

- 19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2006, 65(10):988-994.
- [3] Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma[J]. Cancer Res, 2006, 66(20):9852-9861.
- [4] Cairncross G, Jenkins R. Gliomas with 1p/19q codeletion: a. k. a. oligodendroglioma[J]. Cancer J, 2008, 14(6):352-357.
- [5] Aldape K, Burger PC, Perry A. Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(2):242-251.
- [6] Li KK, Pang JC, Chung NY, et al. EMP3 overexpression is associated with oligodendroglial tumors retaining chromosome arms 1p and 19q[J]. Int J Cancer, 2007, 120(4):947-950.
- [7] Kouwenhoven MC, Gorlia T, Kros JM, et al. Molecular analysis of anaplastic oligodendroglial tumors in a prospective randomized study: A report from EORTC study 26951[J]. Neuro Oncol, 2009, 11(6):737-746.
- [8] Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome[J]. Neurology, 2007, 68(21):1831-1836.
- [9] Snuderl M, Eichler AF, Ligon KL, et al. Polysomy for chromosomes 1 and 19 predicts earlier recurrence in anaplastic oligodendrogliomas with concurrent 1p/19q loss[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(20):6430-6437.
- [10] Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402[J]. Clin Oncol, 2006, 24(18):2707-2714.
- [11] Sabharwal A, Middleton MR. Exploiting the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) in cancer therapy[J]. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6(4):355-363.
- [12] Gal-Yam EN, Saito Y, Egger G, et al. Cancer epigenetics: modifications, screening, and therapy[J]. Annu Rev Med, 2008, 59(1):267-280.
- [13] Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(2):116-121.
- [14] Lam N, Chambers CR. Temozolomide plus radiotherapy for glioblastoma in a Canadian province: efficacy versus effectiveness and the impact of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase promoter methylation[J]. Oncol Pharm Pract, 2012, 18(2):229-238.
- [15] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(13):2192-2197.
- [16] Omuro AM, Faivre S, Raymond E. Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(7):1909-1919.
- [17] McLendon RE, Turner K, Perkinson K, et al. Second messenger systems in human gliomas[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(10):1585-1590.
- [18] 韩影, 刁文卓, 陈萍, 等. 脑胶质瘤中 VEGF, EGFR 表达意义研究[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(2):320-321.
- [19] Mott RT, Turner KC, Bigner DD, et al. Utility of EGFR and PTEN numerical aberrations in the evaluation of diffusely infiltrating astrocytomas. Laboratory investigation[J]. J Neurosurg, 2008, 108(2):330-335.
- [20] Lv S, Teugels E, Sadones J, et al. Correlation of EGFR, IDH1 and PTEN status with the outcome of patients with recurrent glioblastoma treated in a phase II clinical trial with the EGFR-blocking monoclonal antibody cetuximab[J]. Int J Oncol, 2012, 41(3):1029-1035.
- [21] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. Science, 2008, 321(5897):1807-1812.
- [22] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. Nature, 2009, 462(7274):739-744.
- [23] Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8):765-773.
- [24] Capper D, Weissert S, Balss J, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors[J]. Brain Pathol, 2010, 20(1):245-254.
- [25] Ha SY, Kang SY, Do IG, et al. Glioblastoma with oligodendroglial component represents a subgroup of glioblastoma with high prevalence of IDH1 mutation and association with younger age[J]. J Neurooncol, 2013, 112(3):439-448.

(收稿日期:2013-04-08)

• 综 述 •

复杂染色体重排

陈英剑¹, 张海静²综述, 胡成进^{1△}审校

(1. 济南军区总医院实验诊断科, 山东济南 250031; 2. 济南军区 71988 部队卫生队, 山东济南 250032)

关键词: 复杂染色体重排; 妊娠结局; 遗传咨询

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)18-2431-03

复杂染色体重排(CCR)是指涉及两条以上染色体、至少有三个断裂点的染色体结构重排。CCR 是非常罕见的事件,到 2011 年为止,国外仅有 255 例报告^[1],国内也不多^[2]。尽管极

其罕见,由于 CCR 的携带者可有多种表现型,包括表型正常,男性不育和精神发育迟滞和/或先天性畸形,CCR 的临床诊断也非常重要。随着 FISH 等分子遗传学技术的应用,人类对

CCR 的认识越来越多,但对 CCR 携带者的遗传和生殖咨询仍然是一个难题。为此,本文从 CCR 的分类、起源与形成机制、识别与鉴定、对生育的影响、妊娠结局以及遗传咨询等方面作一综述。

1 CCR 的分类

CCR 包括复杂的染色体内和染色体间重排。CCR 种类繁多,为比较相似复杂程度的 CCR 的意义和结局,人们提出了各种各样的分类方法:(1)按遗传方式分为家族性 CCR 和新发 CCR;(2)按染色体断裂点数目分为四个断裂点以下的 CCR 和超过四个断裂点的 CCR;(3)按断裂点定位和分布分为有染色体内重排(插入,倒位,重复)的 CCR 或无染色体内重排的 CCR;(4)根据结构分为:①三方重排。最常见,包括三个染色体断裂点和染色体片段的交换。②特殊 CCR。涉及重排的染色体有不只 1 个断裂点,重排程度可极度复杂,甚至可产生七条衍生染色体,多达 15 个断裂点。③双重双向易位。携带者体内存在两个或三个独立的、简单的相互易位或罗式易位。

2 CCR 的起源和形成机制

据文献[3]报道大约有 70% 的 CCR 携带者表型正常,20%~25% 的患者有先天性畸形和/或智力低下,5%~10% 在产前诊断时发现。表型正常个体的 CCR 一般认为是家族性的平衡易位,家族遗传主要是通过女性 CCR 携带者[4-6],只有少数几个家族是父系遗传[7]。不过,大多数 CCR(约 70%~75%)是新发的。新发 CCR 在表型正常(49%)和异常(51%)个体中的比例相同[8]。新发和家族性 CCR 起源不同,大多数出生前确定的平衡 CCR 是母系起源(母亲 70%;父亲 30%)[9],而 80% 的新生儿新发异常为父系起源[10]。

CCRs 的形成机制非常复杂,目前尚未完全阐明。染色体结构重排的发生本质上依赖于双链断裂(DSBs)和 DSBs 修复[11]。多种内源性和外源性因素(电离辐射,化疗药物,自由基氧化损伤,病毒性感染)都能损坏染色体,产生 DSB[12]。未修复的 DSBs 是产生结构重组的诱发因素。非等位基因同源重组(NAHR)和非同源末端连接(NHEJ)可能是基因组重组形成的基础[13]。CCR 具有明显的随机性,断裂点区域缺乏同源性,提示 NHEJ DNA 修复过程参与 CCR 发生。然而,由于涉及多个断裂点,而且断裂点之间通常距离较大,单次的重组事件并不能导致人类 CCRs 的产生。Pellestor 等[1]认为基因组结构特征是 CCR 形成的决定性因素,而不是基因点突变或有“热点”序列。

3 CCR 的识别与鉴定

CCR 的识别和断裂点的准确描述依靠染色体核型分析的质量。CCR 初步鉴定通常采用常规细胞遗传学显带技术和高分辨率染色体分析。事实上,由于分辨率有限,常规细胞遗传学技术只能确认大的结构重组(>5 Mb)。

分子细胞遗传学技术,特别是 FISH 技术的诞生大大提高了对 CCR 的鉴别能力。目前有多种 FISH 方法应用于 CCR 鉴别,如全染色体涂染(WCP)、M-FISH、染色体组型图(SKY)或 COBRA-FISH,均可用于识别涉及复杂重排的染色体片段。这些方法对 CCRs 精确鉴定至关重要,可以检测到常规 G-带未能显示的复杂情况。多色显带(MCB)技术进一步提高了 CCRs 分析的分辨率,可以在 GTG 亚带水平对染色体的断裂点进行更细致的描述[14]。FISH 及其衍生技术对 CCR 的鉴别和染色体断裂点的精确描述非常重要。而比较基因组杂交(CGH)的应用有助于阐明 CCRs 的分子特性和起源。CGH 和 array-CGH 方法快速,分辨率分别达 5 Mb 和 35 kb,可以分析

基因组畸变,如隐匿的不平衡[15-16]。可以预见,联合应用 array-CGH 和 FISH 技术将鉴别出更多的 CCR,揭示 CCR 意想不到的复杂性、常见性。

4 CCR 对生育能力的影响及妊娠结局

大多数家族性 CCR 通过女性携带者遗传,表明人类卵子发生能处理复杂的 CCR。男性遗传少见主要是由于 CCR 携带者常伴随精子形成障碍或停滞,导致不育和低生育[17]。有统计显示有 20 例男性 CCR 携带者证实有生育能力,但发生不良妊娠结局的风险极高[1]。精子形成缺陷的 CCR 携带者可以采用卵胞浆内单精子注射技术(ICSI)助孕,已有成功的先例[18]。尽管如此,CCR 携带者寻求辅助生殖技术时最好还是采用捐献者精子人工授精,而不是 ICSI,因为不平衡核型的配子比例太高,生育正常后代的概率极低。

有关 CCR 携带者妊娠结局的研究并不多,流产风险或生育异常患儿几率的估计多由单一易位推算而来,实际上可能更高,而且表型异常的风险随参与 CCRs 的染色体数目和断裂点数量增加而升高。Gorski 等[19]收集了 25 个 CCRs 家族的 67 份妊娠资料。发现自然流产发生率为 48.3%,异常妊娠 53.7%,其中出生活婴 18.4%存在畸形。Batista 等[20]综述了 35 个 CCRs 家族,共 63 个后代的核型,27%为正常核型,31.7%是平衡易位携带者,41.3%为不平衡的核型。Madan 等[21]估计的自然流产风险为 50%,育有不平衡核型后代的风险为 20%。与 Gorski 等[19]的报道基本一致。

5 CCR 的产前诊断和遗传咨询

CCR 可能是家族性的或新发的,平衡的或不平衡的。不平衡 CCR 可检测到染色体片段的缺失或增加,常与表型异常相关。而平衡 CCR 并不是显而易见的,在产前诊断时需要采用 FISH 和 CGH 等先进的分子遗传学手段进行分析,排除隐匿重排,确保胎儿的 CCR 真正是平衡的。对于家族性平衡 CCR,如在产前诊断中发现与父母相同的平衡 CCR,通常认为孩子表型异常的风险没有增加,但遗传咨询时应明确告知男孩的不育风险增加。对新发平衡 CCR,需要对畸形风险进行评估。新发的平衡相互易位的畸形风险为每断裂点 3.5%。平衡 CCR 的畸形风险可以根据断裂点的数目大致推测,无法确定畸形风险的具体概率。遗传咨询时应同时告知表型正常的孩子将来也可能有生育问题的风险。

CCR 家庭的遗传咨询比较困难,因为随重排的本质、累及染色体数量和潜在断裂点的数目不同产生不平衡的风险是不同的。Gorski 和 Madan 得到的生殖风险概率可能不适合用于所有 CCR 的遗传咨询,因为每种 CCR 都有其独特的性质,每一 CCR 携带者的生殖风险都有其特殊性,无法确定其精确的发生率。

参考文献

- [1] Pellestor F, Anahory T, Lefort G, et al. Complex chromosomal rearrangements: origin and meiotic behavior[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(4): 476-494.
- [2] 陈英剑, 孙晓明, 张玮玮 等. 46, XX, t(2;4;13) 复杂易位伴自然流产一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(5): 616.
- [3] De Gregori M, Ciccone R, Magini P, et al. Cryptic deletions are a common finding in 'balanced' reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients [J]. J Med Genet, 2007, 44(12): 750-762.
- [4] Park JK, Lee JI, Jo HC, et al. Molecular cytogenetic investigation of a balanced complex chromosomal rearrangement carrier ascer-

- tained through a neonate with partial trisomies of 13 and 22 [J]. Am J Med Genet, 2007, 143A(13): 1502-1509.
- [5] Zhang F, Carvalho CM, Lupski JR. Complex human chromosomal and genomic rearrangements [J]. Trends Genet, 2009, 25(7): 298-307.
- [6] Karmous-Benailly H, Giuliano F, Massol C, et al. Unbalanced inherited complex chromosome rearrangement involving chromosome 8, 10, 11, and 16 in a patient with congenital malformations and delayed development [J]. Eu J Med Genet, 2006, 49(5): 431-438.
- [7] Gruchy N, Barreau M, Kessler K, et al. A paternally transmitted complex chromosomal rearrangement (CCR) involving chromosomes 2, 6, and 18 includes eight breakpoints and five insertional translocations ITs through three generations [J]. Am J Med Genet, 2009, 152A(1): 185-190.
- [8] Patsalis PC. Complex chromosomal rearrangements [J]. Genet Couns, 2007, 18(1): 57-69.
- [9] Giardino D, Corti C, Ballarati L, et al. De novo balanced chromosome rearrangements in prenatal diagnosis [J]. Prenat Diagn, 2009, 29(3): 257-265.
- [10] Thomas NS, Durkie M, Van Zyl B, et al. Parental and chromosomal origin of unbalanced de novo structural chromosome abnormalities in man [J]. Hum Genet, 2006, 119(4): 444-450.
- [11] Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease [J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(S1): R57-64.
- [12] Tsai AG, Lieber MR. Mechanisms of chromosomal rearrangement in the human genome [J]. BMC Genomics, 2010, 11(S1): S1.
- [13] Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes [J]. PLoS-gen, 2005, 1(6): e49.
- [14] Weise A, Mrasek K, Fickelscher I, et al. Molecular definition of high-resolution multicolour banding probes: first within the human DNA sequence anchored FISH banding probe set [J]. J Histochem Cytochem, 2008, 56(5): 487-493.
- [15] Ballarati L, Recalcati MP, Bedeschi MF, et al. Cytogenetic, FISH and array-CGH characterization of a complex chromosomal rearrangement carried by a mentally and language impaired patient [J]. Eu J Med Genet, 2009, 52(4): 218-223.
- [16] Lee NC, Chen M, Ma GC, et al. Complex rearrangements between chromosomes 6, 10, and 11 with multiple deletions at breakpoints [J]. Am J Med Genet, 2010, 152A(9): 2327-2334.
- [17] Salahshourifar I, Shahrokhshahi N, Tavakolzadeh T, et al. Complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 1, 4 and 22 in an infertile male: case report and literature review [J]. J Appl Genet, 2009, 50(1): 69-72.
- [18] Joly-Helas G, De La Rochebrochard C, Mousset-Sime'on N, et al. Complex chromosomal rearrangement and intracytoplasmic sperm injection: a case report [J]. Hum Reprod, 2007, 22(5): 1292-1297.
- [19] Gorski JL, Kistenmacher ML, Punnett HH, et al. Reproductive risks for carriers of complex chromosome rearrangements: analysis of 25 families [J]. Am J Med Genet, 1988, 29(2): 247-261.
- [20] Batista DAS, Pai GS, Stetten G. Molecular analysis of a complex chromosomal rearrangement and a review of familial cases [J]. Am J Med Genet, 1994, 53(3): 255-263.
- [21] Madan K, Nieuwint AWM, Van Bever Y. Recombination in a balanced complex translocation of a mother leading to a balanced reciprocal translocation in the child. Review of 60 cases of balanced complex translocations [J]. Hum Genet, 1997, 99(6): 806-815.

(收稿日期: 2013-04-28)

• 综 述 •

纤维蛋白单体及其在 DIC 等疾病诊断监测方面的临床意义

张 鹏 综述, 汤荣华 审核

(皖南医学院弋矶山医院检验科, 安徽芜湖 241001)

关键词: 纤维蛋白原; 纤维蛋白纤维蛋白原降解物; 弥散性血管内凝血

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 18. 038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)18-2433-03

大量研究表明,许多疾病如冠状动脉疾病、缺血性心脏病、卒中、血栓性疾病与纤维蛋白原的聚集转化密切相关^[1-3]。有研究表明,这些疾病患者的血栓结构和稳定性与健康者血浆中血栓的结构和稳定性不同^[4-7]。一旦重症患者发生弥散性血管内凝血(DIC)时,微血管内将有大量血栓形成,纤维蛋白原转化成纤维蛋白,其中纤维蛋白单体(FM)产生的最早,其次是纤维蛋白原降解产物(FDP),D-二聚体(DDi)虽稍晚但较稳定,持续时间较长。DDi在肺动脉栓塞、深静脉血栓、恶性肿瘤、心梗、脑梗、肝脏疾病、胸主动脉夹层、系统性红斑狼疮、肾病、新生儿窒息、肺动脉高压等疾病中有着很好的应用价值,现已在临床上广泛开展此项目用以对上述疾病尤其是DIC的诊断及疗效监测。由于FM在DIC发生过程中出现较早,如今对FM的研究越来越深入,发现FM在疾病的诊断及监测

方面也有重要的应用价值,现就FM及其在DIC等疾病诊断监测方面的临床意义简单作一综述。

1 FM的产生与结构

人类纤维蛋白原是一大小为 340×10^3 的糖蛋白。它含有3个多肽链, $A\alpha B\beta\gamma$ ^[8]。它有一个中心E区含有六条肽链的N端,从中心两端延伸出去的两条肽链形成两股终止于两个球形D区。 $B\beta\gamma$ 链C端各自独立形成 β 结和 γ 结,而 $A\alpha$ 链C端穿过D区折叠回来形成四股链,成为 4α 螺旋^[9], $A\alpha$ 链C端包含两个区域,称为 αC 连接区($A\alpha 221 \sim 391$)和 αC 主区($A\alpha 391 \sim 610$)^[10]。当血管受损时,受损部位血管内皮细胞表面发生一系列反应,导致产生大量凝血蛋白酶。凝血酶作用于纤维蛋白原的 $A\alpha$ 链和 $B\beta$ 链,使纤维蛋白原释放纤维蛋白肽A和纤维蛋白肽B。纤维蛋白肽A首先被剪切,暴露新位点称为球形A