

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00885

105 种人类染色体新核型的细胞遗传学报道

欧珊, 杜娟, 陈少科, 郑陈光, 蒙达华, 张海燕, 邱庆明, 刘天盛, 唐斌

广西壮族自治区妇幼保健院, 广西壮族自治区儿童医院, 南宁 530003

摘要: 为了探讨异常染色体的遗传效应, 采用细胞培养、G 显带及 C 显带的方法, 根据人类遗传学国际命名体制 (ISCN 2009) 对染色体核型命名, 对 2009 年 1 月至 2012 年 7 月就诊广西壮族自治区妇幼保健院检出的新核型进行细胞遗传学及临床分析。在受检者中检出 105 种人类染色体新核型, 经检索国内外文献未见报道。其中易位 86 例, 倒位 10 例, 衍生染色体 6 例, 重复染色体 1 例, 等臂染色体 1 例, 部分重复和缺失 1 例。结果显示, 染色体异常是导致流产、不孕不育、先天畸形、智力低下、闭经等疾病的重要原因。

关键词: 核型; 生育异常; 产前诊断

Cytogenetic analysis of 105 new human abnormal karyotypes

OU Shan, DU Juan, CHEN Shao-Ke, ZHENG Chen-Guang, MENG Da-Hua, ZHANG Hai-Yan, QIU Qing-Ming, LIU Tian-Sheng, TANG Bin

Guangxi Zhuang Autonomous Region Women and Children Care Hospital, Nanning 530003, China

Abstract: To analyze the genetic effect of the abnormal chromosome karyotype, we summarized and studied the clinical data of the new abnormal karyotypes diagnosed at the Guangxi Zhuang Autonomous Region Women and Children Care Hospital from January 2009 to July 2012. The samples were cultured routinely for the karyotype analysis using G banding and C banding. Chromosomal aberrations were named according to the International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN 2009). Among tested samples, 105 new human abnormal karyotypes were identified (86 reciprocal translocation, 10 chromosomal inversion, six derivative chromosome, one duplication, one isochromosome, one partial trisomy and monosomy). The results suggest that chromosomal abnormalities were a major cause of miscarriage, infertility, congenital abnormalities, mental retardation and amenorrhea in humans.

Keywords: karyotype; clinical reproductive abnormality; prenatal diagnosis

收稿日期: 2012-11-22; 修回日期: 2013-01-06

作者简介: 欧珊, 硕士研究生, 主管技师, 研究方向: 医学遗传学。Tel: 0771-5802285; E-mail: oushangenetics@yahoo.com.cn

杜娟, 本科, 主任医师, 研究方向: 优生遗传。Tel: 0771-5802198; E-mail: dudejuan2000@yahoo.com.cn

欧珊与杜娟同为第一作者。

通讯作者: 陈少科, 硕士, 主任医师, 研究方向: 内分泌遗传学。E-mail: chenshaokegenetics@yahoo.com.cn

致谢: 本文 105 种人类染色体核型经中南大学医学院医学遗传学国家重点实验室夏家辉院士、邬玲仟教授、戴和平教授、龙志高教授等鉴定, 检索国内外文献尚未见报道。特此致谢!

网络出版时间: 2013-3-28 9:26:11

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130328.0926.001.html>

染色体异常是导致自然流产、不孕不育、先天畸形、智力低下、生长发育迟缓及闭经的重要原因。50%~60%孕早期的自然流产是由于胎儿的染色体异常所致^[1]。为了控制及减少出生缺陷的发生,当孕妇具有以下产前诊断指征时,胎儿需要进行细胞遗传学产前诊断:产前筛查高风险、35岁以上高龄、曾生育过染色体病患儿、产前超声检查怀疑胎儿可能有染色体异常、夫妇双方一方为染色体异常携带者及医生认为有必要进行产前诊断的其它情形。因此,对不良生育史等患者进行染色体检查及异常染色体携带者进行产前诊断具有重要临床指导意义。本组研究中,105例染色体核型经中南大学医学院医学遗传学国家重点实验室鉴定为世界首报异常核型,丰富了医学遗传学的临床资料,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2012年7月,因自然流产(2次)、不孕不育、智力低下、先天畸形、产前胎儿B超异常、闭经等临床指征就诊本院进行染色体检测的患者。本实验组患者年龄3d~62岁,平均年龄29岁。

1.2 方法

将外周血或胎儿脐带血(>22 W 穿刺)接种于5 mL 淋巴细胞培养液(广州拜迪生物医药有限公司产品),37 °C 培养72 h后进行常规染色体制备、G显带及C显带。无菌条件下接种羊水(16~22 W 穿刺)或绒毛标本(10~13⁺6 W 穿刺),37 °C 培养5 d后开始进行观察,根据细胞生长情况换液或添液,按常规方法收获细胞、制片及核型分析。每例分析5个核型,计数20个中期分裂相,嵌合体加倍计数分析。根据人类遗传学国际命名体制(ISCN 2009)对染色体核型命名。

2 结果与分析

2.1 新核型及临床诊断

在临床诊断中,因自然流产或胚胎停育确诊的有45例,产前诊断或胎儿染色体异常查父母的有36例,智力低下有4例,不孕不育有10例,早产、发育迟缓或后代畸形儿的有6例,余下的4例因疑似特纳综合征、月经稀发及家系调查查因(表1)。

2.2 异常核型分析

在受检者中检出105种人类染色体新核型,异常染色体涉及人类全套染色体,即22条常染色体,2条性染色体。其中易位86例,倒位10例,衍生染色体6例,重复染色体1例,等臂染色体1例,部分重复及缺失1例。为了进一步阐述染色体异常是导致不良孕史、胎儿异常、生长发育迟缓、智力低下、多发畸形等疾病的重要原因,从病例中选出典型的两例进行分析。

2.2.1 病例1

先证者,女,3个月,为采用试管婴儿助孕技术出生的婴儿,发育迟缓。染色体核型为46,XX,t(6;7)(q13;q22)(图1),其父母双方染色体正常。

2.2.2 病例2

先证者,女,8个月,生长发育迟缓。染色体核型为46,XX,der(18)t(3;18)(q23;p11)(图2),其父亲核型为46,XX,t(3;18)(q23;p11)(图3),母亲核型正常。

3 讨论

3.1 染色体易位与生育异常

生育异常包括反复流产、胚胎停育、不孕不育、生育畸形儿、后代智力低下及发育迟缓等。相互易位是人类染色体结构重组最常见的类型,人群中发生概率是1/673~1/1000^[2],3.5%的反复流产是由于夫妻双方之一为平衡易位或罗伯逊易位者^[3]。两例分析的病例中,病例1父母染色体未见异常,先证者为新发的染色体结构畸变,主要是由于亲代的配子在早期时受到损伤所致。病例2的先证者染色体核型为46,XX,der(18)t(3;18)(q23;p11),其父亲核型为46,XX,t(3;18)(q23;p11)。先证者生长发育迟缓是由于18号染色体短臂的增加,可能为18号染色体部分三体患者。其父亲为t(3;18)的平衡易位者,遗传物质并没有丢失,个体表型及智力发育未见异常,但对生育有很大的影响。该类型属于非同源染色体的平衡易位携带者,在第一次减数分裂的中期,由于同源染色体节段相互配对形成四射体,分离与交换后,理论上形成18种配子。只有概率为1/18的对位2:2分离方式得到的配子与正常配子结合后为

表 1 105 种人类染色体新核型及其临床诊断

序号	临床诊断及核型	序号	临床诊断及核型
	自然流产/胚胎停育		
1	46, XX, t(2; 10)(p11; p11)	43	46, XX, t(1;8)(q23;p21)
2	46, XY, t(8; 13)(q24; q14)	44	46, XX, t(1;2)(q43;p23)
3	46, XX, t(6; 16)(p21; q11)	45	46, XY, t(6;11)(p21;p23)
4	46, XY, t(4; 15)(p15; q25)		产前诊断/胎儿异常查父母
5	46, XX, t(7; 13)(p11; q12)	46	46, XY, t(8; 15)(q22; q24)
6	46, XY, t(5; 13)(q13; q12)	47	46, XY, inv(10)(p22q11)
7	46, XX, t(6; 7)(q15; q33)	48	46, XX, inv(4)(p12q21)
8	46, XX, t(3; 15)(q25; q15)	49	46, XY, inv(6)(p11.1q21.1)
9	46, XY, t(10; 11)(q22; q25)	50	46, XY, t(8;10)(p22;q25)
10	46, XY, t(1; 3)(p32; q13)	51	46, XX, inv(4)(p15.2q16.2)
11	46, XX, t(5; 7)(p15.1; q11.2)	52	46, XX, t(4; 20)(q27; q13)
12	46, XX, t(9; 13)(q22; q34)	53	46, XX, t(5; 12)(p13; p12)
13	46, XX, t(10; 16)(q25.2; q13)	54	46, XY, t(6; 8)(q23; q21)
14	46, XX, t(7; 21)(p13; q26)	55	46, XY, t(15; 18)(q21; p11)
15	46, XY, t(3; 11)(p23; q23)		产前诊断/胎儿异常查父母
16	46, XY, t(2; 9)(q13; q32)	56	46, XX, t(4; 14)(q31.3; q24.3)
17	46, XY, t(2; 20)(q33; q13)	57	46, XX, t(3; 16)(q25; q12)
18	46, XY, t(5; 17)(q13; p11)	58	46, XY, t(5; 10)(q31; q21)
19	46, XX, t(8; 14)(p21; q24)	59	46, XX, inv(2)(q33q35)
20	46, XX, t(3; 17)(q21; q11.2)	60	46, XX, t(8; 11)(p23; p11)
21	46, XX, t(5; 17)(p15; q12)	61	46, XX, t(7; 9)(p11; q11)
22	46, XY, t(1; 21)(q41; q21)	62	46, XX, t(13; 22)(p12; q11)
23	46, XY, t(5; 8)(q11; p23)	63	46, XX, inv(20)(p12q12)
24	46, XX, t(5; 13)(p13; q21)	64	46, XY, inv(10)(p12q22)
25	46, XX, t(8;22)(p24; q11)	65	46, XY, t(1; 7)(q21; p13)
26	46, XX, t(2; 7)(q23; p15)	66	46, XY, der(14)t(12; 14)(q15; q22)
27	46, XX, t(7; 17)(q32; q25)	67	46, XX, t(6; 18)(q21; q12)
28	46, XY, t(12; 18)(q15; q21)	68	46, XX, t(1; 19)(q11; p11)
29	46, XX, t(1; 21)(p34; q22)	69	46, XX, t(4; 11)(q21; q21)
30	46, XX, t(11; 15)(q43; q22)	70	46, XY, t(7; 8)(p13; q13)
31	46, XX, t(1; 11)(q44; p15)	71	46, XX, t(10; 15)(q23; q15)
32	46, XY, t(7; 21)(q31; q22)	72	46, XX, t(3; 19)(q23; q13)
33	46, XX, t(12; 18)(q14; q22)	73	46, XX, inv(15)(q21q24)
34	46, XY, t(4; 21)(q24; p22)	74	46, XY, t(2; 11)(q31; q21)
35	46, XX, t(3; 5)(p11; q31)	75	46, XX, t(9; 11)(q22; q23)
36	46, XY, t(3; 22)(p21; q13)	76	46, XY, der(10)t(Y;10)(p15;q10)
37	46, XX, t(2; 17)(q32; q23)	77	46, XX, rec(9)dup(9q)inv(9)(p22q34)
38	46, XX, t(5; 14)(p10; q10)	78	46, XX, inv(9)(p22q34)
39	46, XX, t(3; 8)(p25; p11)	79	46, XX, t(1; 3)(q21; p21)
40	46, XX, t(5; 13)(p13; q12)	80	46, XY, t(1; 14)(p13; q24)
41	46, XY, t(1; 11)(q21; q13)	81	46, XX, t(6; 7)(q15; q33)
42	46, XY, t(2; 11)(p13; p15)		智力低下
		82	45, XX, der(5)t(5; 14)(p15.1; q11.2), -14

续表 1

序号	临床诊断及核型	序号	临床诊断及核型
83	46, XX, -13, der(19)t(13; 19)(q11; q13), +21		早产儿/畸形儿/发育迟缓
84	46, XX, t(2; 14)(p23; q13)	96	46, XX, der(15)t(Y; 15)(q12; p12)
85	46, XY, t(1; 8)(q43; p21) 不孕不育	97	46, XY, dup(4)(q27q35)
86	46, XY, t(Y; 1)(p11; p34)	98	46, XX, t(6; 7)(q13; q22)
87	46, XY, t(4; 15)(q12; q26)	99	46, XY, inv(2)(p13q37)
88	46, XY, t(6; 10)(p21.3; q11.2)	100	46, XX, t(4; 16)(p16; p13)
89	46, XX, t(10; 18)(p13; q12.2)	101	46, XX, der(18)t(3; 18)(q23; p11)
90	46, XY, t(4; 9)(p24; q21)		其他
91	46, XX, t(5; 6)(q31; p23)	102	45, X[39]/46, X, i(X)(q10)[22]/47, X, i(X) (q10)×2[21]/46, i(X)(q10)×2[18]
92	46, XX, t(3; 9)(p25; q22)	103	46, XX, t(X; 1)(q13; q32)
93	46, XY, t(11; 19)(p11; p13)	104	46, XY, t(2; 9)(q11; q22)
94	46, XY, t(6; 14)(p11; q11)	105	46, XY, t(9; 10)(p13; p13)
95	46, XY, t(14; 20)(p11; q11)		

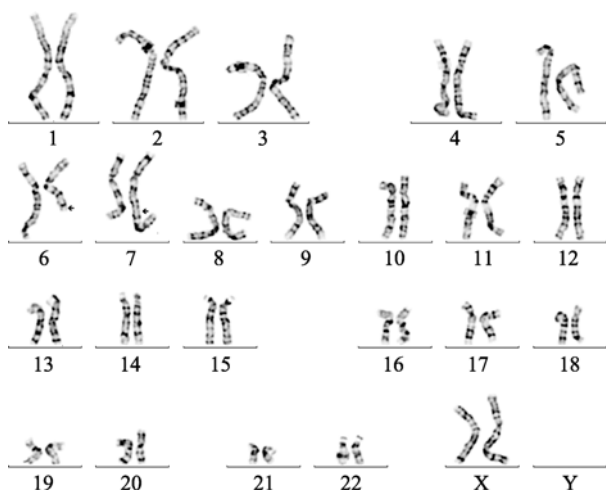


图 1 病例 1 先证者核型: 46, XX, t(6; 7)(q13; q22)

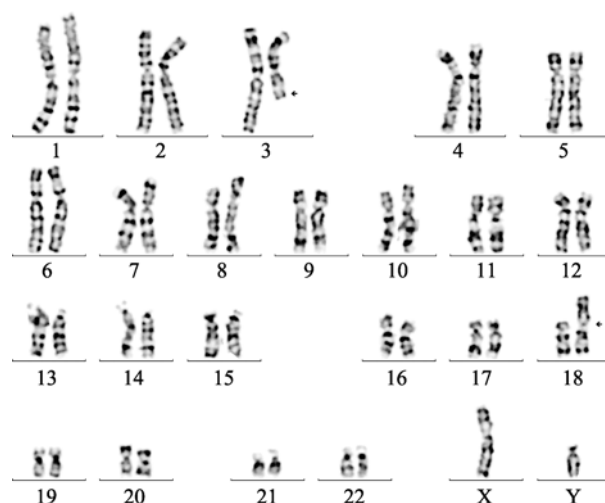


图 3 病例 2 先证者父亲核型: 46, XX, t(3; 18)(q23; p11)

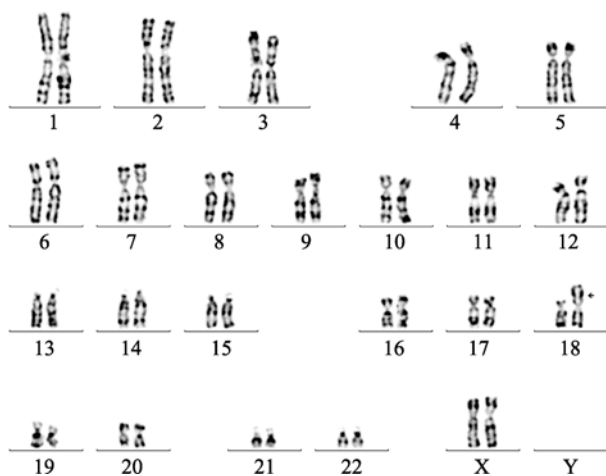


图 2 病例 2 先证者核型: 46, XX, der(18)t(3; 18)(q23; p11)

正常的合子^[5], 1/18 的可能性为平衡易位携带者, 其余均为异常的合子。异常的胚胎多在早期自然流产或死胎, 不平衡易位胎儿有 2%~10% 的可能性幸存至出生, 均伴有严重畸形、智力低下、发育迟缓等原因^[5]。鉴于平衡易位携带者生育正常孩子概率较低, 反复流产严重影响患者的身心健康, 可采用产前诊断或胚胎植入前诊断技术指导该类型患者的再次妊娠^[6]。

3.2 染色体倒位的遗传效应

本组研究检出 10 例异常新核型为染色体倒位, 其中臂间倒位 8 例, 臂内倒位 2 例。9 号染色体是最

常见的倒位, 有些学者认为属于染色体多态, 人群中携带率为 1% [71]。臂间倒位的染色体在第一次减数分裂时将形成特有的倒位圈, 经过分离与交换后, 将形成 4 种配子, 一种含有正常染色体, 一种含有倒位染色体, 其余两种含有部分重复和缺失的染色体。后两种由于仅含有一个着丝粒, 属于稳定性畸变, 遗传效应取决于重复和缺失片段的大小及所含基因的致死效应。表 1 中的病例 77、78 就是典型的产前诊断例子。病例 77 为绒毛标本, 核型分析为 46, XX, rec(9)dup(9q)inv(9)(p22q34)mat, 母亲核型为 46, XX, inv(9)(p22q34), 产前诊断指征是由于母亲有畸胎生育史。胎儿的重组染色体是一个源于母亲倒位染色体 9q34 至 9qer 片段重复和 9pter 至 9p22 片段丢失的衍生染色体。

本次研究检出两例臂内倒位的病例: 46, XX, inv(2)(q33q35)、46, XX, inv(15)(q21q24)。该类型携带者可形成 4 种配子, 一种含有正常染色体, 一种含有倒位染色体, 其余两种分别为含有部分重复和缺失的双着丝粒体或无着丝粒片段。后两种在有丝分裂中不稳定, 双着丝粒体在胚胎早期形成染色体桥, 无着丝粒片段在卵裂中被丢失形成单体型胚胎。胚胎的过早死亡, 主要体现为经期过长, 早期流产的遗传效应 [81]。

3.3 异常染色体与产前诊断

本研究产前诊断病例组中, 研究对象多为夫妇一方为平衡易位携带者、胎儿超声异常、孕母血清唐氏筛查阳性、高龄妊娠的患者, 以上的临床指征是产前诊断检出胎儿染色体异常率较高的指征 [91]。胎儿染色体异常时, 往往需要溯源检查亲代的染色体是否异常, 来帮助选择是否继续妊娠或为下次妊娠做指导 [101]。本组研究显示胎儿异常染色体多是由父母遗传所致, 新发突变较少, 以平衡易位及倒位的形式存在。原因可能是部分重复和缺失的合子在胚胎早期时已经丢失, 临床表现为月经期延长、自然流产、胚胎停育等, 胚胎不能存活到孕中期。临床诊断高危的胎儿, 可根据孕周的大小, 采集胎儿绒毛、羊水或脐带血标本, 针对性的进行产前诊断, 可有效地控制和减少出生缺陷。

综上所述, 105 种人类染色体新核型的检出, 为遗传咨询及产前诊断提供了丰富的医学遗传学临床资料。同时进一步验证异常染色体核型的检出对自

然流产、不孕不育、智力低下、胎儿超声异常等临床指征的患者有重要的临床指导意义。

参考文献(References):

- [1] Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon NB. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study. *Genet Med*, 2005, 7(4): 251–263. DOI
- [2] Van Dyke DL, Weiss L, Roberson JR, Babu VR. The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age. *Am J Hum Genet*, 1983, 35(2): 301–308. DOI
- [3] Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*, 1996, 66(1): 24–29. DOI
- [4] Vanneste E, Melotte C, Voet T, Robberecht C, Debrock S, Pexsters A, Staessen C, Tomassetti C, Legius E, D'Hooghe T, Vermeesch JR. PGD for a complex chromosomal rearrangement by array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod*, 2011, 26(4): 941–949. DOI
- [5] Munné S, Bahçe M, Schimmel T, Sadowy S, Cohen J. Case report: Chromatid exchange and predivision of chromatids as other sources of abnormal oocytes detected by preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Prenat Diagn*, 1998, 18(13): 1450–1458. DOI
- [6] Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Vesela K, Viville S, Wilton L, Harper JC. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. *Hum Reprod*, 2007, 22(2): 323–336. DOI
- [7] Buckton KE, O' Riordan ML, Jacobs PA, Robinson JA, Hill R, Evans HJ. C- and Q-band polymorphisms in the chromosomes of three human populations. *Ann Hum Genet*, 1976, 40(1): 99–112. DOI
- [8] Braeme GM, Leversha M, Hulten M, Ferguson-Smith MA, Affara NA, Furlong RA. Genetic analysis of meiotic recombination in humans by use of sperm typing: reduced recombination within a heterozygous paracentric inversion of chromosome 9q32–q34. 3. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(6): 1484–1492. DOI
- [9] 潘小英, 钟燕芳, 傅文婷, 郭莉, 吴菁, 陈汉彪, 黄华梅, 马小燕, 张小庄. 3405 例产前诊断的指征及其结果评价. *生殖与避孕*, 2008, 28(5): 268–272. DOI
- [10] 张海燕, 郑陈光, 杜娟, 蒙达华, 陈科, 甘腾华, 黄红倩, 周元圆. 广西地区产前诊断 359 例羊水细胞染色体异常核型分析. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(8): 27–29. DOI