

高等医学院校教材

医学遗传学

主 编 刘运卿 杨保胜 陈 迪

苗兴泉 雷蕙琦

主 审 游文凤

河南科学技术出版社

前 言

医学遗传学作为高等医学院校的一门课程，我们已连续多年开设，使用的是内部教材。为了提高教学质量，由河南医科大学、新乡医学院、河南中医学院和海南医学院合编了这本教科书。

本书共十七章。在编写过程中既照顾到医学遗传学基本理论的系统性，又兼顾临床医学实践的需要；既有一定的深度和广度，又有浅而易懂的基本医学遗传知识。因而，本书可作为本科生、研究生的教材，也可供临床医师和有关科技工作者参考，并可作为医学专科生的参考书。教师可根据教学对象的不同而选择讲授。

在编写过程中，我们参阅引用了有关书籍的实例和图表，同时也融进了各位教师多年的教学经验；在阐明一些基本定理的同时，又尽量避免与医学生物学重复。为了节省篇幅，本书不再另列参考文献和引用书籍的作者。

由于编写匆忙，且编者水平有限，虽经主编集中审稿，欠妥及错误之处在所难免，诚恳希望同行专家、使用本书的师生和广大读者提出宝贵意见。

编 者

1993年5月于郑州

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学的研究对象和任务	(1)
第二节 医学遗传学在现代医学中的地位	(1)
第三节 遗传病概述	(4)
一、遗传病的概念及特征	(4)
二、遗传在疾病发生中的作用	(5)
三、遗传病的分类	(6)
第四节 医学遗传学发展简史	(7)
一、萌芽阶段	(7)
二、医学遗传学的诞生	(7)
三、医学遗传学的发展	(7)
第二章 遗传的分子基础	(12)
第一节 核酸	(12)
一、核酸的形成、结构和种类	(12)
二、DNA的结构	(13)
三、DNA的复制	(13)
四、DNA的结构和功能	(14)
第二节 基因的结构	(16)
第三节 结构基因的表达	(17)
一、转录	(17)
二、翻译	(18)
三、中心法则	(20)
第四节 基因突变	(20)
一、基因突变的概念及一般特征	(20)
二、基因突变的类型	(22)
三、基因突变的分子基础	(24)
四、DNA损伤的修复	(25)
第三章 遗传的细胞学基础	(27)
第一节 细胞的形态和功能	(27)
一、细胞的一般结构	(27)
二、膜相结构	(29)
三、非膜相结构	(31)

四、细胞核·····	(32)
第二节 细胞的增殖·····	(33)
一、细胞的增殖周期·····	(33)
二、细胞增殖与医学·····	(36)
第三节 配子发生和减数分裂·····	(37)
一、配子的发生·····	(37)
二、减数分裂·····	(39)
第四章 单基因遗传病 ·····	(43)
第一节 统计学原理在遗传分析中的应用·····	(43)
一、概率的应用·····	(43)
二、吻合度测验·····	(45)
第二节 单基因遗传病的遗传方式·····	(48)
一、系谱的绘制及分析·····	(48)
二、基因、基因型和婚配型式·····	(49)
三、常染色体显性遗传·····	(49)
四、常染色体隐性遗传·····	(56)
五、性连锁遗传·····	(61)
六、从性遗传和限性遗传·····	(66)
七、两种单基因性状的伴随遗传·····	(67)
第三节 孟德尔定律的发展与扩充·····	(69)
一、核外遗传·····	(69)
二、遗传异质性·····	(70)
三、基因型与外界环境·····	(71)
第五章 多基因遗传病 ·····	(73)
第一节 多基因遗传的机理·····	(73)
一、质量性状与数量性状·····	(73)
二、多基因遗传的特点·····	(74)
第二节 多基因遗传病·····	(76)
一、易患性与发病阈值·····	(76)
二、遗传度·····	(78)
三、多基因遗传病的特征·····	(85)
四、多基因遗传病发病风险的估计·····	(86)
第六章 人类染色体和染色体病 ·····	(89)
第一节 人类染色体及其研究方法·····	(89)
一、人类染色体的形态特征·····	(89)
二、人类的正常核型·····	(91)
三、人类染色体的研究方法·····	(93)
第二节 人类的性别决定与性染色体·····	(96)

一、性别决定	(96)
二、性染色质	(96)
第三节 染色体畸变	(97)
一、染色体畸变的原因	(97)
二、染色体数目异常	(99)
三、染色体结构异常	(103)
第四节 染色体病	(108)
一、各种染色体病的发生频率	(108)
二、染色体病的一般症状	(110)
三、常见的染色体病	(111)
第七章 体细胞遗传学和人类基因定位	(118)
第一节 体细胞遗传学技术及其应用	(118)
一、体细胞培养	(118)
二、突变细胞	(118)
三、体细胞融合	(119)
四、体细胞杂交的应用	(119)
五、基因的转移	(120)
第二节 人类基因定位	(121)
一、基因定位的方法	(121)
二、人类基因定位图	(124)
第八章 群体遗传学	(131)
第一节 基因频率和基因型频率	(131)
第二节 遗传平衡定律	(132)
第三节 近亲结婚	(134)
一、近亲结婚的形式和频率	(134)
二、近婚系数	(135)
第四节 突变与选择对遗传平衡的影响	(138)
一、突变间的平衡	(138)
二、选择	(139)
三、选择与多态现象	(142)
第五节 遗传漂变与移居对基因频率的影响	(142)
第九章 分子病与先天性代谢缺陷	(144)
第一节 分子病	(144)
一、血红蛋白分子病	(144)
二、血浆蛋白分子病	(149)
三、膜转运载体蛋白病	(151)
四、受体蛋白病	(152)

第二节 先天性代谢缺陷	(153)
一、氨基酸代谢病	(153)
二、糖代谢病	(155)
三、神经鞘脂类累积症	(157)
四、嘌呤和嘧啶代谢病	(159)
第十章 药物遗传学	(161)
第一节 药物代谢与遗传	(161)
第二节 个体对药物反应的遗传性变异	(161)
一、单基因遗传的异常药物反应	(162)
二、多基因遗传的异常药物反应	(167)
第三节 一些遗传病患者对药物的异常反应	(167)
一、卟啉症	(167)
二、痛风	(168)
三、药物敏感性血红蛋白病	(168)
第十一章 免疫遗传学	(169)
第一节 抗原遗传	(169)
一、红细胞抗原遗传	(169)
二、白细胞抗原遗传	(173)
第二节 抗体遗传	(177)
一、轻链恒定区类型	(178)
二、重链恒定区类型	(178)
三、人类Ig轻链和重链基因	(178)
第三节 补体遗传	(178)
第四节 组织不相容性	(179)
一、器官移植配型	(179)
二、骨髓移植配型	(180)
第五节 免疫遗传病	(180)
一、遗传性干细胞发育缺陷	(180)
二、遗传性T细胞发育缺陷	(181)
三、B细胞发育缺陷	(182)
四、遗传性补体缺乏	(182)
五、遗传性吞噬功能缺乏	(183)
第六节 免疫遗传标志与疾病关联	(183)
一、ABO血型与疾病关联	(183)
二、HLA抗原与疾病关联的临床应用	(184)
第十二章 肿瘤遗传学	(192)
第一节 肿瘤的遗传基础	(192)

一、单基因遗传的肿瘤.....	(193)
二、多基因遗传的肿瘤.....	(194)
三、染色体畸变与肿瘤.....	(195)
四、肿瘤的遗传易感性.....	(196)
第二节 肿瘤发生的遗传机理.....	(198)
一、两次突变学说.....	(199)
二、染色体不平衡假说.....	(199)
三、癌基因学说.....	(199)
第十三章 遗传病的检出与诊断	(204)
第一节、遗传病的检出.....	(204)
一、群体普查与家系调查.....	(204)
二、双生子法.....	(205)
三、伴随性状研究.....	(207)
四、疾病组分分析.....	(207)
第二节 遗传病的诊断.....	(208)
一、临床症状和体征检查.....	(208)
二、系谱分析.....	(209)
三、染色体和性染色体的细胞学检查.....	(210)
四、生化检测.....	(211)
五、基因诊断.....	(212)
六、携带者的检出.....	(212)
七、皮肤纹理分析.....	(213)
第十四章 产前诊断	(219)
第一节 产前诊断的对象.....	(219)
第二节 产前诊断的方法.....	(219)
一、羊膜穿刺术.....	(220)
二、绒毛吸取术.....	(222)
三、羊水和羊水细胞培养的生化检查.....	(222)
四、早孕绒毛的生化检查.....	(223)
五、DNA重组技术.....	(223)
六、体细胞杂交.....	(225)
七、微量技术.....	(226)
八、羊水细胞和绒毛细胞的性染色质测定.....	(226)
九、甲胎蛋白的测定.....	(226)
十、超声波诊断.....	(227)
十一、胎儿镜的应用.....	(227)
第十五章 遗传咨询	(229)

第一节	遗传咨询的对象	(229)
第二节	遗传咨询的内容	(230)
第三节	遗传咨询的方法与步骤	(230)
一、	遗传病的确诊及遗传方式的确定	(230)
二、	推算遗传病的复发风险率	(231)
三、	提出对策和方法	(231)
第四节	遗传病复发风险率的估计	(232)
一、	单基因遗传病复发风险率的估计	(232)
二、	多基因病复发风险的估计	(237)
三、	染色体病复发风险的估计	(238)
第五节	遗传咨询中典型问题举例	(239)
第十六章	优生学及遗传病的防治	(242)
第一节	优生学	(242)
一、	优生学的概念和简史	(242)
二、	优生学的任务和研究范围	(243)
第二节	遗传病的预防原则	(244)
一、	遗传病的普查与普防	(244)
二、	环境保护	(245)
三、	携带者检出	(245)
四、	制定优生法规	(245)
五、	遗传咨询、婚姻生育指导	(246)
六、	产前诊断及选择性流产	(246)
第三节	遗传病的治疗原则	(246)
一、	表型水平上的治疗	(247)
二、	蛋白质(酶)水平上的治疗	(249)
三、	基因治疗	(249)
第十七章	重组DNA技术及其在医学中的应用	(250)
第一节	重组DNA技术的基本方法	(250)
一、	目的基因的分离与合成	(252)
二、	目的基因与载体DNA体的重组	(252)
三、	目的基因的转移	(252)
四、	重组体的扩增与筛选	(252)
五、	目的基因的表达	(253)
第二节	重组DNA技术在医学中的应用	(253)
一、	重组DNA技术与基因定位	(253)
二、	重组DNA技术与基因诊断	(255)
三、	重组DNA技术在医药生产中的应用	(257)

四、重组DNA技术与基因治疗.....	(257)
附录 多基因遗传病遗传咨询表.....	(259)

第一章 绪 论

第一节 医学遗传学的研究对象和任务

遗传学是研究生物遗传与变异的科学。人类与其它所有生物一样,在其生存和繁衍过程中也存在着遗传与变异的问题,因此,人们把专门研究人类的遗传和变异原理的一门学科称为人类遗传学(human genetics)用人类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学科称为医学遗传学(medical-genetics)。也就是说,医学遗传学是一门由遗传病(genetic disease)这一纽带把遗传学和医学结合起来的一门边缘学科,是遗传学理论和方法在医学领域中的应用。它的任务是研究遗传病(或人类病理性状)的发生机理、传递方式、诊断、预防和治疗等。它从细胞水平和分子水平探索遗传病的发生机理,从个体水平探索诊断、治疗的方法,从家族或群体水平探索预防遗传病的策略,从而对改善人类遗传素质作出贡献。

医学遗传学不仅是学好免疫学、病理学、药理学、放射医学、儿科学、眼科学、耳鼻喉咽喉学、妇科学、法医学、神经病学和精神病学的基础,而且医学遗传学已经渗透到各临床学科中。因此也有人将侧重于研究临床各种遗传病的诊断、产前诊断、预防和治疗分支学科叫临床遗传学(clinical genetics)。

医学遗传学和人类遗传学研究的对象都是人类。但不同的是,人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度来研究人类的形态、结构、生理、生化、免疫和行为等各种性状的遗传和变异及人类群体的遗传规律,如人体的身高、体重,皮肤和毛发的颜色,嘴唇的厚薄等,这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动,因此在临床上意义不大。而医学遗传学着重于从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。

第二节 医学遗传学在现代医学中的地位

由于医学科学的发展,使临床病种的构成发生了质的变化。随着传染病、营养缺乏病及由环境因素引起的疾病的控制,遗传病及由遗传与环境共同作用所致的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。医生在临床实践中所遇到的一些问题,如某些疾病的病因、发病机理、病理过程、预防和治疗等,常常需要用遗传学的理论和方法才能得以解决。医学遗传学已成为现代医学中的一个十分活跃的领域,发展十分迅速。究其原因,主要是由于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。从以下几个方面可看出遗传病对人类的危害,同时也可了解到,医学遗传学在人类与疾病斗争的过程中发挥着越来越重要的作用。

1. 人类遗传病的病种在不断增长

据Mickusick统计,人群中已认识到的单基因病及异常性状在1985年为412种,到1988年增加到4344种(表1-1),30年间,遗传病的病种增加了10倍多。到1990年12月发现的人类染色体异常达734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4000多种单基因病中,其中有1300多种是严重危害人类健康的,有300余种伴有智力低下。据胡延宁(1980)统计,眼部单基因遗传病与多基因遗传病已有215种,全身性或其它系统遗传病在眼部有表现的已有323种,染色体病在眼部表现的也有70种,合计遗传性眼病达608种之多。另据统计,已报道的神经系统遗传病近100余种,具有神经症状的遗传病已超过200种。

表1-1 人类单基因病(及性状)的统计

	常染色体显性		常染色体隐性		X连锁		小计		总 计
	确定	未肯定	确定	未肯定	确定	未肯定	确定	未肯定	
1958※		258		89		38		412	412
1966	269	568	237	294	68	51	574	913	1487
1968	344	449	280	349	68	55	692	853	1545
1971	415	523	365	418	86	64	866	1010	1876
1975	583	635	466	481	93	78	1142	1194	2336
1978	736	753	521	596	107	98	1364	1447	2811
1983	934	893	588	710	115	128	1637	1731	3368
1986	1172	1029	610	810	124	162	1906	2001	3907
1988	1443	1114	626	851	139	171	2208	2136	4344

※.据verschuer(1958)资料,未进行确定和未肯定分类。其它资料据Mickusick(1988)

2. 人群中约有1/4以上的人受遗传病所累

据统计,人群中约有0.5~1%的人患某种染色体病,约有4~8%的人受某种单基因病所累,有15~25%的人受某种多基因病所累。总的来看,人群中约有1/4以上的人受某种遗传病所累。

3. 在活产儿中有4~5%为遗传所致的缺陷

我国每年约有1500~2000万的婴儿出生,其中约1~2%有出生缺陷。在出生缺陷中有80%为遗传因素所致。因此,我国每年出生的婴儿中,约15万~20万有出生缺陷。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、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岁以上的患病率为5~7%。随着这类疾病病因及发病机理的阐明,人们将从环境和遗传两个方面提出防治对策。

5. 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, mental retardation, MR)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1.41%,男性高于女性,患病率随年龄增加而增加。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%。另据报告,我国各类精神病患者达1000万以上,其中精神分裂症患者在500万以上(女性患病率为7.07%,男性为4.33%),双生子研究揭示精神分裂症的遗传度在80%左右。由此可见,各类精神疾病已成为影响我国人口素质的最重要因素。

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。据北京市1974~1976年婴儿主要疾病死亡原因与1951年相比先天性心脏病占婴儿全部死因由1951年的2.6%上升到30%,上升为各种疾病死因中的第二位。遗传病目前一般不能根治,往往危害终生,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,脑溢血的10倍,癌瘤的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,原发不育指婚后未进行任何避孕措施。两年内未能怀孕者,不育是指那些以自发流产、死产或新生儿死亡而告终的妊娠。自发流产有许多原因,但据研究,早孕的前一半期间出现的自发流产中约60%是染色体异常造成的,早孕的后一半期间的自发流产中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. 即使在人群中未患遗传病的个体,每个人也是5~6个有害基因的携带者

9. 由于科学和工业发展本身所带来的弊端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。

从以上几点大致可以看出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,而且直接关系到我们国家、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,了解和掌握遗传病的检出、诊断、遗传方式、预防和治疗的原则,以便更好地开展防病治病工作。

遗传学在现代医学中的地位和作用也可由诺贝尔奖的颁发情况中反映出来。(诺贝尔奖是世界上公认的对推动科学发展有重大作用的科研成果的一种肯定,同时也是对作出杰出贡献的科学家的殊荣)。从诺贝尔诞辰100周年的1933年首次给遗传学方面的科研成果颁奖到1992年颁发的57次奖中,遗传学及遗传学相关的学科成果占了18次,为获奖人数的31.6%(见表1-2)。

表 1-2 授予诺贝尔奖的遗传学研究者

年份	获奖者	研究成就
1933	T. H. Morgan	基因本质的研究
1946	H. J. Muller	发现X射线能诱发突变
1958	G. W. Beadle, E. L. Tatum [†] J. Lederberg	生化遗传学的贡献 发现细菌中的性重组
1959	S. Ochoa, A. Kornberg	离体合成核酸的研究
1962	J. D. Watson, F. H. Crick, M. H. F. Wilkins	DNA 结构的研究
1965	F. Jacob, J. Monod, A. Lwoff	微生物遗传学的贡献
1966	P. Rous	致癌病毒的研究
1968	R. W. Holley, H. G. Khorana M. W. Nirenberg	遗传密码及其在蛋白质 合成中的机能
1969	M. D. Ibruck, S. E. Luria A. D. Hershey	对病毒遗传的研究
1974	A. Claude, C. de Duve G. Palade	细胞生物学的贡献
1978	W. Arber, H. O. Smith D. Nathans	发展了核酸内切酶技术研究 遗传体系的结构
1980	S. D. Snell, J. Dausset B. Benacerraf	免疫遗传学的贡献 (医学生理学奖)
1980	P. Berg, W. Gilbert F. Sanger	DNA 的实验操作 (化学奖)
1983	B. Boelintock	转位遗传因子的发现
1984	G. Kohler, N. K. Jerne, C. Milstein	产生单克隆抗体的 杂交瘤技术
1985	M. Brown, J. Goldstein	胆固醇代谢及有关疾病的 研究
1987	S. Tonegdva, (日, 利根川进)	免疫球蛋白基因结构研究
1989	J. M. Bishop	癌基因研究的开拓贡献
1992	E. H. Fischop, E. G. Krebs	蛋白质的磷酸化发现

从获奖的次数来看, 这是任何生物医学学科所属的单一学科所不能比拟的。这一事实充分地说明了遗传学及其成果的重要性, 同时也反映了遗传学在现代生物医学领域中的地位是何等重要。医学遗传学现被誉为现代医学新的五大支柱课程之一。

第三节 遗传病概述

一、遗传病的概念及特征

遗传病是指人体的遗传物质发生了改变所引起的一类疾病。或者说: 遗传病是指某种疾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。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。但是近几年来, 有人根据肿瘤的基础是特定的体细胞内出现DNA的特异性克隆性改变, 肿瘤细胞的子细胞也是肿瘤细胞, 认为肿瘤是一种遗传病, 或者说是体细胞遗

传病 (somatic cell genetic disease)。

遗传病除了上面讲过的遗传物质改变外,另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生性,而某些疾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,一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:临床上一般将婴儿出生时就表现出来的疾病称为先天性疾病 (congenital disease)。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)症、白化病和先天愚型等,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。

2. 遗传病与家族性疾病:家族性疾病 (familial disease) 是指表现出家族聚集现象的疾病,即一个家庭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,一家多个成员可患夜盲症。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等。

3. 遗传病与后天性疾病:所谓后天性疾病 (acquired disease) 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,慢性进行性舞蹈病发病年龄一般在30~45岁,这些遗传病称为迟发性遗传病 (late onset disease)。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。根据遗传因素和环境因素在不同疾病发生中的作用的不同,可将疾病分为四类:

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多的食物才诱发本病;半乳糖血症则是由于婴儿食用乳类而致病;蚕豆病除了有遗传基础外,常是吃了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

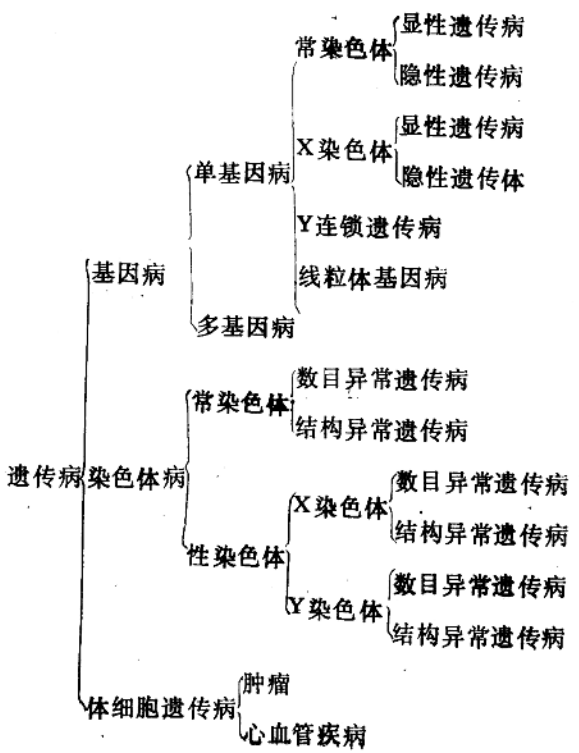
大小是不同的，这类疾病被称为多基因病。例如精神分裂症、唇裂、腭裂和哮喘等的遗传度在70%以上，即遗传因素对发病相对地较重要；另一些疾病，如消化道溃疡、先天性心脏病、非胰岛素依赖性糖尿病等，其发病以环境因素作用为主，遗传因素的作用较小，遗传度小于40%。还有一些病如脊柱裂、无脑儿、高血压和冠心病等的发病，遗传因素和环境因素几乎同等重要，遗传度在50%~60%左右。这类疾病过去在临床上常常被称为有一定的遗传素质，近年来的研究表明，实际上是多基因遗传病。

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家 Berg所说：“几乎所有的疾病都与遗传有关”。

三、遗传病的分类

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。



第四节 医学遗传学发展简史

表1—3列举了人类遗传学研究史上的一些重大事件。与所有其它学科一样,医学遗传学也是在人们的生产实践活动中发展起来的。概括起来,可将医学遗传学分为以下几个时期。

一、萌芽阶段

在人类本身的遗传方面,早在二世纪犹太教法典中,已经提到了血友病的遗传情况。可是比较系统地研究人类一些异常性状(包括疾病)的遗传还只是18世纪以后的事,18世纪中期,法国的Maupertuis研究了白化病和多指的遗传现象,指出父母双方对子女疾病的形成具有同等的影响,并提出了遗传粒子的看法,他的这种认识很象百年以后Mendel的一些看法,1803年Otto首先报导了一个血友病的家族,并且清楚地描述了血友病的临床特征与遗传方式,尽管他还不知道这是性连锁遗传,可他发现健康的母亲可以把携带的病因传给儿子,但绝不会由患病的父亲传给儿子。有人认为人类遗传学的奠基人是Joseph Adams,1814年他出版了《论临床所见疾病的遗传可能性》一书,这是近代有关遗传病的最早的系统论述,内容涉及先天性疾病、家族性疾病同遗传病之间的差别,遗传病同发病年龄、环境促发因子、近亲结婚之间的关系等,全面触及了遗传病的一些基本问题。他的见解超越了那个时代的观点。1883年, Galton提出通过选择性育种的方法,达到改进人和动物的遗传的看法,为此,他创造了优生学(eugenice)这一术语。从此,人们就把人类遗传学和优生学紧密地连在了一起。在这个时期内,尽管人们还没有揭示出遗传规律,但已逻辑地推论到遗传的一些基本原理。这标志着医学遗传学的萌芽阶段。

二、医学遗传学的诞生

Mendel(1866)用豌豆所做的杂交实验,揭示了生物性状的分离和自由组合的两个遗传的基本规律,从而使Mendel以前有关人类遗传的研究得到了正确的解释。然而Mendel的超前成果,直到1900年,一直不为人们所知,但却在短短的几个月内分别由在荷兰、法国和奥地利的三位生物学家重新发现,他们彼此独立获得Mendel曾得到过的同样结论,从此遗传学正式诞生了。1903年, Sutton和Boveri各自提出了染色体学说,认为染色体携带遗传因子或基因。1910年Morgan通过果蝇试验,发现基因的连锁互换规律。这些生物界的遗传规律及原理,迅速地引入解释人类的性状和疾病的遗传,从而形成了医学遗传学。

三、医学遗传学的发展

医学遗传学的发展同遗传学的新理论、新技术的出现紧密相关。医学遗传学的早期受经典遗传学的指引,对遗传病的来源及遗传方式作了朴实的描述。1905年, Farabee首次报道了人类的某些疾病如短指畸形的遗传是符合孟德尔定律的。1908年英国数学家

Hardy和德国医生Weinberg通过各自独立的研究提出了现在称为Hardy—Weinberg定律的遗传平衡法则,奠定了人类群体遗传学(Population genetics)的理论基础。1901年Landsteiner发现了人类第一个血型——红细胞ABO血型,1924年,Bernstein提出了ABO血型遗传的复等位基因假说,标志着免疫学和遗传学的一个分支免疫遗传学(immunogenetics)的诞生。

人类生化遗传学(biochemical genetics)的发展应追溯到1902年Garrod对尿黑酸尿症的观察。他发现的新颖和重要点在于,尿黑酸尿症中存在一种涉及化学过程的遗传紊乱,他称之为先天性代谢差错(inborn error of metabolism)。如同孟德尔定律一样,Garrod发现的重要性也迟迟未得到普遍的认可。这可能与当时营养和传染病的数量占绝对优势有关。Beadly和Tatum(1941)通过红色链孢霉育种实验提出了“一个基因一种酶的”概念,为Garrod的看法提供了实验依据。1952年Cori证实糖元累积病I型患者肝细胞中缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,1953年Jervis发现苯酮尿症缺失苯丙氨酸羟化酶,因此将先天性代谢缺陷与酶的缺乏联系起来,这进一步确认Garrod的论断是正确的。这类疾病现称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病(hereditary enzymopathy)。目前已证实的遗传性疾病有数百种,而且几乎都是隐性遗传病。在已肯定的常染色体隐性遗传病中,约有30%已知其酶缺陷。在医学生化遗传学的发展中,另一重要发展是Pauling(1949)提出的分子病的概念。Pauling在研究镰形细胞贫血时发现电泳慢速的HbS,提出蛋白质分子的遗传性变异可引起一类疾病,他称之为分子病(molecular-disease)。Pauling的同事Ingram于1956年进一步证实HbS是由于血红蛋白 β 链第6位谷氨酸被缬氨酸置换所引起。现知除血红蛋白外,膜蛋白、胶原蛋白和各种血浆蛋白等遗传变异均可产生分子病。目前已证实的分子病有160种左右。

人类细胞遗传学(cytogenetics)的发展是与染色体制备技术的进步分不开的。在1956年以前,人类染色体一直被误认为是48条。由于美籍华人徐道觉和Hughes于1952年建立了低渗法制片技术,以及华裔学者蒋有兴和Levan(1956)使用秋水仙碱获得更多中期分裂相后,才修正了这一历史性的错误,确认了人的染色体是46条。随着人类外周血染色体制片技术的建立,1959年出现了临床细胞遗传学的曙光。一批学者在那一年的最初2—3个月间,相继发现了Down综合征(先天愚型)为21三体(Lejeune);Turner综合征为45,X(Ford);Klinefelter综合征为47,XXY(Jacobs和Strong);随后又迅速地发现了一些常染色体和性染色体的数目异常,如13三体、18三体和47,XXX等,以及几种染色体结构畸变,如易位型Down综合征,5P-猫叫综合征和ph染色体。1961年Lyon提出了X染色体失活假说。1966~1969年细胞遗传学处于休止期,尽管比较平静可是Jacobson和Nedle等却凭借羊膜腔穿刺术从羊水中取得的胎儿细胞进行染色体和生化异常的产前诊断。1970年Caspersson等应用特殊的处理方法使每条染色体显示出了特征性的带型(显带技术)是染色体研究上的一个重大突破。它使人们不仅能准确辨认每条染色体,而且能观察到染色体上的细微变化。1978年Yunis将显带技术进一步发展,使带型更加精细(高分辨显带技术),标志着人类染色体研究进入到一个新的阶段,这种高分辨技术不但使一些过去不知原因的临床疾病在染色体上找到了答案,而且预计在人