

# 视网膜母细胞瘤的发生和遗传

山东省人民医院眼科 凌鼎铨 张普云 综述

北京市眼科研究所 郑邦和 审校

视网膜母细胞瘤(以下简称 Rb.)是眼科领域、特别是小儿眼病的重要疾患。Rb. 又是遗传性疾病,故而在眼科学、病理学、肿瘤学以及遗传学方面都引起较大关注。1978年5月在东京召开的第23次国际眼科学术会议上,选择 Rb. 作为专题讨论内容之一<sup>(1)</sup>。有13个国家95位研究人员参加。就1)发病率和遗传学,2)病因,3)病理和电子显微镜,4)免疫和诊断,以及5)治疗进行讨论。1980年6月在江西吉安召开的全国第一届眼科遗传学会上,也有关于 Rb. 的资料报告。现据收集到的材料综述如下。

## 一、视网膜母细胞瘤的发病率

Rb. 的发病率,各国略有不同<sup>(2)</sup>,但都有增高趋向。欧美报告,50年代前为1:34,000~1:20,000之间,50年代后,发病率有所上升,如荷兰为1:15,200,芬兰为1:16,000,英国为1:14,000,美国为1:18,000,日本在60年代前为1:24,000,1976年的调查增加到1:16,400<sup>(3)(4)</sup>,家族发病率在欧美已从5%上升到6%<sup>(4)(13)</sup>。日本在60年代前为1%,70年代增加到5%<sup>(4)</sup>。发病率增高的原因可能一方面因诊断和登记完善、减少遗漏病例,若干先进国家已实行全国性登记制度,使资料完整;另一方面,早期诊断和合理治疗都提高了治愈率,使患者能以存活至成年,致有较多机会将病理基因遗传给后代<sup>(4)</sup>。

青岛医学院<sup>(5)</sup>1979年报告一组1958~1979年有病理标本的病例,122例中有16例出生于青岛市。同期青岛市新生儿共342,283人,发病率为1:21,300,家族发病率方面的报告青岛医学院为2.5%(3/116)<sup>(5)</sup>、重庆医学院为2.6%(3/113)<sup>(6)</sup>、山东医学院为3.5%(4/115)<sup>(7)</sup>。均低于国外报告。在国内 Rb. 的死亡率是相当高的,存活到成年的患者较少,且因眼部缺陷不易得到配偶。从山东医学院收集到的7个家系来看,大都是同代有几个患者,只有一个家系是直接父传子的二代患病。其中父亲是3岁时发见白瞳,4岁时施行眼球摘除术,35岁才结婚,第一胎即患 Rb.,该患儿2岁时发见白瞳,2岁半施

行手术确诊。预计随着医疗卫生条件好转,在国内遗传性病例亦可能逐渐增多。对 Rb. 的群体发病率与遗传学的统计资料,很需要由国家统一规划进行登记,以便获得广泛而客观的资料,并指导遗传咨询工作。

## 二、遗传方式

关于 Rb. 的遗传方式,目前一般承认 Franceschetti 于1930年首先提出的系孟德尔常染色体显性遗传<sup>(2)</sup>,但外显率不全。外显率报告不等,约75~95%。有的报告只有20~33%,最高可达98.5%<sup>(13)</sup>。最早的家系是1821年 Lerche 的报告<sup>(2)</sup>;同胞7人有4人罹患。1874年 Wilson 发表他在1872年所见一家8个孩子全部罹患。1896年 De Gouvea 观察到第一个两代遗传的家系(1910年发表)。1922年 Julia Bell 已从文献中收集到36个家系。相当难得的三代连续遗传,最先报告的是1906年 Owen 的家系,但后来 Berrisford 在1916年加以某些更正并补充更多患者。1968年 Morgan 及 Bair<sup>(8)</sup>报告三代患病家系时(其中第一代为双生)已有15个三代遗传家系。

双生子患 Rb.,有相当重要的意义。1974年 Goldberg<sup>(9)</sup>收集了17对单卵双生或估计为单卵双生的双生子,其中14对相符,只有3对不相符。8对双卵双生子中有7对相符,只有一对不相符。另外还纪录了一例不相符的三胞胎,在17对单卵双生的34人中,3人未患病,20人为双眼患病,9人为单眼,另2人未说明单眼或双眼。未患病者仅占8.8%(3/34),充分说明本病的遗传性。

家族性遗传性 Rb. 的具体遗传模式,根据 Carlson 的统计<sup>(10)</sup>有三型:1)直接遗传,2)间接遗传,3)隐性嵌合体。

(一)直接遗传:即患病的亲代直接生出患病的子代,双眼患病亲代可生出双眼或单眼发病的子女;同样单眼患病的亲代也可生出双眼或单眼的患儿。这里双眼与单眼的区别是表现度有所不同。表现度(Expression)是指表现型的严重性。即遗传性双眼患者表现度是充分的,而遗传性单

眼患者具有不同的表现度。所谓外显率 (Penetrance) 指的是估计存在病理突变基因时, 临床特征是否存在。例如一个双眼患病亲代生出一个或多个患儿也都是双眼患病, 这说明, 这些病例的突变基因有完全的外显率和表现度。有的家系出现间隔不发病的一代, 这便是外显率不全的一代。

(二)间接遗传: 即两个或几个患者均为旁系亲属, 患者不是直接从父母传递而来。患者之间是第一代堂兄弟或第二代堂兄弟, 患者亲代所以未发病是由于外显不全。

(三)隐性嵌合体: 亲代与旁系均正常, 但有多个同胞患病。这是由于亲代之一为隐性嵌合体。亲代本身不表现视网膜母细胞瘤, 但其生殖腺含有突变基因, 因此可生一个或几个患儿。

散发病例占绝大多数, 可以双眼发病, 也可单眼发病, 系基因突变所致。在儿童时期被认为是散发的病例, 应观察进入成年时有无患病的后代, 若出现患病之后代, 则应是遗传性病例。

国内文献中家族性病例较少, 山东医学院收集的 7 个家系, 只有一个直接二代遗传, 其他 6 个家系都是同胞发病, 属于隐性嵌合体模式。重庆医学院<sup>(3)</sup> 3 例有家族史者也都发生于同胞。青岛医学院<sup>(5)</sup> 3 个家系: 家系 1 既有同胞兄妹, 另有一个姑表兄弟, 均单眼发病。说明病理基因在祖代生殖细胞中。父代不发病是外显不全, 患儿都是单眼属于表现度不同而不是嵌合体。家系 2, 子代同胞 4 人有 3 人发病, 母不发病, 而母之异母弟弟发病, 说明病理基因在外祖父, 其母不发病也是外显不全。家系 3, 是 2 个同胞姐弟均发病, 其父母之一可能是在其生殖细胞中有病理基因的隐性嵌合体。

按孟德尔常染色体显性遗传规律, 男女患病机会相等。总病例数中外资料男女基本相等。国内住院病例则男多于女 (青医 67:49, 重医 77:56, 山医 78:37, 高达 2.1:1) 这可能因我国社会习惯, 男孩就医机会较女孩优越有关。从山东省 10 个家系<sup>(5)(7)</sup> 的 25 个患者来看, 男性 13 例、女性 12 例。男女差别不大。

### 三、发病机理

关于 Rb 的发病机理, 已有许多学者论述。1957 年 Voget<sup>(11)</sup> 提出非遗传型 Rb 是遗传型的拟表型 (Phenocopy)。目前, Knudson (1972) 的多次突变论, 已为多数学者所接受<sup>(12)(13)</sup>。Knudson

假设 Rb, 是由两次前后独立发生的突变所引起的癌症。遗传性病例, 第一次突变在上一代的生殖细胞中发生, 则子代体细胞与生殖细胞都存在这种突变; 这种突变叫做初突变 (Premutation), 第二次突变发生在视网膜体细胞中, 叫做终突变 (Telomutation)。有二次突变才可形成 Rb; 如若视网膜未发生终突变, 便不发病, 但全身携带先突变的基因, 仍可由生殖细胞传递给其后代, 即成为携带者。其下代的视网膜若再发生终突变, 又可形成 Rb。非遗传性散发病例二次突变先后发生于视网膜同一个体细胞内, 病理基因不会通过生殖细胞而传递给后代。据此, 可以解释家族性病例较之散发性病例, 发病较早, 双眼较多, 病灶也常多发的原因所在。

### 四、细胞遗传学

细胞遗传学的迅速发展, 对 Rb 的发病机理有重要贡献。Lele<sup>(4)</sup> 于 1963 年首先发现一例  $Dq^-$  患者患 Rb。以后相继有所报导。目前认为  $13q^-$  是部分 Rb 的原因<sup>(13)</sup>。

Francois<sup>(13)</sup> 总结文献中的 D 组染色体短臂缺失 ( $Dp^-$ ) 者无一发生 Rb。相反, 已报告的 87 例 D 组染色体长臂缺失 ( $Dq^-$ ) 者中, 有 20 例 (23%) 发生 Rb。而且这些病例有  $\frac{2}{3}$  以上是双眼的。Francois 本人曾对 33 例 Rb 做了细胞学检查只发现一例  $13q^-$ , 占 3%。Carlson<sup>(12)</sup> 1979 年发表的 15 例 Rb 中, 有 2 例  $13q^{14-}$  (占 13.3%)。

前述 20 例染色体缺失者中, 有 13 例表现单纯缺失, 1 例是嵌合体  $46DD/46DDq^-$ , 3 例除缺失外还有复杂的染色体畸变。另 1 例是环状染色体。20 例中有 9 例用分带技术测定缺失部位, 均为间隙缺失 (interstitial deletion)。这 9 例的断裂点是 (1)  $13q^{14-}q^{22}$  或  $13q^{22-}q^{32}$ , (2)  $13q^{14-}q^{22}$ , (3)  $13q^{12-}q^{14}$  或  $13q^{21}$  之最上部, (4)  $13q^{13-}q^{21}$ , (5)  $13q^{12-}q^{14}$ , (6)  $13q^{14-}q^{22}$ , (7)  $13q^{13-}q^{21}$ , (8)  $13q^{14-}q^{21}$ , (9)  $13q^{14}$  带的一半缺失, 涉及亚带  $q^{14-2}$  以及部份  $q^{14-1}$  与  $q^{14-3}$  亚带。

Francois 另外述及 10 例  $13q^-$ , 其缺失部位未累及  $13q^{14}$  带, 均未发生 Rb。文献上亦曾报告 2 例 Rb, 其染色体是  $48XXX + 21$  三体与  $48XXY + 21$  三体<sup>(14)</sup>。

综上所述, 认为 Rb 患者的染色体缺失节段大概是  $13q^{14}$ 。

为何上述 87 例  $Dq^-$  者 (只知其中部份是  $13q^-$ ) 仅有 23% 发生 Rb? 可能由于<sup>(15)</sup>: (1) 因许多

13q<sup>-</sup>患儿死于一岁内,而 Rb 常于 2 岁始发病。  
(2)若干早年报导的 Dq<sup>-</sup>患者个别是环形染色体当时尚无分带技术进行研究,都未测定缺失部份,可能缺失节段没有包括 13q<sup>14</sup> 节段。

13q<sup>-</sup>患者全身方面有以下表现:小头或三角头,拇指发育不全,两眼过度分离,眉弓突出、小眼球、低位耳、牙列不齐、身材短小,智力低下等。Howard 的病例还有蹠颈与剑突隆起<sup>(14)</sup>。但 Francois 综合文献约半数病例只有轻度发育障碍,伴轻微先天畸形,全身表现基本与染色体畸变程度成比例。因此推想许多 Rb 患者虽无明显先天畸形,可能存在轻微的染色体异常,但现有的分带方法还难以查明。如 Yunis 报告的 2 例,其中之一只有 13 长臂 1 区 4 带的亚带 2 及其邻近部份亚带缺失,该患儿全身只是轻度发育不全,系使用前期或晚前期的染色体分带法检查发现的。

用中 中期染色体分带只能看到 320 条带型,用前期染色体分带研究,则可看到 1256 条带型,因而可以证实更微细的缺失,并更正确地判定缺失的断裂点。许多专家认为应用前期染色体分带技术来研究 Rb 是很有价值的,可能在 13 号染色体上确定某个微小缺失,这种缺失是形成肿瘤的条件之一。

13q<sup>-</sup>对视网膜母细胞瘤发病的作用机理尚不明瞭。可能这一节段缺失导致视网膜细胞无限制地生长。也可能由于失去正常等位基因,而促进未损伤的同源染色体上的突变基因外显<sup>(15)</sup>。

国内 70 年代末期亦开展 Rb 患者的染色体研究。据重庆医学院<sup>(16)</sup>1978 年报告一例双眼 Rb 患儿,全身情况良好,无遗传史。其染色体分析为 46XY, G-带正常。Q-带分析见 Y 长臂远端极亮,13 号染色体之一的短臂有中等强度的荧光标记,另一则荧光浅淡,未见荧光标记。上海第一医学院耳鼻喉科医院<sup>(17)</sup>1978 年报告的单眼 Rb 患儿,身体无明显异常,核型为 46XY, D 组染色体之一,长臂单侧有明显的断裂。

山东医学院眼科教研组 6 例患者经生物教研组作外周血液培养, G-带分析。6 例中 4 例有染色体非整倍畸变, 6 例 G 带分析未发现异常。

初步看到符合于一般肿瘤的染色体畸变。

## 五、小 结

视网膜母细胞瘤发生率有增高倾向,从 1930 年的 1:34,000,到 1965 年的 1:15,000~1:16,000,几乎成倍增长。

家族发病率国外 5—6%,国内住院病例为 2.5—3.5%。

病理基因按孟德尔显性遗传方式传递。外显不全。外显率 75—95%。

Knudson 的多次突变论,可对视网膜母细胞瘤习性作满意的解释。目前已被多数人所接受。

第 13 对染色体长臂部分缺失 (13q14) 可能是视网膜母细胞瘤的部份原因。用染色体分带技术研究视网膜母细胞瘤的工作是值得进行的。国内有些单位已在开展。

## 参 考 文 献

- [1] Kensei Minoda: Jpn Ophthal 22:299, 1978.
- [2] Waardenburg P. T: Genetics and Ophthalmology Vol 2, Blackwell Scientific Pub Ltd, Oxford, 1963.
- [3] Devesa S. S: Am J Ophthal 80:263, 1975.
- [4] 箕田健生: 小儿内科 11:359, 1979.
- [5] 潘作新等: 山东省眼科学术论文汇编: 5—11, 1979.
- [6] 汤鼎华等: 全国第二届眼科学术会议文件.
- [7] 郭亦寿、张普云、凌鼎铨等: 第一届眼科遗传学会文件 1980.
- [8] Morgan S S et al: Am J Ophthal 65:431 1968.
- [9] Goldberg MF: Genetic and Metabolic eye diseases Boston, Little, Brown 1974.
- [10] Carlson E A et al: Am J Ophthal 87:449 1979.
- [11] Ander G. J. P. A: Early diagnosis and prevention of genetic diseases. Leiden University Press. 1975.
- [12] 吴旻译 C 斯特恩著 人类遗传学原理 科学技术出版社 1979.
- [13] Francois J et al: Jpn J Ophthal 22:301, 1978.
- [14] Howard R O et al: Arch Ophthal 92:490 1974.
- [15] Yunis J et al: Am J Dis Child 132:161 1978.
- [16] 马长俊等: 全国第一届遗传学会文件 1978.
- [17] 褚仁远、江永明: 全国第一届遗传学会文件 1978.