

复杂易位遗传效应的探讨 ——附一例罕见复杂易位核型

刘京昇,杜可明,宗传龙,李效良,郭 森

(泰山医学院生物学教研室,山东泰安 271000)

摘 要: 本文报道一例罕见复杂易位核型:46,XX,t(1;14;10)。并结合以往资料,探讨和分析复杂易位和一般平衡易位对表型及生育的遗传效应。结果显示,一般易位导致智能低下和多发畸形的频率各为3.57%;复杂易位所致智能低下频率为21.73%,多发畸形的频率为17.39%。提示复杂易位所致智能低下和畸形频率明显高于一般易位。

关键词: 复杂易位;遗传效应;表型

中图分类号:Q343 文献标识码:A

文章编号:0253-9772(2001)06-0515-03

A Study of Genetic Effects of Complex Chromosomal Translocation

LIU Jing-sheng, DU Ke-ming, ZONG Chuan-long, LI Xiao-liang, GUO Miao

(Department of Biology, Taishan Medical College, Taian, Shandong, 271000, China)

Abstract: In this paper, we report a rare karyotype of complex translocation, 46,XX,t(1;14;10). Based on sufficient published data, we discussed and analyzed the genetic effect of complex translocation and general balanced translocation on phenotype and fertilization. The results show that general balanced translocation caused 3.57% low intelligence and multi-deformation while complex translocation caused 21.73% low intelligence and 17.39% multi-deformation respectively. These results suggest that there is a higher incidence of low intelligence and multi-deformation caused by complex translocation than that caused by general balanced translocation.

Key words: complex translocation; hereditary effect; phenotype

平衡易位是导致习惯性流产的主要原因之一,但平衡易位对表型的影响,不同的学者观点不一。而复杂易位因病例罕见,对表型影响的探讨涉及较少。作者在对习惯性流产患者进行染色体检测中发现一例罕见复杂易位携带者,予以报道,并结合收集到的临床资料较全面的23例复杂易位携带者和112例一般平衡易位(涉及两条染色体易位)携带者的情况探讨复杂易位和一般平衡易位的遗传效应。

1 对象和方法

1.1 病例摘要

患者,女,28岁,结婚8年,孕4次,每次怀孕期间用黄体酮保胎,但均于50天左右无任何诱因而发生自然流产。患者营养良好,身高155cm,体重55kg,心肺正常,肝脾未及,生殖器官发育正常,阴、腋毛稀少,乳间距宽,智能低下。夫妇双方非近亲结婚,无烟酒嗜好和有毒物质接触史。其父母身体健康,智能正常,母亲无流产史。患者有一弟,未婚,无其他异常。

1.2 细胞遗传学检查

经两次外周血淋巴细胞培养,制片,G、C显带,油镜下计数60个中期分裂相,分析20个,照片分析5个。

收稿日期:2001-05-21;修回日期:2001-07-10

作者简介:刘京昇(1954-),男,山东人,副教授,专业:医学遗传学。Tel:0538-6222041,E-mail:sw@tsmc.edu.cn

致 谢:本文核型经湖南医科大学中国医学遗传学国家重点实验室夏家辉、戴和平教授鉴定为世界首报核型,特致谢意。

1.3 既往资料

收集在生育、智能、表型等方面临床资料较全面的平衡易位携带者 135 例。其中复杂易位 23 例,男 6 例,女 17 例;一般平衡易位 112 例,男 60 例,女 52 例。对以上临床资料进行列表、汇总和分析,并用四格表精确检验法比较复杂易位和一般平衡易位所致智能低下和多发畸形间的差异。

2 结 果

对患者染色体标本经 G 显带分析,核型确定为:46,XX,t(1;14;10)(1pter→1q21::;10p11→10pter;14pter→14q32::;1q21→1qter;10qter→10p11::;14q32→14qter),见图 1。经 C 带分析,3 条衍生染色体均有着丝粒。

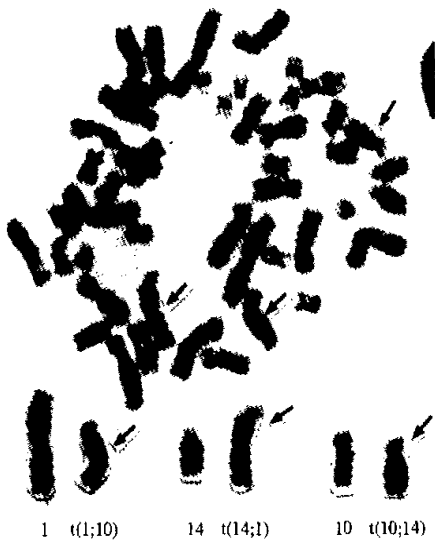


图 1 患者 G 带核型,箭头示衍生染色体

Fig. 1 The patient's G-banding karyotype, arrow indicates the derivative chromosome

复杂易位和一般平衡易位对生育的影响见表 1;对智能和表型的影响见表 2。表 2 中的智能低下和多发畸形两项经四格表精确检验,结果显示:复杂易位和一般易位所致智能低下间和多发畸形间有非常显著性差异($P=0.0074732 < 0.01$)和显著性差异($P=0.0285866 < 0.05$)。

表 1 复杂易位和一般平衡易位对生育的影响

Table 1 Effect of complex translocation and general balanced translocation on fertilization

易位类型	男女总数	平均怀孕次数(次/人)	平均流产次数(次/人)	平均流产天数(天/人)	流产频率(%)	胎畸频率(%)	生异常儿频率(%)	生正常儿频率(%)
复杂易位	23	3.63	3.82	71.03	0	10.53	15.79	5.26
一般易位	112	3.23	2.90	66.48	13.83	7.45	19.15	6.38
合计	135	3.30	3.06	67.38	13.83	7.96	18.58	6.19

表 2 复杂易位和一般平衡易位对智能和表型的影响

Table 2 Effect of complex translocation and general balanced translocation on intelligence and phenotype

易位类型	男女总数	男		女		智能低下		多发畸形	
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
复杂易位	23	6	26.09	17	73.91	5*	21.73	4**	17.39
一般易位	112	60	53.57	52	46.43	4*	3.57	4**	3.57
合计	135	66	48.89	69	51.11	9	6.67	8	5.93

* $P < 0.01$ ** $P < 0.05$

3 讨 论

3.1 复杂易位对表型的影响

一般易位对表型的影响效应,不同的作者看法不一。赵釜等^[1]认为遗传性平衡易位不引起表型效应。但也有资料表明,新生的平衡易位可能与智力障碍及多发先天畸形有关。Tharapel 等认为平衡易位对患者智能、外部体征有多方面有害效应^[2]。Sun 等认为平衡易位在智能低下的婴儿中的出现率比一般新生儿高出 5 倍^[3]。张维哲等报道了一例涉及 6 条染色体有 3 个易位的染色体结构畸变。患者为 10 个月龄的幼儿,智能明显低下,面容呆板,眼距较宽,眼裂小,斜视,上眼睑下垂,鼻梁扁平,双耳低位,反应迟钝^[4]。张廉生等报道一例 11 岁涉及 5 条染色体复杂易位的患者,具有严重智能低下,不会说话,通贯掌,低耳位,不能坐、立及行走,鼻梁微扁平,颈短,乳间距宽等多发畸形^[5]。本例患者临床症状较轻,阴、腋毛稀少,乳间距宽,智能低下,有较大可能性与染色体异常有关。从表 2 中可见,在 23 例复杂染色体易位携带者中,有 5 人有智能低下,占 21.73%,4 人有多发畸形,占 17.39%。说明部分染色体复杂易位者的智能低下和多发畸形与染色体复杂易位有关。这可能是由于复杂易位往往涉及 3 条或 3 条以上染色体的易位,有 3 个或 3 个以上染色体断裂点,虽然通常认为这是平衡易位,没有遗传物质的丢失^[4],但易位染色体在断裂和重排中有可能导致一些在染色体水平上不易检测到

的微小片段的丢失和基因的突变,以及因染色体重排所导致的位置效应,从而导致相应临床症状的出现。然而人群中染色体的平衡易位因涉及不同的染色体和不同的基因座,而不同的携带者这种差异会很大,这必然会导致遗传效应上的差别。表2中显示的另一方面,即有82.61%的复杂易位携带者表型正常说明了这一问题。因此不能一概而论地认为平衡易位有或无遗传效应。遗传效应的有无,应取决于平衡易位发生中参与畸变染色体的种类、数目、易位片段的长短以及在染色体重排中是否有基因的丢失、突变和是否产生位置效应。还有可能与性别有关^[6]。因此,染色体畸变与表型的关系是一个极复杂的问题,需积累更多的资料进一步研究。

复杂易位和一般易位对表型的影响从表2中可见有较大差异,在一般易位携带者中,智能低下和多发畸形者各占3.57%,在复杂易位携带者中智能低下者占21.73%,多发畸形者占17.39%。两项中有非常显著性和显著性差异($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$,见表2)。表明复杂易位所致智能低下和多发畸形频率明显高于一般易位。这可能与复杂易位涉及参与畸变的染色体数目、断裂点增多,使基因重排、突变机会增多有关。另外,畸形的严重程度似乎也有随染色体畸变数目和断裂点的增多而有加重的趋势,如张廉生和张哲维所报病例^[4,5]。

3.2 复杂易位对生育的影响

3.2.1 复杂易位形成不平衡配子的比例高 复杂易位与一般易位一样,对生育的影响是显著的。从表1中可见,复杂易位在怀孕次数、流产次数、流产天数、畸胎率、生异常儿频率和生正常儿频率指标中与一般易位相近。说明复杂易位和一般易位虽然涉及的染色体数目不同,但染色体断裂重排后,都可导致形成不平衡配子。一般易位形成不平衡配子的比例为16/18,参与受精作用后导致形成部分三体或部分单体,易导致流产、死胎、畸胎的出现。从理论上来说,复杂易位比一般易位因涉及3条或3条以上染色体,因而在配子形成中产生不平衡配子的比例会更高,形成和出生部分三体、部分单体和畸胎的机会亦更高。

3.2.2 复杂易位易形成更严重不平衡配子 表1中显示,复杂易位所致死胎频率为0,明显低于一般易位(频率为13.83%),除了复杂易位取样偏少可能造成该结果有偏差外,死胎率的降低可能与复杂易位涉及的染色体数、断裂点和重排机会增多,易形成遗传上

严重不平衡配子有关。此类配子参与受精作用形成的胚胎因遗传物质的严重不平衡,往往导致早期流产,使复杂易位导致的死胎率降低而流产次数(3.82次/人)比一般易位(2.90次/人)高。陈淑华等提出了与此相近的观点,认为易位片段越长,致宫内自然流产的危险性越大,出生畸形儿或死胎的危险性越小^[7]。

3.3 易位来源的可能性

本文所报核型涉及1、10、14号3条染色体畸变,形成这种复杂易位的较大可能性是双亲之一在配子形成过程中或受精卵第一次卵裂中由于电离粒子通过间期核染色体的连续结构^[8]或是电离粒子经过染色体附近时导致1、14、10号染色体分别在1q21、14q32和10p11位点各发生一次断裂(也可能受其他物理的、化学的和生物因子的影响或为自发的),断后的染色体发生错位重接,导致异常核型的出现。导致该种染色体异常的另一可能原因是由双亲之一传递而来。因其他亲属拒绝做染色体检查,尚难确定。

3.4 遗传咨询中的对策

复杂易位携带者产生异常配子的比例比一般易位者产生异常配子的比例更大,而且随着参与易位染色体数目的增多,产生异常配子的比例也越高。因两者形成的不平衡配子受精后导致流产、死胎和畸胎的风险是16/18或更高,属高风险,因此在遗传咨询中,对以上两种携带者生育方面的指导意见都应避免再生育。

参考文献(References):

- [1] 赵 鑫,程在玉,刘春云,等.遗传性平衡易位是否引起表型效应[J].中华医学杂志,1981,61(12):770~773.
- [2] Pharapel A T, et al. Apparently balanced de novo translocations in patients with abnormal phenotypes; report of 6 cases [J]. Clin Genet, 1977, 11:255~269.
- [3] Sun N H, et al. Inherited translocation t(4;5) discovered on prenatal diagnosis [J]. Am J Med Genet, 1981, 3:299.
- [4] 张维哲,周 云.一例涉及六条染色体有三个易位的畸变[J].遗传学报,1984,11(6):500~504.
- [5] 张廉生,徐先早.极罕见的复杂易位 t(2;18;21;9;19;13)核型一例[J].遗传,1991,13(3):29~30.
- [6] 杜 晶,李秀玲,李 莉,等.10例易位携带者的遗传效应初探[J].遗传,1987,9(1):24~26.
- [7] 陈淑华,陈胜湘.两例平衡易位产前诊断[J].中华医学遗传学杂志,1999,16(2):93.
- [8] 周焕庚,夏家辉,张思仲.人类染色体[M].北京:科学出版社,1987:371.