

临床遗传学

杜传书等 编译

LINCHUANG

YICHUANXUE



3.1
-1
14

广东科技出版社

——临床医学丛书——

临床遗传学

杜传书等 编译

广东科技出版社

临 床 医 学 丛 书

临 床 遗 传 学

杜传书等 编译

广东科技出版社出版

广东阳春印刷厂印刷

广东省新华书店发行

787×1092毫米32开本 4.75印张 1 插页90,000字

1984年10月第1版 1984年10月第1次印刷

印数 1—12,500册

书号 14182·124 定价 0.60元

编译者的话

“临床遗传学”是人类和医学遗传学的重要组成部分，它着重阐明人类遗传性疾病的诊断、产前诊断、遗传咨询、预防和治疗方面，这是作为现代医学生及临床医师必须掌握的知识。由于这方面的进展较快，本书以选译综述的形式，重点介绍这方面有关内容。

《先天性疾病与婴儿死亡率和发病率》一文综合介绍了遗传病威胁人类健康的概况，使读者对遗传病的严重性有一基本了解。人类遗传病中，单基因突变所引起的代谢病是极为重要的一个方面，由于目前我国开展染色体畸变的研究工作比较普遍，因而介绍染色体畸变综合征的文献较多。故本书重点介绍“临床遗传学”中遗传性代谢病的有关内容。其中《遗传性代谢病治疗的进展》一文是迄今最全面最详尽介绍这一领域成就的一篇综述，堪称佳作，值得一读。

由于篇幅的限制，这本小册子的选题还不够全面。今后有机会当续编一些专题以飨读者。

译者 1983年9月1日

1499/57

目 录

先天性疾病与婴儿死亡率和发病率

.....H. Galjaard 著 杜传书译 (1)

遗传性代谢病的早期诊断和预防

.....H. Galjaard 著 杜传书摘译 (14)

遗传性代谢病早期诊断简介

.....H. Galjaard 著 杜传书摘译 (31)

细胞遗传学异常的产前诊断

.....J. L. Simpson 著 曾瑞萍译 (43)

地中海贫血综合征

.....D. J. Weatherall 著 杜传书译 (64)

遗传性代谢病治疗的进展

.....R. J. Desnick & G. A. Grabowski 著
杜传书 华小云译 (76)

附录: 新生儿严重遗传性代谢病有关症状

.....K. A. Alect & L. J. Shapiro 著 杜传书译 (140)

先天性疾病与婴儿死亡率和发病率

H. Galjaard

一 般 概 述

不到100年前，婴儿死亡率在大多数西方国家为120~150%，而在一些穷困的农村及人口过盛的城市却高达200~300%。在过去一个世纪普遍有改善，但发展中国家如非洲、拉丁美洲和亚洲，人口出生率初步估计为40~45/1,000，婴儿死亡率仍有120~140%。显然，改善经济、社会、卫生及营养条件以及防治传染病仍是这些国家当务之急。

在大多数工业国家，改善生活条件已使婴儿死亡率降至15~20%，不同社会经济条件人群之间的差异已经缩小。几个较富裕国家的卫生统计表明，先天性疾病已成为婴儿死亡率的主要原因，占有所有婴儿死亡数的25~35%。

在过去10年中，先天性疾病和人类遗传学在西方国家日益受到关注。它不单使医学和社会心理保护各学科专家感到兴趣，而且也受到伦理学家、法学家、某些工业经理、政府官员、政治家以及公众的注意。引起这样广泛兴趣的原因可能与下列诸因素有关：

1. 先天性疾病不仅是婴儿死亡的主要原因，也在婴儿发病率中占有相当大的比例。

2. 越来越多的夫妇要求减少家庭成员数, 而且不再认为生育有缺陷的小孩是不可避免的。相反, 他们要求获得大量有关妊娠和分娩患儿风险的知识, 以及有关预防先天性疾病的各种可能性的知识。

3. 过去10年中已建立了各种早期诊断遗传病患者和携带者的方法。正确的遗传咨询、产前监护、选择性流产结合早期治疗, 已使发病的风险大为改观。

4. 卫生管理经费的增加, 使许多政府已注意预防某些导致躯体和/或精神长期损害的疾病。

5. 过去几十年中, 分子遗传学、生物化学和细胞生物学的基础研究发展很快。这些研究已使人们对遗传的分子基础有较深入的了解, 并能用新方法对各种个体和生物的遗传物质进行实验性改造。

除了基础研究和临床遗传学的新进展外, 必须注意遗传病已有的诊断和预防方法是否已充分利用。仍然有许多患先天性疾病的儿童(由已充分认识的染色体畸变或单基因突变产生), 由于没有进行相应的诊断检查而致死。在智能发育不全儿童收容所中, 仍有35~65%患者未能作出诊断。许多成年型的遗传性代谢病患者, 由于临床医生不考虑“例外情况”或因不熟悉分子水平新的诊断方法, 以致未能查出。在许多情况下是由于: 缺乏经验或设备, 或各科医生未能充分合作以致不必要的延误了诊断。这样, 就存在有风险的双亲生育多个患儿的危险。许多调查指出: 在已生育1例孟德尔隐性遗传病患儿的父母中, 有60~75%的人不知道再发危险率为1:4。在大多数地区, 有遗传病(已能进行宫内诊断)风险的夫妇, 仅有5~25%被送至产前监护中心。总之, 有足够理由认为, 应更加注意应用业已行之有效的遗传病早期诊断和预防的方法。

各种先天性疾病的发病率和再发危险率

先天性疾病的总发病率估计为4~6%活婴。染色体畸变的发生率(1:200 活婴),通过不同作者的新生儿普查已充分确定。但单基因突变疾病和由环境与多基因综合作用导致的畸形,不同研究报告的发生率差异甚大。这是因为群体的选择、研究的方法以及分类的标准都有很大差别,故不足为奇。上面提到的百分率肯定不会估计过高。相反,可以预料,如果所有可使用的诊断方法都在大规模调查中应用,以及如果这些群体都能随访至成年,则先天性疾病的发病率将会比目前估计的更高。

Stevenson(1959)的早期研究表明,爱尔兰的住院病例,26%为遗传病患者。Carter(1956)指出,伦敦大阿芒街儿童医院,遗传病是日益重要的死因。在美国,Child等(1972)报告,在一间大学医院儿科就诊的病人中,7.1%确诊为遗传病,31.5%的病例考虑可能与遗传有关。有几项研究报告对儿科医院就诊的各种先天性疾病进行了分析,结果摘录于表1。约一半病人已确诊为遗传病、发育异常或家

	染色体病	单基因突变	多因子/ 发育异常	家族性疾病	非遗传病
Scriver等(1970)	0.4	6.9	22.8	-	63.8
Clow等(1973)					
Day和Holmes (1970)	0	5.0	53.0	16.5	25.5
Child等(1972)	0.7	6.4	31.5	8.2	53.2
Hall等(1978)	0.6	3.9	35.7	13.2	46.6

族性疾病。约6%的病例为单基因突变所致疾病，其中50%为常染色体隐性遗传病；25%为X伴性隐性遗传病，25%为常染色体显性遗传病。遗传病人平均就诊次数为5.3次，而非遗传病患者为1.6次。而且遗传病人住院时间也长些。Trimble和Smith（1977）报告患隐性遗传病的小孩住院时间12~24倍于所有活婴。在出生后最初5年，每个患儿每次住院时间为13~19日。

单基因突变病

很可能遗传病患儿的百分率要比根据医院就诊所获得的资料为高。有一些病程发展很快的代谢病在生后还来不及作出诊断已死亡；另一些病人的临床表现未能通过系谱分析或有关生化缺陷检查确定为单基因突变，因而不能正确分类。根据Holmes（1974）的报告，22%的局部畸形和3%的多发性畸形是由于单基因突变。这类“形态发生的先天性缺陷”是通过临床表现经系谱分析表明为孟德尔遗传方式而得出诊断的。这类疾病与由于环境因素和/或多基因引起的发育异常很难区分，特别是病人是该家族中第一个罹患者时，很难确定是否孟德尔式遗传。能用生化学方法鉴定出双亲一方或双方为杂合子者只有少数遗传病。目前可知的约2,800种单基因突变病中，已找出致病生化缺陷者约占10%。证明一种遗传性酶缺乏或一种异常的结构蛋白或分泌性蛋白需要非常专门的生化学技术，这种技术仅在有限的几个中心能开展。某些遗传病未能诊断出来的另一原因是，普通医生、儿科医生和这类中心未能充分协作。

最后，已证明越来越多的遗传性代谢病，在青春期或成年以前，患者无明显临床症状。这些病人不会计算在儿科医院住院研究病例之内。其中不少是在内科或神经科就诊时发现，而此时这些病人并不是当作遗传病的成年型来认识。

由于许多遗传病伴有智能发育不全，病人在家中发现后进入了收容所。在这些智能发育不全收容所中，未能作出诊断的百分比相当大。根据不同的报告为35~65%。在这些病人中可能有相当数量患有一种迄今尚未能鉴定的遗传病。这一假设的根据是，过去10年中，由于确立了某些遗传病的代谢缺陷和建立了比较简单的诊断方法，从这些智能发育不全收容所中，曾不断发现相当数量的遗传病患者。如苯酮尿症、其他几种氨基酸病、某些粘多糖沉积病以及门冬酰氨葡萄糖尿症（aspartylglucosaminuria）。

上面提到的各种原因也是对活婴中遗传病发生率估计过低的原因。不同学者的报告，单基因突变病总发生率为0.20~1.3%。常染色体显性遗传病估计为0.6/1,000~7.5/1,000活婴。这种差异的主要原因是，是否将较为常见但迟发表现的病估计在内。例如单基因的高胆固醇血症（2/1,000）、慢性进行性舞蹈病（0.2/1,000）和多囊肾（0.8/1,000）。据报告，X伴性遗传病的发生率为0.3/1,000（Trimble和Doughty, 1973），0.5/1,000（Edward, 1974）和7/1,000（Carter, 1976）。这些作者估计常染色体隐性遗传病的发生率相应为0.9/1,000、2.5/1,000和1.8/1,000。表2按各种分类列出一些遗传病的发生率和再发危险率。

根据Holmes（1974）报告，单基因突变致严重畸形者为4/1,000新生儿，大多数先天性代谢缺陷并无明显的外表异常，此时，需要靠临床、病理和生化学研究才能诊断，如有可能，应证明该病的分子缺陷。由于孟德尔式遗传病病种极多，在一类疾病中还存在临床和生化学的遗传异质性，

表 2 单基因突变所致疾病发病率及再发危险率

	发病率(活婴)	再发危险率
常染色体显性遗传病	总计0.6~7.0/1,000	1 : 2 (50%)
家族性高胆固醇血症	1 : 500	
慢性进行性舞蹈病	1 : 5,000	
聋	1 : 10,000	
盲	1 : 10,000	
蜘蛛指(趾)综合征	1 : 20,000	
成骨不全	1 : 25,000	
常染色体隐性遗传病	总计0.9~2.5/1,000	1 : 4 (25%)
纤维囊性病	1 : 2,500	
聋(各型)	1 : 2,000	
盲(各型)	1 : 5,000	
苯酮尿症	1 : 12,000	
粘多糖沉积病	1 : 25,000	
糖原沉积病	1 : 50,000	
伴性遗传病	总计0.3~0.7/1,000	1 : 4 (25%), 男性50%
假性肥大性肌营养不良	1 : 7,000	
血友病	1 : 10,000	
其他各类	1 : 5,000	

加之诊断方法还比较复杂,致使统计新生儿遗传病总发生率非常困难。过去,新技术的建立(如层析法)曾使新先天性代谢缺陷病的发现数目几乎呈指数上升。后来,这些技术的简化及大规模应用于新生儿普查,至少获得了15种遗传性代谢病发生率有价值的资料(参阅表7)。将来,随着新技术

的建立将有更多的进展，使早期检出的先天性代谢缺陷的病种增加。很可能最终会证明，由单基因突变所致遗传病的总发生率比目前要多。

染色体畸变

与遗传性代谢病不同，各种染色体畸变的发生率，通过几项大规模的新生儿调查已充分确定。新生儿中最常见的染色体异常的发生率列于表3。总发生率1:200活婴，这一数字必须考虑到相当大数量的流产和死产这一自然选择背景。现在一般认为，两次妊娠中一次失败是由于染色体异常，而

表3 染色体异常主要类型发生率

自然流产（总发生率）	40~60%
晚期死胎和围产期死亡	5~7%
活婴	0.5%
男性性染色体畸变	1:400
47, XXY	1:1,000
47, XYY	1:1,000
女性性染色体畸变	1:700
47, XXX	1:1,000
45, X	1:8,000
常染色体三体型	1:500~800
21三体型	1:10~1,600（决定于母龄）
18三体型	1:7,500
13三体型	1:15,000
结构重排	1:440
平衡易位	1:500
不平衡易位	1:2,400

50~60%的自然流产经证明是由于染色体异常。在一组约1,500例流产儿中, Boué和 Boué 发现染色体畸变的总发生率为61%。大多数(52%)为三体型, 20%为三倍体, 15%为单体型, 6%为四倍体, 4%为易位。Jacobs (1977) 发现21三体型占有流产三体型儿的10%。结论是, 每生育1例能存活的先天愚型儿, 则有3~4个先天愚型胎儿流产。而在Turner综合征, 自然流产中有45,X核型者高于能存活者150倍以上。

在晚期死产和死于围产期的婴儿中, 染色体异常者占5~7%。围产期死婴伴外表畸形者, 染色体异常百分比至少高达25%。

出生后存活的儿童中, 有多发性畸形、不明原因的智能发育不全和性发育异常者应怀疑有染色体畸变。收容所中的智能发育不全者, 不同报告中染色体畸变百分比都很高。

没有特别风险的新生儿群体, 染色体异常的发生率为0.5%。单一染色体畸变发生率为1:700~1:10,000不等(见表3)。这些畸变多系配子发生过程中或受精时的差错引起。有些染色体异常(特别是21三体型)的发生率随母龄增加而增高。这一认识是通过对先天愚型病人的几组回顾性研究而获得。后来通过妊娠中期的产前监护的前瞻性研究得到证实。在前瞻性研究中, 35岁以上妇女危险率显著高于大多数回顾性研究报告的数字。这一差别的部分原因是由于羊水穿刺到出生这段期间胎儿的死亡。Polani等(1976)认为许多妇女接受羊水穿刺是属于该年龄组中的高危妊娠。回顾性和前瞻性研究间的差异的最重要原因可能是前者是根据先天愚型临床表现来选择活婴, 这样肯定会低估数字, 一些活婴将会漏诊。同样, 在围产期死亡的患儿也将漏诊。表4表明35岁以上每年间21三体型的年龄发生率。这一平均数值是

从对新生儿的几项回顾性研究和前瞻性产前分析得来。报告的时间是1975~1978。

表 4 21三体型 (Down综合征) 发生率与母龄的关系

母龄	回顾性研究(活婴)	前瞻性研究(对胎儿染色体)
20	1 : 1,600	—
25	1 : 1,200	—
30	1 : 900	—
35	1 : 500	—
36	1 : 300	1 : 165
37	1 : 235	1 : 110
38	1 : 185	1 : 90
39	1 : 140	1 : 70
40	1 : 110	1 : 55
41	1 : 85	1 : 40
42	1 : 65	1 : 25
43	1 : 50	1 : 18
44	1 : 35	1 : 15
45~49	1 : 15~30	1 : 5~10

采自1975~78年文献及作者3,000羊水穿刺材料

Stere等(1977)发现, 55岁以上的男性, 生育先天愚型小孩的危险性明显增高。尚需更多数据的积累才能准确地确定危险率。

当一例染色体畸变小儿出生后, 再发危险率取决于染色体异常的类型。回顾性研究和大组产前染色体分析证明, 通常的21三体型再发危险率在1~2%之间。在不足25岁的母亲, 生育第一个患儿后再发危险率最高。再发率升高不仅见

于21三体型，还应包括象18三体型和性染色体畸变等其他染色体异常。

约3~4%的先天愚型患者具有一种21号染色体的不平衡易位。患儿本身为易位，双亲核型正常，则再发危险率很小（低于1%）。如果双亲之一为平衡易位携带者，则生育患儿的危险率为5~100%，取决于易位的类型以及双亲中何方是携带者。根据回顾性研究和前瞻性产前分析，将各种再发危险率简介于表5。

表5 生育一例先天愚型患儿后的再发危险率

一般21三体型<35岁 1~2%，依年龄而异			
一般21三体型>35岁 参阅表4			
易位类型和携带者	回顾性研究	前瞻性研究（围产期分析）	
	（同胞）不平衡易位	不平衡	平衡
母13q/21q	10%	5%	40%
母14q/21q	10%	12%	53%
父13q或14q/21q	很少	很少	60%
母21q/22q	9%	17%	40%
父21q/22q	未知	未知	未知
父或母21q/21q	100%	—	

异常胚胎发育所致先天畸形

先天畸形最常见的一类是由于胚胎发育异常所致。此时，找不到染色体畸变或单基因突变的证据。有些先天畸形的出现可归咎于环境有害因素损害正常胚胎的宫内发育。例如母亲患某些疾病（糖尿病、遗传性代谢病、高血压、甲状腺疾病）、胎盘功能不全、Rh同系免疫、使用某些药物、接触某些毒物、X线照射、鼠弓形体感染以及某些病毒和细

菌。

然而，大多数先天畸形找不出原因。最常见的如先天性心脏病、脊柱裂、无脑畸形、腭裂和/或唇裂。通常认为这些畸形是多因子的，即它们的病因取决于多基因的易感性和环境因素的结合。有些研究工作者怀疑在病因未明确以前，使用像“多因子”或“部分遗传因素”这类术语的价值。迄今，流行病学仅提供了某些畸形发生率与地域、人种、社会阶层、性别、年龄和经产方面差异的有价值的材料，但对病因学仍未能得到更多的了解。

一般报告新生儿的主要畸形总发生率为2~2.5%，大多数均发生在一定的解剖部位。心血管系统和神经系统最常受累。虽然有几种畸形在出生后短期内较易查出，但另有许多畸形仅在儿童后期甚至成年期才表现出来。因此，通过监护系统，从大规模较长期对患儿和成人登记材料中发现先天畸形发生率高于新生儿调查，这并不足奇。Trimble和Doughty (1974) 研究了48,000人历时21年，发现“多因子先天畸形”发生率为3.58%。

大多数常见先天畸形(表6)发生率和再发危险率的平均值是根据许多研究报告(包括13个报告)得出的。

从表6可看出，心血管系统是先天畸形最常见的部位。新生儿总发生率为6~8/1,000新生儿。最常见的畸形是室间隔缺损(2.1/1,000)，其次为动脉导管未闭(0.7/1,000)、肺动脉狭窄(0.5/1,000)、房间隔缺损(0.5/1,000)，大动脉移位、主动脉阻塞、主动脉狭窄和Fallot四联症，共为3~4/1,000。表6中提到的大多数畸形，在不同报告的新生儿之间差异可以很大。在某些地区(如南威尔士和Belfast)神经管缺陷发生率可高达8/1,000；而另一些地区(如日本、非洲和南美洲)则不到2/1,000。在不同种族人群间畸形

表6 最常见的先天畸形发生率及再发危险率

类 型	发生率	再发危险率
	(活婴) (同胞或患者的子女)	
脊柱裂(囊性)	$< 1 \sim 4.3/1,000$	2~6%
无脑儿	$1 \sim 4.5/1,000$	3~5%
马蹄内翻足	$1 \sim 6/1,000$	2~8%
先天性心脏病	$6 \sim 8/1,000$	1.5~4%
室间隔缺损	$2.1/1,000$	
动脉导管未闭	$0.7/1,000$	
肺动脉狭窄	$0.5/1,000$	
房间隔缺损	$0.5/1,000$	
其他	$3 \sim 4/1,000$	
唇裂/腭裂	$0.5 \sim 1.5/1,000$	3~6%

足的发生率差异很大。例如玻里内西亚人(太平洋中的群岛)的发生率为 $6 \sim 8/1,000$,而中国人中不到 $0.5/1,000$ 。一般而言,亲代罹患者,子女及同胞的再发危险率与一般人群中该畸形发生率有关。例如,开放性神经管缺陷的再发危险率在英国和威尔士为4~5%,新生儿中为 $4.5/1,000$; Kleijer等(1978)报告荷兰再发危险率为1.9%,在新生儿中发生率约 $2/1,000$ 。

根据Holmes等(1974)的报告,22%的局部畸形和全部多发性畸形的3%是单基因突变所致。在这些疾病中,再发危险率为25%或50%。较表6中提到的“多因子”畸形的数值高许多。同样,大多数常染色体畸变均伴有多发性畸形,而再发危险率可从1%到10~100%,取决于染色体异常的类型(见表5)。鉴别不同种类的先天畸形对正确进行