

## 常染色体嵌合变异的流行病学分布及其影响因素研究进展

宋明钰<sup>1</sup> 赵禹瑄<sup>1</sup> 韩雨廷<sup>1</sup> 余灿清<sup>1,2</sup> 吕筠<sup>1,2</sup> 李立明<sup>1,2</sup> 孙点剑<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100191;<sup>2</sup>北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心,北京 100191

通信作者:孙点剑一,Email:dsun1@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 人类体细胞突变的发生和积累,又称体细胞嵌合现象。其中,嵌合染色体变异(mCA)对基因组完整性的影响最为显著,被视为人类衰老的表型之一。随着全球人口老龄化进程的加速,了解 mCA 的人群流行病学分布及其影响因素,有助于探索人体衰老进程中“基因组失稳”及其相关生物学机制,为人类年龄相关疾病的一级预防提供科学依据。本文旨在汇总既往大规模人群研究结果,对外周血常染色体 mCA 的人群流行病学分布及其影响因素进行综述。

**【关键词】** 体细胞嵌合; 嵌合染色体变异; 衰老; 影响因素

**基金项目:**国家自然科学基金(82103920,81941018);国家重点研发计划(2020YFC2003405)

### Research progress on the epidemiological distribution and influencing factors of autosomal mosaic chromosomal alteration

Song Mingyu<sup>1</sup>, Zhao Yuxuan<sup>1</sup>, Han Yuting<sup>1</sup>, Yu Canqing<sup>1,2</sup>, Lyu Jun<sup>1,2</sup>, Li Liming<sup>1,2</sup>, Sun Dianjianyi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China

Corresponding author: Sun Dianjianyi, Email: dsun1@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Somatic mosaicism is defined as the occurrence and accumulation of somatic mutations in humans, and mosaic chromosomal alterations (mCA) are recognized as one of the aging phenotypes due to their impact on genome integrity. With the coming acceleration of global population aging, understanding the prevalence and influencing factors of mCA will help to explore the "genomic instability" of human aging and its biological mechanisms and provide the scientific basis for the primary prevention of age-related diseases. This review aims to summarize the epidemiological distribution and influencing factors of autosomal mCA in peripheral blood based on previous large-scale population-based studies.

**【Key words】** Somatic mosaicism; Mosaic chromosomal alteration; Ageing; Influencing factors

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82103920, 81941018); National Key Research and Development Program of China (2020YFC2003405)

人体有超过万亿个体细胞,单个细胞每天会发生约 70 000 次 DNA 损伤<sup>[1]</sup>,损伤若不能及时修复或在修复中发生错误,会导致人细胞基因组的改变,即体细胞突变。个体

在衰老进程中,体细胞突变随着年龄的增长在生物体内逐渐积累<sup>[2-4]</sup>,导致体细胞嵌合现象,即从同一受精卵发育而来的个体中存在多种核型的细胞<sup>[5-7]</sup>。嵌合现象的发生可

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220715-00632

收稿日期 2022-07-15 本文编辑 万玉立

引用格式:宋明钰,赵禹瑄,韩雨廷,等.常染色体嵌合变异的流行病学分布及其影响因素研究进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(12):2026-2029. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220715-00632.

Song MY, Zhao YX, Han YT, et al. Research progress on the epidemiological distribution and influencing factors of autosomal mosaic chromosomal alteration[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(12): 2026-2029. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220715-00632.



源自点突变、小规模地插入或缺失,以及大规模的染色体重排,后者又称为嵌合染色体变异(mosaic chromosomal alteration, mCA)<sup>[8]</sup>。根据发生变异的染色体类型的不同,mCA可进一步分为常染色体mCA和性染色体mCA。

基因组失稳是指由外源性或内源性因素不断累积的编码及非编码DNA损伤,造成某一细胞谱系基因组的高频突变,从而影响细胞生长、分化和发育等功能,是细胞衰老的核心标志<sup>[9-10]</sup>。mCA比点突变和小规模的核苷酸改变对基因组完整性的影响更为显著<sup>[11]</sup>,因为它可以同时涉及数十甚至成百上千个基因的改变。2020年一项研究对欧洲地区、美国和日本5个生物样本库76万余人进行分析<sup>[12]</sup>,结果表明常染色体mCA的检出率约为15%,且在年长者中的检出率更高,被学界普遍视作衰老的表型之一<sup>[11,13]</sup>。近年来,mCA相关的表型谱正逐步拓展,包括多种癌症、心血管疾病及其他慢性病,甚至增加新型冠状病毒肺炎的易感性<sup>[6,12,14]</sup>。因此,明确其成因和进展可进一步探索人体衰老进程中基因组失稳及其相关生物学机制,有助于多种疾病尤其是人类年龄相关疾病的病因探索和一级预防。

mCA可发生在机体各组织的细胞中,且具有组织特异性,尤其高发于高增殖活性组织(如肝脏和小肠)<sup>[15]</sup>。因血细胞取样的便捷性,血液系统成为mCA的优先研究领域,目前的大规模人群研究对mCA的描述多基于外周血mCA展开。既往研究提示,常染色体mCA和性染色体mCA的发生具有不同的遗传学机制,后者的发生率更高且已有相关综述发表<sup>[16-18]</sup>。本文对常染色体mCA,尤其是能从大规模人群中获取的、外周血常染色体mCA的流行病学分布及其影响因素进行综述。

### 1. mCA概述:

(1)概念和分类:广义的mCA指在全染色体或亚染色体水平上超过1 Mb基因改变的嵌合现象,包括非整倍体、染色体片段的复制或缺失、拷贝数中性的杂合性缺失(copy-neutral loss of heterozygosity, CN-LOH)和其他染色体结构变异如易位、倒位、环状染色体和等臂染色体<sup>[7-8,11]</sup>(表1)。

(2)检测方法:随着基因检测技术如单核苷酸多态微阵列(SNP microarray)技术和高通量测序技术(NGS)的快速发展以及复杂算法的开发<sup>[20-23]</sup>,mCA的检测已从单条染色体、小规模特殊人群逐步发展为全基因组、跨种群一般人群<sup>[24-25]</sup>。Loh等<sup>[21-22]</sup>、Terao等<sup>[26]</sup>在英国生物银行(UKB)、日本生物银行(BBJ)中,利用单倍体分型后的SNP微阵列数据或全基因组测序数据,将基因型频率异常和拷贝数改变联合分析,可同时检测常染色体mCA和性染色体mCA。识别到的mCA分为3类:①嵌合获赠突变,指整条或部分染色体增加;②嵌合丢失突变,指整条或部分染色体缺失;③CN-LOH。

(3)外周血mCA与克隆性造血(clonal hematopoiesis, CH):当某种赋予细胞生长优势的体细胞突变发生在人类造血干细胞时,在外周血中可检测到突变的血细胞克隆,即CH。这一现象可存在于健康人群中,但更多出现在老年人中<sup>[27]</sup>。大多数CH相关研究聚焦于基因突变,包括单核苷酸改变和小规模的插入/缺失突变,识别到的以基因突变为特征的CH与血液系统癌症、心血管疾病等多种年龄相关疾病有关<sup>[28-30]</sup>;也有研究将外周血mCA等同于以大规模染色体变异为特征的CH<sup>[6,21,26]</sup>。由于检测技术和样本量的限制,多数CH研究都是单独描述基因突变或外周血mCA。最近一项将二者联合分析的研究表明,约有2/3的mCA携带者同时具有基因突变,这种高度共存的现象提示二者之间存在潜在的关联<sup>[31]</sup>。

2. 常染色体mCA的流行分布及影响因素:常染色体mCA的描述性研究多开展于欧美人群(多为白种人),自然人群中常染色体mCA的检出率多在1%~5%,然而病例人群(如BBJ)检出率可高达16.3%。表2描述大规模人群( $n > 10\,000$ )研究的特征和常染色体mCA检出率。

在人群分布方面,同其他类型的体细胞突变一样,常染色体mCA的检出率随年龄的增长而增加。年龄与常染色体mCA检出率呈现指数型关联模式,即在 $\leq 50$ 岁人群中检出率较低(约1%~7%), $> 50$ 岁人群检出率迅速增高,在日本高龄( $\geq 90$ 岁)患者中,常染色体mCA的检出率高达

表1 嵌合染色体变异的分类

类别	定义	形态或表现
非整倍体	整条(1条或数条)染色体丢失或增加	染色体数目改变(使细胞中染色体不是整倍数),基因拷贝数改变
染色体片段的重复或缺失	①片段重复:染色体上某个片段有两个或多个拷贝; ②片段缺失:染色体断裂,断片未原位重接而丢失	同源染色体联会时,发生重复或缺失的染色体与其同源染色体长度不一致,或形成拱形结构,基因拷贝数发生改变
拷贝数中性的杂合性缺失	染色体全部或部分重复,同时其同源染色体上对应的等位基因缺失 <sup>[19]</sup>	使原本杂合的位点纯合化,基因型频率改变而拷贝数不变
易位	两条染色体同时断裂,断片相互交换位置重接,若伴随染色体片段的丢失则为非平衡易位,否则为平衡易位	非平衡易位与缺失表现一致;而平衡易位的拷贝数不变
倒位	一条染色体发生两次断裂,两断点之间的片段旋转180°后重接	减数分裂联会时形成特征性的倒位环,基因拷贝数不变
环状染色体	一条染色体长臂和短臂相接,即染色体末端端粒融合	染色体形成环状结构,一般不伴有基因拷贝数改变
等臂染色体	一条染色体的两臂从形态到遗传结构完全相同的染色体	染色体某一个臂上的基因出现双拷贝,一般伴随另一个臂的缺失

表 2 大规模人群常染色体嵌合变异描述性研究汇总

第一作者及年份	项目人群	人群特征	样本量	种族/地区	检出事件数	检出人数(率,%)
Jacobs <sup>[6]</sup> , 2012	美国护士健康研究等 48 项研究	癌症人群和自然人群	57 853	多种族	681	517(0.89)
Laurie <sup>[14]</sup> , 2012	基因环境关联研究	自然人群	50 222	多种族	514	404(0.80)
Machiela <sup>[32]</sup> , 2015	全基因组关联研究数据集	癌症人群和自然人群	24 849	多种族	341	168(0.68)
Vattathil <sup>[33]</sup> , 2016	基因环境关联研究	自然人群	31 100	多种族	1 141	901(2.90)
Loh <sup>[21]</sup> , 2018	英国生物银行	自然人群	151 202	欧洲	5 562	4 889(3.23)
Loh <sup>[22]</sup> , 2020	英国生物银行	自然人群	482 789	欧洲	19 632	17 111(3.54)
Terao <sup>[26]</sup> , 2020	日本生物银行	病例人群	179 417	东亚	33 250	27 910(15.56)
Zekavat <sup>[12]</sup> , 2021	英国生物银行	自然人群	444 199	欧洲	-	15 350(3.46)
	麻总百瀚生物银行	病例人群	22 461	美洲	-	1 025(4.56)
	芬兰基因研究工程	自然人群	175 690	欧洲	-	3 164(1.80)
	日本生物银行	病例人群	125 541	东亚	-	20 440(16.28)
	哥伦比亚大学欧文医学中心新型冠状病毒肺炎生物银行	新型冠状病毒肺炎病例人群	871	美洲	-	168(19.28)
Gao <sup>[31]</sup> , 2021	斯隆凯特林癌症纪念中心队列	癌症人群	32 442	美洲	335	275(0.85)
Qin <sup>[34]</sup> , 2022	中国南京肺癌队列	癌症人群和自然人群	19 546	中国	956	747(3.82)

36.1%<sup>[10,25]</sup>。因此,常染色体 mCA 可能反映衰老的进程。同年年龄组中,常染色体 mCA 的分布还具有性别差异。多项研究一致表明,男性常染色体 mCA 检出率明显高于女性。一项汇总 UKB、BBJ、麻总百瀚生物银行(MGBB)和芬兰基因研究工程(FinnGen)的研究( $n=767\ 891$ )发现,男性发生扩增的常染色体 mCA(指携带特定 mCA 的细胞频率超过 10%)的风险是女性的 1.44 倍<sup>[12]</sup>。但不同亚型和特定常染色体 mCA 的性别分布可能有所不同,如欧洲地区人群中 CN-LOH 突变在男女性中差异无统计学意义,16p11.2 缺失和 10q 末端缺失突变的女性携带者多于男性<sup>[21]</sup>。不同种族常染色体 mCA 检出率也存在差别。两项研究结果显示,非洲裔人群常染色体 mCA 检出率显著低于欧裔和东亚裔人群,而欧裔和东亚裔人群间差异无统计学意义<sup>[6,32]</sup>。然而,另一项纳入 32 442 名癌症患者的血细胞基因测序数据显示,白种人常染色体 mCA 的检出率是其他人种的 1.5 倍( $P=0.033$ )<sup>[31]</sup>。此外,基于东亚地区人群开展的 BBJ 研究发现,常染色体 mCA 覆盖的基因突变与欧洲地区人群有明显差别。常染色体 mCA 在欧洲地区人群中主要覆盖慢性淋巴细胞白血病相关的基因变异,而在日本人群中则主要覆盖 T 细胞白血病相关的基因变异<sup>[26]</sup>。种族差异可能归因于人群所受遗传和环境因素的不同,背后机制有待基于多种族人群队列的深入分析。

除年龄、性别、种族因素外,生活方式和其他环境因素亦可影响常染色体 mCA 的发生,但相关证据较少且尚不一致。有研究表明,有吸烟史者常染色体 mCA 检出率显著高于不吸烟者<sup>[35]</sup>,但也有一些研究未观察到二者之间的显著关联<sup>[6,14,31]</sup>,可能因为这些研究常染色体 mCA 检出率较低,从而导致统计功效不足。另一项纳入了 10 375 名癌症患者的研究发现,常染色体 mCA 与接受肿瘤放射性治疗呈正相关( $OR=1.7, P=0.022$ ),而这种关联在接受细胞毒性化疗的癌症患者中未观察到<sup>[31]</sup>。

3. 小结及展望:mCA 是衰老的表型之一,可能是人类衰老进程中基因组失稳的重要环节。在我国老龄化飞速发展的当下,了解 mCA 在人群中的流行分布和影响因素,有助于推动多种疾病尤其是人类年龄相关疾病的病因探索 and 一级预防。但是,目前该领域的研究仍面临诸多问题和挑战。首先,当前常染色体 mCA 人群流行病学研究证据几乎都来自欧洲地区、美国和日本等,中国仍缺乏基于自然人群队列的常染色体 mCA 研究的高质量证据。其次,尽管观察到常染色体 mCA 与死亡和多种疾病具有正向关联,但也有相当一部分常染色体 mCA 携带者并未发生不良健康结局。除随访观察时间较短外,提示常染色体 mCA 与不良结局关联的机制很可能受到环境因素或表观遗传因素的效应修饰,然而目前缺乏对于多因素共同调控常染色体 mCA 发生发展的研究证据。最后,当前研究对于常染色体 mCA 的观测多是横断面的,缺乏纵向随访数据,尚未监测到常染色体 mCA 在人类衰老进程中实际的发生和发展。未来可以联合开展多种族、多组织、全生命周期随访的大样本人群 mCA 的研究,进一步完善相关的表型谱,将 mCA 与基因组、表观基因组、代谢组等多组学关联起来,探索遗传和环境因素共同调节机体衰老在疾病发生发展过程中的复杂机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Tubbs A, Nussenzweig A. Endogenous DNA damage as a source of genomic instability in cancer[J]. Cell, 2017, 168(4):644-656. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.002.
- [2] Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life[J]. Nature, 2016, 538(7624): 260-264. DOI: 10.1038/nature 19768.
- [3] Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells[J]. Science, 2015, 349(6255):1483-1489. DOI:10.1126/science.aab4082.
- [4] Yizhak K, Aguet F, Kim J, et al. RNA sequence analysis

- reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues[J]. *Science*, 2019, 364(6444): eaaw0726. DOI:10.1126/science.aaw0726.
- [5] Forsberg LA, Gisselsson D, Dumanski JP. Mosaicism in health and disease — clones picking up speed[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(2):128-142. DOI:10.1038/nrg.2016.145.
- [6] Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):651-658. DOI:10.1038/ng.2270.
- [7] Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(5):307-320. DOI:10.1038/nrg3424.
- [8] Liu X, Kamatani Y, Terao C. Genetics of autosomal mosaic chromosomal alteration (mCA) [J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(9):879-885. DOI:10.1038/s10038-021-00964-4.
- [9] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The Hallmarks of Aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6):1194-1217. DOI:10.1016/j.cell.2013.05.039.
- [10] 张素琴, 陈晓亮. 基因组不稳定性与衰老关系研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(5): 177-179. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.05.056.  
Zhang SQ, Chen XL. Research progress on the relationship between genomic instability and aging[J]. *J Med Res*, 2012, 41(5): 177-179. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.05.056.
- [11] Dai X, Guo X. Decoding and rejuvenating human ageing genomes: Lessons from mosaic chromosomal alterations [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101342. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101342.
- [12] Zekavat SM, Lin SH, Bick AG, et al. Hematopoietic mosaic chromosomal alterations increase the risk for diverse types of infection[J]. *Nat Med*, 2021, 27(6): 1012-1024. DOI:10.1038/s41591-021-01371-0.
- [13] Forsberg LA, Rasi C, Razzaghi HR, et al. Age-related somatic structural changes in the nuclear genome of human blood cells[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(2): 217-228. DOI:10.1016/j.ajhg.2011.12.009.
- [14] Laurie CC, Laurie CA, Rice K, et al. Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):642-650. DOI:10.1038/ng.2271.
- [15] O'Huallachain M, Karczewski KJ, Weissman SM, et al. Extensive genetic variation in somatic human tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(44):18018-18023. DOI: 10.1073/pnas.1213736109.
- [16] Fukami M, Miyado M. Mosaic loss of the Y chromosome and men's health[J/OL]. *Reproductive Medicine and Biology*, 2022, 21(1):e12445. DOI:10.1002/rmb2.12445.
- [17] Guo X, Li J, Xue J, et al. Loss of Y chromosome: an emerging next-generation biomarker for disease prediction and early detection? [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 788: 108389. DOI:10.1016/j.mrrev.2021.108389.
- [18] Guo X, Dai X, Zhou T, et al. Mosaic loss of human Y chromosome: what, how and why[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(4):421-446. DOI:10.1007/s00439-020-02114-w.
- [19] Tapial S, García JL, Corchete L, et al. Copy neutral loss of heterozygosity (cnLOH) patterns in synchronous colorectal cancer[J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29(4): 709-713. DOI:10.1038/s41431-020-00774-w.
- [20] Staaf J, Lindgren D, Vallon-Christersson J, et al. Segmentation-based detection of allelic imbalance and loss-of-heterozygosity in cancer cells using whole genome SNP arrays[J]. *Genome Biol*, 2008, 9(9): R136. DOI:10.1186/gb-2008-9-9-r136.
- [21] Loh PR, Genovese G, Handsaker RE, et al. Insights into clonal haematopoiesis from 8, 342 mosaic chromosomal alterations[J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 350-355. DOI: 10.1038/s41586-018-0321-x.
- [22] Loh PR, Genovese G, McCarroll SA. Monogenic and polygenic inheritance become instruments for clonal selection[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 136-141. DOI: 10.1038/s41586-020-2430-6.
- [23] Shen R, Seshan VE. FACETS: allele-specific copy number and clonal heterogeneity analysis tool for high-throughput DNA sequencing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(16):e131. DOI:10.1093/nar/gkw520.
- [24] Schüler F, Dölken L, Hirt C, et al. Prevalence and frequency of circulating t (14; 18) -MBR translocation carrying cells in healthy individuals[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(4):958-963. DOI:10.1002/ijc.23958.
- [25] Russell LM, Strike P, Browne CE, et al. X chromosome loss and ageing[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2007, 116(3): 181-185. DOI:10.1159/000098184.
- [26] Terao C, Suzuki A, Momozawa Y, et al. Chromosomal alterations among age-related haematopoietic clones in Japan[J]. *Nature*, 2020, 584(7819):130-135. DOI:10.1038/s41586-020-2426-2.
- [27] Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease[J]. *Science*. 2019, 366(6465):eaan4673. DOI: 10.1126/science.aan4673.
- [28] Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26): 2477-2487. DOI:10.1056/NEJMoa1409405.
- [29] Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3):137-144. DOI:10.1038/s41569-019-0247-5.
- [30] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 111-121. DOI: 10.1056/NEJMoa1701719.
- [31] Gao T, Ptashkin R, Bolton KL, et al. Interplay between chromosomal alterations and gene mutations shapes the evolutionary trajectory of clonal hematopoiesis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 338. DOI: 10.1038/s41467-020-20565-7.
- [32] Machiela MJ, Zhou W, Sampson JN, et al. Characterization of large structural genetic mosaicism in human autosomes [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(3):487-497. DOI:10.1016/j.ajhg.2015.01.011.
- [33] Vattathil S, Scheet P. Extensive hidden genomic mosaicism revealed in normal tissue[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(3):571-578. DOI:10.1016/j.ajhg.2016.02.003.
- [34] Qin N, Wang C, Chen C, et al. Association of the interaction between mosaic chromosomal alterations and polygenic risk score with the risk of lung cancer: an array-based case-control association and prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(11):1465-1474. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00600-32045(22)00600-3.
- [35] Dawoud AAZ, Tapper WJ, Cross NCP. Clonal myelopoiesis in the UK Biobank cohort: ASXL1 mutations are strongly associated with smoking[J]. *Leukemia*, 2020, 34(10): 2660-2672. DOI:10.1038/s41375-020-0896-8.