

全国产前诊断羊水染色体技术学习班

专题讲座 (8)

江苏省医学情报研究所

1980年5月

性染色质及其临床意义

上海静安区中心医院泌尿科 孟荟 张仁国

细胞室 秦龙

一、引言

什么叫性染色质？顾名思义，性染色质就是和性染色体有关的染色质，一般指在间期细胞核中可用各种染色方法使之显出的小体，这种小体认为是在间期细胞核中一个性染色体（X或Y）的全部或部分的标志。首先发现的是X染色质。1949年 Barr 和 Bertram 在雌猫的神经细胞的间期核中发现有一个染色深的小体，而雄猫的神经细胞核中没有这种小体。1955年 Moore 和 Barr 采用口腔粘膜刮片的方法，发现在女性口腔上皮细胞有同样的小体紧贴在核膜上；而男性却没有。由于认为这一小体起源于X染色体，因此称性染色质或 Barr 氏小体，这种小体可在大部分雌性哺乳动物细胞上出现。在人类，除生殖细胞外，也可在任何组织中出现。但是在血液系统却以另一种形式，即在分核白细胞上以“鼓槌”样形式表现出来。上面所说的都是X染色体的标志。1970年 Pearson 氏等用荧光染色法在男性的间期细胞核中发现荧光的小体，被认为是Y染色体的标志，因此称为Y小体，这种Y小体和 Barr 氏体不同，只出现于人类和大猩猩。1971年巴黎会议正式分别称之为X染色质和Y染色质。

二、性染色质在间期细胞核中的表现

1. X染色质：在间期细胞中X染色质以染色深的小体形式出现，目前应用较广的是口腔粘膜刮片，此法简便、没有痛苦，所用染料为硫堇、甲醛固紫 Feulgen、醋酸地依红、猩红等。一般都应选择核膜完整、细胞不重叠，无核固缩的细胞，数100个，观察X染色质出现频率。X染色质在间期细胞内为一约 1μ 直径的小体，呈球形或三角形或四方形。在计数时必须观察附着在核膜上的小体，这并不是说没有附着在核膜上的就不是X染色质，根据空间位置，X染色质也可看上去没有附着在核膜上，如果把核内之小体计算在内，可以把正常存在于间期细胞内的染色中心也当作X染色质，其结果就不准确。我们的资料是：正常女性的范围为13~39%，平均百分率为25%±14，男性为1%或0。

性染色质的百分率以所用方法及所取材料不同，一般讲，皮肤活组织切片苏木伊红染色者，其出现频率比脱落细胞高；而生长快的组织细胞如胚胎组织，其性染色质比

裂相少的细胞少，新生儿的口腔粘膜上皮的X染色质的百分率比成年人少，我们对15个生下五天内的女婴作X染色质测定，结果为 $16 \pm 10\%$ 。在羊水细胞，其频率更低，我们对30个中期妊娠妇女的羊水细胞作X染色质试验，女胎的最高频率为17%，一般都在10%以下。就X染色质的大小而言也有区别，阴道细胞的X染色质比口腔细胞大，羊水细胞的性染色质也比较大，而用Papanicolou氏染色或苏木伊红染色的X染色质比硫酸、醋酸地依红等为小。

2. 鼓槌：X染色质可见于除生殖细胞外的任何其他组织，但在血液系统却以另一种形式表现出来。1954年Davidson和Smith指出在女性多核白细胞中有一约 1.5μ ，大小形如鼓槌的小体由一根细丝和白细胞核相连，认为是X染色体在血液系统的表现。“鼓槌”的频率远比其他组织细胞的X染色质为低，在女性为2%，在男性为0，一般以中性分核白细胞500个基数。

3. Y染色质：1970年Pearson描述在男性口腔粘膜细胞、淋巴细胞、纤维母细胞以及精子内，如果用双盐酸阿的平染色，在荧光显微镜下可出现一种荧光小体。一般呈点状或逗点状，约 0.25μ 直径，它的位置大都在核仁旁。在男性体细胞Y小体出现频率为30~80%。1971年Robinson对新生儿的口腔粘膜细胞观察Y染色质，女性的出现频率平均为5.4%，而男性为67.4%。在羊水细胞内Y染色质在男性占20~30%；在女性不易见到，即使有也在10%以下（Ferguson-Smith）Mukherjee等指出羊水细胞经短期培养则Y染色质易出现。在女性细胞有时出现的荧光点大小及亮度并不一致，而且出现这种荧光点的细胞也少，可能为某些常染色体中的荧光带。

三、性染色质的来源——Lyon氏假设

（一）X染色质：除精子及卵子外，人类染色体为46个，其中两个为性染色体，男人以XY命名；女人为XX，染色体可用各种硷性染料染色，一般着色程度是均匀一致的，然而通过仔细观察可发现总是有一些地方着色不一致，有的部分着色比一般着色深，有的比一般着色淡，着色程度均匀一致的染色物质称为常染色质、比较深或比较淡的染色物质称为异染色质。这种情况在细胞分裂的早期尤为显著。我们把染色比较深或淡的部位称为异染色质部位。异染色质是由常染色质衍化的，是由于染色物质比较致密或比较不致密所致，常染色质变为异染色质这一过程称之为异染色化。如女性胚胎在受精后16天开始，每一个细胞的两个X性染色体之一发生异染色化，其特征为：

1. 在细胞分裂的前期两个X染色体之一的大部分发生早期浓缩。

2. 在间期细胞核内出现X染色质，这一X染色质即是早期浓缩的一个或大部分X染色体。

3. 这一个X染色体的脱氧核糖核酸复制过程延迟。

4. 这一个X染色体中异染色部位的基因活性受抑制或发生变化，使核内信息核糖核酸（m-RNA）的形成受障碍，其结果是细胞浆内相应的蛋白质的合成受障碍。

异染色质分两大类：

1. 基本异染色质（Constitutive heterochromatin）这种异染色质在每一个染色体内都存在，虽然含量并不一致。

2. 兼性异染色质（Facultative heterochromatin）即女性细胞内一对X染色体中一

一个异染色化的X染色体中异染色部分。

为什么女性两个X染色体要发生异染色化？这里就需要解释剂量补偿（dosage compensation）这一概念。这一名词首先在1932年由Muller在果蝇的染色体研究中提出。普通果蝇的染色体有四对，其中一对是性染色体。雌果蝇的四对染色体中有两对呈棒状的是X染色体，而雄果蝇只有一根棒状的X染色体，另一个是J状的Y染色体，而不管雄果蝇（一个X染色体）还是雌果蝇（两个X染色体）都显示相等的X染色体上的基因性状，为什么两个X染色体和一个X染色体其基因性状相同呢？这认为是由于一种被称之为剂量补偿的机制起作用。随着各学者研究的结果Lyon提出她的理论假设，称之为Lyon假设，其主要内容为：

1. 在正常女性或雌的哺乳动物的细胞中X染色体之一在遗传学上是失活性的。
2. 这个失活性的X染色体在同一动物的各种细胞中可为父源性的也可是母源性的。
3. 这种失活性现象可在胚胎的早期出现，一旦发生，那末这一失活性的X染色体在这一细胞的繁殖过程中是固定不变的。X染色质的发现在细胞学上证明了Lyon氏的假设的可靠性。自从Barr等发现了X染色质后，他们对X染色质所作的解释是：两个X染色体中异染色质部分融合而成，但这种解释不能说明为什么男性（XY）细胞极少或不出现X染色质。如果它由两个X染色体的异染色部分组成，在男性细胞中也应出现，当然也要比女性小一些。在动物实验中ohno观察到雌家鼠肝细胞的两个X染色体中之一呈异固缩；以后，在人的胚胎肝细胞中也发现同样情况。同时Welshons等指出只有一个X的白鼠（39X）是正常的、有生育力的雌白鼠，这表示在白鼠只有一个X就可有正常的发育。在临床上也有很多证据证实之。X染色质数目和X染色体的数目之间有密切关系，其出现规律为X数-1，如47，XXX，48，XXXX这样一些病例的一部分细胞可分别有两个或三个X染色质，这表示除一个X染色体外，其他X染色体都是异染色质即遗传上无活性。透纳氏综合症（45，X）只有一个X染色体，X染色质不出现，而真性克氏综合症的患者却出现性染色质。

另外，通过标记胸腺嘧啶的自身照射摄影也指出中国仓鼠及人类两个X中的一个复制延迟的，并认为这一个复制延迟的X染色体即是失活的X染色体，在中期细胞形成X染色质。到目前为止，X染色质被认为是一个X染色体在间期核中以浓缩状态出现，而这种浓缩状态有赖于另一个X染色体的存在而且在延伸的状态下才发生。

至于Y染色体的来源，认为是Y染色体的远侧端。Y染色质和X染色质不一样，必须要用荧光染料在荧光显微镜下才能观察到。

四、性染色质的临床应用：

自从Barr发现X染色质后，临床上应用于核性别的确定。由于操作简便，随着细胞遗传学的发展，性染色质鉴定的用途也愈来愈多了，其主要应用有下列几个方面：

1. 对间性体的患者，即外阴部不男不女的患者，提供核性别线索，有时候可免除不必要的手术来检查性腺和生殖管。新生儿间性体中以先天性肾上腺皮质增生引起的性症异常症为最常见原因，如果诊断确定，可免去剖腹探查。虽然尿17酮类固醇或孕三醇的测定有助于诊断，但对新生儿来讲，收集尿液不易准确。如果作X染色质测定可提高诊断的可靠性。又如睾丸女性化症其外阴部完全为女性，但有两侧下降不全的睾丸，其

核型为46, XY。性染色质阴性, X染色质试验也可避免剖腹探查。

2. 有助于诊断某些性染色体畸变疾病。在泌尿科的不育病人中有一部分患两侧睾丸小, 两侧乳房大, 第二性征发育不良, 称为克氏综合症或原发性小睾丸症。克氏综合症分真性及假性两类, 真性克氏综合症其X染色质阳性; 假性者X染色质阴性, 真性患者的睾丸病变(精小管基膜玻璃样变, 间质细胞增多, 精子形成障碍)更为严重, 染色体分析大多数为47, XXXY, 但也有48, XXXXY, 49, XXXXXY变型, 后两型部分细胞的X染色质可分别为2个和3个, 符合X数-1的规律。

在妇产科有一部分不育妇女, 主诉为原发性闭经, 并伴有身体矮小, 卧颈、两乳头分开等症, 外阴部为女性, 第二性征发育差。其性腺由索条状纤维组织组成, 这些病人称之为透纳氏综合症, 其性染色质为阴性, 核型为45, X, 也有很多变型, 特别是性嵌合体较多见如45, X/46, XY, 45, X/46, XX等。

3. 可予测胎儿性别, 如前所述, 性染色质可确定核性别; 这样可取孕妇的羊水细胞作X染色质和Y染色质测定来予测胎儿的性别, 估计其准确率达91~98%, 我们对30个中期妊娠妇女的羊水细胞作X染色质试验予测胎儿的性别其准确率为93.3%。(如配合羊水细胞培养作染色体分析, 其准确性几可达100%)予测胎儿性别有两方面的意义: 其一是有助于计划生育, 可控制男女的出生率, 其二是予测胎儿是否患有某种目前还不能彻底治疗的伴性隐性遗传疾病如血友病, 肌营养不良等。伴性隐性遗传方式是: 父亲不会把突变的基因遗传给儿子; 而遗传给女儿, 但不表现突变基因的性状(携带者); 携带者将其突变基因遗传给他的儿子和女儿的一半, 这样一半儿子成为患者, 一半女儿成为携带者。如果外祖患有这种疾病, 其女儿都是携带者, 她们和正常男性结婚, 生下的儿子一半为患者, 生下女儿一半为携带者, 对这种病人如能在产前确定性别, 就能对将生下的孩子作一估计, 必要时可中断妊娠。如果用羊水细胞培养及染色体分析, 不但可准确断定性别而且可诊断染色体畸变疾病, 但此法操作复杂, 技术要求高, 难于推广。

4. 如有条件对新生儿常规作口腔粘膜性染色质鉴定可早期发掘性染色体畸变疾病如透纳氏综合症, 超雌女性(47, XXX)(发生率为0.08%)及克氏综合症(发生率为2.2%)。使患儿可定期随访, 在发育期前用激素治疗, 以改善第二性征的发育。

5. 性染色质试验有助于估计性染色体数。因为X染色体属于C组, 如果在C组内多了一条染色体在一般Giemsa染色很难确定是否为X染色体, 若性染色质阳性, 可应用X染色体数-1这一规律来判断属于C组内的染色体是否为X染色体, 另外, 如果细胞内Y染色质有两个, 也可为G组内多余的染色体是否是Y染色体提供线索。例如47, XYY患者可有一部分细胞出现两个Y染色质。

性染色质的大小对染色体分析也提供一定线索, 具有等臂X染色体的人, 其X染色质比正常大, 而X染色体部分丢失的患者, X染色质特别小。

五、总结:

性染色质是一简易可行的方法, 它有助于诊断某一些性染色体疾病及两性畸形, 它对染色体分析也有重要帮助, 还能预防某些伴性隐性遗传病患儿的出生, 并确定携带者。在计划生育方面由于本法简便, 即使在农村边疆地区, 条件较差, 以有可能用来控制男女的出生率。