

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00996

131 例原发性闭经女性的细胞遗传学分析(含世界首报异常核型 3 例)

赵晓, 沈国民, 冯琦, 孙晓纲, 骆延

河南科技大学医学院医学遗传教研室, 洛阳 471003

摘要: 原发性闭经是一种原因复杂的疾病, 染色体异常则是发病的主要原因。通过对 131 例原发性闭经患者的外周血淋巴细胞染色体的 G 带核型分析, 发现其中 83 例为正常女性核型, 占 63.36%; 各种异常核型 48 例, 占 36.64%, 其中包括 3 例世界首次报道的异常核型[46,X,t(X;1)(q22;p34); 46,X,t(X;5;6)(p11.2;q35;q16); 46,XX,t(4;9)(q21;p22),t(6;10)(p25;q25),t(11;14)(q23;q32)]。另外, 将 33 例 Turner's 综合征患者的主要异常体征及核型分布分别与 Elsheikh 等的报道进行比较, 发现矮身材、蹼颈、后发迹低和肘外翻的发生率与文献资料存在显著差异, 说明东西方 Turner's 综合征患者临床体征的表现可能存在差异。通过对 2 例 X-常染色体易位携带者的分析, 认为 Xp11.2 和 Xq22 区域可能与原发性闭经有关。

关键词: 原发性闭经; 核型; 综合征; 复杂易位

Cytogenetic studies of 131 patients with primary amenorrhea (including three novel abnormal karyotypes)

ZHAO Xiao, SHEN Guo-Min, FENG Qi, SUN Xiao-Gang, LUO Yan

Department of Medical Genetics, Medical College, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: The reason for primary amenorrhea is very complicated. One of the main causes is chromosome anomalies. Karyotype analysis of 131 patients with primary amenorrhea using the G-banding technique revealed that 83 patients (63.36%) have a normal female karyotype, and 48 patients (36.64%) have abnormal karyotypes including three novel abnormal karyotypes [46,X,t(X;1)(q22;p34); 46,X,t(X;5;6)(p11.2;q35;q16); 46,XX,t(4;9)(q21;p22),t(6;10)(p25;q25), t(11;14)(q23;q32)]. In addition, when the clinical features and karyotypes of 33 Turner's(TS) patients were compared with M.Elsheikh's data, significant differences were found in the proportion of short stature, webbed neck, low posterior hairline and cubitus valgus, which suggests that there are differences in clinical features of TS patients between westerner and easterner. Karyotype analysis of two patients with X-autosome translocations indicated that Xp11.2 and Xq22 may be associated with primary amenorrhea.

Keywords: primary amenorrhea; karyotype; syndrome; complex translocation

原发性闭经是指年满 14 岁的少女, 尚未有青春期的生长高峰及第二性征的发育, 且从未有过月经, 或年满 16 岁的少女虽已有青春期的正常生长高峰及第二性征的发育, 但从未有过月经者^[1]。原发性闭

收稿日期: 2008-01-14; 修回日期: 2008-03-01

作者简介: 赵晓(1962-), 女, 讲师, 学士, 研究方向: 医学遗传学。Tel: 13653790288; E-mail: zhx.62@163.com

致谢: 3 例世界首报异常核型经中南大学湘雅医学院中国医学遗传学国家重点实验室戴和平、邬玲仟、夏家辉教授查询鉴定, 在此表示感谢。

经在年轻女性中的发生率约为 1/1 000。导致原发性闭经的原因很多,染色体异常是其中的一项主要原因,目前对由于染色体畸变所造成的原发性闭经尚无法治愈,这类患者常伴随有多种异常体征,甚至有肿瘤高发的风险,如果在青春期前发现并确诊病因,采取相应的治疗措施,可以使身材矮小的患者得以改善,并能促进生殖器的成熟以及降低生殖腺的恶变风险等,减少对患者心理造成的负面影响。本文的目的在于探讨染色体异常在原发性闭经患者中的发生率及患者的主要临床表现,并分析东西方 Turner's 综合征患者群体中主要临床表现之间的差异,为此类患者的早期诊断提供一定的参考。

1 对象和方法

1.1 对象

2000 年 9 月至 2007 年 11 月来我室遗传咨询的 131 例原发性闭经患者,社会性别及外生殖器表现为女性,已婚 10 人。就诊原因:无月经,不孕,第二性征发育差。年龄分布于 14 岁至 40 岁,平均年龄 22.3 岁。患者母亲的生育年龄 18 岁至 38 岁,平均年龄

26 岁。

1.2 方法

无菌采集患者静脉血 1.5 mL,用 500 U/mL 肝素抗凝,常规制片,60 烤片 24 h,0.02%胰酶显带 1 min,然后 Giemsa 染色。OLYMPUS 油镜下观察分散良好的、带纹在 550 条左右的中期分裂相 20~50 个/人,对其进行核型分析。

2 结果与分析

2.1 原发性闭经患者染色体核型及临床特征

文中根据各种染色体畸变核型将原发性闭经患者分为 5 大类:正常女性核型患者、X 染色体畸变核型患者、X-常染色体易位核型患者、常染色体畸变核型患者、46,XY 女性患者。在 131 例原发性闭经患者中,正常女性核型 83 例,占 63.36%;各种异常核型 48 例 21 种,占 36.64%(表 1)。对 131 例患者的临床体征分析表明,原发性闭经患者常表现的异常体征为乳房发育差、肘外翻以及小子宫或无子宫。各类患者的临床特征见表 2。

表 1 131 例原发性闭经患者染色体核型分析结果

Table 1 Cytogenetic analysis of 131 patients with primary amenorrhea

类型 Type	编号 No.	核型 Karyotype	例数 Cases	百分比 Percent(%)
正常女性 Normal female	1	46,XX	83	63.36
X 染色体畸变 X chromosome aberration	2	45,X	9	6.87
	3	45,X/46,XX	3	2.29
	4	45,X/46,X,i(Xq)	4	3.05
	5	45,X/46,X,r(X)	2	1.53
	6	45,X/46,X,ter rea(X;X)(pter→q27::p11→pter)	1	0.76
	7	45,X/46,X,ter rea(X;X)(pter→q25::q25→pter)	1	0.76
	8	45,X/46,X,mar(Y)?	2	1.53
	9	45,X/46,X,inv(X)(p21q26)	1	0.76
	10	45,X/46,X,dup(X)(pter→q27::q21→qter)	1	0.76
	11	45,X/46,X,ter rea(X;X)(qter→p11::q11→qter)	1	0.76
	12	46,X,ter rea(X;X)(pter→q26::q26→pter)	1	0.76
	13	46,X,ter rea(X;X)(pter→q27::p11→pter)	1	0.76
	14	46,X,i(Xq)	2	1.53
	15	46,X,del(X)(p11.2)	2	1.53
	16	46,X,del(X)(q13)	2	1.53
X-常染色体易位 X-autosome translocations	17*	46,X,t(X;1)(Xpter→Xq22::1p34→1pter;1qter→1p34::Xq22→Xqter)(图 1)	1	0.76
	18*	46,X,t(X;5;6)(Xqter→Xp11.2::6q16→6qter;5pter→5q35::Xp11.2→Xpter;6pter→6q16::5q35→5qter)(图 2)	1	0.76
常染色体畸变 Autosome aberration	19	46,XX,inv(9)(p11q13)	1	0.76
	20	45,XX,inv(9)(p11q13),rob(13q14q)	1	0.76
	21*	46,XX,t(4;9)(4pter→4q21::9p22→9pter;9qter→9p22::4q21→4qter),t(6;10)(6qter→6p25::10q25→10qter;10pter→10q25::6p25→6pter),t(11;14)(11pter→11q23::14q32 14qter;14pter→14q32::11q23→11qter)(图 3)	1	0.76
46,XY 女性 46,XY female	22	46,XY	10	7.63
总计 Total			131	100

*: 为世界首报异常核型。

*: Means the novel abnormal karyotype.

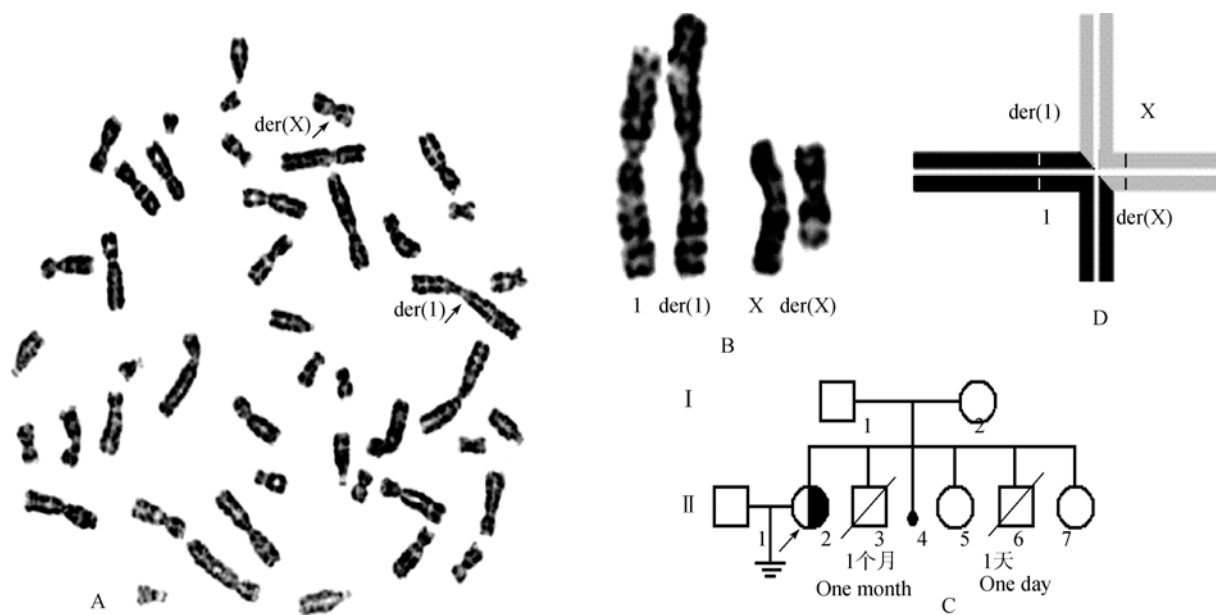


图1 46,X,t(X;1)(q22;p34)

A: 中期G带图; B: 异常染色体核型分析图; C: 家系图; D: 减数分裂四分体配对模式图。临床表现: 女, 23岁, 身高162 cm, 体重55 kg, 子宫大小38×34×29 mm, 左侧卵巢9×9 mm, 右侧卵巢9×8 mm, 外阴发育正常, 乳房发育差, 智力正常, 卵泡刺激素FSH: 50.1 mIU/mL。家系中₃和₆核型未知, 其他成员核型正常。

Fig. 1 46,X,t(X;1)(q22; p34)

A: Metaphase G-banding pattern; B: Karyogram of the abnormal chromosomes; C: Family pedigree; D: Scheme of meiotic quadrivalent. Clinical features: 23-year-old female, 162 cm high, 55 kg weight, uterus: 38×34×29 mm, left ovary: 9×9 mm, right ovary: 9×8 mm, normal pudendum, breast developmental delay, normal intelligence, FSH: 50.1 mIU/mL. Karyotypes of II₃ and II₆ are unknown. The others are normal.

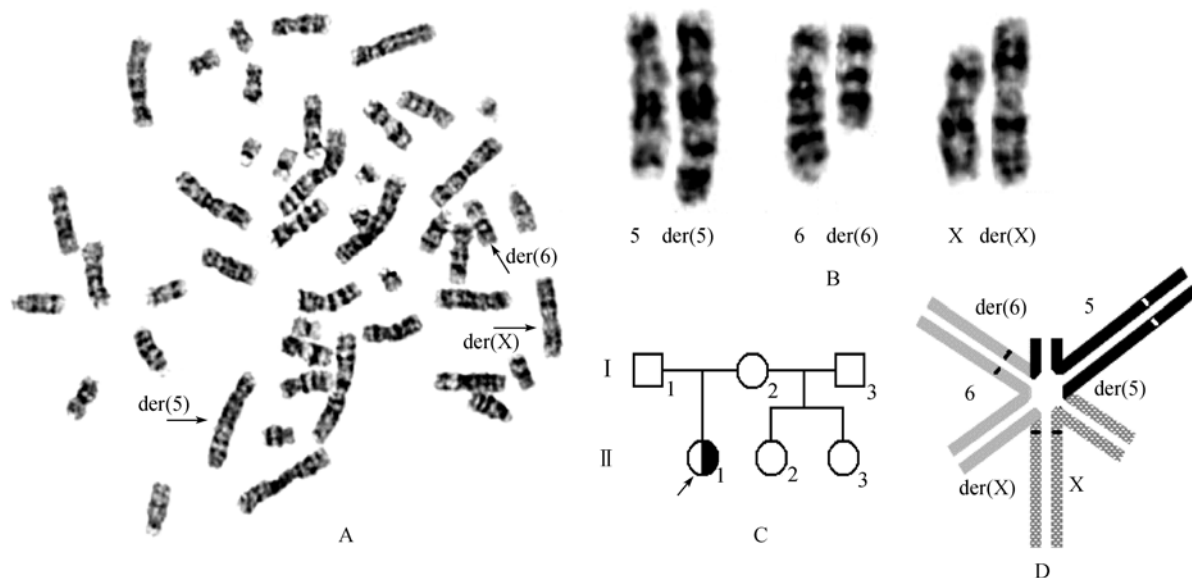


图2 46,X,t(X;5;6)(p11.2;q35;q16)

A: 中期G带图; B: 异常染色体核型分析图; C: 家系图; D: 减数分裂四分体配对模式图。临床表现: 女, 18岁, 身高155 cm, 体重45 kg, 子宫大小22×18×17 mm, 双侧卵巢显示不清, 外阴发育正常, 乳房发育差, 轻度肘外翻, 智力正常, 卵泡刺激素FSH: 85 mIU/mL。家系中其他成员核型正常。

Fig. 2 46,X,t(X;5;6)(p11.2;q35;q16)

A: Metaphase G-banding pattern; B: Karyogram of the abnormal chromosomes; C: Family pedigree; D: Scheme of meiotic quadrivalent. Clinical features: 18-year-old female, 155 cm high, 45 kg weight, uterus: 22×18×17 mm, unclear bilateral ovaries, normal pudendum, breast developmental delay, slight cubitus valgus, normal intelligence, FSH: 85 mIU/mL. Karyotypes of the other family members are normal.

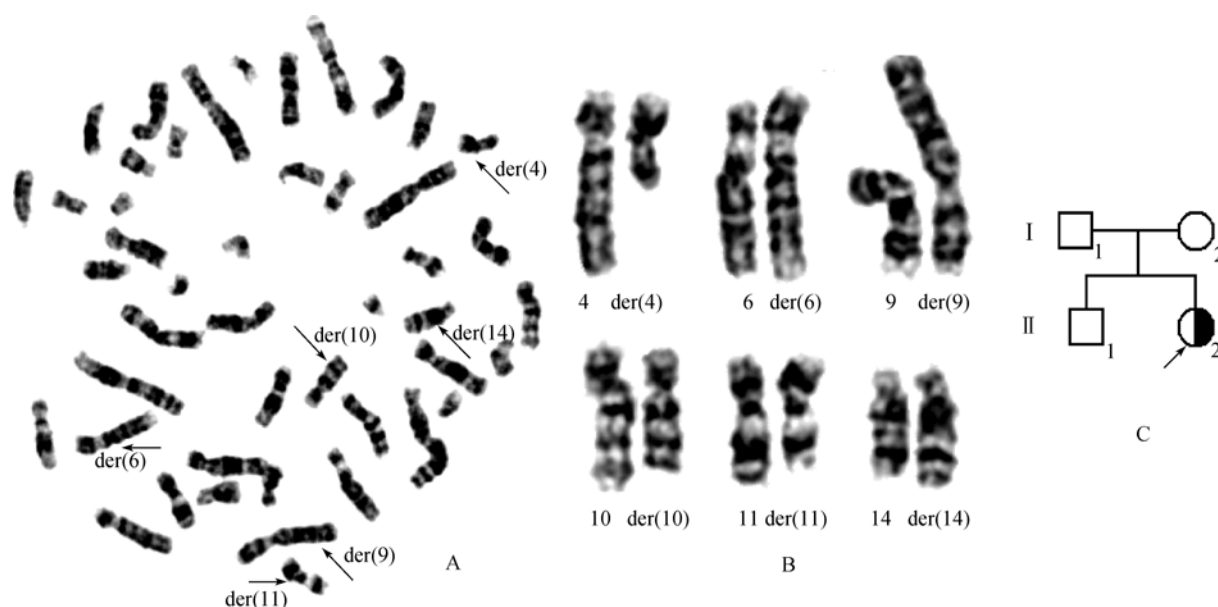


图3 46,XX,t(4;9)(q21;p22),t(6;10)(p25;q25),t(11;14)(q23;q32)

A: 中期G带图; B: 异常染色体核型分析图; C: 家系图。临床表现: 女, 15岁, 身高150 cm, 体重30 kg, 无子宫, 无阴道, 无卵巢, 乳房不发育, 肘外翻, 双眼睑下垂, 眼睛外斜视, 学习困难。家系中其他成员核型正常。

Fig. 3 46,XX,t(4;9)(q21;p22),t(6;10)(p25;q25),t(11;14)(q23;q32)

A: Metaphase G-banding pattern; B: Karyogram of the abnormal chromosomes; C: Family pedigree. Clinical features: 15-year-old female, 150 cm high, 30 kg weight, no uterus, no ovary, undeveloped breast, cubitus valgus, dropping palpebrae, exotropia, learning difficulty. Karyotypes of the other family members are normal.

2.2 Turner's 综合征患者对比

本文对 33 例Turner's综合征主要的异常体征以及核型分布与Elsheikh等^[2]的资料对比, 进行 χ^2 检验, 表明矮身材、蹼颈、后发迹低、肘外翻等异常体征的表现率方面存在显著差异; 在核型分布上, 单纯的 45, X与各种X畸变的嵌合体所占比例也存在显著差异(表 3)。

3 讨论

3.1 各种核型分布及主要临床体征

131 例原发性闭经患者的核型分析结果见表 1, 正常女性核型 83 例, 占 63.36%; X染色体数目和结构畸变核型 33 例, 占 25.19%; X-常染色体易位核型 2 例, 占 1.53%; 常染色体畸变核型 3 例, 占 2.29%; 46, XY女性核型 10 例, 占 7.63%。各种染色体异常核型发生率为 36.64%, 与有关资料^[3]的报道接近, 其中X染色体数目与结构的畸变是原发性闭经患者的主要遗传学病因。本文异常核型种类的分布广泛, 包含了 21 种不同的异常核型, 尤其是常染色体之间、X-常染色体的复杂易位、倒位等所引起的原发性闭经患者有 5 例, 说明染色体异常所造成的原发

性闭经的遗传原因更为复杂。

3.2 X 染色体畸变核型患者分析

文中X染色体畸变核型患者共有 33 例, 15 种不同的核型。此类患者都有X染色体全部或部分片段的缺失, 应属于Turner's综合征一类。根据Lyon假说, 在正常女性的体细胞内, 两条X染色体有一条处于失活状态; 但近年来有很多研究表明失活的X染色体上有些基因逃离了失活而依然具有活性, Turner's 综合征女性的病因被认为是那些逃离失活的基因单倍性所致^[2]。

本文对 33 例Turner's综合征主要的异常体征以及核型分布与Elsheikh等^[2]的资料对比, 表明矮身材、蹼颈、后发迹低、肘外翻等异常体征的表现率方面存在显著差异, 可能说明东西方Turner's综合征患者的主要临床表现存在着很大不同; 在核型分布上, 单纯的 45, X与各种X畸变的嵌合体所占比例也差异显著, 提示这两个群体中Turner's综合征的形成原因不同, 前者主要为配子发生时整条X染色体的丢失, 后者主要是胚胎发育过程中, 由某种原因所导致的一条X染色体全部或部分的缺失。在此类患者主要临床体征的统计中, 矮身材、肘外翻及

表 2 131 例原发性闭经患者的临床特征

Table 2 Clinical features of 131 patients with primary amenorrhea

临床特征 Clinical features	正常 女性核型 Normal female	X 染色体 畸变核型 X chromosome aberration	X-常染色体 易位核型 X-autosome translocations	常染色体 畸变核型 Autosome aberration	46,XY 女性 46,XY female	总计 Total
例数 Cases	83	33	2	3	10	131
学习困难 Learning difficulty	3(3.6%)	2(6.1%)	0(0%)	1(33.3%)	0(0%)	6(4.6%)
矮身材 Short Stature(<150 cm)	12(14.5%)	30(90.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	42(32.1%)
蹼颈 Webbed neck	0(0%)	1(3.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0.8%)
短颈 Short neck	17(20.5%)	26(78.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	43(32.8%)
后发际低 Low posterior hairline	0(0%)	2(6.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1.5%)
盾状胸 Barrel thorax	10(12.0%)	28(84.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	38(29.0%)
乳房发育差 Breast developmental delay	41(49.4%)	33(100%)	2(100%)	2(66.7%)	7(70%)	85(64.9%)
肘外翻 Cubitus valgus	36(43.4%)	29(87.9%)	1(50%)	1(33.3%)	0(0%)	67(51.1%)
小子宫或无子宫 Little uterus or no uterus	42(50.6%)	33(100%)	2(100%)	3(100%)	10(100%)	90(68.7%)

表 3 Turner's 综合征患者的临床体征和核型分布与资料对比

Table 3 Clinical features and karyotypes' distribution of TS patients compared with data

临床特征与核型 Clinical feature and karyotype	本文数据 Data of the article(%)	Elsheikh等资料 ^[2] Data from Elsheikh (%) ^[2]	χ^2
矮身材 Short stature	91*	98	4.74
蹼颈 Webbed neck	3**	25	8.49
短颈 Short neck	79	81	0.10
后发际低 Low posterior hairline	6**	42	15.57
肘外翻 Cubitus valgus	88**	47	19.00
45,X	27*	48	4.88
嵌合体 Mosaics	48**	18	15.31

*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.

盾状胸表现率极高, 并且是在青春期前表现的体征, 因此这几项临床症状可以作为本病早期诊断的参考。

与矮身材有关的候选基因定位于X染色体短臂的Xp11-Xp22 区域^[2], 表 1 中 12、13 号个体缺失都发生在长臂远端(Xq26,q27→Xqter), 未涉及Xp11-Xp22 区域, 身高正常(>158 cm); 14、15 号个体的缺失都包含了Xp11-Xp22 区段, 表现为矮身材, 支持以上论点。然而表 1 中 16 号患者的缺失发生在

Xq13→Xqter, 并没有 Xp11-Xp22 区域的缺失, 却有矮身材的表现, 原因可能是在该区域内包含有与矮身材有关的基因, 也可能是患者体内具有未检出的单体X核型。2~11 号个体都含有 45, X核型, 除 10 号个体外, 均表现为矮身材。10 号个体单体X核型的比例在外周血淋巴细胞分裂相中占 50%, 但身高达到 158 cm, 原因可能是该个体父母的身高均在群体平均值之上。有研究表明Turner's综合征患者的身高依然受父母身高的影响^[4]。

3.3 X-常染色体易位患者分析

X-常染色体易位患者是一类随着X染色体断裂位点与复制行为不同而具有不同临床表现的一类患病群体, 卵巢早衰(Premature ovarian failure, POF)是其中的一个重要表现, 患者的促卵泡激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)水平升高^[5], 发生在青春期之前的POF表现为原发性闭经^[6]。根据表 1 中 17 号、18 号患者升高的FSH值和主要临床表现, 可以判定为POF引起的原发性闭经。2 例患者X染色体的断裂点分别为Xq22、Xp11.2, 有关资料表明Xq13-Xq21、Xq23-Xq27 区域与POF密切相关^[2, 7]。最近研究发现Xq22 区域也与POF有关, 在Rizzolio等^[6]资料中有 4 例断裂点发生在Xq22 区域的X-常染色体易位患者, 其中 3 例表现为原发性闭经, 1 例表现为继发性闭经, 本文中 17 号患者可以进一步说明Xq22 与POF有关。Waters等^[7]资料研究表明Xp11.2 区域的断裂主要表现为多种先天畸形或发育迟缓。Panasiuk等^[8]报道的一例t(X;6)(p11.2;q21)表现为生育畸形死胎。Sharp等^[9]报道的一例t(X;6)(p11.2;p21.1)表现为矮身材、学习困难。而本文 18 号患者同样在Xp11.2 区域发生断裂, 衍生的X染色体同样含有部分 6 号染色体长臂的片段, 却表现为原发性闭经, 提示Xp11.2 区域具有与POF发生相关的基因, 同时也说明Xp11.2 区域的断裂可以导致多种表型。此外, 正常的X染色体与衍生的X染色体哪条失活对其表型也会有影响。有研究表明, 在X-常染色体易位患者中, 正常的X染色体与衍生的X染色体都可能失活; 衍生X染色体的失活, 影响其上连接的常染色体片段, 该常染色体片段可表现出多种失活方式如全部、部分或间隔性的失活^[9], 不同的失活类型导致不同的表现型^[10]。

3.4 常染色体畸变患者分析

本文发现 3 例此类患者, 分别为: 1 例inv(9), 1 例inv(9)合并rob(13q14q)的罗伯逊易位, 1 例涉及 6 条常染色体之间的复杂易位。一般人群中 9 号染色体臂间倒位的发生率高达 1.0%, 在遗传咨询人群中检出率为 2.12%^[11]。有学者认为inv(9)属于染色体结构的多态性, 不具有病理学意义^[12]。但近年来有很多资料证明inv(9)与流产、死胎、不孕等有关^[11]。本文 2 例原发性闭经患者存在inv(9), 推测inv(9)可能与原发性闭经有关。其中 1 例inv(9)合并rob(13q14q)易位患者与笔者曾经报道的仅有 1 次自发月经的rob(13q14q)患者相似^[13], 可能rob(13q14q)亦可引起

原发性闭经。第 21 号患者为 6 条常染色体复杂易位携带者, B超检查未发现子宫、卵巢和阴道。有资料表明复杂易位导致减数分裂过程中同源染色体不能正常配对, 使卵母细胞停留在减数分裂 期, 从而影响性腺的发育^[14]。

3.5 46,XY 女性患者分析

10 例 46,XY患者外生殖器均为女性, 其中 3 例在腹股沟或腹腔内有睾丸存在, 雄激素水平高于正常女性; 2 例具有条索状性腺, FSH值升高; 其余 5 例的性腺及激素水平不祥。此类患者的病因与多种性别发育基因异常有关, 表现型相同的个体, 可能是由于不同的基因突变所致。在胚胎发育的前 6 周无论性染色体的组成是XX或XY的胚胎, 性腺均处于无性别分化的原始状态, 之后性染色体组成是XY的胚胎的原始性腺朝向睾丸方向发育, 在这一过程中起关键作用的是Yp上的SRY基因。SRY基因发生不同程度的点突变或缺失, 可导致性腺发育障碍, 有女性外生殖器和条索状性腺的表现^[15], 这类个体为女性性反转患者。若具有正常的SRY基因, 胚胎原始性腺向睾丸方向发育, 由睾丸的间质细胞产生睾酮, 睾酮通过两条途径调控靶细胞。其一睾酮到达靶细胞与受体结合发挥作用; 其二睾酮在 5 α 还原酶的作用下转化为二氢睾酮, 二氢睾酮与受体结合发挥作用。两条途径均正常表达的个体外生殖器发育为正常男性并有青春期的性成熟。在这一过程中若缺乏睾酮, 或受体的质或量异常, 或 5 α 还原酶的缺乏, 将会发育为虽然体内有睾丸、但外生殖器的表现为女性的个体^[16, 17], 此类为睾丸女性化综合征患者。在临床上值得关注的是 46,XY女性患者高发的无性细胞瘤或性腺细胞瘤, 如果没有医疗干预, 发生的风险约为 20%~30%^[15]。

参考文献(References):

- [1] ZHANG Ming-Yang, LI Guo-Guang, CAI Hong-De, ZENG Qi-Rui, YANG You-Shi, LI Mao-Sheng, SONG Yong-Kui. Sterility and Reproductive Endocrinology. Beijing: Peking University Medical Press. 2nd ed. 2005, 71-75.
张明扬, 李国光, 蔡鸿德, 曾启瑞, 杨友仕, 李茂盛, 宋永魁. 不孕症及生殖内分泌学. 北京: 北京大学医学出版社. 第 2 版. 2005, 71-75.
- [2] Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass AH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews*, 2002, 23(1): 120-140. [\[DOI\]](#)

- [3] ZHENG Ke-Qin, LI Yong-Quan, PAN Chao-Ren, ZHOU Ru-Bin, LIAO Xia, CHEN Xiao-Ping. Cytogenetic studies on 48 cases with primary amenorrhea *Hereditas(Beijing)*, 1996, 18(1): 33–35.
郑克勤, 李永全, 潘超仁, 周汝滨, 廖霞, 陈小萍. 48 例原发性闭经患者的细胞遗传学分析. *遗传*, 1996, 18(1): 33–35.
- [4] Brook CG, Gasser T, Werder EA, Prader A, Vanderschueren-Lodewykx MA. Height correlations between parents and mature offspring in normal subjects and in subjects with Turner's and Klinefelter's and other syndromes. *Ann Hum Biol*, 1977, 4(1): 17–22. [\[DOI\]](#)
- [5] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham, Alabama. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*, 2006, 86(Suppl. 4): 148–155.
- [6] Rizzolio F, Bionel S, Sala C, Goegan M, Gentile M, Gregato G, Rossi E, Pramparo T, Zuffardi O, Toniolo D. Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. *Hum Reprod*, 2006, 21(6): 1477–1483. [\[DOI\]](#)
- [7] Waters JJ, Campbell PL, Mark-Crocker AJ, Campbell CM. Phenotypic effects of balanced X-autosome translocations in females: a retrospective survey of 104 cases reported from UK laboratories. *Hum Genet*, 2001, 108(4): 318–327. [\[DOI\]](#)
- [8] Panasiuk B, Ušinskienė R, Kostyk E, Rybalko A, Stasiewicz-Jarocka B, Krzykwa B, Pienkowska-Grela B, Kucinskis V, Michalova K, Midro AT. Genetic counselling in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving short arm of chromosome X. *Annales de Génétique*, 2004, 47(1): 11–28.
- [9] Sharp AJ, Spotswood HT, Robinson DO, Turner BM, Jacobs PA. Molecular and cytogenetic analysis of the spreading of X inactivation in X-autosome translocations. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(25): 3145–3156. [\[DOI\]](#)
- [10] Schluth C, Cossée M, Girard-Lemaire F, Carelle N, Dollfus H, Jeandidier E, Flori E. Phenotype in X chromosome rearrangements: pitfalls of X inactivation study. *Pathol Biol(Paris)*, 2007, 55(1): 29–36. [\[DOI\]](#)
- [11] WANG Xiao-Rong, DENG Jian-Xia, LI Jin-Jin. The relationship between clinical outcomes of reproductive abnormalities and chromosome polymorphism. *Hereditas(Beijing)*, 2007, 29(11): 1362–1366.
王小荣, 邓剑霞, 李津津. 染色体多态性与临床效应及生殖关系的探究. *遗传*, 2007, 29(11): 1362–1366.
- [12] LI Yong-Quan, ZHENG Ke-Qin, ZHOU Ru-Bin, PAN Chao-Ren, LIAO Xia, CHEN Xiao-Ping. Analyses in 21 cases of pericentric inversion of chromosome 9. *Hereditas(Beijing)*, 1999, 21(6): 10–12.
李永全, 郑克勤, 周汝滨, 潘超仁, 廖霞, 陈小萍. 9 号染色体臂间倒位 21 例分析. *遗传*, 1999, 21(6): 10–12.
- [13] ZHAO Xiao, GONG Ping-Yuan, FENG Qi. A case report of Rob t(13;14) with partial Turner's syndrome features. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2006, 14(12): 102.
赵晓, 龚平原, 冯琦. Rob(13;14)易位伴有部分 Turner's 综合征一例报道. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(12): 102.
- [14] Judis L, Chan ER, Schwartz S, Seftel A, Hassold T. Meiosis I arrest and azoospermia in an infertile male explained by failure of formation of a component of the synaptonemal complex. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 205–209. [\[DOI\]](#)
- [15] Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis-determining factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr Rev*, 2003, 24(4): 466–487. [\[DOI\]](#)
- [16] MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *New Engl J Med*, 2004, 350(4): 367–378. [\[DOI\]](#)
- [17] Wilson JD. Syndromes of androgen resistance. *Biol Reprod*, 1992, 46(2): 168–173. [\[DOI\]](#)