

16 例 9 号染色体臂间倒位的遗传学分析

张 萍, 白凤霞, 陈景玉(重庆医科大学附属第二医院血液科 400010)

【摘要】 目的 对重庆医科大学附属第二医院血液科 2005~2011 年检出的 16 例 9 号染色体臂间倒位[inv(9)]患者的遗传效应进行分析,明确 inv(9)与不孕不育、流产、死胎等的关系。**方法** 采集患者 2~3 mL 肝素抗凝外周血,常规培养制备染色体,G 显带、C 显带证实。**结果** 在 1 300 例受检者中,检出 inv(9)患者 16 例,发生率为 1.2%。由此说明 inv(9)在异常生育患者于检出率明显高于一般人群。**结论** inv(9)具有遗传效应,携带者应做产前诊断。

【关键词】 9 号染色体; 臂间倒位; 遗传效应

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.22.009 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)22-2801-01

Genetic effect of pericentric of chromosome 9 ZHANG Ping, BAI Feng-xia, CHEN Jing-yu (Department of Hematology, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010 China)

【Abstract】 Objective To study the genetic effect of pericentric inversion of chromosome 9 and analyse the relationship between pericentric inversion of chromosome 9 and infertility, dead fetus and habitual abortion. **Methods** The peripheral blood lymphocytes of the patients were cultured routinely for chromosome analysis with G banding and C banding displaying. **Results** Among 1 300 cases, 16 cases were found having pericentric inversion of chromosome 9. The ratio of the group with abnormal fertility (1.2%) was higher than that of the normal fertility group. **Conclusion** Pericentric inversion of chromosome 9 can result in abnormal fertility.

【Key words】 chromosome 9; pericentric inversion; genetic effect

染色体倒位是在一条染色体上同时发生 2 次断裂形成的片段倒转 180°后重新形成的,倒位发生在长臂和短臂之间称臂间倒位。臂间倒位是染色体结构畸变的一种类型,每条染色体都可以发生倒位。9 号染色体倒位[inv(9)]在人群中较为常见,其发生率为 1.0%^[1],故部分学者认为这是染色体结构的正常多态,部分学者认为 inv(9)与其他染色体倒位一样具有遗传效应^[2-3]。本文对 1 300 例有不良妊娠史或有生长发育异常等来就诊的患者进行染色体检查,共检出 inv(9)患者 16 例,检出率为 1.2%。

1 资料与方法

1.1 一般资料 来源于 2005~2011 年因“不良妊娠史、生长发育异常、孕前检查”等原因来本院就诊的患者,共 1 300 例。

1.2 方法 取患者肝素抗凝外周血 2~3 mL,培养 72 h 后常规制备染色体,采用 G 显带和 C 显带技术,每例计数至少 30 个中期分裂象,镜下分析 3~5 个核型。

2 结 果

1 300 例受检者中发现 inv(9)有 16 例,检出率为 1.2%,其核型及临床表现见表 1。

表 1 16 例 inv(9)携带者的染色体核型及主要临床表现

例号	性别	年龄(岁)	核型	主要临床表现
1	男	29	46,XY,inv(9)(p13q13)	其妻自然流产 2 次
2	男	35	46,XY,inv(9)(p13q13)	其妻自然流产 3 次
3	女	30	46,XX,inv(9)(p13q13)	死胎 1 次
4	男	37	46,XY,inv(9)(p13q13)	表型正常(孕前检查)
5	女	21	46,XX,inv(9)(p13q13)	胚胎停育 2 次
6	女	26	46,XX,inv(9)(p13q13)	自然流产 2 次
7	女	17	45,X,inv(9)(p12q13)	特纳综合征

续表 1 16 例 inv(9)携带者的染色体核型及主要临床表现

例号	性别	年龄(岁)	核型	主要临床表现
8	男	38	46,XY,inv(9)(p13q13)	不孕
9	女	34	46,XX,inv(9)(p13q13)	自然流产 4 次
10	男	31	46,XY,inv(9)(p13q13)	其妻产畸形儿 1 次
11	男	8	46,XY,inv(9)(p13q13)	智力障碍
12	女	32	46,XX,inv(9)(p13q13)	自然流产 3 次
13	女	27	46,XX,inv(9)(p13q13)	胎儿死于宫内 2 次
14	女	33	46,XX,inv(9)(p13q13)	不孕
15	男	28	46,XY,inv(9)(p13q13)	其妻自然流产 3 次
16	男	39	46,XY,inv(9)(p12q13)	其妻自然流产 3 次,死胎 1 次

3 讨 论

染色体臂间倒位可以发生于每一条染色体,但发生率很低,一般为 0.05%~0.09%。inv(9)的发生频率最高,可达 0.82%~1.02%,且很多为表型正常的携带者,故有很多学者认为 inv(9)只是染色体结构的正常变异,因倒位区域多为高度重复的并不具有多少遗传效应的序列,故本身并不具有病理学意义。但近年来很多学者通过对 inv(9)的研究认为,inv(9)与其他臂间倒位一样,也具有遗传效应和病理学意义。染色体臂间倒位者在减数分裂过程中经过配对交换,可形成 4 种配子:一种为正常,一种为倒位,另两种则带有部分序列的重复和缺失。遗传效应的大小则主要取决于重复和缺失片段的长短和其所含致死效应^[4],即关系到子代胚胎的存活和发育是否正常。通常倒位越短,则重复和缺失的部分越长,配子和合子正常发育的可能性越小,临床表现为不孕不育、流产、死胎的比例高,娩出异常儿的可能性小;反之,倒位片段(下转第 2803 页)

($P < 0.01$)。

表 1 HCVcAg ELISA 和 HCV RT-PCR 荧光定量检测结果

抗-HCV	n	HCVcAg ELISA			HCV RT-PCR 荧光定量法		
		阳性	阴性	阳性率(%)	阳性	阴性	阳性率(%)
初检阳性	15	2	13	13.33	2	13	13.33*
复检阳性	17	4	13	23.53	3	14	17.65*
初、复检均阳性	10	4	6	40.00	10	0	100.00**

注:与 HCVcAg ELISA 相比, * $P > 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

3 讨 论

目前, ELISA 的第 3 代抗-HCV 检测已用于 HCV 的诊断, 由于其包被了 HCV-core、HCV NS3 区、NS4 和 NS5 等基因工程表达抗原, 使特异性和灵敏度达 99%^[1]。但是, 由于 HCV 基因重组抗原的质量和各抗原片段包被比例不同, 使试剂之间的灵敏度和特异性存在一定的差异, 从而导致抗-HCV 结果的不一, 产生漏检和假阳性等情况, 尤其是使用间接酶联免疫法本身可引起少数假阳性^[2]。第 3 代抗-HCV 试剂的启用, 尽管在一定程度上将 HCV 检出的“窗口期”缩短到 50 d 左右, 但漏检现象仍然存在。为了提高检出率和作出早期诊断, 人们一直致力于寻找一种快速、便捷检测 HCV 的诊断方法。

HCV 侵入人体后, 血液中首先出现的是 HCV 抗原, 经过一段时间后才可能产生相应的抗体。Ortho 公司于 2001 年研制出了 HCV 核心抗原检测试剂, 通过大量的临床考核证明 HCVcAg 检出可比抗-HCV 平均约早 23~46 d^[3]。近几年国内外探索采用 HCVcAg 检测丙型肝炎报道较多^[4-7]。本文的初步检测结果显示, 在一种方法检测抗-HCV 阳性标本中, HCVcAg 阳性率分别为 40.00%(4/10)、13.33%(2/15)和 23.53%(4/17), 比文献报道的在抗-HCV 阳性标本中 HCVcAg 阳性率为 7.48%(11/146)和抗-HCV 阴性的高危人群 HCVcAg 阳性率为 7.10%(16/225)明显要高^[5]。这可能与所建立方法的灵敏度有关, 还可能与所检测血清标本的人群有关。

Peterson 等^[8]报道, HCV 感染后 1~13 d, 采用 HCV RT-PCR 即可检测到 HCV-RNA, 2 周后可检出 HCVcAg, 比抗体检出平均约早 30 d^[9]。所以两种方法对 HCV 感染的早期诊

断有类似作用。表 2 的检测结果本文推测是一致的, 即 HCV-cAg 用于 HCV 感染的早期诊断价值更大。

参考文献

- [1] Colin C, Lanoir D, Touzets, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assay: an analysis of the literature [J]. J Viral Hepat, 2001, 8(2): 87-95.
- [2] 谢立, 吴晓东. 丙型肝炎病毒检测方法的研究进展及其临床意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(7): 884-886.
- [3] Widell A, Molnegren V, Pieksma F, et al. Detection of hepatitis C core antigen in serum or plasma as a marker of hepatitis C viraemia in the serological window phase [J]. Transfusion Med, 2002, 12(2): 107-113.
- [4] 王国华, 张贺秋, 李少波, 等. 丙型肝炎病毒核心抗原检测试剂的研制及初步应用 [J]. 中国输血杂志, 2004, 17(5): 299-301.
- [5] 杨秀华, 黄山, 邓小林, 等. HCV 核心抗原检测技术的临床应用 [J]. 实用医技杂志, 2008, 15(18): 2334-2336.
- [6] 孟淑芳, 李秀华, 尹红章, 等. 丙型肝炎病毒抗原检测方法的建立 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2001, 15(3): 287-290.
- [7] Muerhoff A, Jiang L, Shah D, et al. Detection of HCV core antigen in human serum and plasma with an automated chemiluminescent immunoassay [J]. Transfusion, 2002, 42: 349-356.
- [8] Peterson J, Green G, Iida K, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative window phase of hepatitis C infection [J]. Vox Sang, 2000, 78(2): 80-86.
- [9] Kurtz JB, Boxll E, Qsir N, et al. The diagnostic significance of an assay total hepatitis C core antigen [J]. J Virol Methods, 2001, 96(2): 1282-1284.

(收稿日期: 2012-06-23)

(上接第 2801 页)

越长, 则重复和缺失的部分越短, 其配子和合子正常发育的可能性越大, 娩出先天性畸形儿的风险越大。本文在 1 300 例不良妊娠史和异常发育史受检者中发现 16 例 inv(9)患者, 检出率达 1.2%, 据报道, 有的 inv(9)检出率达到 1.78%, 均高于健康人群的检出率, 由此提示其在不良孕产史等群体中具有高发率, 原因可能性因为染色体倒位后, 染色体结构重排, 部分基因序列发生了位置改变, 引起不同程度的位置效应。还有报道 9 号染色体的 pler-q12 段为松弛素基因所在, 与妊娠有关, 而且在生育调节中起重要作用, 倒位使松弛素远端发生位置效应, 使松弛素基因作用减弱致生育发生障碍^[5-7]。

因此, 对检出 inv(9)的患者, 如家系中有类似核型且无异常生育史等表现, 则可认为其为多态性变异, 对以后生育的影响较小, 反之则应加强产前诊断, 防止染色体病患儿的出生。

参考文献

- [1] 夏家辉, 李麓芸. 染色体病 [M]. 北京: 科学出版社, 1989:

273.

- [2] 李琳. 染色体臂间倒位的遗传效应分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 8(24): 487-488.
- [3] 张思仲, 周焕庚. 人类染色体结构异常性 [M]. 北京: 科学出版社, 1987: 63.
- [4] 周焕庚, 夏家辉. 人类染色体 [M]. 北京: 科学出版社, 1987: 58.
- [5] 肖晓素, 刘晓翌, 王勇强, 等. 9 号染色体臂间倒位的遗传效应研究 [J]. 国际遗传学杂志, 2006, 29(2): 89-90.
- [6] 李丽莎, 任洪进, 宁郁玲, 等. 138 例染色体多态的细胞遗传学分析及临床表现 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24(3): 362.
- [7] 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.

(收稿日期: 2012-06-15)