



科学 专著：生命科学研究

遗传病分子基础 与基因诊断

曾溢滔 主编



上海科学技术出版社

遗传病分子基础与 基因诊断

曾溢滔 主编

Zeng Yitao

上海科学技术出版社

Shanghai Scientific & Technical Publishers

图书在版编目(CIP)数据

遗传病分子基础与基因诊断 / 曾溢滔主编. —上海:
上海科学技术出版社, 2017.12

ISBN 978-7-5478-3634-7

I. ①遗… II. ①曾… III. ①遗传病—分子生物学—
研究 ②遗传病—基因诊断 IV. ①R596

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 160949 号

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助

责任编辑 季英明 兰明娟
装帧设计 戚永昌

遗传病分子基础与基因诊断

曾溢滔 主编

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235 www.sstp.cn)

上海盛通时代印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 17.75 插页 8

字数 340 千字

2017 年 12 月第 1 版 2017 年 12 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-3634-7/R·1397

定价: 129.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向工厂联系调换

内 容 提 要

本书是一部全面系统地介绍遗传病基因诊断的理论和实际应用,以及未来发展趋势的学术著作,由国内外长期从事遗传病基因诊断领域工作的知名学者和医学专家共同撰写。

本书分为两部分:第一部分(第1~4章)主要介绍遗传病的分子基础及主要的基因诊断技术。其中第1章按照遗传病发生的分子基础进行分类介绍,第2章系统介绍40余年来遗传病诊断技术的发展历史,第3章介绍目前常用的细胞和分子诊断技术,以及这些技术的优缺点和适用范围,第4章详细介绍近年发展起来的高通量分子诊断技术,特别是高通量测序技术和在其基础上发展的单细胞测序技术。第二部分(第5~10章)则按照遗传病诊断的流程对遗传病的产前诊断、新生儿筛查、遗传咨询等进行系统介绍。其中第5章介绍人类基因及基因组芯片扫描,以及基因测序检测临床报告的解读,第6章详细阐述遗传咨询的流程、常见问题及注意事项等,第7章介绍产前筛查和产前诊断的相关技术,第8章系统介绍新生儿疾病筛查的现状和发展趋势,第9章按照疾病发生的不同分子机制,对常见遗传病及其分子诊断技术的选择进行介绍,第10章介绍人们关注的一类疾病——罕见病,对国内外罕见病诊治现状和几种典型的罕见病进行简要描述。

本书内容新颖,学术性和实用性强,适用于医学和分子生物学各分支领域的研究人员、遗传科医师、遗传咨询师、遗传病诊断实验室技术人员,以及大专院校遗传学及相关专业科研人员和研究生阅读参考。

主 编 曾溢滔

编撰者(按姓氏笔画排列)

马 竞	复旦大学基础医学院
马 端	复旦大学基础医学院
于世辉	华盛顿大学医学院及广州医科大学金域检验学院
王云杰	上海市儿童医院上海医学遗传研究所
王从容	上海交通大学附属第六人民医院
王彦林	上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院
田国力	上海市儿童医院新生儿筛查中心
包黎明	美国达特茅斯学院医学院
任兆瑞	上海市儿童医院上海医学遗传研究所
杜司晨	复旦大学生物医学研究院
李 伟	温州医科大学检验医学院
李庆阁	厦门大学分子诊断教育部工程研究中心
肖德勇	复旦大学基础医学院
沈 陆	上海交通大学 Bio-X 研究院
张 卉	河南省人民医院医学遗传研究所
张 伟	复旦大学基础医学院
张 进	复旦大学基础医学院
张军玉	上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院
陈 茜	温州医科大学检验医学院
侯巧芳	河南省人民医院医学遗传研究所
贺 光	上海交通大学 Bio-X 研究院
赵薇薇	广州医科大学金域检验学院
秦胜营	上海交通大学 Bio-X 研究院
黄 英	上海市儿童医院上海医学遗传研究所
黄秋英	厦门大学分子诊断教育部工程研究中心
黄淑幀	上海市儿童医院上海医学遗传研究所
曾凡一	上海市儿童医院上海医学遗传研究所
褚 晨	上海交通大学附属第六人民医院
廖世秀	河南省人民医院医学遗传研究所
颜景斌	上海市儿童医院上海医学遗传研究所

进入 21 世纪以来,中国的科学技术发展进入到一个重要的跃升期。我们科学技术自主创新的源头,正是来自科学向未知领域推进的新发现,来自科学前沿探索的新成果。学术著作是研究成果的总结,它的价值也在于其原创性。

著书立说,乃是科学研究工作不可缺少的一个组成部分。著书立说,既是丰富人类知识宝库的需要,也是探索未知领域、开拓人类知识新疆界的需要。特别是在科学各门类的那些基本问题上,一部优秀的学术专著常常成为本学科或相关学科取得突破性进展的基石。

一个国家,一个地区,学术著作出版的水平是这个国家、这个地区科学研究水平的重要标志。科学研究具有系统性和长远性、继承性和连续性等特点,科学发现的取得需要好奇心和想象力,也需要有长期的、系统的研究成果的积累。因此,学术著作的出版也需要有长远的安排和持续的积累,来不得半点的虚浮,更不能急功近利。

学术著作的出版,既是为了总结、积累,更是为了交流、传播。交流传播了,总结积累的效果和作用才能发挥出来。为了在中国传播科学而于 1915 年创办的《科学》杂志,在其自身发展的历程中,一直也在尽力促进中国学者的学术著作的出版。

几十年来,《科学》的编者和出版者,在不同的时期先后推出过好几套中国学者的科学专著。在 20 世纪三四十年代,出版有《科学丛书》;自 20 世纪 90 年代以来,又陆续推出《科学专著丛书》《科学前沿丛书》《科学前沿进展》等,形成了一个以刊物名字样科学为标识的学术专著系列。自 1995 年起,截至 2010 年“十一五”结束,在科学标识下,已出版了 25 部专著,其中有不少佳作,受到了科学界和出版界的欢迎和好评。

为了继续促进中国学者对前沿工作做有创见的系统总结,“十二五”期间,《科学》的编者和出版者决定对科学系列学术著作做新的延伸,将科学

专著学术丛书扩展为三个系列品种,即《科学专著: 前沿研究》《科学专著: 生命科学研究》《科学专著: 大科学工程》,继续为中国学者著书立说尽一份力。*

随着中国科学研究向世界前列的挺进,我们相信,在科学系列的学术专著之中,一定会有更多中国学者推陈出新、标新立异的佳作问世,也一定会有传世的名著问世!

周光召

(《科学》杂志编委会主编)

2011年5月

* 出版者注: 在2017年,科学专著学术丛书又增加了第四个系列品种——《科学专著: 自然资源》。

前 言

说到面前《遗传病分子基础与基因诊断》这本书,我不禁想起 18 年前由我主编的另一部学术专著《遗传病的基因诊断与基因治疗》,该书由上海科学技术出版社出版,融汇了上海市儿童医院上海医学遗传研究所等单位在基因诊断和基因治疗领域 10 多年来的经验、体会和成果。该书出版后,受到业内同行的肯定和广大读者的欢迎,并获得国家级科技图书奖。读者多次要求出版社再版这本专著。然而,近 10 年来基因诊断领域新技术不断涌现和飞速发展,国内外发表的相关研究论文数以万计,单纯地再版《遗传病的基因诊断与基因治疗》似乎已满足不了读者的需求,也反映不出国际科技发展的现状。因此,重新组织编写一部反映遗传病基因诊断国内外最新进展的新书的想法油然而生,但是我们撰写的速度总跟不上国际上该领域发展的进展,所以此书之出版数次束之高阁。

2013 年 8 月,国家卫生和计划生育委员会(以下简称国家卫计委)个体化医学检测技术专家委员会委托我负责编写一本《遗传病相关个体化医学检测技术指南》(以下简称《指南》)。我组织上海市儿童医院和兄弟单位的同仁,在先前出版的《遗传病的基因诊断与基因治疗》基础上,结合近年来基因诊断技术的发展和实际应用的经验撰稿,于 2015 年 1 月完成《指南》的编写,并由国家卫计委正式发文颁布。该《指南》的完成,为现在这本《遗传病分子基础与基因诊断》专著的编写出版奠定了基础。

从 1976 年美国华裔科学家简悦威(Y. W. Kan)应用溶液 DNA 分子杂交方法完成 Hb 巴茨水肿胎儿的诊断算起,基因诊断迄今已走过 40 年的路程。近 10 年来,以基因芯片、高通量测序和单细胞测序等为代表的基因诊断新技术的发展极大地拓展了遗传病诊断的深度和广度。应用这些技术,既可以诊断遗传病患者,也可以对出生前的胎儿,甚至是植入前的胚胎进行精确的诊断,并根据诊断的结果采取有针对性的措施,减少遗传病患儿的出生,发挥重要的经济效益和社会效益。

基因组芯片扫描技术、高通量检测技术、生物信息学等新技术的应用催生了个体化医学的发展。人们可以根据遗传病发病的分子基础和检测到的

患者遗传病特征,有针对性地进行个体化诊治,大大提高治疗效果。但是,随着越来越多基因诊断新技术的应用,我们面临着如何解读和分析基因诊断的大数据以及它们与临床表型的关联等难题。本书根据国际上这一领域的现状和发展趋势,对基因芯片、高通量和单细胞测序等高新技术的解读和分析进行了详尽阐述,从而增加了本书的学术性和实用性。

过去 30 多年,遗传病研究的重点集中在发病率高、受累人群广的常见遗传病,已取得了较大的进展。近年来,随着国家经济和科技的发展以及人民群众科学素养的提高,一类发病率极低但症状危重的罕见病及其患病群体正日益受到社会各界的关注。基因检测技术的进展和诊断水平的提高,为罕见病的诊治提供了理论和技术基础。国家和各级地方政府也开始重视罕见病的研究,成立了罕见病基金会,制订了罕见病的研究计划,促进了罕见病诊治工作的开展。基于上述背景,本书单独设置了“罕见病及其分子诊断”一章作专门论述。

本书作者都是国内外长期从事遗传病分子基础及基因诊断领域科研和医疗工作的专家,能够准确把握本领域研究的最新进展和发展动向。他们结合自己丰富的实践经验,在本书中系统介绍遗传病分子基础和基因诊断研究中相关的理论、技术、方法及其实际应用,绝大部分内容都出自编写者自己的研究工作和经验、体会,因此本书具有较高的学术性和实用性。上海医学遗传研究所颜景斌和任兆瑞教授在本书编写过程中做了大量联络、协调和编辑工作,邱瑾和付荣华女士负责书稿的打印和整理。借此机会,谨向他们致以衷心的感谢。

希望同行和广大读者对本书提出宝贵意见,以便修订再版时予以改正。

曾溢滔

2017 年 6 月 26 日

于上海医学遗传研究所

第 1 章 遗传病的分类及分子基础	1
1.1 染色体病	1
1.1.1 人类染色体	1
1.1.2 人类染色体病的基本特征	2
1.1.3 染色体畸变	2
1.2 单基因病	6
1.2.1 基因的编码区异常	6
1.2.2 基因的调控区序列异常	7
1.3 多基因病	8
1.3.1 定义	8
1.3.2 易感性、易患性与发病阈值	8
1.3.3 遗传度	8
1.3.4 遗传特征	10
1.4 线粒体病	11
1.4.1 线粒体结构与功能	12
1.4.2 线粒体 DNA 突变与疾病	12
1.5 表观遗传修饰异常引起的疾病	14
1.5.1 表观遗传疾病定义	14
1.5.2 DNA 甲基化异常	14
1.5.3 非编码 RNA 异常	15
参考文献	15
第 2 章 遗传病诊断的技术发展	17
2.1 人类细胞遗传学诊断技术	17
2.1.1 基本概念	17
2.1.2 发展历程	19
2.2 分子遗传诊断技术的发展	23
2.2.1 历史、发展和现状	23
2.2.2 临床常用的遗传病基因诊断技术	24
2.2.3 最新进展	26

2.3 高通量检测技术的发展 28

 2.3.1 二代测序技术 28

 2.3.2 三代测序技术 28

参考文献 29

第3章 遗传病的细胞和分子诊断技术 32

 3.1 染色体核型分析 32

 3.1.1 原理 32

 3.1.2 应用 32

 3.1.3 质量控制及注意事项 33

 3.2 荧光原位杂交 34

 3.2.1 原理 34

 3.2.2 应用 34

 3.2.3 质量控制及注意事项 34

 3.3 多重聚合酶链反应 35

 3.3.1 原理 36

 3.3.2 应用 36

 3.4 实时聚合酶链反应 36

 3.4.1 原理 36

 3.4.2 应用 38

 3.4.3 实验流程 38

 3.4.4 常见问题及解决办法 39

 3.5 多色探针熔解曲线分析 40

 3.5.1 原理 40

 3.5.2 应用 42

 3.5.3 实验流程 42

 3.5.4 常见问题及解决办法 43

 3.6 高分辨熔解曲线 44

 3.6.1 原理 44

 3.6.2 应用 45

 3.6.3 实验流程 46

 3.6.4 常见问题及解决办法 47

 3.7 多重连接探针扩增技术 47

3.7.1	原理	48
3.7.2	应用	48
3.7.3	技术特点	49
3.7.4	注意事项	49
3.7.5	MLPA-微阵列芯片技术	49
3.8	Sanger 测序	50
3.8.1	原理	51
3.8.2	测序流程	52
3.8.3	应用	52
3.8.4	注意事项	52
3.9	焦磷酸测序	53
3.9.1	原理	53
3.9.2	应用	53
3.9.3	实验流程	54
3.10	质量控制	55
3.10.1	检测前质量保证	55
3.10.2	检测过程中的质量控制	58
3.10.3	检测后质量保证	60
	参考文献	61
第 4 章	高通量分子诊断技术	65
4.1	飞行质谱	65
4.1.1	检测原理	66
4.1.2	位点检测流程	67
4.1.3	技术特点	68
4.1.4	应用领域	68
4.2	基因芯片	70
4.2.1	单核苷酸多态性芯片	70
4.2.2	表达谱芯片	72
4.2.3	DNA 甲基化芯片	75
4.2.4	miRNA 芯片	76
4.2.5	lncRNA 芯片	78
4.2.6	array-CGH 芯片	78

4.2.7 自制芯片	80
4.2.8 捕获芯片	81
4.3 高通量测序	82
4.3.1 测序特点	82
4.3.2 测序流程	82
4.3.3 全基因组测序	83
4.3.4 外显子组测序	83
4.3.5 目标区域重测序	83
4.3.6 转录组测序	84
4.3.7 临床应用	84
4.4 单细胞测序	87
4.4.1 单细胞的分离捕获	88
4.4.2 单细胞全基因组扩增和测序	91
4.4.3 单细胞转录组分析	93
4.4.4 单细胞平行测序	94
4.4.5 挑战和展望	95
参考文献	95
 第 5 章 人类基因组芯片扫描和高通量测序报告的解读	102
5.1 基因组芯片扫描技术检测结果解读	103
5.1.1 基因组芯片扫描技术简介	103
5.1.2 基因组芯片扫描技术检测报告解读	104
5.2 高通量测序检测报告解读	106
5.2.1 DNA 序列变异解读的标准	107
5.2.2 实验室报告的书写原则	113
5.2.3 文献及数据库使用	114
5.2.4 生物信息学计算预测程序	114
5.2.5 临床检测报告的书写	114
参考文献	118
 第 6 章 遗传咨询	120
6.1 遗传咨询的原则	120
6.2 遗传咨询流程	121

6.2.1 遗传咨询的对象	121
6.2.2 采集信息并认真填写病历,为患者妥善建立档案	121
6.2.3 通过检查,判断是否患有某种遗传病及遗传类型	121
6.2.4 再发风险的推算	121
6.2.5 共同商讨对策	122
6.2.6 随访	122
6.3 遗传咨询中的常见问题与注意事项	122
6.4 知情同意	123
6.5 遗传学实验检测报告	123
6.5.1 总体原则	123
6.5.2 细胞遗传学实验的检测报告	123
6.5.3 分子遗传学实验的检测报告	124
参考文献	125
第7章 产前筛查和产前诊断	127
7.1 产前筛查	127
7.1.1 定义	127
7.1.2 适应人群	127
7.1.3 主要方法	127
7.1.4 流程	132
7.1.5 注意事项	134
7.2 产前诊断	136
7.2.1 胎儿样本的获取技术	136
7.2.2 常见遗传性疾病的产前诊断	142
7.2.3 遗传病产前诊断的特殊性及注意事项	143
7.3 植入前遗传学诊断/植入前遗传学筛查	143
7.3.1 定义	143
7.3.2 适应证	143
7.3.3 基本流程	144
7.3.4 取材来源	144
7.3.5 检测方法	145
7.3.6 展望	147
参考文献	147

第 8 章 新生儿疾病筛查	150
8.1 历史和现状	150
8.1.1 国际发展历史	150
8.1.2 国际发展现状	151
8.1.3 国内发展历史	152
8.1.4 国内发展现状	152
8.2 筛查病种及选择标准	153
8.2.1 选择标准	153
8.2.2 各国筛查病种	154
8.2.3 主要的筛查病种及其应用	156
8.3 筛查网络与管理	164
8.3.1 筛查程序	164
8.3.2 筛查组织架构	165
8.3.3 筛查实验室设置要求	165
8.3.4 筛查实验室的质量控制和管理	166
8.3.5 筛查费用支付	166
8.4 实验室技术	167
8.4.1 筛查实验室常规技术及应用	167
8.4.2 液相串联质谱技术及应用	167
8.4.3 分子遗传技术及应用	169
8.5 伦理学问题	170
8.5.1 筛查过程中的伦理	170
8.5.2 新病种新技术应用带来的伦理问题	170
8.6 问题与展望	170
8.6.1 存在的问题	170
8.6.2 发展趋势	171
参考文献	172
第 9 章 常见遗传病及其分子诊断	175
9.1 常见染色体病	175
9.1.1 染色体数目异常	175
9.1.2 染色体结构异常	175
9.1.3 诊断方法的选择	176

9.2 单基因病	180
9.2.1 地中海贫血	180
9.2.2 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	188
9.2.3 假肥大性肌营养不良	194
9.2.4 脊肌萎缩症	199
9.2.5 多囊肾	203
9.2.6 苯丙酮尿症	205
9.2.7 血友病甲	207
9.2.8 血友病乙	212
9.3 多基因病	216
9.3.1 孤独症	216
9.3.2 精神分裂症	217
9.3.3 先天性哮喘	218
9.3.4 先天性巨结肠	218
9.3.5 2型糖尿病	218
9.3.6 先天性唇腭裂	219
9.3.7 冠心病	219
9.3.8 原发性高血压	220
9.3.9 先天性心脏病	220
9.4 线粒体病	221
9.4.1 线粒体脑肌病	221
9.4.2 莱伯遗传性视神经病变	222
9.4.3 氨基糖苷类药物性耳聋	223
9.4.4 线粒体糖尿病	224
9.4.5 线粒体突变诊断方法的选择	225
9.5 表观遗传修饰异常引起的疾病	232
9.5.1 脆性 X 综合征	232
9.5.2 普拉德-威利/愉快木偶综合征	232
9.5.3 贝-维/拉塞尔-西尔弗综合征	233
9.5.4 Coffin-Lowry 综合征	234
9.5.5 Williams 综合征	235
9.5.6 鲁宾斯坦-泰比综合征	235
9.5.7 免疫缺陷、中心粒区非稳定和面部异常综合征	235

9.5.8 ATR-X 综合征	236
9.5.9 强直性肌营养不良 1 型	236
9.5.10 雷特综合征	237
参考文献	237
第 10 章 罕见病及其分子诊断	248
10.1 罕见病的分类	248
10.2 罕见病的诊断	248
10.3 罕见病的治疗	251
10.4 中国罕见病诊治现状	252
10.5 几种代表性的罕见病介绍	253
10.5.1 白细胞异常色素减退综合征	253
10.5.2 先天性肾上腺皮质增生症	253
10.5.3 法布里病	253
10.5.4 范科尼贫血	254
10.5.5 戈谢病	254
10.5.6 Noonan 综合征	255
10.5.7 成骨不全	255
10.5.8 威斯科特-奥尔德里奇综合征	256
参考文献	257
索引	258
图版	265