



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医学院校教材

# 医学遗传学

(第2版)

主编 傅松滨  
主审 李璞

*Medical Genetics*



北京大学医学出版社



中国医学科学院医学遗传研究所

医学遗传学

# 医学遗传学

（第2版）

主编 曹晓梅  
副主编 曹晓梅 曹晓燕

Medical Genetics



人民卫生出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
全国高等医学院校教材

# 医学遗传学

MEDICAL GENETICS

(第2版)

主 编 傅松滨

副主编 陈 峰 李 光 卜晓波

主 审 李 璞

编 者 (以姓氏拼音为序)

卜晓波 (牡丹江医学院)

陈 峰 (哈尔滨医科大学)

樊 红 (东南大学基础医学院)

傅松滨 (哈尔滨医科大学)

胡火珍 (四川大学华西医学中心)

黄 健 (桂林医学院)

李 光 (天津医科大学)

李 宏 (大连医科大学)

李洪义 (中山大学中山医学院)

李 杰 (内蒙古医学院)

李秀梅 (河北工程大学医学院)

刘艳平 (中南大学湘雅医学院)

税青林 (泸州医学院)

王 玉 (齐齐哈尔医学院)

张联珠 (长治医学院)

郑 红 (郑州大学基础医学院)

朱玉琢 (吉林大学白求恩医学院)

北京大学医学出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学/傅松滨主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2009

ISBN 978-7-81116-723-8

I. 医… II. 傅… 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 (2008) 第 195959 号

## 医学遗传学 (第 2 版)

---

主 编: 傅松滨

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

责编邮箱: [edchenran@sina.com](mailto:edchenran@sina.com)

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 冯智勇 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 15.5 字数: 470 千字

版 次: 2009 年 2 月第 2 版 2009 年 9 月第 2 次印刷 印数: 10001—20000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-723-8

定 价: 25.50 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

## 全国高等医学院校临床专业本科教材编审委员会

主任委员 王德炳  
副主任委员 (以姓氏拼音排序)  
曹德品 程伯基 王 究 钱福华 毅 和 张文清  
秘书长 陆银道  
委员 (以姓氏拼音排序)  
安 威 安云庆 蔡焯基 蔡景一 曹 凯  
陈锦英 陈 力 崔光成 崔 浩 崔慧先  
戴 红 付 丽 傅松滨 高秀来 格日力  
谷鸿喜 韩德民 姬爱平 姜洪池 李 冲  
李 飞 李 刚 李若瑜 李 松 廖秦平  
刘艳霞 刘志宏 娄建石 卢思奇 马大庆  
马明信 毛兰芝 乔国芬 申昆玲 宋诗铎  
宋焱峰 孙保存 唐朝枢 唐 方 唐军民  
童坦君 王建华 王建中 王宁利 王荣福  
王维民 王晓燕 王拥军 王 宇 王子元  
杨爱荣 杨昭徐 姚 智 袁聚祥 曾晓荣  
张建中 张金钟 张 雷 张振涛 赵 光  
郑建华 朱文玉

# 序

在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，北京大学医学部联合国内多家医学院校于2003年出版了第1版临床医学专业本科教材，受到了各医学院校师生的好评。为了反映最新的教学模式、教学内容和医学进展的最新成果，同时也是配合教育部“十一五”国家级规划教材建设的要 求，2008年我们决定对原有的教材进行改版修订。

本次改版广泛收集了对上版教材的反馈意见，同时，在这次教材编写过程中，我们吸收了较多院校的富有专业知识和一线教学经验的老师参加编写，不仅希望使这套教材在质量上进一步提升，为更多的院校所使用，而且我们更希望通过教材这一“纽带”，增进校际间的沟通、交流和联系，为今后的进一步合作奠定基础。

第2版临床医学专业本科教材共32本，其中22本为教育部普通高等教育“十一五”国家级规划教材。教材内容与人才培养目标相一致，紧密结合执业医师资格考试大纲和研究生入学考试“西医综合”的考试要求，严格把握内容深浅度，突出“三基”（即基础理论、基本知识和基本技能），体现“五性”（即思想性、科学性、先进性、启发性和适用性），强调理论和实践相结合。

在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，使新版教材更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。教材中增加了更多能够帮助学生理解和记忆的总结性图表，这原是国外优秀教材的最大特点，但在本版我国自己编写的教材中也得到了充分的体现。

除了内容新颖、具有特色以外，在体例、印刷和装帧方面，我们力求做到有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式都双双跃上一个新的台阶。

在编写第2版教材时，一些曾担任第1版主编的老教授由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作给予了高度的关注，并提出了很多宝贵的意见，对他们作出的贡献我们表示诚挚的感谢。

本套教材的出版凝聚了全体编者的心血，衷心希望她能在教材建设“百花齐放”的局面中再次脱颖而出，为我国的高等医学教育事业贡献一份力量。同时感谢北京大学医学出版社的大力支持，使本次改版能够顺利完成。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳

# 前 言

普通高等教育“十五”国家级规划教材《医学遗传学》第1版由李璞教授主编并于2003年出版。《医学遗传学》第1版教材自出版以来先后被北京大学、复旦大学、哈尔滨医科大学、中国医科大学、西安交通大学等十余所院校使用，并受到广泛好评，于2005年获全国高等学校医药优秀教材三等奖。2008年7月12日，北京大学医学出版社在北京主持召开了“全国高等医学院校临床专业本科教材（第2版）编审委员会会议”，明确了临床专业本科教材（第2版）的编写思想和要求，布置了32门临床专业本科教材（第2版）的编写工作。本教材是在第1版教材的基础上，在教育部教育改革、提倡教材多样化思想的指导下，适当扩大参编院校，吸纳更多优秀教师参加编写，使本教材在质量上进一步提升，使之更适合高等学校临床专业的教育教学工作。

《医学遗传学》第2版共分18章，在第1版教材的基础上，予以修订补充，编写过程中注重向学生提供医学遗传学的基本理论及相关遗传病知识，新增了免疫遗传学、表观遗传学两章，在免疫遗传学、表观遗传学、肿瘤遗传学、人类基因组计划、遗传病的诊断及治疗等多个章节增加了21世纪医学遗传学的最新进展与成果等相关内容。书后列出了主要参考书目，以便学生自学，加深理解和巩固所学的基本理论知识。本书除了供医学临床专业的本科学生使用外，也可供研究生和医学遗传学及相关专业的工作者作为教材或参考书。

感谢北京大学医学出版社在教材编写及出版的过程中给予的指导，感谢责任编辑及各位编委的共同努力，真诚期待广大师生在使用过程中及时提出宝贵意见，以便修订。

傅松滨

2009年1月于哈尔滨

# 目 录

第一章 绪论..... (1)	一、转录..... (21)
第一节 医学遗传学的性质及其在医学教育中的地位..... (1)	二、翻译..... (22)
第二节 医学遗传学的分支学科..... (1)	三、RNA 编辑及意义..... (24)
第三节 遗传性疾病的概述..... (2)	四、遗传印记..... (25)
一、遗传性疾病的特征..... (2)	第五节 基因突变..... (25)
二、遗传性疾病的类型..... (2)	一、基因突变的概念..... (25)
第四节 医学遗传学发展简史..... (3)	二、基因突变的分子机制..... (25)
一、生化遗传学的建立和发展..... (3)	第四章 单基因遗传病..... (27)
二、细胞遗传学的建立和发展..... (3)	第一节 单基因遗传的基本概念和研究方法..... (27)
三、分子遗传学的建立和发展..... (4)	一、基本概念..... (27)
四、群体遗传学的建立和发展..... (4)	二、研究方法..... (27)
五、我国遗传学与医学遗传学的发展..... (4)	第二节 单基因遗传病的基本遗传方式..... (28)
第二章 遗传的细胞学基础..... (7)	一、常染色体显性遗传..... (28)
第一节 染色质与染色体..... (7)	二、常染色体隐性遗传..... (31)
一、染色质的化学组成..... (7)	三、X 连锁显性遗传..... (34)
二、染色质的分子结构..... (7)	四、X 连锁隐性遗传..... (35)
三、染色质的类型..... (8)	五、Y 连锁遗传..... (37)
四、染色体的包装..... (8)	第三节 影响单基因遗传病分析的因素..... (37)
第二节 性染色质..... (9)	一、遗传异质性..... (37)
一、X 染色质..... (9)	二、基因多效性..... (38)
二、Y 染色质..... (10)	三、遗传印记..... (38)
第三节 人类性别决定的染色体机制..... (10)	四、限性遗传..... (39)
第四节 配子发生与减数分裂..... (11)	五、从性遗传..... (39)
一、配子发生..... (11)	六、拟表型..... (39)
二、减数分裂..... (13)	第四节 单基因遗传病的复发风险估计..... (39)
第三章 遗传的分子基础..... (15)	一、亲代基因型确定时后代发病风险的估计..... (39)
第一节 DNA 组成与结构..... (15)	二、亲代基因型可做概率估计时后代发病风险的估计..... (40)
一、组成..... (15)	三、Bayes 法计算复发风险..... (41)
二、结构..... (15)	第五章 线粒体遗传病..... (45)
第二节 真核基因的分子结构..... (17)	第一节 线粒体 DNA 的结构特点与遗传特征..... (45)
一、人类基因组的组成..... (17)	一、线粒体 DNA 的结构特点..... (45)
二、真核基因的分子结构特征..... (18)	二、线粒体 DNA 的遗传特征..... (46)
第三节 DNA 复制..... (20)	
一、双向复制..... (20)	
二、半保留复制..... (20)	
三、半不连续复制..... (21)	
第四节 基因表达..... (21)	



第二节 线粒体基因突变与常见线粒体遗传病 ..... (47)	三、细胞癌基因的激活机制 ..... (93)
一、线粒体基因突变的类型 ..... (47)	第四节 肿瘤抑制基因 ..... (95)
二、常见线粒体遗传病 ..... (48)	一、肿瘤抑制基因的发现 ..... (95)
第六章 多基因遗传病 ..... (51)	二、部分重要的肿瘤抑制基因 ..... (96)
第一节 多基因遗传的特点 ..... (51)	第五节 肿瘤发生的遗传学说 ..... (99)
第二节 多基因遗传病的特征 ..... (53)	一、肿瘤的单克隆起源假说 ..... (99)
一、阈值假说 ..... (53)	二、肿瘤发生的二次突变学说 ..... (99)
二、遗传率 ..... (54)	三、肿瘤发生的多步骤损伤学说 ..... (100)
三、多基因遗传病的遗传特点 ..... (59)	第六节 临床上的遗传性肿瘤 ..... (101)
第三节 多基因遗传病发病风险的估计 ..... (61)	一、常染色体显性遗传的恶性肿瘤综合征 ..... (101)
一、疾病的遗传率和一般群体发病率与发病 风险 ..... (61)	二、常染色体隐性遗传的恶性肿瘤综合征 ..... (101)
二、多基因遗传的加性效应与发病风险 ..... (61)	第九章 群体遗传学 ..... (103)
三、发病率的性别差异与发病风险 ..... (62)	第一节 群体的遗传平衡 ..... (103)
第七章 染色体病 ..... (63)	一、基因频率与基因型频率 ..... (103)
第一节 人类正常染色体 ..... (63)	二、遗传平衡定律 ..... (103)
一、人类中期染色体的形态结构 ..... (63)	三、遗传平衡定律的应用 ..... (104)
二、人类正常核型 ..... (64)	第二节 影响群体遗传平衡的因素 ..... (107)
第二节 染色体多态性 ..... (68)	一、突变 ..... (107)
一、染色体长度的多态 ..... (68)	二、选择 ..... (108)
二、随体多态 ..... (69)	三、遗传漂变 ..... (111)
三、副缢痕多态 ..... (70)	四、隔离 ..... (112)
四、Q、G和C带的多态性 ..... (71)	五、迁移 ..... (112)
第三节 染色体畸变 ..... (71)	六、近亲婚配 ..... (112)
一、染色体畸变的原因 ..... (71)	第三节 遗传负荷 ..... (115)
二、染色体数目异常 ..... (71)	一、遗传负荷的来源 ..... (115)
三、染色体结构畸变 ..... (74)	二、遗传负荷的估计 ..... (116)
四、染色体畸变的后果 ..... (80)	第十章 人类生化遗传病 ..... (118)
第四节 染色体病 ..... (81)	第一节 分子病 ..... (118)
一、常染色体病 ..... (81)	一、血红蛋白病 ..... (118)
二、性染色体病 ..... (84)	二、血友病 ..... (124)
第八章 肿瘤遗传学 ..... (89)	三、胶原蛋白病 ..... (125)
第一节 癌家族综合征 ..... (89)	四、受体蛋白病 ..... (127)
第二节 染色体异常与肿瘤 ..... (89)	第二节 酶蛋白病 ..... (128)
一、肿瘤的染色体异常 ..... (90)	一、酶蛋白病的发病机制 ..... (128)
二、Ph染色体及其意义 ..... (90)	二、酶蛋白病的举例 ..... (129)
三、肿瘤中其他特异性标记染色体 ..... (91)	第十一章 表观遗传学 ..... (132)
第三节 癌基因 ..... (91)	第一节 表观遗传修饰 ..... (132)
一、癌基因的发现及识别 ..... (91)	一、DNA甲基化 ..... (132)
二、原癌基因的分类 ..... (92)	二、组蛋白修饰 ..... (133)
	三、RNA相关沉默 ..... (133)
	四、不同表观遗传修饰之间的关系 ..... (134)

第二节 遗传印记.....	(134)	五、药物基因组学.....	(169)
一、遗传印记.....	(135)	六、蛋白质组学.....	(170)
二、遗传印记的特点.....	(135)	第四节 伦理、法律和社会问题.....	(170)
三、印记基因及其可能的调控方式 .....	(135)	第十四章 药物遗传学.....	(171)
第三节 基因表达的重新编程.....	(136)	第一节 药物代谢的遗传基础.....	(171)
第四节 X染色体失活.....	(137)	第二节 异常药物反应的遗传基础.....	(172)
第五节 表观遗传与疾病.....	(139)	一、无过氧化氢酶症.....	(172)
一、染色体不稳定.....	(139)	二、异烟肼慢灭活.....	(172)
二、智力发育障碍.....	(139)	三、琥珀酰胆碱敏感性.....	(173)
三、癌症.....	(140)	四、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 .....	(174)
第六节 表观遗传与衰老.....	(141)	五、恶性高热.....	(175)
第七节 表观遗传的生物学意义.....	(141)	第三节 生态遗传学.....	(176)
一、表观遗传的生物学意义.....	(142)	一、成人低乳糖酶症.....	(176)
二、人类表观基因组计划.....	(142)	二、乙醇中毒.....	(176)
第十二章 基因操作、定位与克隆.....	(144)	三、吸烟与慢性阻塞性肺疾患.....	(177)
第一节 基因操作.....	(144)	四、吸烟与肺癌.....	(177)
一、重组DNA技术.....	(144)	第十五章 免疫遗传学.....	(178)
二、分子杂交.....	(151)	第一节 红细胞抗原遗传.....	(178)
三、聚合酶链反应.....	(154)	一、ABO血型系统.....	(178)
第二节 基因定位.....	(155)	二、Rh血型系统.....	(180)
一、连锁分析在基因定位中的作用 .....	(155)	三、新生儿溶血症.....	(181)
二、体细胞杂交与基因定位.....	(158)	第二节 白细胞抗原遗传.....	(182)
三、原位杂交和荧光原位杂交.....	(161)	一、HLA复合体及其编码分子.....	(182)
四、其他的重要方法.....	(161)	二、HLA复合体的遗传特点.....	(184)
第三节 基因克隆.....	(162)	三、HLA配型与器官移植.....	(185)
一、功能克隆.....	(162)	四、HLA与疾病关联.....	(186)
二、定位克隆.....	(162)	第三节 抗体遗传.....	(188)
三、候选克隆.....	(164)	一、抗体分子的基本结构.....	(188)
第十三章 人类基因组计划.....	(165)	二、免疫球蛋白基因结构与基因重排 .....	(189)
第一节 国际人类基因组计划.....	(165)	三、抗体多样性的产生机制.....	(191)
一、遗传图.....	(165)	第四节 T细胞受体的遗传.....	(192)
二、物理图.....	(166)	一、TCR分子的类型和结构.....	(192)
三、序列图.....	(166)	二、TCR基因的结构与重排.....	(192)
四、基因图.....	(166)	第十六章 遗传病的诊断.....	(195)
第二节 中国人类基因组计划.....	(167)	第一节 病史、症状和体征.....	(195)
一、中国HGP的第一阶段.....	(167)	一、病史.....	(195)
二、中国HGP的第二阶段.....	(167)	二、症状和体征.....	(196)
第三节 功能基因组学.....	(168)	第二节 系谱分析.....	(196)
一、人类基因组多样性计划.....	(168)	一、孟德尔式遗传病.....	(197)
二、比较基因组学.....	(168)	二、非孟德尔式遗传病.....	(197)
三、环境基因组学.....	(169)	三、具有特殊遗传方式的疾病.....	(197)
四、疾病基因组学.....	(169)	第三节 细胞遗传学检查.....	(198)

一、核型分析·····	(198)	第四节 遗传登记·····	(214)
二、性染色质检查·····	(198)	<b>第十八章 遗传病的治疗</b> ·····	(216)
三、荧光原位杂交技术检查·····	(198)	第一节 手术治疗·····	(216)
第四节 生物化学检查·····	(199)	一、手术矫正·····	(216)
第五节 基因诊断·····	(201)	二、器官和组织移植·····	(216)
一、基因诊断的特点·····	(201)	第二节 药物治疗·····	(216)
二、基因诊断的基本途径·····	(202)	一、出生前治疗·····	(216)
三、基因诊断的应用·····	(202)	二、症状前治疗·····	(217)
<b>第十七章 遗传病的预防</b> ·····	(208)	三、现症病人治疗·····	(217)
第一节 遗传咨询·····	(208)	第三节 饮食疗法·····	(218)
一、关于咨询者·····	(208)	一、产前治疗·····	(218)
二、关于咨询医师·····	(208)	二、现症患者治疗·····	(219)
三、遗传咨询的过程·····	(208)	第四节 基因治疗·····	(219)
四、遗传咨询的伦理原则·····	(211)	一、基因治疗的策略·····	(219)
第二节 产前诊断·····	(212)	二、基因转移的方法·····	(219)
一、产前诊断的对象·····	(212)	三、基因治疗的方法·····	(221)
二、产前诊断的方法·····	(212)	四、基因治疗的临床应用·····	(222)
第三节 遗传筛查·····	(213)	五、基因治疗存在的问题及解决办法	
一、群体筛查·····	(214)	·····	(223)
二、新生儿筛查·····	(214)	<b>索 引</b> ·····	(225)
三、携带者筛查·····	(214)	<b>参考书目</b> ·····	(226)

# 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) 是医学与遗传学相结合的一门边缘学科, 它的研究对象是与人类遗传相关的疾病, 即遗传病 (genetic disease)。研究遗传病发生机制、传递方式、诊断、治疗、预后、再发风险和预防方法, 能够控制遗传病在一个家庭中的再发, 降低其在人群中的危害, 提高人类的健康水平。

人的健康取决于人的遗传结构及其与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引起疾病。由于遗传物质改变而引起的疾病称为遗传病。随着新方法、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、病理学和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经成为基础医学教育中一门重要的学科。医学遗传学课程是在生物学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 医学遗传学的分支学科

医学遗传学在其发展中, 已建立了许多分支学科:

1. 细胞遗传学 (cytogenetics) 研究人类染色体的数目和结构异常 (或畸变) 的类型、发生频率及与疾病的关系。现已认识到百余种染色体异常综合征和千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变化以及核酸的相应改变, 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, 以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制、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, 产生杂种体细胞等, 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，对阐明肿瘤发生机制，肿瘤诊断、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。

12. 表观遗传学 (epigenetics) 是研究不涉及 DNA 序列改变的基因表达和调控的可遗传变化。或者说是研究从基因演绎为表型的过程和机制的一门新兴的遗传学分支。表观遗传的异常会引起表型的改变，机体结构和功能的异常，甚至导致疾病的发生。表观遗传学正在成为医学遗传学的一个重要组成部分。

从上述医学遗传学的分支学科来看，它的研究领域非常广泛，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学与功能基因组学研究，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。

### 第三节 遗传性疾病的概述

#### 一、遗传性疾病的特征

遗传病是由于遗传物质改变所引起的疾病，其基本特征是遗传物质发生改变，但这并不是说环境因素在发病过程中不起作用，相反，一些遗传性疾病的发病在不同程度上需要环境因素的作用。

#### 二、遗传性疾病的类型

遗传病是遗传物质改变所致的疾病。遗传物质包括细胞中的染色体、染色体上的基因或 DNA。根据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，这对基因就称为主基因 (major gene)，它所导致的疾病就称为单基因病 (monogenic disorder, single gene disorder)。这又可以分为以下几类：①常染色体显性遗传病；②常染色体隐性遗传病；③X连锁显性遗传病；④X连锁隐性遗传病；⑤Y连锁遗传病；⑥线粒体病。

##### (二) 多基因病

一些常见的疾病和畸形，有复杂的病因，既涉及遗传基础，又需要环境因素的作用才发病，称为多基因病 (polygenic disease)，也称多因子病 (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

人类的体细胞中有 23 对染色体，其中 1~22 号为常染色体 (autosome)，X 和 Y 为性染色体 (sex chromosome)。这些染色体上共有约 2.0 万~2.5 万对基因，因此，每条染色体上都存在许多基因。染色体数目或结构的改变所致的疾病称为染色体病 (chromosome disease)。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。各种肿瘤的发病都涉及特定组织中的染色体和癌基因或抑癌基因的变化，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 医学遗传学发展简史

自从孟德尔 (Mendel) 于 1865 年发表了豌豆杂交的实验结果以后,三十多年中未引起人们的注意。直至 1900 年,他的工作才分别被 de Vries、Correns 和 Tschermak 重新发现,并总结成孟德尔第一定律和第二定律,从而奠定了现代遗传学的基础。此前, Galton 于 1869 年曾提出用双生子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。

Landsteiner 于 1890 年发现了 ABO 血型系统,并认为是由遗传决定的。Bernstein (1924 年) 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第一个例证。

1902 年, Garrod 对尿黑酸尿病进行了研究,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 3/5 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%。经过与 Bateson 讨论后,认为是隐性遗传。

1908 年, Hardy 和 Weinberg 分别研究人类群体中基因频率的变化,提出了相同的结论,称为 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 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,在临床遗传学中仍广泛应用。

### 一、生化遗传学的建立和发展

1941 年, Beadle 和 Tatum 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 和 Cori (1952 年) 的工作表明,糖原贮积病 I 型是一种由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺陷所致的遗传性代谢病。Jervis (1953 年) 证明,苯丙酮尿症则是由于苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 缺陷所致, Bickel 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 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。

Pauling (1949 年) 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定义。

用生物化学方法对琥珀酰胆碱敏感性的研究,使 Vogel (1959 年) 提出药物遗传学的定义。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 和他的学生们开始用果蝇为材料,结合对细胞与遗传的研究,发现了基因连锁,并于 1926 年发表了《基因论》,这可以看做是细胞遗传学的开端。1952 年,徐道觉 (Hsu TC) 发现用低渗法处理染色体标本,分散状态很好。

1956 年, Tjio 和 Levan 证明人类的体细胞染色体数目为 46,这标志着人类细胞遗传学的开始。1959 年 Lejune 发现,先天愚型是由于细胞中多了一条 G 组染色体所致,即 21 三体; Ford 发现 Turner 综合征患者的性染色体组成为 XO; Jacob 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”这一术语。

1960 年,在美国丹佛召开了一次国际细胞遗传学会议,制定了人类染色体的命名体制,称为丹佛体制 (Denver system)。1961 年, Lyon 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, Caspersson 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,开辟了染色体显带的研究。Seabright (1971 年) 则发明了用胰酶处理和 Giemsa 染色显

示的 G 显带技术。Yunis (1975 年) 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 (1969 年) 用放射核素标记的 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 (1986) 改用非放射性同位素即荧光标记探针完成的原位杂交称为荧光原位杂交 (FISH), 可准确检测染色体微小片段的改变和基因定位, 并可直接检测间期细胞核, 从而产生了分子细胞遗传学 (molecular cytogenetics)。随后 Ludecke (1989 年) 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)。这些新技术可用于检测染色体上 DNA 片段的变化, 从而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、McLeod 和 McCarthy (1944 年) 在肺炎链球菌上进行的转化因子研究表明, 遗传物质是 DNA, 它奠定了分子遗传学的基础。Watson 和 Crick (1953 年) 发现的 DNA 双螺旋结构, 标志着分子遗传学的开始。1968 年 Arber、Smith 和 Nathans 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 和 Temin 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 提出了用双脱氧核苷酸法进行 DNA 测序。1985 年, Mullis 提出了聚合酶链反应法 (polymerase chain reaction, PCR) 进行体外扩增 DNA 片段。1989 年, Orita 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。

20 世纪 90 年代以来, “人类基因组计划 (human genome project, HGP)” 作为一项国际协作的大课题被提出, 要在 15 年的时间 (1990—2005 年) 内测定人类基因组中 30 亿个碱基对全部序列。为此成立了国际性人类基因组组织 (human genome organization, HUGO), 制定了 5 年的研究目标。2000 年 6 月, 中、美、日、德、法、英等 6 国科学家公布人类基因组工作框架图, 这标志着人类在解读“生命之书”的路上迈出了重要的一步。国际人类基因组测序协作组 (IHGSC) 于 2004 年 10 月公布了人类全基因组高精度序列图, 表明人类基因的数量仅为 20 000~25 000 个。

分子遗传学的发展推动了遗传毒理学、免疫遗传学、肿瘤遗传学、发育遗传学和行为遗传学等各分支学科的发展, 深入到分子水平的探索, 出现了新方法, 获得了新的研究成果, 达到了新的水平。

### 四、群体遗传学的建立和发展

Hardy - Weinberg 定律为群体遗传学奠定了基础。随后 Fisher、Haldane 和 Wright 等, 用数理统计的方法分析了群体中突变、选择、迁移、隔离的遗传效应, 阐明了基因频率和基因型频率的变化规律, 形成了一个新的分科, 即群体遗传学。Mather、Li (李景均) 和 Falconer 等的工作建立起系统的理论体系, 在数量性状的遗传研究方面取得了巨大进展。

1954 年, Neel 和 Shull 首次提出了遗传流行病学 (genetic epidemiology) 的名称。1967 年, Morton 认为, 应该充分估计遗传因素和环境因素在疾病流行中所起的不同作用, 以及它们相互作用的结果, 提出了遗传流行病学作为遗传学的一个分支学科。

Harris (1969) 的工作证实, 人群中普遍存在着同工酶和蛋白质的多态性。20 世纪 80 年代以来, 对不同群体中 DNA 多态性的比较研究, 更使群体遗传学的研究深入到 DNA 的水平。

### 五、我国遗传学与医学遗传学的发展

1921 年, 陈桢获哥伦比亚大学硕士学位后回国, 他以 Babcock 和 Claussen 的《与农业有关的遗传学》与 Morgan 的《遗传的物质基础》为教材, 在国立东南大学生物系率先开设了遗传学课程, 开

创了国人执教遗传学课程的先河，陈桢还以金鱼为材料进行了遗传学的实验研究，发表了一系列论文。

涉及医学遗传学，新中国成立前我国只有一些 ABO 血型分布、红绿色盲频率等的调查报告。

新中国成立以后，中国的遗传学经历了李森科伪科学和文化大革命这两次共历时 25 年的灾难。然而，历尽灾难的中国遗传学家并没有放弃，他们以 1956 年青岛遗传学座谈会为契机，开始了遗传学的教学与科研。

1956 年李璞教授开始进行金鱼的遗传与发育研究和七鳃鳗的系统解剖学研究，1965 年报道了第一例染色体病例 46, XX/46, XY 嵌合型真两性畸形；1962 年项维、吴旻等发表了“中国人染色体组型的研究”；杜传书（1963 年）发表了对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺陷的研究论文，这些研究代表了我国早期医学遗传学的部分工作。1978 年，以李汝祺和谈家桢为代表的遗传学家开始在中国重建现代遗传学，成立了中国遗传学会。同年，李璞教授主编出版了《国外医学·遗传学分册》，广泛介绍国外医学遗传学研究的动态与进展。

中国的人类遗传学和医学遗传学在 1979 年以后也得到了迅速的恢复和发展，并与其他国家的同行建立了广泛的学术联系。较早的一个标志性事件是 1983 年在北京举办了第一次中美人类遗传学研讨班，并出版了会议录《基因与疾病》。报告涉及血红蛋白病的流行病学研究及 8 种新的血红蛋白变异型；G6PD 缺陷在中国的研究历史和该病的发病率与变异类型；食管癌高发区居民肿瘤易感性的遗传背景研究；新生儿的细胞遗传学研究和遗传咨询；还有内容广泛的遗传性多态标记的群体调查等。

1984 年，创刊出版了《遗传与疾病》这一专业性期刊，1992 年更名为《中华医学遗传学杂志》。1986 年，成立了中华医学会医学遗传学分会。

20 世纪 80 年代以来，各方面的研究开始出现一批可喜的成果。细胞遗传学方面，不仅推广了高分辨染色体显带技术，而且出版了《中国人类染色体异常目录》，在染色体病的产前诊断上达到了国际水平。在血红蛋白异常的研究上，进行了百万人以上的普查，基本摸清了血红蛋白病、地中海贫血在我国的分布和类型。对苯丙酮尿症（PKU）的大规模普查表明，我国的发病率平均为 1/65 000。群体遗传学方面，对皮纹、蛋白质多态的研究，为我国各民族的起源提供了重要资料；一些地区对遗传病的普查，为遗传病的防治提供了基本资料。临床遗传学方面，对出生缺陷的调查表明，我国严重的出生缺陷发生率平均约为 1.3%。眼科、内科、神经科等的遗传学研究均已获得一些有价值的资料。在肿瘤遗传学方面，实体瘤的染色体研究达到了国际水平，对肝癌、食管癌的研究成果为控制其发生提供了有价值的资料。分子遗传学方面，对 G6PD 缺乏的分析表明，我国发现的点突变有 12 种；对地中海贫血的研究确认了我国  $\alpha$  和  $\beta$  地中海贫血常见的突变类型；对早幼粒细胞白血病发病机制的研究发现了融合基因——PML-RAR $\alpha$ ，并开创了用全反式维甲酸进行有效治疗的方法。在基因诊断上，对 PKU、甲型血友病和假肥大型（Duchenne 型）肌营养不良症、地中海贫血等的基因诊断已应用于临床实践；在基因治疗上，对乙型血友病的治疗已达到国际水平。

1992 年底，中国医学科学院吴旻院士、强伯勤院士提交了“中国的人类基因组项目”国家自然科学基金重大项目建议，经评议通过立项。根据建议书内容和同行评议意见，立即编制成“中国不同民族基因组中若干位点基因结构比较研究”的自然科学基金重大项目指南，于 1993 年 2 月公布。经过专家评审确定以强伯勤院士、陈竺院士联合主持国家自然科学基金重大项目“中华民族基因组中若干位点基因结构的研究”，这就是第一阶段中国人类基因组计划。

我国 HGP 的第一个阶段从 1994 年 1 月开始到 1997 年 6 月，由全国 16 个单位 19 个课题组参加，分为 3 个子课题，即：①中国不同民族基因组的保存及基因组比较研究；②建立和改进人类基因组研究中的新技术；③中国人基因组若干位点致病基因或疾病相关基因的研究。其目标是利用我国丰富的人类遗传资源，进行基因组多样性和疾病基因识别以及相关技术平台的建立。

1998 年，国家自然科学基金委员会通过了《中华民族基因组的结构和功能研究》重大项目立项，实现了第二阶段中国人类基因组计划。第二阶段从 1998 年至 2003 年，由陈竺院士主持，下设 4 个子课题：①中国不同民族基因组的保存及遗传多样性研究；②基因组多样性与多基因疾病基因组定位研



究；③建立和发展功能基因组学的新理论、新技术、新方法；④钩端螺旋体全基因组结构和功能研究。其目标是发挥我国人类遗传资源优势和多学科优势，从中华各民族、人群的基因组保存和多样性分析，多基因病相关基因定位与分离的基础理论和实验技术，建立和发展功能基因组学新理论、新技术、新方法这三个方面进行综合性大规模研究；同时出于我国传染病预防控制的前瞻性考虑，进行了公共卫生基因组学的尝试，在国际上首次测定钩端螺旋体全基因组序列。

1999年科技部、中国科学院和国家自然科学基金委员会联合资助杨焕明教授课题组所承担的人类基因组1%的测序任务（3号染色体短臂3pter-D3S3610，约30 Mb），于2000年按时完成。

（傅松滨）