

湖北省 17 例罗伯逊易位患者染色体分析

郭虹¹ 唐文娟²

[摘要] 目的:研究遗传咨询患者中罗伯逊易位的发生率及其对优生优育的影响,探讨罗伯逊易位与物种进化的关系。方法:回顾 2011 年送检的 913 例外周血标本,通过染色体培养技术,G 显带,显微镜下进行核型分析。结果:913 例遗传咨询患者,就诊原因主要为胎儿畸形、体格或智力发育迟缓及不良孕产史等,共检出罗伯逊易位 17 例,检出率为 1.86%(17/913),并发现罗伯逊易位家系 1 例,申报世界首报核型 1 例。结论:罗伯逊易位是导致胎儿畸形、智力低下、不良孕产史等疾病的重要原因之一,检出罗伯逊易位携带者并对他们进行生育指导是十分必要的;同时,罗伯逊易位也可为物种的进化提供选择材料。

[关键词] 遗传咨询;染色体;罗伯逊易位;双罗伯逊易位

[中图分类号] R596 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)10-0708-04

Robertsonian translocation and new human being comes into being-karyotype analysis of 17 cases of Robertsonian translocation in Hubei province

GUO Hong¹ TANG Wenjuan²

(¹Department of Clinical Laboratory, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan, 430070, China; ²Women's Health Department of Shiyan Maternal and Child Health Hospital)

Corresponding author: TANG Wenjuan, E-mail: 2315926569@qq.com

Abstract Objective: To study the rate of Robertsonian translocation of genetic consultant and its effect to prepotency, discuss the connection of Robertsonian translocation and evolution. **Method:** Nine hundred and thirteen cases (from 2004 to 2006) genetic consultant of Hubei Maternal and Child Health Hospital were detected by lymphocyte chromosome G-banding method in peripheral blood. **Result:** From the 913 cases genetic consultant (the main reasons of their consulting were deformed fetus, mental or physical retardation, sexual development abnormality, primary or secundum amenorrhea, spontaneous abortion and stillbirth history), we detected 17 Robertsonian translocation cases. This kind abnormal karyotype took up 1.86% (17/913). We found an ancestry of Robertsonian translocation. **Conclusion:** Robertsonian translocation is a considerable reason for deformed fetus, mental or physical retardation, sexual development abnormality, spontaneous abortion and stillbirth history. Detect the carriers of Robertsonian translocation and give proper suggestions to them are necessary for the genetics consultant, at the same time, Robertsonian translocation provide the material for evolution.

Key words genetic consulting; chromosome; robertsonian translocation; diplorobertsonian translocation

罗伯逊易位是常见的人类染色体结构异常,又称着丝粒融合,是相互易位的一种特殊形式,易位发生在 D 组和 G 组染色体之间,发生率 0.1%^[1],现将我科在染色体检查中发现的 17 例罗伯逊易位情况报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

对象均为来我科就诊的患者,其病因包括自然流产、死胎、畸形生育史等。

1.2 方法

取外周血置培养基 37℃ 培养 68~72 h,按我室常规制作染色体标本,G 显带^[1],每例患者均计数 50 个核型做众数分析,寻找 5 个染色体分散良好,

带纹清晰的做核型分析,异常者加倍计数与分析。

2 结果

17 例罗伯逊易位患者中,同源罗伯逊易位 6 例,非同源罗伯逊易位 11 例;女 10 例,男 7 例;平衡易位携带者 14 例,其中 12 例自身表型正常,易位型 21-三体 3 例,均表现为典型的先天愚型。17 例染色体罗伯逊易位携带者的遗传效应见表 1。

3 讨论

罗伯逊易位是指 2 条近端着丝粒染色体(D, G 组)分别在着丝粒附近断裂然后重接。通常保留 2 条染色体的整个长臂,只缺少 2 条短臂,由于短臂小,遗传基因不多,遗传效应不明显,所以这种易位携带者表型及智力发育一般正常^[2],这种现象,在动物界中也是很常见的^[3-5]。但是易位携带者在配子减数分裂过程中可产生不同的分离和结果,从而有分娩染色不平衡易位后代的风险,因基因大量

¹湖北省妇幼保健院检验科(武汉,430070)

²十堰市妇幼保健院妇保科

通信作者:唐文娟, E-mail: 2315926569@qq.com

重复和丢失,发生了严重的遗传效应^[6]。正常人群中罗氏易位发生率为 0.1%,本文遗传咨询者中罗氏易位发生率为 1.86%(17/913),经统计学分析,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 17 例染色体罗伯逊易位患者的遗传效应

序号	核型	临床表现
1	45,XY,der(13;13)	妻流产 4 次
2	45,XX,der(13;13)	流产 3 次
3	45,XX,der(14;14)	流产 2 次
4	45,XY,der(21;21)	妻流产 3 次,产唐氏儿 1 次
5	45,XY,der(22;22)	妻流产 3 次
6	46,XX,der(21;21)	先天愚型
7	45,XY,der(13;14)	幼年行隐睾矫正术,妻流产 2 次后产 1 表型正常女孩
8	45,XX,der(13;14)	流产 3 次
9	45,XX,der(14;21)	流产 2 次,产唐氏儿 1 次
10	45,XX,der(15;21)	幼稚子宫
11	45,XX,der(13;22)	智力低下
12	45,XX,der(21;22)	产唐氏儿 1 次
13	46,XY,der(14;21)	先天愚型
14	46,XX,der(14;21)	先天愚型
15	45,XY,der(14;15)	妻流产 5 次后产 1 表型正常男孩
16	45,XX,der(14;15)	流产 5 次后产 1 表型正常男孩
17	44,XY,der(14;15), der(14;15)	妻产脑瘫儿 1 次

3.1 罗伯逊易位与不良生育史

在本文 17 例罗伯逊易位中,不良生育史患者 12 例,占 71%,其中同源罗伯逊易位 5 例,涉及 13,14,21,22 号染色体,其配偶染色体均正常。如例 3:女,30 岁,不明原因流产 2 次,均发生在孕 3 个月以内,其染色体核型为 45,XX,der(14;14),是一个同源罗伯逊易位携带者。患者 2 条 14 号染色体的短臂丢失,2 条长臂连接成一条新染色体,这种衍生染色体由于保留了 2 条染色体的长臂,几乎含有全部遗传物质,所以患者表型、智力一般是正常的,但在配子的形成过程中,却产生 2 种类型非正常的配子。与正常配子结合,形成单体或三体型合子,理论上不能生育正常的孩子,所以,对同源罗伯逊易位携带者应劝其绝育^[7]。在不良生育史患者中,还有 7 例非同源罗伯逊易位携带者。非同源罗伯逊易位,根据在配子形成中染色体的自由组合,以及在受精中配子的随机结合,这类携带者在减数分裂和受精卵形成过程中,可形成 6 种不同的配子和合子。其中 1/6 机会生育正常胎儿,1/6 机会生育表型正常的易位携带者,4/6 机会导致流产、死胎及生育畸形儿等^[8],因此对这类患者,应向其详细说明情况,允许妊娠,但必须在专科医生监护下,指导其

生育,妊娠时,行绒毛或羊水染色体检查,如发现胎儿染色体异常,应及早终止妊娠。总之,在妊娠期出现流产症状时,不应盲目保胎,应视为一种自然淘汰,是一种优生的选择机制。

3.2 罗伯逊易位与先天愚型

本文统计资料中,先天愚型患者 3 例(例 6、13、14),占 18%。这些患者染色体总数虽然也是 46 条,但多余的 1 条 21 号染色体易位到 D 组或 G 组染色体上,形成易位型 21 三体,从而表现出与典型的 21 三体同样或较轻的症状,易位型先天愚型大约 1/2 病例是新发生的,另 1/2 是由于双亲之一平衡易位引起^[9]。如例 6,染色体核型为 46,XX,der(21;21),是一个易位型 21 三体,但其父母染色体核型正常,故例 6 为新发病例。例 13,染色体核型为 46,XY,der(14;21),其母为例 9,染色体核型为 45,XX,der(14;21),他的异常染色体即从母亲遗传而来。例 14 父母核型未查,所以尚不能断定患者的异常染色体是遗传的还是新发生的。

3.3 平衡易位携带者的异常表型

本文中例 10,女,18 岁,智力正常,双乳房未发育,无月经来潮,超声检查显示为幼稚子宫,检查染色体核型为 45,XX,der(15;21),其父母核型正常。例 11,女,5 岁,染色体核型为 45,XX,der(13;22),其父母核型正常。患儿 2 岁多才开始走路,至今不会说话,张口伸舌,眼距宽,智力低下。罗伯逊易位携带者由于丢失的 2 条短臂上所含基因甚少,因此表型、智力一般是正常的,例 10 患者的性染色体是正常的,却出现了性发育的异常,是否在缺失的 13,22 2 条短臂上,也存在影响性腺发育的基因,或是易位导致的位置效应影响了生殖系统的正常发育,有待进一步探讨;而例 11 患儿出现智力低下,其可能原因主要有 2 个^[10]:①在非平衡罗伯逊易位中,由于造成了染色体的失衡,或者是罗伯逊易位染色体在减数分裂过程中不正常,因而导致疾病的发生;②在罗伯逊易位的融合点或者是断裂点上,由于涉及到了某些对机体功能有重要影响的遗传物质,这些遗传物质发生了改变,因而导致疾病的发生。

3.4 罗伯逊易位与物种进化

本文报导了 1 个近亲婚配的罗伯逊易位家系,例 17 因其妻产 1 脑瘫儿来做染色体检查,查出其核型为 44,XY,der(14;15)(q10;q10),der(14;15)(q10;q10),追问家族史,其父母为表兄妹近亲婚配,其父为例 15,核型为 45,XY,der(14;15)(q10;q10),其母为例 16,核型为 45,XX,der(14;15)(q10;q10)。其父母流产 5 次后产 1 表型正常男孩(例 17)。究其原因,应是例 15 和例 16 从他们的共同祖先那里获得了同一条罗伯逊易位的衍生染色体,他们各自产生正常配子的概率均为 1/6,产生平

衡易位配子的概率也是 1/6,另有 4/6 的可能性产生遗传物质不平衡的配子,故他们生产正常子女的概率为 1/36,生产双罗氏易位子女的概率也为 1/36,另有 6/36 的可能性生产与其自身核型一样的平衡易位携带者,其余 28/36 的可能性产生遗传物质不平衡的后代^[11]。例 17 即为他们产生的双平衡易位子女,核型图见图 1,家系图见图 2,本例核型经夏家辉院士鉴定为世界首报。



图 1 44, XY, der(14;15)(q10;q10), der(14;15)(q10;q10)核型图

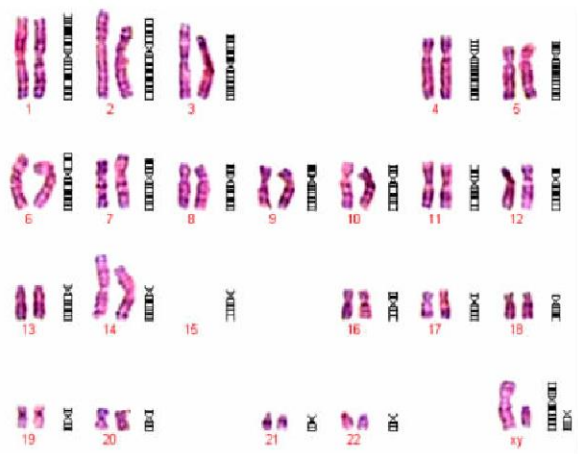


图 2 家系图,其中Ⅲ1 为例 15,Ⅲ2 为例 16,Ⅳ1 为例 17

人类由古猿进化而来。这一论断已经被大量研究证实,不过人们也有困惑:人类有 23 对染色体,而黑猩猩等与人类亲缘最近的大型灵长类动物却有 24 对染色体。科学家早先认为人类第 2 号染色体是进化中由古猿身上 2 条染色体 2a 和 2b 合并而来。2002 年,美国一个科研小组曾初步确定了这一融合发生的位点。在这次对第 2 号染色体的详细分析中,科学家们发现了染色体融合的确凿证据:2 号染色体上的某一位置,存在具有着丝粒特征的 DNA 编码对称重复现象。科学家因此判断,这一位置是融合前一条染色体着丝粒留下的遗迹。再来看人类与黑猩猩染色体的比较,若把黑猩猩的 2 号和 12 号染色体拼接在一起,长度正好等于人类

第 2 号染色体的长度,结构也十分相似。这两条染色体合并后,就可以把黑猩猩的染色体视为 23 条,其长度一一对应于人类的 23 条染色体,而且基本结构也都十分相似。近 100 年来的研究已经证明罗氏易位可以为物种的进化提供选择材料,进而产生新的物种(特别是在小群体内)^[12-16]。因此,我们可以大胆设想,正是由于古猿染色体的畸变,为物种进化提供了选择材料,才有了人类的产生。本文的例 17,与正常人类相比,他缺少 4 条短臂(14 号和 15 号的短臂)和 2 个着丝粒的遗传物质。他可以稳定的产生含 22 条染色体的配子(本院精液检查显示其精子的数量、运动能力和畸形率均在正常范围),他若和一个核型为 44, XX, der(14;15), der(14;15)的双罗氏易位的女性婚配,是可以稳定的产生和他们一样核型的子代。所以,笔者认为可以把例 17 视为一个不同于现有人种的新人种。

罗伯逊易位不仅是导致流产的重要原因之一,也是生育先天愚型等染色体病患儿的极大隐患。非同源罗伯逊易位携带者只有 1/6 的可能性产生正常的后代,若是非同源罗伯逊易位携带者之间婚配,则产生正常后代的几率更小,只有 1/36。同源罗伯逊易位携带者在理论上没有产生正常后代的可能性。此外,某些罗伯逊易位携带者自身也有异常表型,例如性发育异常,智力低下等。因此,对不良孕产史的夫妇和先天愚型患者的父母应行染色体检查,检出平衡易位携带者,根据具体情况,给予生育指导,以减少社会和家庭的负担,提高中华民族人口素质。从另一方面看,罗伯逊易位也可为物种的进化提供选择材料,为进化论及基因功能的研究提供模型。

参考文献

[1] 夏家辉,李麓芸. 染色体病[M]. 北京:科学出版社, 1989:1-369.
 [2] 陈秀珍,左极. 医学遗传学[M]. 上海医科大学出版社,1994:135 .
 [3] REDIC A, CAPANNA E, Robertsonian heterozygotes in the house mouse and the fate of their germ cells. Ch. 7. In: Daniel, A. (ed): The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements[M]. New York, Alan R Liss, 1988:315-359.
 [4] ELDER F F B, HSU T C. Tandem fusions in the evolution of mammalian chromosomes. Ch. 14. In: Sandberg AA (ed) The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements[M]. New York, Alan R. Liss, 1988:481-506.
 [5] SEARLE J B. Selection and Robertsonian variation in nature: The case of the common shrew. In: A. Daniel (ed): The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements[M]. New York, Alan R. Liss, 1988:507-

(下转第 712 页)

有关。抗体筛选阳性患者中,男性频率(26)与女性(28)基本相当,与文献报道略有不同^[2-3],可能跟标本的数量大小及地区差异有关。经抗体特异性鉴定确认的自身抗体中,冷凝集素 9 例,其中冬季 7 例,其他季节 2 例,提示自身冷凝集素可能与季节有一定的关系;9 例中 7 例冷凝集抗体室温效价介于 8~64,在给患者进行输血治疗时,同型输注即可,不过输注时注意血液制品要求预温,输注速度应慢,必要时给予患者吸氧。2 例高效价的冷凝集抗体效价均在 1 024 以上,考虑到患者均为慢性贫血,已经有一定的贫血耐受,因而未进行输血治疗。未知的特异性自身抗体 4 例,均为 IgG 型,由于担心输血导致未知的特异同种抗体引起溶血,因此也未进行输血治疗。另外,本地区抗-M 抗体较多,占 24.1%,高于相关报道文献^[2-3],可能为地区差异引起。抗-M 抗体可由天然或通过输血产生,本次发现的 13 例患者有 2 例近期有输血史。2 例药物性抗体的相关试验结果为,直抗试验多价抗人球和抗-C₃ 均为强阳性,抗-IgG 则为阴性。通过调查发现,2 位患者均因输入相应的抗生素而产生药物性抗体并发生溶血反应。由于输血可能加重患者的溶血症状,因此我们对临床进行了相应指导:即停止相关抗生素或者更换相关抗生素进行治疗。通

过几天后的随访调查发现,2 例患者溶血症状均得到改善,Hb 上升,贫血症状也得到改善。本次发现的同种特异性抗体,以 Rh 系统抗体为主,共 25 例,占 64.10%(25/39),与文献报道基本一致^[2-3]。Rh 系统抗体以免疫产生为主,亦可天然发生,15 例抗-E 有 1 例为 IgM 型,在室温反应良好,经病史分析,该患者既往无输血史,其余 14 例均为 IgG 型,有明确输血史。有时,抗-E 和抗-c 以及抗-C 和抗-e 会联合出现,当抗体反应性较弱时容易漏检。其中 1 例抗-C 和抗-e 联合抗体是通过基因型的检测以及通过吸收放散试验加以确认的。因此建议对产生 Rh 系统抗体的患者进行 Rh 分型,筛选 Rh 分型相同的血液进行输注,防止因抗体漏检而造成的输血反应发生,从而保证临床输血安全。

参考文献

- [1] 王培华. 输血技术学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:229-231.
- [2] 向东,张雄民,王健莲,等. 220 例患者血型不规则抗体分析[J]. 临床输血与检验, 2003, 3(2):103-105.
- [3] 谢敬文,严康峰,蓝文丽. 番禺地区临床输血患者不规则抗体分析[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(7):534-534.

(收稿日期:2012-11-29)

(上接第 710 页)

531.

- [6] 杜传书,刘祖洞. 医学遗传学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1992:166-230.
- [7] 李曼. 13 例罗伯逊易位分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2001, 9(6):40-40.
- [8] 王世雄,等. 染色体平衡易位与优生研究[J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(9):520-520.
- [9] GHOSH P, BANERJEE M, DE CHAUDHURI S, et al. Increased chromosome aberration frequencies in the Bowen's patients compared to non-cancerous skin lesions individuals exposed to arsenic[J]. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2007, 632:104-110.
- [10] YAMADA S, DURANTE M, ANDO K, et al. Complex-type chromosomal exchanges in blood lymphocytes during radiation therapy correlate with acute toxicity[J]. Cancer Letters, 2000, 150:215-221.
- [11] MATEUCA R, LOMBAERT N, AKA PV, et al. Chromosomal changes: induction, detection methods

and applicability in human biomonitoring[J]. Biochimie, 2006, 88:1515-1531.

- [12] BAKER R J, BICKHAM J W. Speciation by monobrachial centric fusions[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986, 83:8245-8248.
- [13] CORTI M, CAPANNA E, ESTABROOK G. Microevolutionary sequences in house mouse chromosomal speciation[J]. Syst Zool, 1986, 35:163-175.
- [14] VORONTSOV N N. On the methodology of morphology and levels of morphologic analysis[J]. Zh Obshch Biol, 1989, 50:737-745.
- [15] BRITTON-DAVIDIAN J, CATALAN J, DA DRACA RAMALHINHO M, et al. Rapid chromosomal evolution in island mice[J]. Nature, 2000, 403:158-158.
- [16] WANG W, LAN H. Rapid and parallel chromosomal number reductions in muntjac deer inferred from mitochondrial DNA phylogeny[J]. Mol Biol Evol, 2000, 17:1326-1333.

(收稿日期:2012-11-16)