



普通高等教育“十三五”规划教材

全国普通高等教育基础医学类系列教材

马用信 税青林 主编

# 医学遗传学

(第二版)

MEDICAL GENETICS

供基础、临床、预防、口腔、护理等  
医学类专业使用

非外借



科学出版社



普通高等教育“十三五”规划教材

## 全国普通高等教育基础医学类系列教材

供基础、临床、预防、口腔、护理等医学类专业使用

# 医学遗传学

(第二版)

马用信 税青林 主编

科学出版社  
北京

## 内 容 简 介

本书系统介绍了医学遗传学的基础理论、基本技术及其在临床医学中的应用。全书分 20 章,各部分内容和编排体系均在第一版基础上做了不同程度的修改和调整,加强了基础研究进展与临床应用的联系和结合,力求反映医学遗传学近年来研究的新进展、新成果,同时加强基础与临床的联系和结合,以适应目前医学遗传学教学的需要。

本书可供医学院校各专业本科、研究生及其他各层次教学使用,也可供临床医生及科研人员等参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学 / 马用信, 税青林主编. —2 版. —北京: 科学出版社, 2017.6  
普通高等教育“十三五”规划教材 全国普通高等教育基础医学类系列教材  
ISBN 978-7-03-053105-6

I. ①医… II. ①马… ②税… III. ①医学遗传学—高等学校—教材 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 122648 号

责任编辑: 潘志坚 闵 捷  
责任印制: 谭宏宇/封面设计: 殷 靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号  
邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版  
上海叶大印务发展有限公司印刷  
科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2013 年 8 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16  
2017 年 6 月第 二 版 印张: 16  
2017 年 6 月第五次印刷 字数: 494 000

定价: 52.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 专家指导委员会

主任委员

侯一平

副主任委员

王应雄 孙 俊 程晓斌 胡华强

委 员

(以姓氏笔画为序)

王应雄(重庆医科大学)

王建伟(重庆医科大学)

王聚乐(西藏大学)

龙汉安(西南医科大学)

阮永华(昆明医科大学)

孙 俊(昆明医科大学)

杨 林(成都大学)

杨 明(贵州医科大学)

李 华(四川大学华西基础医学与法医学院)

张 波(川北医学院)

张宗诚(成都医学院)

欧刚卫(遵义医学院)

胡华强(中国科技出版传媒股份有限公司)

柯享宁(宁夏医科大学)

钟近洁(新疆医科大学)

侯一平(四川大学华西基础医学与法医学院)

高永翔(成都中医药大学)

郭宪国(大理大学)

淤泽溥(云南中医学院)

程晓斌(第三军医大学)

# 《医学遗传学》(第二版)

## 编辑委员会

主 编  
马用信 税青林

副主编  
潘克俭 白 云 何俊琳 阿周存

---

编 委  
(以姓氏笔画为序)

|             |              |
|-------------|--------------|
| 马用信(四川大学)   | 张 政(重庆医科大学)  |
| 白 云(第三军医大学) | 阿周存(大理大学)    |
| 刘运强(四川大学)   | 罗 兰(昆明医科大学)  |
| 李 亚(成都医学院)  | 陶宏凯(成都中医药大学) |
| 李学英(遵义医学院)  | 税青林(西南医科大学)  |
| 杨 元(四川大学)   | 曾永秋(西南医科大学)  |
| 杨 芳(昆明医科大学) | 曾 梅(川北医学院)   |
| 杨 明(贵州医科大学) | 蔡晓明(川北医学院)   |
| 何俊琳(重庆医科大学) | 潘克俭(成都医学院)   |
| 张 坤(成都医学院)  |              |

学术秘书  
刘运强 卢亦路

# 第二版前言

《医学遗传学》自 2013 年作为科学出版社普通高等教育“十二五”规划教材出版后,受到各用书院校师生的欢迎,同时也收到了许多师生提出的意见和建议。这些,使我们备受鼓舞的同时,也感受到教材修订的紧迫性。另外,近年来医学遗传学学科发展迅速,作为一本好的教材和参考书,理应对学科发展作出较为全面的综合性反映。鉴于此,我们启动了第二版教材的编写工作。

《医学遗传学》(第二版)保持了第一版的基本框架,在遵从教材的“三基”和“五性”的同时,系统展现了医学遗传学的新发展、新成果,力求使本教材内容让教师好用,学生易读。在第二版教材编写的过程中,我们认真总结了第一版教材中存在的问题,对各章节内容和编排体系等方面做了不同程度的修改和调整,部分图表制作也作了相应的更新。例如,我们在绪论部分增加了“精准医学”的相关内容,体现医学遗传学在临床应用方面的重要任务和意义。同时,根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)新发布的遗传变异的分类指南,我们增加了基因变异辨析的相关内容。另外,我们还对“表观遗传学”“免疫遗传学”“药物遗传学”“遗传病诊断”“遗传病治疗”五章内容也都做了一定程度的修改,使表述更严谨、文理更通顺。

本教材可供不同学时、不同教学要求的本科生及研究生教学选择使用,亦可供医学遗传相关学科临床参考。

参与本教材编写的四川大学、西南医科大学等 11 个高等医学院校的教授、专家都长期从事医学遗传学的医、教、研的一线工作,学术造诣深厚、教学经验丰富。同时,第二版教材编写是在第一版基础上进行的,在此,谨向所有参加第一版编写工作的各位专家表达我们崇高的敬意和衷心的感谢,感谢他们对医学遗传学教材建设的支持。

医学遗传学是一个不断发展的学科,由于编者学识和水平的限制,本教材难免有不足之处,希望使用本教材的师生们一如既往地提出宝贵的意见和建议,使它能不断完善,以更好地推动医学遗传学的教学和学科发展。

主 编

2017 年 4 月

# 目 录

## 第二版前言

## 绪 论 001

|                    |     |                 |     |
|--------------------|-----|-----------------|-----|
| 第一节 医学遗传学的研究内容     | 001 | 一、遗传病的概念        | 005 |
| 第二节 医学遗传学的发展简史     | 002 | 二、遗传病的分类        | 005 |
| 一、早期对遗传现象的认识       | 002 | 三、遗传病的特征        | 005 |
| 二、医学遗传学的发展         | 003 | 四、识别疾病遗传因素的方法   | 006 |
| 三、我国医学遗传学的发展       | 004 | 五、遗传病的研究策略      | 006 |
| 第三节 医学遗传学在现代医学中的地位 | 004 | 第五节 医学遗传学的任务和展望 | 007 |
| 第四节 遗传病概述          | 005 |                 |     |

## 第一章 人类基因与基因组 010

|                |     |                      |     |
|----------------|-----|----------------------|-----|
| 第一节 人类基因组的组成   | 010 | 第三节 人类基因组 DNA 多态性    | 015 |
| 一、单拷贝序列        | 010 | 一、人类基因组 DNA 多态性的类型   | 015 |
| 二、重复序列         | 011 | 二、人类基因组 DNA 多态性的医学意义 | 016 |
| 三、多基因家族与假基因    | 012 | 第四节 人类基因组计划          | 017 |
| 第二节 人类基因的结构与功能 | 012 | 一、人类基因组计划的研究内容       | 017 |
| 一、基因的结构        | 012 | 二、功能基因组学             | 018 |
| 二、基因的功能        | 013 | 三、人类基因组计划与医学         | 018 |
| 三、基因表达的调控      | 015 |                      |     |

## 第二章 基因突变 020

|             |     |                    |     |
|-------------|-----|--------------------|-----|
| 第一节 基因突变的类型 | 020 | 四、动态突变             | 022 |
| 一、碱基置换      | 020 | 第二节 基因突变的诱发因素及作用机制 | 023 |
| 二、移码突变和整码突变 | 021 | 一、物理因素             | 023 |
| 三、片段突变      | 022 | 二、化学因素             | 023 |

|                   |     |               |     |
|-------------------|-----|---------------|-----|
| 三、生物因素            | 025 | 第四节 DNA 损伤的修复 | 026 |
| 第三节 基因突变的特性及生物学效应 | 025 | 一、直接修复        | 026 |
| 一、基因突变的一般特性       | 025 | 二、切除修复        | 026 |
| 二、基因突变的生物学效应      | 026 | 三、重组修复        | 027 |

### 第三章 人类染色体 030

|                 |     |                |     |
|-----------------|-----|----------------|-----|
| 第一节 染色质         | 030 | 三、性染色体与性别决定    | 035 |
| 一、染色质的组成和结构     | 030 | 第三节 人类染色体核型    | 036 |
| 二、染色质的类型        | 030 | 一、人类染色体非显带核型   | 036 |
| 三、性染色质          | 031 | 二、人类染色体 G 显带核型 | 037 |
| 第二节 染色体         | 032 | 三、人类染色体带型的命名   | 038 |
| 一、人类染色体的研究方法    | 032 | 四、人类染色体多态性     | 040 |
| 二、人类染色体的数目与形态结构 | 034 |                |     |

### 第四章 染色体畸变与染色体病 042

|              |     |              |     |
|--------------|-----|--------------|-----|
| 第一节 染色体畸变    | 042 | 一、常染色体病      | 049 |
| 一、染色体畸变的诱因   | 042 | 二、性染色体病      | 053 |
| 二、染色体畸变的类型   | 042 | 第三节 染色体异常携带者 | 055 |
| 三、染色体畸变的遗传效应 | 048 | 一、倒位携带者      | 055 |
| 第二节 染色体病     | 049 | 二、易位携带者      | 056 |

### 第五章 单基因遗传病 058

|                 |     |                   |     |
|-----------------|-----|-------------------|-----|
| 第一节 系谱与系谱分析     | 058 | 四、基因组印记           | 066 |
| 第二节 单基因病的遗传方式   | 058 | 五、延迟显性            | 067 |
| 一、常染色体显性遗传      | 058 | 六、遗传早现            | 067 |
| 二、常染色体隐性遗传      | 060 | 七、限性遗传            | 067 |
| 三、X 连锁显性遗传      | 062 | 八、从性遗传            | 067 |
| 四、X 连锁隐性遗传      | 063 | 九、X 染色体失活         | 067 |
| 五、Y 连锁遗传        | 064 | 第四节 OMIM 使用简介     | 068 |
| 第三节 影响单基因病分析的因素 | 065 | 一、OMIM 概述         | 068 |
| 一、不规则显性         | 065 | 二、OMIM 的检索途径与检索方法 | 068 |
| 二、遗传异质性         | 066 | 三、OMIM 条目         | 069 |
| 三、基因多效性         | 066 |                   |     |

### 第六章 多基因遗传病 071

|              |     |               |     |
|--------------|-----|---------------|-----|
| 第一节 多基因遗传的特点 | 071 | 第二节 多基因遗传病的特征 | 072 |
| 一、质量性状与数量性状  | 071 | 一、易患性和阈值      | 072 |
| 二、多基因假说      | 071 | 二、遗传率         | 073 |



|                   |     |                     |     |
|-------------------|-----|---------------------|-----|
| 三、多基因遗传病的遗传特点     | 078 | 方法和策略               | 081 |
| 四、多基因遗传病再发风险的估计   | 079 | 二、几种常见多基因遗传病易感基因的研究 | 082 |
| 第三节 多基因遗传病易感基因的研究 | 081 |                     |     |
| 一、多基因遗传病易感基因研究的常用 |     |                     |     |

## 第七章 人类疾病相关基因的识别与鉴定 084

|                          |     |                    |     |
|--------------------------|-----|--------------------|-----|
| 第一节 疾病相关基因识别与鉴定的概述       | 084 | 与鉴定的策略与方法          | 085 |
| 一、确定疾病与基因间的实质联系是关键       | 084 | 二、定位克隆             | 086 |
| 二、疾病相关基因的识别与鉴定是多途径       |     | 第三节 疾病相关基因的功能研究    | 091 |
| 多学科的系统工程                 | 084 | 一、基因比对与功能诠释        | 091 |
| 三、确定候选基因是多种克隆疾病相关基因方法的交汇 | 085 | 二、细胞水平研究基因功能       | 092 |
| 第二节 疾病相关基因识别与鉴定的策略与方法    | 085 | 三、蛋白质分子间的相互作用研究    | 092 |
| 一、不依赖基因定位的疾病相关基因识别       |     | 四、基因修饰动物在基因功能研究的应用 | 092 |

## 第八章 线粒体遗传病 094

|                      |     |                     |     |
|----------------------|-----|---------------------|-----|
| 第一节 线粒体 DNA 的结构及遗传特征 | 094 | 一、mtDNA 突变类型        | 097 |
| 一、线粒体 DNA 的结构        | 094 | 二、常见线粒体遗传病          | 098 |
| 二、线粒体 DNA 的遗传特征      | 095 | 第三节 核 DNA 异常引起的线粒体病 | 103 |
| 第二节 mtDNA 突变与疾病      | 097 |                     |     |

## 第九章 分子病与先天性代谢缺陷病 105

|           |     |                |     |
|-----------|-----|----------------|-----|
| 第一节 分子病   | 105 | 五、膜转运蛋白病       | 110 |
| 一、血红蛋白病   | 105 | 第二节 先天性代谢缺陷病   | 111 |
| 二、血浆蛋白病   | 108 | 一、先天性代谢缺陷的发病机制 | 111 |
| 三、结构蛋白缺陷病 | 109 | 二、常见的先天性代谢缺陷病  | 112 |
| 四、受体病     | 110 |                |     |

## 第十章 群体遗传学 115

|                 |     |                   |     |
|-----------------|-----|-------------------|-----|
| 第一节 群体中的遗传平衡    | 115 | 五、非随机婚配           | 121 |
| 一、基因频率和基因型频率    | 115 | 第三节 近亲婚配及对遗传组成的影响 | 122 |
| 二、遗传平衡定律        | 116 | 一、近婚系数            | 122 |
| 第二节 影响群体遗传平衡的因素 | 118 | 二、近亲婚配对群体遗传组成的影响  | 125 |
| 一、突变            | 118 | 第四节 遗传负荷          | 125 |
| 二、选择            | 118 | 一、遗传负荷的估计         | 125 |
| 三、迁移            | 121 | 二、影响遗传负荷的因素       | 126 |
| 四、遗传漂变          | 121 |                   |     |

## 第十一章 表观遗传学

128

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 第一节 表观遗传的概念及其特点 | 128 |
| 第二节 表观遗传修饰的机制   | 128 |
| 一、DNA 甲基化       | 128 |
| 二、组蛋白修饰         | 131 |
| 三、染色质重塑         | 132 |
| 四、非编码 RNA 的调控   | 133 |
| 第三节 表观遗传现象      | 135 |

|              |     |
|--------------|-----|
| 一、基因组印记      | 135 |
| 二、X 染色体失活    | 136 |
| 第四节 表观遗传与疾病  | 137 |
| 一、表观遗传与肿瘤    | 137 |
| 二、表观遗传与心血管疾病 | 138 |
| 三、表观遗传与代谢综合征 | 138 |

## 第十二章 肿瘤遗传学

140

|                  |     |
|------------------|-----|
| 第一节 肿瘤的遗传现象      | 140 |
| 一、家族性癌与癌家族       | 140 |
| 二、遗传性肿瘤与遗传性肿瘤综合征 | 140 |
| 三、肿瘤发生的种族差异      | 142 |
| 第二节 肿瘤的遗传易感性     | 142 |
| 一、染色体不稳定性综合征与肿瘤  | 143 |
| 二、酶活性差异与肿瘤       | 144 |
| 三、免疫缺陷与肿瘤        | 144 |
| 第三节 染色体异常与肿瘤     | 144 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 一、肿瘤细胞的染色体畸变        | 144 |
| 二、染色体异常在肿瘤发生中的作用    | 146 |
| 第四节 基因突变与肿瘤         | 146 |
| 一、癌基因               | 146 |
| 二、抑癌基因              | 148 |
| 第五节 肿瘤发生的遗传学理论及研究进展 | 149 |
| 一、肿瘤发生的遗传学理论        | 149 |
| 二、肿瘤的遗传研究进展         | 150 |

## 第十三章 免疫遗传学

152

|                  |     |
|------------------|-----|
| 第一节 红细胞抗原遗传与血型系统 | 152 |
| 一、ABO 血型系统       | 153 |
| 二、Rh 血型系统        | 154 |
| 三、孟买血型           | 155 |
| 第二节 MHC 遗传系统     | 155 |
| 一、HLA 复合体的结构     | 156 |
| 二、HLA 遗传特征       | 156 |
| 三、HLA 在医学中的意义    | 158 |
| 第三节 抗体多样性的遗传学基础  | 159 |
| 一、免疫球蛋白的结构和种类    | 159 |

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 二、免疫球蛋白编码基因     | 159 |
| 三、免疫球蛋白胚系基因结构   | 160 |
| 四、免疫球蛋白胚系基因的重排  | 160 |
| 五、免疫球蛋白多样性产生的机制 | 160 |
| 第四节 遗传性免疫缺陷病    | 162 |
| 一、原发性 B 细胞缺陷病   | 162 |
| 二、原发性 T 细胞缺陷病   | 163 |
| 三、联合免疫缺陷病       | 163 |
| 四、吞噬细胞缺陷病       | 164 |
| 五、补体系统缺陷病       | 164 |

## 第十四章 药物遗传学

166

|               |     |
|---------------|-----|
| 第一节 药物反应的遗传基础 | 166 |
| 一、药物反应的遗传方式   | 166 |
| 二、药物代谢动力学变异   | 167 |
| 三、药效动力学变异     | 171 |

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 第二节 环境因子反应的遗传基础 | 174 |
| 一、乙醇中毒          | 174 |
| 二、吸烟与肺癌         | 175 |
| 三、慢性阻塞性肺疾病      | 175 |

|            |     |                 |     |
|------------|-----|-----------------|-----|
| 四、成人低乳糖酶症  | 175 | 一、药物基因组学研究的主要内容 | 176 |
| 第三节 药物基因组学 | 176 | 二、药物基因组学的应用     | 176 |

## 第十五章 行为遗传学 179

|                  |     |               |     |
|------------------|-----|---------------|-----|
| 第一节 人类行为的遗传控制    | 179 | 三、分子遗传学方法     | 184 |
| 一、基因参与获得性行为的形成   | 179 | 第三节 人类一些行为的遗传 | 185 |
| 二、行为的遗传方式        | 180 | 一、智力          | 185 |
| 第二节 行为遗传学的主要研究方法 | 181 | 二、学习和记忆       | 186 |
| 一、动物模型           | 181 | 三、精神功能障碍      | 187 |
| 二、数量遗传学方法        | 182 |               |     |

## 第十六章 出生缺陷 190

|                |     |                  |     |
|----------------|-----|------------------|-----|
| 第一节 出生缺陷的概念及类型 | 190 | 三、出生缺陷的发生        | 196 |
| 一、出生缺陷的概念      | 190 | 第三节 出生缺陷的监测与发生现状 | 197 |
| 二、出生缺陷的类型      | 190 | 一、出生缺陷的监测        | 197 |
| 三、常见的出生缺陷      | 191 | 二、出生缺陷的发生现状      | 198 |
| 第二节 出生缺陷的发生机制  | 193 | 第四节 出生缺陷的预防      | 198 |
| 一、出生缺陷的影响因素    | 193 | 一、出生缺陷的预防策略      | 198 |
| 二、出生缺陷的致畸敏感期   | 195 | 二、出生缺陷的预防措施      | 199 |

## 第十七章 遗传病诊断 201

|              |     |                 |     |
|--------------|-----|-----------------|-----|
| 第一节 遗传病的临床诊断 | 201 | 一、染色体检查         | 205 |
| 一、临症诊断       | 201 | 二、基因组变异检测       | 205 |
| 二、症状前诊断      | 204 | 三、基因变异检测        | 206 |
| 三、产前诊断       | 204 | 第三节 遗传病诊断的现状与展望 | 208 |
| 第二节 临床遗传学检测  | 205 |                 |     |

## 第十八章 遗传病的治疗 210

|          |     |             |     |
|----------|-----|-------------|-----|
| 第一节 手术治疗 | 210 | 第四节 基因治疗    | 212 |
| 一、手术矫正   | 210 | 一、基因治疗的策略   | 212 |
| 二、组织器官移植 | 210 | 二、基因治疗的类型   | 213 |
| 第二节 药物治疗 | 210 | 三、基因治疗的方法   | 213 |
| 一、出生前治疗  | 210 | 四、基因治疗的其他技术 | 214 |
| 二、症状前治疗  | 211 | 五、基因治疗的运用   | 215 |
| 三、现症患者治疗 | 211 | 六、基因治疗存在的问题 | 218 |
| 第三节 饮食治疗 | 211 |             |     |

第十九章

遗传病的预防

220

|     |            |     |          |            |     |
|-----|------------|-----|----------|------------|-----|
| 第一节 | 遗传病的普查     | 220 | 一、新生儿筛查  | 228        |     |
| 第二节 | 遗传咨询       | 220 | 二、携带者筛查  | 228        |     |
| 一、  | 遗传咨询的对象    | 221 | 三、产前筛查   | 229        |     |
| 二、  | 遗传咨询的步骤    | 221 | 第四节 产前诊断 | 230        |     |
| 三、  | 遗传病再发风险的估计 | 223 | 一、       | 产前诊断的对象    | 231 |
| 四、  | 遗传咨询中的伦理问题 | 226 | 二、       | 产前诊断技术及其应用 | 231 |
| 第三节 | 遗传筛查       | 227 |          |            |     |

主要参考文献

236

索引

238

# 绪 论

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相结合的一门交叉学科,是遗传学知识在医学领域中的应用。医学遗传学以人类疾病为研究对象,研究人类疾病的发生发展与遗传因素的关系,通过人类疾病遗传规律和物质基础的认识,为诊断、预防、治疗遗传病和与遗传有关疾病提供科学根据及手段,从而改善人类健康水平。

医学遗传学现今已发展成一门涉及基础医学和临床医学的综合学科,是现代医学发展的重要基础。医学遗传学不仅与细胞生物学、生物化学、微生物及免疫学、病理学、药理学、组织胚胎学、卫生学等基础医学密切相关,而且已经渗入各临床学科之中。

## 第一节 医学遗传学的研究内容

遗传学新概念、新理论和新技术的不断出现和发展,促进了医学遗传学的迅猛发展。医学遗传学的研究内容和涉及范围越来越广泛,目前,主要包括了下列领域。

1. 细胞遗传学(cytogenetics) 主要研究人类染色体的数目和结构畸变类型、发生机制及其与疾病的关系。细胞遗传学又可分为:① 临床细胞遗传学(clinical cytogenetics),侧重研究染色体畸变与临床疾病的关系;② 群体细胞遗传学(population cytogenetics),主要研究染色体畸变和染色体多态在人群中的发生率;③ 微细胞遗传学(microcytogenetics),应用高分辨显带技术探讨染色体的细微变化;④ 分子细胞遗传学(molecular cytogenetics),将分子生物学和细胞生物学技术相结合,从染色体深入到基因水平上揭示疾病的本质,是细胞遗传学最新研究领域。

2. 生化遗传学(biochemical genetics) 主要研究人类遗传物质的理化特性、蛋白质的生物合成及遗传调控、基因突变的机制,以及由于基因突变而产生的分子病和遗传性代谢病。

3. 分子遗传学(molecular genetics) 是生化遗传学的深入和发展。主要从 DNA 分析入手,在分子水平上研究人类遗传物质的结构和功能,探索疾病的基因诊断和基因治疗的途径和方法。

4. 群体遗传学(population genetics) 研究群体中的遗传组成及其演变规律,包括群体中各种基因频率、基因型频率的分布,以及影响群体基因频率的因素。而临床群体遗传学(clinical population genetics)或遗传流行病学(genetic epidemiology)则侧重于通过对人群中遗传病的种类、发病率、致病基因频率、携带者频率、突变率及其影响因素进行研究,为遗传病的群体监控和预防制定措施。

5. 免疫遗传学(immunogenetics) 主要研究抗原、抗体、补体和干扰素等免疫活性物质的遗传控制,以及免疫反应的遗传机制,同时阐明人类有关免疫性疾病的遗传背景。

6. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生和发展的遗传学原理。现已认识到恶性肿瘤的发生是以遗传变异为基础的,恶性细胞以克隆的方式获得增殖优势而形成恶性肿瘤。近年来,癌基因和抗癌基因的研究进一步从分子水平揭示了恶性肿瘤的发生机制,这将为人类有效防治肿瘤奠定基础。

7. 药物遗传学(pharmacogenetics) 主要研究药物代谢的遗传差异和个体对药物不同反应的遗传基础。它对疾病治疗中的合理用药,减少不良反应,达到有效的治疗目的具有极为重要的意义。

8. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 是以体外培养的二倍体细胞为材料,研究 DNA 复制、基因突变、基因调控形成机制等遗传学基本问题。细胞培养、细胞杂交和基因转移等已成为体细胞遗传学的主要研究技术,而且是个体发育、细胞分化、基因定位、单克隆抗体制备、肿瘤发生以及基因治疗等方面的重要研究手段。

9. 发育遗传学(developmental genetics) 主要研究遗传因素对发育过程的控制,阐明基因在发育不同阶段的表达及调控机制。

10. 临床遗传学(clinical genetics) 是遗传学理论和技术在临床的具体运用,主要研究临床各种遗传病的发病机制、临床表现、诊断、预防和治疗等。

11. 表观遗传学(epigenetics) 是研究不涉及 DNA 序列改变的基因表达和调控的可遗传变化,如 DNA 甲基化,组蛋白的修饰,染色质高级结构的重建等。表观遗传学是继人类基因组测序以后人类遗传学的重要研究方向之一,它的研究和应用不仅对阐明基因表达、调控、遗传有重要作用,而且在肿瘤、免疫等许多疾病的发生和防治以及干细胞定向分化研究、基因芯片中亦具有十分重要的意义。

## 第二节 医学遗传学的发展简史

### 一、早期对遗传现象的认识

关于遗传的概念至少可追溯到古希腊希波克拉底(Hippocrates)时代之前,当时人们就已经认识到某些疾病可能在家族中传递。大约 1500 年之前,犹太教法典就有对“易出血者”的某些男性家属免除割礼的规定,表明人们已经认识到了血友病具有一定的遗传规律。18 世纪,Maupertuis 研究了多指(趾)及皮肤和毛发缺乏色素者(白化症)的家系,指出这两种症状有各自不同的遗传方式。

1866 年,奥地利人孟德尔(Mendel)通过豌豆杂交实验首先提出遗传性状由成对的遗传因子决定。在生殖细胞形成时,成对的遗传因子彼此分离,分别进入两个生殖细胞;而在同一个生殖细胞中,不同对的遗传因子可以自由组合。孟德尔的遗传因子学说在当时并未引起人们的注意,直到 1900 年荷兰人 Hugo de Vries、德国人 Carl Correns 和奥地利人 Eric Von Tschermak 分别在不同的植物中证实了孟德尔的发现,重新认识并总结了孟德尔定律。从此遗传学开始形成,也为医学遗传学的形成和发展奠定了基础。

1900 年,Landsteiner 首先报道了人类的 ABO 血型系统。1924 年 Bernstein 在此基础上阐明了 ABO 血型的遗传规律,这被认为是孟德尔定律在医学中的首次应用。

1901 年,Garrod 报道了 4 个家系共 11 人患尿黑酸尿症。他注意到尿黑酸尿症表现出明显的家族性,且 11 位患者中至少有 3 人的父母是表亲,据此猜测尿黑酸尿症是隐性遗传病。Garrod 于 1908 年出版了《先天性代谢缺陷》一书,认为人体内某一代谢环节出现先天性差错可导致遗传病。

1903 年,Sutton 和 Boveri 分别注意到孟德尔遗传因子的行为跟生殖细胞形成和受精过程中染色体的行为完全平行,提出遗传因子就在染色体上。1909 年 Johanssen 将遗传因子改称为基因(gene),并首次提出了基因型(genotype)和表现型(phenotype)的概念。

1908 年,Hardy 和 Weinberg 研究人类群体中基因频率的变化,共同提出了 Hardy-Weinberg 定律即遗传平衡定律。该定律指出,在一个随机婚配的大群体中,在没有突变、没有选择也没有迁移的条件下,基因频率和基因型频率世代保持不变。并指出,如果是一个遗传不平衡的群体,只要经过一代的随机婚配,就可达到遗传平衡。Hardy-Weinberg 定律是群体遗传学的基本理论。同年,Nilsson-Ehle 对数量性状的遗传进行研究,提出了多基因遗传理论,用多对基因积累效应和环境因素的共同作用来阐明多基因遗传的发生机制。

1910 年,摩尔根(Morgan)和他的学生开始研究果蝇性状的遗传方式,发现果蝇的性状分为 4 个遗传连锁群,这与其染色体对数相吻合。摩尔根认为,染色体是遗传的传递单位,位于一条染色体上的连锁基因也伴随染色体一起传递给子代。但在生殖细胞形成中,同源染色体之间可发生部分交换,使连锁基因发生重



组。这就是摩尔根的连锁与交换定律(law of linkage and crossing-over),染色体遗传学由此产生。

## 二、医学遗传学的发展

医学遗传学的发展离不开染色体技术的发展。1923年,Painter采用睾丸组织制备了人类染色体标本并进行了观察,认为人的染色体是48条。这个错误结论一直被沿用到20世纪50年代中期。1952年,美籍华人徐道觉等建立了低渗法制片技术,通过对分裂细胞进行低渗处理,使细胞膨胀、染色体分散,便于观察。染色体研究方法因此得到重大改进。1956年,另一位美籍华人蒋有兴(Tjio)和Levan使用秋水仙素处理分裂中的细胞,阻止细胞进入分裂后期,使中期分裂象的数目增多。他们采用人胚胎肺组织为研究材料,首次正确地鉴定人类体细胞的染色体数目是46条,纠正了48条的错误结论。1960年,Nowell等应用植物血球凝集素(PHA),促使体外培养的人淋巴细胞进入分裂期。同年,Moorhead等综合运用各项新技术,建立了人体外周血体外培养和染色体制片等一系列简便可靠的实验技术。由于染色体分析技术迅速应用于临床,一批学者相继发现了人类的某些疾病与染色体异常有关。

1959年,Lejeune发现先天愚型患者的体细胞中有47条染色体,比正常人多出一条第21号染色体;Jacob等发现先天性睾丸发育不全患者的性染色体组成是XXY;Ford发现性腺发育不全症患者的性染色体组成是XO。这些发现首次确认了染色体病的存在。1960年美国费城地区一个研究小组在慢性粒细胞性白血病患者细胞中发现了特定的染色体结构畸变,将其命名为费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph chromosome)。这种恶性肿瘤细胞的标记染色体(marker chromosome)的发现,推动了染色体异常与肿瘤关系的研究。同年在丹佛召开了第一届国际染色体研究会议,制定了染色体的丹佛体制,这不仅对染色体的研究发展起了重要作用,而且开辟了染色体病的研究领域。

1969年,Caspersson用荧光染料喹吖因处理细胞,使每对染色体上沿纵轴显现出不同荧光强度的带纹,称为Q显带,开辟了染色体显带的研究。以后相继出现了C显带和G显带技术,提高了人们对染色体分析的精确性。1975年,Yunis应用同步培养法,使细胞分裂的晚前期和早中期的染色体上显示出高分辨带。这种高分辨显带技术,使染色体上被观察到的带纹由320条提高到1000条以上,对染色体的分析达到了亚带的水平,这既有助于发现染色体结构的细微改变,也有助于深入研究染色体疾病。

与此同时,医学遗传学的迅速发展也与生物化学实验技术发展紧密相连。20世纪50年代以来,生化实验技术和分析方法的发展,提高了对先天性代谢病的研究和临床诊断水平。例如借助电泳技术检出异常血红蛋白分子;通过层析法检出尿液中的异常代谢产物等。1949年,Pauling在研究镰状细胞贫血症患者的血红蛋白分子后提出了分子病(molecular disease)的概念。1956年,Ingram证实了镰状细胞贫血症患者的血红蛋白(HbS)与正常人的血红蛋白(HbA)相比只有一个氨基酸的差异,即HbS分子中 $\beta$ 链的第6位氨基酸是缬氨酸而不是谷氨酸。此外,由葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏所引起的溶血性贫血的阐明,以及用饮食控制疗法治疗苯丙酮尿症(PKU)的开展,使遗传性代谢病的防治达到了新的水平。

20世纪70年代以来,由于分子生物学的迅速兴起,医学遗传学的发展进入了一个新的阶段,对遗传病进行分子水平的研究分析已成为医学遗传学新近发展的主要方向。新兴的分子生物学技术,如DNA序列分析、限制性内切酶的应用、重组DNA技术、核酸分子杂交技术、DNA聚合酶链反应(PCR)等,在人类遗传病的基因诊断和基因治疗等方面的研究中都已取得了一些重要的成果。1976年,简悦威等利用胎儿羊水细胞DNA实现了对 $\alpha$ -地中海贫血的产前诊断,后又于1978年实现镰状细胞贫血症的产前诊断。近年来,包括苯丙酮尿症、血友病等在内的多种遗传病都已能在DNA水平上作出诊断。

20世纪70年代中期通过DNA标记连锁分析等医学遗传学手段,能够在不知道某种遗传病蛋白质异常的情况下,直接寻找致病的DNA变异,进而揭示这种变异所导致的蛋白质异常,如杜氏肌营养不良(DMD)的致病基因即是通过这一方法定位得到。

70年代以来发展的肿瘤遗传学阐明了癌基因和肿瘤抑制基因的突变是肿瘤发生的分子基础,从而确定肿瘤是一种体细胞遗传病。而发生在体细胞的遗传物质改变也可能是自身免疫性疾病和衰老过程的分子基础。对体细胞遗传病和表观遗传病的认识,扩大了医学遗传学的研究领域和涉及范围。遗传因素不仅是一些基因的直接致病原因,也可与环境因素一起在疾病的发生、发展和转归过程中起关键作用。

随着分子遗传学的进一步发展,20世纪90年代初,基因治疗进入了临床试验阶段。所谓基因治疗就是将某个正常基因导入患者体内细胞中使之表达,对患者缺乏的或异常的某种蛋白质提供其正常的表达产物,从而起到治疗作用。虽然基因治疗技术目前尚未成熟,但在一些临床试验中已得到令人鼓舞的治疗效果。

### 三、我国医学遗传学的发展

我国医学遗传学的研究始于20世纪60年代。1962年,项维、吴旻等首次报道了中国人染色体组型。1963年,报道了血红蛋白病和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症的一些研究成果。1978年,我国成立了中国遗传学会;1979年成立了人类和医学遗传学专业委员会;1980年,出版了我国第一本医学遗传学论著《医学遗传学纲要》(李璞主编);1983年,出版了专著《医学遗传学》(杜传书、刘祖洞主编)。1986年,中国医学遗传学会成立,标志着我国医学遗传学研究发展到了一个新的阶段。随着高分辨染色体显带、荧光原位杂交(FISH)和比较基因组杂交(CGH)等技术的引进、普及和推广,我国的医学遗传学进入分子细胞遗传时代,对于分子病、遗传代谢病、血友病等遗传性疾病,具备了在基因水平上进行诊断研究的能力。

进入21世纪以来,我国在基因组领域的研究取得了重要进展,不但分离克隆了许多疾病相关新基因,还参与人类基因组有关的国际合作项目,承担并完成了人类基因组1%的测序、国际人类基因组单体型图计划(The International HapMap Project)10%的构建;并先后启动了人类肝脏蛋白组计划(2003年)和肿瘤基因组计划(2006年)。这些成果表明我国在人类遗传学和医学遗传学领域已跻身于研究大国的行列。

随着以高密度基因芯片和高通量测序为核心的基因组学技术迅速发展,特别是2005年以来新一代测序技术的问世,这种以大规模数据为导向的研究模式,极大地提高了疾病研究的效率,对于阐明疾病的病因、解析疾病发生的分子机制、寻找疾病特异的生物标志和药物靶点进而提升疾病的预防、诊断和治疗水平具有重要意义。我国在这一领域的研究虽起步较晚,但也取得了多项重要的成果。国内运用基因芯片和全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)等技术,对精神类、代谢类和自身免疫性疾病进行了遗传易感性的研究,达到了与国际同步的水平,当前,我国医学遗传学的发展已出现了突飞猛进的新局面。

## 第三节 医学遗传学在现代医学中的地位

医学遗传学作为现代医学教育中的一门重要课程,它与细胞生物学、分子生物学、神经生物学、免疫生物学被誉为现代医学的五大支柱课程。该课程在国内外引起重视的原因有以下几个方面:

第一,遗传病对人类健康威胁日益严重。随着现代医学的发展,一些威胁人类健康的传染病已得到控制而逐渐下降,而遗传病的相对发病率则显著上升。据《中国出生缺陷防治报告(2012)》提供的数据显示,我国2011年围产期出生缺陷总发生率为1.53%,其中以先天性心脏病、多指(趾)、唇腭裂、神经管缺陷、先天性脑积水等最为常见。出生缺陷在全国婴儿死因中的构成比顺位由2000年的第4位(12.5%)上升至2011年的第2位(19.1%)。而这些出生缺陷绝大多数与遗传因素有关。

第二,严重危害人类健康的某些常见病与遗传因素有关。随着研究的不断深入,现已证明一些严重危害人类健康的常见疾病,如冠心病、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、恶性肿瘤等,与遗传因素有关。这类疾病发病机制的进一步阐明,将有助于人们从遗传和环境两个方面制定防治措施。

第三,优生优育是关系人口素质提高的大事。应用遗传学原理、方法和技术进行预防、诊断和治疗遗传病,从而达到改善和增强人类子孙遗传素质的目的,也是医学遗传学的一项极其重要的艰巨任务。

在我国,由于历史原因,不少医务工作者缺乏医学遗传学的理论和知识,因此在对疾病的认识和开展临床服务过程中,包括遗传咨询、进行产前诊断、预防遗传病患儿出生、推广优生优育措施时,十分渴求医学遗传学知识与技术的指导和帮助。不难看出,在大力普及遗传学知识的同时,在高等医学院校加强医学遗传学的教学,已成为培养新一代医务工作者的重要任务。



## 第四节 遗传病概述

### 一、遗传病的概念

遗传病(genetic disorder)是指因遗传物质结构和功能异常而导致的疾病,这种异常既可能发生在生殖细胞,也可以发生在体细胞。

随着现代医学的发展,特别是对表观遗传等的认识,遗传病的范围有所扩大。遗传因素不仅是一些疾病的病因,也可与环境因素一起在疾病的发生、发展和转归过程中起关键作用。综合来看,任何疾病的发生都是遗传因素与环境因素共同作用的结果,但在不同的疾病中它们所起的作用不尽相同,可归纳为:

(1) 完全由遗传因素决定发病,几乎看不出环境因素的作用。例如一些染色体病和单基因病。

(2) 基本上由遗传因素决定,但需要环境中一定诱因的作用。例如单基因遗传病中的苯丙酮尿症,摄入含苯丙氨酸量多的食物可诱发本病;蚕豆病除有遗传基础外,食用蚕豆会诱发溶血性贫血。

(3) 遗传因素和环境因素共同决定发病。在这类疾病中,不同的疾病遗传因素所占的比重不同,例如唇裂、腭裂、先天性幽门狭窄等的遗传度为 70%~80%,说明遗传因素对这些疾病的发生较为重要,但环境因素也起了一定作用。另一些疾病如先天性心脏病、十二指肠溃疡和某些糖尿病的遗传度为 30%~40%,说明环境因素的作用比较重要,但也具备发病的遗传基础。还有些疾病如脊柱裂、无脑儿、高血压、冠心病等,遗传度为 50%~60%,遗传因素和环境因素对发病具有几乎等同的作用。此外,感染性疾病虽然环境因素起主要作用,但不同个体之间也存在着易感性的差异,而这种差异也是受遗传因素影响的。

(4) 发病完全取决于环境因素,与遗传基本无关。例如外伤等。

### 二、遗传病的分类

通常可将人类遗传病分为下列五大类。

1. 染色体病 人类正常体细胞具有二倍体数 46 条染色体。如果在生殖细胞发生或受精卵早期发育过程中染色体发生了差错,就会产生染色体数目或结构异常,表现为各种先天发育异常,例如 Down 综合征即由于第 21 号染色体多了一条,成为 21-三体。

2. 单基因病 单基因病(single-gene disorders)主要由单个基因异常引起的疾病。由于在一对同源染色体上,可能其中一条带有突变基因,也可能两条染色体对应位点都带有突变基因,突变基因的性质也有不同,单基因病通常呈现特征性的家系模式。单基因病通常发病率较低,最高也仅为 2%左右,但由于发现的病种越来越多,总体而言危害性很大。

3. 多基因病 多基因病(polygenic disorders)是多个基因和环境因素相互作用而形成的复杂疾病,包括一些先天性发育异常及若干人类常见病,如高血压、糖尿病、哮喘、癫痫、精神分裂等。

4. 线粒体遗传病 线粒体 DNA 编码部分呼吸链蛋白及 rRNA 和 tRNA。这些线粒体基因突变可导致线粒体遗传病(mitochondrial genetic disorders),随同线粒体传递,呈细胞质遗传。

5. 体细胞遗传病 已知肿瘤起源于遗传物质的突变,体细胞癌肿病灶具有克隆性,其形成必以体细胞遗传物质突变为直接原因,故肿瘤属于体细胞遗传病(somatic cell genetic disorders)。有些先天畸形也属于此类遗传病。

### 三、遗传病的特征

遗传病通常具有下列特征。

1. 遗传性 遗传病具有由亲代向子代垂直传递的特征。但需要说明的是,由亲代传递给子代的并非现成的疾病,而是某种疾病的遗传基础。