维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)06-0720-04

重庆地区 4 628 例遗传咨询儿童细胞遗传学分析及意义

李 程[1],程 茜[1],张 伟[2]

(1. 重庆医科大学附属儿童医院儿保科;2. 重庆医科大学附属儿童医院染色体室,重庆 400014)

【摘 要】目的:探求重庆地区遗传咨询儿童染色体异常的分布情况,为疾病诊疗、优生优育管理水平提高提供理论基础。方法:4 628 例儿童无菌外周血进行常规接种、培养、制片,G 带分析,必要时 C 带分析。结果:4 628 例检出染色体畸变 1 049 例,异常检出率 22.67%;包括 73 种异常核型,常染色体异常 874 例(83.32%),性染色体数目及结构异常 147 例(14.01%),分别以 Down's 综合征和 Turner 综合征最常见;送检原因以智力低下、矮小、先天畸形最多见,年龄分别集中在婴儿期、学龄期和学龄前期,检出异常和临床诊断符合情况分别为:智力低下 42.57%(742/1 743)、矮小 9.98%(98/982)、先天畸形 8.10%(56/691)。结论:重庆地区染色体畸变类型较复杂多样,临床上尤应注意及时对不明原因智力低下、先天畸形和生长发育迟缓儿童的染色体筛查,以利于遗传疾病的早期干预和管理。

【关键词】染色体异常;染色体异常核型;遗传咨询儿童

【中国图书分类法分类号】Q987.1 【文献标识码】A 【收稿时间】2007-09-20

Cytogenetic analysis and its significance of 4628 children for genetic counseling in Chongqing

LI Cheng, et al

(*Department of Primary Child Care, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the distribution characteristics of the abnormal karyotpye in Children of Chongqing, to provide the information for management, prenatal diagnosis and intervention. *Methods*: Samples of the peripheral blood lymphocyte from 4 628 children were prepared with routine cytogenetic methods, G-bangding was employed for karyotype analysis, and C-banding was used when necessary. *Results*: A total of 22.67%(1 049/4 628) patients were identified to have abnormalities with 73 kinds of karyotypes. Among these aberrations, 874 (83.32%) cases were euchromosome malformation, 159 (15.16%)were sex chromosome malformation, and Down's syndrome, Turner's syndrome were the most common. Mental retardation, short stature and congenital malformation were the three main causes of genetic counseling, and the major age grades were infants, school children and preschool children in-sequence, 42.57%(742/1 743)with mental retardation, 9.98%(98/982) with short stature, and 8.10%(56/691)with congenital malformation were detected to have abnormalities, which were coincided with clinical diagnosis, respectively. *Conclusion*: The abnormal karyotypes are various and complex in Chongqing, routine karyotyping is necessary for children of mental retardation, congenital malformation and growth retardation with unknown reason, since it can benefit for early management and intervention of genetic diseases.

【Key words】 Chromosomal abnormity; Abnormal karyotype; Children for genetic counseling

染色体病是染色体上的基因或基因群的增减或变位影响了众多基因的表达和作用,严重破坏了基因的平衡状态,妨碍人体相关器官的分化发育,造成了机体形态和功能的异常。染色体疾病是危害人类健康的常见病,占遗传病的十分之一,由于其不可治愈,给家庭和社会带来沉重的经济和精神负担。本文回顾性分析 1982 年 1 月 ~ 2006 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院染色体检查室核型分析的病例资料,旨在了解重庆地区儿童染色体畸变分布,明确筛查、干预重点,以提高患儿的生存率和生活质量,并为产前筛查、遗传咨询、优生优育提供临床依据。

作者介绍:李 程(1982-),女,硕士,
研究方向:遗传性疾病临床及基础研究。

通讯作者:程 茜,女,教授,E-mail:chqq5@126.com。

1 资料与方法

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1 对象

1982 年 1 月至 2006 年 12 月 25 年间我院遗传研究室接受主要来自儿童保健遗传门诊、内分泌科门诊、泌尿外科门诊、住院部儿童共 4 628 例，其中男性 2 779 人女性 1 849 人，临床主要诊断为先天愚型、矮小、智力低下、尿道下裂、脆性 X 综合征、Turner 综合征、两性畸形、隐睾、先天畸形等，就诊年龄从出生 1h~18 岁不等。

1.2 方法

4 628 例患者，抽取 2ml 无菌抗凝外周血，常规染色体接种（若临床诊断脆性 X 综合征，培养基加入 5- 氟脲嘧啶核苷）、培养、制片，G 分带，必要时 C 带分析，计数 50 个中期细胞染色体分裂相，ZKPAOS 电脑图文系统分析 5 个核型，如有异常染色体加倍分析。根据国际人类染色体命名系（ISCN）1985 分析标准确定异常染色体核。

2 结 果

2.1 不同年份染色体异常检出情况

1982~2006 年 25 年间共 4 628 例病例，检出异常 1 049 例，检出异常率 22.67%（见表 1）。

2.2 染色体异常核型及种类

包括 73 种异常染色体核型，其中常染色体数目及结构异常 874 例，占 83.32%；性染色体数目及结构异常 147 例，占 14.01%；大 Y 染色体 12 例，费城染色体 7 例，两性畸形 3 例，额外小染色体 6 例（见表 2）。

2.3 送检病例临床诊断的主要疾病

在 4 628 例送检标本中，临床诊断疾病 130 多种，前 6 位的疾病顺位如下（见表 3）。

2.4 主要临床诊断病例送检年份、年龄分布与核型异常的符合情况

主要临床诊断如下：以智力低下为特征者（包括临床诊断为先天愚型、精神发育迟滞、脆性 X 综合征、5p- 综合征等）1 743 例；以矮小为特征者（包括临床诊断为 Turner 综合征在内）982 例；以先天畸形为特征者（包括临床诊断为外生殖器畸形，如尿

表 3 临床第一诊断疾病顺位

临床诊断	人数（n）	所占比例（%）
先天愚型	870	18.79
矮小	851	18.39
智力低下	626	13.53
尿道下裂	262	5.66
脆性 X 综合征	240	5.19
Turner 综合征	131	2. 83
总计	2 960	64.39

表 1 1982~2006 年染色体检查情况

年份（年）	年数（n）	检查人数（n）	异常人数（n）
1982~1991	10	867	188
1992~2001	10	842	243
2002~2006	5	2 919	618
总计	25	4 628	1 049

表 2 1 049 例染色体异常核型及分类

常染色体异常	例数（n）	比例（%）	性染色体异常	例数（n）	比例（%）
21- 三体	842	80.27	45，XO	114	10.88
标准型	776		单体型	71	
嵌合型	39		嵌合型	8	
易位型	24		X 等臂染色体	26	
平衡易位携带者	2		X 部分缺失	6	
1 号染色体长臂缺失	1		标记染色体	3	
5p-	4	0.38	Klinefelter 综合征	9	0.86
22 号染色体异常	3		脆性 X 综合征	7	0.67
18- 三体	2		性反转	5	
其它	23		其他	12	

维普资讯 http://www.cqvip.com

道下裂、两性畸形、小睾丸、隐睾等,先天性心脏病、先天无肛、多发畸形、小头畸形等)691 例,送检情况如表 4。

三类送检病例年龄分布见表 5。

临床诊断智力低下、矮小、先天畸形病例异常核型检出分别为 742 例、98 例、56 例。

3 讨 论

随着医学的进步和医疗水平的提高,人类疾病谱发生显著变化,早先威胁人类生命的一些疾病,如天花、霍乱、鼠疫等传染病已趋绝迹或基本得以控制,发病率大幅下降,而与此相比,一些同遗传因素密切相关的人类遗传性疾病如先天性缺陷、染色体畸形等,在发病率和死亡率中所占比例日益突出,发达国家的儿童医院住院患者 36% ~ 52%存在遗传问题,发展中国家 15% ~ 25%的围生期死亡与遗传性疾病有关,我国人口中 20%患有遗传性疾病[1]。美国疾病预防控制中心资料显示,2003、2004 年美国婴儿死亡率最高的疾病是先天畸形和染色体异常(20.1%),在死亡原因前 10 位中列第 1 位,2006 年最新统计结果示:先天畸形和遗传疾病在引起婴幼儿、儿童、青春期少年死亡分别占 18.9%、6.2%、2.2%;我院 1994 ~ 2005 年 14 156 例先天畸形住院儿童中 0.39%的病例死亡。在所有活产儿中染色体异常发生率为 0.4%[2],染色体病虽发病率低,但类型繁多,国际上迄今已发现的染色体数目结构畸变 10 000 多种,已确定或描述的综合征 100 多种,故其累积效应巨大,更因不可治愈而困扰终生,已成为危害人类健康的严重问题。

3.1 重庆地区染色体疾病复杂,以 Down's 综合征、Turner 综合征为主

统计分析 1982 ~ 2006 年 25 年间 4 628 例在我院接受细胞遗传学检查资料,近 5 年送检人数达 2 919 例,超过前 20 年总和(见图 1)。25 年间本组检出染色体异常 1 049 例,仅 2002 ~ 2006 年检出异常 618 例,总异常检出率为 22.67%,高于国内其它报道。分析原因我们认为,一方面可能与临床医生对染色体病认识提高,筛查的范围增宽、针对性增强有关;另一方面,使用 ZKPAOS 电脑图文系统,也提高了染色体分析的准确性。

1 049 例异常染色体中包括 73 种染色体异常核型(见表 1),略低于华中地区 80 余种异常核型的报道[3],但高于温州地区(69 种)及临沂地区(65 种),可能与样本量及样本的来源于不同地区有关。常染色体异常 874 例(83.32%),其中 21- 三体最常见,其次为 5p- 综合征、22 号染色体异常,与华中地区染色体异常前 3 位分布大体一致;性染色体异常 147 例(14.01%),45XO、Klinefelter 综合征、脆性 X 综合征居前 3 位,与华中地区报道 Turner 综合征、性反转、Kilinefelter 综合征的前 3 排列略有差异。说明重庆地区的染色体畸形核型同国内其他地区一样复杂,并仍然以常染色体异常多于性染色体异常,常染色体异常中以 Down's 综合征最常见,性染色体异常中以 Turner 综合征最常见。

3.2 送检染色体三大原因:智力低下、矮小、先天畸形

分析送检病例临床疾病诊断顺位,发现以先天愚型(18.79%)、智力低下(13.53%)、脆性 X 综合征(5.19%)等智力发育迟缓表现为特征的疾病是医生

表 4 智力低下、矮小、先天畸形送检人数年代分布情况

临床诊断	1982~1999 年(18 年)	2000~2006 年(7 年)	总计
智力低下	740 人	1 003 人	1 743 人
矮小	78 人	904 人	982 人
先天畸形	278 人	413 人	691 人

表 5 智力低下、矮小、先天畸形儿童送检年龄分布

	≤1 岁组	1 ~ 2 岁组	3 ~ 5 岁组	6 ~ 11 岁组	≥12 岁组
智力低下	35.46%	24.50%	19.16%	12.45%	2.18%
矮小	1.83%	5.30%	14.87%	52.75%	26.48%
先天畸形	28.07%	21.85%	31.59%	19.88%	3.79%

维普资讯 http://www.cqvip.com

送检的主要原因，占 37.66%(1 743/4 628)，其次是诊断矮小(包括 Turner 综合征)为特征的生长障碍者占 21.22%(982/4 628)，先天畸形居第三，如尿道下裂(5.66%)、两性畸形、小睾丸、隐睾、先天性心脏病、先天无肛、多发畸形、小头畸形占 14.93%(691/4 628)。临床诊断病例同组比较，仅 2000~2006 年 7 年间智力低下、矮小、先天畸形各 1 003 人、904 人、413 人，均远超过 1982~1999 年 18 年间总和(740 人、78 人、278 人)。矮小送检病例近 7 年增幅最大，说明临床医师正努力饯行国际上关于发育迟缓的儿童均应作染色体检查的推荐[4]。

3.3 送检年龄和检出异常情况提示：染色体疾病诊疗水平仍需提高

3 组送检年龄分布分析发现：因智力低下组送检主要为婴幼儿，矮小组集中在学龄期和青春期，先天畸形组送检病例多为学龄前期儿童，而诊断出异常的平均年龄顺次约 2 岁、10 岁、4 岁，一方面说明家长对容易发现的先天畸形和智力低下相当警惕，但对矮小认识不够，另一方面说明我们的基层儿童保健工作仍有待加强和提高医疗质量。及早筛查诊断，及时正确处理，有益于早期管理和干预，最终降低染色体疾病的死亡率和伤残发生率。

本组检出异常核型与临床诊断符合情况：智力低下 42.57%(742/1 743)，矮小 9.98%(98/982)，先天畸形 8.10%(56/691)，说明智力低下、生长发育障碍及先天畸形中有相当一部分是由染色体异常所致。业已证明，核型检查可检测到的染色体异常占智力低下病因的 4%~28%；MARTA MORENO-GARCíA[5]的研究显示染色体异常在矮小男性中发生率为 2.77%，在矮小女性中为 9.80%；25%的出生缺陷与单基因突变和染色体异常有关，人类先天畸形中约 10%是染色体异常或单基因遗传直接所为，0.3%~0.4%的出生缺陷综合征由染色体异常引起。因此临床上对于智力、生长发育迟滞及先天畸形者获得其染色体信息是十分必要的。

3.4 展 望

虽然细胞遗传学显带技术是经典的核型分析手段，也是现阶段发现染色体畸变，进行大规模筛查和遗传咨询仍然不可代替简单实用的技术，然而由于其显带粗略，有很大局限性，易漏掉染色体重排如缺失、复制、易位等，而目前荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization，FISH)和微阵列比较基因组杂交(Array-comparative genomic hybridization array-CGH)技术对于检测遗传物质的微小异常有明显的优势[6,7]，将来会在染色体检测领域发挥巨大作用，但值得注意的是即使 FISH 等技术检出正常，也不能完全排除遗传性疾病。目前对于遗传性疾病的诊断技术水平亟待提高，需要有分子细胞或分子遗传学技术平台支撑，才能发现更细微的畸变，对于深入探讨染色体病的发病机理、管理患者、提供遗传咨询和产前诊断筛查，今后可以展望的早期干预和治疗具有积极的意义。

参 考 文 献

[1] 罗小平，梁 雁. 遗传性严重功能异常疾患的早期诊断和干预治疗研究的现状和趋势[J]. 中华儿科杂志，2007；45(6)：401-403.

[2] Robert M，Karen J，Hal B. Nelson Essentials of Pediatrics[M]. Fifth Edition. Philadephia：Elsevier Saunders，2006.216-217.

[3] 梁 雁，魏 虹，林汉华，等. 2064 例细胞遗传学分析临床与优生意义[J]. 临床儿科杂志，2003；21(7)：403-406.

[4] Joanne F，Stephen D，Michelle A. Diagnostic yield of chromosome analysis in patients with developmental delay or mental retardation who are otherwise nondysmorphic[J]. American Journal of Medical Genetics Part A，2006；140A(21)：2320-2323.

[5] Marta，Francisco，Emilia. Chromosomal anomalies in patients with short stature[J]. Pediatrics International，2005；47(5)：546-549.

[6] Samantha JL，Regina，Alison，et al. Suhtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation[J]. Lancet，1999；354(1919)：1676-1681.

[7] Engels H，Brockschmidt A. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation[J]. Neurology，2007；68(10)：743-750.

(责任编辑：关蕴良)