

文章编号 1006-8147(2016)05-0417-04

论著

## NFAT2 在非小细胞肺癌中的表达及预后关联研究

李晶鑫<sup>1</sup>, 许芳秀<sup>1,2</sup>, 王 玉<sup>1</sup>, 郭 燕<sup>1,3</sup>, 钱碧云<sup>1,4</sup>

(1.天津医科大学肿瘤医院肿瘤流行病学与生物统计室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津 300060;2.解放军第 401 医院药剂科,青岛 266071;3.天津医科大学肿瘤医院病理科,天津 300060;4.上海交通大学公共卫生学院,上海 200025)

**摘要** 目的:研究 NFAT2 在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达情况及与患者生存预后的关系。方法:收集原发性 NSCLC 肿瘤组织 315 例及其配对的正常组织 164 例,免疫组织化学染色检测 NFAT2 蛋白表达情况,同时进行临床关联及预后分析。结果:NFAT2 在 NSCLC 中高表达( $P<0.001$ )。在女性及非吸烟早期 NSCLC 中,NFAT2 表达上调与生存期缩短相关,差异具有统计学意义( $P=0.003$ , $P=0.001$ )。结论:NFAT2 是 NSCLC 发生的危险因子,NFAT2 高表达可能预示着不良预后结局。

**关键词** NFAT2;非小细胞肺癌;免疫组织化学技术

中图分类号 R730.2

文献标志码 A

### Relationship between expression of NFAT2 and survival prognosis in non-small cell lung cancer

LI Jing-xin<sup>1</sup>, XU Fang-xiu<sup>1,2</sup>, WANG Yu<sup>1</sup>, GUO Yan<sup>1,3</sup>, QIAN Bi-yun<sup>1,4</sup>

(1.Department of Cancer Epidemiology and Biostatistics, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China;2.Department of Pharmacy, No. 401 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Qingdao 266071, China;3.Department of Pathology, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China;4. School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

**Abstract Objective:** To study the relationship between the NFAT2 expression and the survival prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** NFAT2 expression were detected by applying immunohistochemistry in 315 NSCLC cancer tissues and 164 adjacent normal tissues. Then, the relationship between NFAT2 expression and survival prognosis was studied in NSCLC. **Results:** NFAT2 increased in NSCLC tumor tissues ( $P<0.001$ ). The subgroup analysis showed that in the early NSCLC women and non-smokers, NFAT2 expression was significantly correlated with shortened survival ( $P=0.003$ ,  $P=0.001$ ). **Conclusion:** NFAT2 is a risk factor for NSCLC. NFAT2 high expression may indicate poor prognosis.

**Key words** NFAT2; non-small cell lung cancer; immunohistochemistry

肺癌是目前发病率、死亡率都位居首位的恶性肿瘤,其中 85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。2012 年在亚洲国家中,肺癌新发病例为 1 033 881 例,其中 71.13%为男性,28.87%为女性;肺癌死亡病例数为 936 051 例,其中 71.45%为男性,28.55%为女性。无论在男性或者女性中,肺癌的发病率和死亡率都居高不下<sup>[1]</sup>。尽管目前放疗技术在肿瘤中得到广泛应用,但 NSCLC 的治疗仍以手术切除为主<sup>[2]</sup>。大多肺癌患者出现明显临床症状时已为晚期,错过了最佳的手术治疗时机,影响预后生存状况。因此识别 NSCLC 早期诊断和治疗的标志物,可以早期发现并介入治疗,有效改善肺癌患者的生存率。活化 T 细胞核转录因子

(nuclear factor of activated T cells, NFAT) 是一类转录因子家族,包括 NFAT1、NFAT2、NFAT3、NFAT4、NFAT5。该家族中各个亚型在组织中均存在广泛表达<sup>[3]</sup>。现研究证明,NFAT 家族在肿瘤中发挥着重要作用,能够调控细胞周期,影响细胞增殖、细胞凋亡、侵袭能力,在多种肿瘤中发挥促癌基因或者抑癌基因的作用<sup>[4]</sup>。NFAT2 又称 NFATC1,是 NFAT 家族中的一个重要因子。本文拟研究 NFAT2 在 NSCLC 中的表达情况,探讨 NFAT2 表达对 NSCLC 的影响及与预后关联,以期识别 NSCLC 早期诊断的标志物。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究所需的病例均来自天津医科大学肿瘤医院,于 2007-2011 年收治入院并进行手术切除治疗的原发性非小细胞肺癌患者。所有病例均经病理确诊。纳入研究的 NSCLC 患者肿瘤组织 315 例及其配对的癌旁组织 164 例,均经石蜡包

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81573231);天津市自然科学基金资助项目(13JCYBJC23100)

作者简介 李晶鑫(1988-),女,硕士在读,研究方向:肺癌病因学及分子流行病学;通信作者:钱碧云,E-mail:qianbiyun@126.com。

埋制作成组织芯片(tissue microarray, TMA)。从诊断之日起对纳入研究的 NSCLC 患者进行随访, 随访截止时间为 2013 年 8 月, 或者出现因肿瘤引起的死亡结局。

**1.2 研究方法** 采用免疫组织化学技术进行组织染色。将组织芯片置于 60℃ 烤箱中烘烤 1 h 进行脱蜡, 然后依次通过二甲苯 60 min、无水乙醇 10 min、95% 酒精 5 min、80% 酒精 5 min、70% 酒精 5 min 进行水化。PBS 冲洗 3 次, 枸橼酸钠缓冲液作为修复液高压修复 2 min 后冷却至室温。置于过氧化氢溶液中避光放置 30 min, 以除去内源性过氧化物酶。平放于湿盒中滴加一抗, 4℃ 孵育过夜。次日将组织芯片复温后滴加二抗, 室温孵育 1 h, PBS 冲洗 3 次。DAB 显色 5~7 min 后将组织芯片放入自来水中终止显色反应。苏木染色 5 min, 分化液分化, 再依次逆序通过梯度酒精及二甲苯进行脱水。封片, 在室温下晾干后阅片。

**1.3 结果判读** 组织芯片染色结果由两名病理科医生分别阅片, 意见不一致时, 由第三名医生进行复读。阳性细胞染色强度以 0 分、1 分、2 分、3 分四个等级分别表示未着色、浅棕色、棕色、深棕色; 阳性细胞所占的比例以 0 分(<5%)、1 分(5%~25%)、2 分(25%~50%)、3 分(50%~75%)、4 分(>75%)进行评价。染色评分以阳性细胞染色强度与阳性细胞所占的比例相加之和表示, 范围为 0~7 分。NFAT2 在早期 NSCLC 中的表达根据染色评分结果分为低表达(0~5 分), 高表达(6~7 分)两组。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS16.0 统计软件包进行数据分析。其中 NFAT2 蛋白在组织中的表达采用 Wilcoxon 配对符号秩和检验; NFAT2 表达与临床信息相关性采用  $\chi^2$  检验; 生存分析采用 Log-rank 检验、Kaplan-Meier 生存曲线及 Cox 回归分析。  $P \leq 0.05$  视为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 NFAT2 蛋白在 NSCLC 中的表达** 免疫组化研究显示 NFAT2 主要在细胞核中表达。图 1 显示的是 NFAT2 在 NSCLC 肿瘤组织及其相应的癌旁正常组织中的表达情况。0~5 分为低表达组, 6~7 分为高表达组, 发现肿瘤组织中 NFAT2 高表达率为 24.4%, 而癌旁组织中则全部为低表达, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ) (表 1)。经 Wilcoxon 配对符号秩和检验发现, 肿瘤组织中 NFAT2 染色评分中位数为 5 分, 而癌旁组织中中位数则为 0 分, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ), 说明 NFAT2 蛋白在 NSCLC 肿瘤组织中的表达显著高于在癌旁组织中的表达(表 2)。

表 1 NSCLC 及配对组织中 NFAT2 蛋白表达情况

Tab 1 The expression of NFAT2 protein in NSCLC and normal tissue

分组	例数	NFAT2			$\chi^2$	$P^a$
		低表达	高表达	高表达率/%		
肿瘤组织	164	124	40	24.4	45.556	<0.001
癌旁组织	164	164	0	0		

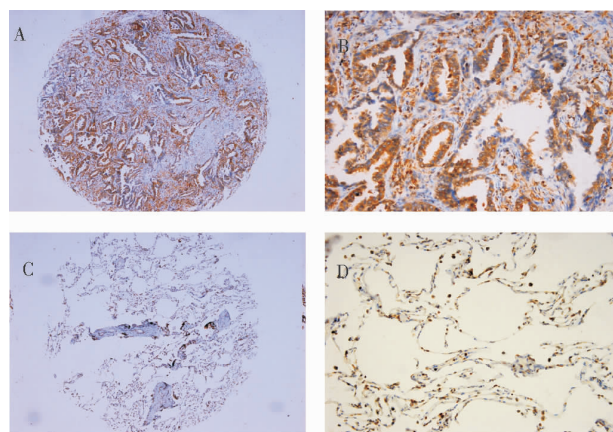
a:  $\chi^2$  检验

表 2 NFAT2 在 NSCLC 及配对组织中染色评分结果比较

Tab 2 NFAT2 protein score in NSCLC and normal tissue

分组	例数	染色评分		统计量 Z	$P^a$
		中位数(范围)			
肿瘤组织	164	5(0~7)		-8.819	<0.001
癌旁组织	164	0(0~5)			

a: Wilcoxon 配对符号秩和检验



A. 肿瘤组织( $\times 50$ ); B. 肿瘤组织( $\times 200$ ); C. 癌旁组织( $\times 50$ ); D. 癌旁组织( $\times 200$ )

图 1 NFAT2 在 NSCLC 组织芯片中的表达情况

Fig 1 The expression of NFAT2 in TMA in NSCLC

**2.2 NSCLC 中 NFAT2 蛋白表达与临床病理资料的关联** 本研究分析了 315 例 NSCLC 癌组织中 NFAT2 免疫组织化学染色结果与临床病理资料的关联性。结果显示 NSCLC 中 NFAT2 蛋白表达与确诊年龄、性别、BMI 分类、肺部疾病史、肿瘤家族史、吸烟史、组织学类型、肿瘤浸润、淋巴结转移、肿瘤大小均无关联性( $P > 0.05$ ) (表 3)。

**2.3 NFAT2 在 NSCLC 中的表达与预后的关系** 315 例 NSCLC 从诊断之日起随访至 2013 年 8 月。Log-rank 检验发现, 在 NFAT2 低表达的 NSCLC 患者中, 中位生存期为 57.87 月, NFAT2 高表达的 NSCLC 患者中, 中位生存期仅为 38.40 月, 但差异不具有统计学意义。这与多因素调整的 Cox 回归分析显示的结果一致( $P = 0.842$ )。同时我们按照 TNM 临床分期将 NSCLC 分为早期(I~II 期)和晚期(III~IV 期)两个亚组进行 NFAT2 表达与预后关联分析, 仅发现预后趋势, 但差异无统计学意义(早期:  $P = 0.166$ , 晚期:  $P = 0.250$ ) (表 4)。

表 3 NFAT2 蛋白在肺组织芯片中与临床病理资料的关联

Tab 3 Relationship between NFAT2 expression and clinicopathological characteristics of NSCLC patients

变量	分组	例数	NFAT2 蛋白表达/n(%)		$\chi^2$	$P^a$
			阴性	阳性		
确诊年龄/岁	≤60	140	113(80.7)	17(19.3)	1.010	0.315
	>60	175	133(76.0)	42(24.0)		
性别	男	194	154(79.4)	40(20.6)	0.488	0.485
	女	121	92(76.0)	29(24.0)		
BMI /(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	<24	154	116(75.3)	38(24.7)	1.551	0.213
	≥24	159	129(81.1)	30(18.9)		
肺部疾病史	无	291	229(78.7)	62(21.3)	0.801	0.371
	有	24	17(70.8)	7(29.2)		
肿瘤家族史 <sup>b</sup>	无	255	199(78.0)	56(22.0)	0.045	0.832
	有	58	46(79.3)	12(20.7)		
吸烟史	无	113	85(75.2)	28(24.8)	0.851	0.356
	有	202	161(79.7)	41(20.3)		
组织学类型 <sup>b</sup>	鳞癌	156	128(82.1)	28(17.9)	2.844	0.241
	腺癌	129	96(74.4)	33(25.6)		
	其他	30	22(73.3)	8(26.7)		
TNM 分期	I~II	203	161(79.3)	42(20.7)	0.493	0.483
	III~IV	112	85(75.9)	27(24.1)		
肿瘤浸润	T1T2	278	215(77.3)	63(22.7)	0.793	0.373
	T3T4	37	31(83.8)	6(16.2)		
淋巴结转移 <sup>b</sup>	N0	172	139(80.8)	33(19.2)	1.910	0.167
	N1~N3	140	104(74.3)	36(25.7)		
远处转移	M0	301	235(78.1)	66(21.9)	0.002	0.965
	M1~M3	14	11(78.6)	3(21.4)		
肿瘤大小/cm	<3	56	39(69.6)	17(30.4)	2.844	0.092
	≥3	259	207(79.9)	52(20.1)		

a:  $\chi^2$  检验;b:病例数少于 315 例

表 4 NFAT2 在 NSCLC 中的表达与预后分析

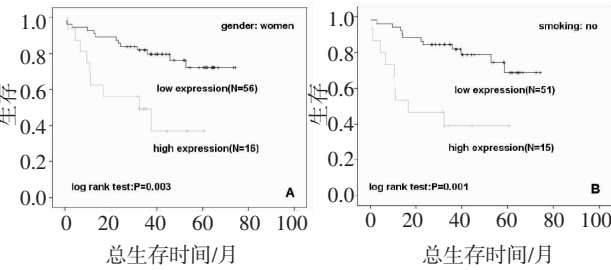
Tab 4 Association of NFAT2 expression with NSCLC survival

NFAT2	例数	中位生存期/月	HR(95%CI)	$P^a$
所有患者	315			
低表达	246	57.87	1	0.842
高表达	69	38.40	1.040(0.707–1.530)	
早期患者	203			
低表达	161	53.72	1	0.166
高表达	42	50.99	1.435(0.861–2.393)	
晚期患者	112			
低表达	85	25.47	1	0.250
高表达	27	32.10	0.705(0.388–1.280)	

a:Cox 回归分析,经年龄、组织学类型、肿瘤浸润、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期调整

2.4 NSCLC 中 NFAT2 表达与预后的分层分析 NFAT2 蛋白表达与 NSCLC 生存分析未见统计学意义。按照确诊年龄、性别、BMI 分类、肺部疾病

史、肿瘤家族史、吸烟史、组织学类型、肿瘤浸润、淋巴结转移、肿瘤大小等变量进行分层分析,Log-rank 检验发现,只有在早期女性及非吸烟 NSCLC 患者中,NFAT2 高表达组总体生存率低于 NFAT2 低表达组,差异具有统计学意义(女性: $P=0.003$ ;非吸烟患者: $P=0.001$ )(图 2),表明 NFAT2 蛋白的高表达与早期女性及非吸烟 NSCLC 患者生存期缩短相关。而在 315 例 NSCLC 患者和 112 例晚期 NSCLC 患者中,分层分析未见统计学意义( $P>0.05$ )。



A. 女性中 NFAT2 高表达预后不良; B. 非吸烟患者中 NFAT2 高表达预后不良

图 2 女性及非吸烟患者中 NFAT2 表达与早期 NSCLC 生存关系的分层分析

Fig 2 Subgroup analysis of early -stage NSCLC survival and NFAT2 expression in female and non-smokers

3 讨论

NFAT 家族是最早发现存在于 T 淋巴细胞中的核转录因子,在免疫系统和免疫应答过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。NFAT2 位于 18 号染色体上(18q23),是 NFAT 家族中的重要亚型,在人类的淋巴组织中高度表达<sup>[6]</sup>。近年来多项研究表明 NFAT 家族在非免疫系统中存在广泛表达<sup>[7-8]</sup>,尤其是在肿瘤组织中<sup>[9-10]</sup>。研究发现 NFAT1 和 NFAT2 能够在肠癌细胞系中表达,活化后进入细胞核,调节下游基因 COX2 的转录,促进细胞侵袭<sup>[11]</sup>。NFAT1 在成纤维细胞中可诱导细胞周期阻滞,促进细胞凋亡,而 NFAT2 则能够促进细胞增殖,诱导细胞转化。这说明 NFAT2 与 NFAT1 在肿瘤发展中可能发挥着不同的作用<sup>[12]</sup>,影响肿瘤的发生。现有研究证实 NFAT2 在乳腺癌、肠癌、胰腺癌等恶性肿瘤中高表达,作为促癌基因影响肿瘤的进展及预后。NFAT2 在将近 70%的胰腺癌组织中高表达,阻断 NFAT2 活性可显著抑制胰腺癌细胞的生长<sup>[13]</sup>。在前列腺癌中,NFAT2 在肿瘤组织中表达上调,Kaplan-Meier 分析显示 NFAT2 的高表达能够引起前列腺癌切除治疗后的肿瘤复发,缩短无复发生存期( $P=0.034$ )<sup>[14]</sup>。卵巢癌中 NFAT2 的高表达与肿瘤转移及不良预后有关( $P=0.019$ )<sup>[15]</sup>。目前 NFAT2 在肺癌中的研究还很有限,赵立臣等<sup>[4]</sup>研究



了 NFAT 家族在 NSCLC 中的作用,发现 NFAT1、NFAT2、NFAT3、NFAT4 在 NSCLC 中的高表达率分别为 52.8%、11.3%、28.3%、47.2%,在肿瘤组织中的表达显著高于在其配对正常组织中的表达 ( $P<0.001$ ),但 NFAT2 表达与 NSCLC 临床资料及生存预后之间的关系尚不清楚<sup>[4]</sup>。

本课题组通过研究 NFAT2 对 NSCLC 发生发展及生存预后的影响,一定程度上弥补了 NFAT2 在肺癌临床研究上的不足。笔者采用免疫组织化学技术对 315 例肺癌组织及 164 例配对的癌旁正常组织中 NFAT2 表达进行染色判定,发现 NFAT2 在 NSCLC 癌组织中表达上调,而对照组全部为低表达。赵立臣等<sup>[4]</sup>认为 NFAT2 在 NSCLC 高表达<sup>[4]</sup>,这与本研究结果一致。因此,笔者认为 NFAT2 在 NSCLC 中发挥促癌基因的作用。进一步分析并未发现 NFAT2 的表达同临床病理特征有关联。亚组生存分析显示,在早期 NSCLC 中,NFAT2 表达上调预后较差;而在晚期 NSCLC 中,趋势相反,但两者均未见统计学差异。在女性及非吸烟早期 NSCLC 患者中,发现 NFAT2 高表达的患者预后较差。这说明 NFAT2 对 NSCLC 预后影响与 TNM 分期有关。

本研究发现 NFAT2 能够促进 NSCLC 的发生发展,但未进行相关作用机制的探索。现多数研究认为 NFAT2 对肿瘤的作用与其能够调节细胞功能有关。NFAT2 能够下调 E-Cadherin 的表达,促进细胞侵袭<sup>[16]</sup>;在大 B 细胞淋巴瘤中,NFAT2 能够调控 c-myc、CD40L、BlyS 等与细胞生长、肿瘤生存有关的因子<sup>[17]</sup>;而在卵巢癌中,NFAT2 通过激活 ERK1/2/p38/MAPK 信号通路上调 c-myc 表达,促进卵巢癌细胞增殖<sup>[15]</sup>。另有研究发现,NFAT2 调控靶基因 Tks5 并介导肿瘤细胞与正常细胞的融合,影响细胞的转移能力<sup>[18]</sup>。作为一种转录因子,NFAT2 可调控靶基因在肿瘤中的表达发挥促癌作用。在 NSCLC 中,研究者发现 NFAT2 与 DNA 损伤诱导凋亡抑制基因(DDIAS)启动子区域靶向结合,在 A549 细胞系中敲除 NFAT2 可导致 DDIAS 表达缺失,抑制细胞增殖<sup>[19]</sup>。本结果显示,NFAT2 在 NSCLC 中高表达,与早期女性及非吸烟 NSCLC 患者不良预后有关。因此我们推测其可能通过促进肿瘤细胞的细胞增殖能力,增强其转移及侵袭能力来影响预后。

根据研究结果推测,作为促癌基因的 NFAT2 在 NSCLC 中表达上调预示着不良的预后结局,尤其是在早期 NSCLC 中,这可能与肿瘤的特征有关联。NFAT2 可作为 NSCLC 早期诊断及治疗的标志物,笔者仍需扩大样本对 NFAT2 在 NSCLC 中的表达进

行验证,对功能机制予以探索。

#### 参考文献:

- [1] Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, et al. The incidence and mortality of lung cancer and their relationship to development in Asia[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015,4(6):763
- [2] Hung J J, Jeng W J, Hsu W H, et al. Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with distant metastasis[J]. *Thorax*, 2010, 65(3):241
- [3] Liu J F, Zhao S H, Wu S S. Depleting NFAT1 expression inhibits the ability of invasion and migration of human lung cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1):41
- [4] Chen Z L, Zhao S H, Wang Z, et al. Expression and unique functions of four nuclear factor of activated T cells isoforms in non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(1):62
- [5] Fric J, Zelante T, Wong A Y, et al. NFAT control of innate immunity[J]. *Blood*, 2012, 120(7):1380
- [6] Marafioti T, Marafiot T, Pozzobon M, et al. The NFATc1 transcription factor is widely expressed in white cells and translocates from the cytoplasm to the nucleus in a subset of human lymphomas[J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(3):333
- [7] Orhue V, Kanaji A, Caicedo M S, et al. Calcineurin/nuclear factor of activated T cells (NFAT) signaling in cobalt-chromium-molybdenum (CoCrMo) particles-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) secretion in MLO-Y4 osteocytes[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(12):1867
- [8] Lawrence M C, Naziruddin B, Levy M F, et al. Calcineurin/nuclear factor of activated T cells and MAPK signaling induce TNF- $\alpha$  gene expression in pancreatic islet endocrine cells[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(2):1025
- [9] Zheng J, Fang F, Zeng X, et al. Negative cross talk between NFAT1 and Stat5 signaling in breast cancer[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(12):2054
- [10] Perotti V, Baldassari P, Bersani I, et al. NFATc2 is a potential therapeutic target in human melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(11):2652
- [11] Corral R S, Iñiguez M A, Duque J, et al. Bombesin induces cyclooxygenase-2 expression through the activation of the nuclear factor of activated T cells and enhances cell migration in Caco-2 colon carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2007, 26(7):958
- [12] Robbs B K, Cruz A L, Werneck M B, et al. Dual roles for NFAT transcription factor genes as oncogenes and tumor suppressors[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(23):7168
- [13] Buchholz M, Schatz A, Wagner M, et al. Overexpression of c-myc in pancreatic cancer caused by ectopic activation of NFATc1 and the Ca<sup>2+</sup>/calcineurin signaling pathway[J]. *EMBO J*, 2006, 25(15):3714
- [14] Kawahara T, Kashiwagi E, Ide H, et al. The role of NFATc1 in prostate cancer progression: cyclosporine A and tacrolimus inhibit cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Prostate*, 2015,75(6):573
- [15] Xu W, Gu J, Ren Q, et al. NFATC1 promotes cell growth and tumorigenesis in ovarian cancer up-regulating c-Myc through ERK1/2/p38 MAPK signal pathway[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4):4493

就发现嵌合体核型 26 例。染色体结构异常者以平衡易位携带者居多,本研究 49 例染色体结构异常中发现平衡易位 45 例,包括罗伯逊易位 10 例,其中同源罗伯逊易位 2 例。

中着丝粒和亚中着丝粒的染色体平衡易位携带者,其生殖细胞减数分裂后产生 18 种配子,仅 1 种是正常的,1 种是平衡易位,其余 16 种都是不平衡的,与正常配子受精后形成的合子,大部分将形成染色体不平衡易位而导致流产、死胎或畸形儿<sup>[6]</sup>。发生在近端着丝粒的易位称之为罗伯逊易位,其减数分裂产生 6 种配子,理论上生育染色体正常或罗伯逊易位携带者的概率为 1/3,其余 2/3 为单体或三体。由此可见,平衡易位携带者通过自然受孕生育正常后代的概率较低,而且有些患者由于不知染色体异常而未做产前诊断,导致生育染色体异常的畸形儿。

罗伯逊易位中有一种特殊形式为同源罗伯逊易位,指 2 条同号染色体之间发生易位,其在减数分裂时不能形成正常的配子,与正常配子结合后形成的合子染色体或为单体或为三体,临床表现为流产、胎儿畸形,也就是说同源罗伯逊易位几乎不可能拥有健康的子代。本遗传室曾报道<sup>[10]</sup>1 对夫妇结婚 3 年发生自然流产 13 次后行双方染色体检查,发现女方染色体核型为 45,XX,inv (9),der(15q15q)的同源罗伯逊易位。若该患者在自然流产 1 次后及时行双方染色体检测并行充分的遗传咨询,尽早选择辅助生育技术如赠卵试管婴儿就能避免反复自然流产带来的身心伤害,也能解除无子女之苦。

虽然国内外对自然流产几次才需要进行夫妇双方染色体检查尚无定论,但本研究通过大样本研

究发现,自然流产次数与染色体异常之间没有相关性,染色体核型异常尤其是平衡易位的夫妇通过自然受孕常表现为自然流产,其生育正常后代的概率较低,而且因受孕前不知染色体异常而错失产前诊断导致畸形儿出生。与其他检查相比较,染色体核型分析具有终身性不需复查等特点。因此建议在医疗和经济条件允许的情况下,自然流产 1 次后即行夫妇染色体检测。若发现染色体异常,需进行充分的遗传咨询,进行受孕方式及产前诊断方法、时机的选择。

#### 参考文献:

- [1] 张建平.流产的基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2012:5-5
- [2] 黄丽英.人类辅助生殖技术最优化原则的思考[J].医学与社会杂志,2003,16(1):30
- [3] Mardesic T, Kosarova M, Zudova D, et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) in carriers of chromosomal translocations: possibilities and results[J]. Ceska Gynkol, 2011,76(2):100
- [4] Kochhar P K, Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities [J]. Obstet Gynaecol Res, 2013,39(1):113
- [5] 巫新春,曹云霞. 50 对自然流产史夫妇染色体分析[J].中华医学遗传学杂志,2006,23(1):112
- [6] 刘权章.临床遗传学彩色图谱[M].北京:人民卫生出版社,2006:69-70
- [7] Dong Y, Li L L, Wang R X. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms[J]. Genet Mol Res, 2014,13(2):2849
- [8] 胡亮,李浩贤,彭莹,等.1770 对自然流产夫妇的细胞遗传学回顾性分析[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2014,33(3):168
- [9] 张香乾,于俊荣,黄海燕,等.自然流产与染色体核型异常的关系[J].中国妇幼保健,2012(27):4244
- [10] 李岩,张秀玲,张颖.同源罗伯逊易位携带者导致习惯性流产三例[J].中华医学遗传学杂志,2006,23(4):382

(2016-01-25 收稿)

+++++

(上接第 420 页)

- [16] Oikawa T, Nakamura A, Onishi N, et al. Acquired expression of NFATc1 downregulates E-cadherin and promotes cancer cell invasion[J]. Cancer Res, 2013, 73(16):5100
- [17] Pham L V, Tamayo A T, Li C, et al. An epigenetic chromatin remodeling role for NFATc1 in transcriptional regulation of growth and survival genes in diffuse large B-cell lymphomas [J]. Blood, 2010, 116(19):3899
- [18] Oikawa T, Oyama M, Kozuka-Hata H, et al. Tks5-dependent formation of circumferential podosomes/invadopodia mediates cell-cell fusion[J]. J Cell Biol, 2012, 197(4):553
- [19] Im J Y, Lee K W, Won K J, et al. NFATc1 regulates the transcription of DNA damage-induced apoptosis suppressor[J]. Data brief, 2015, 5: 975

(2016-03-10 收稿)