

# 第十二章 遗传病

**□遗传病：**遗传病是指由于遗传物质改变  
(如基因的突变或染色体畸变)而造成的  
疾病，可遗传给下一代。

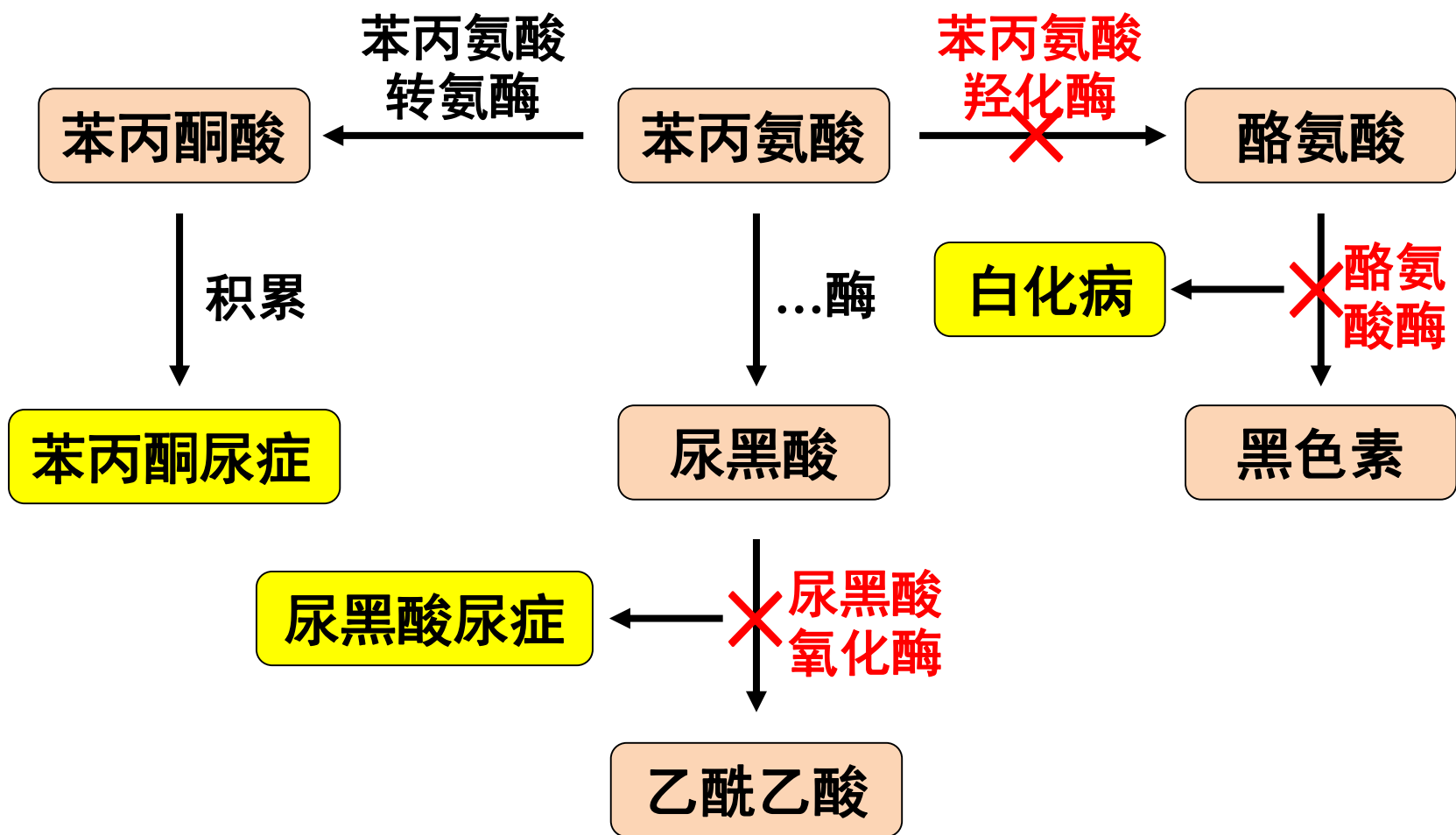


## 了解和研究遗传病的迫切性！

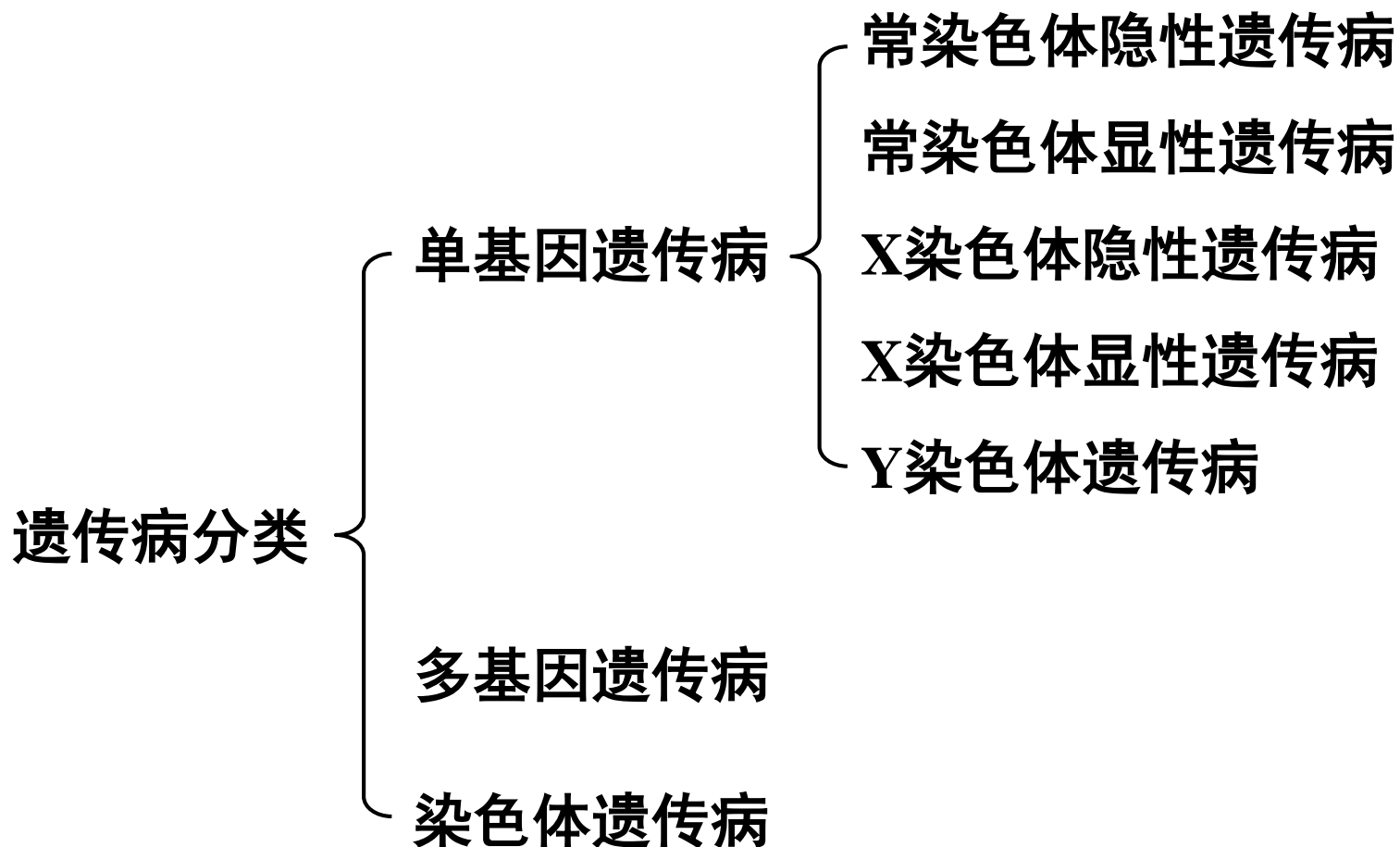
- 在一些发达国家，婴儿死亡率中的50%归因于遗传病。
- 我国：每年出生1500万婴儿中，3%带有先天缺陷，其中80%与遗传病有关。

# 第一例遗传病的发现

1902年英国医生加洛特（A.Garrod）从家族病史，发现并研究了第一例遗传病——**尿黑酸尿症**，并发现该病在家族中的遗传**遵循孟德尔规律**，由**单个隐性基因控制**。



**加洛特的工作推动了对一系列遗传病的发现，迄今已记录的遗传病有4000多种，找到了200多个与遗传病有关的基因。**





□ **单基因遗传病**：指由**单个基因突变**而导致的一类遗传病，也称做孟德尔遗传病。按照遗传方式的不同，可以分为**常染色体隐性遗传病**、**常染色体显性遗传病**、**X连锁隐性遗传病**、**X连锁显性遗传病**和**Y染色体遗传病**。



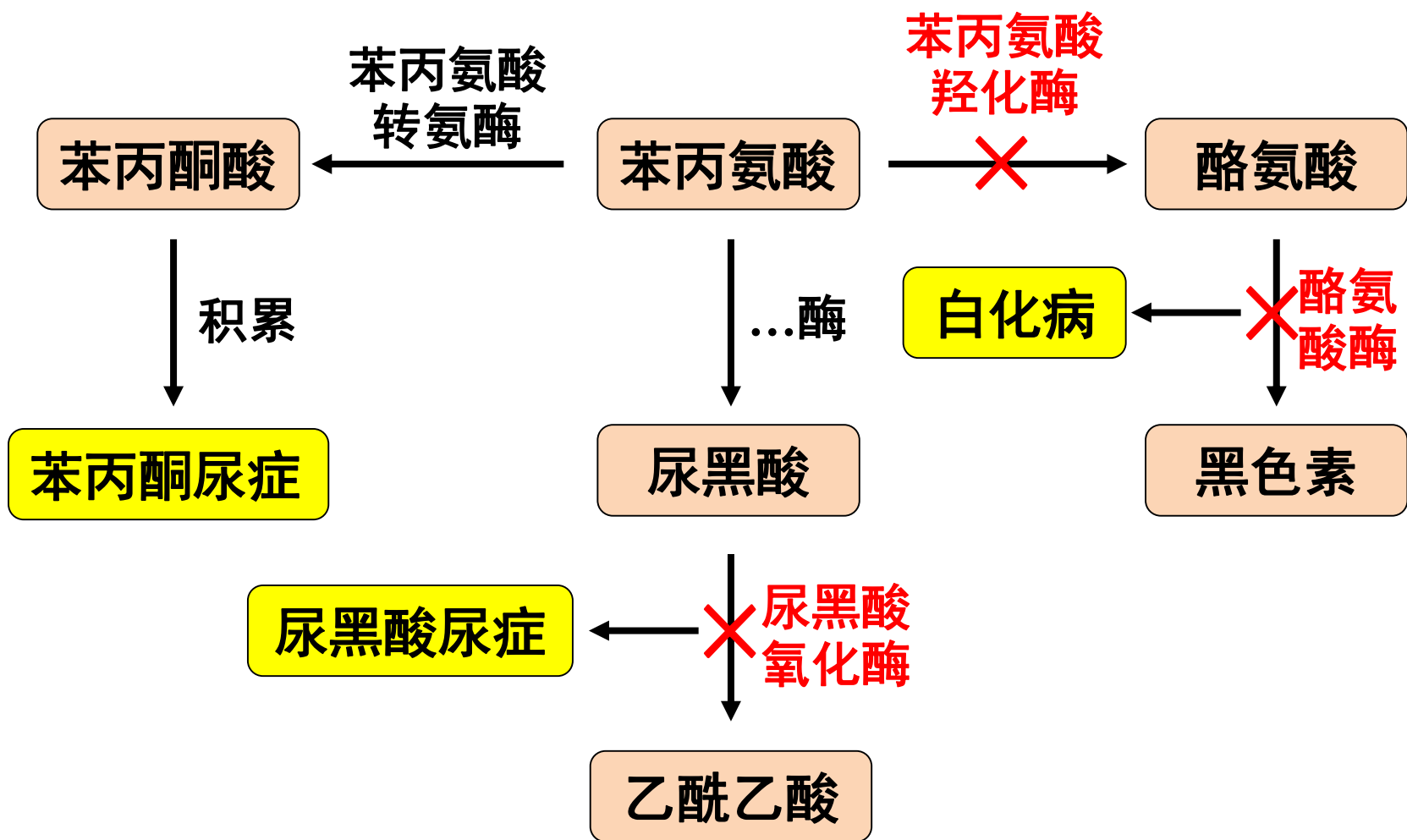
## ■ 常染色体隐性遗传病

---

- 致病基因位于常染色体
- 致病基因是隐性基因
- 杂合子不发病，但带有致病基因，因此称为携带者。

## 1) 苯丙酮尿症 (PKU)

- 也称苯丙氨酸代谢紊乱病症。由苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 缺陷而引起苯丙氨酸(PA)代谢障碍所致。
- 疾病后果的严重程度远大于尿黑酸尿症。患儿发育迟缓且脑发育受阻，智力发育异常，智商0-50。

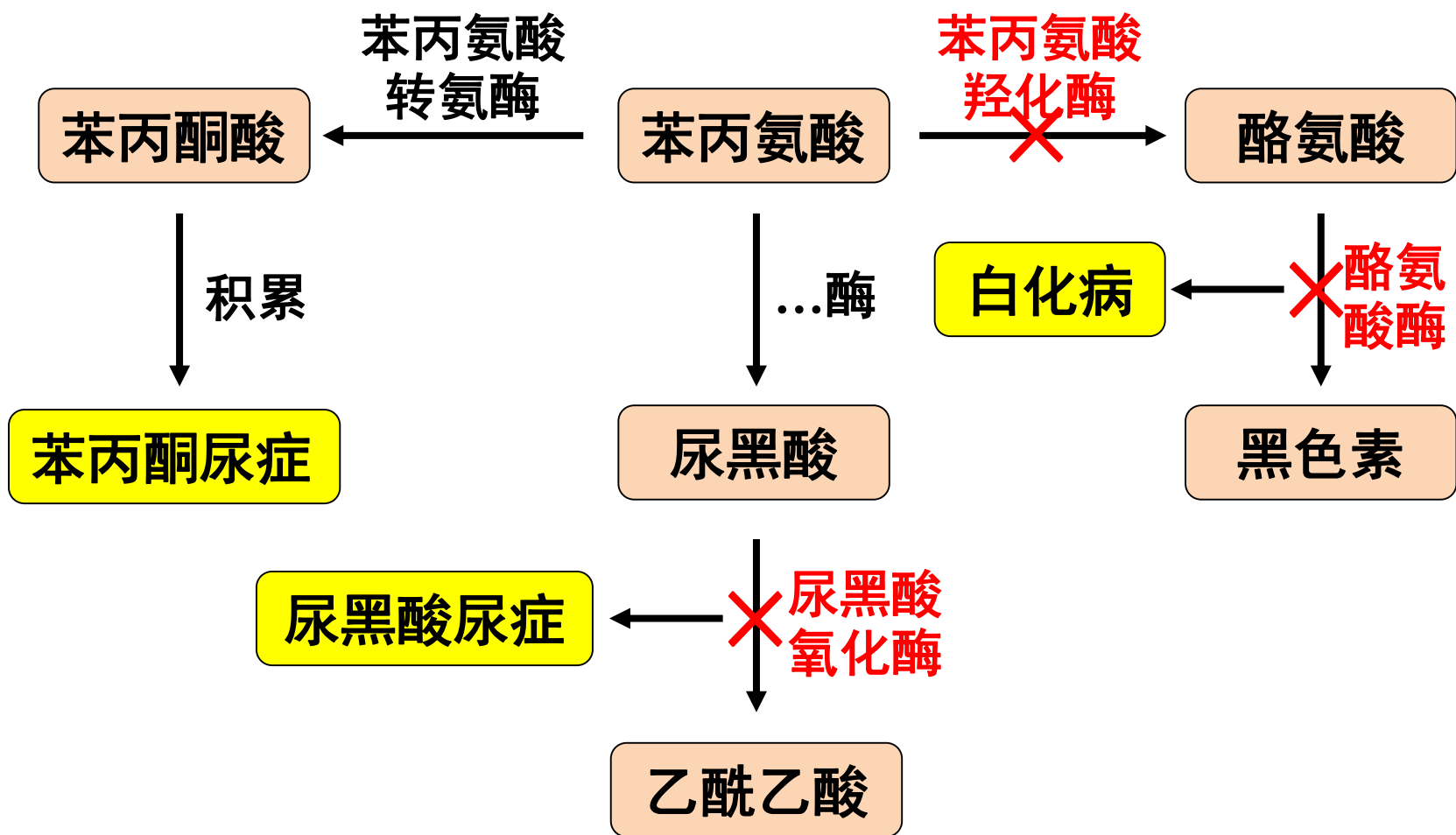


- 我国PKU的患病率约为1/10000，美国约为1/14000，北爱尔兰约为1/4400，德国约为1/7000，日本约为1/80000。
- 诊断：由于苯丙酮尿症首先表现为血中苯丙氨酸浓度的升高，所以检测血中苯丙氨酸浓度是诊断PKU的首选方法。
- 治疗：减少从食物中摄取苯丙氨酸



## 2) 白化病

白化病(albinism)是由于先天性缺乏酪氨酸酶，或酪氨酸酶功能减退，黑色素合成发生障碍所导致的遗传性白斑病，发病率约为1/10000。



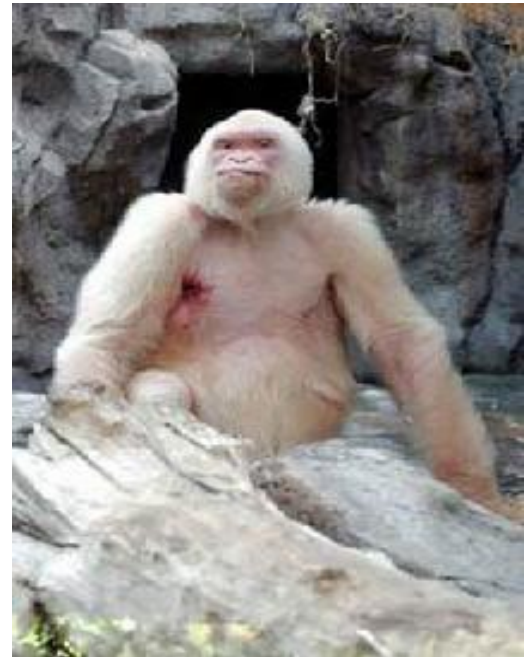
- 病人全身皮肤、毛发、眼睛缺乏黑色素，因此表现为眼睛视网膜五色素，虹膜和瞳孔呈现淡粉色，怕光，看东西时总是眯着眼睛。皮肤、眉毛、头发及其他体毛都呈白色或白里带黄。
- 动物中一些白化品种是因为患有白化病所致。











- 患者皮肤对光线高度敏感，日晒后易发生晒斑和各种光感性皮炎而不变黑。也常发生光照性唇炎、毛细血管扩张、日光性角化，并可发生基底细胞癌或鳞状细胞癌。

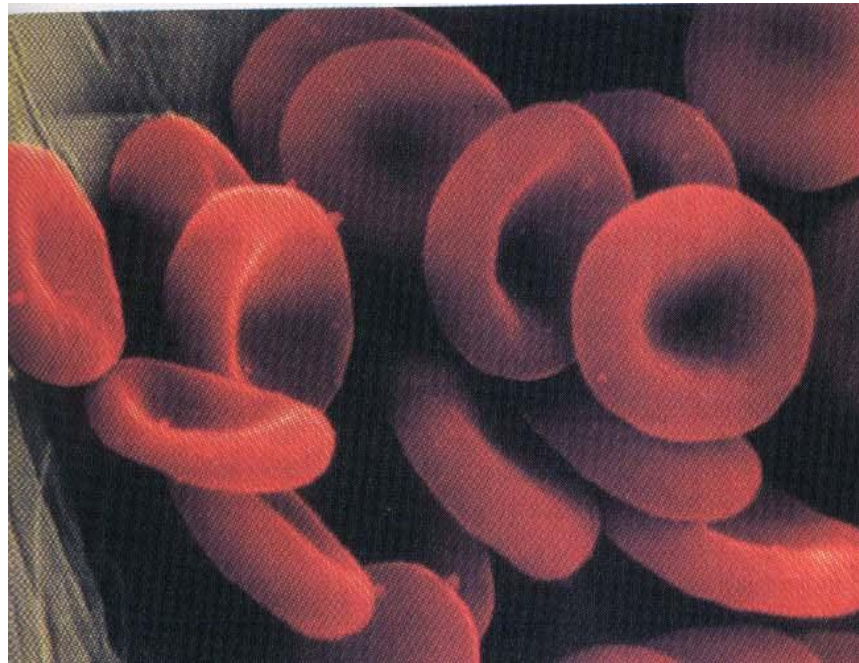
白化病最显著的弱点是不能在阳光下暴晒，甚至不能晒太阳，TA们只能在阴天的情况下出来活动。

- 眼损害最为明显。眼部由于色素缺乏，虹膜为粉红或淡蓝色，常有畏光、流泪、眼球震颤及散光等症状。大多数白化病患者体力及智力发育较差。

### 3) 镰刀型贫血症

- 镰刀状贫血症是由于红血球不正常带来严重后果。
- 分子机理：血红蛋白 $\beta$ -链上一个谷氨酸残基变成了缬氨酸残基。
- 主要发生在黑色人种中，在非洲黑人中的发病率最高，在意大利、希腊等地中海沿岸国家和印度等地，发病人数也不少，在我国的南方地区也发现有这类病例。

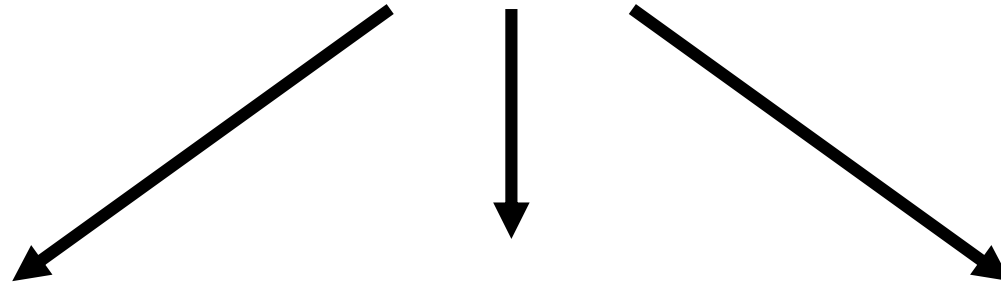
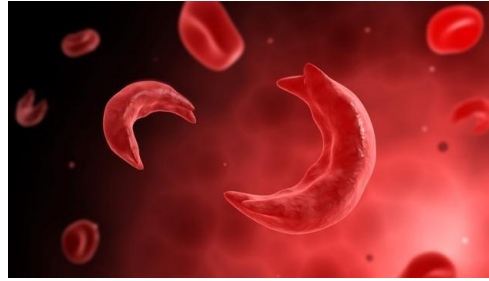
正常  
红细胞



镰刀型  
红细胞







红细胞破裂

红细胞聚集  
堵塞血管

红细胞积累  
于脾脏

体弱

贫血

心脏病

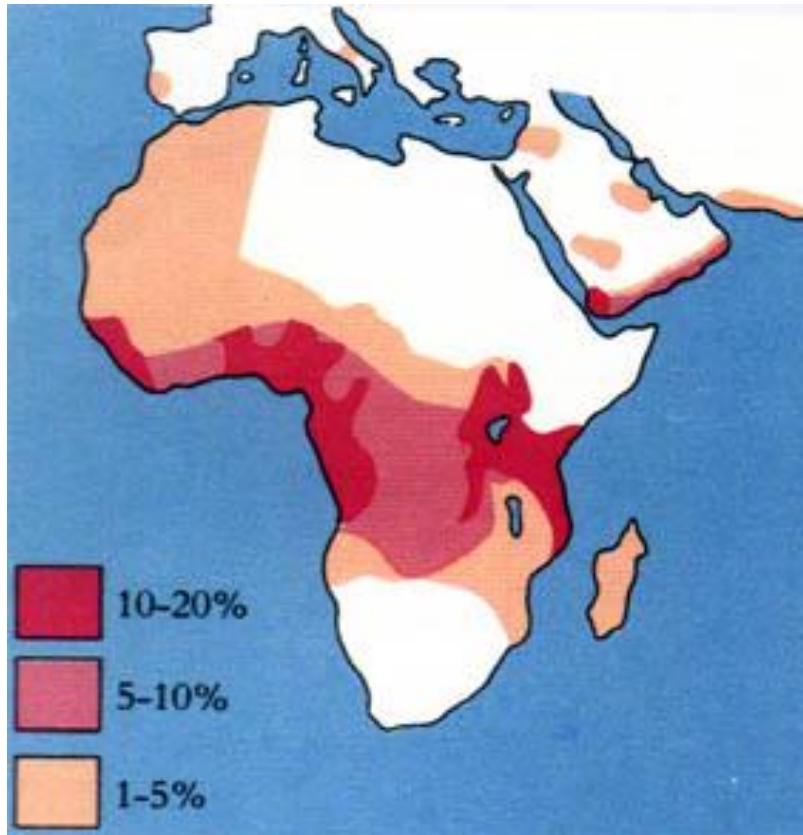
疼痛

炎症

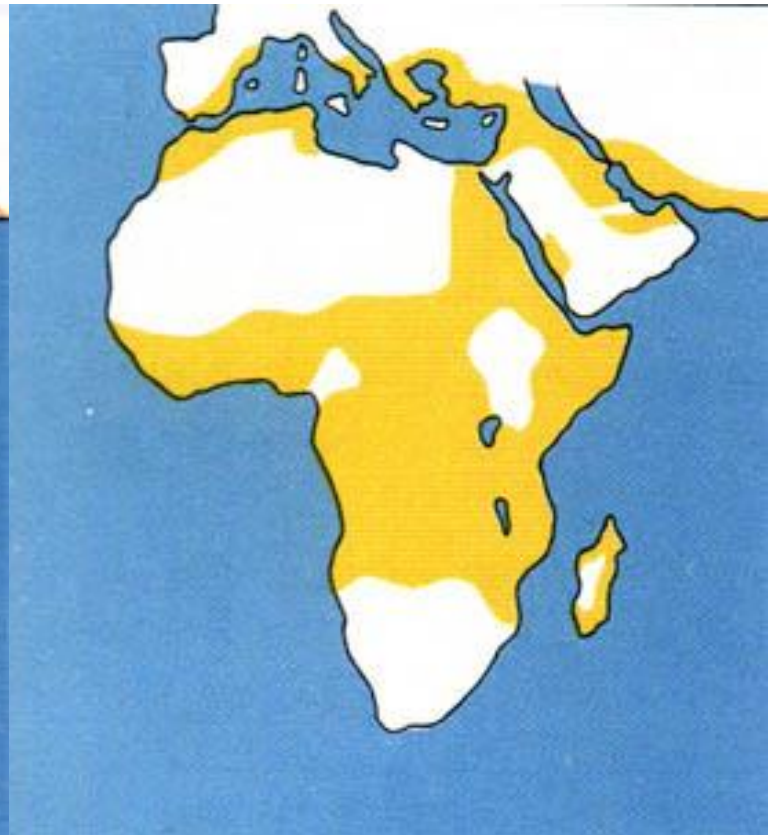
脑损伤

脾损伤

## 镰刀型贫血症和恶性疟疾



恶性疟疾流行地区



镰刀型贫血症基因高频区



- **镰刀型细胞贫血症**隐性纯合子(aa)患者不到成年就会死亡，相当于对镰刀型细胞贫血症的**致病基因**进行选择。
- **非洲流行恶性疟疾**也是一种死亡率很高的疾病，病原体为疟原虫，疟原虫只能寄生在正常的红细胞中，因而相当于对镰刀型细胞贫血症的**正常基因**进行选择。

**对正常基因的选择使致病基因频率相对较高**

**其它：**如半乳糖血症、糖元储积症、低磷酸酯酶症、神经鞘磷脂储积症、粘多糖储积症、同型胱氨酸尿症、家族性黑蒙性痴呆、肝豆状核变性、先天性聋哑、小头畸形、多囊肾、先天性再生不良性贫血、先天性肾病综合症、劳蒙毕综合症、先天型恶性贫血、小脑性共济失调、先天性青光眼、先天性小眼球、先天性全色盲、视网膜色素变性、着色性干皮病、垂体性侏儒、早老症、肝脑肾综合症、遗传性Q-T延长综合症、心内膜弹力纤维增生症、遗传性粒细胞缺乏症，进行性脊肌萎缩症、肺泡微结石症、肺泡性蛋白沉积症等。

## ■ 常染色体显性遗传病

---

- 致病基因位于常染色体
- 致病基因是显性基因
- 杂合子发病，因此容易被淘汰

## 1) 亨廷顿舞蹈症

- 第一个被发现的常染色体显性遗传病；
- 是一种神经症状疾病，患者出现不由自主动作，渐渐记忆丧失，行为失常，直至行动失控、致死；
- 西欧3-7/100000，日本、中国以及非洲黑人中较少见。

## 1) 亨廷顿舞蹈症

- **分子机理：**缺陷基因位于4号染色体，包含一段CAG（谷氨酸）重复序列，**正常基因含10-34个CAG拷贝**，**病人含40以上甚至100个拷贝**；
- **过度重复导致蛋白质构型**发生改变，并在神经元内大量表达，这将**杀灭大脑纹状体部位的神经细胞**，从而导致**平衡力丧失和痴呆症**。



**Nancy Wexler 是美国遗传病基金会 (Hereditary Disease Foundation, HDF) 负责人，热心推动亨廷顿舞蹈病的研究**



**Nancy Wexler 多次  
深入委内瑞拉的巴兰基  
塔斯（Barranquitas），  
这里有一半以上的村民  
正忍受着舞蹈症的折磨。**

**南希教授（中）正  
在搀扶当地两名亨廷顿  
舞蹈症患者穿过泥泞的  
街道**



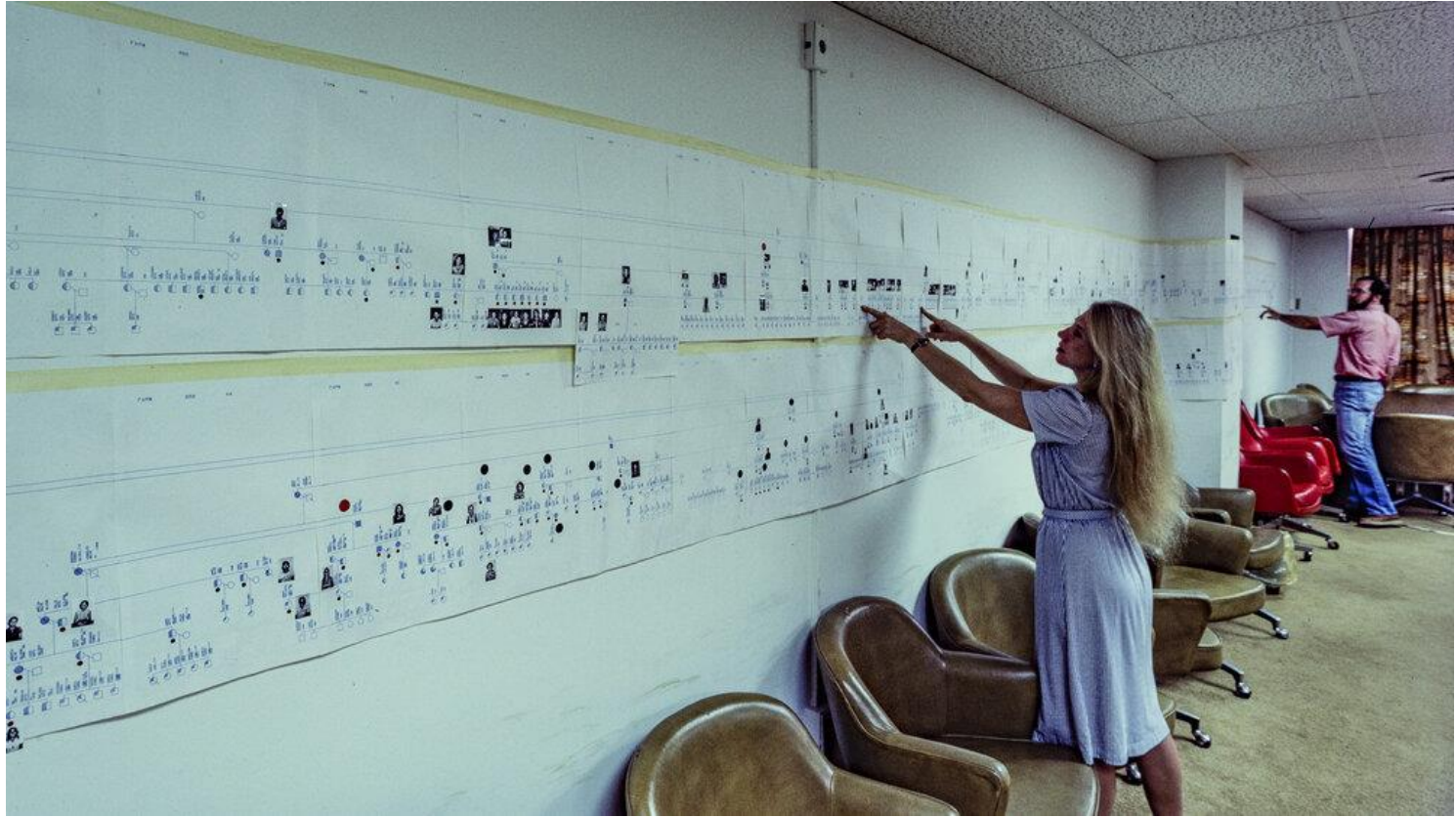


图中瘦骨嶙峋的男人  
是一名晚期舞蹈症患者，  
病魔已经深深侵入他的神  
经系统，使他极度消瘦，  
咀嚼和吞咽对他来说也十  
分困难。

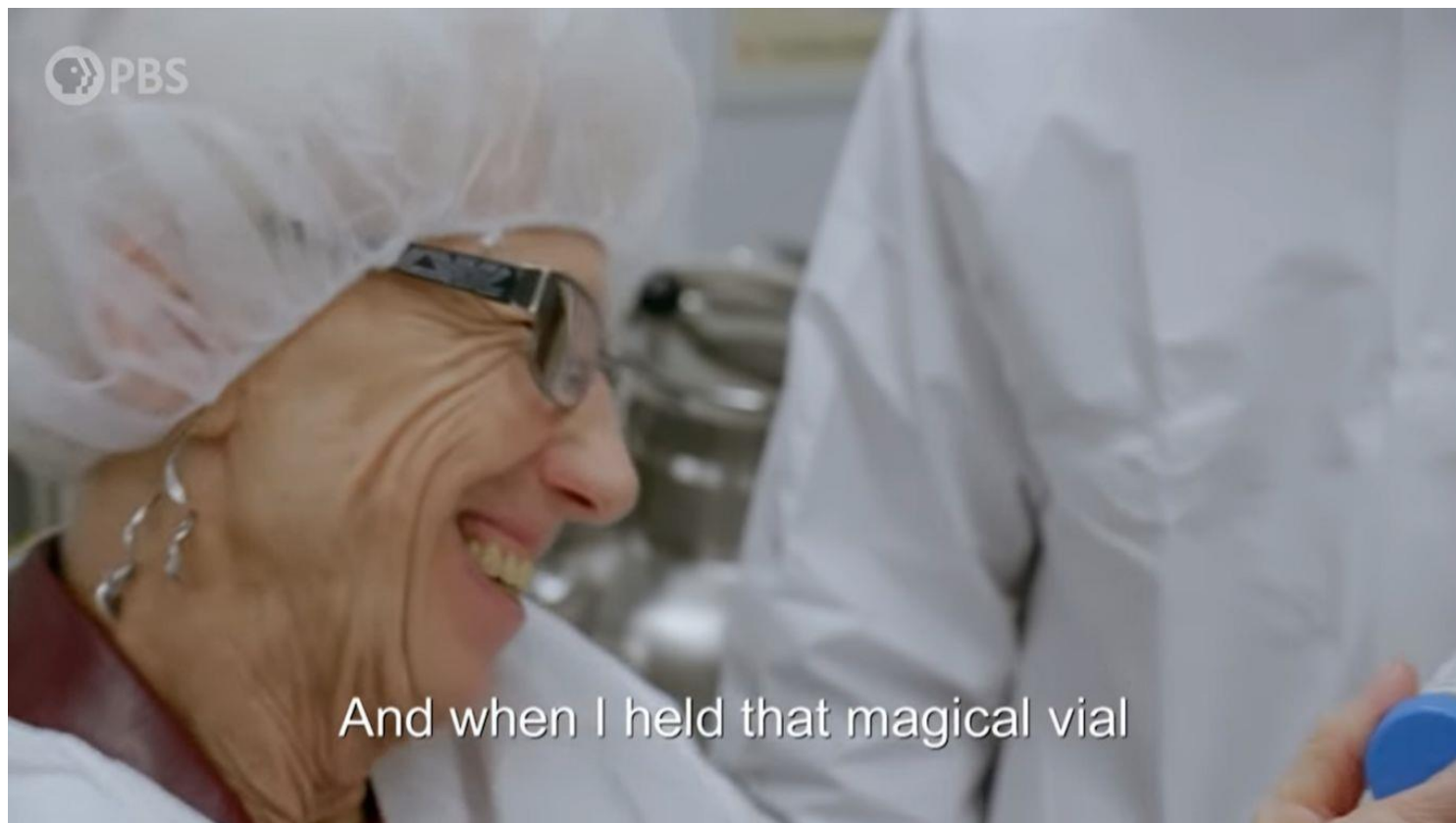




**一群当地的孩子在  
马拉开波湖畔玩耍。没  
人知道残酷的病魔何时  
会向他们伸出魔爪。**



南希和同事一起在NIH的办公室墙上整理家系图



And when I held that magical vial

**晚年最终不得不面对现实**

## 研究进展

- ✓ 1983年，成功找到了与病症关联的Marker，并由此确定了致病基因位于4号染色体（Nature）。
- ✓ 1993年，致病基因序列被测定（Cell）。
- ✓ 1996年，第一只亨廷顿舞蹈症模型小鼠诞生。
- ✓ 1997年，通过对小鼠模型的研究，变异亨廷顿蛋白在脑组织中的异样累积被发现。
- ✓ 2002年，RNA干扰技术（RNAi）成功地治愈了实验小鼠的亨廷顿舞蹈症。

## 研究进展

- ✓ 2008年，FDA批准了**首款用于治疗“舞蹈症状”的药物**丁苯那嗪（tetraabenazine）。
- ✓ 2015年，第一种旨在直接降低异常蛋白水平（具备治愈潜力）的**药物进入临床试验**。
- ✓ 2018年，前期试验结果极为优秀，罗氏开始推动上述药物（RG6042）的**三期临床试验**。
- ✓ 2020年，新药RG6042三期临床试验，于2021年3月被**提前终止**（出现令人费解的结果）。

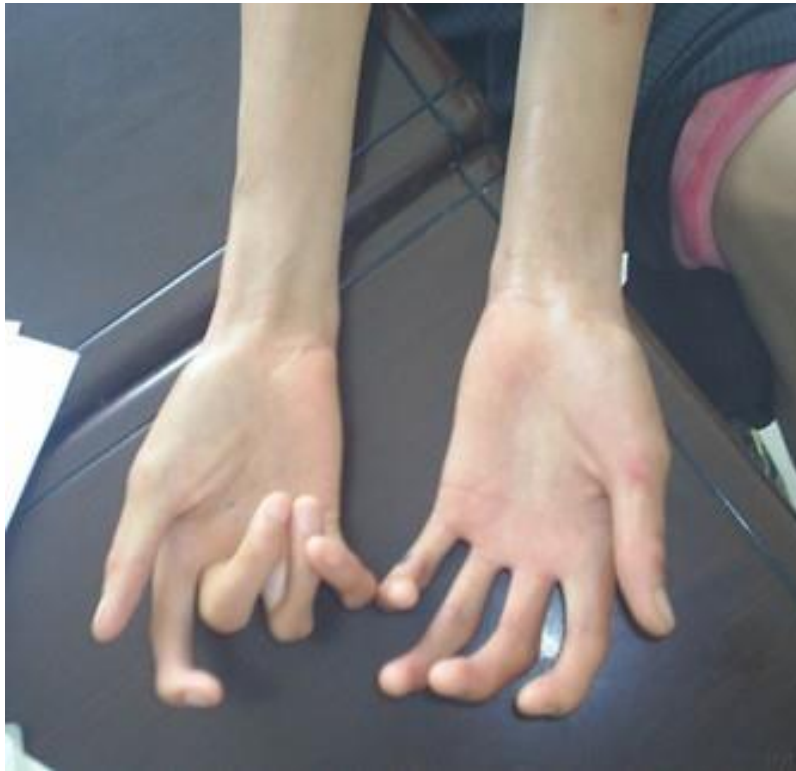
## 2) 马凡氏综合征（蜘蛛指(趾)综合征）

马凡氏综合征是一种遗传性结缔组织疾病，临床上表现出一系列症状，称为综合征，发病率为1/25000~1/10000，致病基因是位于15号染色体上FBN1基因，编码糖蛋白纤维蛋白原-1（glycoprotein fibrillin-1）。

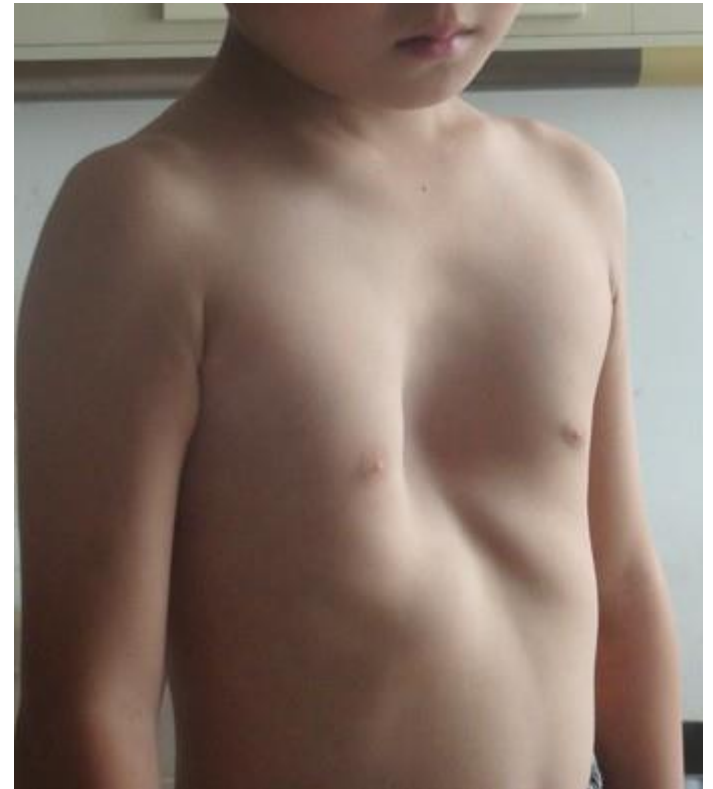


## 三大系统受累

- 骨骼肌肉系统：四肢细长，蜘蛛指（趾），双臂平伸指距大于身长，双手下垂过膝，下半身比上半身长。长头畸形、面窄、高腭弓、耳大且低位。皮下脂肪少，肌肉不发达，肌张力低，关节过度伸展。有时见漏斗胸、鸡胸、脊柱后凸、脊柱侧凸、脊椎裂等。
- 眼：主要有晶体状脱位或半脱位、高度近视、白内障、视网膜剥离、虹膜震颤等，男性多于女性。
- 心血管系统：约80%的患者伴有先天性心血管畸形。





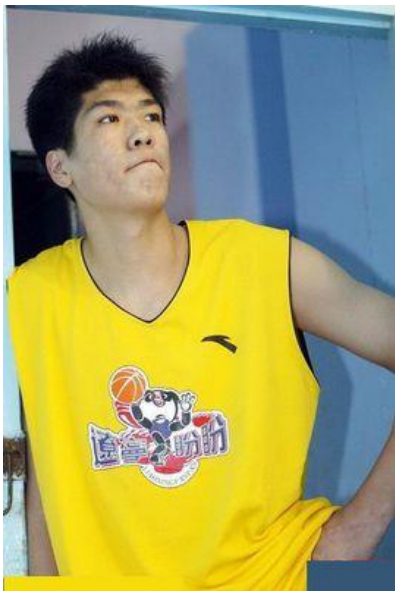




- 美国女排明星海曼
- 俄罗斯滑冰选手格林科夫
- 前辽宁男篮中锋张佳迪
- 中国篮球运动员韩朋山
- 中国排球运动员朱刚
- .....

**海曼（Flo Hyman），原美国女排著名主攻手，身高臂长，叱咤球场，威风八面，1988年却猝死于比赛场上，她的死因就是主动脉瘤破裂出血。**





- 男篮职业运动员张佳迪，于2012年5月7日因心脏病突发，抢救无效去世。
- 男排队员朱刚在训练中猝死，医生诊断，他是死于马凡氏综合征；
- 沈阳东进篮球俱乐部中锋武强因突发心脏病，主动脉夹层破裂辞世，他的病遗传于母亲。

### 3) 并指、多指与短指畸形



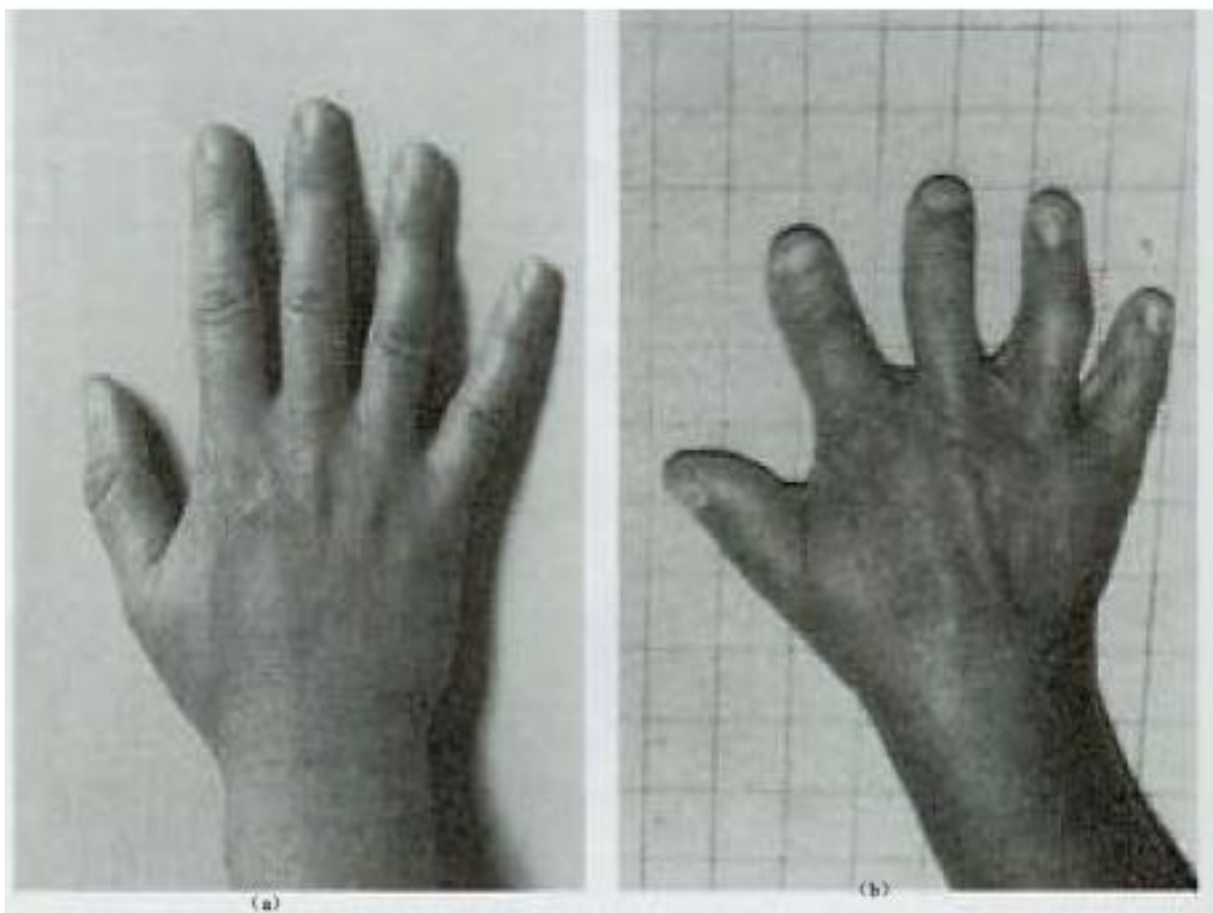
并指畸形





多指畸形





**正常手指**

**短指畸形**

## 4) 软骨发育不全

- 软骨发育不全(Achondroplasia , ACH)又称软骨营养障碍性侏儒。是一种由于软骨内骨化缺陷的先天性发育异常，主要影响长骨，临床表现为短肢型侏儒，智力及体力发育良好。
- 临床特征：生长发育迟缓；头大、前额大；躯干长四肢短，上部量 $>$ 下部量；智力正常；骨骼X线有特殊改变（哑铃型）。



致病基因：成纤维细胞生长因子受体 3(fibroblast growth factor 3 , **FGFR3**), 4p16.3;

发病率：1/25000; **80%为新突变。**



## ■ X染色体隐性遗传病

---

- 致病基因位于X染色体。
- 致病基因是隐性基因。
- 男性多于女性，杂合子不发病，但为携带者。

## 1) 红绿色盲

- 又称为**道尔顿症**，不能分辨红和绿这两种颜色，为一种先天性的色觉障碍病；
- 红绿色盲人口占全球男性人口约8%，女性人口约0.5%；
- 中国男性色盲发病率约为5%。

## 2) 血友病

- 患者表现为血凝过程受阻，常常在有伤口时，出血不止；
- 血凝机制包括一系列蛋白水解酶活化过程的级联反应。涉及10个左右凝血因子。其中凝血因子VIII和IX位于X染色体上，血友病正是因为这两个因子之一的基因发生突变所致。

## 症状：

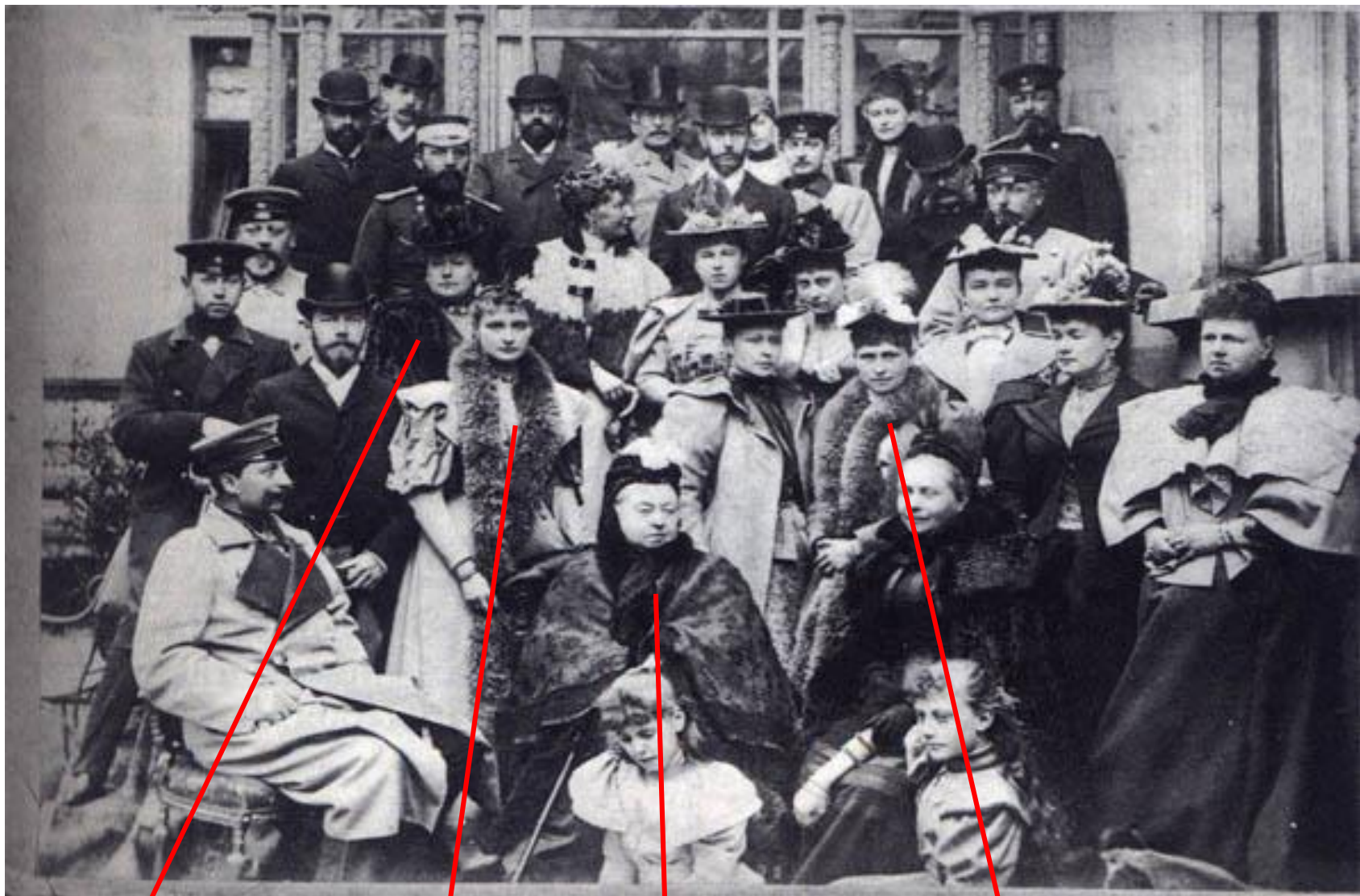
- (1) 出血不止；
- (2) 常表现为软组织或深部肌肉内血肿；
- (3) 负重膝、踝关节等反复出血，最终可致关节畸形，可伴骨质疏松、关节骨化及相应肌肉萎缩(血友病关节)。

**治疗：**输入含有相应凝血因子的血液或血浆或者直接注射凝血因子。

## 血友病家族著名的例子

---

- 英国维多利亚女王（1819-1901）家族；
- 维多利亚女王身上的血友病缺陷基因，使凝血因子IX失活，通过皇族通婚，传递到普鲁士皇室，西班牙王室和俄罗斯王室。



西班牙

俄罗斯

维多利亚女王

普鲁士



**其他：** 的还有进行性肌营养不良、家族性遗传性视神经萎缩、眼白化病、无眼畸形、先天性夜盲症、血管瘤病、致死性肉芽肿、睾丸女性化综合症、先天性丙种球蛋白缺乏症、水脑等

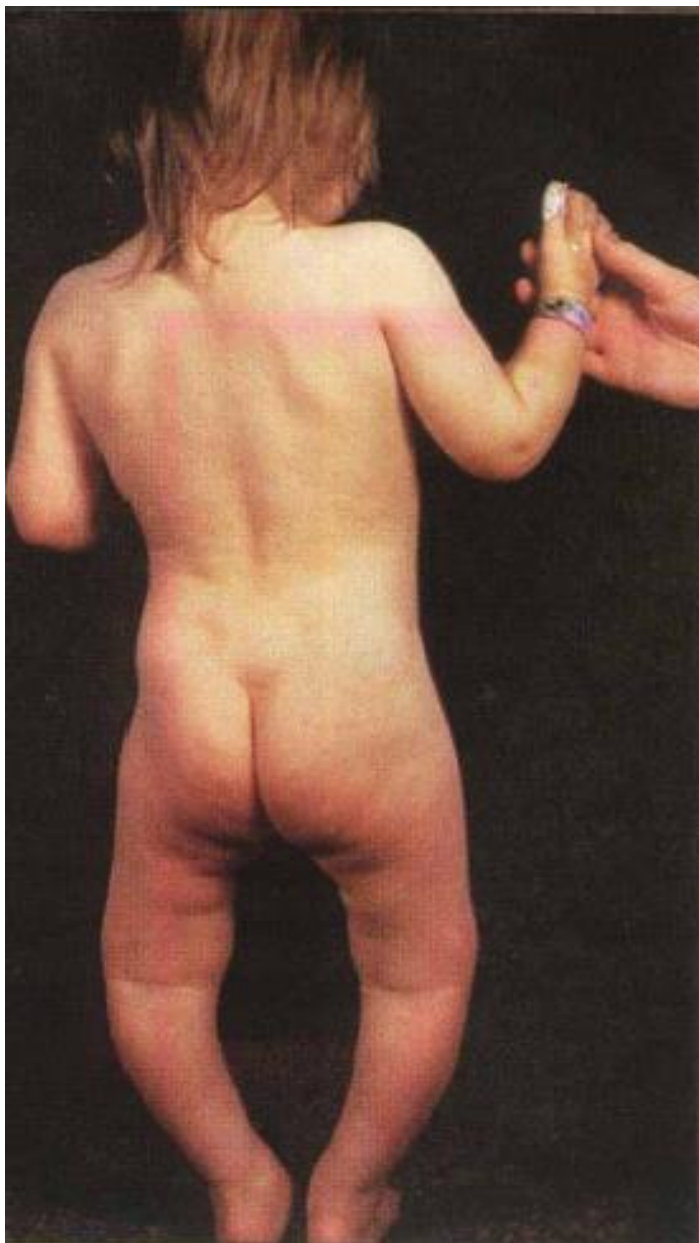
## ■ X染色体显性遗传病

---

- 致病基因位于X染色体；
- 致病基因是显性基因；
- 杂合子发病。

## 1) 抗维生素D佝偻病

- 抗维生素D性佝偻病是一种肾小管遗传缺陷性疾病，发病率约1/25000。
- 该病主要是由于位于X染色体上的PHEX基因的突变，导致肾小管重吸收磷减少所致。肠道吸收钙、磷不良导致骨质不易钙化。



- 血磷低下，对一般剂量维生素D没有反应；
- 尿磷增加；
- 钙从肠道吸收不良，尿钙减少；
- 一周岁以后发生佝偻病症状；
- 生长缓慢。

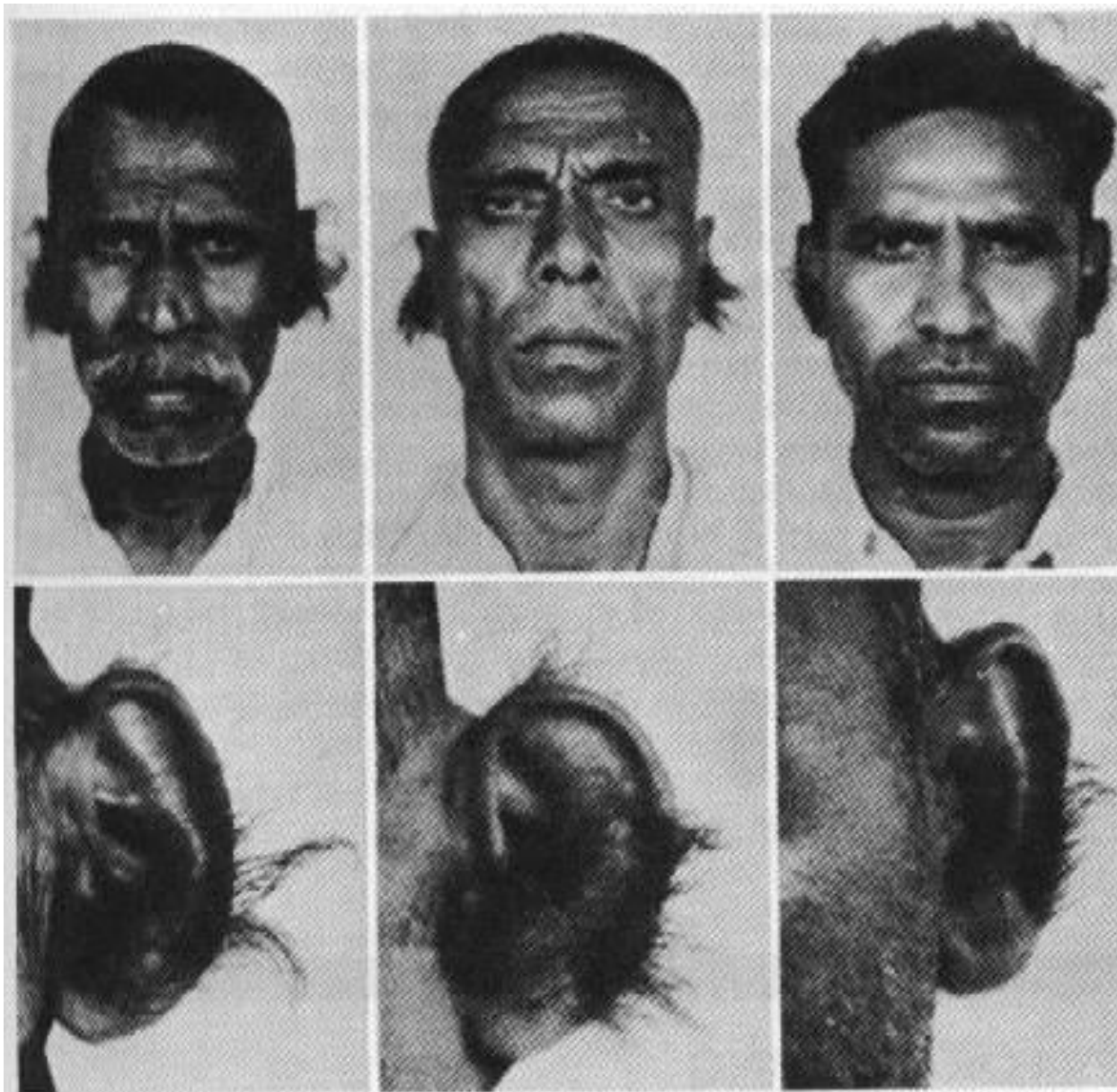
## 2) 遗传性肾炎

主要表现为血尿、肾功能进行性减退、感音神经性耳聋和眼部异常的遗传性肾小球基底膜疾病，是由于编码肾小球基底膜的主要胶原成分-IV胶原基因突变而产生的疾病。基因突变的发生率约为1/10000~1/5000。

## ■ Y染色体遗传病

---

- Y染色体所携带基因的遗传方式，又称限雄遗传。
- 特点：仅由父亲传给儿子
- 例如：男性的毛耳缘遗传(印第安人群中常见)



毛耳缘遗传



# 多基因遗传病



- 有的病受几对基因控制，这类遗传病发病与否，不但取决遗传，也在很大程度上受环境影响。
- 相当一部分常见病或多发病，如：**糖尿病、高血压、精神分裂症、支气管哮喘**等，都属多基因遗传病。

**□ 遗传易感性：**遗传易感性是不同人群、不同个体由于遗传结构不同，在外界环境影响的条件下呈现出**易患多基因病的倾向**。

由于不同个体的遗传易感性不同：

- ✓ 不同群体在相同环境中患病风险不同；
- ✓ 相同群体在不同环境中患病风险不同；

## 一些常见病多发病的遗传率

疾病名称	环境作用	遗传率
支气管哮喘 精神分裂症	较小	70%
高血压 冠心病	中等	50-60%
消化性溃疡 成年性糖尿病	较大	<40%

## 特征：

- (1). 有一定的家族聚集性，但不符合孟德尔式遗传，是基因与环境相互作用的结果。
- (2). 一般人群的发病率约 $1‰ \sim 1\%$ ，而患者的一级亲属发病率可达 $1\% \sim 10\%$ ；
- (3). 近亲婚配多基因病的发病率明显高于随机婚配；

## 精神分裂症子代复发风险

双亲	子代风险 (%)
父母均正常	<0.5
父为患者	43.5
母为患者	56.2
双亲均为患者	67.3



- 由于染色体畸变，包括染色体数目或结构改变所致的遗传病，称为染色体病。
- 这类疾病已记录有500多种，其中，性染色体异常占75%，常染色体异常占25%。

## 1) 唐氏综合征

- **发病率**：约为1/650，主要与母亲的怀孕年龄有关，35岁以上孕妇发病率显著增加；
- **遗传基础**：多一条21号染色体；
- **临床表现**：扁平面容、短头、鼻梁低、**内眦赘皮**、外眦上斜、耳小、**眼距宽**、**大舌头**、**口常张开**、**流口水**、**先天性心脏病**、**智力障碍**、**常呈通贯手**。



内眦赘皮



正常

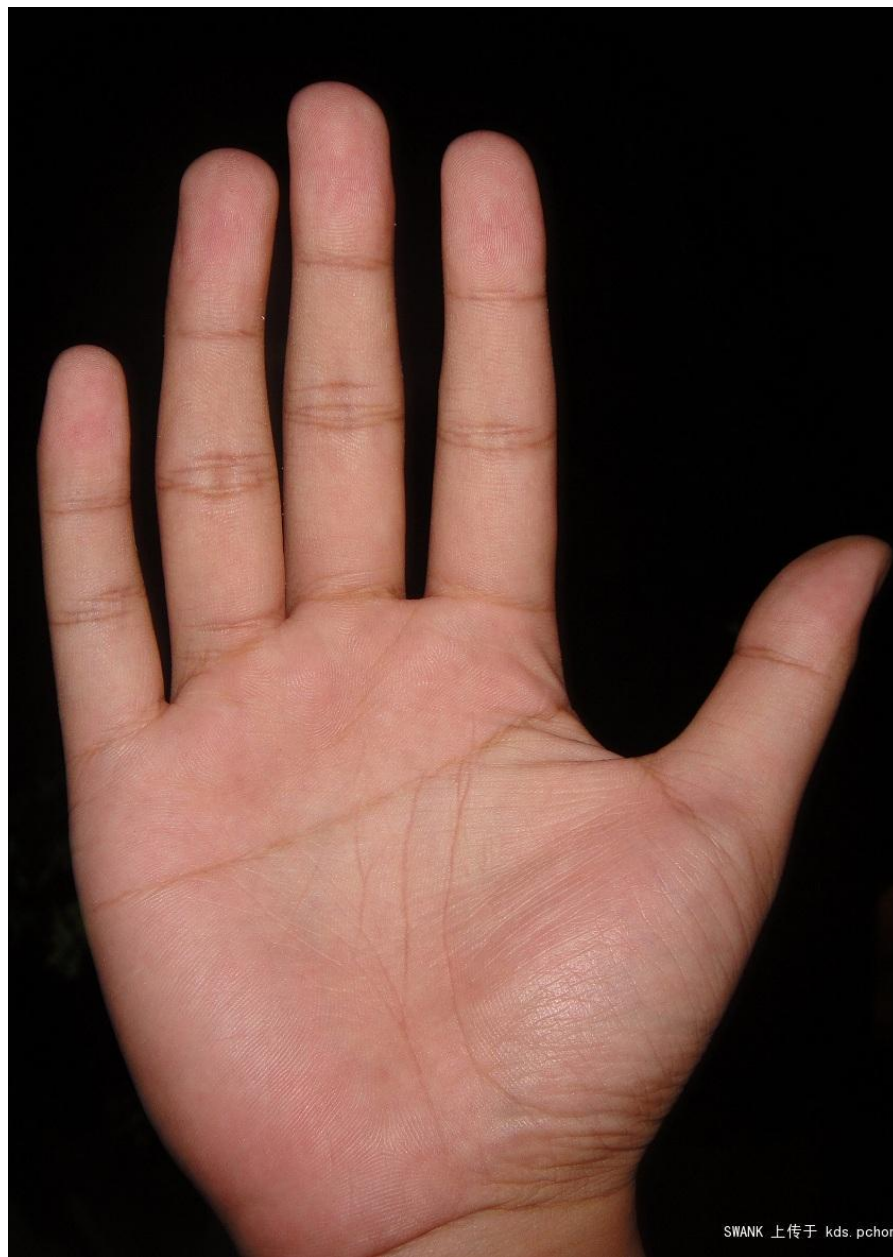


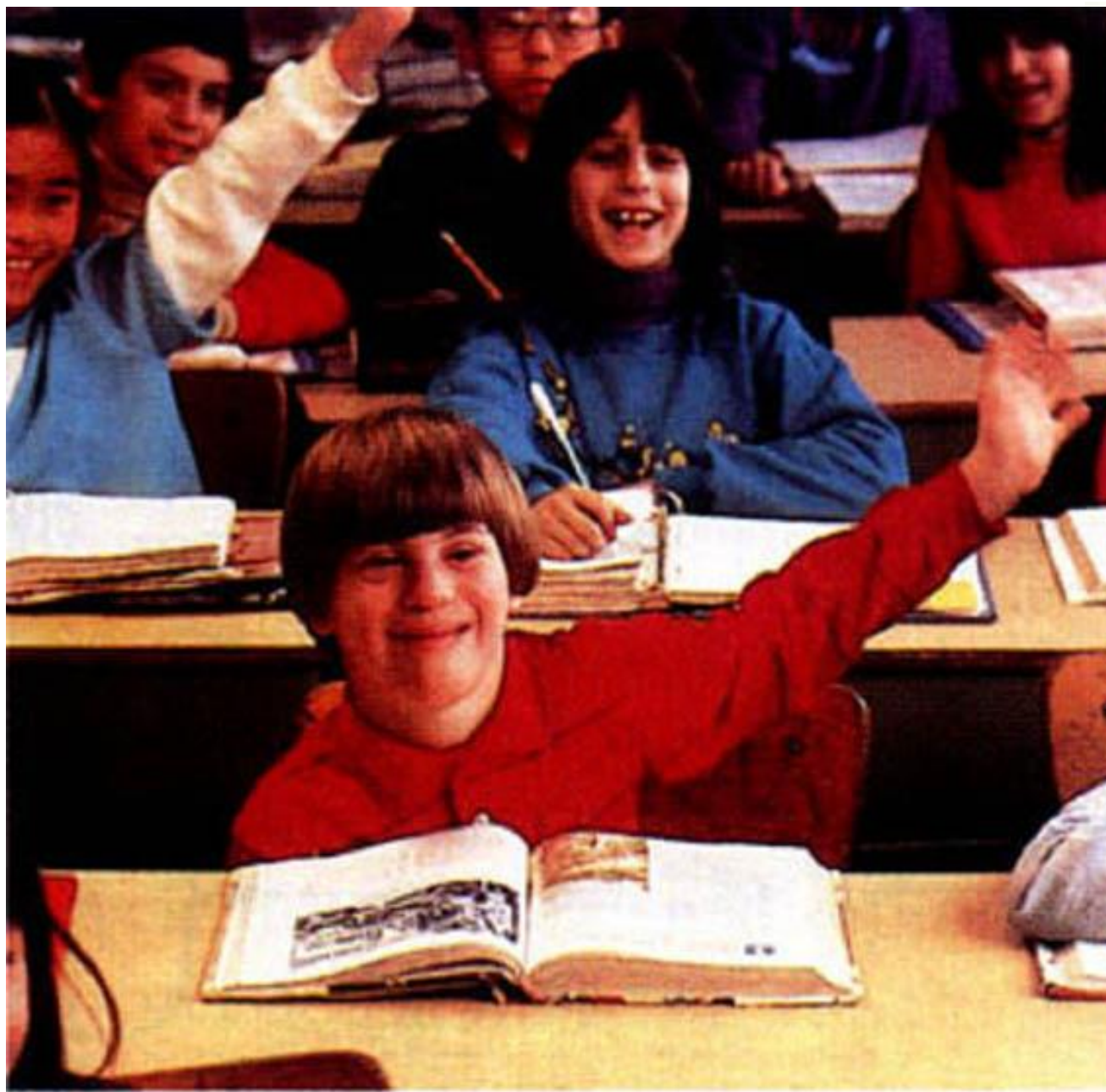


先天愚型的“通贯掌”



正常人的手掌





唐氏综合征患者有独特的面部特征





**经过良好的训练，唐氏综合征患者也能  
有幸福和丰富生活**

母亲生育年龄	21三体综合征发病率
<29岁	1/15000
30~34岁	1/800
35~39岁	1/270
40~44岁	1/100
>45岁	1/50

**新生儿患病概率与母亲年龄有关**

## 2) 猫叫综合征

- **发病率：** 约1/50000， 男女比率约1 : 2；
- **遗传基础：** 5号染色体短臂缺失；

## ➤ 临床特征

- ✓ 猫叫样哭声：婴幼儿期特征性表现。
- ✓ 特殊面容：头小，圆月脸不对称，呈惊恐状；眼距增宽，内眦赘皮，眼角下斜，斜视，白内障，视神经萎缩；鼻梁宽，小下颌，偶见唇腭裂，错咬合，耳位低，发育不良，颈短。
- ✓ 神经系统：新生儿期肌力低，智力发育迟缓且低下，成人期后多动及破坏性行为。
- ✓ 其他：生长发育落后，先天性心脏病（50%）；掌骨短，并指，通贯掌纹，髋关节脱位，半椎体，脊柱侧凸；肾脾缺如，尿道下裂，隐睾，腹股沟疝等。



人类中由于第5号染色体短臂缺失而造成猫叫综合征



### 3) Turner综合征（先天性卵巢发育不全综合征）

- **发病率：** 1/5000~1/2500，因为95%自然流产淘汰，仅少数存活出生；
- **遗传基础：** 核型45, XO。
- **临床特征：** 外表女性，身材矮小、原发性闭经，卵巢萎缩，乳房不发育、性器官发育不良，不育；
- **治疗：** 使用雌激素治疗可改善患者的第二性征发育，但由于无卵排出，无生育能力。

## 4) Klinefelter综合征（先天性睾丸发育不全综合征）

- **发病率：**男性新生儿中达到1.2‰；
- **遗传基础：**核型47, XXY；
- **临床表现：**外表男性，身材高，四肢长，但睾丸发育不全或隐睾，乳房发育，体毛及胡须稀少，性情体态趋于女性，体质较弱，不育，部分患者（约1 / 4）智力低下或精神异常。

**其他：** 8号三体综合征、22号三体综合征、脆性X综合征、  
混合性性腺发育不全、XXX综合征、XYY综合征等