

# 28 例罕见的染色体异常核型遗传学研究

肖晓素 刘晓翌 王勇强 杨媛慧 胡飞雪 蔡志明

**【摘要】 目的** 通过对 3 858 例不孕不育、自然流产和死胎、生育异常患儿的患者染色体分析,探讨平衡易位与相应临床效应的关系。**方法** 取患者外周血进行淋巴细胞培养,按常规方法制备染色体,应用 G 显带和 C 显带技术进行核型分析。**结果** 在 3 858 例中发现异常核型 435 例,其中平衡易位 73 例,包括世界首报染色体平衡易位异常核型 28 例,占平衡易位异常的 38% (28/73)。**结论** 染色体平衡易位是引起不孕不育、自然流产及死胎、生育异常儿的重要原因,对有相关临床症状的患者进行染色体检查是非常必要的。

**【关键词】** 染色体异常核型; 平衡易位; 遗传效应

**The Genetic Research of 28 Cases Rare Abnormal Karyotypes** XIAO Xiao-su<sup>1</sup>, LIU Xiao-yi<sup>1</sup>, WANG Yong-qiang<sup>1</sup>, YANG Yuan-hui<sup>1</sup>, HU Fei-xue<sup>1</sup>, CAI Zhi-ming<sup>2</sup>. (<sup>1</sup>Laboratory of Genetics, Laboratory of Medicine, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036; <sup>2</sup>Laboratory of Male Reproduction, Center of Reproductive Medicine, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, P. R. China)

Corresponding author: XIAO Xiao-su. E-mail: xiaosu-xiao@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To study the relationship between balanced translocation of chromosome and the clinical effect by cytogenetic analyses of 3 858 patients with infertility, habitual abortion, dead fetus or abnormal birth. **Methods** The peripheral blood lymphocytes of the patients were cultured routinely for the karyotype analysis with G banding and C banding techniques. **Results** Among 3 858 cases, 435 were found having chromosomal abnormalities including 73 cases of balanced translocation and among which 28 cases were first worldwide reported (accounting for 38% of the balanced translocation). **Conclusion** The balanced translocation of chromosome is an important factor in causing infertility, habitual abortion, dead fetus or abnormal birth. Therefore, it is very important to perform the cytogenetic analysis for patients with relative clinical syndromes.

**【Key words】** Abnormal karyotypes; Balanced translocation; Genetic effect

染色体异常是引起不孕不育、自然流产及死胎、生育异常儿的主要原因之一,在各种染色体异常的类型中,平衡易位是较常见的,由于平衡易位的携带者没有遗传物质的丢失,故患者表型正常,容易被忽视。本文对 28 例世界首报的染色体异常核型进行了分析,对异常核型与相应临床效应之间的关系进行了讨论,旨在为优生优育及产前诊断提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 对象:标本来源于 2001 年 7 月至 2005 年 6 月在我院遗传咨询门诊、辅助生育科、生殖外科、妇产

科、泌尿外科、内分泌科等科室就诊的患者,共计 3 858 人。

1.2 方法:取肝素抗凝患者外周血 2 mL,进行淋巴细胞培养,常规制备染色体,G 显带(必要时加 C 显带),每例计数 30 个分裂相,嵌合体计数 100 个分裂相,分析 3~5 个核型,异常核型根据 ISCN1995 人类细胞遗传学国际命名体制命名。

## 2 结果

在 3 858 例被检的患者中,发现异常核型 435 例,其中平衡易位 73 例,有 28 例为世界首报染色体平衡易位的异常核型,女性核型 20 例,男性 8 例,具体核型见表 1,其中 1 例典型(病例 20)的异常核型如图 1 所示。

作者单位:518036 深圳,北京大学深圳医院检验科遗传室(肖晓素,刘晓翌,王勇强,杨媛慧,胡飞雪);518036 深圳,北京大学深圳医院生殖医学中心男性生殖实验室(蔡志明)

通讯作者:肖晓素 (E-mail: xiaosu\_xiao@yahoo.com.cn)

表 1 28 例世界首报染色体异常核型及临床症状

Table 1 28 cases first worldwide reported abnormal karyotypes and clinical syndromes

病例	性别	年龄	染色体核型	临床症状
1	女	25y	46, X, t(X;15) (q22; q22)	继发闭经
2	女	23y	46, X, t(X;20) (q26; q13)	原发闭经
3	女	29y	46, X, t(X;19) (q21; p13)	不孕
4	女	29y	46, XX, t(4;21) (q27; q22)	死胎 1 胎
5	女	32y	46, XX, t(10;15) (p11; q24)	死胎 1 胎
6	女	31y	46, XX, t(13;19) (q14; p13)	自然流产 1 胎
7	女	36y	46, XX, t(5;7) (q15; q11)	自然流产 2 胎
8	女	29y	46, XX, t(11;12) (q23; q24)	自然流产 2 胎
9	女	25y	46, XX, t(9;22) (p22; q12)	自然流产 2 胎
10	女	36y	46, XX, t(1;9) (q42; q22)	自然流产 2 胎
11	女	29y	46, XX, t(4;10) (p16; p11)	自然流产 2 胎
12	女	26y	46, XX, t(7;13) (q11; q14)	自然流产、死胎各 1 胎
13	女	32y	46, XX, t(9;15) (q32; q22)	自然流产、死胎各 1 胎
14	女	35y	46, XX, t(8;16) (q13; q22)	自然流产 2 胎、死胎 1 胎
15	女	27y	46, XX, t(5;7) (q23; q22)	自然流产 1 胎、死胎 2 胎
16	女	30y	46, XX, t(1;14) (p34; q24)	自然流产 3 胎、死胎 1 胎
17	女	25y	46, XX, t(3;7) (q27; q22)	自然流产 4 胎
18	女	28y	46, XX, t(2;14;13) (q21; q24; q14)	自然流产 4 胎
19	女	35y	46, XX, t(8;21) (p10; q10)	自然流产 8 胎
20	女	36y	46, XX, t(8;11) (q24; q25)	不良生育史
21	男	35y	45, X, der(Y) t(Y;22) (q11; q11)	婚后 2 年未育
22	男	30y	46, XY, t(1;8) (q25; q24.3)	婚后 2 年未育
23	男	30y	46, XY, t(2;14) (p10; p10)	婚后 3 年未育
24	男	30y	46, XY, t(4;13) (q31; q11)	婚后 3 年未育
25	男	30y	46, XY, t(3;21) (p10; q10)	婚后 3 年未育
26	男	28y	46, XY, t(1;7) (q23; p22)	婚后 4 年未育
27	男	33y	46, XY, t(4;13) (p10; p10)	婚后 5 年未育
28	男	32y	46, XY, t(4;15) (q31; q22)	婚后 6 年未育

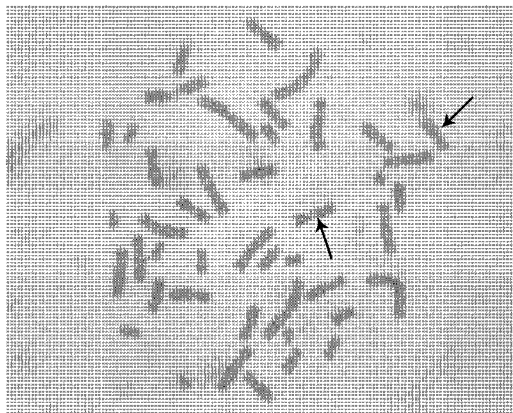


图 1 病例 20 的核型 46, XX, t(8;11) (q24; q25)

Fig. 1 Representative karyotype of case 20, 46, XX, t(8;11) (q24; q25)

箭头所示为异常的 8 和 11 号染色体

Arrows pointed abnormal chromosome 8 and 11

### 3 讨论

据文献报道,在一般人群中染色体异常率为 0.5%<sup>[1]</sup>,而我们所进行的 3 858 例检查中异常率高达 11.27% (435/3 858),主要原因可能是这些检查是在有临床症状的人群中进行的(包括不孕不育、流产、死胎及生育异常儿等)。本文所报道的 28 例染色体异常核型,均为世界罕见的染色体异常新核型,国内外文献均未见报道。

临床上造成自然流产、死胎、不孕不育的原因很多,染色体异常是最常见的原因,其中 3% 是由相互易位引起的<sup>[2]</sup>。染色体相互易位是两条染色体发生断裂后形成的两个断片,相互交换、连接,而形成两条衍生染色体,是临床上较常见的染色体结构畸变。我们所发现的 28 例异常核型,其患者的临床表型均为外观及智力正常的染色体平衡易位携带者。平衡易位可涉及各条染色体,由于易位未造成重大遗传物质的缺失,故患者的表型及智力均正常。形成的原因有两种可能:由父母遗传而来;或是父母之一在配子形成过程中受各种因素的影响发生突变而来。由于患者的父母未做染色体检查,无法追查其发病原因,我们仅对 28 例患者进行讨论分析。

病例 1~3 的临床症状为继发闭经、原发闭经及不孕,是 X 染色体与常染色体之间发生相互易位引起的。研究表明 X 染色体断裂位点不同,可引起不同的表型效应<sup>[3]</sup>。X 染色体断裂点在 Xq21-q27,这一区域被认为是女性生殖腺发育的关键区域,如果该区域正常结构发生断裂、易位、缺失或其他任何干扰都会导致性腺发育不良,临床效应则为闭经和不孕。病例 1~3 的 X 染色体断裂点分别为 Xq22、Xq26 和 Xq21,恰在关键区,由于 X 染色体易位破坏了该区域结构的完整性,故患者表现出继发闭经、原

发闭经、不孕、子宫附件发育不良等临床症状,这充分说明了 X 染色体断裂点的位置效应。

病例 4~20 的临床症状为自然流产、死胎及不良生育史,均为常染色体之间的相互易位,相互易位携带者的表型一般正常,但在形成生殖细胞的减数分裂时,易位染色体将配对形成四射体<sup>[4]</sup>。在生殖细胞形成时的减数分裂后期 I 时,相关染色体可进行对位分离和邻位分离以及 3:1 分离,结果可形成 18 种配子。其中,仅 1 种配子是正常的,1 种配子是平衡易位的,其余 16 种都是不平衡的。它们与正常配子受精后所形成的合子中,只有 1/18 是正常的,1/18 是易位携带者,其余 16/18 是染色体不平衡单体或部分单体、三体或部分三体患胎而导致流产、死胎或畸形儿。病例 4~19 的临床症状表现为自然流产或死胎,这可能是生殖细胞形成过程中形成了染色体异常的卵子与正常精子受精后,形成染色体异常的合子而导致流产、死胎的原故。病例 20 是 8 号和 11 号常染色体相互易位的携带者,她的临床症状不同于病例 4~19,未表现出自然流产、死胎等,而是患者第 1、2 胎连续生育了两胎染色体 8q 部分三体合并重度智力低下的男孩,核型为 46,XY,der(11)t(8;11)(q24;q25)(世界首报染色体异常核型),第 3~5 胎人工流产,第 6 胎怀孕 20 w 时行羊水产前诊断,胎儿的染色体核型与前二子相同,故行引产术。Abnelo 等<sup>[5]</sup>报道,8q 部分三体大部分源自携带者,临床表现为前额突出、长脸、宽眼距、小颌、隐睾(男),从轻度到严重智力障碍等。两患儿的临床症状均符合本症。分析患儿的 8q 部分三体的形成原因是由携带者的母亲遗传而来,由于 8 号染色体的不平衡易位,造成了遗传物质的增加,使基因失去了平衡,而导致患儿出现了一系列的临床症状及严重智力低下。平衡易位携带者母亲由于没有遗传物质的丢失和增加,故表型正常。为了防止染色体病患儿的出生,作者已建议她再次妊娠时,必须进行产前诊断。

病例 21~28 为男性染色体平衡易位携带者。关于平衡易位携带者的性别,本文报道了 28 例,其中只有 8 例为男性。肖晓素认为<sup>[6]</sup>,女性多于男性,可能因男性产生精子数量多,异常精子多被排斥,较少会引起流产和不孕,而女性卵子数量有限,没有选择的机会,所以反复流产患者的染色体异常多发生在女方。病例 21~28 结婚后均未生育,外观及智力均正常,临床表现为无精、严重少精症。产生此临床表现的原因可能是在精子形成过程中,精子头部的

DNA 变得致密,而这种改变是受基因调控的<sup>[7]</sup>,估计有 2 000 个与调节精子生成相关的基因,绝大部分位于常染色体上,但也有约 30 个位于 Y 染色体上,包括男性性别基因 *SRY* 和精子生成基因。常染色体上调节精子生成的基因参与精子发生过程及体内其他细胞新陈代谢的调节,而 Y 染色体的基因则不参与生殖以外的生理功能的调节。由于常染色体之间发生了易位,破坏了该区域结构的完整性,使调节精子生成的基因不能正常发挥作用,造成患者无精、严重少精,最终导致不育。

综上所述,有自然流产、死胎、不孕不育、生育畸形儿以及闭经者,均要接受细胞遗传学检查。对于未婚的男女青年婚前进行细胞遗传学检查可及时检出遗传病患者和携带者,已婚且有异常生育的染色体异常携带者,再次妊娠必须进行产前诊断,防止遗传病患儿的出生,达到优生优育、提高人口素质。

致谢 本 28 例染色体异常核型承中国医学遗传学国家重点实验室夏家辉院士、戴和平教授与邬玲仟教授鉴定为世界首报核型,特此致谢!

#### 参 考 文 献

- Zuo J. Medical genetics, 2nd ed. Shanghai: The Publishing Company of Shanghai Medical University, 1995, 167-173.  
[左俊. 医学遗传学. 第 2 版. 上海: 上海医科大学出版社, 1995. 167-173.]
- Du CS. Medical genetics, 1st ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1983, 189.  
[杜传书. 医学遗传学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 189.]
- Tan FQ, Yu YX, Liu J, et al. Three cases of translocation between X chromosome and autosome. Chin J Med Genet, 1997, 14: 46.  
[谭凤钦, 于艳霞, 刘杰, 等. X 染色体与常染色体易位三例. 中华医学遗传学杂志, 1997, 14: 46.]
- Liu QZ. Heredity Consultation, 1st ed. Heilongjiang Science and Technology Publishing House, 1999, 62.  
[刘权章. 遗传咨询. 第 1 版, 黑龙江科学技术出版社, 1999: 62.]
- Xia JH, Li LY. Chromosomal diseases, 1st ed. Beijing: Sciences Publishing House, 1989, 146.  
[夏家辉, 李麓云. 染色体病. 第 1 版, 北京: 科学出版社, 1989: 146.]
- Xiao XS, Li ZL, Liu GZ, et al. Three cases of abortion with balanced translocation of chromosome. Chin J Med Genet, 1994, 11: 226.  
[肖晓素, 李振龙, 刘桂芝, 等. 染色体平衡易位伴自然流产三例. 中华医学遗传学杂志, 1994, 11: 226.]
- Hargreave TB. Genetic basis of male fertility. Br Med Bull, 2000, 56: 650-671.

(收稿日期: 2005-12-28)

(本文编辑: 高巍)