文章编号:1000-5404(2012)02-0099-03

论著

染色体倒位对妊娠结局遗传效应的回顾性研究

李 娟,谢建生,罗福薇,耿 茜,张华坤,陈武斌,李 芳,刘 红 (518048 广东 深圳,深圳市妇幼保健院产前诊断中心)

[摘要] **目的** 探讨染色体倒位对妊娠结局的遗传效应。**方法** 对2009年1月至2011年2月因不良妊娠生育史在本院妇科门诊及优生门诊遗传咨询的3 610例就诊者取外周血培养进行染色体G显带分析。**结果** 3 610例中发现76例染色体倒位患者共14种倒位类型,其中46例本人或配偶有自然流产史(流产1次12例,流产2次26例,流产3次8例),不孕不育2例,死胎畸胎8例(合并自然流产2例),精液异常5例,余15例无不良妊娠史。**结论** 染色体倒位可能会导致自然流产、不孕不育、畸胎等不良妊娠结局;必要的产前诊断可防止染色体病患儿出生。

[关键词] 染色体倒位;自然流产;先天畸形;染色体核型
[中图法分类号] R596.1;R714.55;R715.5 [文献标志码] A

Genetic effect of chromosomal inversion to pregnancy: a retrospective study

Li Juan, Xie Jiansheng, Luo Fuwei, Geng Qian, Zhang Huakun, Chen Wubin, Li Fang, Liu Hong (Center of Prenatal Diagnosis, Maternal and Child Care Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong Province, 518048, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the genetic effect of chromosome inversion on pregnancy outcome. **Methods** A total of 3 610 cases with history of abnormal pregnancy who were outpatients or consultants in our center were enrolled. Their peripheral blood samples were collected and cultured for G-band karyotyping. The results were studied with clinical data. **Results** There were 76 cases found with chromosome inversion in the 3 610 cases, including 14 different types of inversion. Among the 76 cases, 46 individuals themselves or their spouses had history of miscarriage (12 cases with 1 miscarriage, 24 cases with 2 miscarriages and 8 cases with 3 miscarriages). At the same time there were two cases of infertility, 8 cases of stillbirth or abnormity, and 5 cases with abnormal sperm. **Conclusion** Chromosomal inversions may result in miscarriage, stillbirth and congenital malformation. Prenatal diagnosis to the carriers of inversion is of very important value.

[**Key words**] chromosomal inversion; spontaneous abortion; congenital malformation; karyotype

Corresponding author: Xie Jiansheng, E-mail: jianshengxie2000@yahoo.com.cn

染色体结构异常包括缺失、重复、倒位、平衡易位等,常采用染色体核型分析、荧光原位杂交技术、多重连接探针扩增技术、微阵列比较基因组杂交技术等方法研究。缺失、重复、平衡易位对患者及其下代的影响显而易见,对于倒位的影响说法不一。早期学者认为倒位属于遗传多态性,对患者及下代影响较小,关注甚微,但最近几年的研究表明倒位会引起自然流产、不孕不育、胚胎停育、畸形等临床表型[1-2]。本研究对本院妇科门诊和优生门诊进行遗传咨询的不良生育史患者的资料进行分析,探讨倒位与不良生育史的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2009年1月至2011年2月因自然流产、不孕不育、不良妊娠史、智力低下、羊水核型异常等病因在本院妇科门诊及优生门诊进行遗传咨询和染色体检查的患者3 610例,年龄2 d至50岁,平均32岁。

1.2 方法

取患者外周血0.5 ml接种在含胎牛血清培养液中37 ℃恒温培养72 h,收获前2 h加秋水仙素,常规收获,0.075%氯化钾低渗液低渗,固定,滴片,烤片,G显带分析。每例计数30个分裂象,分析3个染色体核型画2个核型图。

2 结果

3 610例患者中染色体倒位患者76例,包括男性35例,女性41例,共14种倒位类型,涉及3、8、9、20号4种常染色体以及X、Y 2种性染色体,其中有自然流产史患者46例(流产1次者12例,流产2次者26例,流产3次者8例),不孕不育2例,死胎畸胎8例(合并自然流产2例),精液异常5例;另外9号染色体臂间倒位者61例,占80.3%,包括男性26例,女性35例。表1显示14种倒位类型,表2显示倒位与生育妊娠的关系。

[通信作者] 谢建生,E-mail: jianshengxie2000@yahoo.com.cn

表1 3 610例不良妊娠史患者染色体倒位检出类型

倒位类型	*n*	检出率(%)	百分比(%)
inv(3)(p26q11)	1	0.028	1.3
inv(3)(p13p21)	1	0.028	1.3
inv(3)(p21.3p23)	1	0.028	1.3
inv(8)(p21q24)	1	0.028	1.3
inv(8)(q13q41),del(14)(q12)	1	0.028	1.3
inv(9)(p12q13)	8	0.221	10.6
inv(9)(p11q13)	52	1.440	68.4
inv(9)(p11q13), inv(9)(p11q13)	1	0.028	1.3
inv(20)(p12.2q12)	1	0.028	1.3
inv(x)(p11q12)	1	0.028	1.3
45,Xo[33]/46,XX,inv(x)(q12q26)[25]	1	0.028	1.3
inv(y)(p11q11)	3	0.083	4.0
inv(y)(p11q12)	3	0.083	4.0
inv(y)(p11q13)	1	0.028	1.3
合计	76	2.100	100.0

表2 76例倒位患者的临床类型

倒位类型	临床表现	*n*	倒位类型	临床表现	*n*
inv(9)	完全性自然流产	33	inv(y)	稽留流产	4
	稽留流产	2		孕1待产	1
	自然流产伴死胎	1		无精	1
	自然流产伴畸胎	2		不孕	1
	弱精、少精、畸精	4	inv(3)	稽留流产	2
	原发闭经	1		孕1待产	1
	孕1待产	10	inv(8)	稽留流产	1
	孕1畸胎	4		孕1智障儿	1
	不孕	1	inv(20)	孕1待产	1
	孕1死胎	1	inv(x)	稽留流产	1
	生育1正常孩子	2		原发闭经	1

3 讨论

倒位是染色体结构异常中的一种,断裂发生在着丝粒的一侧为臂内倒位,发生在着丝粒的两侧为臂间倒位。76例倒位患者中有4例臂内倒位:inv(3)(p13p21),inv(3)(p24.2p21.3),inv(8)(q13q41),inv(x)(q12q26),其余10种类型均为臂间倒位。臂内倒位比较少见,携带者其生殖细胞在减数分裂过程中,形成特殊的倒位圈,如果不发生交换将形成2种配子:正常配子与倒位配子,如果发生奇数次交换则形成2种重复或缺失的畸形片段:双着丝粒片段与无着丝粒片段,两者都不是稳定性畸变。双着丝粒片段在合子早期分裂中形成染色体桥码,使合子在早期卵裂致死。无着丝粒片段在合子卵裂中将被丢失而形成单体型胚胎。除X、21、22号染色体以外,其他单体均不能发育成熟,多在妊娠前3个月内流产[3]。臂间倒位在减数分裂时,如果发生奇数次交换,也将形成两种重复或缺失的畸形配子。这2种配子都有着丝粒可稳定的传递给后代,因此遗传效应主要决定于缺失或重复片段的长短及其所含基因的致死效应。倒位片段越长,重复或缺失的部分就越短,形成正常的配子或合子正常发育的可能性就越大,生育畸形儿的可能性就越大;反之,倒位片段越短,缺失或重复的片段就越长,配子或合子存活的概率就越小,就越容易流产[4]。

倒位可以发生在任意染色体,9号染色体最常见。国内报道9号染色体倒位发生率为0.82%[5]。本研究倒位发生率为1.68%,可能与患者都经过了产前咨询筛查有关,表明9号倒位与不良孕产相关,具有一定的生育遗传效应[6-7]。9号倒位患者女性多于男性,这与Kim等[8]的报道一致。已经报道的9号倒位包括:inv(9)(p11q13),inv(9)(p11q12),inv(9)(p11q21),inv(9)(p12q13),inv(9)(p13q13)以及inv(9)(p13q21),并有学者认为9p12和9q13-21.1是9号染色体的脆性位点[9]。76例倒位患者中,61例9号倒位,仅发现2种9号倒位类型:inv(9)(p12q13)、inv(9)(p11q13)。9号染色体倒位携带者由于基因的完整性,本身不会有畸形,一般都在成年后因不孕不育、流产、精液异常、原发闭经等原因就诊查出。但Jeong等[10]在431例先天性畸形儿中发现8例患儿仅有9号倒位无其他染色体异常,且患儿父母双方染色体检查未见异常。本研究61例9号倒位中,有完全性自然流产33例,稽留流产2例,生育畸形儿6例,死胎2例,精液异常(包括弱精、少精、畸精)4例,原发闭经1例。9号倒位对生殖系统的影响可能是由松弛基因(RLX)造成的。RLX在9pter-9q12片段上,不仅影响女性卵泡发育的成熟过程,还影响男性精子的运动和穿卵能力,若9号染色体发生臂间倒位,尤其是在q12远端时,由于位置效应使RLX作用减弱而发生生育障碍[11]。畸形儿和死胎则是畸形的配子与正常配子结合由于重复和缺失的片段短或者是携带了致死基因。

除9号染色体外,其他染色体发生倒位的概率很小,其国内发生率为0.09%,但是倒位的临床表现也和9号倒位类似,包括流产、原发性闭经、畸胎史等。曾有学者报道7号倒位携带者后代中出现了自闭症患儿[12]、手指脚趾缺如患儿[13]、听力丧失及颅面畸形患儿[14]。Caer等[15]研究3位8号倒位携带者的精子发现均有不同程度的异常。本研究76例倒位中,有15例涉及其他染色体的倒位:自然流产8例,由于羊水异常或是体检发现倒位的3例,不育1例,原发闭经2例,发育迟缓智力障碍1例。

综上所述,染色体倒位会引起自然流产、不孕不育、畸形儿等异常妊娠结局,无论倒位发生在哪条染色体,都应该做好家系调查,加强产前诊断,预防染色体病患儿出生。

参考文献:

[1] 邵敏杰, 高雪峰, 张小为, 等. 倒位携带者遗传学及临床效应分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(5): 27-28, 39.

[2] 孟西娜, 耿金花. 75例9号染色体臂间倒位遗传效应的分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(5): 42.

[3] 刘权章. 临床遗传学彩色图谱[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 67 - 72.
[4] 贺骏, 王卫红, 李红玉, 等. 长沙地区 39 例染色体倒位的临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(7): 44 - 45.
[5] 夏家辉, 李麓芸. 染色体病[M]. 北京: 科学出版社, 1989: 273, 278 - 279.
[6] 庞丽红, 杨冬梅, 石凌, 等. 9 号染色体臂间倒位的遗传效应及产前诊断的重要性[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(17): 2393 - 2394, 2426.
[7] 罗丽娜, 朱心智, 丘云, 等. 9 号染色体臂间倒位与不良孕产史关系的探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(8): 39, 47.
[8] Kim J J, Rhee H S, Chung Y T, *et al*. Prenatal detection of de novo inversion of chromosome 9 with duplicated heterochromatic region and postnatal follow-up[J]. Exp Mol Med, 1999, 31(3): 134 - 136.
[9] Starke H, Seidel J, Henn W, *et al*. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21. 1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements[J]. Eur J Hum Genet, 2002, 10(12): 790 - 800.
[10] Jeong S Y, Kim B Y, Yu J E. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(5): 775 - 780.
[11] 高雪峰, 陈咏健, 杨丽萍. 9 号染色体臂间倒位的遗传效应分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(5): 66 - 68, 109.
[12] Cukier H N, Skaar D A, Rayner-Evans M Y, *et al*. Identification of chromosome 7 inversion breakpoints in an autistic family narrows candidate region for autism susceptibility [J]. Autism Res, 2009, 2(5): 258 - 266.
[13] 王玉芝, 王书芬. 46, XY, inv(7)(p15q11)臂间倒位父子二例[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(8): 44.
[14] Brown K K, Reiss J A, Crow K, *et al*. Deletion of an enhancer near DLX5 and DLX6 in a family with hearing loss, craniofacial defects, and an inv(7) (q21. 3q35)[J]. Hum Genet, 2010, 127(1): 19 - 31.
[15] Caer E, Perrin A, Douet-Guilbert N, *et al*. Differing mechanisms of meiotic segregation in spermatozoa from three carriers of a pericentric inversion of chromosome 8[J]. Fertil Steril, 2008, 89(6): 1637 - 1640.

(**收稿**:2011-07-27;**修回**:2011-09-23)
(编辑 栾 嘉)

文章编号:1000-5404(2012)02-0101-01

个案与短篇

肾移植术后多瘤病毒感染相关性肾病 1 例

林利容[1],霍文谦[2],杨 杰[1],杨聚荣[1],詹 俊[1],何娅妮[1],张克勤[2] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所:肾内科[1],泌尿外科[2])

[**关键词**] 肾移植;多瘤病毒,感染
[**中图法分类号**] R692 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,女性,34 岁,因"肾移植术后 9 个月,肌酐升高 6 个月"于 2011 年 6 月 13 日入院。患者于 2010 年 9 月行同种异体肾移植手术,手术顺利,术后肾功恢复正常,服用普乐可复(FK506)6 mg/d + 霉酚酸酯(MMF)1 000 mg/d + 强的松 15 mg/d 抗排异治疗。术后 4 个月出现肌酐进行性增高,不伴发热、尿量减少及尿检异常,查 FK-506 血药浓度 7.6 ng/ml,予甲强龙冲击治疗后调整口服用药方案为:FK506 3.5 mg/d + MMF 1 000 mg/d + 强的松 15 mg/d + 西罗莫司 2 mg/d,肌酐降至 122.5 μmol/L。患者于术后 7 个月再次出现肌酐上升至 176.6 μmol/L。拟行移植肾穿刺活检明确诊断入院。

查体:T 36.7 ℃,心率 86/min,呼吸 18/min,BP 134/78 mmHg。血常规:Hb 104 g/L,WBC 4.12×10^9/L,PLT 321×10^9/L。血生化及血清学检查:白蛋白 44.2 g/L,球蛋白 29.2 g/L,SCr 176.6 μmol/L,BUN 12.07 mmol/L,UA 385.1 μmol/L,钾 3.98 mmol/L,钠 140.9 mmol/L,氯 112.2 mmol/L,TCO_2 14.5 mmol/L。血 CyC 2.39 mg/L 。血清补体 C3、C4、淋巴细胞亚群正常。FK506 血药浓度 7.6 ng/L。尿常规:蛋白(+),尿沉渣红细胞计数 2.1×10^4/ml,定量 0.20 g/24 h。移植肾超声:114 mm × 40 mm × 51 mm,皮质回声稍增强,皮髓分界清楚,血流指数正常,肾盂少量积液。

肾脏病理:光镜下 2 条皮髓组织,见 12 个完整肾小球,未见废弃,肾小球体积稍增大,细胞数 90 ~ 110/球,球内单核细胞浸润,系膜细胞及系膜基质轻度增加,毛细血管开放良好。3 个肾小球 Bowman's 囊壁增厚,无分层及球囊黏连。PASM 及 Masson 染色下肾小球基底膜无增厚、分层,未见双轨及钉突形成。肾小管管腔内可见少量蛋白管型,偶见小管炎(0 ~ 3/切面),肾小管上皮细胞胞核不规则增大,染色质深浅不一,可见核内包涵体。小灶肾小管萎缩、间质纤维化,间质局灶单核细胞浸润,可见少量中性粒细胞及嗜酸性粒细胞。弓动脉未见,小叶间动脉、小动脉未见明显增厚及炎细胞浸润。免疫荧光:IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、Fib 均阴性。DAKO 公司 EnVision 两步法免疫组化检测:抗多瘤病毒染色 SV40 阳性,肾间质 CD20 + 细胞局灶性聚集。结合临床及病理,诊断为多瘤病毒感染相关性肾病(BKVN)。

2 讨论

BKVN 的主要临床表现为病毒尿症、输尿管狭窄、进行性肾功能下降、间质性肾炎、出血性膀胱炎等。目前诊断本病的检测方法包括血液和尿液中病毒活动载量检查[1-2]、尿液中 BKV mRNA 检测[3-4]、尿液 Decoy 细胞检测[5]、移植肾组织学诊断。移植肾组织学检测仍是确诊 BKVN 的金标准。本例患者

(下转 105 页)

[**通信作者**] 何娅妮, E-mail: heynmail@yaoo.com
张克勤, E-mail: zhkq2000@sina.com