

肝癌患者外周血淋巴细胞的 rDNA 活性及其四维时空遗传意义初探¹⁾

吕宝忠 丁菲英 陈通达

(上海市肿瘤研究所)

人类D组和G组染色体的随体茎部为18S和28S rRNA基因(即rDNA)的座位,该区亦称为核仁形成区。应用细胞化学上的银染法可以判断rDNA的活性。至今已经证明,银染物质是同rRNA转录有密切联系的蛋白质,因而这是一个判别该区有何功能而不是有没有形态结构的简便有效方法。周宪庭等^[1]报道,在中国人中,随着年龄增长,该基因活性有丢失的趋势。银染法也很快用在肿瘤遗传学的研究中。H. Hubbell和徐道觉^[2]发现,一些肿瘤的细胞株,其每细胞的Ag-NORs(表示银染后出现阳性的rRNA基因数目)与正常对照组相接近,然而由于肿瘤细胞株的大多数细胞的染色体数目大于46,故其D和G组的染色体数目也超过正常者的10条,因此实际上有更多的rDNA处于失活状态。D. A. Miller等^[3]运用分子杂交、细胞杂交等方法得出,肿瘤细胞株中不但含有更多的D和G组染色体,而且由于Ag-NOR基因并不比对照组有更多的失活,所以肿瘤细胞中活性rDNA总数比正常细胞要多。鉴于不同工作者对同一问题得出相互矛盾的结果,因此有必要在病人的细胞中观察有活性的rDNA数目究竟有没有变化,若有变化,则其可能的意义又是什么?这便是本文探讨的目的。

材料和方法

患者系确诊的肝癌病人,治疗前采血,同时配以年龄及其他条件相仿的正常人外周血作对照,都用同样的常规制备染色体核型。片制成后基本上按Olert^[7]的方法进行银染处理,然后

进行显微观察和摄影。为了能在相同基础上比较肝癌患者和正常人均有活性的rDNA有无差异,均取核型完整的具备46条染色体并分散良好的分裂相作为观察和计数对象,每例观察的细胞数约为20个(仅1例为8个)。

结 果

实验结果指出,患者外周血细胞的Ag-NORs和随体联合正常相比,在质方面似乎并无定性区别,故本文不再赘述上述内容。

表1以Ag-NORs/细胞为参数,列出每个成员(肝癌患者和正常对照者均包括在内)的D组、G组和D+G组的平均数±标准差,并算出患者的D组、G组和D+G组的平均值±标准误差分别为 3.39 ± 0.18 、 2.29 ± 0.17 和 5.67 ± 0.29 ;而正常对照者的相应值则分别为 4.71 ± 0.25 、 2.89 ± 0.38 和 7.60 ± 0.40 。以成组数据的平均数比较法

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{S_{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{S_{\bar{x}_1}^2 + S_{\bar{x}_2}^2}}$$

(自由度为 $n_1 + n_2 - 2 = 6$)进行检测,D组、G组和D+G组的t值分别为4.2843、1.4413和3.9061,P值分别为 <0.01 、 >0.1 和 <0.01 。统计处理结果表明,两者在D组、D+G组间存在着十分显著的差异,而G组间差异不显著。也就是说,患者的D组、D+G组的Ag-NORs/

Lü Baozhong et al.: The Activity of rDNAs in Lymphocytes of Patients with Hepatoma and Its Chronogenetic Significance

1) 上海第一医学院肿瘤医院于尔辛教授等提供病例和确诊依据,特此致谢。

表1 肝癌患者和正常人的 Ag-NORs/细胞

组别	成员	年龄	性别	细胞数	Ag-NORs 细胞		
					D 组	G 组	D+G组
肝癌组	1	60	♂	19	3.58±0.85	2.53±0.64	6.11±0.84
	2	48	♂	25	3.48±0.84	2.12±0.63	5.60±0.84
	3	38	♂	18	3.17±0.86	2.33±0.65	5.50±0.85
	4	52	♀	8	3.12±0.82	2.13±0.60	5.25±0.83
	平均					3.39±0.18	2.29±0.17
正常组	1	45	♂	20	4.75±0.96	2.25±0.74	7.00±0.96
	2	30	♀	20	4.50±0.95	3.05±0.76	7.55±0.95
	3	51	♀	20	5.10±0.97	3.00±0.73	8.10±0.97
	4	46	♂	20	4.50±1.00	3.25±0.79	7.75±0.97
	平均					4.71±0.25	2.89±0.38

t = 4.2843*

[6]

P < 0.01

1.4413

> 0.1

3.9061*

< 0.01

细胞比对照组要显著为低。

讨 论

本实验揭示,肝癌患者的带随体染色体主要是D组染色体的有活性的 rRNA 基因数目显著减少,基本上类似于 H. Hubbell 和徐道觉在细胞株上的工作结果。有活性的 rRNA 基因数目减少的趋势也在老化和衰老现象方面观察到,除周宪庭报道的外, R. Johnson 等^[5]应用分子杂交、细胞杂交方法,发现在老年人的脑细胞中 rRNA 基因有丢失现象。肝癌发生和衰老现象都同 rDNA 活性变化有关,似可用四维遗传学观点进一步分析其可能意义。

四维遗传学认为^[2,3],基因是由三维子和时间子复合而成,前者决定了转录和编码产物的三维特异性,后者则从“时间”这个侧面描述基因在复制和转录上的“寿命”特性。本实验结果指出的患者的 Ag-NORs 有明显下降的现象的意义是什么?我们认为,癌变时由于某些蛋白(如肝癌中的甲胎蛋白)的大量产生必然动用了更多的核糖体,从而 rDNA 必须更多和更快地

进行转录。由于大量和更快的转录,致使一部分 rDNA 的时间子消耗殆尽,造成 Ag-NORs/细胞显著下降,表现出与衰老现象相似的结果。肝脏的癌变可以加速衰老和死亡,其共同因素之一或许就是 Ag-NORs 的活性显著下降。Ag-NORs 的下降除阐明肝脏癌变的一个可能机制外,也许可考虑作为一“肿瘤标记”以辅助诊断和监控病情演变。当然,这方面尚需做进一步的工作。至于 Ag-NORs 的下降能否作为癌变的一个“共同因素”,则有待更多种类人癌的观察来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 周宪庭等: 1980. 遗传学报, (7)332—339.
- [2] 吕宝忠: 1980. 国外医学遗传学分册, 3: 131—134.
- [3] Gedda, L. et al.: 1978. *Chronogenetics* (Keith, L. Am. ed. Director). Charles C Thomas, Springfield.
- [4] Hubbell, H. et al.: 1977. *Cytogenet. Cell Genet.*, 19: 185—196.
- [5] Johnson, R. et al.: 1972. *Nature*, 240: 412—414.
- [6] Miller, D. A. et al.: 1978. *Cytogenet. Cell Genet.*, 21: 33—41.
- [7] Olert, J.: 1979. *Histochemistry*, 60(1): 91—100.