DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.12.042

文章编号:1000-5404(2003)12-1119-02

经验交流

染色体病的临床分析及产前诊断

Clinical analysis and prenatal diagnosis of chromosome diseases

姚 宏,李 力 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所妇产科,重庆 400042)

染色体病是一种常见的遗传病,无论是染色体数目异常还是染色体结构异常都可导致先天畸形、智力低下、流产、不孕、生长发育障碍等,严重地危害着人们的身心健康。我科于1982—2001年为前来遗传咨询门诊的4 350人进行了外周血及羊水细胞染色体核型分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

遗传咨询对象4 350例咨询病人中,男1 734例、女2 616例,年龄从出生1 d到62岁不等,40岁以下者最多,占95.48%。就诊原因包括先天畸形、生育障碍、不良孕产史、性征异常、生育过畸形儿、高龄初产妇、不良孕产史、染色体平衡易位携带者等。

1.2 方法

外周血淋巴细胞培养常规制备染色体进行核型分析。每例计数30个中期分裂象,油镜下常规分析3个G带核型。如疑有嵌合体,计数分析扩大到100个中期分裂象。根据诊断需要部分病人还做了C带、R带、银染、高分辨显带等检查。

中期孕羊水细胞培养染色体核型分析。B超定位后经腹壁穿刺,取孕16~24周羊水20 ml,按我室常规方法作细胞培养及染色体核型分析,每例计数30个中期分裂象,至少分析5个G带核型。

2 结果

4 350例遗传咨询患者中3 850例进行外周血淋巴细胞培养染色体核型分析,发现染色体异常核型382例;500例进行中期孕羊水穿刺染色体核型分析,发现染色体异常核型11例。

2.1 3 850例外周血染色体分析患者就诊原因与染色体异常检出率的关系见表1

表1 3 850患者就诊原因分类与异常染色体检出率的关系

咨询原因	例数	构成比(%)	异常染色体数	异常检出率(%)
习惯性流产	1 300	33.77	44	3.31
畸胎及死胎史	595	15.45	13	2.18
性征异常	536	13.93	87	16.23
先天愚型	321	8.34	185	57.63
不孕症	290	7.53	23	7.93
原发及继发闭经	167	4.34	13	7.78
先天性智力低下	148	3.84	7	4.73
先天畸形	97	2.57	2	2.06
家系调查	85	2.21	8	9.41
其它	311	8.02		
合计	3 850	100.00	382	9.92

2.2 382例异常染色体核型分类见表2

表2 382例染色体异常核型分类

分类			涉及染色体	男	女	小计	构成比%
常染色体							
	数目		13;18;21	102	76	178	46.60
	结构	罗氏易位	13;14;15;21;22	7	5	12	3.14
		相互易位	所有常染色体	14	21	35	9.16
		不平衡易位	13;15;21;22	2	1	3	0.79
		臂间倒位	9;4	5	4	9	2.36
		环状染色体	13		1	1	0.26
		末端丢失	5;13;18	3	1	4	1.05
性染色体							
	数目		X;Y	41	49	90	23.56
	结构	相互易位	1;3;7;13;X	4	4	1.05	
		等臂染色体	X	12	12	3.14	
		双着丝粒	X	2	2	0.52	
		末端丢失	X	9	9	2.36	
嵌合体			4;7;8;13;16;21;X;Y	7	16	23	6.02
合计				181	201	382	100.00

2.3 500例产前诊断羊水染色体核型分析

正常核型489例,经对部分性连锁患者出生婴儿性别随访及母亲有先天愚型生育史的婴儿脐血及外周血核型分析,无一例误诊。发现异常核型11例,并经脐血染色体核型分析证实。其产前诊断原因与异常染色体核型的关系见表3。

表3 产前诊断原因与异常核型的关系

就诊原因	例数	正常男性	正常女性	检出异常核型
不良孕产史	153	81	71	47,XY,+18
孕早期不良诱因	127	66	59	47,XYY;45,X
生育先天愚型儿	112	52	56	47,XX,+21
				47,XY,+21
一方有遗传病史	35	18	17	
高龄孕妇	32	18	14	
性连锁病史	28	13	15	
易位携带者	13	6	3	45,XY,-13,+t(13;21)
				46,XX,t(15;21)
				46,XX,t(14;21)
				46,XX,t(21;21)
合计	500	254	235	11

3 讨论

3.1 染色体异常与习惯性流产

染色体核型异常是引起流产的重要原因,其主要的核型异

作者简介:姚 宏(1963-),男,四川省三台县人,主管技师,主要从事细胞遗传学及生殖医学方面的研究。电话:(023)68757639

收稿日期:2003-01-05;修回日期:2003-04-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

常类型是平衡易位和倒位，因无明显或重大的遗传物质丢失，携带者可无临床症状，但在生育过程中常表现为反复多次流产，其主要的遗传学效应就是在减数分裂时可形成不平衡配子，受精后形成的合子常为染色体单体或部分三体从而导致胚胎死亡最终导致流产。染色体平衡易位在流产夫妇中是最常见的异常核型类型，据文献[1]报道，正常人群中染色体易位发生率约为0.2%，而反复流产人群中的发生率为正常人群的10~20倍，本组病例在流产组中发现的44例异常核型中，易位型核型34例，占流产组异常核型的2.62%，与文献一致。而倒位是引起流产的第二种常见的异常核型，本组9例，占流产组异常核型的0.69%，所涉及的染色体4号1例，6号1例，9号7例。对于9号染色体臂间倒位，一般认为是一种多态现象，但近几年来已多次见到有关其遗传效应的报道，认为这一现象与流产在临床上有某种关联，本组7例9号染色体臂间倒位均表现为2次以上的自然流产，而其它相关检查均正常，支持这一观点，但在理论上尚需进一步探讨。

3.2 染色体核型异常与性征异常

性别分化是由Y染色体携带的睾丸决定因子(Testicular determinating, TDF)决定的，1990年Sinclair发现了一段与睾丸分化相关的基因，称为Y染色体性别决定区(Sex-determining of the Y, SRY)SRY可在胚胎的原始性腺中表达，使原始性腺分化为睾丸，睾丸的正常发育、功能的正常表达决定着男性的表型及生理功能[2]。故性染色体的类型并不能完全代表其社会性别。本文发现两例45, X, 1例46, XX男性表型较为少见，2例均表现为结婚多年不孕，双侧睾丸小、软、多次检查未见精子。关于45, X及46, XX男性表型主要有两个观点：一是Y/常染色体易位，该观点认为含(SRY)的Y片段易位到常染色体上，由于易位片段小，一般染色体显带通常不能发现，但用高分辨显带或经分子生物学分析可检出易位的片段[3]。另一观点为X-Y异常交换，有3种方式：①偶然互换；②同源交换；③X-Y非同源联合。但45, X男性如用X-Y异常交换来解释，则需要两个罕见事件同时发生，即减数分裂时，母亲的X染色体不分离，形成无X染色体的卵细胞，父亲的X-Y发生一次交换，产生带有SRY的X染色体的精子，而且这两种异常的细胞受精。本文由于当时实验条件有限，后病人失访，故无法确定其形成原因。正常女性必须同时具备两条正常的X染色体，20世纪80年代以来国外学者相继报道在X染色体长臂上有两个关键区域：Xq13-22和Xq22-26，在这两个关键区域中存在着决定卵巢发育及功能的基因[4]。所以，一旦X染色体的数目与结构发生改变将导致女性性征的异常。本组典型的Turner综合征核型45, X有44例；46, X, i(Xq)12例；6例有Y染色体存在于带有45, X的细胞系嵌合体中，这些患者身高均在1.40 m以下，第一性征与第二性征均有不同程度的异常。

3.3 羊水染色体核型分析用于产前诊断

我室从1982年开始开展羊水染色体核型分析，培养成功率为99.5%，成功的关键在于严格的无菌操作、培养基微酸环境、细胞收获时注意对细胞的破坏与丢失、对有血污染的标本提前换液等措施，保证有足够的分裂象可供分析。500例培养成功的羊水染色体核型分析中，发现异常核型11例，有7例异常核型均为21-三体(标准型例4例；易位型3例)，1例为涉及21号染色体的平衡易位携带者。先天愚型是最典型也是最早发现的人类染色体病，其发生的主要原因是由于染色体不分离造成的，在核型变异上可分为3种类型：标准型；易位型；嵌合型，标准型约占95%。先天愚型的再发风险比一般人群要高，再发风险率是1%~2%，本研究中有1对夫妇连续3胎出生先天愚型儿，有3对夫妇连续两胎出生先天愚型儿。对于如此高的再发率及在同1对夫妇中的多次发生先天愚型儿的现象，有学者认为这种不分离现象是由基因所调控的，表现为双亲之一的21号染色体近端着丝粒上原来着丝粒区域变异为两个独立的两个联在一起增大的银染区域的携带者，从而导致21-三体的复发，这可能与某些人的21号染色体本身具有不分离倾向有关。对于需作染色体核型分析来决定选择性妊娠的妇女来说，羊水染色体核型分析对染色体病的诊断仍显得非常重要，平衡易位携带者要想生育正常的下一代，就应检出这些携带者，为这些家庭提供选择性流产的科学依据[5]，本组13例易位携带者检出异常核型4例(1例表型正常，3例易位型21-三体)，异常检出率高达30.77%。染色体病的产前诊断目前有基因芯片、FISH、引物介导的原位标记技术等，但这些方式要达到很高的诊断准确率、易于普查尚需时日。

综上分析表明，染色体核型分析对于有遗传病史及生育障碍的患者能提供有价值的临床诊断依据，为生育健康的下一代提供科学的保证，在优生优育工作中起到不可忽视的作用。

关键词：染色体核型分析；遗传咨询；产前诊断

中图法分类号：R596.104 文献标识码：B

参考文献：

[1] 王树玉，赵 强，贾婵维. 1 000例遗传咨询患者的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志，2000, 8(5)：36—37.

[2] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 北京：人民卫生出版社，1998. 124.

[3] 金庆跃，等. 819对不育夫妇临床分析[J]. 生殖与避孕，1998, 18(6)：371.

[4] Geerkens C, Just W, Vogel W. Deletion of Xq and growth deficit: a review [J]. Am J Med Genet, 1994, 52(2)：105—113.

[5] 姚 宏，李 力. 唐氏综合征儿父母的遗传咨询及产前诊断[J]. 中国优生与遗传杂志，2002, 10(6)：45.

(编辑 薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net