

全国高等医药教材建设研究会 卫生部规划教材
全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学遗传学

第 4 版

主 编 左 伋



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学/左伋主编. —4 版. —北京:
人民卫生出版社, 2004

ISBN 7-117-06060-3

I. 医… II. 左… III. 医学遗传学-高等学校-
教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 019937 号

医学遗传学

第 4 版

主 编: 左 伋

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph@ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 遵化市印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 19

字 数: 450 千字

版 次: 1983 年 4 月第 1 版 2004 年 5 月第 4 版第 10 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06060-3/R·6061

定 价: 23.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等学校五年制临床医学专业

第六轮规划教材修订说明

为适应我国高等医学教育改革和发展的需要,经全国高等医药教材建设研究会和卫生部临床医学专业教材评审委员会审议,决定从2002年9月开始进行五年制临床医学专业规划教材第六轮的修订。第六轮的修订工作要以《中国医学教育改革和发展纲要》和《关于“十五”期间普通高等教育教材建设与改革的意见》为指导,及时反映新世纪教学内容和课程改革的成果,在选择教材内容和编写体系时,应注意素质教育和创新能力与实践能力的培养,为学生知识、能力、素质协调发展创造条件。第六轮的修订要继承和发扬第五轮教材编写的优点,在坚持“三基”、“五性”、“三特定”的同时,提倡创新,可同时编写配套教材(含光盘);增加英文的词汇量;加强人文科学的内容;并强调增强学生的法律意识等,力争编出精品教材。

随着教材品种的不断增多和完善,第六轮教材将不再与七年制共用;并为适应各院校的具体情况,不再划分必修教材和选修教材,由各院校自行选择使用。

全套教材共50种,于2004年秋季全部出齐,其中24种同时为教育部确定的普通高等教育“十五”国家级规划教材。另根据学科发展的需要,本轮教材将原《耳鼻咽喉科学》更名为《耳鼻咽喉-头颈外科学》;将原《计算机应用基础》更名为《医学计算机应用基础》。

第六轮教材目录

1. 《医用高等数学》第4版	主编 张选群	14. 《病理学》第6版	主编 李玉林
△2. 《医学物理学》第6版	主编 胡新珉		副主编 唐建武
3. 《基础化学》第6版	主编 魏祖期	△15. 《病理生理学》第6版	主编 金惠铭
4. 《有机化学》第6版	主编 吕以仙		王建枝
	副主编 陆阳	16. 《药理学》第6版	主编 杨宝峰
5. 《医学生物学》第6版	主编 傅松滨		副主编 苏定冯
△6. 《系统解剖学》第6版	主编 柏树令	17. 《医学心理学》第4版	主编 姜乾金
△7. 《局部解剖学》第6版	主编 彭裕文	18. 《法医学》第4版	主编 王保捷
△8. 《组织学与胚胎学》第6版	主编 邹仲之	△19. 《诊断学》第6版	主编 陈文彬
△9. 《生物化学》第6版	主编 周爱儒		潘祥林
	副主编 查锡良		副主编 康熙雄
△10. 《生理学》第6版	主编 姚泰		王笑云
	副主编 吴博威	△20. 《医学影像学》第5版	主编 吴恩惠
11. 《医学微生物学》第6版	主编 周正任		副主编 冯敦生
	副主编 李凡	△21. 《内科学》第6版	主编 叶任高
12. 《人体寄生虫学》第6版	主编 李雍龙		陆再英
13. 《医学免疫学》第4版	主编 陈慰峰		副主编 谢毅
	副主编 金伯泉		王辰

△22.《外科学》第6版	主编 吴在德 吴肇汉	副主编 郑树 安洪	△35.《预防医学》第4版	副主编 刘移民 主编 傅华
△23.《妇产科学》第6版	主编 乐杰	副主编 谢幸 丰有吉	36.《中医学》第6版	副主编 段广才 主编 李家邦
24.《儿科学》第6版	主编 杨锡强 易著文	副主编 沈晓明 常立文	37.《医学计算机应用基础》第3版	副主编 高鹏翔 主编 邹赛德
△25.《神经病学》第5版	主编 王维治	副主编 罗祖明	38.《体育》第3版	副主编 杨长兴 主编 裴海泓
△26.《精神病学》第5版	主编 郝伟	主编 彭文伟	39.《医学细胞生物学》第3版	主编 宋今丹
△27.《传染病学》第6版	副主编 李兰娟 乔光彦	副主编 李兰娟 乔光彦	40.《医学分子生物学》第2版	主编 药立波 副主编 冯作化 宋春丽
△28.《眼科学》第6版	主编 惠延年	副主编 田勇泉	41.《医学遗传学》第4版	主编 左伋
29.《耳鼻咽喉-头颈外科学》第6版	主编 田勇泉	副主编 孙爱华	△42.《临床药理学》第3版	主编 徐叔云
△30.《口腔科学》第6版	主编 张志愿	主编 张志愿	43.《医学统计学》第4版	副主编 魏伟 主编 马斌荣
△31.《皮肤性病学》第6版	主编 张学军	主编 张学军	△44.《医学伦理学》第2版	主编 丘祥兴
32.《核医学》第6版	主编 李少林	副主编 张永学	△45.《临床流行病学》第2版	副主编 王明旭 主编 王家良
△33.《流行病学》第6版	主编 王建华	主编 王建华	46.《康复医学》第3版	主编 南登崑
34.《卫生学》第6版	主编 仲来福	主编 仲来福	47.《医学文献检索》第2版	主编 郭继军
			48.《卫生法》第2版	主编 赵同刚
			49.《医学导论》第2版	副主编 达庆东 汪建荣
			△50.《全科医学概论》第2版	主编 文历阳 主编 杨秉辉

注：画△者为普通高等教育“十五”国家级规划教材

全国高等学校临床医学专业 第五届教材评审委员会

名誉主任委员 裘法祖

主任委员 陈灏珠 副主任委员 龚非力

委员（以姓氏笔画为序）

于修平 王卫平 王鸿利 文继舫 朱明德 刘国良
李焕章 杨世杰 张肇达 沈 悌 吴一龙 郑树森
原 林 曾因明 廖秦平 樊小力

秘书 孙利军

第4版前言

2003年初,全国高等医药院校临床医学专业教材评审委员会、卫生部教材办公室和人民卫生出版社联合在北京召开了五年制临床医学专业规划教材(第六轮)的编写工作会议,会议确定了新一版教材的指导思想、编写原则和出版时间等。鉴于《医学遗传学》在许多医学院校的五年制及长学制医学教育中已被列为必修课,同时根据发达国家医学专业的课程设置现状与趋势,会议决定独立编写适合于五年制医学教育的《医学遗传学》(上版教材为五、七年制共用)。根据北京会议的精神,我们于2003年4月在桂林召开了《医学遗传学》第4版的编写人员会议,会议讨论了目前全国高等医学院校的五年制医学教育中《医学遗传学》课程设置情况和发展趋势,并特别就编写方针以及编写内容如何体现科学性、先进性、思想性和适用性等进行了讨论;2003年8月全体编写人员在兰州召开了定稿会,修改和审定了所有稿件。

近年来,医学各学科在人类基因组计划的推动下正在飞速地发展,“医学遗传学”作为横跨基础医学与临床医学的桥梁课程,如何适应这一发展,是我们编写人员下笔时必须明确的编写原则。从医学科学的发展来看,未来的医学工作者应该具有利用医学遗传学原理研究疾病的发生机制,并从医学遗传学的角度探讨疾病的诊断、治疗和预防的基本思路和基本手段。因此新一版的《医学遗传学》,不应仅仅局限于某些遗传病及其相关的医学遗传学知识的介绍,而应该更多着力于疾病与遗传关系的介绍。其次,随着全球经济一体化步伐的加快,医学教育与医学临床必定要接受国内外的挑战,全外文医学教育、双语医学教育已经摆在了医学教育工作者面前,有鉴于此,教材中插入了一些英文原文材料。在这些材料中,有些独立于书本;有些是与教材内容紧密相扣的,希望它有助于专业和专业英文的学习;最后,为了使学生更好地了解医学遗传学的发展历程、掌握医学遗传学理论和方法,同时配套出版《医学遗传学实验指导》和《医学遗传学学习指导》。

参加第4版教材编写的作者共12位教授,都来自于教学第一线,分布于华北、东北、华东、中南、西北等5大区11所院校。这些院校中既有综合性大学,也有独立的医学院,因此在地区分布、教学体制及课程设置上具有一定的代表性。

复旦大学上海医学院、桂林医学院、兰州大学医学院为本次教材的编写提供了帮助,谨致谢意。然而,医学专业课程体系的建设尚在深入之中,医学遗传学也是一个不断发展的学科,其教学内容、实现形式都需不断探索,因此本次教材的改版也只能是今后改版的基础。同时由于本人水平有限,诚恳希望使用本教材的读者提出批评和改进意见。

左 伋

2003年12月

目 录

第一章 绪论	左 伋 (1)
第一节 医学遗传学的任务和范畴	(1)
第二节 医学遗传学发展简史	(2)
第三节 遗传病概述	(3)
第四节 遗传病的研究策略	(9)
第二章 人类基因	黄天华 (12)
第一节 基因的概念	(12)
第二节 基因的化学本质	(13)
第三节 人类基因和基因组的结构特点	(13)
第四节 基因的生物学特性	(16)
第五节 人类基因组计划	(21)
第三章 基因突变	宋土生 (24)
第一节 诱发基因突变的因素	(24)
第二节 基因突变的一般特性	(26)
第三节 基因突变的分子机制	(27)
第四节 DNA 损伤的修复	(31)
第四章 基因突变的分子细胞生物学效应	宋土生 (37)
第一节 基因突变导致蛋白质功能改变	(37)
第二节 基因突变引起性状改变的机制	(43)
第五章 单基因疾病的遗传	刘永章 (49)
第一节 系谱与系谱分析法	(49)
第二节 常染色体显性遗传病的遗传	(50)
第三节 常染色体隐性遗传病的遗传	(54)
第四节 X 连锁显性遗传病的遗传	(58)
第五节 X 连锁隐性遗传病的遗传	(60)
第六节 Y 连锁遗传病的遗传	(63)
第七节 影响单基因遗传病分析的因素	(64)

第六章 疾病的多基因遗传	杨康鹄 (70)
第一节 数量性状的多基因遗传	(70)
第二节 多基因病的遗传	(73)
第七章 线粒体疾病的遗传	李晓雯 (85)
第一节 人类线粒体基因组	(85)
第二节 线粒体基因的突变	(88)
第三节 线粒体疾病的遗传	(90)
第八章 基因变异的群体行为	赵彦艳 (95)
第一节 群体的遗传平衡	(95)
第二节 影响遗传平衡的因素	(98)
第三节 遗传负荷	(105)
第四节 群体中的平衡多态现象	(107)
第九章 人类染色体	吴白燕 (110)
第一节 人类染色体的基本特征	(110)
第二节 染色体分组、核型与显带技术	(118)
第十章 染色体畸变	吴白燕 (128)
第一节 染色体畸变发生的原因	(128)
第二节 染色体数目异常及其产生机制	(130)
第三节 染色体结构畸变及其产生机制	(133)
第四节 染色体畸变的分子细胞生物学效应	(139)
第十一章 单基因遗传病	左 伾 (141)
第一节 分子病	(141)
第二节 先天性代谢病	(152)
第十二章 多基因遗传病	杨康鹄 (160)
第一节 精神分裂症	(160)
第二节 糖尿病	(163)
第三节 哮喘	(165)
第十三章 线粒体疾病	李晓雯 (167)
第一节 疾病过程中的线粒体变化	(167)
第二节 线粒体疾病的分类	(167)
第三节 mtDNA 突变引起的疾病	(168)

第四节	nDNA 突变引起的线粒体病	(173)
第十四章	染色体疾病	刘 雯 (175)
第一节	染色体病发病概况	(175)
第二节	常染色体病	(178)
第三节	Down 综合征	(181)
第四节	性染色体病	(189)
第五节	染色体异常携带者	(192)
第十五章	免疫缺陷	谭湘陵 (197)
第一节	红细胞抗原遗传与新生儿溶血症	(197)
第二节	HLA 系统与医学	(200)
第三节	遗传性免疫缺陷病	(205)
第四节	遗传性自身免疫病	(207)
第十六章	遗传与肿瘤发生	王培林 (210)
第一节	肿瘤发生的遗传现象	(210)
第二节	癌基因	(214)
第三节	肿瘤抑制基因	(218)
第四节	肿瘤的多步骤发生和癌基因组解剖学计划	(222)
第十七章	出生缺陷	王培林 (225)
第一节	出生缺陷的临床	(225)
第二节	出生缺陷的病理生理学	(230)
第三节	与出生缺陷有关的发育生物学	(237)
第十八章	遗传病的诊断	谭湘陵 (242)
第一节	遗传病的常规诊断	(242)
第二节	分子诊断	(249)
第十九章	遗传病的治疗	岳凤珍 (257)
第一节	遗传病治疗的原则	(257)
第二节	传统的遗传病治疗方法	(258)
第三节	基因治疗	(261)
第二十章	遗传咨询	岳凤珍 (269)
第一节	遗传咨询的临床基础	(269)
第二节	遗传病再发风险率的估计	(271)

第三节 遗传病的群体筛查	(274)
第四节 遗传与优生	(275)
主要参考书目	(278)
英中文对照索引	(279)

第一章 绪 论

随着医学科学的发展,医学家们都已经认识到医学实践中所遇到的一些问题(例如某些疾病的病因、发病机制、病变过程、预防和诊治等)需要用遗传学的理论和方法才能得以解决。比如,为什么有原发性高血压病家族史的人更易患高血压病?为什么同一药物对患有同一疾病的不同患者的疗效不同(有人显效、有人无效、有人表现出严重的副作用)?第一胎生了一个有先天缺陷的婴儿,第二胎也为先天缺陷患儿的(再发)危险有多大,是否可能生出健康的第二胎?唐氏综合征(即 Down 综合征或先天愚型,一种由于染色体异常而引起的痴呆症)是如何发生的,它在新生儿中出现的机会为什么随母亲年龄的增大而增加?这类疾病能不能得到有效的根治?怎样才能预防这类疾病的发生而达到健康生殖(healthy birth)的目的?……等等。随着人口的不断增加,不少国家都采取了控制人口的措施,使人们在少生的同时更渴望得到健康生殖;另一方面,由于人们对疾病发生、发展本质的认识有了进一步提高,因此认为绝大多数疾病的发生、发展和转归都是内在(遗传)的和外在(环境)的因素综合作用的结果;同时在疾病的发展过程中,机体与致病因素交互作用,或者致病因素对机体细胞产生损害作用,或者机体细胞对致病因素产生适应性反应(在多数情况下,这一反应是保护机体细胞并去除有害的致病因素),这些交互作用的结果决定着机体细胞未来的发展方向,或恢复细胞的正常生理功能,或细胞产生异常损害,继而发生组织、器官的损害,导致疾病的形成,并在临床上表现为一定的特征。所以,与环境一样,遗传已成为现代医学中的重要领域,临床医生在临床工作中正在遇到越来越多的遗传学问题。与此同时,医学与遗传学的结合即形成了医学遗传学(medical genetics)这一介于基础与临床之间的桥梁学科。

第一节 医学遗传学的任务和范畴

在传统的观念上,遗传因素与环境因素在疾病发生、发展中的交互作用考虑得较少,所以比较局限。一般把遗传因素作为惟一或主要病因的疾病称为遗传病(genetic disease);相应地,医学遗传学就是用人类遗传学(human genetics)的理论和方法来研究这些“遗传病”从亲代传至子代的特点和规律、起源和发生、病理机制、病变过程及其与临床关系(包括诊断、治疗和预防)的一门综合性学科。也有人将侧重于遗传病的预防、诊断和治疗等内容划归临床遗传学(clinical genetics)或遗传医学(genetic medicine)的范畴,而医学遗传学则侧重于遗传病的病因学、病理生理学的研究。然而,现代医学中的医学遗传学概念比传统医学中的医学遗传学概念有一定的扩充,它首先认为疾病是一个涉及内在(遗传)因素与外在(环境)因素的复杂事件,因此现代医学遗传学更侧重于从综合的角度比较全面地探讨和分析遗传因素在疾病发生、发展、转归过程中的作用。

前已述及,医学遗传学是以人类遗传学为基础的,它们都是以人为研究对象,这是它们的共

同点。不同的是,人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度来研究人的遗传性状,例如人体形态的测量以及人种的特征;同时广泛地研究形态结构、生理功能上的变异,例如毛发的颜色、耳的形状等。在临床上,这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动,其临床意义不大。而医学遗传学往往是从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。因此,医学遗传学也可以说是一门由遗传病这一纽带把遗传学和医学结合起来的边缘学科。

Genetic Diseases to Medicine

Queried at the turn of the millennium about the relevance of genetic diseases to medicine, a primary care physician might well have replied "not in my practice." After all, for most of its history, medical genetics has been devoted largely to the study of relatively rare single-gene or chromosomal disorders. Patients with these disorders were mostly cared for in tertiary care medical centers by specialists. But all that is changing genetics is invading the mainstream of medical practice.

第二节 医学遗传学发展简史

Mendel 于 1865 年发表的《植物杂交实验》一文揭示了生物遗传性状的分离和自由组合规律,这是科学意义上的遗传学诞生的标志,但 Mendel 这项工作的重要价值直到 1900 年才被发现;随即,该学说就被应用于解释一些人类疾病的遗传现象。Garrod(1901)描述了 4 个黑尿症家系,首次提出了先天性代谢病的概念,并认为这种疾病的性状属于隐性遗传性状;Farabee(1903)指出短指(趾)为显性遗传性状;Hardy 和 Weinberg(1908)研究人群中基因频率的变化,提出遗传平衡定律,奠定了群体遗传学的基础;Nilsson(1909)研究数量性状的遗传,用多对基因的加性效应和环境因素的共同作用阐述数量性状的遗传规律。这个阶段,遗传学的理论研究得到充分的发展,但是限于当时的技术水平,这些理论的实验验证及遗传物质的微观研究还无法深入开展。

20 世纪的 20 年代到 40 年代,Griffith 和 Avery 用肺炎双球菌转化实验证明了 DNA 是遗传物质,1953 年 Watson 和 Crick 研究了 DNA 的分子结构,提出了 DNA 的双螺旋模型,使人们认识了遗传物质的化学本质。随着生物化学实验技术的发展,对一些先天性代谢缺陷疾病的生化机制逐步阐明,先后发现糖原贮积症 I 型是由于缺乏葡萄糖-6-磷酸酶,苯丙酮尿症是由于缺乏苯丙氨酸羟化酶,并提出了一种基因一种酶的学说。

1952 年,由于低渗制片技术的建立(徐道觉等)和使用秋水仙碱获得了更多中期细胞分裂象(蒋有兴等)后,才证实人体细胞染色体数目为 46。标志着细胞遗传学的建立,并相继发现 Down 综合征为 21 三体(Lejeune 等)、Klinefelter 综合征为 47,XXY(Jacob 和 Strong)等。在染色体显带技术出现后,更多的染色体畸变引起的疾病不断被发现和报道。

20 世纪 70 年代,限制性内切酶的使用使研究者首次能够对 DNA 进行可控的操作。1978 年 Y W Kan(简悦威)运用这两种技术实现了对镰状细胞贫血的产前基因诊断。80 年代出现的聚合酶链反应(PCR)技术能在体外实现 DNA 分子的快速扩增,从而使某些疾病的 DNA 检测成为临床的常规工作。

真正使医学遗传学发生革命性变化的是 20 世纪 90 年代开始的人类基因组计划。人类基因组计划的研究目标是从整体上阐明人类遗传信息的组成和表达,包括遗传图绘制、物理图构建、

测序、转录图绘制和基因鉴定等方面的工作,为人类遗传多样性的研究提供基本数据,揭示上万个单基因异常(有临床意义的约计 5000 种)和上百种严重危害人类健康的多基因病(例如心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等)的致病基因或疾病易感基因,建立对各种基因病新的诊治方法,从而推动整个生命科学和医学领域发展。

第三节 遗传病概述

按经典的概念,遗传病或遗传性疾病是其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的疾病。因此,遗传病的传递并非现成的疾病,而是遗传病的发病基础。而在现代医学中,遗传病的概念有所扩大,遗传因素不仅仅是一些疾病的病因,也与环境因素一起在疾病的发生、发展及转归中起关键性作用。因此在了解医学遗传学时,既要把握经典的遗传病概念,也要对遗传病的新进展有所认识。但在本教材中,主要是以经典概念为线索展开讨论的。

一、遗传病的特点

作为一种以遗传因素为主要发病因素的遗传病,在临床上有许多特点。

(一) 遗传病的传播方式

一般而言,遗传病与传染性疾病、营养性疾病不同,它不延伸至无亲缘关系的个体。就是说,如果某些疾病是由于环境因素致病,在群体中应该按“水平方式”出现;如果是遗传性的,一般则以“垂直方式”出现,不延伸至无亲缘关系的个体,这在显性遗传方式的病例中特别突出。

(二) 遗传病的数量分布

患者在亲祖代和子孙中是以一定数量比例出现的,即患者与正常成员间有一定的数量关系,通过特定的数量关系,可以了解疾病的遗传特点和发病规律,并预期再发风险等。

(三) 遗传病的先天性

遗传病往往有先天性特点。所谓先天性是生来就有的特性,如白化病是一种常染色体隐性遗传病,婴儿刚出生时就表现有“白化”症状。但不是所有的遗传病都是先天性的,如 Huntington 舞蹈病是一种典型的常染色体显性遗传病,但它往往在 35 岁以后才发病。反过来,先天性疾病也有两种可能性,即有些先天性疾病是遗传性的,如白化病;有些则是获得性的,如妇女妊娠时因风疹病毒感染,致胎儿患有先天性心脏病,出生时虽然具有心脏病,但传统概念来说它是不遗传的。

(四) 遗传病的家族性

遗传病往往有家族性等特点。所谓家族性是疾病的发生所具有的家族聚集性。遗传病常常表现为家族性,如上述的 Huntington 舞蹈病常表现为亲代与子代间代代相传;但不是所有的遗传病都表现为家族性,如白化病在家系中很可能仅仅是偶发的,患儿父母亲均为正常。反之,家族性疾病可能是遗传的,如 Huntington 舞蹈病;但不是所有的家族性疾病都是遗传的。例如有一种夜盲症(即当光线比较弱时,视力极度低下的一种疾病)是由于饮食中长期缺乏维生素 A 引起的。如果同一家庭饮食中长期缺乏维生素 A,则这个家庭中的若干成员就有可能出现夜盲症。这一类家族性疾病是由共同环境条件的影响,而不是出自遗传原因,如果在饮食中补充足够的维

生素 A 后,全家病员的病情都可以得到改善。所以说,由于维生素 A 缺乏所引起的夜盲症,尽管表现有家族性,但它不是遗传病。

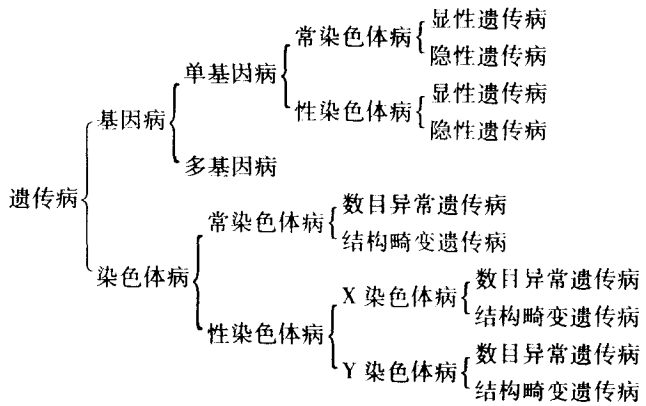
(五) 遗传病的传染性

一般的观点认为,遗传病是没有传染性的。因此在传播方式上,它是垂直传递,而不是水平传递的。但在目前已知的疾病中,人类朊蛋白病(human prion diseases)则是一种既遗传又具传染性的疾病。朊蛋白(prion protein, PrP)是一种功能尚不完全明确的蛋白质。目前认为 PrP 基因突变会导致 PrP 的错误折叠或通过使其他蛋白质的错误折叠进而引起脑组织的海绵状病变,最终导致脑功能紊乱,称为蛋白折叠病;而错误折叠的 PrP 可以通过某些传播方式使正常人细胞中的正常蛋白质也发生错误折叠并致病。

总之,对于医学工作者来说,掌握一定的医学遗传学知识,将有助于工作中正确认识人类疾病,以便采取相应的诊断、治疗和预防措施。

二、人类遗传病的分类

人类遗传病的种类繁多。据统计,目前每年新发现的遗传性综合征有 100 种左右。面对种类如此众多的遗传病,过去一是按人体系统分类,如神经系统遗传病、血液系统遗传病、生殖系统遗传病、心血管系统遗传病、泌尿系统遗传病、内分泌系统遗传病等;二是按照遗传方式进行分类,即:



现代医学遗传学将人类遗传病划分为 5 类。

(一) 单基因病

单基因病由单基因突变所致。这种突变可发生于两条染色体中的一条,由此所引起的疾病呈常染色体(或性染色体)显性遗传;这种突变也可同时存在于两条染色体上,由此所引起的疾病呈常染色体(或性染色体)隐性遗传。这类单基因病较少见,发生率较高时也仅为 1/500,但由于其遗传性,因而危害很大。

(二) 多基因病

多基因病是有一定家族史、但没有单基因性状遗传中所见到的系谱特征的一类疾病,如先天性畸形及若干人类常见病(高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、哮喘、自身免疫性疾病、老年痴呆、癫痫、精神分裂症、类风湿关节炎、智能发育障碍等)。环境因素在这类疾病的发生中起不同程度

的作用。

（三）染色体病

染色体病是染色体结构或数目异常引起的一类疾病。从本质上说,这类疾病涉及一个或多个基因结构或数量的变化,因此其对个体的危害往往大于单基因病和多基因病,其中最常见的染色体异常为 Down 综合征。

（四）体细胞遗传病

单基因病、多基因病和染色体病的遗传异常发生在人体所有细胞包括生殖细胞(精子和卵子)的 DNA 中,并能传递给下一代,而体细胞遗传病(somatic cell genetic disorder)只在特异的体细胞中发生,体细胞基因突变是此类疾病发生的基础。这类疾病包括恶性肿瘤、白血病、自身免疫缺陷病以及衰老等。在经典的遗传病中,并不包括这一类疾病。

（五）线粒体遗传病

线粒体是细胞内的一个重要细胞器,是除细胞核之外惟一含有 DNA 的细胞器,具有自己的蛋白质翻译系统和遗传密码。线粒体遗传病就是由线粒体 DNA 缺陷引起的疾病,包括 Leber 遗传性视神经病等。

表 1-1 列举了一些遗传病及其遗传方式和发生率。

表 1-1 常见遗传病的遗传方式及发生率

疾病(OMIM #)	遗传方式	发生率
单基因病		
腺苷脱氨酶缺乏症(102700)	AR	少见
α -1 抗胰蛋白酶缺乏症(107400)	AR	1/3000 ~ 1/20000
囊性纤维变性(219700)	AR	1/2000;亚洲人极罕见
Duncheon 肌营养不良(310200)	XR	1/3000 ~ 1/3500
家族性高胆固醇血症(143890)	AD	1/500
脆性 X 综合征(309550)	XL	男性:1/500;女性:1/2000 ~ 1/3000
葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症(305900)	XR	男性:1/4 ~ 1/20
血友病 A(306700)	XR	男性:1/10000
Huntington 舞蹈病(143100)	AD	4 ~ 8/100000
强直性肌营养不良症(160900)	AD	1/10000
神经纤维瘤 I 型(162200)	AD	1/3000 ~ 1/5000
成骨不全(166200)	AD	1/15000
苯丙酮尿症(261600)	AR	1/5000
视网膜母细胞瘤(180200)	AD	1/14000
镰状细胞贫血(603903)	AR	部分种族:1/400
地中海贫血(140100)	AR	常见
Wilms 瘤(194070)	AD	1/10000
Tay-Sachs 病(272800)	AR	1/3000
染色体病		
Down 综合征(190685)	47, +21	1/800
18 三体综合征	47, +18	1/8000

疾病(OMIM #)	遗传方式	发生率
13 三体综合征	47, +13	1/25000
Klinefelter 综合征	47,XXY	男性:1/1000
Turner 综合征	45,X	女性 1/5000
XXX 综合征	47,XXX	女性:1/1000
XYY 综合征	47,XYY	男性:1/1000
Prader-Willi 综合征(176270)		1/10000 ~ 1/25000
多基因遗传病		
唇裂(119530)		1/250 ~ 1/600
先天性心脏病		1/125 ~ 1/250
神经管缺陷(601634)		1/100 ~ 1/500
糖尿病(222100;125853)		成人:1/10 ~ 1/20
冠状动脉粥样硬化病(209010)		特定人群:1/15
体细胞遗传病		
肿瘤		总:1/3
线粒体疾病		
Leber 遗传性视神经病(535000)	细胞质遗传	少见

注:AR 为常染色体隐性遗传;AD 为常染色体显性遗传;Xl. 为 X 连锁遗传;XR 为 X 连锁隐性遗传

三、在线《人类孟德尔遗传》

“在线《人类孟德尔遗传》(OMIM)”为“Online Mendelian Inheritance in Man”的简称,意即“在线《人类孟德尔遗传》”或“网上《人类孟德尔遗传》”。由美国 Johns Hopkins 大学医学院 Victor A McKusick 教授主编的《人类孟德尔遗传》(Mendelian Inheritance in Man; Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders, MIM)一书,一直是医学遗传学最权威的百科全书和数据库,被誉为医学遗传学界的“圣经”。MIM 包括所有已知的遗传病、遗传决定的性状及其基因,除了简略描述各种疾病的临床特征、诊断、鉴别诊断、治疗与预防外,还提供已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功能、动物模型等资料,并附有经缜密筛选的相关参考文献。MIM 制定的各种遗传病、性状、基因的编号,简称 MIM 号,为全世界所公认。有关疾病的报道必须冠以 MIM 号,以明确所讨论的是哪一种遗传病。MIM 自 1966 年初版以来,随着医学遗传学的迅猛发展,MIM 内容急剧扩增,至 1998 年已出至第 12 版。印刷版本的 MIM,尽管不断增厚,但在科学研究已进入数字化年代的当今,显然已很难跟上医学遗传学发展的步伐,有“力不从心”感。鉴此,联机形式的“在线人类孟德尔遗传”于 1987 年应运而生,并且免费供全世界科学家浏览和下载。OMIM 的网址是:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>。

截止 2003 年 12 月 26 日的统计数据,OMIM 总条目数为 15040 个,与人类疾病或性状相关的基因座为 11189 个,仅有表型描述的为 1458 个,其他条目 2393 个。其中,常染色体遗传条目 14099 个,X 连锁遗传条目 833 个,Y 连锁遗传条目 48 个,线粒体遗传条目 60 个。已经定位的人类基因数目(不包括 EST、拟基因、基因标志、cDNA)为 8848 个(其中 1 号染色体 841;2 号 550;3 号 471;4 号 340;5 号 425;6 号 544;7 号 403;8 号 316;9 号 321;10 号 298;11 号 554;12 号 453;13

号 155;14 号 267;15 号 254;16 号 329;17 号 511;18 号 136;19 号 582;20 号 203;21 号 117;22 号 223;X 染色体 520;Y 染色体 35)。

四、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系

遗传(heredity)是生物体的基本生命现象,表现为性状在亲代与子代之间的相似性和连续性。人类的一切正常或异常的性状综合起来看都是遗传与环境共同作用的结果,但它们在每一具体性状的表现上可能不尽相同。

1. 完全由遗传因素决定发病 但是,这类疾病的发生并非与环境因素无关,只是看不出什么特定的环境因素是发病所必需的,例如单基因遗传病中的先天性成骨不全症、白化病、血友病 A 以及一些染色体病。

2. 基本上由遗传决定,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,早期人们只知道它与遗传有关,现在知道吃了含苯丙氨酸量多的食物才诱发本病;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(俗称蚕豆病)除有遗传基础外,吃了蚕豆或服用氧化性药物伯氨喹啉等以后才诱发溶血性贫血。

3. 遗传因素和环境因素对发病都有作用,在不同的疾病中,其遗传度各不相同 也就是说,遗传因素对发病作用的大小是不同的。例如在唇裂、腭裂、先天性幽门狭窄等畸形中,遗传度都在 70% 以上,说明遗传因素对这些疾病的发生较为重要,但环境因素也是不可缺少的。精神发育障碍、精神分裂症等疾病也是如此。另一些疾病,例如在先天性心脏病、十二指肠溃疡、某些糖尿病等的发生中,环境因素的作用比较重要,而遗传因素的作用较小,遗传度不足 40%,但是就其发病来说,也必须有这个遗传基础。还有一些疾病如脊柱裂、无脑儿、高血压、冠心病等的发病,遗传因素和环境因素等相当重要,遗传度约 50% ~ 60% 左右。

上述这类疾病过去在临床上常常说有一定的遗传因素(体质或素质),近年来的研究表明,它们所具有的就是多基因(易感基因)决定的遗传基础,这一类疾病(多基因病)具有常见性、多发性的特点,是目前医学研究的重点。

4. 发病完全取决于环境因素,与遗传基本上无关 例如烧伤、烫伤等外伤的发生与遗传因素无关。有人认为,这类疾病损伤的修复与个体的遗传类型有关。

五、遗传病在医学实践中的一些问题

(一) 医生如何确定患者所患疾病是否有遗传性

遗传病患者(与非遗传病患者一样)在向医师主诉自己的病症时,只能说明其某些感觉上异常,而不能告诉医生自己什么基因有什么异常。因此,需要医师正确地区分患者所患疾病是不是一种遗传病。但这并不是一件轻而易举的事情,它不仅需要医师具有丰富的临床经验、全面的遗传学知识,还需要足够的实验室技术(包括分子诊断)来辅助诊断。近年来,计算机软件被开发用于遗传病的诊断,为医师确定患者所患疾病是否具有遗传性提供了有力的手段,从而使遗传病患者及亲属能得到有效的医学处理。

(二) 再发风险率

再发风险率(recurrence risk)是遗传病在临床医学中常遇到的问题之一。所谓再发风险率,是病人所患的遗传性疾病在家系亲属中再发生的风险率。影响再发风险率的因素较多,因此人

们很难对遗传病的再发风险率制订出一个标准。例如,一方面,Huntington 舞蹈病是一种常染色体显性遗传病,按理论推测,患者子女的再发风险率为 50%。但本病的发病年龄多在 35 岁以后,随着子女年龄的增长,再发风险率也逐渐下降,通过建立年龄与再发风险率的发病曲线,可以得到不同年龄个体的再发风险率。另一方面,任何一种遗传病都有一个群体风险率的基线(baseline),即任何一次妊娠所生子女其群体风险率有些是根据疾病的遗传方式决定的,有些是基于经验概率得到的(表 1-2)。

表 1-2 群体中某些疾病发生的风险率

疾 病	风 险 率	疾 病	风 险 率
出生时即表现出先天性异常	1:30	围生期死亡	1:150
严重的身体或智能残疾	1:50	出生后一周到周岁以内死亡	1:200
自发流产	1:8	夫妇不育	1:6~10
死胎	1:125		

(三) 遗传性疾病的群体负荷

这里所说的负荷是指遗传病在群体中的严重程度,通常用发生率来表示。发生率越高,群体中的遗传有害性越高,人类需要的对应措施越多,也可以说是负荷也越大。表 1-3 所列是几类遗传病的群体发生率。

表 1-3 遗传性疾病的群体发生率

疾 病	发生率(%)	疾 病	发生率(%)
单基因缺陷		多基因遗传病	
常染色体显性遗传病	0.14	先天性疾病	2.3
常染色体隐性遗传病	0.17	其他疾病	2.4
X 连锁遗传病	0.05	小计	4.7
小计	0.36	尚未归类的遗传病	0.12
染色体缺陷	0.19	总计	5.37

(四) 遗传病与医学伦理

医学伦理学的基本原理同样适用于医学遗传学中。但遗传病有其自身的特征,即遗传性,因此,对一些问题需要特别注意。

1. 遗传性疾病的产前诊断问题 这包括:①产前诊断技术上的安全性;②产前诊断实施后对患病胎儿的医学措施的“合法性”、“合理性”、“可靠性”、“安全性”等等。

2. 遗传病的症状前诊断问题 这涉及:①是否有有效的医学措施使症状前患者免受“未来”疾病的困扰;②个人隐私问题。

3. 基因诊断和基因治疗问题 这包括:①基因诊断、基因治疗在技术上的安全性问题;②诊断及治疗措施的“合法性”、“合理性”等问题;③基因治疗措施对人类基因组的安全控制问题等等。

宗教、伦理、道德、法律也都是遗传病临床实践中需要重视的问题。遗传病患者的基因组应