

16种罕见的人类染色体异常核型报告

韩维田¹, 王 格¹, 姜 淼¹, 张志芬², 刘广兴¹, 王朝祥¹, 边超英¹, 于 平¹

(1. 辽宁省生殖医学开放实验室, 沈阳 110031; 2. 沈阳医学院 110034)

摘要:通过对患有闭经、自发流产、死胎、死产等患者外周血淋巴细胞染色体检查,发现 16 种新的罕见人类染色体异常核型,它们是 46,XX,t(6;11)(q25;p15);46,XY,inv(3)(p25;q29);46,XY,t(7;18)(q10;p10);46,X,t(X;13)(q24;q14);46,XY,t(4;7)(q33;q22);46,XY,t(8;15)(q24;q15);46,XY,t(2;17)(q33;q25);46,XX,t(4;7)(q34;q11);46,XX,t(1;3)(p36;p23);46,XX,t(4;6)(q35;p11);46,X,inv(X)(q22;q28);46,XY,t(7;10)(q11;q26);46,XX,t(3;6)(p21;q23);46,XX,t(8;16)(p21;p13);46,XX,t(8;9)(q21;q34);46,XY,t(17;22)(q21;q11)。描述了患者的临床表现,并对生殖异常患者染色体畸变与其表型效应关系进行探讨。

关键词:人类染色体;流产;闭经

中图分类号:Q343

文献标识码:A

文章编号:0253-9772(2005)02-0201-04

Report on 16 Rare Species of Human Karyotypes

HAN Wei-Tian¹, WANG Ge¹, JIANG Miao¹, ZHANG Zhi-Fen², LIU Guang-Xing¹,

WANG Chao-Xiang¹, BIAN Chao-Ying¹, YU Ping¹

(1. Liaoning Open Laboratory of Reproductive Medicine, Shenyang 110031, China; 2. Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China)

Abstract: By examining the lymphocytic chromosomes of peripheral blood from patients with amenorrhea, spontaneous abortion and stillbirth history, the 16 rare species of human chromosomal abnormal karyotypes were discovered. They were 46,XX,t(6;11)(q25;p15);46,XY,inv(3)(p25;q29);46,XY,t(7;18)(q10;p10);46,X,t(X;13)(q24;q14);46,XY,t(4;7)(q33;q22);46,XY,t(8;15)(q24;q15);46,XY,t(2;17)(q33;q25);46,XX,t(4;7)(q34;q11);46,XX,t(1;3)(p36;p23);46,XX,t(4;6)(q35;p11);46,X,inv(X)(q22;q28);46,XY,t(7;10)(q11;q26);46,XX,t(3;6)(p21;q23);46,XX,t(8;16)(p21;p13);46,XX,t(8;9)(q21;q34);46,XY,t(17;22)(q21;q11). Their clinical performances were described. Discussion on the correlation between the chromosomal aberrations and phenotype effect indicates the importance of chromosome karyotyping for patients with abnormal reproductive history.

Key words: human chromosome; abortion; amenorrhea

染色体畸变是导致生殖异常的主要原因,对临床上自发流产、死产、新生儿畸形或死亡、闭经的患者进行细胞遗传学检查对于病因诊断有着重要价值。我院对近万例不育和胚胎丢失患者进行了细胞遗传学检查,近几年又发现了 16 种新的罕见异常染色体核型,经湖南医科大学细胞遗传国家培训中心鉴定,属国内外首次报道。现将 16 种染色体异常核型及患者的临床表现报告如下:

1 病例摘要及核型分析

例 1: 患者,女,26 岁,身体表型与智力发育正常,结婚 3 年,妊娠两次,分别在妊娠 40 d 和 60 d 不明原因自发流产两次,孕期无感染、服药物及接触不良环境,妇科检查无异常体征。其父母非近亲结婚,丈夫染色体核型为 46,XY。患者外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XX,t(6;11)(6pter→6q25::

11p15→11pter; 11qter→11p15; :6q25→6qter)。

例 2: 患者,男,27 岁,身体健康,表型正常。结婚 4 年,其妻子妊娠 3 次,第一次非医疗原因人工流产;第二、三次均在妊娠两个月左右因胚胎发育停止而自发流产,行清宫术,刮出绒毛及完整胎囊,胎囊内未见胚胎。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XY,inv(3)(pter→p25::q29→p25::q29→qter),其妻子染色体核型为 46,XX。

例 3: 患者,男,25,表型正常。其妻子妊娠 3 次,第一次因过期流产行清宫术。第二次、第三次分别在妊娠 2 个月和 3 个月左右无任何原因自发流产。精液常规检查:活动力良好,活动率 65%,精子密度 $35.5 \times 10^6/\text{mL}$,精子畸形率 38%。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XY,t(7;18)(7pter→7q10::18p10→18pter;7qter→7q10::18p10→18qter),其妻子染色体核型为 46,XX。

例 4: 患者,女,22 岁,智力正常。15 岁月经初潮,稀发月经,每年仅来 1~2 次,量少,无妊娠史。体检:身高 158 cm,体重 47 kg,双侧乳房发育较差,无腋毛和阴毛,躯干和四肢无畸形,幼稚型子宫。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,X,t(X;13)(Xpter→Xq24::13q14→13qter;13pter→13q14::Xq24→Xqter)。

例 5: 患者,男,14 岁,身高 120 cm,身体发育迟缓,智力正常。其父母非近亲结婚,工作环境无有害物质,母亲无不良妊娠史,孕患儿时先兆流产,孕期患病和服药不祥。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XY,t(4;7)(4pter→4q33::7q22→7qter;7pter→7q22::4q33→4qter)。父母拒绝做染色体检查。

例 6: 患者,男,25 岁,表型及智力正常。结婚 3 年,其妻子妊娠两次,第一次妊娠 50 d 左右胚胎发育停止,自发流产;第二次足月产一婴儿患脑积水。两次孕期均无接触有害物质和环境,但第二次曾患感冒。妇科检查未见异常。患者外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XY,t(8;15)(8pter→8q24::15q15→15qter;15pter→15q15::8q24→8qter)。妻子染色体核型正常。

例 7: 患者,男,28 岁,表型正常。结婚 4 年,其妻子妊娠 5 次,前 4 次均在妊娠 50 d 左右自发流产。本次妊娠 52 d 因有先兆流产来我院就诊,妇科检查阴道少量流血,宫颈光滑,子宫常大,右侧附件

增厚,有压痛。B 超检查无胎芽。行清宫术未见胚胎。患者外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XY,t(2;17)(2pter→2q33::17q25→17qter;17pter→17q25::2q33→2qter)。其妻子染色体核型为 46,XX。

例 8: 患者,女,24 岁,表型正常。结婚二年,妊娠一次,足月分娩一男婴,因出生后肺不张死亡。患者外祖母曾妊娠六次,分娩 3 个女孩存活,另 3 个男孩先天夭折。其母亲生育两个女儿,其妹妹未婚,母亲拒绝染色体检查。患者外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XX,t(4;7)(4pter→4q34::7q11→7qter;7pter→7q11::4q34→4qter)。其丈夫染色体为 46,XY。

例 9: 患者,女,30 岁,表型正常。因在妊娠 3 个月左右自然流产一次来我院就诊。患者非近亲结婚,怀孕期间无患病和服用药物史,夫妇工作环境均不接触有害环境。妇科检查未见异常。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XX,t(1;3)(1qter→1p36::3p23→3pter;3qter→3p23::1p36→1pter)。其丈夫染色体核型为 46,XY。

例 10: 患者,女,32 岁,表型及智力正常。妊娠 3 次,第一次在妊娠 40 d 左右,自然流产,行清宫术后观察为葡萄胎;第二次妊娠 34 w,因胎儿宫内死亡而引产;第三次妊娠 6 w,B 超观察胚胎发育停止,行清宫术,未见胚胎。孕期无接触有害物质,无患病和服用药物史。妇科检查未见异常。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XX,t(4;6)(4pter→4q35::6p11→6pter;6qter→6p11::4q35→4qter)。丈夫染色体核型为 46,XY。

例 11: 患者,女,33 岁,身高 155 cm,五官端正,甲状腺不大,双侧乳房发育较差。原发闭经,用人工月经周期治疗服药期间有月经来潮,经期 3~6 d,停药后仍闭经。子宫发育不良,宫颈小,宫体拇指头大小。左侧卵巢 0.5 cm×0.8 cm,右侧卵巢 0.5 cm×1.0 cm,均无卵泡。双侧输卵管通而不畅,双附件区未见异常。外阴发育较差,幼稚型,无阴毛。内分泌激素测定:催乳素 5.1 ng/mL,雌二醇 40.3 pg/mL,孕酮 1.7 ng/mL,睾酮 1.23 ng/mL。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,X,inv(X)(pter→q28::q22→q28::q22→qter)。

例 12: 患者,男,26 岁,表型及智力正常。结婚 4 年,其妻子妊娠 5 次,均在妊娠 2 至 3 个月期间发

生不明原因自发流产。患者外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XY,t(7;10)(7pter→7q11::10q26→10qter;10pter→10q26::7q11→7qter)。患者的父母及另外两兄妹无不良妊娠病史,孕育患者期间母亲患病及接触有害物质情况不详。

例 13:患者,女,26 岁,表型正常,子宫及附件发育正常,妊娠 3 次。第一次妊娠两个月不明原因自发不全流产,行清宫术;第二、第三次均因在孕 60 d 左右胚胎停止发育而清宫。孕期末患病与发烧,无有害物质和环境接触史。妇科检查,外阴发育正常,阴道畅,宫颈光滑,子宫后位常大。活动可,双侧附件未见异常。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XX,t(3;6)(3qter→3p21::6q23→6qter;6pter→6q23::3p21→3pter)。其丈夫染色体核型为 46,XY。其后今年又妊娠来我院就诊,进行羊膜腔穿刺检查羊水细胞染色体检查,胎儿核型为 46,XX,正在妊娠。

例 14:患者,女,27 岁,表型正常,身体健康。结婚 4 年,妊娠两次,分别在妊娠两个月、3 个月发生自发流产和死胎各一次。患者孕期无患病、用药史,夫妇工作环境均不接触有害物质。外周血染色

体 G 显带分析,核型为 46,XX,t(8;16)(8qter→8p21::16p13→16pter;16qter→16p13::8p21→8pter)。丈夫染色体核型正常。

例 15:患者,女,30 岁,身体及智力表型正常,患者有三次不良妊娠史,其中第一次在孕 2 个月左右发生自发流产;第二次在孕 2 个月左右胚胎停止发育;第三次发生恶性葡萄胎。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XX,t(8;9)(8pter→8q21::9q34→9qter;9pter→9q34::8q21→8qter)。

例 16:患者,男,25 岁,表型及智力正常。结婚两年,其妻子妊娠两次,第一在妊娠 50 d 阴道流血后 B 超检查胚胎停止发育,药物流产。第二次在妊娠 60 d 胚胎停止发育,妇科检查,阴道有少量流血,宫颈光滑,子宫后位常大,双侧附件未见异常,行清宫术,未见胎芽。患者精液分析,精子密度 $18.29 \times 10^6/\text{ml}$,活动率 55%,精子畸形率高达 45%。外周血染色体 G 显带分析,核型为 46,XY,t(17;22)(17pter→17q21::22q11→22qter;22pter→22q11::17q21→17qter),妻子染色体核型正常。

16 种异常核型见图 1。

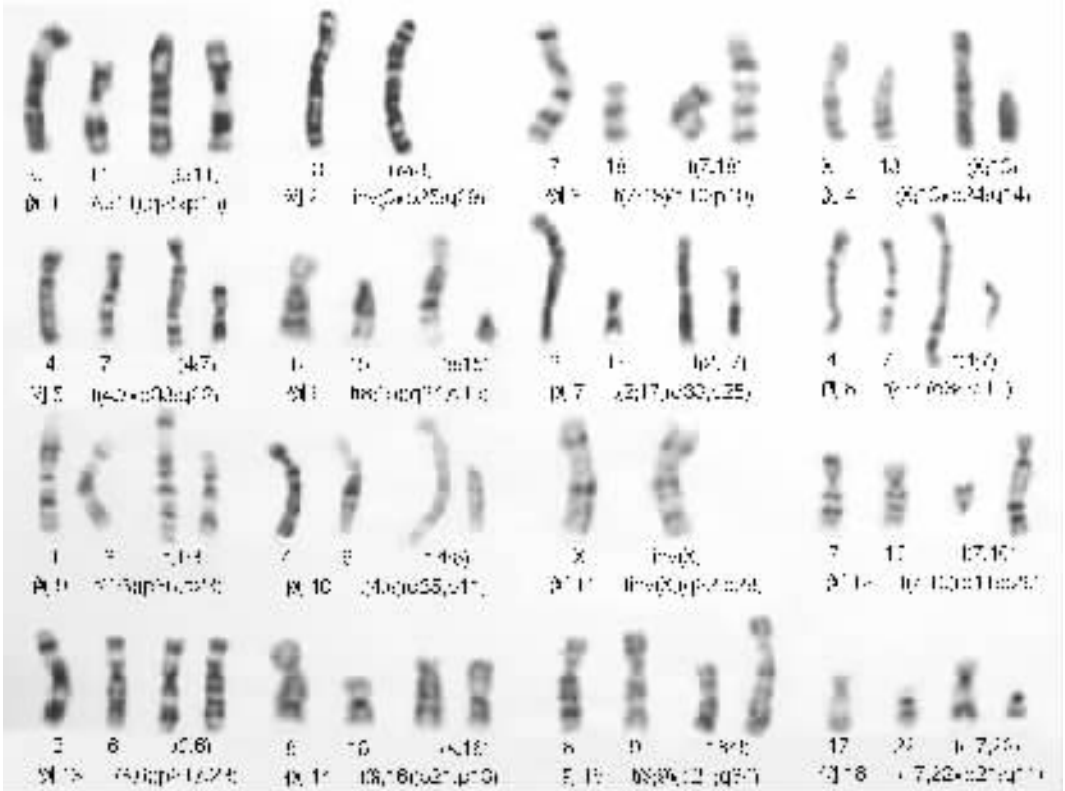


图 1 16 种罕见的人类染色体异常核型

Fig.1 16 rare species of human chromosomal abnormal karyotypes

2 讨论

本文报道的 16 例国内外首次发现的异常核型, 有 12 例是自发流产和死胎等不良妊娠史的夫妇之一, 除有不良妊娠史外, 其表型及智力均正常。资料表明, 反复自发流产患者夫妇有一人染色体异常的约占 10% 左右, 主要是常染色体结构畸变, 而且畸变类型复杂, 多样化, 以平衡易位和倒位最多见^[1,2]。染色体平衡易位和倒位, 因细胞核内全基因组没有基因丢失或增加, 故一般表型及智力正常。染色体平衡易位携带者在形成生殖细胞的减数分裂时, 易位染色体将在联会、配对时形成四射体, 导致相关染色体进行各类型分离, 可形成 18 种配子, 其中仅一种配子是正常的, 一种是平衡易位, 其余 16 种都是不平衡的; 臂间倒位在形成生殖细胞的减数分裂过程中, 同源染色体节段相互配对, 将形成特有的倒位圈, 可形成四种不同的配子, 其中只有一种为正常的染色体^[3]。因此, 平衡易位和倒位携带者生育正常后代的几率非常小, 多数因胚胎基因不平衡, 而导致胚胎在妊娠早期淘汰。本文这些患者除表现有流产和死胎外, 例 6 患者的妻子生育一个脑积水患儿, 例 10、例 15 各妊娠一次葡萄胎, 而例 8 患者则生育一个肺不张患儿, 说明复杂的减数分裂, 可导致各种各样的基因不平衡, 表现出各种遗传效应。

本文例 4 和例 11 涉及 X 染色体结构畸变, 文献报道^[4], 当 X 染色体与常染色体发生平衡易位时, 正常的 X 染色体失活。X 结构异常患者产生的症状与发生在 X 染色体上的位置有关, 如果断点发生在 X 染色体 Xq13-Xq26 部位, 即性腺发育和功能的“临界区域”, 女性会出现性腺发育不良。例 4 患者为 X-常染色体平衡易位, X 染色体异常发生的断点在“临界区”内, 患者表现出稀发月经, 幼稚形子宫, 第二性征发育差等症状, 与文献报道相一致。以往我们资料表明^[5], 只要涉及 X 染色体异常, 除表现为闭经及性腺发育不全外, 几乎都会不同程度地有副性征改变。而例 11 为 X 染色体臂内倒位重排, 区域为 Xq22→q28, 涉及决定体征和性发育不全的两个基因发生重排, 一般认为 Xq13-Xq26 区完整才能使女性性腺发育正常, 本例患者表现为原发闭经, 子宫发育不良, 幼稚型生殖器及双侧乳房发育差, 激素水

平有明显改变等, 这与文献报道一致。目前女性 X 染色体臂内或臂间倒位报道甚少, Leppig^[6] 曾报道一例 inv(X)(p11.4q13)。臂间重排, 国内报道^[7] 的 X 染色体末端重排病例, 尽管 3 例患者断裂点和重排区域有很大差异, 但除国外报道的病例身材高外, 其他主要临床表现相似。因此, X 染色体倒位重排后导致的遗传效应机制尚需进一步研究。

参考文献 (References):

- [1] HAN Wei-Tian, QU Ou, YU Ping, JIANG Miao. Report on nine rare species of human chromosomal abnormal karyotypes. *Hereditas* (Beijing), 1996, 18(3): 1~2.
韩维田, 曲鸥, 于平, 姜森. 9 种罕见的人类染色体异常核型报告. *遗传*, 1996, 18(3): 1~2.
- [2] LI Yong-Quan, ZHENG Ke-Qin, ZHOU Ru-Bin, PAN Chao-Ren, LIAO Xia, CHEN Xiao-Ping. A report of nine new kinds of human chromosomal abnormal karyotypes. *Hereditas* (Beijing), 1999, 21(3): 13~15.
李永全, 郑克勤, 周汝滨, 潘超仁, 廖霞, 陈小萍. 9 种新的人类染色体异常核型报告. *遗传*, 1999, 21(3): 13~15.
- [3] WU Gang, LUN Yu-Lan. *Healthy Birth Science in China*. Beijing: Scientific and Technical Documents Publishing House, 2000, 299~303.
吴刚, 伦玉兰主编. *中国优生科学*. 北京: 科学技术文献出版社, 2000, 299~303.
- [4] DU Chuan-Shu, LIU Zu-Dong. *Medical Genetics*. Beijing: People's Medical Publishing House, 1992, 201~202.
杜传书, 刘祖洞主编. *医学遗传学* (第二版). 北京: 人民卫生出版社, 1992, 201~202.
- [5] HAN Wei-Tian, QU Ou, SUN Xiao-Ling, SONG Yu-Lan, JIANG Miao, YU Ping, ZHU Hang. Cytogenetic studies on 2100 patients with abnormal reproductive history. *J Reprod Med*, 1994, 3(4): 211~213.
韩维田, 曲鸥, 孙晓玲, 宋玉兰, 姜森, 于平, 朱航. 2100 例生殖异常患者细胞遗传学分析. *生殖医学杂志*, 1994, 3(4): 211~213.
- [6] Leppig K A, Brown C J, Bressler S L. Mapping of the distal boundary of the X-inactivation center in a rearranged X chromosome from a female expressing XIST. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(7): 883~887.
- [7] LIU Li, CHEN Sheng-Xiang. A case of X chromosome terminal rearrangement. *Chin J Med Genet*, 2001, 18(6): 455.
刘丽, 陈胜湘. X 染色体末端重排一例. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18(6): 455.