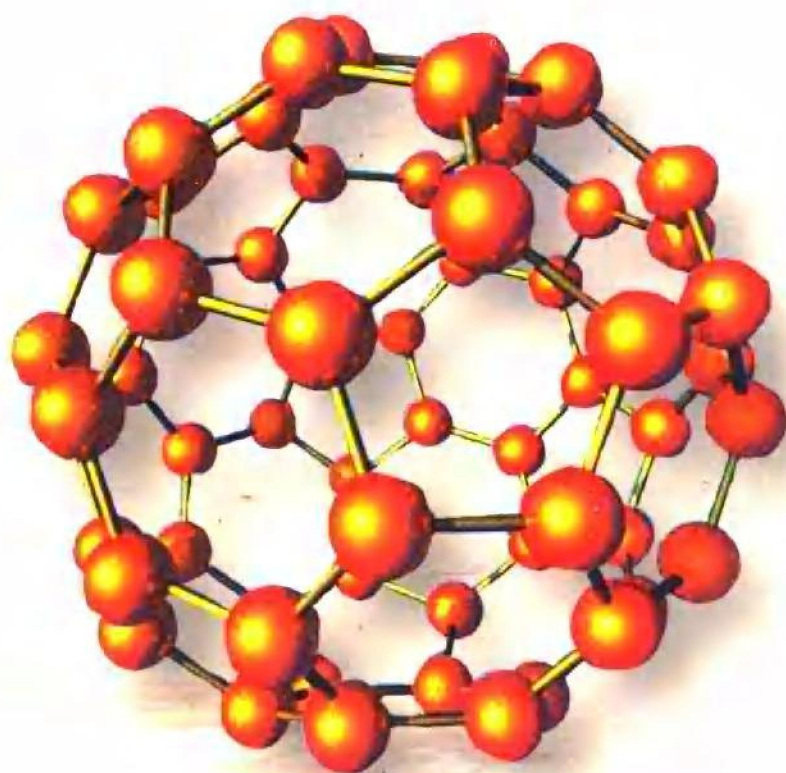




面向21世纪课程教材

医学遗传学

李璞 主编



北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

• 面向 21 世纪课程教材 •

医学遗传学

李 璞 主编

编者名单

左 伋	上海医科大学
刘权章	哈尔滨医科大学
李 璞	哈尔滨医科大学
吴白燕	北京医科大学
单祥年	南京铁道医学院
张贵寅	哈尔滨医科大学
范丽安	上海第二医科大学
黄尚志	中国协和医科大学
杨焕明	中国科学院遗传研究所

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学/李璞主编. —北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1999
ISBN 7-81034-939-2

I. 医… II. 李… III. 医学遗传学 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 03197 号

医学遗传学

——面向 21 世纪课程教材

作 者: 李 璞 主编

责任编辑: 陈永生

封面设计: 孙元明

技术设计: 栾广明

责任校对: 李爱平

责任印制: 姜文祥

出版发行: 北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65228583)

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京市迪鑫印刷厂

开 本: 850×1168 毫米 1/16 开

印 张: 24.5

字 数: 611 千字

版 次: 1999 年 5 月第一版 1999 年 5 月北京第一次印刷

印 数: 1—5000

定 价: 48.00 元

ISBN 7-81034-939-2/R·937

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其它质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

医学遗传学是医学科学领域中十分活跃的前沿学科，尤其是分子生物学方法的引入，人们对遗传病的认识达到了新的高度，不仅对单基因病和多基因病的诊断、发病机理、治疗和预防都已达到分子水平，即使染色体病的诊断，由于显微切割、探针池建立和荧光原位杂交（FISH）方法的应用，也已深入到相关基因片段的水平。癌基因和抑癌基因作用机理的阐明，不仅对癌的发生发展认识上有新的突破，对癌的基因治疗也提出了新的策略。人类基因组计划（HGP）的提出和研究进展为人类基因组的全部测序和功能分析，特别是对某些致病基因的确认、表达调控，为遗传病的防治等开辟了光辉的前景。所有这些医学遗传学的新成就正推动着医学科学的迅速发展。医学遗传学已成为 21 世纪带动医学科学发展的带头学科之一。作为培养 21 世纪医学人才的医学遗传学教材，在其内容上也必须进行相应的更新，才能使培养出来的医学人才在知识储备上提高一步，跟上时代的步伐。

为达到上述目的，必须注意以下几方面问题。

一、首先，要在教材内容上更新

关于遗传病的分析，已有的医学遗传学教材大多局限于表型特征的描述、遗传方式的判断、遗传率的计算、染色体改变的检查 and 再发风险的计算上。这些当然是必要的，但是，如果没有用现代方法进行的分子机制的探讨，则很难抓着遗传病发生的本质，也难于与国际上医学科学的发展相衔接，及时吸收新的研究成果，更不要说在此基础上进行创新了。不仅如此，这样培养出来的医学生将来在阅读近年的文献时，遇到一些名词如动态突变、微卫星、遗传印迹、表达序列标记〔EST〕、DNA 芯片、定位候选克隆等，就会感到茫然不知所云，因而将成为医学生扩展自己知识、吸收现代医学成就的拦路虎。

为解决此问题，本教材在单基因病方面尽量按 MIM 进行分类，并力图对之进行分子水平的分析；在染色体病方面除有细胞遗传学的论述外，着重介绍 FISH、染色体涂染、纤维 FISH 等分子细胞遗传学方法，以反映近年来的发展趋势；在多基因病方面则明确指出这是近年来研究的主攻方向，并着重介绍受累同胞对法、关联分析法等几种新的方法，以使学生对其发展现状有所了解。基因操作、基因定位、人类基因组、癌基因、抑癌基因等章节的设置，则全面反映了分子生物学在医学遗传学研究上的新成就。在遗传病的诊断方面，着重介绍 DNA 多态的单体型连锁分析、PCR - SSCP 等几种方法，在遗传病的治疗方面，除介绍病毒转移法外，还介绍自杀基因和抑癌基因的应用；在遗传病预防方面，介绍近年来“遗传医学”的进展以及在这方面开展工作的基本知识。在药物遗传学和免疫遗传学方面，都已从分子水平进行论述。这些都反映了当代的进展。

此外，本教材还设置了发育遗传学和行为遗传学两章，这是医学遗传学中非常活跃的两个分支学科，可能是遗传学未来发展的生长点。

二、其次，要注意应用已掌握的知识的培养

在遗传学教学中，作题是非常重要的。因为学生无论对遗传学理论记得多么熟，如果不能用来分析、解决实际问题，也是欠缺的。为此，本教材中每章末尾均列有思考题。思考题拟定得愈好，愈能启发学生领会相关的理论概念，并用来分析、认识某些问题，或动

手设计一些探索性实验，根据实验结果来说明某些医学实践中的问题。这是培养学生“能力”的一个重要方面。至于本教材所拟定的思考题是否恰当，有待教学实践的考验，也有待广大师生不断提出改进意见来更正。

三、再有，培养扩展个人知识的能力

这方面首先是阅读参考文献的能力，特别是针对某些章节中重要问题的进一步探讨。这就要求适当地阅读有关文献，从中吸取必要的信息和资料，总结出新的、更深入的认识。本教材各章所列的参考文献中，以中文图书和综述性文章为主，适当附以英文资料。这是考虑到多数医学院校图书馆的实际情况而采取的策略。

四、此外，还应该注意基本技术操作能力的培养

在医学遗传学迅猛发展的今天，通过实验来培养学生基本技术操作的能力是教学不可缺少的一个方面。这不仅对将来在医学实践中的应用是不可缺少的，而且对培养学生的创造性思维也是重要的。根据培养临床医师的需要，医学遗传学的基本技术操作应包括以下几项：

- (一) 外周血培养和染色体标本制作
 - (二) 按丹佛 (Denver) 体制用剪贴法进行核型分析
 - (三) 染色体 G 显带标本制作、带型识别和异常染色体的判断
 - (四) 基因组 DNA 的提取、纯化、酶解和电泳
 - (五) 聚合酶链反应 (PCR) 法体外扩增 DNA 片段及检测
- 以上五项内容的原理和操作要点在教材中均有论述，均应列入实验项目
- (六) 致病基因的 RFLP 连锁分析
 - (七) PCR - SSCP 法检测分析
 - (八) DNA 的测序

以上三项的原理在教材中也有论述，操作要点可通过看电视录像示范，使学生有所领会。

只有学生熟悉、掌握了上述基本技术操作，才能在未来的医学实践中应用这些技术去解决临床上的问题，才能适应 21 世纪医学发展的需要。

本教材由于编写过程匆忙，欠妥之处在所难免，望广大师生在使用后及时提出宝贵意见，以便早日订正。

李 璞 于哈尔滨

1998 年 10 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学的性质及其在医学教育中的地位.....	(1)
第二节 遗传病的特征.....	(1)
第三节 遗传病的类型.....	(2)
第四节 遗传病对人类的危害.....	(3)
第五节 识别疾病遗传基础的方法.....	(4)
第六节 医学遗传学的分科.....	(5)
第七节 医学遗传学的发展简史.....	(6)
思考题.....	(10)
参考文献.....	(10)
第二章 遗传的细胞基础	(11)
第一节 真核细胞的结构.....	(11)
第二节 染色质与染色体.....	(12)
第三节 细胞分裂.....	(15)
第四节 人类性别决定的染色体机制.....	(21)
思考题.....	(22)
参考文献.....	(22)
第三章 遗传的分子基础	(23)
第一节 染色体的化学组成和分子结构.....	(23)
第二节 真核基因的分子结构.....	(28)
第三节 DNA 的复制	(29)
第四节 DNA 分子中遗传信息的表达	(32)
第五节 遗传印记.....	(36)
第六节 基因的调控.....	(38)
第七节 DNA 分子结构的改变——突变	(43)
第八节 DNA 分子损伤的修复	(46)
思考题.....	(47)
参考文献.....	(47)
第四章 单基因病	(48)
第一节 常染色体显性遗传病.....	(48)
第二节 常染色体隐性遗传病.....	(56)
第三节 X 连锁遗传病	(62)
第四节 Y 连锁遗传病	(67)
第五节 遗传异质性.....	(68)
第六节 Bayes 法计算发病风险	(68)

思考题	(71)
参考文献	(72)
第五章 线粒体遗传病	(73)
第一节 线粒体 DNA 的结构和功能特征	(73)
第二节 线粒体 DNA 突变与疾病	(75)
思考题	(80)
第六章 多基因病	(81)
第一节 多基因遗传的特点	(81)
第二节 多基因病的特征	(83)
第三节 多基因病发病风险的估计	(91)
第四节 多基因病研究的趋向	(93)
思考题	(101)
参考文献	(101)
第七章 染色体病	(102)
第一节 人类的正常核型	(102)
第二节 染色体畸变	(115)
第三节 临床上较常见的染色体病	(127)
思考题	(142)
参考文献	(142)
第八章 群体遗传学	(143)
第一节 基因频率和基因型频率	(143)
第二节 遗传平衡定律	(143)
第三节 影响遗传平衡的因素	(146)
第四节 遗传负荷	(158)
思考题	(161)
参考文献	(162)
第九章 生化遗传学	(163)
第一节 血红蛋白病	(163)
第二节 血友病	(171)
第三节 胶原蛋白病	(173)
第四节 酶蛋白病	(177)
思考题	(188)
参考文献	(189)
第十章 基因操作	(190)
第一节 重组 DNA 技术 - 基因工程	(190)
第二节 怎样获得目的基因	(197)
第三节 分子杂交	(201)
第四节 聚合酶链反应的原理和应用	(208)
思考题	(210)
参考文献	(211)

第十一章 基因定位	(212)
第一节 连锁分析与基因定位.....	(212)
第二节 体细胞遗传学与基因定位.....	(215)
第三节 体细胞杂交.....	(218)
第四节 原位杂交.....	(220)
第五节 荧光原位杂交.....	(221)
第六节 原位 PCR	(222)
第七节 放射杂种.....	(222)
第八节 同线同源定位.....	(223)
思考题.....	(224)
参考文献.....	(224)
第十二章 人类基因组	(225)
第一节 人类基因组和基因组学.....	(225)
第二节 人类基因组计划.....	(225)
思考题.....	(240)
参考文献.....	(240)
第十三章 遗传病的诊断	(241)
第一节 遗传病的临床诊断.....	(241)
第二节 细胞遗传学检查: 染色质检查、核型分析.....	(244)
第三节 生化检查.....	(245)
第四节 基因诊断.....	(247)
思考题.....	(260)
参考文献.....	(261)
第十四章 遗传病的治疗	(262)
第一节 手术治疗.....	(262)
第二节 药物治疗.....	(263)
第三节 饮食疗法.....	(265)
第四节 基因治疗.....	(266)
思考题.....	(278)
参考文献.....	(278)
第十五章 遗传病的预防	(279)
第一节 遗传病的普查和登记.....	(279)
第二节 遗传咨询.....	(280)
第三节 产前诊断.....	(288)
第四节 新生儿的筛查.....	(291)
第五节 携带者筛查.....	(292)
第六节 遗传咨询中的遗传登记.....	(292)
思考题.....	(293)
参考文献.....	(293)
第十六章 药物遗传学	(294)

第一节	药物代谢的遗传控制	(294)
第二节	药物代谢的异常变异	(295)
第三节	生态遗传学	(302)
	思考题	(305)
	参考文献	(305)
第十七章	免疫遗传学	(306)
第一节	红细胞抗原遗传	(306)
第二节	白细胞抗原遗传	(311)
第三节	T 细胞抗原受体	(321)
第四节	抗体遗传	(324)
	思考题	(327)
	参考文献	(328)
第十八章	肿瘤遗传学	(329)
第一节	癌家族	(329)
第二节	遗传性恶性肿瘤	(330)
第三节	遗传性癌前病变	(332)
第四节	恶性肿瘤的遗传易感性	(333)
第五节	染色体异常与肿瘤	(337)
第六节	癌基因	(340)
第七节	抑癌基因	(346)
第八节	肿瘤转移抑制基因	(351)
第九节	癌发生的一般机理	(351)
	思考题	(352)
	参考文献	(352)
第十九章	发育遗传学	(353)
第一节	早期胚胎发育的遗传控制	(353)
第二节	遗传因素所致的畸形	(358)
第三节	环境因素所致的畸形	(359)
第四节	致畸剂的检出	(362)
	思考题	(365)
	参考文献	(366)
第二十章	行为遗传学	(367)
第一节	行为的遗传现象	(367)
第二节	行为遗传的特点	(369)
第三节	行为遗传学研究的对象	(371)
第四节	行为遗传研究的主要方法	(372)
第五节	行为的遗传方式	(373)
第六节	行为的遗传	(374)
	思考题	(383)
	参考文献	(384)

第一章 绪 论

第一节 医学遗传学的性质及其在医学教育中的地位

医学遗传学（medical genetics）是遗传学与医学相结合的一门边缘学科，它的研究对象是人类有关遗传的疾病，即遗传病（genetic disease）。研究遗传病发生机理、传递方式、诊断、治疗、预后、再发风险和预防方法，从而控制遗传病在一个家庭中的再发，降低它在人群中的危害，为改进人类的健康水平作出贡献。

人的健康决定于人的遗传结构及其周围生活环境相互作用的平衡。遗传物质的改变或环境因素改变均可导致这种平衡的破坏而产生疾病。遗传物质改变而产生的疾病称为遗传病。由于新方法、新技术的引入，人们对遗传病的认识不断深化，遗传物质改变所引起的疾病种类日渐增多，这不仅涉及生物化学、生理学、胚胎学、微生物学、免疫学、病理学、药理学等基础医学的各学科，而且对临床医学、预防医学各分支学科的影响也日益为人们所重视，因而近年来医学遗传学已成为医学教育中基础医学的一门重要分科。医学遗传学课程是在生物学中的普通遗传学基础上开设的，在临床医学中还将有临床遗传学（clinical genetics）与之衔接，后者主要是针对个别遗传病种的诊断、治疗与预防。由此可见，医学遗传学是医学教育中不可缺少的一门学科。

第二节 遗传病的特征

遗传病的基本特征是由遗传物质改变所引起的，当然，这并不是说环境因素在发病中不起什么作用，相反，一些遗传病的发病在不同程度上，需要环境因素的作用。

如图 1-1 所示，依疾病发生中遗传因素和环境因素所起作用的大小，可以把疾病分为几类：

- 1. 遗传因素决定发病，看不到特定环境因素的作用，这类疾病看来似乎完全由遗传因素决定发病，例如成骨不全症、先天聋哑、甲型血友病和染色体病等。
- 2. 基本是由遗传因素决定发病，但需要环境中一定的诱因才能发病，例如苯丙酮尿

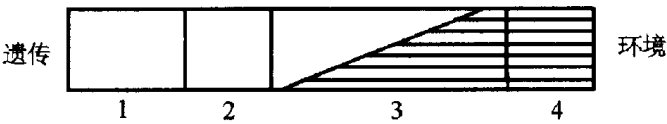


图 1-1 遗传因素和环境因素在疾病发生中的作用图解

症的发病除纯合隐性的基因型 (aa) 外, 还要摄入高苯丙氨酸食物才能诱发本病。蚕豆病的发病除致病基因所致的 G6PD 缺陷外, 还要摄入某些药物或蚕豆才能诱发溶血性贫血。

3. 遗传因素和环境因素对发病都有作用, 其中遗传因素所起作用的大小称为遗传率。例如哮喘的遗传率约为 80%, 环境因素只起 20% 的作用; 消化性溃疡的遗传率为 30% ~ 40%, 环境因素所起的作用较大, 可占 60% ~ 70%。

4. 基本上是环境因素决定发病而与遗传因素无关, 例如, 某些烈性传染病、外伤等。

上述 1、2、3 三类疾病都有一定的遗传基础, 都属于遗传病。

应该指出, 由于研究的日益深入, 以前认为是与遗传因素无关的疾病也被发现受遗传因素的制约。例如, 已发现控制对脊髓灰质炎病毒敏感性的基因位于 19q13; 在 6p21.3 处有 HLA-B8 基因的人易患慢性活动性肝炎; 控制铅中毒敏感性的基因位于 9q34。

另一方面, 也有一些误解, 认为家族性疾病 (familial disease) 就是遗传病。遗传病虽然由于共同的致病基因继承而表现有发病的家族聚集, 但是, 这并非必然的。首先, 一些常染色体隐性遗传病就常常看不到家族性发病而常常是散发病例 (sporadic case), 即使是罕见的常染色体显性或 X 连锁隐性遗传病, 也可看到由于新生突变而致的散发病例。再者, 一些环境因素所致的疾病中, 由于同一家族的不同成员生活于相同的环境中, 也可以表现出发病的家族聚集, 例如在某些缺碘地区, 甲状腺功能低下所致痴呆病就有发病的家族聚集, 但是, 不能认为这是遗传病。

还有一种误解, 认为先天性疾病 (congenital disease) 就是遗传病。所谓先天性疾病是指出生时即表现出来的疾病。一种病如果是遗传因素决定的, 而且致病基因或染色体异常在出生前即已表达, 这种病当然具有先天性。但是, 不少遗传病的致病基因在出生后的漫长生命过程中才逐步表达, 因此不表现为先天性。例如甲型血友病一般在儿童早期才发病, 成年型多囊肾和脊髓小脑性共济失调症一般在中年后才发病。总之遗传病常有特定的发病年龄。

另一方面, 有些环境因素所致疾病是由于一些致畸因素作用于发育中的胚胎, 使某些器官发生异常, 导致其结构或功能缺陷, 产生先天畸形 (congenital malformation) 或出生缺陷 (birth defect)。这虽然是先天的, 但并非遗传病。例如, 母亲在妊娠前三个月内感染风疹病毒, 可使胎儿出生时有先天性白内障。

第三节 遗传病的类型

遗传病是遗传物质改变所导致的疾病。遗传物质包括细胞中的染色体、染色体上的基因或 DNA。依遗传物质改变的不同, 可将遗传病分为以下几类:

一、单基因病

人类的体细胞中染色体是成对的, 其上的基因也是成对的。如果一种遗传病的发病涉及一对基因, 这个基因就称为主基因 (major gene), 它所导致的病就称为单基因病。这又包括以下几类:

(一) 常染色体显性遗传病 主基因位于 1~22 号常染色体上, 杂合时即可发病。

(二) 常染色体隐性遗传病 主基因位于 1~22 号常染色体上, 纯合时才发病; 杂合时并不发病。

(三) X 连锁显性遗传病 主基因位于 X 染色体上, 杂合或半合时均可发病。

(四) X 连锁隐性遗传病 主基因位于 X 染色体上, 纯合或半合时发病, 杂合时不发病。

(五) Y 连锁遗传病 主基因位于 Y 染色体上, 有致病基因即发病, 这类病呈全男性遗传。

(六) 线粒体病 线粒体中也含有 DNA, 称 mtDNA。mtDNA 也编码某些基因, 这些基因的改变也可导致某些疾病, 称为线粒体病。这类病通过母亲传递。

二、多基因病

一些常见的疾病和畸形, 有复杂的病因, 既涉及到遗传基础, 又需要环境因素的作用才发病, 所以也称为多因子病 (multifactorial disease, MF)。其遗传基础不是一对基因, 而是涉及到许多对基因, 这些基因称为微效基因 (minor gene)。近年的研究表明, 多基因病中也可能有主基因的参与。

三、染色体病

人的体细胞中有 23 对染色体, 1~22 号为常染色体, X 和 Y 为性染色体。这些染色体上共有约 10 万对基因, 因此, 每条染色体上都载有许多基因。染色体数目或结构的改变所致的疾病称为染色体病。由于染色体病往往涉及许多基因, 所以常表现为复杂的综合征 (syndrome)。

四、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。因为它是体细胞中遗传物质的改变, 所以一般并不向后代传递。各种肿瘤的发病中都涉及到特定组织中的染色体和瘤基因或抑癌基因的变化, 所以是体细胞遗传病。一些先天畸形也属于体细胞遗传病。

第四节 遗传病对人类的危害

随着科学的进步, 对急性传染病、流行病的控制, 遗传病对人类的危害已变得愈来愈明显。这从以下几方面的事实即可看出其概貌:

1. 我国近年来提出“控制人口数量, 提高人口素质”、“一对夫妻一个孩子”的政策, 使我国人口数量的增长得到基本控制。但是, 人口素质又如何呢? 我国每年出生约 2000 万个孩子, 这些孩子都是健康的吗? 根据 1989 年的普查, 我国的新生儿中, 约有 1.3% 有严重的出生缺陷或先天畸形。据估计, 其中 70%~80% 涉及遗传因素。这样, 粗略估计, 每年所生的 2000 万孩子中, 将有 18~24 万个有遗传因素所致的严重出生缺陷或先天畸形。

2. 据统计, 自然流产 (spontaneous abortion) 约占全部妊娠的 7%, 其中约有 50% 是染色体畸变所造成。因此, 以每年出生 2000 万孩子计算, 我国每年仅由于染色体畸变就造成约 70 万例的自然流产, 从而使这些家庭未能得到应有的孩子。

3. 在流产的婴儿中, 除一部分有出生缺陷外, 在出生后, 由于携带的致病基因的表达还可能出现各种遗传病, 例如假肥大型 (Duchenne 型) 肌营养不良症、甲型血友病、脊髓小脑性共济失调症等。因此, 每个人一生中约有 3%~5% 的可能性患某种遗传病。

4. 根据 1976 年的调查, 我国城市中儿童死亡的原因中, 遗传病、先天畸形和恶性肿

瘤是第一位的死亡原因, 约占全部死亡的 30%; 农村中, 这种死因占儿童死亡原因的第二位。

5. 在存活的儿童中, 患遗传病的儿童来医院就诊者为数不少。据统计, 在儿童医院中, 住院患儿约有 $1/4 \sim 1/3$ 是患与遗传有关的疾病。

6. 如果从人群中的患病率来估计, 约有 3% ~ 5% 的人患某种单基因病, 15% ~ 20% 的人患某种多基因病, 约 1% 的人患染色体病。总的估计, 人群中约有 20% ~ 25% 的人患某种遗传病。

7. 体细胞遗传病中的恶性肿瘤构成了我国不同地区人群中死亡原因第一位或第二位。

8. 智力低下或智能发育不全 (mental retardation, MR) 在我国人群中的发生率约为 2.2%, 这是影响我国人口素质的重要因素。其中, $1/3$ 以上有多基因、单基因或染色体改变的遗传基础。

9. 即使未受遗传病所累的人, 也并非与遗传病无关。据估计, 人群中平均每个人都携带有 5 ~ 6 个隐性有害的基因, 他们虽未患遗传病, 却可将这些有害基因向后代传递, 所以称为致病基因的携带者 (carrier)。据估计, 每个人都是 5 ~ 6 种有害基因的携带者, 这就是遗传负荷 (genetic load)。人群的遗传负荷对人群的未来, 即我们子孙后代的健康是不利的, 而且由于工业化的进展, 我国正面临环境污染的威胁, 环境污染必将增高基因突变率, 这又会增高我国人群的遗传负荷。因此, 这也是一个严重的问题。

第五节 识别疾病遗传基础的方法

对一种病因不明的疾病, 怎样识别其遗传基础呢? 这可以采用几种不同的方法:

一、群体普查法

选定某一人群, 用简便、准确的方法对某种疾病进行普查, 普查中特别注意该病发病的家族聚集性及是否有特定的发病年龄。如果发现一种疾病的患者亲属中的发病率高于一般人群, 而且一级亲属 (父母、同胞、子女) 的发病率 > 二级亲属 (祖父母、外祖父母、叔、伯、姑、舅、姨、侄、甥) 的发病率 > 三级亲属 > (堂、表兄弟姐妹等) 的发病率 > 一般群体发病率, 而且有特定发病年龄, 则表明不同的遗传继承关系影响该病发生, 可以认为该病有遗传基础。

为了排除同一家族成员的共同生活环境对该病发病的影响, 可与家族中非血亲的发病率进行比较, 往往可以得出初步的结论。

二、系谱分析法

在初步确认某种病可能为遗传病后, 搜集某家族中全部成员的发病情况, 绘成系谱 (pedigree), 依系谱特征进行分析, 往往可以确认为单基因病中某一种类型的遗传病 (详见第四章)。

如果对该病的几个系谱进行分析, 无法确认为单基因病中的何种类型, 就要考虑为多基因了。

对比某种病的患者一级亲属的发病率和一般群体发病率, 如果符合 Edward 公式 ($f = \sqrt{P}$), 则可以认为这种病有多基因遗传的基础 (详见第六章)。

三、双生法

双生可分为两类：一类是一卵双生（monozygotic twins, MZ），是由一个受精卵在第一次卵裂形成二个分裂球后，彼此分开，各形成一个胚胎。因为这二个胚胎来自同一受精卵，所以他（她）们的遗传基础是相同的，其特征也必然是相同的。另一类是二卵双生（dizygotic twins, DZ），是二个卵子与二个不同精子受精后发育成的二个胚胎，他（她）们之间的遗传基础像一般同胞那样相似，只是胚胎发育环境相同，其性别有 1/2 的可能性是相同的。

对比 MZ 和 DZ 疾病发病一致性（concordance）的差异即可估计出某种疾病是否有遗传基础。发病的一致性是指双生中一个患某种疾病，另一个也发生同样的疾病。如果 MZ 的一致性远高于 DZ 的一致性，就表示这种病与遗传有关；如果二者差异不显著，则表明遗传对这种病的发病不起作用。如果有了一定的数据，按一定公式即可求出遗传率（ h^2 ）。

$$h^2 = \frac{CMZ - CDZ}{1 - CDZ} = \frac{0.601 - 0.094}{1 - 0.094} = 56\%$$

表 1-1 双生中原发性癫痫的一致性

双生类型	对数	一致	不一致	一致率
MZ	69	42	27	60.1%
DZ	53	5	48	9.4%

表 1-1 的资料表明，原发性癫痫的发病有遗传基础，其遗传率为 56%，这说明在这种病的发病中，遗传基础起着相当重要作用。

四、疾病组分分析法

一些复杂的疾病其发病机理不清，要研究其遗传基础，则可采取这种方法，即先将这种病分解为若干环节（组分），对各组分进行单独的遗传学研究，如能确定某些组分是受遗传控制的，则可以认为这种病是有遗传基础的。例如，冠心病是一种有复杂病因的疾病，高血脂症是其组分之一，已知家族性高胆固醇血症是常染色体显性遗传的。因此，可以认为冠心病是有遗传基础的。

五、关联分析法

关联（association）是指两种遗传上独立的性状非随机地同时出现，而且并非连锁（linkage）所致。如果其中一种性状决定于某个基因座的等位基因，就可作为遗传标记（genetic marker），来检测另一种性状与之是否关联，如果确证有关联，则表明后一性状也有遗传基础。例如 HLA-B8 是位于 6p21.3 的单基因决定的抗原，在正常人群的检出率仅为 1%，但在慢性活动性肝炎患者中的检出率 > 20%，这表明 HLA-B8 与慢性活动性肝炎之间有关联，即慢性活动性肝炎有遗传基础。

六、染色体分析法

对一些有多发畸形、体格和智能发育不全的患者或是孕早期有反复流产的妇女，如果怀疑其有染色体改变，经过核型分析可以确认是否有染色体异常的病因（详见第七章）。

第六节 医学遗传学的分科

医学遗传学在其发展中，已建立了许多分科：

1. 细胞遗传学（cytogenetics） 研究人类染色体的结构、异常（或畸变）的类型、发生频率及与疾病的关系。现已认识到 100 余种染色体异常综合征和 10000 余种罕见的异常

核型。

2. 生化遗传学 (biochemical genetics) 用生物化学方法研究遗传病中的蛋白质或酶的变化以及核酸的相应改变。这使人们了解到分子病 (molecular disease) 和遗传性代谢病 (genetic metabolic disease) 对人类健康的影响。

3. 分子遗传学 (molecular genetics) 用现代新技术从基因的结构、突变、表达、调控等方面研究遗传病的分子改变, 为遗传病的基因诊断、基因治疗等提供了新的策略和手段。

4. 群体遗传学 (population genetics) 研究人群中的遗传结构及其变化的规律。医学群体遗传学或遗传流行病学 (genetic epidemiology) 则研究人群中遗传病的种类、发病率、遗传方式、基因频率、携带者频率以及影响其变化的因素, 例如突变、选择、迁移、隔离、婚配方式等, 以控制遗传病在人群中的流行。

5. 药物遗传学 (pharmacogenetics) 研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传差异, 为指导医生用药的个体化原则提供理论根据。

6. 遗传毒理学 (genetic toxicology) 研究环境因素对遗传物质的损伤机制, 及这些环境因素即诱变剂、致畸剂、致癌剂的检测方法和评价手段。

7. 免疫遗传学 (immunogenetics) 研究免疫反应的遗传基础与遗传调控, 例如抗原的遗传控制、抗体多样性产生的遗传机理、补体的遗传基础等, 为控制免疫过程、阐明免疫缺陷病提供手段。

8. 体细胞遗传学 (somatic cell genetics) 用细胞的体外培养方法建立细胞系 (cell line), 这对研究基因突变、表达、细胞分化和肿瘤的发生等过程有独特的作用。通过细胞融合完成体细胞杂交, 产生体细胞杂种等, 在单克隆抗体的制备和基因定位上有重要作用。

9. 肿瘤遗传学 (cancer genetics) 研究肿瘤发生的遗传基础, 恶性肿瘤发生、发展中染色体改变、癌基因与抑癌基因的作用, 对阐明肿瘤发生机理、肿瘤的诊断、治疗和预防均有重要意义。

10. 发育遗传学 (developmental genetics) 研究胚胎发育过程中, 双亲基因组的作用、同源框、基因表达的时序等, 对阐明发育过程的遗传控制有重要作用。

11. 行为遗传学 (behavior genetics) 用各种遗传学方法研究人类行为的遗传控制, 特别是异常行为, 例如癫痫、躁狂抑郁病、精神分裂症、Alzheimer 病等的遗传基础, 以控制其发生。

从上述医学遗传学的分科来看, 它的研究领域是非常广泛的, 而且与医学实践有密切的关系。近年来发展起来的人类基因组研究, 更是带动生命科学发展的重大课题, 它必将带动一些新分支学科的建立和发展。

第七节 医学遗传学的发展简史

自从孟德尔 (Mendel G) 于 1865 年发表了他的豌豆杂交的实验结果以后, 30 多年中未引起人们的注意, 直至 1900 年, 他的工作才被 de Vries H, Correns C 和 Tschermak E 分别再发现, 并总结成孟德尔第一和第二定律, 这才奠定了现代遗传学的基础。此前, Galton

F 于 1869 年曾提出用双生法来分析人类的遗传性状，并主张用统计学方法来研究人类遗传。他还首先提出了优生学 (eugenics) 的概念。

Landsteiner K 于 1900 年发现了 ABO 血型系统，并认为是遗传的。Bernstein F (1924) 则证明，ABO 血型受一组复等位基因控制。这是孟德尔定律在医学应用上的一个例证。

1902 年，Garrod A E 对尿黑酸尿病的研究，从该病患者的尿中分离出尿黑酸，从而提出先天性代谢缺陷 (inborn errors of metabolism) 的概念。他还注意到 6/10 的该病患者是表亲婚配的后代，而当时英国人中的表亲婚配率仅为 3%。经与 Bateson W 讨论后，认为是隐性遗传的。

1908 年，Hardy G H 和 Weinberg W 分别研究人类群体中基因频率的变化，提出了相同的结论，称 Hardy - Weinberg 定律或遗传平衡定律，奠定了群体遗传学的基础。

1909 年，Nilsson - Ehle H 提出了多因子遗传，对数量性状的遗传作了重要的论述。上述几方面有关遗传方式、群体中的遗传分析，统称为形式遗传学 (formal genetics)。目前，在临床遗传学中仍在广泛应用。

一、生化遗传学的建立和发展

1941 年，Beadle G W 和 Tatum E L 在对红色链孢霉的突变分析的基础上，提出了“一个基因一种酶”学说，使人们对基因通过对酶的控制而影响代谢过程有了深入的理解。Cori L F 和 Cori G T (1952) 的工作表明，糖原贮积病 I 型是一种由于葡萄糖 - 6 - 磷酸酶 (G6P) 缺陷所致的遗传性代谢病。Jervis G A (1953) 证明，苯丙酮尿症则是由于苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 缺欠所致，Bickel H 证明用控制苯丙氨酸摄入的方法可有效地控制本病的发展。1963 年，Guthrie R 提出了用细菌抑制法进行新生儿筛查，可及时检出某些遗传性代谢病，从而可预防遗传性代谢病的发生。现在，已认识的遗传性代谢病有数百种，其中有 1/3 已明确其酶的缺陷。

另一方面，Pouling L (1949) 对镰状细胞贫血病患者血红蛋白 (HbS) 电泳分析后，推论其泳动的异常是分子结构改变所致，从而得出了分子病的概念。Ingram V M (1956) 的工作证实了 HbS 的珠蛋白 β 链第 6 位氨基酸由谷氨酸变为缬氨酸，从而导致上述电泳行为异常。现已报道的血红蛋白有 600 余种，大部分都是由于单个氨基酸替换所致。此外，在血清蛋白、受体蛋白的研究上，也已认识许多结构蛋白改变所致的遗传病。

用生物化学方法对琥珀酰胆碱敏感性的研究，使 Vogel F (1959) 提出药物遗传学的概念。对牛奶、酒精等代谢的遗传控制的研究就形成了生态遗传学 (ecogenetics)。

二、细胞遗传学的建立和发展

1910 年，Morgan T H 和他的学生们开始用果蝇为材料，结合对细胞的研究与遗传研究，发现了连锁，1926 年发表了《基因论》，这可以看作是细胞遗传学的开始。至于人类的染色体，直到 1923 年，Painter T S 才提出人的染色体数是 $2n = 48$ ，性染色体为 XX - XY。1952 年，徐道觉 (Hsu T C) 发现，低渗处理对制备分散良好的染色体标本至关重要。他虽然发现人的染色体数为 46，但是，未能肯定自己的发现，而仍相信 Painter 的 $2n = 48$ 的结论。

1956 年，蒋有兴 (Tjio J H) 和 Levan A 证明人的体细胞染色体数为 46，这标志着人类细胞遗传学的开始。Moorhead P S (1960) 建立了外周血短期培养的标准化方法，大大推进了人类染色体的研究工作。1959 年，Lejune J 发现，先天愚型是由于细胞中多了一条 G

组染色体, 即 21 三体性所致; Ford C E 发现 Turner 综合征患者的性染色体组成为 XO; Jacob P A 则发现 Klinefelter 综合征患者的性染色体组成为 XXY。于是, 出现了“染色体病”(chromosome disease)这一术语。

1960 年, 在丹佛城召开一次国际会议, 制定了人类染色体的命名体制, 称为丹佛体制 (Denver system)。1961 年, Lyon M 提出了女性的一条 X 染色体在早期胚胎发育中的随机失活假说。称为 Lyon 假说。

1970 年, Cospersson T 用喹吖因处理细胞后, 在染色体的纵轴上出现一条条荧光强弱不同的带纹, 称为 Q 显带, 开辟了染色体的显带的研究。Seabright M (1971) 则创造了用胰酶处理和 Giemsa 染色显示的 G 带。Yunis J J (1975) 创造了细胞同步化和高分辨显带的方法, 使染色体分析达到了亚带水平, 出现了微细胞遗传学 (microcytogenetics)。

Pardue M L (1969) 用放射同位素标记的 DNA 片段作探针, 与中期染色体上的 DNA 进行“分子杂交”, 可将特定 DNA 片段定位于某条染色体的一定区段, 称为原位杂交 (in situ hybridization, ISH)。Penkel D (1986) 改用非放射性同位素即荧光标记的探针完成的原位杂交称为荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH), 可准确检测染色体微小片段改变和基因定位, 并可直接检测间期核, 从而产生了分子细胞遗传学 (molecular cytogenetics)。随后, Ludecke H J (1989) 用显微切割 (microdissection) 获得一定的染色体片段, 经显微抽提 DNA 和扩增后进行微克隆, 可制成特异性探针池, (probe pool), 再用不同颜色的荧光染料标记, 即可用来进行染色体涂染 (chromosome painting)。这些新技术可用来检测染色体上 DNA 片段的变化, 因此使细胞水平的研究与分子水平的探索衔接起来。

三、分子遗传学的建立和发展

Avery O T、McLeod C M 和 McCarthy M (1944) 在肺炎链球菌上进行的转化因子研究表明, 遗传物质是 DNA, 这奠定了分子遗传学的基础。Watson J D 和 Crick F H C (1953) 关于 DNA 双螺旋结构的发现标志着分子遗传学的开始。1961 年, Jacob F 和 Monod J 提出了大肠杆菌乳糖代谢的“操纵子”模型, 建立了基因调控的概念。1967 年, Khorana H G, Holley R W 和 Nirenberg M W 破译了全部遗传密码。1968 年 Arber W. Smilh H 和 Nathans D 发现并使用了限制性核酸内切酶, 这是 DNA 重组的重要工具酶。1970 年, Baltimore D 和 Temin H M 发现了逆转录酶, 这是由 mRNA 合成 cDNA 的工具酶。同年, Khorana 首先人工合成了酵母丙氨酸 tRNA 基因。1977 年, Sanger F 提出了用双脱氧核苷酸法进行 DNA 测序。1985 年, Mullis K 提出了聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法, 体外扩增 DNA 片段。1989 年, Orita M 提出用 DNA 的单链构象多态 (single strand conformation polymorphism SSCP) 可检测未知的点突变。这些技术上的进步推动了重组 DNA 技术的发展及其在医学中的应用。例如, 用限制性片段长度多态 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 连锁分析、等位基因特异性寡核苷酸 (allele specific oligonucleotide, ASO) 探针检测等方法进行遗传病的基因诊断; 用逆转录病毒转移或腺病毒介导的遗传病基因治疗, 以及对恶性肿瘤进行细胞因子、反义癌基因和抑癌基因转移来进行基因治疗。

90 年代以来, “人类基因组计划” (human genome project, HGP) 被提出作为一项国际协作的大课题, 要在 15 年的时间 (1990~2005) 内测定人类基因组中 30 亿个碱基对、约 10 万个基因的全部序列。为此成立了国际性人类基因组组织 (human genome organization, HUGO), 制定了五年的研究目标。这是一项伟大的探索, 其意义的重大不亚于“登月计