

卫生部规划教材

高等医药院校选修教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

医学遗传学基础

第二版

杜传书 主编



人民卫生出版社

高等医药院校选修教材
(供基础、预防、临床、口腔医学类专业用)

医学遗传学基础

第二版

杜传书 主编

杜传书 (中山医科大学)
张思仲 (华西医科大学)
刘希贤 (同济医科大学) 编写
孙开来 (中国医科大学)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学基础/杜传书主编. —2 版. —北京: 人民卫生出版社, 1995

ISBN 7-117-00232-8

I. 医… I. 杜… III. 医学遗传学-医学院校-教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 06103 号

医学遗传学基础

第二版

杜传书 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里 10 号)

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092 毫米 16 开本 12 $\frac{1}{4}$ 印张 259 千字

1989 年 9 月第 1 版 1995 年 10 月第 2 版第 7 次印刷

印数: 71 071—79 370

ISBN 7-117-00232-8/R·233 定价: 9.70 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究。

全国高等医学院校临床医学专业

第四轮教材修订说明

为适应我国高等医学教育的改革和发展,卫生部临床医学专业教材评审委员会,在总结前三轮教材编写经验的基础上,于1993年5月审议决定,进行第四轮修订,根据临床医学专业培养目标,确定了修订的指导思想和教材的深度及广度,强调临床医学专业五年制本科是培养临床医师的基本医学教育,全套教材共46种,第四轮修订38种,另8种沿用原版本。

必修课教材

- | | |
|-----------------|--------------|
| 1. 《医用高等数学》第二版 | 罗泮祥主编 |
| 2. 《医用物理学》第四版 | 胡纪湘主编 |
| 3. 《基础化学》第四版 | 杨秀岑主编 |
| 4. 《有机化学》第四版 | 徐景达主编 |
| 5. 《医用生物学》第四版 | 李璞主编 |
| 6. 《系统解剖学》第四版 | 于频主编 |
| 7. 《局部解剖学》第四版 | 徐恩多主编 |
| 8. 《解剖学》第二版 | 余哲主编 |
| 9. 《组织学与胚胎学》第四版 | 成令忠主编 |
| 10. 《生物化学》第四版 | 顾天爵主编 冯宗忱副主编 |
| 11. 《生理学》第四版 | 张镜如主编 乔健天副主编 |
| 12. 《医用微生物学》第四版 | 陆德源主编 |
| 13. 《人体寄生虫学》第四版 | 陈佩惠主编 |
| 14. 《医学免疫学》第二版 | 龙振洲主编 |
| 15. 《病理学》第四版 | 武忠弼主编 |
| 16. 《病理生理学》第四版 | 金惠铭主编 |
| 17. 《药理学》第四版 | 江明性主编 |
| 18. 《医学心理学》第二版 | 龚耀先主编 |
| 19. 《法医学》第二版 | 郭景元主编 |
| 20. 《诊断学》第四版 | 戚仁铎主编 王友赤副主编 |
| 21. 《影像诊断学》第三版 | 吴恩惠主编 |
| 22. 《内科学》第四版 | 陈灏珠主编 李宗明副主编 |
| 23. 《外科学》第四版 | 裘法祖主编 孟承伟副主编 |
| 24. 《妇产科学》第四版 | 乐杰主编 |
| 25. 《儿科学》第四版 | 王慕逊主编 |
| 26. 《神经病学》第三版 | 侯熙德主编 |

27. 《精神病学》第三版
28. 《传染病学》第四版
29. 《眼科学》第四版
30. 《耳鼻咽喉科学》第四版
31. 《口腔科学》第四版
32. 《皮肤性病学》第四版
33. 《核医学》第四版
34. 《流行病学》第四版
35. 《卫生学》第四版
36. 《预防医学》第二版
37. 《中医学》第四版

沈渔邨主编
彭文伟主编
严 密主编
黄选兆主编
毛祖彝主编
陈洪铎主编
周 申主编
耿贯一主编
王翔朴主编
陆培廉主编
贺志光主编

选 修 课 教 材

38. 《医学物理学》
39. 《医用电子学》
40. 《电子计算机基础》
41. 《医学遗传学基础》第二版
42. 《临床药理学》
43. 《医学统计学》
44. 《医德学概论》
45. 《医学辩证法》
46. 《医学细胞生物学》

刘普和主编
刘 骥主编
华蕴博主编
杜传书主编
徐叔云主编
倪宗瓚主编
丘祥兴主编
彭瑞聰主编
宋今丹主编

全国高等医学院校临床医学专业 第三届教材评审委员会

主任委员 裘法祖

副主任委员 高贤华

委 员 (以姓氏笔画为序)

方 圻	王廷础	乐 杰	刘湘云	乔健天
沈渔邨	武忠弼	周东海	金有豫	金魁和
南 潮	胡纪湘	顾天爵	彭文伟	

序 言

我怀着喜悦的心情，手里捧着这本刚刚脱稿的教材，思绪万千，我终于在出版社12月限期的最后一天的下午五时完成了统编工作。回顾这一年，渡过了多少个不平凡的日日夜夜，编者张思仲教授，妻子久病卧床，不久前已与世长辞，但他仍然按时将书稿送到了我的手里，可以想像他经历的苦痛艰辛！刘希贤教授在那酷热的武汉，伏案疾书，书稿上留下了他辛劳的汗珠。孙开来教授身兼副校长，事务繁忙，这期间还多次出国为学校的事奔波，但仍然没有忘记为同学们的遗传学学习尽一份心意，此时此刻，我怎能不为此书的脱稿而激动！

至于我，从一开始就一再婉言谢绝再作主编，说实在的，我浮华半生都埋头在写、写、写……累了，倦了，太想远离这个“写”字，但后来出版社和学校各级领导反复动员说服，特别是出版社反映说：“你再不同意，明年同学们没有书读了！”，这句话深深地打动了我。我想作为一名人民教师，所作所为都应从千千万万同学们的学习需要出发，为他们服务，我终于走马上任。在这里谈这些，无非是想读到此书的同学们珍惜他们前辈为他们付出的劳动，不要辜负了老一辈对他们的期望。

第一版迄今已历时五载，在这知识爆炸的年代，特别是医学遗传学这门前沿学科，更是突飞猛进，日新月异。即使那100年前的孟德尔经典遗传学说，不仅在新的分子遗传学中找到了它固有的价值，而且新的非孟德尔遗传现象，诸如基因印迹、线粒体遗传等，对传统遗传学作了重要补充。分子生物学的冲击已将遗传学带到了一个全新的领域。所以在改版时，编者首先想到的是尽可能将“新”的东西编进去，使同学们得到新的知识、新的思维、新的理论、新的概念……。而更重要的是使同学们深刻地认识到，这些新东西的出现，并不是高不可攀的，而是日常生活中或科学实践中经常可以观察到体会到的东西。比如，被誉为分子生物学重大突破的聚合酶链反应（PCR）技术，最近获得了诺贝尔奖。但细想起来，它是任何一个具有分子生物学基础的人都可以想到做到的。难能可贵的是，这位获奖的学者他去想了，去做了，当然也经历了许多困难。我想，同学们只要打好了基础，多动脑，多去实践，有一天也可以在科学领域里，作出轰动的贡献！

大多数医学院校的同学今后会献身临床工作，编者想到了这一点，因此本版除介绍更多的遗传病外，增加了“遗传咨询”一章，希望对同学们将来面对病人时有所帮助。

最后我代表所有编者讲几句话：限于水平，限于篇幅，限于时间，我们不可能将一本尽善尽美的教材奉献在同学们面前，希望读者鉴谅并多提意见，下一版的编者一定会将教材编得更加完善。

杜传书于广州

1994年12月31日

目 录

第一章 概论	(1)
一、医学遗传学研究的对象和范围	(1)
二、医学遗传学的发展史	(2)
三、医学遗传学在现代医学中的地位	(4)
四、医学遗传学的研究技术和方法	(4)
五、遗传性疾病概述	(7)
六、遗传病的分类及发病率	(9)
第二章 染色体病	(10)
第一节 人类染色体	(10)
一、人类染色体的数目、结构和形态	(10)
二、核型和分组	(10)
第二节 人体染色体畸变	(13)
一、染色体的数目畸变	(13)
二、染色体的结构异常	(14)
三、核型的描述	(18)
四、姐妹染色单体交换	(19)
第三节 染色体畸变综合征	(20)
一、染色体畸变综合征的概念	(20)
二、染色体异常发生的频率	(20)
三、常染色体异常综合征	(22)
四、性染色体异常综合征	(26)
第三章 基因及基因突变	(31)
第一节 基因的概念	(31)
一、基因的一般特性	(31)
二、基因的分类	(31)
第二节 结构基因的结构	(32)
第三节 基因的复制与表达	(34)
第四节 人类基因组	(40)
一、细胞核基因组	(40)
二、线粒体基因组	(42)
第五节 基因突变	(43)
一、基因突变的概念	(43)
二、基因突变的种类	(44)
三、调控基因突变对结构基因表达的影响	(46)
四、基因突变的后果	(46)
第四章 单基因病	(48)
第一节 单基因病的遗传方式	(48)

一、常染色体遗传	(49)
二、性染色体遗传	(53)
三、两种单基因病或性状的遗传规律	(56)
四、单基因病的遗传异质性与遗传方式	(57)
五、不同于孟德尔遗传规律的遗传现象	(58)
第二节 基因突变致蛋白质合成异常	(59)
一、血红蛋白病	(59)
二、免疫缺陷病	(67)
三、膜蛋白病	(69)
四、凝血及抗凝血因子缺乏症	(72)
五、受体蛋白病	(74)
第三节 基因突变致酶活性异常	(75)
一、酶活性降低引起的遗传性酶病	(76)
二、酶活性增高引起的遗传性酶病	(80)
第四节 遗传多态现象	(80)
第五章 多基因病	(83)
第一节 多基因遗传与数量遗传	(83)
第二节 多基因病	(84)
第三节 多基因病复发风险估计	(89)
第六章 群体遗传学	(91)
第一节 群体中的遗传平衡	(91)
一、基因频率	(91)
二、遗传平衡定律	(92)
第二节 突变和选择	(93)
第三节 近亲婚配	(96)
第四节 遗传漂变	(101)
第五节 迁移	(102)
第七章 基因定位	(103)
第一节 基因定位的方法	(104)
第二节 基因定位的应用	(107)
第三节 人类基因组计划	(109)
第八章 药物遗传学	(111)
第一节 药物反应的遗传基础	(111)
一、琥珀酰胆碱敏感性	(111)
二、异烟肼慢灭活	(111)
三、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(112)
四、血卟啉症	(114)
第二节 毒物反应的遗传基础	(115)
一、酒精中毒	(115)
二、吸烟与慢性阻塞性肺疾患	(115)
三、吸烟与肺癌	(116)

第九章 肿瘤与遗传	(117)
第一节 肿瘤发生中的遗传因素	(117)
一、肿瘤的家族聚集现象	(117)
二、肿瘤发病率的种族差异	(118)
三、遗传性肿瘤	(118)
四、染色体不稳定综合征	(119)
五、肿瘤的遗传易感性	(120)
第二节 肿瘤的染色体异常	(120)
第三节 肿瘤发病的遗传机理	(123)
一、体细胞突变	(123)
二、癌基因	(123)
三、肿瘤抑制基因	(125)
四、肿瘤转移基因与转移抑制基因	(126)
第十章 遗传病的诊断	(128)
第一节 病史、症状和体征	(128)
第二节 系谱分析	(128)
第三节 细胞遗传学检查	(129)
第四节 基因及基因产物分析	(130)
第五节 产前诊断	(130)
产前诊断中的实验室检查	(132)
第六节 皮肤纹理分析	(134)
第十一章 遗传病的防治	(137)
第一节 优生学	(137)
第二节 遗传病的预防	(138)
一、环境保护	(138)
二、遗传携带者的检出	(139)
三、新生儿筛查	(140)
四、遗传咨询	(140)
五、婚姻指导及生育指导	(140)
六、症状出现前预防	(141)
第三节 遗传病的治疗	(141)
一、外科疗法	(141)
二、内科治疗	(142)
三、出生前治疗	(143)
四、基因疗法	(143)
第十二章 遗传咨询	(145)
第一节 如何开展遗传咨询	(145)
一、遗传咨询过程	(145)
二、遗传咨询门诊	(145)
三、遗传咨询程序	(146)
第二节 再发风险的估计	(147)

第三节 咨询的种类和目的	(149)
第四节 遗传咨询的病例举例	(150)
第十三章 基因诊断	(155)
第一节 基因诊断的原理	(155)
一、基因探针	(155)
二、限制性核酸内切酶	(156)
三、限制性片段长度多态性	(158)
第二节 常用基因诊断技术	(160)
一、Southern 印迹杂交	(160)
二、聚合酶链反应	(161)
三、扩增片段长度多态性	(162)
四、等位基因特异寡核苷酸探针诊断法	(162)
五、单链构象多态性诊断法	(162)
第三节 遗传病的基因诊断选择	(163)
一、直接诊断和间接诊断	(163)
二、基因异常与诊断方法的选用	(163)
三、遗传病的基因诊断举例	(164)
第十四章 基因治疗	(167)
第一节 基因治疗的策略	(167)
第二节 基因治疗的方法	(168)
第三节 基因治疗存在的问题与伦理学	(170)
第四节 基因治疗的现状与前景	(171)
主要参考资料	(174)
索引	(175)

第一章 概 论

一、医学遗传学研究的对象和范围

医学遗传学 (medical genetics) 是医学与遗传学相结合的一门边缘学科, 是遗传学知识在医学领域中的应用。而医学遗传学的理论和实践又丰富和发展了遗传学。医学遗传学的研究对象是人类。人类遗传学 (human genetics) 探讨人类正常性状与病理性状 (trait, 或 character 特征) 的遗传现象及其物质基础。而医学遗传学则主要研究人类 (包括个体和群体) 病理性状的遗传规律及其物质基础。医学遗传学通过研究人类疾病的发生发展与遗传因素的关系, 提供诊断、预防和治疗遗传病和与遗传有关疾病的科学根据及手段, 从而对改善人类健康素质作出贡献。

医学遗传学不仅与生物学、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。研究临床各种遗传病的诊断、产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的学科称为临床遗传学 (clinical genetics)。

医学遗传学主要由人类细胞遗传学 (human cytogenetics) 和人类生化遗传学 (human biochemical genetics) 组成。它们分别用形态学和生物化学方法研究人类正常及变异性状的物质基础。而分子遗传学 (molecular genetics) 是生化遗传学的发展和继续; 分子细胞遗传学 (molecular cytogenetics) 则是细胞遗传学与分子遗传学结合的产物。它们互相补充, 甚至正融为一体, 使人们能从基因水平揭示各种遗传病的本质, 从而不断完善基因诊断、预防以至治疗遗传病的措施。与医学遗传学关系密切的其他遗传学分支还有:

群体遗传学 (population genetics) 研究群体中基因的行为。探讨人类正常和病理性状在群体中分布及变迁的规律, 研究从群体水平对遗传病的防治作远期效果估价。群体细胞遗传学 (population cytogenetics) 和遗传流行病学 (genetic epidemiology) 是这一学科的分支。

免疫遗传学 (immunogenetics) 研究免疫现象的遗传基础。从分子水平阐明人类免疫现象的遗传和变异规律以及与遗传有关免疫性疾病的遗传背景, 以揭示生物免疫现象的本质及遗传控制。

药物遗传学 (pharmacogenetics) 是生化遗传学的一个分支。研究药物反应个体差异的遗传基础。在理论上, 它从一个侧面阐明遗传易感性的物质基础; 在实践上, 为指导医生用药的个体化原则提供理论根据。

辐射遗传学 (radiation genetics) 研究辐射对生物产生遗传效应的规律。从进化来看, 确定辐射对地球上所有生物的遗传效应, 可以达到影响整个生物圈的进化过程。

毒理遗传学 (toxico genetics) 或称遗传毒理学 (genetic toxicology) 是用遗传学方法研究环境因素对遗传物质的损害、产生机制及子代影响的一门学科。具体包括致变 (mutagenesis)、致癌 (carcinogenesis) 及致畸 (teratogenesis) 的“三致”效应及其检测和评价这类效应的一套手段。

体细胞遗传学 (somatic cell genetics) 通过体细胞, 特别是离体培养的体细胞研究

基因的作用。它对基因定位和调节、细胞分化、个体发育、肿瘤的发生以及基因治疗都提供了重要的研究手段。

行为遗传学 (genetics of behavior) 研究基因对人类和动物行为的影响。这门学科对阐明人类正常及异常的社会行为、个性、智力、神经病和精神病的发生和表现都极为重要。

发育遗传学 (developmental genetics) 研究基因对发育过程的控制与调节, 研究基因在发育不同阶段的表达及调控机制。

肿瘤遗传学 (cancer genetics) 研究肿瘤发生发展的遗传因素, 研究恶性变、发展、转移的遗传基础。它不仅有助于探讨肿瘤的病因和发病机制, 而且对肿瘤的早期诊断、预后和防治提供科学根据。

基因工程 (genetic engineering) 基因工程是一种新技术, 即将基因加以人工改造而表达为新性状的科学, 在人类遗传病的基因诊断及基因治疗中有重要作用。

优生学 (eugenics) 是研究用遗传学的原理和手段来提高人类素质的一门科学。

二、医学遗传学的发展史

医学遗传学借助于现代生物学的研究方法, 在遗传学理论指导和实验方法广泛采用的基础上发展起来的。人类在遗传学中获得的第一新的成就都非常迅速地应用于研究人类的疾病, 因而医学遗传学近年来得以突飞猛进。

医学遗传学早期受孟德尔、摩尔根经典遗传学的指引, 对遗传病的来源及传递方式作了朴实的描述。本世纪初, 随着染色体制备技术和观察方法的建立, 生物化学理论和实验手段的发展, 人类细胞遗传学和生化遗传学才迅速成长。

1923~1952年, 由于低渗法制片技术的建立 (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。1959 年相继发现先天愚型为 21 三体 (Lejeune 等)、Klinefelter 综合征为 47, XXY (Jacob 和 Strong)、Turner 综合征为 45, X 等染色体改变, 标志着临床遗传学的建立。1970 年 Caspersson 应用喹啉因氮芥荧光染色使每对染色体显示特殊带型 (显带技术)。继后, Yunis (1978) 应用同步培养法, 使细胞分裂停留于中期之前各期, 显示出更多带型 (高分辨显带技术)。这样, 对染色体序号的确认、对染色体上微细变化以致对染色体疾病的认识都不断深化。染色体脆性部位与脆性 X 综合征的研究开辟了细胞遗传学的新领域。荧光原位杂交 (FISH) 使细胞遗传学获得了新的应用方向。通过细胞遗传学与分子遗传学的结合, 现在已能用显微切割 (micro-dissection) 的方法, 切下染色体特定区带进行微克隆, 进而认识某区带所含 DNA 顺序的结构和功能, 这将有助于对遗传病特别是染色体病发生奥秘的认识。

人类生化遗传学的发展应追溯到 1902 年 Garrod 对尿黑酸尿症等病的观察。他认为某一代谢环节出现先天性差错 (inborn error of metabolism) 可以导致遗传病。1948 年发现了黄递酶缺乏以及 1952 年证实糖原贮积病 I 型是由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏引起后才确认 Garrod 的判断是正确的。这类疾病现称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病 (enzymopathy), 目前已证实的有 200 多种。另一方面, Pauling (1949) 在研究镰形细胞性贫血时发现电泳慢速的 HbS, 提出蛋白质分子的遗传变异可引致一类疾病, 他称之为分子病

(molecular disease)。1956年他的同事 Ingram 证实 HbS 是由于球蛋白 β 链单个氨基酸置换 ($\beta 6$ 谷 $\rightarrow$ 缬) 引起。现知免疫球蛋白、胶原蛋白、受体蛋白、膜蛋白、凝血因子等遗传变异均可产生分子病。目前已证实的分子病约有 200 种。70 年代崛起的分子遗传学将遗传病的研究推向了一个新的阶段。一大批遗传病因都从分子水平得以阐明, 并迅速对基因定位、基因诊断及产前诊断以至基因治疗取得丰硕成果。展望未来, 现今医学遗传学正在研究的热门课题是:

1. 人类基因组计划 (human genome project) 1986 年 Berg 提出将人类基因组的核苷酸顺序全部“弄清”。在“弄清”的基础上还要“弄懂”这些 DNA 顺序代表什么意义。这是一个生命科学的“登月计划”, 是“人类细胞的分子解剖学和生理学”。人类基因组据估计约有 3×10^9 碱基对。美国计划用 35 亿美元, 现已联合日本、欧洲国家成立了人类基因组组织 (Human Genome Organization, HUGO) 来完成这一巨大工程。由于基因工程技术的进步 (如大片段 DNA 的切割与分离, YAC 重叠克隆系的建立, 测序技术的快速化等) 已在第二个五年计划的伊始就完成了 70%~75% 基因组建立 YAC 库的工作, Y 及 21 号染色体的测序已大体完成, X 染色体 DNA 顺序也即将弄清, 发展比预期快。同时, “弄懂”的工作也已展开, 基因定位的进展、位置克隆 (positional cloning)、外显子捕获 (exon trapping) 等技术的建立大大加快了对编码蛋白基因的认识。这项工程的实施无疑将大大推动医学和人类遗传学的发展。(详见第七章)

2. 基因定位 基因定位就是要将结构基因和有价值的 DNA 片段定位于染色体的某一区带, 由此绘制出人类基因定位图。这对克隆新的基因、了解基因功能与调节、基因间相互关系、基因与进化以及阐明遗传病遗传方式、病因及发病机制、遗传咨询及产前诊断都极重要。据 1993 年人类基因制图 (human gene mapping) 第 12 次国际会议 (HGM93) 报道, 已定位人类基因 4000 多个。(详见第七章)

3. 遗传病病因及发病机制的阐明 尽管随着分子遗传学的发展, 许多单基因遗传病的病因得到阐明, 甚至发现其异质性。但目前发现的 6000 多种单基因病和性状中, 从蛋白质或酶水平证实病因者不到 1/10。这些疾病发病机制的研究仍是薄弱环节。对多基因病如动脉粥样硬化、精神分裂症、糖尿病等的分子水平研究仍在起始阶段。这些领域尚需加强。

4. 肿瘤遗传学 肿瘤是危害人类健康的大患。近年来对癌基因 (oncogene)、肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene) 以及肿瘤转移基因 (metastatic gene) 和肿瘤转移抑制基因 (non-metastatic gene) 的发现及深入研究无疑是对肿瘤的发生、恶性转化、转移的重大突破。但要彻底了解各种肿瘤的发生发展机制仍有很大距离。而这些基础研究将为肿瘤的防治奠定基础。(详见第九章)

5. 基因诊断 基因诊断, 特别是基因产前诊断是目前预防遗传病的主要手段。日新月异的各種方法使基因诊断日臻完善和简化, 目前正拓宽可用此法诊断遗传病的领域。原则上所有的单基因病都可能进行基因诊断, 要达到此目标尚需做大量的工作。早期 (植入前) 和母血产前基因诊断成了现今的热门话题。(详见第十三章)

6. 基因治疗 基因治疗的目标是要用正常基因取代致病基因, 达到根治遗传病的目的。目前这一工作已在许多实验室进行, 并已取得瞩目的效果。有些遗传病已开始进入人体试验阶段, 可望在本世纪末或下世纪初在个别病种取得突破。目前似乎人们更热衷

于肿瘤的基因治疗（详见第十四章）

我国医学遗传学的实验研究工作开始于 60 年代。1962 年项维、吴旻等首先报告了中国人的染色体组型，标志着我国人类细胞遗传学的开始。在生化遗传学方面，当时已对血红蛋白病和红细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症开展了实验性研究，标志着我国生化遗传学的萌芽。此后相当长一段时间，我国医学遗传学停滞不前。直到 1979 年底我国召开了第一次人类和医学遗传学论文报告会，医学遗传学才得到迅猛发展，部分医学院校已将医学遗传学列入必修课或选修课，各地开办了各种形式的临床医生培训班。在原来的工作基础上又开展了先天性代谢缺陷、免疫遗传学、肿瘤遗传学、眼遗传病、神经精神遗传病、酶和蛋白质多态性、群体遗传学、遗传咨询以及诱变剂检测等工作。80 年代后期，我国处于前沿的细胞遗传学，引进了先进的高分辨显带技术、显微切割及微克隆技术，正向分子细胞遗传学领域迈进。生化遗传学已大步跨入分子遗传学行列，在分子代谢病的突变性质、产前基因诊断、癌基因和肿瘤抑制基因的研究、分子生物学技术的广泛应用，以至基因治疗等方面都取得可喜的成果。90 年代参与了基因组计划和新的致病基因的克隆。深信我国的医学遗传学必将迅速赶上世界水平。

三、医学遗传学在现代医学中的地位

医学遗传学已经成为现代医学中一个十分活跃的领域，并迅速向医学各学科渗透。分析其原因是：

1. 遗传病对人类健康的威胁日益严重。传染病得到或基本得到控制后，遗传病的相对发病率正在增长。据估计，1 岁以内的死因，先天畸形占首位；活婴中有遗传病者约占 24%。约 10% 的孕妇流产是因为染色体异常。3% 的儿童有智力发育不全，其中 4/5 为遗传病引起。其次，人类遗传病的病种在不断增长。

据 McKusick 统计，人类单基因病及异常性状，至 1993 年 11 月 1 日已达 6457 种。染色体畸变综合征在 100 种左右，加上异常核型近 1000 种。多基因病估计不少于 100 种。由于后者多为常见病，故人类约有 1/5~1/4 的人患有某种遗传病或与遗传有关的疾病。这不能不引起人们极大的关注。当然报告病种的增加，一方面是由于对遗传病认识水平的提高，对过去已存在的遗传病加以确认；但另一方面是基于研究方法的进步，从原有遗传病中分出了若干亚型。但无论如何，遗传病病种的增加仍是不容忽视的事实。

2. 有些严重危害人类健康的常见病已证明与遗传因素有关。诸如肿瘤、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病、高血压病、精神分裂症等。过去有些不明原因的疾病，现已确证为遗传病。可以预料，随着这类疾病病因发病机制的进一步阐明，人们将从环境和遗传两个方面提出防治对策，这是一个正在开拓的广阔领域。

3. 控制人口数量，提高人口质量是我国实行计划生育的基本内容。因此，应用遗传学知识和技术，提高后代健康素质是医学遗传学的一项长远目标。

四、医学遗传学的研究技术和方法

由于医学遗传学是一门边缘学科，因此它广泛地采用了形态学、生物化学、免疫学、生物统计学等研究技术。这些技术当应用于遗传学实践时得到了发展。如医学遗传学中的染色体观察技术、基因分析技术等。

医学遗传学的研究方法需针对不同的研究目的而设计。这里主要介绍一些为确定某种疾病是否有遗传因素参与而常用的方法：

1. 群体筛查法 采用一种或几种高效、简便并有一定准确性的方法，对某一人群进行某种遗传病或性状的普查。这种普查需在一般人群和特定人群（例如患者亲属）中进行。通过患者亲属发病率与一般人群发病率比较，从而确定该病与遗传是否有关。如果此病与遗传有关，则患者亲属发病率应高于一般人群。而且发病率还应表现为一级亲属（父母、同胞、子女）>二级亲属（祖父母、孙子女、叔舅姨姑、侄甥）>三级亲属（堂表兄妹、曾祖父母等）>一般人群。由于同一家族成员往往有相同或相似的生活环境，故在确定某病亲属患病率是否较高时，应排除环境因素影响的可能性。通常采用的方法是：①将血缘亲属与非血缘亲属加以比较。此时应该见到血缘亲属患病率高于非血缘亲属。②养子女调查，即调查患者寄养子女与养母亲生子女间患病率的差异。例如精神分裂症女性患者生育子女后，常寄养他人家中。Heston 和 Denny 调查了寄养子女和非寄养子女精神病及有关疾病发病情况，表明两者之间有显著差异（表 1-1）。

表 1-1 精神分裂症母亲的寄养子女与非寄养子女

	非寄养子女 (对照组)	寄养子女 (观察组)
子女人数	50 (平均 36.3 岁)	47 (平均 35.8 岁)
精神分裂症	0	5
精神缺陷	0	4
病态人格	2	9
神经官能症	7	13
住精神病院或入狱 1 年以上	2	11

2. 系谱分析法 通常用以辨别单基因病抑或多基因病、确定遗传方式、开展遗传咨询及产前诊断、探讨遗传异质性等（参阅第二章和第九章）。

3. 双生子法 双生子分两种：一种称为单卵双生（同卵双生，monozygotic twin, MZ），是受精卵在第一次卵裂后，每个子细胞各发育成一个胚胎，故它们的性别相同，遗传特性及表型特征也基本相同；另一种称为双卵双生（异卵双生，dizygotic twin, DZ），来源于两个卵子分别与精子受精而发育成的两个胚胎，故其性别不一定相同，遗传特征及表型仅有某些相似。两种双生子可从外貌特征、皮纹、血型、同工酶谱、血清型、HLA 型或 DNA 多态性加以鉴定。单卵双生子在不同环境中生长发育可以研究不同环境对表型的影响；双卵双生子在同一环境中发育生长可以研究不同基因型的表型效应。通过比较单卵双生和双卵双生某一性状（或疾病）的发生一致性（concordance），可以估计该性状（或疾病）发生中遗传因素所起作用的大小。一般可用发病一致率（同病率）来表示。

$$\text{发病一致率(\%)} = \frac{\text{同病双生子对数}}{\text{总双生子(单卵或双卵)对数}} \times 100$$

例如结核病 MZ 同病率为 74%，DZ 同病率为 28%，可以认为结核病的发生有一定遗传背景。表 1-2 列举了几种双生子法研究几种与遗传因素有关疾病的结果（其中麻疹与遗传因素关系较小）。

表 1-2 几种疾病单卵双生子与双卵双生子发病一致率的比较

疾 病	发病一致率 (%)	
	单卵双生	双卵双生
先天愚型	89	7
精神分裂症	80	13
结核病	74	28
糖尿病	84	37
原发性癫痫	72	15
十二指肠溃疡	50	14
麻 疹	95	87

4. 种族差异比较 种族是在繁殖上隔离的群体,也是在地理和文化上相对隔离的人群。各个种族的基因库(群体中包含的总的遗传信息)彼此不同。世界上主要的人种有6种,即高加索人(白种人)、黑种人、亚洲蒙古种人、美洲印第安人、澳大利亚种人及巴斯克人(西班牙及法国南部)。每一种还可分为若干亚种。种族的差异具有遗传学基础。不同种族的肤色、发型、发色、虹膜颜色、颧骨外形、身材等外部形态性状都显示出遗传学差异。它们之间在血型、组织相容性抗原(HLA)类型、血清型、同工酶谱等的基因型频率也不相同。因此,如果某种疾病在不同种族中的发病率、临床表现、发病年龄和性别、合并症有显著差异,则应考虑该病与遗传密切相关。例如中国人的鼻咽癌发病率在世界上居首位。在中国出生侨居美国的华侨鼻咽癌发病率比当地美国人高34倍。当然,不同种族生活的地理环境、气候条件、饮食习惯、社会经济状况等方面也各不相同,故在调查不同种族发病率及发病情况时,应严格排除这类环境因素的影响。为此,这种调查常安排在不同种族居民混杂居住的地区进行,最好选择生活习惯和经济条件比较接近的对象。

5. 疾病组分分析 疾病组分分析(component analysis)是指对待比较复杂的疾病,特别是其发病机制未完全弄清的疾病,如果需要研究其遗传因素,可以将疾病“拆开”来对其某一发病环节(组分)进行单独的遗传学研究。这种研究方法又称为亚临床标记(subclinical marker)研究。如果证明所研究的疾病组分受遗传控制,则可认为这种疾病也有遗传因素控制。

6. 伴随性状研究 在疾病的研究中,如果某一疾病经常伴随另一已确定由遗传决定的性状或疾病出现,则说明该病与遗传有关。性状的伴随出现可以是由于基因连锁(linkage),即两个基因座位同一条染色体上;也可以是由于关联(association),即两种遗传上无关的性状非随机的同时出现。属于连锁的伴随性状如椭圆形红细胞增多症常见于Rh血型阳性者。现知这两种性状的基因紧密连锁,前者定位于1号染色体短臂3区2带(1p32);后者定位于1p35。属于关联的伴随性状如O型血者十二指肠溃疡发病率较其他血型高30%~40%。较多用的遗传标记为HLA(human leucocyte antigen)系统。HLA包括7个连锁座位(A, B, C, D, DR, DP, DQ)148个复等位基因。例如强直性脊柱炎与HLA系统的B₂₇等位基因有关联。强直性脊柱炎患者中HLA-B₂₇频率非常高,相对风险比为87.4,即有B₂₇者,患本病风险是无B₂₇者的87.4倍。最近已广泛使用DNA多态遗传标记(详见第四章、第十三章)。有时,已确定的遗传病也可作为遗传标记,如溃

疡性结肠炎常与强直性脊柱炎伴发，由于后者已证明为遗传病，故前者可认为与遗传因素有关。

7. 动物模型 由于直接研究人类遗传病受到某些限制，故动物中存在的自发遗传病可以作为研究人类遗传病的辅助手段。但应注意所得结论仅可作参考，但不能搬用于人类。近年来研究成功的转基因动物，特别是转基因小鼠，已能人工定向复制可传代的动物模型，大大的丰富了这一手段。

五、遗传性疾病概述

(一) 遗传因素在疾病发生中的作用

人们对疾病有着不同的认识，因此疾病也有各种各样的定义。遗传学家往往认为形

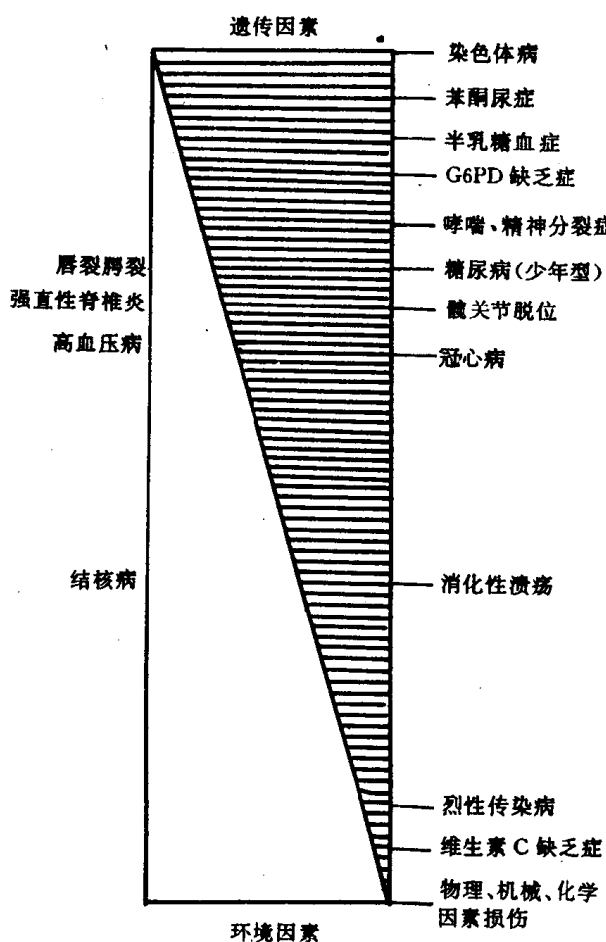


图 1-1 遗传因素和环境因素在疾病发生中的相互作用

态或代谢异常的性状就是疾病；临床学家则认为疾病是有特定症状和体征的病态过程；生理学家将疾病看成是内环境稳态的失衡。从环境与机体统一的观点看，疾病是环境因素（外因）与机体（内因）相互作用而形成的一种特殊的生命过程，伴有组织器官形态、代谢和（或）功能的改变。遗传因素是构成内因的主要因素。因此，可以认为，任何疾病的发生都是环境因素与遗传因素相互作用的结果。但在某一具体疾病发生中，环境因素与遗传因素的相对重要性则要具体分析。大致有下面三种情况：第一类是环境因素起主要作用的疾病。第二类是遗传因素起主导作用的疾病。第三类是环境因素与遗传因素都很重要，遗传因素提供了产生疾病的必要的遗传背景，环境因素促使疾病表现出相应的症状和体征（图 1-1）。但三者之间并无严格的界限，例如维生素 C 缺乏症（坏血病）是环境因素起主导作用的疾病。这是因为人类普遍缺乏体

内合成维生素 C 必需的古洛酸糖内酯氧化酶，所以必需外源性维生素 C，因此维生素 C 缺乏症也可看成是此酶遗传性缺乏的结果。任何表现型都是基因型与环境相互作用的结果，遗传因素起主导作用的疾病，也都有环境因素参与。

(二) 遗传性疾病的概念

遗传性疾病 (hereditary disease, inherited disease, genetic disease) 简称遗传病，是指生殖细胞或受精卵的遗传物质（染色体和基因）发生突变（或畸变）所引起的疾病，通