

遗传性疾病 (Genetic disease)

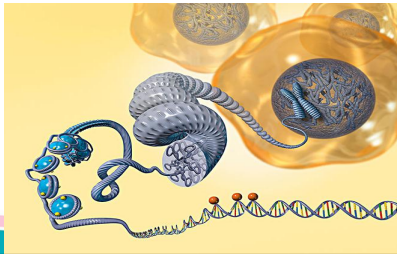
重庆医科大学儿科学院内科教研室
朱岷 教授

概述

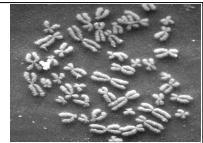
- 疾病：是遗传因素与环境因素相互作用而形成的一种特殊的生命过程。
- **遗传性疾病**：由于遗传物质结构或功能改变所导致的疾病。

遗传物质

- 染色体 (chromosome)
- 基因组 (genome)
- 基因 (gene) 或 DNA



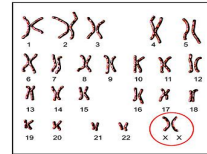
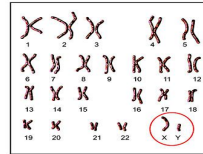
遗传物质：基因与染色体



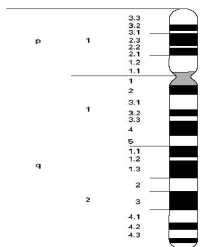
Human karyotype

Male

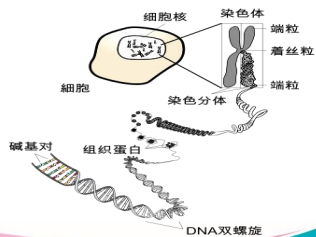
Female



遗传物质-基因与染色体



第12号染色体的核型带型图



遗传物质-基因

染色体上由DNA组成的遗传最基本功能单位，由调控序列、转录序列和/或其他功能序列组成。

产物：

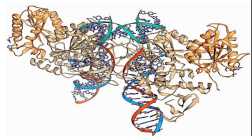
蛋白质或RNA分子

遗传信息的载体：

DNA/RNA sequences

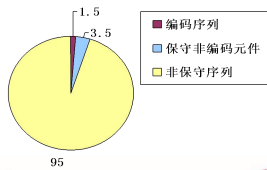
基本的功能单元：

生产 protein or RNA



遗传物质-基因组

- 基因组：基因（遗传物质）的组合
- 人类基因组总结结构
 - 核基因组
 - 线粒体基因组
- 蛋白质编码基因
- RNA基因
- 高度重复DNA



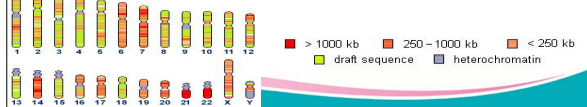
人类基因组计划(HGP)

- 1986年诺贝尔奖获得者R. Dulbecco（杜尔贝科）提出人类基因组计划—
- 测出人类全套基因组的 DNA 碱基序列（ 3×10^9 bp）
- 2003年4月14日，人类基因组序列图亦称“完成图”（99.99%），绘制成

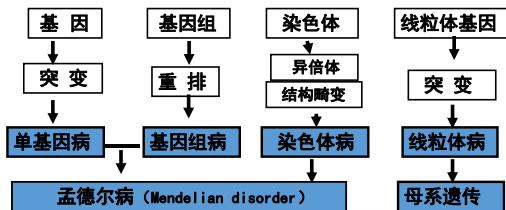


功. 约有3万个基因

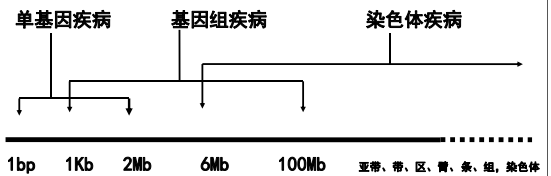
2000年6月公共领域测序计划工作框架图 (90%)



经典遗传病



人类遗传物质的突变与疾病

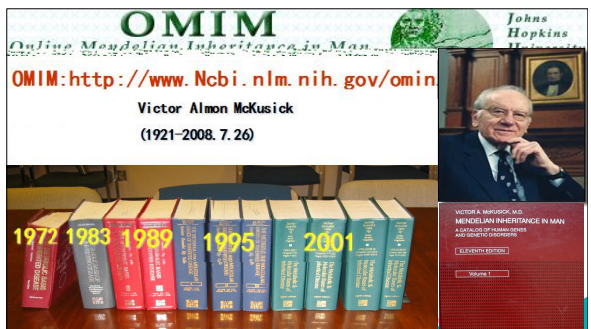


孟氏遗传法则

- 基因成对成双，分别来自双亲
- 等位基因以显性或隐性方式呈现
- 减数分裂时等位基因分离，每一配子（精卵）仅接受其中一个基因
- 不同染色体的等位基因独立分离
- 等位基因构成基因型控制生物性状
- 非等位基因存在基因相互作用



1865, Mendel G



OMIM
Online Mendelian Inheritance in Man

OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

OMIM Entry Statistics

Number of Entries in OMIM (Updated October 2nd, 2018)

OMIM Number Prefix	Autosomal	X Linked	Y Linked	Mitochondrial	Totals
Cene description *	15,165	731	49	35	15,980
Cene and phenotype, combined *	47	0	0	2	49
Phenotype description, molecular basis known *	4,966	327	4	31	5,328
Phenotype description or locus, molecular basis unknown *	1,449	124	4	0	1,577
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	1,856	105	3	0	1,964
Totals	23,283	1,287	60	68	24,698

表型（疾病）相关基因： 8718

遗传病分类

- 染色体病
- 单基因病
 - 常染色体显性遗传
 - 常染色体隐性遗传
 - 性连锁遗传
- 多基因病
- 线粒体病
- 基因印迹缺陷
- 体细胞遗传病
- 核苷酸重复缺陷
- MicroRNA突变

遗传病发病率

种类	25岁之前	25岁之后	终身发病率
染色体病	1.8/1000	2/1000	3.8/1000
单基因病	3.6/1000	16.4/1000	20/1000
多基因病	46.4/1000	600/1000	646.4/1000
体细胞遗传病		240/1000	240/1000

遗传病的发病机制

- 中心法则：遗传物质决定性状（遗传表型）
- 正常的遗传物质基因 → 决定正常的生命功能最重要的物质：
正常的蛋白质的结构和功能 → 决定正常的各种生命活动过程
- 基因异常 → 相关蛋白质的结构和功能异常 → 相关的遗传病

矮身材同源盒基因-SHOX

SHOX / PRA1 异常发病率 1/1000~2000

Idiopathic short stature

Leri-Weill Syndrome
Langer dysplasia

Turner Syndrome
45X/46XY

遗传病的临床表现

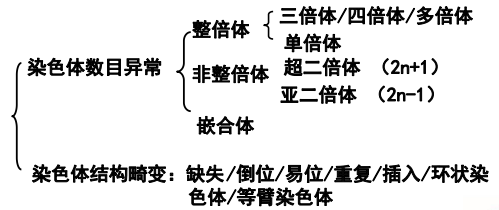
- 遗传病种类多，涉及全身各个系统，临床表现多样，主要包括多发畸形、智力落后、代谢异常及神经肌肉功能障碍。
- 遗传病特征：先天性、终身性、家族性。
- 相关系统及相关代谢途径受累，病死率和致残率高，存活者多有智力低下和体格残疾。因此，预防、早期诊断、早期治疗极为重要。

染色体病



- 定义：由于染色体数目及结构畸变所致的疾病。
- 目前已发现染色体数目异常和结构畸变2万多种，染色体病350余种。
- 染色体病发病率：0.5-1%，
- 染色体异常占流产胚胎50%-70%，占死产婴10%

染色体畸变



染色体畸变原因



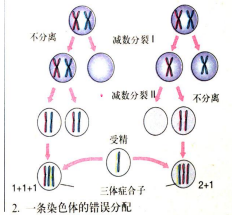
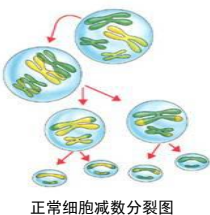
- 母亲妊娠年龄 高龄孕妇
- 放射线 畸变率与放射剂量呈线性关系
- 病毒感染 TORCH、EB病毒、乙肝病毒、腮腺炎病毒等
- 化学因素 苯/药物（抗癫痫药等）/农药
- 遗传因素

染色体病的临床特征



- 常染色体病：21-三体综合征
生长发育迟缓，智能发育落后
多发性先天畸形（颅面部、五官、四肢、内脏、皮肤纹理改变等）
- 性染色体病：Turner综合征、Klinefelter综合征
性发育异常、两性畸形、
性发育落后、生殖力下降、闭经等
- 预后：
严重致愚、致残、致死，缺乏有效治疗手段
- 预防：
产前筛查、胚胎植入前诊断、产前诊断，选择性终止妊娠

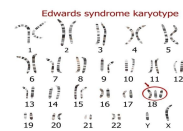
染色体数目畸变：三体/单体



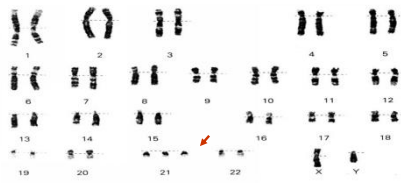
三体 trisomy



多发畸形、智力落后、
皮纹异常、多脏器受累表现



细胞遗传学：21-三体



结论：47, XY, +21

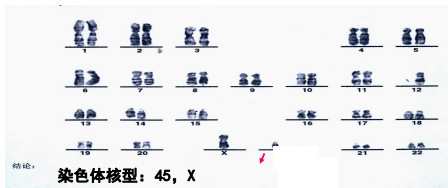
图 14-12 唐氏综合征核型，可见一条额外的 21 号染色体

单体：monosomy

先天性卵巢发育不全 Turner syndrome

- 发生率为活产女婴的1/2000—1/2500
- 性染色体异常，核型：45, X
- 身材矮小、特殊体征、性发育幼稚、原发性闭经、多器官畸形。

单体：monosomy 先天性卵巢发育不全 Turner syndrome



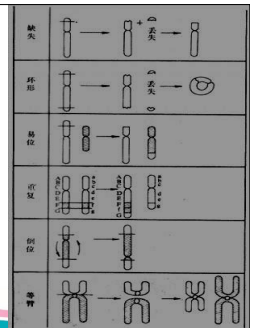
染色体核型：45, X

染色体结构畸变

畸变范围内多个基因异常
常相关临床表现

猫叫综合征（5p缺失综合征）：
生长发育迟缓、面部畸形、哭声似猫叫、智能障碍、皮纹改变

DiGeorge综合征（22q11）：
甲状腺功能低下症
胸腺发育不良
面部畸形
先天性心脏病



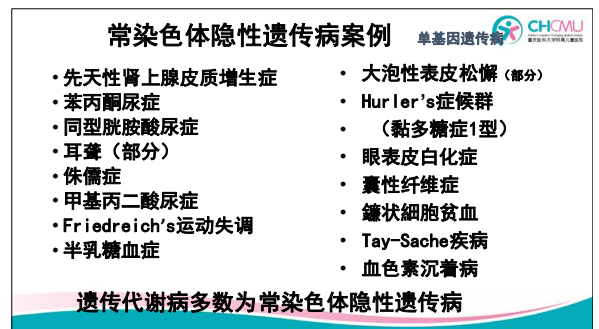
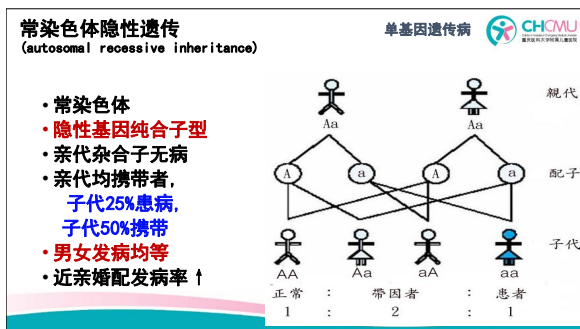
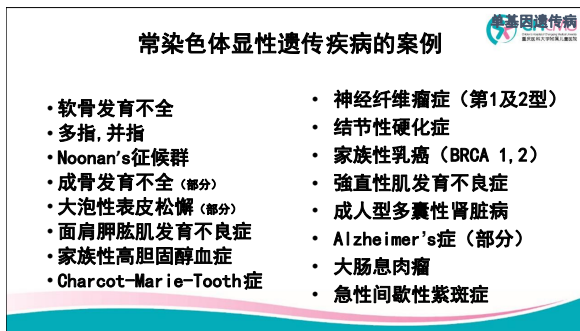
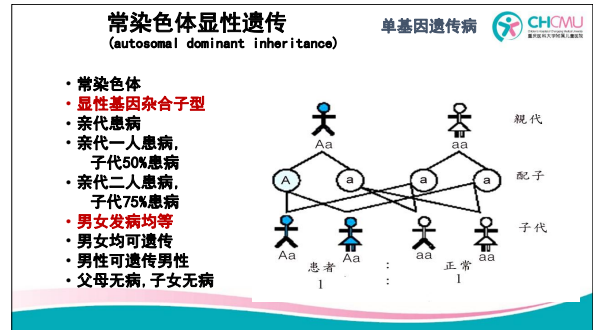
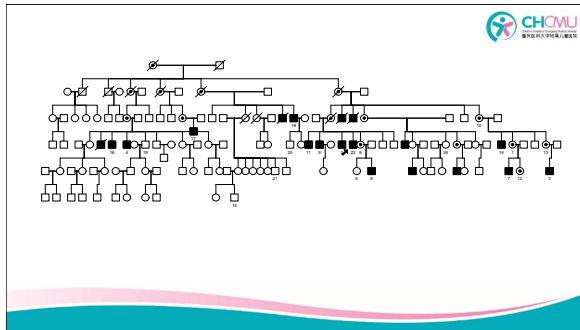
染色体核型分析指征

- 怀疑染色体病
- 多种先天畸形
- 明显生长发育障碍，智能发育障碍
- 性发育异常
- 孕母年龄大
- 有家族史

单基因遗传病 (single gene diseases)

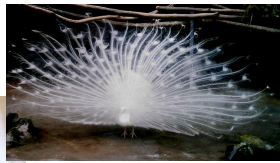
由一对等位基因控制的遗传病

- 常染色体显性遗传 (autosomal dominant inheritance)
- 常染色体隐性遗传 (autosomal recessive inheritance)
- X连锁隐性遗传 (X-linked recessive inheritance)
- X连锁显性遗传 (X-linked dominant inheritance)
- Y连锁遗传 (Y-linked inheritance)



常染色体隐性遗传病

白化症



常染色体隐性遗传病

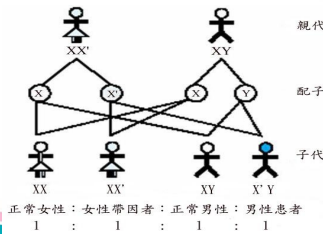
苯丙酮尿症

智力低下，60%患儿有脑电图异常。
头发细黄，皮肤色浅和虹膜淡黄色，
惊厥，尿有“发霉”臭味或鼠尿味。

X连锁隐性遗传

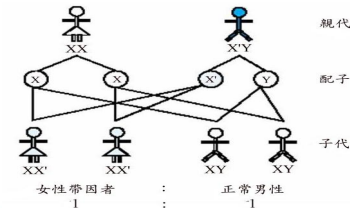
(X-linked recessive inheritance)

- X染色体
- 隐性基因杂合子型
- 亲代女性无病携带
子代50%男性患病
- 亲代男性患病，
子代女性携带
子代男性无病
- 男性患病女性携带
- 女携带者遗传
- 男性不遗传男性



X连锁隐性遗传

(X-linked recessive inheritance)



父親為X连锁隐性疾病患者時，子代基因分配情形

X连锁隐性疾病的案例

- 抗维生素D佝偻病
- X连锁肾上腺发育不良
- 肾上腺脑白质营养不良
- Becker's肌营养不良症
- Duchenne肌营养不良症
- Fabry's疾病
- 色盲
- 血友病 A, B
- Hunter's症候群（黏多糖症II型）
- Lesch-Nyhan症候群
- Menker's症候群
- 缺汗性外胚层发育不良
- 眼白化症

X连锁隐性遗传疾病

进行性肌营养不良症

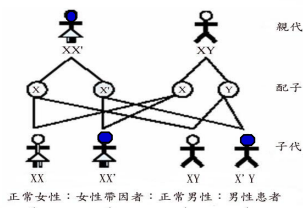


血友病

X连锁显性遗传病 (X-linked dominant inheritance)

单基因遗传病 CHCMU

- X染色体
- 显性基因杂合子型
- 亲代女性患病
子代50%男女患病
- 亲代男性患病
子代女性均患病
子代男性均无病
- 男女可患病
- 女性患者病情轻
- 男女可遗传
- 男性不遗传男性

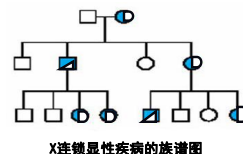


X连锁显性遗传病 (X-linked dominant inheritance)

CHCMU



抗维生素D佝偻病

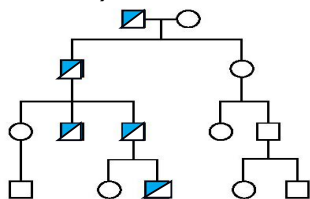


X连锁显性疾病的族谱图

Y染色体连锁遗传 (Y-linked inheritance)

单基因遗传病 CHCMU

- 男性患病
- 男性遗传男性
- 父传子

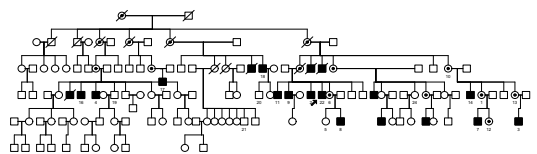


Y连锁疾病的族谱图

Y染色体连锁遗传病

CHCMU

- 外耳道多毛症
- 鸭蹼病（蹼趾）
- 箭猪病
- 秃顶
- 驼峰病
- 中指无甲
- 三睾丸



X-连锁脊柱骨骺发育不良

遗传代谢病

CHCMU

(Inborn Errors of Metabolism, IEM)

因基因突变，引起蛋白质结构和功能异常，导致酶、受体、载体等的缺陷，使机体的生化反应和代谢异常，缺陷酶的产物缺乏，底物、中间产物和旁路代谢产物在体内大量蓄积，引起一系列临床表现的一大类疾病。

遗传性生化代谢缺陷的总称

遗传代谢病

(Inborn Errors of Metabolism, IEM)



- 种类繁多，数千种，常见有400~500种，单一病种患病率较低，总体发病率较高，1/5000
- 疑难杂症，误诊率高
- 不治疗，危害严重，
- 早期诊断，常能治疗
- 诊断需测定代谢产物、酶活性、基因诊断

遗传代谢病的分类



小分子病

- 氨基酸代谢病
- 有机酸代谢病
- 糖代谢障碍
- 脂肪酸氧化障碍
- 尿素循环障碍
- 核酸代谢障碍
- 卟啉代谢障碍
- 金属代谢障碍

细胞器病

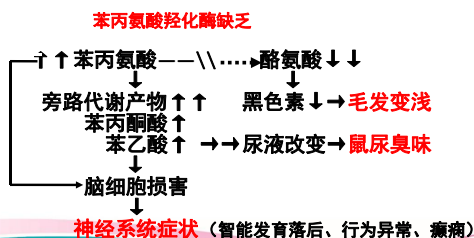
- 溶酶体贮积病
- 线粒体病
- 过氧化酶体病

遗传代谢病的病理生理



- 单基因缺陷病：常染隐性(80%)，X连锁，常染显性，线粒体遗传→蛋白质异常
 - 生化代谢中断
 - 产物缺乏，底物和/或旁路代谢产物堆积的毒性效应
- $A \rightarrow B \xrightarrow{\uparrow} C \xrightarrow{\downarrow} D$ 产物缺乏
 底物堆积 $\rightarrow D \uparrow$ 旁路代谢产物堆积
- IEM可影响任何器官系统，常为多器官系统受累，以神经系统和消化系统突出

苯丙酮尿症代谢异常



遗传代谢病的症状和体征



- 婴幼儿期，儿童期，青少年期等各年龄均可发病
- 各器官功能受损表现，常为多器官受损表现，以神经系统和消化系统症状突出
- 表现：致命的急性危象，间断性失代偿和缓解交替，缓慢进行性加重

多基因遗传病

(multifactorial diseases)

- 受2对以上等位基因控制的遗传病。发病率高、家族聚集、与环境因素关系密切
- 唇裂，无脑儿，原发性高血压，2型糖尿病，冠心病，哮喘病等



线粒体基因组

1981年，Anderson完成了人线粒体基因组全序列的测定。

双链16569bp，其中一条为重链，一条为轻链。基因编码物各不相同。

2种rRNA；22种tRNA；13种蛋白质。

基因中不含非编码序列，多数情况下，几乎不含终止密码，mRNA在特定区域加PolyA。

转录与翻译均在线粒体中进行。

DNA不与组蛋白结合。

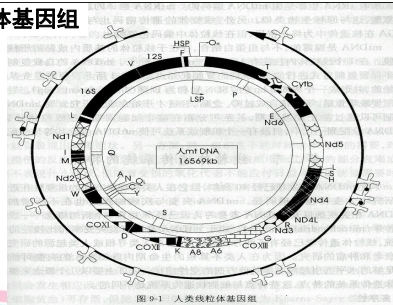


图 1-1 人类线粒体基因组

线粒体病

- 线粒体中的遗传物质，线粒体DNA (mtDNA) 基因突变所致的疾病；
- 母系遗传，含37个基因，编码ATP复合酶、细胞色素C氧化酶、还原型辅酶I脱氢酶等10余种参与能量代谢的线粒体酶。
- 为一组较为独特的遗传代谢性疾病：脂肪酸氧化障碍、呼吸链酶缺陷、特殊类型的糖尿病等。

基因组印记

与孟德尔遗传方式不同，分别来自父母方的两个等位基因中只有一方呈现表达，另一方被印记（不表达或表达甚微），该遗传方式称为印记遗传。这种依赖单亲传递遗传信息现象称为基因组印记，出现印记遗传的基因称为印记基因。

- 总是父方印记、母方表达或母方印记、父方表达
- 分子机理是DNA结构的修饰导致基因表达的沉默，如DNA甲基化。
- 实质是基因表达受到抑制，被印记基因的生物学术能的丧失。

基因组印记病

印记基因只占人基因组中的少数，<5%，但在胎儿的生长和行为发育中起着至关重要的作用。

基因组印记病主要表现为过度生长、生长迟缓、智力障碍、行为异常。目前认为印记缺失是引起肿瘤最常见的遗传学因素之一。

基因组印记

Prader-Willi综合征

15q11-13缺失

父源性缺失
母源性缺失



Angelman综合征

Prader-Willi综合征

临床特征：智力低下，肌张力低

身材矮小、肥胖、性发育不良及特征性外貌等。

Angelman综合征-快乐木偶综合征

(happy puppet syndrome)

临床特征：智力低下，癫痫发作

脑小畸形，共济失调，阵发性无

原因大笑，语言障碍等。



遗传病的诊断-临床诊断

- 病史
- 家系分析
- 临床症状、体征
- 全面体格检查

遗传病的诊断-辅助检查



影像学检查：B超、X片、CT、MRI

生化检查：

• 初步筛查

血、尿常规分析、激素测定

生化检测：血糖、血气分析、血氨、酮体、丙酮酸、血乳酸、肝、肾功能、肌酶谱、电解质等。

• 高危筛查

串联质谱技术 (MS/MS)：

对异常代谢的底物、终产物及中间代谢产物进行检测，可检查多种氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢异常。

气相色谱-质谱联用仪 (GC/MS)：多种有机酸尿症。

酶学检查：对缺陷的蛋白酶的活性进行测定。

遗传病的诊断-细胞遗传学/基因诊断



• 标本来源

• 绒毛膜穿刺：8-10周，5-10 g

• 羊膜腔穿刺：16-20周，15-20ml

• 细胞：血细胞、组织细胞

遗传病的诊断-细胞遗传学/基因诊断



• 方法：

- 染色体核型分析：染色体数量、结构畸变

- 限制性片段长度多态性分析 (RFLP)

- 荧光原位杂交技术 (FISH)：染色体上靶向微小缺失 (>10Mb)

- 多重连接探针扩增技术 (MLPA)：靶向片段缺失、重复

- 定量PCR (qPCR)

- 基因芯片技术：拷贝数变异：aCGH芯片，CMA芯片

- DNA序列分析：

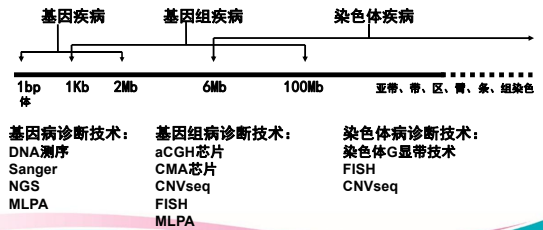
一代测序 (Sanger)：基因点突 (<30bp)

二代测序 (NGS)：高通量测序基因变异：全基因组、全外显子组

全基因组拷贝数变异测序 (CNVseq, >100kb)

已知目的基因检测 (panel)

遗传病的基因诊断技术



遗传病的诊断



• 产前诊断 (病史、家族史、生过畸形儿、不明原因流产等)

• 羊水检查

• B超/胎儿镜检查 15-18周

• 新生儿筛查：苯丙酮尿症、21-羟化酶缺乏症、G6PD、先天性甲状腺功能减低症等

遗传病的治疗



• 遗传病的常规治疗

药物疗法：补缺、去余、酶疗法

组织和器官移植

手术疗法纠正畸形

• 饮食疗法

原则：禁其所忌、补其所缺

苯丙酮尿症：低苯丙氨酸奶粉、米粉

糖原累积症：生玉米淀粉

• 基因治疗

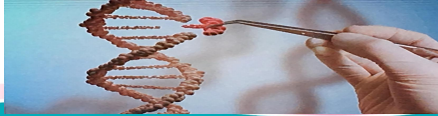
通过基因重组及编辑，或转基因疗法，替代或修正病变基因。

治疗



• 基因治疗

基因编辑技术：利用核酸酶，在突变基因靶点位置切断DNA双链，使DNA双链分开、断裂，再通过细胞内非同源末端链接及同源重组机制，对基因进行修复，从而达到治疗疾病的目的。



单基因病的基因治疗已获成功



世界首例基因治疗成功用于 X-linked SCID

Cavazzana-Calvo M, et al. Gene Therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease.

Science 2000 Apr 28;288(5166):669-72.

应用AAV载体基因治疗血友病 IX

Kay MA, et al. Evidence for gene transfer and expression of blood coagulation factor IX in patients with Severe hemophilia B treated with an AAV vector.

Nature Genetics 24:

遗传性疾病的预防



- 一级预防：
防止遗传病的发生，如携带者筛查
- 二级预防：
减少遗传病患儿的出生，如产前诊断
- 三级预防：
遗传病出生后的治疗，新生儿筛查是重要措施之一

遗传病的预防



- 遗传病的普查和登记
包括的内容：个人病史、发育史、婚姻和生育史亲属情况、系谱绘制、风险个体管理、近亲婚配资料统计整理。
- 遗传咨询
- 产前诊断：高风险孕妇
- 群体普查

复习要点



- 遗传性疾病基本概念
- 遗传病临床类型及特征
- 孟德尔遗传模式及特征
- 遗传代谢性疾病特征
- 遗传性疾病的预防