维普资讯 http://www.cqvip.com



# 染色体脆性部位与白血病

生物学教研室 尹泰昌 唐吟宇 张 静

第一医院内科血液室 黎学先

**提 要** 用低叶酸、胸苷培养基诱导12例白血病患者外周血、并经PHA刺激淋巴细胞脆性部位表达，提示患者淋巴细胞染色体畸变率为20.42%、显著高于正常对照3.30%($P<0.01$)。通过原位G显带定位57个脆性位点，其中7个位点与非随机染色体癌断裂点、癌基因位点出现在染色体同一区带内，结果提示脆性部位与白血病之间有一定相关关系

**关键词** 脆性部位；癌断裂点；癌基因位点

近年来在白血病、淋巴瘤及其他肿瘤的细胞遗传学研究中，以肿瘤细胞染色体非随机断裂点Chromosome Breakpoints CBP、染色体上癌基因座位(Oncogenic Loci)及外周血淋巴细胞染色体脆性部位(Fragile sites Fra)三者相结合的方法，预测人群中及癌家系对特定肿瘤的易患性[1]。但当前对Fra与CBP在染色体上的一致性，Fra与癌生物学特殊相关性等关键问题分歧很大，Sutherland[2]认为Fra与CBP不一定相关，没有一个个体因为具有遗传的或普通的脆性位点而倾向于获得某种肿瘤。Heim[3]报道185例CML ph变异易位（Variant ph translocation）一文中提示Fra、CBP与癌基因未观察到相关性。除Fra(x)以外其他脆性位点的临床效应是不清楚的[4]。因此关于Fra、CBP与癌基因关系，它们的临床效应等等值得进一步研究。

## 材料及方法

### 1. 患者组及对照组

患者组共十二例、其中急性淋巴细胞白血病（ALL）6例，慢性粒细胞白血病急淋变(CMLBP)3例，急性粒细胞白血病(AML)、慢性粒细胞白血病（CML）和毛细胞白血病（HCL）各一例。均系血相、骨髓及临床检查确诊。其中男7例、女5例，年龄14—65岁。对照组共9例其中男6例女3例、年龄30—50岁、其中5例系经骨髓检查正常者，4例系志愿献血者。

### 2. 脆性部位诱导方法

取外周血液0.3ml/瓶分别接种于5%小牛血清、TC199（Nissue）共5ml培养基、加PHA0.2ml、PH7.6，37℃培养96h，收获前约90min加秋水仙素（终浓度为0.04μg/ml），常规收获制片。每份标本镜下计数50—100个中期分裂相，记录染色体、染色单体的裂隙和断裂等畸变，凡出现一次计为一次染色体畸变，显微镜摄影后用二甲苯脱油，甲醇、冰醋酸脱色，作G显带、Giemsa染色后定位。

## 结 果

### 1. 患者组及对照组外周血淋巴细胞染色体畸变率

患者组周围血淋巴细胞染色体畸变率为20.42%、对照组畸变率为3.30%（$P<$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 患者组及对照组外周血淋巴细胞染色体畸变率

| | 患者组 | | | 正常对照 |
|---|---|---|---|---|
| | 总畸变数 | 化疗前 | 化疗后 | 总畸变数 |
| 畸变数（细胞数） | 211(1033) | 77(600) | 134(433) | 23(695) |
| 畸变率（%） | 20.42 | 12.83 | 30.94 | 3.30 |
| P 值 | | | <0.01 | |

0.01)。见表1。

### 2. 患者组及对照组外周血淋巴细胞脆性部位的表达

12例患者总畸变数211个，G带后能定位57个、其中3例（即例2、4、8）G带完全失败。在57个位点中包括29种常染色体脆性部位，按1986年第8次国际人类基因定位会议（HGM 8）[5]属普通脆性部位27种、遗传性脆性部位2种。表达率最高者是14q24（11次/1033细胞）占1.05%、其次是3p14（8次/1033细胞）占0.77%，而对照组能定位者23个，脆性部位表达共15种，其中表达率最高是3p14（5次/695细胞）占0.70%。患者组57个脆性部位中有7个与癌断裂点及癌基因位点同位于一个染色体的区或亚带上，即三者（Fra、CBP与癌基因位点）具有重叠或一致性，按HGM8[5]分别是(1p36(src2)、3p24 (raf1) (raf2)、6p23 (kra-sip)、8q22(mos)、14q24(fos)、22q11(bcr)22q13(sis)而对照组中仅见一个三者一致的位点即1p36(src2)。另外患者组中有15个脆性位点与癌断裂点两者一致、而对照组中两者一致则有5个位点。见表2。

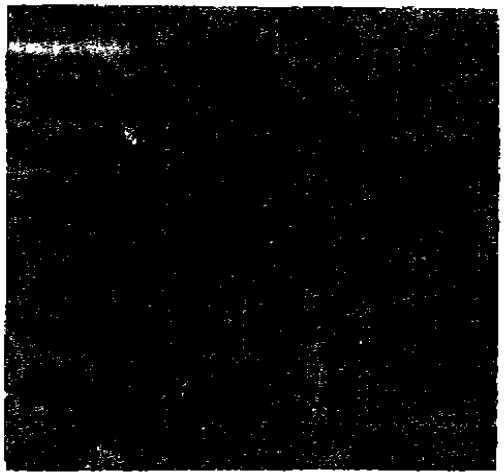


图1 示病例10、冷××、男、23岁、CML，箭头指未分带的Fra 14q24

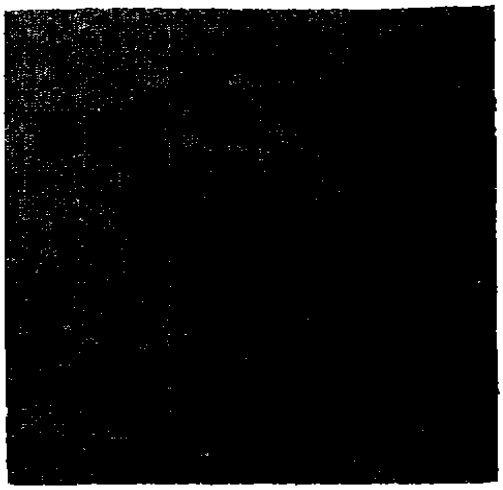


图2 示同一病例、箭头指、原位G显带Fra 14q24

## 讨 论

### 1. 患者组外周血淋巴细胞染色体畸变率

患者组外周血淋巴细胞染色体畸变率为20.42%，显著高于对照组3.30%（P<0.01），这与李孟蓉等[7]20例白血病患者淋巴细胞畸变率20.4%、胡楠等[8]一例急性淋巴细胞白血病畸变率为21%相近，而比胡楠[8]4例急性淋巴细胞畸变率10.86%为高。高畸变率说明染色体存在较高频率的脆性部位表达，这也是肿瘤患者具有染色体不稳定

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 患者及对照组淋巴细胞染色体畸变、脆性位点、癌断裂点及癌基因位点的关系

| 患者及对照组号数 | 临床诊断 | 染色体畸变数（细胞数）% | 检查时间 | 染色体断裂及裂隙定位（原位G显带） | 其他 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. 简某某 | CML BP | 17(80) 21.25 | 化疗后 | 1q21ac 3p14ac 7q22ac 10q22a 12q21ac 22q13bcd | 无着丝点片段 |
| 2. 周某某 | ALL | 10(136) 7.35 | 化疗前 | | |
| 3. 胡某某 | CML BP | 36(89) 42.69 | 化疗后 | 3q21 3q31 3p14(2)ac 14q24acd | 双微体双着丝点染色体 |
| 4. 秦某某 | ALL | 9(101) 8.91 | 化疗前 | | |
| 5. 王某某 | ALL | 6(100) 6.00 | 化疗前 | 1q21ac 4q31a 11p 5ac 11q24acd | |
| 6. 李某某 | ALL | 16(62) 25.81 | 化疗前 | 1p36acd 3p14ac 3p24acd 4q31a 6q22(3)cd 7p21a 7q36c 14q24acd | |
| 7. 周某某 | AML | 22(121) 18.18 | 化疗前 | 3p13ac 3q33a 3p14(3)ac 5p13ac 14q24(3)acd 16q23a | |
| 8. 陈某某 | ALL | 21(70) 30.00 | 化疗后 | | 环状染色体 |
| 9. 田某某 | ALL | 14(80) 17.50 | 化疗前 | 2q32d 2p24ad 3q33a 3p14ac 6q26ac 8q22acd 10q25a | 双着丝点染色体 |
| 10. 冷某某 | CML | 11(57) 19.29 | 化疗后 | 2q32a 3q27a 6p23bcd 10q21a 14q24acd | 双着丝点染色体、均染区 |
| 11. 肖某某 | HCL | 25(100) 25.00 | 化疗后 | 4q33 7q26 7q32ac 14q24(3)acd 8p11c | |
| 12. 陈某某 | CML BP | 22(37) 59.45 | 化疗后 | 3p24acd 14q24acd 22q11acd | 双微体 |
| 1. | 对照组 | 3(50) 6.00 | | 4q21c 5q16a 17q21cd | |
| 2. | 对照组 | 4(50) 8.00 | | 3q14ac 4q33 12q21 16q23a | |
| 3. | 对照组 | 2(50) 4.00 | | 3p14ac 13q15a | |
| 4. | 对照组 | 3(50) 6.00 | | 2q21a 7q32ac 16q23a | |
| 5. | 对照组 | 1(100) 1.00 | | 3p14ac | |
| 6. | 对照组 | 2(64) 3.12 | | 1p36acd 12q22 | |
| 7. | 对照组 | 3(100) 3.00 | | 2q31a 3qp14ac 5q31ac | |
| 8. | 对照组 | 2(100) 2.00 | | 2q37ac 5q21 | |
| 9. | 对照组 | 3(131) 2.29 | | 2q31a 3p14ac 7q13a | |

a-普通脆性位点 b-遗传性脆性位点 c-癌断裂点 d-癌基因位点

性的特征之一。

**2. 患者组周围血淋巴细胞脆性部位、染色体上癌断裂点及染色体上癌基因位点的关系：**

患者组12例、能定位57个、按HGM8[6]在71种普通脆性部位中占27种、18种遗传性脆性位点中占2种。本文报道普通脆性位点占多数，有较多的文献提示Fra与CBP相关、而且携带一定的Fra与获得相关肿瘤有

维普资讯 http://www.cqvip.com

一定关系，这主要指遗传或罕见型位点。但在人群中普通脆性位点的表达率有不同，高频率的普通脆性位点表达对获得特殊肿瘤有一定倾向性[1,6,10]。本文普通Fra表达最多是14q24(11次/1033细胞)占1.05%(见表2及图1、2)与李孟蓉等[7]报道一致(13次/1256细胞)占1.0%，而低于胡楠一例ALL报道占6%[8]。本文对照组则未见该位点表达。Fra 14q24分布于病例7(AML)、病例11(HCL)各3次，病例3、12(均是CML BP)、病例10(CML)及病例5、6(均是ALL)各1次。可见Fra 14q24是多种血液病的断裂热点。已知14q22-24区是淋巴腺瘤(ML)、B-淋巴细胞白血病(B-CLL)、毛细胞白血病(HCL)、卵巢癌等染色体相关癌断裂点，同时14q22-31又是癌基因c-for位点，说明14q22-31区有三种位点的重叠排列[5]。

病例6、9均系ALL，出现Fra 6q22及Fra 6q26表达，已知6q14-27系ALL染色体断裂点[10]，6q15-24是癌基因Myb、Yesr位点[5,7,8,10]。

一例慢粒(病例12)见到Fra 22q11，这是形成CML ph标记染色体的断裂点[5]，又是bcr癌基因位点，22q11的三者一致性说明它可能是导致CML形成和发展的原因之一。22q⁻的畸变还见于病例1。此系Fra 22q13这是遗传性脆性位点也是癌基因Sis位点。

有人认为[4]脆性位点可能真正有脆性，使染色体倾向于断裂，也说明它有一定功能性质，也可以解释癌症染色体为什么反复在同一位点断裂的原因。此外Fra、CBP及癌基因位点三者的重叠及相互作用可能形成一种潜在的肿瘤因素。

关于Fra3p14本文观察到在患者组及对照组有相似的频率(0.77%)、这与有的作者报道相同。有人用Aphidicolin诱导，在一例CML其Fra 3p14频率可达62%[11]。而一例急性白血病则为6%[8]，20例白血病研究则为2.1%[7]，周宪庭[12]报道正常值2.2%。总之Fra 3p14在同源染色体之间无差异可同等机会表达，它广泛出现于各种肿瘤患者及正常人，它的客观存在导致染色体有较高的畸变率，它表达的差异性问题值得进一步研究。

(本研究得到赵良生、潘健等同志帮助谨致谢意)

## 参考文献


[1] Yunis JJ. Cancer Genet Cytogenet 1984; 13:85

[2] Sutherland GR. Cancer Genet Cytogenet 1988; 31:5

[3] Heim S, et al. Cancer Genet Cytogenet 1985; 18:215

[4] Sandberg AA. Cancer Genet Cytogenet 1988; 31:1

[5] Berger R, et al. Cytogenet Cell Genet 1985; 40:490

[6] Yunis JJ, et al. Science 1985; 226:1199

[7] 李孟蓉等. 遗传与疾病 1987; 4(4):203

[8] 胡楠, 等. 中华血液学杂志 1985; 6(7):389

[9] 胡楠, 等. 遗传学报 1986; 13(6):464

[10] Yunis JJ. Science 1983; 211(4607)227

[11] Sessarego M, et al. Cancer Genet Cytogenet 1988; 31:105

[12] Zhou Xianting, et al. Hum Genet 1984; 67:249

维普资讯 http://www.cqvip.com



# 脾脏的断面解剖学

人体解剖学教研室 韩景茹

**提 要** 本文用30具成年整尸（男，女各15），自胸骨柄上缘平面往下作连续横断面，选取脾脏所在各断面，结合临床需要，对其形态、毗邻、方位和径值进行了观测

**关键词** 横断面；脾脏

目前已证实[1-4]，根据实时超声和X线CT图像，不仅可进行脾脏的径线测量和截面积测定；还可用来观察其轮廓和内部结构，以诊断各种先天性变异、感染性、外伤性和肿瘤等疾患。本文目的是通过对脾脏各连续横断面的观测，提出脾脏出现和消失的平面；常见变异；正常数据；识别不同层面脾脏的形态学特征等有关断面解剖学资料，从而为实时超声和X线CT等影像学检查，提供必要的图像诊断依据。

## 材料和方法

利用30具成年整尸（男、女各15），防腐固定后，经－30℃低温冰冻3—4天，用Katoman（日）

# CHROMOSOMAL FRAGILE SITES AND LEUKEMIA

*Yin Qinchang* et al
(Dept. of Biology)

The fragile sites was induced to express, in PHA-stimulated lymphocytes chromosome of leukemic patients by low concentrations of folic acid and thymidine in 199 medium. 12 patients and 9 normal controls were examined. The results showed that both rates of the freguencies of fragile sites and the chromosome aberrations in patients were much higher than those in normal controls (20.42%:3.30%). There was significant correlation between the two groups. We found that there are 57 Fra in chromosome. These patients carried 7 of 57 Fra, which were located at the bands of oncogenes loci and cancer breakpoints; these 7 Fra are 1p36(src2), 3p24(raf1)(raf2), 6p23 (krasip), 8q22(mos), 14q24(fos), 22q11(bcr), 22q13 (sis). This observation suggests that the fragile sites may associate with leukemia

**KEY WORDS** Fragile sites; Chromosome Breakpoints; Oncogenic loci