

9 号染色体臂间倒位的遗传效应研究

肖晓素 刘晓翌 王勇强 胡飞雪 杨媛慧

【摘要】 目的 研究人类 9 号染色体臂间倒位的遗传效应,分析 9 号染色体臂间倒位与流产、死胎、不孕和不育等的关系。方法 采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 4 000 例受检患者中,共检出 9 号染色体臂间倒位 71 例,发生率为 1.78%,明显高于一般人群 9 号染色体臂间倒位的发生率。结论 9 号染色体臂间倒位可导致异常生育。

【关键词】 9 号染色体; 臂间倒位; 遗传效应

Genetic Effect of Pericentric Inversion of Chromosome 9 XIAO Xiao-su, LIU Xiao-yi, WANG Yong-qiang, HU Fei-xue, YANG Yuan-hui. (Laboratory of Genetics, Department of Laboratory, Beijing 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 genetic effect of pericentric inversion of chromosome 9 and analyse the relationship between pericentric inversion of chromosome 9 and habitual abortion, dead fetus and infertility. **Methods** The peripheral blood lymphocytes of the patients were cultured routinely for karyotype analysis with G banding and C banding displaying. **Results** Among 4 000 cases, 71 cases were found having pericentric inversion of chromosome 9. The ratio of the group with abnormal fertility (1.78%) is higher than that of the normal fertility group. **Conclusion** Pericentric inversion of chromosome 9 can result in abnormal fertility.

【Key words】 Chromosome 9; Pericentric inversion; Genetic effect

染色体倒位是在一条染色体上同时发生两次断裂形成的片段倒转 180 度后重接形成的,倒位发生在长臂和短臂之间称臂间倒位。臂间倒位是染色体结构畸变的一种类型,每条染色体都可以发生倒位,世界上已报道 24 种臂间倒位,其中,9 号染色体臂间倒位 $in(9)$ 发生率较高,非常引人注目,且众说纷纭。有的学者认为, $in(9)$ 属于染色体结构的正常多态,与临床症状无关^[1];有的学者认为 $in(9)$ 与其他的染色体倒位一样具有遗传效应^[2-5]。因此,对 $in(9)$ 的研究成了众所关注的课题。为了探讨 $in(9)$ 与异常生育的遗传效应问题,我们统计了 2001 年至 2005 年在我室做染色体检查的患者来进行分析研究。

1 对象与方法

1.1 对象:对象来源于 2001 年 7 月至 2005 年底在我院就诊的不孕、不育、自然流产、死胎、不良生育史、闭经等患者,共计 4 000 例。

1.2 方法:取患者肝素抗凝外周血 2~3mL,进行淋

巴细胞培养,常规制备染色体,C 显带确诊,C 显带进一步证实。每例镜下计数 30 个中期分裂相,嵌合体病例计数 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。

1.3 统计学方法:计数资料使用 χ^2 检验,比较率之间的差异, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

在 4 000 例受检的患者中,共检出 $in(9)$ 71 例,检出率为 1.78%。与一般人群中 $in(9)$ 的发生率 0.82% 比较有显著差异 ($P < 0.05$)。71 例 $in(9)$ 患者的临床症状及结果见表 1。

表 1 71 例 9 号染色体臂间倒位临床症状及检查结果
Table 1 Clinical syndromes and laboratory results of 71 cases of pericentric inversion of chromosome 9

	$in(9)$ (p11q13)	$in(9)$ (p11q12)	$in(9)$ (p13q13)	合计	百分率
流产、死胎	14	8	6	28	39.4%
不孕、不育	20	4	3	27	38.0%
生育畸形儿	11	3	2	16	22.5%
合计	45	15	11	71	100%
百分率	63.4%	21.1%	15.5%	100%	----

基金项目 深圳市科技局计划项目(No. 200304106)

作者单位 518036 深圳,北京大学深圳医院检验科遗传室

通讯作者:肖晓素 E-mail: xiaosu-xiao@yahoo.com.cn

3 讨论

3.1 *inv*(9) 的发生率: 本文总结的 71 例 *inv*(9) 是从临床上存在着不孕、不育、自然流产、死胎、生育异常儿等情况的 4 000 例患者中发现的, 其 *inv*(9) 的发生率为 1.78%, 比国内报道的一般人群中 *inv*(9) 的发生率 0.82% 高一倍多^[6], 这提示 *inv*(9) 可能与异常生育有一定的相关性。

3.2 *inv*(9) 的遗传效应: 本研究结果显示在检出的 71 例 *inv*(9) 患者中流产、死胎者 28 例, 占 *inv*(9) 的 39.44%; 不孕、不育者 27 例, 占 *inv*(9) 的 38.03%; 生育畸形儿者 16 例, 占 *inv*(9) 的 22.54%。特别是流产、死胎、不孕和不育的发生率较高, 这些患者 9 号染色体倒位后, 其染色体结构发生了重排, 由于没有遗传物质的丢失, 故表型正常, 属于倒位携带者。倒位携带者虽然外观正常, 但在形成生殖细胞的减数分裂过程中, 根据配子形成中同源染色体节段相互配对的规律, 它将形成特有的倒位圈^[7]。并且, 经过在倒位圈内的奇数交换, 可形成 4 种不同的配子: 一种为正常染色体; 一种为倒位染色体; 另两种由于倒位片段和另一正常染色体的相应片段发生了互换, 可形成两种均带有部分重复及部分缺失的重组染色体。由于这种异常的重组染色体仅含有一个着丝粒, 属稳定性畸变而可遗传给后代。因此, 其遗传效应主要取决于重复和缺失片段的长短及其所含基因的致死效应。若倒位片段越短, 其重复和缺失的片段越长, 形成配子和合子正常发育的可能性越小, 临床症状表现为婚后不育、早期流产和死胎的比例越高、娩出畸形儿可能性越小; 而倒位片段越长, 则重复和缺失越短, 其配子和合子正常发育的可能性越大, 娩出畸形儿的危险越大。因此, 必须加强携带者的检出及携带者妊娠时的产前诊断, 防止患儿的出生。从上述观点不难看出, *inv*(9) 携带者生育时, 配子的形成和受精是随机的, 有机会生育正常子女, 但是也存在异常生育的风险, 本研究已证明了这一点。本文研究结果支持何春娜等^[2~5]的观点, *inv*(9) 具有一定遗传效应, 不能只把 *inv*(9) 看作是一种染色体的正常多态, 应归属于染色体结构的异常, 并和其他染色体倒位一样, 倒位携带者的临床症状与 *inv*(9) 有关。

3.3 *inv*(9) 的发生部位: 本文检出的 71 例 *inv*(9) 的携带者中发生在 (p11q13) 的 45 例, 占 *inv*(9) 的 63.38%; 发生在 (p11q12) 的 15 例, 占 *inv*(9) 的 21.13%; 发生在 (p13q13) 的 11 例, 占 *inv*(9) 的 15.49%。这说明虽然 *inv*(9) 的倒位位点不同, 比例不同, 却都可表现出流产、死胎、不孕、不育、生育畸

形儿等相同的临床症状。因为 9 号染色体倒位后, 染色体重排, 部分基因序列发生了位置改变, 可能引起不同程度的位置效应。有文献报道在 9pter→q12 片段上为松弛素 (RLX) 基因所在, *RLX* 不仅与妊娠有关, 而且在生育调节中起重要作用。9 号染色体倒位的发生, 尤其在 q12 远端时, 由于倒位的位置效应, 可能使 *RLX* 作用减弱而使生育发生障碍导致不育, 本文 71 例 *inv*(9) 患者中, 有 56 例均在 9q12 远端片段中发生倒位, 从而也证实了上述观点。

本文的研究是利用细胞遗传学的检测方法来确定 *inv*(9) 的倒位位点的, *inv*(9) 是否存在微缺失或重复, 要通过基因检测来证实, 精确定位 *inv*(9) 的位点, 从而找出 *inv*(9) 不同倒位位点导致的相应临床症状, 进一步提高人们对 *inv*(9) 的认识, 从而更好的指导临床实践和遗传咨询。

参 考 文 献

- Li YQ, Zheng KQ, Zhou RB, et al. Genetic analyses of pericentric inversion of chromosome. Journal of Guangdong Medical College, 1999, 17: 93-95.
[李永全, 郑克勤, 周汝宾, 等. 染色体臂间倒位的遗传效应分析. 广东医学院学报, 1999, 17: 93-95.]
- He CN, Zhang HR, Wang SQ, et al. Effect of pericentric inversion of chromosome 9 on infertility. Chinese Journal of Birth and Heredity, 1996, 4: 33.
[何春娜, 张海端, 王受勤, 等. 9 号染色体臂间倒位对生育影响的研究. 中国优生与遗传杂志, 1996, 4: 33.]
- Yu H, Zhao XP, Huang Y, et al. Genetic effect of pericentric inversion of chromosome 9. Chinese Journal for Health of Women in Childbirth, 2003, 14: 248-249.
[余红, 赵小平, 黄燕, 等. 9 号染色体臂间倒位的遗传效应. 中国生育健康杂志, 2003, 14: 248-249.]
- Li XJ, Yang G, Xiao P, et al. Clinical analyses of 25 cases of pericentric inversion of chromosome 9. Chinese Journal of Birth and Heredity, 2005, 13: 48-49.
[李晓杰, 杨光, 肖平, 等. 25 例 9 号染色体臂间倒位的临床分析. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13: 48-49.]
- Tang HJ, Liu HY, Qiao FY, et al. Effect of pericentric inversion of chromosome 9 on infertility. Chinese Journal of Birth and Heredity, 2004, 12: 43.
[唐红菊, 刘海意, 乔福元, 等. 9 号染色体臂间倒位对生育影响的研究. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12: 43.]
- Li LY, Xia JH, Dai HP, et al. Heredity Consultation of pericentric inversion and paracentric inversion of chromosome. Heredity and disease, 1985, 2: 35.
[李麓云, 夏家辉, 戴和平, 等. 染色体臂间倒位和臂内倒位的遗传咨询. 遗传与疾病, 1985, 2: 35.]
- Liu QZ. Genetic counseling. 1st ed. Harbin: Heilongjiang Science and Technology Publishing House, 1999, 63-64.
[刘权章. 遗传咨询. 第 1 版. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1999, 63-64.]

(收稿日期 2006-02-24)

(本文编辑: 高巍)