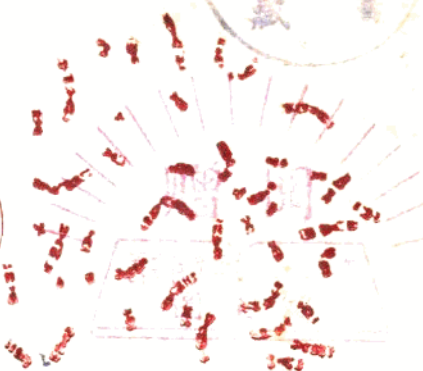


245061

遗传性疾病的 产前诊断与防治

赵 淑 鑫
时瑞禾教授

主 编
审 阅



西安医学院第二附属医院

一九八一年

遗传疾病的 产前诊断与防治

赵淑鑫 主编

叶瑞禾教授 审校

西安医学院第二附属医院

一九八一年

前 言

产前诊断胎儿遗传性疾病是近年来医学科学的一大进展，产前诊断已成为一门新兴科学，它与优生学密切相关，并涉及到妇产科学、胚胎学、细胞遗传学、生物化学以及公共卫生等各个领域。

产前诊断主要是在妊娠早期通过羊水细胞培养等一些方法，诊断胎儿有无先天畸形、染色体异常及先天性代谢病等，籍此可将严重的先天性或遗传性疾病的胎儿及时引产或施行宫内治疗，这对于改善民族素质，减少社会和家庭的经济负担和精神负担是有重要意义的。

根据美国1971年统计，全国有250万儿童有先天性智力低下和各种先天性缺陷病，在我国虽尚缺乏这方面的统计，但仅据北京市1974—1976年儿童五种死亡原因中先天畸形占23.44%，据住院病种统计，先天性疾病占25—30%。我们日常在医院临床工作和社会中所见到的先天性、遗传性疾病也不少。因此，为了控制人口，提高民族素质，早日实现四化，今后在我国积极地开展产前诊断这方面的工作是十分必要的。目前我国各大城市已逐渐开展此项工作，陕西省卫生局为了进一步开展和推广此项研究工作，特委托我院妇产科举办“陕西省产前诊断细胞遗传学技术学习班”，培训人员。参加学习者除我省各地区妇产科医师及检验人员外，尚有兄弟省市的同志。为了便利学员们的学习，我们特编印此项讲义，但由于时间仓促而且限于我们的水平，在编印方面

可能有不少的缺点和错误，希望同志们给以批评指正。参加编写者除我科同志外，尚有担任本班教学工作的我院兄弟科室及特请的苏州医学院，第四军医大学等兄弟单位的专家教授等。在印刷过程中我科许多同志于百忙中参加了本书校对工作，在此一并表示衷心的感谢。

西安医学院附属二院妇产科计划生育研究室

一九八一年五月

目 录

前 言

第一章 细胞和细胞分裂

第一节 细胞.....	(1)
-------------	-----

第二节 细胞分裂.....	(5)
---------------	-----

第三节 配子和合子的合成.....	(11)
-------------------	------

第二章 人类染色体与染色质..... (14)

第一节 染色体的形态特征.....	(15)
-------------------	------

第二节 染色体异常.....	(17)
----------------	------

第三节 带形分析.....	(21)
---------------	------

第四节 染色质.....	(26)
--------------	------

第五节 基因与遗传信息.....	(27)
------------------	------

第六节 基因的复制与蛋白质合成.....	(29)
----------------------	------

第七节 基因与遗传性状.....	(32)
------------------	------

第八节 基因的突变.....	(33)
----------------	------

附：常染色体基因位置.....	(35)
-----------------	------

性染色体上的基因位置.....	(41)
-----------------	------

第三章 遗传的一些基本概念

第一节 孟德尔学说.....	(42)
----------------	------

第二节 染色体遗传学说.....	(45)
------------------	------

第三节 遗传病的遗传方式.....	(46)
-------------------	------

一、单基因遗传.....	(47)
--------------	------

二、多基因遗传.....	(49)
--------------	------

三、染色体病.....	(52)
-------------	------

第四章 遗传疾病的产前诊断和防治..... (64)

第一节 产前诊断的对象..... (67)

第二节 产前诊断的方法..... (68)

一、羊膜腔穿刺法..... (69)

二、羊水性染色质测定胎儿性别..... (70)

三、羊水细胞培养法..... (71)

四、用羊水测定代谢病..... (71)

五、羊水甲胎蛋白 (AFP) 测定先天畸形..... (74)

六、超声波扫描..... (74)

七、X线检查..... (75)

八、组织活检..... (75)

九、母血检查..... (75)

十、母尿检查..... (76)

十一、基因图应用于产前诊断..... (76)

十二、限制性内切酶在产前诊断的应用..... (76)

第三节 产前诊断的范围..... (77)

第四节 遗传病的产前治疗..... (81)

第五节 遗传病的产前预防..... (83)

第五章 染色体与妇科病

第一节 先天性卵巢发育不全 (Turner氏综合征)..... (89)

第二节 46, XX或46, XY单纯性腺发育不全..... (91)

第三节 对雄性素不敏感综合征 (睾丸女性化)..... (93)

第四节	先天性肾上腺性综合征.....	(93)
第五节	真两性畸形.....	(94)
第六节	超雌.....	(97)
第七节	原发性闭经与继发性闭经.....	(97)
第八节	自然流产和习惯性流产.....	(99)
第九节	不孕症.....	(100)
第十节	妇科恶性肿瘤.....	(100)
第六章	新生儿期先天性代谢缺陷病的临床诊断	
第一节	发病机理.....	(105)
第二节	主要临床表现.....	(107)
第七章	妇产科超声诊断简介	(113)
第八章	新生儿溶血病	(120)
第九章	染色体与肿瘤	(142)
第十章	遗传咨询在围产期医学范围中的应用	(156)
第一节	遗传咨询的对象.....	(156)
第二节	遗传咨询的步骤.....	(157)
	(一) 家系分析.....	(157)
	(二) 检查临床特征.....	(161)
	(三) 皮肤纹理分析.....	(161)
	(四) 实验室诊断.....	(165)
	(五) 染色体病的分析检查.....	(165)
第三节	确定疾病的遗传方式推算复发危险率	(166)
第四节	提出建议和方法.....	(168)
第十一章	常用的细胞遗传学实验与技术	
第一节	实验室建设.....	(170)

第二节 实验方法.....	(186)
一、微量血染色体标本的制作.....	(187)
二、羊水细胞培养.....	(189)
三、绒毛膜细胞培养.....	(195)
四、肿瘤细胞的培养.....	(196)
五、骨髓染色体的培养.....	(197)
六、人体胸膜水染色培养法.....	(197)
七、口腔粘膜上皮细胞 X 染色质检查.....	(198)
八、Y 染色质标本的制备法.....	(199)
九、鼓槌标本的制备法.....	(200)
第三节 细胞新技术.....	(200)
附：羊水细胞的培养训练手册	
译自美国卫生、教育和福利部、公共卫生服	
务局疾病控制中心陈达能博士讲义.....	(207)
G 带各号染色体的鉴别及显带技术.....	(223)

第一章 细胞和细胞分裂

第一节 细胞

细胞是有机体的结构与功能单位，也是生命的基本单位。在光学显微镜下，细胞可分为细胞膜，细胞质和细胞核三部分。细胞膜（质膜）是表面一层半透性膜。细胞质为均质的胶体结构，其中分散的有线粒体，高尔基复合体（内网器），中心体等细胞器。细胞核表面有核膜，内部含染色质，核液和核仁。染色质的化学组成主要为脱氧核糖核酸（Deoxyribonucleic acid, DNA）和组蛋白（Histone），DNA分子中带有遗传信息，所以细胞核与遗传有密切关系（图1）

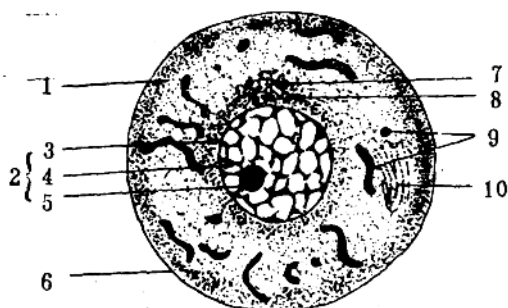


图1 细胞模式

- 1.细胞质 2.细胞核 3.核膜 4.染色质 5.核仁
6.细胞膜 7.内网器 8.中心体 9.线粒体 10.原纤维

电子显微镜下，细胞由膜相结构和非膜相结构构成。膜相结构都是由三层结构组成的单位膜（unit-membrane）形成的，内外二层是脂质，中间一层是蛋白质。膜相结构包括细胞膜，内质网，线粒体，高尔基复合体，溶酶体和核膜等。非膜相结构包括细胞质基质，核蛋白体（核糖体），中心体，核基质、核仁和染色质或染色体等（图2）

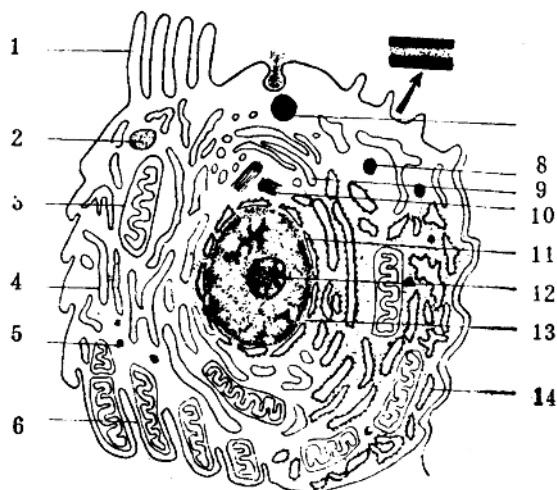


图2 电子显微镜下细胞结构模式

- | | | | |
|----------|----------|--------|---------|
| 1.微绒毛 | 2.溶酶体 | 3.线粒体 | 4.滑面内质网 |
| 5.糖原颗粒 | 6.细胞膜内褶 | 7.分泌颗粒 | 8.脂肪滴 |
| 9.高尔基复合体 | 10.中心体 | 11.核膜 | 12.核仁 |
| 13.核孔 | 14.粗面内质网 | | |

细胞表面的膜结构与功能：膜的内外二层类脂质系磷质，糖质和胆固醇，主要是磷质。膜蛋白镶嵌在液态类脂双层中为球形蛋白质，膜的功能主要决定于膜蛋白的功能。细胞通过表面膜和它周围环境发生密切的关系，如物质的运输、细胞的接触、连结、识别和信息的传递等。细胞的恶性变可能与细胞表面膜性质的变化有关。

膜的运输：生物膜是高度选择性的透过性屏障，它精确的调节细胞与其环境之间的分子和离子流。一些载体证实是蛋白（或酶），如 Na^+K^+ 和 Mg^+ATP 酶， Ca^{++}ATP 酶等等。

膜受体：种类非常多，不同细胞可以有相同或相异的受体，同一细胞的不同时期又可有不同的受体，受体所以有特异性是与受体蛋白的构型有关。如淋巴细胞抗体受体分子上轻重链的可变区中、约有50个氨基酸是可变的，而每一位置的氨基酸的变动有两种，这样其两条肽链的可变部分就可有形成 2^{100} （或 10^{30} ）不同分子的潜力，所以淋巴细胞表面膜上抗体受体对位（Paratope）的形态也相应的可有千万种，从而赋予他识别能力。此外许多细胞膜上的一类与腺甙酸（或鸟甙酸）环化酶连结的受体，一旦与外界物质（某种激素或神经递质）结合时，即被激活，引起蛋白质的构型变化。与之相连结的腺甙酸（或鸟甙酸）环化酶跟着发生变化，可促进细胞内的ATP（或GTP）转变为cAMP或（cGMP），从而引起细胞功能活动变化。

膜抗原：人体所有细胞的细胞膜上，有一类具有个体特异性的膜蛋白，叫组织相容抗原。其所以具个体特异性是由于分子结构上的表位（Epitope）各人不同，所以当一个小

胞（或肿瘤细胞）进入另一个体（单卵双生除外）能被该个体的淋巴细胞识别和破坏，这就是异体移植物的排斥反应。

（或免疫反应机制）。

内质网 (Endoplasmic reticulum)：分布于细胞质基质中的管网状系统。分枝复杂，折叠成层或互相连通。其表面附有核蛋白体 (Ribosome) 的叫粗面内质网，没有核蛋白体附着的叫滑面内质网。粗面内质网在蛋白质合成中起重要作用。滑面内质网参与糖元、脂类的生物化学活动以及激素的合成和分泌机能。如黄体细胞和睾丸间质细胞中有较明显的合成脂类物质的功能。

线粒体 (Mitochondria)：是由两层单位膜围成的囊状结构，内膜向内折叠形成平行排列的嵴，膜内富含生物氧化作用有关的酶，特别是电子传递和氧化磷酸化作用的酶，即与三磷酸腺苷的合成还原和碳水化物的氧化有关，为细胞中的“供能中心”有“动力工厂”之称。

高尔基复合体 (Golgi body)：是由一些紧密重叠的，片层状的扁平囊组成，囊之末端扩大成大小不等的泡，可互相连接。外输性蛋白质产物在粗面内质网上的核蛋白合成之后，沿内质网管道进入高尔基复合体，在这里将细胞产物加工及裹以薄膜，它是产生粘多糖蛋白的糖链部位，集中形成的颗粒留存在胞质内或排出细胞外。

溶酶体 (Lysosome)：由双层膜形成球形或长圆形的小颗粒，含有高浓度的各种酸性水解酶，对蛋白质、脂类、碳水化合物、核酸和粘多糖均起分解作用，对外源性有害物质和细胞内衰老或损坏的细胞器均有异溶作用或自溶作用，即具有重要的防卫保护功能。如精子释出溶酶体，能清除围

绕卵子的一些结构，利于受精。

核糖体（核蛋白体Ribosome）：为椭圆形粒状小体，由核糖核酸（RNA）和蛋白质构成，附于内质网上或游离于细胞质中，是合成蛋白质的场所。

中心体：由外周的9个小管和中央的2个微小管组成筒状结构，可能与细胞分裂有关。

细胞核：核的主要化学成分是核酸和蛋白质。核酸有二种：去氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）。DNA主要分布在染色质，RNA主要集中在核仁。核酸是重要的生命物质，也是遗传的物质基础，细胞核的功能主要体现在核酸，特别是DNA的功能。

核膜：是由两层单位膜构成，其上有多数核孔，核膜的外层与内质网相连通。核孔是核与细胞质物质交换的孔道。

染色质和染色体：染色质是细胞核内一种易被硷性染料深染的物质，是细胞核中主要成分，在细胞分裂时，染色质呈现为杆状的染色体。因之染色质和染色体是在细胞周期的间期和分裂期形态不同的同一物质，其主要成分都是DNA。

核仁：细胞核中有一个或几个核仁，由DNA或RNA组成。核糖体RNA于核仁中形成。核仁与蛋白质合成有关。

第二节 细胞分裂

细胞经过分裂而增殖。细胞的分裂一般都是有丝分裂（Mitosis）。唯有生殖细胞形成配子的过程中以减数分裂的方式进行。

一、有丝分裂：在有丝分裂过程中遗传物质从一个细胞均等分为二个新形成的细胞，细胞从一次分裂结束起，到下

一次分裂完成止称为一个细胞周期 (Cell Cycle)。一般将之分为间期和分裂期。间期 (Interphase) 又可分为DNA合成前期 (G_1 期), DNA合成期 (S期) 和DNA合成后期 (G_2 期)。分裂期又可分为前期、中期、后期和末期。

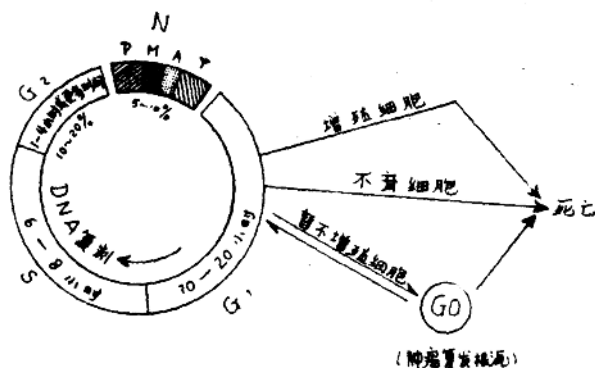


图3 细胞周期

P前期 M中期 A后期 T末期

G_1 期: 主要进行RNA和蛋白质的生物合成, 同时为合成DNA作准备, 此期所需时间从数小时、数天乃至数月。

S期: 主要进行DNA合成, 即由脱氧核糖核酸(DNA)和核蛋白组成的染色体进行复制, 本期所需时间一般为8—30小时, 有的长达60小时。

G_2 期: DNA合成停止, 仅部分RNA和细胞需要的各种蛋白质(或酶)在合成。

M期: 前期 (Prophase)。染色体细长开始螺旋化, 缩短变粗, 形态逐渐清晰。每一个染色体含有一个着丝点和两

个纵向并列的染色单体，核旁的两个中心体渐向两极移动，两星体之间出现细丝连成梭形结构，叫纺垂体。前期末染色体更短，核仁消失，最后核膜消失，失去核的轮廓。

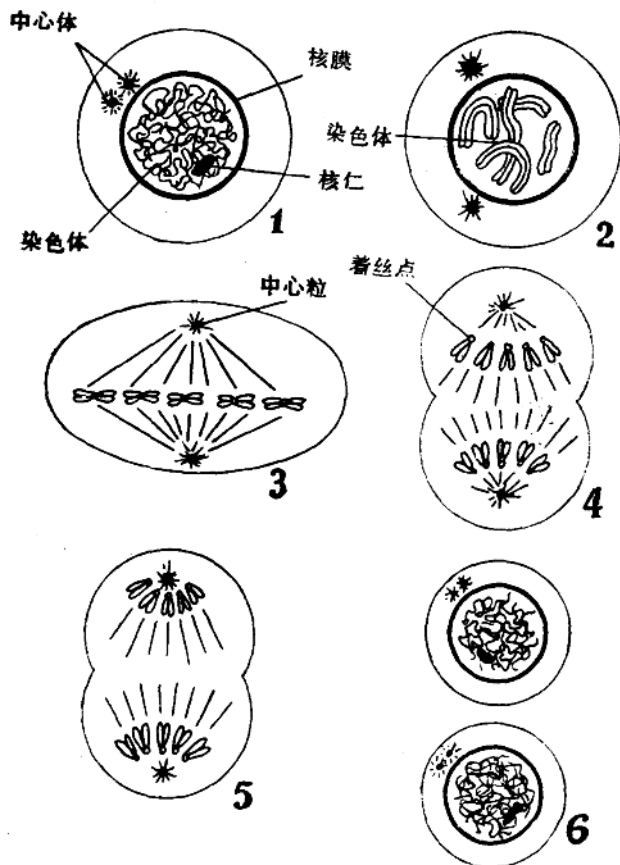


图4 有丝分裂

中期：这时染色体开始向赤道面移动最后排列在赤道面上、即每一染色体的着丝粒基本排列在一个平面上。纺垂丝一端与着丝点相连接，一端与中心体相连接。因此此期染色体的形态特徵最清楚易于观察，故常用于作分析材料。

后期：每一染色体于着丝粒处分裂，成为二条染色单体，在纺垂体的拉力下纵裂的二条染色单体即移向两极，这时的染色单体又叫子染色体，同时细胞膜在细胞赤道部缩窄。

末期：两组子染色体分别到达二极，染色体渐变得细长，结构不清楚，成为染色质、核仁核膜重建，二个子细胞核重新形成，中心粒再现，细胞膜沿赤道将细胞膜分割为两个子细胞。进入间期。

二、减数分裂：又名成熟分裂。

生殖细胞进行成熟分裂时，染色体数目减半，即双倍体的细胞变成单倍染色体 ($n=23$)，待两个成熟生殖细胞(精子和卵子)结合成受精卵后，染色体的数目又恢复为双倍染色体 ($2n=46$)。减数分裂的前期特别长，变化复杂。

第一次减数分裂：

(一) 前期 I：共 5 个阶段：

1. 细线期 (Leptonema)：分裂开始染色体变得明显，细而长的丝状，染色体数目与体细胞数相等。

2. 偶线期 (Zygonema)：形态与细线期相仿，二个同源染色体开始配对，只有两个形状大小相似，一个来自父方，另一个来自母方的染色体才能配对，先在二端靠拢或全长各不同部位配对，最后到全长，这种配对现象叫联会 (Synapsis)

3. 粗线期 (Pachynema)：配对完毕，原来的 $2n$ 染

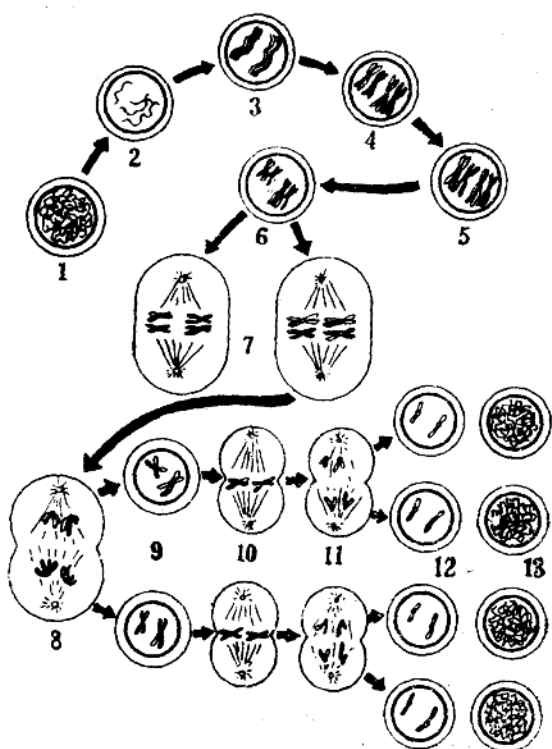


图 5 减数分裂图解

1. 间期 2. 细线期 3. 偶线期 4. 粗线期 5. 双线期
6. 浓缩期 7. 中期 I 8. 后期 I 9. 间期 10. 中期 II
11. 后期 II 12. 末期 II 13. 细胞分裂完成

染色体形成 n 条染色体。变得粗而短，于粗线期末可见每一染色体除着丝点相连外，已各含有二条染色单体，即姐妹染色