维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1990年第15卷1第

Ph^1阳性慢性粒细胞白血病(CML)与Ag-NORs

生物学教研室 尹秦昌 综述 郑增淳 审校

人类核仁组织者区(Nucleolar organize regions)即(NORs)，位于人类染色体D组第13—15及G组第21—22对短臂次缢痕或随体柄区，该区可被硝酸银所染色简称Ag-NORs。该位点是18s和28s核糖体基因(rDAN)所在部位[1]。在间期细胞核仁中表现为形态大小和数量不等的嗜银颗粒、目前研究指出被银染的物质是一种具有高度特异的酸性C_{23}蛋白[2]，它不是rRNA或(rDNA)、本身。在人及鼠杂交细胞中有转录活性的鼠一方的染色体NORs被银染、而人一方的则受抑制不被银染，说明Ag-NORs和rDNA的转录灵活性有关[3]，而且在刺激rRNA合成以后NORs数量增加、当用放线菌素D抑制rRNA合成后NORs数量显著降低。因此Ag-NORs是测试细胞rRNA生物合成活动的一种简易细胞学指标。

血细胞成熟及分化的缺陷对血液病发病原因及诊断有重要意义。Ph^1(+)CML患者的骨髓及外周血Ag-NORs的改变与细胞成熟分化及病程发展的关系值得研究、可以探索其rDNA活性及间期细胞核仁功能活动。

Ph^1(+)慢粒的Ag-NORs频率

关于Ag-NORs的方法早由Howell等人在1975年提出，而间期细胞核仁中嗜银颗粒检测则由Likovsky1981年提出、以后各作者所用方法基本一致。各标本计数50—200个分裂相、随机选择15—30个分裂相分析Ag-NORs，间期细胞则分别计数50个细胞、分别计数每个细胞核仁数、每个核仁所含银粒数。

近年来文献报道有关Ph^1(+)CML Ag-NORs频率，在正常成年人骨髓每个细胞Ag-NORs约4.81—5.1±0.2、其中Kohno 1979[4]是4.84±0.2、Reeve1982[5]是1.6—2.5、Mamaev 1985[6]是5.1±0.2、Sato 1986[7]是4.81。在Ph^1(+)CML缓解期Ag-NORs平均约为4.33—5.1±0.89，其中有关作者观察则是5.10±0.89[4]、2.7—3.5[5]、4.4±0.3[6]、4.33[7]、4.4[8]。可见CML缓解期Ag-NORs与正常人Ag-NORs在骨髓细胞的平均值相近。而在CML急变期Ag-NORs平均值则高于正常人及该病缓解期。急变期Ag-NORs平均是4.16—6.9，各作者分别是6.7[5]、4.8±0.4[6]、4.16[7]、6.9[8]。Janice[4]的研究指出CML急变期与缓解期二者平均值分别是6.9与4.4，Ag^+细胞的百分比分别是80%与36%可见有显著差别。

外周血加pHA的Ag-NORs在正常人、CML缓解期病人及急变期病人分别是7.14±0.14—8.37、6.17—7.1±0.3及7.2±0.4—7.28，可见三者相近。[4]、[5]、[6]、[7]、[8]若外周血不加pHA则与其骨髓的Ag-NORs一致[8]。

CML急变时Ag-NORs的增加可能原因(1)某些细胞通过增加前体rRNA转录或使

维普资讯 http://www.cqvip.com

其降解速度减慢[10]。(2)急变时原始细胞占有相当的比例、这些细胞有较多的核糖核蛋白体、需要增加rDNA的转录。(3)急变期rDNA转录水平处于不能控制状态。(4)急变期染色体数量畸变增加、如D、G组染色体三体，有人观察染色体众数分别是46、47—48、49时，其Ag-NORs平均值是5.8、7.2和9.3[4]。(5)急变期前体rRNA其加工速度是慢的、因此该物质积累较多、导致较多嗜银蛋白Argentophilic Protein[11]出现。但不论怎样可以看出Ag-NORs的测试对Ph^1(+)CML病程变化的指示值得进一步研究。

Ph^1染色体Ag-NORs表达是否受抑制

Kohno[4]指出在CML病人Ph^1染色体Ag-NORs是显著减低具有统计意义。Sato[7]同样提出在CML病人急变期D组染色体Ag-NORs的表达是有显著意义增加，通过D组染色体rDAN转录的增加来补偿包括Ph^1染色体在内的G组染色体NORs活动的抑制，这种补偿调节在人鼠杂交细胞或人类脑(脊)膜病细胞的研究中可以观察到。

有缺失的近端着丝点染色体的NORs银染频率低是否是一种特殊现象，Orye[12]通过175例淋巴细胞染色体研究指出发生易位染色体或X染色体发生缺失者出现较多不活动基因，在人类这种不活动基因的机制同样适用于D组及G组染色体，在Ph^1(+)CML的染色体及13q⁻共存的病例Ag-NORs表达减少有统计学意义。这结果并不排除NORs频率减少与遗传关系，现在也知道Ph^1染色体上比G组其他染色体上有较少的rRNA基因。通过第22号染色体杂交实验也证明其杂交的DNA量很少，而且其随联合频率也较低[13]。

rRNA合成与细胞成熟分化的关系

在正常个体及CML病人的骨髓增殖细胞群中有相当异质性，在正常人及CML病人缓解期大多数骨髓细胞是中幼粒细胞、中幼红细胞，这些细胞的rRNA合成是少的或呈抑制状态，而在急变期，这两类细胞显著减少，不成熟的细胞如原始粒细胞、原始红细胞、早幼粒细胞等细胞增加，同时Ag-NORs的频率也增加。Mamaev[6]指出对照组及CML病人间期细胞核中每个核仁内嗜银颗粒(Ag-grain)可以反映出细胞rRNA合成情况，rRNA合成降低与细胞逐渐成熟分化是相伴而行的，rRNA基因活动降低是在早幼粒细胞进入中幼粒细胞阶段、以及从早幼红细胞进入中幼红细胞阶段，而且中幼红细胞、中幼粒细胞所含核仁银粒数最少。

从细胞发育程度及核仁的大小来看中幼粒细胞、中幼红细胞比较原始红、原始粒细胞及早幼粒细胞其细胞核及核仁要小，细胞发育成熟一些，因此从骨髓细胞核仁银粒的分析也可了解rRNA合成及细胞成熟分化的关系。

综上所述在细胞间期及分裂期所显示的银染物质是一种高度特异酸性C_{23}蛋白即银染蛋白，阳性慢粒白血病骨髓及外周血Ag-NORs的改变与细胞成熟分化及病程发展有一定相关关系。同时Ag-NORs是测试细胞rRNA合成活动的一种简易细胞学指标。

参考文献

[1] Evans HJ, et al. Chromosoma 1974; 48:405—426

[2] 郑宇,等.国外医学(遗传分册)1987; 10:(1) 14—16

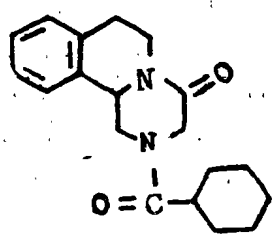
[3] Miller DA, et al. Exp Cell Res 1967; 101:235—243

维普资讯 http://www.cqvip.com

抗血吸虫药物吡喹酮的研究进展

药物化学及生物材料研究室 秦 瑜 综述 严桑和 审校

吡喹酮*(Praziquantel，缩写PZQ)是一种新型结构的广谱抗寄生虫药物。化学名：2-环己甲酰基-1，2，3，6，7，11-b六氢-4H-吡嗪骈[2，1-a]异喹啉-4-酮，其中C_{11b}为手性碳，应有二个旋光异构体，但目前市售商品都是消旋体。



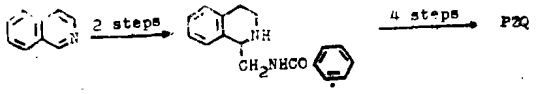
吡喹酮(PZQ)

Andrews曾二次（1983年和1985年）对PZQ的药理实验和临床研究作了较详尽的综述。但未包括我国的一些资料，对合成研究也没有较全面地论述，我国自1984年以来又作了不少工作，因此，本文着重在国内资料方面作一综述报道。

一 吡喹酮的合成

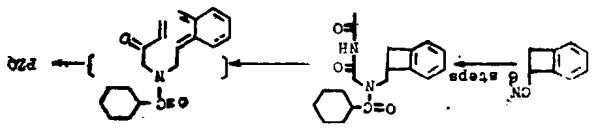
PZQ的合成路线众多，归纳起来主要有三条。

1. 以异喹啉为起始原料，经Reissert反应、催化氢化、酰化、环合、水解以及酰化制得PZQ，是我国目前工业生产采用的方法。



2. 用各种方法合成关键中间体4-酰基或苄基-1-苯乙基哌嗪-2,6-二酮，经选择性还原成酮醇，而后环合生成PZQ或2-取代的水解物，再经氢解或水解后，酰化制得PZQ[1]。关键中间体可分别用亚氨二乙腈、苯乙胺和N-苄基亚氨基二乙酸，4-酰基哌嗪-2，6-二酮和苯乙基碘为起始原料合成。

3. 以氰基苯骈环丁烯为起始原料，经intermal imino-Diels Alder反应合成四氢异喹啉母核，制得PZQ[2]。



* 又名：Biltricide，Droncite，代号为：Embay 8440。

[4] Kohno S, et al. Cancer Genet Cytogenet 1979; 1:15—20
[5] Reeve BR. Cancer Genet Cytogenet 1982; 6:223—230
[6] Mamaev N, et al. Cancer Genet Cytogenet 1985; 16:311—320
[7] Sato Y, et al. Cancer Genet Cytogenet 1986; 23:37—45
[8] Janice M. Cancer Genet Cytogenet 1984; 11:61—68
[9] 周宪庭，等。遗传学报 1980; 7:332—339
[10] Howell MK. Chromosoma 1977; 62:361—367
[11] Seeber S. Nature 1974; 248:673—675
[12] Orye E. Cytogenet Cell Genet 1974; 13:352—368
[13] Warburton D. Cytogenet Cell Genet 1976; 17:221—230