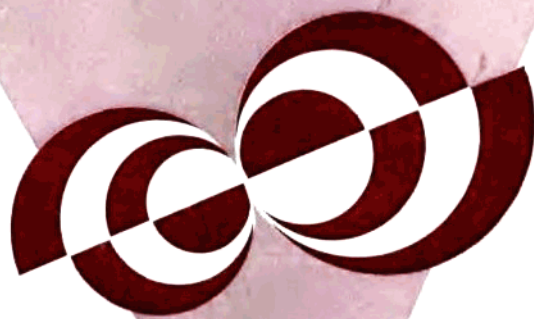




主 编 程在玉
副主编 伦玉兰

医学遗传学基础与临床

YIXUEYICHUANXUEJICHUYULINCHUANG

青 岛 出 版 社

《医学遗传学基础与临床》编委会

主 编:程在玉

副主编:伦玉兰

编 委:(以下按姓序笔划排列)

王一平	王玉梅	王素桂	石玉平
方炳良	安 新	伦玉兰	刘妙良
刘德培	赵 莹	袁丽芳	高永庆
符生苗	黄尚志	程在玉	裘宏琛
潘素英			

前 言

医学遗传学是运用遗传学的原理和方法研究人类遗传性疾病的病因、病理、诊断、治疗和预防的一门学科,它和基础及临床医学各学科都有密切的联系。医学遗传学在其发展过程中,吸收了包括分子生物学在内的不同技术发展了自身,同时使人们更进一步认识到了遗传因素不仅在临床各学科,而且在肿瘤等疾病中所起的重要作用。在染色体病、单基因病及多基因病三大类遗传病中,新的病种正在不断地被发现,遗传病的患病率也日益增高。随着科学技术的发展,在人的基因组中,遗传物质的改变从 DNA 一个碱基的突变到整条染色体增减的诊断和检出都已成为现实。遗传因素在多基因遗传病及肿瘤中的作用也逐渐被认识。在我国,到目前为止,在医学遗传学的基础研究及临床实践方面,已积累了相当丰富的经验,这为今后大量遗传病的诊治和预防提供了更大的可能性。

落实人口政策,实行计划生育,提高民族素质是我国的一项基本国策和刻不容缓的任务。医学遗传学的理论和方法在计划生育工作中也同样获得了广泛应用并积累了较丰富的经验。但是,医学遗传学理论与临床知识的普及与提高是个长期的任务。《医学遗传学基础与临床》就是在这种背景下问世的。在这里,我们结合本书内容,愿向读者特别是青年读者谈几点看法。

一、遗传咨询的重要性

遗传咨询是医学遗传学不可分割的一部分,如果没有具有一定临床经验和遗传学知识的人员进行咨询工作,实验室的检查和研究将会遇到很多困难,也不可能很好地为患者服务。

临床医生或进行咨询工作的专业人员首先需要接触患者。由于遗传病种类繁多,在大量的就诊者中必须首先询问、收集、分析所得资料及进行必要的检查,以确定是否属于遗传病。如属遗传病,则属于哪种类型?遗传方式?家族患病史等,然后考虑做哪种实验室检查才能有针对性;否则,没有对患者做初步筛查及有目的的进行实验研究,工作将有很大盲目性,造成漏诊、误诊或由于资料不全面无法分析所得结果,造成人力和物力的浪费。例如,没有一定的指征,如智力低下、多发畸形、多次自发早期流产等,就进行染色体检查;没有比较明确的临床特征,便怀疑可能是某种单基因病而进行基因分析等等。在实验研究过程中,往往不能仅凭实验结果得出结论,而需要继续收集患者及其亲属的有关资料。例如,有一先证者携带有某种染色体异常,此时有必要检查其父母,以确定异常染色体的来源。检查其家族中有关成员,以确定有无类似患者。这样,不仅可以得到完整的信息,也可以更准确地进行咨询,收到更好的效果。实验室手段,即使在科学技术迅速发展的今天,也是有限的。仅就细胞遗传学而言,某种染色体异常即使用了 HRC 及分子遗传学等多种检查方法,仍不能确定其来源、性质及其与表型的关系。在这种情况下,实验室工作者更需要与临床工作者密切合作来取得资料,并对患者提出正确的建议和有效的指导。

二、染色体是基因的载体

人类遗传学是研究人的遗传和变异的科学。医学遗传学则是研究人类遗传和疾病的关系以及预防和治疗遗传病的科学。人类遗传信息全部储存在细胞的 DNA 内。染色体是绝大部分遗传信息即 DNA 的载体,另一小部分 DNA 即线粒体 DNA(mtDNA)存在于线粒体

中。后者在本书中将不讨论。

做为人类遗传物质 DNA 载体的染色体,在体细胞或未进入成熟分裂的精(卵)原细胞核内共有 46 条,其中来自父方或母方的各占半数,这 46 条染色体称为二倍体,即 $2N=46$ 。核型表示为 46,XY 或 46,XX。当细胞分裂后尚未进入 DNA 合成期(S 期)前,每对同源染色体上的相同位点或座位(Locus)存在着两个基因,称等位基因。一对等位基因控制着某个性状或特征。当它们之中的一个或两个发生突变时,均可能导致性状的改变或疾病的发生。这一对等位基因如果是野生型的或正常的,表示为 AA,对此一对等位基因而言,这个个体称正常纯合子,当两者之一发生突变时,表示为 Aa,个体被称为杂合子。当两个等位基因均发生突变时,则表示为 aa,个体即为病理纯合子。在一般情况下,每一号常染色体都是成对的,因而每个基因总是成对的。性染色体则不然,女性有两个 X 染色体,它上面的基因也总是成对的,而男性的性染色体为 XY,Y 染色体上没有与 X 染色体相同的多种基因,即对 X 染色体上的基因而言,男性只有一半。因此,男性又称半合子(hemizygote)。如果一个女性的两条 X 染色体的一对等位基因为 Aa,由于非显性遗传而不发病,而男性只含一条 X 染色体其基因为 a 时,便可发病。熟悉这些知识,对了解孟德尔的遗传定律、单基因病的遗传方式及特点以及多种染色体异常是很有用的。

上面已提到,一个未经 S 期的体细胞或精(卵)原细胞称二倍体,其染色体数是成熟的精(卵)细胞核内染色体数目的两倍。可是一旦它们完成 S 期后,DNA 复制了一次,在通常所研究的中期分裂相中,其数目虽然仍为 $2N=46$,但实质上是四倍体,即 $4N$,不过由于染色单体尚由着丝粒相连,数目仍为 46,习惯上作仍为二倍体。这一点是必须特别强调的。

一个成熟精子,其核型为 $22+X$ 或 $22+Y$ 。成熟的卵子则为 $22+X$ 。 $22+X$ 称单倍体,或基因组(genome)。所含 DNA 称单倍体基因组 DNA,即一般所说的基因组 DNA(genomic DNA)。这样一个只含 23 条染色体的基因组内,所含 DNA 的量是十分巨大的,DNA 主要成分是碱基,它们是腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和胸腺嘧啶。分别以它们的英文名称第一个字母,A,G,C,T 表示,在 DNA 双螺旋结构中,A 与 T、G 与 C 相互配对,两者均称为碱基对(Basepair, b. p.)。一千个这样的碱基对简称 1kb。基因组 DNA 约含 $3-5 \times 10^9$ bp,即 30—50 亿个 bp。据估算,人类基因组约含 5—10 万个基因。除 Y 染色体含很少的基因以外,其他各号染色体均含大量数目的基因,即平均每条染色体上有上千个基因。各条染色体相对长度(%)不同,因此,它们所含相对或绝对的 DNA 量及基因数目也不同。如以基因组 DNA 量为 100,那么 1 号染色体约含 8%,21 号染色体约含 1.3%。根据我们在 70 年代对人类中期分裂相的测定,一个淋巴细胞的中期分裂相其 DNA 重量约为 10pg($1\text{pg}=10^{-12}\text{g}$)。因此,人类单倍体基因组 DNA 的重量约为 2.5pg,这与文献资料的报道大致相符。每条染色体所含 DNA 相对量与其相对物理长度根据文献报道也基本一致。准确地了解并掌握有关这方面的文献资料对基因定位特别是单拷贝基因或 DNA 标记的定位及结果的统计分析,以及比较遗传学或哺乳类的进化是有益的。

除了上述染色体的物理长度以外,精(卵)原细胞在其分裂过程中有一个非常重要的现象即同源染色体之间的交叉、配对和遗传物质的交换,从而形成人类个体表型的多样性。这样交换的频率在男女及各号染色体之间是不同的,特别是 X 与 Y 染色体更有其特殊性。这点我们将在后面讨论。交换的次数称交换频率,而长度则以图距,通常以厘摩(Centimorgan, cM)表示。在同一条染色体上,各基因之间的距离,以 cM 表示,cM 的大小表示两个基因之

间连锁的紧密程度。一般认为 1cM 的遗传长度所含 DNA 量约为 100kb。

人类染色体所含的 DNA 或遗传信息量是巨大的。但在中期分裂相中,最长的 1 号染色体一般也不超过 10μ 。在这样一个微小的染色体中所含的信息量,以及对遗传病而言所含病理的信息量是惊人的。因此,对医学遗传学者,不论是细胞遗传学、分子遗传学、分子细胞遗传学及临床遗传学等不同领域的工作者都面临着这样繁重的任务,即研究、认识、预防、治疗多种遗传病,从而为人类造福。

随着人民物质生活和文化水平的提高,营养性及传染性疾病的逐渐减少,遗传病在总患病率中的比重明显上升,今后仍将保持这种趋势。人类疾病的病因不外遗传因素与环境因素两大类。有的疾病完全由遗传因素决定,环境因素不起作用或不起重要作用。如一个染色体异常或基因突变的携带者,不管其起始原因是什么,这些异常总是按遗传规律传递给下一代,使他们成为患者或同类异常的携带者。有的疾病主要为环境因素所决定,如天花、霍乱、鼠疫等曾经威胁过目前仍在某些地区威胁着人类的生存,虽然机体因素或遗传因素也起某种作用,但意义是不大的。另一些疾病,可能是遗传因素与环境因素共同作用所造成。研究发现,某些家族的成员或某一地区的人群易患某种疾病,如肿瘤、脊柱裂、心血管等疾病,上述两类因素在这些疾病中究竟起何种作用,哪一类是主要的,随着科学技术的进步,将逐渐被人们所认识。

先天性疾病与遗传病不是一个同义词。虽然它们都是在出生前已经发生了,但先天性疾病的含义要比遗传病广泛些。孕期中由于母体受外界及某些疾病如乙型肝炎、巨细胞病毒感染,糖尿病,服用某种药物的影响而致胎儿患病,则胎儿虽患先天性疾病但不应称为遗传病。一对夫妇如果是一对等位基因的杂合子,生出一个如苯丙酮尿症遗传病患者,那么,这种情况则是一个典型的遗传病例子。

遗传病种类很多,一般分三大类,即 1. 染色体病;2. 单基因病;3. 多基因病。它们的共同特点是:种类很多,到目前为止,仅单基因病(其中包括某一性状的异常)就有近 6000 种,然而并不是每一种都常见,如血红蛋白病, G6PD 缺乏在我国南方常见,但在北方地区很少见;有的仅在某种人种中常见;有的则只能在数万人中发现一例。染色体异常携带者及患者较多见,其数目及结构异常的种类也十分繁多,尤其值得提出的是,肿瘤包括各种白血病患者核型异常种类更是多不胜数。虽然如此,由于细胞遗传学及分子遗传学技术和方法的进步,已能检出和识别这些异常,而且将被继续大量地发现出来。多基因遗传病病种也很多,目前尚没有一个统一的国际公认的分类标准。但是,科学工作者已将相当大的力量放在多基因病的研究方面,相信在不久的将来,不仅可以弄清它们之中某些病的病因,且必将发现三大类遗传病的分类只是相对的。随着研究的深入,它们之中的一部分彼此之间并没有很明显的界限。属于某一大类的一种病,也许可以划入另一大类中去。如目前已知过去曾认为是单基因病的某些遗传病,却是由于高分辨染色体及光学显微镜下可以见到的微小缺失和重排而引起的。关于这一点本书中将有所阐述。有资料表明,各类综合征及未诊断的畸形已近 2,000 种。在临床上常见的一些综合征,有相当多的是染色体病。如 45,X0 个体称先天性卵巢发育不全,又称 Turner 综合征;47,XXY 患者称先天性小睾丸症,又称 Klinefelter 综合征;21 三体患者称 Down 综合征。因此,医学遗传学工作者尤其是从事遗传咨询的人员提高对各种综合征的了解是很重要的。

三、细胞遗传学

在我国细胞遗传学研究虽然自 60 年代已开始,但只在近 10 余年才得到了飞速发展。全国从事人类细胞遗传学工作的实验室已有数百个。每年数以千计的染色体异常和携带者及新的异常核型不断被发现。我国有 11 亿人口,诊断和产前诊断这类异常,研究其遗传学病因及原理,具有十分重大的意义。

细胞周期与细胞分裂,深入了解和研究这两种重要的生物学现象,是为了更好地研究和解释多种遗传现象和遗传病病因。生命科学新技术的发现已为此提供了有利条件。细胞周期(Cell Cycle)是一个复杂的连续的生命现象。临床细胞遗传学者主要是要根据中期染色体进行分析和诊断的。但是,这时所分析的中期染色体处于体细胞有丝分裂期,这一时期一般不过几小时。即使如此,由于细胞同步化及高分辨染色体技术的出现,我们在这个时期可以获得大量的及伸长的早中期、晚前期甚至早前期的染色体,从而在单倍体上可以看到 850—1,000 条甚至更多的带纹。这样,每条带纹所含 DNA 信息量就减小了,也缩小了染色体形态与 DNA 之间的距离。在有丝分裂期,染色体着丝粒区,特别是动质体(Kinetochores)即纺锤丝附着处,起着重要的作用。了解这一区域的 DNA 结构及其功能,将有助于了解染色体分离及异常分裂(或称不分离,Nondisjunction)或着丝粒融合的机理。本书中介绍了抗动质体抗体(ACA)与 α 卫星 DNA 的研究,目的之一即在于此。

细胞分裂成两个子细胞后,如不停止在 G_1 期,此时的体细胞才是一个染色体数目为 $2N = 46$ 的细胞。在直径仅为数 μ 的核内,DNA 总长度约 1m,这些染色体是如何排列的?它们的行为是怎样的?这就是近几年或者说刚开始发展起来的间期细胞遗传学(interphase cytogenetics)研究的一些问题。我们的初步研究工作表明,利用包括 α 卫星 DNA 在内的不同 DNA 探针(probes),采用原位杂交(ISH)或荧光原位杂交(FISH)法,将有可能获得有关染色体行为的重要信息。仅就 X,Y 染色体而言,ISH 结合 α 卫星 DNA 探针远优于常规细胞遗传学方法对 X 染色质(Barr 小体)及 Y-小体的研究。利用探针池(probe pool)及 FISH 将可以得到更多的遗传信息。

DNA 合成期即 S 期是间期的一个重要阶段。此时 DNA 复制,染色体虽不可见,但已成双,即每条染色体含有两套相同的 DNA 链。显然,此时 DNA 在复制过程中可发生错误,即突变。在 S 期,可以利用不同物质和方法,阻断、延迟、干扰 DNA 的合成,或在 DNA 中整合或掺入其中,为研究染色体的复制、同步化大量有丝分裂相,使染色体显示带纹,提供了有效手段。现已在临床及基础研究中广泛采用。

细胞通过 S 期后即进入 G_2 期,此时细胞的生命活动十分活跃。染色体在核内呈均匀的分布,形态仍不可见。但如果采用某种方法,可使染色体在有丝分裂前即间期的 G_1 或 G_2 提前收缩而呈现出来,即所谓染色体过早浓缩(premature condensation chromosomes,PCC)这是研究染色体在间期中行为的一种方法。

细胞周期及其分裂,特别是性细胞的周期分裂在医学遗传中具有重要的意义。这在本书中做了比较详细的讨论。但是,必须十分明确地认识到,体细胞与性细胞,在细胞增殖分裂方面没有本质的不同;不过一旦性细胞进入成熟分裂期,则表现出明显的多种特征,主要有:

1. S 期 DNA 复制后,每条染色体有两条染色单体,称姊妹染色单体。两条同源染色体的染色单体互称非姊妹染色单体(nonsister chromatids,NS),NS 之间联合,进行遗传物质互换。了解这一现象,对于认识人类及物种的多样性,进行遗传病分析(如 RFLPs),病例的家系系谱分析,基因与基因或与 DNA 标记之间的距离及其连锁的紧密程度均有意义。

2. DNA 复制一次,在成熟分裂 I,同源染色体分离,但染色单体并不分开。在成熟分裂 II 每条染色体的两条单体才分离。这样,便形成了单倍体细胞—精子和卵子,而精子和卵子的形成过程是有很大的不同的,本文对此有详细论述。

3. 染色体不分离(non-disjunction)在临床细胞遗传学中占有重要位置。染色体不分离可发生在性细胞成熟分裂的不同阶段,可连续发生不分离。受精卵即合子在胚胎早期不同阶段均可发生染色体不分离。

掌握这些知识,可以解释染色体的不同的多体性、单体性及其来源、嵌合体不同细胞系的来源及其与临床症状的关系等,以利进行正确的遗传咨询。

同源染色体之间遗传物质的交换及染色体不分离亦可发生在体细胞中,但相当罕见而且意义不大。性细胞 X 与 Y 染色体只在他们的短臂末端进行交换,X 染色体上的这一小部分称拟常染色体区(pseudo-autosomal region)。因此位于 Yp 末端的睾丸决定因子(TDF)可易位到 Xp 末端。由于此区很小,一般细胞遗传学技术辨认不出。这一现象是产生 46,XX 男性和 46,XY 女性的原因之一。

染色体畸变或异常又可分两大类,即数目畸变和结构畸变,后者又称结构重排。这两类畸变均见于常染色体及性染色体,但存在某些差异,可归纳为:

(1)常染色体多体性病例数目较多,种类较少。单体性病例则极少见,其个体往往在胚胎早期即死亡。而性染色体除了单体可以存活外,多体性种类亦多。

(2)在正常情况下,女性的两个 X 染色体中总有一个是随机失活的;在病例情况下,缺失性的 X 染色体是失活的;当 X 染色体与常染色体发生易位时,总是另一个正常 X 染色体失活。

(3)常染色体的数目及结构异常对每个染色体而言也不尽一致,如罗伯逊易位和 13,18 及 21 三体仅见于 D、G 组染色体,而在其他组完全的三体(Complete trisomy)则罕见。染色体数目及结构异常种类很多,特别是结构异常。仅 23 条染色体之间的组合就有 2^{23} 个,如果考虑到每条染色体上的多条带、亚带及次亚带,则它们之间的组合就更多了。各染色体及其区带发生畸变的频率是不同的。这些正是细胞遗传学者目前所探讨的课题之一。

临床细胞遗传学工作者面临着巨大的任务:诊断和鉴别多种染色体异常,阐明它们与表型之间的相关,以提供正确咨询,必要时施行人工流产,防止有遗传病患儿出生,以达到优生的目的。现在的问题是,在大量畸变以及变异中,某些微小畸变和变异在光学显微镜下往往难以辨认其性质和来源。目前光学显微镜能鉴别的最小的染色体带纹,所含 DNA 约为 3,500kb,其中所含基因可能有几十个,甚至更多。在一个碱基突变(即所谓点突变)和 3,500kb 之间是一个很大的空白,分子细胞遗传学便是填补这一空白的手段。

四、分子细胞遗传学

分子细胞遗传学是综合利用细胞遗传学及分子生物学有关技术或结合其他某种技术以解决单独应用细胞遗传学技术无法解决的染色体异常或变异的一个医学遗传学分支。随着时间的推移和分子生物学与分子遗传学技术的进步,人们可以从检测单个碱基突变至 10kbDNA 的缺失,扩大到可以检测更大 DNA 的缺失,细胞遗传学高分辨则可鉴别染色体亚带、次亚带甚至更小的带纹缺失。另一方面,有些染色体畸变或变异,形态观察并不困难,但其性质、来源必须用分子或分子细胞遗传学技术才能确定。对具体病例,遗传学者一定要注意:

1. 只能在遗传咨询门诊对患者先进行必要的检查,有比较明确的实验室检查指征,才能更好地选择有关技术进行研究,必要时还需要补充检查、收集临床及家系分析的资料,结合实验室检查,做出科学的结论。

2. 实验室技术的选择,并不是技术越新就复杂而效果越好,而应当针对性地选择某一技术或巧妙地结合使用几种技术,以达到诊断目的。

分子细胞遗传学研究举例:

标记染色体是一类常见的染色体异常。如 47,XY(XX)+Marker,其标记染色体(M)很小,任何显带技术均不能使其显示带纹特征。M 不是一个染色体片段,而是一个稳定存在的着丝粒区,是由于某号染色体着丝粒区外的完全丢失所造成的。在这种情况下,目前的高分辨(HRC)技术也无能为力。同样,分子遗传学技术则由于在基因组中必然存在与此相同的着丝粒区的 DNA 序列,而难以确定其来源。一般认为,人类的此种小的 M 常来源于 D、G 组染色体。虽然这个 M 上的随体柄已不可见,但不能完全排除其残存的可能性。利用 18S 及 28S 的 rRNA 基因探针和染色体原位杂交(ISH)证实了此病例的 M 确实来源于 D 或 G 组。如果进一步确定此 M 来源于哪一条染色体,则需用 D、G 组各号染色体 α 卫星 DNA 探针及 ISH 以确定之。至于此病例之临床症状与此 M 是否有关,或是巧合,家系系谱分析则具有重要意义。如果先证者家庭各个成员携带有 M,但无临床症状或表型异常,那么此 M 与先证者的表型异常可能不存在因果关系。如果没有家系分析资料,那么对遗传咨询及未来产前咨询将造成困难。在首先进行细胞遗传学研究基础上,我们曾利用上述 rRNA 基因探针及 ISH 对同类先证者及其家庭成员、Gp⁺+DP⁺携带者以及 YqS 病例进行了研究,证实了有针对性选择实验室技术的重要性。

环状染色体是另一类标记染色体(M)。临床常见有 46,Xr(?)。如果环状染色体很小,则高分辨技术亦几乎无能为力。可以推测如果 r(?)来源于 X 染色体,患者将有女性表型及某些异常。如果 r(?)来源于 Y 染色体,由于 Yp 的大量丢失,患者将同样具有女性表型及异常。在这种情况下,较好的选择是选用 X 及 Y 着丝粒特异的 α 卫星 DNA 探针进行分子遗传学或分子细胞遗传学研究。前者可采用膜杂交及斑点杂交;后者可采用 ISH。后者具有直接的形态学的特征,可直接证明杂交位置与着丝粒区是否一致。这类研究的合理性在我们的实践中已得到证实。

另一类病例可以更进一步说明分子细胞遗传学研究及 ISH 方法的重要性。我们曾发现一例易位型先天愚型患者,查其母核型为 45,XX,t(14;21),-15,+der15。经不同细胞遗传学方法研究,此异常的 15 号染色体短臂有一荧光区,GTG 显带不显示带纹,C 显带呈深染,在间期核内可见荧光小体,但小于一般正常人的 Y 小体。确定这个异常的性质比较困难,因为 15p 上的随体用荧光物质染色后亦可发出荧光,在间期核内亦可见 Y 小体样荧光点。我们采用 pY3.4 探针斑点杂交及 ISH 方法证实这是一个由于 Yq 易位造成的结果,其父母不合作未能检查,但可以肯定它来源于其父的一个 t(Y;15)。对这一病例的研究结果也说明了:细胞遗传学研究在不少情况下往往是分子遗传学的先导。因为如果没有完成有关的细胞遗传学分析,就难以有针对性的进行分子学的研究。Yq 的荧光部分不具有基因,携带此荧光部分的女性,并不影响女性表型及生育能力。做为性别鉴定,初筛指标之一的 Y 小体,有其局限性。因此,当 X 染色质或 Y 小体数目异常时应做核型分析以做出更准确的判断。从上面这例携带有 t(14;21)及 t(Y;15)且具有正常表型及生育能力等资料看来,确定某一种来源

不明的染色体异常及其表型效应,往往不能仅用某一种或某一类方法加以确定。医学遗传学实践提出了更加复杂和困难的课题,更进一步证明只有综合应用细胞遗传学及分子遗传学技术才能比较圆满地解决问题。仍以性染色体的 Y 染色体为例加以说明。Y 染色体是个含基因最少的染色体, Y_p 末端含有睾丸决定因子(TDF),含 TDF 座位的部分可与 X_p 末端互换,因而有可能易位到 X_p 末端。此外, Y_p 末端可以发生缺失,或易位到其他任何常染色体上去。临床上 46,XX 男性及 46,XY 女性并不罕见。如果遇有这样的病例,如 46,XY 女性常常需要做如下的研究才可获得正确的结论。

1. 进行临床检查包括内分泌等有关检查,以排除非遗传因素的病因。
2. 利用包括 HRC 在内的细胞遗传学技术以确定有无 Y_p 的缺失或部分缺失,或嵌合。
3. 如用 HRC 仍不能确定,有 Y_p-或 t(Y/常染色体)时,则应采用 TDF 的候选基因探针或 SRY(Sex determining region of Y chromosome, SRY)探针,用分子遗传学方法,如斑点杂交、膜杂交或聚合酶链反应(PCR)技术,以患者基因组为模板进行基因 DNA 的扩增以确定 SRY 的有无。

4. 如杂交或 PCR 阴性,说明 Y_p 末端不具有 SRY 或某种 TDF 候选基因,证明 Y_p 末端有光学显微镜下不能见的缺失。

5. 如杂交或 PCR 扩增为阳性(4,5 两项均应有正常男性女性作为对照)可证实 Y_p 末端无缺失。

6. 如 SRY 为阳性,应做 DNA 序列分析,以解释 46,XY 为女性的原因。

7. SRY 如果存在,有可能存在于 Y_p、X_p 或常染色体上。为了解决这一问题,仅用分子生物学技术不可能达到目的。应用 SRY 探针结合 ISH 或 FISH 即可确定其在任一染色体上的位置,这就是基因或 DNA 标记物的物理绘图(physical mapping)。对 46,XX 男性的研究也需有相似思路和方法。

五、基因探针与基因定位

从上面列举的几类病种可以看出,不论某种染色体畸变是多么微小或变异的来源和性质如何,为了确定它们在染色体上的位置,必须具备基因探针和使用 ISH 或 FISH 技术。在本教材中基因定位或基因绘图一章,说明了基因的物理绘图(physical mapping)的方法和原理。染色体描绘或着色一章则是试图说明使用多种探针即探针池与 FISH 的结合应用,对肿瘤染色体多种畸变等的研究则是一种更有效的途径。染色体显微切割及克隆(microdissection of chromosome and cloning)技术可以在选定的某一染色体或某一区带中获得目的基因或 DNA 标记,这是一种重要的获得目的基因或 DNA 标记的方法之一。医学遗传学者在不久的将来就有可能绘制出人类的基因物理图、遗传连锁图(genetic linkage map)和分子图(molecular map),还可在基因治疗人类遗传病方面,将人的正常基因导入或定向整合到人的染色体上,得到高效表达,以取代病理基因。

由于探针和 FISH 在基因定位及鉴别染色体异常中的重要作用,有必要扼要地加以叙述。

1. 基因探针

人染色体上或基因组内的 DNA 均由 A、T、G、C 四个碱基配对构成双链。染色体或基因组的 DNA 以及取自基因组 DNA 中的任一达到一定长度的片段,在一定条件下均可解成单链(变性)或复性。复性后的双链结合的牢固程度与它们之间的同源性或一致性有密切关系。

取自基因组 DNA 的任何一个基因或基因内片段或该基因的 cDNA 或基因外的任何一段 DNA 序列,只要这一段序列达到一定长度和一定数量,用放射性同位素或非放射性物(如生物素)标记以后,使其变性,即可与变性后的基因组 DNA 或染色体上的 DNA 进行膜的、斑点的或染色体原位的 DNA-DNA 杂交。这种标记的 DNA 片段即称探针或探子(probe)。对某一基因而言,某一个或多个探针可以是该基因,该基因的 cDNA 或为该基因外的一段 DNA 序列。一般来说,这一基因外 DNA 序列只有在与该基因连锁或紧密连锁(用 cM 数表示)或与该基因处于同一染色体的相近区带时,才有用处。若以所用探针的 DNA 序列在基因组内的数量而言,该序列可以是单拷贝或多拷贝的,多拷贝则仍有程度不同。如小鼠 α -干扰素基因的拷贝数为 13,人 rRNA 基因拷贝数达 200,人类 X 染色体着丝粒 α 卫星 DNA 序列的重复达 5,000。选择探针不仅要考虑其拷贝数的多少,更要探针在染色体上的特异性以及从事该研究的目的。目前一般用来制备探针的 DNA 序列常含在或克隆在某种载体如质粒(plasmid)中,构成所谓的重组质粒,再经过一系列复杂步骤才能制备出所需要的探针。由于聚合酶链反应(PCR)技术的出现,特别是对目的 DNA 序列已经知道的情况下,可以用它快速和大量地制备所需的 DNA 探针。

2. ISH、FISH 及染色体描绘或着色(Chromosome painting)

这些内容在有关章节中将有详细的阐述。以 DNA-DNA 杂交而言,ISH 一般是用同位素标记一个单拷贝或多拷贝的 DNA 探针,进行基因定位、绘制基因的物理图或研究染色体的数目畸变及结构重排。FISH 则是利用非同位素标记物标记 DNA,采用不同检测系统,在荧光显微镜下杂交的 DNA 显示不同颜色的荧光。制备探针 DNA 的序列可以是一条染色体,或其某区带的 DNA 文库及探针池。染色体描绘或着色就是一种应用探针池及 FISH 的技术。因此,它不仅可以将整条染色体,而且可将特异区、带着色。无疑,这对研究染色体数目及结构异常提供了更大的可能性,同时也证明染色体显微切割及 PCR 技术有广阔应用的前景。分子细胞遗传学工作者要巧妙地结合这些技术达到研究的目的。

六、分子遗传学

本书 17—19 章对这一领域作了阐述。单基因病种类很多,这里只举了几种常见遗传病的基因诊断,可以认为是这类研究的几个代表和范例。特别应当提出的是,基因组印记是一种新发现的遗传现象,它提出了用孟德尔定律性连锁和线粒体亦不能解释的遗传现象,它与正常遗传,某些遗传病及肿瘤都有关系。这种新概念很重要而且正在发展之中,对它的认识还需要不断地深化。

七、最后,本书用了相当多的篇幅叙述了临床遗传、基因治疗、产前诊断、医学遗传与优生几个部分。遗传病见于所有临床学科,但应强调指出,在儿科、妇科及眼科等最为常见。遗传性代谢病在医学遗传与儿科一章中对临床作了较详细的叙述,与第 16 章结合起来阅读可以收到更好的效果。基因治疗一章对遗传病及肿瘤的基因治疗作了较全面的阐述,并介绍了最新发展,我们预期在不久的将来会有新的突破。医学遗传学的最终目的是减少和预防遗传病的发生,达到优生的目的。医学遗传与优生一章对这一目的尽可能结合实际做了较详细的叙述,学习这一章同时阅读产前诊断,遗传咨询两章可以收到更好的学习效果。

本书内容较多,不能一一述及。上述几点作为一个引子,希望能起到抛砖引玉的作用。

编者

目 录

第一章	人类细胞遗传学发展历史简介	(1)
第二章	遗传的细胞学基础	(5)
	第一节 染色质与染色体	(5)
	第二节 细胞分裂	(9)
第三章	配子形成	(17)
	第一节 精子发生	(17)
	第二节 卵子发生	(19)
	第三节 染色体不分离	(22)
第四章	细胞培养及细胞遗传学技术	(27)
	第一节 细胞培养	(27)
	第二节 细胞遗传学技术	(28)
	第三节 人抗着丝粒抗体(ACA)	(32)
第五章	人类染色体的识别及核型分析	(35)
	第一节 人类染色体的识别	(35)
	第二节 人染色体数目及结构异常表示方法	(38)
	第三节 性染色体	(40)
	第四节 Lyon 假说	(41)
第六章	染色体畸变	(45)
	第一节 染色体畸变的原因	(46)
	第二节 染色体数目异常	(46)
	第三节 染色体结构畸变	(48)
	第四节 嵌合体	(51)
	第五节 染色体分析及其意义	(52)
第七章	染色体病	(54)
	第一节 常染色体病	(54)
	第二节 性染色体病	(63)
	第三节 携带者	(71)
第八章	人类高分辨染色体的制备技术与识别特征	(73)
	第一节 前 言	(73)
	第二节 高分辨染色体技术	(73)
	第三节 绒毛、羊水细胞高分辨染色体的制备	(74)
	第四节 制片技术的改进	(75)

	第五节 高分辨染色体不同阶段的判断标志	(76)
	第六节 高分辨染色体 G 带的识别	(76)
第九章	小鼠高分辨染色体及其识别	(81)
	第一节 小鼠遗传学在医学遗传学中的作用	(81)
	第二节 小鼠高分辨染色体的识别特征	(81)
第十章	微细胞遗传学	(87)
	第一节 前 言	(87)
	第二节 历史简介	(87)
	第三节 微细胞遗传学的应用范围	(88)
	第四节 微细胞遗传学与邻近基因综合征	(91)
第十一章	间期细胞遗传学	(96)
	第一节 概 论	(96)
	第二节 研究依据	(97)
	第三节 方法学	(98)
	第四节 应 用	(99)
第十二章	染色体显微切割技术	(102)
	引 言	(102)
	第一节 技术内容	(102)
	第二节 PCR 技术在显微切割中的应用	(106)
	第三节 显微切割技术的发展历程	(109)
	第四节 应用及前景	(110)
第十三章	染色体描绘	(114)
	第一节 概 论	(114)
	第二节 染色体描绘技术	(115)
	第三节 应 用	(120)
第十四章	肿瘤分子细胞遗传学	(123)
	第一节 概 述	(123)
	第二节 肿瘤发生中的遗传因素	(126)
	第三节 肿瘤的遗传学标志	(130)
	第四节 与遗传有关的癌变假说	(131)
第十五章	基因定位及基因图谱	(136)
	第一节 概 述	(136)
	第二节 基因定位、基因图谱的分类	(140)
	第三节 基因定位、基因图谱的制作方法	(142)
	第四节 基因图谱和基因定位的意义	(151)
第十六章	遗传代谢病	(155)
	第一节 遗传代谢病概论	(155)

	第二节 血红蛋白病	(158)
	第三节 酶缺陷病	(160)
第十七章	遗传病的分子基础	(165)
	第一节 染色体的分子结构	(165)
	第二节 线粒体	(167)
	第三节 基因的一般结构	(168)
	第四节 体细胞基因重排	(169)
	第五节 基因转录后的加工	(170)
	第六节 基因突变及分类	(173)
	第七节 亲代印记	(175)
第十八章	几种常见遗传病的基因诊断	(179)
	第一节 遗传病基因诊断的途径	(179)
	第二节 地中海贫血的基因诊断	(184)
	第三节 苯丙酮尿症和 $\alpha 2$ I抗胰蛋白酶缺陷症	(187)
	第四节 杜氏/贝氏进行性肌营养不良	(189)
	第五节 血友病	(192)
	第六节 性别发育异常	(193)
	第七节 脆X综合征	(195)
	第八节 马凡氏综合征	(197)
	第九节 基因诊断中应注意的几个问题	(197)
第十九章	反向遗传学	(201)
	第一节 反向遗传学所采用的研究策略	(201)
	第二节 反向遗传学的两个范例	(203)
第二十章	遗传咨询	(209)
	第一节 遗传咨询的对象	(209)
	第二节 遗传咨询时应注意的问题	(209)
	第三节 遗传咨询的步骤	(210)
第二十一章	某些遗传病风险的计算——Bayes 原理的应用简介	(221)
第二十二章	医学遗传与儿科学	(228)
	第一节 染色体病	(228)
	第二节 单基因遗传病	(231)
	第三节 多基因遗传病	(240)
第二十三章	医学遗传与妇科学	(242)
	第一节 性分化异常	(242)
	第二节 反复流产	(246)
	第三节 生过畸形儿史	(247)

第二十四章	医学遗传与眼科学	(248)
第一节	眼的构造与特点	(248)
第二节	眼遗传病的患病率	(249)
第三节	染色体异常与眼	(250)
第四节	眼部性状与疾病的基因定位	(253)
第五节	常见的眼遗传病	(256)
第六节	眼科分子遗传学进展	(260)
第二十五章	产前诊断	(262)
第一节	概 述	(262)
第二节	产前诊断技术及其应用	(263)
第三节	染色体病的产前诊断	(267)
第四节	先天性代谢病的产前诊断	(271)
第五节	先天畸形的产前诊断	(272)
第六节	产前诊断进展和前景	(273)
第二十六章	基因治疗	(274)
第一节	基因治疗概述	(274)
第二节	基因转移系统	(275)
第三节	受体细胞与基因转移方法	(276)
第四节	转移基因在受体细胞的整合与表达	(277)
第五节	临床基因治疗的现状与展望	(278)
第六节	伦理学安全性与社会效应	(280)
第二十七章	医学遗传与优生	(283)
引 言		(283)
第一节	遗传学基本规律	(283)
第二节	胎儿疾病的检查	(284)
第三节	智力低下(MR)的遗传因素	(295)
第四节	出生缺陷监测	(300)
第五节	新优生学	(302)
第六节	演进性优生学的有关措施	(305)

第一章 人类细胞遗传学发展历史简介

人类细胞遗传学在半个多世纪以来,经历了四个发展时期,现在已经进入了一个崭新的阶段——高分辨及分子细胞遗传学。在临床医学领域中,它成为不可分割的组成部分,在染色体异常疾病的诊断与预防上,已经并正在发挥愈来愈明显的作用。

人类细胞遗传学的主要研究对象是染色体(chromosomes),我们常说的基因(gene)(或脱氧核糖核酸DNA分子按严格顺序排列的核苷酸序列)即以直线形式排列在染色体上。对人类染色体的研究已有较长的历史,1888年德国解剖学者Waldeyer根据细胞有丝分裂和生殖细胞减数分裂(mitosis and meiosis)观察到的现象,提出染色体这一名称。

由于人类染色体数目较多,且由于技术和方法的限制,对染色体的研究产生了一定的影响。日本作者铃木雅州在《染色体异常的临床》(1974)列举的从1882~1965年以前51篇资料表明对人类染色体数目的研究结果很不一致。尤其是1922年painter虽然指出睾丸组织在中期赤道上染色体数为46,但他不能肯定。在1923年他又修改了自己的观点,认为人的染色体数是 $2n=48$ 。由于他的权威性,这一错误结论一直为多数学者所承认。但是painter坚持认为人的性染色体XX/XY,而不是如Winiwarter提出的XX/XO。他对于人们识别性染色体还是做出了一定的贡献的。

1952年,美籍华人学者徐道觉(T. C. Hsu)做了一些治疗性流产的胚胎组织培养(皮肤和脾),他在固定前照常用平衡盐溶液冲洗培养物,然后以苏木精染色。简直令人难以置信,竟在标本中看到铺展得很好的染色体。徐道觉以后又建立了更多的培养物,但均未得到满意的染色体。徐设想一定是那次培养的某个条件改变了,他大约花了三个月的时间去测试培养的每一个条件,每次改变一个条件。测试了所有的培养基成分,培养条件,培养温度,加秋水仙素,固定步骤,染色方法等,终于发现是平衡盐溶液被实验室的技术员错配成了低渗液。低渗处理方法的发现是如此重要,以至于它划分了细胞遗传学的一个时期:低渗时期。(徐道觉把1952年以前称为低渗前时期)。自1952年低渗处理方法发现至今,常规染色体制片中仍采用低渗方法,它已成为经典的方法。徐道觉得到了分散开的染色体后,自然先去观察染色体数。遗憾的是,由于当时标本处理技术的落后,不容易在一个平面上观察到染色体,加上painter的权威性,所以徐虽然发现染色体数为46,但是未能肯定自己的发现,而是延用了Painter的48条染色体的结论。

1956年,华裔学者蒋有兴(Joe Hin Tjio)及Albert Levan应用纺锤丝抑制剂——秋水仙素和压片技术,并在方法上做了重要改进,在流产的胎儿肺组织培养中发现这些细胞的染色体数是46,而不是48。尽管他们的标本很清晰,观察结果也很一致,但是 $2n=48$ 的影响使他们无法摆脱。他们决定发表他们的观察结果,但他们把结论仅局限于他们观察研究的4个胚胎的肺组织。很快,英国学者Charles Ford和John Hamerton在病人的精母细胞中发现了23个双价体,支持了他们的结果,人们才肯定了人 $2n=46$ 。人类二倍体数目的确定,结束了1956年以前多年来对人类染色体数目无确定了解的局面,这也标志着现代细胞遗传学的开始。由此可见,科学上每一个进步都是极其艰难的,而正是那些勇于探索的科学家们给我们带来了细胞遗传学飞速发展的今天。

1957年, Peter. C. Nowell 和 D. A. Hungerford 用外周血培养淋巴细胞获得成功,这大大简化了取材的方法。1960年 Nowell 在研究培养过程中几种影响因素时,发现从四季豆中提取的植物血球凝集素(phytohemagglutinin PHA)是促进淋巴细胞分裂的必要因素。这实际上是 Nowell 研究过程中的一种副产品。他当时正在研究培养物中的白细胞。他当时使用的是 Edwin Osgood 多年来采用的在细胞培养之前使红细胞和白细胞分开的方法,即用 PHA 来凝集红血球。接种了培养物之后,得到了意外的结果,淋巴细胞大量的

有丝分裂。一般认为淋巴细胞是细胞分化的终点,它们不具有有丝分裂的能力。可是 Nowell 发现他所培养的细胞中,许多象淋巴母细胞,而不象终末分化的小淋巴细胞。Nowell 决心搞清原因,他测试了许多条件。当他不同 PHA 分离红细胞,白细胞时,而是换用其它方法分离,结果就观察不到有丝分裂相,由此,可以断定 PHA 具有刺激淋巴细胞转化为淋巴母细胞的能力。当时人们并没有发现这种作用有什么实际应用价值。但是当后来 1960 年 Moorhead 等描述了标准的血培养法后,外周血淋巴细胞培养方法为各国研究者所普遍采用。因为它取材方便,比皮肤活检等取材方法更易于患者所接受,且培养时间短,特别适合于临床染色体分析。直到今天,PHA 刺激淋巴细胞的外周血淋巴细胞培养法仍为人们所采用,足可见其重要性。但这种方法亦有缺点。如淋巴细胞只能短期培养,重要的病例材料不能长期保存,若实验失败只得另外采血等。所以人们如今采用 EB(Epstein-Barr)病毒或白细胞介素 2(interleukin 2)转化淋巴细胞,使之成为永久性的类淋巴母细胞系,长期保存重要病例。需要特别指出的是,PHA 刺激的是外周血淋巴细胞中的 T 淋巴细胞,而 EB 病毒转化的是 B 淋巴细胞,其机理并不一致。PHA 是一种很强的非特异性丝裂原(mitogen),它含两种成分,即粘多糖和蛋白质,后者具有刺激成熟的淋巴细胞转化为淋巴母细胞而进行分裂的作用。

由于技术方法的进步,1959 年 J. Lejeune 及 Penrose 几乎同时发现了先天愚型患者的染色体异常——多了一个小染色体,即 G 组染色体,因此唐氏综合征(Down Syndrome)又称 G₂₁ 三体征, G 三体征或 21-三体征。Lejeune 在从事细胞遗传学研究之前已经对先天愚型的患儿作过一些研究。他在哥本哈根听了蒋有兴关于人类染色体的报告之后,决定检查一下这些先天愚型病人的染色体。发现了先天愚型患儿的染色体为三体,他们的发现象暴风雨一样冲出了科学界。随之,又有一些染色体数目异常病例相继发现,如性腺发育不全综合征(Turner Syndrome),原发性小睾丸综合征(Klinefelter Syndrome)等性染色体异常引起的疾病。当时的细胞遗传学开始了一个新时期,吸引了许多科学家从事这方面的研究。

三体发现之后,细胞遗传学曾兴盛一段时期,但随着各种染色体数目异常病例相继发现,这方面的发现已很少了。而相对来讲,人类核型中许多染色体很难确定是哪一号染色体。能明确辨认的染色体数很少,细胞遗传学发展比较缓慢。1968 年,显带技术问世了。瑞典的 T. Caspersson 发表了植物细胞染色体荧光显带法,即用荧光染料芥子阿的平(quinacrine mustard)简称 QN 将染色体染色后,各对染色体的荧光带型的核型相继问世。随后各种显带技术相继问世,能够发现一些过去所不能发现的染色体结构异常,尤其是 1976 年高分辨显带技术的应用,更加速了细胞遗传学发展。细胞遗传学又进入了一个新时期,分子生物学与细胞遗传学的结合,出现了一个新领域——分子细胞遗传学,从此细胞遗传学走上了日新月异的飞速发展的轨道。

T. C. Hsu 1979 年将人及哺乳动物细胞遗传学的发展划分为四个阶段或四个时期,这四个时期是:

第一期:低渗前时期(Prehypotonic era)(1952 年以前)

此时细胞遗传学运用经典的活检或压片技术,由于技术方法上的限制,有不少资料都是错误的,需要重新查看,在此期 painter 认为人的染色体数 $2n=48$ 。

第二期:低渗时期(1952~1959 年)

此期约 7 年时间,1952 年 T. C. Hsu 低渗处理方法的发现,是人及哺乳类细胞遗传学发展的关键,1956 年,蒋有兴、A. Levan 修正人二倍体染色体数目为 $2n=46$,结束了长期以来认为 $2n=48$ 的局面,这个发现也标志着现代细胞遗传学的开始。此外,放射自显影,细胞克隆等技术亦用于染色体研究。

第三期:三体时期(1959~1969 年)

这期间是人类细胞遗传学爆炸性活跃的阶段,并进入哺乳染色体的研究。1959 年 Lejeune 发现先天愚型患儿伴随三体,临床综合征与三体的关系的发现刺激了医学遗传学的进步,吸引了大批科学家从事细胞遗传学工作,其它染色体数目异常病例相继发现。1960 年 P. C. Nowell 发现了 PHA 具有刺激淋巴细胞转化为淋巴母细胞的能力,Moorhead 改进了人体外周血淋巴细胞培养技术,体细胞杂交技术的建立成为联系细胞学与遗传学的工具。

第四期:现代时期(1968 年以后)

1968 年 Caspersson 发现荧光 Q 带核型,以后各种显带技术相继问世。分子生物学与细胞学结合,出现

了分子遗传学,出版了《染色体》(Chromosoma)杂志。以上只是人为地划分为四个阶段,并不说明互相割裂或后期与前期无关。

由于细胞遗传学的发展,临床及实验室的发现已愈来愈多,各个作者所得资料应有一个统一的标准以便于比较和交流。于是,1960年在C.E.Ford博士的建议下,14名研究者和3名顾问聚会于美国科罗拉多的丹佛城(Denver),他们代表了直到那时为止已发表过人类染色体核型的每一个实验室,他们组成了一个研究组来制定统一的命名体制,会议同意这个体制所遵循的原则应该是简便,尽可能避免模棱两可,避免与人类遗传学的其它命名体制相混淆。该体制也能适应人类染色体新知识的增长并能进行调整扩充。在丹佛会议报告中提出的体制命名为“人类有丝分裂染色体命名法标准体制,即所谓丹佛体制(Dever System),它成为以后所有命名报告的基础。这次会议决定,按各对染色体的长度及着丝粒的位置,将染色体排列成23对,其中22对为常染色体(autosomes),1对为性染色体(Sex chromosome)即XX或XY染色体。制订了统一分类和命名的方法,并提供了各对染色体的一些测量参数。这份报告成了1960年以来人类细胞遗传学的基石。

3年后,即1963年,由Penrose教授在伦敦召集了一次会议,即伦敦会议。在这次会议上,决定正式批准采用Patau1960年提出的分类法,即把7群染色体组以字母A—G表示。

1966年在芝加哥召开了第三届国际人类遗传学会议,在此会议上,对正常人的染色体核型(karyotype)作了补充和标准化。这次会议的报告提出以简式(Short System)表达人类染色体组及其变异的标准命名体制。这一体制的基本形式直到今天全世界仍用它来表示非显带的染色体。

1968年Caspersson发表了植物细胞染色体荧光显带法,即用荧光染料芥子阿的平将染色体染色后,各对染色体荧光带型的核型问世。因为人的每一个染色体从那时开始都可以极其精确地辨认出,所以原有的命名体制已不再适用了。

1971年,在巴黎召开了第四次国际人类遗传学会议,发表了巴黎会议报告(1971)。该文件不但为每个染色体,而且为染色体区和带的命名提出了基本体系,它提出了一种方法,可以根据染色体带的组成来表达结构重排和变异。此次会议上规定的关于人类染色体带型命名法的标准,直到目前仍然继续起着它们的作用。所以,巴黎会议的报告在人类细胞遗传学历史上是一份极为重要的文件。

随着细胞遗传学的发展,高分辨染色体技术很快得到了广泛的应用,并发现了用原来细胞遗传学方法所不能发现的一些染色体异常。

1978年发表了“人类细胞遗传学命名法”的国际体制(简称ISCN(International System of Chromosome Nomenclature)),它包括所有丹佛、伦敦、芝加哥和巴黎会议的主要决定,未做任何重大改动,而是系统地、准确地编辑在一起,它使我们对人类中期染色体命名体制的发展过程有一个全面的了解。后来,许多实验室制备了高质量的人类前期染色体标本,见到了大量的染色体带,因此,需要对这些大量的带纹制定一个标准的命名体制,所以1981年发表了人类细胞遗传学命名法的国际体制——高分辨染色体(ISCN, 1981)。这一文件在给带编码这一点代替了ISCN(1978),但在其它方面,ISCN(1978)仍然是一个权威性的文件。目前应用不同的处理方法,可获得有丝分裂早期的细胞,染色体的带比最佳的中期染色体的带要多得多。这一技术的应用,发现了以前不能发现的一些异常,在细胞遗传学发展上有重要意义。1983年ISCN又对染色体区带作了某些补充和修改。

在我国,细胞遗传学研究工作开展较晚,六十年代报导了一些工作,如1962年项维分析了25个中期分裂相,第一次报导了中国人的染色体组型。1966年吴旻等报道了70例正常中国人染色体组型和某些测量的数据、参数,等等。虽然在发展中有过较大波折,但近十几年来我国的细胞遗传学研究,尤其是临床细胞遗传学研究及应用,发展都是很快的。我国目前已有200多个实验室从事细胞遗传学工作,许多城市已开展分子细胞遗传学工作。1984年,《遗传与疾病》(1992年此刊改名为《中华医学遗传学》杂志)这一专业性期刊出版,专门刊登有关医学遗传学方面的论文。1986年,中国医学遗传学会成立,并在北京、上海、湖南设立了国家级的医学遗传中心,我国目前在医学细胞遗传学研究、血红蛋白病等多种遗传病基因诊断、供早期绒毛细胞及孕中期羊水细胞的产前诊断等方面的工作已接近国际水平。