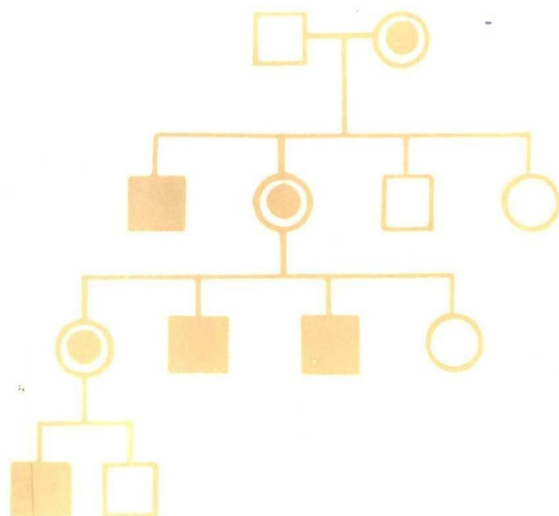


医学遗传学丛书

# 肿瘤遗传学

吕宝忠 赵寿元 等编著



科学出版社

医学遗传学丛书

# 肿瘤遗传学

吕宝忠 赵寿元 等 编著

科学出版社

1998

## 内 容 简 介

本书是《医学遗传学丛书》之一,较为全面地论述肿瘤基础研究的中心问题——肿瘤遗传学及其研究方法。内容包括前言、肿瘤遗传学简史、肿瘤遗传流行病学、肿瘤与遗传性综合征、肿瘤与染色体、肿瘤与癌基因、肿瘤与DNA损伤修复、检测致癌因子的遗传学方法及展望。书后有详细的参考文献。

本书可供县级以上医院的临床医师、医学院校师生、环境监测人员,以及综合性大学有关专业的师生参考,亦可作为肿瘤遗传学研究者的入门参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

肿瘤遗传学 / 吕宝忠, 赵寿元等编著. - 北京: 科学出版社, 1998

(医学遗传学丛书)

ISBN 7-03-005930-1

I. 肿… II. ①吕… ②赵… III. 肿瘤学-医学遗传学  
N. R730.231

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 02613 号

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

北京科地亚印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

\*

1998年4月第一版

开本:787×1092 1/32

1998年4月第一次印刷

印张:10

印数:1-3 000

字数:210 000

定价:20.00元

医学遗传学是  
一门新的学科，必  
将对人类疾病  
的防治产生重大  
作用。

邓颖超  
一九八七年

## 医学遗传学丛书编委会名单

**顾问：**谈家桢 吴 旻

**主 编：**刘祖洞

**副主编：**许由恩 李 璞 罗会元 蒋左庶

**编 委：**(以下按姓氏笔画为序)

朱畅宁 刘 安 吴文彦 吴绍熙

杜传书 杜若甫 张贵寅 陈士葆

陈仁彪 陈瑞冠 陈灏珠 郑茂荣

周焕庚 胡诞宁 赵寿元 赵桐茂

夏家辉 夏镇夷 宰春和 郭秉宽

曾溢滔 曾建飞 潘瑞彭 薛京伦

## 医学遗传学丛书序

医学遗传学是遗传学的一个重要分支,是临床医学与遗传学相互渗透形成的一门应用学科。近年来随着重组 DNA 技术的建立和分子遗传学的兴起,医学遗传学的各项研究更是发展迅速,目前已成为遗传学中最为活跃的研究领域之一。

在我国,随着遗传学研究的日趋深入,医学遗传学的研究也得到了越来越充分的开展。现在各大医学院校和医疗机构,都设置了与医学遗传学有关的研究单位和医疗部门,并开展了不少有相当水平的科研和咨询工作。但是,由于医学遗传学是理论性强、应用性广的一门综合性科学,故如何进一步加强和提高医学遗传学工作者的理论水平,尤其是提高处于第一线的临床医务工作者的医学遗传学知识,无疑是非常需要和十分迫切的;同时把国外的医学遗传学研究的最新进展及时介绍到国内,对于进一步提高我国的医学遗传学研究工作的水平是相当有益的。

医学遗传学丛书由国内各方面专家分科撰写。内容包括基本原理和临床两大部分;详细地介绍了各个专科遗传性疾病的发病机理、遗传学诊断、预防措施和治疗的可能性;比较全面地反映国内外科学家在医学遗传学研究所取得的最新成果和研究进展。该丛书的编写成员可以说大多是我国遗传学界和医务界的精英,无疑使该丛书具有很高的权威性,也为进一步打入国际出版物市场创造了条件。

我相信,该丛书的出版将对加快我国医学遗传学研究的

发展起积极的推动作用,对提高我国人口的遗传素质和进一步执行计划生育这一基本国策等方面有重要的意义。

谈家桢

于复旦大学遗传学研究所

## 医学遗传学丛书前言

医学遗传学是研究人类遗传性疾病的发生机理、传递规律、诊断方法,以及治疗与预防措施的遗传学分支学科。由于医学的进步和治疗水平的提高,早先严重威胁人类生命的一些疾病,如天花、霍乱、鼠疫、结核等传染病已渐趋绝迹或基本得以控制,发病率大幅度下降;而与此相比,一些同遗传因素密切相关的人类遗传性疾病,如先天性缺陷、染色体异常及恶性肿瘤等,在发病率和死亡率中所占比例日益突出,对人类本身的危害也更为明显。目前,已发现的遗传病有 4 000 余种,估计每 100 个新生儿中就有 3—10 个患有各种遗传性疾病。此外,由于科学和工业发展本身所带来的弊端和污染未能得以及时治理,也使发病率有增高的趋势。因此,有关人类遗传性疾病的研究已成为医学极其重要的课题,也是遗传学中最活跃的研究领域之一。

近几年来,医学遗传学发展迅速,在各个领域中都取得了许多重大进展,并形成和建立了不少新的分支,如染色体遗传学、药物遗传学、免疫遗传学、肿瘤遗传学、毒理遗传学和临床遗传学等。随着重组 DNA 技术的建立和在医学遗传学中的广泛应用,对某些遗传病的产前诊断和基因治疗等方面也取得了令人鼓舞的突破。因此,医学遗传学的研究在不断深入与提高,理论在进一步地完善和发展,而广大从事医学遗传学研究的工作者,对了解和掌握这些新的知识的需要也日益迫切。值得强调的是,医学遗传学是一门遗传学与临床医学相互渗

透的交叉学科,而随着我国医学遗传学事业的发展,基础和临床之间尚未很好沟通的矛盾就显得越来越突出。就我国各级医院临床医生的知识结构来看,虽然通过几年来医学遗传学知识的普及,已有了一定的基础和梗概的了解,但由于人类遗传性疾病种类繁多,遗传方式和表型不一,鉴别诊断困难,有关疾病发生的遗传机理、临床表现及防治手段的资料匮乏,即便遇到一些病例,最终往往因无法明确诊断而不了了之。因此,目前我国报道的遗传病种类还不到世界上已发现的 1/4 左右,我国是 10 亿人口的大国,有多少遗传病需要去认识啊。鉴于上述的原因,为了加速我国医学遗传学事业的发展,编纂一套系统完整的医学遗传学丛书是十分必要和非常有意义的。

这套医学遗传学丛书共分:《医学遗传学导论》、《遗传性心血管疾病》、《遗传性消化、呼吸系统疾病》、《遗传性血液疾病》、《遗传性内分泌疾病》、《遗传性代谢病》、《遗传性泌尿生殖疾病》、《遗传性神经、肌肉疾病》、《遗传与精神疾病》、《遗传性骨与结缔组织疾病》、《遗传性皮肤疾病》、《遗传性眼科疾病》、《遗传性耳鼻咽喉疾病》、《遗传性口腔疾病》、《染色体病》、《免疫遗传学》、《肿瘤遗传学》、《毒理遗传学》、《医学分子遗传学》、《法医遗传学》和《医学遗传学中数理统计方法》21 个分册,其特点是面向广大临床医生。丛书的主要读者是县级医院以上医务工作者,它也可作为医学院校、综合性大学生物系遗传学专业师生的参考书,部分分册亦可作为研究生的参考教材。考虑到我国广大读者的实际购买力,便于按需购买,本套丛书的每个分册都编写成一个独立的系统,但又不脱离整套丛书总的框架。

本丛书是由国内医学遗传学各研究领域的有关专家和临

床各科的知名教授负责撰写审定的,一些正在从事有关实际研究和医疗工作的中青年同志也参加了部分分册的撰写工作。这样,充分体现了本套丛书基础理论与临床相结合的指导思想,同时使本丛书的内容得以互为补充而更加充实和全面,从而使丛书具有较高的参考价值和普遍的实用意义。

科学出版社在本身出版任务相当繁忙的情况下,对本套丛书的出版给予了极大的支持和帮助,使这套丛书得以顺利出版,在此表示衷心的感谢。

对本套丛书内容上不妥之处,还敬望读者能及早提出,以便改进。

刘祖洞

于复旦大学遗传学研究所

## 前 言

二次大战前后,在人类遗传学上出现了三件轰动医学界和震惊公众的大事。其一,是核爆炸引起的遗传损伤。在日本广岛和长崎爆炸的原子弹,不仅造成了巨大的物质破坏和生命损伤,而且对人类的后代也造成了严重的危害,这使公众为之愕然,并非常关切未来子孙的遗传健康问题。其二,是在某些先天愚型儿中发现多了一条小的染色体,这就是所谓的 21 三体征,即患儿的体细胞中 21 号染色体比正常人多了一条。增加一条小的 21 号染色体会酿成如此巨大恶果,不得不使医学界对染色体这个当时还不太熟悉的对象给予应有的重视。其三,是在慢性粒性白血病患者中发现了一条名为  $Ph^1$  的染色体。这一条小染色体的出现居然能与血癌发生联系,可见染色体在医学这一领域也是不可忽视的一个重要因素。正由于广大群众和医师对上述三件大事的强烈反响,促使一些医师和遗传学家作了大量的有关研究,遂使医学遗传学这一新的边缘学科蓬勃发展起来。

医学事业的进步,使昔日严重危害人类健康和生命的疾病如传染病、寄生虫病和营养缺陷症等大幅度下降,而工农业生产的发展伴随环境污染的加重,也使单基因和多基因遗传病,以及与遗传有关的复杂性疾病如心血管疾病、恶性肿瘤、高血压病和精神发育不全等成为威胁人类健康和存亡的大敌和顽敌。其所以为大敌,因为已成为人类存亡的主要威胁;而之所以为顽敌,不但目前尚未找到良好的对策来预防、诊治和

监控,更可怕的是,它们具有遗传性,能一代复一代地传递给子孙后代,其害不可不谓顽固矣。

就恶性肿瘤来说,它并不是一种单一的病种,而是涉及到一大类。按发生部位而言,可分为肝、肺、胃、食管、乳腺、鼻咽、卵巢、子宫、大肠和血癌等等(目前在心脏也发现了肿瘤),可以毫不夸大地说,几乎人体每个解剖部位都可发生恶性肿瘤。按发生起源则可分为原发性、继发性、浸润型和转移型等。不同部位的肿瘤还有不同的类型和临床分期。可见这是一大类疾病。根据肿瘤流行病学调查发现,某些肿瘤有种族和群体特异性,有些则有家族聚集现象,这些肿瘤的遗传背景或遗传倾向性是显而易见的。遗传性肿瘤、遗传性肿瘤综合征和易患肿瘤的遗传性综合征的报道更进一步说明:一些肿瘤与遗传是密切相关的。遗传性肿瘤虽属较少见,且常为双侧性多发性,多数在儿童中发现,包括视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、Wilms 瘤和嗜铬细胞瘤等。遗传性肿瘤综合征往往是以常染色体显性遗传方式出现的某些癌前疾病,包括家族性结肠息肉病、Peutz-Jeghers 综合征和 Gardner 综合征等。易患肿瘤的遗传性综合征,包括一组染色体不稳定综合征如共济失调性毛细血管扩张症、先天性全血细胞减少症(又称 Fanconi 贫血)和 Bloom 综合征,还有着色性干皮病。上述 4 种遗传性综合征都是常染色体隐性遗传病。近年来,还发现另一些染色体不稳定综合征,如 Mibelli 汗孔角化症、色素失调症、硬皮病(易发生肺泡细胞癌)和基底细胞痣综合征等,都有产生某种或某几种肿瘤的倾向。根据肿瘤流行病学的调查,以及上述遗传性肿瘤、遗传性肿瘤综合征和易患肿瘤的遗传性综合征的研究,表明肿瘤至少某些肿瘤与遗传密切相关。这样,肿瘤遗传学应成为医学遗传学的一个重要分支学科,事实上也确实

形成了肿瘤遗传学这一新分支。

人类染色体数目的正确测定和多种分带技术的出现,加上细胞培养技术的发明,揭示了肿瘤尤其是恶性肿瘤的细胞常可查见染色体数目和结构两方面的显著变化。瑞典学者 Mitelman 根据浩瀚的数据提出了肿瘤的非随机性染色体畸变学说。染色体脆性位点(fragile site, 简称脆点)与肿瘤发生关系间的研究,将肿瘤遗传学上一个重要领域即肿瘤细胞遗传学的研究推进到又一新的境界。DNA 损伤修复与癌基因学说则是将分子遗传学的观点和方法应用于癌变机制研究而提出的新学说。目前不仅发现了 50 余种癌基因,还弄清了 RNA 逆转录肿瘤病毒和 DNA 肿瘤病毒同细胞原癌基因的关系及癌基因激活和癌变发生的一些可能机制。对癌基因同表皮生长因子、血小板生长因子、转化生长因子、成纤维细胞生长因子和神经生长因子的关系,以及癌基因在正常生长发育中的作用也有所认识。还弄清了某些癌基因的产物如 *ras* 基因产物 p21 的结构和功能。后来又发现了另一类与癌变有关的所谓抗癌基因,提出了抗癌基因学说,并已通过视网膜母细胞瘤、Wilms 瘤、小细胞肺癌及乳腺癌中发现的视网膜母细胞瘤基因(*RB* 基因,即一种抗癌基因)的失活或表达水平降低而获得证实。看来,人类对癌变机制的认识愈来愈深化了。

由于每年有几十万种新的物质要进入到人类环境,并已经查明有相当一部分物质与癌症发生存在密切关系,因此检测致癌和促癌物质已经列入许多国家有关部门的议事日程。检测方法不外乎物理、化学和生物学几种方法,其中生物学方法(尤其是遗传学方法)可以说是最终鉴定某物质有无致癌或促癌作用的最有效手段。传统上使用的整体动物方法因实验周期长,成本高和所需人工劳动力多,已不敷用于目前众多物

质的鉴定和快速检测的要求。而遗传学方法却已显示了强大的活力,这包括 Ames 试验、微核试验、姐妹染色单体互换法和转化细胞法。此外,非程序 DNA 合成法和果蝇致死突变法亦已广泛使用。由此可见,肿瘤遗传毒理学不仅是遗传毒理学的一个重要组成部分,也是肿瘤遗传学的一个重要领域。

作为医学遗传学一个重要分支的肿瘤遗传学,由于进展迅速,已经脱离其母体发展成一门新的边缘学科了。

要成为一门独立学科,无疑应有自己明确的任务和具体的内容。对肿瘤遗传学来说,它的明确任务是探讨肿瘤特别是恶性肿瘤同遗传的关系,尤其是细胞癌变的遗传机制,以及遗传、环境协同作用导致癌变发生的过程。具体内容大致包括下述 3 个方面:① 探讨机体对癌症易患性或抵抗性的遗传背景或遗传倾向性。② 研究癌变同遗传信息的关系,即癌变的遗传机制问题。③ 以遗传学方法检测环境中的致癌或促癌因子。本书第二和第三章介绍第一方面内容;第四至第六章对第二方面的内容作较为详细的阐述,事实上这方面内容是当今肿瘤遗传学的核心,发展颇为迅速,知识更新速度甚快,故最新成就不可能包罗无遗;然而基于其在弄清癌变的生物学本质,以及最终控制恶性肿瘤上的重要意义,本书作者用了较多笔墨作较详尽的介绍。第七章则对第三方面内容予以介绍,专着重于对致癌或促癌因子的鉴定的遗传学方法。此外,第一章对肿瘤遗传学的简史作扼要介绍,以便读者明了其发生发展概况;最后一个部分是前瞻其未来发展。

以上对肿瘤遗传学的极简单介绍清楚地表明,作为一门独立的学科,它如同基本遗传学一样,也是在多层次深入地研究其主题的。在群体这个层次上,它涉及种族、群体、家系直至双生儿(有时也涉及除人类以外的其他物种),并包括动态流

行病和移民流行病学方面的内容。在个体层次上的研究涉及遗传性肿瘤、遗传性肿瘤综合征和易患肿瘤的遗传性综合征。细胞层次上则是以细胞遗传学、细胞生物学及体细胞遗传学的方法对染色体的结构功能与癌变关系进行分析。分子水平这一层次目前集中在癌基因及其产物、抗癌基因等的深入探讨中,此外还从 DNA 损伤修复缺陷与某些癌症关系展开了研究工作。其实,上述 4 个层次仅指研究手段深入的层次不同,事实上它们是可以相互联系的,从而就为最终阐明癌变的本质、解决癌变机制共同作出贡献。

诚然,肿瘤的发生演变同致癌或促癌因子、营养、激素、机体免疫状态以及机体遗传因素均有密切关系,但从正常细胞一旦恶变为癌细胞后,只复制出与恶变后类似的癌细胞,并具有浸润和转移特性来说,应该认为,癌变的本质是遗传物质或遗传信息的变化。从这个根本意义来说,肿瘤基础研究的中心无疑应为肿瘤遗传学。今后医学武库中最先进的兵器将为基因诊断和基因治疗,肿瘤尤其是恶性肿瘤的诊治更需要它们。对致癌或促癌物质的检测来说,尽管有物理、化学和生物学诸方法,然而最终的鉴定必须依赖遗传学方法。因此,不论从理论和实践来考虑肿瘤研究,肿瘤遗传学都不愧为一门重要的学科。还可通过一个具体实例说明,遗传学的一种特殊手段遗传咨询在肿瘤预测上的重要作用。有一位 40 岁的女病员患子宫内膜癌,她在无任何结肠癌症状的情况下要求医师对其进行仔细检查,因为她有一个同胞兄弟罹结肠癌。经直肠乙状结肠镜和钡灌肠法检查后,发现该女病员已患早期横结肠癌。通过手术切除已获成功。更有意义的是,她的孪生姐妹,虽无症状也要求医师进行诊断,经检查发现了子宫内膜癌,属早期,通过子宫切除解除了癌症威胁。该实例清楚地表明,遗传咨询

可以起到预测癌症,早期发现癌症从而解除癌症威胁拯救生命的独特功效,更说明肿瘤遗传学的重要性。

从人类遗传学中分化出医学遗传学,继而又在医学遗传学中分化出肿瘤遗传学的发展进程表明,一门独立的边缘学科——肿瘤遗传学,已林立于遗传学和医学的百花园中,它正在茁壮地成长,必将开放出美丽的花朵。在遗传学和医学(主要是肿瘤学)发展的基础上兴起和发展的肿瘤遗传学,不仅推进和丰富了遗传学和医学的发展,而且在解除癌症对全人类的威胁上,将起着重要的作用。愿国内对肿瘤研究和诊断防治有兴趣的遗传学家和临床医师,为发展这一新兴的边缘学科及解除人类的重大威胁——癌症而努力奋斗,并作出重大的贡献!

吕宝忠

# 目 录

## 医学遗传学丛书序

## 医学遗传学丛书前言

## 前言

### 第一章 肿瘤遗传学简史 ..... 吕宝忠 1

#### 第一节 肿瘤与遗传关系的宏观研究..... 1

##### 一、家族聚集现象 ..... 2

##### 二、种族和群体的肿瘤特异性 ..... 3

##### 三、肿瘤与遗传性疾患的关系..... 4

#### 第二节 肿瘤细胞遗传学的研究..... 4

##### 一、人类细胞遗传学的兴起及其对肿瘤研究的意义 ..... 5

##### 二、癌变的染色体畸变机制 ..... 5

#### 第三节 肿瘤的实验动物研究..... 6

#### 第四节 癌变的分子遗传学研究..... 7

#### 第五节 致(促)癌因子检测的研究..... 8

##### 一、检测致(促)癌因子早期方法和间接法 ..... 9

##### 二、直接检测致癌的方法 ..... 9

### 第二章 肿瘤遗传流行病学 ..... 吕宝忠 11

#### 第一节 肿瘤高发家系 ..... 12

##### 一、乳腺癌高发家系 ..... 12

##### 二、癌家族和抗癌家族 ..... 14

##### 三、家族性癌 ..... 16

##### 四、我国报道的一些肿瘤高发家系 ..... 20

##### 五、关于肿瘤高发家系的意义 ..... 23