

74.10.1/21

癌细胞遗传学

Sverre Heim

Felix Mitelman 著

许 荣 译

西安交通大学出版社

内 容 提 要

本书系统总结了近年来肿瘤细胞遗传学的发展过程, 很多内容介绍了临床和细胞遗传学的关系。全书共分三部分十三章。第一部分三章, 内容有肿瘤细胞遗传学发展简史、细胞遗传学的方法和命名、癌的非随机性染色体异常的一般观察。第二部分共八章, 其中七章重点介绍血液学方面的肿瘤如白血病和恶性淋巴瘤。另一章介绍了实质肿瘤的染色体异常, 包括上皮肿瘤、间质组织肿瘤、神经组织肿瘤和生殖细胞肿瘤。第三部分内容有两章, 叙述了癌的分子生物学认识趋向, 癌基因和抗癌基因与染色体异常的关系。

本书的目标不仅有益于癌细胞遗传学的科学家和学者, 也面向临床医师特别是与肿瘤学有关的医师。

(陕)新登字 007 号

癌细胞遗传学

Sverre Heim

Felix Mitelman 著

许 荣 译

责任编辑 徐晓宙

*

西安交通大学出版社出版

(邮政编码 710049)

西安交通大学出版社电脑排版

西安交通大学出版社印刷厂印装

陕西省新华书店经销

*

开本 850×1168 1/32 印张 8.875 字数: 222 千字

1992 年 8 月第 1 版 1992 年 8 月第 1 次印刷

印数: 1 — 800

ISBN7-5605-0482-5/R·5 定价: 12.00 元

Dr Xu Rong
Radiation Medicine Institute
2094 Xie Tu Road
Shanghai, 200232
People's Republic of China

Lund, April 30, 1991

Dear Dr Xu:

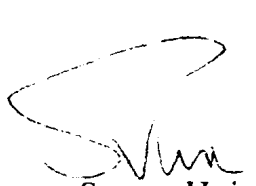
We have been approached on your behalf by Dr Pan (see enclosures), who asked us to write directly to you and express our approval of your project to translate "Cancer Cytogenetics" into Chinese. She said that she had formerly written to the publishers, but that she had received no reply.

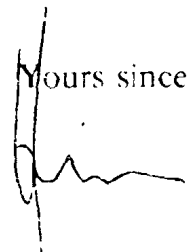
We are very pleased that our book was found to be so valuable to the scientific / medical community that somebody decided to undertake a Chinese translation. Through the letters of Dr Pan and also through other channels we are aware of the economic difficulties that scientists labor under in China, and we would like to contribute our small share to help. We therefore want to inform you formally that we approve of the translation of "Cancer Cytogenetics", Alan R. Liss, 1987, into Chinese, and that we understand that this does not imply any financial benefits for us. We do this with the understanding, as expressed by Dr Pan, that all parties concerned seek "no monetary benefits but do it for humanity and goodwill."

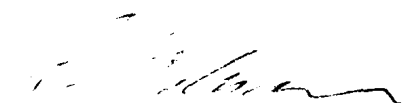
We have contacted Wiley-Liss and faxed them Dr Pan's letters. They were unaware of the letters, which they maintain they have

never received. Our understanding is that they share our views concerning the translation and that they, too, will be willing to accept a Chinese edition without any financial returns. We send a copy of this letter to Wiley-Liss and they will write you separately.

We are eager to learn more about the translation and would very much appreciate receiving two copies of the Chinese edition as soon as possible. We thank you for approaching us on this matter, for your initiative in undertaking the translation, and we wish you the best of luck with this as well as other projects in the future.


Sverre Heim

Yours sincerely,



Felix Mielman

癌细胞遗传学

SVERRE HEIM

FELIX MITELMAN

良性和恶性新生物染色体异常的研究，已提供了正常和新生物细胞增生是受遗传学机制控制的有价值知识。除了识别增生和分化调节有关的染色体组织之外，对肿瘤有关的染色体畸变，亦可作为医学肿瘤诊断与预后的重要标志。

癌细胞遗传学是一本研究人类肿瘤细胞染色体异常为特点的书，可以揭示发病的机制以及其变化与临床的关系。本书也收集了整个新生物和染色体有关的资料，既包括了不同肿瘤形式，原发的染色体异常。也有疾病进展过程中继发的畸变。细胞遗传学畸变的分子学研究例证，连同个体异常也作了描述。另外，本书还特别强调与临床医师有关的癌和细胞遗传学方面的许多知识。

本书开始简要介绍了细胞遗传学的命名与方法等，以后章节详细探索了人类良性和恶性新生物各种细胞遗传学异常。最后几章是以新生物病因学中分子遗传学为线索，特别着重在癌基因和隐性肿瘤抑制物——抗癌基因的作用。

癌细胞遗传学这本书将是细胞遗传学家和细胞遗传学技术人员，分子遗传学家，细胞生物学家和活跃在癌研究领域内其他科学家有价值的信息资源。另外，许多章节中对多种疾病不同的染色体异常在临床上的重要性作了介绍，使本书对工作在白血病和

癌疾患者的医师们为一本有益的参考书，特别对血液学，医学和儿科肿瘤学医师们更为有益。

译者的话

《癌细胞遗传学》一书是美国 Alan R. Liss 出版社 1987 年出版的，以阐述癌与染色体的关系为主，重点是总结近年来白血病与染色体关系研究的新进展及实质肿瘤细胞染色体的畸变。最后两章作者们还探讨了癌的分子生物学机制。该书的一特点是以大量图表帮助读者迅速正确地掌握一些基本概念。在资料的处理上作者们态度谨严，逻辑周密。对于目前尚有争论的问题，不但列举了各家看法，而且通过分析，逐一指出所存在的困难和今后研究的方向。本书对于从事肿瘤研究工作者，临床医师等均有参考价值。

本书能以不大篇幅，较为深刻地论述了本题范围内十分全面系统的内容，这在同类书中尚属罕见。为此特译此书以饷读者。虽然此书译稿经前匹兹堡大学细胞遗传学实验室主任潘士芬教授仔细校阅，但终因译者水平有限，缺点及错误在所难免，敬祈读者批评指正。

许 荣

1991 年 1 月 29 日

于上海医科大学放射医学研究所

原 序

自从准确测定了人类染色体为 46 个后已过去了 30 年，遗传科学也有了很大进展。技术不断改进已允许研究人员求解新的问题，或对一些老问题提出作进一步试验的建议。其结果是使新发现的知识源源而来。有时使人们兴奋到简直无时间去综合邻近研究领域所获得的许多新发现资料，或者将已获得的分散资料，如何更好地去适应验证已有的假说。方法学方面的许多革命性改进，本身已使资料惊人地增加，给人们以如此深刻的印象，使一些概念性评价的资料在科学的处置过程中，几乎显得没有意义。

本书企图整理一下人类遗传学发展得最快领域之一：癌细胞遗传学。第一部，第一到三章提供了该领域的简要介绍，包括小结性的细胞遗传学命名和方法学，强调了癌的染色体异常，是体细胞突变对致癌的主要过程。本书的主要部分第四到十一章叙述了不同新生物疾病染色体异常的特点。事实上，血液学包含了七章，而实质性肿瘤则总括在一章之内，这是表示在目前，对实质性肿瘤研究不足的现象。多种白血病方面染色体的资料是较完全，而实质肿瘤的知识则还在起步。最后，新生物的细胞分子遗传病理学，癌基因和肿瘤抑制基因是本书最后部分(十二和十三章)的论题。细胞遗传学畸变分子的研究结果在第四至十一章的许多段落中也作了讨论，并联系个体的异常加以描述。除了一些不太明朗，属于常规的和未有争议的事实以外，我们再次作了一些令人兴奋的推论，或一些迄今还不确定的评述。我们肯定地相信本书反映了癌细胞遗传学领域各方面的知识。科学方法的本质就是不断创造新假说，试验发现不对即推翻。我们希望读者将分享我

们报道有关近年来发现在正常和新生物的细胞如何增生和由遗传学控制的知识。事实上，某些建议随着时间将被抛弃，这是正常的，毋须过虑，只有一些学生教科书中所描述的科学，才是直线向前，永不失败的发展。

癌细胞遗传学一方面对临床的方法学有用，另一方面是获得基本肿瘤生物学研究知识的工具。在第四到十一章，很多段落中指出了临床和细胞遗传学的关系，强调了在临床方面的双重意义。本书的目标不仅在有兴趣癌细胞遗传学的科学家和学者，也面向临床医师，特别是那些和肿瘤学有关的医师。

这里先下一些评语也许有助于了解有关每章末所列参考文献的选择。癌细胞遗传学涉及领域很广，无法将文献一一列出。我们选择的尺度，宁可是最近的文献，多半是评论式的，希望能达到总结精采的知识，并指导读者查阅初始的报告。因此，必须剔除一些较旧的文献。然而对某些有特殊历史意义的权威文献，仍然保留，主要是为了感情的缘故。

我们要向所有帮助编写本书的同仁与共事者表达谢意。他们阅读和评议了经多次修改的文稿。我们尤其要感谢 Georg Klein 教授对十、十二和十三章作了有价值的评论。不用说，本书中犯有任何错误和省略不当，完全由作者们负责。最后，我们要感谢发行人 Mr. Alan R. Liss 与他的职员们，因为他们在本书工作各阶段中都给予了鼓励和表现了高度的职业性效率。

SVERRE HEIM
FELIX MITELMAN
LUND, MARCH, 1987

目 录

引言

原序

第一部 介绍肿瘤细胞遗传学

- 第一章 用新方法来处理旧问题 (1)
- 第二章 细胞遗传学的方法和命名学 (8)
- 第三章 癌的非随机性染色体异常 (19)

第二部 特殊疾病的染色体异常

- 第四章 慢性粒细胞白血病(CML) (33)
- 第五章 急性非淋巴细胞白血病(ANLL) (56)
- 第六章 骨髓增生异常(MDS) (100)
- 第七章 慢性骨髓增生性失调症(MPD) (117)
- 第八章 急性原始淋巴细胞白血病(ALL) (128)
- 第九章 慢性淋巴细胞增生性失调症 (160)
- 第十章 恶性淋巴瘤 (185)
- 第十一章 实质性肿瘤 (210)

第三部 新生物的遗传学重组: 癌的分子生物学认识趋向

- 第十二章 癌基因与癌染色体异常 (245)
- 第十三章 抗癌基因和癌染色体异常 (263)
- 索引 (略)

第一部

第一章

用新方法来处理旧问题

1890 年德国病理学家 David von Hansman 指出细胞的研究在癌的生物学中应占有重要的地位。他在研究癌瘤的活组织样品时，经常发现对不规则的核和核分裂印象深刻，提出这些现象与恶性肿瘤的发生和发展有关。25 年以后，他的研究和其他作者的研究才为 Theodor Boveri(1914)的著名著作“Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren”中结合为癌的体细胞突变理论。根据 Boveri 的学说，染色体异常是正常细胞向恶性增生过渡的细胞变化。

长时期来，Boveri 的中心思想并未得到验证，由切片样本的观察只能得到一些不一致的结果。可知这种方法是不足以细察染色体之形态的。整个 20 世纪上半叶内，因技术上的困难，阻碍了获得正常或恶性染色体的可靠形象。

在哺乳动物细胞遗传学的黑暗时代中，植物细胞遗传学方面因使用了压片和涂片技术(Hsu 1979)，却得到引人注目的进展。这些方法从 1920 年以来，把植物和昆虫的染色体研究向前推进，

比在组织切片上把染色体揭示得更可靠和清晰。1950 年左右利用哺乳动物的腹水瘤材料，特别是当时广泛用于实验系统的 Ehrlich 腹水瘤，用同样压片和涂片方法得到有效的结果(图 1.1)。这些技术迅速推广，也用于其他组织。一般说来，用此法得到的哺乳动物染色体正如植物染色体一样清楚，可以仔细检查及分析。

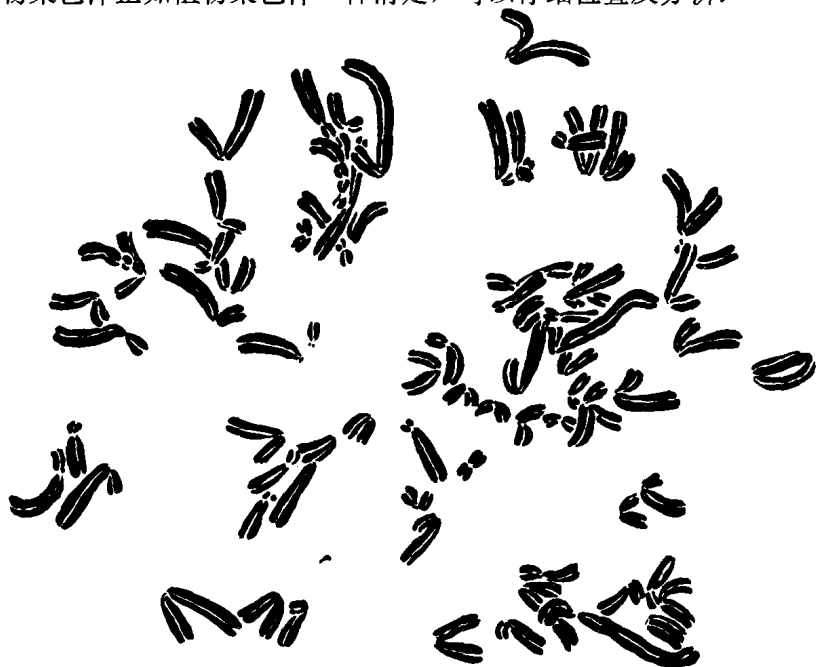


图 1.1 1950 年显微镜下摄影的癌细染色体分裂像，采用病人的渗出液。染色体干线模式数为 75，并呈有多种染色体的畸形(由 Albert Levan 提供)

在这同时，组织培养方法已取得很大的成功，以致细胞遗传学家能够利用体外细胞培养作为可靠的研究对象。同样重要的是发现了秋水仙素的预先处理，能阻断核分裂并分解细胞纺锤线，停止在分裂中期；再加低渗盐类，促使中期细胞的染色体大量播散，致使能计数单个染色体并加以分析。如此多的方法改进，导致了哺乳动物细胞遗传学进入活跃时期，直至 1956 年 Joe Hin

Tjio 及 Albert Levan 叙述了人类染色体正确数为 46 而达到顶点。不久,又发现了人类染色体结构的综合病症。在这 10 年前后,有两项重要技术突破:第一是发现植物凝集素(PHA),有促进淋巴细胞核分裂的作用(Nowell, 1960);第二是发展了可靠的短期培养外周血方法(Moorhead 等, 1960)。

50 年代早期,动物腹水瘤的细胞遗传学研究,很快就应用于对人类恶性肿瘤渗出物研究,并了解了恶性细胞群多种核型的一般原则。自 1890 年以后,病理学推测肿瘤细胞普遍有染色体变异;1930 年 Winge 确定了干细胞系列的观点和环境改变反应造成干系之间染色体平衡不稳定的竞争。恶性细胞群的行为可以用达尔文(Darwin)的适者生存(fitness)理论来说明:根据选择的压力可保持着动力学的平衡,但是任何环境变化都可扰乱此种平衡,引起干系细胞核型改变。这就是与有机体细胞群同样的肿瘤细胞之进化,染色体之畸变引起遗传偏差,经过多种改变获得相对的适应性,从而决定了亚克隆的特殊性。这些进化原则的发现应归功于许多研究者,包括 Hauschka(1953), Levan(1956)及 Makino(1956)。这些原则对新生物核型变化是很重要的,并奠定了现代癌细胞遗传学的重要基础。

对于哺乳动物包括人的恶性细胞早期染色体研究,已由 Levan(1967), Koller(1972), Hsu(1979)及 Sandberg(1980)作了小结。这些结果有力地指出染色体变化是肿瘤的重要进化阶段。然而,必须记住,这些研究对象都是恶性的转移肿瘤,也就是高度转移的肿瘤细胞群,因此从这些研究中对早期肿瘤染色体改变的意义作任何结论都是困难的。

1960 年,癌细胞遗传学得到了第一次惊人的成功,Nowell 和 Hungerford 在慢性粒细胞白血病人中,发现了一个小的核型标志,Ph1 染色体(图 1.2)。这是人类癌第一个一致的异常,这一发现可证明 Boveri 的假说。故可以合理地说,获得性的异常染色体是血干细胞体细胞突变的完好例证,是新生变化的直接原因。

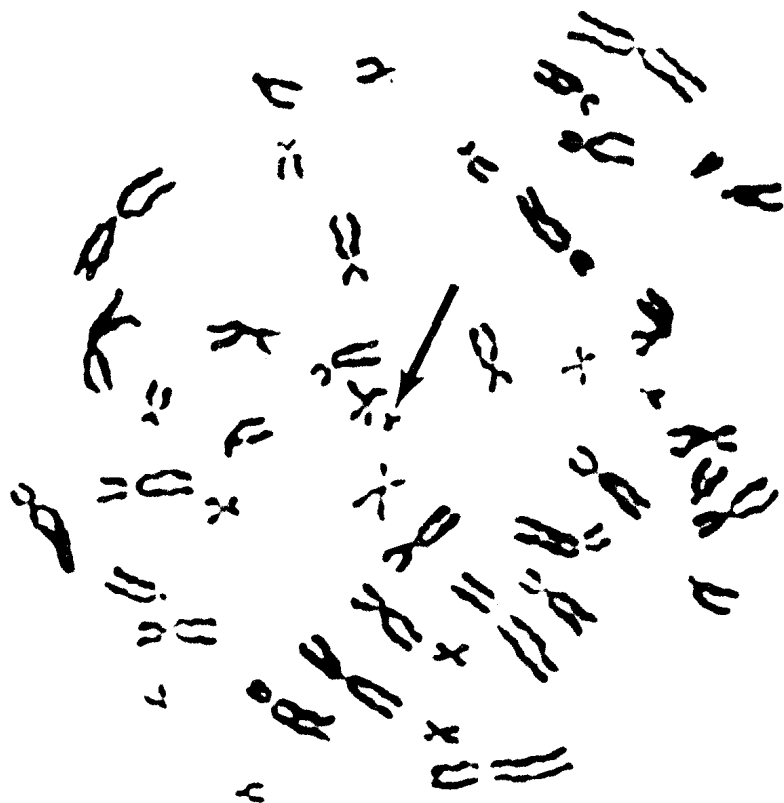


图 1.2 未经分带染色的细胞中期分裂像，采自患有慢性粒细胞白血病的病人，箭头指明 Ph1 染色体标志，为人类第一个有一致性的染色体异常。

1960 年早期 Nowell 和 Hungerford 的发现激发了对癌细胞遗传学的浓厚兴趣。但为了种种原因，Ph1 长期被看作一个例外的发现。由于对其它恶性肿瘤见到混乱的核型异常，强烈地指出这种异常是肿瘤进展过程中引起的附带现象而不是早期基本的发病因素。因而肿瘤细胞遗传学的研究热情也逐步消退。随着这情绪的变化，Ph1 染色体的重要性也在改变，它确实是个独一无二的而同时又被认为使人困惑的特殊染色体。为什么这个特殊的染

染色体总和唯一的一种恶性病有这样的关系呢？而愈来愈多的资料都涉及其它新生物完全未显示染色体异常，或仅是混乱无明显意义的异常。这是一个问题。

直到 1966 年 Levan 和 van Steenis 各自理清了有关混乱的肿瘤细胞核型的文献。它们主要来自于胃，乳房，子宫和卵巢的癌，瘤，腹水瘤的染色体资料，从此清楚地证明了在肿瘤过程的某期一些染色体可在数量上增加，而另一些染色体则可减少。不久，核型变化的非随机性在人类特殊的实质肿瘤和白血病中得到了确认的证实(1980 Sandberg 的综述)。通过 Rous 肉瘤病毒在四个种系(Species)中，诱导了 200 例以上的原发性肉瘤的综合结果，也支持了上述的结论(参看 Mitelman 1974)。在人和实验动物中核型异常似可分为两类：一为优先地涉及一些特殊染色体的非随机性变化，常具有数量或结构的异常；另一类则涉及任何染色体，其所有影响都一样，为经常大量随机的或基础的变化。要区分这两类之间的差别确是很困难。尽管很努力，在这时期癌细胞遗传学的进展是很小的。

1970 年 Caspersson 和他的同事们推荐的染色体分带技术完全革新了细胞遗传学的分析工作。根据染色体独特的分带图象，现在能精确地判断出每一个染色体。或许可以说，采用此种新技术，细胞遗传学得到的益处，较在其他任何领域为多。因此，以前的识别只限于染色体组，而现在个别染色体的形态能被描述得更精确，得到的结论更有说服力。通过使用分带技术分析了充分数量的各种形式肿瘤中一致的和特殊的染色体畸变，其结果可做出了有意义的评价。以后又发展了高分辨技术(Yunis 1976)，致使对染色体研究可以在核分裂更早和更多分带的阶段进行。畸变数量的不断增加，使现在具有的特点性比 10 或 15 年前要详尽得多。同时，分子遗传学技术的进展(Emery 1984)特别在 80 年代结合细胞，肿瘤生物学与其它领域的迅速发展，已显著地扩大了我们对新生物的起源及进展与分子机制有关的认识。由细胞遗传学

和 DNA 再结合(Recombinant DNA)技术的汇合,取得了关于肿瘤恶化的遗传学有了大量且改进的新知识;例如,通过探针对照位于癌染色体断点的序列(Sequence)做原位细胞杂交技术,就能使我们获得许多新的认识。

相应于对新生物机制基本生物学加深认识的同时,各种细胞遗传学的异常,使人们逐渐意识到对临床的诊断和预后也有帮助。因而自 von Hanseemann 的首篇报告后,100 年来癌细胞遗传学已不再仅是空谈,而是综合多种研究方面的知识,改进了人类对新生物的认识。细胞遗传学既可作为临床的工具以获得个别病人更多重要的信息,也是为基本癌研究有价值的方法学。

参 考 文 献

- Boveri, T. (1914): *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Gustav Fischer, Jena.
- Caspersson, T., Zech, L. and Johansson, C. (1970): Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Exp. Cell Res.* 60:315-319.
- Emery, E.H.A. (1984): *An Introduction to Recombinant DNA*. John Wiley & Sons, New York.
- Hauschka, T.S. (1953): Cell population studies on mouse ascites tumors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 16:64-73.
- Hsu, T.C. (1979): *Human and Mammalian Cytogenetics. An Historical Perspective*. Springer Verlag, New York.
- Koller, P.C. (1972): *The Role of Chromosomes in Cancer Biology. Recent Results in Cancer Research*, Vol 38. Springer Verlag, Berlin.
- Levan, A. (1956): Chromosomal studies on some human tumors and tissues of normal origin, grown in vivo and in vitro at the Sloan-Kettering Institute. *Cancer* 9:648-663.
- Levan, A. (1966): Non-random representation of chromosome types in human tumor stemlines. *Hereditas* 55:28-38.
- Levan, A. (1967): Some current problems of cancer cytogenetics. *Hereditas* 57:343-355.

- Makino, S. (1956): Further evidence favoring the concept of the stem cell in ascites tumors of rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 63:818-830.
- Mitelman, F. (1974): The Rous sarcoma virus story: cytogenetics of tumors induced by RSV. In: *Chromosomes and Cancer*. (Ed. German, J.) John Wiley & Sons, New York, 675-693.
- Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Mellman, W.J., Battips, D.M., and Hungerford, D.A. (1960): Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 20:613-616.
- Nowell, P.C. (1960): Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res.* 20:462-466.
- Nowell, P.C. and Hungerford, D.A. (1960): A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132:1497.
- Sandberg, A.A. (1980): *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*. Elsevier/North-Holland, New York.
- Tjio, J.H. and Levan, A. (1956): The chromosome number of man. *Hereditas* 42:1-6.
- van Steenis, H. (1966): Chromosomes and cancer. *Nature* 209:819-821.
- von Hanseemann, D. (1890): Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* 119:299-326.
- Winge, Ö. (1930): Zytologische Untersuchungen ber die Natur maligner Tumoren II. Teerkarzinome bei Mäusen. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 10:683-735.
- Yunis, J.J. (1976): High resolution of human chromosomes. *Science* 191:1268-1270.

第二章

细胞遗传学的方法和命名学

肿瘤细胞核型异常的研究取决于能将肿瘤细胞分裂终止在中期或晚前期之间,以便能得到已分散和固定的染色体,并最后于显微镜检查时能成功地获得已染色的染色体。为了保证得到染色体的异常并代表着体内的情况,不应用长期培养或细胞株的研究,应采用直接涂片和短期培养方法。

许多癌细胞遗传学研究和临床实验可采用许多不同的方法或用多种修正的方法。但研究单位之间直接技术交流常常会发生问题,对各种方法细节的注意与领会是决定各种步骤成败的因素,这种领会,只有通过实际经验才能获得。如果在本书中要涉及有关各种关键性的步骤,即使是总结性的,也已超出了范围,但读者可以参看以后章节中所引用的个别文章中的方法段落。某些方法也可从下列各论文和书中找到,这些也仅能代表方法学中的有限部分。它们是: Priest(1977), Comings(1978), Yunis(1981), Sumner(1982), Gibas 等(1984), Williams 等(1984), Limson 等(1984)和 Rooney 及 Czepulkowski(1986)。

细胞遗传学研究必须做染色体分带,这样就可识别个别染色体。第一次分带之成就是采用 quinacrine mustard 或 quinacrine dihydrochloride 来显示染色体的横纹及各种不同亮度的荧光带。此步骤称为 Q 染色,其结果称为 Q 带。其它能识别分带图的技术是用 Giemsa 染料液染色,因而称为 G 染色和 G 带(图 2.1)。某些 Giemsa 染色法得到的染色体特性的图象与 G 带相反,从而称