

# 第一章 概 论

医学遗传学 (medical genetics) 是医学与遗传学相互渗透和融合的一门边缘学科。它是现代医学的一个新领域。它研究人类疾病与遗传的关系, 主要是研究遗传病的发病机制、遗传规律、诊断、预防和治疗等, 目的是控制遗传病在家庭中的再发, 降低人群中遗传病的发生率, 防止遗传病的扩散, 提高人类的健康素质。

## 第一节 遗传病概述

### 一、遗传病的概念

遗传病 (hereditary disease, inherited disease, genetic disease) 是遗传物质改变所导致的疾病。细胞中的遗传物质主要存在于细胞核。此外, 少数遗传物质存在于细胞质中的线粒体内, 即线粒体 DNA (mtDNA)。不管是核内遗传物质 DNA 分子改变, 还是线粒体内 mtDNA 分子的改变, 均可引起遗传病。

生物体各种性状的表达都是遗传物质和生长发育过程的各种环境因素相互作用的结果。医学研究表明, 遗传因素和环境因素在人类各种疾病中所起的作用不同。根据其所起作用的大小, 可将疾病分为三种情况: ①环境因素起主导作用的疾病, 如中毒、外伤、营养性疾病等; ②遗传因素起主导作用的疾病, 如先天愚型等染色体病, 苯丙酮尿症、半乳糖血症等单基因病; ③遗传因素和环境因素共同起作用, 但各自比重在不同疾病中不同, 例如多基因病。据研究报告, 哮喘、精神分裂症等的遗传度为 80%, 表明遗传因素在这些疾病的发生中起重要作用, 环境因素作用较小。而先天性心脏病、消化性溃疡等遗传度为 30%~40%, 即遗传因素所起的作用较小, 环境因素作用较为重要 (图 1-1)。

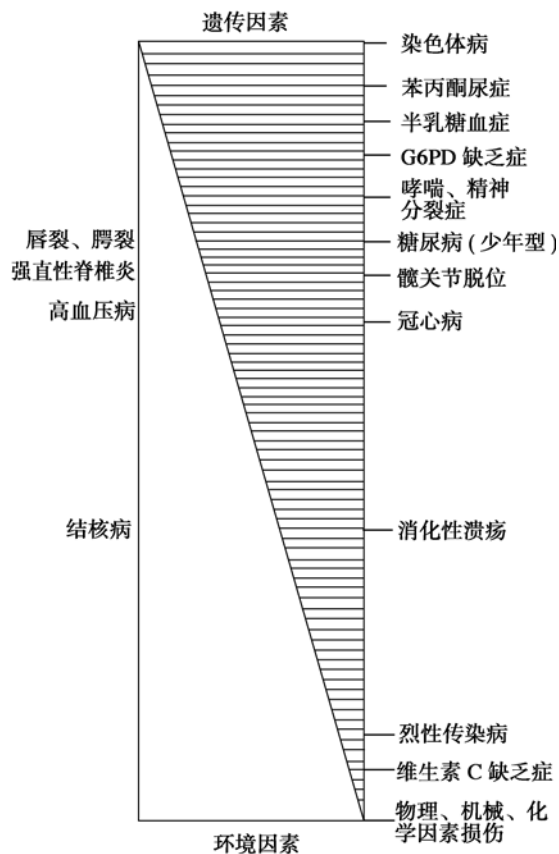


图 1-1 遗传因素和环境因素在疾病发生中的相互作用

## 二、遗传病的特征

1. 遗传性 大多数遗传病是生殖细胞或受精卵遗传物质的结构或数量异常所引起，表现为从亲代向子代传递的特点。但并非所有的遗传病在家系中都能表现垂直传递现象。例如，某些遗传病患者早年夭折或不能生育，某些遗传病是由于患者遗传物质新突变所造成等。此外，少数遗传病是体细胞内遗传物质改变所致，称为体细胞遗传病，这些疾病通常不传给后代，如大量放射线辐射可导致体细胞遗传物质损伤变化而引起肿瘤等。

2. 先天性 大多数遗传病是先天性疾病 (congenital disease)。后者指婴儿出生时即已发生的疾病或发育异常，例如白化病、苯丙酮尿症、血友病、唐氏综合征、多指、并指、唇裂、腭裂、脊柱裂等。但先天性疾病不等于遗传病，某些先天性疾病并非遗传物质改变所引起，而是胎儿发育过程中的环境因素所造成。例如母亲在妊娠早期（前3个月内）感染风疹病毒，可使胎儿患先天性心脏病或先天性白内障。此外，不少遗传病患者在出生时并无症状，需要发育到一定年龄才发病。例如，假性肥大型肌营养不良症在儿童期发病、遗传性舞蹈病 (Huntington 舞蹈病) 通常于青壮年 (25~45岁) 发病。

3. 家族性 遗传病常表现为家族性疾病 (familial disease)。后者指某种疾病具有家族聚集现象，即在一个家庭或家族中多个成员患同一种疾病。显性遗传病的家族聚集现象尤为明显，但是家族性疾病并不一定都是遗传病。例如家庭中某一成员患传染病，如结核病或病毒性肝炎等，可导致家庭中其他成员也传染同样的疾病，但这种不涉及遗传物质改变，主要由共同生活环境造成的家族性疾病并不是遗传病。另一方面，某些遗传病特别是隐性遗传病表现为散发性，即一个家庭多个成员中通常只有一个人发病而无家族史。例如常染色体隐性遗传病苯丙酮尿症，由于致病基因频率较低，只有致病基因纯合时才发病，故常常是散发的。

综上所述，遗传病具遗传性，多数是先天性疾病，往往表现为家族性疾病，但它们与后两者并非完全等同 (图 1-2)。

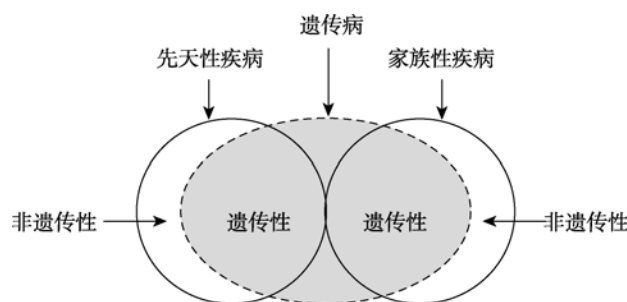


图 1-2 遗传病与先天性疾病和家族性疾病的关系

## 三、遗传病的分类

根据遗传物质异常涉及的结构层面及位置不同，可将遗传病分为染色体病 (chromosomal disease)、基因病 (genic disease)、体细胞遗传病 (somatic cell genetic

disease) 和线粒体遗传病 (mitochondrial genetic disease)。基因病又分为单基因病 (monogenic disease) 和多基因病 (polygenic disease)。

1. 染色体病 由于染色体结构或数目异常 (畸变) 导致的疾病, 称为染色体病。它们严重破坏了基因组的正常结构及平衡, 导致多种临床表现, 表现为染色体异常 (畸变) 综合征 (chromosome aberration syndrome)。目前世界上已鉴定的染色体病超过 100 种 (见第四章)。

2. 单基因病 单基因病是染色体上单个基因或一对等位基因发生突变所引起的疾病, 呈孟德尔式遗传。根据致病基因是显性还是隐性, 是位于常染色体还是 X 染色体或 Y 染色体, 可将单基因病分为常染色体连锁遗传病和性染色体连锁遗传病, 前者又分为常染色体显性遗传病和常染色体隐性遗传病, 后者又分为 X 连锁显性遗传病、X 连锁隐性遗传病和 Y 连锁遗传病。

据 McKusick 统计, 迄今, 已发现人类的单基因病及异常性状达 8000 种以上。多数单基因病的发病率低于 1/1000, 人群中有 4%~5% 的人受累于单基因病 (见第五章)。

3. 多基因病 由多对基因 (两对或两对以上) 与环境因素共同作用所致的疾病, 称为多基因病, 又称多因子病。多基因遗传病涉及的基因多, 环境因素的作用明显, 遗传机制复杂。目前已认识的多基因病超过 100 种。多基因病发生率较高, 一般高于 1/1000, 多为常见病, 人群中有 15%~20% 的人受累于某种多基因病 (见第七章)。

4. 线粒体遗传病 线粒体 DNA (mtDNA) 基因突变造成的疾病, 称为线粒体遗传病。线粒体遗传病的致病基因伴随线粒体传递, 不遵循孟德尔遗传方式。由于精子和卵子受精形成受精卵时, 只有极少量的精子细胞质参与, 故线粒体基因绝大多数由卵子传递给后代, 线粒体遗传病伴随线粒体传递, 呈母系遗传 (maternal inheritance) (见第六章)。

5. 体细胞遗传病 体细胞中遗传物质改变导致的疾病称为体细胞遗传病。例如肿瘤的发病涉及特定组织细胞中的染色体、癌基因和抑癌基因的变化, 所以肿瘤属于体细胞遗传病。因为该病是体细胞中的遗传物质改变, 所以这类遗传病一般不向后代垂直传递 (见第十一章)。

## 第二节 医学遗传学及其研究领域

医学遗传学是在人类遗传学研究的基础上, 应用遗传学理论和现代生物学研究技术, 结合现代医学而发展起来的。目前, 医学遗传学的研究已渗透到基础医学以及临床医学各学科。医学遗传学研究涉及分子、细胞、个体和群体等各个层面, 均取得了丰硕的成果。随着研究的不断深入, 迄今医学遗传学已派生出众多分支学科, 涉及多个研究领域。

1. 细胞遗传学 (cytogenetics) 主要研究细胞中染色体的结构和功能、行为规律及遗传机制。医学细胞遗传学则主要研究人类染色体的数目和结构异常即染色体畸变与疾病的关系。细胞遗传学与分子遗传学结合, 发展成为分子细胞遗传学 (molecular cytogenetics), 使染色体结构分析更加精密, 染色体上的基因定位更加准确, 有利于从基因水平揭示各种遗传病的本质。

2. 生化遗传学 (biochemical genetics) 应用生物化学的理论和研究方法研究遗传病中的遗传物质改变以及相应的蛋白质或酶的变化。医学生化遗传学主要研究基因突变导致的分子病

(molecular disease) 和遗传性酶病 (hereditary enzymopathy) 等。

3. 分子遗传学 (molecular genetics) 应用现代分子生物学理论和技术, 研究遗传和变异的分子机制。医学分子遗传学主要从 DNA 水平研究致病基因的结构、突变、表达和调控等, 为遗传病的基因诊断、基因治疗等提供新的策略和手段。

4. 群体遗传学 (population genetics) 研究群体的遗传结构及其演变规律。医学群体遗传学主要研究人类群体中各种遗传病的发病率、传递方式、致病基因频率、携带者频率、突变率等及其影响因素, 例如突变、选择、迁移、隔离、婚配方式等, 控制遗传病在人群中的流行。

5. 药物遗传学 (pharmacogenetics) 研究遗传因素对药物代谢的影响, 特别是异常药物反应的遗传基础, 为医师合理使用药物, 减少不良反应, 实施个体化治疗提供理论依据, 又称药理遗传学。

6. 免疫遗传学 (immunogenetics) 研究人类免疫现象的遗传和变异规律、免疫应答过程及免疫性疾病的遗传基础及机制, 为临床输血、器官移植、遗传性免疫缺陷等免疫相关疾病的治疗等提供理论基础。

7. 肿瘤遗传学 (cancer genetics) 研究肿瘤的发生、发展及转移的遗传基础, 为阐明肿瘤的发病机制提供科学依据。对肿瘤的诊断和防治均有重要意义。

8. 体细胞遗传学 (somatic cell genetics) 应用体外培养的体细胞进行遗传学研究。应用细胞培养技术、细胞融合技术以及细胞间遗传物质转移技术等, 研究基因的结构功能、基因定位、基因突变、细胞分化、个体发育、肿瘤发生、遗传病等, 在绘制人类基因图谱、制备单克隆抗体等方面起重要作用。

9. 毒理遗传学 (toxicogenetics) 研究环境因素对遗传物质的损伤效应及其毒理机制, 检测和致突变 (mutagenesis)、致癌变 (carcinogenesis) 及致畸变 (teratogenesis) 因素, 进而采取措施, 减免这些因素对人类的危害。

10. 临床遗传学 (clinical genetics) 临床遗传学是医学遗传学的重要组成部分, 是医学遗传学与遗传医学相融合的领域。其内容主要包括遗传病诊断、预防和治疗。

11. 遗传流行病学 (genetic epidemiology) 在群体遗传学基础上, 借助分子遗传学实验技术, 结合流行病学的研究理论和方法, 研究遗传相关疾病特别是慢性病、高发病、复杂病中的遗传因素与环境因素的相互作用, 阐明其发病机制。

12. 药物基因组学 (pharmacogenomics) 以药物效应及安全性为目标, 研究各种基因突变与药效及安全性的关系, 为药物设计及临床实现个体化治疗提供科学依据。

13. 疾病基因组学 (morbid genomics) 主要任务是分离和鉴定疾病的致病基因及相关基因, 研究其致病机制, 为遗传病的基因诊断、预防和治疗提供理论基础。

综上所述, 医学遗传学的研究领域是非常广泛的, 并且随着相关学科的交融和发展, 将不断派生出新的研究领域, 形成新的分支学科, 推动现代医学的发展。

### 第三节 医学遗传学的发展简史

医学遗传学是在现代遗传学理论的基础上逐渐发展起来的, 从 19 世纪初至今已有 200 多年的历史。

## 一、医学遗传学的萌芽

18世纪中叶，法国人 Moreau de Maupertuis 研究了多指（趾）及皮肤和毛发缺乏色素者（白化病）的家系，指出这两种症状有各自不同的遗传方式。1814年，Joesef Adams 发表了《论临床所见疾病的遗传可能性》，其中涉及先天性疾病、家族性疾病和遗传性疾病之间的差别，遗传病与发病年龄、环境因素、近亲婚配之间的关系等有关遗传病的一些基本问题。

1865年，奥地利学者孟德尔（G. Mendel）根据他的豌豆杂交实验结果，发表了《植物杂交实验》论文，后来总结出孟德尔定律——分离定律和自由组合定律，推动了遗传学中各种生物学性状包括疾病的遗传分析，奠定了现代遗传学基础。

1903年，W. S. Sutton 和 T. Boveri 分别发现在生殖细胞形成和受精过程中，染色体行为与孟德尔所说的遗传因子行为相似，认为染色体是遗传物质载体，提出了“染色体遗传学说”。

1902—1908年，英国人 A. E. Garrod 研究了尿黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症，指出这些都是由于人体内缺乏某种代谢酶，造成某些代谢产物异常的结果。1909年出版了《先天性代谢缺陷一书》，首次提出了先天性代谢缺陷（inborn errors of metabolism）的概念。

1908年，G. H. Hardy 和 W. Weinberg 研究了人类群体中基因频率的变化，提出遗传平衡定律。这一定律是群体遗传学的基本理论。

1909年，瑞典人 H. Nilsson Ehle 提出数量性状遗传的多因子假设，认为多对基因的累加效应和环境因素的共同作用决定数量性状的表达与传递规律。同年，Johannsen 用“基因（gene）”这一名词，替代了孟德尔假定的遗传“因子”（factor），并提出基因型（genotype）和表现型（phenotype，简称表型）等遗传学概念。

1910年，美国遗传学家摩尔根（T. H. Morgan）及其学生们通过果蝇杂交实验，总结出基因的连锁与互换定律。1926年，他发表了《基因论》，创立了“基因学说”。

遗传的染色体学说和基因学说是现代遗传学的理论核心。孟德尔和摩尔根总结出的遗传学三大定律构成了经典遗传学理论体系。这些研究和发现对医学遗传学的启蒙和实践起到了重要作用。

综上所述，18世纪中叶至20世纪初叶，人类对遗传病已有了初步的认识，在孟德尔、摩尔根经典遗传学理论的指引下，对不同的遗传病进行调查分类、描述及总结规律，开始出现了医学遗传学的萌芽。

## 二、细胞遗传学的发展

随着现代生物学和现代遗传学研究技术的蓬勃发展，医学遗传学的研究迅速兴起，人类细胞遗传学的研究不断取得进展，至20世纪80年代，取得了丰硕成果。

1952年，华裔学者徐道觉（T. C. Hsu）建立了细胞低渗制片技术。这一技术成为染色体研究的经典方法。1956年，华裔学者蒋有兴（J. H. Tjio）首先应用秋水仙素抑制纺锤丝和纺锤体的形成，使分裂细胞停止在分裂中期，这样可积累大量中期分裂相细胞，以便于染色体的观察分析。同年，蒋有兴和 A. Levan 通过实验确证了正常人类体细胞染色体数目为46条，开辟了人类染色体研究的新纪元。随后，染色体分析技术被迅速应用于临床。

1959年, J. Lejeune发现先天愚型(Down综合征)患者是由于体细胞中多了一条21号染色体所致, 这是首次报道的染色体病。同年, C. E. Ford等发现了Turner综合征妇女只有一条X染色体, 核型是45, X。P. A. Jacobs等发现Klinefelter综合征的核型为47, XXY。于是, 出现了“染色体病”(chromosome disease)这一术语。染色体病的发现开辟了临床遗传学的一个新领域。

1960年, P. C. Nowell等发现植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)能刺激体外培养的淋巴细胞转化为淋巴母细胞而进行分裂。在此基础上, P. S. Moorhead等建立了人体外周血淋巴细胞体外培养和染色体制备等实验技术。这些实验技术沿用至今。同年, P. C. Nowell在慢性粒细胞性白血患者的细胞中发现特定的异常染色体, 称为费城染色体或Ph标记染色体, 首次证实了染色体异常与肿瘤的关系。

20世纪70年代, 遗传学家相继建立了Q显带、G显带、C显带、R显带等染色体显带技术及高分辨显带技术, 使染色体分析更加精确。

随着染色体研究技术的发展, 经多次国际会议讨论, 确立了染色体分析、命名的国际统一标准——人类细胞遗传学命名法的国际体制(ISCN, 1978、1981、1985)。借助ISCN标准, 人类能准确识别每一号染色体及其各区带, 可精确到亚带水平, 相继发现了许多新的染色体异常综合征, 医学细胞遗传学得到迅速发展。

1969年, M. L. Pardue创立原位杂交(in situ hybridization, ISH)技术。1986年, D. Penkel用荧光标记的探针改进原位杂交技术, 称为荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术, 可准确检测染色体微小片段的变化, 有助于基因定位, 可直接检测细胞间期核的遗传物质, 这样遗传学的分子水平研究和细胞水平的研究交融在一起, 产生了分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)。

### 三、生化遗传学的发展

在细胞遗传学不断取得进展的同时, 生化遗传学研究也不断展开, 获得多项突破。

1941年, G. W. Beadle和E. L. Tatum研究红色链孢霉的生化遗传, 提出“一个基因一种酶”的假说。认为所有生物体的生化过程都是在遗传控制下进行的, 每个生化反应受控于一个特定的基因等, 创立了生化遗传学新领域。

1949年, 美国科学家L. Pauling研究镰形细胞贫血症, 发现患者红细胞内存在一种异常血红蛋白分子, 正是这种异常血红蛋白S(HbS)导致疾病。他首先提出“分子病”(molecular disease)的概念。

1952年, G. T. Cori研究证实糖原贮积症I型是由于患者肝内葡萄糖-6-磷酸酶缺乏所致。1953年, G. A. Jervis发现苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺陷所致。同年, H. Bickel等认为控制新生儿苯丙氨酸摄入量可有效防止苯丙酮尿症的发展。

迄今, 已发现1000多种遗传性酶缺陷所引起的代谢病, 其中已确定具体酶异常的代谢病约有200多种。

1956年, V. M. Ingram创立了“指纹法”, 分析证实镰形细胞贫血症的HbS是由于珠蛋白 $\beta$ 链第6位氨基酸由谷氨酸变为缬氨酸所致, 推动了分子病研究的发展。

生化遗传学的后续研究证实了所有蛋白(或酶)的异常都是由于基因变异引起肽链合成异常所致。这就使分子病和先天性代谢缺陷(或遗传性酶病)的概念从本质上统一起来。

#### 四、分子遗传学的发展

随着细胞遗传学、生化遗传学、分子生物学等学科的发展和融合，遗传学研究进入到分子水平。分子遗传学于 20 世纪 50 年代诞生并得到迅猛发展。

1944 年，O. T. Avery 通过肺炎球菌转化实验证明了 DNA 是遗传物质。1953 年，J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 提出 DNA 分子双螺旋结构模型以及 DNA 半保留复制的设想，标志着分子遗传学的诞生。1958 年，F. H. C. Crick 提出遗传信息传递和表达的中心法则。1961 年，F. Jacob 和 J. Monad 提出了操纵子调控模型，使人类对遗传信息的表达有了基本认识。1967 年，R. W. Holley, M. W. Nirenberg 和 H. G. Khorana 等人破译了全部遗传密码。1968 年，W. Arber, H. Smith 和 D. Nathans 发现并使用了限制性内切核酸酶。这是 DNA 重组的重要工具酶。1970 年，D. Baltimore 和 H. M. Temin 发现了反转录酶，扩充了中心法则的范围。这些研究奠定了分子遗传学的基础。

1976 年，华裔科学家 Y. W. Kan (简悦威) 等应用分子遗传学实验技术，用胎儿羊水细胞 DNA 进行地中海贫血出生前诊断。1979 年，他还应用限制性片段长度多态连锁分析，成功进行了镰形细胞贫血的基因诊断。标志着医学分子遗传学研究取得重大突破。

20 世纪 80 年代，在人类疾病的研究中，人们越来越清楚地认识到只有进行基因水平的研究，才能找到疾病的根本原因，进而对遗传病进行有效的防治。

DNA 测序技术的成熟、重组 DNA 技术和聚合酶链反应 (PCR) 技术的建立、荧光原位杂交 (FISH) 及分子克隆技术的发展，极大地促进了医学遗传学的分子水平研究，传统的医学遗传学发展为现代的医学分子遗传学。医学分子遗传学有力地推动了人类基因的研究和疾病相关基因的鉴定、定位和克隆，为揭示人类遗传性疾病的分子病理机制、为研究基因诊断和基因治疗开辟了新途径。同时也促进了医学遗传学分支学科如免疫遗传学、肿瘤遗传学、药物遗传学、发育遗传学、行为遗传学等研究的迅速发展。

随着分子遗传学的发展，20 世纪 90 年代初，开展了基因治疗 (gene therapy) 的临床试验。由腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 缺乏引起的严重联合免疫缺乏症 (severe combined immunodeficiency, SCID) 和由凝血因子缺乏引起的血友病 B 的基因治疗都取得初步的治疗效果。但基因治疗还存在着安全、可控和局限等方面的问题。

1990 年，国际协作的“人类基因组计划” (human genome project, HGP) 被正式立项。人类基因组计划包括绘制遗传图、物理图和完成 DNA 测序等方面的工作。2004 年 10 月 21 日，英国《Nature》(《自然》) 杂志公布了人类基因组的完成序列。中国在这一项目中做出了 1% 的贡献。HGP 将给 21 世纪的生物医学科学带来一场革命，对医学遗传学的发展产生深远的影响。

1999 年 12 月，德、法、英和美国的多家研究机构和公司组成了人类表观基因组合作组织，正式启动了人类表观基因组计划 (human epigenome project, HEP)，开展表观基因组研究。

2002 年 10 月，由美国、加拿大、英国、中国、尼日利亚和日本科学家联合承担，正式启动人类基因组单体型图 (haplotype map, 简称 HapMap) 计划。2005 年 10 月 27 日，在英国《自然》杂志公布了该计划的研究成果——人类变异基因图谱，即人类基因组单体型图。中国在这一项目中做出了 10% 的贡献。

## 五、临床遗传学的发展

随着医学遗传学研究的迅猛发展及临床实践的不断深入，20 世纪 90 年代，出现了遗传医学（genetic medicine），即在有条件的地区设立遗传医学中心，负责该地区遗传病的预防、诊断和治疗，目的是有效地控制遗传病的发生。遗传医学必将对现代医学产生重大而深远的影响。

现将 19 世纪，特别是 20 世纪 50 年代以来，医学遗传学发展的主要大事概括成表 1-1。

表 1-1 医学遗传学发展大事概要

年份	事件	研究者	意义
1869	分离 DNA	Miescher	首次发现 DNA
1900	孟德尔豌豆杂交实验结果被总结为孟德尔定律	Mendel	奠定现代遗传学基础
1902	解释尿黑酸尿症的遗传方式	Garrod	医学遗传学的起始标志
1903	提出染色体是遗传物质载体	Sutton, Boveri	创立遗传的染色体学说
1908	阐明 Hardy - Weinberg 定律 (遗传平衡定律)	Hardy, Weinberg	奠定群体遗传学基础
1909	提出“多因子遗传”假说	Nilsson Ehle	阐明数量性状的本质和传递规律
1910	总结出连锁定律和互换定律	Morgan	细胞遗传学诞生的标志
1926	发表《基因论》	Morgan	创立遗传的基因学说
1941	提出一个基因一种酶假说	Beadle, Tatum	开辟生化遗传学新领域
1944	证实 DNA 是遗传物质	Avery	奠定分子遗传学基础
1949	研究异常血红蛋白 HbS	Pauling	提出分子病的概念
1952	研究糖原贮积病 I 型	Cori	发现遗传性代谢病
1953	发现 DNA 双螺旋结构	Watson, Crick	分子遗传学诞生的标志
1956	确定人类染色体数目	Tjio (蒋有兴), Levan	人类细胞遗传学诞生的标志
1959	发现 Down 综合征	Lejeune	提出“染色体病”的概念
	发现 Turner 综合征	Ford	
	发现 Klinefelter 综合征	Jacobs	
1959	发现琥珀酰胆碱高敏感个体	Vogel	提出药物遗传学概念
1960	发现肿瘤 Ph 标记染色体	Nowell	肿瘤遗传学的里程碑
1966	《人类孟德尔遗传：人类基因和遗传病目录》出版	McKusick	医学遗传学的圣经
1967	破译遗传密码	Nirenberg, Khorana, Holley	阐明 DNA 遗传密码



续表

年份	事件	研究者	意义
1967	发现 DNA 连接酶	Gellert	DNA 重组的工具酶
1968	发现限制性内切核酸酶	Arber, Smith, Nathans	DNA 重组的工具酶
1971	建立染色体 G 显带技术, 定位第一个常染色体基因	Seabright, Donahue	细胞遗传学的重要进展
1973	建立 DNA 克隆技术	Boyer, Cohen, Berg	分子遗传学的重要技术
1975	创立染色体高分辨显带技术	Yunis	微细胞遗传学诞生的标志
1976	建立重组 DNA 技术	Knudson	分子遗传学的重要技术
1976	地中海贫血出生前诊断	Kan (简悦威)	首例 DNA 诊断
1977	双脱氧核苷酸法进行 DNA 测序	Sanger	分子遗传学的重要技术
1977	首例人类基因克隆	Shine	分子遗传学的重要突破
1985	建立 PCR 技术	Mullis, Saiki, Erlich	体外扩增 DNA
1986	创建荧光原位杂交 (FISH) 技术	Penkel	建立了分子细胞遗传学
1990	启动人类基因组计划 (HGP)	Watson, Collins	开展人类基因组测序
1991	腺苷脱氨酶缺乏症基因治疗	Anderson, Hott	基因治疗进入临床试验
1994	发表人类基因组连锁图	Murray, Weissenbach, White, Ward, Dausset	完成遗传连锁图谱绘制
1998	发表人类基因组物理图	Deloukas, Schuler, Gyapay, Beasley	完成遗传物理图谱绘制
1999.12	启动人类表观基因组计划	德、法、英、美	开展表观遗传学研究
2002.10	启动人类基因组单体型图计划	美、加、英、中、尼、日	开展人类基因组单体型研究
2004.10.21	公布人类基因组完整序列	美、英、日、法、德、中	完成人类基因组测序
2005.10.27	公布人类基因组单体型图	美、加、英、中、尼、日	完成人类变异基因图谱绘制

#### 第四节 医学遗传学的任务和展望

随着医学遗传学的迅速发展,人们越来越清楚地认识到许多疾病归根到底都与遗传因素有关,许多危害人类健康的常见病、多发病的本质是遗传病。因此,研究遗传病的发病机制及防治方法,降低其危害,提高人类遗传素质,是现代基础医学及临床医学的重要研究课题。

现代医学已能有效地防治流行病和急性传染病等疾病。与此相比,人类对遗传病的研究还处于较低水平。遗传病对人类的危害日益凸显,其对我国人群的危害主要有以下几个方面:

1. 我国每年出生约 2000 万婴儿, 估计每年活产婴儿的 4%~5% 可能具有遗传性缺陷。中国人群因染色体异常而导致自发流产或死产占全部妊娠的 7%~8%; 遗传病、与遗传相关的先天性畸形和恶性肿瘤是儿童死亡的重要原因, 约占全部儿童死亡人数的 30%。1/3 以上的智力低下可能是染色体病、单基因病或多基因病所致。

2. 以人群的患病率估算, 估计在人群中 4%~5% 的人受累于某种单基因病; 人群中有 15%~20% 的人受累于某种多基因病; 人群中染色体异常的受累者占 0.5%~1%。此外, 还有体细胞遗传病恶性肿瘤和线粒体遗传病。综合估计, 人群中有 20%~25% 的人患有某种遗传病。

3. 人群中的正常人虽未患遗传病, 但可能是某种致病基因的携带者。据估计, 人群中平均每个人都携带有 5~6 个隐性致病基因, 他们可将致病基因传给后代, 可能导致后代发病和致病基因的进一步扩散。所以, 携带者是遗传病的潜在传播者。随着工业发展, 环境污染加剧, 各种致突、致癌、致畸因素对遗传物质的损害将提高人群中突变的致病基因频率, 增加遗传病的发生, 危害人类健康。

综上所述, 遗传病对人类健康的威胁日益严重, 如何应用医学遗传学理论和实验技术, 研究遗传病的发病机制、遗传规律、诊断和防治方法, 降低人群的遗传病发生率, 提高人类的遗传素质, 是当今世界各国政府所面临及全民所关切的重要课题, 这也是医学遗传学的任务和目标。随着科学的发展, 遗传因素与疾病的关系逐渐明晰, 医学遗传学已渗透到临床各学科之中, 使医学遗传学在现代医学中的地位不断加强, 医学遗传学已成为现代医学教育中不可缺少的一门重要学科。作为一名医学生, 只有认真学习医学遗传学, 掌握其基本理论和方法并熟练应用于医学实践中, 才能使自己成为一名合格的医务工作者。

展望未来, 随着现代生物学技术的不断突破更新、医学遗传学与医学各学科的融合渗透, 将使 21 世纪的医学发生革命性的变化。通过高效低成本的基因分析技术, 可以鉴定每个人的基因组表达特征。临床医生可以根据个体的或群体的遗传信息, 评估多基因常见病、复杂病的发病风险, 采取针对性的措施如通过改善生存环境及改进生活方式来预防疾病。临床实践中, 还可通过疾病的分子诊断, 准确掌握病人的病因和病情, 根据个体的遗传特征, 制订个体化的治疗方案, 保证药物治疗的高效和低毒。随着越来越多的致病基因和易感基因被鉴定, 基于靶点的药物设计和筛选必将加快药物的研发过程。借助基因操作等分子遗传学技术, 基因治疗将可能应用于临床。医学遗传学必将在医学现代化的进程中做出重要贡献。

(张 涛 柳家英)