

CLINICAL GENETICS

临床遗传学

邱维勤 周焕庚 主编

上海医科大学出版社

临床遗传学

主 编 邱维勤 周焕庚



A0038323

上海医科大学出版社

(沪)新登字 207 号

助理编辑 于伟英

封面设计 吴 平

临 床 遗 传 学

主 编 邱维勤 周焕庚

上海医科大学出版社出版

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏省句容县排印厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 27.75 字数 675 000

1992 年 6 月第 1 版 1992 年 6 月第 1 次印刷

印数 1-6 000

ISBN 7-5627-0081-8/R·72

定价: 16.50 元

主 编 邱维勤 周焕庚

副主编 陈瑞冠 曾溢滔 胡诞宁

撰写者（按姓氏笔划排列）

于传鑫	王世雄	方 丽	宁寿葆
孙幼华	朱畅宁	朱维佳	刘荣慧
刘爱勤	许慰高	江 静	江三多
李修琪	吴 晓	吴永礼	邱维勤
张倩倩	陈瑞冠	周苓怡	周焕庚
胡诞宁	顾静安	郭 华	钱大龙
姚景莉	黄宇峰	黄淑帧	曾溢滔

前 言

随着我国优生优育保健事业的不断开展,迫切需要有关的专业人员投入,包括医学细胞遗传学、生化和分子遗传学、医学遗传学、临床遗传学以及遗传咨询等方面的专家的投入。其中临床遗传学专业队伍尤为重要,因为这些专家是面临处理和诊治遗传病和(或)先天缺陷的人员,他们的业务水平如何,直接关系到人口素质改善的问题。根据我国北京、上海和湖南三个遗传医学中心的分工,由上海中心承担为各省市培养临床遗传学专业人员,为此我们组织了有关专家、教授20余人,编写了《临床遗传学》一书。全书分上、下两篇。上篇为医学遗传学基础,下篇为临床各科遗传病,并有附录。全书的编写力求概念明确,并强调实用性。编写过程中除各章引用的一些特殊文献外,主要参照下列书籍:

- ① Thaddeus E. Kelly. Clinical Genetics and Genetic Counseling. 1980. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, London.
- ② Arnold Sorsby. Clinical Genetics, Second Edition, 1973. ButterWorths.
- ③ James S. Thompson and Margaret W. Thompson. Genetics in Medicine. Third Edition, 1980. W. B. Saunders Company.
- ④ Kenneth L. Garver, Sandra G. Marchese. Genetic Counselling for Clinicians. 1986. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, London.
- ⑤ Victor A. McKusick. Mendelian Inheritance in Man. Eighth Edition, 1988. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. (书中各种疾病的编号即为该文献所采用的统一编号)。
- ⑥ 杜传书、刘祖洞。医学遗传学。第1版。1983。北京:人民卫生出版社。

(本书采纳最新的、较好的“基因座”(Locus, Loci)译名,替代了沿用多年的“位点”和“座位”。)

本书的编写承蒙诸位同道多方协助,在此一并致以谢意,希望本书的出版能有助于我国临床遗传学的开展。书中不妥和错误之处,请读者不吝指正。

编 者

1989.11.8.于上海

目 录

上篇 医学遗传学基础

第一章 概论	3
一、遗传学简史	3
二、遗传学与医学的相互影响	13
第二章 遗传的染色体基础	15
一、细胞	15
二、染色体	16
三、有丝分裂	17
四、减数分裂	19
五、人的配子发生	22
第三章 染色体的结构与功能	25
一、核酸结构	25
二、DNA	26
三、遗传密码	27
四、DNA在染色体上的组构	32
五、RNA	32
第四章 遗传病的传递规律	37
一、孟德尔遗传	38
二、多因子遗传	45
第五章 临床遗传学的一些数理概念	47
一、遗传病患率	47
二、基因频率	51
三、Hardy-Weinberg 定律	51
四、单基因病的数量分析	53
五、影响群体中基因频率的因素	54
六、近亲婚配	56
七、双生子	58
八、亲子鉴定	60
第六章 细胞遗传学	62
一、正常染色体的形态	62
二、正常核型	62
三、染色技术	64
四、染色体病的发生率	65

五、 染色体畸变	66
六、 不育的细胞遗传学基础	72
七、 死产和新生儿死亡的评估	73
第七章 体细胞遗传学	74
一、 细胞培养物	74
二、 细胞培养物中的表型表达	75
三、 体细胞杂交	75
四、 体细胞遗传学的其他应用	78
第八章 生化遗传学	81
一、 血红蛋白病	81
二、 人体生化代谢紊乱	95
三、 药理遗传学	101
第九章 遗传病的基因诊断	105
一、 基因诊断技术	105
二、 基因诊断在遗传病上的应用	108
第十章 新生儿筛查及杂合子检出	112
一、 新生儿筛查	112
二、 杂合子携带者的检出	119
第十一章 遗传咨询	121
一、 内容与宗旨	121
二、 方法与步骤	122
三、 指令性与非指令性遗传咨询	124
四、 咨询者	125
五、 单基因遗传病的再发风险率	125
六、 多基因病的再发风险率	128
七、 染色体病的再发风险率	129
八、 Bayes 理论在遗传咨询中的应用	130
九、 前瞻性遗传咨询与回顾性遗传咨询	132
第十二章 产前诊断	133
一、 流产问题	133
二、 产前诊断方法	134
三、 产前诊断的遗传咨询	142
四、 产前诊断研究获得的信息	142
五、 产前诊断中的差错	143
六、 羊膜腔穿刺后的咨询	144
七、 产前诊断的经济效益	145
八、 产前诊断的伦理问题	145
第十三章 环境致畸物的效应	146
一、 孕期药物	146

二、 孕期感染	149
三、 孕期疫苗	151
四、 辐射	151

下篇 临床各种遗传病

第十四章 临床诊断途径	155
一、 先天性畸形	155
二、 智能低下	156
三、 矮小征	158
四、 外阴异常	160
五、 先天性代谢缺陷病	163
六、 死产和新生儿死亡	165
七、 Hurler 样病	166
八、 非溶酶体病	170
九、 神经变性病	171
第十五章 遗传病的临床种类	173
一、 概述	173
二、 先天异常	174
三、 营养性衰竭	175
四、 斑痣性错构瘤	176
五、 肿瘤	177
六、 代谢病	177
七、 功能异常	177
八、 综合征	177
第十六章 生殖技术	178
一、 自然生殖	178
二、 避孕	178
三、 绝育	179
四、 选择	179
第十七章 中枢神经系统	186
一、 小头畸形	186
二、 巨头畸形	186
三、 先天性脑积水	187
四、 中枢神经系统闭合缺陷	188
五、 癫痫	189
六、 Huntington 舞蹈病	193
七、 Alzheimer 病	194
八、 小脑型遗传性共济失调	195
第十八章 神经肌肉系统	197

一、 进行性肌营养不良症	197
二、 肌强直症	200
三、 运动神经元疾病	202
四、 家族性重症肌无力	204
五、 先天性肌病	206
六、 遗传性运动和感觉性神经病	208
第十九章 精神病	212
一、 精神分裂症	212
二、 情感性精神病	217
三、 精神发育迟缓	221
第二十章 心血管系统	226
一、 空间隔缺损	226
二、 房间隔缺损	227
三、 动脉导管未闭	228
四、 法乐四联症	229
五、 肺动脉狭窄	230
六、 主动脉缩窄	231
七、 完全性大动脉错位	233
八、 完全性心内膜垫缺损	234
九、 心内膜弹力纤维增生症	235
十、 先天性房室传导阻滞	236
十一、 家族性心肌病	237
十二、 冠状动脉粥样硬化性心脏病	239
第二十一章 呼吸系统	241
一、 窒息性胸廓营养不良	241
二、 支气管扩张	241
三、 Kartagener 综合征	242
四、 支气管哮喘	242
五、 原发性支气管癌	243
六、 囊性纤维化病	243
七、 肺泡微(小)结石病	244
八、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	244
九、 家族性肺间质纤维化	245
十、 自发性气胸	246
十一、 结节性硬化	246
十二、 神经纤维瘤病	246
十三、 遗传性出血性毛细血管扩张症	247
十四、 家族性肺动脉高压	247
第二十二章 消化系统	249

一、先天性肥大性幽门狭窄	249
二、先天性巨结肠	249
三、消化性溃疡	250
四、Crohn 病和溃疡性结肠炎	251
五、遗传性息肉病综合征	253
六、某些常见病的遗传学	255
七、某些少见的遗传病	259
第二十三章 血液系统	261
一、恶性贫血	261
二、遗传性铁粒幼细胞性贫血	261
三、卟啉症	262
四、血色病	263
五、先天性红细胞增生不良性贫血	264
六、先天性全血细胞减少症	264
七、遗传性球形细胞增多症	265
八、遗传性椭圆形细胞增多症	265
九、遗传性口红细胞症	265
十、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	266
十一、丙酮酸激酶缺乏症	266
十二、地中海贫血	267
十三、不稳定血红蛋白病	268
十四、辅酶 I-高铁血红蛋白还原酶缺乏症	268
十五、婴儿型遗传性粒细胞缺乏症	269
十六、慢性肉芽肿病	269
十七、遗传性血小板减少症	270
十八、遗传性血小板功能异常	271
十九、血友病甲	271
二十、血友病乙	272
二十一、血友病丙	273
二十二、因子Ⅱ缺乏症	273
二十三、因子Ⅴ缺乏症	273
二十四、因子Ⅷ缺乏症	274
二十五、因子Ⅸ缺乏症	274
二十六、遗传性凝血酶原缺乏症	275
二十七、遗传性无纤维蛋白原血症	275
二十八、因子Ⅺ缺乏症	275
二十九、血管性假血友病	276
三十、遗传性出血性毛细血管扩张症	276
第二十四章 内分泌系统	278

一、遗传性垂体性侏儒症	278
二、遗传性尿崩症	279
三、促性腺激素低下性腺机能减退伴嗅觉丧失症	279
四、Graves 病	280
五、家族性甲状腺肿	281
六、地方性克汀病	282
七、原发性甲状旁腺功能亢进症	283
八、特发性甲状旁腺功能减退症	283
九、糖尿病	284
十、先天性肾上腺皮质增生症	286
十一、家族性醛固酮缺乏症	287
十二、家族性肾上腺皮质机能不全症	288
十三、多发性内分泌腺瘤病	289
第二十五章 泌尿系统	291
一、遗传性肾炎	291
二、肾髓质囊性病	292
三、多囊肾	293
四、遗传性缺陷所致肾小管疾病	293
五、Fanconi 综合征	294
六、肾性糖尿	295
七、脑肝肾综合征	295
八、眼脑肾综合征	296
九、Hartnup 病	296
十、膀胱外翻	297
十一、尿道下裂	297
第二十六章 生殖系统	299
一、性别决定	299
二、性分化	300
三、性分化异常	301
四、外生殖器异常的诊断要点	310
五、性别抉择	311
第二十七章 皮肤和结缔组织系统	312
一、鱼鳞病	312
二、掌跖角化病	313
三、大疱性表皮松解症	314
四、肠病性肢端皮炎	315
五、家族性良性慢性天疱疮	315
六、色素失禁症	316
七、外胚叶发育不良	316

八、着色性干皮病	317
九、皮肤松垂症	318
十、弹力过度性皮肤	318
十一、弹性假黄瘤	319
十二、先天性厚甲	320
十三、念珠形发	320
十四、遗传性出血性毛细血管扩张症	321
十五、结节性硬化症	322
十六、多发性神经纤维瘤病	322
十七、红斑狼疮	323
第二十八章 骨骼系统	325
一、软骨发育不全	325
二、软骨发生不全	326
三、窒息性胸廓发育不良	326
四、致死性发育不全综合征	327
五、点状软骨发育不良	327
六、肢前曲骨综合征	328
七、软骨发育减退	329
八、软骨外胚层发育不全	329
九、畸形骨发育不良	330
十、锁颅骨发育不全	330
十一、其他骨骼缺陷	331
第二十九章 眼、耳、口腔	334
一、先天性小眼球	334
二、先天性无眼球	334
三、隐眼	334
四、上睑下垂	335
五、角膜营养不良	335
六、先天性无虹膜	335
七、先天性晶状体异位	336
八、先天性白内障	336
九、先天性虹膜脉络膜视网膜缺损	337
十、视网膜色素变性	337
十一、结晶状视网膜变性	337
十二、少年型黄斑变性	338
十三、视网膜母细胞瘤	338
十四、Leber视神经萎缩	339
十五、原发性青光眼	339
十六、先天性青光眼	340

十七、高度近视	340
十八、单纯近视	340
十九、红绿色盲和色弱	340
二十、原发性夜盲症	341
二十一、先天性原发性眼球震颤	341
二十二、先天性聋哑	341
二十三、显性遗传性感音神经性耳聋	342
二十四、X连锁隐性遗传性传导性耳聋	342
二十五、X连锁隐性遗传性感音性耳聋	342
二十六、耳硬化	343
二十七、伴有各系统遗传病的耳聋	343
二十八、先天性耳前瘻管	343
二十九、先天性外耳道闭锁	344
三十、抗生素中毒性耳聋	344
三十一、先天性唇裂	344
三十二、先天性腭裂	345
三十三、牙本质缺陷	345
三十四、牙釉质形成不全	345
三十五、牙发育不全	346
第三十章 肿瘤与遗传	347
一、易患恶性肿瘤的若干疾病和恶性肿瘤	347
二、肿瘤细胞的染色体异常	356
三、与遗传有关的癌变假说	357
附录一 基因诊断技术操作	361
附录二 临床畸形综合征	370
附录三 产前诊断的遗传病	391
附录四 多基因遗传病遗传咨询表	396
附录五 生化遗传病咨询表	405
附录六 优生保护法涉及有关病种	427

上 篇

医 学 遗 传 学 基 础

第一章 概 论

一、遗传学简史

奥地利修道士孟德尔(Mendel)根据豌豆杂交试验的成果,于1866年发表了《植物杂交试验》的论著,揭示了生物性状的分离和自由组合的遗传规律。但是,孟德尔的这一重要发现当时未引起学术界的重视,整整被埋没35年之久,直到1900年才由分别在荷兰、德国和奥地利工作的 Devries、Correns 和 Tschermak 各自独立地重新发现了孟德尔提出的遗传规律。Bateson(1861~1926)曾是极力赞同孟德尔主义的英国人,他创立了“遗传学”这一名称。哥本哈根的 Johannsen 提出了“基因”、“表现型”和“遗传型”(基因型)等术语。这些术语,早在本世纪的最初10年间就成了科学语言。Bateson 和他的学生们还发现了遗传连锁现象。

Morgan(1866~1945)曾在哥伦比亚有名的“果蝇实验室”工作过多年,并揭示了可用于染色体绘图的连锁和交换现象。Morgan 于1933年得到诺贝尔生理学(医学)奖,他是第一位得此殊荣的美国人。

1918年, Fisher(1890~1962)发表的经典论文——《关于孟德尔遗传推想关系之间的相关》将生物统计学家和孟德尔主义者的观点协同了起来,认为可以用孟德尔的多基因行为来解释生物统计学家发现的数量性状(如身材),如果是多基因遗传,每个基因均有其附加效应,每个基因均按孟德尔法则传递。

1927年, Muller 证明 X 线能诱发突变率的增加,他于1946年荣获诺贝尔生理学(医学)奖。

表 1-1 人类遗传学中 17 项重大发现

年 份	研 究 者	发 现
1876	Sir Francis Galton	双生儿法
大约1900	A. E. Garrod	代谢反应链上的遗传阻塞
1900	Karl Landsteiner	ABO血型
1908	G. H. Hardy, Wilhelm Weinberg	基因频率作为群体遗传学中的适当变数
1937	J. B. S. Haldane	人类中第一个定量连锁研究: X 染色体上色盲和血友病座位的间隔距离
1952	Gerty T. Cori, Carl F. Cori	先天性代谢差错中第一个特定的酶 ——葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷
1954	A. C. Allison	疟疾和镰形血红蛋白间的关系
1957	Vernon Ingram	基因在决定蛋白质氨基酸序列上的作用: 正常血红蛋白 A 和镰形血红蛋白之间的差别
1959	J. Lejeune	作为先天性畸形基础的第一个 染色体畸变: Down 综合征

续表

年 份	研 究 者	发 现
1959	C. E. Ford	Y 染色体在人类性决定中的作用
1960	Peter Nowell, David Hungerford	涉及一类癌中的染色体异常
1961	Mary Lyon	正常女性中一个X 染色体的相对失活
1967	Susumu Ohno	X 染色体在进化中的保守性
1968	Roger Donahue	凭借家系分析法首次作常染色体基因定位, 将 Duffy 血型基因定位于第1号染色体上
1968	Mary Weiss, Howard Green, Barbard Migeon 等	凭借体细胞杂交法将特定基因定位于特定染色 体上: 胸苷激酶(thymidine kinase, TK)基因定 位于第17号染色体上
1969	T. Caspersson 等	染色体的差别(显带)染色
1978	Y. W. Kan	DNA 的非编码部分的限制性酶多态性

表 1-2 授予诺贝尔生理学(医学)奖的遗传学研究者

年 份	获 奖 者	研 究 领 域
1933	Thomas Hunt Morgan (1866~1945)	基因本质的研究
1946	Hermann Joseph Muller (1890~1967)	发现X 线能诱发突变
1958	George Well Beadle (1903) Edward Lawrie Tatum (1909~1975), Joshua Lederberg (1925~)	生化遗传学的贡献
1959	Arthur Kornberg (1918~), Severo Ochoa (1905~)	发现细菌中的性重组 DNA 和 RNA 的化学的研究
1962	James D. Watson (1928~), Francis H.C. Crick (1916~), Maurice H. F. Wilkins (1916~)	阐明 DNA 的完整结构
1965	Francois Jacob (1920~), André Lwoff (1912~), Jacques Monod (1910~1976)	发现酶和病毒合成的遗传控制
1968	Marshall W. Nirenberg (1927~), H. G. Khorana (1922~), Robert W. Holley (1922~)	阐明基因决定蛋白质中 的氨基酸序列的方式
1969	Max Delbruck (1906~), Alfred D. Hershey (1908~), Salvador E. Luria (1912~)	噬菌体上的工作
1978	Werner Arber (1929~), Hamilton Smith (1931~), Daniel Nathans (1928~)	限制性内切酶的发现及 其在绘制基因的精细 图上的应用

(一) 细胞遗传学：人类染色体学的五个时期

1. 1882~1956年——孕育时期

Kiel 的解剖学教授 Flerming 于 1877 年最先识别了染色体。关于人类染色体的第一批描绘图也是他于 1882 年提供的, 都是人类肿瘤细胞的有丝分裂染色体。