

关于单基因病诊断 详解

遗传病的诊断 (**Diagnosis of Hereditary Disease**) 可以分为产前诊断、症状前诊断和现症病人诊断三种类型。遗传病的诊断是开展遗传咨询和防治工作的基础。

遗传病的诊断方法

普遍性诊断原则 是指与一般疾病相同的诊断方法，即通过对病史、症状、体征、实验室检查和其他诊断技术所获得的资料进行归纳分析，同时排除拟诊疾病，然后确立诊断。

遗传学的特殊诊断 主要是指染色体检查、性染色质检查、特异性酶和蛋白质以及代谢中间产物的生化分析、DNA\RNA以及家系分析、皮肤纹理分析、携带者的检出等等。

一 病史、家族史和体症

1. 病史

由于遗传病多有家族聚集现象，所以病史的采集的准确性非常重要。除关注一般病史外，主要着重于患者的家族史、婚姻史和生育史。

2. 家族史

采集家族史时应该特别注意因患者或代述人由于文化程度、记忆能力、思维能力、判断能力以及精神状态而使症状、体症的描述不够准确、全面，或者因为患者、代述人提供假材料等都会影响家族史的准确性。

着重了解结婚年龄、次数、配偶健康状况以及是否近亲结婚等。

3. 生育史

着重了解生育年龄、子女数目、健康状况、有无流产、死产、早产史等。如有新生儿死亡或患儿，则除询问父母及家庭成员上述情况外，还应该了解患儿有无产伤、窒息，妊娠早期母体有无患病毒性疾病和接触过致畸因素，如服用过致畸药物或接触过电离辐射或有害化学物质等。

4. 症状和体征

遗传病除和其他疾病有相同的体征之外，往往有其本身的**特异性症候群**，为诊断提供初步的线索。

苯丙酮尿症：智力发育不全，特殊腐臭尿液

半乳糖血症：智力发育不全伴有白内障，肝硬化。

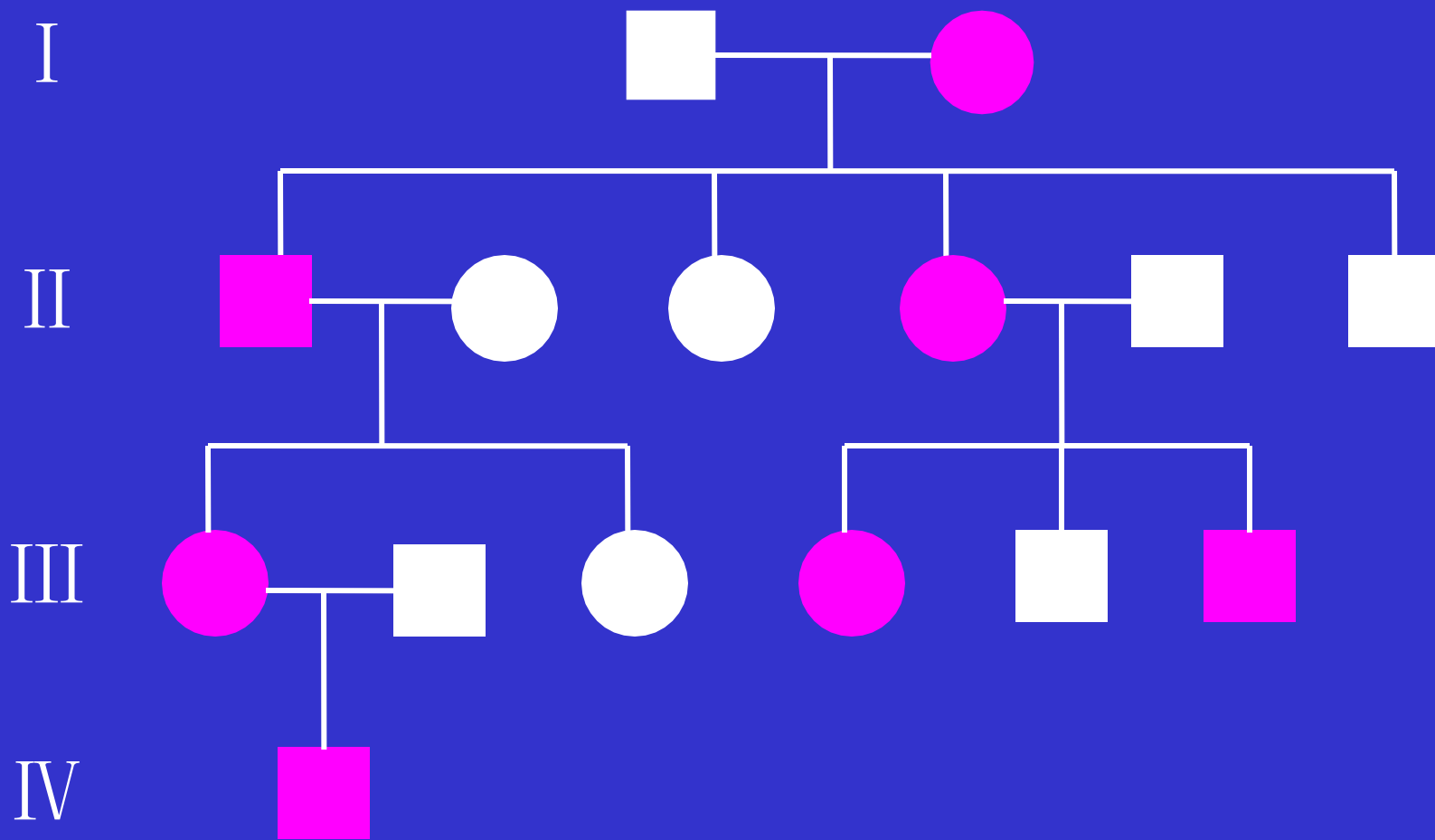
诊断中应该注意的问题

1. 由于大多数遗传病在婴儿和儿童时期即可有体征和症状出现，故除观察外貌特征外，还应该注意身体发育情况：诸如体重增长速度，智力增进、性器官以及第二性征发育、肌肉的张力、婴儿啼哭的声音等情况。
2. 由于有遗传异质性，若欲作出病因诊断，单凭体征、症状资料是非常困难的，一定要进行必要的实验室检查。

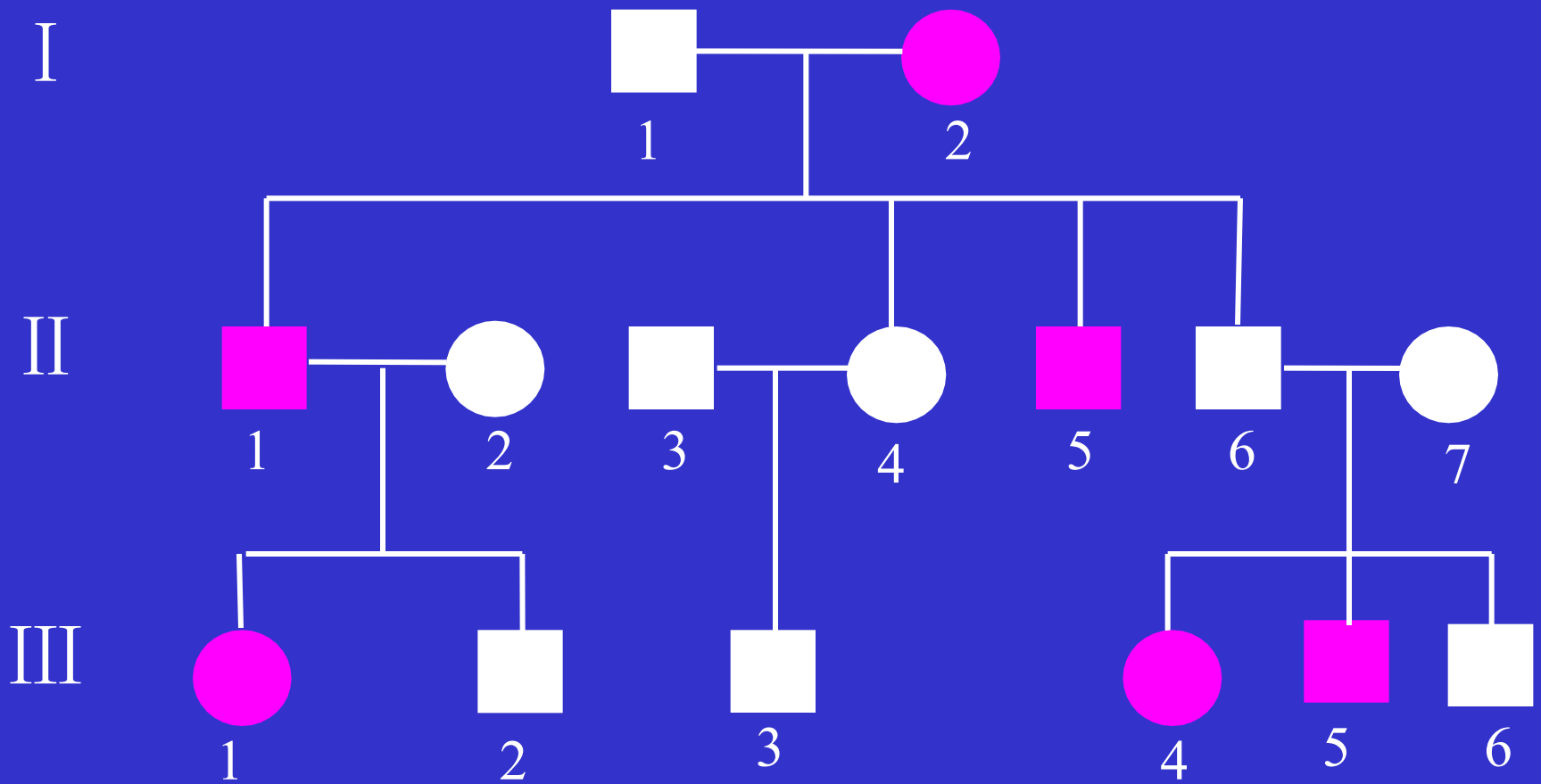
二、系谱分析

系谱 (Pedigree)：将患者家族的所有成员及其发病情况按照一定格式排绘制成的图解，就成为系谱。

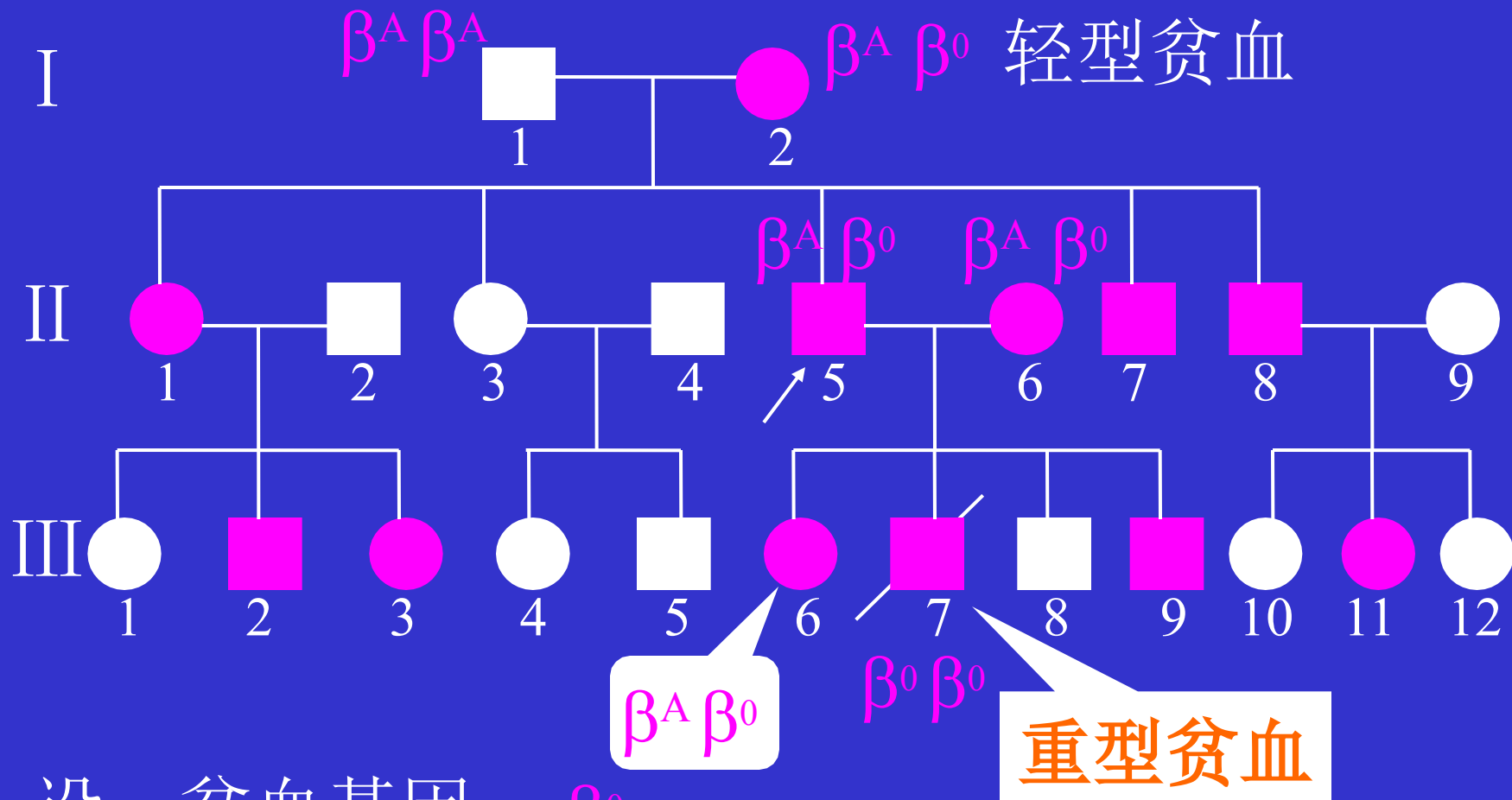
系谱分析 (Pedigree Analysis)：对某种性状或者疾病的多个系谱 进行综合研究，从而得出这种性状或者疾病的遗传方式，称之为系谱分析。



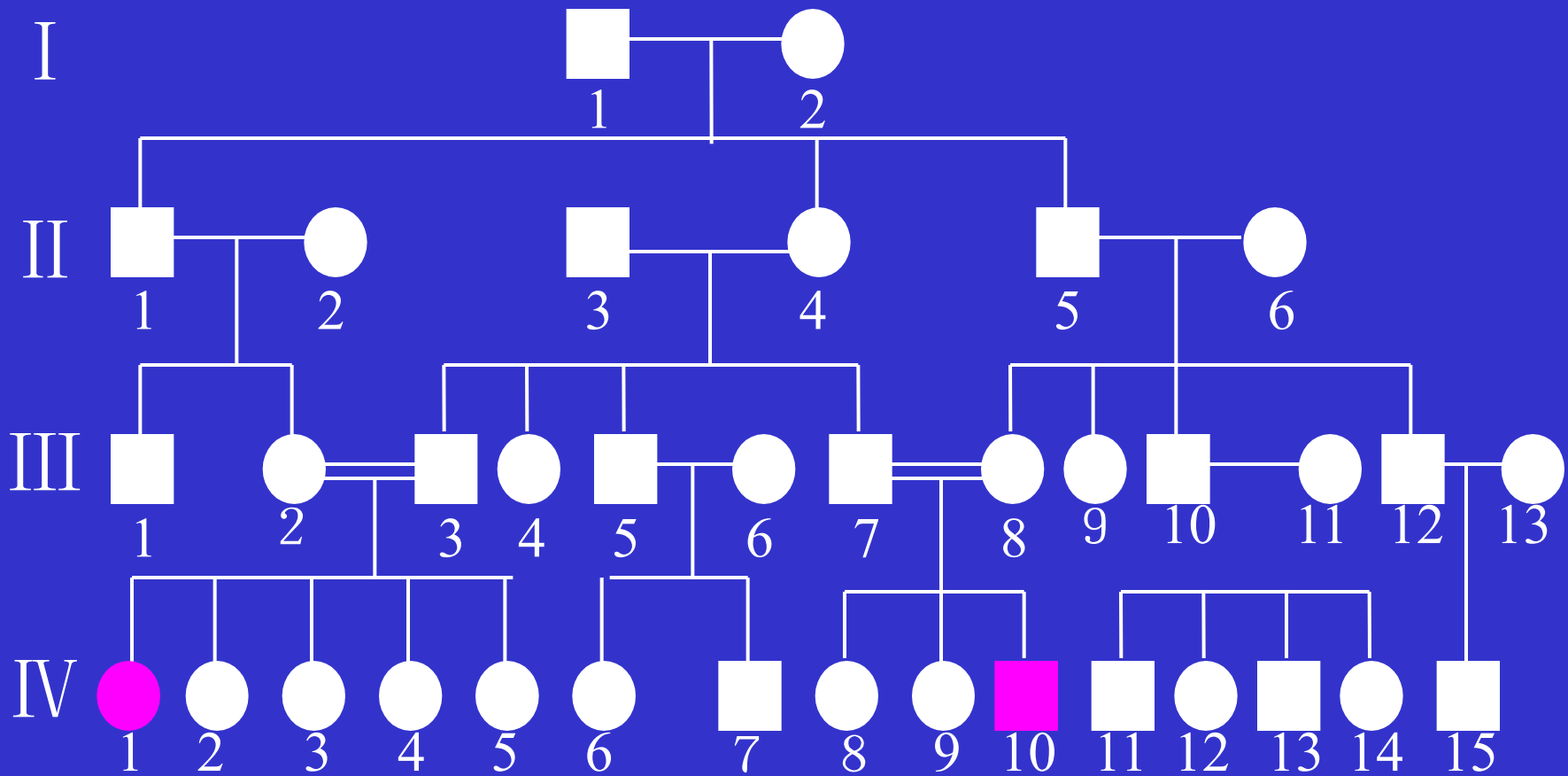
一例并指症的系谱



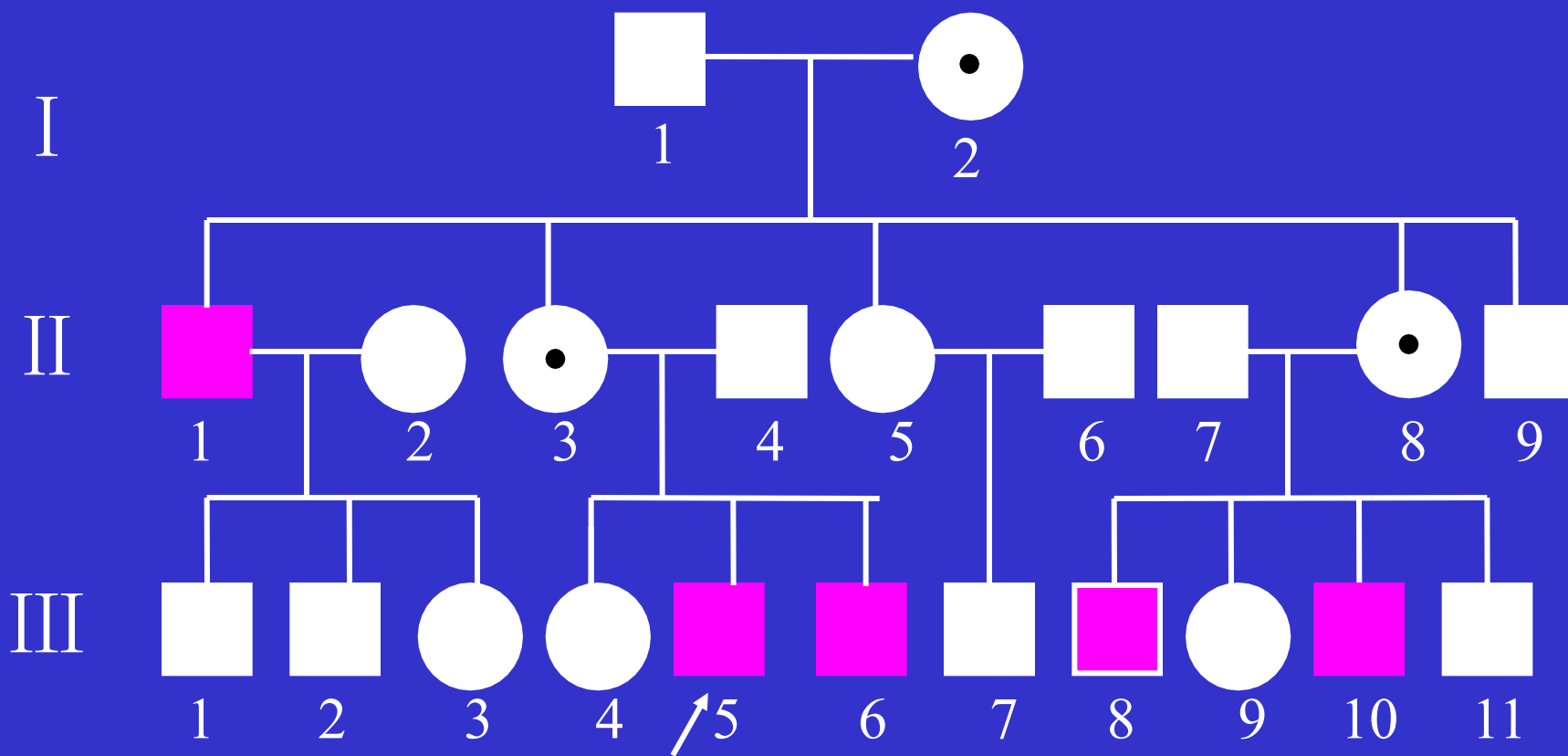
一例多指（趾）的系谱



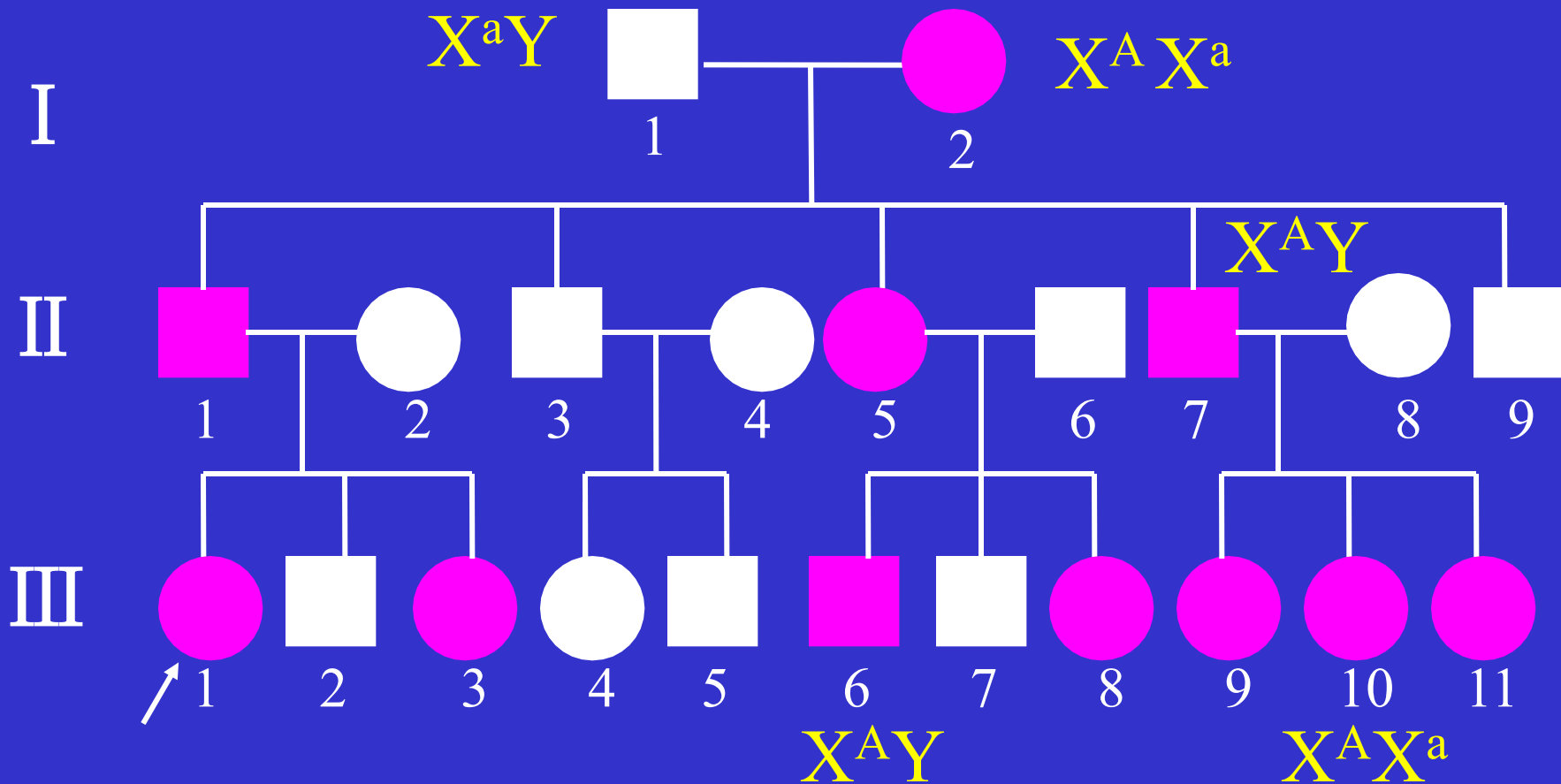
一例 β -地中海贫血的系谱



一例白化病的系谱



一例甲型血友病的系谱



设：致病基因— X^A
 正常基因— X^a

一例抗维生素D性佝偻病的系谱

进行系谱分析应注意的问题

1. 系谱的系统性、完整性、可靠性。去伪存真。
2. 分析显性遗传病时应注意延迟显性、不规则显性、外显不全等。
3. 分析性连锁遗传病时应注意与从性和限性遗传相区别。
4. 要注意显隐性的相对性。因为同一种遗传病采用不同观察指标会得出不同的结论。
5. 注意新的基因突变。

基因型	Hb ^A Hb ^A	Hb ^A Hb ^S	Hb ^S Hb ^S
疾 病 (隐性)	正常人	携带着	患者 (致死)
镰形细胞 (显性)	无	有 (50%)	有 (全部)
抗疟疾 (显性)	无	有 (生存力强)	---

三、生物化学检查

基因突变引起的单基因病往往表现在酶和蛋白质的质与量的改变或者缺如。因此酶和蛋白质的定量分析是诊断单基因病和先天性代谢性的主要方法。

1. 代谢产物的检出

酶的缺陷导致一系列生化代谢紊乱，从而导致代谢底物、中间产物、终产物、旁路代谢产物发生改变。因此，检测某些代谢常物的质和量的改变，可以间接反映出酶的变化而作出诊断。

苯丙酮尿症：血清中的苯丙氨酸；尿中苯乙酸。

粘多糖病：尿中的硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素。

DMD：血清中的磷酸肌酸酶活性。

2. 酶和蛋白质的分析

基因突变导致的单基因病主要是特定的蛋白质、酶的质和量改变的结果。因此对酶的活性和蛋白质含量的测定是确定某些单基因病的主要方法。

检测材料的主要来源有： 特定的组织和细胞，如肝细胞、皮肤成纤维细胞，肾，肠粘膜细胞等。

注意的问题： 一种酶的缺乏不一定在所有组织中都能够检测出来。例如苯丙氨酸羟化酶必须用肝组织活检，而血细胞中无法得到。

生物化学检查

苯丙酮尿症, PKU I

酶活性检查	PAH	肝细胞
血液滤片法	Guthrie test	血液
FeCl ₃ 显色反应	苯丙酮酸	尿液

上海：1981~1987年对284,396名新生儿进行PKU筛查，查出PKU患儿15名，高苯丙氨酸血症4名。

四、基因诊断

基因分析，即基因诊断 (Gene Diagnosis)： 是利用DNA 分析技术直接从基因水平 (DNA or RNA) 检测遗传病的基因缺陷。

这种方法和传统的诊断方法主要差别在于直接从基因型推断表型，可以越过基因产物，直接检测基因的结构而作出诊断，改变了传统的表型诊断方式，所以又称为**逆向诊断 (Reverse Diagnosis)**。

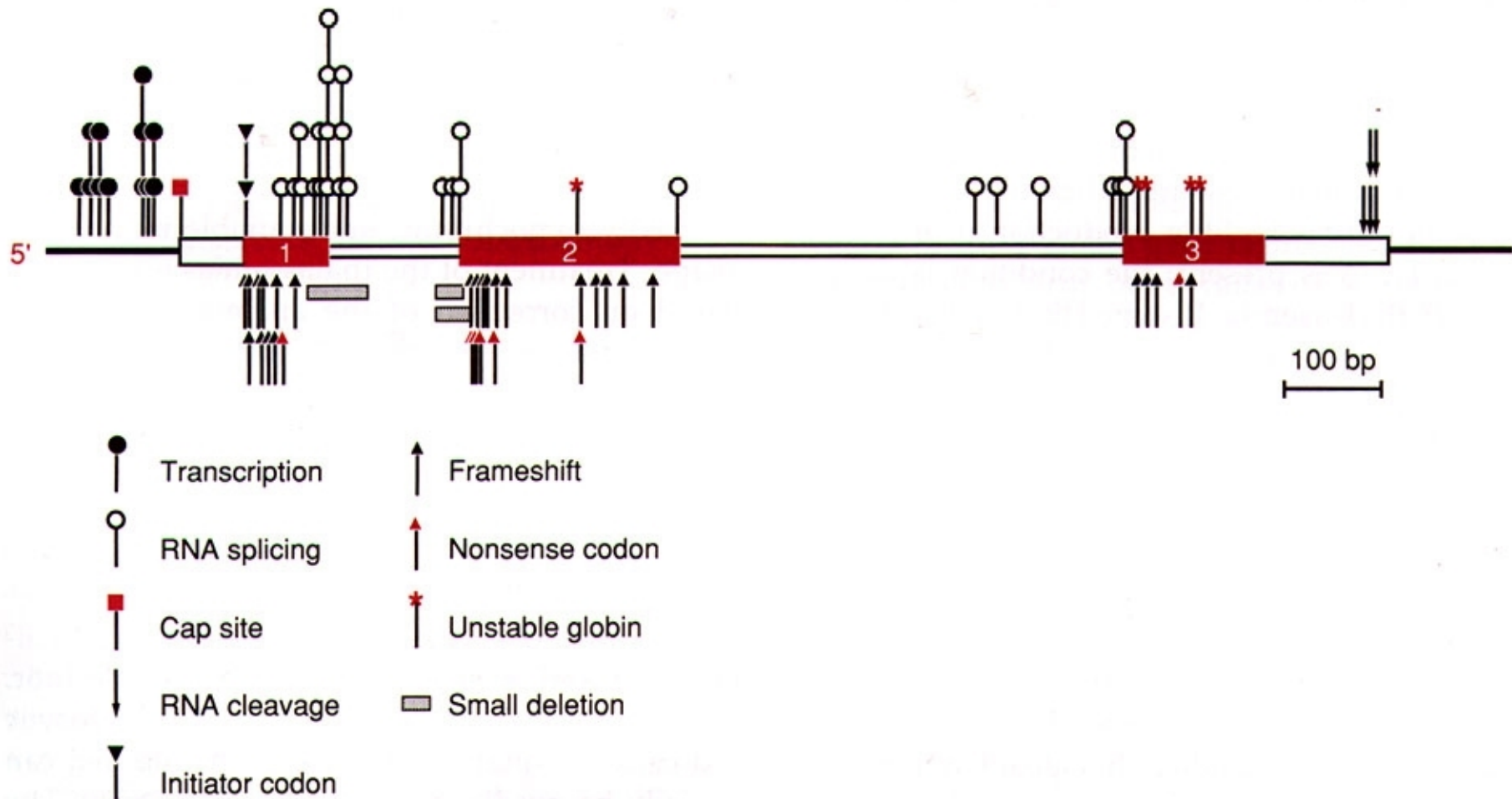


Figure 11-15. Point mutations that cause β -thalassemia.

基因诊断

1978年, Kan YW —— 镰状细胞贫血

症状前诊断 —— 外周静脉血

产前诊断 —— 孕早期的绒毛细胞

孕中期的羊水胎儿脱落细胞

母亲外周血中的胎儿有核红细胞

植入前诊断 —— 受精卵卵裂细胞

基因诊断的优点

1. 材料容易获得，不受细胞类型的限制；
2. 不受基因表达的时空限制。
3. 不受年龄的限制；
4. 可以于发病前做出诊断；
5. 方便有效，迅速准确，携带者也可以有效检出。

基因诊断的难点：对大多数疾病尚未找到合适的基因诊断方法，另外由于遗传异质性、基因突变的多样性，一种基因诊断方法对同一疾病往往有很大差异。

基因诊断的对象：一般是指单基因病和某些有主基因改变的多基因病。至1997年，发现人类单基因病遗传病已达8587种，现已达到15988种

进行基因诊断必须具备的条件:

(1)致病基因的染色体定位已明确

(2)致病基因的结构、顺序与突变性质已清楚

(3)致病基因与DNA多态存在连锁关系

根据所具备的条件选择适合的基因诊断技术

基因诊断方法

目前常用的基因诊断方法:

- (1) 聚合酶链反应DNA扩增法
- (2) 限制性酶谱Southern印迹杂交直接分析法
- (3) 限制性片段长度多态性(RFLP)连锁分析法
- (4) 寡核苷酸探针(oligonucleotide probe)检测法
- (5) DNA测序
- (6) 基因芯片

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/946221145030010124>