

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 04. 003

厦门地区 2 947 例遗传咨询者的染色体核型分析*

邱惠国¹, 潘 华¹, 张栋栋², 陈 萍², 洪国舜^{1△}

(1. 厦门大学附属第一医院检验科, 福建厦门 361000; 2. 厦门大学医学院, 福建厦门 361000)

摘 要:目的 探讨染色体检查在遗传咨询中的临床意义。方法 对 2 947 例遗传咨询者进行外周血淋巴细胞培养并进行 G 显带核型分析。结果 2 947 例遗传咨询者中异常染色体核型 138 例(4. 68%), 其中染色体数目异常 31 例, 占异常染色体核型的 22. 46%; 染色体结构异常 107 例, 占异常染色体核型的 77. 54%。结论 对遗传咨询者进行外周血染色体检查非常必要, 可为优生优育及产前诊断提供科学依据。

关键词:核型分析; 异常染色体核型; 遗传咨询

中图分类号: R394. 2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)04-0441-03

Chromosome karyotype analysis of 2 947 subjects attending genetic counseling in Xiamen area*

QIU Huiguo¹, PAN Hua¹, ZHANG Dongdong², CHEN Ping², HONG Guolin^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China; 2. Medical College, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of chromosome examination in the genetic counseling. **Methods** A total of 2 947 persons undergoing the genetic counseling conducted the peripheral blood lymphocyte culture and G-banding karyotype analysis. **Results** Among 2 947 cases of genetic counseling, 138 cases (4. 68%) were abnormal chromosome karyotypes. Among them, there were 31 cases of abnormal chromosome numbers, accounting for 22. 46% of the abnormal chromosome karyotypes. There were 107 cases of abnormal chromosome structure, accounting for 77. 54% of the abnormal chromosome karyotypes. **Conclusion** It is necessary to check the peripheral blood chromosome in the persons undergoing the genetic counseling, which can provide a scientific basis for eugenics and prenatal diagnosis.

Key words: karyotype analysis; abnormal chromosome karyotype; genetic counseling

染色体病即染色体异常, 是由于染色体数目或结构异常而导致的疾病。目前对于染色体异常只能预防而不能治愈。随着细胞遗传学检测技术的发展, 研究者发现染色体异常在习惯性流产、原发性不孕不育、死胎、死产、胎儿畸形的病因中占有很大比重。本文回顾性分析了 2016—2017 年共 2 947 例于厦门大学附属第一医院行优生遗传咨询者的外周血染色体核型, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2 947 例研究对象均来自厦门大学附属第一医院妇产科、不孕不育专科、泌尿外科门诊, 年龄 21~50 岁。就诊原因: 原发性不孕不育、复发性流产、死产、死胎、原发性闭经、继发性闭经、曾生育畸形儿、少弱精症等。

1.2 方法 将外周血(男性 0. 40 mL, 女性 0. 42 mL) 在无菌操作下接种于含 4. 60 mL 的培养基(15% 胎牛血清)中, 37 ℃ 培养 68~72 h, 收获前 1 h 加秋水仙素(0. 04%~0. 08%), 常规收获, 滴片, 80 ℃ 烤片至过夜

(约 15 h), 置 37 ℃ 烤箱中老化 1~2 d。胰酶(0. 025%) 消化显带, 计数 20 个核型, 分析 5 个核型。若遇异常, 计数分析 100 个分裂象, ≥3% 即可报告。采用德国徕卡公司的 GSL-120 高通量全自动染色体扫描平台进行核型分析。核型描述按照 ISCN2016 标准操作。

2 结 果

在 2 947 例标本中共检出染色体异常 138 例(本研究未将此染色体多态性列入范畴, 如: qh+、qh-、stk+、ps+、cenh+ 等多态), 异常率为 4. 68% (138/2 947)。其中常染色体数目异常 0 例, 占异常染色体核型的 0. 00% (0/138); 性染色体数目异常 31 例, 占异常染色体核型的 22. 47% (31/138); 常染色体结构异常 91 例, 占异常染色体核型的 65. 94% (91/138); 性染色体结构异常 16 例, 占异常染色体核型的 11. 59% (16/138)。染色体结构异常中倒位 68 例, 占异常染色体核型的 49. 28% (68/138)。异常染色体核型的种类及例数各不相同。见表 1。

* 基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2016J01643); 福建省厦门市重要重大疾病联合攻关项目(3502Z20179044)。

作者简介: 邱惠国, 男, 副主任技师, 主要从事产前诊断研究。△ 通信作者, E-mail: 18860089899@139. com。

表 1 138 例异常染色体核型及分类(n)

项目	核型	例数 (n)	项目	核型	例数 (n)
性染色体数目异常(n=31)	45,X	1	常染色体结构异常(n=91)	46,XY,t(11;20)(q13;p11.2)	1
	45,X/47,XXX/46,XX	4		46,XY,t(11;22)(q23;q11.2)	1
	45,X/46,XX	9		46,XY,t(13;19)(p11.2;p13.3)	1
	45,X/47,XXX/48,XXXX/46,XX	1		46,XY,t(15;20)(q24;p11.2)	1
	47,XXX/47,XX,+mar/46,XX	1		46,XY,t(16;17)(p13.3;q21)	1
	47,XXY	14		46,XY,t(2;11)(q21;q21)	1
	48,XXYY	1		46,XY,t(2;12)(p13;q24.1)	1
性染色体结构异常(n=16)	46,X,del(X)(q23)	1	46,XY,t(2;6)(p13;q27)	1	
	46,X,del(Y)(q11.23)	1	46,XY,t(10;12)(p11.2;q24.3)	1	
	46,X,del(Y)(q12)	1	46,XY,t(2;8)(q32;p11.2)	1	
	46,X,i(X)(q10)/45,X	1	46,XY,t(3;4)(p26;q28)	1	
	46,X,t(X;6)(q28;q13)	1	46,XY,t(6;14)(q27;q22)	1	
	46,X,inv(Y)(p11.1q11.2)	11	46,XX,t(5;7)(P15.3;P15)	1	
常染色体结构异常(n=91)	46,XX,t(11;12)(q23;q15)	1	46,XY,t(6;8)(q13;q22)	1	
	46,XX,t(13;15)(q33;q11.2)	1	45,XX,rob(13;15)(q10;q10)	1	
	46,XX,t(2;10)(p11.1;p11.2)	1	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	3	
	46,XX,t(2;14)(q11.2;q24)	1	46,XX,inv(12)(q13q22)	1	
	46,XX,t(2;6)(p21;q23)	1	46,XX,inv(2)(p13q21)	1	
	46,XX,t(2;7)(p23;q22)	1	46,XX,inv(5)(p15.1q22)	1	
	46,XX,t(2;9;7)(p14;p22;p22)	1	46,XX,inv(7)(p22q22)	1	
	46,XX,t(3;13)(q21;p12)	1	46,XX,inv(9)(p12q13)	46	
	46,XX,t(4;16)(p14;q13)	1	46,XY,inv(1)(p13q25)	1	
	46,XX,t(5;18)(p10;p10)	1	46,XY,inv(13)(q12q22)	1	
	46,XX,t(6;11)(q22;q22)	1	46,XY,inv(14)(q11.2q32)/46,XY	1	
	46,XX,t(6;8)(q21;q13)	1	46,XY,inv(2)(p23q23),inv(7)(q22q36)	1	
	46,XX,t(8;13)(q24.3;q21)	1	46,XY,inv(12)(p12q14)	1	
	46,XY,add(9)(p11)	1	45,X,inv(9)(p12q13)	1	
	46,XY,der(10)	1	45,X,inv(9)(p12q13)/46,XX,inv(9)(p12q13)	1	
	46,XY,t(1;5)(q25;q23)	1			

3 讨 论

在一般人群中,染色体异常占 5%左右^[1]。本研究 中染色体异常率为 4.68%,这可能与本研究把多态 性核型排除在外有关。异常率远远高于陈小波等^[2] 报道的2.59%,这可能与其入选人群的标准有关。

3.1 染色体数目异常

3.1.1 常染色体数目异常 本研究中未能检出涉及 常染色体数目异常的病例,这主要与入选病例的条件 有关。本次病例入选的年龄切割值为 21~50 岁的适 育年龄。常染色体数目异常比较常见,有 13,18,21 三体。13,18 三体一般未能存活至成年,而 21 三体 (Down's 综合征、唐氏综合征)能长期存活,甚至与一 般人无异。21 三体是一种严重的先天性智力发育不

全性疾病,且大多数生活不能自理,故一般不会有生 育需求。近年来,随着政府对早、中孕期孕妇血清学 筛查及 B 超早期筛查的重视,以及无创产前基因检测 技术(NIPT)的普及,21 三体检测准确率可达 99%以 上^[3-8],各地区产前诊断中心工作的开展,使 21 三体 患儿的出生率大大降低。

3.1.2 性染色体数目异常 本研究中共检出 14 例 47,XXY;1 例 48,XXYY;1 例 45,X;15 例嵌合体。 47,XXY 又称 Klinefelter's 综合征,是男性性染色体 异常中较为常见的类型,患者均可表现为四肢细长、 身材较高、小睾丸、无精症、胡须稀少等。本研究中共 检出 14 例 47,XXY,占性染色性数目异常的 45.16% (14/31),应引起相应重视。45,X 又称 Turner's 综合

征,在原发性、继发性闭经患者染色体异常中出现的频率最高,患者可表现为蹼颈、肘外翻、发际较低、智力发育程度较低、卵巢发育欠佳、子宫发育不全或无子宫、身材矮小、闭经。一般在青春期中会引起注意从而被检出。本次在适孕人群中仅仅检出 1 例,可能与 Turner's 综合征的临床表现有关,该病患者较难选择配偶。本研究发现,性染色体数目嵌合体的比例相当高,占 48.39%(15/31)。随着二孩政策的放开,育龄女性年龄越来越大,可能与性染色体丢失(SCL)有关^[9]。在这 15 例嵌合体中,追踪到 5 例患者已成功生育健康幼儿(45,X 的嵌合比例 $\leq 5\%$,46,XX $\geq 95\%$)。因此,低比例的嵌合体人群应当鼓励其正常受孕。性染色体丢失的嵌合体对生育的具体影响有待于进一步的研究。

3.2 染色体结构异常

3.2.1 常染色体平衡易位及罗伯逊易位 平衡易位、罗伯逊易位是导致不孕不育、流产、死胎的主要染色体异常类型。平衡易位的染色体可发生在 46 条染色体中的任何 2 条或多条。若 2 条染色体之间发生平衡易位,遗传物质一般不会丢失,患者表型大多正常。但其在减数分裂过程中可形成 18 种配子,其中 1 种正常,1 种为携带者,其余 16 种为部分单体、三体、缺失等异常配子,可导致胚胎发育异常,造成流产及死胎等不良后果。罗伯逊易位是由于 D 组(13,14,15 号染色体)和 G 组(21,22 号染色体)发生易位。这类携带者可产生 6 种配子,与正常配子结合后,可产生 4/6 的异常配子,1/6 的正常配子,1/6 与携带者相同的配子。但若是同源罗伯逊易位(2 条 13 号染色体发生连接)可无法产生正常配子。本研究中共检出此类异常 34 例,占染色体异常的 24.64%(34/138),这也是导致不孕不育、流产、死胎的一个主要原因。

3.2.2 倒位 倒位是指同一条染色体发生 2 处断裂,中间片段翻转 180°后重新连接在一起。遗传物质一般不会丢失,不会有异常临床表征;若断裂点正好处于结构基因之间,则会发生相应的症状。按 2 个断裂点的发生部位可分为臂间和臂内倒位。臂内倒位无法形成正常配子,故不能生育。而臂间倒位可形成 4 种配子,2 种异常配子,1 种正常配子,1 种和携带者相同的配子,因此生育概率为 1/2。本研究中倒位的病例共有 68 例,检出率为 2.31%(68/2 947),与徐鸿雁等^[10]报道的 0.73%相差甚大。倒位是否有地域差异,还有待进一步研究。倒位占染色体异常的 49.28%(68/138),比例较高。其中 9 号染色体倒位 46 例,发生率为 1.56%(46/2 947),明显高于李麓芸等^[11]报道 inv(9)的发生率为 0.82%,这可能与选定筛查的人群有关。然而有研究指出,9 号倒位与生育异常无太大关系^[12-14],9 号倒位的临床意义还需进一步深入的研究。本研究发现,Y 染色体倒位即 inv(Y) 11 例,发生率为 0.37%(11/2 947)。现认为 inv(Y)是

一种罕见的染色体多态性,无明显的病理特征,不会对生殖有影响^[15]。

综上所述,染色体异常可引起习惯性流产、原发性不孕不育、死产、死胎、胎儿畸形等多种疾病。因此,可将细胞遗传学技术作为常规项目开展,必要时行分子遗传学检测。随着二孩政策的放开,为育龄人群提供遗传咨询信息就显得尤为重要。

参考文献

- [1] 夏家辉. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:137.
- [2] 陈小波,徐爱萍,张玲莉,等. 南通地区 5 286 例遗传咨询者外周血染色体研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(4):500-502.
- [3] 王德刚,马肇华,梁少霞,等. 应用高通量平行测序技术产前筛查胎儿常见非整倍体的前瞻性研究[J]. 中华围产医学杂志,2018,21(2):118-121.
- [4] 蔡奥捷,朱朝锋,薛淑文,等. 无创产前筛查对胎儿染色体非整倍体检出的临床价值探讨[J]. 中华妇产科杂志,2017,65(11):765-769.
- [5] 宣黎明,孔令印,夏滢颖,等. 基于胎儿游离 DNA 特异性位点的无创产前检测数据的分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(1):56-59.
- [6] 王海,周蕾,王克义,等. 大规模平行测序无创基因检测用于胎儿染色体非整倍体异常产前诊断的临床价值[J]. 浙江医学,2018,40(1):12-15.
- [7] 刘俊娇,郑天生,崔凤姬,等. 1 696 例孕妇无创 DNA 产前筛查结果分析[J]. 中国计划生育学杂志,2017,26(7):484-487.
- [8] 叶强,胡勤,钟强,等. 血清学筛查联合无创产前检测在胎儿常见非整倍体筛查中的应用[J]. 当代医学,2018,25(17):47-50.
- [9] 刘静,王华,席惠,等. 新一代测序技术用于胎儿染色体非整倍体无创产前检测的研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2015,32(4):533-537.
- [10] 徐鸿雁,李琳. 染色体臂间倒位与异常孕产的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志,2017,34(2):296-298.
- [11] 李麓芸,夏家辉,戴和平,等. 染色体臂间和臂内倒位的遗传咨询[J]. 遗传与疾病,1985,2(1):35-36.
- [12] 陈雪娇,戴美珍,刘佳媚,等. 羊水中 9 号染色体臂间倒位的临床效应分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2013,30(2):242-243.
- [13] 于洋,董媛,杜日成,等. 9 号染色体臂间倒位与生育异常的关系[J]. 中国实验诊断学,2012,21(7):1234-1236.
- [14] 何瑶,刘东云,张孝东,等. 携带 9 号染色体臂间倒位的不育症夫妇行体外受精-胚胎移植结局分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2017,34(3):456-458.
- [15] 罗玉琴,钱羽力,卢欢明,等. Inv(Y)患者精子染色体荧光原位杂交分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2009,26(1):54-56.