

染色体易位对妊娠结局的影响

陈 争¹ 黄春浓¹ 游泽山² 杜传书¹

(中山医科大学 1 医学遗传教研室 2 附属第一医院妇产科, 广州, 510089)

摘 要 目的: 研究染色体易位与妊娠结局的关系, 为遗传咨询提供参考。方法: 收集 684 例相互易位、256 例罗式易位和 36 例复杂易位病例, 分析不同类型染色体易位, 涉及不同染色体部分的染色体异常和易位携带者性别对妊娠结局的影响。结果: 相互易位携带者妊娠结局类型以孕早期流产为主, 易位携带者生育染色体正常和易位携带者的频率稍高于易位联合体非交换型分离的预期值。孕龄和相互易位片段的长度影响妊娠结局, 随着易位片段增长, 孕早期流产的比例增加, 而生育染色体异常后代的风险减小; 随着孕龄的增加, 生育染色体正常和易位携带者的比例明显增高, 但生育染色体异常后代的风险也有所增加。研究还发现, 女性易位携带者较男性易位携带者易生育染色体异常后代, 而男性易位携带者易出现不同程度不育。对 256 例各种类型罗式易位携带者的妊娠结局研究, 仅发现生育易位型先天愚型患者, 未见生育其它类型不平衡染色体异常后代。结论: 对易位携带者应进行有效的产前诊断, 产前诊断的时间可考虑选择在孕 3 个月以后, 可避免一些不必要的风险, 及节省时间和费用。在为易位携带者进行遗传咨询和生育风险估计时, 要考虑易位的类型、易位片段长度, 还要考虑已有的生育史和易位携带者的性别。

关键词 染色体; 易位; 妊娠

中图分类号 R 363.35

The Pregnancy Outcome of Chromosomal Translocation Carriers

Chen Zheng¹ Huang Chunong¹ You Zeshan² Du Chuanshu¹

(1 Department of Medical Genetics 2 Obstetrics and Gynecology of First Hospital,
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510089)

Abstract Objective: To study the relationship between chromosomal translocation and pregnancy outcome in order to provide data for genetic counseling. **Methods:** Data of pregnancy outcome on 684 reciprocal translocation, 256 Robertsonian translocation and 36 complex translocation were collected. The relationship between the type and segment size of translocation as well as the sex of the carrier with the pregnant outcome were analyzed. **Results:** Spontaneous abortion in the first trimester was the main mode of unsuccessful pregnancies. The probabilities of balanced offspring showed a little more than unexchanged segregation. The proportion of balanced offspring became higher with the prolongation of pregnancy time, and the risk for chromosome abnormal offsprings also increased. The sex of carriers and the size of translocation segments were relation to the pregnancy outcome. The larger the translocation segments are, the easier the first trimester spontaneous abortion occurred, and also the less chromosome abnormal offspring produced. Female carriers have an increased risk of unbalanced offspring birth than male, but male carriers have a higher probability on infertility. The male carriers of Robertsonian translocation, rob(D; 21) or (G; 21), had a risk of 16.67% on production of Down's syndrome of translocation, while female carriers had a risk of 35.71%. The other types of Rob's carriers did not given birth to unbalanced offsprings. **Conclusion:** It is suggested that the most convenient time for prenatal diagnosis for the prenatal diagnosis is at second trimester. This is not only for reducing unnecessary risk, but also for time-saving and economical consideration. Classification of translocation, segment size of translocation, sex of carriers and reproduction history should be considered when genetic counseling and risk estimating are carried out.

Subject headings chromosome; translocation; pregnancy

染色体易位是造成流产的重要原因之一,引起生育异常的常见染色体异常有染色体平衡易位和罗式易位,带有这些染色体异常但表型正常的个体称染色体易位携带者。在配子形成的减数分裂过程中,易位染色体与正常同源染色体之间必须形成特殊结构才能完成配对,这些特殊结构在分离过程中,可产生多种不平衡配子,这些配子在受精形成合子后,由于遗传物质不平衡,将严重影响胚胎的发育,造成流产、死胎、死产或者生育染色体病患者。部分遗传物质严重不平衡的配子受精能力减弱,使这些携带者个体表现出不同程度的不育。但不同类型染色体异常,涉及不同染色体部分的染色体异常所造成的妊娠结局类型和比例不同。目前,对这类携带者妊娠结局类型、生育染色体异常患儿风险的遗传咨询仍是难点之一,我们利用本实验室积累的资料,以及查阅文献所得的资料进行综合性分析,以探讨易位型染色体异常对妊娠结局的影响,为遗传咨询提供参考。

1 资料与方法

收集常染色体易位型异常 976 例,男性 412 例,女性 564 例;其中相互易位 684 例、罗式易位 256 例、复杂易位 36 例,资料中有 82 例来源于本实验室近 10 年来发现的染色体异常,其余异常病例来源于《中华医学遗传学杂志》(1980~1998 年)和《中国优生与遗传杂志》(1994~1998 年)上发表的较完整资料;并对携带者性别、染色体异常断裂点、相互易位片段长度、妊娠和生育情况进行综合性分析。

2 结果

2.1 染色体异常断裂热点

本研究收集的 684 例相互易位和 36 例复杂易位,染色体异常涉及到 1~22 号染色体,将染色体断裂次数与染色体相对长度进行比较发现,7、13、14、15、22 号染色体相对断裂频率较高,而 2、16、17、19、20 号染色体相对不易发生断裂,另外,在大多数染色体上都具有断裂热点。染色体断裂热点的机理仍不十分清楚,可能与这些位点特殊的 DNA 结构有关(表 1)。

表 1 684 例相互易位和 36 例复杂易位核型染色体断裂热点

Table 1 Breaking hot point in karyotype of 684 chromosome reciprocal translocation and 36 complex translocation¹⁾

CHN ²⁾	BN ²⁾	PB(%) ²⁾	CL(%) ²⁾	BHP ²⁾
1	141	9.45	8.44	p36, q25, q42
2	90	6.03	8.02	q21, q33
3	101	6.77	6.83	p21, p25, q21
4	88	5.90	6.30	q35
5	90	6.03	6.08	p15, q31, q35
6	103	6.90	5.90	p21, q23, q25
7	95	6.37	5.36	p15, q36
8	84	5.63	4.93	p11, q24
9	66	4.42	4.80	p24, q22
10	76	5.09	4.59	p11, q22, q24
11	71	4.76	4.11	q13, q21, q23
12	50	3.35	4.66	p13, q24
13	92	6.17	3.74	q14, q22
14	71	4.76	3.56	q24, q32
15	77	5.16	3.46	q15, q22, q26
16	15	1.01	3.36	q22
17	23	1.54	3.25	q21
18	47	3.15	2.93	q21
19	16	1.09	2.67	p13, q13
20	24	1.61	2.56	q13
21	31	2.08	1.90	q22
22	41	2.75	2.04	q11, q13

1) Absent the data of Robertsonian translocation; 2) CHN, chromosomal number; BN, breaking number; PB, percentage of breaking; CL, chromosomal length in monoploid chromosome(%); BHP, breaking not point

2.2 相互易位对妊娠结局的影响

684 例染色体相互易位中,男性 286 例、女性 398 例。统计孕次共为 2 171 次,其中孕早期妊娠失败 1 250 次,孕中期妊娠失败 329 次,孕晚期妊娠失败 211 次,生育染色体易位携带者 160 人,生育染色体正常个体 144 人,染色体异常患儿 77 人。其中生育染色体正常和易位携带者的频率为 14.00%,稍高于预期值(2/16 12.50%),生育染色体异常个体的频率为 3.55%。在怀孕 12 周以上的妊娠结局中,生育染色体正常和平衡易位携带者的频率为 33.01%(304/921),远高于预期值(12.50%),同时生育染色体异常后代的比例也相应提高(77/921, 8.36%)(表 2)。

表2 染色体相互易位携带者妊娠结局

Table 2 Pregnancy outcome of chromosome reciprocal translocation carriers

Sex	n ¹⁾	PN ¹⁾	Pregnancy outcome						IF ³⁾
			PFFT ¹⁾	PFST ¹⁾	PFTT ¹⁾	CNO ¹⁾	CHT ¹⁾	CAO ¹⁾	
Male	286	848	454	119	92	70	88	25	73
			(53.54) ²⁾	(14.03)	(10.85)	(8.25)	(10.38)	(2.95)	(25.52)
Female	398	1323	796	210	119	74	72	52	32
			(60.17)	(15.87)	(9.00)	(5.59)	(5.44)	(3.93)	(8.04)
Total	684	2171	1250	329	211	144	160	77	105
			(57.58)	(15.15)	(9.72)	(6.63)	(7.37)	(3.55)	(15.35)

1) n: causes number, PN: pregnancy number, PFFT: pregnancy failure in the first trimester (frequency), PFST: pregnancy failure in the second trimester (frequency), PFTT: pregnancy failure in the third trimester (frequency), CNO: chromosomal normal offsprings (number), CHT: carriers of chromosomal translocation (number), CAO: chromosomal abnormal offsprings (number), 2) (): percent, 3) IF: infertility (cases)

2.3 相互易位片段长度对妊娠结局的影响

相互易位涉及的两个片段分别以 A、B 表示, 断片的长度以染色体断裂形成的较短片段所含带纹数计算(以 G 显带 350 条带为标准)。染色体易位片段长度与妊娠失败及生育后代的类型有关, 随着易位

片段长度增加, 妊娠失败的时间提前, 生育染色体异常后代的比例减少, 而生育染色体正常后代的比例无明显改变, 另外, 随着易位片段长度增加, 具有不同程度不育史的比例增加(表3)。

表3 染色体相互易位片段长度与妊娠结局的关系

Table 3 The relationship between pregnancy outcome and segment size of chromosome reciprocal translocation

Pregnancy outcome	Numbers of band of translocation segment (G banding 350 band)							
	below 3		4~6		7~9		over 10	
	n ¹⁾	%	n	%	n	%	n	%
Cases	136	100	202	100	264	100	82	100
IF ²⁾	8	5.88	29	14.36	50	18.94	18	21.95
TPN ³⁾	417	100	605	100	911	100	238	100
PFFT ³⁾	175	41.97	346	57.19	561	61.58	168	70.59
PFST ³⁾	80	19.18	93	15.37	131	14.38	25	10.50
PFTT ³⁾	65	15.59	62	10.25	69	7.58	15	6.30
NOS ³⁾	58	13.91	82	13.55	136	14.92	28	11.77
CAO ³⁾	39	9.35	22	3.64	14	1.54	2	0.84

1) n pregnancy number, 2) IF: infertility (cases), 3) TPN: total pregnancy numbers, PFFT: pregnancy failure in the first trimester(frequency), PFST: pregnancy failure in the second trimester (frequency), PFTT: pregnancy failure in the third trimester (frequency), NOS: normal offsprings (containing chromosomal normal and balanced translocation, number), CAO: chromosomal abnormal offsprings (number)

2.4 复杂易位对妊娠结局的影响

涉及 3 条以上染色体的易位归于复杂易位, 本研究共收集的 36 例复杂易位个体共怀孕 146 次, 其中孕早期妊娠失败 101 次, 孕中晚期妊娠失败 34 次, 生育染色体正常后代 4 人, 染色体易位携带者 3 人, 染色体异常后代 4 人, 生育正常和易位携带者频率 4.76%, 远较相互易位低。

2.5 染色体易位携带者性别与生育后代的关系

本文相互易位携带者中有 221 例生育了后代, 其中男 97 例, 占总男性相互易位携带者的 33.92% (97/286); 女性 124 例, 占总女性易位携带者的 31.16% (124/398)。两者之间无明显区别。生育后代的总数为 381 人, 其中染色体正常 144 人, 染色体易位携带者 160 人, 染色体异常 77 人。在 71 例生育

染色体异常的易位携带者个体中, 21 例为男性 (21/97, 21.65%), 占总男性易位携带者的 7.34%; 50 例为女性 (50/124, 40.32%), 占总女性易位携带者的 12.56%。女性相互易位携带者生育染色体异常后代的风险较男性相互易位携带者高 ($\chi^2 = 5.7258, P < 0.05$)。

2.6 罗式易位对妊娠结局的影响

本研究收集 256 例罗式易位携带者的生育资料, 其中 45 例为 D-21 易位, 20 例为 D-22 易位, 23 例为 21-22 易位, 20 例为同源 G 易位, 130 例为非同源 D-D 易位, 18 例为同源 D 易位。具有 D(或 G)-21 易位的携带者既可生育正常后代, 也易生育易位型 21 三体。D-22 易位和非同源 D-D 易位主要表现为妊娠失败, 但也可生育正常后代; 而同源染色体之间易位除 21-21 易位能生育易位型 21 三体外, 其它均表现为妊娠失败或不育(表 4)。

表 4 罗式易位携带者妊娠结局

Table 4 Pregnancy outcome of Robertsonian translocation carriers

Type	CN ¹⁾	PFFT ¹⁾	PFST ¹⁾	PFTT ¹⁾	NOS ¹⁾	CAO ¹⁾	IF ³⁾
t ²⁾ (D; D)	130	260	12	0	10	0	52
H-t ²⁾ (D; D)	18	101	13	1	0	0	8
t ²⁾ (D; 21)	45	50	3	5	37	16	12
t ²⁾ (D; 22)	20	63	8	13	15	0	0
t ²⁾ (21; 22)	23	30	3	10	8	6	5
H-t ²⁾ (G; G)	20	148	3	5	0	1	3

1) CN: case number; PFFT: pregnancy failure in the first trimester (frequency), PFST: pregnancy failure in the second trimester (frequency), PFTT: pregnancy failure in the third trimester (frequency), NOS: normal offsprings (containing translocation carriers, number), CAO: chromosome abnormal offsprings (number), 2) t: translocation, H-t: translocation between homochromosomes 3) IF: infertility (cases)

3 讨论

染色体易位是引起流产最常见的染色体异常类型, 群体中相互易位的频率约为 1/500~1/625, 罗式易位的频率约为 1/900。在自然流产夫妇中, 易位的发生率显著增高, 可达 5%~10%^[1~7]。染色体易位个体在减数分裂时可形成多种不平衡配子, 而导致不育、反复流产、死胎或生育染色体异常后代。Stephanie 等^[1]认为, 影响相互易位携带者生育后代的类型及胚胎发育时间的长短与下列 6 种因素有

关: ①相互易位染色体的大小, ②染色体易位片段的大小, ③易位染色体着丝粒位置和染色体多态, ④染色体交换频率, ⑤染色体片段间交叉形式, ⑥减数分裂十字叉结构染色体分离方式。本研究结果显示, 相互易位携带者生育异常的类型以孕早期流产发生频率最高, 易位携带者生育染色体正常和易位携带者的频率稍高于易位联合非交换型分离的预期值。而对孕早期超过 3 个月的生育情况分析发现, 当胚胎发育超过 3 个月后, 生育染色体正常和平衡易位携带者的比例显著增高, 但同时, 生育染色体异常后代的风险也有所提高。因此, 我们认为, 对相互易位携带者夫妇进行产前诊断的时间可考虑在孕 3 个月以后进行, 这不仅能提高产前诊断的成功率和准确性, 还能避免一些不必要的风险和节省工作量及费用。

Daniel 等^[2]对相互易位携带者的生育情况研究发现, 相互易位携带者生育异常后代的比例与易位片段的大小有关, 即潜在性染色体不平衡片段越小, 生育染色体异常后代的风险越大。而 Midro 等^[8]认为: 生育不平衡后代的风险与染色体断裂位置有关, 如果易位染色体断裂点之一位于染色体末端, 则易发生单片段不平衡, 即易生育单一片段重复型不平衡后代; 如果两个断裂点都不在末端, 则会发生一个易位片段的重复伴有另一易位片段的缺失, 这种类型异常胚胎发育到产后的风险会减小。本研究从不同易位片段长度对生育的影响的分析发现, 随着易位片段的生长, 孕早期妊娠失败的比例增加, 孕中期及孕晚期妊娠失败的比例减少, 生育异常后代的风险也减小, 而生育染色体正常和平衡易位后代的比例无明显差异, 进一步证明易位片段的大小和断裂点位置与生育正常后代的比例无关, 而与生育染色体异常后代的风险有关, 染色体基因不平衡的严重程度直接影响胚胎发育时间的长短。

Daniel 等^[9]对 1 157 例相互易位携带者进行产前诊断分析发现, 不同诊断来源的易位携带者生育染色体异常后代的风险不同, 在已生育过染色体不平衡后代组, 再生育染色体异常后代的风险最高, 且男性携带者较女性携带者更易生育染色体异常后代; 而流产组和其它组生育异常后代的风险均较低, 且在上述组中, 男性携带者比女性携带者生育异常后代的风险低。本研究收集的病例大多数来源于流产组和不育组, 对不同性别相互易位携带者妊娠情况分析表明, 不同性别易位携带者妊娠失败的类型

无明显差异,但生育后代的类型不同,女性携带者更易生育异常后代,而男性携带者易表现为不同程度不育。这可能与不同性别配子形成的特征有关,男性每次射精的精液中精子数以亿计,活力强的精子受精机会大,而遗传物质的不平衡有可能影响精子的成活率和活力,导致异常精子受精能力下降,正常精子受精能力相对提高,因此,男性携带者生育正常后代的比例增高,生育异常后代的风险相应降低;同时,精子活力的降低也容易出现不同程度不育现象。

复杂易位携带者因产生不平衡配子的类型和比例更高,主要表现为妊娠失败,生育染色体正常和异常后代的比例比其它易位型携带者少。因复杂易位类型多,每一类型个体少,未进行分类分析。罗式易位是近端着丝粒染色体之间的易位,通常伴有易位染色体短臂的丢失,而所有近端着丝粒染色体短臂都含有核糖体 RNA 重复基因^[1],因此,部分近端着丝粒染色体短臂的丢失对携带者的表型不会造成太大的影响。罗式易位携带者在减数分裂过程中,可形成 6 种类型配子,其中一种为正常,一种为易位,其余为不平衡配子。不同类型罗式易位对妊娠结局的影响不同,本研究共收集 D-21 和 21-22 易位 68 例,男 12 例,女 56 例,共有 22 例生育易位型 21 三体(32.35%)。男性携带者生育易位型 21 三体比例为 2/12(16.6%),女性携带者生育 21 三体比例为 20/56(35.71%)。其发生率较资料报道的高^{6,8-10},这可能与资料来源不同有关,因为本研究收集的病例大部分有 21 三体的生育史或家族史。

参 考 文 献

- Stephanie A G, Wendy R U, Debra D, *et al*. Pregnancy outcome when both members of a couple have balanced translocations. *Obstet Gynecol*, 1995, 85(5):844
- Daniel A, Boue A, Gallano P. Propective risk in reciprocal translocation heterozygotes at amniocentesis as determined by potential chromosome imbalance sizes. *Prenal Diagn*, 1986, 6(4): 315
- 陈 争,游泽山,黄春浓,等. 染色体异常与生育. 中国现代医学杂志, 1998, 8(11): 55
- 王应太,王兆才,乔玉环,等. 32 种染色体异常核型细胞遗传学及临床研究. 中华医学遗传学杂志, 1994, 11(2): 110
- 邹玉兰,王家鼎,张文勤,等. 268 对流产夫妇的染色体分析. 中国优生与遗传杂志, 1994, 2(4): 90
- 何春娜,魏蓉裳,王爱勤,等. 838 例遗传咨询者染色体分析. 中华医学遗传学杂志, 1991, 8(3): 166
- 李运星,霍沛丹,陈园茶,等. 496 对反复流产夫妇体细胞染色分析. 中国优生与遗传杂志, 1996, 4(1): 38
- Midro A T, Stengel R S, Stene J. Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin Genet*, 1992, 41: 113
- Daniel A, Hook E B, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet*, 1989, 33(1): 14
- 王世雄,黄荣魁,胡 琴,等. 遗传咨询 793 例细胞遗传学分析. 中华医学遗传学杂志, 1993, 10(5): 310

(1999-05-28 收稿 1999-09-18 修回)

· 简 讯 ·

博士后张健研究: 耐药肿瘤可能较非耐药肿瘤更易逃逸机体免疫监视

博士后张健在中山医科大学免疫学林学颜教授指导下,进行了“肿瘤细胞株 KBV₂₀₀ 多药耐药性与中性鞘糖脂表达及免疫逃逸机制的研究”。首次以抗 mdrl-ribozyme(核酶)为工具,探讨其对人口腔表皮样癌细胞耐药株(KBV₂₀₀)的作用,研究显示人口腔表皮样癌细胞株(KB)和 KBV₂₀₀的中性鞘糖脂(N-GSLs)表达有差异,KBV₂₀₀的单已糖神经鞘氨醇(CMH)表达较 KB 强,ribozyme 逆转 mdrl 后,KBV₂₀₀/5mR3 的 CMH 表达降低。实验结果首次表明 CMH 为多药耐药表型(MDR)相关中性鞘糖脂,抑制 CMH 的合成可以逆转 MDR 为中性鞘糖脂与肿瘤的研究提出了新途径。研究结果还提示,耐药细胞除了较敏感细胞对化疗药物不敏感外,可能也较敏感细胞更易逃避机体细胞免疫的杀伤。因此,临床针对耐药肿瘤的治疗,除了改用敏感化疗药物,使用耐药逆转剂以外,还应纠正其免疫缺陷,提高耐药细胞的免疫原性,运用细胞因子等手段,将为耐药肿瘤的治疗提供一项新的策略。该研究创新性地提示耐药肿瘤可能较非耐药肿瘤更易逃逸机体的免疫监视,这对于 MDR 的研究开创了新思路。在张健博士后出站报告会上,专家们一致认为该研究起点高、有创新性,很有启发意义,达到国际先进水平。

(冯世容)