

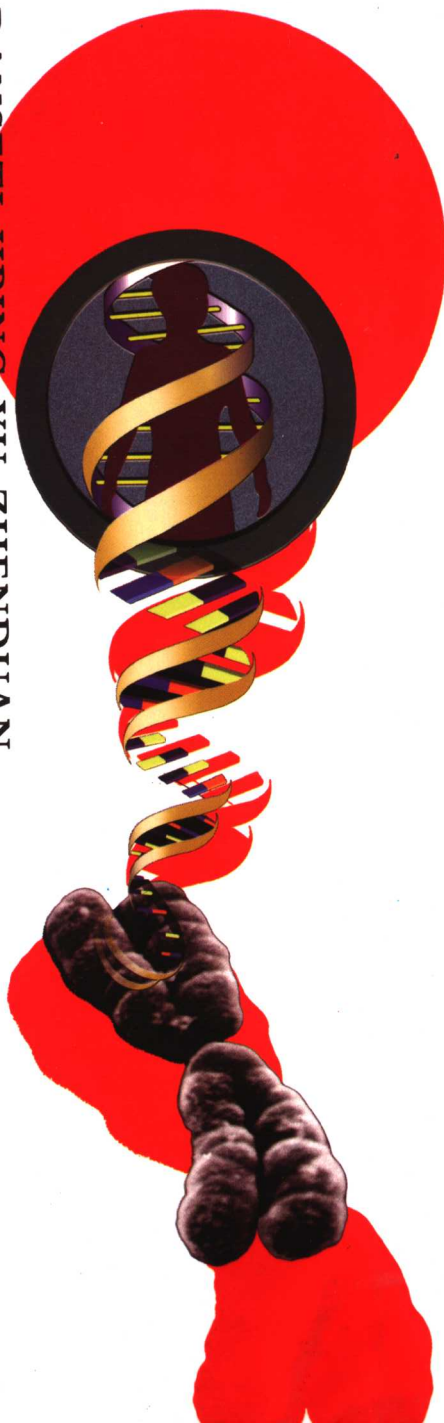
RANSEITI JIBING YU ZHENDUAN

染色体

疾病与诊断

张帆 主编

甘肃科学技术出版社



RANSE
G YU ZHENDUAN

染 体



江苏工业学院图书馆
藏书章

疾病与诊断

主 编
副 主 编

张 帆
姬 可 平
唐 历 波

■ 甘肃科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

染色体疾病与诊断/张帆主编. —兰州:甘肃科学技术出版社,2006.3

ISBN 7-5424-1033-4

I. 染... II. 张... III. 染色体—遗传病
IV. R596.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第026864号

- 责任编辑 陈学祥(0931-8773274 gstpchen@sina.com)
封面设计 左文绚(0931-8773275)
出版发行 甘肃科学技术出版社(兰州市南滨河东路520号 0931-8773237)
印 刷 甘肃天河印刷有限责任公司(兰州市雁滩工业城南二区16号)
开 本 850mm×1168mm 1/32
印 张 5.75
字 数 144 000
版 次 2006年12月第1版 2006年12月第1次印刷
印 数 1~1000
书 号 ISBN 7-5424-1033-4
定 价 12.00元

出版说明

本书以我的恩师李崇高先生《染色体诊断与染色体疾病》(1977年,兰州医学院内部学习资料)为蓝本,根据细胞遗传学的发展及所取得的成就,重新编写而成,在本书蓝本的编写中,李崇高先生花费了大量心血,为此,特请他老人家为本书写了序。

这是一本介绍细胞遗传学基础知识及染色体病诊断基础知识的小册子,适合从事细胞遗传学工作的基层医务工作者及相关专业的本科生阅读。

谨以此书献给我的恩师李崇高先生!

序

国内临床染色体研究应该是从 1963 年开始,原因有三:一是复旦大学项维和医科院吴昊先后报道了中国人染色体数目与核型与其他人种一样也是 46,XX(XY);二是上海第二医学院苏祖斐教授在复旦大学周焕庚的帮助下,报道了国内第一例 Down's 综合征临床与染色体报告;三是吴昊等对肿瘤的染色体研究报告。

如果从染色体的前身染色质(chromatin)的临床性别研究,应该比 1963 年还早几年。1959 年大连医学院陈文进行了核内性染色质(即 Barr 氏小体)鉴别性别的研究,1960 年李崇高、姜启戡进行血细胞染色质形成的核突出物鉴别性别的研究。嗣后,鞍山韩安国开始采用染色质鉴定进行产前诊断。

此后由于 20 世纪 60 年代“文革”影响了近 10 年,以后从 70 年代开始,我国的染色质与染色体的医学与临床研究才又恢复起来,主要在以下几个方面得到应用与发展:一是用于产前、产后染色体疾病的诊断研究。先是采用周围血而后羊水细胞、绒毛膜脱落细胞,直到目前从母血富集胎儿各类细胞(主要是有核红细胞)以及最近的从母血中分离胎儿 DNA 和胚胎种植前受精卵或分裂球的染色体学诊断(目前主要是正常核型的选择和非整倍体的排除);二是用于肿瘤和白血病的瘤细胞染色体异常的诊断;三是用于辐射线对人体损伤效应的判断,主要是判断辐射的损伤程度;四是其他方面。如医学性别鉴定性连锁疾病的性别鉴定等。特别是针对医学放射线工作者和预后的判断以及肿瘤有关基因的染色体定位等;

1974年4月~1975年5月,卫生部决定在兰州医学院血液病研究室举办“全国血液病师资培训班”。在班上由我讲“血液细胞学”,学员中有位广东来的医师(邓俊泉)希望我们学习班讲血液细胞染色体技术,然而,当时我室却没有开展这项技术。为此,促使我们抓紧准备条件尽快开展此技术,学校派王先荣老师亲赴北京科学院原子能所购回 ^3H 标记物,由我校病理生理教研室刘华老师帮助细胞培养液的制备,因她在研究细胞免疫试验,要用PHA刺激淋巴细胞做转化试验,刘老师遂帮助我们先配各种氨基酸和小牛血清,为得到好的PHA(植物血凝素),经介绍写信去广东新会县购来菜豆(因为当时学者公认该县产的菜豆提取PHA最有效),采用冰冻盐水研磨、离心提取PHA,为了对照,我们还采用了甘肃张掖地区盛产的同种菜豆,效果也很好,至于小牛血清,则是从奶厂购回新产雌性牛仔,自采动脉血沉淀得血清。因为初次试验,对人的取血,我们没有采用静脉吸取血,而采用耳垂或指尖采数滴微量血进行试验,结果在一天傍晚突然终于做出了粒粒在目的染色体标本,分散很好,在以后很长的时间里我们均采用微量血方法,尤其后来我们去农村山区进行克汀病、呆傻症染色体研究时,均采用此法,远比静脉血容易被患者接收,尤其在农村。然而,当时并未赶上学习班学员学习之用,却从此促进了我们创造条件,克服困难,开展此项工作的机会和动力。当然,以后这些条件都是在发展中有了更新的发展,这里只是想说明创业之艰辛。直到1979年,时逢全国科学大会即将召开,我室连续进行多次试验,终于做出很好的标本,并进行了临床Down's综合症的诊断。为了向全国科学大会献礼,我们准备在原来本室学习材料的基础上编写一本全国第一本临床染色体的书,定名为《染色体诊断与染色体疾病》的书,为此曾做过一系列的准备工作。当时,由于缺乏必要的参考书,恰遇北京进口图书公司来兰州科学分院书展,在展台里突然发现一本Yunis的“Chromosome Analysis”,是影印本,为北京某

单位印刷,我立即请我的同学张志礼尽快帮我在北京购一本寄来,如获至宝,染色体的理论与实践全在书中;其次,从我们本校图书馆借到一本日本学者著《染色体异常与临床》日文书,由于我不暗日文,遂乘下乡调研之机,到临夏市进行地方性克汀病和地方性甲状腺肿的遗传病因研究,恰遇从北京下放的教授金某,我将此书中有关部分和章节,如 Down's 综合征季节发病的关系,羊水细胞培养染色体制备、肿瘤细胞和毛根细胞的培养和标本制备,通过他口译,我笔录,以充实本书内容(据以后知道,这在国内专著中还是首次介绍这些技术方法);三是为此我曾专门去北京拜访医科院吴昊教授,他也是几年前从青海下放回京,主要是向他请教 60 年代他在国内首先开展染色体工作的资料与经验,恰好他手头有新近译出的“细胞遗传学国际命名标准化”一书,简称“ISCN,1978”,他慷慨借阅,此资料更是不可多得。这表现了吴昊教授对染色体技术在国内推广的无私帮助。我回到兰州即刻从本校图书馆劳请当时图书馆长朱允尧馆长的帮助,从 WHO 赠送我大西北北图书馆一大批赠书中找到此英文原文“ISCN,1978”的资料,而且还意外找到一本辐射细胞遗传学的标准方法,这份资料对编写辐射细胞遗传学起到关键作用。为熟悉这部分理论与技术,我还专门去苏州医学院生物教研室拜教于周焕庚,他那时还没有调回上海,该室的郑斯英更是这方面的专家。由于熟悉了辐射细胞遗传学的方法,遂于 1977 年,我室参加了兰州科学院现代物理研究所杨澄中教授领导的“快中子治疗肿瘤”的部分研究工作,以后论文中有关染色体的研究一同被杨提交到东京举办的国际会议上交流。

值得回忆的就是当年吴昊借我的那本中译本 ISCN,1978 资料,我是住在中医研究院八楼招待所整整抄写了一个通宵才于次日归还吴昊。以后我带回兰州研读时,恰逢医科院基础所程在玉同志,他也曾下放青海,他来兰州看我,我即告知此材料,并云在京抄写通夜,程当即借去此材料,住兰州饭店招待所,同样也抄写一

夜，次日还我。程返青海后，在当地中医研究院院长张翼的支持下开展工作，并不久编写了《人类染色体技术与方法》一书正式出版，程以后调回医学院，不久去美国留学，以后成为我国在医学上首先开展染色体 FISH 技术的先声。无独有偶，数年后（1980 年），我的一位硕士研究生朱恃贵，有志于染色体 FISH 的研究，我遂陪同他去北京住在中组部招待所，专程求教程在玉，他例外的允许在晚间专门对朱进行技术指导，使朱得益匪浅，此为后话，说明在文革后的那段时间里，资料亟为匮乏，学者们渴望科技资料那种如饥似渴的精神，也反映了那时同事们相互支持，相互帮助的无私精神，这与那种对资料保密封锁的情况形成鲜明对比。

朱恃贵的硕士论文是有关肿瘤细胞遗传学研究，以后考取吴昊教授的博士生，在吴的精心指导下，成为我国较早进行染色体显微切割技术的学者，他在吴手下做了几年博士后以后，被邀去美国工作至今。

为了编写那本书向大会献礼，准备好了重要的国内外有关资料，加上我们实验室的一点实践经验，我得到当时附属一院领导的批准，找到比较熟悉的一家白银市印刷厂，经该市人民医院内科刘承业主任的介绍，整整用了两个月时间，遂完成《染色体诊断与染色体疾病》一书，约 20 万字，中间病例插图请甘肃省人民医院泌尿科马梦材大夫允借使用，共印刷 6000 余册。印刷费用约 5000 元，全部由我担任“快中子”研究课题费中支出。

1979 年全国科学大会召开，我院药理教研室李淑玉教授选派出席，遂请她将此书作为献礼带去北京献于大会，此书按现在讲，属内部发行，不突出个人，不宜个人署名，只写兰州医学院第一附属医院编，每册一元，全部由学校财务收入，个人分文未收，这也体现时代精神，此书并未推销，两年内全部售罄。

时光飞逝，20 年来，尽管有心将此书充实提高再版发行，终因经费、手续和资料未能如愿。近年来有心重版，但因精力不济且不

在其位不谋其政,幸而我的一位优秀的硕士毕业研究生张帆对此重版书愿意在教学科研工作之余重新改写,书稿写成后,又复让我看过,觉得比我原书更有新意,而且她愿自负经费,实在难能可贵,这不但完成和发展了我的夙愿,而且为细胞遗传学的临床应用提供了参考资料,对初学者及临床医生是一本很好的学习材料。

张帆同志 1981 年毕业于四川大学生物系遗传专业,毕业后响应号召回到大西北兰州医学院生物遗传教研室任教,多年担任生物、细胞、遗传多领域的教学、科研工作。1991 年她考取我校的硕士研究生,为做课题,学习新技术,曾先后在医科院动物所蔡有余教授实验室、天津第二医学院血液学朱平教授实验室及哈尔滨医科大学李璞教授处学习,在他们的指导下,取得较大的成绩,为了紧密联系西北工业实际,她结合西北冶炼工人的健康完成了课题《铅冶炼工人的细胞遗传学实验研究》当时得到很好的评价。这次书成时,她索序于我,我当自乐其成,然而作序中无形中回忆起 20 世纪 60~70 年代我国临床染色体研究工作之艰辛,看目前科学发展的大好形势,真是不可同日而语。写此絮语,无非渴望今日年轻学者,克服困难,更上一层楼,不断创新,取得更大的成绩。

李崇高

写于兰州大学基础医学院书斋

2005 年 7 月 30 日

目 录

第一章 遗传的细胞学基础.....	(1)
第一节 细胞分裂.....	(1)
第二节 细胞周期.....	(7)
第三节 染色质与染色体.....	(8)
第二章 人类的正常核型.....	(14)
第一节 染色体的形态结构.....	(14)
第二节 人类染色体的类型.....	(16)
第三节 人类染色体的数目.....	(17)
第四节 人类的正常核型.....	(18)
第三章 染色体畸变.....	(29)
第一节 染色体数目畸变.....	(29)
第二节 染色体结构畸变.....	(36)
第四章 常染色体病.....	(44)
第一节 21 三体综合征.....	(44)
第二节 13 三体综合征与 18 三体综合征.....	(51)
第三节 其他常染色体异常所致疾病.....	(55)
第五章 性染色体疾病.....	(59)
第一节 性别的决定与核型分析.....	(59)
第二节 先天性睾丸发育不全.....	(63)
第三节 先天性卵巢发育不全.....	(69)
第四节 其它性状染色体病.....	(74)
第五节 间性状态.....	(76)

第六章 染色体病的皮纹学诊断	(85)
第一节 正常皮纹学	(85)
第二节 染色体病患者的皮纹学	(90)
第七章 染色体畸变与肿瘤	(92)
第一节 肿瘤细胞染色体数目异常	(93)
第二节 肿瘤细胞染色体结构异常	(96)
第三节 白血病、淋巴瘤的染色体易位	(104)
第四节 实体瘤的染色体异常	(105)
第八章 染色体畸变对辐射损伤的诊断	(109)
第一节 辐射引起染色体损伤的机制和类型	(109)
第二节 放射损伤的诊断标准	(112)
第三节 染色体畸变与剂量的关系	(115)
第九章 病毒与化学因素所致染色体畸变	(121)
第十章 人类染色体的实验技术方法	(125)
第一节 普通染色体标本制备技术方法	(125)
第二节 染色体的显带技术	(137)
第三节 X 染色质与 Y 染色质	(146)
第四节 姐妹染色单体交换标本的制备和分析	(148)
第五节 绒毛膜细胞培养法制备染色体	(150)
第六节 银染核仁组织者区 (Ag-NOR) 方法	(151)
第七节 脆性 X 染色体培养方法	(151)
第八节 人类染色体高分辨率显带技术	(151)
第九节 染色体的显微切割技术	(152)
参考文献	(153)
附录 I 临床常见遗传病和畸形综合征的体征和鉴别表	(155)
附录 II 唇裂、唇腭裂或腭裂病因分类表	(164)
附录 III 儿童眼距、耳距、指距和乳头距的测量图	(167)

第一章 遗传的细胞学基础

细胞是生命活动的基本单位,是生物有机体生长发育的基础,除病毒外,所有生物体都是由细胞构成的。在人体中大约有 200 多种不同类型的细胞,根据它们的分化程度又可分为 600 多种,它们的形态结构与功能差异很大,但都是由一个细胞——受精卵通过分裂与分化而来的。

从细胞遗传学的角度看,人类的细胞可分为两大类,即体细胞(人体细胞中的绝大多数,包括血细胞、肌细胞、肝细胞等)和生殖细胞(包括精子和卵子两种)。但不管是哪一种细胞,在普通光学显微镜下观察,其结构均分为细胞膜、细胞质、细胞核三部分。若用电子显微镜观察细胞,其结构就极其复杂了,分为膜性结构:细胞膜、内质网、高尔基复合体、溶酶体、线粒体、过氧化物酶体、核膜;非膜性结构:核糖体、中心体、微管、微丝、核仁、染色质等。

细胞是遗传的基本单位,没有细胞就没有完整的生命。生物能繁殖后代是生命活动的基本特性,通过繁殖世代相传,表现出遗传和变异,促进生物的进化。生物生长和繁殖的基础是细胞分裂。

第一节 细胞分裂

细胞分裂(cell division)是个体生长和生命延续的基本保证。

从结构简单的单细胞生物到结构复杂的多细胞生物,都是上溯至 30 亿年前生命起源后连续不断的细胞生长与分裂的结果,细胞分裂经过长期的生物进化过程由简单而逐渐臻于完善。不同的生物类型或不同的细胞,其分裂方式有所不同,一般分为三种:无丝分裂、有丝分裂和减数分裂。

一、细胞分裂的方式

(一)无丝分裂(amitosis)

是一种细胞核及细胞质直接分裂的方式,也称直接分裂(direct division),在细胞分裂过程中不形成纺锤体,分裂时间短,速度快,耗能少,常见于单细胞生物。

(二)有丝分裂(mitosis)

是真核细胞分裂的主要方式,其显著特征是分裂过程中形成有丝分裂器,经过纺锤体和染色体等一系列变化,最终完成细胞分裂,它是一个连续的动态变化过程,根据核的形态变化,可将有丝分裂分为:前期、中期、后期、末期。

1. 前期(prophase)

核膨大,染色质凝集形成染色丝,分裂极确定。前期结束时,核仁解体,核膜消失。

2. 中期(metaphase)

染色体达到最大凝集,以动粒与纺锤丝相连,排列在赤道面上,形成赤道板,光镜下,每条染色体由两条染色单体组成,连结于一个着丝粒上。

3. 后期(anaphase)

着丝粒一分为二,每条染色体纵裂为两条染色单体,各自在纺锤丝的牵引下,向两极移动,形成数目相等的两组染色体。

4. 末期(telophase)

染色体到达两极,螺旋化程度降低,恢复成染色质状态,核仁、核膜重新出现。

5. 细胞质分裂(cytokinesis)

在末期开始,植物细胞以细胞板的方式完成,动物细胞以缢缩环的方式完成。

在体内这五个时期形成连续的动态变化,它的复杂性和完善

程度难以用文字描述或静态的图像显示清楚(图 1-1)。

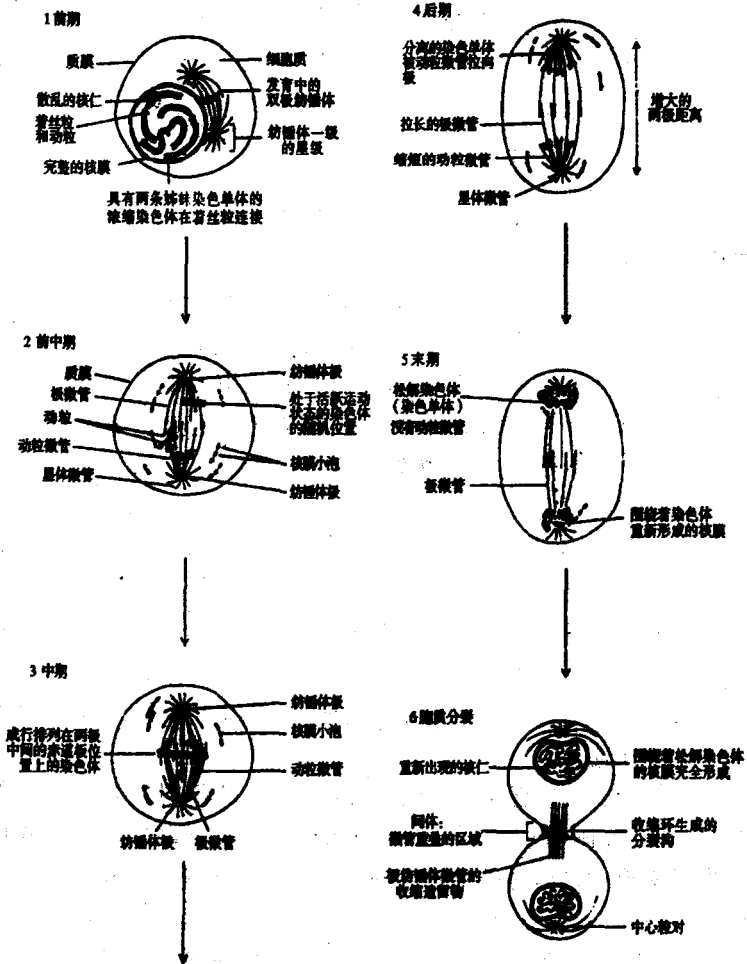


图 1-1 细胞有丝分裂的六个时期(自 B. Alberts et al, 1989)

(三) 减数分裂(meiosis)

是有性生殖的生物体性成熟时,在生殖细胞形成中发生的一

种特殊的有丝分裂方式。它的特点是细胞连续分裂两次，而 DNA 只复制一次，结果形成的子细胞中染色体数目是亲代细胞的一半。

减数分裂也分为前期、中期、后期、末期。在第一次减数分裂中，染色体发生数目的减半，而第二次减数分裂是等数的。

1. 第一次减数分裂

(1) 前期 I：分为以下各期：

细线期(leptotene)，染色体呈细线状结构，称为染色线，DNA 已完成复制。

偶线期(zygotene)，同源染色体配对，出现二价体。

粗线期(pachytene)，染色体缩短变粗，在光镜下可见每个二价体由四条染色单体构成称为四分体，其中由一个着丝粒连接的两条染色单体称为姐妹染色单体，同源染色体的染色单体间互称为非姐妹染色单体，在非姐妹染色单体间可见交叉，表明在它们之间发生了交换。

双线期(diplotene)，交叉向染色体端部移动，同源染色体相互排斥，趋向分离。

终变期(diakinesis)，二价体进一步缩短变粗，并移至核的周边区，核仁、核膜消失。

(2) 中期 I：二价体排列在赤道面上，纺锤体形成，二价体的微管与动粒相连。

(3) 后期 I：同源染色体分离，每一极只获得同源染色体中的一条，即二分体(dyad)，此时，由于在粗线期中非姐妹染色单体间发生了交换，所以，每条染色体的染色单体上 DNA 的组成并不相同。

(4) 末期 I：各二分体移至两极后，解旋、伸展、核膜重新形成。每个子细胞中有 23 个二分体。

2. 第二次减数分裂

间期很短，无 DNA 复制。

- (1)前期 II :每个二分体凝缩,核膜消失。
 - (2)中期 II :各二分体排裂在赤道面上,形成赤道板,着丝粒纵裂,动粒连于纺锤丝的微管。
 - (3)后期 II :姐妹染色单体分离,分别被拉向两极,每一极得到其中的一条。
 - (4)末期 II :染色体解旋、伸展、核仁、核膜重新出现。
- 减数分裂的结果是子细胞中只含单倍数染色体(图 1-2)。

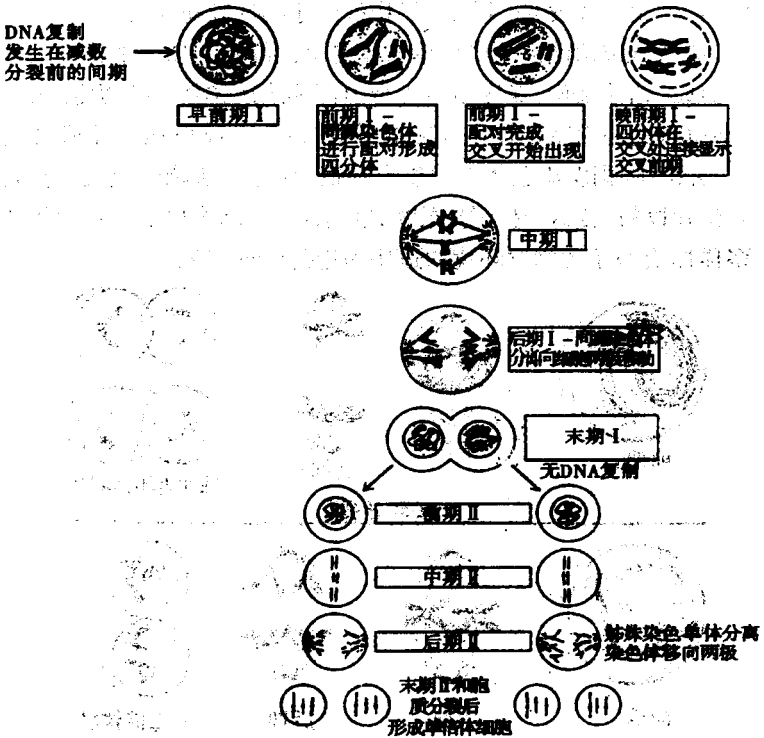


图 1-2 减数分裂模式图(自 B. Alberts et al, 1989)

(图示的二倍体细胞染色体数为 6 条)

二、细胞分裂与遗传

多细胞生物个体发育过程中,细胞数目的增加是通过细胞的有丝分裂来完成的,因此,有丝分裂又被称为体细胞分裂。有丝分裂在遗传上有重要意义,通过这种分裂方式,使在核内准确复制的染色体有规则地、均等的分配到两个子细胞中去,使所产生的两个子细胞与原来的母细胞在遗传组成上完全相同,这样既维持了个体的正常生长和发育,又保证了物种的连续性和稳定性。

减数分裂的结果是产生单倍体的生殖细胞。精卵结合后又重新形成二倍体细胞,保证了亲代与子代间染色体数目的恒定,维持了各物种的相对稳定性。在减数分裂过程中,同源染色体联会配对、分离,非同源染色体自由组合到配子中去。非姐妹染色单体间发生片段的交换,产生了遗传物质的重新组合,增加了生物个体的多样性,有利于生物对环境的适应和进化(图 1-3)。

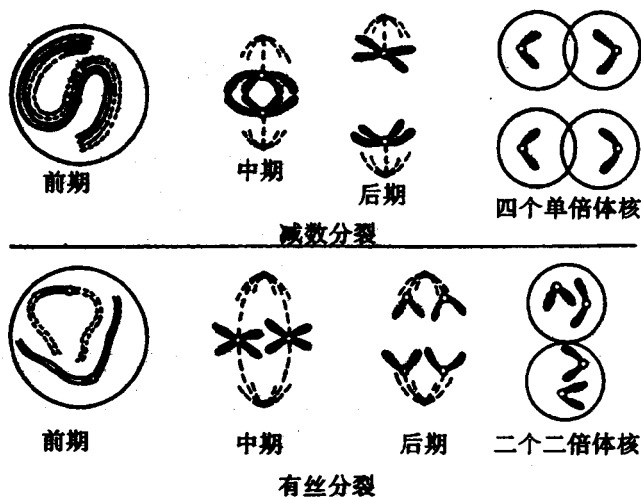


图 1-3 有丝分裂和减数分裂比较图解(自 G. P. Redei, 1982)