维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)02－0151－02

伴高促性腺激素继发闭经的细胞遗传学研究

张　静，唐吟宇，郭玉萍

(重庆医科大学基础医学院生物学教研室，重庆　400016)

【摘　要】目的：探讨卵巢早衰的发病原因。方法：采用细胞遗传学的方法，对 104 例高促性腺激素继发闭经的患者作外周血淋巴细胞染色体检查。结果：发现 13 例患者有性染色体数目或结构异常，占总数的 12.5%。其中 X 染色体数目异常 3 例，X 染色体结构异常 10 例。结论：本文的研究结果提示 X 染色体长臂末端可能是卵巢早衰的特异性基因区段并与 X 染色体末端端粒的缺失有关。

【关键词】卵巢早衰；X 染色体；端粒

【中国图书分类法分类号】R711.51　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－06－17

A study of hypergonadotropic secondary amenorrhea with cytogenetics

ZHANG Jing, et al

(*Department of Biology, College of Basic Medical Science, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To explore the etiology of premature ovarian failure. *Methods*: 104 cases of hypergonadotropic secondary amenorrhea were studied cytogenetically. *Results*: The incidence of chromosomal abnormalities was 12.5% (13/104). Among them, 3 cases were numeral abnormalities of X chromosome and 10 cases were structural abnormalities of X chromosome. *Conclusion*: The result showed that terminal deletion of Xq and telomeric deletion of X chromosome were important factors of premature ovarian failure.

【Key words】 Premature ovarian failure; X chromosome; Telomere

闭经是妇科常见的症状之一，可分为原发和继发闭经。对原发闭经已作过较多的遗传学研究，染色体异常是其重要的发病原因，已获公认。卵巢早衰所致的继发闭经伴有较高的促性腺激素，当 FSH ≥40 IU/L(放免法)时，提示卵巢中卵泡耗竭[1]。近年该病发病率有上升趋势，其病因引起大家的关注，而有关报道较少。有资料表明，卵巢早衰或早绝经具有较高的家族遗传倾向[2]。本文对 104 例该症患者做外周血淋巴细胞染色体检查，报告如下。

1　资料与方法

1.1　资料

104 例患者来自本市妇产科及内分泌科门诊，继发闭经半年以上，发病年龄均＜40 岁，在半年内未用激素药的情况下，采用放射免疫法测 FSH 2 次(间隔 1 周)，均≥40 IU/L。并排除有卵巢手术、放疗、化疗等明显卵巢损害因素的病例。部分患者并曾做 B 超、腹腔镜、活检等检查，以了解卵巢萎缩的情况。

作者介绍：张　静(1964－　)，女，实验师，
主要研究方向：细胞培养及染色体分析。

1.2　方法

每例抽取外周血 0.3ml，接种于含 25%小牛血清的 1640 培养基中 37℃培养 72h，常规收获制片，G 显带后核型分析。每例记数 50 个分裂相，对疑为嵌合体的记数 100 个分裂相，镜下分析 10 个分裂相。

表 1　染色体异常核型的分布

染色体异常核型类型	例数
45,X/46,XX(16%/84%;12%/88%)	2
45,X/47,XXX/46,XX(6%/6%/88%)	1
46,XX,del(X)(pter→q22:)	2
46,XX,del(X)(pter→q23:)	1
46,XX,del(X)(pter→q26:)	2
46,XX,del(X)(pter→q22::q28→qter)	1
46,XX,inv(X)(pter→q22::q28→q22::q28→qter)	1
46,X,psudic(X)(pter→cen→q26::q26→cen→pter)	1
46,XX,t(9,X)(9pter→9qll::Xq23→Xqter;Xpter→Xq23::9qll→9qter)	1
46,XX,Fra(X)q27	1

2　结　果

维普资讯 http://www.cqvip.com

104 例患者中检出异常核型 13 例，检出率 12.5%，其中 X 染色体数目异常 3 例，占异常的 23%，X 染色体结构异常 10 例，占异常的 77%。异常核型分布见表 1。

3 讨 论

卵巢早衰是指女性在 40 岁以前因卵巢中卵泡耗竭而发生的绝经现象。临床以血清中促卵泡刺激素(FSH)≥40IU/L(放免法)为诊断标准。由于性腺发育欠佳，致使卵泡储备过少或过早耗竭，是卵巢早衰发生的重要原因。本文对 104 例这类患者作外周血染色体检查，发现异常核型 13 例，检出率 12.5%。

性染色体数目异常所致闭经主要见于原发闭经，仅少数嵌合型表现出继发性闭经，其性腺的发育主要取决于嵌合体中正常细胞系所占比例的大小。本文检出了 3 例嵌合型的 Turner 综合征，异常核型在其中均占较小的比例。

本文检出 X 染色体结构异常 10 例，占异常的 77%。除 1 例为脆性 X 综合征外，其余 9 例均为 Xq22 以远染色体的遗失和重组。其中 4 例断裂发生于 Xq22，其余分别发生于 Xq23、Xq26、Xq27 和 Xq28 处。X 染色体上各区段载有不同的基因，因而缺失或重组的部位决定产生不同的症状。Wyss 等人的研究认为[4]决定性腺发育和功能的基因位于 Xq13 近侧和 Xq26 以远的区段。Marozzi 等人的研究更认为[5]导致卵巢早衰的特定区段限定在 Xq26～q28 之间，它们对卵巢发育和卵泡生成具有重要意义。由于本文病例的断裂均发生在 Xq22 以远且在 Xq26～q28 处的缺失和重组仍表现出卵巢早衰，所以支持 Marozzi 等人的观点，认为导致卵巢早衰的特定基因区段可能位于 Xq 的末端即 Xq26～q28 之间。本文发现 1 例 X－常染色体间平衡易位。当 X 染色体与常染色体发生平衡易位时，由于基因保持平衡，一般不产生症状。但该例易位发生于 Xq13～q26 的“临界区域”内[6]X 在该区被分为两个部分而失“位置效应”，所以影响到性腺发育和卵泡生成。本文中还有 1 例 46,XX,Fra(X)q27。Xq27 为一罕见的遗传型脆性位点，最初在智力低下的病例中发现，近年的观察发现，FraX 前突变携带者的卵巢早衰发生率为正常女性的 3 倍[7]是卵巢早衰的高危因素，而 Xq27 也位于 Xq26～q28 区段内。

端粒位于染色体末端，由特定的基因序列单元大量重复构成。具有稳定染色体结构，避免遗传信息在复制中丢失的作用。Xq26～q28 位于 Xq 的末端，即端粒的区域。端粒的缺失同衰老密切相关。有研究表明[8]，当端粒缩短到一个“关键”长度时，就有可能导致染色体双链的断裂，随着端粒的继续丢失，还将会发生染色体的重排，双着丝粒染色体和非整倍体染色体形成等错误，这将导致细胞面临趋向衰老死亡的结果。本文 1 例 psudic(X)，即是由于 Xq 末端端粒缺失，导致产生端－端相接而形成。端粒的长度在人类是高度遗传的，所以卵巢早衰也表现出家庭遗传倾向。

总之，本文的研究结果提示卵巢早衰可能与 Xq 末端的缺失和重组密切相关。但此关系有待分子遗传学的方法进一步证实。

参 考 文 献

[1] Goldenberg RL, Grodin JM, Rodbazd D, et al. Gonadotropine in women with amenorrhea [J]. Am J Obstet Gynecol, 1973;166:1003－1004.

[2] Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, et al. Premature ovarian failure [J]. Molcell Endocrinol, 2000;161:53－57.

[3] Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL, et al. A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome [J]. Nature, 1991;349:38－44.

[4] Wyss D. Structural anomalies of the X chromosome, Personal observation and review of non mosaic cases [J]. Clin Genet, 1982;21:145－146.

[5] Marozzi A, Manfredini E, Tibiletti MG, et al. Molecular definition of Xq common－deleted region in patients affected by POF [J]. Hum Genet, 2000;107:304－311.

[6] 杜传书，刘祖洞. 医学遗传学[M]. 第 2 版，北京：人民卫生出版社，1992;202－203.

[7] Hundcheid RD, Sistermans EA, Thomas CM, et al. Imprinting effect in POF confined to paternally inherited fragile X premutation [J]. Am J Hum Genet, 2000;66:413－418.

[8] 马鹤雯，张玉静，阮承迈，等. 端粒(酶)同癌症与衰老的关系的研究进展[J]. 国外医学遗传学分册，2000;23:163－165.