

885 例遗传咨询者的细胞遗传学分析*

肖文珺, 高振奎, 李 莉, 李 佳, 张 曼[△]

(首都医科大学附属北京市世纪坛医院检验科 100038)

摘要:目的 通过对近年 885 例遗传咨询患者外周血染色体异常类别及发生率进行统计分析,为临床遗传疾病的诊断提供参考数据。方法 对 324 例因母亲孕期唐氏综合征筛查高危或出生后体检异常等原因进行遗传咨询的新生儿和 561 例因不良孕产史、智力/性发育迟缓等就诊的患者进行染色体核型分析检查。结果 检出染色体异常 116 例,异常率 13.11%。其中,染色体数目和结构异常 40 例,占异常率的 34.48%。不同疾病患者群中染色体异常的类型和比例不同。结论 染色体数目异常和性染色体异常是出生缺陷、智力发育迟缓、性分化异常患者中常见的病因;而不良孕产史患者中以多态性和结构异常最常见。

关键词:细胞遗传学;染色体畸变;核型分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.14.022

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)14-1744-03

Cytogenetic examination in 885 cytogenetic consultation cases*

Xiao Wenjun, Gao Zhenkui, Li Li, Li Jia, Zhang Man[△]

(Clinical Laboratory, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: Objective In order to get reference data for diagnosis of clinical genetic disease through analyzing chromosome abnormality types and rates in 885 patients who ask for cytogenetics consultation in recent years. **Methods** 324 newborns who asked for cytogenetics consultation because of high risk factors in down's screening during pregnancy or found abnormality in physical examination after birth and 561 patients with history of spontaneous abortion, infertility or fetal death, growth or mental retardation, sexual abnormality were examined for karyotype analysis. **Results** 116 cases of chromosome abnormal karyotypes were detected, count for 13.11%, among which, 40 cases (34.48%) are chromosomal aberration. Chromosome abnormality types and rates are different in patients with different type of diseases. **Conclusion** Abnormalities in chromosome numbers and sex chromosome abnormality account for the main causes of growth and mental retardation, abnormalities of sexual differentiation and development; but for couples suffered from spontaneous abortion, polymorphism and structure abnormalities takes up the highest portion.

Key words: cytogenetics; chromosome abnormality; karyotyping

染色体数目或结构异常所致的疾病称为染色体病,是一种常见的遗传病。染色体病可导致各种先天性智力低下、发育迟缓、多发畸形及性分化异常,同时也是导致流产、死胎、畸胎、不孕、不育等疾病的重要原因,越来越受到临床工作者的重视。对这类患者进行外周血淋巴细胞染色体核型分析,可以为患者的临床诊断和治疗提供遗传学依据。通过对这些染色体核型分析和总结,探索异常核型与临床症状的联系,可以提高对染色体病的诊断、咨询能力,对染色体病的防治有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 1 月至 2013 年 4 月,来自北京世纪坛医院门诊及住院部进行遗传咨询的患者共 885 人,进行细胞遗传学检查。其中,年龄最小者 0 d,最大者为 50 岁,男 457 例,女 428 例。主要临床表现为不良妊娠史、产前筛查为高危或疑为先天畸形的新生儿、智力/性发育迟缓等。

1.2 方法 用肝素抗凝,取外周血 2 mL,接种于 1640 培养基,37℃培养 72 h,终止培养前 40 min 加秋水仙素至终浓度 0.5 μg/mL,收获。常规制片显带,每个患者计数 20 个染色体中期分裂象,经染色体分析软件分析 5 个核型,如果怀疑有嵌

嵌现象,至少总计数 30~50 个细胞,并增加分析细胞数目。根据 ISCN(2009)人类细胞遗传学国际命名体制命名。

2 结果

本院近 7 年共进行 885 例染色体核型分析,其中,产科新生儿脐血染色体核型分析 324 例,发现异常 37 例,异常率 11.42%。37 例中,染色体数目和结构异常 14 例,占 45.95%。外周血核型分析 561 例,其中,0 d 至 22 岁之间患者 69 例,发现异常 14 例,异常率达 20.29%,其中,性染色体结构和数目异常 7 例,占 50%。大于 22 岁患者 492 例,发现异常 65 例,异常率 13.21%。其中,以多态性为主,占 78.46%;常染色体结构异常 14 例,占 21.54%,见表 1。

表 1 各年龄组染色体异常及构成

组别	分类	n	构成比 (%)	
0 d	染色体多态性	19	51.16	
	染色体数目/结构异常	性染色体数目/结构异常	2	5.40
		常染色体结构/数目异常	16	43.44
异常率(%)			11.42	

* 基金项目:科技部支撑基金资助项目(2013BAI12B01)。作者简介:肖文珺(1975-),主管技师,博士,主要从事细胞遗传学的研究。

△ 通讯作者, Tel: (010)63926389; E-mail: mzhang99@aliyun.com。

续表 1 各年龄组染色体异常及构成

组别	分类	构成比	
		n	(%)
0~22 岁	染色体多态性	6	42.86
	染色体数目/结构异常	7	50
	常染色体结构异常	1	7.14
	异常率(%)		20.29
>22 岁	染色体多态性	51	78.46
	常染色体结构异常	14	21.54
	异常率(%)		13.21

3 讨 论

3.1 染色体核型分析对于产前诊断的重要意义 近 6 年来,本院共进行的 324 例产科新生儿脐血核型分析,申请遗传学检查的原因主要为:(1)孕期唐氏综合征筛查高危;或由于是多胎妊娠不适宜唐氏综合征筛查,但拒绝抽取羊水或错过羊水染色体核型分析时机,待胎儿娩出后,申请取脐血进行染色体核型分析确认是否异常。(2)出生后体检怀疑异常。(3)家族中曾有生育缺陷儿史。染色体数目异常,尤其是唐氏综合征是出生缺陷最常见的病因之一。本研究共检出 21-三体综合征 9 例,占 2.78%,高于中国活产婴儿中 21-三体综合征的发生率(0.5‰~0.6‰),可能与标本主要来源于唐氏综合征筛查高危产妇有关。21-三体综合征对家庭和社会的危害极大,血清学唐氏综合征筛查法和 B 超等无创性检查方法,是预防唐氏综合征出生的主要方法,已经得到广泛开展,但血清学唐氏综合征筛查法目前只适用于单活胎,且假阳性高,只能依靠产前诊断进行最终确诊,而羊水细胞染色体核型分析是产前诊断的金标准^[1]。本研究还检出导致新生儿严重畸形和智力低下的 13-三体综合征 1 例和性发育异常的特纳综合征 1 例。如果在孕期进行羊水细胞染色体核型分析,做出准确及时的诊断,将避免此类缺陷儿的出生。因此进一步加强和推广产前诊断工作迫在眉睫。

3.2 染色体异常与发育迟缓 幼儿至青少年时期出现性发育异常,如原发性闭经,外生殖器异常等及发育迟缓(包括身材矮小,智力发育迟缓等)在临床也较为常见,是 0~22 岁年龄段就诊的主要原因。其中,发现染色体异常 14 例,其中,性染色体结构和数目异常 7 例,占其中的 50%,说明性染色体结构和数目异常是性/智力发育迟缓的重要原因,应加强此类疾病中染色体核型的排查工作。其中,克氏综合征(核型 47,XXY)和特纳综合征(核型 45,X0;46,X,i(Xq)等)最为常见。虽然在现有科学技术水平上,此类染色体病仍无法根治,但通过长期乃至终身的激素替代治疗可以促进患者的第二性征发育,增加社会适应能力,改善精神状态,提高生活质量并预防并发症^[2-3]。近期一项关于特纳综合征的研究显示,通过低剂量的雌激素和生长激素的联合治疗,能使接受治疗时年龄在 5~12.5 岁之间的特纳综合征患者的成年时期身高平均增高 5 cm 之多,同时还能改善智力和行为方面的症状^[3-4]。而且,低剂量的生长激素并未对心血管系统造成远期的不利影响^[5]。然而不论是克氏综合征还是特纳综合征,这些性染色体疾病往往在青春期之前无任何症状,青春期症状也不典型,甚至有的患者仅以神经精

神方面症状为最初表现^[6],拖延了确诊时间,从而延误了最佳的治疗期(11~12 岁)。因此,普及染色体病基础知识,加强此类疾病的早期筛查工作的任务非常迫切。

值得注意的是,这一组中,作者检出 6 例多态性和 1 例常染色体易位。这些异常是否与患者性发育/智力发育迟缓的症状有联系还有待进一步研究。

3.3 染色体异常与不良孕产史 大于 22 岁年龄段患者主要因不良孕产史(不明原因流产史或不育)就诊,其中,发现异常 65 例,异常率 13.21%,以染色体多态性为主,构成比达 78.46%。染色体多态性为各个体之间的正常变异,表现为同源染色体结构和带纹强度的差异,一般存在遗传上不活跃的含高度重复 DNA 序列的结构异染色质区。有研究认为,染色体多态性可能引起流产、死胎、等不良妊娠结局^[7-9],但具体原因尚有待进一步研究。

常染色体结构异常主要以平衡易位和倒位为主,在不良孕产史夫妇中比率为 2.85%,文献报道约为 2%~6%^[10-11],而且随流产次数增多,异常率增高^[12]。但染色体结构异常易导致患者在减数分裂过程中形成不平衡配子,受精后形成染色体部分单体和/或部分三体的合子从而导致胚胎畸形、死亡,危害严重。由于并无基因的丢失,这类患者极有可能是表型正常的携带者,无法通过其他检测方法检查出来。因此,对于有不良孕产史的夫妇,尤其是反复多次不明原因流产史的患者,夫妻双方都进行外周血染色体核型分析是非常必要的。对于发现的携带者,遗传工作者可以通过提供遗传咨询进行生育指导^[13]。传统遗传学认为,平衡易位患者形成完全正常和与患者相同平衡易位核型的平衡型配子的概率各为 1/18,总概率为 1/9;而现代研究认为,两条染色体平衡易位携带者理论上可产生 36 种不同的配子类型,但临床上其正常配子或平衡型配子的比例从 1/3~1/2 不等^[14]。因此,在遗传咨询时应结合患者性别、参与易位的染色体及易位位点、形成的四射体构象等具体因素,为其提供更科学的咨询信息。作者认为对这类患者的遗传咨询有两大原则:(1)告知自然受孕出现流产,胎停育等的危险。不论概率是 1/9,还是 1/2,这类患者自然流产率都远远高于正常人群。(2)如果坚持自然受孕,孕期必须进行产前诊断。因为这类患者即使孕期没有出现流产等情况,也不能排除胚胎染色体核型为部分单体或三体的可能,出生缺陷儿的可能性远高于正常人群。(3)如果采取人工授精方式,必须进行胚胎植入前诊断^[15],以提高胚胎存活率及避免缺陷儿的出生。

通过对以上资料的总结回顾,说明染色体异常是出生缺陷、智力低下,原发、继发闭经,性发育异常;不良孕产史等疾病的常见原因,不同人群中,染色体异常的类型、比例也不同。对这类疾病常规进行细胞遗传学分析,有助于明确诊断,指导正确的诊疗措施及时实施,对临床的正确诊断和治疗具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 钱晨. 唐氏综合征产前血清学筛查与超声诊断联合运用的探讨[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(23): 2836-2837.
- [2] Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated[J].

- Dtsch Arztebl Int, 2013, 110(20): 347-353.
- [3] Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 364(13): 1230-1242.
- [4] Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome; results of a multicenter trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): E1383-1392.
- [5] Panayotova R, Brooks R, Borg A, et al. No late effects of growth hormone exposure on ventricular mass and function in patients with Turner's syndrome[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2013, 15(1): 1-2.
- [6] Nahata L, Rosoklija I, Yu RN, et al. Klinefelter syndrome; are we missing opportunities for early detection? [J]. Clin Pediatr(Phila), 2013, 52(10): 936-941.
- [7] Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, et al. Chromosome heteromorphisms; an impact on infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(5): 191-195.
- [8] Dong Y, Jiang YT, Du RC, et al. Impact of chromosomal heteromorphisms on reproductive failure and analysis of 38 heteromorphic pedigrees in Northeast China[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(2): 275-281.
- [9] Mierla D, Stoian V. Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the romanian population[J]. Balkan J Med Genet, 2012, 15(2): 23-28.
- [10] 李春燕, 明蕾, 张露, 等. 染色体异常中的复发性流产染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(4): 64-65, 41.
- [11] Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, et al. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India; report and review[J]. J Assist Reprod Genet, 2011, 28(2): 145-149.
- [12] 楚伟, 郭文潮, 王方娜, 等. 石家庄地区 1513 对自然流产夫妇的细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(1): 121-122.
- [13] 王卫红, 李红玉, 贺骏, 等. 长沙地区 24 例染色体平衡易位的临床分析与遗传咨询[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(8): 37-38.
- [14] 王昊. 两条染色体平衡易位携带者配子类型的理论分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(5): 1-2, 8.
- [15] 李刚, 孙莹璞, 金海霞, 等. 胚胎染色体非整倍体筛查用于平衡易位携带者植入前的遗传学诊断[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(1): 32-35.

(收稿日期: 2013-11-16 修回日期: 2014-03-21)

(上接第 1743 页)

度的增加而降低。从而说明 AD 诱导细胞凋亡可能与 Bcl-2/Bax 的表达有密切的关系。

本实验结果提示 AD 能抑制舌鳞癌细胞的增殖、改变细胞周期的分布, 并且 AD 诱导细胞凋亡还可能与通过调节 Bcl-2/Bax 的表达有关, 为临床上舌癌的治疗提供了一定的理论依据。

参考文献:

- [1] 贾琼. 舌癌的综合治疗现状[J]. 辽宁医学院学报, 2011, 32(3): 280-282.
- [2] Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs [J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(12): 767-776.
- [3] Chao WW, Lin BF. Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian) [J]. Chin Med, 2010, 5(1): 17.
- [4] Rao KY, Vimalamma G, Rao CV, et al. Flavonoids and andrographolides from *Andrographis paniculata* [J]. Phytochemistry, 2004, 65(16): 2317-2321.
- [5] Xu C, Chou GX, Wang ZT. A new diterpene from the leaves of *Andrographis paniculata* Nees [J]. Fitoterapia, 2010, 81(6): 610-613.
- [6] 杨琼, 李曙光, 董建华, 等. 穿心莲内酯及其衍生物的抗肿瘤作用及机制[J]. 山东医药, 2009, 49(12): 108-109.
- [7] 杨静. 穿心莲内酯的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(7): 1168-1170.
- [8] 邱蔚六, 郑家伟. 应重视口腔颌面部恶性肿瘤的综合序治疗[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2005, 3(3): 179-182.
- [9] 司徒镇强, 吴军正. 细胞培养[M]. 2 版. 西安: 世界图书出版西安公司, 2006: 200.
- [10] Schmitt E, Paquet C, Beauchemin M, et al. DNA-damage response network at the crossroads of cell-cycle checkpoints, cellular senescence and apoptosis [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2007, 8(6): 377-397.
- [11] 陈文娟, 陈燕, 吴裕丹, 等. 姜黄素调节 HL-60 细胞周期蛋白表达的研究[J]. 临床血液学杂志, 2001, 14(5): 215-217.
- [12] 杨志杰, 李秀丽. 中医药诱导细胞凋亡治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 中医学报, 2013, 28(1): 18-20.
- [13] Choi BH, Kim W, Wang QC, et al. Kinetin riboside preferentially induces apoptosis by modulating Bcl-2 family proteins and caspase-3 in cancer cells [J]. Cancer Lett, 2008, 261(1): 37-45.
- [14] 杨连君. Bcl-2, Bax 与肿瘤细胞凋亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2003, 10(3): 232-234.
- [15] Sambaziotis D, Kapranos N, Kontogeorgos G. Correlation of bcl-2 and Bax with apoptosis in human pituitary adenomas [J]. Pituitary, 2003, 6(3): 127-133.

(收稿日期: 2013-12-28 修回日期: 2014-03-25)