

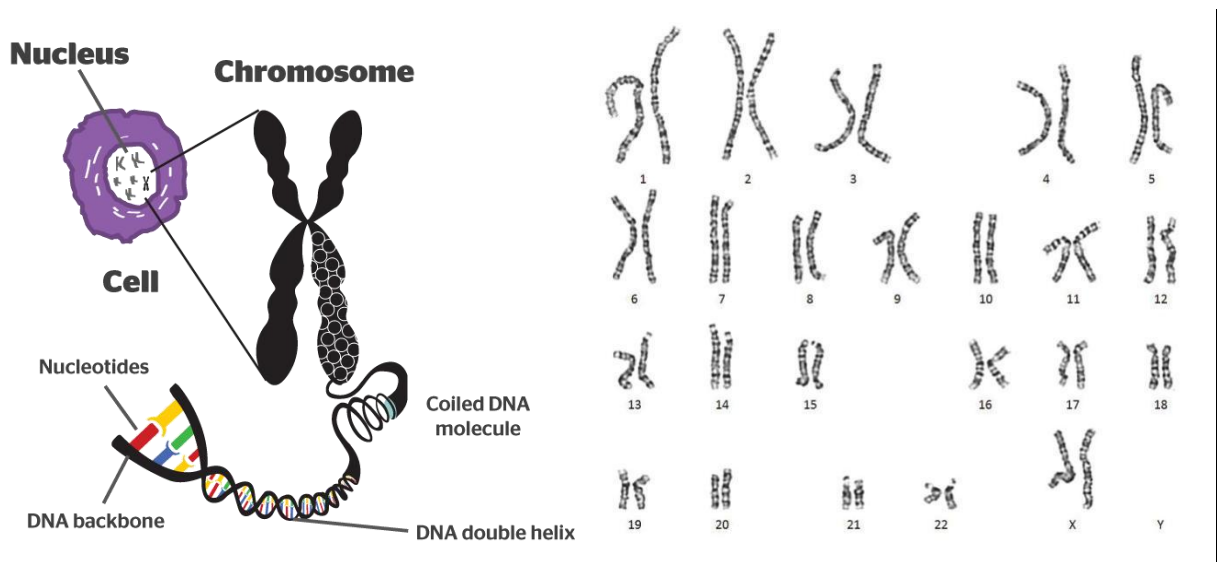
## 更高，更准，更美——550 条带染色体核型分析

刘山泉，罗敏，赖怡

四川大学华西第二医院 医学遗传科

1956 年，美籍华人蒋有兴和 Levan 在一篇文章中报道了人类染色体为 46 条。1960 年在美国丹佛市召开了一个小型学术会议，会议提交了“人类有丝分裂染色体命名标准体系”的报告，也就是后来的人类细胞基因组学国际命名体系（International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN）的前身。1970 年，瑞典科学家 Torbjörn Caspersson 及其同事发表了第一张人类染色体显带核型照片。目前已发现的人类染色体数目异常和结构异常共 3000 余种，已确认的染色体病综合征有 100 余种。

染色体作为人类遗传物质的载体，也是细胞遗传学的主要研究对象。



\*左图源自网络;右图为我中心 550 条带染色体核型图。

染色体作为遗传物质的宏观存在形式，能够让人们更加直观的了解遗传物质的特征。

**问：什么是染色体？**

**答：**染色体是人体具有连续分裂能力的细胞处于有丝分裂中期时，遗传物质的特有存在形式，主要由 DNA 和蛋白质共同组成，因为容易被碱性染料着色，因此而得名。

**问：什么是染色体显带技术？**

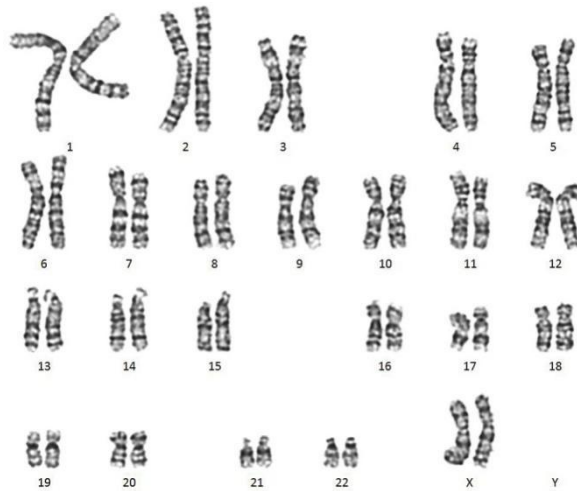
**答：**为了对染色体进行进一步的结构分析，需要将染色体经特定方法处理或特异染色，使染色体上呈现出明暗交替或着色深浅相间的条纹。这种实验方法即为染色体显带技术，我们临床工作中常用的显带技术是染色体 G 显带技术（如下图所示）。



\*我中心染色体 G 显带图

### 问：什么是染色体核型分析？

答：是以分裂中期染色体为研究对象，根据染色体的长度、着丝粒的位置、长短臂的比例以及随体的有无等特征，对染色体进行分析、比较、排列的过程。我们按照染色体的大小和形态结构特征将形态相同的染色体配对排列后得到图像就是核型图（如下图所示）。



\*我中心染色体核型图

染色体作为遗传物质的载体，它承载的遗传信息调控着我们的生长发育和生老病死。如果把一条染色体比作一列火车，那么一节车厢好比染色体的一条区带，每一节车厢里的座位代表了不同的基因。染色体核型分析是从宏观角度对遗传物质进行分析:染色体的数量(火车的数量)和结构(火车车厢的数量和构成)。



\*左图源自网络;右图为我中心染色体核型图

**问：哪些情况需要选择染色体 G 显带核型分析呢？**

答：染色体病是指由染色体异常引起的疾病，包括数目异常和结构异常。染色体数目异常包括整倍体改变即成倍的增加或减少，以及非整倍体改变即某一条或某几条染色体的增加或减少；染色体结构异常包括易位、倒位、缺失、重复、插入等异常改变。染色体数目异常和结构异常与诸多临床疾病相关联，所以，有以下情况者建议行外周血染色体核型分析：

1. 生殖功能障碍者，原发性闭经女性和无精症男性。
2. 第二性征发育不良者，外生殖器两性畸形者。
3. 先天性多发性畸形和智力低下的患儿及其父母。
4. 习惯性流产夫妇或有染色体异常患儿孕产史的夫妇。
5. 接触过辐射，化学药物，病毒等可引起染色体异常的有害物质者。
6. 白血病及其他肿瘤患者。

**问：什么是 550 条带染色体核型分析？**

答：正如前面所说，染色体就如同一列列火车，承载着我们的遗传信息。

常规的染色体核型分析的分辨率为 300-400 条带水平，常规染色体核型分析如同是从远处看这列火车，我们只能看清这节火车有多少节，但是车厢有多少窗户，车厢内有多少个座位我们很难或者不能分辨，在此显带水平下因分辨率的限制，一些相对较小的缺失、倒位、易位、重复、插入等染色体结构异常很难分辨，从而容易导致误诊或是漏诊的情况发生；现在我们依

靠细胞同步化方法可得到长度更长、显出条带更多的染色体，可使染色体显出条带达到 550



\*我中心 320 条带及 550 条带染色体核型分析报告图

条带水平或者更高条带水平。550 条带染色体核型分析像是从更近的地方观察火车，当距离越近，我们将不仅可以看清火车的节数，每一节车厢更细小的特征也呈现在了我们眼前。该技术大大提高了染色体分辨率，为临床工作提供了更多的染色体结构信息，可帮助临床工作者对常规染色体 G 显带技术不易发现的较小的染色体结构异常（如缺失、倒位、易位和重复等）进行诊断，进而提高对染色体更细小结构异常的检出能力。

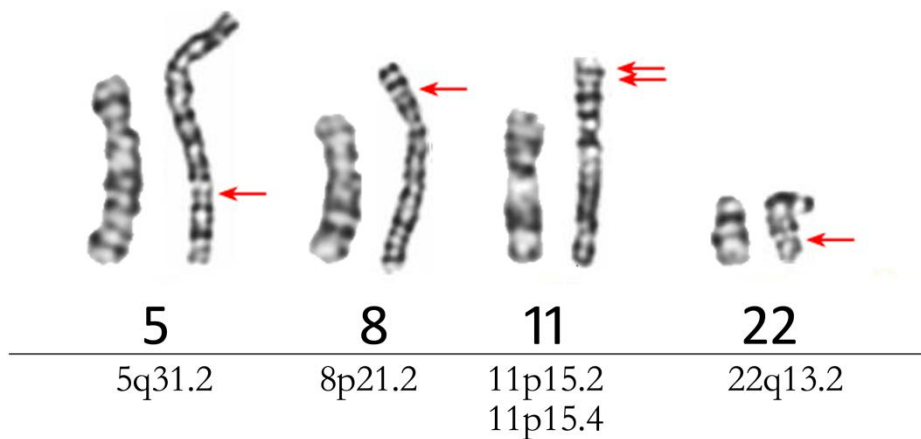


\*图片源自网络

**问：如何实现 550 条带染色体核型分析？**

答：细胞同步化培养技术始于上个世纪七十年代，是利用药物可逆的抑制 DNA 合成，使细胞周期停止在有丝分裂间期的 S 期，在 17-18 小时后利用药物解除抑制作用，5 小时后，使大量细胞同步处于有丝分裂中期，此时加入秋水仙碱（或其衍生物）作用较短时间即可获取 550 条带及以上的中期分裂相。相对于常规染色体核型分析的分辨率，550 条带染色体核型分析技术对染色体结构异常的定位更加精确，可发现相对更细微的染色体易位、倒位、缺失、重复等结构异常。如下图，以几条染色体在 320 条带水平与 550 条带水平为例，明显可以看出，550 条带显带水平带型信息明显增多，显出更多细微条带，对于染色体结构异常诊断具有重要意义。

### 320条带 & 550条带

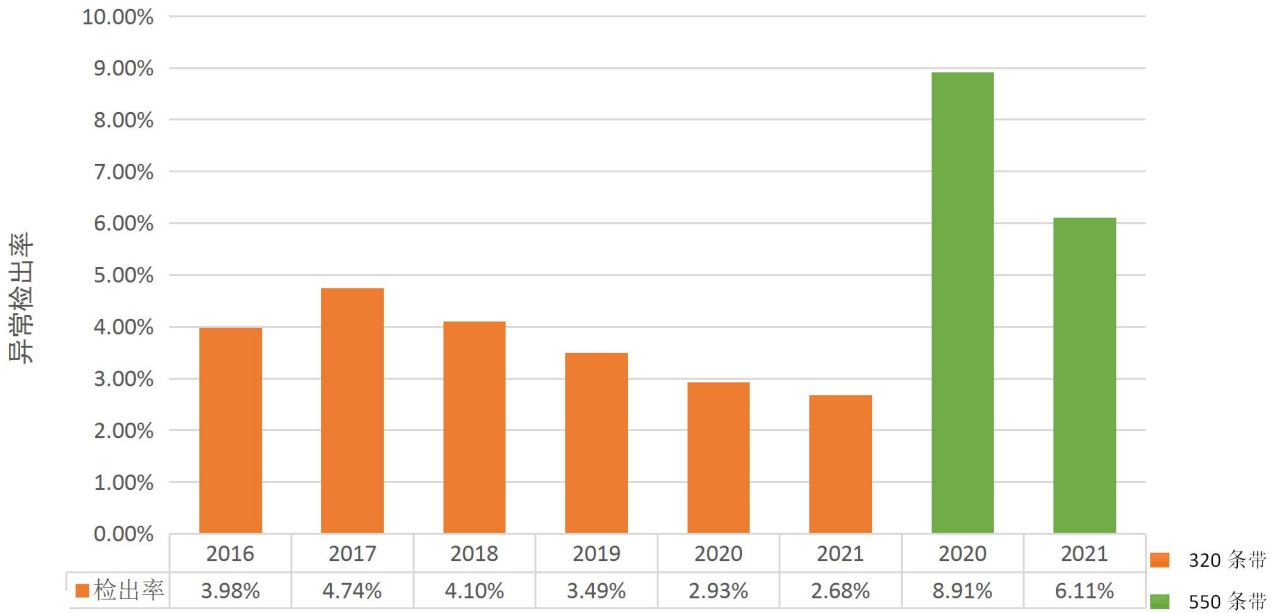


\*我中心 320 条带及 550 条带染色体 G 显带图

我中心从 2019 年 10 月正式开展外周血淋巴细胞 550 条带染色体核型分析项目。经过两年多的临床应用，550 条带外周血淋巴细胞染色体核型分析异常检出率为约 6.11–8.91%。2016 年至 2021 年常规 320 条带外周血淋巴细胞染色体核型分析异常检出率为 2.68%–4.74%。

·我中心外周血淋巴细胞 320 条带(2016–2021 年)与 550 条带(2020–2021 年)染色体核型分析异常检出率

可见，550 条带染色体核型分析相较于常规染色体异常检出率明显上升。分析 2020–2021 年于我中心外周血淋巴细胞核型分析患者检查指征分布情况，550 条带核型分析患者大多有不



良妊娠与不孕不育相关病史。这也进一步说明有不良妊娠相关病史以及不孕不育患者在孕前行 550 条带染色体核型分析的重要性。

550 条带及以上水平的染色体核型分析也对相关技术人员提出了更高的要求，首先需要专业的实验技术技能，以稳定的获取显带更多的中期染色体；再者，必须具有甄别异常的“火眼金睛”和结合临床病史的循证医学诊断思维，才能出具更加准确的染色体核型分析报告。在临床工作中，在常规染色体核型分析基础上，550 条带及以上水平的核型分析作为补充检查，结合特殊显带方法（C 带、N 带等），分子遗传学方法（FISH、芯片、二代测序、QF-PCR 等）以及以三代测序为代表的一些新技术等，在研究染色体异常的发生中提供更加精准的遗传信息资料，为临床探明病因提供诊断依据。

本世纪初，随着人类基因组计划的完成，分子遗传学检测水平飞速发展，是不是我们细胞遗传学核型分析检测即将退出历史舞台了呢？答案是否定的。常规分子检测技术仍然不能诊断染色体平衡性的结构异常，虽然三代测序技术等技术可以检测出此类异常，但目前成本高昂且均无法对全染色体进行标记。染色体核型分析仍然是唯一能对全染色体进行标记的一种方法，是诊断染色体病的“金标准”。所以，将染色体核型分析项目开展好，做到显带更高，诊断更准，更好满足孕龄人群孕育健康孩子的美好愿望，仍然任重而道远。

参考书籍：

The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, 4th Edition.

ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020).