

• 综 述 •

# 肠道微生物对大脑和行为的影响<sup>\*</sup>

冯丽娜, 李从荣<sup>△</sup>

(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

**关键词:** 肠道微生物; 神经系统; 行为; 机制**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.062 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2016)13-1889-04

人体肠道为微生物提供了良好的生存环境,成人肠道微生物的数量多达  $10^{12} \sim 10^{14}$  个,不仅远远超过人体表皮微生物的数量,而且 10 倍于人体自身细胞数目,肠道微生物组中包含的基因数目大概是人体自身基因数目的 100 倍,因此许多研究者将人体肠道微生物群落看作是人体的一个“器官”或是人体的第二基因组。

肠道微生物具有与宿主进行信息交流,消耗、贮藏和重新分配能量,调控重要的化学转换过程等作用,可调控人类消化、营养、代谢和免疫系统功能<sup>[1]</sup>。此外, Sivan 等<sup>[2]</sup>的最新研究发现,共生的双歧杆菌促进抗肿瘤免疫及抗 PD-L1(程序性死亡受体配体-1)肿瘤免疫疗法的效果; Vétizou 等<sup>[3]</sup>指出针对 CT-LA-4(细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4)的抗肿瘤免疫疗法要依靠肠道微生物;而一篇名为《Microbes Aid Cancer Drugs》<sup>[4]</sup>的文章则提出肠道微生物决定抗癌免疫疗法的效果。Hooper 等<sup>[5]</sup>通过给无菌小鼠定植多形拟杆菌并运用 DNA 微阵列和激光捕获显微切割技术检测发现,这种共生菌调节与一些重要肠道功能相关的基因的表达,包括营养物质的吸收、肠黏膜屏障的防御功能、外源性物质的代谢、血管的生成以及出生后肠道的发育。

此外,肠道微生物与许多疾病的发生发展密切相关。已知的有心脑血管疾病、糖尿病、肥胖、炎症性肠病、胃肠道癌症、自身免疫性疾病等<sup>[6-11]</sup>。除了已知的病原体(如狂犬病毒)或其产物(如肉毒毒素)对神经系统产生的影响外,肠道微生物与大脑之间很少被认为存在联系;而肠道微生物对神经生物化学产生影响的观点,更是很难被主流科学界接受。然而,随着对微生物研究的不断深入,这一观点正逐渐发生变化。微生物-肠-脑轴的改变与压力相关疾病(如抑郁症和焦虑症)和神经系统发育障碍(如自闭症)有关<sup>[12-15]</sup>。

## 1 慢性肠道疾病对神经系统的影响

健康肠道中,微生物稳定多样,而在慢性肠道疾病如炎症性肠病(IBD)和肠易激综合征(IBS)时,肠道微生物的多样性减少且构成改变<sup>[16]</sup>。有研究指出,IBD 和 IBS 患者通常表现出肠道微生物变化和精神疾病<sup>[17]</sup>,如抑郁和焦虑在 IBD 患者很常见,并且与更加活跃的疾病过程有关<sup>[18]</sup>,而高达 50%~90%的 IBS 患者显示有精神疾病<sup>[19]</sup>。2000 年,加拿大沃克顿小镇的用水被大肠埃希菌、弯曲杆菌等污染,伴随着急性细菌性肠胃炎的爆发,很多人患上了感染后肠易激综合征(PI-IBS)<sup>[20-21]</sup>;研究人员对此次暴发中 1 166 例合格的 PI-IBS 受试者进行了长达 8 年的随访,发现精神疾病如抑郁症和焦虑症是持续性 PI-IBS 的危险因素,精神合并症能增加患 PI-IBS 的风

险<sup>[22]</sup>。慢性肠道疾病、肠道微生物和精神疾病三者之间能够相互影响。

## 2 肠道菌群对行为的影响

Bercik 等<sup>[23]</sup>给无特定病原菌(SPF)小鼠口服非吸收性抗生素(新霉素、杆菌肽和纳他霉素)混合物并检测肠道微生物的组成。结果乳酸杆菌和放线菌比例增加,而  $\gamma$ -变形杆菌和拟杆菌数量减少。随后他们又对上述小鼠进行跳台和明/暗偏好测试,结果与对照小鼠相比,服用抗生素的小鼠表现为探索行为增加和焦虑行为减少;GF 小鼠口服抗菌药物,其行为并无变化,但给 GF 小鼠定植 SPF 小鼠的肠道菌群时,其行为却发生明显改变;他们还利用已被证明的不同品系小鼠间的差别(BALB/c 小鼠相比于 NIH Swiss 小鼠,更为胆小),证明胆怯的 GF 小鼠通过定植具有探索精神的小鼠的肠道菌群而变得勇敢。Heijtz 等<sup>[24]</sup>对 GF 和 SPF 小鼠进行自主活动和摄食行为测试、明暗箱测试及高架十字迷宫测试,结果 GF 小鼠表现为探索活动增加和焦虑行为减少。

有研究指出,肠道微生物对行为的影响,只有当无菌小鼠在产后发育的早期(如 6 周以前)接触肠道微生物时才会发生<sup>[25]</sup>。Heijtz 等<sup>[24]</sup>将 SPF 小鼠肠道菌群定植到 GF 小鼠肠道中,然后让 GF 小鼠的后代在无菌条件下生存,后代显示出与 SPF 小鼠相同的自主活动和摄食行为,而给成年 GF 小鼠定植正常肠道菌群没能改变他们的行为。

扰乱之前稳定的肠道菌群或者肠道微生物的缺乏,能够导致宿主行为发生改变,并且这种作用存在一个窗口期,只有在该时期内引入正常肠道菌群才可以对行为产生影响。

## 3 肠道菌群对神经系统的影响

**3.1 影响血脑屏障通透性** 血脑屏障(BBB)是由毛细血管内皮细胞、周皮细胞和星形胶质细胞构成的复杂结构,能有效阻止有害物质由血液进入脑组织,从而维持大脑内环境的相对稳定<sup>[26]</sup>。Braniste 等<sup>[27]</sup>给成年 GF 和 SPF 小鼠注射伊文思蓝染料并进行大脑荧光显微镜成像检测,结果染料仅存在于 SPF 小鼠的脑血管中,而 GF 小鼠脑血管和实质中都检测到了染料的存在;给 GF 小鼠定植 SPF 小鼠肠道菌群并进行相同检测,发现染料仅存在于脑血管中或渗入脑实质减少。给成年 GF 小鼠注射单克隆抗体 R4A 会使其海马 CA1 区神经元形态异常、数量减少,而在对照小鼠没有引起任何变化。

某些肠道微生物的缺乏会使血脑屏障的通透性增加,导致正常情况下不能穿过血脑屏障的物质进入脑实质,并引起神经元形态和数量的变化。

## 3.2 影响成年海马神经发生 动物成年后在其中枢神经系

<sup>\*</sup> 基金项目:国家临床重点专科建设项目(财社[2010]305)。

作者简介:冯丽娜,女,检验士,主要从事临床病原微生物的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: congrongLi33@hotmail.com。

统内仍有神经发生,成年神经发生的主要区域是海马齿状回的颗粒下层和脑室下区的侧脑室外侧壁。目前认为成年后的海马神经发生参与记忆的形成,尤其对癫痫和神经退行性疾病的认识和治疗具有重要意义。海马功能上沿其纵轴分为背侧和腹侧两区,背侧海马对空间学习和记忆起主要作用,而腹侧海马则优先调节焦虑和应激反应<sup>[28]</sup>。Ogbonnaya 等<sup>[29]</sup>分别给成年 GF 和 SPF 小鼠注射溴脱氧尿苷来评估神经元的增殖和存活情况,结果成年 GF 小鼠的海马表现出更多的神经发生,并且这种现象总是优先在背侧海马发生。

相比成年 SPF 小鼠,成年 GF 小鼠的大脑特定区域能长出更多的神经元,由此推测肠道中某些正常的菌群能够抑制成年后海马神经发生,或许将来可以在不影响健康的前提下,减少肠道中这些具有抑制性的菌群,促进海马神经发生,从而增强人类的学习和记忆以及调节焦虑和应激反应的能力。

**3.3 影响多发性硬化(MS)** MS 是一种影响中枢神经系统的自身免疫性疾病,其炎症反应针对的是神经的保护涂层——髓鞘。调节性 T 细胞(Treg)具有免疫应答低下和免疫抑制特性,防止有害自身免疫反应的主要机制是由 Treg 介导的<sup>[30]</sup>,Foxp3 特异性表达于 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞,与其抑制功能密切相关。Lee 等<sup>[31]</sup>利用 MS 动物模型研究实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)诱导过程中微生物的作用。诱导产生 EAE 的 GF 小鼠,肠道和脊髓中产生的炎症细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-17A 均减少,而 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞(Treg)相应增加;定植分解丝状菌(已知能促进胃肠道中 IL-17 的生成)的无菌小鼠可以诱导中枢神经系统产 IL-17A 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞(Th17),并且出现 EAE。该研究表明,某些肠道微生物能够促进神经炎症的发生。

而有报告指出,人类 MS 与接触微生物有关,有些微生物可增加而有则可防止 MS 的发生<sup>[32]</sup>;肠道微生物同时含有调节免疫应答的促炎和抗炎产物<sup>[33]</sup>。因此可以假设,某种肠道微生物或其产物未来有一天可以用于治疗人类 MS。

**3.4 母亲肠道微生物影响后代神经系统的发育** 已知围产期大脑易受内外环境的影响,流行病学研究表明,常见的神经发育障碍疾病与围产期病原微生物的感染有关<sup>[34-35]</sup>。越来越多的研究表明,母亲肠道微生物对后代神经系统发育和行为有重要影响。Braniste 等<sup>[27]</sup>通过检测红外标记免疫球蛋白 G2b 抗体发现,GF 孕鼠胎儿的血脑屏障通透性比 SPF 孕鼠胎儿的高,表明母亲肠道微生物会影响其胎儿血脑屏障的通透性。Bale 等<sup>[36]</sup>研究发现,产前焦虑的母鼠阴道中乳酸杆菌数量减少,生产时不能通过阴道把更多乳酸杆菌传递给后代,这会让后代更容易烦躁和焦虑。

在生命发育早期不仅要防止病原微生物的感染,而且要保证正常肠道菌群的植入。母亲阴道中的微生物在生产过程中能够迅速从口腔和肛门进入婴儿体内,对其日后的大脑发育和行为意义重大,保持产前身体和心理的健康能够避免对后代神经系统发育产生不利影响。

## 4 肠道微生物影响大脑和行为的物质基础

**4.1 神经递质** 血清素(5-羟色胺/5-HT)由色氨酸衍生,90%以上由肠道中的内分泌细胞——肠嗜铬细胞(ECs)合成,以脑中含量最高,是重要的神经递质。常用的抗抑郁药如百忧解、左洛夏和西酞普兰等的作用原理就是通过阻止脑细胞重吸收血清素,从而让血清素在大脑中较长时间地保持可以产生生理效应的浓度,以此来抑制人们的抑郁情绪。Yano 等<sup>[37]</sup>研究发现,相比 SPF 小鼠,GF 小鼠结肠和粪便中的 5-HT 水平明

显降低,且 GF 小鼠结肠中色氨酸羟化酶(TPH1)的表达减少。当给 GF 小鼠定植来自 SPF 小鼠的产芽孢梭菌时,其血清和结肠中的 5-HT 恢复到和 SPF 小鼠的相同水平,并且结肠 TPH1 的表达增加。因此认为,某些肠道微生物通过增加 TPH1 的表达,促进 ECs 中 5-HT 的生物合成,进而改变宿主的生理机能。

**4.2 细胞因子** 脑源性神经营养因子(BDNF)是一种重要的神经元营养因子,对大脑神经元的发育和生存至关重要。前文提到,Bercik 等<sup>[23]</sup>研究证明,抗菌药物扰乱小鼠肠道菌群,可以导致其行为发生改变。为了使抗菌药物诱发的行为改变与大脑生物化学联系起来,他们测定了小鼠 BDNF 的水平,口服抗菌药物的小鼠 BDNF 水平在海马明显高于对照小鼠,而在杏仁核则低于对照小鼠,该结果与观察到的小鼠行为改变一致。

**4.3 突触素和 PSD-95 蛋白** 突触素是突触囊泡膜上的特异性蛋白质,其在神经内分泌细胞和中央神经系统的大多数神经元中表达。PSD-95 是在兴奋性突触后密集区中的一种脚手架蛋白,其功能异常与多种神经精神疾病密切相关。有研究表明,肠道微生物可以调节纹状体的突触素和 PSD-95 的表达。Heijtz 等<sup>[24]</sup>研究发现 GF 小鼠纹状体的突触素和 PSD-95 蛋白的表达明显高于 SPF 小鼠,当给 GF 小鼠定植 SPF 小鼠的菌群后,其纹状体的突触素和 PSD-95 蛋白的表达减少。

**4.4 微生物代谢产物** 短链脂肪酸是结肠细菌发酵的主要产物,可调节肠道菌群、维持体液和电解质的平衡以及为宿主提供能量等。咬合蛋白(Occludin)是紧密链接的主要结构蛋白,对于维持血脑屏障的结构和功能具有重要作用。Braniste 等<sup>[27]</sup>检测成年小鼠额叶皮层和海马 Occludin 的表达,结果其在 GF 小鼠(已知血脑屏障通透性更高)以上大脑区域的表达明显低于 SPF 小鼠,当给成年 GF 小鼠定植单一菌株——梭状芽孢杆菌(主要产丁酸)或多形拟杆菌(主要产乙酸和丙酸)时,其与用丁酸灌胃的无菌小鼠一样,额叶皮层和海马 Occludin 的表达增加,表明肠道微生物的代谢产物能够促进 Occludin 的表达,进而增强血脑屏障的结构和功能。此外,有研究表明<sup>[37]</sup>,无菌小鼠的肠道中特定微生物代谢产物(如短链脂肪酸)的浓度升高,可以增加结肠和血液中的 5-HT 浓度。

微生物的研究正受到越来越多的关注——美国国立卫生研究院(NIH)于 2007 年 12 月投入 1.15 亿美元正式启动人类微生物组计划(HMP);欧洲联盟于 2008 年 1 月启动了人类肠道宏基因组计划(MetaHIT),对人类肠道微生物进行“基因普查”。此外,美国国立精神健康研究所(NIMH)投资 700 万美元进行“微生物-肠道-大脑轴”研究;美国海军研究办公室(ONR)投资 1450 万美元进行肠道的认知功能和压力反馈研究。

Knickmeyer<sup>[38]</sup>已经对人开始了相关研究,通过对 30 例新生儿进行的一系列行为和性格以及细菌、病毒和其他微生物的检测,来研究肠道微生物对神经发育的影响。越来越多的研究证据表明,肠道微生物对神经系统发育和行为有重要影响,弄清这一影响的产生机制,对神经系统疾病的认识、诊断、防治和新药研发等意义重大。有研究发现<sup>[39]</sup>,在一些有自闭症状的小鼠肠道内,脆弱拟杆菌比正常小鼠低很多,这些小鼠表现得更为紧张和反社交性;向这些小鼠喂食脆弱拟杆菌,就可以减轻自闭症状。有研究者发现<sup>[38]</sup>,把产前焦虑母鼠阴道里的细菌喂给剖腹产小鼠,会使小鼠也出现焦虑状态;目前,他们正在研究是否可以用不焦虑母鼠阴道里的细菌来缓解焦虑小鼠的

症状。将来可以利用微生物或其产物来研究某些神经系统疾病的发病机制;通过增加或减少某些肠道微生物来缓解或治疗患者的精神疾病。例如,增加肠道中能够生成抗炎产物的微生物,来减轻神经髓鞘的炎症,从而达到缓解或治疗 MS 的目的;利用某些肠道菌群使患者恢复正常的血清素水平,来缓解或治疗抑郁,因为现有的抗抑郁药,如百忧解等只对一半的患者有效,而采用细菌疗法可能是一种理想的选择。

参考文献

[1] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(5): 313-323.

[2] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.

[3] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.

[4] Leslie M. Microbes aid cancer drugs[J]. Science, 2015, 350(6261): 614-615.

[5] Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine[J]. Science, 2001, 291(5505): 881-884.

[6] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. Nature, 2011, 472(7341): 57-63.

[7] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.

[8] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. ISME J, 2013, 7(4): 880-884.

[9] Chen X, D'Souza R, Hong ST. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives[J]. Protein Cell, 2013, 4(6): 403-414.

[10] Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. ISME J, 2012, 6(2): 320-329.

[11] Wu HJ, Ivanov II, Darce J, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells[J]. Immunity, 2010, 32(6): 815-827.

[12] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(10): 701-712.

[13] Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience[J]. J Neurosci, 2014, 34(46): 15490-15496.

[14] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. Cell, 2013, 155(7): 1451-1463.

[15] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice[J]. Gut, 2011, 60(3): 307-317.

[16] Matto J, Maunukela L, Kajander K, et al. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome-a longitudinal study in IBS and control subjects[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2005, 43(2): 213-222.

[17] Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease[J]. Gastroenterology, 2009, 136(6): 2003-2014.

[18] Bernstein CN, Singh S, Graff LA, et al. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(9): 1994-2002.

[19] Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? [J]. Gastroenterology, 2002, 122(4): 1140-1156.

[20] Anon. The investigative report of the Walkerton outbreak of waterborne gastroenteritis May-June 2000 [EB/OL]. Bruce-Grey-Owen Sound Health Unit, 2000: 1-67.

[21] O'Connor DR. Report of the Walkerton inquiry part I: the events of May 2000 and related issues[EB/OL]. Toronto: The Walkerton Inquiry, 2002.

[22] Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery[J]. Gut, 2010, 59(5): 605-611.

[23] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice[J]. Gastroenterology, 2011, 141(2): 599-609.

[24] Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(7): 3047-3052.

[25] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. J Physiol, 2004, 558(Pt 1): 263-275.

[26] Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of blood-brain barrier[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1): 13-25.

[27] Braniste V, Al-Asmark M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(263): 263ra158.

[28] O'Leary OF, Cryan JF. A ventral view on antidepressant action: Roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis[J]. Trend Pharmacol Sci, 2014, 35(12): 675-687.

[29] Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome[J]. Biol Psychiatry, 2015, 78(4): e7-9.

[30] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. Cell, 2008, 133(5): 775-787.

[31] Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory

T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(Suppl 1):4615-4622.

[32] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection[J]. Ann Neurol, 2007, 61(4):288-299.

[33] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(5):313-323.

[34] Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism [J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(Suppl 1):S6-S16.

[35] Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia the role of obstetric complications[J]. Schizophr Bull, 2008, 34(6):1083-1094.

[36] Jasarevic E, Howerton CL, Howard CD, et al. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain[J]. Endocrinology, 2015, 156(9):3265-3276.

[37] Yano JM, Yu K, Donaldson GP. Indigenous Bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. Cell, 2015, 161(2):264-276.

[38] Smith PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain[J]. Nature, 2015, 526(7573):312-314.

[39] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. Cell, 2013, 155(7):1451-1463.

(收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-30)

• 综 述 •

# 性染色体丢失的生物医学意义

夏 冰<sup>1</sup>, 王 钢<sup>2</sup>, 王 捷<sup>1</sup>

(广州军区总医院:1. 医学实验科;2. 干部病房一科, 广州 510010)

**关键词:**性染色体丢失; Y 染色体丢失; 生物医学意义  
**DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.063 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)13-1892-03**

在一个体细胞中,男性丢失 Y 染色体或者女性丢失 1 条 X 染色体,这种现象称之为性染色体丢失(SCL)。男性的 SCL 又称为 Y 染色体丢失(LOY)。SCL 现象最初发现于肿瘤患者的瘤细胞,之后证实也可出现在相对健康个体的细胞。Guttenbach 等<sup>[1]</sup>通过荧光原位杂交(FISH)技术检测了来自 90 例女性和 138 例男性的 1 000 个外周血淋巴细胞间期细胞核,发现一般人群的 SCL 具有 4 个特点:后天性、嵌合性、随年龄增加性和性别差异性。后天性指丢失一条性染色体是在出生后发生的、而非先天性组成型的改变;嵌合性指仅在机体的一部分细胞内发生;随年龄增加性指 SCL 细胞占全部受检细胞的百分率随年龄增加而升高;性别差异性是指与男性相比,女性 SCL 的基础水平偏高且随年龄升高的幅度较大。男性在 15 岁 SCL 率仅 0.05%,而女性 0~5 岁 SCL 率已达 1.58%;男性 SCL 率 76~80 岁可至 1.34%,而女性在 11~15 岁即可升至 2.5%,51~91 岁则进一步由 3.2%增加到 5.1%。值得一提的是,正常人的常染色体也可有丢失现象,但是其发生率极低而且不随年龄而改变。那么,SCL 的独特规律是否意味着其具有某种生物医学意义呢?这一问题正引起学者们越来越大的兴趣,作者将在下文中对相关文献进行综述。

## 1 性染色体丢失与实体瘤的关系

肿瘤细胞在染色体水平可发生多种畸变,包括数目畸变和结构畸变,SCL 属于数目畸变。文献报道,在不同类型的肿瘤组织中均可检测到 SCL<sup>[2]</sup>。至于肿瘤患者外周血细胞中的 SCL 情况,相关数据则十分缺乏。据笔者分析,对肿瘤患者外周血细胞 SCL 状况的调查较少的原因可能是外周血细胞的 SCL 发生率很低,通常只有万分之几到百分之几的水平<sup>[1]</sup>,以至于用常规淋巴细胞培养-G 显带方法难以查出,而必须采用昂贵的 FISH 或测序等先进技术,所以限制了这方面的研究。

## 1.1 实体瘤组织中的 SCL 及临床病理意义

**1.1.1 神经系统肿瘤** 对于脑肿瘤细胞,SCL 较为多见,但可能不属于肿瘤的特异性改变。1991 年 Lindström 等<sup>[3]</sup>对 40 例恶性胶质瘤的短期培养物进行细胞遗传学检查,发现恶性细胞和正常细胞都有丢失一条性染色体的倾向。1994 年 Yamada 等<sup>[4]</sup>在 70 例脑瘤中检出 25 例存在 SCL,其中 SCL 细胞的平均频率为 52%(12%~100%),多伴有常染色体异常,在年长的男性脑瘤患者中 LOY 率显著升高。并且在长期培养中常染色体异常的克隆很快消失而 SCL 克隆所占比例逐渐增加,因此作者推测 SCL 细胞可能具有增殖优势。外周神经肿瘤也有 SCL 的报道。2010 年 Jeong 等<sup>[5]</sup>对 1 例恶性外周神经肿瘤(MPNST)组织分析了 50 个细胞核型,其中 28 个为 LOY,其余 22 个为正常核型。

**1.1.2 泌尿生殖系统肿瘤** 对于不同部位的泌尿生殖系统肿瘤,研究结果各不相同。1999 年 de Graaff 等<sup>[6]</sup>应用荧光原位杂交技术在恶性睾丸间质细胞瘤的原发灶和淋巴结转移灶中均发现 LOY,结合已有的文献,作者推论 LOY 在睾丸肿瘤中可能具有遗传病理学意义。2010 年 Minner 等<sup>[7]</sup>应用多色荧光原位杂交技术对 477 例男性的膀胱癌组织芯片进行 LOY 检测,发现有 23%患者为 LOY 阳性,LOY 阳性患者和阴性患者之间没有年龄差异,LOY 分布频率在不同分级、不同分期的肿瘤之间也无显著不同,因此提示 LOY 与膀胱癌临床后果无关,该检测不具有临床价值。

**1.1.3 其他实体瘤** 1997Cavalli 等<sup>[8]</sup>、2004 年 Zeng 等<sup>[9]</sup>和 Chen 等<sup>[10]</sup>分别记录了乳腺癌、胰腺癌和胃泌素瘤等其他类型的癌组织中存在 SCL,但均未进行临床意义的探讨。

**1.2 实体瘤患者外周血细胞的 SCL 及临床病理意义** 外周血标本因其易获得性而一直受到临床检验诊断学者的青睐。