

## STR-PCR 分析诊断常见染色体三体及其亲源性、 染色体不分离时期

安娜<sup>1</sup>, 方群<sup>1</sup>, 伍新尧<sup>2</sup>, 刘秋玲<sup>2</sup>, 陈建生<sup>1</sup>, 陈筠虹<sup>1</sup>

(中山大学 1. 附属第一医院妇产科胎儿医学中心, 2. 法医系, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】通过采用短串联重复序列结合聚合酶链反应(STR-PCR)技术对胎儿进行产前诊断以及对已知染色体 21 三体的病例进行检测, 探讨 STR-PCR 技术诊断常见三体综合征, 同时判断额外染色体的双亲来源以及染色体不分离发生时期。【方法】收集了 51 个家系的 174 例样本, 其中产前诊断组 35 个家系, 包括 18 例单胎妊娠和 17 例多胎妊娠家系; 已知为染色体 21 三体患者 16 个家系。采用 STR-PCR 技术, 扩增 21 号染色体 4 个位点; 18、13 号染色体各 3 个位点, 诊断这些染色体三体综合征, 与染色体核型对照; 并判断额外染色体双亲来源和染色体不分离发生时期。【结果】检出 18 例完全型染色体三体综合征, 包括 21 三体 16 例; 18 三体和 13 三体各 1 例, 其中 4 例为产前诊断的胎儿。1 例罗氏易位型和 1 例嵌合型 21 三体未能检出。14 例 21 三体及 1 例 18 三体、1 例 13 三体可确定额外染色体的亲代来源和不分离时期。【结论】STR-PCR 技术在诊断多种完全型染色体三体的同时, 可判断额外染色体的亲源性并分析染色体不分离时期。但对嵌合型和易位型染色体异常的诊断有待改进。

**关键词:**短串联重复序列; 非整倍体; 产前诊断; 双亲来源; 染色体异常

**中图分类号:**R394

**文献标识码:**A

**文章编号:**1672-3554(2005)02-0214-05

## Diagnosis of Common Trisomies and Identification of Parental Origins of Extra Chromosomes and Stages of Nondisjunction by STR-PCR Analysis

AN Na<sup>1</sup>, FANG Qun<sup>1</sup>, WU Xin-yao<sup>2</sup>, LIU Qiu-ling<sup>2</sup>, CHEN Jian-sheng<sup>1</sup>, CHEN Jun-hong<sup>1</sup>

(1. Center of Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital; 2. Forensic Medicine, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the technique of STR-PCR used in diagnosing common trisomies and identifying the parental origins of the extra chromosomes, as well as the stages of nondisjunction. 【Methods】 Fifty-one families (totally 174 samples) were collected, in which 35 families were from prenatal diagnosis group (18 singleton and 17 multiple pregnancies), 16 were from the patients whose chromosomal karyotypes had already been confirmed as 21 trisomy. STR-PCR technique was used to amplify 4 loci on chromosome 21, 3 loci on chromosome 18 and 3 loci on chromosome 13 to diagnose those chromosomal trisomies as well as the parental origins of the extra chromosomes and the stages of nondisjunction. 【Results】 Eighteen cases with typical trisomies were detected by STR-PCR, among them, there were sixteen trisomy 21, one trisomy 18 and one trisomy 13 respectively, in which 4 were fetuses from prenatal diagnosis. However, a Robertsonian translocation and a mosaic trisomy 21 could not be detected. Fourteen out of sixteen trisomy 21, one trisomy 18 and one trisomy 13, could be identified the parental origins of the extra chromosomes as well as the stages of nondisjunction. 【Conclusion】 STR-PCR technique is effective for diagnosing many common typical trisomies, meanwhile, the parental origins of extra chromosomes and the stages of nondisjunction can be identified. Nevertheless, for mosaic and translocation, this method is limited and should be improved.

**Key words:** short tandem repeat; aneuploidy; prenatal diagnosis; parental origin; chromosome abnormality

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2005, 26(2): 214-218, 222]

收稿日期: 2003-11-03

作者简介: 安娜(1974-), 女, 湖北武汉人, 硕士; 方群, 教授, 硕士生导师, 通讯作者。E-mail: anan773@hotmail.com

染色体异常是引起人类出生缺陷的主要原因。21、18、13 三体综合征是常见的染色体三体异常。染色体核型分析为临床常用的诊断方法,其缺点为细胞培养和核型分析耗时长,难以进行大样本筛查及快速诊断。应用短串联重复序列结合聚合酶链反应 (short tandem repeat-polymerase chain reaction, STR-PCR) 诊断技术诊断则不需进行细胞培养,可在妊娠中、晚期取羊水/脐血或妊娠早期取绒毛进行检测。本研究通过采用 STR-PCR 技术对有各种产前诊断指征的胎儿取羊水或脐带血进行产前诊断,并对 18 例已知为染色体 21 三体的病例进行检测,探讨其在诊断常见的染色体三体综合征的应用,同时判断额外染色体的双亲来源以及染色体不分离发生时期。

## 1 研究对象

2001 年 7 月至 2002 年 5 月在中山大学附属第一医院妇产科、儿科就诊或进行产前诊断者。收集了 51 个家系,174 例样本。样本分为两组:①产前诊断组(35 个家系)包括单胎妊娠 18 个家系的

54 例样本;多胎妊娠 17 个家系 72 例样本(其中双胎 13 个家系 52 个样本;3 胎妊娠 4 个家系 20 个样本)。产前诊断指征为有不良生育史、年龄大于 35 岁、胎儿异常等。孕妇年龄 25~42 岁,妊娠 14~30 周。在 B 超指引下进行脐静脉穿刺或羊膜腔穿刺,取胎儿脐血 1~2 mL 或羊水 20~30 mL,并取父母外周血 2 mL,进行 STR 检测和染色体核型分析;未能同时行羊水或胎血染色体检查者则生后取脐血或外周血查染色体核型;②已知染色体 21 三体组 16 例经过染色体核型分析为 21 三体的患者家系(48 个样本),其中包括 14 例完全型、1 例易位型、1 例嵌合型 21 三体。抽取患者及父母外周血进行 STR 检测。

## 2 材料与方 法

### 2.1 STR 位点

采用 PCR 技术扩增 10 个 STR 多态位点,其中 21 号染色体 4 个位点;13 号染色体 3 个位点;18 号染色体 3 个位点(表 1)。

表 1 STR 特异性寡核苷酸引物序列及位点

Table 1 STR specific oligonuclei primers and their locations

Chromosome	STR mark	Primer sequence (5'-3')	Location
21	D21S11 (F)	5'-TGTATTAGTCAATGTTCTCCAG3'	21q21.3
	(R)	5'ATATGTGAGTCAATTCCCAAG3'	
	D21S167 (F)	5'TCCTTCCATGTA CTCTGCA3'	21q22.2
	(R)	5'TGCCCTGAAGCACATGTGT3'	
	D21S1411(F)	5'ATGATGAATGCATAGATGGATG3'	21q22.3
	(R)	5'AATGTGTGCTTGTTCAGGC3'	
18	D21S1414(F)	5'AAATTAGTGTCTGGCACCCTA3'	21q21.2
	(R)	5'CAATTCCCAAGTGAATTGCCCTC3'	
	D18S51 (F)	5'CAAACCCGACTACCAGCAAC3'	18q21.33
	(R)	5'GAGCCATGTTTCATGCCACTG3'	
	D18S386 (F)	5'TCAGGAGAATCACTTGGAAAC3'	18q22.1-22.2
	(R)	5'TCCATGAAGTAGCTAAGCAG3'	
13	D18S535 (F)	5'TCATGTGACAAAAGCCACAC3'	18q12.2-12.3
	(R)	5'AGACAGAAATATAGATGAGAATGCA3'	
	D13S256 (F)	5'CCTGGGCAACAAGAGCAAA3'	13q14.1-22
	(R)	5'AGCAGAGAGACATAATTGTG3'	
	D13S631 (F)	5'GGCAACAAGAGCAAACTCT3'	13q31-32
	(R)	5'TAGCCCTCACCATGATTGG3'	
13	D13S317 (F)	5'ACAGAAGTATGGGATGTGGA3'	13q22-q31
	(R)	5'TGGCTTTTACCTGGACTG3'	

## 2.2 DNA 抽提和 PCR 扩增

标本经过水饱和酚/氯仿抽提 DNA 后,进行 PCR 扩增,总反应体积 25  $\mu$ L,内含 1  $\mu$ L DNA 模版(2~20 ng),引物 0.2  $\mu$ mol/L, 10 $\times$ buffer 2.5  $\mu$ L, dNTP 2.5  $\mu$ L, *Taq* 酶 2 U/ $\mu$ L, 双蒸水加至 25  $\mu$ L。PCR 循环参数:94  $^{\circ}$ C 预变性 4 min,然后 94  $^{\circ}$ C 45 s,60  $^{\circ}$ C 40 s,72  $^{\circ}$ C 40 s,30 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 6 min。

## 2.3 PAGE 电泳分离

取父、母、子(或胎)PCR 扩增产物 1  $\mu$ L 与载样缓冲液 1  $\mu$ L 混合,加载于聚丙烯酰胺凝胶( $T=8\%$ , $C=5\%$ ),恒电压 450V 电泳 150 min,用标准硝酸银法染色。

## 2.4 单体型基因型确定

各基因座的等位基因按国际法庭血液遗传学会(International Society of Forensic Haemogenetics, ISFH)推荐的原则,按其等位基因片段中核心序列重复的次数命名,PCR 扩增产物与分型的标准物 Ladder 同步电泳,按电泳带对应 Ladder 的位置来确定样本的基因型。

# 3 结 果

### 3.1 STR 技术诊断 21 三体、18 三体、13 三体

采用 STR-PCR 方法共检出 18 例完全型三体综合征,其中 4 例为产前诊断的胎儿,14 例来自已知染色体核型为 21 三体组。18 例中包括 16 例 21 三体,(14 例为患者,2 例为胎儿),1 例 18 三体及 1 例 13 三体(均为胎儿)。以上 STR 检测结果与染色体核型分析结果相同。但是,1 例嵌合型 46,XX/47,XX,+21 以及 1 例 45XX,rob(14;21)(q11,q11)采用 STR 技术未能检出。

电泳结果如果带型表现为 3 个不同长度等位

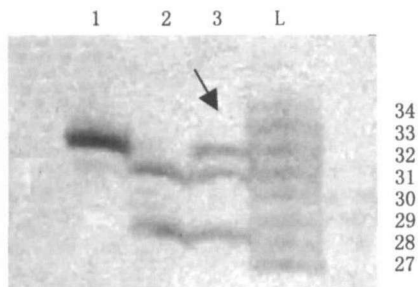


图 1 1 个 21 三体家系 STR 位点 D21S11 基因型

Fig. 1 STR D21S11 genetic types in a trisomy 21 family

Lane 1: father; lane 2: mother; lane 3: trisomy 21, 3 bands; Lane L: mixed D21S11 allelic gene ladder

片段的杂合子,可直接诊断为三体综合征(图1)。

如表现为两个不同等位基因片段有浓淡差异的带纹,则需用 DNA 密度分析仪测量条带密度。本实验中测量浓淡两条带密度各 3 次,平均密度差异比为 1.92:1,接近 2:1。三体患者也可出现 3 个等位基因片段大小相同的 1 条浓度较高的带型,这时需定量胎儿及其父母的 1 条等位基因条带的密度,本实验中 3 次测得的浓淡两条带密度差异的平均比值为 2.94:1,接近 3:1(图 2)。

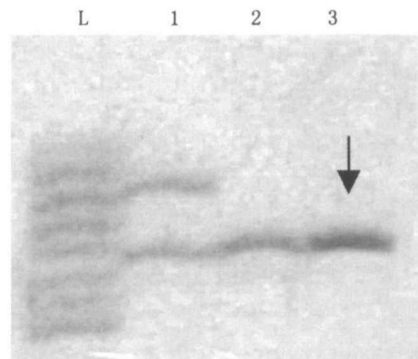


图 2 1 个 21 三体家系 STR 位点 D21S1414 基因型

Fig.2 STR D21S1414 genetic types in a trisomy 21 family  
lane L: mixed D21S1414 allelic ladder; lane 1: father; lane 2: mother; lane 3: trisomy 21, a high density band

1 例产前诊断为 18 三体的胎儿,D18S51 位点出现 3 个不同长度等位片段的杂合子,D18S535,D18S386 位点为两个不同长度等位片段的杂合子,电泳带有明显浓淡差异(图 3)。

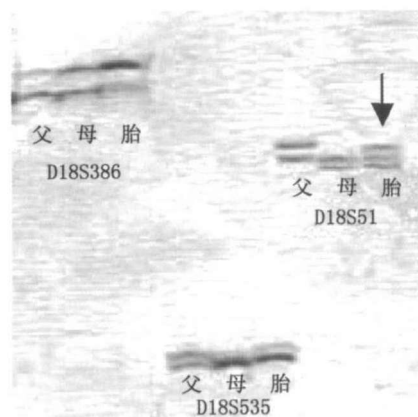


图 3 1 个 18 三体家系 STR 位点基因型

Fig.3 STR genetic types in a trisomy 18 family

Fetus had 3 bands in D18S51 loci

1 例 13 三体的胎儿,在 D13S631,D13S256 位点为 3 个片段的杂合子,而 D13S317 位点为两个片段的杂合子,电泳带有明显浓淡差异(图 4)。

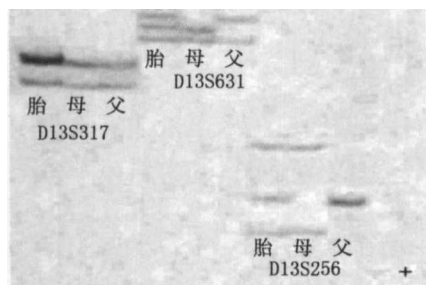


图4 1个13三体家系STR位点基因型

Fig. 4 STR genetic types in a trisomy 13 family

Fetus had 3 bands in D13S631 and D13S256

### 3.2 额外染色体双亲来源

将图1中21三体家系的父母及胎儿样本进行分型,对比已构建的D21S11 Ladder,胎儿的基因型为32,31,28杂合型,与其母亲两个等位基因型相同,推断出额外染色体来源于母亲。以此方法对本研究中采用STR-PCR技术诊断出的16例21三体进行亲源性分析,判断出12例额外染色体来源于母亲,2例来源于父亲;1例18三体胎儿和1例13三体胎儿的额外染色体均来源于母亲。在诊断额外染色体亲源性时,会出现父母子等位基因相同,导致额外染色体来源无法诊断(图2),有2

例21三体属此种情况。

### 3.3 染色体不分离发生时期

首先确定额外染色体的双亲来源,所选用的STR标记必须包括近着丝粒位点,判断额外染色体来源一方的某一近着丝粒STR位点的杂合性,如果杂合性保持不变,则为第一次减数分裂(mitosis, M I)同源染色体发生了不分离;如其杂合性降低为纯合,则为第二次减数分裂(mitosis, M II)发生了姐妹染色单体不分离。要准确地判定不分离发生时期,还需区别M II不分离和胚胎(或受精卵)早期有丝分裂不分离,可通过其他STR位点的杂合性变化来判断,如其杂合性保持不变,说明所选用的STR位点与长臂上其他STR位点之间发生了重组。由于有丝分裂很少发生重组,据此可排除有丝分裂不分离的可能性<sup>[1]</sup>。

通过分析16例21三体儿家系的4个STR位点杂合性变化,得出12例额外21号染色体来源于母亲,其中8例染色体不分离发生于M I期;3例发生于M II期;1例为有丝分裂不分离。2例额外21号染色体来源于父亲的患者,为M II期不分离(表2)。

表2 21三体额外染色体亲源性及不分离发生时期  
Table 2 Origins of extra chromosome 21 and stages of nondisjunction

n	Origin of extra chromosome	Maternal age	Paternal age	Zygote				Nondisjunction stage
				D21 S11	D21 S1414	D21 S1411	D21 S167	
1	M	29	30	Ht	Ht	Hm	Ht	M I
2	M	29	28	Ht	Ht	Ht	Hm	M I
3	M	28	27	Ht	Ht	Ht	Ht	M I
4	M	28	30	Ht	Ht	Ht	Hm	M I
5	M	29	29	Ht	Ht	Ht	Ht	M I
6	M	23	26	Ht	Ht	Hm	Ht	M I
7	M	28	30	Ht	Ht	Hm	Ht	M I
8	M	23	25	Ht	Ht	Ht	Hm	M I
9	M	25	27	Hm	Hm	Hm	Ht	M II
10	M	26	29	Hm	Hm	Ht	Ht	M II
11	M	29	31	Hm	Hm	Ht	Hm	M II
12	M	22	26	Hm	Hm	Hm	Hm	Mitosis
13	F	28	31	Hm	Hm	Ht	Ht	M II
14	F	29	31	Hm	Hm	Ht	Ht	M II
15	Unknow	29	30					
16	Unknow	30	30					

M: mother; F: father; MI: miosis I; M II: miosis II. Ht: heterozygosis; Hm: homozygosis

## 4 讨论

### 4.1 STR-PCR 在诊断染色体三体的应用

STR 的多态性呈孟德尔遗传,STR-PCR 技术通过扩增等位基因片段长度,根据长度的多态性诊断染色体数目<sup>[2]</sup>。正常个体的 STR 位点的电泳结果最多只有两条带。染色体数目的增加或减少,造成电泳带数目或带纹浓度的变化。STR 有杂合性高、多态信息量大的特点,与 PCR 技术结合,成为判断额外染色体亲源性、染色体不分离发生时期,以及研究重组与不分离发生关系的首选方法<sup>[3]</sup>。由于 1 个 STR 位点可出现父、母、子等位基因相同,难以判断子代的带纹或异常带的来源,应用 STR 位点越多,杂合性越高,子代显示 3 条不同等位基因带纹的可能性越大,诊断三体综合征及其起源越准确,并可提高对额外染色体亲源性的判断<sup>[4,5]</sup>。

采用 STR-PCR 方法检测染色体非整倍体异常,不需进行细胞培养,适用于各种有核细胞的检材<sup>[6]</sup>,具有快速、简便的优点。在本实验中,16/18 (88.9%)的额外染色体来源和染色体不分离时期得到确定,但对嵌合体及易位型的检测有待进一步完善。

### 4.2 21 三体额外染色体的起源和形成

阐明异常染色体的起源及形成对遗传咨询有重要意义。当亲代生殖细胞减数分裂不分离时,双亲是二倍体,后代为三体。这种不分离可以发生在卵子或精子产生的过程,即发生于祖代精子和卵子的两条同源染色体之间;也可发生于第 1 次或第 2 次分裂,即由各条染色体复制而成的两条姐妹染色体之间<sup>[7]</sup>。

Antonarakis<sup>[8]</sup>用 STR 技术检测 21 号额外染色体起源时,发现 4.7%~9.0%来自父亲,而 88%~95%来自母亲。Griffin<sup>[9]</sup>发现,81%以上的各种染色体不分离发生于母亲,其中 3/4 发生于 M I 期;父源性染色体不分离则大多发生于 M II 期,两者发生机制不同。本研究中,88.9%(16/18)的病例的额外染色体可确定其亲缘性,其中能确定亲源性的 21 号额外染色体 12/14(87.5%)来自于母亲,2 例来自于父亲。1 例 18 三体、1 例 13 三体的额外染色体均来自于母亲。额外染色体起源在父母性别间的悬殊,可能与男女减数分裂的不同有关。卵子的 M I

期始于胚胎发育期,至出生时已达双线期,并停止在该期约 12~40 年,直至排卵时才能完成;M II 期在 M I 期结束后 24 h 即完成。精子的减数分裂在性成熟后持续进行,完成从前线期至精子细胞期的两次减数分裂仅需 25 d。女性减数分裂所受外界环境因素和内分泌因素的影响远大于男性,致使女性生殖细胞的染色体不分离多于男性<sup>[9]</sup>;LeMaire-Adkins 等<sup>[9]</sup>提出,哺乳类卵母细胞在减数分裂中缺乏染色体介导的关卡控制(Checkpoint),而精子的发生过程存在 Checkpoint。在细胞分裂中期至后期,Checkpoint 决定着染色体的排列和纺锤体的完整性,因此母源性减数分裂时染色体不分离的发生率较高。有研究显示 21 三体患儿男女性别比约为 1.15:1,而在父源性减数分裂 II 不分离患儿中,男女比例增至 3.5:1,提示额外 21 号染色体不分离与 Y 染色体有关<sup>[10]</sup>,本研究中 2 例额外 21 号染色体来源于父亲的患儿均为男性,且均为 M II 期不分离,与这一点相符。

母亲年龄与 21 三体的发生有关。无论是年龄依赖或非年龄依赖性 21 三体综合征,其发生原因主要为同源染色体交换失败、随体联合频率增加和延迟受精等。衰老的卵母细胞更易发生染色体间交换失败,导致 21 号染色体不分离。Henderson 等<sup>[11]</sup>提出,越早经历减数分裂的卵母细胞在育龄期越早被排出,而那些配对错误或重组减少的卵母细胞较迟发生减数分裂,并且在育龄后期才被排出;Zheng 等<sup>[12]</sup>提出,在卵原细胞有丝分裂阶段,一部分细胞的染色体可以不分离,而年长女性的卵巢可能无法筛选排除这些异常细胞,使其进入了减数分裂。本实验中,21 三体儿的母亲平均年龄为 25 岁,父亲为 28 岁,可见这 16 例 21 三体的发生与年龄因素无关。有研究提示,非年龄依赖型的 21 三体的发生可能与孕妇具有某些染色体异常的趋势有关,包括早熟着丝粒分离(premature centromere departure,PCD),随体联合(satellite association,SA),同源染色体远端的低重组等;还与遗传倾向性及有害的环境因素有关。

### 参考文献:

- [1] Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2000, 91(1-4):199-203.

(下转第 222 页 to page 222)

进一步研究报道。因此本文就此方面进行探讨。

3.3.1 术后宫腔大体形态宫腔镜检查 本组宫腔镜下均见术后宫腔内膜呈现急性组织坏死改变。术后宫腔壁仍光滑,这与 Tulandi<sup>[5]</sup>报道相似。这可能有助于减少术后因宫腔粘连而致腹痛的发生率,提高手术成功率。

3.3.2 术后组织细胞及亚细胞形态结构改变 病理及电镜学观察:可见(1):MEA 热作用对基底层的破坏是全层的,有效的,不可逆的,以腺体受破坏最明显。这是它临床治疗月经过多高疗效的有力支持。本研究组总成功率 91.4%,与国外报道<sup>[2]</sup>相似。(2)MEA 热作用对浅肌层的作用仅限性紧靠基底层的很浅的浅肌层部分,这点可说明 3 个问题:①MEA 热坏死深度仅局限在基底层,对宫肌层仅有浅肌层轻度可逆的变性改变。这是技术安全性的保证。②对深入宫肌层的宫内膜腺体破坏力是不足的,这可能是子宫腺肌症可能影响 MEA 疗效<sup>[1]</sup>的基础理论依据。本组也可见子宫腺肌症对 MEA 治疗月经过多疗效的影响。本组 44 例中有 4 例术后需药物再辅佐治疗,而这 4 例均伴有子宫腺肌症。③从以上子宫内膜解剖来看:子宫内膜基底层是由突起于一束束腺体表面的上皮细胞构成。此基底层位于宫肌层的肌壁上,而组成内膜腺体的成份常常可深入至子宫浅肌层中。MEA 热作用主要局限在基底层,对宫肌层仅有浅肌层轻度可逆的变性改变。因此不排除种植于

子宫浅肌层中的子宫内腺体再生。这可能是术后部分患者仍有月经来潮的原因之一,同时也提示需进一步探讨一些子宫内腺再生能力强的患者如年轻女性其术后有无复发及长期疗效问题。

可见 9.2GHz 高频微波能安全,有效地破坏子宫内腺达基底层,达到改善月经过多目的。而对子宫浅肌层无或仅轻度可逆改变,因此对合并子宫腺肌症或年轻患者选择该手术应慎重。其长期疗效还需进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] 夏恩兰,主编. 妇科内镜学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001.130.
- [2] 罗喜平. 微波子宫内膜去除术治疗月经过多疗效观察[J]. 广东医学, 2002, 23(1):40-1.
- [3] Hodgson DA, Feldberg IB, Sharp N, *et al.* Microwave endometrial ablation development, clinical trials and outcomes at three years[J]. Br J Obstetr Gynecol, 1999, 106(7): 684-94.
- [4] Kanaoka Y, Hirai K, Ishiko O, *et al.* Microwave endometrial at a frequency of 2.45GHz A pilot study [J]. Reprod Med, 2001, 46(6):559-63.
- [5] Tulandi T. Images in reproductive medicine. Endometrial cavity after microwave endometrial ablation [J]. Fertil Steril, 2000, 73(3): 598.

(编辑 张恩健)

(上接第 218 页 from page 218)

- [2] Verma L, Macdonald F, Leedham P, *et al.* Rapid and simple prenatal DNA diagnosis of Down's syndrome [J]. Lancet, 1998, 352(9121): 9-12.
- [3] Muller F, Rebiffe M, Taillandier A, *et al.* Parental origin of the extra chromosome in prenatally diagnosed fetal trisomy 21[J]. Hum Genet, 2000, 106(3): 340-4.
- [4] Soares SR, Templado C, Blanco J, *et al.* Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the fathers of children with trisomy 21 of paternal origin: generalised tendency to meiotic non-disjunction [J]. Hum Genet, 2001, 108(2):134-9.
- [5] Soler A, Margarit E, Queralt R, *et al.* Paternal isodisomy 13 in a normal newborn infant after trisomy rescue evidenced by prenatal diagnosis [J]. Am J Med Genet, 2000, 90(4): 291-3.
- [6] Samura O, Sohda S, Johnson KL, *et al.* Diagnosis of trisomy 21 in fetal nucleated erythrocytes from maternal blood by use of short tandem repeat sequences[J]. Clin Chem, 2001, 47(9): 1622-6.
- [7] Griffin D K. The incidence, origin, and etiology of aneu-

- ploidy[J]. Int Rev Cytol, 1996, 167:263-96.
- [8] Antonarakis SE. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group [J]. New Eng J Med, 1991, 324(13): 872-6.
- [9] LeMaire-Adkins R, Radke K, Hunt PA. Lack of checkpoint control at the metaphase/anaphase transition: a mechanism of meiotic nondisjunction in mammalian females[J]. J Cell Biol, 1997, 139(7): 1611-9.
- [10] Savage AR, Petersen MB, Petty D, *et al.* Elucidating the mechanisms of paternal non-disjunction of chromosome 21 in humans[J]. Hum molec Genet, 1998, 7(8): 1221-7.
- [11] Henderson SA, Edwards RG. Chiasma frequency and maternal age in mammals[J]. Nature, 1968, 218(136): 22-8.
- [12] Zheng CJ, Byers B. Oocyte selection: a new model for the maternal - age dependence of Down syndrome [J]. Hum Genet, 1992, 90(1-2):1-6.

(编辑 张恩健)