

肝癌家族微核率与遗传易感性关系的研究

江苏省启东肝癌防治研究所 刘 耳 张启南

〔摘要〕本文应用微核技术,对肝癌患者50例,患者一级亲属163例,对照者174例作了外周血淋巴细胞微核出现率测定,着重探讨微核与肝癌遗传的关系。结果表明:肝癌组与其他成员组相比、对照组与肝癌亲属各组相比均有极显著性差异($P<0.001$),子代组与双亲,同胞组相比有显著性差异($P<0.05$)。微核率与血缘有关。微核率的高低可作为不同人群致癌危险性的客观指标和评价依据。

关键词: 肝癌 微核率 遗传易感性

微核检测是染色体断裂的快速测定指标,中期细胞染色体畸变率与相继而来的间期细胞微核率之间有高度显著性^[1]。为了探讨微核与肝癌遗传的关系,我们运用微核技术,对50例肝癌患者及其163例一级亲属作了微核细胞出现率(下为微核率)测定,并进行比较分析,现将结果报道如下。

对象和方法

一、对象:随机选择经临床确诊的现症肝癌患者为先证者,并任选其一级亲属(即双亲、同胞、子代)3—4人作为肝癌亲属,计肝癌患者50例,其双亲46例,同胞56例,子代61例。另选择174例与肝癌患者居住地邻近且无肝癌家族史者为对照组。

二、方法:取受试者静脉血0.5ml,肝素(100 μ /ml全血)抗凝,加等量pH7.2的PBS等渗盐溶液,

混匀,以Ficoll-IP法分离淋巴细胞,然后吸出富含淋巴细胞层,以PBS液洗涤二次,常规涂片,空气干燥, Wright液初染1分钟,再以pH6.4的Giemsa液复染3~5分钟。

三、观察:油镜下选择1000个胞浆、胞核完整的淋巴细胞进行观察,所含微核细胞数以%表示。微核大小为主核的1/3以下,染色与主核一致,边缘光滑,呈圆形或椭圆形。

结 果

一、在不同人群外周血淋巴细胞中,微核率存在着差异。肝癌患者组与其他人群组相比,对照组与肝癌亲属各组相比均有极显著性差异,子代组与双亲、同胞组相比有显著性差异(见表1)。

表1 不同组别的微核率比较

组 别	例 数	微核出现率 $\bar{X} \pm SD(\%)$	P 值			
			与患者组比较	与双亲组比较	与同胞组比较	与子代组比较
肝癌家族	患者 50	5.06 $\pm$ 0.33				
	双亲 46	3.04 $\pm$ 0.30	$P<0.001$			
	同胞 56	2.68 $\pm$ 0.21	$P<0.001$	$P>0.05$		
	子代 61	2.10 $\pm$ 0.18	$P<0.001$	$P<0.05$	$P<0.05$	
对 照 组	174	0.88 $\pm$ 0.05	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$

二、微核人员出现率肝癌患者组为100%,亲属组为94%,对照组为63%。微核率 $>2\%$ 的人员占各组的比例:肝癌组为96%,亲属组为42.9%,对照组为2.3%。

三、以肝癌患者微核率的多少将肝癌家族分成

三组,即肝癌患者微核率 $\leq 3\%$ 为低微核率组,4~7%为中微核率组, $\geq 8\%$ 为高微核率组。经统计比较,各组中患者微核率与其他成员组相比、三组中各成员组之间相比极大多数有显著性差异(见表2)。

表 2

不同组别的肝癌家族微核细胞出现情况

组 别		A. 患者		B. 双亲		C. 同胞		D. 子代		P 值		
		n	$\bar{X} \pm SD(\%)$	n	$\bar{X} \pm SD(\%)$	n	$\bar{X} \pm SD(\%)$	n	$\bar{X} \pm SD(\%)$	A : B	A : C	A : D
肝癌家族	I. 低微核率组	13	2.85±0.10	12	2.0±0.41	14	1.57±0.36	16	1.13±0.24	P<0.05	P<0.01	P<0.001
	II. 中微核率组	32	5.13±0.17	30	3.07±0.30	37	2.86±0.21	41	2.27±0.19	P<0.001	P<0.001	P<0.001
	III. 高微核率组	5	10.40±1.08	4	6.00±1.83	5	4.40±1.17	4	4.25±1.18	P>0.05	P<0.01	P<0.01
P 值	I : II	P<0.001		P>0.05		P<0.01		P<0.01				
	I : III	P<0.001		P<0.01		P<0.01		P<0.001				
	II : III	P<0.001		P<0.01		P<0.05		P<0.01				

讨 论

肝癌患者的外周血淋巴细胞微核率明显高于对照, 这已为许多文献所证实^[2, 3]。本实验也表明肝癌组微核率明显高于其它各实验组, 且微核人员出现率为100%, 微核率 $> 2\%$ 的标本占96%, 这些都表明肝癌患者的染色体受损严重, 微核有可能作为恶性肿瘤的生物学标志之一。

流行病学调查表明, 肝癌具有明显的家族聚集性与遗传易感性, 患者一级亲属的肝癌患病率 $>$ 二级亲属患病率 $>$ 群体患病率, 是一组易患肝癌的危险人群^[4]。徐氏通过淋巴细胞姊妹染色单体互换(SCE)的测定, 得出肝癌家族成员对AB₁, 存在遗传易感性^[5]。瞿氏通过人淋巴细胞DNA非程序合成(UDS)试验, 得出肝癌家族人群的细胞易于突变和癌变, 具有遗传易感性^[6]。韩氏则报道致癌危险性不同的人群, 其微核率水平有显著差别, 即人群微核率水平可以反映人群的致癌危险性^[7]。本实验与以上实验一样, 都以人淋巴细胞为材料, 用不同的实验方法得出与流行病学调查相似的结论, 结果表明肝癌亲属中各组微核出现率与对照组相比均有极显著性差异, 说明其染色体损伤也很严重, 而染色体损伤与肿瘤易感性有关^[2, 7], 这也从一个侧面证明肝癌患者一级亲属是一组致肝癌的高危人群。但在相同环境下, 为何肝癌亲属的微核率明显高于对照组呢? 是否与遗传有关? 研究表明部分微核具有核仁, 不仅能分裂, 而且可以与子核共存或相连好几个细胞世代^[8]。表2的结果也提示, 患者微核率不同, 其亲属各成员的微核率也不一样, 各组之间同类人群微核率的比较, 极大多数有显著性差异。另值得注意的是患者亲属微核率为0%的均在低微核率组, $\geq 8\%$ 的均在高微核率组,

这些都提示微核有可能通过细胞分裂而遗传; 至少由于每个家族遗传易感基因多少不一, 对外环境致变因子的反映也不一样, 故患者微核率低, 其亲属的微核率也偏低, 反之亦然。

本实验结果还表明, 虽然微核人员出现率亲属组与患者组比较无显著性差异, 但微核率 $> 2\%$ 的标本却比患者组少得多, 且微核率与患者组相比有显著性差异, 这说明由于遗传易感性, 肝癌亲属组对外环境的各种致变因子比较敏感, 体细胞易受致癌物攻击且修复功能又较差而引起畸变, 微核细胞即增多, 又由于个体的差异或体细胞损伤次数、程度的不同, 故微核率较患者组低, 但比对照组高, 有显著性意义。本实验中, 患者子代的微核率与双亲、同胞组相比有显著性差异, 这表明环境因素的重要性。虽患者亲属具有遗传易感性, 但遗传因素在平时并无症状外显, 肿瘤本身也非直接被遗传下来, 而是遗传因素在一定的环境因素多次作用下逐渐表示其潜在的不稳定性, 进而逐步引起突变。子代组年龄最小, 受环境致变因素的作用少, 染色体畸变率也最低。这些都表明肝癌的发生是环境因素和遗传因素共同作用的结果; 微核能反映人体受致癌物作用的早期生物学效应, 可作为不同人群致癌危险性的客观指标和评价依据。

参 考 文 献

1. 沈光平等. 遗传 1985; 7(1): 15.
2. 张昌杰等. 肿瘤防治研究 1984; 11(3): 129.
3. 李建辉等. 遗传 1987; 9(3): 31.
4. 龚惠民等. 中华医学杂志 1986; 66(2): 93.
5. 徐雪方等. 肿瘤 1988; 8(6): 302.
6. 瞿永华等. 肿瘤 1984; 4(1): 15.
7. 韩正高等. 中国肿瘤临床 1987; 14(3): 153.
8. 李淑娴等. 遗传 1983; 5(4): 9.

STUDY ON MICRONUCLEUS FREQUENCY AND GENETIC SUSCEPTIBILITY IN LIVER CANCER FAMILIES

Liu Er, Zhang Qinan

Institute of Preventive and Treatment of Liver Cancer, Qidong

Micronucleus frequency (MNF) in peripheral blood lymphocytes was tested among 50 patients with liver cancer, 163 cases of first-degree relatives of liver cancer patients and 174 controls by micronucleus technology to study the relationship between liver cancer and heredity. The results showed that there were statistically significant differences between group of liver cancer patients and controls and relatives of liver cancer patients ($P < 0.001$). There was also a significant difference among children, parents and siblings ($P < 0.05$). MNF was found to be associated with consanguinity. MNF may be considered as a marker to assess the risk of cancer in different populations.

多发性脂肪肉瘤1例报告

山东省肿瘤防治研究院内科 刘蒲香

脂肪肉瘤系软组织肿瘤中并不多见的恶性肿瘤之一。有关病因目前尚无定论，以往则认为可能与局部软组织外伤后炎症渗出或增生有关，近来则认为可能为病毒所致，但也有人认为可由脂肪瘤恶变而来的少数报道^[1,2]。本瘤多见于老年人，脂肪肉瘤发病年龄多在40~70岁（平均50岁）之间，30岁以下者发病率明显减少，尤其罕见于儿童。此瘤多为单发性，但亦有多发的，数目由几个到几十个^[3]。我院遇到多发性脂肪肉瘤一例，全身可触及的肿块达167个、为大小不等的肿块，实属罕见，现报导如下。

患者男性，28岁，住院号28280，油田工人，于1989年9月16日入院。

病史：患者1个月前，无意中发现腹部皮下有多个结节状肿块，无疼痛及瘙痒等，遂发现肿块遍及颈、肩、背、腰骶部及膝内侧皮下。发病无明显诱因，无发冷发热，亦无头痛盗汗，大小便正常。

体检：体温36.8℃，脉搏80次/分，呼吸20次/分，血压90/60mmHg，体重56kg，身高1.61m，发育正常，一般情况好，营养中等，皮肤粘膜及巩膜无黄染，无皮下出血点及瘀血斑，颈后、肩、双前臂、胸背、腹部、腰骶、双下肢外侧，膝关节内侧皮下共触及167个大小不等的肿块，中等硬度、

活动、无触痛、皮色正常，大者约4.5×4.5cm²（右颈部、肩部），小者0.5×0.5cm²大小，腹部皮肤可见2cm长活检手术疤痕，愈合好，双下肢皮肤Ⅱ°凹陷性水肿。胸廓无畸形，双肺呼吸音清，心界不大，心率80次/分，心律规则，无杂音，腹部平软，肝脾未及，四肢活动正常。

实验室检查：血红蛋白10.8g% 白血球6600/mm³，中性79%，淋巴21%，血小板13万/mm³。肝肾功能正常。

胸部X线正侧片：正常

CT扫描：胸腹部扫描未见异常

病理诊断：粘液性脂肪肉瘤，中度分化。

临床诊断：多发性脂肪肉瘤

患者入院后于1989年9月19日~1989年11月3日用COEP方案化疗，共用VCR12mg，CTX4.8g，EADM180mg，DTIC2000mg。全身肿块除右肩部及颈部肿块缩小变软外，余皆消失或难以触清，于1989年11月13日出院。

参 考 文 献

1. 上海第一医学院，外科病理讲义（内容资料）1976；50
2. 时德，等，中华外科杂志，1983；21（9）：563。
3. 邓侠，梁国桢主编，软组织肿瘤病理学1987；45。