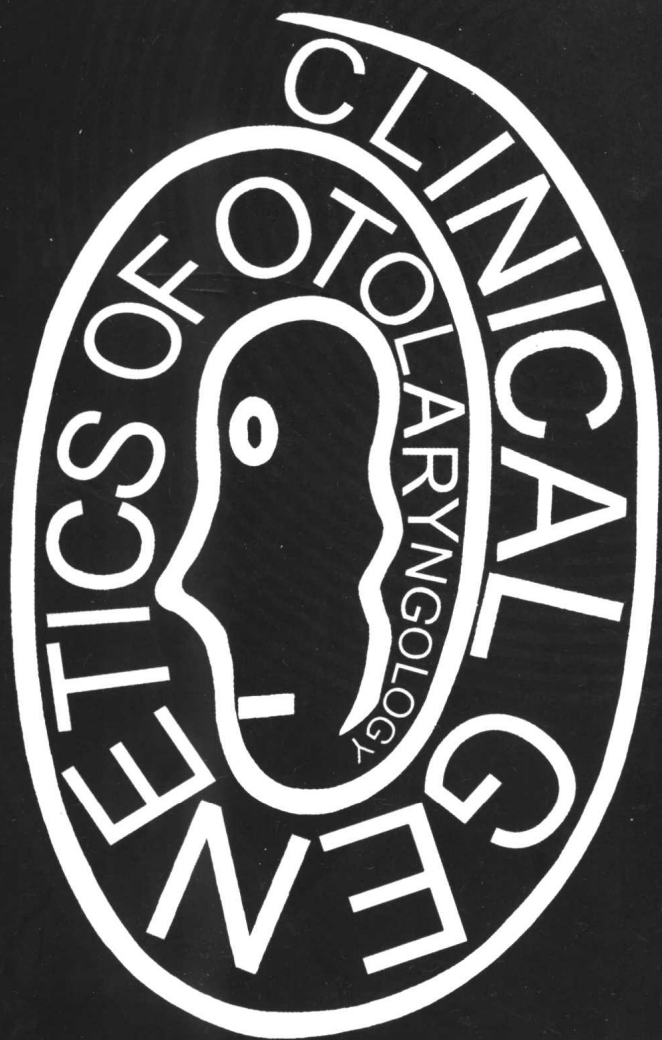


耳鼻咽喉临床遗传学

CLINICAL GENETICS OF OTOLARYNGOLOGY

主编/谢鼎华
By Xie Dinghua



湖南科学技术出版社
Hunan Science & Technology Press

耳鼻咽喉临床

CLINICAL GENETICS OF OTOLARYNGOLOGY

主 编 / 谢鼎华 副主编 / 肖自安
编 委 / 谢鼎华 肖自安 胡 鹏 伍伟景

床遗传学

湖南科学技术出版社

耳鼻咽喉临床遗传学

主 编：谢鼎华

责任编辑：汪 华

出版发行：湖南科学技术出版社

社 址：长沙市湘雅路 280 号

<http://www.hnstp.com>

邮购联系：本社直销科 0731-4375808

印 刷：湖南省新华印刷二厂

(印装质量问题请直接与本厂联系)

厂 址：邵阳市双坡岭

邮 编：422001

经 销：新华书店

出版日期：2002 年 10 月第 1 版第 1 次

开 本：880mm×1230mm 1/16

印 张：17

插 页：4

字 数：460000

书 号：ISBN 7-5357-3559-2/R·797

定 价：37.00 元

(版权所有 翻印必究)

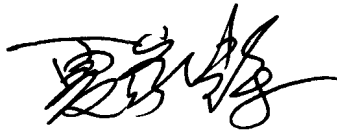
序

二十一世纪是生命科学的世纪，生命科学的核心是遗传学。遗传学与医学相互渗透而形成的医学遗传学侧重于人类性状和行为的遗传基础及遗传病发生的细胞和分子基础研究，其最终目的是为临床服务。随着生物医学的不断发展及医学遗传学在临床医学中应用的加强，逐渐诞生了一门新兴的学科——临床遗传学。

耳鼻咽喉临床遗传学是临床遗传学在耳鼻咽喉科疾病中的分支，很多遗传性疾病涉及耳鼻咽喉器官的异常。1998年，中南大学医学遗传学国家重点实验室克隆了一个遗传性非综合征性耳聋基因（GJB₃），标志着我国医学遗传学研究的重大突破，我希望这些基础研究的成果能促进我国耳鼻咽喉临床遗传学的发展。

临床遗传学在我国尚处于起步阶段，谢鼎华教授主编的《耳鼻咽喉临床遗传学》是对临床遗传学的重要补充，对耳鼻咽喉科学和遗传学的临床工作者及相关的基础研究人员都将有所裨益。谨此祝贺，并向耳鼻咽喉科学和医学遗传学工作者推荐此书。

中南大学医学遗传学国家重点实验室

 院士

2002年8月，长沙

序

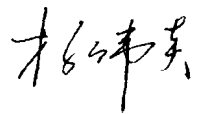
医学科学的发展使得细菌感染、传染和营养等因素所致的疾病的发病率越来越低，并被逐渐控制，医学科学工作者的注意力已转向遗传性疾病的防治。随着人类遗传学和医学遗传学的发展，人们已认识到遗传因素存在于除外伤以外几乎所有的疾病之中，遗传学也已渗透到医学各学科领域。

临床遗传学是一门新兴的学科，临床医学各分支学科已日益重视对临床遗传学的研究。耳鼻咽喉临床遗传学在我国还相对薄弱，一直缺乏一本专门的著作，在耳鼻咽喉和医学遗传学各种著作中，也往往只有比较零星的介绍。《耳鼻咽喉临床遗传学》是我国第一部全面系统介绍耳鼻咽喉遗传性疾病的专著，该书既系统论述了临床遗传学的基础理论和基本知识，又深入介绍了耳、鼻、咽、喉及颈部有关的遗传性疾病，反映了耳鼻咽喉遗传病的重大进展和最新研究成果，具有相当高的学术价值和临床应用价值。该书主编谢鼎华教授曾留学美国八年，他于1996年回国后非常关注并致力于耳鼻咽喉遗传性疾病的研究，取得了一系列重要成果，他和他的学生的这部专著填补了我国在该领域的空白。

我深信，《耳鼻咽喉临床遗传学》的问世，将对我国耳鼻咽喉科遗传学的发展起积极的作用。

在《耳鼻咽喉临床遗传学》出版之际，我谨表示祝贺，并向耳鼻咽喉和遗传学工作者推荐这本书。

中华医学会耳鼻咽喉科学学会主任委员
解放军总医院耳鼻咽喉科研究所所长

 教授

2002年4月，北京

目 录

第 1 章	绪论	(1)			
第 2 章	遗传学基础知识	(5)			
	第 1 节 遗传的物质基础	(5)			
	第 2 节 遗传病的分类	(6)			
	第 3 节 单基因遗传病的遗传模式	(7)			
	第 4 节 肿瘤遗传学	(8)			
第 3 章	遗传咨询和遗传病的诊断与基 因治疗	(9)			
	第 1 节 遗传咨询	(9)			
	第 2 节 遗传病的诊断方法	(10)			
	第 3 节 遗传病的基因治疗	(11)			
第 4 章	生物信息学	(15)			
	第 1 节 生物信息学简介	(15)			
	第 2 节 生物信息学在耳鼻咽喉临床遗 传学的应用	(19)			
第 5 章	有耳鼻咽喉异常的常见染色体 病	(21)			
	第 1 节 13-15 三体综合征	(21)			
	第 2 节 16-18 三体综合征	(22)			
	第 3 节 21-22 三体综合征	(22)			
	第 4 节 猫眼综合征	(23)			
	第 5 节 猫叫综合征	(24)			
	第 6 节 Pallister-Killian 综合征	(25)			
	第 7 节 Turner 综合征	(26)			
第 6 章	耳部遗传性疾病	(28)			
	第 1 节 遗传性外耳畸形	(28)			
	第 2 节 遗传性中耳畸形	(58)			
	第 3 节 遗传性内耳畸形	(64)			
	第 4 节 遗传性非综合征性耳聋	(66)			
	第 5 节 遗传性综合征性耳聋	(74)			
	第 6 节 耳硬化症	(169)			
	第 7 节 梅尼埃病	(170)			
	第 8 节 神经纤维瘤病	(171)			
	第 9 节 先天性双侧面神经麻痹	(173)			
	第 10 节 颈静脉球体瘤	(174)			
第 7 章	鼻部遗传性疾病	(176)			
	第 1 节 外鼻畸形	(176)			
	第 2 节 鼻腔、鼻窦发育异常	(210)			
	第 3 节 遗传性毛细血管扩张症	(223)			
	第 4 节 鼻息肉病	(226)			
	第 5 节 嗅觉障碍	(229)			
	第 6 节 遗传相关的鼻腔粘膜炎性病	(231)			
第 8 章	咽部遗传性疾病	(234)			
	第 1 节 遗传性咽部肌病	(234)			
	第 2 节 鼻咽癌	(235)			
第 9 章	喉部遗传性疾病	(239)			
	第 1 节 声带功能障碍	(239)			
	第 2 节 喉发育异常	(240)			
	第 3 节 喉水肿	(248)			
	第 4 节 喉部肿瘤	(250)			
第 10 章	颈部遗传性疾病	(253)			
	第 1 节 遗传性鳃裂异常	(253)			
	第 2 节 甲状舌管囊肿	(255)			
	索引	(256)			

Contents

Chapter 1 Introduction (1) Chapter 2 Basis of genetics (5) 1. The hereditary materials (5) 2. The classification of the hereditary disorders (6) 3. The hereditary models of the single gene disorders (7) 4. Tumor genetics (8) Chapter 3 Hereditary consultation, diagnosis and gene therapy (9) 1. Hereditary consultation (9) 2. Diagnosis of the hereditary disorders (10) 3. Gene therapy (11) Chapter 4 Biological Informatics (15) 1. Introduction to Biological Informatics (15) 2. Applications of Biological Informatics in Clinical Genetics of Otolaryngology (19) Chapter 5 Chromosomal disorders with anomalies of the ear, nose and throat (21) 1. Trisomy 13 – 15 syndrome (21) 2. Trisomy 16 – 18 syndrome (22) 3. Trisomy 21 – 22 syndrome (22) 4. Cat eye syndrome (23) 5. Cri – du – chat syndrome (24) 6. Pallister – Killian syndrome (25) 7. Turner syndrome (26) Chapter 6 Hereditary disorders of the ear (28) 1. Hereditary anomalies of the external	ear (28) 2. Hereditary anomalies of the middle ear (58) 3. Hereditary anomalies of the inner ear (64) 4. Hereditary nonsyndromic deafness (66) 5. Hereditary syndromic deafness (74) 6. Otosclerosis (169) 7. Ménière Disease (170) 8. Neurofibromatosis (171) 9. Congenital bilateral facial paralysis (173) 10. Glomus jugular tumor (174) Chapter 7 Hereditary disorders of the nose (176) 1. Anomalies of the external nose (176) 2. Anomalies of the nasal cavity and sinus (210) 3. Hereditary telangiectasia (223) 4. Nasal polyposis (226) 5. Olfactory dysfunction (229) 6. Hereditary nasal cavity inflammation (231) Chapter 8 Hereditary disorders of the pharynx (234) 1. Hereditary myopathy of the pharynx (234) 2. Nasopharyngeal carcinoma (235) Chapter 9 Hereditary disorders of the larynx (239)
---	--

1. Vocal cord dysfunction	(239)		(253)
2. Development anomalies of the larynx	(240)	1. Hereditary branchial anomalies	(253)
3. Laryngeal edema	(248)	2. Thyroglossal duct cyst	(255)
4. Laryngeal tumors	(250)	Index	(256)
Chapter 10 Hereditary disorders of the cervix			

第 1 章

绪 论

21 世纪是生命科学的世纪, 生命的发育和疾病的分子机制及被称为“分子刀”的基因治疗已成为当今生命科学研究的热点。遗传学是生命科学的核心, “国际人类基因组计划”的完成不仅使人类向完全认识自身迈出了一大步, 而且使生命科学的研究进入一个新纪元。如今, 医学遗传学基础理论和基本技术的发展已渗透到临床医学的每一个领域, 不仅为人类疾病的诊断和预防开辟了新的途径, 改变了临床医学中从表型推断病因的传统思维模式, 而且形成了直接在 DNA 水平进行疾病诊断和鉴别诊断的“反求遗传学”, 并开始了以基因治疗作为根治疾病的有效手段。

从理论上说, 所有人类疾病均与遗传密切相关, 但通常所说的遗传病是指主要由遗传物质改变所致的疾病。近年来, 随着医学遗传学研究方法和手段的提高和完善, 遗传病的概念也在扩大, 许多过去未被列入遗传病或遗传因素不明显的疾病现已证明与遗传基因的改变有关。根据遗传物质改变的类型、大小、部位、作用及时间, 遗传病可分为染色体病 (chromosomal disorder)、单基因病 (single gene disorder)、多基因病 (multifactorial disorder)、线粒体病 (mitochondrial disorder) 和体细胞遗传病 (somatic cell genetic disorder)。

遗传病是遗传物质发生突变所引起的疾病, 其本质是基因突变, 致病基因按孟德尔遗传、母系遗传等方式传递给后代, 后代按由亲代传递的致病基因信息发育形成遗传病, 或者作为致病基因携带者而无临床表型, 有的则临床表型不明显, 但有高度遗传易患性。因此, 亲代传递给子代的并不是遗传疾病, 而是导致疾病的致病基因。

遗传病与先天性疾病和家族性疾病有着十分密切的联系, 但两者之间并不相等。先天性疾病是指出生以来就有的疾病, 包括遗传性与非遗传性疾病, 后者由环境因素所致, 如母妊娠期风疹病毒感染所致先天性发育畸形就不属于遗传病。据估计, 先天性疾病中可明确为遗传性者约占 10%, 可肯定为后天性者也只占 10%, 其他 80% 无法分清或两种因素共有。家族性疾病是具有家族聚集性的一类疾病, 是指一个家族中有两个以上患者, 不一定是遗传病, 因同一家族生活环境相同可能导致共同的疾病, 如缺碘所致甲状腺肿即有家族聚集性。但显性遗传病通常有家族性, 因有共同的祖先, 相当比例的家族成员中的遗传物质是相同的, 而有些隐性遗传病和染色体病并不表现出家族性, 但在近亲婚配时遗传病的发病率显著增加。

遗传病还表现出遗传异质性、遗传多效性与遗传变异性。同一种遗传病, 虽临床症状相似, 但由于遗传改变不同, 在一些家族中呈常染色体显性遗传, 另一些家族中为常染色体隐性遗传, 还可能表现为 X 连锁隐性遗传, 通常常染色体隐性遗传者表型最严重, 常染色体显性遗传者最轻, X 连锁隐性遗传者表型介于两者之间。不同的遗传基础, 其遗传方式、发病风险、发病年龄、病程进展、严重程度、损伤部位及预后都不同, 耳聋即表现出很大的遗传异质性。

遗传多效性是指单一基因的多重效应, 常表现为多发性先天畸形, 是许多综合症的遗传学基础。遗传变异性是临床表现的主要特征, 即基因突变在一些个体产生症状, 另一些则无症状, 这主要与基因突变的外显率和表现度有关。外显率低者难以识别未外显的突变基因, 表现度差异有量和质两方面, 量的改变与表型的轻重有关, 质的改变造成在不同的个体有不同的表现。

染色体病是指染色体结构或数目异常所致疾病,包括常染色体病和性染色体病,也有染色体结构异常但表型正常的携带者。随着细胞遗传学的发展,特别是1970年第一张人类染色体显带照片的发表,以及1971年巴黎国际命名会议以来,现已发现人类染色体数目异常和结构畸变20 000余种,染色体综合征100多个。与耳鼻喉-头颈部相关的染色体病有13-15三体综合征、16-18三体综合征、21-22三体综合征、猫眼综合征、猫叫综合征、Pallister-Killian综合征、Turner综合征。

染色体病形成的根本原因是染色体畸变,包括数目畸变和结构畸变两大类,前者是细胞有丝分裂机制受损的结果,后者是染色体断裂和错位重接的产物。由于染色体病遗传物质的改变较大,通常为数百万个碱基对以上,累及数个甚至数百个基因,其临床表型通常为累及多器官多系统的综合征。除携带者和少数性染色体异常外,染色体病大多具有不同程度智力低下和生长发育迟缓,这是染色体病的共同特征。染色体病在人群中的发病率较低,但其在胚胎中的实际发生率要高得多,由于染色体异常所涉及的基因甚多,故绝大多数染色体异常的个体不能发育至妊娠末期而中途流产,少部分能发育至分娩者多为性染色体异常或较小的常染色体异常。据对流产、死产、新生儿及一般人群的调查,染色体异常占流产胚胎的50%,占死产婴的0.8%,占新生儿死亡者的0.6%,占新生活婴的0.5%~1%,占一般人群的0.5%。在一般人群中,染色体平衡易位占0.19%,不平衡易位占0.05%。不平衡易位通常引起严重疾患而夭折,而平衡易位由于没有遗传物质的丢失,带有染色体异常的个体本人并不表现出畸形,但可遗传给后代,生育染色体异常患者的几率高达50%~100%。因此,胎儿宫内诊断对于预防染色体病、提高人口素质有十分重要的意义。自20世纪70年代以来,通过羊水穿刺进行胎儿染色体分析的宫内诊断技术迅速发展,目前分子遗传学的发展已能达到测定基因中单个核苷酸的改变。

单基因病是涉及一对同源染色体的一条或两条染色体的单个基因发生突变所引起的疾病,呈明显的孟德尔遗传,故又称孟德尔遗传病(Mendelian disorder)。单基因病又可分为常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病、X染色体连锁显性遗传病、X染色体连锁隐性遗传病、Y染色体连锁遗传病,另外,线粒体基因病也可列入单基因病。目前单基因病约有10 210种。耳鼻喉科有上百种,如遗传性非综合征性耳聋等。单基因病由于仅涉及单个基因的突变,临床表型较染色体病简单而更具特征性。根据基因在个体发育过程中所起的作用不同,单基因病的发病年龄差异很大,有的在新生儿期即发病,有的则至成年后甚至到老年期才表现出来。单基因病的发病率还表现出人种差异,如欧洲白种人中囊性纤维化的发病率明显高于其他人种。单基因病在人群中发病率约为1%。随着科学技术的发展,将会有越来越多的疾病基因被鉴别。如果某一基因的突变不具早期致死性,而且该基因为个体发育所必需,该基因的突变即可能导致临床疾病。因此,从理论上说,人类遗传性疾病基因突变位点数与整个基因组中的基因总数相等。另一方面,某些基因具有两种以上功能,故同一基因不同位置的突变可能影响同一基因的不同功能而导致不同的遗传病。另外,不同基因突变亦可能导致同一表型的疾病,这种不同的基因变异引起类似或同一表型或疾病的现象称为遗传异质性(genetic heterogeneity)。

多基因病是由多对作用微小的、累加的基因与环境共同作用所导致的疾病。由于涉及多种基因及受遗传和环境因素双重作用的影响,多基因病的发生不表现为孟德尔遗传,因此,其遗传学研究要困难得多。目前比较肯定的多基因病有20多种,包括一些先天性畸形如唇裂、腭裂、先天性心脏病等,以及一些成年后起病的疾病如类风湿性关节炎、癫痫、精神分裂症、糖尿病、高血压等。这些疾病发生率高,对人类健康的危害大,是医学遗传学研究的重要课题。长期以来医学界一直在致力于确定致病的环境因素,以便通过控制环境因素来减少疾病的发生。目前用于多基因病遗传学分析的常用方法有连锁分析法、同胞配对研究法和候选基因的突变分析法。随着遗传学研究的发展,对多基因病的分子遗传学机制将会越来越受到重视。

线粒体病是指线粒体DNA突变所致的疾病。线粒体病实质上是单基因病,但也具有多基因病和细胞遗传病的特点。由于线粒体基因是严格母性遗传的,因此,线粒体病也表现为母系遗传。人类线粒体DNA是一个共价闭合的双链环状分子,存在于线粒体基质中,或与线粒体内膜相结合。线粒体DNA可编码12S和16S两种rRNA,22种tRNA和13种与细胞氧化磷酸化有关的多肽链,以用于线粒体内蛋白质的合成。由于在同一细胞中有几百个线粒体,故线粒体病的临床表现除与基因突变的位置和类型有关外,还与突变线粒体DNA与正常DNA数目的比例有关,因此线粒体病表现出多基因病的遗传特

点。由于线粒体基因的突变频率比核基因高出 10 倍以上,故在个体的发育成熟过程中,不断有新的突变产生并积累,当这种突变积累到一定的比例时即引起临床表型,因而线粒体病又与体细胞遗传病相似。另外,线粒体病的临床表现还与不同的细胞对能量代谢的依赖性有关,神经系统、心肌、肾脏、内分泌腺等组织对能量代谢的依赖性大,因此这些器官更容易受累。部分氨基甙抗生素耳中毒就是由于线粒体 DNA 突变所致。

体细胞遗传病又称累积性遗传病 (cumulative genetic disorder),是由于体细胞的数个基因突变的累积作用而引起的,最常见于癌症,此外,自身免疫性疾病和老化也可能属于体细胞遗传病。

遗传病学研究的主要内容是用医学遗传学的方法和技术研究遗传病发生的细胞和分子学基础,通过细胞遗传学、分子遗传学、生化遗传学、免疫遗传学等各种方法系统全面地深入研究遗传病的流行病学分布、临床特征、诊断和治疗等各方面的问題。目前,已建立了一套比较完善的诊断遗传病的遗传学诊断手段和非特异性诊断手段,前者包括家系分析、染色体检查、酶与蛋白质分析和基因诊断等,后者主要指病史和症状的采集、临床体征的检查以及必需的生化和影像学检查等。遗传病的诊断主要根据临床资料的收集(病史、症状和体征)、系谱分析、细胞遗传学检查、生化检查和基因诊断,其中临床资料的收集主要是确定患者的临床表型,系谱分析即家系调查,指在患同一疾病的各级亲属中进行发病率的调查分析,是研究遗传病的传统方法。一般来说,患者亲属中的发病率高于人群,即一级亲属发病率 > 二级亲属发病率 > 三级亲属发病率 > 人群发病率,通过家系分析可区别遗传病与一般性疾病,区别单基因病与多基因病,确定单基因病的遗传方式,有助于分析遗传异质性,即表型相同或相似而遗传方式不同的遗传病及同一遗传病的不同亚型。细胞遗传学检查包括染色体检查与染色质检查,特别是染色体显带技术是诊断染色体病的主要方法。生化检查主要用于诊断遗传性代谢病或分子病。人类基因组的研究可揭示遗传病致病基因的本质,解决其基因诊断和基因治疗的问题,最终达到预防和消灭遗传病。基因诊断利用 DNA 重组技术直接从基因水平检测人类遗传性疾病的基因缺陷,是在分子水平诊断遗传病的最新手段。据统计,全国每年出生 2000 万婴儿,其中约 40 万婴儿为遗传病患者。

基因诊断技术的发展是遗传病学研究取得重要成就的一个主要标志。基因诊断是利用 DNA 重组技术直接从基因水平检测人类遗传性疾病的基因缺陷,其目标是克隆分离到的致病基因,直接从基因型推断表型,即越过基因产物直接检测基因结构而做出产前或发病前的早期诊断。由于各种遗传病致病基因尚未完全克隆,基因诊断的技术也有待提高,目前并不能对所有的遗传病进行基因诊断。基因诊断的应用尚局限于下列疾病:①已知特定位点突变或缺失的单基因病;②已知与特定突变基因处于连锁不平衡的 DNA 标记 RFLP;③已知致病基因位点的 DNA 连锁标记 RFLP;④癌肿细胞检查染色体重排;⑤新生儿死亡疑及基因已被克隆的或有 DNA 连锁标记的先天性代谢病。基因诊断的重要意义目前主要在于,通过产前基因诊断防止遗传患儿出生,提高人口素质。

基因治疗问世以前,对遗传病的治疗主要采用非特异性的传统手术治疗和药物治疗,对某些特殊代谢性遗传病还可进行饮食治疗。随着分子遗传学的飞速发展,以及临床诊断和检测技术的迅速提高,遗传病的治疗方面已取得可喜成果。常规的治疗手段包括外科手术纠正畸形及组织和器官的移植,如角膜和骨髓移植,另外对某些遗传缺陷可施行宫内手术。药物治疗主要针对遗传病所致代谢障碍者,缺乏某种物质者予以补充,多余的代谢产物则促使排泄或清除,如血友病患者可给予抗血友病球蛋白,肝豆状核变性患者可采用 D-青霉胺清除体内过多的铜离子。基因治疗是运用重组 DNA 技术,将具有正常基因及其表达所需要的序列导入有缺陷基因患者的细胞中去,达到根治疾病的目的。基因治疗是分子遗传学理论与技术与临床医学相结合的必然结果,是人类征服遗传病的一种有效手段。但基因治疗不是万能的,一些遗传病所致结构畸形、神经细胞损伤是不可能通过基因治疗奏效的。因此,基因治疗为遗传病的治疗带来了曙光,但也有较大风险和困难。

遗传病的研究不得不牵涉到生物信息学,遗传病的本质是遗传物质的变化。生物的遗传物质是一类称为脱氧核糖核酸 (DNA) 的生物大分子,它是由 4 种核苷酸串接起来组成的,通常用字符 A、T、G、C 代表。人的遗传密码就含有 32 亿个字符。这些“字符”包含了人体的结构和功能以及生命活动过程的大量信息,却仅由 4 个字符组成。如何读懂它是个极大的难题。基因组研究最终是要把生物学问题转化成对数符号的处理问题。要解决这样的问题就必须发展新的分析理论、方法、技术、工具,就必须

依赖计算机的信息处理。很多疾病与基因突变或基因多态有关,有人估计与癌症相关的原癌基因约有 1000 个,抑癌基因约有 100 个。约有 6000 种以上的人类疾患与各种人类基因的变化相关联,更多的疾病是环境(包括致病微生物)与人类基因(基因产物)相互作用的结果。随着人类基因组计划的深入,当我们知道了人类全部基因在染色体上的位置、它们的序列特征(包括 SNPs)以及它们表达规律和产物(RNA 和蛋白质)特征以后,人们就可以有效地判定各种疾患的分子机制,进而发展合适的诊断和治疗手段。对医学遗传学来说,有两项生物信息学工作是重要的:一是构建与疾病相关的人类基因信息数据库(包括 SNP 数据库),二是发展有效地分析基因分型数据的生物信息学算法,特别是将 SNP 数据与疾病和致病因素相关的计算方法。对临床医师更重要的是知道利用现成的疾病相关数据库。因此,本书在生物信息学部分主要介绍了与耳鼻咽喉遗传性疾病相关的一些数据库。

临床遗传学(clinical genetics)是人类遗传学的一门新兴的分支学科,其重点是研究遗传病的临床表现、诊断、预防和治疗。临床遗传学和医学遗传学有不同的侧重,后者涉及的内容较广,偏重于基础理论;而前者偏重于临床实践。耳鼻咽喉临床遗传学又是研究耳鼻咽喉疾病的临床遗传学的分支。医学遗传学特别是分子遗传学的飞速发展,对耳鼻咽喉-头颈部遗传病的研究起了极大的促进作用。越来越多的耳鼻咽喉遗传病的遗传方式已被明确,许多合并全身多处器官和系统畸形的遗传综合征存在耳鼻咽喉头颈部的表现,还有许多耳鼻咽喉疾病已被列入遗传病范畴或与遗传因素有关。据统计,在新生活婴中表现为先天性耳鼻咽喉器官畸形者占全部先天性畸形的 3.17%。在耳鼻咽喉科领域,耳聋和耳部畸形是许多遗传综合征的主要表型之一,与基因突变或染色体畸变有关的先天性聋哑即达 100 多种类型。此外,非综合征性遗传性耳聋的发病率也远远高于过去的估计,因为大多数非综合征性耳聋为单基因病,耳聋基因的定位和克隆成为全世界遗传学家研究的重点和热点,我国著名遗传学家夏家辉教授为首的研究小组在我国本土首次克隆出非综合征性耳聋基因 GJB3,是我国临床遗传学研究的重大突破,也标志着耳鼻咽喉临床遗传学的研究进入了崭新时代。有些临床工作者可能觉得遗传病并不是耳鼻咽喉科的主要疾病和常见病,甚至觉得有点遥远。其实我们日常诊疗所碰到的疾病有相当多的就是遗传病或与遗传关系非常密切,如过敏性鼻炎、鼻咽癌、喉癌、部分耳聋、梅尼埃病、耳硬化症等。除这些常见病外,耳鼻咽喉遗传病中还有很多先天异常的各种综合征。

本书在第 5 章至第 10 章,对耳鼻咽喉-头颈部遗传病和与遗传因素密切相关疾病的遗传方式、基因定位与克隆、诊断与治疗及研究进展进行了系统阐述。此外,在第 2 章至第 4 章介绍了与临床遗传学相关的一些基础理论和知识,以便读者了解。该书还对每一个具体的疾病都列出了 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 编号,便于读者直接在该数据库中检索最新进展。本书写作力求完整、简明扼要、易读易懂,便于耳鼻咽喉-头颈外科临床工作者、研究人员及学生学习和参考。

随着人类疾病谱的改变,威胁人类最大的传染性疾病已在很大程度上得到控制,21 世纪需要着重攻克的是慢性非传染性疾病。如前所述,21 世纪的医学是“分子医学”,分子遗传学与其分支如细胞遗传学、生化遗传学、体细胞遗传学、临床遗传学的研究紧密结合,已渗透到临床医学的每一个学科,其目的是应用遗传学的理论、技术和方法结合各学科的最新成果,在分子遗传学水平认识和解决遗传病的基础和临床问题,最终造福于人类。

第 2 章

遗传学基础知识

第1节 遗传的物质基础

一、染色体 (chromosome)

从细胞水平看,染色体是遗传信息的载体,是遗传的物质基础。组成染色体的基本物质是脱氧核糖核酸 (DNA) 分子,一条染色体是一个 DNA 分子,每个 DNA 分子具有两条互补的多核苷酸链,由腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胞嘧啶 (C)、胸腺嘧啶 (T) 四种单核苷酸组成。

(一) 人类染色体的基本形态特征

1. 着丝粒 (centromere) 中期染色体由两个染色单体组成,在着丝粒处相连,着丝粒区是染色体上的非着色区。

2. 随体 (satellite) 在近端着丝粒染色体上,可见球状物,通过细丝与短臂相连,称为随体。人类有 5 对随体染色体。

3. 端粒 (telomere) 每条染色体两个臂的末端有端粒,保持染色体恒定。

4. 副缢痕 (secondary constriction) 一些染色体臂上有时还有一些非着色区,称为副缢痕,或次缢痕。

(二) 核型 (karyotype)

指显微镜下观察到的单个细胞中所有染色体的形态特点和数目。人类正常核型为 46, XX (女性) /46, XY (男性)。

(三) 染色体带型

染色体经过一定处理并用特定染料染色后,在光学显微镜下可见显示不同深浅颜色的条纹。从着丝粒两侧的带开始,向两臂末端延伸,依次为 1 区、2 区等,每一区内再依次编 1 号带、2 号带等。1p36 就表示 1 号染色体短臂 3 区 6 带,9q34.2 表示 9 号染色体长臂 3 区 4 带第 2 亚带。

二、基因 (gene)

基因就是染色体上一些带有遗传信息的 DNA 片段,遗传信息是指 DNA 的核苷酸顺序或密码子,它们编码蛋白质肽链中的氨基酸顺序,基因是分子水平的遗传物质基础。

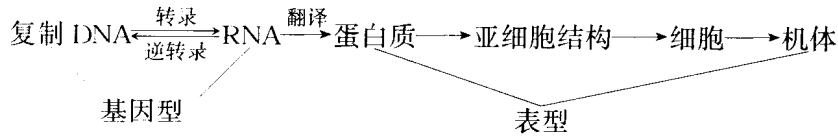
(一) 断裂基因 (split gene)

高等真核生物结构基因的编码顺序是不连续的,中间隔有无编码作用的碱基序列,其中编码顺序的序列称外显子 (exon),无编码作用的间隔顺序称为内含子 (intron),外显子-内含子的接头顺序遵守 GT-AG 法则,每一个内含子 5' 端起始的两个碱基是 GT, 3' 端最后两个碱基是 AG。一些真核基因结构除了包括外显子和内含子外,还包括一些共同的侧翼顺序 (flanking sequence),如启动子、增强子、多

聚核苷酸化顺序及 mRNA 5' 端的加帽等。

(二) 基因的信息传递与表达

基因通过自我复制 (replication) 将遗传信息从亲代 DNA 分子传递到子代 DNA 分子。基因的表达是基因通过转录和翻译等一系列复杂的生化过程, 最后表现为特定的性质, 基因的表达遵从生命的中心法则。



转录 (transcription) 产生的 RNA 需在 5' 端加上不编码的前导顺序、3' 端加上不编码的拖尾顺序, 并切去不编码的内含子, 才能形成成熟的 mRNA, 然后进入细胞质, 开始翻译。mRNA 的碱基顺序中每三个毗邻的碱基组成一个密码子 (codon), 不同的密码子分别同一定的氨基酸对应。共有 64 个密码子, 其中 UAA、UAG 和 UGA 三个密码子不决定任何氨基酸, 是终止密码子。起始密码子是 AUG。

第 2 节 遗传病的分类

一、染色体病

染色体数目或结构异常所致的疾病, 称为染色体病。在人群中的发病率较低, 但因引起该类疾病的遗传物质的改变较大, 常达数百个碱基对以上, 通常表现为多器官、多系统的临床综合征。1~22 号染色体数目异常和结构畸变引起的称为常染色体病; X 和 Y 染色体数目异常和结构畸变所引起的称为性染色体病。精子或卵子均含有单倍染色体 (n), 正常的合子含有 2 倍染色体 (2n), 凡有 3 倍或 3 倍以上染色体的个体称为多倍体。还可发生非专一的染色体自发断裂, 易患肿瘤的染色体断裂综合征, 但这些属于孟德尔单基因遗传病。

二、单基因病

仅涉及同一对染色体上相同位置的一对等位基因的突变, 临床表型较简单且更具特征性, 呈明显的孟德尔遗传, 可表现为先天性发病或成年发病, 发病率存在种族差异, 被认为与环境、先证者效应 (founder effect) 或基因漂流 (genetic drift) 等因素有关。

三、多基因病

由多种作用微小的、累加的基因与环境因素共同作用所导致的疾病称为多基因病, 病因涉及遗传和环境两方面的因素, 其中遗传基础作用的大小称为遗传率 (heritability)。

不表现为孟德尔遗传。多基因病是发病率最高的遗传病, 包括高血压病和过敏性鼻炎等常见病、唇裂和腭裂等先天畸形、精神分裂症等精神疾病。在多基因病中, 一个个体是否易于患病, 与遗传和环境因素共同作用所决定的个体的易患性有关。多基因遗传病的特点: ①遗传方式与常染色体显性、隐性和 X 连锁遗传都不同; ②个体是否患病及患病的轻重与携带的致病基因的数目密切相关; ③研究者无法查明某一多基因病受多少对基因控制, 因此, 在估计一级亲属复发风险率时, 常使用经验值, 即一级亲属的复发风险率等于群体发病率 (P) 开平方 ($\sqrt{P}$) 的值; ④两个极端型的纯系个体杂交, 子一代都是中间类型, 但因受环境因素影响, 新一代群体也有一定的变异范围; ⑤新一代交配, 子二代变异范围更大, 有时会出现少数近于极端变异的个体; ⑥随机交配的群体中, 变异分布广泛, 出现中间多、两头少的情况。

四、线粒体病

线粒体是人类细胞中惟一的染色体以外的遗传因子。线粒体病实质上也是单基因病, 但也有多基因

病和体细胞遗传病的特点。由于精子含有的线粒体极少,而且受精后精子的线粒体被逐渐排除,所有线粒体是严格母性遗传的。正常细胞含有几百个线粒体,每个线粒体含有2~10个拷贝的线粒体DNA(mtDNA)分子,线粒体是一个裸露的共价闭合的双链环状分子,全长16569bp。人类线粒体遗传的特点:①遗传方式为母系遗传;②线粒体基因利用的高效性,不含内含子,部分区域有基因重叠;③高突变率;④mtDNA的异质性,指mtDNA突变时细胞内同时存在野生型和突变型mtDNA;⑤突变表达的阈值效应,指突变mtDNA的数目达到某种程度时才足以引起某些器官或组织的功能异常;⑥mtDNA中普遍存在多态现象。

五、体细胞遗传病

由体细胞的数个基因突变的累积作用而引起,又称累积性遗传病(cumulative disorder),最常见于癌症。癌症的发生是一个多步骤过程,家族性遗传性癌症第一个基因突变发生在生殖细胞,带有核突变的个体的每一个体细胞都带有相同突变,在生长发育过程中再发生一次体细胞突变,即可产生癌症。与癌症相关的基因有抑癌基因、癌基因或DNA修复基因异常。

第3节 单基因遗传病的遗传模式

一、常染色体显性遗传

1. 系谱特点:①患者双亲中一方患病;②患者同胞中1/2发病,男女机会均等;③患者子女中1/2发病,每次生育都有1/2的可能为患儿;④双亲无病时,子女一般不发病,只有偶然的突变才发病。
2. 完全显性:疾病基因在杂合状态下的表型与纯合状态一致。
3. 不完全显性(半显性),杂合子与纯合子的表型有明显差别,纯合子为重症型,杂合子为轻症型。
4. 不规则显性:有时杂合子个体不发病,可用外显率来衡量,与等位基因、机体内外环境和存在修饰基因有关。
5. 延迟显性:有些常染色体显性遗传病,杂合子个体在幼年时,只表现为隐性基因的作用,在个体发育较晚期才表现为显性基因的作用,称为延迟显性。如成年后开始发生的常染色体显性遗传耳聋。
6. 从性显性:有些常染色体显性遗传病,不同性别中杂合子的表型不同,是由于个体性别差异所致。如早秃,杂合子男性发生早秃,女性只有纯合子才发生早秃。
7. 共显性:一些等位基因没有显性与隐性的关系,杂合状态下为共显性,如ABO血型基因。

二、常染色体隐性遗传

只有在致病基因的纯合状态时才发病,系谱特点为:①患者双亲都无病,但双亲均为携带者;②患者同胞中1/4发病,男女机会均等;③患者子女一般不发病,但是携带者;④近亲婚配子女发病风险增高。

三、性连锁遗传

1. X连锁隐性遗传:

X连锁隐性遗传:男性只有一条X染色体,只要成对等位基因中的一个基因(半合子)为致病基因就能发病,女性要两个等位基因都有突变才发病。系谱特点:①男性患者多于女性患者;②双亲无病时,儿子可以患病,致病基因来自携带者母亲;③患者的兄弟和舅舅等有1/2的患病风险。

2. X连锁显性遗传:

系谱特点:①女性患者多于男性,女性病情常较男性轻;②患者双亲必有一方患病;③男性患者的女儿全部发病,儿子正常,女性患者的子女各有1/2发病;④连续传递。

3. Y连锁遗传:

父传子、子传孙,女性不发病。如外耳道多毛症为Y连锁遗传。

第4节 肿瘤遗传学

一、肿瘤的种族性和家族性

1. 肿瘤的种族易感性：不同人种、不同民族中，各种肿瘤的发病率有明显差异，如胃癌好发于日本和波罗的海沿岸各国，喉癌好发于意大利瓦雷测、巴西圣保罗和印度孟买，鼻咽癌好发于东南亚和中国南方。我国广东在欧美的移民后裔中，鼻咽癌发生率也明显高于当地居民。

2. 肿瘤的家族聚集性：在胃癌、肠癌、肝癌、乳腺癌和鼻咽癌中，均发现了一些特别明显的家族聚集现象，即一个家系中有多人患相同的肿瘤。

二、染色体异常与肿瘤发生

最突出的例子是费城染色体 (Ph^1) 与慢性粒细胞性白血病的关系。20 世纪 70 年代以来，染色体高分辨显带技术和脆性部位检测技术及原位杂交技术等细胞和分子遗传学方法的结合，证明 8% 的肿瘤具有染色体异常或恒定的特异标志染色体。 Ph^1 染色体是 9 号与 22 号染色体之间发生易位，Wilms 肿瘤则是 11 号染色体短臂缺失一部分 ($del 11p13$)，Bloom 综合征、Fanconi 贫血和共济失调-毛细血管扩张症都具有染色体自发断裂这一染色体不稳定的特点，都极易发生肿瘤。

三、癌基因和抑癌基因

癌基因是人类或其他动物以及致癌病毒所固有的一类保守基因，一旦活化即能促使人类或动物正常细胞发生癌变。癌基因分为细胞癌基因和病毒癌基因，两者十分相似。细胞癌基因又称原癌基因，是个体正常细胞中的正常基因，起调控细胞生长和分化的作用，属于看家基因。癌基因的表达产物癌蛋白为细胞恶性转化所必需，又称转化蛋白。根据转化蛋白的生物活性，将癌基因分为五类，蛋白激酶类、GTP 结合蛋白类、生长因子类、核蛋白类、激素受体类。

抑癌基因是一类可以抑制细胞生长并能潜在抑制癌变作用的基因，已知抑癌基因有：p53 基因、Rb 基因、FAP 基因、DCC 基因等。

参考文献

1. 夏家辉主编. 医学遗传学讲座. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998
2. 俞民澍, 邱信芳, 薛京伦编著. 医学分子遗传学. 北京: 科学出版社, 1990
3. Vogel F, Motulsky AG 主编 (罗会元主译). 人类遗传学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 1999
4. 叶文虎, 赵寿元, 李璞主编. 现代临床遗传学. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1996

第 3 章

遗传咨询和遗传病的诊断与基因治疗

第1节 遗传咨询

一、遗传咨询的程序

1. 确定诊断：包括临床诊断、染色体检查、生化检查、DNA 诊断、杂合子检查。
2. 分析遗传方式：有些遗传病具有遗传异质性，还必须排除环境因素。
3. 治疗决策和预后：这种遗传病有无治疗，最终预后如何。
4. 再发风险率的推算。
5. 提供生育信息，包括产前诊断。

二、遗传病再发风险评估

1. 染色体病

患者的弟妹再发风险率与其双亲染色体核型是否正常有关。父母核型正常，再生子女的再发风险与一般群体中的发生率一致，随着母孕年龄的增加，风险率加大。以 Down 综合为例，易位或臂间倒位携带者出生不平衡，不正常胎儿风险增加，但风险并不与预期染色体分离相符，而是基于经验数据，这可能与对不平衡配子的不利选择有关，母亲为携带者，易位 21 三体的风险约 15%，父亲为携带者，风险仅为 3%。

2. 单基因遗传病

(1) 常染色体显性遗传：一般情况下，子女再发风险率为 50%，未生育患儿后，再生弟妹风险率也为 50%。正常子女的后代通常不发病。但有些病要考虑外显率不全，如耳硬化症的外显率为 40%，子女再发风险率为 $50\% \times 40\% = 20\%$ ；正常的子女也可能带有致病基因，概率是 60%，这些正常子女的下一代发病的风险率是 $60\% \times 50\% \times 40\% = 12\%$ 。像遗传性学语后聋等延迟显性疾病，还要考虑到年龄层外显率。对于完全外显的常染色体显性遗传病，正常子女的后代发病则是新发生的致病突变。

(2) 常染色体隐性遗传：患者与正常的纯合子婚配，子女均为携带者。患者与杂合子婚配，子女再发风险率为 50%，假如某病在正常人群中杂合子的携带率为 10%，患者与正常人群随机婚配，子代再发风险率是 $50\% \times 10\% = 5\%$ ，患者与患者婚配，子女均发病。先天性聋病人常与先天性聋患者选择性婚配，但他们的子女并不一定是聋哑，这是为什么？因为先天性聋具有遗传异质性，很多基因突变都可导致先天聋哑，婚配双方并不一定是相同的耳聋基因，他们的子代都只是这两个耳聋基因的携带者。

(3) X 连锁遗传

X 连锁显性遗传女性患者子女再发风险率为 50%，男性患者女儿发病，儿子正常。X 连锁隐性遗传通常是女性杂合子与正常男性结婚，儿子 50% 发病，女儿不发病（其中一半为携带者）；正常表型的