

T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(Suppl 1):4615-4622.

[32] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection[J]. Ann Neurol, 2007, 61(4):288-299.

[33] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(5):313-323.

[34] Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism [J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(Suppl 1):S6-S16.

[35] Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia the role of obstetric complications[J]. Schizophr Bull, 2008, 34(6):1083-1094.

[36] Jasarevic E, Howerton CL, Howard CD, et al. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain[J]. Endocrinology, 2015, 156(9):3265-3276.

[37] Yano JM, Yu K, Donaldson GP. Indigenous Bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. Cell, 2015, 161(2):264-276.

[38] Smith PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain[J]. Nature, 2015, 526(7573):312-314.

[39] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. Cell, 2013, 155(7):1451-1463.

(收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-30)

• 综 述 •

性染色体丢失的生物医学意义

夏冰¹, 王钢², 王捷¹

(广州军区总医院:1. 医学实验科;2. 干部病房一科, 广州 510010)

关键词:性染色体丢失; Y 染色体丢失; 生物医学意义

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 13. 063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)13-1892-03

在一个体细胞中,男性丢失 Y 染色体或者女性丢失 1 条 X 染色体,这种现象称之为性染色体丢失(SCL)。男性的 SCL 又称为 Y 染色体丢失(LOY)。SCL 现象最初发现于肿瘤患者的瘤细胞,之后证实也可出现在相对健康个体的细胞。Guttenbach 等^[1]通过荧光原位杂交(FISH)技术检测了来自 90 例女性和 138 例男性的 1 000 个外周血淋巴细胞间期细胞核,发现一般人群的 SCL 具有 4 个特点:后天性、嵌合性、随年龄增加性和性别差异性。后天性指丢失一条性染色体是在出生后发生的、而非先天性组成型的改变;嵌合性指仅在机体的一部分细胞内发生;随年龄增加性指 SCL 细胞占全部受检细胞的百分率随年龄增加而升高;性别差异性是指与男性相比,女性 SCL 的基础水平偏高且随年龄升高的幅度较大。男性在 15 岁 SCL 率仅 0.05%,而女性 0~5 岁 SCL 率已达 1.58%;男性 SCL 率 76~80 岁可至 1.34%,而女性在 11~15 岁即可升至 2.5%,51~91 岁则进一步由 3.2%增加到 5.1%。值得一提的是,正常人的常染色体也可有丢失现象,但是其发生率极低而且不随年龄而改变。那么,SCL 的独特规律是否意味着其具有某种生物医学意义呢?这一问题正引起学者们越来越大的兴趣,作者将在下文中对相关文献进行综述。

1 性染色体丢失与实体瘤的关系

肿瘤细胞在染色体水平可发生多种畸变,包括数目畸变和结构畸变,SCL 属于数目畸变。文献报道,在不同类型的肿瘤组织中均可检测到 SCL^[2]。至于肿瘤患者外周血细胞中的 SCL 情况,相关数据则十分缺乏。据笔者分析,对肿瘤患者外周血细胞 SCL 状况的调查较少的原因可能是外周血细胞的 SCL 发生率很低,通常只有万分之几到百分之几的水平^[1],以至于用常规淋巴细胞培养-G 显带方法难以查出,而必须采用昂贵的 FISH 或测序等先进技术,所以限制了这方面的研究。

1.1 实体瘤组织中的 SCL 及临床病理意义

1.1.1 神经系统肿瘤 对于脑肿瘤细胞,SCL 较为多见,但可能不属于肿瘤的特异性改变。1991 年 Lindström 等^[3]对 40 例恶性胶质瘤的短期培养物进行细胞遗传学检查,发现恶性细胞和正常细胞都有丢失一条性染色体的倾向。1994 年 Yamada 等^[4]在 70 例脑瘤中检出 25 例存在 SCL,其中 SCL 细胞的平均频率为 52%(12%~100%),多伴有常染色体异常,在年长的男性脑瘤患者中 LOY 率显著升高。并且在长期培养中常染色体异常的克隆很快消失而 SCL 克隆所占比例逐渐增加,因此作者推测 SCL 细胞可能具有增殖优势。外周神经肿瘤也有 SCL 的报道。2010 年 Jeong 等^[5]对 1 例恶性外周神经肿瘤(MPNST)组织分析了 50 个细胞核型,其中 28 个为 LOY,其余 22 个为正常核型。

1.1.2 泌尿生殖系统肿瘤 对于不同部位的泌尿生殖系统肿瘤,研究结果各不相同。1999 年 de Graaff 等^[6]应用荧光原位杂交技术在恶性睾丸间质细胞瘤的原发灶和淋巴结转移灶中均发现 LOY,结合已有的文献,作者推论 LOY 在睾丸肿瘤中可能具有遗传病理学意义。2010 年 Minner 等^[7]应用多色荧光原位杂交技术对 477 例男性的膀胱癌组织芯片进行 LOY 检测,发现有 23%患者为 LOY 阳性,LOY 阳性患者和阴性患者之间没有年龄差异,LOY 分布频率在不同分级、不同分期的肿瘤之间也无显著不同,因此提示 LOY 与膀胱癌临床后果无关,该检测不具有临床价值。

1.1.3 其他实体瘤 1997Cavalli 等^[8]、2004 年 Zeng 等^[9]和 Chen 等^[10]分别记录了乳腺癌、胰腺癌和胃泌素瘤等其他类型的癌组织中存在 SCL,但均未进行临床意义的探讨。

1.2 实体瘤患者外周血细胞的 SCL 及临床病理意义 外周血标本因其易获得性而一直受到临床检验诊断学者的青睐。

那么肿瘤患者外周血细胞 SCL 是否具有某种临床意义、从而有希望成为一项检测指标呢? 与同年龄组的非肿瘤者相比, 肿瘤患者 SCL 率是升高还是降低? 目前相关文献很少, 而且存在争议。2012 年 Veiga 等^[11] 选取两组男性作为研究对象, 一组为头颈部癌病例组 ($n=21$, 标本为外周血淋巴细胞), 另一组为无肿瘤对照组 ($n=16$, 标本为口腔黏膜), 并按 5 岁一个年龄段进行分层和匹配, 通过双色荧光原位杂交实验发现病例组 LOY 率高于对照组, 而无年龄依赖性, 因而作者推测 LOY 是男性头颈部癌患者的肿瘤特异性改变。但是该实验设计存在明显缺陷, 即病例组和实验组分别采用不同的标本检测 SCL, 故结论欠推敲。2013 年 Jacobs 等^[12] 报道, 男性乳腺癌患者外周血细胞 SCL 率比正常对照组低; 但是 2014 年 Forsberg^[13] 小组发表的研究结论就与之相反, 认为男性 LOY 比例高者与癌症有关。流行病学已发现, 对于许多非性别特异性癌症 (如胃癌、肠癌、肺癌), 男性的发生率和病死率均高于女性, 原因不明; 与此同时, 健康男性血细胞 LOY 的表型意义仍不清楚。于是 Forsberg 小组通过两个队列研究对这两者的相关性进行了探索。队列 1 为乌普萨拉成年男性纵向研究 (ULSAM), 采用了 1 141 例男性 DNA 样本, 年龄 70.7~83.6 岁。随访中位时间 8.7 年; 队列 2 为乌普萨拉长者血管前瞻性研究 (PIVUS), 采用 488 例男性的样本, 年龄 69.8~70.7 岁, 随访 7 年。分别采用 2.5M HumanOmni 和 HumanOmniExpress Bead-Chip 进行单核苷酸多态性 (SNP) 基因分型。用 Y 染色体上 56 Mb 男性特异区上的大约 2 560 个 SNP 探针 (2.5 M 芯片) 获得的中位对数 R 比值 (mLRR-Y) 来对 LOY 打分, 并用新一代测序技术进行结果验证。统计学分析采用 Cox 比例风险回归模型。结果发现 ULSAM 研究中平均随访大于 40 年的男性 (70.7~83.6 岁) Y 丢失比例多者寿命短约 5.5 年, 总病死率和非血液性恶性肿瘤引起的病死率均较高; PIVUS 研究中平均随访 7 年的男性 (69.8~70.7 岁) Y 丢失比例多者总病死率也较高。因此作者推测 Y 染色体可能有免疫监视基因和/或抑癌基因, 这可能是男性患癌率比女性高的原因之一, 并提示 LOY 可能是男性患癌的一个预测性生物标志物。

2 性染色体丢失与血液疾病的关系

出生后血细胞的起源主要是骨髓内的造血干细胞 (HSC), 因而从血液病患者骨髓细胞中检出 SCL 并不奇怪, 问题是骨髓细胞 SCL 与血液病的发生发展和/或预后有无关联呢? 2007 年 Huh 等^[14] 对韩国 868 例血液病患者的骨髓细胞进行核型分析, 在 5.1% 患者中检出 SCL, 在 1.8% 的患者中 SCL 是唯一的染色体异常。根据疾病分类, 频率分布由高到低为多发性骨髓瘤 13.0%, 急性髓细胞白血病 9.5%, 骨髓增生异常综合症 6.0%, 恶性浆细胞瘤 3.8%, 慢性髓细胞白血病 3.6%, 良性血液疾病 2.2%, 骨髓增生性疾病 1.3%, 急性成淋巴细胞性白血病 0% 和慢性淋巴细胞性白血病 0%。结果还提示以 SCL 为唯一改变的可能是一种年龄相关现象, 而 SCL 伴其他染色体畸变可能是一种克隆性异常。2011 年 Wiktor 等^[15] 收集了 LOY 为骨髓染色体唯一异常的男性门诊患者 161 例, 他们有 75% 或更多中期细胞发生 LOY, 其中对于髓系白血病患者, LOY 常常代表异常的髓系克隆, 是一种获得性遗传学改变; 而对于淋巴细胞或浆细胞增生疾病患者, 由于骨髓较少受累, 因而难以解释骨髓细胞中高比例的 LOY, 其临床意义尚不清楚。2015 年 Cantú 等^[16] 分析了 21~100 岁的血液肿瘤患者的 9 365 个骨髓核型, 推断克隆性的 SCL 不是随机发生的, 而是倾向于发生在有其他异常的核型里, 那些异常能够影响与恶

性血液病相关的生物学过程。

2.1 非淋巴细胞性白血病 急性非淋巴细胞性白血病 (简称急非淋), 亦称为急性髓细胞性白血病或急性髓系白血病 (简称急髓), 主要累及髓细胞系, 因而骨髓细胞染色体异常较为常见。研究发现 SCL 可能与急非淋的诊断、预后有一定关系。1994 年 Riske 等^[17] 分析了血液病患者的骨髓和外周血标本 9 300, 一共检出存在 SCL 的标本 240 例, 其中发现 2 例急非淋以 SCL 为唯一的染色体异常。1 例患者是 48 岁男性, 93% 的骨髓中期细胞 LOY, 另 1 例为 53 岁女性, 100% 的骨髓中期细胞丢失一条 X, 二人治疗后骨髓分析显示性染色体得到全部恢复, 表明 SCL 可能是急非淋的一种克隆性细胞遗传学标志物。1999 年朱玲等^[18] 报道, LOY 可能与急髓的非缓解期有关。2008 年 Wong 等^[19] 回顾了 2 896 例男性患者的细胞遗传学检查情况和骨髓活检报告等病历资料, 发现 142 例存在 LOY, 其中 16 例为骨髓疾病, 包括 2 例急髓 (AML) 和 14 例骨髓增生异常综合征 (MDS), 这 16 例中有 8 例患者 (1 例 AML, 7 例 MDS) 全部细胞核型均呈 LOY, 该组 AML/MDS 发生率增加 ($P<0.05$), 说明如果所有骨髓细胞都表现 LOY, 则提示 AML/MDS 发生的可能性升高。此外, 骨髓细胞核型为 t(8; 2)(q22; q22) 的急髓患者本来被定义为预后良好型, 但是 2014 年朱成英等^[20] 的研究表明该类型患者若伴有 LOY, 则成为预后差、难缓解且易复发。对于慢性髓细胞性白血病 (简称慢髓), 2010 年 Lippert 等^[21] 的报道表明 SCL 可能与治疗反应有关。该多中心回顾性研究将同时诊断并同时同条件治疗的 30 例 LOY 的 CML 患者 (LOY 组) 与 30 例 Y 不丢失的 CML 病人 (对照组) 的伊马替尼治疗效果进行比较, 发现 LOY 组患者的细胞遗传学和分子学反应明显延迟, 无事件生存率较低, 总生存率也较短, 说明 LOY 慢髓患者的伊马替尼治疗反应性差, 因而检测 LOY 有助于预测治疗预后。

2.2 淋巴细胞性白血病 尽管淋巴细胞性白血病出现 SCL 的几率比髓性白血病低, 但是也可以发生。2014 年 Gupta 等^[22] 收集了 3 例有 LOY 的儿童急性成 B 淋巴细胞性白血病, 对其外周血样本的传统细胞遗传学和荧光原位杂交检查结果证明 LOY 的发生是一种肿瘤现象。对于慢淋巴细胞性白血病, 尽管 SCL 发生率很低, 但 2014 年 Chapiro 等^[23] 的研究提示 SCL 可能与慢淋的发生相关。他们分析了 20 例 SCL 阳性慢淋病例。传统细胞遗传学检查和 FISH 均证实 10/20 (50%) 患者中 SCL 表现为唯一的异常, SCL 存在于 5%~88% 的细胞中 (中位数为 68%)。而且 FISH 分析细胞亚群后发现, 单个核细胞 (包括慢淋细胞) 比多个核细胞的 SCL 率更高 (6%~87% vs. 2%, $P=0.03$), B-CD19+ 细胞比 T-CD3+ 细胞的 SCL 率更高 (88%~96% vs. 2%~6%, $P=0.008$), 因而作者推测 SCL 可能是参与慢淋形成过程的一种克隆性畸变。

总之, 以上文献表明骨髓细胞 SCL 在血液疾病中的临床意义仍然不够明确, 而且在不同类型血液肿瘤中的作用或许不同。SCL 可能仅是一种与年龄相关的改变, 也可能参与肿瘤形成或者是预后相关因子。

3 SCL 的影响因素

迄今为止, 关于 SCL 影响因素的研究文献很少。在女性仅发现 SCL 与年龄相关; 在男性, 除了也受年龄影响之外, 2015 年 Dumanski 等^[24] 发表了一个重要发现, 即吸烟与 Y 染色体丢失 (LOY) 相关。该课题组一共进行了三个独立的队列研究: TwinGene ($n=4 373$, 48~93 岁)、ULSAM ($n=1 153$,

70.7~83.6 岁)和 PIVUS($n=488, 69.8\sim 70.7$ 岁),证明男性烟民外周血细胞 LOY 的风险是不吸烟者的 3 倍,而且吸烟导致 LOY 的效应具有“剂量依赖性”。并且研究数据提示该效应具有可逆性,即戒烟后 Y 染色体可恢复。总之,该研究表明吸烟可导致男性 LOY 增加,结合 2014 年该小组发表的 LOY 会升高癌症风险的报道^[15],可以为“吸烟男性患癌风险增加”这一流行病学发现提供一个解释。

4 小 结

研究已经表明,在外周血细胞中 SCL 随年龄增加而增加,那么在全身各器官组织的细胞中 SCL 情况如何?既然男性 SCL 与癌症、寿命有关,那么女性 SCL 是否也有类似意义?吸烟可以促进男性 LOY,那么吸烟女性的 X 丢失会增加吗?迄今尚未检索到相关的研究报道。因此,建议学者们针对上述问题进行流行病学调查和研究,为最终阐明 SCL 的生物医学意义打下基础。

参考文献

- [1] Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, et al. Sex chromosome loss and aging; in situ hybridization studies on human interphase nuclei[J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 57(5):1143-1150.
- [2] Rieke RM, van Deursen JM. Aneuploidy in health, disease, and aging[J]. *J Cell Biol*, 2013, 201(1):11-21.
- [3] Lindström E, Salford LG, Heim S, et al. Trisomy 7 and sex chromosome loss need not be representative of tumor parenchyma cells in malignant glioma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1991, 3(6):474-479.
- [4] Yamada K, Kasama M, Kondo T, et al. Chromosome studies in 70 brain tumors with special attention to sex chromosome loss and single autosomal trisomy[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1994, 73(1):46-52.
- [5] Jeong SY, Park SJ, Lee SJ, et al. Loss of Y chromosome in the malignant peripheral nerve sheath tumor of a patient with Neurofibromatosis type 1[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(5):804-808.
- [6] de Graaff WE, van Echten J, van der Veen AY, et al. Loss of the Y-chromosome in the primary metastasis of a male sex cord stromal tumor; pathogenetic implications[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1999, 112(1):21-25.
- [7] Minner S, Kilgué A, Stahl P, et al. Y chromosome loss is a frequent early event in urothelial bladder cancer[J]. *Pathology*, 2010, 42(4):356-359.
- [8] Cavalli LR, Cavaliéri LM, Ribeiro LA, et al. Cytogenetic evaluation of 20 primary breast carcinomas[J]. *Hereditas*, 1997, 126(3):261-268.
- [9] 曾瑄, 赵大春, 刘彤华, 等. 荧光原位杂交分析胰腺癌 Y 染色体丢失[J]. *中华病理学杂志*, 2004, 33(6):523-526.
- [10] Chen YJ, Vortmeyer A, Zhuang Z, et al. X-chromosome loss of heterozygosity frequently occurs in gastrinomas and is correlated with aggressive tumor growth[J]. *Cancer*, 2004, 100(7):1379-1387.
- [11] Veiga LC, Bérnago NA, Reis PP, et al. Loss of Y-chromosome does not correlate with age at onset of head and neck carcinoma; a case-control study[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(2):172-178.
- [12] Jacobs PA, Maloney V, Cooke R, et al. Male breast cancer, age and sex chromosome aneuploidy[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4):959-963.
- [13] Forsberg LA, Rasi C, Malmqvist N, et al. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(6):624-628.
- [14] Huh J, Moon H, Chung WS. Incidence and clinical significance of sex chromosome losses in bone marrow of patients with hematologic diseases[J]. *Korean J Lab Med*, 2007, 27(1):56-61.
- [15] Wiktor AE, Van Dyke DL, Hodnefield JM, et al. The significance of isolated Y chromosome loss in bone marrow metaphase cells from males over age 50 years[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(10):1297-1300.
- [16] Cantú ES, Moses MD, Nemana LJ, et al. Sex chromosome loss in adults with haematological neoplasms[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6):899-901.
- [17] Riske CB, Morgan R, Ondreyco S, et al. X and Y chromosome loss as sole abnormality in acute non-lymphocytic leukemia (ANLL) [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1994, 72(1):44-47.
- [18] 朱玲, 殷慧君, 天新霞, 等. Y 染色体丢失与其他染色体畸变在急性髓性白血病中的意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 1999, 7(4):269-272.
- [19] Wong AK, Fang B, Zhang L, et al. Loss of the Y chromosome: an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome? [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(8):1329-1332.
- [20] 朱成英, 杨华, 牛建花, 等. t(8;21)(q22;q22) 伴 Y 染色体丢失急性髓系白血病临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(4):950-956.
- [21] Lippert E, Etienne G, Mozziconacci MJ, et al. Loss of the Y chromosome in Philadelphia-positive cells predicts a poor response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib mesylate therapy[J]. *Haematologica*, 2010, 95(9):1604-1607.
- [22] Gupta A, Parihar M, Remani AS, et al. Loss of chromosome Y in acute lymphoblastic leukemia; age related or neoplastic phenomenon? [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2014, 57(3):431-434.
- [23] Chapiro E, Antony-Debre I, Marchay N, et al. Sex chromosome loss may represent a disease-associated clonal population in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(3):240-247.
- [24] Dumanski JP, Rasi C, Lönn M, et al. Mutagenesis. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y[J]. *Science*, 2015, 347(6217):81-83.