

人类細胞遗传学的进展

刘祖洞 項 維

(复旦大学遗传学研究所)

近年来，遗传学和医学中富有意义的研究成果层出不穷，但是遗传学中密切联系医学的一个分支——人类細胞遗传学上取得的最新成就，却特別引人注目。

人类細胞遗传学結合了細胞的观察和遗传学的分析，对人类的各种性別异常和先天性缺陷作了縝密的染色体分析。得到的研究結果，不仅丰富了遗传学的理論，还为临床上的正确诊断提供一个有力的工具。現在我們就这門学科中新近发展的情况作一簡要的叙述。

人类的染色体数和形态

以前 Paintel (1923) 认为人的染色体数是 48 个，其中 23 对是常染色体，一对是性染色体。性染色体随性別而异，在女性中是同样的一对，都叫做 X 染色体，而在男性中則大小悬殊，大的也是 X 染色体，小的叫做 Y 染色体。de Winiwarter 和 Oguma (1930) 虽也同意女性的染色体数是 48 个，但认为男性的染色体数是 47 个，那就是說，男性只有一个 X 染色体，Y 染色体并不存在。長久之間繼續爭論着，不能得出肯定的結論。

因为人的染色体数較多，在有絲分裂中期都聚集在一起，用一般的制片染色方法是难以得出正确的結論的。

1952 年徐道覚 (Hsu, 1952) 首先采用組織培养的材料，用低渗溶液处理来观察人的染色体。以后这方面的实验技术不断地改进，使我們能够清楚地观察染色体的形态，正确地計算染色体的数目。

改进后的实验技术主要包括下面几个方面：(1) 用胚胎組織如肾脏、脾脏、羊膜等，或用临床上容易取得的成体組織，如骨髓、皮肤、內脏組織等，在含有血清、水解乳蛋白、盐类、抗菌素等的培养液中培养一个时期，使細胞在培养瓶的玻璃平面上长成薄薄的一层。最近培养外周血液也获成功，用四季豆中抽提出来的植物性血球凝集素可把血液中的紅血球沉淀，并促进細胞分裂，然后把血浆連同白血球放在含有血清、各种氨基酸、維生素、盐类、抗菌素等的人工培养液中培养。(2) 在培养的后期，放少量的秋水仙素，抑制細胞分裂时紡錘絲的形成，使細胞分裂停留在中期，形成所謂 C-有絲分裂，可以清楚地观察染色体的形态。(3) 再用低渗溶液处理，使細胞膨涨，这样，分裂

細胞中本來已經分散的染色體，更可均勻地分散在一個平面上。(4)用醋酸洋紅、醋酸奧辛、醋酸大麗、或孚根反應等染色，制成美麗悅目的顯微鏡標本。

有了好的標本，可以看到清晰的細胞分裂圖像，使 Tjio 和 Levan (1956) 能夠得出結論說，人類體細胞的正常染色體數不是以前所說的 48 個，而是 46 個。在這 46 個染色體中，22 對是常染色體，而其餘的一對就是上面已經提到過的、與性別有關的性染色體，在女性是相同大小的一對 X 染色體，而在男性是大小不同的一个 X 染色體和一个 Y 染色體。現在我們用中國人的材料，從腎臟、骨髓、羊膜等不同組織來觀察，也得到了相同的結果（項維，朱定良，呂曼琳和劉祖洞，1962）。

染色體的絕對長度和一般外形隨分裂細胞的來源、秋水仙素處理的時間和濃度、固定和染色的種類而有不同，但是依然保留它們的個性。這主要表現在它們的相對長度和着絲點的位置上。各個染色體的長度相差很大，最長的染色體大約是 7μ ，約為最短染色體長度的 5 倍。各個染色體上着絲點的位置也不同，有位於中部的，有接近中部的，一直到幾乎位於端部的，从而使染色體形態也有各種不同的變化。把各個染色體依據相對長度和着絲點位置順序地排成 23 對，除一對性染色體外，22 對常染色體分別給以 1 到 22 的號碼，這就是所謂 Denver 體制 (A human chromosome study group, 1960)。這 23 對染色體歸併為 7 羣，X 染色體屬於第 3 羣，而 Y 染色體很小，屬於第 7 羣。染色體羣與羣之間是易于分開的，但是在某些羣內，個別染色體間，單是依據染色體的相對長度和着絲點的位置，還不能十分確定地

區分開來。例如第 3 羣的染色體就是很不容易相互識別的，而第 6 染色體與 X 染色體則更難鑒別。

性染色質小體與鼓粒

男女的性染色體不同，觀察性染色體的形狀應當可以鑒定性別。但人的染色體數多，相互區分不很容易，如碰到性別異常的患者，性染色體數目有所增減，或性染色體形態有所改變，就是精于此道的人也會感到很大的困難，所以找尋其它指標，以提供線索，協助鑒定，是十分必需的。

觀察患者的外貌，檢查內部的性腺，自然很重要，不過在細胞遺傳學方面還有兩個可靠的指標，簡而易行，可供利用。現在先就正常性別，將這兩種指標的一般性質分別說明，至於在異常性別中的變化，還將在下一節中提到。

(1)性染色質小體 Moore, Graham 和 Barr (1953) 發現，在人的體細胞，如皮膚或口腔粘膜的細胞中，某些間期核有一種孚根反應陽性的濃染顆粒，大小約為 $1.5\mu^2$ ，邊緣很清楚，通常位於核膜的內側，這種小顆粒就是性染色質小體。

根據文獻資料，女性的口腔粘膜細胞核中，大約 45.6% 有一個性染色質小體，但在男性的細胞核中，多數完全不存在，但也有少數男性的核中具有這種小體，不過小體的數目都低於 10% (圖 1)。

因為性染色質小體與性染色體都跟性別有關，所以性染色質小體可能和 X 染色體上的異染色質部分有關，關於它們之間的關係有二種說法：(1)一個 X 染色體的異染色質部分與另一個 X 染色體的異染色質部分相互

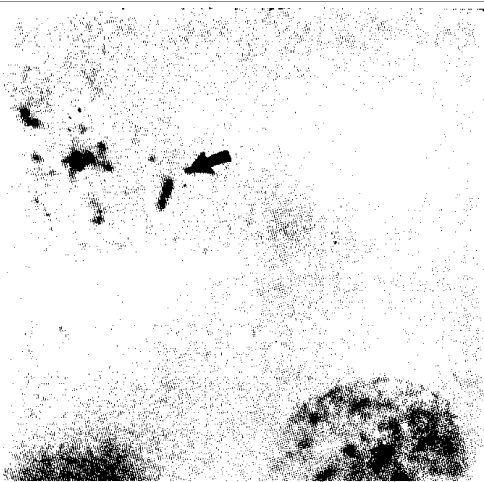


图 1. 口腔粘膜细胞核中的性染色质小体
(約 $\times 2500$)

融合，成为一个小体。(2)二个X染色体中的任何一个发生异固缩，就能成为一个性染色质小体。这二个说法是对立的，现在支持第二个说法的事实更加多些。不过，不论它们的成因如何，性染色质小体总是一个比较可靠的指标，可用来协助性别的鉴定。

(2)鼓槌 性染色质的另一种表现，是血液里多核白血球中可以看到鼓槌 (Davidson & Smith, 1954)。血液涂片用 Giemsa 等染色后，某些多核白血球中显示直径約 1.5μ 的圆形小突起，有一个小柄和白血球中分叶的核相连接，形状很象鼓槌，所以有此名称(图 2)。根据我们的调查，在中国人中，女性的 3.8% 多核白血球有鼓槌存在，而男性是没有的。所以根据多形核白血球中鼓槌的有无，也可帮助性别的正确鉴定。

性染色体异常及其表型

一个受精卵发育成为一个女人还是男人，与性染色体有密切的关系。

临床上时常可以碰到性别异常的病例。这些患者在外貌上可能比较象男人或近似女

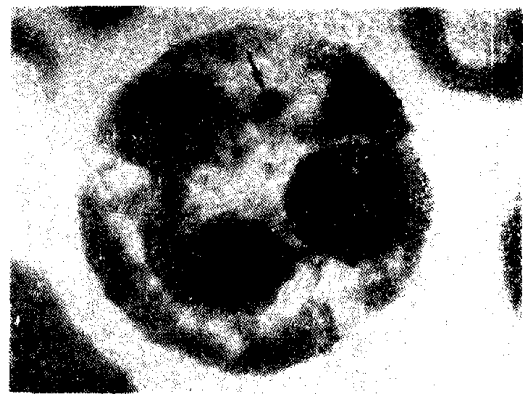


图 2. 多核白血球中的鼓槌(約 $\times 4000$)

人，但是经过检查，往往发现他们的性别是畸形的。对于性别异常的发生原因虽然从内分泌和组织学的角度进行过大量的研究，但是进展不多。最近由于上面提到的组织培养法的应用和细胞学技术的进展，已知有几种人类的性别畸形(如两性畸形)与性染色体的畸变(包括数量和形态)有密切关系。现在根据性染色体结构中有Y的，没有Y的，以及具有二种性染色体结构的嵌合体，对其中比较重要的或常见的例子，分别就其表型性别，临床症状，性染色体结构以及性染色质小体和鼓槌的有无等加以简单说明。

(1) 有Y的性染色体结构畸形

XXY 个体——这是性染色质小体阳性的 Klinefelter 症候群，是在 1942 年由医师 Klinefelter 报告的 (Harnden 和 Jacobs, 1961)。患者的外观是男性，但睾丸发育不全，不能看到精子形成。用组织学方法检查，精细管呈现玻璃样变性。尿中促性腺激素排泄值上升，常常出现如女性的乳房(男子乳腺发育症)，智能一般低下。患这样症状的人，不到结婚年龄是不会受到注意的。即使到了结婚年龄，大多数患者还显示一般的身体发育，外阴部也看不到和其它的人有什么不同。常常因为不育和不正常的乳腺发育来求

診。估計有這種病而沒有就診的人也不在少數。檢查 Klinefelter 症候羣患者的口腔粘膜，有性染色質小體陽性的和陰性的，陰性的是偽 Klinefelter 症候羣，這將在嵌合体部分說明。檢查性染色質陽性的患者，部分多核白血球中有鼓槌存在，他們的體細胞染色體數是 47 個，可以看到 22 對常染色體和 2 個 X 染色體外，還有一個 Y 染色體，所以性染色體結構是 XXY。

XXXXY 个体——這種人的外觀象 Klinefelter 症候羣，但沒有乳腺發育，患者的外觀是男性，腹腔中有小睪丸，精神薄弱。特征是在一部分口腔粘膜細胞中性染色質小體有二個；一部分多核白血球中鼓槌有二個。染色體數是 48 個，除 22 對常染色體和 3 個 X 染色體外，還有一個 Y 染色體，所以性染色體結構是 XXXY。

(2) 无 Y 的性染色體結構畸形

XO 个体——這是性染色質陰性的 Turner 症候羣，根據最初記載這個症候羣的醫師 Turner 而命名的。患者的外觀象女性，第二性征發育不良，卵巢完全缺如，或僅存少許結締組織。所以也叫做性腺發育不全症。當然是原发性无月經的。通常頸部有翼狀贅片，肘外翻。智能低下，但是也有智能正常的。檢查患者的口腔粘膜，也有性染色質小體陽性的，這是具有二種性染色體結構的畸形，將在嵌合体中談到。大多數是性染色質小體陰性的，多核白血球中无鼓槌。他們的體細胞染色體數是 45 個，包括 22 對常染色體和一個 X 染色體，所以是 XO 型。

XXX 个体——外貌和普通女性沒有兩樣，但性器官發育不全，表現原发性无月經；但也有性器官沒有異常，月經也正常，而且生了四個小孩的，但智能都低下。體細

胞染色體數是 47 個，有 22 對常染色體和 3 個 X 染色體。部分口腔粘膜細胞核中有一個染色質小體的，也有二個染色質小體的。多核白血球中，偶而可以看到有二個鼓槌。

xX 个体——一個 X 染色體特別大，着絲點的位置在染色體的中央。這個異常染色體可能是這樣形成的：正常 X 染色體在着絲點附近切斷，然後染色體長臂與長臂融合，成為等臂染色體。或者正常 X 染色體的短臂部分重複，使短臂增長，所以有一個 X 染色體特別大。患者有侏儒症，卵巢僅存結締組織條索，原发性无月經，乳房不發育。性染色質小體出現率很高，大約有半數非常大。鼓槌的出現率也高，而且似乎比正常大（松永英，1961，1962）。

(3) Y 染色體的作用

根據上面的敘述以及其他文獻的報告，知道有 XXY, XXXY 和 XXXXY 染色體結構的个体，外形都是男性，而缺少 Y 的 XO, XXX, XXXX 等的異常个体都是女性，可見 Y 染色體在人的性別分化上是有重要作用的。有一個 Y 染色體，就使个体的發育趨向男性，在外觀上成為男人，缺一 Y 染色體，就使个体發育趨向女性，在外觀上近似女人。

Y 染色體雖有強力的男性化基因，但它的作用也不是絕對的。因為某些个体有 XY 型性染色體構成，身體內有睪丸，可是外形和正常的女性沒有兩樣。現已知道象這樣的睪丸性女性化起因於基因突變，不在本文討論範圍之內，但由此也可說明性別決定的機制與性別分化的過程是相當複雜的，我們現在的認識還很有限。

(4) 具有二種性染色體結構的嵌合体

有些个体具有二類幹細胞，它們有着不

同的性染色体結構，象这样的个体叫做嵌合体。最初报告的是一个男性 Klinefelter 症候羣患者，有 XXY 和 XX 二类幹細胞，以后报告的是一个女性 Turner 症候羣患者，她有 XO/XX 二类幹細胞。当时大家对之信疑各半。可是现在看来，在性染色体异常个体中嵌合体并不少见。

根据 Harnden 和 Jacobs (1961) 的綜述，有 XO/XY, XO/XX, XO/XYY, XO/XXX 結構的四类嵌合体，都是患原发性无月经的女性，性器官发育不全。有 XX/XXY, XY/XXY 和 XXXY/XXXXY 的三类嵌合体都是性腺退化的男性，第二性征发育不全。每一嵌合体中，两类幹細胞的相对比率，随所检查的組織，如皮肤、骨髓、血液等，而有一定程度的差异。所以单检查一种組織，很可能把嵌合体忽視了。还有一点很重要，就是嵌合体所表示的性別，虽然一般都象上面所指出的一样，如有 XO 幹細胞的嵌合体都显示女性，有 XXY 幹細胞的嵌合体都显示男性，但在个别情况下，随原始性腺幹細胞的相对比率，也可趋向另一方向发育的。例如 XO/XY 的嵌合体，如原始性腺大部分由 XO 幹細胞而成，显示女性，反之，如大部分是 XY 型幹細胞，则表示男性化的倾向（松永英，1961，1962）。

常染色体异常

在人的所有染色体中，除了性染色体的数目和形态可以发生变异，引起性別畸形外，有很多报告証明，在 22 对常染色体中，个别染色体数或形态的改变，以至整套染色体的倍加，也与很多先天性疾病有着因果关系的。

(1) Langdon-Down 症候羣 这是儿科方面不很少見的一种先天性疾病，患者智能极低，体征变化很大，主要診斷标准是第三囟門的存在或虹彩上有一小白斑点。因欧洲人患者的面貌有些象健康的蒙古人样子，所以国外文献一般通称蒙古人样痴呆症。其实这样的称法是不恰当的，所以現在有人建議，用最初发现者的名字来命名，称为 Langdon-Down 症候羣（Penrose, 1961）。

这病的原因以前一直不知道，有人怀疑可能与染色体畸变有关，使遗传的平衡破坏，但是由于細胞学技术的限制，未能有直接証明。直到 1959 年，Lejeune 等（1959）分析組織培养材料的染色体，无可辯駁地証明，多了一个小的近端着絲点染色体，所以这种患者的体細胞染色体数是 47 个。根据 Denver 体制，一般认为这个近端着絲点染色体是第 21 个。

現在也发现有少数 Langdon-Down 症候羣患者，仍然具有 46 个染色体。经过仔細分析，这是由于易位的关系。例如有的是 15/21 易位，就是超数的第 21 染色体附着在第 15 染色体上；而有的是 21/22 易位，就是这个多余的染色体附着在第 22 染色体上。所以总染色体数虽是 46 个，但多余的第 21 染色体还是存在的，不过附着在其它的染色体上而已。

(2) 其它常染色异常 某些其它常染色体多一个时，也引起各种多重的先天性畸形。曾經报告过有七个幼儿，他們的耳朵畸形，着生的地位比正常的低，下頷很小。检查他們的体細胞染色体数，都比正常的多一个，至于多那一个，根据研究者的不同，有的說是第 17 个，有的說是第 18 个。不过这 2 个染色体的外形非常相似，所以很容易把

其中一个看做另一个，而事实上很可能都是同一染色体比正常多了一个。

还有三个患者，他們的显明病征是眼的缺陷。其中一人几乎是无眼畸形。他們都有一个超数染色体，不过多那一个染色体不能肯定，非常可能是13—15羣中的一个。

关于其它常染色体多一个的病例还有很多起报导。不过在常染色体异常中，最堪注目的是一个嬰孩，在检查时年龄一岁，显示多重的先天性缺陷。他的体細胞有69个染色体，如把这些染色体按次序排列起来，正好每一染色体都有三套，只有性染色体是合于XXY的解释的。

染色体数异常的起因

染色体数异常一般是由不分离作用引起的。在性細胞成熟时要經過減数分裂。在分裂的前期，每一对相同染色体相互配对，在后期时相互分离，各自分到二个子細胞中去。假使这个过程发生差誤，某一对相同染色体沒有配对，不約而同地分向一个子細胞中去，或者是某一对相同染色体是配了对的，可是沒有分开而共同进入一个配子中。这样就引起上面談到的各种染色体数异常。

例如XXY的Klinefelter症候羣有3个性染色体，就可用不分离現象來說明。設母亲的卵子形成时，她的2个X染色体同时进入一个卵中，这个卵子被正常的精子授精后，就可以产生XXY型异常的儿子。这样的推論，現在已由遗传学証明了。有一个例子，母亲是色盲的，而父亲是正常的，他們的XXY型儿子也是色盲的。因为色盲基因对正常视觉基因是隱性的，都位于X染色

体上，所以患色盲的母亲的二个X染色体上都有色盲基因，父亲的视觉是正常的，他的X染色体上带有的是正常视觉的基因，而XXY型儿子是色盲的，他的2个X染色体自然也都带有色盲基，因而这样的X染色体是父亲所沒有的，所以一定都是由母亲来的，因而可以知道，不分离現象是发生在母亲方面。(Lennox, 1961)

Langdon-Down症候羣患者有三个第21染色体也可这样地說明。患者的母亲形成卵子时，两个第21染色体进入一个卵細胞中。而另一細胞中一个也沒有。有两个第21染色体的卵子被正常的、带有一个第21染色体的精子授精，形成Langdon-Down症候羣的孩子。如沒有第21染色体的卵子被正常的、带有一个第21染色体的精子授精，因为合子中只有一个第21染色体，所以一定在怀孕的早期死亡了。Langdon-Down症候羣子女的出生一般随母亲年龄的升高而增加，这可能与年龄大时不分离頻率增高有若干关系。

不分离現象不仅可以发生在減数分裂时，而且也可以发生在胚胎发育的早期。例如，至少有两个女性嵌合体，她們大約含有等数的XO和XXX細胞。他們可能从正常的XX合子开始发育，但在受精卵的第一次分裂时，一个X染色体分裂为二，正常地分向两个子細胞，但另一个X染色体分成二子染色体后，都进入一个子細胞中，結果一个子細胞只有一个X染色体，而另一子細胞有三个X染色体，形成了XO/XXX的女性嵌合体。自然不是所有嵌合体都是这样形成的，例如XXY/XY的男性嵌合体，可能从XXY合子开始发育，在胚胎发育的早期失去一个X染色体，使一部分細胞恢复常态，

而另一部分細胞仍旧保持 XXY 型結構，結果成为一个 XXY/XY 型嵌合体。

結 語

上面已將人类細胞遺傳學的進展，就其重要的作了系統的介紹。此外如慢性骨髓白血病与一个最小常染色体的部分缺失(Tough 等, 1961)，急性白血病与一个常染色体的重复(Kinlough 和 Robson, 1961)，X 光深部治疗与大量体細胞染色体畸变的发生等，因限于篇幅，不作深入說明。总之，近年来，人类細胞遺傳學的進展是迅速的，所得的研究結果，不論在遺傳學理論上，还是在臨床的診斷上，都有其重要的意义。所以我們写成这篇綜述，促进国内医学家和遺傳學家的注意，愿大家共同来开发这个新的富饒而廣闊的園地。

参 考 文 献

- 項維、朱定良、呂曼璠、刘祖澗 (1962), 中国人的染色体組型, 科学通报 6:40.
A human chromosomes study group (1960), A proposed standard of nomenclature of human mitotic chromosomes, Supplement to Cerebral Palsy Bull.,

- Vol. 2, No. 3,
Davidson, W. M. and Smith, D. R. (1954), A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes, Brit. Med. J., 2:6.
Ford, C. E. (1961), Human cytogenetics, Brit. Med. Bull., 17:179.
Harnden, D. G. and Jacobs, P. A. (1961), Cytogenetics of abnormal sexual development in man, Brit. Med. Bull., 17:206.
Hsu, T. C. (1952), Mammalian chromosomes in vitro. I. The karyotype of man, J. Hered., 43:167.
Kinlough, M. A. and Robson, H. N. (1961), Chromosome preparations obtained directly from peripheral blood, Nature, 192 (4803): 684.
Lejeune, J., Gauthier, M. and Turpin, R. (1959), 見 Penrose (1961).
Lennox, B. (1961), Indirect assessment of number of X-chromosomes in man using nuclear sexing and color vision, Brit. Med. Bull., 17:196.
Moore, K. L., Graham, M. A. and Barr, M. L. (1953), The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy, Surg. Gyn. Obst., 96:541.
Painter, T. S. (1923), Studies in mammalian spermatogenesis, J. Exp. Zool., 37:291.
Penrose, L. S. (1961), Mongolism, Brit. Med. Bull., 17:184.
Tjio, J. H. and Levan, A. (1956), The chromosome number of man, Hereditas, Lund, 42:1.
Tough, I. M., et al (1961), Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia and acute leukemia associated with mongolism, Lancet, i:411.
de Winiwarter, H., et Oguma, K. (1930), La forme humaine, Arch. Biol., 40. 見松永英 (1961).
松永英 (1961), 遺傳(日文), 15(12):55; (1962), 遺傳(日文), 16(1):63.