

性反转综合征的细胞遗传学 1 例分析

鲍明升¹, 程双怀², 梁玉华¹, 黄银久¹

[摘要] 目的: 探讨性反转综合征发病的可能原因。方法: 运用人类外周血淋巴细胞常规染色体核型并结合相关文献资料进行分析。结果: 分析 30 个中期分裂相, 核型均为 46, XY。结论: 该女性患者为 46, XY 男性性反转综合征; SRY 基因的突变或缺失以及 SOX 基因的突变是导致性反转综合征的主要原因。

[关键词] 遗传性疾病; 性反转综合征; 细胞遗传学; SRY 基因; SOX 基因

[中国图书资料分类法分类号] R 596 [文献标识码] A

Cytogenetics of sex reverse syndrome: Case report

BAO Ming-sheng, CHENG Shuang-huai, LIANG Yu-hua, HUANG Yin-jiu

(Department of Cell Biology, Bengbu Medical College, Anhui 233003, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the possible causes of sex reverse syndrome of one female patient. **Methods** Human peripheral blood lymphocytes culture for chromosome and karyotype analysis technique were used to research into the female patient's karyotype.

Results Thirty metaphase mitotic figures were studied and the female patient's karyotype was 46, XY. **Conclusions** This female patient has 46, XY male reverse syndrome; the mutation of SRY and SOX or SRY's deletion are the main causes of sex reverse syndrome.

[Key words] genetic diseases; sex reverse syndrome; cytogenetics; SRY gene; SOX gene

性反转综合征 (sex reverse syndrome, SRS) 是一种性别发育异常的遗传性疾病, 其主要临床特征表现为性腺性别与染色体性别不相符合。一般包括 46, XY 男性性反转综合征和 46, XX 女性性反转综合征, 其中 46, XY 男性性反转综合征, 又称 Swyer 综合征, 发病率为 1/10 万^[1]。性反转综合征为研究人类及其他哺乳动物的性别决定机制、SRY 基因及 SOX 基因等提供了理想模型, 所以近年来颇受国内外学者的关注。本文报道 1 例 46, XY 男性性反转综合征, 对其进行细胞遗传学分析, 并结合相关文献资料, 以探讨性反转综合征发病的可能原因。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者, 社会性别为女性, 23 岁, 身高 174 cm, 体重 56 kg, 因原发性闭经到医院就诊。妇检: 阴蒂肥大, 有尿道口, 无阴道; 肛查未触及子宫。B 超显示: 盆腔内未探及子宫及双侧卵巢结构。乳房未发育, 智力一般, 后发际不低, 喉结不明显, 手足较正常女性大; 父母为非近亲结婚。

1.2 方法 常规外周血淋巴细胞培养方法制备染

色体标本, G 显带和 C 显带。常规 Giemsa 染色, 核型分析 30 个中期分裂相, G 显带和 C 显带各分析 10 个中期分裂相。

2 结果

常规片分析 30 个中期分裂相, 发现患者染色体核型为 46, XY, 无嵌合核型。该患者的原始镜下和排序图 (见图 1)。作 G 显带分析 10 个中期分裂相, 未见有染色体结构异常; C 显带可鉴别 Y 染色体。

3 讨论

3.1 临床特征的异质性 性别决定与性别分化是一个十分复杂的过程, 46, XY 男性性反转综合征临床特征具有很大的异质性^[2], 主要表现在生殖器官的发育异常程度不同。在国内已报道的 46, XY 性反转综合征的病例中^[3], 患者的社会性别均表现为女性, 但其生殖器官的发育存在着较大的差异: 有患者具有正常女性的内外生殖器, 但无发育正常的性腺; 有些患者表现为幼稚型女性外生殖器, 但内生殖器发育不全。本文报道的患者阴蒂肥大, 但无阴道、子宫和卵巢。这可能是由于不同患者其睾丸退化时间不同所致: 睾丸退化的时间有的是在男性化关键反应期, 有的是在关键期后^[2]。

3.2 发病的可能机制 性反转综合征发病的分子

[收稿日期] 2004-02-19

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目 (2003KJ170)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院 细胞生物学教研室, 安徽 蚌埠 233003;

2. 安徽师范大学生命科学学院, 安徽 芜湖, 241000

[作者简介] 鲍明升 (1971—), 男, 安徽巢湖人, 讲师。

病因非常复杂,目前研究主要集中在以下三个方面:Y染色体上SRY基因的突变或缺失、常染色体上的SOX突变以及X染色体上的相关基因的变异。

3.2.1 SRY基因突变或缺失 在人类性别决定中起关键作用的是Y染色体,因为Y染色体上存在有睾丸决定因子(Testis-determining factor, TDF)。1990年, Sinclair等^[4]分离并克隆了人类和其他哺乳动物性别决定基因(Sex-determining region of Y, SRY),并研究证明SRY基因是睾丸决定因子(TDF)的最佳候选基因。SRY基因在进化上高度保守,它所编码的蛋白质是一个能与DNA结合的转录调控因子,研究显示SRY基因很可能是一种启动子,通过影响其他与睾丸发育分化相关的基因表达,在睾丸的发育中起着“开关”的控制作用^[5]。因而SRY基因突变、缺失可能是导致性反转综合征发生的最主要原因。目前已发现,约15%的46,XY男性性反转患者有SRY突变^[6]。Harley等^[7]曾报道5例46,XY男性性反转综合征患者是由于SRY基因突变而造成的;曾溢滔^[8]、鄢波^[9]等均也作过类似的报道。至于SRY基因缺失导致46,XY男性性反转综合征患者发生,可能机制是在父方精子形成的减数分裂过程中,Xp-Yp进行同源交换,含有SRY基因的YpDNA在交换过程中发生了不同程度的缺失而造成的。国内外学者报道,提示SRY基因缺失可能是引起46,XY男性性反转综合征的一个重要原因^[1,3,10]。本文报道的46,XY男性性反转综合征是否是由于SRY基因的突变或缺失,还有待进一步研究证实。

3.2.2 常染色体上的SOX基因突变 目前研究发现,性别决定和性别分化是多基因相互作用、有序调控的结果。除SRY基因外,SOX基因与性别决定的关系最引人注目。人类基因组中有一些基因编码的蛋白质中的氨基酸残基序列与SRY基因编码的蛋白质的HMG BOX(high mobility group box)区域的氨基酸残基序列相似度为76%,这类基因特称为SOX基因^[11]。SOX9基因是SOX基因家族中一员,位于17号染色体长臂,有报道提示SRY基因调节SOX9的表达,SOX9也是睾丸形成的重要因素。国外学者报道,若SOX9发生杂和性突变,则导致46,XY男性性反转综合征的发生^[12]。本文报道的性反转患者是否可能是SRY基因正常、SOX基因发生变异而引起的,是很值得我们去进一步探讨的

工作;本文报道的性反转病例恰好为这项研究工作提供了理想的标本模型。

3.2.3 X染色体上的相关基因变异 国外有学者研究证实X染色体上存在SRY基因的调节基因,若这些调节基因发生异常,可抑制SRY基因的表达,也能导致46,XY男性性反转患者的出现^[13]。

随着细胞遗传学和分子生物学的发展以及各种新技术的出现应用,人们对性反转综合征发病机制的认识会更深入、全面和准确。这不仅为该病在临床的准确诊断、治疗和早期预防提供了理论依据,而且进一步增加人们对性别决定和性别分化这一神秘领域的认识。

(本文图1见308页)

[参 考 文 献]

- [1] 蒋三亮,张思仲,杨军.性反转综合征患者的分子病因学研究[J].中华医学遗传学杂志,1993,10(1):18~20.
- [2] 顾静安,邱维勤.遗传性泌尿生殖系疾病[M].北京:科学出版社,1994:198.
- [3] 刘智,熊正刚,肖广惠,等.7例46,XY女性的SRY基因分析[J].中华医学遗传学杂志,1995,12(5):258~261.
- [4] Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif[J]. *Nature*, 1990, 346(6 281): 240~214.
- [5] 鄢波,张思仲.人类SRY基因的研究进展[J].中华医学遗传学杂志,1995,12(5):282~286.
- [6] Hawkins JR, Taylor A, Berta P, et al. Mutation analysis of SRY: nonsense and missense mutations in XY sex reversal[J]. *Hum Genet*, 1992, 88(4): 471~474.
- [7] Harley VR, Jackson DI, Hextall PJ, et al. DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females[J]. *Science*, 1992, 255(5 043): 453~456.
- [8] 曾溢滔,陆建英.在一例XY女性的SRY基因中发现的新生突变[J].科学通报,1992,37(22):2 097~2 099.
- [9] 鄢波,张思仲.一例46,XY女性患者SRY基因的无意义突变分析[J].中华医学遗传学杂志,1995,12(5):262~264.
- [10] Leveilliers J, Quack B, Weissenbach J, et al. Exchange of terminal proteins of X-and Y-chromosome short arms in human XY females[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(7): 2 292~2 300.
- [11] Goodfellow PN, Lovell BR. SRY and sex determination in mammals[J]. *Annu Rev Genet*, 1993, 27(1): 71~92.
- [12] Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Giuolis S, et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutation in an SRY-related gene[J]. *Nature*, 1994, 372(6 506): 525~530.
- [13] Baumstark A, Barbi G, Djalali M. Xp-duplications with and without sex reversal[J]. *Hum Genet*, 1996, 97(1): 79~86.

现高血压、心动过速及治疗用药情况见表2。麻醉后常规给予吸氧, SPO_2 维持在 98% ~ 100%。无呼吸抑制和毒性反应。

表1 麻醉起效时间和并发症恢复时间比较($n_i=20; \bar{x} \pm s$)

| 分组 | 麻醉起效时间(min) | 声音嘶哑恢复时间(min) |
|----------|-------------|---------------|
| R组 | 5.35±1.09 | 27.5±3.53 |
| L组 | 4.95±1.15 | 45.0±5.00 |
| <i>t</i> | 1.13 | 4.20 |
| <i>P</i> | > 0.05 | < 0.05 |

表2 对心血管系统的影响及治疗用药情况比较(n)

| 分组 | n | 心动过速 | 用 β 受体阻滞剂 | 高血压 | 用降压药 |
|----------|-----|--------|-----------------|--------|--------|
| R组 | 20 | 7 | 3 | 10 | 4 |
| L组 | 20 | 8 | 5 | 12 | 6 |
| 合计 | 40 | 15 | 8 | 22 | 10 |
| χ^2 | — | 0.11 | 0.16 | 0.40 | 0.53 |
| <i>P</i> | — | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 |

3 讨论

在行颈丛神经深丛阻滞时,有可能将膈神经或喉返神经阻滞;膈神经是混合神经,当运动神经被阻滞后可影响膈肌的运动。如双侧膈神经都被阻滞时可引起严重的呼吸困难。为防止呼吸困难的发生,一般只行一侧颈丛深丛阻滞,另一侧仅行浅丛阻滞。运动神经的阻滞与局麻药物浓度有关。适当降低药物浓度,行双侧颈丛深丛阻滞的麻醉效果可能更为完善。有报道指出^[2],低浓度的罗哌卡因(25 ~ 50 mmol/L)可阻滞带鞘的迷走神经和膈神经的A δ 和C纤维,罗哌卡因的脂溶性为2.9,属于低脂溶性。脂溶性低意味着穿透鞘膜较慢,所以低浓度(0.25%)罗哌卡因具有明显的感觉、运动神经阻滞

分离现象,而0.5%罗哌卡因即可产生运动神经阻滞。故低浓度的罗哌卡因,对临床上仅需无痛而对运动神经阻滞的作用愈小愈好的要求,具有很大的优势。本组用0.25%罗哌卡因作一针法颈丛阻滞,获得良好的镇痛效果,麻醉优良率达100%,有2例发生声音嘶哑,但恢复时间较快,这可能与低浓度的罗哌卡因产生的运动阻滞强度较低、且恢复较快有关。

颈丛阻滞后可发生心率增快、血压升高,这种循环反应就被认为是颈动脉窦及迷走神经部分或完全被阻滞、交感神经活性增高所致^[3]。这种循环反应对患者非常不利,特别是高血压、冠心病患者更为危险。低浓度的罗哌卡因对迷走神经中内脏运动纤维的阻滞强度较低且维持时间较短,而迷走神经又是颈动脉窦减压反射的传出神经。故颈丛阻滞后发生的心动过速和高血压所恢复的时间较短。再则,颈部的血运丰富而罗哌卡因有外周血管收缩作用且对心脏毒性较低。这对减少局麻药的吸收、防止毒性反应极为有利。

本组观察表明,0.25%罗哌卡因用于颈丛阻滞可获得良好的镇痛效果,无毒性反应,并发症的程度轻且恢复时间较快。在临床效应和安全方面是一种较理想的局麻药。

[参 考 文 献]

- [1] McClellan KJ, Faulds D. Ropivacaine: An update of its use in regional anaesthesia[J]. *Drugs*, 2000, 60(5): 1 065 ~ 1 093.
- [2] 王晓持. 罗比卡因[J]. 国外医学·麻醉学与复苏分册, 1999, 20(1): 10 ~ 12.
- [3] 吕艳霞, 魏淑明, 刘志双, 等. 术前口服苯那普利对颈丛阻滞循环副反应和血浆儿茶酚胺浓度的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 1998, 18(9): 525 ~ 527.

性反转综合征的细胞遗传学研究(正文见 289 页)

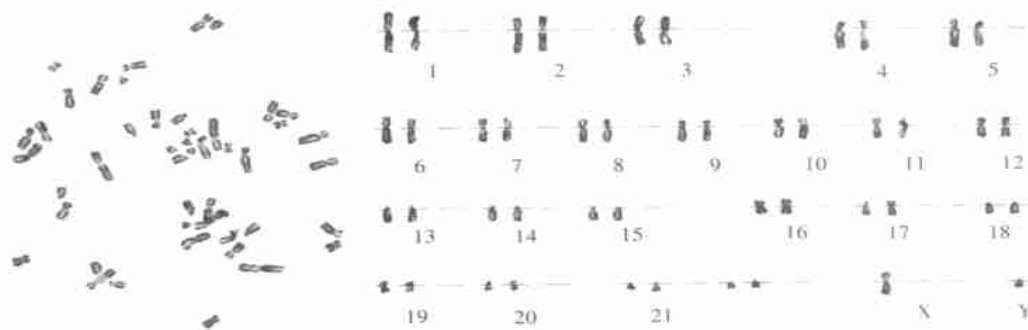


图1 46,XY男性性反转综合征患者的核型(A为镜下图,B为排序图)