

11 例 t(11;22)(q23;q11) 染色体平衡易位患者的临床与遗传学分析

傅文婷¹, 赵文忠¹, 江惠华¹, 李铭臻¹, 周冰焱¹, 顾恒¹, 朱志勇¹, 刘舒^{2△}

(1. 广东省计划生育科学技术研究所/广东省计划生育专科医院生殖免疫与遗传中心, 广州 510700;

2. 广东省妇幼保健院儿童遗传代谢内分泌科, 广州 510010)

[摘要] **目的** 初步探讨非罗伯逊易位型复发性染色体易位 t(11;22)(q23;q11) 的发生机制及与不孕不育的关系。**方法** 染色体核型分析检测有不孕不育、不良生育史或胎儿出现多发畸形的 11 例患者, 其中外周血 10 例(男 3 例, 女 7 例), 脐带血(产前诊断)1 例。**结果** 患者染色体断裂位点相同, 7 例女性中, 6 例表现为反复自然流产和畸形儿生育史, 1 例为不孕; 3 例男性均表现为不育症, 其中 1 例表现为无精子症, 2 例为精子数目减少和活力下降; 产前诊断 1 例, 染色体核型为 47, XN, inv(9)(p11q13), +der(22)t(11;22)(q23.3;q11.2), 即出现了染色体遗传物质不平衡, 胎儿超声提示多发畸形。**结论** t(11;22)(q23;q11) 是一种很少见的复发性染色体易位, 对其进行深入研究, 有助于进一步认识 t(11;22) 所致的染色体畸变和不孕不育之间的关系。

[关键词] 复发性染色体易位; 染色体核型分析; 不孕不育**[中图法分类号]** R394.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)20-2700-03**Clinical and genetic analysis of 11 patients with t(11;22)(q23;q11) chromosome balance translocation**FU Wenting¹, ZHAO Wenzhong¹, JIANG Huihua¹, LI Mingzhen¹,ZHOU Bingyi¹, GU Heng¹, ZHU Zhiyong¹, LIU Shu^{2△}

(1. Reproductive Immunity and Genetics Center, Guangdong Institute of Family Planning Science and Technology/Guangdong Family Planning Specialist Hospital, Guangzhou, Guangdong 510060, China;

2. Department of Children Inherited Metabolic and Endocrine Diseases, Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

[Abstract] **Objective** To preliminary explore the pathogenetic mechanism of recurrent non-Robertsonian translocation t(11;22)(q23;q11) and its relationship with infertility. **Methods** Chromosome karyotype analysis detected 11 cases of infertility, poor reproductive history or multiple fetal malformations, including 10 cases of peripheral blood (3 males, 7 females), 1 case of cord blood (prenatal diagnosis). **Results** The patients had the same chromosomal breakpoints, 6 women showed repeated spontaneous abortions and birth history of deformed children, and one had infertility; 3 men showed infertility, one of whom showed azoospermia, and two showed the decreasing in the number and the viability of spermatozoa; the chromosome karyotype of the case with prenatal diagnosis was 47, XN, inv(9)(p11q13), +der(22)t(11;22)(q23.3;q11.2), which indicated imbalance of chromosome genetic material, and fetal ultrasound showed multiple malformations. **Conclusion** The translocation of t(11;22)(q23;q11) is a rare recurrent chromosomal abnormality, and deep research may be conducive to further understanding of the relationship between this chromosome aberration and infertility.

[Key words] recurrent chromosomal translocation; karyotype analysis; infertility

染色体平衡易位是指两条非同源染色体断裂片段互相交换, 未伴随遗传物质的增加或减少, 携带者通常临床表型正常, 但经减数分裂可形成遗传物质不平衡的配子, 导致携带者出现反复流产、不孕不育、死胎, 即便胎儿出生, 也大多出现多发畸形、发育迟缓等。一般情况下, 每个易位携带者染色体发生断裂的位点不尽相同; 在不同个体中反复出现的复发性平衡易位主要为罗伯逊易位, 涉及的染色体主要包括 13、14、15、21、22 号端着丝粒染色体, 是由于它们之间整

臂互换而形成的。非罗伯逊易位的复发性平衡易位在国内少有报道。本文报道 11 例断裂位点均位于 11 号染色体长臂 q23 和 22 号染色体长臂 q11 区带的 t(11;22)(q23;q11) 易位, 其中 10 例为平衡易位, 1 例为不平衡易位。通过文献复习, 对此较罕见的非罗伯逊易位型复发性染色体易位的发生机制和异常核型与临床表型之间的关系进行了总结。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选择 2012 年 7 月至 2015 年 7 月因

不孕不育、反复流产、出生畸形儿等不良生育史于本院就诊,并确诊为 $t(11;22)(q23;q11)$ 染色体易位的 11 例患者的临床资料,完善遗传学、内分泌、影像学等相关检测。本研究已取得患者知情同意书,并经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 外周血染色体核型分析

1.2.1.1 染色体 G 显带核型分析 (1)接种:采用细胞增殖同步化方法,取肝素钠抗凝的脐静脉血 0.5 mL,加入含 20% 小牛血清(美国 Invitrogen, Gibco 公司)的 RPMI1640 培养基液,每个患者培养 2 瓶;(2)培养:置于 37 °C 培养箱培养 68 h;(3)收获:收获前 2 h 加入 40 μ L 浓度为 100 μ g/mL 的秋水仙素,继续培养 20 min,离心弃去上清液后,加入氯化钾溶液 9 mL,混匀。37 °C 水浴箱中温育 25 min。离心去上清液后,加入固定液,混匀。离心去上清液后,加入固定液 9 mL,加盖,颠倒混匀;(4)制片:室温放置 30 min,离心,重复两次固定后,常规制片;(5)显带:60 °C 烤片过夜后,放入 2% 的胰酶消化 30 s,再用吉姆萨染液染 2 min,完成显带步骤。

1.2.1.2 结果判读 制好的片用 Metasystem 全自动扫描仪(德国)扫描,在分析软件上分析,记数 20 个细胞,如果怀疑嵌合体,则加数到 100 个细胞,分析 5 个核型,核型描述遵循《人类细胞遗传学国际命名体制》(ISCN2015)。

1.2.2 Y 染色体微缺失基因检测 (1)DNA 的提取。按照 QIAGEN 全血 DNA 提取试剂盒说明书提取 DNA;(2)多重 PCR 和琼脂糖凝胶电泳。设计 15 对 PCR 引物扩增 AZF 区域的 15 个 STS 序列标签同时设计 1 对 PCR 引物扩增 SRY 基因,作为内控。扩增产物用凝胶电泳进行检测分析。

1.2.3 微阵列比较基因组杂交(aCGH)检测

1.2.3.1 aCGH 检测方法 (1)DNA 提取。采用 Topure 试剂盒(上海 Gene Tech 公司),常规抽提外周血 DNA;(2)酶切。使用 Progema 限制性内切酶,用 1% 琼脂糖电泳检测;(3)标记。用康为试剂微量 PCR 产物纯化试剂盒纯化 DNA,洗脱体积 30 μ L;

(4)杂交。应用 Agilent 标记试剂盒荧光标记 DNA;(4)洗脱。Wash Buffer 1 浓度为 0.005%,将水浴锅调到 42 °C,预热 Wash Buffer 2 到 37 °C 后洗脱。比较基因组芯片杂交用 Agilent Human Genome CGH Microarray 240K 芯片(美国 Agilent Technologies 公司)。

1.2.3.2 数据分析 荧光图像由 Agilent 芯片扫描仪获取,通过 Agilent DNA Analytics 软件(美国)进行数据分析、计算产生每个位点的基因型或信号相对强度。男女性对照 DNA 样本购自美国 Invitrogen 公司。

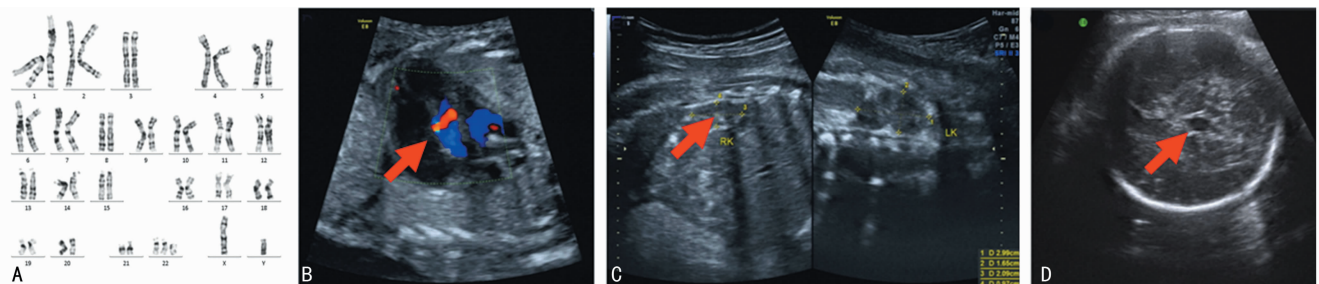
2 结果

2.1 临床特点 本研究对象为确诊 $t(11;22)(q23;q11)$ 染色体易位患者共 11 例,其中女 7 例,男 3 例,产前诊断 1 例。7 例女性中,病例 1、2、3、5 和 6 表现为反复孕早期自然流产,病例 8 曾孕小头、心脏异常和生殖器畸形胎儿;病例 4 为不孕,B 超示子宫附件无异常,促卵泡成熟激素、黄体生成激素、雌二醇无异常;3 例男性中,病例 9 表现为无精子症;病例 10 和 11 为精子数目减少和活力下降;病例 7 为产前诊断病例,胎儿超声检查提示多发畸形(图 1),病例 8 为病例 7 的母亲,其余患者彼此之间无亲缘关系,家庭其他成员无类似疾病史。

2.2 染色体 G 显带核型分析 染色体核型分析提示,10 例成人患者均为 $t(11;22)(q23;q11)$ 染色体平衡易位,1 例产前诊断胎儿核型为非平衡易位。患者核型见图 2。

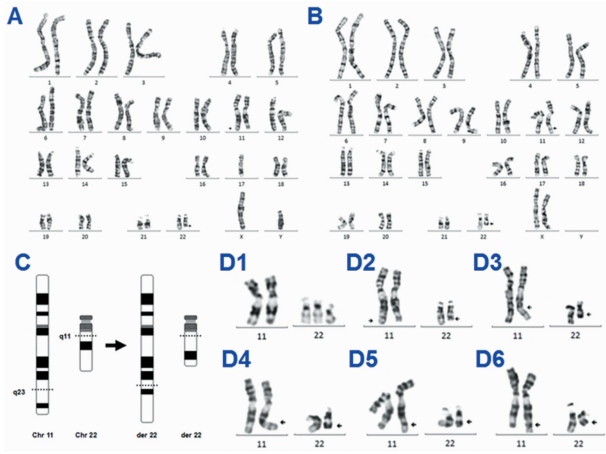
2.3 Y 染色体微缺失检测 3 例无精/少弱精子症男性患者(病例 9、10、11)的 AZF 基因 15 个 STS 位点未见缺失。见图 3。

2.4 aCGH 检测 aCGH 提示病例 7 的 11 号染色体 $q23.3-q25$ 存在约 17.1 Mb 片段重复($arr11q23.3q25(116,655,121-133,715,345)\times 3$),包含 384 个功能基因;22 号染色体 $q11.1-q11.21$ 存在约 4.8 Mb 片段重复($arr22q11.1q11.21(16,053,473-20,832,003)\times 3$),包含 182 个功能基因。其余病例 aCGH 检测均未发现异常。



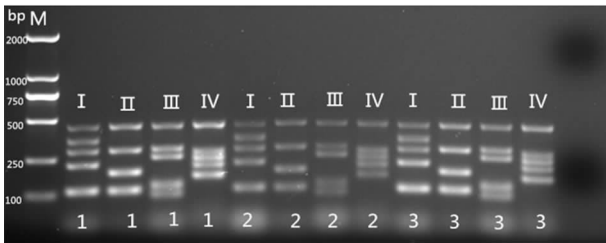
A: 胎儿染色体核型分析;B、C、D: 胎儿 B 超结果

图 1 病例 7 G 显带核型分析图、染色体拷贝数异常模式图及三维彩超图



A: 男性患者染色体核型图; B: 女性患者染色体核型图; C: 染色体易位断裂点模式图; D: 易位染色体核型图。D1: 胎儿易位染色体核型简图(不平衡易位), D2~D6: 成人易位染色体核型简图(平衡易位)

图 2 $t(11;22)(q23;q11)$ 患者的 G-显带核型图及模式图



M: 正常男性; 1, 2, 3: 3 个患者; I、II、III、IV: PCR 反应体系管

图 3 3 例精子生成异常男性患者的 SRY 及 Y 染色体 STS 位点基因检测结果图

3 讨论

$t(11;22)$ 染色体平衡易位是人类最常见的非罗伯逊易位型复发性易位, 携带者通常表型正常, 往往由于多次流产、不育或生育过 Emanuel 综合征患儿而被发现。 $t(11;22)(q23;q11)$ 发生频率为 $1/10\ 000 \sim 1/4\ 000$, 国内仅有为数不多的案例报道。

染色体易位一般是随机出现的, 断裂点区域的基因组很可能是导致基因组不稳定的原因, 11q23 和 22q11 断裂点均为回文 AT 富集的重序列 (PATRRs), 由一段长 AT 序列后接反转序列组成, 这种序列容易形成发夹十字形结构, 通过一系列过程导致重组发生^[1-3]。本文中除病例 8 和病例 7 是母子关系外。其余 10 例 $t(11;22)(q23;q11)$ 易位患者间无亲缘关系, 但染色体断裂位点一致。

染色体平衡易位携带者由于没有遗传物质丢失, 本身可无临床症状; 但平衡易位携带者配子形成过程中同源染色体片段彼此配对, 形成四射体, 后者通过邻位-1 式、2 式分离及 12 种可能的 3:1 分离, 可形成至少 18 种配子。这些配子分别与正常配子结合后, 可形成 18 种类型的合子, 其中仅 1 种为正常者, 1 种为平衡易位携带者; 其它类型均为部分单体或部分三体, 因为遗传物质的不平衡, 最终结局只可能是流产、死产、新生儿死亡、生育畸形儿等^[3-4]。 $t(11;22)(q23;q11)$ 平衡易位携带者多由于反复不良生育史, 最后进行染色体核型分析才发现。当平衡易位携带者 46,

XY 或 XX, $t(11;22)(q23;q11)$ 生殖细胞在减数分裂过程中, 粗线期交叉的不对称性, 导致第 1 次减数分裂中期四射体方向的不调和, 使之在减数分裂的后期偏向于 3:1 分离。这种情况下当正常配子与 24, X 或 24, Y, +der(22)t(11;22)(q23;q11) 配子结合, 就有机会形成核型为 47, XY 或 47, XX, +der(22)t(11;22)(q23;q11) 的合子^[5,6], 即为本文其中一例胎儿出现额外 der(22)t(11;22)。额外 der(22)t(11;22) 综合征患儿额外携带了 1 条衍生 22 号染色体, 这会引引起遗传物质的不平衡, 导致出现临床症状。该综合征的临床特点为耳廓大而松软、耳位低、小头畸形或头颅不对称、高腭弓、小颌、心脏畸形、生殖器畸形、癫痫发作等^[7]。额外 der(22)t(11;22) 综合征患儿常在新生儿期死亡, 极少能存活至儿童早期, 少数存活者, 也伴有精神运动迟缓、肌张力低下、骨关节畸形、胰腺发育不良等严重症状, 生活不能自理^[8-9]。

有文献报道, 母亲为 $t(11;22)(q23;q11)$ 平衡易位携带者产生异常后代的可能性显著高于父亲是平衡易位携带者^[10]。推测这种差异与精母细胞、卵母细胞在减数分裂时的形式不同有关: 精子数量远远超过卵子, 精卵结合时, 携带异常染色体的精子被排斥, 正常精子优先受精; 而女性平衡易位携带者卵子则无选择机会。病例 7 在母亲孕期检测到唐氏高风险, B 超提示胎儿单脐动脉、脑中线囊肿, 右肾发育不良, 心包积液, 孕 25 周进一步行脐带血穿刺胎儿染色体核型分析发现 der(22)t(11;22) 综合征胎儿, 经遗传咨询, 胎儿父母选择终止妊娠。复查胎儿父母外周血核型而发现母亲(病例 8)为平衡易位携带者。先证者父母之一为 $t(11;22)$ 携带者, 再次妊娠有以下几种可能: (1) der(22) 综合征; (2) $t(11;22)$ 携带者; (3) 自然流产。再发风险依赖于先证者的父亲还是母亲为平衡易位携带者。一般女性携带者再发风险 5.7%~6.1%, 略高于男性携带者的 2.2%~5.0%^[11]。因此, 对于发生频率相对较高的 $t(11;22)(q23;q11)$ 复发性染色体平衡易位, 父母染色体的分析有助于了解标记染色体的组成, 进而揭示患儿临床表现的遗传学病因, 为遗传咨询和产前诊断提供依据。

参考文献

- [1] KURAHASHI H, EMANUEL B S. Long AT-rich palindromes and the constitutional $t(11;22)$ breakpoint[J]. Hum Mol Genet, 2001, 10(23): 2605-2609.
- [2] KURAHASHI H, INAGAKI H, YAMADA K, et al. Cruciform DNA structure underlies the etiology for palindromes-mediated human chromosomal translocations [J]. Biol Chem, 2004, 279(34): 35377-35383.
- [3] ASHLEY T, GAETH A P, INAGAKI H, et al. Meiotic recombination and spatial proximity in the etiology of the recurrent $t(11;22)$ [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(3): 524-528.
- [4] 杜传书. 医学遗传学基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 54-67.

外对于肺炎支原体引起重要脏器功能衰竭的报道逐渐增多^[11-13]。故伴有支原体 IgM 抗体阳性患者其 D-dimer 升高明显。而支原体感染导致的免疫损伤,不仅损伤肺部,还可累及全身多个脏器损伤。如对肝脏的损伤,抗凝血酶 III(AT III)是肝脏合成的一种单链糖蛋白,它可与肝素可形成复合物,灭活已经活化的凝血因子,如 VII a、IX a、X a、XI、XII a 和凝血酶等,阻止血液凝固。AT III 数量的不足和(或)功能的异常,可导致血栓形成^[14],造成 PT、APTT 明显缩短。

综上所述,CAP 患者中支原体感染率高,而支原体感染可通过多种机制导致 PCT、CRP、D-dimer 明显升高。因此临床工作中,在进行病原体培养同时进行血清学检测,结合炎症指标、凝血指标及呼吸道病原体 IgM 抗体检测,早期发现感染病原体,针对性给予抗菌药物治疗,尤为重要,可以早期发现凝血机制紊乱,必要时采取干预措施预防重要脏器栓塞,对临床上治疗 CAP 具有重要指导作用^[15]。

参考文献

- [1] 李建,戈艳蕾,李繁丽,等.社区获得性肺炎住院患者病原体构成分析[J].临床肺科杂志,2013,18(2):338.
- [2] DUMKE R,SCHNEE C,PLETZ M W,et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia spp. Infection in Community-Acquired Pneumonia, Germany, 2011 - 2012 [J]. Emerg Infect Dis,2015,21(3):426-434.
- [3] LIU Y,CHEN M,ZHAO T,et al. Causative agent distribution and antibiotic therapy assessment among adult patients with community acquired pneumonia in Chinese urban population[J]. BMC Infect Dis,2009,9(1):31.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中国临床医生,2001,29(1):20-22.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):1-

27.

- [6] 邓紫薇,仇成凤,李茂作,等.成人社区获得性肺炎主要病原体分布的 Meta 分析[J].中国抗生素杂志,2016,41(12):950-955.
- [7] 曹兰芳.儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊治现状和进展[J].临床儿科杂志,2010,28(1):94-97.
- [8] 田芳,韩波,段梅.肺炎支原体肺炎患儿血清 TNF- α 、IL-6 及半乳凝素 3 浓度测定的临床意义[J].中国当代儿科杂志,2014,16(10):1001-1004.
- [9] 朱泽荣,邓先洲,饶帮忠,等.肺炎支原体膜脂蛋白诱导 ECV304 细胞表达 mICAM-1 的研究[J].中华微生物学与免疫学杂志,2005,25(6):494-495.
- [10] SIMMONS B P, ABER R C. Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Symptoms mimicking pulmonary embolism with infarction[J]. JAMA,1979,241(12):1268-1269.
- [11] ASCER E, MARQUES M, GIDLUND M. M pneumoniae infection, pulmonary thromboembolism and antiphospholipid antibodies[J]. BMJ Case Rep,2011(2011):597-598.
- [12] GRAW-PANZER K D, VERMA S, RAO S, et al. Venous thrombosis and pulmonary embolism in a child with pneumonia due to Mycoplasma pneumoniae[J]. J Natl Med Assoc,2009,101(9):956-958.
- [13] SENDA J, ITO M, ATSUTA N, et al. Paradoxical brain embolism induced by Mycoplasma pneumoniae infection with deep venous thrombus [J]. Intern Med, 2010, 49(18):2003-2005.
- [14] PARK S J, PAI K S, KIM A R, et al. Fulminant and fatal multiple organ failure in a 12-Year-Old boy with mycoplasma pneumoniae infection[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2012,4(1):55-57.
- [15] 周益平,庄一波.支原体肺炎患儿凝血功能变化及其临床意义[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(19):2962-2964.

(收稿日期:2017-12-28 修回日期:2018-02-24)

(上接第 2702 页)

- [5] ZACKAI E H, EMANUEL B S. Site-specific reciprocal translocation,t(11;22)(q23;q11),in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction[J]. Am J Med Genet,1980,7(4):507-511.
- [6] ZOU P S, LI H F, CHEN L S, et al. A rare case of trisomy 11q23.3-11q25 and trisomy 22q11.1-22q11.21 [J]. Genet Mol Res,2016,15(2):6413-6418.
- [7] CARTER M T, ST PIERRE S A, ZACKAI E H, et al. Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivative 22 syndrome): Clinical features of 63 individuals[J]. Am J Med Genet A,2009,149A(8):1712-1721.
- [8] TOYOSHIMA M, YONEE C, MAEGAKI Y, et al. Verte-

bral fusion in a patient with supernumerary-der(22)t(11;22) syndrome[J]. Am J Med Genet A,2009,149A(8):1722-1726.

- [9] YOSUNKAYA FENERCI E, GUVEN GS, KURU D, YILMAZ S, et al. Supernumerary chromosome der(22)t(11;22): Emanuel syndrome associates with novel features[J]. Genet Couns,2007,18(4):401-408.
- [10] GARDNER R J H, SUTHERLAND G R. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling[M]. Oxford:Oxford University Press,1996:29-46.
- [11] 肖冰,季星,张静敏,等.额外 der(22)t(11;22)综合症 1 例报告[J].临床儿科杂志,2011,39(9):889-890.

(收稿日期:2017-12-18 修回日期:2018-03-11)