

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/左伋,蓝斐主编. —上海:复旦大学出版社,2015.9

(复旦博学)

基础医学本科核心课程系列教材

ISBN 978-7-309-11624-3

I. 医… II. ①左…②蓝… III. 医学遗传学-高等学校-教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 159708 号

医学遗传学

左 伋 蓝 斐 主编

责任编辑/肖 芬

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

江苏省句容市排印厂

开本 787 × 1092 1/16 印张 17.75 字数 379 千

2015 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-11624-3/R · 1485

定价:65.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

序 言

医学是人类繁衍与社会发展的曙光，在社会发展的各个阶段具有重要的意义，尤其是在科学鼎新、重视公民生活质量和生存价值的今天，更能体现她的尊严与崇高。

医学的世界博大而精深，学科广泛，学理严谨；技术精致，关系密切。大凡医学院校必有基础医学的传承而显现特色。复旦大学基础医学院的前身分别为上海第一医学院基础医学部和上海医科大学基础医学院，诞生至今已整 60 年。沐浴历史沧桑，无论校名更迭，复旦大学基础医学素以“师资雄厚，基础扎实”的风范在国内外医学界树有声望，尤其是基础医学各二级学科自编重视基础理论和实验操作、密切联系临床医学的本科生教材，一直是基础医学院的特色传统。每当校友返校或相聚之时，回忆起在基础医学院所使用的教材及教师严谨、认真授课的情景，都印象深刻。这一传统为培养一批又一批视野开阔、基础理论扎实和实验技能过硬的医学本科生起到关键作用。

21 世纪是一个知识爆炸、高度信息化的时代，互联网技术日益丰富，如何改革和精简课程，以适应新时代知识传授的特点和当代大学生学习模式的转变，日益成为当代医学教育关注的核心问题之一。复旦大学基础医学院自 2014 年起在全院范围内，通过聘请具有丰富教学经验和教材编写经验的全国知名教授为顾问、以各学科带头人和骨干教师为主编和编写人员，在全面审视和分析当代医学本科学生基础阶段必备的知识点、知识面的基础上，实施基础医学“主干课程建设”项目，其目的是传承和发扬基础医学院的特色传统，进一步提高基础医学教学的质量。

在保持传统特色、协调好基础医学各二级学科和部分临床学科的基础上，在全院范围内组织编写涵盖临床医学、基础医学、公共卫生、药学、护理学等专业学习的医学基础知识的教材，这在基础医学院历史上还是首次。我们对教材编写提出统一要求，即做到内容新颖、语言简练、结合临床；编写格式规范化，图表力求创新；去除陈旧的概念，凡涉及临床学科的教材，如《系统解剖学》《病理学》《生理学》《病理生理学》《药理学》《法

医学》等，须聘请相关临床专家进行审阅等。

由于编写时间匆促，这套系列教材一定会存在一些不足和遗憾，希望同道们不吝指教和批评，在使用过程中多提宝贵意见，以便再版时完善提高。

A handwritten signature in black ink, appearing to be '阳寿' (Yang Shou), written in a cursive style.

2015 年 8 月

前言

医学遗传学是一门探讨疾病发生的遗传学机制的学科。随着生命科学的发展，基于人类基因组的医学研究不断深入。就疾病的发生而言，越来越多的疾病基因或易感基因被发现；遗传因素和环境因素交互作用成为绝大多数疾病的发病机制；表观遗传学领域的不断进步推动遗传调控机制上升到一个更高的层次，因而扩大了包括肿瘤在内的许多疾病研究的视野；一系列新技术的产生（如测序技术），使对疾病的诊断更精准、更快速、更经济；CRISPR/Cas9 系统基因编辑技术已在多种模式生物中广泛应用，为构建更高效的基因定点修饰技术提供了全新的平台，也为定点治疗基因缺陷引起的疾病指出了新方向，基于基因组医学的个体化医学、预测医学等正在临床上迅速崛起。正因如此，医学遗传学的课程教学也在现代医学教育体系中占有越来越重要的地位。

本教材作为博学·基础医学本科核心课程系列教材之一，尽可能体现系列教材的总体要求，密切结合临床，求新、求简，把实用性、适用性作为编写教材的主要考量。

然而，医学专业课程体系的建设尚在深入之中，医学遗传学也是一个不断发展的学科，其教学内容、实现形式都需不断探讨；同时，由于编者的水平有限，诚恳希望本教材的使用者提出批评和改进意见。

左 伋

2015 年 7 月

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 医学遗传学的任务和范畴	1
第二节 医学遗传学发展简史	2
第三节 遗传病概述	4
第四节 遗传病的研究策略	10
第二章 基因突变	13
第一节 诱发基因突变的因素	13
第二节 基因突变的一般特性	15
第三节 基因突变的分子机制	16
第四节 DNA 损伤的修复	21
第三章 突变基因的分子细胞生物学效应	25
第一节 基因突变导致蛋白质功能改变	25
第二节 基因突变引起性状改变的细胞生物学机制	32
第四章 单基因疾病的遗传	38
第一节 系谱与系谱分析法	38
第二节 常染色体显性遗传病的遗传	39
第三节 常染色体隐性遗传病的遗传	42
第四节 X 连锁显性遗传病的遗传	44
第五节 X 连锁隐性遗传病的遗传	47
第六节 Y 连锁遗传病的遗传	49
第七节 影响单基因遗传病分析的几个因素	50

第五章 单基因遗传病	56
第一节 分子病	56
第二节 先天性代谢病	69
第六章 疾病的多基因遗传	76
第一节 数量性状的多基因遗传	76
第二节 多基因遗传病的遗传	78
第七章 多基因遗传病	87
第一节 精神分裂症	87
第二节 糖尿病	91
第三节 哮喘	93
第四节 原发性高血压	95
第八章 线粒体遗传	98
第一节 人类线粒体基因组	98
第二节 线粒体基因的突变	102
第三节 线粒体遗传的特点	103
第九章 线粒体疾病	107
第一节 疾病过程中的线粒体变化	107
第二节 mtDNA 突变引起的疾病	107
第十章 人类染色体	115
第一节 人类染色体的基本特征	116
第二节 染色体分组、核型与显带技术	123
第十一章 染色体畸变	132
第一节 染色体畸变发生的原因	132
第二节 染色体数目异常及其产生机制	134
第三节 染色体结构畸变及其产生机制	138
第十二章 畸变染色体引起的疾病	144
第一节 染色体病发病概况	144

第二节	常染色体病	148
第三节	Down 综合征	152
第四节	性染色体病	160
第五节	染色体异常携带者	164
第十三章	肿瘤与遗传	168
第一节	肿瘤发生的遗传现象	168
第二节	肿瘤基因	171
第三节	肿瘤的多步骤发生和癌基因组解剖计划	178
第十四章	出生缺陷	179
第一节	出生缺陷的发生率	179
第二节	出生缺陷的临床特征	181
第三节	常见的出生缺陷	183
第四节	出生缺陷的病理生理学	187
第十五章	表观遗传与疾病	194
第一节	表观遗传概述	194
第二节	肿瘤中的表观遗传变异	204
第三节	神经发育失调疾病与表观遗传	223
第四节	糖尿病和肥胖中的表观遗传	234
第五节	表观遗传与衰老及干细胞治疗	240
第十六章	遗传病的诊断与治疗	246
第一节	遗传病的诊断	246
第二节	遗传病的治疗	254
中英文名词对照索引		264
参考文献		268

第一章 绪 论

随着生物医学的快速发展,人们逐渐认识到医学实践中所遇到的一些问题(许多疾病的病因、发病机制、病变过程、预后、诊治和预防等)需要用遗传学的理论和方法才能得以解决。例如,为什么有高血压家族史的人更易罹患高血压病?为什么同一药物对同一疾病不同患者的疗效不同(有人显效、有人无效、有人表现出严重的不良反应)?第1胎生了某种先天缺陷的婴儿,第2胎也是该先天缺陷患儿的风险(再发)有多大,是否可能出生健康的第2胎?唐氏综合征(即 Down 综合征或先天愚型,一种由于染色体异常引起的常见痴呆症)是如何发生的,它在新生儿中出现的概率为什么随母亲年龄的增大而增加?遗传病能不能得到有效根治?怎样才能预防遗传性疾病的发生而达到健康生殖(healthy birth)的目的?……随着人口的不断增加,许多国家采取了控制人口的一些措施,使人们在少生育的同时更渴望得到健康生殖;另一方面,由于人们对疾病发生、发展本质的认识有了进一步提高,故认为绝大多数疾病的发生、发展和转归都是内在(遗传)和外在(环境)因素综合作用的结果。在疾病的发展过程中,遗传与致病因素交互作用,或致病因素对机体细胞产生损害作用,或机体细胞对致病因素产生适应性反应(在多数情况下,这一反应是保护机体细胞并去除有害的致病因素)。这些交互作用的结果决定着机体细胞未来的发展方向,或恢复细胞的正常生理功能,或细胞产生异常损害,继而发生组织、器官的损害,导致疾病的形成,并在临床上表现为一定的特征。与环境因素一样,遗传因素已成为现代医学中的另一个重要研究方面,医务工作者在医疗工作中正遇到越来越多的遗传学问题,因而,医学与遗传学的结合即形成了医学遗传学(medical genetics)这一介于基础与临床之间的桥梁学科。

第一节 医学遗传学的任务和范畴

一般把遗传因素作为唯一或主要病因的疾病称为遗传病(genetic disorder);相应地,医学遗传学就是用人类遗传学(human genetics)的原理和方法来研究上述“遗传病”从亲代传递至子代的发生、特点、规律、机制、过程及其与临床关系(包括诊断、治疗和预防)的一门综合性学科。有的学者将侧重于遗传病的预防、诊断和治疗等内容划归为临床遗传学(clinical genetics)或遗传医学(genetic medicine)的范畴,而医学遗传学则侧重于遗传病的病因学、病理生理学的研究。然而,现代医学遗传学的概念比传统医学中的概念有很大的扩充。它首先认为疾病是一个涉及内在(遗传)因素与外在(环境)因素的复杂事件。现代医学遗传学更

侧重于从综合的角度比较全面地探讨和分析遗传因素在疾病发生、发展和转归过程中的作用。

医学遗传学是以人类遗传学为基础的,它们都是以“人”为研究对象,这是它们的共同点。不同的是,人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度来研究人的遗传性状(例如,人种的特征),同时广泛地研究形态结构、生理功能上的变异(例如,毛发的颜色、耳的形状等)。在临床上,这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动,其临床意义不大。而医学遗传学往往是从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。因此,医学遗传学也可以说是一门由“遗传病”这一纽带把遗传学和医学结合起来的边缘学科。

第二节 医学遗传学发展简史

Mendel 于 1865 年发表的《植物杂交实验》一文揭示了生物遗传性状的分离和自由组合规律,这是科学意义上的“遗传学”学科诞生的标志,但 Mendel 这项工作的重要价值直到 1900 年才被认识。随即,Mendel 定律就被用来解释一些人类疾病的遗传现象。杰出的内科医生 Garrod(1901)描述了 4 个黑尿症家系,首次提出了先天性代谢病的概念,认为这些疾病的性状属于隐性遗传性状;Farabee(1903)指出短指(趾)为显性遗传性状;Hardy 和 Weinberg(1908)研究了人群中基因频率的变化,提出遗传平衡定律,奠定了群体遗传学的基础;Nilsson(1909)研究数量性状的遗传,用多基因累积效应和环境因素的共同作用阐述数量性状的遗传规律。在那个时期,遗传学的理论研究得到充分的发展,但限于当时的技术水平,这些理论的实验验证及遗传物质的微观研究还无法深入开展。

20 世纪 20~40 年代,Griffith 和 Avery 用肺炎链球菌转化实验证明 DNA 是遗传物质;1953 年,Watson 和 Crick 提出了 DNA 双螺旋模型,使人们认识了遗传物质的化学本质。随着生物化学分析技术的发展,一些先天性代谢缺陷的发病机制逐步被阐明,先后发现了糖原贮积症 I 型是由于缺乏葡萄糖-6-磷酸酶,苯丙酮尿症(PKU)是由于缺乏苯丙氨酸羟化酶引起的,并提出了“一种基因一种酶”的假说。

1952 年,由于低渗制片技术的建立(徐道觉等)和使用秋水仙碱获得了更多中期细胞分裂象(蒋有兴等)后,才证实人体细胞染色体数目为 46(而非 48),标志着细胞遗传学的诞生。以后相继发现 Down 综合征为 21 三体(Lejeune 等),Klinefelter 综合征为 47,XXY(Jacob 和 Strong)等。在染色体显带技术出现后,更多由染色体畸变引起的疾病不断被发现和报道。

20 世纪 70 年代,限制性内切酶的使用使得科学家首次能够对 DNA 进行可控的操作。1978 年,简悦威(Yuet-Wai Kan)运用这两种技术实现了对镰状细胞贫血的产前基因诊断。Mullis 在 80 年代发明的聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)技术能在体外实现 DNA 分子的快速扩增,从而使某些疾病的 DNA 检测成为临床的常规工作。如今,PCR 已成

为生命科学领域应用最为广泛的基本技术。

真正促使医学遗传学发生革命性变化的是 20 世纪 90 年代开始的人类基因组计划。该计划的研究目标是从整体上阐明人类遗传信息的组成和表达,包括遗传图绘制、物理图构建、测序(sequencing)、转录图绘制和基因鉴定等方面的工作,为人类遗传多样性的研究提供基本数据,揭示上万种人类单基因异常(有临床意义的约计 7 000 种)和上百种严重危害人类健康的多基因病(例如,心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等)的致病基因或疾病易感基因,建立对各种基因病新的诊治方法,实现个性化医疗(personalized medicine),从而推动整个生命科学和医学领域的发展(表 1-1)。

现今,医学遗传学已成为 21 世纪分子医学(molecular medicine)的主体,但分子医学的“收获季节”仍然没有到来。

表 1-1 医学遗传学大事记

年代	里 程 碑	主要贡献者
1839	细胞学说	Schleiden 和 Schwann
1859	进化论	Darwin
1865	颗粒遗传假说	Mendel
1882	发现染色体	Flemming
1902	发现先天性代谢缺陷病	Garrod
1903	染色体是遗传物质的载体	Sutton 和 Boveri
1910	美国首个遗传咨询门诊成立	Davenport
1911	首次定位人类基因	Wilson
1944	遗传物质的本质,即 DNA	Avery
1953	DNA 的双螺旋结构	Watson,Crick, Franklin 和 Wilkins
1956	镰状细胞贫血为点突变所致	Ingram
1956	人类染色体数目应为 $2n=46$	蒋有兴和 Levan
1959	首例染色体病(Down 综合征)报道	Lejeune
1960	首次产前筛查性别	Riis 和 Fuchs
1960	外周血的染色体分析	Moorhead
1961	苯丙酮尿症的新生儿筛查	Guthrie
1961	X 染色体失活现象	Lyon
1961	遗传密码	Nirenberg
1964	产前超声筛查	Donald
1966	首次产前染色体分析	Breg 和 Steel
1966	《人类孟德尔遗传》(MIM)问世	McKusick
1967	体细胞杂交技术用于人类基因定位	Weiss 和 Green
1970	Rh 血型不相容的预防	Clarke
1970	染色体显带技术	Caspersson 和 Zech
1975	DNA 测序技术	Sanger, Maxam 和 Gilbert
1976	首次 DNA 诊断	简悦威(Yuet-Wai Kan)
1977	首次克隆人类基因	Shine

续表

年代	里 程 碑	主要贡献者
1977	用基因工程技术制成生长抑素	Itakura
1979	体外受精技术(试管婴儿)	Edwards 和 Steptoe
1979	用基因工程技术生产胰岛素	Goeddel
1982	基因工程生产的胰岛素上市	众多学者
1985	DNA 指纹	Jeffreys
1986	发明 PCR 技术	Mullis
1987	人类染色体连锁图	众多学者
1987	在线《人类孟德尔遗传》(OMIM)诞生	McKusick
1990	首次基因治疗	Rosenberg, Anderson 和 Blaese
1990	首个畸形数据库在英国伦敦建成	Baraitser 和 Winter
1990	首次成功的着床前胚胎遗传学诊断	Handyside, Winston 等
1991	首个神经遗传学数据库在英国伦敦建成	Baraitser 和 Winter
1993	人类基因组物理图谱绘成	众多学者
2000	人类基因组序列的框架图完成	众多学者
2003	人类基因组测序完成	人类基因组测序协作组和 Celera 公司
2006	植入前遗传学单体型分析	Renwick, Abbs 等
2007	人类基因组 SNP 图谱公布	国际 HapMap 协作组
2007	首例个人基因组测序	Watson 和 Venter
2008	拟对 20 个种族或民族的 1000 多例个体进行基因组测序的千人计划开始实施	国际千人基因组计划
2010	《人类可遗传的变异大全》出版(可能涉及 95%)	国际千人基因组计划

第三节 遗传病概述

按经典的概念,遗传病或遗传性疾病是指发生需要有一定的遗传基础,并通过这种遗传基础按一定的方式传于后代发育形成的疾病。因此,遗传病的传递并非是现成的疾病,而是遗传病的发病基础。在现代医学中,遗传病的概念有所扩大,遗传因素不仅仅是一些疾病的病因,也与环境因素一起在疾病的发生、发展及转归中起关键性作用。因此,在了解医学遗传学时,既要把握经典的遗传病概念,也要对遗传病的新进展有所认识。

一、遗传病的特点

以遗传因素为主要发病因素的遗传病在临床上有许多特点。

(一) 遗传病的传播方式

一般而言,遗传病与传染性疾病、营养性疾病不同,它不延伸至无亲缘关系的个体。也就是说,如果某些疾病是由于环境因素致病,在群体中应该按“水平方式”出现;如果是遗传

性的,一般则以“垂直方式”出现,不延伸至无亲缘关系的个体,这在显性遗传方式的病例中尤其突出。

(二) 遗传病的数量分布

遗传病患者在亲祖代和子孙辈中是以一定数量比例出现的,即患者与正常成员间有一定的数量关系,通过特定的数量关系,可以了解疾病的遗传特点和发病规律,并预期再发风险等。

(三) 遗传病的先天性

遗传病往往有先天性特点。所谓先天性是指生来就有的特性,如白化病是一种常染色体隐性遗传病,婴儿刚出生时就表现有“白化”症状。但并非所有的遗传病都是先天的,如 Huntington 舞蹈症是一种典型的常染色体显性遗传病,它往往在 35 岁以后才发病。反过来,先天性疾病也有两种可能性:有些先天性疾病是遗传性的,如白化病;有些则是获得性的,如妇女妊娠时因感染风疹病毒,致胎儿患有先天性心脏病。虽然患儿出生时有心脏病,但按传统概念来说它是不遗传的。

(四) 遗传病的家族性

遗传病往往有家族性特点。所谓家族性是指疾病的发生所具有的家族聚集性。如上述的 Huntington 舞蹈症常表现为亲代与子代间代代相传;但并非所有的遗传病都表现为家族性,如白化病在家系中很可能仅仅是偶发的,患儿父母亲均为正常。反过来,家族性疾病可能是遗传的,如 Huntington 舞蹈症;但不是所有的家族性疾病都是遗传的。如有一种夜盲症(即当光线比较弱时,视力极度低下的一种疾病)是由于饮食中长期缺乏维生素 A 引起的。如果同一家庭的饮食中长期缺乏维生素 A,则这个家庭中的若干成员就有可能出现夜盲症。这一类家族性疾病是受共同环境条件的影响,而不是出自遗传原因。如果在饮食中补充足够的维生素 A 后,全家患者的病情都可以得到改善。所以说,由于维生素 A 缺乏所引起的夜盲症,尽管表现有家族性,但它不是遗传病。

(五) 遗传病的“传染性”

一般的观点认为,遗传病是没有传染性的,故在传播方式上,它是垂直传递,而不是水平传递。但在目前已知的疾病中,人类朊粒蛋白病(human prion disease)则是一种既可遗传又具传染性的疾病。朊粒蛋白(prion protein, PrP)是一种功能尚不完全明确的蛋白质。目前认为 PrP 基因突变会导致 PrP 的错误折叠或通过使其他蛋白的错误折叠进而引起脑组织的海绵状病变,最终导致脑功能紊乱,称为蛋白折叠病;而错误折叠的 PrP 可以通过某些传播方式使正常人细胞中的正常蛋白质也发生错误折叠并致病。

总之,正确地、辩证地认识人类遗传病,将有助于在医学实践中采取相应的诊断、治疗和预防措施。

二、人类遗传病的分类

人类遗传病的种类繁多。据统计,目前每年新发现的遗传性综合征有 100 种左右。面对种类如此繁多的遗传病,过去一是按人体系统分类,如神经系统遗传病、血液系统遗传病、生

殖系统遗传病、心血管系统遗传病、泌尿系统遗传病、内分泌系统遗传病等；二是按照遗传方式进行分类。现代医学遗传学将人类遗传病划分为以下 4 类。

（一）单基因病

单基因病是指由单基因突变所致。这种突变可发生于 2 条染色体中的 1 条,由此所引起的疾病呈常染色体(或性染色体)显性遗传;这种突变也可同时存在于 2 条染色体上,由此所引起的疾病呈常染色体(或性染色体)隐性遗传。单基因病相对较少见,在各个种族或民族中的发生率不同,发生率较高时也仅为 1/500,但由于其具有遗传性,因而危害极大。

（二）多基因病

多基因病是指有一定家族史但没有单基因性状遗传中所见到的系谱特征的一类疾病,如先天性畸形及若干人类常见病(高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、哮喘、自身免疫性疾病、老年痴呆、癫痫、精神分裂症、类风湿关节炎、智能发育障碍等)。环境因素在这类疾病的发生中起不同程度的作用。多基因病是最常见、最多发的遗传病。

（三）染色体病

染色体病是指因染色体结构或数目异常引起的一类疾病(综合征)。从本质上说,这类疾病涉及 1 个或多个基因结构或数量的变化,故其对个体的危害往往大于单基因病和多基因病,其中最常见的染色体病为 Down 综合征。染色体病在新生儿中的发病率约为 0.5%。

（四）线粒体遗传病

线粒体是细胞内的一种重要细胞器,是除细胞核之外唯一含有 DNA 的细胞器,具有自己的蛋白质翻译系统和遗传密码。线粒体遗传病是指由线粒体 DNA 缺陷引起的疾病,如 Leber 视神经萎缩等。

表 1-2 列举了一些常见遗传病的遗传方式及发生率。

表 1-2 常见遗传病的遗传方式及发生率

疾病(OMIM)	遗传方式	发生率
单基因病		
腺苷脱氨酶缺乏症(102700)	AR	少见
α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症(107400)	AR	1/20 000~1/3 000
囊性纤维变性(219700)	AR	1/2 000;亚洲人极罕见
Duncheon 肌营养不良(310200)	XR	男性:1/3 500
家族性高胆固醇血症(143890)	AD	1/500
脆性 X 综合征(309550)	XL	男性:1/4 000;女性:1/8 000
葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症(305900)	XR	男性:1/20~1/4
血友病 A(306700)	XR	男性:1/10 000
Huntington 舞蹈症(143100)	AD	4/100 000~8/100 000
强直性肌营养不良症(160900)	AD	1/10 000
神经纤维瘤 I 型(162200)	AD	1/5 000~1/3 000

续表

疾病(OMIM)	遗传方式	发生率
成骨不全(166200)	AD	1/15 000
苯丙酮尿症(261600)	AR	1/5 000
视网膜母细胞瘤(180200)	AD	1/20 000
镰状细胞贫血(603903)	AR	部分种族:1/400
地中海贫血(140100)	AR	常见
Tay-Sachs 病(272800)	AR	1/3 000
马方综合征	AD	1/10 000~1/2 000
染色体病		
Down 综合征(190685)	47,+21	1/1 000~1/700
18 三体综合征(601161)	47,+18	1/8 000
13 三体综合征	47,+13	1/10 000
Klinefelter 综合征	47,XXY	男性:1/1 000
Turner 综合征	45,X	女性:1/10 000~1/2 500
XXX 综合征	47,XXX	女性:1/1 000
XYY 综合征	47,XYY	男性:1/1 000
Prader-Willi 综合征(176270)		1/25 000~1/10 000
多基因遗传病(出生缺陷)		
唇裂(119530)		1/1 000~1/500
先天性心脏病		1/500~1/200
神经管缺陷(601634)		1/1 000~1/200
多基因遗传病(成年病)		
糖尿病(222100;125853)		成人:1/20~1/10
冠状动脉粥样硬化病(209010)		特定人群:1/15
精神分裂症		1/100
阿尔茨海默病(Alzheimer 病)		1/10
酒精中毒		1/20~1/10
肿瘤		总:1/3
线粒体遗传病		
Leber 视神经萎缩(535000)	细胞质遗传	少见

注:AR 为常染色体隐性遗传;AD 为常染色体显性遗传;XL 为 X 连锁遗传;XR 为 X 连锁隐性遗传。(下面各表英缩词注释同)

三、在线《人类孟德尔遗传》

在线《人类孟德尔遗传》[Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)]源自由美国 Johns Hopkins 大学医学院 Victor A. McKusick 教授主编的《人类孟德尔遗传》(Mendelian Inheritance in Man; Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders, 简称 MIM)一书。该书一直是医学遗传学最权威的百科全书和数据库,被誉为医学遗传学界的“圣经”。MIM 包括所有已知的遗传病、遗传决定的性状及其基因,除了简略描述各种疾病的临床特征、诊断、鉴别诊断、治疗与预防外,还提供已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功

能、动物模型等资料,并附有经缜密筛选的相关参考文献。*MIM* 制定的各种遗传病、性状、基因的编号,简称 *MIM* 号,为全世界所公认。有关疾病的报道必须冠以 *MIM* 号,以明确所讨论的是哪一种遗传病。自 1966 年初版以来,随着医学遗传学的迅猛发展,*MIM* 内容急剧扩增,至 1998 年已出版至第 12 版。印刷版本的 *MIM* 尽管不断增厚,但在科学研究已进入数字化年代的当今,显然已很难跟上医学遗传学学科发展的步伐,有“力不从心”感。鉴此,联机形式的 OMIM 于 1987 年应运而生,并且免费供全世界科学家浏览和下载。OMIM 的网址是: <http://www.omim.org>。

四、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系

遗传(heredity)是生物体的基本生命现象,表现为性状在亲代与子代之间的相似性和连续性。人类的一切正常或异常的性状综合起来看都是遗传与环境共同作用的结果,但它们在每一具体性状的表现上可能不尽相同(图 1-1)。



图 1-1 疾病病因简图

(一) 完全由遗传因素决定发病

这类疾病的发生并非与环境因素无关,只是看不出什么特定的环境因素是发病所必需的。例如,单基因遗传病中的先天性成骨不全症、白化病、血友病 A 及某些染色体病。

(二) 基本上由遗传决定,但需要环境中有一定诱因

例如,单基因遗传病中的苯丙酮尿症,早期人们只知道它与遗传有关,现在知道吃了苯丙氨酸含量多的食物才诱发本病;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(俗称蚕豆病)除有遗传基础外,只有在吃了蚕豆或服用了氧化性药物(如伯氨喹等)后才会诱发溶血性贫血。

(三) 遗传因素和环境因素对发病都有作用

也就是说,遗传因素对发病作用的大小是不同的。例如,在唇裂、腭裂、先天性幽门狭窄等畸形中,遗传度都在 70% 以上,说明遗传因素对这些疾病的发生较为重要。但环境因素也是不可缺少的,精神发育障碍、精神分裂症等疾病也是如此。另一些疾病,例如在先天性心脏病、十二指肠溃疡、某些糖尿病等的发生中,环境因素的作用比较重要,而遗传因素的作用较小,遗传度不足 40%,但就其发病来说,也必须有遗传基础。还有一些疾病如脊柱裂、无脑儿、高血压、冠心病等的发病,遗传因素和环境因素等都相当重要,遗传度为 50%~60%。

上述这类疾病过去在临床上常常说有一定的遗传因素(体质或素质),近年来的研究表明,它们所具有的就是多基因(易感基因)决定的遗传基础,这一类疾病(多基因病)具有常见性、多发性的特点,是目前医学研究的重点。

（四）发病完全取决于环境因素，与遗传基本无关

例如，烧伤、烫伤等外伤的发生与遗传因素无关，但这类疾病损伤的修复与个体的遗传类型可能有关。

五、遗传病在医学实践中的一些问题

（一）医生如何确定患者所患疾病是否有遗传性

遗传病患者(与非遗传病患者一样)在向医生诉说自己的病症时，只能说明其某些感觉上的异常，而不能告诉医生自己的基因有什么异常。因此，需要医生正确地区分患者所患疾病是不是一种遗传病。但这并不是一件轻而易举的事情，它不仅需要医生具有丰富的临床经验、全面的遗传学知识，还需要有足够的实验室技术(包括分子诊断)来辅助诊断。近年来，计算机软件已被开发用于遗传病的诊断，为医生确定患者所患疾病是否具有遗传性提供了有力的手段，从而使遗传病患者及亲属能得到有效的医学处理。

（二）再现风险

再现风险(recurrence risk)是遗传病在临床上常遇到的问题之一。所谓再现风险，是指患者罹患的遗传病在家系亲属中再发生的风险率。影响再现风险的因素较多，故很难对遗传病的再现风险制定出一个标准。例如，一方面，Huntington 舞蹈症是一种常染色体显性遗传病，按理论推测，患者子女的再现风险为 50%。但它的发病年龄多在 35 岁以后，随着子女年龄的增长，再现风险也逐渐下降，通过建立年龄与再现风险的发病曲线，可以得到不同年龄个体的再现风险。另一方面，任何一种遗传病都有一个群体再现风险的基线(baseline)，即任何一次妊娠所生子女的群体风险率有些是根据疾病的遗传方式决定的，有些是基于经验概率得出的(表 1-3)。

表 1-3 群体中某些“疾病”发生的风险率

疾 病	风 险 率
出生时即表现出先天性异常	1 : 30
严重的身体或智能残疾	1 : 50
自发流产	1 : 8
死胎	1 : 125
围生期死亡	1 : 150
出生后 1 周至 1 岁以内死亡	1 : 200
夫妇不育	1 : (6~10)

（三）遗传病的群体负荷

这里所说的负荷是指遗传病在群体中的严重程度，通常用发生率来表示。发生率越高，群体中的遗传有害性越高，人类需要采取的对应措施越多，也可以说是负荷越大。表 1-4 所列是几类遗传病的群体发生率。

表 1-4 遗传性疾病的群体发生率

疾 病	发生率(%)	疾 病	发生率(%)
单基因缺陷		多基因遗传病	
常染色体显性遗传病	0.3~0.95	先天性疾病	2.3
常染色体隐性遗传病	0.2~0.25	其他疾病	2.4
X 连锁遗传病	0.05~0.2	尚未归类的遗传病	0.12
染色体缺陷	0.6~0.9	总计	3.15~7.3

(四) 遗传病与医学伦理

医学伦理学的基本原理同样适用于医学遗传学,但遗传病有其自身的特征,即遗传性,因此对一些问题需要特别注意。

1. 遗传病的产前诊断问题 包括:①产前诊断技术上的安全性;②产前诊断实施后对患病胎儿采取的医学措施的“合法性”、“合理性”、“可靠性”和“安全性”等。

2. 遗传病的症状前诊断问题 涉及:①是否采取有效的医学措施使症状前患者免受“未来”疾病的困扰;②个人隐私问题。

3. 基因诊断和基因治疗问题 包括:①基因诊断、基因治疗在技术上的安全性问题;②诊断及治疗措施的“合法性”、“合理性”和“有效性”等问题;③基因治疗措施对人类基因组的安全控制问题等。

宗教、伦理、道德、法律也都是遗传病临床实践中需要重视的问题。遗传病患者的基因组应属个人隐私,其中含有什么致病基因或易感基因,若用现代方法查出后结果被泄露出去,如果没有相应的法律加以保护,被检对象就可能因为检查结果泄密,致使其在就业、恋爱、婚姻、保险等方面受到歧视或不公正待遇。近年来,整体动物克隆技术的发展使得生物技术的伦理问题更趋复杂化。这些都需要生物医学界和法律界共同商讨、制定对策,并取得全社会的理解和支持。

第四节 遗传病的研究策略

医学遗传学是以遗传病为研究对象,因此对遗传病研究的策略也就要围绕遗传病的病理、诊断、治疗和预防等内容来进行。因此,对于单基因病而言,致病基因的定位与克隆、功能研究是首要的任务,即从基因组中彻底分离出致病基因,从根本上研究遗传病的病理基础,并找出相应的预防和治疗对策。随着对遗传病研究的不断深入,人们发现不同遗传病的遗传方式、发病率都有着巨大的差别,故在致病基因的分离方法与策略上也要有所区别。对临床上已经发现并明确的遗传病,首先要进行遗传规律的研究,例如是常染色体或性染色体遗传,是单基因或多基因遗传,是显性或隐性遗传?然后根据此遗传病是否有可检测到的生化指标及蛋白质异常,或这种遗传病是否总是和某一遗传标志共分离(co-segregation)等资料,以决定对致病基因进行定位和克隆的策略。