

人类和医学 遗传学译丛

复旦大学遗传研究所 编
人类和医学遗传学研究室

上海科学技术文献出版社

BV75/20

译校者的话

本译丛共收集了十篇译文，主要介绍人类体细胞遗传学同医学遗传学之间的关系、研究方法、发展趋势和存在问题。《医学和人类遗传学：趋势和方向》、《人类遗传学成长发展为一门临床学科》等四篇译文，是美国人类遗传学学会最近几届年会上的当选会长的就任演说，着重论述了人类遗传学同医学遗传学、临床诊断同医学遗传学研究、遗传同环境之间的关系，以及对医学院校加强遗传学课程和基础训练的意见。《遗传学与医学》则全面介绍了加拿大医学遗传学发展情况。

人类和医学遗传学研究中，染色体分析是一个很活跃的领域。这里有三篇译文系统介绍了人体染色体的基本结构、各种分带技术和原理，姐妹染色单体互换的原理，以及所有这些指标在临床和遗传学研究中的应用。

肿瘤同遗传的关系，遗传病的出生前诊断，都是人类和医学遗传学研究领域中的重大课题。本译丛收集了二篇译文，系统而全面地介绍人体癌症遗传学和出生前诊断遗传病的研究情况。

因此，本译丛适合于高等学校生物系和医学院校的师生，人类和医学遗传学科研人员，临床医生，医学教育和行政领导部门的有关人员作为参考辅助读物。

复旦大学遗传学研究所

人类和医学遗传研究室

一九八〇年三月

目 录

医学和人类遗传学:趋势和方向.....	A. G. Motulsky(1)
旷日持久的先天后天之争.....	B. Childs(7)
人类群体细胞遗传学:困境和问题.....	J. L. Hamerton(16)
人类遗传学成长发展为一门临床学科.....	V. A. McKusick(25)
遗传学与医学:一种日益发展的关系.....	C. R. Scriver 等(33)
人体染色体:临床和生物学意义.....	J. J. Yunis 等(40)
关于人体染色体结构的一些事实与设想	H. J. Evans(49)
姐妹染色单体互换	S. Wolff(78)
人体癌症的遗传学和病原学.....	A. G. Knudson, Jr(88)
遗传性疾病的出生前诊断.....	G. S. Omenn(113)

医学和人类遗传学:趋势和方向*

A. G. Motulsky**

在美国人类遗传学学会上作会长就任演说是项困难的任务。讲什么题目没有惯例可循。1950年, Muller 所作的第一次讲演《我们的突变负担》^[1], 已成了人类群体遗传学中一篇有争论的名作。1961年, Dunn 的《人类遗传学史中的逆流》^[2], 对医学和人类遗传学作出了卓越贡献。六十年代和七十年代初, 没有人再作会长就任演说。近年来, McKusick 综述了临床遗传学的演变^[3], Hemerton 讨论了环绕 XYY 问题而展开的争论^[4], Childs 论述了公众和医务界缺乏遗传学知识的情况^[5]。

在最近几年里, 我们的这个领域已经成熟了, 并且有了一套组织机构。从医学角度来看, 直到不久前还把遗传学看成是有点玄奥莫测、艰深费解的, 认为既同基础科学无关, 又不能算是应用学科。由于有这种印象, 所以医生和其他一些医学科学家还没有进入遗传学这个领域; 已经进入的, 还得有些想象力和勇气。进行基础理论研究的遗传学家惋惜人类遗传学缺乏科学的精确性, 因此大多数人转向更适合于他们研究的其他领域。优生学好似是人类遗传学的一门政治学科, 这种感觉更使人类遗传学在认真负责的科学界里声名不佳。这一切都已时过境迁了, 人类遗传学已被公认为一门受人重视的基础学科和临床专业。

人类和医学遗传学中的概念和技术

遗传学的重要概念, 早在被引入人类遗传学之前就已奠定了。但要把这些概念应用于人类, 还有待于通过适当的方法。当我们为自己专业中的新发现而欣喜激动时, 我们千万不要忘了从孟德尔到果蝇遗传学家、植物细胞遗传学家等早期遗传学家, 我们是深受他们之惠的。值得注意的是, 使人类遗传学苞绽葩放的方法学, 通常是从其他学科引进的。例如, 电泳和测定酶等生化方法, 使我们认识了多态性和先天性代谢缺陷。细胞学方法使我们能清晰地看到人的染色体组, 后来的分带技术, 更能分辨出人的每一条染色体。运用细胞杂交技术绘制出详细的遗传图, 足以同果蝇和小鼠的遗传图相媲美。免疫学技术导致发现人体 HLA(组织相容性白细胞抗原或人体白细胞抗原)的座位, 科学的发展需要概念和方法。把通常不是遗传学的各种方法, 成功地应用于遗传学概念, 已使人类和医学遗传学成为如此活跃的一门学科。

人类遗传学的范围不是泾渭分明的。人们有时说, 未来的科学进展, 特别是与人类健康幸福有重大关系的学科的进展, 将日益来自应用各门学科的概念和技术的边缘学科。人类和医学遗传学的成功史, 可作为这种边缘学科研究的一个例子。因此, 我们必须向物理科学和其他自然科学领域继续寻找方法, 以便应用于我们所从事的学科。

1977年10月20日在“美国人类遗传学学会”年会上的会长就任演说。
工作单位: 华盛顿大学医学和遗传学系, 遗传病中心。

人类遗传学与医学遗传学

我们的这个学科已变得“医学化”了，研究工作和研究对象，绝大多数是从医学兴趣出发的，遗传学已赋予医学以丰富的理性基础，并在医学上可能已有很多实际应用。因此，凡是医学界主办的，最容易得到拨款和职务安排。这些情况也促进了我们这门学科的专业化。可是，人类遗传学对知识、对人类福利作出的总的贡献，并未因为它在医学上的应用而停止。

近年来，医学遗传学大部份已牢固地建立在孟德尔遗传模型和染色体模型的基础上，研究单个基因和可检出的染色体畸变的作用及其效应，已取得很大成功。因此，在本届和上届年会上提出的论文摘要，涉及生化遗传学、细胞遗传学或体细胞遗传学的几乎占三分之二。人类遗传学的进展，多半是通过在实验室里富有想象力地研究单基因性状和染色体性状而取得的。这些领域里的资料，大多数是无可争辩的且为所有观察者所接受。行为遗传学的研究，必然是以受到文化和环境的广泛影响、远离最初的基因效应的表型为依据；因此，这种依据是很不牢靠的。遗传力是根据家系的相似性推算出来，再由此推论所研究的性状在多大程度上是受遗传决定的。这不同于用孟德尔式的方法所作的研究，这是因为这些基因本身还是未知的，所以这些特定的基因的作用、染色体决定的性状，都无法直接进行研究。因此，不去考虑基因型如何决定表现型的途径，而只研究某一给定的表现型。因为行为的表现型受到环境的强烈影响，所以常常用养子和双生儿的资料，来推算出环境所起的作用，在作这种推算时，行为遗传学中的双生儿资料特别靠不住，因为遗传和环境的作用是难分难解的。统计学的一套方法是以简单化了的假设为出发点的，可是在作出结论时却常常忘了这些假设是简化了的。事实上，一位群体遗传学家已对用方差分析进行研究的整个逻辑根据提出了异疑^[6]。根据同一份材料计算象智商这种性状的遗传力时，不同的研究人员会得出不同的结果，变化的范围可从0%一直到80%。智商的人种差异可能有遗传基础，这种说法已使这个领域更加议论纷纷。

社会生物学的普及是这个领域的又一发展，这门新学科用生物学和进化的概念来解释动物的社会行为。Wilson 创建这个学科是一大成就^[7]。可是，如把从研究低等动物得出的概念应用于人类时，社会生物学就有点普及得过头了。最近一期的《时代》杂志，用大量篇幅刊登社会生物学的主张，认为人类的行为大部份是在遗传上编成程序的。公众并没有认识到大多数人类遗传学家同这种主张和做法是全然无关的。社会生物学家的这些主张，又一次使只从周围了解情况的公众对人类和医学遗传学心怀疑虑。我们不要忘记三十年代时，纳粹德国政府曾可怕地滥用过人类遗传学。稍后，从另一个政治极端，李森科一伙在苏联毁灭了人类遗传学。作为一个负责的人类遗传学家，我们一定要讲清楚那些是一般公认的生物学现实，那些是异想天开的解释和怪念，并把两者清楚地区分开来。中枢神经系统无疑地同其他器官系统一样，遵循着相同的生物学基本定律。因此可以预期，受遗传控制的、一些性状的结构和功能中的变异，是受人体中枢神经系统控制的。因此，在正常范围内的智力性状和个性性状，完全可能有其遗传决定因素的；不过，这类遗传决定因素的性质和作用程度多半还一无所知。可是，象环境决定论者所说的智商的遗传力等于零，那也是完全不可能的。

在我们能够用神经生理学、生物化学或其他新技术，而不用生物统计的方法处理这种遗传变异性以前，关于遗传力的程度和群体差异的程度仍将继续争论下去。有意思的是参加这方面讨论的人，起先多半都没有被认为是人类遗传学家。

社会生物学认为,人类的某些行为可能是在许多代的进化过程中,由自然选择在遗传上编成程序的。人类的行为不可能是完全自主的,不可能完全无视人类中枢神经系统的遗传决定因素。可是,由于人类有自己的文化而有别于其他生物,所以人类的行为同其他生物相比,受到生物学上的控制预期要少些。为了更详细地了解这些问题,有必要设计一些实验,把人类行为的型式分解成一些亚成分,以便看出它们的生物学基础。因此,当把社会生物学的主张应用于人类时,我们要审慎对待,不要横加指责。但我们也要正视对社会生物学的批判,因为智商和先天的行为型式有其遗传决定因素的说法,可被滥用替犯罪和社会不公平现象辩解。可是,可能被滥用的危险性不应该成为谴责和停止研究行为的遗传学原因的理由。需要更多地这类研究。不过,目前的研究途径和方法,不大可能提供出必要的资料。在解释有关资料时,必须特别注意不抱政治偏见。显然很难做到这么客观,因为我们不可能完全脱离我们所处的社会和文化环境。

大多数遗传学家采用的孟德尔式遗传的范例,都强调染色体和单基因的作用;生物统计学方法所采用的高尔顿式的范例,则毫不注意单个基因的作用。这两种研究方法之间的鸿沟在加深。如果两个学派不进行接触交流,那将是不幸的。显然需要有一种机械论和生物学相结合的方法来研究行为遗传学。遗憾的是由于以下几个原因,看来不可能立即进行这类遗传学-生物学研究:(1)哺乳动物的神经系统极其复杂;(2)至今还没有神经系统中的单基因作用的好模型;(3)神经学家常常没有遗传学知识,遗传学家又只有少数人熟悉神经科学;(4)大多数遗传学家只研究病,对正常的人类变异很少感兴趣。只要人类遗传学留给注重生物学的神经科学家和行为科学家的印象是搞生物统计的,他们对人类遗传学就不会有多大兴趣。要想取得进展,却需要他们的生物学研究方法和见地。对于富有进取心的人类遗传学家来说,大有机会去作出最能激动人心的发现!这门新的行为遗传学需要哺育和关怀。

常 见 病

当前研究常见病的遗传学工作,也能反映出人类遗传学研究中孟德尔式的方法和生物统计方法之间的对立。除了常见的新生儿疾患外,还有成人的常见病,如冠心病、糖尿病、高血压,以及一些常见的精神病,如精神分裂症和情绪不稳定等。在西方和发达国家中,这些疾病对公众的冲击是相当大的。大部份遗传学工作是利用病症的诊断,作为供遗传学研究的表现型。此外还研究在双生儿和一个家庭的各个成员中间,很多都生某种病的家族性集中发病情况。配偶的一方不是病人,研究螟蛉子等,都是为了排除共同的环境因子所起的作用,因为环境因子的作用可能很象遗传型式。不出所料,这类研究已表明大多数疾病的病因中都涉及遗传因子。遗传力通常是可以算出来的,但在理论和实践上都没有什么用处。

环绕这类研究正在发展出一门新学科——“遗传流行病学”。如同行为遗传学一样,它需要更多的在病理生理学基础上的实验室研究方法。这个学科比之研究正常行为变异的遗传学更有可能获得有用的知识,因为对于作为它的基础的生物学,已经有了比较深入的了解。

在这些病的病因中,遗传所起的作用涉及许多个基因;但我认为,在许多情况下,很可能只有几个基因在病因中起重要作用;其余的基因是提供“遗传背景”。因此,“当务之急是先用实验室方法再作适当的统计分析来探索这种重要的基因作用,这样可能更好地了解这些疾病和成功地进行治疗。对高血脂症进行遗传分析,看出它是动脉粥样硬化症^[8]、各种亚型的糖尿病^[9]的感病因子,就是这种研究方法的一个例证^[10]。

Neel 在 1975 年美国人类遗传学学会成立二十五周年大会上所作的讲演^[11]中指出, 根据向大会提交的论文摘要来分析, 医学遗传学家的工作只占整个人类遗传学的 1~2%。他问道, 未来的科学史家将如何看待这一现象呢? 圈子搞得这么小的一个原因, 是由于我们研究的领域过于“医学化”了。更重要的原因是, 科学家尽想拣比较容易解决的问题。第一流科研的真谛在于选题, 就是要选那些用现有的概念和方法就能解决的并非无关紧要的问题。Medawar 称科学为“解决问题的艺术”^[12]。本世纪初, 人类遗传学的许多工作都是研究社会上的重大争论问题, 如犯罪、酒精中毒、智力呆滞和精神病等, 但由于朴素的“唯遗传论”而很少去注意重要的环境因素, 因而使人类遗传学失去信誉。从长远来看, 那时关于动植物的孟德尔式性状的基础研究, 对低等生物染色体概念的反复推敲等工作, 同研究与当时社会争论密切“有关”的问题相比, 恰恰同人类和医学遗传学有更密切的关系。

同样地, 人类遗传学至今还有许多关键问题未能解决。许多研究人员已经指出, 鉴于所涉及的遗传因子和环境因子的复杂性, 试图在多因子的常见病和正常的行为性状中孤立地研究单个基因作用的孟德尔式研究方法, 是过于简单化了。目前的生物统计方法是可行的, 但无法全部解决问题。这样, 争论更尖锐化了, 并且更明确地提出了一些问题。我的看法是, 运用现有的概念和生物学实验方法, 去解决其中一些问题的时机已经成熟了。因为医学遗传学家以及同医学遗传学密切有关的科学家, 已特别注意到了常见病。

还有那些趋向造成了医学遗传学的狭隘眼界呢? 当用基本的生化机制和病理生理学机制阐明各种疾病时, 医学中的许多领域都取得了极大进展。血液学和内分泌学就是这些进展的最好例证。这些领域的进展是由于运用了生物学基本原理去防治疾病; 例如, 生理学、生物化学和遗传学的知识, 大大有利于了解由于凝血机制的缺陷所引起的疾病。由于注意了基础科学的研究, 也已弄清了甲状腺疾病。试图只根据症状描述和临床标准进行疾病分类, 将只会取得部份成功。同样, 如要进行新生儿疾病分类, 却没有很好了解这些病的基础科学的依据, 也还是搞不好的。可是, 一旦与基础研究方法结合起来, 对病因学的认识就会有惊人的进展。当 McKusick 等人^[13]把 Neufeld 开创的生化研究方法^[14]同临床遗传学研究结合起来后, 就弄清楚了粘多糖症的各种酶的缺陷。

现在有许多医学遗传学家主要致力于鉴定综合症和异质性, 很快注意到过去忽视的这一领域。还没有作出相应的努力去了解新生儿疾病的复杂机制。我对这种不平衡现象深表关切, 因为需要通过多种途径, 才能最后达到了解、预防和治疗疾病。可是, 只有少数临床遗传学家研究发育生物学和发育生物化学。在美国, 既懂得临床又熟悉实验室工作的临床研究人员也变得不可多得了。

渴望从事医学遗传工作的新一代年轻医生认识到, 儿科是医学遗传学中的广阔天地, 是可大显身手的用武之地。儿科需要有受过遗传学训练的人去从事诊断、治疗已经报道过的各种遗传病和新生儿疾病。由于这些病的异质性和症状繁多, 必将接触到大量的病例和文献资料。因此要成为一名学识渊博的儿科遗传学家, 那得化很多时间。由于学习时间的限制, 要精通实验室研究的一套就更难了。另外, 培养这方面的拔尖人材近来还有许多不利因素, 如取得助学金问题, 对临床研究限制过多等。当前医学界特别重视初步的对症治疗, 而不重视深入地探索。这种风气是使年轻医生对研究工作望而却步的一个重要因素。

取得医学博士学位的医学遗传学家, 将日益成为儿童发育病、遗传病和细胞遗传学疾病的临床专家。这个领域需要最大量的人力从事工作和谘询。随着遗传谘询日益普遍, 谘询机构

的作用通过向出现遗传病的家庭提供意见而日益受人重视。这些疾病的形式遗传学常常是不清楚的。即使发现了染色体畸变,这些畸变也是新产生的缺陷。遗传传递并不遵循简单的遗传法则,遗传学的意见只能以经验证据为依据。由于广泛开展了遗传咨询,遗传病重新出现的危险降低了,这是因为在整个咨询群体里,散发的、容易再现的孟德尔式遗传病只占一小部份。因此,初露头角的医学遗传学家把大部分精力和时间化在疾病分类、描述性的细胞遗传学和遗传咨询上。他们的工作始终没有触及医学和人类遗传学的广阔领域,所以不容易看清楚深入了解遗传学的必要性。我担心目前医学遗传学家全神贯注于临床上的描述性工作,未能集中精力从事研究,以阐明引起这些疾病的机制。临床研究人员在训练期间受到基础科学方面的良好教育,再加上直接参加实验工作,必能造就出一大批研究人员,完全有可能作出相应的发现。试图培养出在临床工作、实验室研究和教学三方面都很精通的人才,那是不明智的。学习计划应该有所区别:(1)医学博士的临床教学计划应有遗传学和有关学科的科研工作,这批医学博士主要应满足遗传学机构日益增长的需求。(2)临床和科研训练相结合,这是培养将来临床单位的理想的工作人员,这些人应主要从事科研。(3)哲学博士学位主要应是纯粹的科研训练,不涉及临床实践,把医学遗传学系同诸如细胞生物学、生物化学或基础遗传学等基础科学系的教学计划结合起来,就可能培养出这样的人材。

医学遗传学研究中的基础科学家

基础科学家中除少数人外,一般都不了解临床遗传学许多问题的详细情况。我们必须吸引最优秀的基础科学家从事这方面工作。粘多糖症这个例子表明,这样做收效可能是巨大的。了解多因子疾病的病因和治疗,决不是轻而易举的,需要有最高度的科学创造性。培养哲学博士的计划已大大加码,近十年里,生物医学中哲学博士的人数已有很大增长^[15]。人事委员会现已劝说削减哲学博士的训练计划,以免取得哲学博士学位的科学家在生物医学科学界找不到工作。大多数基础科学家都接受了本专业的正规训练,但很少涉及作为人类遗传学家要解决的问题。我们的问题常是盘根错节十分复杂的,不是简单的解释所能解决的。因此,这就可理解为什么大多数基础科学家对与临床有关的问题持回避态度。但是,摆脱这种进退维谷的窘境的决定性步骤,很可能还是来自从事研究这些问题的基础科学家。由于受过医学训练、在临床研究中能够运用基础科学技术的研究人员的补充减少了,我们就特别应该吸引基础科学家来研究现在还只停留在描述水平上的、难以解决的临床问题。

医学院更多地建立人类和医学遗传学系(不是在儿科系或医疗系里建立研究室),再对职务安排作出改进,就可在医学遗传学方面作更多的研究。医学遗传学系将专门为完全从事医学遗传学、不再为母系如儿科系克尽厥责的科学家安排工作。全力以赴地搞医学遗传学的基础科学家也可在这个系里工作。可是,如果这个系的活动绝大部分是基础科学研究同疾病很少有关,那是不会受人欢迎的。特别需要重视的领域,将是用基础科学的最尖端的概念和方法去研究人和病。在大学里,基础遗传学的基础研究工作得到政府的大力支持,许多才能出众的科学家在这些领域里工作。

医学遗传学出现分科的结果

医学遗传学研究中,越来越多地从事疾病分类和遗传咨询的趋势还有另外几个标志。《美国医学遗传学杂志》是一本受人称赞的新杂志,它以大量篇幅刊登同医学有关的遗传学论文。

我们这个学会的官方刊物《美国人类遗传学杂志》将会变成全部刊登形式遗传学、群体遗传学和生化遗传学的杂志吗？这样的趋势将是不幸的，因为这将使临床医学遗传学家同对其他方面感兴趣的医学遗传学家更快地进一步疏远。一个学科成长发展最后出现许多分科，从历史上看，常常导致出版新的杂志、召开专业会议和组织新的学会。对临床感兴趣的医学遗传学家们一年一度的新生儿疾病会议的发展，就符合上述情况。临床医学遗传学这一分支的发展，必需十分审慎小心，因为它的科学基础还不扎实。

医学院校以外的遗传诊治

发展的另一结果是我国医学院校之外增设了遗传诊治机构。医学院校一般是通过医疗活动来增辟经费来源的。在医学院校的赞助和支持下，已广泛开展了临床遗传学工作，如生化和细胞遗传学实验的诊断、遗传咨询、普查和其他种种计划。这样做占用了医学遗传学家的时间，造成战线过长，使他们主要从事于名目繁多的各种活动。这种发展趋势进一步减少了深入研究的时间、医学院校发展医学遗传学的知识，那是没有问题的；但是在医学院校里做常规的医学诊治包括各种遗传诊治，则是效率低而化费大。主要应发展卫生部门的附属机构、城镇团体诊所或医院，由它们来承担遗传诊治的大量工作，这样是否会更好些？建立了这样的体制，我们就能把精力集中在医学院里少数几个高质量的临床遗传学机构，在那里只研究比较复杂的问题。创造性地运用各个新建的机构，可能在保证质量、降低费用的情况下，为更多的老百姓作遗传诊治。与此同时，我们的研究也将在深度和广度上得到发展，最后取得更好的实效。我们的非中央集权的医疗体制，得以进行各种模式的遗传诊治试验。由于遗传诊治机构还未形成一定的格局，所以仍有可能仔细地试验各种不同的体制。

医学遗传学的新学会和新部门

我们这个领域成长发展和日益广泛地涉及临床，由此而产生的另一问题就是一直吵嚷要在医学遗传学界建立专业部门。今年我任命了以 Rimoin 博士为首的一个有广泛基础的委员会，它由非医学遗传学家、医学遗传学家和临床遗传学家所组成，让他们去考虑这一争论问题。1975年，McKusick 在会长就任演说中指出，建立专业部门是不足取的，因为（1）大多数遗传学家不搞临床实践；（2）当遗传学家成为最糟糕的“百事通”时，也就不成其为遗传学家了；（3）医学遗传学的各个部门不会适合于所有医学学科的专家；（4）还要冒这样的风险：这个领域将得不到源源补充的非医学博士学位的科学家。Rimoin 委员会已向理事会建议成立一个新的团体“美国临床遗传学学会”，让它去考虑有关医学遗传学的非研究性工作、服务性工作以及专业部门等问题。人们认为，美国人类遗传学会主要是一个研究团体和学术团体，不应关心各种病的标准和鉴定。

致力于我们这个学科的实践应用的新“学会”是学科成长发展的另一基准标记。同大多数其他专业一样，在将来，大部份医学遗传学家可能都是开业医生而不是研究人员。但相对来说，人类和医学遗传学还是一个小学科，可能在机构上还要保留很长时间。我担心在自然演变和专业化的过程中，我们这个领域由于在现阶段就增辟分科，反而会失去它的所有分支学科。如果发展得慢些，反倒有可能完成重要的研究，这是一个悖理。（下转第 122 页）

旷日持久的先天后天之争*

Barton Childs**

1950年, Snyder在《人类遗传学的新旧途径》一文中指出, 人类遗传学的经验观察, 已不足检验基于已确立的遗传学理论而提出的假说^[1]。1950年以来, 根据许多遗传学诊所的实践, 已在这方面积累了大量的观察资料; 这些诊所配备训练有素的医学遗传学家在从事诊断、治疗和咨询。大多数医学院校都把医学遗传学纳入了课程, 国家和专业委员会考试时也有了关于先天性代谢差错和染色体畸变等题目。医学遗传学已经问世了。

可是有迹象表明, 医学遗传学并没有象大肆鼓吹的建议那样广泛地受人注意, 或者说, 人们已经听到宣传, 但还不知下文如何。例如, 研究了1,092名美国医生对待Rosenstock^[2]报道的遗传普查所持的态度后发现: 认为“遗传”病是个严重问题的医生还不到半数。以普查苯丙酮尿症或镰形细胞贫血症来说, 大多数医生还吃不准是否值得进行。另一方面, 医生们也认识到自己提供遗传咨询的能力有限, 而提出要为此建立专门的遗传学中心。

这些医生包括儿科医生、产科医生和家庭医生。儿科医生最熟悉遗传学, 家庭医生对遗传学了解最差。开业时间越长的内科医生, 越不了解遗传学; 但即使从最年轻的医生的情况来看, 也是难以令人高兴的。Beck等人^[3]的研究证实了Rosenstock^[2]的结论, 即内科医生迟迟认识不到遗传学的重要性, 除非遗传学同千载难逢的怪病患者有关。

但是遗传学是一门学科, 它对医学的用处, 同懂得遗传学的医生人数成正比。如果只有医学遗传学家熟悉遗传学, 其他医生对此一窍不通, 则疾病的早期诊断结论将是靠不住的, 咨询将难以应命, 有效的防治将受到阻碍, 对疾病将发生误诊。如果现在还未广泛认识到遗传学在探索这些医疗目的中的作用, 我们不禁要问这是为什么, 以及怎样做才能改进这种状况。

为什么医生不熟悉遗传学

回答这个问题, 一定要了解医生是如何理解遗传学同医学的传统职责即诊断、治疗和预防之间的关系。医学遗传学家的观点在他们的著作和行动中表白得很清楚, 但其他医生则知之甚少。由于缺乏这方面的研究, 只能从容易到手的资料如教科书、论文、会议记录、会长就任演说中得出某些印象。

医学和儿科学教科书

教科书总是比杂志更有代表性地反映出占主导地位的想法, 因为杂志刊登的是一些未经检验的新想法。教科书还显示医学知识如何形成一个体系, 疾病如何分类, 因此教科书的编排

* 1976年, 美国人类遗传学学会因参加在墨西哥城举行的第五届国际人类遗传学会议而未召开年会。这篇“会长就任演说”未在年会上报告。

** 工作单位: 约翰·霍普金斯大学医学院儿科系。

和内容均将体现那些是普遍认为重要的。

翻阅三本内科学教科书^[4~6]和两本儿科学教科书^[7,8]的最新版本,发现每本教科书都有很精彩的一节勾画遗传学上几个突出的原理,篇幅占整本教科书的0.9%到4%。但在其他章节中,几乎不再充实这些概念;教科书两个特点妨碍遗传学概念的充实。一个特点是概括地描述一类病的症状,而常常忽视造成不同患者出现不同症状的各种影响。另一个特点是材料的编排导致遗传学观点被压缩。虽然每本教科书都有一些章节讨论研究病人、诊断、症状学、生长、发育等的基本原理,但每一章的篇幅是按传统的疾病分类和病因分类来安排的,这种安排只看到遗传学在病因学中的作用,看不到它在其他方面的作用。于是,强调突变基因和异常染色体与细菌、病毒、毒物一样同属“病因”。由此把病分成“遗传的”和“获得的”,把遗传和环境影响截然分开。由于有遗传学章节的存在和分别处理,反而加强了这种“两极分化”,因为在读者看来,这同感染或其他病因的章节是一样的。有一本教科书确实在遗传学一章后面,不恰当地安排了环境致病因子的另一章。

也有很古怪地把遗传病因和自发病因等同起来。例如,有一本教科书列出了“家族史”,作为引起动脉粥样硬化症的危险因素之一,清单中还包括高脂血症、高血压、肥胖症和糖尿病,假定遗传因素通过这些病而起作用,这是不自觉的自我嘲弄。在所有教科书都说大多数糖尿病是遗传病时,有些教科书还列举了这种遗传病的“第二种类型”,但这些本来就是遗传的。在动脉高血压、痛风和癫痫的章节里也有类似的区分。这虽是语义上的混乱,但也反映出很少把遗传学渗透到疾病分类中去。

在强调基因作为一种病因时,没有看到遗传学同生物化学和生理学的类似之处。教科书自始至终都提到发病的生化机制和生理机制;而遗传学也是一门普遍应用的学科,具体参与引起疾病的变异机制最终是受基因控制的,可是书里提到这方面的情况是太少了。

遗传学同预防医学之间的关系也没有予以足够的重视。两本儿科学教科书都有预防的章节,但只在遗传学一章里才提到遗传学知识应用于预防。内科学的教科书虽然谈到心肌梗塞、动脉高血压、糖尿病、痛风和慢性梗阻性肺病等都是家族性疾病,但只有一本书提出要检查患者的同胞和家属;也只有这本书还谈到了高脂血症。总之,这几本教科书留给读者一个印象:基因和染色体同微生物、毒物和其他的环境产物都是同样的致病因子。这是遗传学的一个重要观点,但这是一个不够全面的观点,这是把基因同环境分开并予以同等对待的观点。从这个观点,我们可以看到先天后天之争的现代版。

进 修

Rosenstock 调查的医生中,90%以上都需要进修遗传学。此外,家庭医生说他们看的杂志,很少刊登遗传学方面的文章。因此,他们如想获得遗传学知识,就一定要读研究生课程。《美国医学联合会杂志》开列了1974~1975年度和1975~1976年度^[9,10]美国开设的将近4,000门的进修课程。渴望学习遗传学的医生将从那里找到什么呢?表1说明没有多少课程可念:在遗传学一栏里只有16门课;这个数目还没有空间医学、直肠结肠外科、法医学等范围更窄的学科所开设的课程那么多。普通医学名下开设的768门课程中却有潜水医学、运动医学、滑雪医学、医学和宗教、医学和休养、睡眠、针刺等课程。在产科、儿科和其他专科方面,遗传学课程稍为增加一些。但如果医生去查阅美国医学联合会所开列的课程目录,可以看到开设的遗传学课程是极少的。

但是, 标题也许并未反映内容。标题为“现代进展”或“发展趋势”的课程, 可能包括一些报告或论证, 以满足对遗传学的殷切需要。表2反映了这一些情况。这些资料取自除遗传学以外的供进修的课程广告, 这是1974年7月到1976年7月间邮寄给我的。从表中可看出, 儿科有关的专科的进修课程中, 有最低限度的遗传学课程数。

表1 <美国医学联合会杂志>开列的进修课程中的遗传学课程, 1974~1976年度

<美国医学联合会杂志> 目录中的栏目*	课程的门数	
	遗传学课程	合计
家庭医学	3(1.0)	306
普通医学	1(0.1)	768
遗传学	16(100)	16
内科学	2(0.4)	456
产科/妇科	6(1.9)	311
公共卫生/预防医学	0(0.0)	75
儿科	3((.9)	326
合计	31(1.4)	2,258

注: 括弧里的数字是百分数。

* 一共有四十七个栏目, 从中选出了上述七个栏目, 这是最有可能开设遗传学课程的栏目。

表2 进修课程中的遗传学报告

教 学 大 纲	教学大纲数目	报告数目	遗 传 学 报 告	
			普通遗传学	群体遗传学
普通儿科学	35	944	36	8
近代生物学	16	308	9	4
心脏病学	9	207	11	2
神经学	7	132	7	0
皮肤病学	5	94	9	0
肾病学	3	92	3	0
血液学	4	42	6	0
青春期医学	2	28	0	0
普通医学	7	310	1	0
耳鼻喉学	3	67	4	0
内分泌学	6	111	4	0
放射学	3	100	0	0
精神病学	4	43	0	0
肿瘤学	2	39	0	0
营养学	2	17	0	0
其 他	3	30	0	0
变态反应	1	35	0	0
胃肠病学	4	85	0	0
妇产科	2	83	2	0
外科学	4	114	2	0
共 计	122	2881	94(3.3)*	14(0.5)*

* 括弧里的数字是讨论遗传学的报告总数所占百分比。

预防医学

表2中标题为“群体遗传学”的那一栏表明, 只有几篇报告论及群体遗传学实际应用于普

查或其他形式的预防医学。可是，如果这方面的遗传学诊断是有用的话，那将是由于遗传诊治的普遍应用，而并非由于有少数人受益于这些诊治。同时，除非学识渊博的医生给以热忱支持，否则预防也是难以实现的。

另一方面，由于传统的医疗实践绝大部份着眼于治病，所以对群体遗传学和预防医学不感兴趣，也不是出乎意料的。内科学和儿科学的研究学会反映出这种趋势。表 3 说明这些研究团体的全体会议或遗传学小组会上提出的遗传学论文，大多数是讨论致残的遗传病的分类、诊断、机制阐述和治疗。

同医学和儿科文献相比，预防医学的教科书和文献资料对遗传学知之更少^[11,12]。预防医学对所有病症都同样强调外界的致病因子，只告诫人们禁欲和调节生活习惯，忽视了基因的作用，所以其结论是后天比先天重要。

最可悲的是那些自称直接从事预防医学的医生们竟然宣称，看不出遗传学同预防疾病之间有什么密切联系。公共卫生、预防医学、大众医学和家庭医学的医学院校和系科，特别强调重视这些新学科的医学院校，恰恰是最少注意到遗传学^[11]。

学会会长演说

从揭示遗传病发病机制的研究取得如此明显的成就以来，遗传学对医学的冲击可能会触动有名的医学研究人员思想，如果真是触动了，遗传学可能会悄悄地进入医学和儿科等研究学会会长的年度报告中。1971~1975 年间这类报告有 20 个，其中 16 个已经印发，但没有一篇作为具体成果而提到遗传学或预防医学。另一方面，1976 年儿科研究学会会长报告中，则这些方面都被提到了^[13]。

总之，我认为，考虑到遗传学的那些医生主要从诊断的角度来看待遗传学，基因是罕见病的病因，反之，外界因子则大多数属于常见病的病因。如果要问：就人类的所有疾病来说，那一种病因更重要，回答是后者。这就是说，遗传学已适应于传统的医学规范，而这个规范却束缚了遗传学其他原理的广泛应用。

为什么这些看法经久不变呢？

这个问题还不知怎么回答，回答这个问题将是一项令人感兴趣的研究工作，但从一般公认的疾病概念上考虑和从医疗机构的组织体制上观察可以发现一些线索。

表 3 研究团体的学术会议上提出的遗传学研究论文

年 份	研 究 机 构	临床遗传学染色体、 生化和分子遗传学	群体遗传学	合 计
1972~1976	美国儿科学会 儿科研究学会	93(80.1)	23(19.9)	116(100.00)
1972~1976	美国临床研究联合会 美国临床研究学会 美国医师联合会	86(93.4)	6(6.6)	92(100.00)
合 计		179	29	208

注：括弧里的数字是百分比。

疾病的概念

传统的观点认为,疾病是某一特定原因造成健康受到损害的一种状态。每一种病都有一个名称,常常按损害最明显的器官系统来命名,而且每种病都有各自的特性、范围和性质。这样,就淹没了病人的个人特性,“见病不见人”,病人仅仅成了某种症状的一个“事例”而已。因此说,有的病是可传染的或可传递的,有的是获得的。病的概念这样地具体化,对交流情况是有用的,但却搞混了病的更广泛的定义——病是一个个体体内平衡失调的一种状态。从后一定义来看,病是抽象的,它的实质则是一个人失去了维持体内平衡的能力,这种体内平衡是由这个人的基因型及其一生所特有的遭遇所决定。“引起”疾病的既不是基因,也不是环境,而只是由于机体不适合在一种或几种环境中活动。

对于病来说,这一定义有几个优点。其一,解决了先天后天之争,对于任何一种性状的发生来说,基因和环境没有那一个更“重要”。例如,苯丙酮尿症是一种“遗传病”,但如果食物中没有过量的苯丙氨酸也就不会生苯丙酮尿症。车祸和枪伤当然是“环境”的伤害,但主要也是由于人类没有那些能够生出甲壳,缩进脑袋的基因。感染因子的受体是由遗传决定的这个最新发现^[14],也许是最尖锐地指出了这个问题。如果是基因决定感染因子能否感染,那末我们还能把疾病本身说成是遗传性的或是环境引起的吗?在实际工作中,当我们考察某一具体变异时,我们确实说这个因素比另一个更重要些,这通常取决于宿主因素是否在变异中起作用,以及在所有已知的这一变异中,它所起作用的大小程度;可是在讲授疾病的病理发生时,我们应当区分实际工作和概念。遗传学家通过计算“遗传”病的发病率,使“哪一个因子更为重要”这一问题一直得不到解决。计算这种发病率有其实用价值;但如果给人讲授这方面知识的人含糊其辞,以致听课的人未能理解此一要点,则是情有可原的。

其二,这个定义公正地把病放在它应该放的位置上——从演化的和社会的关系上来考虑的位置。这个定义把病看成是从身强力壮到濒临死亡的各种适应状态连续分布中的一个部份,并揭示出病是与一个社会的生物学结构和文化结构有关,同时又超越了传统的有局限性的病因学概念^[15~17]。

医学机构的体制

人类遗传学主要是在医学之外发展起来的,它也是植物学家和动物学家业余爱好的领域。因此,人类遗传学可说是从无到有地外加给医学的,它不象生物化学和生理学是医学的传统伙伴,遗传学没有机会去影响在演变发展中的医疗实践、科研和教学的结构。

医疗实践 医疗实践中的一些传统,使人们认识不到遗传学是有用的,这些传统是:

1. 医生把病人视为自己专有的,这种态度阻碍医生主动关心在其他医生那里就诊的病人的亲戚^[18]。虽然他也可能建议病人的亲戚到他们自己的医生那里去看病,但他不能强制病人的同胞手足或旁系亲属去进行检查,以便证明他自己的病人带有某个基因。另外,只着眼于一个病人的诊断过程,不大容易把病人的家属也包括在内。

2. 医疗实践在传统上就很少化时间去搞预防。这种预防工作,儿科医生稍为做一点,有些内科医生作定期检查;但他们都没有发现,这样的工作会象参与治疗明显的病症那样有所收获^[16,20~22]。另外,发现具有遗传易感性个体而进行有选择的预防,这个概念还未得到

公认^[23]。

3. 第二次世界大战以来,医学院校师资队伍的成分和态度有了变化,这也有一定作用。全职教师和兼职教师之间互不通气的情况严重了,专业口径更窄了,对基础研究更加重视了,教学医院和市镇医院之间的差别变得突出了^[24,25]。结果造成了以城镇、社团为基地的医生,在知识和物质条件等各个方面从以医院为基地的专家那里分离了出来,城镇的医生必须把遗传病人交给专家去诊治。遗传临床诊所即使不想这样做,但实际上对这种分离可能起了作用。因为人们认识到一定要把遗传病病例送给专家去诊治,会使城镇医院的医生产生一种错觉,认为遗传学就象他们想象中的生物化学那么深奥难懂,因而对遗传学和生物化学都不敢问津。

专业化本身造成了进一步的隔阂,遗传学也被迫纳入这一模子。非遗传学家谈起了皮肤病遗传学、眼科遗传学、甚至儿科遗传学,扩大了非专业人员和遗传学知识之间概念上的距离,其实这种知识只要懂得了,也就不难掌握,并能同样地应用于所有的医学专科。由于使用了只有少数人懂得的行话术语,益发加大了这项距离。这类术语只有在行家交流情况时有用,对尚未入门的初学者是毫无裨益的。

4. 开业医生一般只负责诊治求诊的病人,至于对待社会问题持什么态度完全凭个人的道德和良心^[18]。环境管理和公众教育等问题是留给公共卫生当局去处理的,希望他们在政府机构和医疗管理之间架起桥梁。因此,开业医生关心的是与某一突变基因有关的遗传病患者,而某个公共卫生机构则负责处理会造成该种遗传病新病人的诱变剂的传播,至于突变基因在群体里的扩散则通常是无人过问的^[16,21,22]。

医学科研 关于病的分类和描述,关于病理发生的生理生化,关于治疗等各方面的研究,无疑已蓬勃开展起来了。群体遗传学也获得了支持;但研究遗传学实际应用于医学的方法,评价遗传学所起作用的方法,却还没有得到同样程度的注意(表3)。这意味着要向开业医生证明这些预防医学的作用,必要的基础工作还十分有限^[23]。

医学教育

医学课程中的遗传学 几乎所有的医学院校现在都开设了必修的遗传学课程。这些课程通常在一年级时开设,讲授遗传学基础知识以及学生在临床实习时所需的预备知识。在这一点上,遗传学课程同生化课程相似,所不同的是生化课程在以后几年还要加深,而遗传学课程的加深则要看机会而定。原因在于临床医学职工体制中,实习生是向家庭管事、护理人员和顾问医生学习并以他们为榜样,如果这些高级人员不注重遗传学,这些实习生就很少会懂遗传学。

医学院校里的预防医学 公共卫生和预防医学对医学院校的学生来说是漫不经心的,并一向是医疗医学的攻击目标。这些态度反映了极端地缺乏远见,因为人们认为感染、营养不良和其他疾患的死亡率之所以长期不能下降,是由于对开业医生注意不够,而较多地注意了部份由公共卫生医师所操纵的社会变化的结果^[16,21,22,26]。另外,医科教师强调治疗而不提预防。还有,也可能就是那些阻碍对遗传学发生兴趣的同样因素,造成医科学生轻视预防医学。看来这种情况不大可能马上改变。在一次特尔斐(Delphi)调查中,美国大多数医学院校的校长所开列的、认为最合意的变化的单子中,公共卫生和预防医学赫然名列前茅,可是最可能出现的则是这份单子中的第17项^[27]。

做些什么工作

遗传学观点

要使医科学生和医生养成一种“遗传学观点”，从这种观点出发来检查每一个求诊的病人，这样才能弥补在遗传学知识与应用方面的缺陷。例如，当一个孩子患葡萄球菌肺炎住院治疗时，我们常常检查他的免疫防御和细胞防御是否正常；对于软骨病患者，我们就检查他对维生素D的反应。我们所做的无非是要确定这些病人的抗感染能力、或利用维生素D的能力，处在感病性连续分布的那一点上。遗传学观点的实质就在于要发现一个个体所特有的这类能力的大小，处在这一类分布的那一点上，以及为什么处在这一点上。源出自遗传学基本原理的这种观点，不会因为有了新的理论假说或积累了新的事实而成为过时。这一观点对于医生的医疗实践有什么用处呢？

第一，它清除了先天后天之类的神话，提出关于病的一种看法，即病是在遗传上和社会经历上与别人不同的一个个体身上，在对不太合适的条件下（这条件不一定对所有人都不合适）一种适应上的失调。病是从个体的而不是从统计学的角度来看待的，病与健康有定量的差别。

第二，这种观点可使医生更好地了解有亲缘关系的人和没有亲缘关系的人患同一种疾病时，病因有无异同之处；他应能预示有些变异是等位基因的差别还是多位点的差别所造成；而且当他懂得突变是永无穷尽时，他就能想到他的病人的病不同于别人的病。

第三，这个观点将促使医生考虑为什么环境相同，有些人生病而有些人不生病，并探讨这种反应是否是家族性的。从而使他想到给他自己的病人预防疾病，也把这个想法扩大到病人的所有家属，即使这些家属不是他的病人。

最后，当他知道全人类有共同的祖先，彼此间都有亲缘关系时，可能会使他产生一种责任心，使他超越自己的医疗活动而扩大到关心全人类的健康。例如，医生可通过向病人提出忠告、发挥医学学会会员的作用，去影响对诱变剂（致癌剂）的控制等。

能够做到吗？

教学和示范是引进概念、促使改变态度的传统做法，遗传学家在从事这两方面的活动。可是，教学的机会和示范的影响，都受到必须改变态度的那些人的限制。问题在于怎么去做，特尔斐对校长们的调查显示：对克奏肤功只能抱最低限度的希望而已。确实，校长们认为，当公众要求更加重视预防时，却会遭到医务界的抵制^[27]。

医学院校的教学

正规教学 要提高医科学生的认识；有许多事可做，虽无必要同时做下述三件事：（1）向培养得不够格的学生讲授遗传学的基本知识；（2）证明遗传学原理可用来研究人类的变异；（3）阐述遗传学同医疗实践间的关系。

这三项目标同一年级医科学生知识增长的状况是不相容的。因为遗传学不是入学的必修课；课程进度有些学生嫌快，有些学生嫌慢。此外，当学生们求知欲旺盛渴望学到更多知识

时，检查遗传病患者和翻阅大量的遗传学文献，反而会使学生分心而弊多利少。

要摆脱这种困境很简单，只要不同时实现这三项目的就行了。三个目标应在适当时间里分别地一一予以实现。遗传学基础知识应作为医学院校入学的必要前提；在一年级时集中精力学习有关人类的变异性；待学生学完了临床前期的科学，学习了体征诊断和实验室诊断后，再把遗传学运用于进一步的医学目的。

这样一些改变不会马上出现，其理由可说是老生常谈了。比如，给学士学位课程增加自然科学课程，将使医科预科学生的知识面更窄，使他们已经是很少接触的人文科学读得更少了；还有医科的主课课程已经排得满满的了等等。所有这些理由都是没有意义的。一个好的病例就能起到遗传学的教化效应，至于医科课程，什么时候才不是排得满满的呢？改变这种状况的主要障碍，看来是缺乏变革的愿望，和以牺牲大众的利益来维护局部的权利。

非正规教学 对医务职工学习期间的教学大半是非正规的。早就跃跃欲试想在病人身上一显身手的学生，于理论和“观点”是没有耐心的，他们要求的是诊断和治疗方面的详情细节。所以最熟知病情细节和治疗时最能应付自如的教师，最可能成为学生的榜样。确实也应该如此，学生应该敬佩最有本事的临床医生，并以他们作为楷模。除非这些教师是有遗传学观点，否则他们不可能传授这种观点。如果他们只从病因这一局限的关系上来认识基因，或认为这是先天重要那是后天重要，使得学生也将采取这种态度，这种教学法是过时的。所以问题在于要向临床医生和顾问医生灌输这样的观点，即他们应象遗传学家那样地去关心遗传学，这是一种很可能会受到抵制的思想上的改变。

进 修

正规教学 研究生学习遗传学应达到为医学院校安排的上述要求，即讲授基因对人类变异性的作用，并在医疗实践中运用遗传学知识。有些显然正在做，如人类遗传学中的法医课程；国家基金会、美国儿科科学院、美国医生学会等都经常发起召开教育会议；许多医学遗传学家已在自己的单位里开设了有关课程，等等；但从《美国医学联合会杂志》所刊登的课程表中可看出这种机会还是很少的，还远远不敷需要。这方面的努力有多大成效，或能有多大成效还不清楚；这是一个要对之作出评价的领域。鉴于医科“学生”的年龄和学识成熟程度，也许不能对医学院校的教学期望过高，但有经验的开业医生将很好地领悟到这些同他们的工作是直接有关的。

非正规教学 通过遗传病诊所同有关医生间的非正式接触，也许可加强进修时学到的知识。如果能使开业医生相信自己是能够运用遗传学的，就能说服他承担起顾问、咨询和其他有关的责任。目前，这些责任都是他要求遗传病诊所承担的。经验表明，这方面有些工作是能办到的^[28]。

科 研

如果有些医生接受了基因和染色体同疾病有关的观点，那是因为他们看到了确凿的证据而折服。如果他们还没有感到遗传学更广的应用范围，那可能是由于有关的资料还不十分过硬。探索病因究竟是基因还是外因，也许总处于优先地位；比如，它优先于为发现多因子疾病亚型的上位基因、修饰基因或流行病学的研究，优先于只是为了定性和定量地阐明人类变异而设计的研究。如果对预防医学还不够重视，可能是由于我们的资料还只能做到推动起步