(酶)水平上的治疗	(180)
一、血红蛋白病	(113)	三、基因治疗	(181)
二、血浆蛋白病	(117)	第 10 章 优生与遗传缺陷	(189)
三、受体病	(119)	第一节 优生与遗传.....	(189)
四、膜蛋白病	(120)	一、概述	(189)
五、胶原蛋白病	(121)	二、遗传与优生	(192)
第二节 遗传性代谢缺陷.....	(121)	三、遗传与生殖	(192)
一、遗传性代谢缺陷发生原因	(121)	第二节 优生与出生缺陷.....	(192)
二、遗传性代谢缺陷的分类	(121)	一、出生缺陷概述	(192)
三、典型的遗传性代谢缺陷举例	(123)	二、先天畸形	(193)
第 8 章 群体遗传学	(129)	第三节 影响优生的因素.....	(196)
第一节 基因频率和基因型频率	(129)	一、遗传因素与优生	(197)
第二节 遗传平衡定律.....	(130)	二、环境因素与优生	(197)
第三节 影响遗传平衡的因素.....	(134)	第 11 章 医学遗传学专题	(208)
一、突变	(134)	第一节 线粒体遗传病.....	(208)
二、选择	(134)	一、线粒体 DNA 的结构和功能特征	(208)
三、近亲婚配	(136)	二、常见线粒体遗传病	(210)
		第二节 肿瘤遗传学.....	(213)
		一、肿瘤的遗传基础	(214)
		二、肿瘤的发生机制	(218)
		参考文献	(226)

第一节 医学遗传学与医学

一、医学遗传学的概念

医学是与人类健康关系密切的学科,所谓人类健康,是受人体遗传结构控制的代谢方式与人的周围环境保持平衡。遗传结构的缺陷或周围环境的显著改变,都能打破这种平衡,这就意味着疾病(disease, disorder, illness)。在不同疾病的病因中,遗传因素在疾病中作用的研究作为纽带把遗传学和医学结合起来,发展成为一门新兴的边缘学科——医学遗传学。

医学遗传学(medical genetics)是研究人类疾病与遗传关系的边缘学科。它的研究对象是人类,它用遗传学的理论和方法来研究人类疾病与遗传的关系,进而达到控制人类疾病之目的。简单地说,就是遗传学理论在医学领域的应用。

二、医学遗传学的任务和展望

医学遗传学的任务是研究遗传病(或人类病理性状)的发生机制、传递方式、诊断、治疗、预防和再发风险等。它从细胞和分子水平探索遗传病的发病机制,从个体水平探索遗传病的治疗方法,从家族和群体水平探索预防遗传病的策略。

医学遗传学不仅与免疫学、生物化学、微生物学、病理学、药理学、流行病学等基础医学学科关系密切,而且已渗透到临床各学科之中,如内科学、外科学、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。因此有人把侧重于研究临床各种遗传病的诊断、产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的分支学科称为临床遗传学(clinical genetics)。

与医学遗传学关系密切的另一学科——人类遗传学(human genetics)则在更广泛的基础上研究人类的形态、结构、生理、生化、免疫、行为等各种性状(特别是正常性状如血型、肤色和毛发的颜色等)的遗传规律及物质基础,也研究人类群体的遗传规律及人类遗传病的发病机制、传递方式和预防。而医学遗传学则着重于人类遗传疾病的研究。

随着传染病、营养缺乏病及由环境引起的疾病得到控制,遗传病及由遗传与环境共同作用的疾病,如恶性肿瘤以及心血管疾病等已成为临床常见而多发的病种,临床实践中相当一部分疾病的病因、发病机制、病程过程、预防和治疗等,需要用遗传学的理论和方法才能得以解决;



另一方面遗传病严重地威胁着人类的生命和健康,影响着人口素质的提高。这些因素促使医学遗传学已成为现代医学中一个十分活跃的领域,发展十分迅速。随着生命科学的发展,医学遗传学在人类与疾病斗争的过程中将发挥越来越重要的作用。

诺贝尔奖(Nobel prize)的颁发情况更进一步反映了医学遗传学在现代医学中地位和作用,到 2007 年为止,颁发的 70 多次医学生理奖中,遗传学及遗传学相关的学科成果占 30 多次,为获奖次数的 40% 以上。从获奖次数表明,这是任何生物医学学科所属的单一学科所不能比拟的,医学遗传学无愧于被誉为现代医学新的五大支柱课程之一。

人类基因组这本生命天书的揭露,必将使 21 世纪的医学发生革命性的变化,医学将进行一场影响深远的遗传学革命,出现个体化的基因组医学(individualized genomic medicine)。基因芯片(chip)进入临床不仅可以高效进行分子诊断,而且可以鉴定每个人基因组的表达格局,即基因组的生物学密码,一方面制定个人特异的治疗方案,避免药物的毒副作用;另一方面判断多基因复杂病(如心血管系统疾病以及癌症等)的发病风险,通过改进生活方式,防止发病,使医疗服务从治病走向防病,体细胞基因治疗将成为临床的常规方法。

小资料

微型实验室——生物芯片

生物芯片是借鉴半导体技术,将成千上万个大量的与生命活动相关的大分子样品(包括 DNA 和蛋白质)集成在一块数平方厘米的载体片上,进行化学反应,并将检测数据进行分析处理。其最突出的特点是通过一次反应,可以得到数千至数万个不同信息。随着人类等生物基因组的完成,基因诊断技术将发挥愈来愈重要的作用,生物芯片的应用将导致疾病诊断发生质的飞跃,即由疾病个别诊断发展成为全面的和整个疾病谱的诊断。

生物芯片具有诱人的应用前景,用生物芯片可以制作具有不同用途和全功能缩微芯片实验室,可使分析过程全自动化,分析速度成千上万倍地提高,而且体积小,质量轻,便于携带。缩微芯片实验室的出现将会给分子生物学、疾病诊断和治疗、新药开发、农作物育种和改良、司法鉴定、食品卫生监督等领域带来一场革命。生物芯片在医学诊断、农业、环保以至军事上具有巨大的应用潜力,生物芯片可以像计算机那样从各个方面影响人类的生活方式。

美国《财富》杂志载文指出,在 20 世纪科技史上有两件事影响深远,一是微电子芯片,它是计算机和许多家电的心脏,它改变了我们的经济和文化生活,并已进入每一个家庭;另一件事就是生物芯片,它将改变生命科学的研究方式,革新医学诊断和治疗,极大地提高人口素质和健康水平。

三、医学遗传学研究范围

随着医学和生命科学的发展,人类已逐步从分子水平、细胞水平、个体水平和群体水平等各个不同层次去探讨医学遗传学中的各类问题,使医学遗传学得到了迅速的发展,其研究范围逐渐拓展,已形成了一门由多个分支学科组成的边缘学科。医学遗传学研究范围可按下列 3 个方面进行分类:



(一)按边缘学科分类

1. 药物遗传学 主要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。可指导临床上合理用药,减少药物不良反应。

2. 免疫遗传学 主要研究红细胞抗原、白细胞抗原、补体和免疫球蛋白等的遗传机制,以及机体内各种免疫反应的遗传基础。这方面的研究成果对临床输血及异体器官移植中供体的选择提供理论基础,并具有重要的指导意义。

3. 肿瘤遗传学 是研究肿瘤的发生与遗传关系的学科。现在已知,有的肿瘤是单基因遗传的,如视网膜母细胞瘤;有的肿瘤与染色体畸变有关,如慢性粒细胞白血病;而大多数肿瘤属体细胞遗传病。20世纪80年代以来,特别是癌基因和抑癌基因(antioncogene)的发现,使人们能从DNA水平来探索肿瘤发生的机制,这将为人类最终攻克肿瘤奠定了坚实的基础。

4. 遗传毒理学 使用遗传学的方法研究环境中导致遗传物质损伤的因素及其作用机制和检出方法的一门学科,也称为毒理遗传学。它的主要任务有:评价各种化学品(包括药物)的遗传危害性,创立各种简便有效的检测方法,筛选出危害人类基因库的遗传毒性物质,阐明遗传毒性物质的致癌、致畸、致突变的机制。

5. 辐射遗传学 主要研究各种电离辐射对遗传物质的损伤及其检测和预防。电离辐射包括天然辐射(也称本底辐射,如宇宙辐射和地球辐射等)和人工辐射(也称外加辐射,如核爆炸、放射治疗和放射诊断等)。外加辐射可增加地球上自然环境中的天然辐射量。辐射遗传学研究并评价由于本底辐射和外加辐射提高而引起的遗传效应,并建立有效措施,以保护人类的遗传物质免受辐射作用的损害。随着原子能的应用范围日益扩大,人类遭受各种电离辐射的机会也会随之增加,所以,辐射遗传学在估计各种电离辐射对遗传物质的损伤效应,制定各种检测和预防措施等方面有重要意义。

6. 发育遗传学 是主要研究基因如何控制和调节人体在不同时间和不同空间内,个体生长发育、形态与功能的分化和发展的一门学科,又称表型遗传学。即研究发育过程中基因的表达和调控,包括出生缺陷的发生机制等。

7. 行为遗传学 是研究人类各种正常和异常行为遗传规律的一门学科。例如对人类智力、个性等性状遗传因素的研究。当前在医学遗传学中的行为遗传研究比较集中于人类智力的遗传基础、智力低下的遗传基础以及癫痫病、躁狂抑郁症、精神分裂症等异常行为的遗传基础。这方面的研究可望给预防智力低下和精神病患者的出生带来行之有效的措施。

8. 优生学 原意是利用遗传学的原理和方法改善人类遗传素质的学科。由于历史已将“eugenics”一词与希特勒对所谓“劣生者”强制绝育并导致种族灭绝的罪恶行径联系在一起,在概念上现被称为“由国家强加于个人生育的社会规则”,因此,该名词不再适于出现在科技文献中。我国实行优生优育的计划生育政策,是指通过保健、咨询、教育等手段,来帮助夫妇生出一个身心健康的孩子,并不意味着通过法律手段干涉遗传及非遗传病患者婚育的自主权。

9. 表观遗传学 随着对实验动物特别是动物生物性状的了解以及人们对众多疾病的深入研究,许多学者发现,除了基因组DNA之外,还有大量遗传学信息调控着基因的表达。一个新的学科——表观遗传学(epigenetics)应运而生,该学科是研究不涉及DNA序列改变的基因表达和调控的可遗传变化,或者说是研究从基因演绎为表型的过程和机制的一门新兴的遗传学分支。

10. 结构基因组学 是研究连锁图、物理图、基因图的基因组学,主要探讨的是基因组的



结构特点。

11. 功能基因组学 是在基因组的层次上,研究基因表达、调控和功能。功能基因组学包括人类基因组多样性计划,比较基因组学、工业基因组学、药物基因组学、疾病基因组学及环境基因组学。

12. 蛋白质组学 蛋白质的概念是 1994 年由澳大利亚学者 Wilkins M 首次提出来的。蛋白质组学(proteomics)是研究细胞或组织中基因组所表达的全部蛋白质,尤其是不同生命时期正常、异常(或疾病)、给药前后及环境影响前后的全部蛋白质变化。

(二)按研究技术层次分类

1. 人类细胞遗传学 是医学遗传学的一个重要分支学科,被称为医学遗传学的两大支柱之一。它用形态学的方法,从细胞角度,主要从染色体的结构和行为来研究遗传病的发病机制。具体说,人类细胞遗传学主要研究人类染色体的结构和数目畸变类型及其与疾病的关系,以及人类染色体的精细结构、畸变类型及其与疾病的关系的称为医学细胞遗传学;侧重研究染色体疾病(或染色体畸变综合征)与染色体畸变关系的称为临床细胞遗传学;侧重探讨人群染色体多态现象及染色体畸变类型和发生频率的称为群体细胞遗传学。

2. 生化遗传学 是医学遗传学的第 2 大支柱学科。它主要研究人类基因的表达与蛋白质(酶)的合成,基因突变所致蛋白质(酶)合成异常与遗传病的关系等内容。主要从生物化学水平上研究血红蛋白病等分子病和苯丙酮尿症等遗传性代谢缺陷的发病机制的学科称为医学生化遗传学。

3. 分子遗传学 是生化遗传学的发展和继续,它主要研究人类遗传物质的结构和功能、人体基因组全序列测定、DNA 分析、基因诊断和基因治疗等问题。主要从 DNA 水平研究遗传病基因的结构和突变方式以及基因诊断和基因治疗的也称为医学分子遗传学。最近产生的分子细胞遗传学则是细胞遗传学与分子遗传学结合的产物。它们互相补充,将来甚至会融为一体,使人们能从基因水平揭示各种基因病的本质,从而完善遗传病基因诊断和预防的措施。

(三)按研究的对象范围分类

1. 群体遗传学 主要研究人群中各种基因频率、基因型频率的分布以及它们的变动规律,探讨影响群体中基因频率改变的因素。群体遗传学的临床应用称为遗传流行病学或称临床群体遗传学,它研究人群中各种遗传病的种类、发病率、传递方式、异质性、致病基因频率、携带者频率、突变率、遗传负荷等及其影响因素,从而了解遗传病在人类群体中的流行动向,为预防、监测遗传病提供必要的资料。

2. 体细胞遗传学 它是以外体培养的体细胞为材料进行遗传学研究的学科。由于体细胞在体外适当的培养条件下可大量增殖并可进行人为杂交,故可以克服人类遗传学研究中存在的人类世代长、子代数少和不能进行有目的的婚姻等困难。该学科主要研究内容有细胞培养、细胞杂交、人类基因定位和基因转移技术等,20 世纪 70 年代后在制备单克隆抗体和人类基因定位等方面发挥了重大作用。

3. 基因工程 是分子水平上的遗传工程,即人工分离或合成人们需要的基因即目的基因,经过与载体结合而将之导入受体细胞中,使其目的基因在受体细胞中表达为新的性状,也称为基因操作或 DNA 重组。对于人类来说,通过目的基因的转移和表达,以探索对遗传病的诊断、治疗与预防。



小资料

打破物种界限——基因工程

生物学家为了培育新的生物品种,简直绞尽了脑汁。杂交是产生新品种的常规办法,如用小麦和黑麦杂交,可以得到一个新品种。但是,要让这些杂种再进行繁殖就很困难了。通过杂交方法培育新品种,两个亲本都是亲缘关系相近的种。不论在自然界,还是在实验室内,让两个在亲缘关系上很远的种进行杂交,几乎都不能产生杂种后代。种与种之间的生殖界限,是一道不可逾越的屏障。生物的属与属、科与科、动物与植物、动物与微生物、植物与微生物,它们之间不存在任何杂交的可能性。然而,基因工程问世以后,把生物之间的这种界限彻底打破了。基因工程就是按照预先设计的程序,将一种生物具有的控制某种遗传特性的 DNA 中的某个遗传密码片段分离出来,再连接到另一种生物的 DNA 链上去,将 DNA 重新组织,从而设计出新的遗传物质并创造出新的生物类型。这种完全如人类所愿、由重新组装基因到新生命产生的生物科技被称为“基因工程”,也叫“遗传工程”。

第一个拉开基因工程时代大幕的是美国人科恩。1973 年,科恩从大肠杆菌里“裁剪”两种不同的质粒,它们各自具有一个抗药的基因,分别对抗不同的药物。再把这两种基因“拼接”在同一个质粒中。当这种杂合质粒进入大肠杆菌体内后,这些大肠杆菌就能抵抗两种药物,而且这种大肠杆菌的后代都具备双重抗药性。在此后短短的几年内,世界上许多国家的上百个实验室相继开展了基因工程的研究。1977 年,日本把人工合成的脑激素的遗传物质转入大肠杆菌,用 10L 培养液生产出 5mg 脑激素,每毫克成本折算成人民币不超过 0.5 元,而从 10 万个羊头中却只能提取 1mg,其成本比登月飞船将 1kg 月球岩石带回地球的花费还多几倍。1978 年 9 月美国将控制人体胰岛素合成的基因转入大肠杆菌,生产出的人造胰岛素的化学成分与天然物完全相同。现在全世界已有数十种用基因工程生产的药物问世,其价格远低于天然提取物,而效果却可与之媲美。

在生物学、化工、食品和医学等领域内,基因工程正在掀起一场巨大的革命。遗传学家可以培育出很多新的生物品种,改善人们的生活。有专家预言,21 世纪是生物学的世纪。基因工程的成果已经表明,有了自然界馈赠的天然工厂,用“生物工业”造福人类的前景是灿烂而美丽的。

第二节 遗传病概述

一、遗传病的概念

(一)遗传病的概念及特征

广义的遗传病是指人体细胞内的遗传物质发生突变(基因突变或染色体畸变)所引起的一类疾病。或者说遗传病的发生需要有一定的遗传基础,通过这种遗传基础,按一定的方式传给后代。狭义的遗传病一般是指个体的生殖细胞或受精卵的遗传物质发生突变(或者畸变)所引起的一类疾病。近几年来,有人根据肿瘤的基础是特定的体细胞内出现 DNA 的特异克隆性改变,肿瘤细胞的子细胞也是肿瘤细胞,认为肿瘤是一种遗传病,或者说是一种体细胞遗传病。



遗传病除了上述的遗传物质改变外,还有以下几个特点:①遗传病在上下代之间一般呈“垂直传递”,而环境因素所致的疾病往往是“水平方向”的传播。这一特征并非在所有遗传病的家系中都可以观察到,这是因为有些遗传病,特别是染色体病患者,由于活不到生育年龄,以致观察不到垂直传递的特征。②大多数遗传病表现为先天性和终身性,而某些遗传病要到一定年龄才发病。③遗传病患者在亲代和子代中往往以一定数目的比例出现,但也有散发的。④如是遗传病,单卵双生比二卵双生同时患病的机会大得多。

要正确认识遗传病,必须注意分清以下几个概念。

1. 遗传病与先天性疾病 临床上将婴儿出生时就表现出来的疾病称为先天性疾病。虽然大多数遗传病在婴儿出生时就显示出症状或缺陷,如多指(趾)畸形、白化病和唐氏综合征等,但先天性疾病不都是遗传病。例如妊娠早期孕妇感染风疹病毒,可使婴儿出生时患先天性心脏病或先天性白内障,药物引起的畸胎、产伤等虽是先天性的,但不是遗传病。

2. 遗传病与家族性疾病 家族性疾病是指表现出家族聚集现象的疾病,即一个家族中有两个以上成员罹患。尽管大多数的遗传病表现有家族性,但家族性疾病并非都是遗传病。同一家族的各个成员,由于生活条件相似,可以引起一个家族中多个成员都患某种疾病,如饮食中缺乏维生素 A 可使一家多个成员患夜盲症。而且有许多遗传病并无家族史,而是散发的,如常染色体隐性遗传病和染色体病等。

3. 遗传病与后天性疾病 后天性疾病是指婴儿出生时正常,在以后的发育过程中逐渐形成的疾病。后天性疾病多为非遗传性疾病,如肝炎、肺结核和外伤等;遗传病多为先天性疾病,但有些遗传病表现为后天性,即要到一定年龄才表现出来。如成年多囊肾,通常在 30 岁左右发病;进行性肌营养不良一般在 5 岁左右发病;有的发病年龄较宽,如面肩肱型肌营养不良发病年龄往往在 15~60 岁;慢性进行性舞蹈症发病年龄一般在 30~45 岁,这些遗传病称为迟发性遗传病。所以,后天性疾病也并非不是遗传病。

(二)遗传在疾病发生中的作用

人类的一切性状(或疾病)总的看来都是遗传与环境相互作用的结果。根据遗传因素与环境因素在不同疾病发生中的作用不同,可将疾病分为 4 类。

1. 完全由遗传因素决定发病,看不到环境因素的作用 这类疾病的发生并非与环境因素无关,只是目前尚看不出什么特定的环境因素是发病所必需的。例如血友病 A、白化病和一些染色体病。

2. 基本上由遗传决定,但还需要环境中有一定诱因的作用才发病 例如单基因病中的苯丙酮尿症,在 50 多年前人们只知道与遗传有关,后来才发现是吃了含苯丙氨酸量较多的食物才诱发本病;半乳糖血症则是由于有此种遗传缺陷的婴儿食用乳类而致病;蚕豆病除了有遗传基础外,常吃蚕豆或接触蚕豆花粉才会出现溶血性贫血。

3. 遗传因素和环境因素对发病都有作用 在不同的疾病中,遗传因素对发病作用的大小是不同的,这类疾病被称为多基因病。例如精神分裂症、唇裂、腭裂和哮喘等的遗传度在 70% 以上,即遗传因素对发病相对地较重要;另一些疾病,如消化道溃疡、先天性心脏病、非胰岛素依赖性糖尿病等,其发病以环境因素作用为主,遗传因素的作用较小,遗传度小于 40%。还有一些病如脊柱裂、无脑儿、高血压和冠心病等的发病,遗传因素和环境因素几乎同等重要,遗传度在 50%~60%。这类疾病过去在临床上常常被认为有一定的遗传素质,近年来的研究表明,实际上是多基因遗传病。



4. 发病完全取决于环境因素,与遗传无关 例如外伤、烧伤等。

上述前三类疾病属于遗传病。传染病虽然是由环境因素引起,但有些传染病(如结核病)具有家族和种族的易感性差异;近年来白喉和脊髓灰质炎的易感基因已被定位于人类染色体上,更说明有遗传因素参与。这正如 1980 年诺贝尔奖获得者,美国著名分子遗传学专家 Berg 所说:“几乎所有的疾病都与遗传有关。”

二、遗传病的分类和发病率

1. 遗传病的分类 通常将遗传病按其病因分为 3 种类型:单基因遗传病、染色体病和多基因病。1990 年,美国学者 Mckusick 根据医学遗传学的新进展,提出遗传病还应包括另两种类型,体细胞遗传病和线粒体遗传病(图 1-1)。

遗传病的种类繁多,目前除临床上按人体系统分类外,一般按照遗传物质的突变方式及传递规律进行如下分类。

单基因病是由单个基因突变所引起的疾病,呈孟德尔式遗传。染色体病是由于染色体数目或结构异常所引起的疾病。多基因病受多对微效基因控制和环境因素双重影响。体细胞遗传病的 DNA 异常仅发生于特定的体细胞。线粒体遗传病是由于线粒体内的 DNA 突变所引起的疾病,呈现为母系遗传。

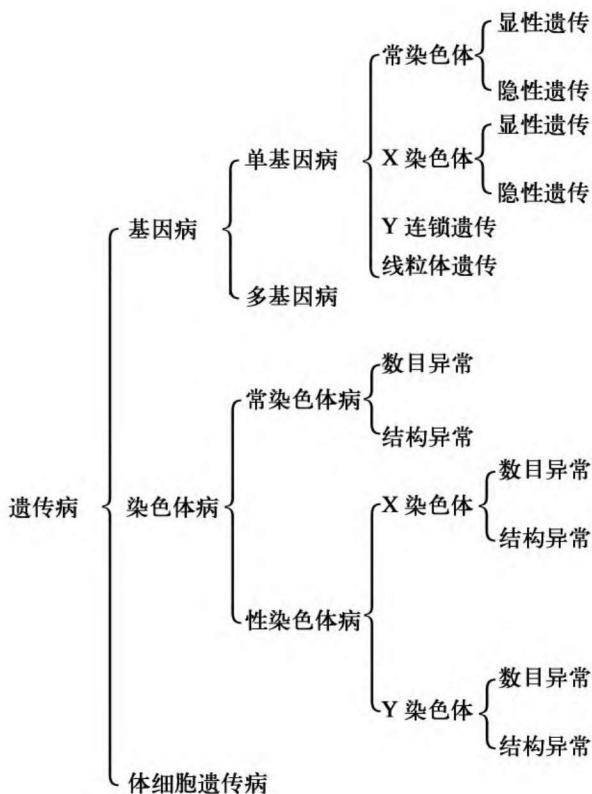


图 1-1 遗传病的分类



2. 遗传病的发病率 人群中约有 0.5%~1% 的人患染色体病,有 4%~8% 的人受单基因病所累,有 15%~25% 的人受多基因病所累。总的来看,人群中约有 1/4 以上的人受遗传病所累。

群体中某些与遗传有关的疾病的发生率,见表 1-1。

表 1-1 群体中某些遗传相关疾病的发生率

疾病	发生率(%)
夫妇不育	10~16.7
自然流产	12.5
死胎	0.8
出生时即表现出先天性异常	3.3
围生期死亡	0.7
出生后 7d~1 周岁以内死亡	0.5
严重的身体或智能残疾	2.0

三、遗传病的危害

从以下几个方面可看出遗传病对人类的危害。

1. 人类遗传病的病种在不断增长。据 McKusick 统计,人群中已认识到的单基因病及异常性状在 1958 年为 412 种,到 1998 年增加到 8 587 种,2004 年 3 月 31 日增加到 15 249 种,40 多年间,遗传病的病种增加了 30 倍。至今记载的人类染色体异常达 16 000 种,多基因病有 100 多种,这不能不引起人们的关注。在已发现的单基因病中,其中有 1 300 多种是严重危害人类健康的,有 300 余种伴有智力低下。

2. 人群中约有 1/4 以上的人受遗传病所累。

3. 在活产儿中有 4%~5% 为遗传所致的缺陷。我国每年有 1 500 万~2 000 万的婴儿出生,其中 1%~2% 有出生缺陷。在出生缺陷中有 80% 为遗传因素所致。另外,在活产婴儿中,有一些在生长到一定年龄后才发病,如果把成长后才发病的遗传病也估计在内,那么,有 4%~5% 的婴儿为遗传缺陷所致的病残。

4. 一些严重危害人类健康的常见病已证明与遗传有关。过去有些原因不明的疾病,诸如肿瘤、糖尿病、先天性心脏病、原发性高血压(高血压病)、动脉粥样硬化、冠心病、支气管哮喘和精神分裂症等,现已证实为遗传病。如高血压病在我国发病率为 7.7%,遗传度为 60%~70%,动脉粥样硬化在 30 岁以上人群的患病率为 5%~7%。随着这类疾病病因及发病机制的阐明,人们将从环境和遗传两个方面提出防治对策。

5. 遗传因素所致智力低下和精神病患者数目惊人。据我国 0~14 岁儿童智力低下(又称精神发育迟缓)流行病学调查协作组公布,总患病率为 1.2%,其中城市 0.7%,农村 1.4%,在智力低下中,出生前原因占 43.7%,且所致智力低下程度较严重,其中遗传性疾病占 40.5%。另据报道,我国各类精神病患者达 1 000 万以上(女性患病者为 0.707%,男性为 0.433%),双生子研究揭示精神分裂症的遗传度在 80% 左右。由此可见,各类精神病已成为影响我国人口素质的最重要因素之一。

6. 遗传病在人类疾病死亡中的作用增高。据调查,我国在 15 岁以下死亡的儿童中,40%



由各种遗传病或先天畸形所致。遗传病目前一般不能根治,往往危害终身,且严重影响寿命。遗传病所造成的寿命缩短是心血管疾病的4.5倍,脑出血的10倍,癌症的8倍。

7. 染色体异常是不孕、不育的主要原因之一。平均每10对夫妇中有一对出现原发不育,据研究,早孕的前期出现的自发流产中约60%是染色体异常造成的,早孕的后期的自发流产中15%~20%是由染色体异常所致,中孕期间的流产10%也是由染色体异常造成的。在反复自发流产、死产和原因不明的新生儿死亡中,双亲之一为平衡易位的风险高达20%。

8. 在人群中即使未患遗传病的个体,每个人也是5~6个有害基因的携带者。

9. 环境破坏和污染未能得到及时治理,也使遗传病发病率有增高的趋势。

从以上几点大致可看遗传病给人类带来的危害是巨大的。它除了给患者带来难以治愈的痛苦,还给家庭带来沉重的经济负担和精神压力,而且直接关系到国家、民族的繁荣和昌盛,因此作为一个医务工作者,对遗传病要有足够的重视和充分的认识,要了解和掌握遗传病的遗传方式、检出、诊断、预防和治疗的原则,以便更好地开展防病治病工作。

四、遗传病研究方法和技术

由于医学遗传学是一门边缘学科,因此它广泛采用形态学、生物化学、免疫学和生物统计学等研究技术。在医学遗传学的研究中,常常需要根据不同的研究目的和内容选用不同的研究方法和技术。这里仅介绍在遗传病的研究中广泛使用的较独特的方法,如群体调查、家系调查、系谱分析、双生子法、种族差异比较、疾病组分分析、伴随性状研究、动物模型、染色体分析和基因及其产物分析等。

(一) 群体筛选法

群体筛选法,又称群体遗传学调查或遗传病流行病学调查,即采用一种或几种高效、简便并有一定准确性的方法,对一定范围人群进行某种(几种或各种)遗传病或性状的普查。这种方法可以达到以下目的。

1. 了解某种遗传病的发病率和致病基因的频率。例如四川、山东都进行了百万人以上的遗传病流行病学调查研究。

2. 确定遗传病的预防和治疗对象。例如杜传书等曾对广东兴宁县38 442人进行了葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PD缺乏症)普查,发现该人群中2 770人为G6PD缺乏症,通过有针对性地对缺乏症者采取预防措施,使蚕豆病(G6PD缺乏者进食蚕豆后可引起溶血性疾病)的发病率大大降低。

3. 筛选某种遗传病特别是隐性遗传病杂合子携带者。

4. 结合家系调查可以判断某种疾病是否与遗传因素有关。

群体调查为疾病防治提供了资料,进而为人口素质、民族资源、体质特点和血缘关系提供有用资料。

群体调查的内容很多,大致可分为以下几个方面:①群体基本资料。群体结构、家庭结构、不同年龄的性别比等。②生育状况。多胎率、死胎率、早产与死亡率、新生儿死亡率、婴幼儿死亡率、流产史等。③近亲结婚。近亲婚配率、近亲婚配类型、平均近亲系数以及近亲结婚的子女健康状况等。④异族通婚情况。异族通婚率及子女健康的关系。⑤人体测量学。身高、坐高、体重、腿长、骨盆宽、指距、眼距、乳头距等。⑥人体特征。内眦赘皮、眼色、发色、蒙古胎记等。⑦发育与寿命。初潮年龄、绝经年龄、寿命等。⑧智力。智商测验。⑨酶与蛋白质的多态



性与异常。红(白)细胞血型、血红蛋白、G6PD等。⑩遗传病的发病率。如常见多基因遗传病、某种单基因病和染色体病等以及这些疾病在各人群中的差异、各种遗传病的位次等。⑪皮纹学。各人群皮纹差异以及与疾病的关系。⑫染色体多态性。每条染色体的长度以及在显带技术下带型的多态性变化。⑬其他临床一般和特殊检查诊断的各类技术指标,包括化验、影像学检查等。

调查中应根据研究目的,做好抽样选择、样本大小的确定、明确的分类(诊断)标准、统一的调查表和最佳的统计分析,尽量减少抽样误差和偏倚。

(二)家系调查

家系调查即在同一疾病患者的各级亲属中进行发病率的调查分析。这是确认某种疾病是否与遗传有关的一个有效方法。遗传病往往有家族倾向或家族聚集现象。可通过对某种疾病在患者各级亲属中的发病率与一般群体发病率进行比较,从而判断该病是否与遗传有关。如果某病与遗传有关,则患者亲属总发病率应高于一般群体发病率或对照的非患者亲属发病率。而且发病率还应表现为一级亲属(父母、同胞、子女)>二级亲属(祖父母、孙子女、叔舅姨姑、侄甥)>三级亲属(堂表兄妹、曾祖父母等)>一般人群。

由于有些病的家族聚集现象也可能是由环境因素引起的(同一家族成员往往生活环境相同),所以应排除环境因素对亲属发病率的影响,具体方法是:①比较血缘亲属与非血缘亲属的发病率,如果血缘亲属的发病率高于非血缘亲属则说明某病与遗传有关;②调查患者寄养子女与养母亲生子女间的发病率,如果寄养子女中某病的发病率显著地高于非寄养子女,可说明该病为遗传病。

(三)系谱分析法

系谱分析是研究遗传病的一种最常用的方法,其基本程序是:先对某遗传病患者家族各成员的发病情况进行详细调查,再以特定的符号和格式绘制成反映家族各成员相互关系和发病情况的图解,然后根据孟德尔定律对各成员的表现型和基因型进行分析。通过系谱分析可以判断某病是单基因病还是多基因病;如果是单基因病,还可以确定具体的遗传方式(显性、隐性、性连锁等),探讨遗传的异质性;另外,系谱分析还常用于遗传咨询中发病风险的估计、遗传病的诊断及产前诊断等。

(四)双生子法

双生子法是研究人类某种疾病的遗传作用的一项重要的人类和医学遗传学研究方法。双生子可分为单卵双生子(MZ)和二卵双生子(DZ)两种。MZ是由1个受精卵经第一次卵裂后,每个子细胞各发育成1个个体,故它们的性别必然相同,遗传特性及表型特征也基本相同。而DZ是由2个卵细胞分别各与1个精子受精而发育成的个体,其性别不一定一致,遗传特性与同胞兄弟姐妹相同,仅表现有某些相似。两种双生子可以从外貌特征、皮纹、血型,同工酶型、血清型,特别是HLA型别加以鉴定。

MZ在不同环境中生长发育,可以研究不同环境对表现型的影响;DZ在同一环境中发育成长,可研究不同基因型的表现型效应。由于人类的各种病理性状或生理性状均是遗传因素与环境因素共同作用的结果,故观察比较MZ和DZ中某种疾病或某症状发生的一致性(concordance),一般用发病一致率或同病率表示,可以估计遗传因素对疾病(性状)发生中所起作用的大小。

发病一致率(%) = 同病双生子对数 / 总双生子(MZ或DZ)对数 × 100%



例如对于精神分裂症来说,MZ的发病一致率为80%,DZ的发病一致率为13%,由于MZ和DZ在发病一致率上存在显著差别,故可认为精神分裂症的发生具有一定的遗传基础。

(五) 种族差异比较

种族也称人种,是指体质形态上具有共同遗传特征(如肤色、发色、发式、眼色等)的人群,也是在地理和文化上相对隔离的群体。各个种族的基因库(群体中包含的总的遗传信息)彼此不同。世界上生活着的人种主要有6种,即高加索人(白种人)、黑种人、亚洲蒙古种人、美洲印第安人、澳大利亚种人和巴斯克种人(也有分为三大人种,即蒙古人种、尼格罗人种和欧罗巴人种)。不同种族的肤色、发型、发色、身材等外型特征及血型、HLA型、PTC味觉等性状的基因频率均不相同,说明不同的种族具有不同的遗传基础。如果某种疾病的发病率、临床表现、发病年龄和性别、并发症等在不同的种族中有显著差异,则应考虑该病与遗传可能有关。这种调查最好安排在种族混杂居住的地区进行,以排除环境因素对调查结果的影响。如居住在美国的华人中鼻咽癌的发病率比当地美国人高出34倍,提示鼻咽癌的发生与遗传因素密切相关。

(六) 疾病组分分析

疾病组分分析是对待比较复杂的一些疾病,特别是其发病机制未完全弄清的疾病,如需要研究其与遗传因素的关系,可以将疾病分解成不同的组分进行研究,这种研究也称为亚临床标记研究。如果证明所研究的疾病组分受遗传控制,则可认为这种疾病也受遗传因素控制,如对动脉粥样硬化症的研究可从高血脂、高血压、动脉壁通透性等的研究入手,即属于这类研究。

(七) 伴随性状研究

所谓伴随性状是指两种同时出现的性状,如果某一疾病常伴随另一已确定的由遗传决定的性状或疾病同时出现,则说明该病与遗传有关。性状的伴随出现有两种:一是基因连锁关系,如两种性状或疾病有较高伴随出现频率,可考虑这两种性状或疾病的基因位于同一条染色体上,例如血友病A与红绿色盲;Rh血型阳性与椭圆形红细胞增多症(基因座位十分邻近,分别为1p35和1p32),可通过标记基因来确定致病基因的位置。另一种是遗传关联,是与已知的遗传性状进行关联性观察,即两种遗传上无关的性状非随机同时出现,如O型血者十二指肠溃疡发病率较其他血型高30%~40%。近年来对HLA抗原与某种遗传病的相关联研究颇多,如HLA B-27与强直性脊柱炎,HLA B-6与慢性活动肝炎等。

(八) 动物模型

遗传病的动物模型可以作为人类遗传病研究的辅助手段。由于人的时代长、子代数目少等,使得某些病理性状的观察分析难以进行,在这种情况下可利用自发或人工诱发产生的遗传病动物模型进行研究。常用的遗传病动物模型有小鼠的珠蛋白生成障碍性贫血、小鼠的肌营养不良症、小鼠的遗传性共济失调、小鼠的白化病、大鼠的高血压病、猫的先天性心脏病、狗的血友病、黑猩猩的唐氏综合征等。但应注意从动物模型所得出的结论仅可作为研究人类相应遗传病时的参考,不能照搬用于人类。

(九) 染色体分析

染色体分析在医学遗传学研究中占有十分重要的地位,特别是对于染色体病的研究来说,染色体分析是极为重要的内容,在临床上染色体病的确诊必须依赖染色体分析,所以该技术已广泛用于临床实践和遗传病的研究中。



(十) 离体细胞研究

借助离体细胞培养进行遗传学研究是现代遗传学的重要研究方法之一。建立某种罕见遗传病或异常核型的细胞株(cell strain) 长期在液氮中保存,可以节省时间并可供许多实验室使用,而且可长时期甚至在病人死后仍可提供研究资料。离体细胞研究对突变细胞的表达、绘制基因图、细胞分化和恶性转化研究等都具有很高的价值。

(十一) 基因及基因产物分析

利用现代分子生物学方法和技术,分离、克隆 DNA(RNA)或蛋白质,在分子水平上探讨遗传病的发病机制和防治方法。

第三节 医学遗传学相关网站

一、国内网站

1. 中国遗传 <http://www.chinagene.cn>
2. 中国遗传咨询网 <http://www.gcnet.org.cn/>
3. 中国生殖健康网 <http://www.nn365.org.cn/web/index.html>
4. 生命的化学 <http://www.life.ac.cn/>
5. 中华医学遗传学杂志 <http://zhyxyx.periodicals.net.cn/default.html>

二、国外网站

1. 在线人类孟德尔遗传 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
2. 医学遗传学 <http://medgen.genetics.utah.edu>
3. 人类基因突变数据库 <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

三、相关的数据资源库

1. 美国国家生物技术情报中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) Genbank <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. 欧洲分子生物学实验室 (European Molecular Biology Laboratory) 核酸序列数据库。EMBL Database <http://www.ebi.ac.uk/embl>
3. SWISS-PROT 蛋白序列数据库 ExPASy(SWISS-PROT) <http://www.expasy.ch>
4. 专用数据库 主要有以下 3 个
 - (1) 基因组序列及基因结构浏览: 常用的网站有: <http://www.ensembl.org/index.html> 和 <http://genome.ucsc.edu> 等。
 - (2) 基因表达, 如 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene> 等。
 - (3) 基因突变与疾病, 如 <http://www.genecards.org/index.shtml> 等。

(丰慧根)

【思考题】

1. 何为医学遗传学,其研究对象及任务如何?
2. 试述医学遗传学在现代医学教育中的地位。



3. 遗传病的现代概念与传统概念有何不同? 现在一般将遗传病分为哪几类?
4. 解释并区分遗传病, 先天性疾病, 家族性疾病和后天性疾病。
5. 简述医学遗传学中较常用的一些研究方法。
6. 遗传病对人类的危害如何?