

全国高等学校教材
供临床医学及相关专业用

临床遗传学

主 编 傅松滨

 人民卫生出版社

全国高等学校教材
供临床医学及相关专业用

临床遗传学

主 编 傅松滨

主 审 贺 林

编 者 (以姓氏笔画为序)

于景翠(哈尔滨医科大学)

马 端(复旦大学)

马用信(四川大学)

王 磊(复旦大学)

王红艳(复旦大学)

邬玲仟(中南大学)

李 光(天津医科大学)

杨保胜(新乡医学院)

吴 丹(北京大学)

何永蜀(昆明医科大学)

张 学(中国医学科学院)

张春玉(哈尔滨医科大学)

赵彦艳(中国医科大学)

袁慧军(陆军军医大学)

龚瑶琴(山东大学)

彭鲁英(同济大学)

蒋玮莹(中山大学)

韩 骅(空军军医大学)

傅松滨(哈尔滨医科大学)

樊 红(东南大学)

编写秘书 高 巍(哈尔滨医科大学)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床遗传学/傅松滨主编.—北京:人民卫生出版社,2017

ISBN 978-7-117-25400-7

I. ①临… II. ①傅… III. ①医学遗传学 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 259711 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

临床遗传学

主 编:傅松滨

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:天津安泰印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 印张:25

字 数:704 千字

版 次:2018 年 1 月第 1 版 2018 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-25400-7/R·25401

定 价:69.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前 言



随着社会发展和科技进步,我国人类疾病谱发生了结构性改变,出生缺陷和遗传性疾病的发生比例逐年增高。目前,我国出生缺陷的发生率为4%~6%,每年有80万~100万缺陷患儿出生,现有的1300万残疾人中70%是由出生缺陷所致,其病因多与遗传因素相关。此外,目前我国高发疾病如心脑血管疾病、糖尿病、神经精神类疾病、慢性呼吸系统疾病和恶性肿瘤亦属于多基因遗传疾病,其遗传病因日渐明确。据统计,我国患病人群中有1/5~1/4所患疾病属于遗传性疾病。因此,人们对于遗传咨询、遗传诊断和产前诊断及临床遗传服务的需求与日俱增。

随着基因组医学的迅猛发展以及我们对遗传性疾病认识的不断深化,精准医学与个性化治疗在临床上已逐渐成为现实。目前,遗传医学面临的挑战是发现并明确人类基因组中20 000~25 000个基因的功能,在基因和基因组水平上认识疾病,并应用于疾病的预测、预防和个性化治疗,广泛服务于医疗实践。这就是21世纪临床遗传学关注的焦点——人类基因组DNA变异及其在疾病中的作用。

为推动我国高等医学院校创建临床遗传学专业,在各级医院建立规范的临床遗传学科,强化临床遗传学学位与课程体系设置及临床遗传学专业研究生培养,并通过规范的人才培养和职业培训,着重培养一批优秀的临床遗传学专业医师、遗传咨询医师和遗传诊断技师,全面开展遗传病的基因诊断、产前诊断、遗传咨询和个性化治疗,特组织全国高等医学院校临床遗传学专家和临床一线遗传咨询专家编写本书。

感谢各位编者在繁重的教学、科研工作中抽出宝贵时间参加本书的编写,并在编写过程中展现出严谨的学风和科学的态度;感谢哈尔滨医科大学医学遗传学研究室的鼎力支持;感谢编写秘书高巍讲师的辛勤付出。

由于医学遗传学暨临床遗传学发展迅速,本书在编写过程中难免有疏漏或不当之处,真诚期待广大读者提出宝贵的意见和建议,以便再版时修订完善。

傅松滨

2017年10月于哈尔滨

目 录



第一章 绪论	1
第一节 遗传性疾病概述	1
第二节 遗传性疾病对我国人群的危害	3
第三节 遗传学与临床遗传学发展简史	4
第二章 遗传与遗传病的基础	8
第一节 孟德尔遗传	8
第二节 非孟德尔遗传	13
第三节 遗传病的分子基础	17
第三章 染色体病综合征	23
第一节 唐氏综合征	23
第二节 Edwards 综合征	26
第三节 Patau 综合征	27
第四节 Turner 综合征	29
第五节 Klinefelter 综合征	31
第六节 XXX 综合征	33
第七节 猫叫综合征	34
第八节 Wolf-Hirschhorn 综合征	36
第九节 Pallister-Killian 综合征	38
第十节 22q11 微缺失综合征	40
第十一节 Williams 综合征	42
第十二节 1p36 缺失综合征	44
第四章 遗传性代谢病	47
第一节 苯丙酮尿症	47
第二节 白化病	49
第三节 半乳糖血症	52
第四节 糖原贮积症	54
第五节 Gaucher 病	56
第六节 Lesch-Nyhan 综合征	59
第七节 甲基丙二酸血症	61
第五章 骨骼肌肉系统遗传性疾病	64
第一节 Marfan 综合征	64
第二节 软骨发育不全	66

第三节	成骨不全	68
第四节	颅骨锁骨发育不良	70
第五节	抗维生素 D 佝偻病	72
第六节	颅缝早闭综合征	74
第七节	肢端畸形	75
第八节	肌营养不良	81
第九节	肌萎缩性侧索硬化症	87
第十节	线粒体肌病与脑肌病	89
第六章	心血管系统遗传性疾病	92
第一节	心力衰竭	92
第二节	冠状动脉粥样硬化性心脏病	93
第三节	心肌疾病	97
第四节	先天性心脏病	100
第五节	心源性猝死	102
第七章	血液系统遗传性疾病	106
第一节	血友病	106
第二节	凝血因子 XI 缺陷症	109
第三节	血管性血友病	110
第四节	地中海贫血	112
第五节	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	116
第六节	镰状细胞贫血	118
第七节	遗传性球形红细胞增多症	119
第八节	遗传性红细胞生成性卟啉症	121
第九节	先天性纯红细胞再生障碍性贫血	122
第十节	先天性红细胞生成异常性贫血	124
第十一节	遗传性血色病	125
第十二节	遗传性出血性毛细血管扩张症	128
第十三节	巨大血小板综合征	129
第十四节	血小板无力症	130
第十五节	易栓症	132
第八章	免疫系统遗传性疾病	135
第一节	X 连锁无丙种球蛋白血症	135
第二节	严重联合免疫缺陷症	137
第三节	腺苷脱氨酶缺乏症	139
第四节	嘌呤核苷磷酸化酶缺乏症	141
第五节	系统性红斑狼疮	142
第六节	遗传性血管性水肿	144
第七节	Wiskott-Aldrich 综合征	145
第八节	慢性肉芽肿病	146
第九节	白塞综合征	148

第十节 家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症	149
第九章 呼吸系统遗传性疾病	152
第一节 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	152
第二节 支气管哮喘	154
第三节 囊性纤维化	158
第四节 原发性纤毛运动障碍	160
第五节 特发性致纤维化肺泡炎	163
第六节 肺泡微石症	165
第七节 家族性自发性气胸	166
第十章 消化系统遗传性疾病	169
第一节 消化性溃疡	169
第二节 先天性幽门狭窄	171
第三节 先天性巨结肠	173
第四节 幼年性息肉综合征	177
第五节 家族性腺瘤性息肉综合征	179
第十一章 泌尿生殖系统遗传性疾病	183
第一节 多囊肾	183
第二节 Alport 综合征	185
第三节 Fabry 病	187
第四节 Liddle 综合征	189
第五节 Bartter 综合征	190
第六节 卵巢早衰	192
第七节 Noonan 综合征	195
第八节 雄激素不敏感综合征	198
第九节 Y 连锁生精障碍	201
第十节 性逆转综合征	204
第十一节 21-羟化酶缺乏症	207
第十二章 内分泌系统遗传性疾病	210
第一节 糖尿病	210
第二节 先天性甲状腺功能减退症	213
第三节 垂体性侏儒症	214
第四节 先天性肾上腺皮质增生症	216
第五节 尿崩症	218
第六节 多发性内分泌腺瘤综合征	221
第十三章 神经精神系统遗传性疾病	224
第一节 亨廷顿舞蹈病	224
第二节 遗传性共济失调	226
第三节 遗传性痉挛性截瘫	228
第四节 腓骨肌萎缩症	230

第五节	帕金森病	232
第六节	自闭症谱系障碍	234
第七节	精神分裂症	235
第十四章	颜面及五官遗传性疾病	238
第一节	遗传性耳聋	238
第二节	听觉神经通路疾病	249
第三节	耳硬化症	252
第十五章	皮肤遗传性疾病	255
第一节	鱼鳞病	255
第二节	大疱性皮肤病	257
第三节	先天性外胚层发育不良	261
第四节	先天性皮肤异色病	263
第五节	银屑病	264
第六节	癌前基因突变引起的皮肤病	265
第七节	其他常见皮肤病	269
第十六章	表观遗传病	272
第一节	DNMT1 变异与疾病	272
第二节	DNMT3 变异与疾病	274
第三节	Rett 综合征	276
第四节	基因组印记异常疾病	278
第五节	组蛋白修饰异常与疾病	286
第六节	非编码 RNA 与疾病	289
第十七章	遗传性家族性肿瘤综合征	292
第一节	家族性视网膜母细胞瘤	292
第二节	家族性腺瘤性息肉综合征	295
第三节	遗传性非息肉性结直肠癌	295
第四节	Wilms 瘤	297
第五节	家族性乳腺癌	298
第六节	Bloom 综合征	301
第七节	Fanconi 贫血	303
第八节	毛细血管扩张性共济失调症	305
第九节	着色性干皮病	307
第十八章	遗传病的诊断	311
第一节	临床诊断	311
第二节	细胞遗传学检查	313
第三节	生物化学检查	316
第四节	基因诊断	319
第十九章	遗传病的治疗	326
第一节	手术治疗	326

第二节	饮食和药物治疗	326
第三节	基因治疗	329
第二十章	遗传病的预防	336
第一节	遗传咨询	336
第二节	产前诊断	343
第三节	新生儿筛查	347
第四节	携带者筛查	348
第五节	遗传登记	349
第二十一章	遗传对药物不良反应的影响	351
第一节	药物不良反应及其机制	351
第二节	单基因变异造成的药物不良反应	354
第三节	多基因变异造成药物不良反应和药物基因组学	358
第二十二章	临床遗传学的伦理学问题	364
第一节	临床遗传服务中的医学伦理学原则	364
第二节	遗传咨询中的伦理学问题	365
第三节	产前诊断与胚胎植入前遗传学诊断的伦理学问题	367
第四节	新生儿筛查的伦理学问题	369
第五节	携带者/症状前/易感性诊断的伦理学问题	370
第六节	精准医学中的伦理学问题	371
参考文献和推荐阅读		374
中英文名词对照索引		375

绪 论

自 20 世纪初,英国内科医生 Garrod 研究尿黑酸尿症、白化病、戊糖尿症和胱氨酸尿症并据此提出了先天性代谢缺陷这一术语后,遗传学和临床医学就紧密地联系在了一起。作为医学遗传学的一门分支,临床遗传学(clinical genetics)是研究临床各种遗传病的发病机制、诊断(含产前诊断)、预防、治疗、预后,为具有或可能具有某种遗传性疾病的个体或家庭提供遗传咨询服务的学科。

第一节 遗传性疾病概述

遗传性疾病简称遗传病(genetic disease),是由于遗传物质改变所引起的疾病。遗传病的发生需要有一定的遗传基础,并通过这种遗传基础,按一定的方式传于后代发育形成疾病。

一、遗传性疾病的分类

根据遗传物质改变的不同,一般将遗传性疾病分为以下 4 种类型:

1. **染色体病** 人类体细胞中有 22 对常染色体和一对性染色体(X、Y 染色体),其中染色体的数目或结构发生改变所导致的疾病称为染色体病(chromosome disease)。人类基因组有 20 000~25 000 个基因,每条染色体上都携带着少则数十、多则上千个基因,因此染色体病往往表现为生长发育迟缓、智力低下和各种组织器官异常等复杂的症状,因此也被称为染色体综合征(chromosome syndrome)。染色体病又可分为常染色体病和性染色体病两类,前者包括唐氏综合征、Edwards 综合征、Patau 综合征、猫叫综合征等,后者包括 Turner 综合征、Klinefelter 综合征、X 三体综合征、XYY 综合征等。

2. **单基因遗传病** 单基因遗传是指受一个基因座上的等位基因控制的性状的遗传,这个基因座上的等位基因称为主基因(major gene)。如果这个基因座上的基因突变所导致的疾病就称为单基因遗传病(monogenic disorder, single gene disorder)。《人类孟德尔遗传》(*Mendelian Inheritance in Man*, MIM)一书及其在线版(OMIM: <http://omim.org>)记录了目前发现的所有基因及由其控制的性状和疾病,并给予每一条目一个六位数的编号,其中首位数字代表基因所处的位置。根据基因所在位置的不同分为 4 种类型:①常染色体遗传,这些遗传病的致病基因定位于 1~22 号常染色体上,根据等位基因的显隐关系又可细分为常染色体显性遗传病(首位数字为 1),如软骨发育不全(MIM 100 800)、Marfan 综合征(MIM 134 797)、Huntington 舞蹈病(MIM 143 100)等,以及常染色体隐性遗传病(首位数字为 2),如眼皮肤白化病 I A 型(MIM 203 100)、苯丙酮尿症(MIM 261 600)、尿黑酸尿症(MIM 203 500)等,标注常染色体遗传的首位数字在 1994 年 5 月 15 日后统一为 6,如镰状细胞贫血(MIM 603 903)、 α -珠蛋白生成障碍性贫血(α -地中海贫血)(MIM 604 131)等;②X 连锁遗传,基因定位于 X 染色体上,根据等位基因的显隐关系又可细分为 X 连锁显性遗传和 X 连锁隐性遗传,首位数字统一为 3,如遗传性肾炎(MIM 301 050)、Duchenne 型肌营养不良(MIM 310 200)、血友病 A(MIM 306 700)等;③Y 连锁遗传,基因定位于 Y 染色

体上,首位数字统一为4,如无精子因子基因(MIM 415 000);④线粒体遗传病,基因定位于 mtDNA 上,首位数字统一为5,如 Leber 遗传性视神经病(MIM 535 000)、氨基糖苷类抗生素性耳聋(MIM 580 000)等。其中前三类属于核遗传,其传递遵循孟德尔定律,也称孟德尔式遗传;第四类则属于细胞质遗传。

3. **多基因遗传病** 人类的很多种遗传性状或遗传性疾病的发生并不是仅由一个基因座上的基因决定的,而是由多个基因座上的基因决定的,这类疾病称为多基因遗传病(polygenic disease),如冠心病、唇腭裂、糖尿病、神经管缺陷、先天性髋关节脱位、先天性幽门狭窄、精神分裂症等。其中,每个基因座对该遗传性状或遗传病形成所起的作用是微小的,称为微效基因(minor gene)。若干微效基因的作用累积起来,可以形成一个明显的表型效应,称为加性效应(additive effect)。多基因遗传性状或遗传病的形成不仅受到多个微效基因的遗传基础的影响,还需要不同环境因素的参与,所以这种遗传方式又称多因子病(multifactorial disease, MF)。近年的研究表明,多基因病中也可能有主基因的参与,如与血浆脂蛋白代谢相关的 *APOE* 基因在冠心病发生中所起的作用、与叶酸代谢相关的 *MTHFR* 基因在神经管缺陷发生中所起的作用。

4. **体细胞遗传病** 体细胞中遗传物质改变所致的疾病,称为体细胞遗传病(somatic cell disease)。由于是特定体细胞内遗传物质发生改变,发病仅限于受累者本身,一般并不会传递给后代,如各种肿瘤的发生往往涉及特定组织或器官中癌基因、肿瘤抑制基因的变化。

二、遗传性疾病的基本特征

遗传性疾病的发生需要有一定的遗传基础。若是来自生殖细胞的遗传物质发生突变,这种遗传基础还可能按一定的方式在上下代之间进行传递,有以下一些特点:

1. **垂直传递** 与传染性疾病水平方向的传播不同,遗传性疾病一般是在上下代之间垂直传递(vertical transmission)。这种垂直传递在显性遗传方式的病种中,如短指(趾)症、并指(趾)等,表现得尤其突出,经常可以看到家系中的多个世代都有成员受累;而对于隐性遗传病来说,如白化病、苯丙酮尿症等,从亲代垂直传递到子代的则是隐性致病基因,在一个家系中往往只在先证者一个世代有一个或少数几个患者,而患者双亲或子女的表型都是正常的。

2. **先天性和终生性** 由于是生殖细胞的遗传物质改变引起的,大多数遗传性疾病表现为先天性和终生性,如唐氏综合征患者出生时就会表现出生长发育迟缓、智力低下以及特殊面容等症状,多指(趾)症患者在出生时就会表现出多指(趾)的症状等。但不是所有的遗传病都表现为先天性的特点,如血友病 A 患者一般在儿童早期才表现出凝血障碍,大多数亨廷顿舞蹈病患者直到成年以后才会发病;而一些由环境因素引发的疾病,如因妊娠敏感期孕妇感染风疹病毒导致胎儿发生的白内障或心脏病,虽然是先天性的,却不属于遗传病。

3. **家族聚集性** 由于遗传性疾病的发生需要有一定的遗传基础,这种遗传基础又会以一定的遗传方式传于后代,所以很多遗传性疾病往往具有家族性的特点,如短指(趾)症、精神分裂症等就常常表现为在一个家族中有多个成员受累。但同样有许多遗传病并无家族史,如白化病和苯丙酮尿症等,往往表现为散发。另一方面,一些由环境因素导致的疾病,如缺碘引起的地方性甲状腺肿、缺乏维生素 A 导致的夜盲症也可以表现出家族聚集性的特点,但这些疾病并不属于遗传病。

4. **遗传性疾病在亲代和子代中按一定比例出现** 不同的遗传病家系由于发病和传递的机制各异,往往会看到受累者在亲代和子代中以不同比例出现,如常染色体显性遗传病患者的子代会有一半患同样遗传病的风险、常染色体隐性遗传病患者后代往往不会发病。通过了解各种遗传病发病和传递的机制,可在家系中对再发风险进行推算,以避免再次生出遗传病患儿。

三、遗传性疾病发生过程中遗传和环境因素的关系

遗传病的基本特征为遗传物质发生了改变,其中也或多或少地受到各种内外环境因素的影响。根据遗传基础和环境因素在不同疾病发生中所起作用大小的不同,一般将遗传病分为3类。

1. 发病完全由遗传因素决定 目前的研究结果认为,这类疾病完全由遗传因素决定发病,尚未发现特定环境因素对疾病发生的影响作用。例如,眼皮肤白化病 I A 型是酪氨酸酶基因突变导致的,血友病 A 是由 *F8* 基因突变导致的,唐氏综合征是由于患者多了一条 21 号染色体所致,而 Turner 综合征是由于患者少了一条 X 染色体导致的,在这些遗传病的发生中,环境因素几乎无影响。

2. 发病主要由遗传因素决定,但需要一定环境诱因的作用 目前的研究表明,这类疾病的发生与特定基因的突变相关,但携带致病基因的个体是否发病还需要某些环境因素的参与。例如,苯丙酮尿症除需要位于 12q23.2 上的苯丙氨酸羟化酶基因发生突变外,还需要摄入一定量的苯丙氨酸才会发病;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症的发生除需要位于 Xq28 的 *G6PD* 基因发生突变外,还需要摄入某些药物或蚕豆才会引发急性溶血、黄疸、血红蛋白尿等临床症状;氨基糖苷类抗生素性耳聋的发病除需要位于 mtDNA 上的 12S rRNA 基因发生突变,还需要摄入氨基糖苷类药物才能引发内耳毛细胞受损,进而导致药物性耳聋的发生。

3. 发病需要遗传因素和环境因素的双重作用 在这类遗传病中,遗传因素和环境因素对疾病的发生都有作用,但所起作用的大小却不同,其中遗传因素所起作用的大小称为遗传率(heritability)。例如,精神分裂症、遗传性哮喘的遗传率都在 70% 以上,说明在这些疾病中,遗传基础对疾病的发生起着更为重要的作用;高血压、冠心病等疾病的遗传率为 50%~60%;先天性心脏病、十二指肠溃疡等遗传病的遗传率小于 40%,说明在这些疾病中环境因素所起的作用更大一些。

一般认为,传染性疾病是由各种环境因素引起的,但近来的研究发现,有些传染性疾病的发生除了特异的外源性传染源之外,由宿主遗传背景决定的对传染源的易感性和免疫应答也起着重要作用。例如,定位于 19q13.31 的 *PVR* 基因决定了人类对脊髓灰质炎病毒感染的易感性;而定位于 6q23.3 的 *IFNGR1* 基因中的一系列不同突变,也有助于解释一般群体对结核病易感性的变化。

第二节 遗传性疾病对我国人群的危害

一直以来,我国都在执行“控制人口数量,提高人口素质”的政策,从严格执行“计划生育”到“全面放开二孩”,说明我国人口数量的增长已经得到有效的控制,但提高人口素质却面临着严峻的挑战。近年来,随着现代医学技术的发展以及医疗服务水平的提高,尤其是人类基因组计划的完成,危害我国人民健康的传染性疾病和感染性疾病已得到了日益有效的控制,但同时遗传性疾病对人类造成的危害却变得越来越明显。

1. 自然流产 目前,我国自然流产率占全部妊娠总数的 10%~15%,其中约有 50% 是由各种染色体畸变引起的,其余是由单基因、多基因或环境等因素引起的。以全面放开二孩后每年出生人口 1750 万估算,我国每年仅由染色体畸变引起的自然流产就使 90 万~130 万对夫妇失去了他们想要的孩子。

2. 出生缺陷 出生缺陷是严重影响出生人口素质的重要因素之一,也是导致妊娠早期流产、死胎、死产、新生儿残疾与死亡的主要原因。随着各国对婴儿感染性疾病和营养不良的有效控制,出生缺陷对婴儿病死率的影响将更加突现。同时,缺陷儿的出生也给家庭和社会造成沉重的负担。《中国出生缺陷防治报告(2012)》的数据表明,目前我国出生缺陷总发生率约为 5.6%,与世界中等收入国家的平均

水平接近。以全面放开二孩后我国年出生人口 1750 万估算,每年新增出生缺陷近 100 万例,出生时临床明显可见的出生缺陷就有 27 万多例。其中,先天性心脏病、多指(趾)、唇裂伴或不伴腭裂、神经管缺陷、先天性脑积水、并指(趾)等遗传性疾病高居我国新生儿高发畸形的前 10 位。这些出生缺陷儿童中大约有 30% 在 5 岁前死亡,40% 将终生残疾。

3. **染色体病与智力低下** 据统计,我国人群中有近 1% 的人存在某种染色体异常,其中以唐氏综合征的发病率最高,每年新增 2.3 万~2.5 万例,其生命周期的总经济负担超过 100 亿元。

智力低下(mental retardation, MR)是指在发育时期内,一般智力功能明显低于同龄水平,同时伴有适应行为的缺陷,这是影响我国人口素质的重要因素。在我国不同程度的智力低下患者有 998 万,其中约 40% 涉及遗传性因素,主要包括各种染色体异常、先天性代谢病、遗传综合征等。

4. **单基因与多基因遗传病对群体的影响** 现已认识的单基因遗传病中,虽然多数病种的群体发病率不高,如苯丙酮尿症在我国的群体发病率约为 1/13 000,但累加到一起,估计在人群中约有 4%~8% 的人患有某种单基因遗传病。

多基因遗传病的病种虽少,但多数疾病的群体发病率都较高,估计在人群中有 15%~20% 的人受某种多基因遗传病所累,这包括心脑血管病、神经精神疾病、糖尿病和慢性呼吸系统疾病等;另外,很多多基因遗传病由于病程持久,造成的经济负担也十分巨大,据 2003 年的资料测算,我国每年新发先天性心脏病超过 13 万例,其生命周期的总经济负担更是超过 126 亿元。

5. **恶性肿瘤** 体细胞遗传病中的恶性肿瘤在我国的发病率约为 264.85/100 000。据分析,我国 2015 年将新发浸润性癌病例数 429.2 万,占全球新发癌症病例的 22%,相当于平均每天新发 12 000 例癌症;癌症死亡病例 281.4 万,占全球癌症死亡病的 27%,相当于平均每天 7500 人死于癌症,恶性肿瘤已成为我国多数地区人群死亡因素的第一位或第二位。我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤依次为肺癌、胃癌、食管癌、肝癌和结直肠癌,这五种恶性肿瘤占全国癌症病例总数的 63.7%,死亡病例占全国癌症死亡病例的 74.5%。

6. **遗传负荷** 在人群中,即使未受遗传病所累的个体,也并非与遗传病完全无关。根据资料估计,人群中平均每个个体都可能带有 5~6 个隐性有害基因,称为携带者,他们虽未发病,但可将这些有害基因向后代传递,这就是遗传负荷(genetic load)。以地中海贫血为例,广东省是我国地中海贫血高发省份之一,其 α -地中海贫血致病基因携带者频率约为 8.53%, β -地中海贫血致病基因携带者频率约为 2.54%。携带者之间的婚配每年导致 1 万余例重型地中海贫血患儿出生,其中重型 α -地中海贫血超过 9000 例,绝大多数患儿在围生期就因重度水肿夭折;重型 β -地中海贫血患儿约 1000 余例,每年用于重型 β -地中海贫血患儿的治疗费用高达 10 亿元。另外,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是最常见的溶血性疾病,在我国的发生率约为 2.3%,呈南高北低的分布状态,在广东、广西等地区发病率最高。据统计,在广东育龄人口中男性发病率为 8.98%,女性发病率为 3.44%。由于 G6PD 缺乏症是一种 X 连锁不完全显性遗传病,这些男性患者的女儿将都有可能发病,而这些女性患者的后代则有 1/2 发病的可能。人群中存在的这种遗传负荷,不仅对子孙后代是一种威胁,对人口素质的提高也极为不利。对人群中那些高发、危害大的遗传性疾病进行携带者筛查并进行婚育指导,可以有效地控制其在人群中的发病率。

第三节 遗传学与临床遗传学发展简史

1865 年, Mendel 发表了著名的《植物杂交试验》,认为遗传性状是由成对的遗传因子决定的,并总结出遗传的分离率和自由组合率,以此解释了性状传递的机制,奠定了现代遗传学的基础。但是人们对遗

传性疾病的认识,却远远早于这个时代。

早在古希腊 Hippocrates 时代,就已经有了关于家族性癫痫的记载。亚里士多德曾经描述了几个家庭出现的“隔代遗传”的现象。对侏儒症、白化病的描述可以追溯到公元 1 世纪。公元 2 世纪的犹太法典中就有若两个兄长死于术后出血不止,弟弟可免于割礼的规定,反映了当时社会对血友病的初步认识。

1746 年,法国自然学家 Maupertuis 在其论文中提供了关于皮肤颜色起源的研究,其中包含了与现代表观遗传概念有关的描述:突变和颗粒遗传。Maupertuis 还对 Ruhe 家族的多指(趾)症进行了研究,指出无论男性还是女性都可以传递多指(趾)症状。Maupertuis 的工作首次提供了真正可被理解的某些疾病的遗传性质,早于 Mendel 整整一个世纪。

1794 年,Dalton 在一封信中描述他和他哥哥关于红绿色盲的症状:“别人称为红色的那部分图像对我来说只是阴影或暗块;而橙色、黄色和绿色似乎只是从强到暗的黄色,我应该称为不同的黄色”。后来,人们用“daltonism”一词来描述色盲。

1803 年,Otto 对一个患有出血性疾病的特定家族进行研究后认为,这种出血性疾病主要影响男性。1813 年,Hay 提出受累男性可以将这种出血症状传给未受累的女儿。1828 年,Hopff 首次使用“血友病”一词来描述这类遗传性出血性疾病。

1871 年,德国眼科医生 Leber 首次研究了 Leber 遗传性视神经病,他描述了 4 个家庭中的一些年轻人双眼同时或相继突然失去视力的现象。Leber 遗传性视神经病后来被确定是一种线粒体遗传病。

1875 年,Galton 发现单卵双生虽然相同的基因型,但在不同的环境中生长却可能有不同的表现型,由此 Galton 区分了先天与后天的影响。Galton 是生物统计学的创始人之一,首次把回归系数引进遗传学,借以估计各种亲属间的相似程度。Galton 还提出了优生学(eugenics)的概念,目标是通过选择性生育来改进人类的遗传素质。

1900 年,当 De Vries、Correns 和 Tschermak 三位科学家分别独立地重新发现了孟德尔定律后,人们开始试图将孟德尔定律应用于人类本身。

1901 年,Landsteiner 发现两个不同个体之间的血液接触会发生凝集,并成功地鉴定了人类血液的 3 个血型 A、B 和 O;1902 年,Alfred von Decastello 和 Adriano Sturli 发现了第 4 种血型 AB 型;1924 年,Bernstein 证明 ABO 血型受一组复等位基因控制。

1902 年,英国内科医生 Garrod 对尿黑酸尿症进行了研究,并推测患者体内的尿黑酸是酪氨酸的降解产物。Garrod 分析了 4 个尿黑酸尿症家系,这 4 个家庭共有 11 个患者,其中至少有 3 个患者的父母为表亲,这些父母看起来都是正常的。受到遗传学家 Bateson 的提示,Garrod 认为尿黑酸尿症实际上是一种孟德尔隐性遗传的疾病。1908 年,Garrod 把他对尿黑酸尿症、胱氨酸尿症、戊糖尿症和白化病的研究结果汇总,提出了先天性代谢缺陷(inborn errors of metabolism)的概念,奠定了生化遗传学的基础。

1903 年,Farabee 通过对一个五代家庭的研究指出短指(趾)为显性性状,他认为“孟德尔定律不仅适用于植物和低等动物,在人类本身同样适用”。短指(趾)症是第一个被确定的常染色体显性遗传病。

1903 年,Boveri 和 Sutton 各自从研究发现染色体的数量在生殖细胞中减少一半并在受精卵中恢复原始数量,这个过程和 Mendel 遗传因子的行为完全一致。于是两人分别提出,遗传因子就在染色体上,父源和母源染色体的成对存在以及它们在减数分裂期间的分离,可能构成孟德尔遗传定律的基础,这就是 Boveri-Sutton 染色体遗传学说。

1909 年,Johannsen 将 Mendel 所指的遗传因子改称为基因(gene),并首次指出基因型(genotype)指个体的遗传结构,而表型(phenotype)指环境条件与基因型相互作用而使该个体呈现的性状。

1910 年左右,Morgan 和他的学生开始研究黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)性状的遗传方式,并由

此发现了遗传的连锁与互换律,证实了染色体是遗传的传递单位。1926年,Morgan总结了多年来的研究成果,出版了《基因论》一书,这是自孟德尔定律提出遗传学研究以来的系统总结,用基因理论对当时已经发现的几乎所有重要遗传成果作出了阐述,是经典遗传学最重要的理论著作。

20世纪20年代,Painter利用连续组织切片法对哺乳动物的染色体进行研究,描述了雄性哺乳动物的XY染色体类型,证实雄性和雌性哺乳动物有相同的染色体数目。1923年,Painter确定了人类染色体的数目是48条,即 $2n=48$,这个错误的结论一直到30多年后才得以纠正。

1941年,Beadle和Tatum通过对粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)的研究提出了“一个基因——一个酶”假说。

1944年,Avery、MacLeod和McCarty完成了肺炎双球菌的转化实验,认为DNA是肺炎球菌转化机制的基本单位。实际上,除少数RNA病毒外,所有已知生物的遗传物质都是DNA。

1949年,Pauling等研究了正常个体、镰状细胞贫血患者和拥有镰状细胞性状个体三种类型的血红蛋白电泳迁移率的差异,提出了分子病(molecular disease)的概念。1956年,Ingram通过蛋白质“指纹法”,确认镰状细胞贫血的发生是由于其 β 珠蛋白肽链第6位氨基酸是缬氨酸而不是正常的谷氨酸,这是首次鉴定出一种疾病发生的分子机制。

1952年,徐道觉(TC Hsu)发明了染色体标本制备中至关重要的低渗休克法。1956年,蒋有兴(JH Tjio)和Levan确认了人类体细胞正常的染色体数目是46条,即 $2n=46$ 。1959年,Lejeune发现唐氏综合征患者的体细胞内比正常人多了一条21号染色体,这是人类发现的第一种染色体数目异常导致的疾病;Ford发现Turner综合征患者只有1条X染色体;Jacobs发现Klinefelter综合征患者的性染色体组成是XXY。1960年,在美国Denver召开了一次国际细胞遗传学会议,商讨并确认了“关于人类有丝分裂中染色体命名标准系统的提议”,即“Denver体制”,该命名体制经过不断的补充和完善,最终被命名为“人类细胞遗传学命名的国际体制”,简称为ISCN。

1953年,Crick和Watson发现了DNA的双螺旋结构,标志着分子遗传学时代的开始。1957年,Crick提出了中心法则,即遗传信息从DNA和RNA传递到蛋白质。

1953年,Bickel公布了通过控制苯丙氨酸的摄入量,有效地改善了苯丙酮尿症患儿症状。目前,利用特殊配方的食物进行饮食控制已经成为防治和改善先天性代谢病的有效手段。1961年,Guthrie完善了抑菌试验,并开始在新生儿中进行苯丙酮尿症的筛查。

1956年,Fraser首次提出了“遗传异质性”的概念,指出两个在临床上表现相似的病例可能是由不同的遗传基础导致的。

20世纪50年代,人们先后确定了琥珀酰胆碱敏感是由于丁酰胆碱酯酶缺乏所致,伯氨喹引起药物性溶血是由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏所致。1959年,Vogel提出药物遗传学(pharmacogenetics)的概念,主要是从单个基因的角度揭示个体对药物不同反应的遗传机制。1997年,诞生了药物基因组学(pharmacogenomics)这一概念,主要在基因组水平上研究不同个体及人群对药物反应差异的遗传机制。

1960年,Nowell和Hungerford在慢性髓细胞性白血病患者中鉴别出Ph染色体,这是人类首次证明了一种特定的染色体结构畸变与一种特异性肿瘤之间的恒定关系。

1961年,Nirenberg发现了第一个“三联体”密码子,并与Khorana相继完成了全部密码子的破译。1964年,Holley确定了tRNA的分子结构。

1966年,McKusick出版了《人类孟德尔遗传》(MIM)一书,概述了当时生物医学文献中报道的遗传表型及其编号条目。1987年,约翰·霍普金斯大学医学院(JHUSOM)资助了人类孟德尔遗传在线版(OMIM)的网站(omim.org)。OMIM是不断更新的关于人类基因、遗传疾病和性状的目录,特别关注基因-表型关系,已成为我们理解基因组结构和复杂性状的经典工具。

1966年,Smith普及了“畸形学”这个术语,用以研究遗传性疾病和获得性结构畸形综合征的发病机制。现在已成为一门研究人类各种发育异常的成因、临床表现和形成机制,以及预防各种人类出生缺陷或先天性畸形的综合性学科。

1969年,O'Brien明确了在德系犹太人群中高发的Tay-Sachs病是由于氨基己糖苷酶A缺陷引起的,并开发出了一种筛查携带者的血液测试方法。1971年,Kaback在历史上首次启动了针对Tay-Sachs病的携带者筛查工作。携带者筛查可以为相关人群提供充分的信息,并在此基础上做出适合的决定。通过遗传筛查与遗传咨询,2000年美国与加拿大的犹太群体中,Tay-Sachs病的发病率减少了90%以上。

1970年,Smith发现了第一个限制性内切酶;1975年,Southern建立了Southern印迹,这些为解决临床遗传病问题提供了新的技术手段。1978年,Kan等首次利用限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism,RFLP)和Southern印迹技术成功地对镰状细胞贫血进行了产前诊断,开创了遗传病基因诊断的新时期。

1978年,Boyer利用转基因细菌合成人类胰岛素获得成功,并于次年应用于临床试验治疗。

1986年,Wilton开创了受精卵卵裂阶段活检的技术,使对遗传性疾病的植入前诊断(preimplantation genetic diagnosis,PGD)成为可能。1990年,Handyside等在受精卵6~8细胞阶段通过PCR扩增Y染色体特异性重复序列,对X连锁遗传病家系的一对夫妇进行了胚胎性别鉴定,第一个PGD婴儿诞生,这是PGD技术的首次临床应用。1992年,PGD技术首次应用于常染色体病,使一对携带有囊性纤维化致病基因的夫妇生下一个健康婴儿。1999年,PGD技术开始应用于迟发性疾病的筛查。目前,PGD技术已广泛地应用于包括低外显率和迟发性遗传疾病在内的100多种人类遗传病的筛查。

1988年,Wallace发现mtDNA 11778A突变导致了Leber遗传性视神经病的发生,这是首例确认的mtDNA突变引起的人类疾病。目前已经发现了超过250种mtDNA突变(包括点突变和重排),引起不同表型和不同发病年龄的多种遗传性疾病。

1990年9月,美国国立卫生研究院(NIH)的Anderson等利用反转录病毒载体转移ADA基因对一个患有ADA缺乏症的4岁女孩实施了体细胞基因治疗。Anderson等在10个半月内对该女孩进行了7个轮次的基因治疗,患儿体内的ADA水平由原来的约相当于正常人的1%提高到25%,这是遗传病的基因治疗首次在体内获得成功。1991年,中国复旦大学的薛京伦教授利用导入F9基因的反转录病毒载体进行基因治疗,首批接受治疗的4位血友病患者的症状均得到有效缓解,且经过17年随访,未发现任何肿瘤或免疫异常。

20世纪90年代,人类基因组计划(HGP)作为一项国际协作课题开始实施,为此成立了国际性人类基因组组织(HUGO)和国际人类基因组测序协作组(IHGSC)。2000年6月,IHGSC公布人类基因组工作框架图;2004年10月,IHGSC公布了人类全基因组高精度序列图,结果显示人类基因组约有28.5亿碱基,含20 000~25 000个基因。

1993年,Delhanty等将荧光原位杂交(FISH)技术应用于植入前遗传筛查(preimplantation genetic screening,PGS),用以检测胚胎中的非整倍体异常。1996年,PGS技术开始应用于染色体易位的筛查。2009年,基于芯片技术的PGS技术开始应用于各种染色体异常的检测。2013年,新一代测序技术开始应用于植入前染色体非整倍体筛查。目前基于单细胞全基因组扩增(WGA)的PGS技术以及实时荧光定量PCR(qPCR)技术已经可以同时24种染色体进行遗传分析。

(傅松滨)

第一节 孟德尔遗传

一、孟德尔遗传的形成历史及概念

现代遗传学之父格雷戈尔·约翰·孟德尔(1822—1884)是这一门重要生物学科的奠基人。1865年,经过了8个寒暑的辛勤劳作,孟德尔发现了生物遗传的基本规律,并得到了相应的数学关系式。人们分别称他的发现为“孟德尔第一定律”和“孟德尔第二定律”,即分离定律和自由组合定律。它们揭示了生物遗传奥秘的基本规律。到了1910年,托马斯·亨特·摩尔根在对果蝇的研究时发现了连锁交换定律。这三条定律为现代遗传学包括人类遗传学奠定了基础。

1. 分离规律 是指遗传性状有显隐性之分,这样具有明显显隐性差异的一对性状称为相对性状。相对性状中的显性性状受显性基因控制,隐性性状由一对纯合隐性基因决定。杂合体往往表现显性基因的性状。基因在体细胞中成对存在,在形成配子时,彼此分离,进入不同的子细胞。 F_2 代以3显性:1隐性的比例分离,图2-1是孟德尔豌豆杂交试验及其假说。

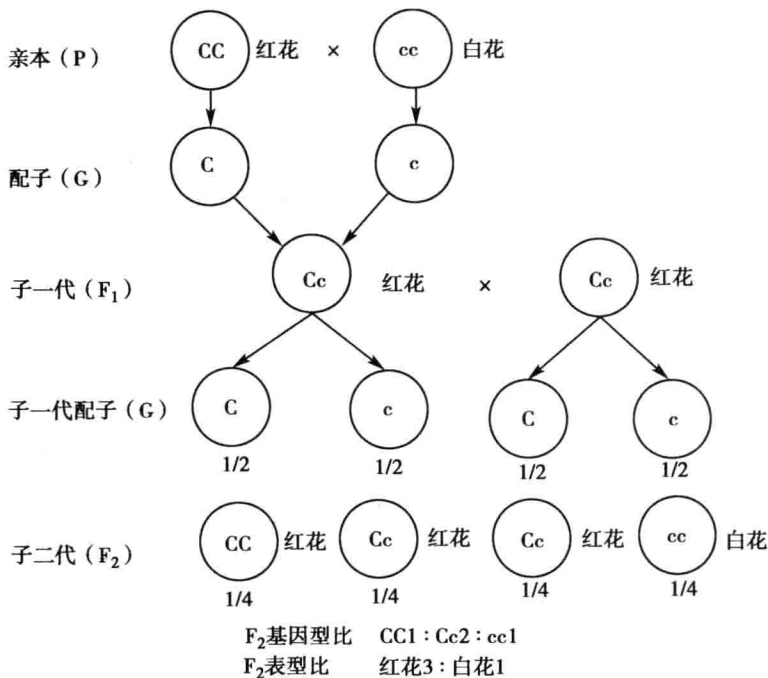


图2-1 孟德尔豌豆杂交试验分离假说