

普通高等教育“十五”国家级规划教材

# 人类发育与遗传学

孙开来 主编

北 京

## 内 容 简 介

本书是中国医科大学国家级课程改革重点项目。它是依据医学遗传学、胚胎学和生殖学三个学科课程整合的内容进行编写的，以经典和现代医学遗传学为基础，阐述人体在个体发育过程中，正常形态结构和功能的发生与畸形和疾病发生的机制，以及应采取的防治策略和措施。本书力求在各章中反映当今学术前沿的新成果和新技术，如人类基因组特征的最新表述、不同的疾病和先天性畸形机制研究的最新成果、分子生物学的新技术（DNA 测序、应用生物信息学克隆基因的策略、生物芯片-基因微阵、转基因技术、干细胞培养与应用等），开阔学生的科学视野，展望人类健康和疾病防治的前景。本书把基础理论和临床实践紧密地结合起来，有利于培养学生的唯物观和发展观，启发学生创新思维和提高学习主动性。

本书是医学院校的主干课新教材，同样适用于医学基础和临床学科师生，也是医务工作者很好的参考用书。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

---

人类发育与遗传学/孙开来主编. —北京: 科学出版社, 2004. 4  
普通高等教育“十五”国家级规划教材  
ISBN 7-03-012770-6

. 人... . 孙... . 人类-发育-高等学校-教材 人类遗传学-高等学校-教材 . R339.3 Q987

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 005457 号

---

责任编辑: 谢灵玲 乐俊河 马学海/ 责任校对: 宋玲玲

责任印制: 安春生/ 封面设计: 陈 敬

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2004 年 4 月第 一 版 开本: B5 (720 × 1000)

2004 年 4 月第一次印刷 印张: 34 1/2

印数: 1—4 000 字数: 683 000

定价: 42.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换 科印)

## 编者名单

主 编 孙开来

副主编 章静波 金春莲 赵彦艳 石玉秀

编 者 (按姓氏笔画排序)

石玉秀 (中国医科大学)

孙开来 (中国医科大学)

孙桂媛 (中国医科大学)

刘权章 (哈尔滨医科大学)

刘彩霞 (中国医科大学)

张 学 (中国协和医科大学)

李福才 (中国医科大学)

金春莲 (中国医科大学)

赵彦艳 (中国医科大学)

章静波 (中国协和医科大学)

富伟能 (中国医科大学)

绘 图

徐国成 李文成 王凤珍 李虹 (中国医科大学)

# 前 言

近 10 年来，美国、西欧和日本等国都在积极推行高等教育改革。我国为适应社会主义市场经济的发展和对外开放的需要，特别是 21 世纪高等医药人才的需求，也在不断地探索高等医学教育的改革。课程改革是教育改革的重要内容之一。美国哈佛大学医学院近年来进行了课程整合的改革，引起医学界的广泛重视。中国医科大学在国内率先进行医学基础和临床学科整合的试验，《人类发育与遗传学》一书就是在我校试行医学遗传学、胚胎学和生殖学三个学科课程整合教学而编写的，是应教学课程改革的需要而诞生的。

本书是依据我们三年的教学实践并借鉴哈佛大学医学院同样三个学科课程整合的内容进行编写的。它的指导思想是以经典和现代医学遗传学为基础，阐述人体在个体发育过程中，正常形态结构和功能的发生与其畸形和疾病发生的机制，以及应采取的防治策略和措施。因此，书中主要各章也是按胚胎发育、生殖和胚后发育过程中有关疾病编排的。编写体现以疾病为中心，在叙述某一类型疾病时，以常见疾病和典型病例来说明疾病发生的胚胎学基础和遗传学原理，指出防治策略和方法。这样将基础理论和临床实践紧密地结合起来，把本来具有内在联系的而被分散在三个学科的内容有机地结合起来，从而有利于培养学生认识个体发生变化和疾病产生变化的唯物观和发展观。进而从根本上启发学生防治疾病的创新思维和提高学习的主动性。

今年人类基因组 DNA 测序图的完成是科学史上的里程碑。对生命科学和人类健康将产生深远的影响。人类已进入基因组学时代，这必将进一步推动医学迈向分子医学新时期。遗传学-基因组学已渗透到医学各学科领域。因此，本书力求在各章中反映当今学术前沿的新成果和新技术，以开阔学生的科学视野，展望人类健康和疾病防治的前景。书中叙述了人类基因组特征的最新表述，不同疾病和先天性畸形机制研究的最新成果，分子生物学的新技术，诸如 DNA 测序、应用生物信息学克隆基因的策略、生物芯片-基因微阵、转基因技术、干细胞培养与应用等均有基本原理和简介，使学生加深对科学和技术两者的相互关系和互动的巨大作用，以及生物学和医学与物理学、化学和计算机科学等学科交叉渗透对生物学和医学发展的重要性的认识。结合实验课教学，使学生体会科学是在实践中发展的，发明创造是在实践中诞生的，实践是检验真理的惟一标准。

在本书编写过程中，得到了中国协和医科大学章静波教授、张学教授和哈尔滨医科大学刘权章教授的鼎力协助。他们分别编写了第三章、第四章部分，第七章和第十二章部分，对此我们深表感谢。同时，科学出版社的编辑也给予我们大

力支持与帮助，还有中国医科大学遗传学教研室的邱广蓉博士、李晓明同志等协助工作，在此一并表示谢意。

我们试图编写一本医学院校课程改革产生的一门主干课的新教材，书中词汇全部以全国自然科学名词审定委员会审定的、科学出版社 2002 年 5 月出版的最新版《英汉·汉英生物学名词》为标准进行规范统一。书中所涉及的基因、蛋白质符号均参考科学出版社 2000 年 8 月份出版的《TIG 遗传命名指南》。由于编者水平所限，加之时间匆忙，呈现在读者面前的《人类发育与遗传学》肯定存在诸多缺点和不足，敬请医学界同仁和广大师生提出批评和建议，以便我们进一步修改和完善。

孙开来

2003 年 12 月 10 日于沈阳

# 目 录

## 前言

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| 第一章 绪论 .....                | ( 1 )   |
| 第一节 人类发育与遗传学在医学教育中的地位 ..... | ( 1 )   |
| 第二节 发育遗传与医学 .....           | ( 1 )   |
| 第三节 遗传学与医学 .....            | ( 5 )   |
| 第四节 本教材的特点 .....            | ( 10 )  |
| 第二章 遗传和发育的细胞和分子基础 .....     | ( 13 )  |
| 第一节 真核细胞的结构和功能 .....        | ( 13 )  |
| 第二节 人类染色体 .....             | ( 17 )  |
| 第三节 细胞分裂 .....              | ( 21 )  |
| 第四节 基因组和基因 .....            | ( 23 )  |
| 第五节 基因突变 .....              | ( 37 )  |
| 第六节 基因分析技术 .....            | ( 39 )  |
| 第三章 配子形成与受精 .....           | ( 61 )  |
| 第一节 减数分裂 .....              | ( 62 )  |
| 第二节 精子和卵的发生 .....           | ( 67 )  |
| 第三节 受精 .....                | ( 77 )  |
| 第四章 早期胚胎发育和胚胎干细胞 .....      | ( 83 )  |
| 第一节 胚胎第一周的发育及胚泡形成 .....     | ( 83 )  |
| 第二节 胚胎干细胞 .....             | ( 84 )  |
| 第三节 二胚层与原肠形成 .....          | ( 88 )  |
| 第四节 胚胎诱导 .....              | ( 93 )  |
| 第五节 三胚层分化和胚体形成 .....        | ( 101 ) |
| 第五章 器官、系统的发生与先天性畸形 .....    | ( 107 ) |
| 第一节 颜面、颈和口腔的发生 .....        | ( 107 ) |
| 第二节 消化系统和呼吸系统的发生 .....      | ( 119 ) |
| 第三节 泌尿系统和生殖系统的发生 .....      | ( 130 ) |
| 第四节 心血管系统的发生 .....          | ( 143 ) |
| 第五节 四肢的发生 .....             | ( 159 ) |
| 第六节 神经系统的发生 .....           | ( 160 ) |
| 第七节 眼和耳的发生 .....            | ( 169 ) |

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| 第六章 生殖内分泌 .....            | ( 176 ) |
| 第一节 胎儿附属物 .....            | ( 176 ) |
| 第二节 妊娠与哺乳 .....            | ( 189 ) |
| 第三节 女性生殖内分泌 .....          | ( 196 ) |
| 第四节 女性生殖器官发育异常 .....       | ( 218 ) |
| 第七章 染色体病 .....             | ( 228 ) |
| 第一节 染色体研究方法 .....          | ( 228 ) |
| 第二节 染色体变异与多态性 .....        | ( 245 ) |
| 第三节 染色体畸变 .....            | ( 249 ) |
| 第四节 染色体异常的危害 .....         | ( 267 ) |
| 第八章 单基因遗传病 .....           | ( 298 ) |
| 第一节 常染色体显性遗传病 .....        | ( 300 ) |
| 第二节 常染色体隐性遗传病 .....        | ( 316 ) |
| 第三节 性连锁遗传病 .....           | ( 323 ) |
| 第四节 线粒体遗传病 .....           | ( 335 ) |
| 第九章 分子病与先天性代谢病 .....       | ( 342 ) |
| 第一节 分子病 .....              | ( 342 ) |
| 第二节 先天性代谢病 .....           | ( 363 ) |
| 第十章 群体遗传学 .....            | ( 382 ) |
| 第一节 群体的遗传平衡 .....          | ( 382 ) |
| 第二节 近亲婚配 .....             | ( 390 ) |
| 第三节 遗传负荷 .....             | ( 396 ) |
| 第四节 群体中的平衡多态现象 .....       | ( 398 ) |
| 第十一章 多基因遗传与常见复杂疾病 .....    | ( 404 ) |
| 第一节 多基因遗传的特点 .....         | ( 404 ) |
| 第二节 多基因遗传病的易患性与阈值模型 .....  | ( 408 ) |
| 第三节 多基因遗传病再发风险的预测 .....    | ( 418 ) |
| 第四节 复杂疾病的遗传学研究 .....       | ( 423 ) |
| 第十二章 细胞增殖、凋亡和癌变的遗传基础 ..... | ( 433 ) |
| 第一节 肿瘤发生的遗传因素 .....        | ( 433 ) |
| 第二节 肿瘤的遗传易感性 .....         | ( 456 ) |
| 第三节 DNA 甲基化与肿瘤 .....       | ( 461 ) |
| 第四节 细胞周期调控 .....           | ( 461 ) |
| 第五节 细胞凋亡的分子基础 .....        | ( 465 ) |
| 第六节 癌发生的一般分子机制 .....       | ( 470 ) |
| 第七节 环境因素与肿瘤发生的关系 .....     | ( 471 ) |

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| 第八节 肿瘤基因治疗 .....      | ( 473 ) |
| 第十三章 遗传病的诊断与治疗 .....  | ( 475 ) |
| 第一节 遗传病的诊断 .....      | ( 475 ) |
| 第二节 遗传病的产前诊断 .....    | ( 493 ) |
| 第三节 遗传病的治疗 .....      | ( 496 ) |
| 第十四章 人类基因组学 .....     | ( 516 ) |
| 第一节 人类基因组计划的历史 .....  | ( 516 ) |
| 第二节 人类基因组计划的目标 .....  | ( 517 ) |
| 第三节 基因组计划的扩延与发展 ..... | ( 521 ) |
| 第四节 人类基因组学研究的展望 ..... | ( 523 ) |
| 索引 .....              | ( 529 ) |

# 第一章 绪 论

## 第一节 人类发育与遗传学在医学教育中的地位

20 世纪 90 年代以来，人类基因组计划的实施和新世纪初人类基因组测序的完成，在生命科学史上树立起了伟大的里程碑。它解译了遗传信息的编码，加深了对人类生命本质的认识，并将发育生殖和遗传进一步统一于个体生命的发生、发展过程中，使人们通过这一过程理解疾病发生的遗传本质和环境因素相互作用的机制。这不仅推动了遗传学与发育生物学的发展，还对现代医学产生深远的影响，使医学全面进入分子医学新时代，迎来预防医学和临床医学的革命。功能基因组学的深入研究，不仅促进对遗传病，特别是常见复杂病的理解与攻克进入一个新时期，以便实现个体化的医疗方案和常规有效的预防疾病，也将极大地提高人类健康水平。

伴随生命科学的发展，也迎来医学教育改革的新潮。医学课程体系和教材的改革也是医学教育改革的重要环节。“人类发育与遗传学”这一新课程也应运而生了。它是以遗传学为基础，以疾病为中心，阐述人体生殖发育过程中正常的形态和功能与畸形和疾病发生的机制，以及人们应采取的防治策略和措施。这样将本是内在联系而被割裂的有关课程有机地结合起来，使学生在疾病发生的机制和临床实践统一的基础上认识疾病的全貌，理解采取的预防和诊治的措施和手段。这是本书编写将遵循的指导思想。

## 第二节 发育遗传与医学

发育 (development) 与遗传 (inheritance) 都是生物的重要属性和生命的基本现象。100 多年来，人们对发育与遗传的研究，并逐渐认识它们之间的内在联系，从而发展为一门新兴学科——发育遗传学 (developmental genetics)。Lewis、Weischaus 和 Nisslein-Volhard 因发现果蝇体节发育在早期胚胎发育中受基因调控而获得 1955 年医学生理学诺贝尔奖，并指出这一发现适合哺乳类动物和人类的胚胎发育及先天性畸形的发生。这进一步促进发育遗传学的发展。人类基因组计划的实现，提供了大量基因在发育过程中调控机制的研究，使人们能够予以深入认识发育的遗传基础并解开发育过程的一系列谜团。

生命科学的革命性进展使发育生物学 (developmental biology) 成为生物学的中心学科，也是发展最快和最令人感兴趣的学科之一。它的核心内容是分化和形态发生。个体发育的最重要阶段是胚胎发育。胚胎是受精和胎儿出生之前的发育机体。换言之，在成体的表型和基因型之间的实体就是胚胎。胚胎是介于遗传基因和成体之间的实体，而胚胎的特定发育模式是由一定的基因型调控的。胚胎发育研究生物体是如何开始和构建的。发育生物学家要回答胚胎的“变化”问题，而遗传学家要回答依据什么发生这种变化，以及这种变化为何世代“遗传”的问题。人类也是通过有性生殖方式实现自己种族的延续。精子与卵结合产生受精卵，实现一个新生命的开端。在经历胚胎发育和胚后发育的全部个体发育过程，直至衰老死亡，完成一个人的生命周期 (图 1-1)。而在成年期通过婚配，生殖子女，以保证人类的繁衍。



图 1-1 人类个体发育简图

上列为精子穿卵和受精卵，下列从左至右为 6 周、11 周、12 周和 4 个月胚胎。

一切生物都有各自特定的发育模式。人类也有自己的发育模式，人的发育过程是在一定的环境中依据其特有的基因型而完成的。基因型与环境因素的相互作用，在个体发育的不同阶段逐步实现其特定的表型。从宏观看，胚胎的整体形态和功能是这样；从微观看，不同结构和功能分子的发育也是如此。人类珠蛋白 (globin) 在胚胎发育过程中的变化就是典型的例子。遗传学家要回答珠蛋白基因如何进行世代传递，而发育生物学家则要回答该基因为什么只在红细胞中表达，以及如何只在发育的特殊时间激活。发育遗传学家要在不同的水平研究和回答珠蛋白是如何分化成熟并在红细胞中执行循环和呼吸功能的。人们可在分子水平和

化学水平研究珠蛋白基因的转录；在 DNA 水平研究它和其他转录因子的相互作用；在细胞组织水平研究什么细胞产生珠蛋白，以及它的 DNA 是如何离开细胞核的；在器官和系统水平研究在不同组织中毛细血管如何形成，以及如何分支并相互连接；甚至在生态和进化水平研究珠蛋白基因激活的差异，如何携带氧从母体流向胎儿，乃至环境因子如何作用使更多的红细胞产生分化等等。由此可见，发育遗传学的研究构建了一个网络，整合了生物学的许多学科，如分子生物学、细胞生物学、解剖学、免疫学、神经生物学以及进化生物学和肿瘤生物学等，使发育遗传学成为生命科学中的关键学科。

传统胚胎学是研究受精到出生之间胚胎的科学。实际上，胎儿出生后发育并未停止，即使是成年也并未停止。成人每天都要替换大约 1g 的皮肤细胞，而骨髓每分钟都有几百万个新发育的红细胞。成体器官损伤时还有部分的再生。因此，发育学是研究胚胎还有发育过程的学科。

发育伴随两个主要问题。即受精卵如何产生为一个成体和成体又如何生产另一个个体。也就是细胞的多样性（分化）和繁殖问题。从而要回答人们一直关注的谜团，为什么一个细胞（受精卵）能够发育变化为一个成体，而又能繁衍后代。这涉及以下几个问题。

1. 细胞分化 (cell differentiation)

一个细胞的受精卵可产生不同类型（形态和功能有差别）的细胞，如表皮细胞、肌细胞、神经细胞、晶体、血细胞、淋巴细胞、脂肪细胞、骨和软骨细胞等。成体的每个细胞（含有相同的一套基因组）如何产生这些不同类型的细胞，在分化成不同类型的细胞之前，它们的形态和功能都已被定向（commitment）。定向分两个阶段：特化（specification）和决定（determination）。特化是指细胞

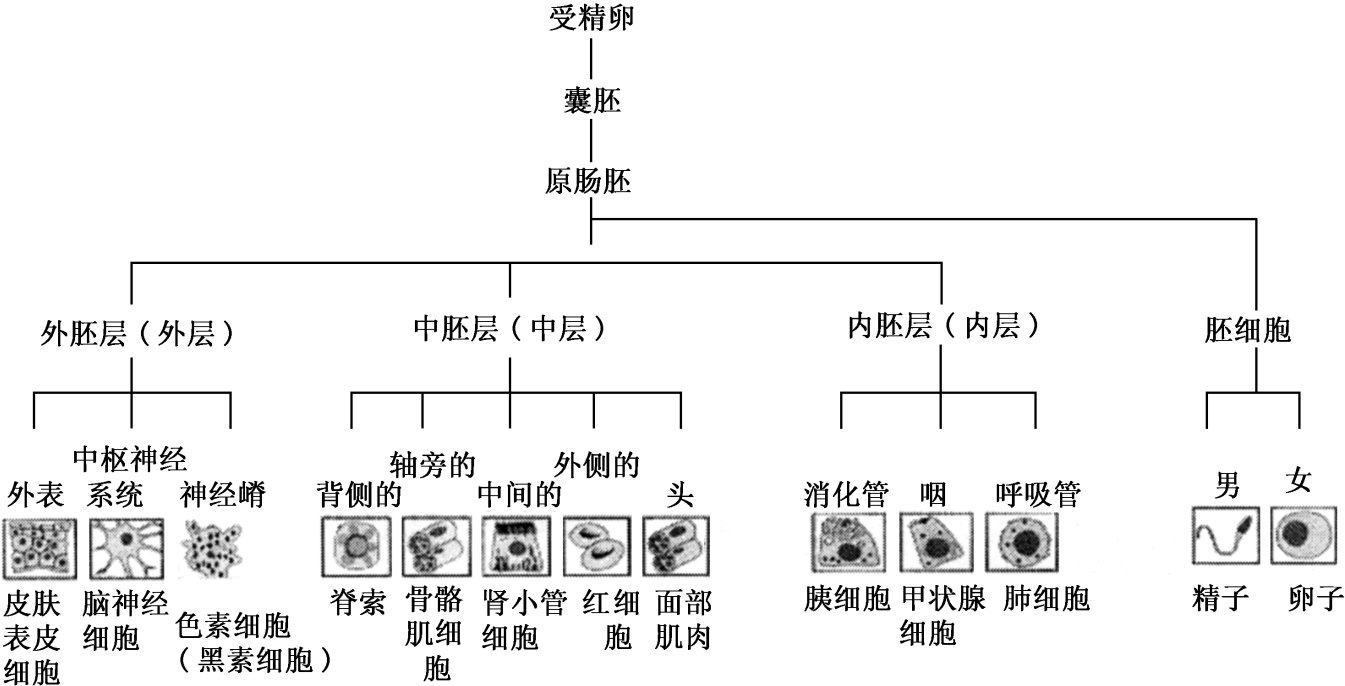


图 1-2 细胞分化示意图

或组织在一中性环境中仍按原先指定的命运自主的进化分化。决定是指细胞或组织即使处于胚胎的另一区域中，不受周围其他细胞组织的影响，仍按原先指定的命运自主地分化。这是因为基因在细胞分化中起决定的作用，分化受基因调控。

## 2 形态发生 (morphogenesis)

分化的细胞并非是随意分布的，而是构成有限的组织和器官，这些器官按一定的方式编排。例如在前端的总是手指，而不是脚趾。头、颈、躯干和尾部构成人体的形态。这种有序形式的创建就叫形态发生。细胞为何形成这样有序的结构？这又涉及下面的问题。

## 3 生长 (growth)

细胞通过有丝分裂不断地增加数目，以保证胚胎及个体生长的需要。细胞何时停止分裂？如果面部细胞一再分裂，就要发生畸形。人的两肢都以相同的大小位于身体的两侧，这些细胞分裂又如何精细调节其大小？目前研究表明在个体发育过程中，使细胞保持一定数量和处于正确的位置上与程序性细胞死亡 (programmed cell death) 和细胞凋亡 (apoptosis) 有关。程序性细胞死亡是一种细胞的利他性死亡，以局部的、个别的死亡而利于整体的或种群的存在。蝌蚪变态为青蛙，其尾部细胞进行程序性死亡使尾部脱落。人胚胎早期手指和脚趾间有组织相连，这些组织进行程序性死亡到 56 天时胎儿手指和脚趾完全分开。

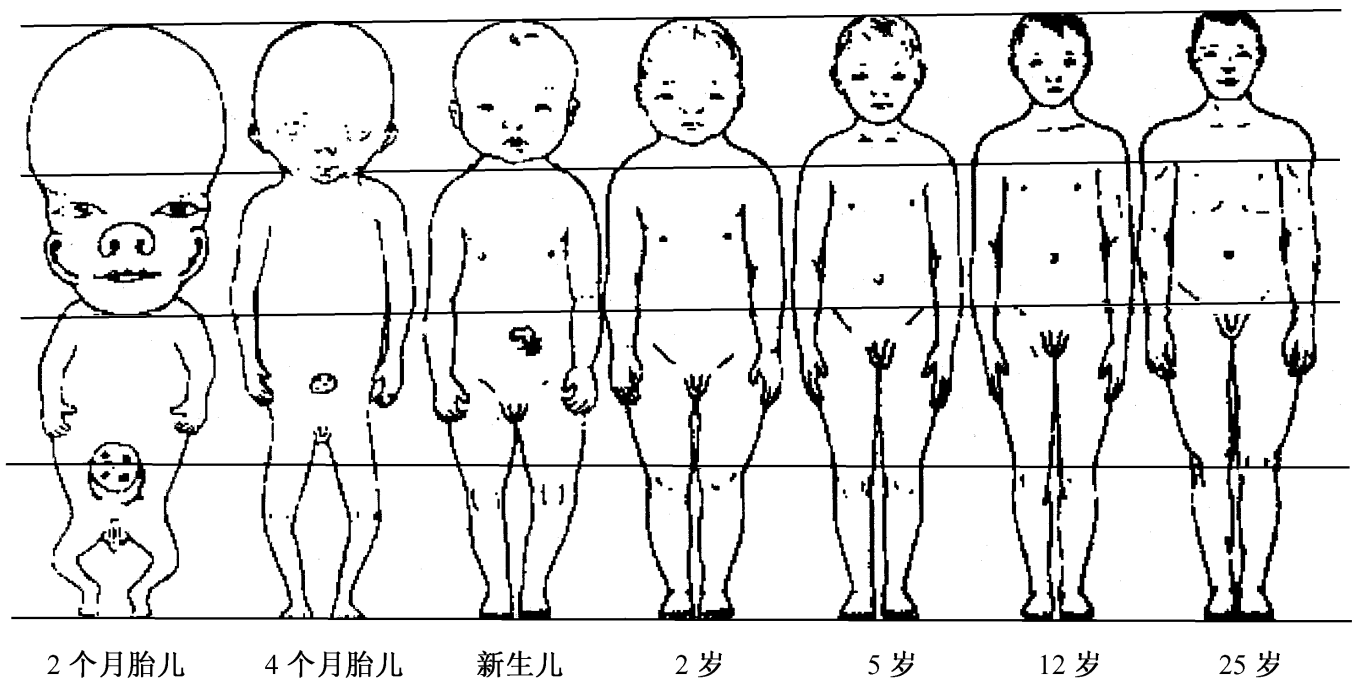


图 1-3 人类个体生长示意图

程序性细胞死亡采取凋亡的形式。细胞凋亡是细胞的生理性死亡，它不同于细胞坏死 (necrosis)，有其独特的细胞形态结构。研究证明细胞凋亡受基因调控。通过秀丽新小杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 的研究发现 Ced-3、Ced-4 和 Ced-93 个基因调控细胞凋亡，而且前两个是相互拮抗的。近年研究还证明在

哺乳类动物和人体中存在这 3 个基因的同源基因。ICE 或 CED-3 与 Ced-3 同源，而 Ced-9 基因与人体癌基因 BCL-2 同源。细胞凋亡不仅与胚胎发育有关，而且与人类重要疾病如癌症等的发生也密切相关。美国的 Brenner、Sulton 和 Horvitz 3 位科学家因发现胚胎发育中细胞程序性死亡的机制及其相关基因而获得 2002 年诺贝尔医学或生理学奖。

#### 4 繁殖 (reproduction)

两性成体产生精子和卵子，通过受精而结合为受精卵并发育为个体，将生命的遗传信息世代传递。现今对人的生殖过程已有了解，但在细胞核和细胞质中是如何诱导使之按这种方式进行的，目前尚不清楚。

#### 5 发育还与进化和环境密切相关

为什么某些器官结构在人体中退化或变化？为什么在不同的环境因素影响下，不同人群在形态和功能上虽基本相同，但在基因组中仍存在着单核苷酸多态性 (SNP) 的差异。

个体发育通过细胞生长和分化形成不同的组织和器官，每个器官的发生和形成受基因的调控。基因的突变和有害环境因素的作用会使器官出现畸形，表现出各种不同的出生缺陷 (birth defect)。人们通过研究异常的出生缺陷以发现正常发育的规律。目前已知与发育有关的基因大多通过对果蝇、线虫和小鼠等动物的发育与遗传研究而获得的。例如，同源框基因 (homeobox gene) 是一个大的基因家族，对胚胎发育的空间构型起重要作用。人类 HOX 基因分 4 组——HOXA、HOXB、HOXC 和 HOXD，人基因组中含有 39 个 HOX 基因，它们与肢体和一些生殖器官的形成有关，其中 HOXD-13 基因的整码插入突变造成并指、多指 (趾) 畸形。再如先天性心脏病也可能与 HOX 基因家族的某些基因有关。近年研究证明，NKX-25 基因的突变是造成心脏发育畸形的重要原因。

我们初步调查表明，新生儿出生缺陷发生率为 1.3%，其中大多数为先天性畸形。而遗传因素占先天性畸形的 90%。此外，环境因素包括由物理 (射线)、化学 (药物、酒精等) 和生物 (病毒感染) 因素直接或间接的影响而致畸形。这些将在第三章、第八章中重点予以叙述。

### 第三节 遗传学与医学

遗传学 (genetics) 是研究生物遗传物质及其变化规律的科学。它与医学结合产生一门边缘学科，即医学遗传学 (medical genetics)，它研究疾病产生的遗传机制，遗传方式及其诊治和预防的策略和措施。由于现代遗传学的发展，遗传学已渗透到医学的各领域和分支学科。疾病包括遗传病和常见复杂病的发生都直接和间接地与遗传物质的变化有关。甚至可以说，一切疾病都有其遗传因素的影响。

## 一、遗传病的基本特征

遗传病是由遗传物质变化为基本特征的疾病，当然其发病也受环境因素不同程度的影响。从个体看遗传病虽然是稀少的，但从整体上看却是发病率和死亡率的一个主要原因。据北美和欧洲一些国家的调查，约有 3% 的婴儿患有遗传病或各种出生缺陷，住院儿童有 1/3 甚至 1/2 以上患有遗传病或与遗传因素有关的疾病。成人患者中估计也有 10% 为遗传性疾病。我国在一些调查研究中，出生缺陷的婴儿约占新生儿的 3% ~ 5%，其中遗传病占较大比例。随着卫生保健事业的发展，发现遗传病的种类和患者日渐增多。遗传病已成为社会经济和医疗的严重负担和影响民族素质的重要因素。

依遗传因素在疾病发生中作用大小不同，遗传病主要有以下三种情况：遗传因素在发病中起决定性作用，而环境因素几无影响。如各种染色体病、甲型血友病和先天性聋哑等。遗传因素在发病中起主要作用，但由一些环境因素诱发而致病。如具有 PAH 纯合隐性基因是苯丙酮尿症发生的主要遗传基础，但在摄入高苯丙氨酸食物时方能诱发生病。遗传因素和环境因素都在疾病发生中发挥作用，但作用大小不同。这种遗传因素作用的大小称为遗传度 (heritability)，如哮喘病的遗传度为 80% 左右，而环境因素仅有 20% 的作用。消化性溃疡的遗传率只有 37%，而环境因素却为 63%。以上 3 类疾病都有遗传基础，均属遗传病。

事实上，个体的发育取决于遗传和环境因素的相互作用。整个发育过程一直受基因的表达调控，所以人类疾病在一定程度上都具有遗传性，在此意义上说，所有疾病都是遗传性的。即使是传染性疾病，虽有明确的特异外源性病原体，但现在已知宿主的防御因子是由遗传决定的，这对传染的易感性和传染源的免疫应答均起重要作用，这说明即使是外源性疾病，遗传因素也起着关键作用。

下述两种情况对遗传病的理解应予注意。其一是不不要误解家族性疾病都是遗传病。有些遗传病由于继承共同的致病基因，发病呈家族聚集现象，但也有因环境因素所致的疾病，如由于碘缺乏所致甲状腺功能低下的痴呆病，也会在某一地区出现发病呈家族性聚集现象，但这并非是遗传病。其二是不不要误解先天性疾病都是遗传病。一般认为出生时就表现出的疾病是谓先天性疾病。而某些遗传病的致病基因是在生命过程中逐渐表达的，特别是在出生后的不同年龄才表达，如成年型多囊肾和脊髓小脑共济失调症一般在中年后才发病，甲型血友病是在儿童早期发病。因此这些遗传病并不表现先天性。另外，某些先天性畸形的发生并非遗传因素所致，而是环境因素致畸，如怀孕期前 3 个月因感染风疹病毒使胎儿发生先天性白内障。或孕期内母亲服用某些药物，或因某种机械原因胎儿一些器官或肢体产生畸形，这些疾病和畸形总是先天性的但却不是遗传性的。也就是说，先天性疾病中总会有遗传病而先天性疾病并非就是遗传病。

## 二、遗传病的分类

依据遗传物质的改变，在细胞不同层次的变化一般分为 4 类并简述如下。

### 1. 染色体病

人类核型含有 1~22 号常染色体和 X, Y 性染色体。它们产生数目和结构的变化称为染色体病。每条染色体上有许多基因，所以染色体病的特征一般十分明显，而且多数显示生长迟缓、智力低下和各种身体器官异常的复杂综合征 (syndrome)。丢失或多得整条染色体的个体难以存活，这是自然流产的主要原因。自然流产的一般是染色体的异常。可见染色体疾病的主要影响是在出生之前。我国也多有常见染色体病，如 21 三体综合征等将在第七章中详细讲述。

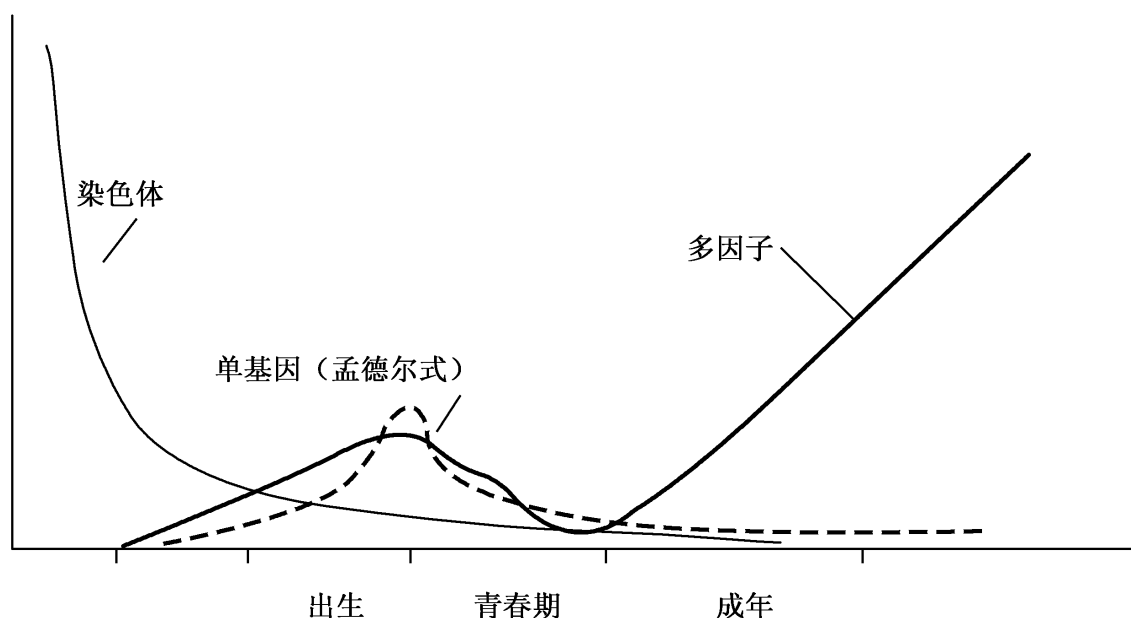


图 1-4 人类主要类型遗传病的年龄表达

### 2 单基因病

单基因病是由单一基因突变所引起的疾病。这类疾病按孟德尔方式遗传，又称孟德尔疾病。突变基因位于 1~22 号常染色体上，杂合时即可发病，故称常染色体显性遗传病；当杂合时不发病，仅在纯合时才发病，则称常染色体隐性遗传病。突变基因位于 X 染色体上，杂合或半合性均发病，称 X 连锁显性遗传病；当杂合时不发病，而纯合或半合时发病，则称 X 连锁隐性遗传病。突变基因位于 Y 染色体上即发病，并呈全男性遗传，称 Y 连锁遗传病。现已发现 6000 多种不同的单基因病，这类疾病多发生在儿童时期，在成人中也逐渐受到重视。单基因病虽较罕见，但为数众多且严重危害健康，是影响人口素质的重要原因，故而备受关注。

线粒体中含有线粒体基因组，其 DNA 也编码若干基因。线粒体基因的突变通常影响能量代谢的异常，引起神经肌肉系统产生疾病，称为线粒体病。因线粒

体在细胞质中，每个细胞会有数量不等的线粒体，故这类疾病呈母系遗传。

### 3 多基因病

这类疾病是由多个基因相互作用所致，其中某些基因可能起主要作用，称为主基因 (major gene)，但多数基因起相对微效作用，称微效基因 (minor gene)，它们作用叠加而发挥作用。多基因病除涉及遗传因素外，还与不同的环境因素相互作用才发病，因此又称多因素病 (multifactorial disease)。它包括常见的复杂病和畸形。例如成年人常见的心血管病、高血压病、糖尿病和精神病等和常见的出生缺陷，如唇裂、腭裂和先天性心脏病等。探索这类疾病的相关基因及其与环境因素相互作用的致病机制和采取相应防治措施，是现代医学面临的严重挑战。我们将分别在第五章和第十一章中介绍常见的典型病例。

### 4 体细胞遗传病

体细胞遗传病是体细胞中遗传物质改变引起的疾病。它与前三类遗传病不同的是基因突变只在特定的体细胞中发生，一般不会传递给后代，而不是都涉及生殖细胞的 DNA，并能传递给后代。体细胞遗传病的典型疾病就是肿瘤 (癌)。肿瘤恶性表型的发生一般涉及特定组织中控制细胞增殖的相关基因发生突变等变化，癌基因的突变如不涉及生殖细胞，这种突变是不会传递给后代的，所以大多数肿瘤是散发性也是不直接遗传的。但有些家族性恶性肿瘤，基因突变发生在生殖细胞，也能传递给后代，而呈现为遗传性肿瘤 (癌)。关于肿瘤遗传学将在第十二章介绍。

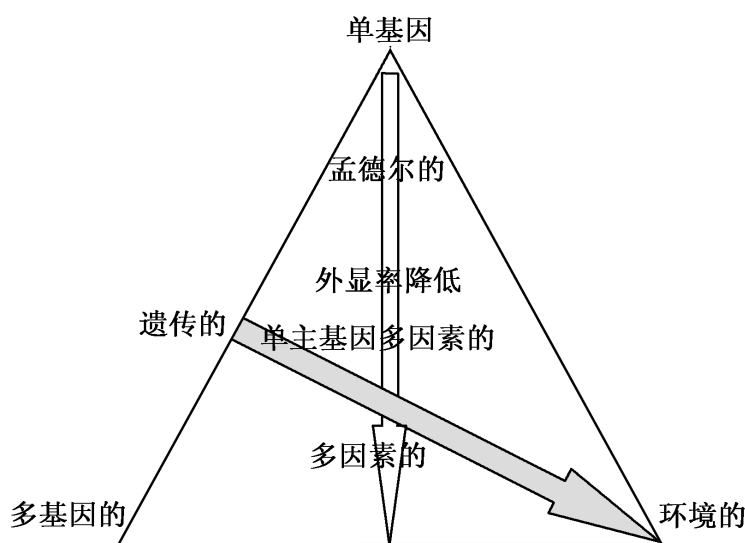


图 1-5 人类特征谱

## 三、遗传学和医学相互影响

100 多年来，作为自然科学的遗传学和临床实践的医学一直相互作用，伴随着现代生命科学而发展。特别是人类基因组计划研究的进展，这种影响愈益深刻并获得累累硕果。医学的成就促使遗传学不断地发展，而遗传学研究又推动对疾

病发生和进程的深刻认识，并对人类健康产生持续和深刻的影响。

孟德尔于 1865 年通过豌豆杂交实验发现了遗传分离律和自由组合律，不仅奠定了近代遗传学基础，还启示了 Galton 用统计学方法来研究人类遗传现象并提出优生学概念。1909 年 Land-Steiner 发现了 ABO 血型，并认为血型是遗传的，1924 年 Bernstein 证实了血型是由一组复等位基因所控制，这是孟德尔遗传规律在医学上应用最早的例证。

1902 年 Garrod 对尿黑酸尿症的研究，从尿中分离出尿黑酸，并提出先天性代谢缺陷的概念。以后的研究又确定该病为隐性遗传病。1941 年 Beadle 等对红色链孢霉的突变研究，提出了“一个基因一种酶”的学说，使人们认识到酶对代谢过程的影响是受基因控制的，从而对以后研究糖原贮积病和苯丙酮尿症等遗传性代谢病产生深刻的影响。

摩尔根于 1926 年研究果蝇发表了“基因论”，开辟了细胞遗传学，也引导了人们对动物和人类染色体的研究。在不断深入研究的基础上，徐道觉于 1952 年通过低渗处理人类染色体标本，发现人类染色体为 46 条，并由蒋有兴和 Leven 于 1956 年最后证明人类染色体  $2n = 46$ 。这标志人类细胞遗传学的真正开端。1970 年 Caspersen 等开创了染色体显带技术，并进一步应用高分辨显带技术观察染色体在数目和结构上的异常而发现多种染色体病。

1944 年 Avery 等对肺炎双球菌转化因子研究证明了 DNA 是遗传物质。特别是 Watson 和 Crick 于 1953 年确立了 DNA 双螺旋结构，标志着分子遗传学的开端。这是 20 世纪生命科学最重大的成就，二人因此获得 1956 年诺贝尔奖。Ingram 于 1956 年证实 Pauling 在 1949 年提出镰状细胞贫血症是血红蛋白异常所致，即 Hbs 链第 6 位氨基酸由谷氨酸变为缬氨酸，并提出了分子病的概念。而氨基酸的改变有被随后的研究证实为核苷酸水平 T 和 A 的单碱基的置换。这就导致分子水平 DNA 诊断的诞生。对血红蛋白基因突变的研究发现几百种突变的血红蛋白，不仅认识到蛋白质的多态性，还发现突变若位于非关键部位，不产生功能性后果，若位于血红素结合部位附近，则导致血红蛋白所携铁氧化，即高铁血红蛋白，从而进一步证实了珠蛋白分子各部分的不同功能。再如甲型和乙型血友病，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症和苯丙酮尿症等遗传病致病基因的发现及其突变分析，都深刻地证明了从分子水平上结构与功能的统一和基因、蛋白质和疾病之间的内在联系。1968 年 Arber 等 3 人从细菌中发现并应用了限制性内切核酸酶。1972 年 Berg 等应用这种酶 (EcoR) 在体外切割 SV40 的 DNA 和噬菌体 DNA，再用 T4 DNA 连接酶将这两种不同 DNA 片段连接为一个杂合子，在世界上第一个完成了 DNA 体外重组试验，建立了现代分子生物学核心技术——重组 DNA，开辟了遗传工程的新时代。

1969 年 Pardue 用放射性同位素标记 DNA 片段作为探针，与染色体的 DNA 分子进行杂交，开创了“分子杂交”技术，这是现代分子生物学的基本技术。