

应用微卫星 DNA 基因分型技术进行双生子卵型鉴定

何鑫 朱鼎良 韩战营 刘晓明 王谷亮 初少莉 张伟忠
周怀发 茅守玉 庄启南 赵彦 黄薇

【摘要】 目的 用微卫星 DNA 基因扫描和分型技术建立双生子卵型鉴定法。方法 选取 69 对同性别双生子、6 对异性别双生子和 17 对同胞对, 抽提基因组 DNA。单盲设计, 随机编号后, 采用 9 对荧光标记的、在中国人群中具有高度杂合度的短串联重复序列 (short tandem repeat, STR) 引物, 进行基因扫描和分型分析, 根据这 9 个 STR 基因型的一致性来鉴别卵型。结果 9 个 STR 基因型完全一致的 63 对受检者全部为同性别双生子。6 对异性别双生子和 17 对同胞对的 STR 基因型均不完全一致。另有 6 对同性别双生子的 STR 基因型也不完全一致。经计算采用 6 个或 5 个 STR 位点判定同性别同卵双生的可信性分别大于 99.6% 和 99%。采用全部 9 个位点判定同性别同卵双生的可信性大于 99.95%。结论 STR 基因扫描和分型技术为在基因组水平上直接判别双生子卵型, 提供了一种准确、可靠的鉴定方法, 它还有快速、简便等优点。

【关键词】 双生子; 遗传学; 卵型鉴定; 微卫星 DNA

Use of microsatellites in zygosity diagnosis of twins* HE Xin¹, ZHU Dingliang¹, HAN Zhanying¹, LIU Xiaoning³, WANG Guliang¹, CHU Shaoli¹, ZHANG Weizhong¹, ZHOU Huaifa¹, MAO Shouyu¹, ZHUANG Qinan², ZHAO Yan³, HUANG Wei². ¹(Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai, 200025 P. R. China E-mail: f97075@guomai.sh.cn); ²(Human Genome Center at Shanghai, Shanghai, 201203 P. R. China); ³(Genetic Institute, Fudan University, Shanghai, 200433 P. R. China)

【Abstract】 Objective To diagnose zygosity of twins by microsatellite polymorphism. **Methods** One hundred and eighty-four samples, including 69 pairs of twins with the same gender and 6 pairs of twins with different gender were recruited. Seventeen sib pairs were also collected for controls. Nine highly polymorphic microsatellite loci were amplified by polymerase chain reaction (PCR) using fluorescence-labeled primers and the products were sized by automated fragment analysis after electrophoresis and laser detection. Zygosity was diagnosed by comparing the concordance of the genotype of the 9 markers. **Results** Sixty-three pairs of monozygotic (MZ) and 12 pairs of dizygotic (DZ) twins were assigned their zygosity by comparison of polymorphism of 9 microsatellite loci. Within each of the 63 monozygotic (MZ) pairs there was complete concordance. However, within each of the 12 dizygotic pairs and other 17 sib pairs, discordant loci were found. With five or six markers, the probability that any twin pair was MZ if all markers were concordant was 99% or 99.6%, respectively. With all the nine markers, the probability that any twin pair was MZ if all markers were concordant was 99.95%. **Conclusion** The technology of gene scan and genotyping provides a rapid and reliable approach to zygosity detection.

【Key words】 twin; genetics; zygosity diagnosis; microsatellite DNA

* Supported by "863" high-tech project (Proj No. 102-10-02-03) and (Z19-01-03-01A)

双生子法 (twin study) 是人类和医学遗传学研究

中的重要方法。在可靠的卵型鉴定基础上, 双生子间表型的异同比较可估计遗传与环境因素的相对作用, 因此成为研究遗传与环境关系的最好模型^[1]。

基金项目: "863" 高科技项目 (102-10-02-03) 和 (Z19-01-03-01A)

作者单位: 200025 上海第二医科大学附属瑞金医院, 上海市高血压研究所 (何鑫、朱鼎良、韩战营、王谷亮、初少莉、张伟忠、周怀发、茅守玉); 国家人类基因组南方研究中心 (刘晓明、庄启南、赵彦、黄薇); 复旦大学遗传学研究所, 群体与数量遗传学实验室 (刘晓明)

用双生子法进行研究的前提是准确地鉴别双生子的卵型。Becher 等^[2]提出, 用 5 个微卫星 DNA 多态性标记, 可以快速、简便地鉴别卵型。用此方法判断双生子为同卵双生 (monozygotic twins, MZ) 的准确性为

通信作者: 朱鼎良 (E-mail: f97075@guomai.sh.cn)

99%。微卫星 DNA, 也称短串联重复序列 (short tandem repeat, STR) 是广泛分布于基因组内的一类串联重复序列, 其核心序列一般只有 2~4 个核苷酸, 由于核心序列的拷贝数或核心序列的组成不同, 造成了每个位点的多态性。1996 年, Dib 等^[3] 公布了人类基因组中 5000 多个 STR 位点的遗传位置及其引物序列, 从而使得研究者可以从不同染色体的不同区域选择自己理想的 STR 位点。由于 STR 具有分布广、多态性高、易用 PCR 扩增等特点, 因此被认为是继限制性内切酶多态性 (RFLP) 之后的第 2 代多态性位点。我们选用了 9 个在中国人群中具有高度杂合度的 STR, 采用单盲设计, 进行双生子卵型鉴定的方法学研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象 均为长期居住在上海地区的汉族居民, 由上海市高血压研究所 DNA 库提供标本。包括双生子 75 对, 其中异性别双生子 6 对, 同性别双生子 69 对。另选择 17 对普通同胞对, 共 184 名。对所有双生子的父母询问出生时胎盘情况。常规酚/氯仿法抽提外周白细胞基因组 DNA。所有 DNA 样本经随机数字表进行随机编号, 实验操作者不知道每个编号所代表的实验对象。所有双生子在抽取 DNA 时, 均签署了知情同意书。

1.2 STR 的选择 参考本研究以前的研究成果, 在 9 个不同的染色体上各选取一个在中国人群中具有高度杂合度的 STR, 合成引物并标记荧光染料。所选用的 9 个 STR 位点及其等位基因频率见表 1。

1.3 PCR 反应与基因型分析

1.3.1 荧光标记 PCR 技术扩增各 STR 位点 PCR 反应在 PE-9700 扩增仪上进行, 反应体系 5 μl, 含基因组 DNA 20 ng, MgCl₂ 3.0 mmol/L, dNTP 各 200 mmol/L, 引物各 0.2 pmol/L, 10 × 缓冲液 0.5 μl, hotstart Taq 酶 0.2 U。95 °C 初变性 15 min 后, 进行以下 15 个循环: 94 °C 变性 30 s, 63 °C 复性 1 min (以后每个循环降低 0.5 °C), 72 °C 延伸 90 s。然后再做以下 23 个循环: 94 °C 变性 30 s, 63 °C 复性 1 min, 72 °C 延伸 90 s。

1.3.2 应用 GeneScan 和 Genotyper 软件进行基因型分析 取 0.5 μl PCR 产物, 0.15 μl 内标 GeneScan-350 及 0.7 μl 甲酰胺混匀, 94 °C 变性 3 min 后迅速置冰上, 在 ABI377 测序仪上进行电泳。所用凝胶为 5% 变性聚丙烯酰胺凝胶。最后用 GeneScan 和 Genotyper 软件, 对电泳产物进行基因型分析。

1.4 筛选基因型完全一致的样本 将所得基因型结果输入 EXCEL 表格, 用排序的方法筛选基因型完全一致的样本。

表 1 用于卵型鉴定的 STR

Table 1 STRs used in zygosity diagnosis

STR	A	AF	STR	A	AF	STR	A	AF			
D13S800	1	0.029	D3S1744	4	0.027	D6S1009	1	0.082			
	3	0.014		5	0.082		4	0.021			
	4	0.156		6	0.077		5	0.402			
	5	0.262		7	0.112		6	0.126			
	6	0.205		8	0.287		7	0.045			
	7	0.213		9	0.195		8	0.022			
	8	0.098		10	0.137		9	0.068			
	9	0.016		11	0.052		10	0.138			
	10	0.004		12	0.022		11	0.060			
	11	0.004		13	0.007		12	0.035			
	D8S264	4		0.064	D9S288		2	0.019	D2S156	5	0.253
		5		0.179			3	0.037		6	0.004
		6		0.042			4	0.120		8	0.113
		7		0.029			5	0.025		11	0.023
		8		0.167			6	0.264		12	0.009
9		0.076	7	0.074		13	0.200				
10		0.203	8	0.185		14	0.034				
11		0.074	9	0.111		15	0.179				
12	0.056	10	0.074	16	0.038						
13	0.076	11	0.049	17	0.085						
14	0.010	12	0.025	18	0.026						
15	0.025	13	0.009	19	0.019						
		14	0.007	20	0.017						
D16S503	2	0.024	D17S933	3	0.267	D19S420	4	0.004			
	3	0.564		4	0.019		5	0.101			
	4	0.031		5	0.100		6	0.010			
	5	0.009		6	0.031		7	0.144			
	6	0.040		7	0.108		8	0.144			
	7	0.216		8	0.058		9	0.362			
	8	0.066		9	0.133		10	0.191			
	9	0.046		10	0.192		11	0.029			
	12	0.004		11	0.092		12	0.006			
							13	0.008			

A: allele (等位基因); AF: allelic frequency (等位基因频率)。The above data were from the Han population of Shanghai, Chin, and all of the STRs agreed with the Hardy-Weinberg equilibrium (以上数据均为中国上海汉族人群资料, 各 STR 位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡)

1.5 统计推断

1.5.1 用等位基因频率推算异卵双生 (dizygotic twins, DZ) 在位点 i 基因型一致的概率 P_i (concordance | DZ)

$$P_i(\text{concordance} | \text{DZ}) = \begin{cases} P_i(G_2 = AA | G_1 = AA) \\ P_i(G_2 = AB | G_1 = AB) \end{cases}$$

若两个 DZ 基因型均为纯合子 AA
若两个 DZ 基因型均为杂合子 AB

其中 G₁, G₂ 分别为两 DZ 的基因型。

1.5.1.1 计算两个 DZ 均为纯合子 AA 的概率 P_i(G₂ = AA | G₁ = AA): 列出该群体中所有能产生 AA 基因型子女的父母基因型 (G_p), (也就是能产生 AA 基因型子女的不同婚配方式的组合), 求得在 G₁ = AA 条件下父母基因型的条件概率以及该基因型组合产生



$G_2=AA$ 的概率, 将两者相乘并将所有组合结果求和, 就可以算出 $P_i(G_2=AA | G_1=AA)$:

$$P_i(G_2=AA | G_1=AA) = \sum_{G_p} P(G_2=AA | G_p) P(G_p | G_1=AA) \quad (1)$$

其中 $P(G_p | G_1=AA)$ 和 $P(G_2=AA | G_p)$ 分别代表在 $G_1=AA$ 条件下的父母基因型条件概率, 以及在该组合产生 $G_2=AA$ 子女的概率。 $P_i(A)$ 代表该群体中 A 等位基因频率。 在符合 Hardy-Weinberg 平衡条件下, 所有能产生 AA 基因型子女的父母基因型 (G_p) 以及对应的 $P(G_2=AA | G_p)$ 和 $P(G_p | G_1=AA)$ 列于表 2。

表 2 在符合 Hardy-Weinberg 平衡条件下, 所有能产生 AA 基因型子女的父母基因型 (G_p) 以及对应的 $P(G_2=AA | G_p)$ 和 $P(G_p | G_1=AA)$

Table 2 Probability of parents' genotypes given the condition that one individual of a DZ twin is a homozygote AA at locus i [$P(G_p | G_1=AA)$], and the probability that the other individual of the DZ twin has a genotype AA given specific parents' genotypes [$P(G_2=AA | G_p)$], in a Hardy-Weinberg equilibrium population

G_p	$P(G_p G_1=AA)$	$P(G_2=AA G_p)$	Total(合计)
AA/AA	$P_i^2(A)$	1	$P_i^2(A)$
AA/AC	$2P_i(A) [1 - P_i(A)]$	1/2	$P_i(A) [1 - P_i(A)]$
AC/AC	$[1 - P_i(A)]^2$	1/4	$[1 - P_i(A)]^2/4$
Total(总计)	1	-	$[1 + P_i(A)]^2/4$

在有一个 AA 基因型子女的条件下, 其父母就必须各有一条带 A 基因的染色体。 以 $G_p=AA/AC$ 为例, AA/AC 必须各提供一个 A 等位基因以满足条件 $G_1=AA$ 。 这可以分成两种情况: (1) 父亲 AA, 母亲 AC。 这种条件下父亲另一条染色体上为 A, 概率为 $P_i(A)$, 母亲另一条染色体为 C, 概率为 $P_i(C)$, 联合概率

表 3 在符合 Hardy-Weinberg 平衡条件下, 所有能产生 AB 基因型子女的父母基因型 (G_p) 以及对应的 $P(G_2=AB | G_p)$ 和 $P(G_p | G_1=AB)$

Table 3 Probability of parents' genotypes given the condition that one individual of a DZ twin is a heterozygote AB at locus i [$P(G_p | G_1=AB)$], and the probability that the other individual of the DZ twin has a genotype AB given specific parents' genotypes [$P(G_2=AB | G_p)$], in a Hardy-Weinberg equilibrium population

G_p	$P(G_p G_1=AB)$	$P(G_2=AB G_p)$	Total(合计)
AA/AB	$P_i(A)P_i(B)$	1	$P_i(A)P_i(B)$
AB/AB	$P_i(A)P_i(B)$	1/2	$P_i(A)P_i(B)/2$
AA/BB	$P_i^2(A)$	1/2	$P_i^2(A)/2$
AB/BB	$P_i^2(B)$	1/2	$P_i^2(B)/2$
AA/BC	$P_i(A) [1 - P_i(A) - P_i(B)]$	1/2	$P_i(A) [1 - P_i(A) - P_i(B)]/2$
AC/BB	$P_i(B) [1 - P_i(A) - P_i(B)]$	1/2	$P_i(B) [1 - P_i(A) - P_i(B)]/2$
AC/AB	$P_i(A) [1 - P_i(A) - P_i(B)]$	1/4	$P_i(A) [1 - P_i(A) - P_i(B)]/4$
AB/BC	$P_i(B) [1 - P_i(A) - P_i(B)]$	1/4	$P_i(B) [1 - P_i(A) - P_i(B)]/4$
AC/BC	$[1 - P_i(A) - P_i(B)]^2$	1/4	$[1 - P_i(A) - P_i(B)]^2/4$
Total(总计)	1	-	$[1 + P_i(A) + P_i(B) + 2P_i(A)P_i(B)]/4$

为 $P_i(A) * P_i(C)$; (2) 父亲 AC, 母亲 AA。 概率也为 $P_i(A) * P_i(C)$, 所以加起来 $P(G_p=AA/AC | G_1=AA) = 2P_i(A)P_i(C) = 2P_i(A) [1 - P_i(A)]$ 而 AA/AC 这种组合产生 AA 型子女的概率 $P(G_2=AA | G_p)$ 为 1/2。

1.5.1.2 计算 $P_i(G_2=AB | G_1=AB)$, 同理, $P_i(G_2=AB | G_1=AB)$ 为:

$$P_i(G_2=AB | G_1=AB) = \sum_{G_p} P(G_2=AB | G_p) P(G_p | G_1=AB) = \frac{1}{4} [1 + P_i(A) + P_i(B) + 2P_i(A)P_i(B)] \quad (2)$$

其中 $P_i(A)$ 、 $P_i(B)$ 代表该群体中 A、B 等位基因频率。 在符合 Hardy-Weinberg 平衡条件下, 所有能产生 AB 基因型子女的父母基因型 (G_p) 以及对应的 $P(G_2=AB | G_p)$ 和 $P(G_p | G_1=AB)$ 列于表 3。

1.5.2 若同时采用 m 个位点来做卵型鉴定, 且这 m 个位点彼此无关, 那么, 在 m 个位点上异卵双生子基因型皆相同的条件概率为:

$$P(\text{concordance} | DZ) = \prod_{i=1}^m P_i(\text{concordance} | DZ) \quad (3)$$

其中 P_i 根据在 i 位点同为杂合子还是纯合子分别以 (1) 式或 (2) 式计算。

由于性别也是一个重要的标志, 性别不同的双生子肯定是 DZ, 因此, 在 m 个位点上同性别异卵双生子基因型皆相同的联合概率为:

$$P(\text{concordance} | DZ) = 0.5 \prod_{i=1}^m P_i(\text{concordance} | DZ) \quad (4)$$

又, 根据 Bayes Theorem,

$$P(MZ | \text{concordance}) = \frac{1}{1 + \lambda P(\text{concordance} | DZ)} \quad (5)$$

其中 $P(MZ | \text{concordance})$ 代表双生子是 MZ 的条件概率。 λ 即卵性比率, 代表在该群体中, 异卵与同卵双生子发生率之比。 λ 值随人群而异, 在欧洲人群 λ 大约为 2,

在亚洲人群大约为 0.5^[4]。而在上海人群中所做调查为 1.3674^[6]。为避免作出轻率的 MZ 双生子的判断,我们取 λ=2。因此,由(4),(5)式可知,若观察到双生子在 m 个位点基因型皆相同,则此双生子为同卵双生子的概率为:

$$P(MZ | \text{concordance}) = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^m P_i(\text{concordance} | DZ)} \quad (6)$$

2 结果

我们采用 9 个 STR 位点,每个位点分别有 9~13 个等位基因,根据 9 个 STR 位点的基因型分析结果(图 1)判定同卵双生或异卵双生。结果有 63 对样本 9 个 STR 基因型完全一致,经核实全部为同性别双生子,不含普通同胞对,这 63 对双生子鉴定为同卵双生子;而 6 对异性别双生子和其余 6 对双生子的 STR 基因型均不完全一致,这 12 对双生子鉴定为异卵双生子;17 对普通同胞对的 STR 基因型均不完全一致。

由公式(6),结合我们的实验数据(等位基因频率)推断:选择以下 5 个位点(D9S288,D2S156,D8S264,D13S800,D3S1744)进行双生子卵型鉴定时,若两同性别双生子在这 5 个 STR 位点基因型完全一致,作出 MZ 判断的可信度 > 99%;若在 6 个 STR 位点基因型完全一致(上述 5 个位点加上 D19S420),则作出 MZ 判断的可信度 > 99.6%;若选择全部 9 个位点,则可靠性大于 99.95%。因此,我们建议采用至少 5 个具有高度多态性的 STR 位点进行双生子卵型鉴定。

3 讨论

双生子分为同卵双生子(MZ)和异卵双生子

(DZ)。前者遗传物质基本相同,表型特征也极其相似,可用于研究不同环境因素对表现型的影响;后者由两个受精卵同时发育而来,但生长环境基本相似,可用于研究不同基因型的表现型效应^[5]。

用双生子法进行研究的前提是准确地鉴别双生子卵型。一对性别不同的双生子肯定是 DZ,但一对性别相同的双生子则可能是 DZ 或 MZ。判断某一对性别相同的双生子为 MZ 或 DZ 不能根据绒毛膜数来判断,单个绒毛膜往往为 MZ,但两个绒毛膜不一定是 DZ,其中约 10%~24% 是单卵。根据胎盘来判断同样不可靠,因为 DZ 中大约 44% 也仅有一个胎盘(两个胎盘和绒毛膜发生继发性融合)^[11]。

以前曾经使用过的卵型鉴定的方法有:(1)相似性法:采用一些高度杂合的具有完全外显和同等表现度的位点的表现型特征,如性别、血型(ABO, RH)等加以综合判断。有人计算 4 种血型,加上性别和唾液分泌型,用此方法判断双生子为 MZ 的准确性约为 97%^[6]。(2)最近有人用限制性内切酶多态性(RFLP)以及组织相容性抗原(HLA)来区分双生子,但仍然存在检测效率低、方法复杂、准确性差等缺陷。国外从 1993 年开始尝试用微卫星 DNA 基因分型技术作双生子卵型鉴定^[7],目前已经作为一种常用的鉴定方法被广泛采用。我们的研究采用单盲设计,样本随机编号,尽可能地排除了人为因素的干扰。在 STR 的选择上,我们没有采用 Berker 等实验所用的 5 个 STR 位点,而是在我们以前全基因组扫描工作的基础上,根据中国人的特点,在不同染色体上选择了 9 个杂合度极高的多态性位点,因此更适合中国人群。另外,我们采用

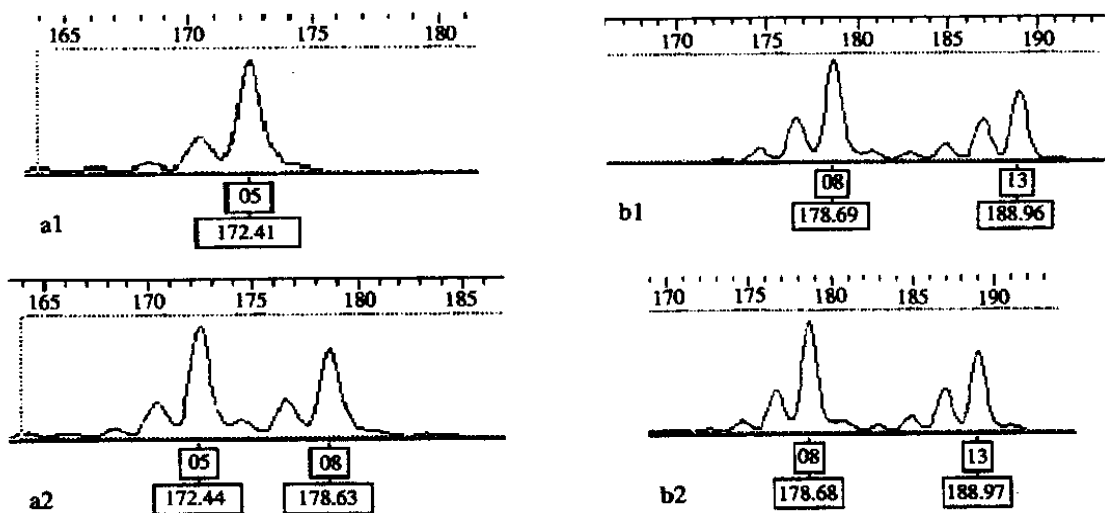


图 1 微卫星 DNA 基因型 这是 1 对 DZ(a1 和 a2)和 1 对 MZ(b1 和 b2)在同一个位点——D2S156 的基因型; a1: 05, 05 纯合子; a2: 05, 08 杂合子; b1, b2: 08, 13 杂合子

Fig 1 Genotypes of the microsatellite DNA a1, a2 indicate a pair of DZ, whereas b1 and b2 are a pair of MZ. In the same locus——D2S156, b1 and b2 have the same genotypes (08, 13), whereas a1 and a2 have different genotypes (05, 05) for a1 and (05, 08) for a2, respectively

了 3 对四核苷酸多态性位点 (D3S1744, D6S1009, D13S800), 发现电泳时由于相邻等位基因距离比二核苷酸多态性大, 因此不易产生等位基因的重叠, 基因型的判断也就更为准确。分析我们的结果, 可以发现: (1) 所有鉴定出来的 MZ 均为同一性别; (2) 所有异性双生子均鉴定为 DZ; (3) 所有普通同胞对均被排除在 MZ 组之外。说明用 STR 做双生子卵型鉴定, 是一种快速、简便、直观而又准确的方法。由于它具有自动化的优点, 因此更适用于大规模的检测。

参 考 文 献

- 1 Du CS. Twin study. In: Du CS, Liu ZD. eds Medical Genetics 1st ed Beijing: People Health Publication, 1983 1203-1205. [杜传书 双生子研究 见: 杜传书, 刘祖洞主编 医学遗传学 第 1 版 北京: 人民卫生出版社, 1983 1203-1205]
- 2 Becher A, Busjahn A, Faulhaber HD, et al Automated zygosity determination with microsatellites J Repro Med, 1997, 42 260-266

- 3 Dib C, Faure S, Fizames C, et al A comprehensive genetic map of the human genome based on 5264 microsatellites Nature, 1996, 380 152-154
- 4 Lange K. Mathematical and statistical methods for genetic analysis (Statistics for biology and health). In: Pak S. ed Statistics in human genetics 1st ed London: Oxford University Press, 1997. 1-72
- 5 Cummings MR. Twin study. In: Cummings MR. ed Human heredity: principles and issues 2nd ed Minnesota: West Publishing Company, 1991. 351-354
- 6 Jiang SD. Twin study. In: Jiang SD, Lu BZ eds Mathematical statistic methods for medical genetics 1st ed Beijing: Science Publication, 1998 159-178 [江三多 双生子法 见: 江三多, 吕宝忠主编 医学遗传数理统计方法 第 1 版 北京: 科学出版社, 1998 159-178]
- 7 Erdmann J, Nothen MM, Startmann M, et al The use of microsatellites in zygosity diagnosis of twins Acta Genet Med Genellol, 1993, 42 45-51

(收稿日期: 2000-12-20)

(本文编辑 张丽玲)

· 临床细胞遗传学 ·

嵌合型 22 三体一例

董燕湘 张秀丽 何小诗 陆雪芬

先证者 男, 10 岁, 足月顺产, 第 1 胎, 无窒息史, 体格及智力发育差。两岁多会行走, 行走困难呈鸭步。3 岁前被叫名字时有反应, 并能随母亲叫其父亲名字。其后, 对外界无反应, 不理解问话, 平时好动, 喜躺坐地上。好咬牙, 咬鞋。查体: 注意力不集中, 目光涣散。情感反应差, 被脱裤有害羞感, 查体极不配合。身高 116 cm, 体重 18.5 kg, 头围 51 cm。眼间距正常, 鼻梁扁平, 上唇高尖, 完全性耳聋, 能发音, 不会讲话。心肺听诊未见异常。外生殖器未见畸形。脊柱前凸, 走路摇摆呈鸭步, 肌力及肌张力差, Gower 征阳性。腱反射未获, 未发现病理反射。皮纹学检查: 双手无通贯掌纹, atd 角 41°。染色体检查 (G 带, C 带) 核型为 46, XY/47, XY, + 22(81/2)。实验室检查: 头颅 CT 未见异常。BAEP 查不合作。EEG 正常。肌酸磷酸激酶 (CPK): 5830 U/m1 (正常值: 35~195 U/m1)。否认家族性遗传病史, 父母非近亲婚配, 其母亲怀孕时曾一度先兆子痫。有 1 妹妹和 1 弟弟, 体格及智力发育均未见异常。父、母、弟、妹染色体检查均未发

现异常。

讨论 目前可以确定 22 号染色体长臂 1 区 2 带 2 亚带至 1 区 3 带 3 亚带有耳聋基因, Lakwani 报道了一个 5 代有耳蜗退行性改变导致遗传性听力损害的家系, 22 个成员中 6 个男性和 2 个女性有听力损害。先是有儿童期和青年期的双侧轻度高频听力丧失, 然后在 20~30 年内发展到中、深度耳聋, 基因定位于 22 号染色体, 其遗传方式为常染色体显性遗传。

本例患者有嵌合型 22 三体的大部分临床症状。如 3 岁前可听见, 而后听力丧失, 符合 Lakwani 报道的 22 号染色体耳聋基因受累的症状描述。嵌合型 22 三体的典型症状有肌肉发育不良和肌张力差, 此症状没有性别差异。本例患者也有此特征。我们还同时检出患者的 Gower 征阳性, 血肌酸磷酸激酶明显增高, 为正常值的 40 倍以上, 这是以往的国内外文献所未报道过的。X 连锁肌营养不良重型 (DMD) 和轻型 (BMD) 虽常有 CPK 值升高, 但 CPK 基因定位至今仍不清楚, 可能与 22 号染色体有关。因此, 建议 22 三体患者应检查 CPK, 以了解 22 三体与 CPK 的关系。

作者单位: 510182 广州, 广州医学院神经科学研究所 (董燕湘现在病理生理学教研室)

(收稿日期: 2000-12-14)

(本文编辑 张丽玲)

通信作者: 董燕湘 (E-mail: yxdong@public.guangzhou.gd.cn)