

罕见性遗传病

知识手册

中华慈善总会罕见病救助办公室
世界卫生组织遗传病社区控制合作中心
中国健康教育中心

二〇一〇年一月

您知道吗
罕见病患者，一个弱勢的群体
除了呼喊，痛苦的呼喊
没有别的办法，能引起人们的注意

他们需要什么
不仅是药物，因为能够医治的疾病有限
不仅是金钱，虽然它能使许多事情变为现实
他们更需要的是关怀，无数的爱编织成网络
心结在其中，享受着呵护，也为着他人搏动

我们，一个健康者
怎能视而不见，听而不闻

我们能做什么
伸出你我的手
有钱的出钱，有力的出力，知识也算上一份
我们还要倡导政策和措施
不让罕见病成了被遗忘的角落
不使“孤儿”再无人问津

拿出我们的行动
你、我、民众，还有领导者
手牵着手一起努力
让病患者，有病能诊，有药可及
不再无奈，不再望眼欲穿

世界卫生组织遗传病社区控制合作中心主任



二〇一〇年一月

目 录

序	1
前 言	3
鸣 谢	5

遗传病常识

何谓遗传病	6
遗传病的类型	8
1. 染色体病	8
2. 单基因病	9
3. 多基因病	13
4. 线粒体病	13
遗传病的诊断	14
1. 症状和体征分析	14
2. 家系分析	14
3. 染色体分析	14
4. 生化分析	15
5. 基因诊断	15
遗传病的治疗	16
1. 饮食治疗	16
2. 药物治疗	17

3. 手术治疗	17
4. 基因疗法	17
5. 干细胞治疗	18
遗传病的预防	18
1. 环境保护	18
2. 遗传携带者的检出	19
3. 新生儿筛查	20
4. 遗传咨询	20
5. 婚姻指导及生育指导	21
6. 症状出现前预防	21

罕见性遗传病

罕见病定义	22
罕见性遗传病	23
罕见病性遗传病的分类	24
【溶酶体贮积症】	28
部分罕见性遗传病介绍	30
1. 血小板无力症	30
2. 重型地中海贫血	31
3. 湿疹血小板减少和免疫功能低下综合征	33
4. 戈谢病	35
5. 尼曼-匹克病	37
6. 黏多糖贮积症	39
7. 糖原贮积症	41
8. 庞贝病	43
9. 法布雷病	44
10. 异染性脑白质营养不良	46

11. 肾上腺脑白质营养不良	47
12. 苯丙酮尿症	49
13. 高血氨症——尿素循环代谢异常	51
14. 肝豆状核变性（威尔森病）	53
15. 假肥大性肌营养不良	55
16. 脊髓性肌肉萎缩症	57
17. Lowe综合征	58
18. 亨廷顿舞蹈症	60
19. 线粒体病	61
20. 威廉姆斯综合征	63
21. 普瑞德-威利综合征	65
22. 成骨不全症	67
23. 爱伯特综合征	69
24. 遗传性表皮松解性水疱症	70
25. 歌舞伎综合征	72
26. 结节性硬化症	73
27. 遗传性长QT综合征	75
28. 致心律失常性右室发育不良/心肌病	76
29. 家族性支气管扩张	77
30. 囊性肺纤维化	78
31. 其他罕见性遗传病简介	79

部分国家（地区）罕见病相关政策与法规

罕见病药物相关法律法规	95
罕见病医疗保障政策	96
我国社会对罕见性遗传病患者的关注和援助	99

作者单位简介

中华慈善总会	101
世界卫生组织遗传病社区控制合作中心	102
中国健康教育中心/卫生部新闻宣传中心	103

序

作为民政系统和慈善事业的一名老兵，我非常欣慰地看到，中国的公益慈善事业开辟了一个新的领域——罕见性遗传病的救助。

由于发病率极低，罕见病在我国一直没有被卫生机构、医药企业及社会各界所重视，多数基层医务人员对罕见病的发现和诊断水平仍较低，尚无国内制药企业研制出罕见病治疗药物，罕见病及其治疗药物相关的保障政策也尚不完善，许多罕见病患者及其家庭生活疾病带来的痛苦之中。

因此，罕见病患者是一个需要慈善事业和整个社会关注的极弱势群体。自2008年年底起，中华慈善总会与美国健赞公司合作，共同开展了中华慈善总会罕见病救助计划。本计划的第一个项目，为遗传性罕见病——戈谢病患者的慈善赠药工作正在顺利进行。美国健赞公司在通过世界健康基金会向中国戈谢病患者捐赠特效治疗药物十年的基础上，继续与慈善总会合作进行药物的慈善捐赠工作。为此，中华慈善总会成立了罕见病救助办公室，联合国内六家知名医院和北京、上海、浙江、广东的慈善分会，为重症戈谢病患者发放治疗药物。

中华慈善总会意识到，慈善赠药仅是罕见病救助工作的一部分。由于多数罕见性遗传病尚无药可治，对这些疾病的早期诊断和早期干预，减少疾病严重后遗症的发生非常重要。所以，开展罕见病的知识普及和社会宣传工作，使罕见病患者得到更多人乃至全社会的关注与支持，使疾病得到更早期、更专业的诊断和干预，不仅有助于改善我国罕见病患者的生存状态，也对提高中华民族的素质具有重要意义。

我非常赞同罕见病救助办公室将遗传性罕见病的科普宣传作为工作的重点之一。慈善事业不仅要扶贫济困，更要传播科学知识、提高人口素质、倡导和创造良好的社会环境，只有这样，才能为罕见病患者提供更广泛、更长远关爱和支持。科普教育、社会倡导应该是现代公益慈善事业的创新。

我非常感谢医学专家和企业爱心人士在《罕见性遗传病知识手册》编写和审核中的精诚合作和无私奉献，也非常欣赏世界卫生组织遗传病社区控制合作中心、中国健康教育中心与我会罕见病救助办公室合作完成此书。你们已经形成我国罕见病救助工作中的一支强大的志愿者队伍。你们与我会罕见病救助办公室同事们共同行动的意义，远远超过了使此知识手册更专业、更权威的目的。你们用自己渊博的知识和丰富的经验，已使救助罕见病患者、关注此弱势群体成为一种自觉性、普遍性的社会公益活动。

我相信，在政府的支持下，医学专家、爱心企业、以及全社会的关爱，一定会使我国的罕见性遗传病患者获得更有保障的医疗救助，使这些患者和他们的家庭远离因不幸疾病带来的痛苦。

中华慈善总会会长



二〇一〇年一月

前 言

经过两个月紧张的努力,《罕见性遗传病知识手册》终于与大家见面。实际上,我们酝酿编写此手册已有一年之久,其动机和动力均来自于我们为之服务的罕见性遗传病的患者朋友。

自中华慈善总会罕见病救助办公室于2008年12月成立以来,每当目睹因多年误诊造成严重后遗症的罕见病患者朋友们,每当面对罕见病患者和他们的家人因为得不到治疗药物而求助的目光,每当听到热线电话那端急切询问哪个医院、哪个专家可以救得了他们的孩子的声音,我们都深深感觉到,需要为这些由于生命传承中的遗憾造成严重疾病的患者们做的太多了!

然而,我们感觉该做的最为重要的事,应该是让社会更多的人认识和了解罕见性遗传病,让更多的基层医生掌握这类疾病的诊断和治疗方法,让更多的患者可以得到早期发现、早期诊断、早期干预,让更多的有罕见性遗传病家族史的家庭可以获得正确的咨询和指导。因此,尽管我们的医学知识有限,编写一份《罕见性遗传病知识手册》一直是我们最想做的事。

非常庆幸的是,我们的想法不仅得到了中华慈善总会领导的大力支持,也得到了国内遗传病等领域的知名医学专家的鼎力相助!在获得医学专家的权威审核之前,我们的合作伙伴——美国健赞公司中国分公司的专业人士,还对本手册的初稿进行了认真的审阅与批改。正是由于这些有爱心和高度社会责任感的专家们的共同努力,我国首份《罕见性遗传病知识手册》才得以面世!

本手册主要参考了《医学遗传学》(杜传书主编)、《临床儿科学》(吴希如、李万振主编)、美国国立卫生研究院罕见疾病

组织网(<http://www.rarediseases.org>)、欧洲罕见病组织网站(<http://www.eurordis.org>)、罕见病及孤儿药信息数据库网站(<http://www.orpha.net>)等。由于水平有限,不妥之处在所难免。希望读者对本手册中的不足之处,及时向我们反馈,以便今后修订完善。

我们衷心感谢在本手册的编写、审核过程中做出贡献的各位医学专家,感谢美国健赞公司中国分公司的朋友们,也感谢中华慈善总会、世界卫生组织遗传病社区控制合作中心、中国健康教育中心领导对本手册编写工作给予的大力支持和鼓励!

同时,本手册也是为中华慈善总会罕见病救助项目奉献的周岁礼物!

《罕见性遗传病知识手册》编写组
二〇一〇年一月

鸣 谢

《罕见性遗传病知识手册》编写组诚挚感谢下列医学专家对本手册内容的审阅。

中国协和医科大学基础医学研究所	黄尚志 教授
北京协和医院临床遗传学教研室	施惠平 教授
华中科技大学附属同济医院儿科	罗小平 主任医师
中国协和医科大学基础医学研究所	孟 岩 博士, 主治医师
北京协和医院儿科	宋红梅 主任医师
北京协和医院儿科	邱正庆 副主任医师
北京儿童医院呼吸内科	赵顺英 主任医师
北京大学人民医院心脏内科	刘文玲 主任医师
天津医院小儿骨科	任秀智 主治医师
美国健赞公司中国分公司	医学部

遗传病常识

何谓遗传病

人体由无数细胞组成。这些细胞小到需要用显微镜才能看清。细胞分为胞浆和细胞核两个部分，细胞按一定的时间



图1. 人类23对染色体图示 (选自<http://www.biowww.com.cn/tupian/yichuan/422.html>)

周期发育、分裂、增殖。在通常情况下，如果用碱性染料使细胞着色，然后在显微镜下观察，可见细胞核着色较深，如一团乱麻一样分不出头尾，我们称之为染色质。但是如果将这些细胞放进特定的营养液中培养一定的时间，让其分裂，然后用一些化学物质将细胞分裂停止在中期，用特殊的方法染色后在显微镜下观察，结果就会发现人体细胞的细胞核之主要物质的形状，很象我们平常吃的油条，每个细胞都有46条，这就是染色体。

人体的46条染色体大小不一，有23条来自父亲，23条来自母亲，两两成双，组成23对。其中一对与性别有关，在女性是两条X染色体（XX），男性则是一条X染色体（来自母亲）和一条Y染色体（来自父亲）组成（XY）。其余22对称为常染色体，根据从小到大的顺序排列及各自的形态特征，依次称为1号、2号、3号……，一直到22号染色体。

俗话说，种瓜得瓜，种豆得豆。在所有生物中，上一代的一些性状（如人体的身高、体重、肤色等）都可以传给下一代，这就是遗传。但同胞之间、亲子之间的性状又不完全一样，这就是变异。是什么物质控制着遗传和变异呢？是位于细胞内染色体上的DNA，或者说是基因。

基因作为遗传的基本单位，遵循生物界普遍的遗传规律传递，控制着生物性状的表现，代代相传。人体有2.5万个蛋白编码基因，分布在23对不同的染色体上。随着细胞的一分为二，所有遗传物质经复制后也随染色体分配到子代细胞，完成遗传物质的上下代传递。

每个基因都具有特定的生物学功能，可以编码成不同的蛋白质，维持正常人体的结构与功能。基因突变后，某些生物学功能改变，可以使人体的性状发生改变，也就表现出了生物的多样性。但是，如果基因的突变造成所编码的蛋白质功能异常，就会导致机体发生疾病，突变的基因有1/2的机会传给下一代。

因此，遗传病是由于遗传物质的改变，包括染色体畸变以及在染色体水平上看不见的基因突变而导致的疾病。

遗传病的类型

随着遗传学、分子生物学及临床医学的发展，越来越多的遗传病的致病基因被发现，这对明确遗传病的发生机理、研发遗传病的治疗方法起到了重要作用。根据所涉及的遗传物质和传递规律，可将遗传病分为染色体病、单基因病、多基因病、线粒体病等。

1. 染色体病

又称染色体综合征，是指遗传物质的改变在染色体水平上可见的疾病，表现为染色体数目的改变（如单体性、三体性），或染色体结构的异常（如染色体片段的缺失、重复、重排等）。由于染色体病累及的基因数目较多，故症状通常很严重，累及多器官、多系统的畸变和功能改变。

染色体病通常分为常染色体病和性染色体病两大类。常染色体病的共同临床特征为先天性智力低下，生长发育迟缓，伴有五官、四肢、内脏等方面的多发畸形。性染色体病的共同临床特征为性征发育不全或多发畸形，或伴有智力落后等。目前已发现的人类染色体病有500余种。在自然流产胎儿中有20~50%是由染色体异常所致，在新生活婴中染色体异常的发生率是0.5~1%。

常见的常染色体病包括21三体综合征（唐氏综合征）、13三体综合征、18三体综合征等。常见的性染色体病有先天性睾丸发育不全、先天性性腺发育不全等。

目前，染色体病尚无有效的治疗手段，只能通过产前诊

断、遗传咨询等预防措施，来指导控制染色体病患儿的出生。凡高龄孕妇、有反复自然流产史或有过染色体病患儿的孕妇均应进行产前诊断，确定胎儿是否有染色体异常。

2. 单基因病

是指由单个基因的突变导致的疾病，突变可以发生在常染色体上，也可发生在性染色体上。目前已经发现3000余种单基因病，分别由显性基因和隐性基因突变所致。显性基因是指等位基因中（一对染色体上相同座位上的基因）只要其中之一发生了突变即可导致疾病的基因。隐性基因是指只有当一对等位基因同时发生了突变才能致病的基因。

单基因遗传病的传递方式是按孟德尔法则传至后代的。新突变所致的患者可无家族史。根据突变基因所在的位点和性状的不同，而区分为下列不同类型。

(1) 常染色体显性遗传病

致病基因在常染色体上，一对等位基因中的一个发生突变，另一个正常（称“杂合状态”）情况下即可发病。致病基因是由双亲中患病的一方传递而来，也可以是生殖细胞发生突变而新产生。此种患者的子女发病的几率相同，均为1/2（见图2）。患者的异常性状表达程度可不尽相同。常见的常染色体显性遗传病有马方综合征（Marfan syndrome）、先天性软骨发育不良、成人型多囊肾、结节性硬化、亨廷顿舞蹈病（Huntington disease）、家族性高胆固醇血症、神经纤维瘤病、家族性腺瘤性肠息肉病等。

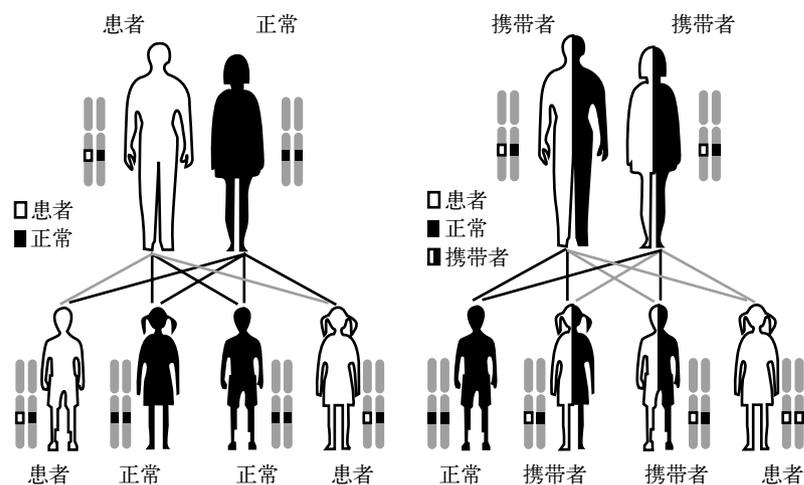


图2. 常染色体显性遗传方式

图3. 常染色体隐性遗传方式

(2) 常染色体隐性遗传病

致病基因在常染色体上，基因性状是隐性的，即只有纯合子（两条染色体上的一对等位基因均异常）时才显示病状。此种遗传病父母双方均为致病基因携带者，没有疾病，子女患病机率相等，均为1/4（见图3）。近亲婚配者的子女发病增加。许多遗传代谢异常的疾病，属常染色体隐性遗传病。按照以前“一个基因、一个酶”的概念，这些遗传代谢病的酶或蛋白分子的异常，来自各自编码基因的异常。常见的常染色体隐性遗传病有溶酶体贮积症，如糖原贮积症II型、脂质贮积症、黏多糖贮积症；合成酶的缺陷如血γ球蛋白缺乏症、白化病；苯丙酮尿症、肝豆状核变性（Wilson病）及半乳糖血症等。

(3) 性连锁遗传病

以隐性遗传病多见。致病基因在X染色体上，性状是隐性的，女性大多只是携带者。这类女性携带者与正常男性婚配，子代中的男性有1/2机会患病，女性不发病，但有1/2的机会是携带者（见图4）。男性患者与正常女性婚配，子代中男性正常，女性都是携带者（见图5）。因此X连锁隐性遗传在患病系中常表现为女性携带，男性患病。男性的致病基因只能随着X染色体传给女儿，不能传给儿子，称为交叉遗传。这类常见的疾病有法布雷病、血友病A、假肥大性肌营养不良症、红绿色盲等。

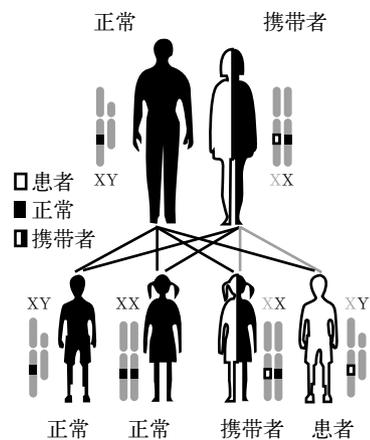


图4. X连锁隐性遗传方式 (1)

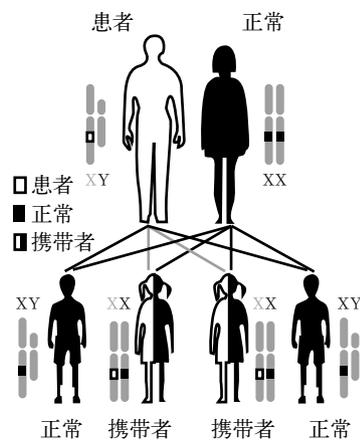


图5. X连锁隐性遗传方式 (2)

X连锁显性遗传病病种较少，有抗维生素D性佝偻病等。这类病女性发病率高，这是由于女性有两条X染色体，获得这一显性致病基因的概率高，但病情较男性轻。男性患者病情重，他的全部女儿都将患病（见图6）。女性患者如与正常男性婚配，她的女儿及儿子将分别有1/2的机会患病（见图7）。

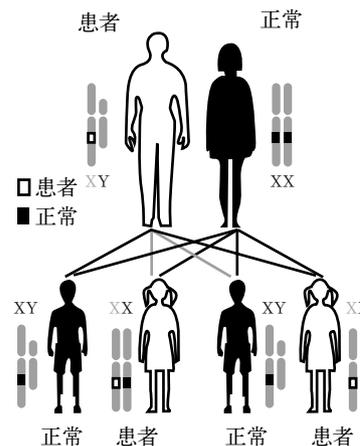


图6. X连锁显性遗传方式 (1)

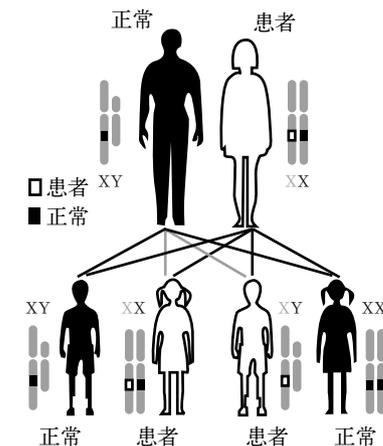


图7. X连锁显性遗传方式 (2)

Y连锁遗传病的特点是男性传递给儿子，女性不发病。因Y染色体上主要有男性决定因子方面的基因，其他基因很少，故Y连锁遗传病极少见。

3. 多基因病

人类许多生理特征如身高、体重、血压和肤色深浅，毛发疏密等，是受多项基因决定的。多基因遗传病是由两个以上微效基因共同作用造成的，无显性和隐性之分。每对基因作用较小，但有积累效应。在发病时还常受环境因素的影响，故也称多因子遗传。这类疾病中遗传因素所起的作用程度不同，按其程度大小以百分率(%)来表示，称为遗传度。环境因素影响越大，遗传度越低。唇裂、腭裂、高血压、糖尿病、躁狂抑郁症、类风湿性关节炎及先天性心脏病等，均有多基因遗传基础，并各自有其遗传度。要确定某一多基因病的遗传基础是比较困难的，首先要除外染色体病和单基因遗传病，还要进行较为周密的家系调查。

4. 线粒体病

除以上常见的三类遗传病外，线粒体病也是较常见的一类遗传病。线粒体是动物细胞核外唯一的含有DNA的细胞器，是身体内细胞产生能量的地方。每个细胞含有上千个线粒体，每个线粒体又有2~10个DNA，每个DNA都有可能发生缺陷。与细胞核内的DNA遗传不同，线粒体DNA只能通过母亲传给孩子，即属于母系遗传。根据线粒体的病变部位不同，线粒体病可侵犯肌肉及中枢神经系统。除线粒体DNA的异常会导致线粒体病外，核染色体上遗传基因的改变也可能影响线粒体的功能，造成线粒体相关的病变，此时会表现出常染色体的遗传方式。目前该类疾病仍无有效治疗方法。

遗传病的诊断

1. 症状和体征分析

症状和(或)体征的出现是患者就诊的主要原因，也是诊断遗传病的重要线索。例如生长发育迟缓、白内障和肝硬化常提示半乳糖血症的可能性；伸舌、高颧、眼距宽、鼻梁塌陷等特殊的痴呆面容常提示21三体综合征。但也有许多症状和体征为多种遗传病所共有，此时若仅以症状与体征为线索诊断遗传病就会很困难，故必须借助于其他手段。

2. 家系分析

各种单基因遗传病常表现出特定的遗传规律。通常，调查其亲属患病情况，将调查材料绘制成系谱进行系谱分析，常有助于单基因病的诊断。

3. 染色体分析

染色体检查或称核型分析是确诊染色体病的主要方法。由于显带技术的广泛开展，已使染色体病的诊断和定位更加准确。各医疗单位对进行核型分析的适应证有不同的规定，随着技术改进和新的染色体病的发现，需要进行染色体检查的适应证将日益增多。性染色体(包括X染色体和Y染色体)的检查对性染色体数量畸变所致疾病的诊断有一定意义。

4. 生化分析

以蛋白质分子的结构和功能缺陷为病变基础的单基因病，往往可以对蛋白质分子本身和酶促反应过程中的底物或产物进行定量或定性分析。由于单基因病的种类繁多，加上蛋白质分子或酶促反应的底物或产物的性质各不相同，所以检测方法也不一致。要在某个医疗部门或研究机构建立一套完整的单基因病生化检测系统几乎是不可能的。一些国家为此建立了生化检测的协作网络，不同的部门分别从事不同的单基因病生化测定与研究，同时促进部门间的相互协作。用于生化检测的材料主要有血液、活检组织、尿、粪、脱落细胞和培养细胞等。不同遗传病的生化检测使用不同的检测材料。

5. 基因诊断

基因诊断又称为DNA诊断，是利用重组DNA技术，直接在DNA水平来检测人类遗传性疾病中的基因缺陷，从而做出判断。个体的基因组成早在受精卵时就已形成，因此在人体发育的任何时期，只要获得受检者的基因组DNA，应用恰当的DNA分析技术，便能鉴定出缺陷的基因，而不论该基因产物是否已经表达。而且，应用这一方法，不仅能够检测单个碱基置换、缺失和插入等，还能发现DNA的多态现象以及遗传病的异质性。随着分子遗传学技术水平的提高，目前已经有多种遗传病可以进行基因诊断。基因诊断不仅可以诊断遗传病患者，而且可以利用羊水或绒毛膜细胞进行产前诊断，对遗传病的早期干预起到了重要作用。

遗传病的治疗

以前，人们认为遗传病是不治之症。近年来，随着现代医学的发展，医学遗传学工作者在对遗传病的研究中，弄清了一些遗传病的发病过程，从而为遗传病的治疗和预防提供了一定的基础，并不断提出了新的治疗措施。遗传病的治疗主要有以下几种方法。

1. 饮食治疗

某些遗传病可通过控制饮食达到阻止疾病发展的目的，从而达到治疗效果。如苯丙酮尿症的发病机制是苯丙氨酸羟化酶缺陷，使苯丙氨酸和苯丙酮酸在体内堆积而致病，患儿可出现智力低下、惊厥等。如果通过新生儿筛查或早期发现，准确诊断，在早期开始着手防治，给婴儿服用低苯丙氨酸配方“奶粉”，并在儿童期给患儿低苯丙氨酸饮食，如大米、大白菜、菠菜、马铃薯等，则可促使婴儿正常生长发育。等到孩子长大上学时，再适当放宽对饮食的限制。

又如，遗传性葡萄糖6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症（我国长江以南相对多发），临床表现为溶血性贫血，严重时危及生命。这类病人对蚕豆尤其敏感，进食蚕豆及蚕豆粗制品后即可引起急性溶血性贫血，故又称“蚕豆病”。对这类患者应严格禁食蚕豆及其制品。同时，这种病还可引起药物性溶血，故平时用药必须慎重。

2. 药物治疗

遗传病的药物治疗遵循“补其所缺、去其所余、禁其所忌”的原则。“补其所缺”主要针对某些生化代谢性疾病，使用激素类或酶制剂的替代疗法，或补充维生素，通常可得到满意的治疗效果。还有些疾病如先天性低免疫球蛋白血症，可以注射免疫球蛋白制剂，以达到治疗目的。“去其所余”主要针对因遗传性代谢障碍引起体内某些毒物的堆积，采用螯合剂、促排泄剂、代谢抑制剂、换血等治疗方案，减少毒物的蓄积造成的危害。“禁其所忌”是针对机体不能对某些物质进行正常代谢，减少这些物质的摄入，可降低对机体的危害。

3. 手术治疗

手术矫治指采用手术切除某些器官或对某些具有形态缺陷的器官进行手术修补的方法。如球形红细胞增多症，由于遗传缺陷使患者的红细胞膜渗透脆性明显增高，红细胞呈球形，这种红细胞在通过脾脏的脾窦时极易被破坏而引起溶血性贫血。可以实施脾切除术，脾切除后虽然不能改变红细胞的异常形态，但可延长红细胞的寿命，获得治疗效果。对于腹壁裂、肛门闭锁等可以在新生儿阶段进行手术修复，多指（趾）、兔（腭）唇及外生殖器畸形等，可通过手术矫治。

4. 基因疗法

基因治疗对遗传病是一种根本的治疗方法，即向基因发

生缺陷的细胞导入正常基因，以达到治疗目的。基因治疗说起来简单，可事实上是一个相当复杂的问题。其难点是如何将正常基因导入细胞内替代缺陷基因，并能够输送到目标组织（器官），使基因进行正常的表达。此种治疗方法，目前还处在研究和探索阶段之中。

5. 干细胞治疗

干细胞治疗是继基因治疗的概念提出后，用于遗传病治疗的新手段。主要通过定向分化多潜能的干细胞，获得某种特定的组织或器官，用于替换病变的组织或器官，所以又称组织工程。另一种途径是将干细胞输入患者，干细胞归巢之后分化成相应的功能细胞，如同骨髓移植。干细胞治疗中的关键是获得干细胞并进行定向分化。异体干细胞治疗需要组织配型，自体干细胞治疗，需要导入正常基因后方能纠正细胞的缺陷。由利用体细胞核移植得到的胚胎来获取干细胞，然后进行基因纠正和定向分化，即“治疗性克隆”的新技术，有望在遗传病的治疗上获得突破，并解决移植排斥问题。

遗传病的预防

遗传病的预防主要注意下面几个环节：环境保护、遗传携带者的检出、遗传咨询、婚姻指导选择性流产以及症状出现前的预防。

1. 环境保护

随着工农业生产的发展，环境污染与日俱增。大量废水、废气、废渣（“三废”）正严重威胁着人类健康，业已造成一定危害。环境污染不仅会直接引起一些严重的疾病（如砷、铅和汞中毒及其它职业病），而且会造成胚胎发育过程中基因表达调控异常、或直接导致人类的遗传物质的损害而影响下一代，造成严重后果。因此，做好“三废”的妥善处理，避免超剂量接触电离辐射、诱变剂和致畸剂，宣传戒烟戒酒，对各种新化学产品在投产前进行严格的诱变作用检测，并对其使用进行必要的限制，这种综合的“环境保护”措施，对防止可能造成的遗传损伤是十分重要的。

2. 遗传携带者的检出

遗传携带者是指临床表现正常，但带有致病遗传物质的个体。例如，单基因病隐性遗传的杂合子、显性遗传病发病较晚者，虽然个体无遗传病的表现，但可携带致病基因并遗传给后代。因此，遗传携带者的检出对遗传病的预防具有积极的意义，并可对显性疾病的迟发患者进行早期干预。

遗传携带者的检测方法大致可分为：临床水平、细胞水平、酶和蛋白质水平及分子水平。从临床水平，一般只能提供线索，不能准确检出，故意义有限。细胞水平主要是染色体检查，但染色体异常多为新发而非传递，只有平衡易位携带者的检出有意义。酶和蛋白质水平的测定（包括代谢中间产物的测定），携带者的测定值与正常个体有较大的重叠，难以区分，目前对于一些分子代谢病杂合子检测尚有一定的意义，但正逐渐被基因水平的方法所取代。随着分子遗传学

的发展，可以从分子水平即利用DNA或RNA分析技术直接检出杂合子，此方法准确，对一些致病基因的性质和异常基因产物还不清楚的遗传病，或用一般生化方法不能准确检测的遗传病，例如慢性进行舞蹈病、甲型和乙型血友病、假肥大性肌营养不良、苯酮尿症等，有重要意义。目前，用基因分析检测杂合子的方法日益增多，并逐步向简化、快速、准确的方向发展，以求扩大到高危人群的筛查。目前比较可行的是根据家族史进行亲属的携带者检测，在疾病发生具有区域特征性疾病，例如南方省份的地中海贫血、蚕豆病，已经成功开展了产前筛查，有效地降低了发病率。

3. 新生儿筛查

新生儿筛查是出生后预防和治疗某些遗传病的有效方法。一般采取脐血或足跟血的纸片进行。选择的病种应考虑下列条件：①发病率较高；②有致死、致残、致愚的严重后果；③有较准确而实用的筛查方法；④筛出的疾病有办法防治；⑤符合经济效益。多数国家已将此项措施列入优生的常规检查，可筛查数种遗传病。我国的苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能减低症、新生儿听力障碍、葡萄糖六磷酸盐脱氢酶缺乏症等疾病的新生儿筛查工作也已进行，并对检出的患儿进行了预防性治疗，取得了较好的效果。

4. 遗传咨询

遗传咨询是由咨询医师和咨询对象（遗传病患者本人或

其家属)就某种遗传病在家庭中的发生情况、再发风险、诊断和防治上所面临的问题,进行一系列的交谈和讨论,使患者或其家属对该遗传病有全面的了解,选择最适当的决策。遗传咨询、产前诊断和选择性流产被认为目前预防遗传病患儿出生的主要手段。

5. 婚姻指导及生育指导

应大力宣传近亲结婚易出现遗传病的重大危害。对遗传病患者及其亲属进行婚姻指导及生育指导,可降低患儿出生风险。

6. 症状出现前预防

有些遗传病常需在一定条件下才发病,例如家族性结肠息肉,在中年以前常无不适,但到40-50岁,则易发生癌变;大多数红细胞G6PD缺乏症患者在服用抗疟药、解热止痛剂或进食蚕豆等之后才发生溶血。对诸如此类的遗传病,若能在其典型症状出现之前尽早诊断,及时采取预防措施,则常可使患者终生保持表型正常。

罕见性遗传病

罕见病定义

罕见疾病简称“罕见病”,又称“孤儿病”。顾名思义,罕见病是指患病率很低、很少见的疾病。世界卫生组织(WHO)将罕见病定义为患病人数占总人口的0.65‰-1‰之间的疾病或病变,而各国(地区)对罕见病认定的标准上存在一定差异。美国的罕见病定义是患病人数少于20万人(约占总人口的0.75‰)的疾病;日本的罕见病定义是患病人数少于5万人(约占总人口的0.4‰)的疾病;澳大利亚的定义是患病人数少于2000人(约占总人口的0.1‰)的疾病;欧盟的罕见病定义是患病率低于0.5‰的疾病。各国对罕见病的不同定义,与其对罕见病药物研发的激励政策及对罕见病诊疗费用的覆盖范围有关。

随着现代医学和生物学的发展,人们已能识别越来越多的罕见病。然而,由于不同人种的遗传背景、生活习惯及环境的不同,人群中疾病的发生率也可能不同。所以,在一个人种中被认为是罕见病的疾病,在另外人种中可能不属于该类疾病的定义范围。同时,随着人群患病率的变化,某种疾病是否属于罕见病的范围也会发生改变。例如,艾滋病在流

行初期，由于患病率极低应归属于罕见病，但随着人群患病率的增加，该病在多数国家已不属于罕见病定义的范围。

目前，我国对罕见病尚无官方定义。按WHO定义的罕见病发生率及其他国家罕见病的人数估算，中国罕见病患者应超过千万人。

罕见性遗传病

多数罕见病是慢性严重性疾病，通常会危及生命。约有80%的罕见病是由遗传缺陷引起。国际上已发现5000多种罕见病，大约占人类疾病种类的10%。约有50%的罕见病在出生时或者儿童期即可发病，病情常进展迅速，死亡率很高，给患者家庭造成的痛苦巨大。

除了其发病率极低以外，罕见性遗传病的发生、发展、遗传规律、诊断方法等与一般的遗传病均无大的差异。但是，由于它的罕见性，一般综合医院的医生通常不容易认识、诊断出遗传性罕见病。由于常有不同系统的临床表现，根据出现各系统症状的先后顺序，罕见病患者常分别到儿科、血液科、神经科、骨科等不同的科室就诊。因此，当临床医生遇到一些不能用常见病来解释的“怪病”，应该怀疑到是否有罕见病的可能，并应及时召集相关科室的医师联合会诊，以尽早做出明确诊断。

像罕见病常被称为“孤儿病”一样，治疗罕见病的药物常被称为“孤儿药”。长期以来，绝大多数制药企业考虑到罕见病药物的市场需求量小、研发费用昂贵、在未来的销售

中可能无法收回研发成本等因素，不愿对其进行开发。直到近年来，随着生物技术的发展，并在美国、欧盟等国的孤儿药相关法律的保障下，国际上才研制出少数罕见病的治疗药物，包括治疗戈谢病的伊米苷酶、治疗法布雷病的阿加糖酶 β 、治疗黏多糖贮积症I型的 α -L-艾杜糖醛酸酶、治疗黏多糖贮积症II型的艾杜糖硫酸酯酶、治疗庞贝病的 α 葡萄糖苷酶等。目前，世界各国的成千上万名罕见病患者正在接受这些药物治疗，其病情及生活质量得到了大大改善，并正在像正常人一样为社会做贡献。

尽管如此，至今仍仅有极少数的罕见性遗传病有特效的治疗方法，而多数罕见病只能依靠对症治疗。而且，由于延误诊断、获得药物困难等原因，许多患者开始治疗的时间较晚，导致病变已经不可逆转，给患者本人及其家庭造成了终身遗憾。因此，早期发现、早期诊断、早期干预，是预防和治疗罕见性遗传病、防止患者发生不可逆转的严重后遗症的重要手段。

罕见病性遗传病的分类

与一般遗传性疾病一样，目前，罕见性遗传病主要基于2007年版的国际疾病分类法（ICD-10）、根据疾病的症状及发生机制来进行临床分类。为规范国际罕见病分类方法，WHO已成立了罕见病分类顾问小组（Topic Advisory Group），并已开始对现有罕见疾病的分类方法进行修改。新的分类方法将根据疾病的病因进行分类，并将在2014年

公布的ICD-11中使用。

遗传性先天性代谢缺陷（属ICD-10-E类）、神经系统发育及功能异常（属ICD-10-G类）、先天性畸形和染色体异常（属ICD-10-Q类）等是较常见的罕见性遗传疾病。其中，在婴儿期内起病的遗传性代谢病种类繁多，涉及机体多个系统。一些遗传性代谢病（包括溶酶体贮积症）已有特效治疗方法，早期诊断、早期治疗对降低病死率、减少远期神经系统后遗症具有重要意义。因此，以下对此类疾病做一重点介绍。

遗传性代谢病是遗传性生化代谢缺陷的总称，是由于基因突变引起蛋白质分子在结构和功能上发生改变，导致酶、受体、载体等的缺陷，使机体的生化反应和代谢出现异常，反应底物或者中间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。

遗传性代谢病种类繁多，目前已达数千种，常见有400~500种。可根据先天性缺陷所累及的生化学物质再对遗传性代谢病进行分类，包括溶酶体贮积症（包括各种神经鞘脂贮积症黏、多糖贮积症、粘脂贮积症等），氧化体病（如肾上腺脑白质营养不良），糖代谢病（如半乳糖血症、糖原贮积症），氨基酸和有机酸代谢病（如苯酮尿症、高血氨症等），核酸代谢病（如Lesch-Nyhan综合征），脂蛋白代谢病（如棘状细胞增多症），重金属代谢病（如肝豆状核变性、Menkes病）等。约80%的遗传性代谢病属常染色体隐性遗传，其余为X连锁遗传、常染色体显性遗传或线粒体遗传。

由于单一病种患病率较低，部分遗传性代谢病（包括溶酶体贮积症）属于罕见性遗传病。

1. 遗传性代谢病常见的症状与体征

遗传性代谢病可在婴幼儿期、儿童期、青少年期发病，其临床表现有急性危象期、缓解期和缓慢进展期。急性症状和生化异常包括急性代谢性脑病、高血氨症、代谢性酸中毒、低血糖等，随年龄不同有差异，全身各器官均可受累，以神经系统以及消化系统的表现较为突出，有些有容貌异常、毛发、皮肤色素改变。部分遗传性代谢病在婴儿早期即可有临床表现（表1）。

表1. 遗传性代谢病在新生儿期的主要临床表现

喂养困难、食欲差、呕吐、体重不增
嗜睡、惊厥、昏迷
呼吸困难、酸中毒、过度换气
肌张力异常
肝脏肿大
皮肤病变、毛发异常
特殊尿味、汗味
黄疸
脱水、持续呕吐、电解质异常

2. 遗传性代谢病的诊断与治疗

多数遗传性代谢病若得不到及时诊治，常可致残，甚至危及生命，给社会和家庭带来沉重负担。近几十年来，随着生化测定和基因诊断技术的不断发展，遗传性代谢病的诊治和预防水平也在不断提高。

除病史、临床症状、体征、家族史以外，遗传性代谢病的诊断需要依赖实验室检查，如尿液三氯化铁试验、尿液二硝基苯肼（DNPH）试验和乙酸试验、尿液硝普盐试验（Brand反应）、尿液甲苯胺蓝试验等可以对某些疾病进行初步筛查。血、尿常规分析、生化检测如血糖、血气分析、肝功能、胆红素、血氨、乳酸、酮体、丙酮酸、肌酐、尿素、电解质、钙、磷测定，有助于对遗传性代谢病作出初步的诊断或者缩小诊断范围。

遗传代谢病的确诊主要依靠代谢物的测定和酶活性测定。可根据疾病进行氨基酸分析、铜蓝蛋白、17-羟孕酮等特异性底物或者产物的测定。串联质谱技术已成为遗传性代谢病的常规诊断工具，能对一个标本一次进行30多种氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢性疾病的检测。气相色谱-质谱联用仪的应用对诊断有机酸尿症和某些疾病有重要意义。

基因诊断对遗传病的确定和准确分型越来越重要。对于怀疑遗传性代谢病濒临死亡的婴儿，应留取适当的标本，以便进行分析、明确病因，为遗传咨询和产前诊断提供依据。

目前，根据国家“母婴保健法”的规定，新生儿疾病筛查正在全国逐步推广。除了对先天性甲状腺功能减低症、苯

丙酮尿症的新生儿期筛查外，有的地区开展了G6PD缺乏症、先天性肾上腺皮质增生症的筛查，个别城市已经开展了串联质谱新技术的遗传性代谢病筛查，大大扩大了筛查的疾病谱。通过尽早确诊和积极治疗，可大大降低遗传性代谢病的危害性。

遗传性代谢病的总体治疗原则是减少代谢缺陷造成的毒性物质蓄积、补充正常需要物质、酶或进行基因治疗。大多数遗传性代谢病以饮食治疗为主，部分疾患可通过维生素、辅酶等进行治疗。通过对症治疗，许多疾患可以得到有效控制，并可正常生活、学习和工作。

【溶酶体贮积症】

溶酶体是一种细胞器，其内部含有50多种酸性水解酶，可降解各种生物大分子，如核酸、蛋白质、脂质、黏多糖及糖原等。溶酶体贮积症是指溶酶体内的酶、激活蛋白、转运蛋白及溶酶体蛋白加工校正酶的缺乏，引起溶酶体功能缺陷，导致特定生物大分子不能正常降解而在溶酶体中贮积，使得溶酶体发生肿胀，细胞功能受到严重影响，最终导致疾病的发生。自20世纪60年代发现第一个溶酶体贮积症——庞贝病（Pompe病）以来，迄今已经发现的溶酶体贮积症约达50种，常见类型有戈谢病（Gaucher病）、法布雷病（Fabry病）、黏多糖贮积症（MPS）等。除黏多糖贮积症II型、法布雷病和Danon病属于X连锁遗传外，其余均为常染色体隐性遗传。

溶酶体贮积症最常见的症状和体征包括：①进行性智

力、活动倒退，或先有一段正常生长发育，然后出现进行性倒退；②发育迟滞、共济失调、惊厥、无力等神经肌肉症状；③面容粗陋、骨骼异常、肝脾肿大等贮积性疾病的体征；④不能解释的肢体疼痛及骨痛等。患者症状呈进行性加重。

酶活性测定和基因诊断是溶酶体贮积症的主要确诊方法。北京协和医学院在国内最早建立溶酶体酶活性测定方法，可以诊断20种溶酶体贮积症，现在上海新华医院等也相继建立了酶活性检测方法。

长期以来，多数溶酶体贮积症等遗传性代谢病缺乏有效的治疗方法，只能进行对症治疗。随着生物技术的发展，国际生物制药公司已研发、上市了一些遗传性代谢病的特效治疗方法—酶替代疗法。目前，酶替代疗法已可以治疗至少6种溶酶体贮积症，包括：治疗戈谢病的伊米苷酶、治疗法布雷病的阿加糖酶 β 、治疗黏多糖贮积症I型的 α -L-艾杜糖醛酸酶、治疗黏多糖贮积症II型的艾杜糖硫酸酯酶、治疗黏多糖贮积症VI型的Naglazyme、治疗庞贝病的 α 葡萄糖苷酶等。这些药物的治疗原则是特异性地补充体内由于遗传缺陷造成缺乏的代谢酶，以保持体内某种底物代谢的平衡。

酶替代疗法需终生进行，其成功与否取决于疾病阶段、疾病严重程度、酶治疗剂量、抗体产生等因素。一般来讲，开始治疗的时间越早治疗效果越好，并可避免出现脏器、骨骼病变等不可逆的损害。

目前，治疗戈谢病的药物—注射用伊米苷酶已在我国注册上市。

部分罕见性遗传病介绍

为使读者对罕见性遗传病有更直观的认识，本节将介绍部分罕见性遗传病的发病机制、遗传特性、临床表现、诊断、治疗。

1. 血小板无力症 (Glanzmann thrombasthenia)

血小板无力症是一种先天性凝血异常疾病 (ICD-10-D)，为糖蛋白IIb/IIIa血小板表面纤维蛋白原受体复合物 (glycoprotein IIb/IIIa platelet surface fibrinogen receptor complex) 发生功能缺失，使血小板无法聚集，因而造成血液不易凝固。此病属于常染色隐性遗传病，其致病基因位于17号染色体上的GPIIb或GPIIIa基因，只要其中一个基因发生异常，就会导致疾病。

【临床表现】

患者于出生后即发生黏膜及皮下出血现象，皮下出血大多不会造成疼痛或具有危险性，而黏膜出血则较难控制。经常发生不明原因的鼻出血。女性患者最危险之处在于月经来潮经血过多。患者受伤时，因血液无法正常凝结而有血流不止的危险。

【诊断】

因血小板无力症不易与其他血液疾病的症状体征鉴别，

必须依赖各种血液及生化检验进行诊断。患者的血小板数目及形态并无异常，凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间皆正常，但出血时间比正常人延长，血小板无法正常聚集。

【治疗】

患者应避免服用阿司匹林类等影响凝血功能的药物，避免各种外伤。治疗血小板无力症最重要的是在第一时间控制血流不止现象。可使用药物治疗：如氨基己酸（Amicar）或氨甲环酸（Cyklokapron）等，女性患者可口服避孕药减轻经血过多。严重出血时需输注白细胞过滤后、ABO及HLA相配的单采血小板。同时，患者必须接种乙肝疫苗，以避免多次输血所造成的感染。

2. 重型地中海贫血 (thalassemia major)

重型地中海贫血，是一种严重的溶血性贫血疾病（ICD-10-D）。在我国多见于南方沿海地区——广东、广西、云南、贵州、湖南、湖北、四川、福建和台湾地区。主要由于红细胞中血红蛋白的珠蛋白肽链（主要为 α 或 β 链）基因缺陷，使一种或几种珠蛋白数量不足或完全缺乏，导致红细胞变小、容易受到破坏而产生贫血症状。地中海贫血依受累基因不同，分为 α 地贫及 β 地贫，均属于常染色体隐性遗传疾病。

【临床表现】

(1) α 地中海贫血：主要是位于第16号染色体的 α -珠

蛋白肽链基因缺陷所致。依据缺失的 α 珠蛋白基因的数目，重型的 α 地中海贫血分水肿胎儿综合征和血红蛋白H病。前者在胎儿时期即有症状，约于子宫内20周左右出现严重的溶血、贫血、组织缺氧、胎儿水肿、肝脾肿大、胸腔积水、腹水以及全身皮肤水肿等现象，大部分出生后不久即死亡，少数会胎死腹中。后者表现为严重贫血，血红蛋白电泳分析可检测血红蛋白H。

(2) β 地中海贫血：主要是位于第11号染色体的 β -珠蛋白肽链基因缺陷所致。此型在胚胎及胎儿时期无显著异常，出生3至6个月后开始出现贫血、发育不良、生长迟缓现象等症状，同时有肝脾肿大、额头或双颊骨突出、牙齿咬合不正、鼻梁凹陷等库理氏（Cooley's）脸型，骨骼变薄而易发生骨折等。

【诊断】

此病的诊断依靠症状体征及辅助检查。地中海贫血呈小细胞低色素性贫血，红细胞大小不均，可见异形、靶形红细胞，网织红细胞增多，红细胞渗透脆性降低，血红蛋白电泳谱异常，应用这些临床血液学指标，可以进行临床诊断和杂合子筛查。X线显示掌骨、指骨骨髓腔增宽，长骨皮质变薄，以后可见颅骨骨板变薄、颅板间有放射状骨刺。基因检测可有珠蛋白链基因部分缺失或突变。

【治疗】

α 重型地中海贫血无特效治疗方法。血红蛋白H病和 β 重型地中海贫血的治疗包括：

- (1) 长期输血以输入浓缩红细胞；
- (2) 注射或口服排铁剂（去铁胺，deferoxamine），以移除长期输血及贫血造成的铁质沉积；
- (3) 脾脏切除，用于脾脏肿大或功能过度活跃至脾脏功能亢进时；
- (4) 骨髓或脐带造血干细胞移植，是唯一可能治愈的方法。

日常生活方面应避免富含铁质的食物，如牛、羊和猪等红肉、肝脏、猪血以及海鲜等，并摄取钙质高的食物，避免喝酒。运动可增加新陈代谢率，也可加强血管的弹性，有利于输血。

3. 湿疹血小板减少和免疫功能低下综合征 (Wiskott-Aldrich syndrome)

湿疹血小板减少和免疫功能低下综合征，又称Wiskott-Aldrich氏综合征，是由于位于X染色体 (Xp11.22-11.23) 的 WAS 基因突变，导致血小板和免疫细胞的功能异常 (ICD-10-D)。男婴的患病率为1 / 250,000。属X连锁隐性遗传。

【临床表现】

患儿出生约1个月左右开始出现以下症状：

- (1) 血小板数目低下或血小板形状小：血便、黏膜出血（如流鼻血）、不易凝血、皮肤瘀斑。
- (2) 免疫功能异常：反复性细菌、病毒感染，如中耳炎、肺炎、脑膜炎、败血症等。
- (3) 湿疹：约有大于75%的患者会出现湿疹，较易发生过敏性哮喘。
- (4) 自身免疫反应：约有40%的患者会有自体免疫反应，而导致自身溶血性贫血、血管炎、肾脏疾病、关节炎、过敏性紫癜等症状。

【诊断】

患儿生后1个月陆续出现上述出血、反复感染、湿疹等症状，血小板数目降低或形态较小，血清免疫球蛋白异常 (IgM下降, IgG正常, IgA、IgE上升)，淋巴细胞功能异常等，则需考虑是否有此疾病。WAS蛋白测定或WAS基因突变分析可以确诊。

【治疗】

主要为对症治疗。对于血小板低下或严重出血，可给予输血小板或输血；若血小板数目仍持续偏低，则可进行脾脏切除手术，但需考虑感染机率会因此提高。由于患者免疫缺陷，可以接种死疫苗来预防感染，但不可接种活疫苗，可使用预防性抗生素或免疫球蛋白定期治疗以减少感染的机会。若有感染现象如发烧时，需考虑立即给予抗生素或免疫球蛋

白 (IVIG) 治疗。湿疹则可使用局部类固醇来缓解症状, 如有伤口感染情况, 亦须合并使用含抗生素的药膏治疗。此病的根本治疗方式为干细胞移植, 如骨髓移植或脐带血移植。由于病患一直处于感染的危险中, 如能及早期进行干细胞移植, 则可避免身体因反复感染而造成的伤害, 提高移植成功率, 在5岁前施行则成功可达85%。

4. 戈谢病 (Gaucher disease)

戈谢病是最常见的一种溶酶体贮积症, 属遗传代谢病 (ICD-10-E), 以常染色体隐性方式遗传。国外人群患病率约为1/100,000, 在犹太人中常见 (发病率约为1/1000)。因位于1号染色体长臂上的葡萄糖脑苷脂酶基因的突变, 造成体内该酶的缺乏, 细胞内脂类分子无法正常代谢而堆积在溶酶体中, 导致各种临床表现。

【临床表现】

属多系统疾病, 可以在不同年龄发病, 疾病进展的严重性和速度可以各不相同。临床上可分为三型。

I型: 非神经病变型。此型最常见。儿童期或成人发病, 智力及运动协调能力一般不受影响。主要表现为肝脾肿大、腹痛、骨病、血小板减少、贫血、



戈谢病患者的脏器肿大

生长迟缓、淤血/出血、疲乏、骨痛/骨危象。根据临床症状及治疗早晚预后不一。一般可存活至成人, 但如不及时治疗常遗留骨骼病变等不可逆改变。



II型患者的典型表现

II型: 急性神经病变型。一般生后6个月发病。主要临床表现为内斜视、颈后屈、大拇指包在四指中、内脏器官肿大、恶液质等。一般2岁前死亡。



III型患者的典型表现

III型: 慢性神经病变型。儿童期或成人发病, 儿童发病多见。主要临床特点为严重的早期发作、进展性发育迟缓、动眼神经运动障碍、贫血、血小板减少、内脏肿大、骨病。可存活至十几岁或成人, 但常有严重病变。

【诊断及预防】

根据临床表现、骨髓涂片发现戈谢细胞进行初步诊断, 通过血液中酶学检测进行确诊, 基因检测也可确诊此病。目前, 北京协和医院和上海新华医院等医院均可进行戈谢病的

确诊。

避免近亲结婚、对有戈谢病患者生育史的夫妇进行产前诊断，可避免再次生育此病患者。

【治疗】

目前治疗I型戈谢病最有效的方法是葡糖脑苷脂酶（伊米苷酶注射液）替代疗法，此药已在我国药监局注册并上市。

骨髓移植治疗戈谢病尚无确切疗效的报道。对于脾脏增大的戈谢病患者，不建议进行全脾切除。多项报道显示，单纯依赖脾切除来缓解症状，会加速患者骨骼出现不可逆性改变，如出现股骨头坏死等。

5. 尼曼-匹克病 (Niemann-Pick disease)

尼曼-匹克病（或称为神经鞘脂贮积症），是一组脂质代谢异常的溶酶体贮积症（ICD-10-E）。是由于鞘磷脂磷酸二酯酶等基因突变造成的神经鞘磷脂代谢异常，导致过量脂类累积于患者的肝脏、肾脏、脾脏、骨髓、脑部，造成这些器官的病变。属常染色体隐性遗传。

【临床表现】

尼曼-匹克病临床上主要可分为 A、B、C三型。A型属于最严重型，其存活期通常小于3年。患者的鞘磷脂酶几乎没有活性，导致神经鞘磷脂贮积在肝、脾、肺等多种器官与神经系统中。在胎儿时期以及出生时并无任何特殊异常，出

生后可能出现黄疸，典型的患儿在数月大时可发现肝脾肿大、轻微淋巴结病变，骨髓组化检验显示有特征性的“尼曼-匹克泡沫细胞”、小细胞性贫血、血小板数降低等，视网膜可能会出现樱桃红斑块。

相较于A型患者，B型患者鞘磷脂酶还有部分活性，只是低于正常人，所以临床症状也较轻微，此型患者的神经系统可能只有轻微受损或完全正常，脑部一般无受损，存活时间也较长，晚发型患者甚至可以跟正常人一样。明显的症状为肝脾肿大，脂类累积肺部可能使患者呼吸道易受感染、呼吸困难。患者生长与发育可能较缓慢且较常人容易生病。

C型患者与A、B型不一样，贮积的物质为胆固醇。其发病年龄通常在学龄期，但也有部分患者在成年才发病，症状以肝脾肿大、智力退化及眼球垂直运动障碍为主。诊断时必须检测成纤维细胞胆固醇的酯化能力以及特殊染色显示出胆固醇的堆积。

【诊断】

诊断依据：①肝脾肿大；②有或无神经系统损害或眼底樱桃红斑；③外周血淋巴细胞和单核细胞浆有空泡；④骨髓可找到泡沫细胞；⑤X线肺部呈粟粒样或网状浸润；⑥可作鞘磷脂酶活性测定，及肝、脾或淋巴结活检。

【治疗及预防】

尼曼-匹克病目前尚无治疗方法，科学家正对疾病的生

化机制、病理进一步探究，希望发展出骨髓移植、酶替代疗法、基因治疗等治疗方法。已确诊的A或B型患者，母亲再次妊娠时可作产前诊断。

6. 黏多糖贮积症 (mucopolysaccharidosis)

黏多糖贮积症 (Mucopolysaccharidoses, 简称MPS) 是一组黏多糖代谢异常的溶酶体贮积症 (ICD-10-E)。黏多糖是构成骨骼、血管、皮肤等人体重要器官的主要成分之一，黏多糖贮积症患者体内细胞缺乏分解黏多糖所需的特定酶，导致黏多糖渐渐堆积在细胞、结缔组织与许多器官中，并引起器官的功能障碍。

根据缺乏或异常的溶酶体水解酶的种类不同，出现不同的临床症状，故临床上MPS可分为七型。除MPS II型为X连锁隐性遗传外，其余诸型均为常染色体隐性遗传。

【临床表现】

各型MPS可表现为相似的症状，但同一型患者其严重程度差别较大。MPS患者在出生时可无异常，但随着黏多糖的日渐堆积，会逐渐出现各种症状 (见表2)。当婴儿有疝 (脐疝、腹股沟斜疝)、背部皮肤大片青记、腰椎后突及反复中耳炎时，应查尿除外黏多糖病。

表2. 黏多糖贮积症的类型

分型	疾病名称	缺乏的酶	主要症状
MPS I	Hurler/Scheie 综合征	α , L艾杜糖醛酸酶	智力低下、面容粗陋、巨舌、角膜混浊、心肌病、严重骨骼发育异常、关节僵硬、疝
MPS II	Hunter综合征	艾杜糖2硫酸酯酶	与Hurler 综合征相似但角膜透明
MPS III	Sanfilippo 综合征(A-D型)	乙酰肝素N硫酸酯酶 (A)、N乙酰 α D氨基葡萄糖苷酶 (B)、N乙酰 α D氨基葡萄糖苷6硫酸酯酶 (C)	严重智力低下、语言障碍、骨骼改变轻，身高正常、多动、痉挛、运动障碍、20岁前死亡
MPS IV	Morquio 综合征	半乳糖胺-6-硫酸酯酶	严重骨骼发育异常、长短躯干侏儒、运动障碍、智力正常、无黏多糖面容、角膜轻度混浊
MPS VI	Maroteaux-Lamy 综合征	N乙酰半乳糖胺4硫酸酯酶	与Hurler 综合征相似但角膜混浊、智力正常
MPS VII	Sly 综合征	β 葡萄糖苷酸酶	与Hurler 综合征相似，新生儿期可表现为水肿胎儿
MPS IX	Natowicz 综合征	透明质酸酶	关节周围结节性软组织团块、发作性团块痛性肿胀、短期疼痛、轻度面部改变、身材短小

【诊断及预防】

可根据临床表现及尿中黏多糖检测诊断黏多糖贮积症，酶学检测及基因检测可以确定诊断为哪一型。目前，北京协和医院和上海新华医院等医院均可进行黏多糖贮积症的诊断。

对已确诊的患儿，母亲再次妊娠时，应进行产前诊断。可于孕早期取绒毛或孕中期取羊水进行酶活性测定或基因分析。

【治疗】

目前，已有针对MPS I、MPS II、MPS VI型患者的酶替代疗法，并在欧美一些国家正式上市，例如治疗粘多糖贮



MPS I型患者典型外貌特征

积症I型的 α -L-艾杜糖醛酸酶和治疗粘多糖贮积症II型的艾杜糖硫酸酯酶,但在我国尚未注册。临床结果显示,酶替代治疗黏多糖贮积症,可有效改善患者的肝、脾肿大,以及显著缓解患者的关节僵硬,明显提高患者的活动能力。骨髓移植或脐带血干细胞移植治疗可部分改善患者症状。

7. 糖原贮积症 (glycogen storage disease, GSD)

糖原累积症(GSD)是一组遗传性糖原代谢病(ICD-10-E),是由于参与糖原合成或分解的多种酶中的任何一种酶的缺乏所致,以异常量或异常类型的糖原在组织中沉积为特征。除部分GSD IX型为性连锁遗传外,其余类型的均为常染色体隐性遗传。

【临床表现】

目前已知糖原贮积症有十多种,主要影响肝脏、以肝脏增大为主要表现的有GSD I、III、IV、IX型,影响肌肉、以肌无力为主要表现的有GSD V和VII型;以肌肉受累为主要表现的GSD II型又称庞贝病是一种溶酶体病,详见庞贝病介

绍。糖原贮积症的主要临床表现为:

- (1) 由于肝脏糖原代谢障碍(GSD I、III、IX型),出现肝脏明显肿大、空腹低血糖和生长发育落后等。
- (2) 由于肌肉糖原代谢障碍,出现运动后肌肉无力、肌肉痉挛和血红蛋白尿等。

【诊断】

以肝脏受累为主的患者,血液生化检查可见空腹低血糖、肝酶增高、高乳酸血症、高脂血症、高尿酸血症等,确诊可行肝脏活检相关酶活性测定或外周血基因突变分析。

以肌肉受累为主的患者,由于没有特征性的血生化改变,确诊必须进行相关酶活性测定或基因突变分析。

【治疗】

目前没有根治的方法。以肝脏受累为主,有空腹低血糖的患者可给予生玉米淀粉治疗,通过控制血糖水平而改善体内其他代谢异常和延缓并发症的发生。对于高乳酸血症、高脂血症和高尿酸血症等可以给予饮食控制,必要时配合药物治疗。肾脏并发症(血尿、蛋白尿、结石等)可以通过药物治疗得到控制。晚期出现肾功能衰竭的患者可行肾脏移植治疗。以肌肉受累为主的患者,主要通过避免剧烈或长期运动而减少严重肌无力和肌肉溶解的发生。高蛋白饮食对某些患者有帮助。

8. 庞贝病 (Pompe disease)

庞贝病为一种溶酶体贮积症，又称酸性 α -葡糖苷酶缺乏症或II型糖原贮积症 (ICD-10-E)，以常染色体隐性方式遗传。由于位于第17号染色体上编码酸性 α -葡糖苷酶 (acid α -glucosidase) 的基因突变，造成体内酸性 α -葡糖苷酶缺乏，糖原不能正常代谢而贮积在肌肉细胞的溶酶体中，导致严重的神经肌肉病变。人群患病率为1/40,000~1/300,000。

【临床表现】



庞贝病患者的肌无力症状

根据临床症状出现的时间，该病可分成婴儿型和晚发型。

婴儿型患者在出生后不久即发病，表现为严重肌张力低下、无力、肝脏肿大、心脏扩大。发育在生后几周或几个月内正常，但随疾病进展发育减慢。患儿逐渐出现吞咽困难、舌体突出增大，多数患儿因呼吸或心脏并发症在2岁前死亡。

晚发型庞贝病在婴儿期后（儿童、少年或成年起病）发病，表现为进行性肌无力，运动不耐受，逐渐出现呼吸肌受累并致呼吸功能衰竭。患者心脏很少受累及。

【诊断】

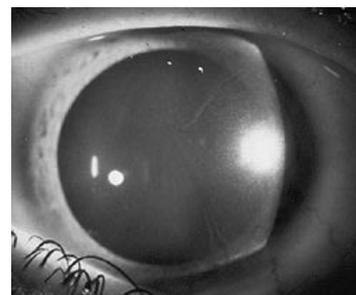
主要根据家族史、临床表现进行初步诊断，通过周围血白细胞或皮肤成纤维细胞培养检测酸性 α -葡糖苷酶活性或基因检测可确诊。可通过孕妇羊水细胞的基因检测进行产前诊断，并通过酶学或基因检测进行新生儿筛查。

【治疗】

庞贝病的治疗可分为对症治疗、物理疗法及酶替代治疗。对症治疗用于改善心肺并发症，物理疗法可辅助改善部分患者的症状。酶替代疗法可补充患者体内缺乏的酶，使糖原代谢保持正常，并改善患者的症状、阻止疾病的进展。

9. 法布雷病 (Fabry disease)

法布雷病是一种溶酶体贮积症 (ICD-10-E)。由于编码 α -半乳糖苷酶 (α -galactosidase, α -GAL) 的基因突变，患者体内缺乏 α -半乳糖苷酶，使得一些脂质，特别是三己糖基神经酰胺 (GL3) 无法被代谢，而堆积在溶酶体内，导致各种临床症状。该病以X连锁



法布雷病患者的涡状角膜浑浊 (选自<http://medschool.ucsf.edu/lysosomal/fabry/eyes.aspx>)

显性方式遗传。患者多为男性，且症状重，携带一个致病基因的女性症状通常较男性轻。

【临床表现】

临床症状大多会在儿童

或青少年期就开始出现，男性症状较重。该病的主要临床表现包括：

- (1) 手、脚发生间歇性的疼痛或感觉异常，其疼痛程度如同烧灼般的感觉，严重时无法正常生活与工作。疼痛可持续数分钟至数天，有时反复出现。疼痛通常在温度较高或季节变化时出现，可在运动后加剧。
- (2) 下腹、大腿、阴囊、外生殖器常出现红色或紫黑色的血管角质瘤（angiokeratoma）。病变程度常随年龄加重，患者的耳朵、口腔黏膜、结膜、指甲也可能出现病变。眼部涡状角膜浑浊为该病的特有表现。
- (3) GL3堆积在组织中会造成血管阻塞。堆积在中枢神经系统可引起中风，堆积在心脏会造成心律不齐或心肌缺血，堆积在肾脏则会造成功能不全，严重时可能需要肾透析。脑、心、肾的血管病变是威胁生命的主要原因。

【诊断】

本病早期常被误诊为风湿病、关节炎、生长疼痛或是心因性疼痛，甚至被认为是患者装病。临床诊断需以四肢疼痛、皮肤病变、涡状角膜浑浊、在尿液或组织检体中发现充满脂质的细胞为基础。 α -半乳糖苷酶检测可以确诊。对有家族史的个体进行酶学和基因检测可早期筛查出患者及携带者。

【治疗】

法布雷病的治疗可分为对症治疗及酶替代治疗。酶替代疗

法可补充患者体内缺乏的酶，使脂质代谢保持正常，改善患者的症状、阻止疾病的进展。

10. 异染性脑白质营养不良（metachromatic leukodystrophy, MLD）

异染性脑白质营养不良是一种严重的神经退化性代谢病，为常染色体隐性遗传。是由于硫酸脑苷脂及其他含硫酸的糖脂不能脱硫酸，而沉积在全身组织的溶酶体中，主要在中枢及周围神经系统中，其次有肝、胆囊、肾及睾丸等。硫酸脑苷脂的脱硫酸需要有溶酶体水解酶的芳基硫酸酯酶A（arylsulfatase A, ASA）及神经鞘脂激活蛋白B（sphingolipid activator protein B, saposin B, SAP-B）共同作用，两者任何一种缺乏均可导致硫酸脑苷脂等贮积而发生MLD。ASA的编码基因ARSA定位于12q13.3-qter。

【临床表现】

按发病年龄临床可分为婴儿晚期型、少年型及成人型。其中婴儿晚期型占50%~60%。少年型占20%~30%，成人型占15%~20%。

婴儿晚期型 发病年龄在1~2岁。出生后有一段正常生长发育过程，已能走路及说简单语言。继之出现智力及运动能力的倒退。最早表现为走路不稳，易摔跤、足尖着地，动作笨拙，语言不清。常在有感染、发热或麻醉后发生而引起家长注意。

少年型 病情比婴儿晚期型进展慢。病程为10~20年，每个患儿表现变异大，分为以下2个亚型。少年早期型：发病年龄4~6岁，最早表现为肌肉神经病变，如步态姿势不正常，继之行为异常。出现视神经萎缩、进行性痉挛性四肢瘫痪。少年晚期型：发病年龄6~16岁，最早表现为行为异常。在学校学习成绩下降，继之语言不清、步态不稳，并有进行性痉挛性四肢瘫。进展慢。

成人型 16岁以后发病，也有至40或50岁后发病的，病程20~30年。患者之间表现变异大，早期症状为在学校或工作岗位上出现性格行为改变，常误诊为精神分裂症等。也有患者神经症状为最早表现如无力、痉挛、共济失调、智力倒退。晚期有失语、不能自制、癫痫发作、失明。周围神经病也是常见的表现。病程个体变异大。

【诊断】

芳基硫酸酯酶A (E.C.3.1.6.8) 活性测定。

【治疗及预防】

对症治疗。患儿母亲再次妊娠时需做产前诊断。

11. 肾上腺脑白质营养不良 (adrenoleukodystrophy)

肾上腺脑白质营养不良 (Adrenoleukodystrophy, ALD)，又称X-连锁隐性遗传的Schilder病，亦称嗜苏丹性脑白质营养不良伴肾上腺皮质萎缩，属遗传代谢病 (ICD-

10-E)，是由于X染色体长臂上的ABCD1基因缺陷，导致患者细胞中的过氧化物酶小体 (peroxisome) 异常，无法代谢极长链脂肪酸 (very long-chain fatty acids, VLCFA)，使其堆积在大脑白质和肾上腺皮质中，侵害神经系统的保护层——髓鞘质 (Myelin)，妨碍神经传导作用。

【临床表现】

患者多以中枢神经发育迟滞退化最明显，临床表现多样化，主要表现为以下三型：

- (1) 儿童脑型：发生率约占所有类型的35%，发病年龄通常于4~8岁。最初通常表现为学习或行为异常，伴随阅读困难、方向感下降、视觉及听力障碍，有时会出现复视及癫痫。通常于发病后6个月到2年内迅速退化，逐渐丧失神经自主及运动能力。大多数患儿在出现神经症状同时还会伴随肾上腺功能的障碍。
- (2) 肾上腺脊髓神经病型 (AMN)：此型约占所有类型的40~45%，发生于20岁至中年的成年人，主要症状为渐进式腿部僵硬与无力，控制括约肌障碍，伴随性功能障碍，约10~20%的患者会因脑部退化而出现严重的认知和行为障碍，逐渐恶化直至完全失能及丧失生命。
- (3) 爱迪生 (Addison) 病型：此类型较为少见，症状也较为轻微，约在2岁到成年期间可发现肾上腺皮质功能不全，其症状为不明原因的呕吐及无力或昏迷。

【诊断】

诊断时以临床症状为主要参考依据。实验室检测可见血浆中 VLCFA 升高、肾上腺皮质激素及促肾上腺皮质激素异常。可同步进行外周神经传导速度 (NCV)、脑电图及脑部核磁共振扫描以确定诊断。

【治疗】

激素替代治疗对肾上腺素皮质功能不全有效，但不能改善神经系统症状。饮食治疗结合服用 Lorenzo 油，能使血浆中的 C26:0 水平降为正常，但临床效果却不理想。骨髓或脐血干细胞移植主要适应于影像学明显异常而神经症状轻微的脑型患儿，可以重建酶活性，改善临床症状，持久提高认知功能，减轻脑磁共振和波谱分析的异常程度。但骨髓移植本身有一定的病死率，且价格昂贵，供体困难，随着骨髓移植技术的提高和无症状 ALD 的早期检出，骨髓移植可望有很好的治疗前景。对症治疗也很重要，包括功能锻炼、调节肌张力和支持延髓功能，鼻饲喂养加强营养，止惊等。

12. 苯丙酮尿症 (phenylketonurics, PKU)

苯丙酮尿症是一种常见的遗传性氨基酸代谢病 (ICD-10-E)，本病分为经典型和四氢生物蝶呤 (BH4) 缺乏型两类。经典型 PKU 是由于 PAH 基因突变导致肝脏中苯丙氨酸羟化酶缺乏，使得苯丙氨酸不能转变成酪氨酸，以致苯丙氨酸及其酮酸在体内蓄积并从尿中大量排出。BH4 缺陷为合

成酶或还原酶缺陷，除导致苯丙氨酸代谢异常外，还累及其他酶代谢途径，症状较重。本病属常染色体隐性遗传。其发病率随种族而异，美国约为 1/14,000，日本 1/60,000，我国 1/11,400。

【临床表现】

出生时患儿正常，随着进奶以后，一般在 3~6 个月时，即可出现症状，1 岁时症状明显。

- (1) 经典型 PKU 的临床表现包括：① 神经系统症状：如兴奋不安、多动或嗜睡、萎靡、肌张力增高、腱反射亢进、惊厥、智能发育落后，80% 有脑电图异常；② 外貌改变，在生后数月毛发、皮肤和虹膜色泽变浅。皮肤干燥，常伴湿疹。③ 由于尿和汗液中排出苯乙酸，呈特殊的鼠尿臭味。
- (2) BH4 缺乏型患者不仅苯丙氨酸不能转变成酪氨酸，而且造成酪氨酸不能转变成多巴胺，色氨酸不能转变成 5-羟色胺，多巴胺、5-羟色胺均为重要的神经递质，其缺乏可加重神经系统的损害，故该型患者症状更重。

【诊断】

主要根据临床表现、实验室检查进行诊断。新生儿期筛查可检测外周血中苯丙氨酸浓度；较大婴儿和儿童筛查可用尿三氯化铁试验。血浆氨基酸分析和尿液有机酸分析可为本

病检测提供生化依据。应用高压液相层析 (PHLC) 测定尿液中新蝶呤和生物蝶呤的含量, 可鉴别该病的型别。血清酶学检测可用于检测BH4缺乏, 但由于PAH仅在肝脏表达, 不适用于临床诊断。DNA分析可用于诊断和产前诊断。

【治疗】

诊断一旦明确, 应尽早给予积极治疗, 主要是低苯丙氨酸饮食疗法, 如避免食用鱼、肉、蛋、奶、豆类食品, 可食用低蛋白的特殊奶粉。开始治疗的年龄愈小, 效果愈好。BH4缺乏型PKU, 除饮食控制外, 需给予BH4、5-羟色胺和L-DOPA药物。

【预防】

避免近亲结婚。开展新生儿筛查, 以早期发现、尽早治疗。对本病家族史的孕妇必须采用DNA分析对其胎儿进行产前诊断。目前, 我国PKU患儿中约90%基因突变已明确, 还有约10%的基因突变机制未明。基因突变检测可提供直接的产前诊断, 还可应用多态性连锁分析进行间接诊断。

13. 高血氨症——尿素循环代谢异常 (urea cycle disorders)

高血氨症是由于血氨代谢通路——尿素循环系统中的任何一种酶缺陷所致的遗传性疾病 (ICD-10-E)。氨基酸降解产生的大量氨分子不能通过尿素循环系统代谢, 而是迅速在脑细

胞中与谷氨酸形成谷氨酰胺并累积在脑细胞中, 使其渗透压增高, 导致脑细胞水肿。脑水肿不仅使供血不足, 还使神经元、轴突、树状突和突触的功能受损, 引致一系列脑代谢和神经化学异常, 产生了相应的临床征候——高血氨性脑病。

【临床表现】

患者出生时并无明显异常, 开始喂奶后便会有呕吐、喂奶困难、吸吮力变差, 接着呼吸变得急促、显得倦怠, 有时会哭闹不安、体温不稳、肌肉张力增强或减弱, 意识状况逐渐恶化而至昏迷, 常会出现惊厥。若不及时控制血氨, 会导致循环衰竭、呼吸窘迫、肾脏衰竭甚至死亡, 幸存者往往会有神经系统障碍。

【诊断】

除临床症状外, 患儿血氨明显增高, 血尿素氮常为正常或偏低。血气分析显示呼吸性碱中毒。血中谷氨酰胺、丙氨酸浓度升高, 根据所缺乏的酶不同可有其他血清氨基酸水平的改变。可采集肝、肠黏膜、培养的皮肤成纤维细胞或红细胞等标本进行尿素循环中各种酶的活力检测。

【治疗】

高血氨的治疗须靠食物与药物双管齐下。饮食上要严格限制摄取蛋白质类食物, 另外需服用降血氨药, 以避免血氨急剧上升。需按时口服肉毒硷。一旦患者血氨超过300单位时

(微毫克/分升)，则需注射排氨药物并进行肾透析，否则会导致脑部神经受损。

患者的预后与年龄以及诊断时的病况有关。需要长期与医师及营养师配合，持续门诊追踪，定期进行生化检查，并记录身高体重的发展，以掌握患者的情况。

14. 肝豆状核变性 (威尔森病, Wilson disease, WD)

肝豆状核变性为遗传代谢病 (ICD-10-E)，是由第13号染色体上的ATP7B 基因产生突变，导致人体内铜代谢时经由胆汁分泌的途径发生故障，使得过多的铜堆积在肝脏，并逐渐波及全身器官，对人体组织产生毒性与破坏。该病以常染色体隐性方式遗传。

【临床表现】

肝豆状核变性初始症状多变，或以溶血性贫血的血液系统症状、或以肝脏功能改变、或中枢神经系统中出现病变，容易导致误诊。

- (1) 肝脏方面：过量的铜堆积，影响肝脏的功能，因而造成肝炎、肝硬化，患者可能出现肝酶上升、黄疸、白蛋白降低、腹水、凝血机能异常、血氨增高等症状。过多的铜在肝脏堆积会导致肝脏组织发炎、坏死及纤维化，临床表现为慢性肝炎、肝硬化及急性肝衰竭。
- (2) 神经系统方面：过量的铜会侵害脑部引发神经精神症状，而出现颤抖、不自主运动、步伐不稳、肢体

张力异常、口齿不清、流口水、吞咽困难等症状；也有患者会出现类似巴金森氏症的行动迟缓或肢体僵硬。有些肝豆状核变性患者会先出现精神症状，如情绪不稳、忧郁症、躁狂症、精神错乱等，女性可能会有月经不规则，甚至停经、不孕或流产等现象。

- (3) 角膜色素环：角膜边缘可见宽约2~3mm左右的棕黄或绿褐色色素环，用裂隙灯检查可见细微的色素颗粒沉积，为本病重要体征，一般于7岁之后可见。
- (4) 肾脏损害：因肾小管尤其是近端肾小管上皮细胞受损，可出现蛋白尿、糖尿、氨基酸尿、尿酸尿及肾性佝偻病等。
- (5) 溶血：可与其它症状同时存在或单独发生，由于铜向血液内释放过多损伤红细胞而发生溶血。

【诊断】

除临床症状外，实验室检测可以辅助诊断。患者血清铜总量降低、尿铜排出量增高、青霉胺负荷试验阳性、铜蓝蛋白或铜氧化酶吸光度降低，颅脑CT检查在双侧豆状核区可见异常低密度影，尾状核头部、小脑齿状核部位及脑干内也可有密度减低区，大脑皮层和小脑可示萎缩性改变。可行基因突变分析确诊。

【治疗】

避免食用含铜量高的食物如甲壳鱼类、坚果类、巧克力、瘦肉、猪肝、羊肉等。禁用龟板、鳖甲、珍珠、牡蛎、

僵蚕、地龙等高铜药物。患者需终身服用青霉胺、三乙基四胺等药物以加速将铜从体内排除。可使用硫酸锌阻止小肠对铜的吸收。肝豆状核变性是少数可以治疗的罕见遗传疾病，越早治疗效果越好，一旦延误将会对身体器官造成损伤，病患也切忌任意减药或停药，应依指示终身服药。

15. 假肥大性肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD)

假肥大性肌营养不良，也称杜氏肌营养不良症，是最常见的一类进行性肌营养不良症，属遗传性肌肉系统疾病 (ICD-10-G)。由于位于X染色体短臂 (Xp21) 编码抗肌萎缩蛋白 (dystrophin) 的DMD基因的突变所引起，该基因的突变还可引起另外一种轻型的肌营养不良——BMD。为X-连锁隐性遗传，多为男孩发病，约 1/3 患者无家族史，由基因新突变造成，占出生男婴的20-30/100,000。



DMD的腓肠肌假性肥大 (选自<http://www.shengwu.com.cn/tk/kbct/gzbxdec/200506/3303.html>)

【临床表现】

患儿出生时无异常，婴儿期活动如抬头、坐姿等均正常，自1岁以后开始逐渐出现站立和行走困难，首先影响骨盆带肌肉，以后累及肩胛带肌肉。患儿动作笨拙，易跌倒，走路摇摇晃晃，登楼梯或由坐、卧位起

立困难。随着病变的进展，臀中肌无力导致行走时呈特殊的鸭步，患儿从仰卧位起立时需先翻转为俯卧，再以双手支持地面和下肢缓慢地站立，称为 Gower's 征。患儿双侧腓肠肌逐渐呈假性肥大，腱反射减弱或消失。部分患者表现为行为异常。病变呈进行性加重，常到10岁时已不能行走，大多数患儿最终卧床不起，并发痉挛、褥疮、肺炎而在20岁前死亡。

约 1/4 的患儿有智力低下，血中磷酸肌酸激酶总酶 (CPK) 及肌型同工酶 (CPK-MM) 浓度显著升高，肌电图显示肌源改变伴有较轻的失神经支配电位；肌肉活体组织检查可见肌纤维坏死与再生同时存在，并有结缔组织增生。

【诊断】

根据患者特有的症状和体征，结合血CPK酶学检查和肌电图检查结果，一般不难做出诊断。60%的患者是由于基因缺失、5%为基因重复所致，可以通过多重PCR技术检测，其余30%为点突变或微小缺失/重复，检查较为困难。对于家族性病例或确诊而突变未明确的病例，可用多个STR位点进行连锁分析，进行携带者的检测和产前诊断。

【治疗】

目前对于DMD尚无有效疗法。需鼓励患儿进行适当体力活动，物理疗法可帮助保持肌肉张力和柔韧度。国外正在进行将正常人类肌纤维母细胞植入患儿的临床试验。对高风险胎儿可进行产前诊断。

16. 脊髓性肌肉萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)

脊髓性肌萎缩症因脊髓前角细胞和脑干运动核退变致使神经根和肌肉萎缩，是发生在婴幼儿的一组较为常见的神经源性肌肉疾病（ICD-10-G）。SMA为常染色体隐性遗传，由5号染色体长臂（5q13.1）上的运动神经原存活基因（survival motor neuron, SMN1）突变所致，90%以上的SMA患者存在SMN1基因外显子7的纯合缺失，在这个区域还存在与SMN1同源性非常高的假基因SMN2。其发病率为4~10/100,000，人群携带者的频率估计约为1/40~1/60。

【临床表现】

SMA主要临床特征为躯干和肢体肌肉无力和肌张力降低，受累肌肉逐渐发生萎缩。肌无力呈对称性，下肢明显重于上肢，近端重于远端。咽部、颈部、躯干的肌肉同样受累，患儿表现为肢体绵软。心肌、平滑肌极少累及。随着病情进展，球麻痹越来越明显，舌肌萎缩和震颤也突出。腱反射减弱到消失。面部肌肉不受累，婴儿表情正常。浅感觉正常，无智能和括约肌障碍。

临床上SMA分5种类型：SMA 0，为先天型，有严重的关节挛缩、面瘫和呼吸衰竭；SMA I型，6个月前发病；SMA II型，6至12个月发病；SMA III型，12个月后儿童期发病；SMA IV型，成人型。SMA I型在出生后2~3个月出现症状，婴儿会突然丧失肢体运动能力，发病急，进展快。常见表现为双腿关节屈曲，两腿外展，膝关节屈曲如蛙腿状。重者哭

声小，吞咽困难，因肋间肌麻痹而呈腹式呼吸。一般在出生时就表现为严重的肌张力低的婴儿，极少生存超过一年。而6个月后出现肌无力的婴儿，进展较为缓慢，有些甚至可以有暂时性的好转。本病预后不佳，56%患者起病后一年内死亡，80%在4岁内死亡，多数死于肺部感染。发病年龄愈小，病情发展愈快者，其预后愈差。

【诊断】

根据患者典型的临床症状和肌电图神经源性损害，可以进行临床诊断。基因检测可以确诊。有SMA患者生育史的夫妇，再次生育时有25%的生育患儿的风险，应通过SMN1基因缺失检测进行产前诊断。

【治疗】

给予神经营养因子、神经保护剂，有规则的锻炼，可以提高患者运动神经的生存能力。有文献报道，酪氨酸钠、丙戊酸、丁酸苯酯、羟基脲和SAHA可以改善SMA的临床症状。前4种药物国外已进入I期临床试验，有望对SMA患者进行治疗。

17. Lowe综合征 (Lowe syndrome)

Lowe综合征是一种X连锁隐性遗传的先天性代谢性疾病（ICD-10-E），主要影响眼睛、脑部与肾脏，故又称为眼脑肾综合症（oculo-cerebro-renal syndrome）。由于位于X染色体（Xq25-q26.1）上的

OCRL1基因缺陷，使机体不能生成细胞内高尔基体内代谢所必需的酶（phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 5-phosphatase），导致高尔基体调节功能异常，出现眼、神经系统、肾脏等组织器官的病变。此病人群患病率为1/100,000~1/500,000。

【临床表现】

疾病的临床症状主要以眼睛、中枢神经系统及肾脏为主。

- (1) 眼睛：约半数患者出生时有先天性白内障，需进行外科手术予以清除。50%的男性患者在婴儿期即有青光眼，通常较为严重且会逐渐影响视力，需要进行手术来维持正常眼压；其他症状有视网膜发育不良、斜视、眼球震颤等。95%的女性携带者在青春期后眼晶体会呈现不规则、小点、平滑、混浊状。
- (2) 中枢神经系统：出生时肌张力低，颈部无力、吸吮及吞咽困难、惊厥。
- (3) 肾脏：肾小管功能异常约1岁时发生，包括钠、钾、氨基酸、有机酸、白蛋白及其他小分子蛋白质、钙、磷、L型肉毒碱会从尿液中流失。
- (4) 其他症状：身材矮小，易有佝偻症、骨折、脊椎侧弯、关节畸形、智力障碍、易发怒、顽固、异常的重复性动作、注意力不集中等症状。

【诊断】

诊断除根据临床表现外，可检测皮肤切片的OCRL1酶

缺陷或直接进行OCLR1基因分析。产前诊断方面，可于怀孕10~12周时进行绒毛膜取样，或在怀孕14~18周进行羊膜穿刺，以获取胎儿细胞进行酶检验或基因检测。

【治疗】

目前采取对症治疗。慢性肾功能衰竭的患者需维持水、电解质及酸碱平衡、预防与控制感染。患者需早期治疗，除药物、手术、物理治疗、功能锻炼外，还需在眼、肾脏、内分泌、神经及康复等专科定期追踪治疗。

18. 亨廷顿舞蹈症 (Huntington disease)

亨廷顿舞蹈症是一种遗传性神经变性疾病（ICD-10-G），以常染色体显性方式遗传。由于第4号染色体上编码Huntingtin的基因IT15的CAG三核苷酸重复序列数目过多，使其编码Huntingtin蛋白功能发生改变，导致脑部神经细胞持续退化。此病在西欧国家的患病率高于亚洲及非洲。

【临床表现】

患者的临床表现不尽相同，成年或典型患者会在30~40岁发病，致病基因通过父亲传递时，后代发病年龄提前、病程缩短。典型的临床表现有：

- (1) 情绪异常，表现为冷漠、易怒或忧郁。
- (2) 手指、腿部、脸或躯干出现不自主动作。
- (3) 智力下降，判断力、记忆、认知能力减退。

患者会有动作的不协调、平衡问题。一般说来，末期最常导致患者死亡的原因为跌倒、感染或其他并发症。

【诊断】

该病的诊断主要依据家族史、临床症状及神经检查，CT及核磁共振(MRI)检查显示脑部萎缩。基因检测IT15基因的CAG三核苷酸重复序列数目超过37次可以确定诊断。

【治疗】

目前药物可控制、减缓情绪或动作的问题，但无法治愈疾病。丁苯喹啉是美国食品药品监督管理局批准的用于治疗亨廷顿病患者舞蹈症状的首个药物。

亨廷顿舞蹈症患者的护理非常重要。重复患者说的话可以帮助患者知道是否被了解。应让患者在安全的环境中多走路、持续运动。患者的食物需要切碎过滤，避免进食时因动作不协调而噎到。有家族病史者，应接受遗传咨询服务。因此病为晚发性病，故确诊的基因检测需年满18岁且经过心理及遗传咨询后方可进行。

19. 线粒体病 (mitochondrial defect)

线粒体是身体内细胞产生能量(ATP)的地方，可将其比喻为“细胞的热电厂”，当它出了故障就无法释出足够的能量。线粒体DNA是杂质性的，因一个细胞就含有上千个线粒体，每个线粒体又有2~10个线粒体DNA，每个DNA分子都有可能发生缺陷。此病由母亲遗传给下一代，因在卵子内存

有数以万计个线粒体，精卵结合时精子的线粒体则是被留在卵子外，受精卵的线粒体DNA全部来自母亲。

【临床表现】

线粒体DNA的突变量通常要达到一定的阈值才会表现症状，发生突变的线粒体DNA大约高于70%才会造成线粒体疾病，如：肌阵挛癫痫-破碎红色肌纤维综合症(MERRF)、Kearns-Sayre综合症(KSS)、Leigh综合症、Leber遗传性视神经病、原发性肉碱缺乏综合症、药物敏感性耳聋等。线粒体缺陷疾病各器官视不同综合征的表现而有不同程度的病变，兹说明如表3。

表3. 线粒体缺陷疾病的常见临床表现

脑部	头痛、抽搐、意识障碍、皮质性视盲、半身瘫痪、智力不足、精神运动发育迟缓、脑干功能异常等
肌肉	各种不同程度的肌肉病变
心脏	心肌肥大、心房室传导异常
眼睛	眼睑下垂、外眼球肌麻痹、视神经萎缩、视网膜病变
耳朵	药物敏感性耳聋
肾脏	肾小管功能异常
肝脏	肝功能异常
肠胃	呕吐、腹泻、假性肠阻塞
胰脏	糖尿病
骨髓	功能异常
其他	身材矮小、周围神经病变、皮下脂肪瘤等

【诊断】

诊断主要靠临床症状，可结合辅助检查如测定血中乳酸值、眼底检查、脑部核磁共振、肌肉功能等。需做线粒体酶定量分析与基因突变检测确诊。

【治疗】

此病目前仍无根治方法，但是医学界对线粒体病的认识已日渐增多，且可针对个别情况观察和改善状况。

线粒体病携带者在出生后可不立即发病，有的人虽然携带致病基因，但在20~30岁前可无临床表现。对于有氨基甙类药物致聋的家族，应该进行线粒体突变筛查，阳性者非不得已应避免使用该类药物。



威廉斯综合征的面部特征（选自
<http://medgen.genetics.utah.edu/photographs/pages/williams.htm>）

20. 威廉姆斯综合征 (Williams syndrome)

威廉姆斯综合征是第7号染色体长臂近端（7q11.23）区域的缺失导致的发育异常（ICD-10-Q），此缺失的基因片段含20多个基因，这些基因异常导致了一系列的病理改变。虽属于常染色体显性遗传疾病，但大部分为散发病例，极少有家族史，其疾病发生率约为1/20,000。

【临床表现】

威廉姆斯综合征的主要临床表现包括：

- (1) 面部特征：鼻子上翘、人中长、阔嘴厚唇、小下巴、眼睑浮肿。
- (2) 血管狭窄：因弹力蛋白（Elastin）基因缺损使得血管狭窄，主动脉和肺动脉均可发生，程度可轻可重。
- (3) 高血钙：婴儿期血钙较高，幼儿期后可自行恢复正常。
- (4) 牙齿：牙齿小，牙缝大，常有咬合障碍。
- (5) 肌肉骨骼：幼时肌张力较低，关节较松弛，随着年龄的增长，关节可能硬化。
- (6) 听觉敏锐：对声音敏感，甚至对某些音频会感到刺耳，长大后会改善。
- (7) 智力发育：会有轻度智力不足，但个性外向且容易亲近，喜欢与成年人互动，喜欢用成人的口吻不停地说，但对于言语的理解力较差。
- (8) 其他行为特征：多动及注意力不集中可造成学习障碍。社交能力及记忆力强，而精细动作、空间概念及数理逻辑较弱。

【诊断】

除临床表现外，需使用定量PCR方法或STR连锁分析方法检测基因微小缺失，其准确度高达98%，一般的染色体检查无法检出此异常。

【治疗】

对症治疗为主。应避免服用钙片及维生素D，以预防高血钙。门诊定期随访心脏问题并适时接受心导管检查及治疗。若能依照其发育情况给与康复治疗、接受早期教育或特殊教育，大部分患者可学习自我照顾的能力，甚至从事简单的工作。

21. 普瑞德-威利综合征 (Prader-Willi syndrome)

普瑞德-威利综合征（俗称“小胖威利”）是一种因为第15号染色体长臂（15q11-13）缺陷所导致的疾病，其致病成因可分为：①患儿源自父亲的第15号染色体具有小片段缺失（父源缺失）；②患儿第15号染色体源自母亲（母源同源二倍体）；③患儿源自父亲的第15号染色体上的基因印记中心（imprinting center）发生突变。

【临床表现】

新生儿期出现肌肉松弛、喂养困难、生长缓慢、体重不易增加等情况，但到2-4岁时突然出现食欲大增且无法控制，对食物存在不可抗拒的强迫行为（“贪婪”的食欲），因此导致体重持续增加及严重的肥胖，并发许多身体及心理的并发症。其主要症状如下：

- (1) 新生儿期肌肉松弛，肌张力低下，喂养困难，体重增长不满意；
- (2) 2-4岁时出现食欲大增，肥胖；
- (3) 特征性面容（婴儿期长颅、窄脸、杏仁眼、小嘴、薄

上唇、嘴角向下）；

- (4) 性腺发育不全,第二性征不明显；
- (5) 发育迟缓及轻度智力障碍；
- (6) 呼吸障碍，或睡眠时呼吸暂停；
- (7) 缺乏色素,肤色或毛发颜色较浅；
- (8) 近视或斜视；
- (9) 脊柱侧弯,骨质疏松；
- (10) 情绪或行为问题（例如：无法控制的饮食过度、强迫行为、注意力不集中等）。

【诊断】

根据临床表现可进行初步诊断，由甲基化聚合酶链反应（MS-PCR）、高分辨染色体分析以及荧光原位杂交（FISH）等分子生物学技术进行准确的基因诊断。

【治疗】

由于普瑞德-威利综合征患者存在多方面问题，应该针对不同个体，制定出一系列的治疗方案。首先饮食控制非常重要，在婴儿时期(1岁以内)可用鼻胃管喂食来提供足够营养，幼儿期后(3岁以后)需开始限制热量摄入与控制体重，并预防因肥胖所造成的糖尿病、高血脂、高血压及脊柱侧弯等症状。

由于普瑞德-威利综合征患者存在下丘脑性生长激素（GH）缺乏，因而GH治疗对改善患者的生长发育、身体组成、脂肪利用等多发面有显著效果。

此外，及时进行早期心理辅导及康复工作也相当重要，可以帮助患儿训练肌肉张力，学习坐、爬及走路等基础动作。部分患者可能出现特殊的行为、学习与情绪问题，应请教心理科的专业人员进行追踪辅导。

22. 成骨不全症 (osteogenesis imperfecta, OI)

成骨不全症，又称脆骨病、玻璃娃娃、瓷娃娃，是一种因先天遗传性缺陷 (ICD-10-Q)，由于患者I型胶原蛋白纤维病变，造成骨骼强度耐受力差而容易骨折的疾病。约90%的OI是由于I型胶原 α 1链 (COL1A1) 和 α 2链 (COL1A2) 基因突变所致。多呈常染色体显性遗传，少数为隐性遗传。

【临床表现】

患儿出生时多有蓝色或蓝灰色巩膜，身材无明显矮小，但多次骨折可使肢体变短而呈不同程度的矮小畸形。可有牙齿异常、关节松弛、多汗和体温异常、皮下出血、瘢痕体质、音调高扬、以及便秘和呼吸困难等，但智力正常。40岁后可发生眩晕、耳鸣甚至耳聋。可有中枢神经受累和早发关节退变症状。骨质疏松和骨质软化等因素可致长骨弯曲、扁平椎和脊柱后突、三叶形骨盆、扁颅底；约1/3病人有脊柱侧弯、胸廓畸形、头大、两侧颞骨外突和三角脸等。根据遗传基因或骨骼脆度及骨骼系统外的表现，传统上分为四型 (I-IV型, Sillence 分型)。近年的研究又增加了三种分型 (V-VII型)，此前这些病例被归为IV型。

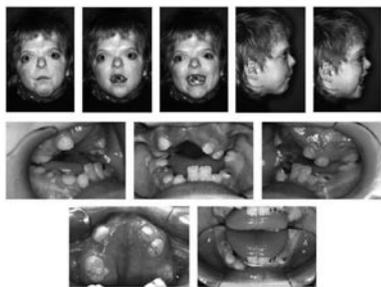
【诊断】

该病的临床诊断依据包括：①骨质疏松且骨脆性增加；②蓝色巩膜；③牙本质发育不全；④早熟性耳硬化。具备以上四项中的二项，特别是前二项，临床诊断即可成立，但因诊断有赖于COL1A1和COL1A2基因的分析。

【治疗】

成骨不全症的治疗，首先要加强保护避免骨折、同时根据个人疾病严重程度的不同进行适当的功能锻炼。骨折一般经保守治疗可愈合，骨折愈合后要早期开始康复锻炼。不能因为惧怕骨折而采取过度保护措施，如长期卧床、不让孩子负重，因为废用性骨质疏松增加了再次骨折的风险，从而进入“骨折-固定-再骨折”的恶性循环。反复骨折或肢体已经出现明显弯曲畸形者需要手术放置髓内钉来矫正畸形、避免再次骨折，禁忌采用钢板固定或外固定支架固定，由于应力遮挡效应，在钢板的两端和外固定支架骨钉界面处很容易骨折。此外可利用药物治疗提高骨密度、降低骨折和脊椎变形的机会，目前常用的药物主要为双膦酸盐类化合物。

患者除了生理上的病变外，长期受限于骨骼畸形及行动不便，影响患者的学习与社会参与意愿，社会应帮助患者克服这些心理障碍。由我国成骨不全症患者自行发起组织的“瓷娃娃关怀协会”在鼓励患者自爱、自强、呼吁社会对成骨不全症患者关爱方面起到了重要作用。



一位爱伯特氏综合征患者的颅面部畸形
(选自<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Apert1.jpg>)

23. 爱伯特综合征 (Apert syndrome)

爱伯特综合征是颅面部及手足发育异常的先天性疾病 (ICD-10-Q)，由于位于第10号染色体上 (10q25-q26) 的成纤维细胞生长因子受体2 (FGFR2) 基因发生突变所致。呈常染色体显性遗传，但多数患者无家族史，而为新发突变所致，但致病基因可以遗传。其患病率约1/200,000。

【临床表现】

此综合征的特征为并指（趾），其拇指（趾）较宽大，手指的指节间关节也紧连，但掌-指关节则正常；宽头、凸眼；鼻子较短小且额鼻交界处较凹陷；脸部的凹陷使咽喉空间减少，鼻呼吸道因而阻塞，导致患者常用口来呼吸，如此又加大口部附近的畸形。

由于患者的大脑胼胝体与皮质边缘叶部位畸形，所以会伴随不同程度的智力障碍，但仍有患者智力正常。

【诊断】

根据典型的症状、体征可以进行临床诊断。

【治疗】

可在患儿出生后三个月到两岁间进行愈合颅缝的切开、眼眶上缘及额骨的前移。但若突眼严重，则可考虑做颅颜整片前移。因颅缝早期闭合限制头骨生长，促使脑压提高，早期进行颅腔扩大术对减低脑部压力会有帮助。

24. 遗传性表皮松解性水疱症 (hereditary epidermolysis bullosa)

遗传性表皮松解性水疱症 (ICD-10-Q)，又称先天性水疱症，或称做先天性大疱表皮松解症、先天性表皮松解性水疱症，俗称“泡泡龙”。主要由于负责皮肤表皮与真皮间附着的蛋白基因缺陷所致，包括角蛋白 (keratin 5 或 14)、层粘连蛋白 (laminin-5) 及第7型胶原蛋白。可为常染色体显性或隐性遗传。美国的患病率为1/50,000。

【临床表现】

根据组织病理学观察到的水泡破裂的位置（表皮内、表皮真皮接合处、真皮上层），此病可大致分为三大类：单纯型、接合型及营养不良型。每一大类又可以细分成二十几种亚型。其中有些类型症状轻微，仅在一些摩擦部位



单纯型表皮松解性水疱症皮肤表现 (选自<http://ibmi.mf.uni-lj.si/acta-apa/acta-apa-01-1/5-clanek.html>)

偶尔起水疱，有些类型症状极严重，在婴儿期即因伤口感染或营养不良致死。

营养不良型为此疾病中最严重的型别，主症状包括：

- (1) 全身各部位皮肤都有可能起水疱、血疱，较严重者，口腔、食道、肠胃等黏膜部位也有水疱发生。
- (2) 手指和脚趾粘连成块，指甲脱落。
- (3) 久病患者有贫血、营养不良、肢体萎缩、关节挛缩，甚至发生皮肤癌，必须截肢。

【诊断】

根据家族史、临床表现可进行初步诊断，确诊需进行皮肤切片电子显微镜检查或免疫荧光检查。怀孕早期利用绒毛膜检查或羊膜穿刺取部分胎儿组织做检查，可以达到产前诊断及遗传咨询目的。凡亲属患有先天性水疱症患者，在婚前都需接受遗传咨询。

【治疗】

目前尚无法治愈此病，仅能以减少新水疱的产生和避免破皮伤口感染为治疗原则。因患者全身皮肤都可能起水疱、血疱，因此，除皮肤科外，还须多科会诊。耳鼻喉科治疗喉中水疱导致呼吸阻塞、食道狭窄；牙科治疗龋齿；眼科治疗角膜溃疡；康复科协助避免肢体变形、制作辅具；营养科、整形外科与心理医师专业的咨询辅导。

25. 歌舞伎综合征 (Kabuki syndrome)

歌舞伎综合征为一种先天性多重异常合并智力发育迟缓的疾病 (ICD-10-Q)，致病原因不明，有报道指出可能是内分泌造成的疾病，也有报道该病可能与第8号 (8p22-23.1)、第1、4、6、12、13、15、17、X及Y染色体的异常有关，但上述发现仍待进一步确认。多为偶发病例，但有少数是常染色体显性遗传。

【临床表现】

歌舞伎症候群的临床症状包括：

- (1) 脸部特征：极似日本传统歌舞剧之脸谱：眉毛长而宽、眉型较弯成弧形、明显的长睫毛、下外侧眼睑外翻、斜视或眼颤、较长的眼裂及低扁的鼻尖、招风耳，可合并唇腭裂、牙齿排列不齐。
- (2) 生长迟缓：发育迟滞，但患者会有性早熟现象。
- (3) 智力发育迟缓：轻度至中度智力障碍。
- (4) 神经系统：肌张力低下、喂食困难、癫痫、小头症。
- (5) 骨骼系统：小指短而内弯、关节松弛、胎儿指垫、肋骨、脊椎或髋关节异常，如脊



歌舞伎综合征患者的典型外貌 (选自 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kabuki_syndrome.jpg)

柱侧弯等。

- (6) 心血管系统：约50%患者有先天性心脏病，较常见的有：房（室）间隔缺损、动脉导管开放、法洛氏四联症、主动脉狭窄及大血管转位等，故需针对患儿心脏进行进一步的检查。
- (7) 其他：少数病例有溶血性贫血、泌尿系统异常、听力缺损及易感染中耳炎。

【诊断】

根据疾病的5个主要的特征进行诊断：特殊的脸部特征、生长迟缓、智力障碍、骨骼发展异常及手掌发育异常。

【治疗】

目前采取对症治疗。建议患者应进行体能与智力评估，并尽早辅导。由于疾病涉及多重问题，所以应持续进行耳鼻喉、心脏、骨、泌尿各科的随访治疗。

26. 结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex)

结节性硬化症（简称TSC）是一种遗传疾病（ICD-10-Q），目前已知病因有TSC1（第I型，编码hamartin蛋白）和TSC2（第II型，编码tuberin两种类型的基因突变，造成患者神经细胞和髓鞘形成不良，产生结节硬化。常染色体显性遗传，但多数为散发病例。

【临床表现】

由于人体神经组织遍布全身，导致病人在不同的器官出现瘤块。临床上表现出非常多样化的症状，大多在10岁前发生癫痫和智能减退，个别可全无症状而仅在病理检查时证实。

通常首发局限性或全身性的运动性癫痫发作而无脑局灶损害体征，有的以婴儿痉挛起病。智力进行性衰退，严重程度不一。最早出现的皮损为躯干和肢体的脱色斑，稍迟才出现特征性的面痣，对称性地分布于双颧和鼻部，呈黄色或橘



结节性硬化的典型表现（选自<http://www.uwo.ca/cns/resident/piclib.html>）

红色，大小约1~10mm不等，在发育期最明显。尚可有表面粗糙的鲨革皮损，牛奶咖啡色斑和指（趾）甲下神经纤维瘤，提示本病与神经纤维瘤病在遗传学上相关。眼底检查可见视网膜晶体瘤。伴颅内肿瘤时可出现脑局灶症状与颅内压增高。

患者可有肾脏血管平滑肌脂肪瘤、肺脏多发性囊肿、心脏横纹肌瘤、视网膜星型错构瘤，并表现相应的临床症状。

【诊断】

癫痫、智力减退和特殊面痣为具有诊断意义的三个症状。可依据面痣与其他能引起婴幼儿癫痫和智能障碍的疾病相鉴

别。头颅拍片可见分布在脑室周围的钙化斑或CT显示脑室壁室管膜下小结节均可确诊。

【治疗】

应积极控制癫痫发作。对伴发的颅内肿瘤治疗同脑瘤。

27. 遗传性长QT综合征 (hereditary long QT syndrome, LQTS)

遗传性长QT综合征为一种常染色体遗传性心脏病。是由于编码离子通道的基因突变造成，包括编码钠离子通道的基因SCN5A和编码钾离子通道亚单位的基因KCNQ1、KCNH2、KCNE1、KCNE2和KCNJ2。多数有家族史。

【临床表现】

儿童或少年时期发病。表现为阵发性心悸、晕厥、抽搐甚至猝死。大多数病人在运动（如跑步、游泳等）情绪激动（如恐惧、生气和惊吓）时发作。有些则在睡眠时发作。常被误诊为癫痫。有的伴有耳聋。心电图表现为QTc间期延长，T波异常，室性心律失常，特别是尖端扭转性室性心动过速。

【诊断】

一般根据临床症状和心电图改变即可诊断。

【治疗】

减少体力活动，避免竞技运动，避免应用延长心脏复极的药物。可应用 β -受体阻滞剂行左侧心脏交感神经去除术等治疗。必要时进行心脏起搏或安装植入式心脏复律除颤器(ICD)。

28. 致心律失常性右室发育不良/心肌病(ARVD/C)

致心律失常性右室发育不良/心肌病，以常染色体显性方式遗传（外显率较低），是少年猝死的主要遗传性疾病。

【临床表现】

可因心室颤动导致心悸、晕厥和猝死，晚期可发展为心力衰竭，表现为心慌、气短和浮肿。心电图显示V1-V2 T波倒置、V1-V2 QRS时限 $>$ V5-V6和Epsilon波，晚电位阳性，发作时心电图可表现为左束支阻滞型室速或室颤。超声心动图和磁共振显像术可以发现右室扩大、运动异常、室壁变薄等。家族中有相同的病人或年轻猝死病例。

【诊断】

根据临床表现、心电图改变和形态学异常可做出临床诊断。病理改变为心肌由脂肪和纤维组织取代，好发于右心室游离壁。

【治疗】

ARVD/C治疗重点是抗心律失常，预防猝死。避免剧烈

活动,尤其是竞技性活动,以免诱发猝死。

29. 家族性支气管扩张 (Kartagener syndrome)

家族性支气管扩张又称Kartagener 综合征,属于常染色体隐性遗传病,患病率约为1/40,000。由于呼吸道上皮细胞纤毛结构异常所致。

【临床表现】

- (1) 反复呼吸道感染和肺炎:主要表现为自幼反复咳嗽,咳痰。
- (2) 支气管扩张:反复呼吸道感染形成支气管扩张,出现杵状指(趾)。
- (3) 鼻窦炎和中耳炎:表现为流脓涕和耳部流脓。
- (4) 脏器转位:右位心或肝脾、胃转位等。本病还常合并其他先天畸形,如先天性心脏病、脑积水、腭裂、尿道下裂等。

【诊断】

根据典型表现,即可诊断。也可行鼻腔或支气管黏膜活检,取黏膜上皮细胞行电镜检查,观察纤毛数目和结构。

【治疗】

该病无特效治疗,主要是应用抗生素控制肺部、鼻窦炎和中耳炎症,防止疾病进一步发展。脏器转位无须治疗。

30. 囊性肺纤维化 (cystic pulmonary fibrosis, CF)

囊性肺纤维化是一种常染色体隐性遗传性疾病,在白种人中最常见,中国人发病率很低。该病为一种外分泌腺病变,常累及胃肠道和呼吸道。

【临床表现】

- (1) 反复肺部感染:表现为反复咳嗽、痰多,痰液粘稠。反复感染形成支气管扩张,出现紫绀和杵状指趾。
- (2) 胰外分泌腺功能不足:表现为腹泻,有大量脂肪便。一些婴儿出生时即出现胰腺功能不足的表现,由于胎粪粘稠,导致胎粪性肠梗阻。

【诊断】

汗液测定氯化钠,如果浓度超出一定范围,即可诊断。目前可行CF基因测定,如果发现异常的CF基因,也可诊断。

【治疗】

应用抗生素控制肺部炎症,防止疾病进一步发展。其他治疗包括补充胰酶、高多种维生素,尤其是维生素C、E。因呼吸道有粘稠分泌物,可行体位引流及雾化吸入以及排痰药物。基因治疗正在探讨中。

31. 其他罕见性遗传病简介

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
血液及免疫系统 (ICD-10-D)	狄乔治症 (DiGeorge disease)	第22号染色体长臂微小缺失；常染色体显性遗传，但也可无家族史	先天性心脏病、低血钙、胸腺发育不良、易感染、特征性面部(低位耳、小耳朵、细小眼睛、球状鼻、腭裂、倒U字型上颌)	手术治疗心脏病，补钙及维生素D，免疫球蛋白、胸腺素或骨髓移植治疗免疫缺陷
	血友病 (hemophilia)	先天性凝血因子缺乏，包括血友病甲(因子Ⅷ缺乏)及血友病丙(因子Ⅹ缺乏)。前两者为X连锁隐性遗传，后者为常染色体不完全隐性遗传	反复发生的关节出血。血肿压迫组织或器官可出现相应症状。可有皮肤、黏膜及肌肉出血，多发生在外伤后，也可自发。内脏出血可有呕血、便血、尿血及咯血，严重者可有颅内出血	避免创伤或较重的体力活动。尽量避免肌肉注射和手术。局部止血治疗。可通过输入新鲜血浆、凝血因子浓缩制剂、重组人凝血因子等补充体内缺乏的凝血因子
内分泌及代谢系统 (ICD-10-E)	半乳糖血症 (galactosemia)	半乳糖-1-磷酸尿苷酸转移酶缺乏；常染色体隐性遗传	吐奶及腹泻、昏睡、肝脾肿大、黄疸、脱水、体重不增、严重者可死亡	低乳糖饮食，对症治疗

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
内分泌及代谢系统 (ICD-10-E) (续)	婴儿持续性高胰岛素性低血糖 (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, PHHI)	第11号染色体SUR1基因及Kir6.2基因组合的基因突变；多数为偶发，少数有家族史，呈常染色体隐性或显性遗传	饥饿、精神不佳、大汗、停止呼吸、癫痫等低血糖症状，饥饿时加重、饱后缓解；血胰岛素偏高，低血糖时酮体不增高	预防和治理低血糖
	亮氨酸代谢异常 (disorder of leucine metabolism)	亮氨酸代谢酶缺乏；常染色体隐性遗传	低血糖、持续呕吐、无力、手脚冰凉、昏睡、惊厥	低蛋白饮食、肉毒碱治疗
	枫糖尿症 (maple syrup urine disease)	支链α-酮酸脱氢酶缺乏，常染色体隐性遗传	进奶后呕吐、食欲减低、嗜睡、呼吸急促、黄疸、抽搐，焦糖体味或尿味，严重者意识不清、昏迷甚至死亡	维持生命体征及生化平衡，特殊奶粉喂养，并保持患儿营养
	芳香族L-氨基酸脱羧酶缺乏症 (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency)	芳香族L-氨基酸脱羧酶缺乏；常染色体隐性遗传	运动障碍、发育迟缓、动眼危象、吞咽及喂食困难、唾液过度分泌	对症治疗

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
内分泌及代谢系统 (ICD-10-E) (续)	瓜氨酸血症 (citrullinemia)	第9号染色体长臂基因突变；常染色体隐性遗传	高血氨症、半乳糖血症、脂肪肝表现。食欲差、呕吐、昏睡、呼吸急促，严重者生长迟缓、贫血或出血、肝肿大或肝衰竭，可有神经精神症状，严重者死亡	低蛋白饮食、特殊奶粉喂养、治疗高血氨
	鸟氨酸甲酰基转移酶缺乏症 (ornithine transcarbamylase deficiency)	鸟氨酸甲酰基转移酶缺乏；X连锁隐性遗传	高血氨表现：厌食、易怒、呼吸急促、昏睡、呕吐、定向障碍、昏迷	低蛋白饮食，治疗高血氨
	原发性肉碱缺乏症合并N-乙酰谷氨酸合成酶活性低下 (primary carnitine deficiency complicated with low N-acetylglutamate synthetase activity)	钠离子依赖性肉碱转运蛋白缺乏；常染色体隐性遗传	饥饿后低酮体性低血糖昏迷、脂肪肝、肝脏酶升高、高血氨、心肌病变	避免饥饿，发作时葡萄糖静输、口服肉碱，治疗高血氨，同时需低蛋白饮食

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
内分泌及代谢系统 (ICD-10-E) (续)	丙酸血症 (propionic acidemia)	丙硫基辅酶A羧化酶缺乏；常染色体隐性遗传	喂食困难、呕吐、嗜睡、肌肉张力低下、脱水、癫痫、酸中毒及高血氨，严重者智力障碍、昏迷、死亡	低蛋白饮食，对症治疗
	戊二酸血症I型 (glutaric aciduria I)	戊二酰辅酶A脱氢酶缺乏，常染色体隐性遗传	运动困难、渐进式的手足舞蹈症、肌肉低张到僵硬、麻痹、角弓反张，可急性发作癫痫或昏迷昏迷	低赖氨酸及色氨酸饮食，补充核黄素及肉碱
	异戊酸血症 (isovaleric acidemia)	异戊酰辅酶A脱氢酶缺乏；常染色体隐性遗传	生后几天~几周出现疲倦、食欲差、恶心、呕吐、脱水、嗜睡、体温低、甚至惊厥，尿液臭味	控制氨基酸摄取，使用特殊配方奶粉，甘氨酸及肉碱降低异戊酸含量，必要时透析
	甲基丙二酸血症 (methylmalonic Acidemia)	甲基丙二酰辅酶A变位酶缺乏；常染色体隐性遗传	维生素B12有效型患者发病晚，出现体重不增、呕吐、轻微智力障碍；维生素B12无效型者症状重、发病早，表现为呕吐、脱水、厌食、呼吸急促，甚至昏迷、死亡	维生素B12有效型需长期维生素B12治疗；维生素B12无效型需低蛋白、高热量饮食，预防和治療酸中毒

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
内分泌及代谢系统 (ICD-10-E) (续)	唾液酸贮积症 (sialidosis)	α -唾液酸酶缺乏；常染色体隐性遗传	步态异常、肌阵挛、视力下降、眼底樱桃红斑点，严重者似黏多糖贮积症表现，可伴骨骼畸形	对症治疗
	中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (medium-chain acyl-coenzyme dehydrogenase A deficiency)(MCAD)	中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏；常染色体隐性遗传	饥饿后呕吐、腹泻、精神萎靡、呼吸困难、酸中毒、低血糖、严重者甚至呼吸、心跳停止或癫痫。血浆中酰基肉碱升高	避免饥饿，低脂肪饮食，预防和治疗低血糖
	遗传性粪卟啉病 (hereditary coproporphyrria)	为一组粪卟啉原氧化酶缺陷疾病，以常染色体显性遗传为主	青春晚期发病，皮肤光敏症状；暴露部位的大小疱疹，愈合后有瘢痕伴色素沉着或减退及多毛；神经内脏症状：腹痛、呕吐、黄疸，可有精神症状。急性发作常由药物诱发	对症治疗
	Menkes综合征 (Menkes syndrome)	X染色体长臂上铜离子转运ATP酶基因变异；X连锁隐性遗传病,可无家族史	生后2~3个月出现发育迟缓、肌张力低、癫痫、皮肤白而松弛，血中铜离子及铜蓝蛋白浓度低	对症治疗，组胺酸铜治疗可缓解症状

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
内分泌及代谢系统 (ICD-10-E) (续)	X连锁遗传性低磷酸盐佝偻症 (X-linked hypophosphatemic rickets)	X染色体短臂(Xp22.1)上的PHEX基因异常；常染色体隐性遗传	下肢弯曲、髌关节内弯、O型或X型腿、胸廓佝偻病串珠、易发背痛及自发性骨折、牙齿发育不良、轻至中度的发育不良、生长迟缓、血磷降低	维生素D+高剂量无机磷酸盐
	莱伦氏综合征 (Laron syndrome)	生长激素受体缺乏，或合并类胰岛素生长因子-1缺乏；常染色体隐性遗传	严重生长迟缓但比例正常，骨龄延迟、马鞍鼻、声音调高亢、男性生殖器较小、骨质疏松、肌肉发育不良、运动能力发展迟缓、肥胖、胆固醇增高	基因重组的类胰岛素生长因子-1治疗
神经系统 (ICD-10-G)	瑞特综合征 (Rett syndrome)	X染色体(Xq28)上的MECP2基因缺陷；呈性染色体显性遗传，但多数无家族史	早期发育正常，在6~18个月左右出现发育迟缓，有重复性手部运动、惊厥、脊柱侧弯或前弯、胃食道逆流、便秘、皮肤发紫、体温不稳、过度呼吸、呼吸暂停、步态不稳。稳定期患者可恢复部分功能	对症治疗

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
神经系统 (ICD-10-G) (续)	三好氏远端肌肉病变 (Miyoshi myopathy)	Dysferlin蛋白缺乏；常染色体隐性遗传	四肢肌无力，常自下肢肌肉开始，脏器及智力无影响	对症治疗，控制体重
	进行性神经性腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease)，有时称“遗传性运动感觉性神经病”(hereditary and motor sensory neuropathy)	遗传性外周神经病变的总称，有30多种致病基因，各种型与亚型的遗传方式不同	一般不威胁生命，表现为高足弓或扁平足、缓慢丧失手足功能、末端肌肉无力、影响行走，可影响触觉及温度觉	对症治疗及物理疗法，避免使用对周围神经有影响的药物
	肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)	进行性运动神经退化症；10%呈常染色体显性遗传	40岁后发病，起病缓慢，进行性发展。四肢萎缩无力开始，逐渐波及全身肌肉，最后呼吸衰竭；有的先出现吞咽、说话困难，四肢症状随后出现，病情恶化较快	对症治疗

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
神经系统 (ICD-10-G) (续)	面肩胛肌营养不良 (facioscapulohumeral muscular dystrophy)	第4号染色体长臂上的D4Z4串联重复序列改变；常染色体显性遗传或新的突变	面部肌肉无力、表情减少、语言不清，上臂及肩部肌肉无力、肩胛骨凸起，上臂较细、前臂相对较粗	对症治疗
	强直性肌营养不良 (myotonic dystrophy)	DMPK基因3'非翻译区CTG重复序列异常；常染色体显性遗传	肌强直、肌无力、肌萎缩，面部前突、脸部削长、眼皮下垂、太阳穴处内凹，可有心律失常、睡眠呼吸暂停、胃肠蠕动减慢症状、白内障	对症治疗
	肌小管病变 (myotubular myopathy)	X连锁隐性遗传、常染色体显性或隐性遗传	呼吸衰竭、肌肉发育迟缓、吞咽困难，智力不受影响，但可并发脑水肿、贫血、肝功能异常、脊柱畸形	对症治疗
	脊髓性小脑萎缩症—脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia)	可分为22型，由不同的遗传缺陷所致；可为常染色体显性、隐性遗传或连锁遗传	运动及平衡失调表现，如身体抖动、动作变慢、精度差、步态不稳、容易跌倒、眼球转动异常、讲话含糊不清、吞咽困难等	对症治疗，控制病情进展

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
神经系统 (ICD-10-G) (续)	遗传性痉挛性截瘫 (hereditary spastic paraplegia)	由不同基因变异造成神经及其支配肌肉退化的疾病总称；可为常染色体显性或隐性遗传、或X连锁隐性遗传	下肢无力或肌张力增强、尿失禁，可有痉挛、智力障碍、其他外周神经元病或不同系统疾病（如：糖尿病、视网膜病变、发育迟缓、癫痫）	对症治疗
	线粒体脑病-乳酸酸中毒-卒中样发作综合征 (MELAS)	属线粒体病，为母系遗传。多数患者的基因检测可以发现线粒体DNA (mtDNA)A3243G点突变	反复发作的偏头痛或偏侧颞面痛和（或）偏盲、偏瘫，反复性呕吐可伴或不伴偏头痛，部分或全身性惊厥。伴随症状可有身材矮小、智能低下、肌力减退、感音性耳聋和癫痫发作。血、脑脊液中乳酸明显增高	对症治疗
	肌阵挛癫痫-破碎红色肌纤维综合征(MERRF)	属线粒体病，为母系遗传。多数患者在线粒体DNA (mtDNA) 8344位点存在点突变	常以肌阵挛、癫痫为首发症状，继之可出现共济失调、失忆、视神经萎缩、心脏病等多系统异常。伴随症状还可有身材矮小、精神运动发育迟缓、神经性耳聋、眼肌麻痹等。超过90%的患者肌肉活检可见破碎红纤维	对症治疗

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
神经系统 (ICD-10-G) (续)	Kearns-Sayre综合征(KSS, 分类属ICD-10-H)	属线粒体病，为母系遗传。遗传基础为mtDNA的缺失突变。	20岁以前发病，多为散发，除眼外肌瘫痪外伴视网膜色素变性和（或）心脏传导阻滞，还可出现身材矮小、神经性耳聋和小脑性共济失调	对症治疗
循环系统 (ICD-10-I)	原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension)	发病机理不清，可能与肺内皮细胞功能失调有关；可呈家族性，常染色体显性遗传	各年龄均可发病，年轻女性多见。早期可有疲倦、气喘、运动后呼吸困难，逐渐有心悸、水肿、运动耐受力下降或晕厥，严重者肺高压、心肺衰竭，甚至死亡	药物控制病情，如使用内皮细胞受体拮抗剂、血管扩张剂、钙离子通道阻断剂等
先天性畸形和染色体异常 (ICD-10-Q)	瓦登伯格综合征 (Waardenburg syndrome)	第1/2/3/8/20/22号染色体上的基因突变；常染色体显性或隐性遗传	淡蓝色虹膜、听力障碍、长期便秘、前额区局部白发、鼻梁宽、鼻翼小、下颌大	对症治疗

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
先天性畸形和染色体异常 (ICD-10-Q) (续)	Angelman综合征 (快乐木偶综合征) (Angelman syndrome)	第15号染色体 (15q11-13) 母源缺失、父源单亲二体、突变	运动障碍、过度发笑、智力低下、共济失调、肌张力低下、癫痫、语言障碍, 以巨大下颌、张口露舌、一逗就哭为特征面容	对症治疗
	多发性翼状胬肉综合征 (multiple pterygium syndrome 又称 Escobar syndrome)	γ-乙酰胺受体功能异常; 常染色体隐性遗传	面部异常、眼睑下垂、眼眶宽、小下颌、腭裂、身材矮小、脊椎畸形、关节挛缩、因翼状胬肉导致的肢体畸形 (屈指、并指)。致死型可造成死胎或新生儿早期死亡	支持疗法, 外科手术
	Crouzon 综合征 (Crouzon Syndrome), 又称鰓弓综合征 (branchial arch syndrome)	成纤维细胞生长因子受体1或3的基因突变; 常染色体显性遗传	由于颅缝早闭, 导致突眼、眼眶浅、“鹦鹉鼻”、反咬颌、鼻咽狭窄、视神经孔窄、头颅畸形。可同时伴视神经萎缩、青光眼、白内障	治疗颅压增高和脑水肿、矫正视力、听力, 整形手术

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
先天性畸形和染色体异常 (ICD-10-Q) (续)	柯凯因综合征 (Cockayne syndrome), 类早老症	修复基因 (如第10号染色体的ERCC6基因及第5号染色体的ERCC8基因) 缺陷; 常染色体隐性遗传	脑萎缩、智力障碍、视力及听力下降、身材矮小、关节僵硬, 活动受限, 早发型, 婴儿期可有早老表现。常合并先天性白内障, 皮肤对光过敏	支持疗法
	Beckwith Wiedemann 综合征 (Beckwith Wiedemann syndrome 伯-韦综合征), 又称脐疝-巨舌-巨体综合征	第11号染色体短臂结构异常、单亲二体或突变; 通常无家族史	生前或生后过度发育、巨舌、腹壁缺损、脐膨出、脐疝等, 可有半侧肢体肥大、胚胎性肿瘤、肾上腺皮质巨细胞、耳畸形、内脏肥大、肾脏异常、新生儿低血糖、唇腭裂等	手术治疗巨舌及肿瘤、对症治疗, 半数新生儿出现低血糖, 可用皮质激素治疗
	先天性肾上腺增生症 (congenital adrenal hyperplasia)	生成肾上腺激素的基因缺陷, 使得皮质激素及雄性激素分泌异常; 常染色体隐性遗传	女性胎儿男性化, 出生后电解质紊乱、代谢性酸中毒, 儿童期生长过快、骨龄超前、男孩性早熟, 成人期身高矮小, 生育力降低	纠正电解质及酸碱平衡紊乱, 补充缺乏激素, 生殖手术

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
先天性畸形和染色体异常 (ICD-10-Q) (续)	先天性全身脂肪营养不良 (congenital generalized lipodystrophy)	1酰基甘油3磷酸O酰基转移酶缺乏；常染色体隐性遗传	全身皮下脂肪消失，肌肉肥厚，生长加快，食欲大增，毛发增生，脾肿大，心肌肥大，皮肤色素明显，手、脚、下巴增大，可合并糖尿病、高血脂	避免摄食过多，治疗糖尿病及心脏病
	软骨发育不良 (achondroplasia)	成纤维细胞生长因子受体-3 (FGFR-3) 缺陷；常染色体显性遗传，也可为患者新生突变	身材矮小呈短肢侏儒；四肢近端较短，头也相对较大，突额、鼻梁塌陷、手指粗短及腹部前凸，可并发脑积水、驼背等	对症治疗，手术辅助治疗
	板层状鱼鳞癣 (lamellar ichthyosis)	位于第14号染色体上的谷氨酰胺转胺酶-1 (TGM-1) 基因缺失；常染色体隐性遗传	全身覆盖大片深黑色或褐色之鱼鳞癣，手脚掌增厚、关节僵硬、头发稀疏、眼睑嘴唇外翻、手指畸形	对症治疗，加强护理

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
先天性畸形和染色体异常 (ICD-10-Q) (续)	Ehlers-Danlos综合征 (Ehlers-Danlos syndrome)	先天性结缔组织异常，有多种型别，每一型都有不同的遗传方式	皮肤伸展性高，关节过度伸展，皮肤创伤不易愈合，并留浅疤	对症治疗，防止并发症
	外胚层发育不良 (ectodermal dysplasia)	外胚层的衍生物功能不良或缺陷；无汗型是X染色体上的EDA基因缺陷所致，是X连锁隐性遗传	皮肤细薄、色素少，秃发，或毛发纤细、干燥，色浅，汗少或无汗，牙齿发育不良，黏膜发育不良，易呼吸道感染，外貌：低鼻梁、前额饱满、眼眶突出、唇翘	对症治疗
	Treacher Collins综合征 (Treacher Collins syndrome)，颌面骨发育不全综合征	第5对染色体上的TCOF基因突变；呈常染色体显性遗传，部分患者为基因偶发性突变	颜面异常：下眼睑缺失、外眼角下垂、颧骨发育不全、腭裂、下颌小，部分患者外耳畸形并有听力缺损，可有呼吸道狭窄并影响呼吸，智力及生长基本正常	手术矫正畸形

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
先天性畸形和染色体异常 (ICD-10-Q)(续)	Cornelia de Lange 综合征 (Cornelia de Lange syndrome)	第5号染色体短臂的NIPBL基因、第10号染色体长臂的SMC3基因和X染色体的SMCIA基因等异常；多为偶发，少数为常染色体显性或性连锁显性遗传	身材矮小、脸部特征(小头、鼻短且塌鼻梁、鼻孔朝前、上唇较薄且嘴角下垂、高颧弓、小下颌、唇颧裂。双侧的眉毛在鼻上方连接，在眼球上方形成拱桥状。睫毛长，眼睑呈扩大的弧线)、手足小，手指畸形、多毛，智力及学习障碍	对症治疗、功能锻炼、心理辅导
	石骨症 (osteopetrosis)	OSTM1、CLCN7、CA2等基因缺陷；常染色体显性或隐性遗传	骨折，视力与听力缺损，颅神经受损。骨髓造血功能衰竭	治疗骨髓抑制制造成的贫血与感染
	神经纤维瘤 II型 (neurofibromatosis type II)	第22号染色体 (22q12.2) 基因缺陷；常染色体显性遗传	耳鸣、听力丧失、平衡失调、各种神经症状(由脑膜瘤和神经胶质瘤引起)、白内障	无有效药物治疗，可手术切除神经鞘瘤

分类	疾病名称	遗传缺陷及遗传方式	主要临床表现	主要治疗方法
皮肤及皮下组织系统 (ICD-10-L)	原发性慢性肉芽肿病 (chronic primary granulomatous disease)	过氧化氢与氧化酶缺乏；X连锁隐性或常染色体隐性遗传	反复严重感染、淋巴肿大、多器官产生肉芽肿	预防性抗生素治疗，骨髓移植有成功案例
	白化病 (albinism)	酪氨酸酶合成障碍；全身型属常染色体隐性遗传，局部型属常染色体显性遗传，眼白化病可为X连锁隐性或常染色体隐性遗传	皮肤、毛发及眼睛色素缺乏，眼睛畏光、眼球震颤	避免强光照射，手术改善眼部症状
肌肉、骨骼、结缔组织系统 (ICD-10-M)	进行性骨化性纤维发育不良 (fibrodysplasia ossificans progressiva)	第2号染色体 (2q23-24) 突变；常染色体显性遗传，可无家族史	手指短粗，大足趾畸形，肩髋关节及脊椎骨钙化变形，胸廓恶化可导致呼吸衰竭	避免跌倒，无有效疗法

部分国家（地区）罕见病相关政策与法规

罕见病药物相关法律法规

长期以来，绝大多数制药企业考虑到罕见病药物（又称孤儿药）的市场需求量小、研发费用昂贵、在未来的销售中可能无法收回研发成本等因素，不愿对其进行开发。直到近年来，随着生物技术的发展，在美国、欧盟等国的孤儿药相关法律的保障下，才研制出少数几种罕见病的治疗药物。目前，世界各国的成千上万名罕见病患者正在接受罕见病药物治疗，使病情及生活质量得到了大大改善，并能像正常人一样为社会做贡献。

世界各国对罕见病药物的法律法规激励了生物医药公司对罕见病药物的研发，也大大加速了罕见病药物的上市。例如，美国在1983年罕见病药法案实施之前仅有不足10个罕见病药物上市，而截至2008年12月，在美国食品药品监督管理局（FDA）登记的罕见病药物已达1951个，获得上市批准的罕见病产品达到325种。欧盟在1999年罕见病药物法规实施前，仅有8种孤儿药被审核通过。而截至2009年2月，已有619种罕见病产品得到认定，47种孤儿药被审核通过。表4列举了部

分国家的罕见病用药管理制度要点。

我国1999年版的《药品注册管理办法》中就提到罕见病和治疗罕见病新药，但至今未对“罕见病”的概念进行明确界定。2009年1月9日，《新药注册特殊审批管理规定》正式颁布实施，并将罕见病用药的审批列入特殊审批范围，使国内罕见病患者获得治疗药物看到了曙光。然而，至今我国仍无自主研发生产的罕见病药物上市，患者只能期待国外药品公司在中国尽快获得罕见病药物的注册。

罕见病医疗保障政策

复杂的生物制品研发过程和高额的耗资，以及目标治疗人群数目较少，使得罕见病的治疗药物价格昂贵，如果没有良好的社会保障系统，普通公民个人很难支付得起治疗费用。目前，美国、加拿大、英国、荷兰、波兰、日本、澳大利亚、韩国、巴西等许多国家或地区（包括我国台湾地区）的罕见病患者治疗费用均由政府或政府支持的医疗保险全部或部分支付。部分国家（地区）的罕见病医疗保障政策概括见表4。

目前，我国罕见病患者的治疗药物基本需依赖国外进口，国家对罕见病的治疗费用尚无保障政策，一般患者家庭无力承担治疗费用。因此，多数罕见病患者无药可医或“望药兴叹”，患者家庭背负着沉重的精神负担和实际困难。

表4. 各国罕见病用药管理制度概要

项目	美国	欧盟	澳大利亚	日本	韩国	中国台湾
人口	305,000,000	500,000,000	21,000,000	1,270,000,000	48,000,000	23,000,000
法规政策 (颁布时间)	罕见病用药法 (1983)	EC N° 141/2000 规则(2000)	罕见病用药 方针(1998)	罕见病用药管理 制度(1993)	罕见病用药 指导(2003)	罕见疾病防 治及药物法 (2000)
政府行政机构	FDA/OOPD	EMA/ COMP	TGA	MHLW/OPSR (罕见病用药分部)	FDA	
认定为罕见病的 每万人患病 人数	7.5	5	1.1	4	4	1
估计影响人群	< 200,000	0.05%	< 2000	0.04%	< 20,000	< 2300
适用范围	药品、生物制 品、医用器材 和医用食品、 注射用营养品	药品、生物 制品(包括疫 苗和体内诊 断试剂)	药品、生物 制品(包括疫 苗和体内诊 断试剂)	药品、生物制品 和医用器材	药品、生物 制品、医用 器材	药品、生物制 品
市场独占期	7年	10年	5年(与其它 药物相似)	10年	6年	10年

续表4.

项目	美国	欧盟	澳大利亚	日本	韩国	中国台湾
税金减免	有：临床研究 费用的50%	鼓励各成员国 给予税收 优惠	无	有：药物开发总 费用的6%+不超 过公司税的10%	无	无
研究资助	有(临床试验)	有	无	有(整个研究过程)	无	无
快速审评程序	有	有(采取中央 审批程序)	有	有	无	有
再审查	无	有(上市后6 年)	有(每12个月)	有	无相关资料	有(每12个月)
申请资料准备 的技术支持	有	有	无	有	无	有
医疗保障制度	政府医疗保障 计划,商业保险	各27成员国 政策不一	救生药品 基金计划 (LSDP)	国家健康保险 (NHI)药物价格优 惠10%	医保报 销2/3	药物及维持生 命所需的特殊 营养品费用施 行全额报销

FDA : 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration) ; OOPD : 孤儿产品发展办公室 (Office of Orphan Products and Development) ; EMA : 欧洲医用产品评估欧洲代理处 (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) ; COMP : 孤儿医学产品委员会 (Committee for Orphan Medicinal Products) ; TGA : 医疗产品局 (Therapeutic Goods Administration) ; MHLW : 卫生、劳动和福利部 (Ministry of Health, Labour and Welfare) ; OFSR : 药物安全研究组织 (Organization for Pharmaceutical Safety and Research) ; KFDA : 韩国食品药品管理局 (Korea Food and Drug Administration) ; DOH : 台湾行政院卫生署 (Department of Health) ; LSDP : 救生药品基金计划 (Life Saving Drugs Program) ; NHI : 国家健康保险 (National Health Insurance)

我国社会对罕见性遗传病患者的关注和援助

由于发病率极低，罕见病一直为我国卫生机构、医药企业及社会各界所忽视。多数基层医务人员对罕见病的发现和诊断水平仍较低；尚无国内制药企业研制出罕见病治疗药物，也未有罕见病及其治疗药物相关的保障政策出台；多数罕见病患者及其家庭仍生活在疾病带来的极度痛苦之中。近年来，罕见病患者的生存现状已开始引起我国社会各界的关注。多位全国人大代表和政协委员也对此高度重视，已有多项“两会”提案呼吁建立国家罕见疾病医疗保障制度；医学专家也开始呼吁政府关注罕见病研究，提高我国罕见病的诊治水平；有关罕见病的专题研讨会已举办多次。随着我国经济的发展及社会保障制度的完善，相信罕见病患者最终将获得国家及社会各界的支持，使其疾病的治疗获得一定程度的保障。

虽然国际上已有部分罕见性遗传病有特效治疗方法，我国罕见性遗传病中仅有部分戈谢病患者通过爱心企业的慈善捐助得到了系统治疗。自1999年开始，为使中国的戈谢病患者得到特效治疗药物，美国健赞公司通过世界健康基金会，为中国的130余位重症戈谢病患者免费提供了治疗药物——伊米苷酶（思而赞）。至今，所有经过治疗的戈谢病患者病情得到了明显改善，多数患者已恢复了正常的生活、学习和工作。自2008年12月，“思而赞慈善赠药”项目已转入中华慈善总会管理，并于2009年7月22日于人民大会堂隆重举行了“中华慈善总会罕见病救助计划——思而赞TM慈善赠药项目

启动会暨新闻发布会”。自此，思而赞慈善赠药工作在项目的执行医院——北京市儿童医院、中国医学科学院北京协和医院、上海市儿童医学中心、上海市新华医院、中山医科大学附属第一医院、浙江省儿童医院正式开展。

罕见病患者是一个亟需我国慈善事业及整个社会关注的弱势群体。为使我国的罕见病患者得到社会的关爱，帮助罕见性遗传病患者改善身心健康，促进我国罕见病患者获得长期的药物治疗，在爱心企业的支持下，中华慈善总会于2009年12月设立了罕见病救助公益基金，并将向爱心企业和社会爱心人士募集善款，用于罕见病的科普教育、罕见病患者的生活和医疗援助、罕见病患者艺术团体的建立以及罕见病相关科研等活动。

我国的罕见性遗传病患者已逐渐得到社会各界的密切关注。包括医学专家、大专院校学生、媒体记者、企业职工、患者家属等在内的罕见病志愿者援助队伍已逐渐形成。我们相信，在政府的支持下，在社会各界的共同努力下，我国罕见性遗传病诊治水平将不断提高，罕见病患者将获得越来越完善的医疗保障，他们将会沐浴在爱的阳光下，勇敢地与疾病抗争，谱写出生命的华彩乐章！

作者单位简介

中华慈善总会

中华慈善总会成立于1994年，是经中国政府批准依法注册登记，由热心慈善事业的公民、法人及其他社会组织志愿参加的全国性非营利公益社会团体，目前在全国拥有260多个会员单位。我们的宗旨是：发扬人道主义精神，弘扬中华民族扶贫济困的传统美德，帮助社会上不幸的个人和困难群体，开展多种形式的社会救助工作。

自从成立至今，我们始终恪守总会宗旨，积极倡导慈善意识，努力开拓慈善工作的服务领域，广泛动员社会力量，多方筹措慈善资金，特别注意发挥本身所特有的涵盖面较为宽泛的特点，开展了救灾、扶贫、安老、助孤、支教、助学、扶残、助医等八大方面几十个慈善项目，逐步形成了遍布全国、规模巨大的慈善援助体系。2008年全年，中华慈善总会募集款物（包括日常捐款和救灾募捐）折合人民币共计44.95亿元，其中资金12.35亿元，各类慈善物资折合人民币32.6亿元，创造了总会年度筹募总额的历史新高。

中华慈善总会实行严格的财务制度和审计制度，重大募捐活动接受国家审计署的审计，并随时接受社会监督。中华

慈善总会始终坚持公开、公正、依法、自律的财务理念，社会公信力稳步提高。

随着总会的不断发展，我们与港、澳、台及海外许多公益慈善机构建立了良好的合作关系，并共同实施了多项合作项目。1998年，我会加入了国际联合劝募协会。可以说，中华慈善总会已经开始成为联系和团结海内外华人和国际友人，共同促进我国公益福利事业发展的一个新媒介、一条新纽带。

世界卫生组织遗传病社区控制合作中心

吴冠芸教授是在中国最早开展遗传病基因研究的著名生物化学家和医学教育家。上世纪八十年代初，吴教授领导的课题组在地中海贫血的基因诊断及治疗方面取得了多项科技成果，并引起国际遗传界和世界卫生组织(WHO)的重视。1991年，吴教授的课题组被WHO命名为WHO遗传病(地中海贫血)社区控制合作中心，吴冠芸教授任中心主任。在1999年吴冠芸教授退休后，我国著名分子遗传学家、中国医学科学院遗传医学中心主任黄尚志教授任该中心主任，中心的名称随着工作内容的扩充而略去了“地中海贫血”这一限制词。目前，该中心的主要任务是：

- (1) 继续进行中国人常见单基因遗传病突变谱分析；
- (2) 发展和标准化遗传病DNA诊断技术；
- (3) 提供关于预防先天性和遗传病新进展的培训；
- (4) 在中国启动一两种遗传病的某些预防措施；
- (5) 成为WHO西太区公署开展遗传咨询项目资源；

(6) 提供中国遗传学和基因组学方面的信息，增强基因组学资源中心（GRC）的代表性。

多年来，世界卫生组织遗传病社区控制合作中心一直致力于中国人常见遗传病的基因分析和基因诊断，创造了多种遗传病的产前诊断程序。到目前为止，可以提供20种溶酶体贮积症的酶学诊断，进行基因诊断的单基因病达到50多种，常规提供临床服务的单基因病有10多种。中心与北京协和医院妇产科合作，提供遗传病的产前诊断，成为国内病种最多、方法最全面的产前诊断中心，具有较广泛的影响。黄尚志主任受邀参加多次国际会议，并担任WHO医学伦理学顾问。

中国健康教育中心/卫生部新闻宣传中心

中国健康教育中心原名“中国健康教育研究所”，成立于1986年，隶属于卫生部。2001年12月，改属新组建的中国疾病预防控制中心，更名为“中国疾病预防控制中心健康教育所”。2008年6月经卫生部党组研究同意，并报经中央编办2008年9月正式批准，中国疾病预防控制中心健康教育所更名为“中国健康教育中心/卫生部新闻宣传中心”，直属卫生部管理。

20多年来，在卫生部及中国疾病预防控制中心的领导下，中国健康教育中心全体职工以提高全民健康素质为己任，认真贯彻国家的卫生方针和政策，知难而进，艰苦创业，努力推动我国健康教育与健康促进事业的发展，取得了令人瞩目的成绩，为我国卫生事业的发展和全民族健康素质

的提高做出了突出贡献。

20多年来，中国健康教育中心进行了大量的健康教育基础研究和实际工作，发展了我国的健康教育与健康促进专业理论，探索出了适合我国国情的健康教育与健康促进实践模式，并为全国各级健康教育机构培养了大批专业骨干，推动了全国健康教育与健康促进工作的发展。中国健康教育中心曾成功地举办和实施了数十次国内外影响较大的健康传播活动，并积极开展国际交流与合作以及健康教育与健康促进项目，使我国健康教育与健康促进事业的国际影响和地位得以明显扩大和提升。

我国健康教育与健康促进事业具有广阔的发展前景，也正面临新的机遇和挑战，中国健康教育中心愿与国内外同行携手合作，为中国的健康教育与健康促进事业做出更大的贡献。

中华慈善总会罕见病救助办公室

邮箱: ccf-rdo@163.com

热线电话: 010-66138918

中华慈善网: <http://www.chinacharity.cn>

中国罕见疾病网: <http://www.chinararedisease.cn>

本手册由美国健赞公司赞助制作

