

染色体核型分析在性染色体异常患者诊断中的作用

秦娟¹, 何慧燕¹, 赵鑫¹, 梁灼健¹, 廖秋燕¹, 郭辉², 林琳华², 戴勇¹, 邹畅¹, 汤冬娥¹

深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院 南方科技大学第一附属医院)临床研究中心¹、

产前诊断指导中心², 广东 深圳 518020

【摘要】 目的 研究染色体核型分析在性染色体异常患者诊断中的作用。方法 对 2017—2018 年在深圳市人民医院因第二性征及性器官发育异常、有异常孕产史(包括不孕不育、有流产、生育畸形胎儿及死胎病史等)的 3 172 例患者进行外周血染色体核型检查,主要分析性染色体核型异常患者的发病特点和临床症状。结果 3 172 例患者中共检出性染色体异常核型 61 例(占 1.9%),其中性染色体数目异常患者 19 例(31.1%),主要包括 47,XXY、45,X 和 47,XXX 等;性染色体结构异常患者 10 例(16.4%),主要包括 X 染色体结构缺失,等臂 X 染色体等;性反转综合征患者 10 例(16.4%),主要包括社会性别为女性核型为 46,XY 的患者和社会性别为男性核型为 46,XX 的患者;性染色体嵌合型患者 22 例,占性染色体异常患者的 36.1%。结论 性染色体异常患者有性器官发育异常和不孕不育、流产死胎等生殖异常的临床表现,对患者进行染色体核型分析,有助于临床医师明确病因,进而给予患者合理的建议以及治疗措施。

【关键词】 染色体核型分析;性染色体异常;性发育异常;生育异常;临床诊断

【中图分类号】 R394 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)01—0006—04

Role of karyotype analysis in the diagnosis of sex chromosome abnormalities. QIN Juan¹, HE Hui-yan¹, ZHAO Xin¹, LIANG Zhuo-jian¹, LIAO Qiu-yan¹, GUO Hui², LIN Lin-hua², DAI Yong¹, ZOU Chang¹, TANG Dong-e¹. 1. Clinical Medical Research Center¹, Prenatal Diagnosis Center², the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, the Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong, CHINA

【Abstract】 **Objective** To explore the role of karyotype analysis in the diagnosis of sex chromosome abnormalities. **Methods** A total of 3 172 patients who came to Shenzhen People's Hospital with sexual abnormality and abnormal birth history (including infertility, abortion, malformation fetus, fetal death) had taken karyotype analysis of peripheral blood lymphocytes between 2017 and 2018. The characteristics and clinical symptoms of the sex chromosomal abnormalities were mainly analyzed and discussed. **Results** There were 61 patients with sex chromosomal abnormality among the 3 172 patients, accounting for 1.9%. There were 19 cases of number abnormality (accounting for 31.1%, including 47,XXY; 45,X; and 47,XXX), 10 cases of structural abnormality and isochromosome (16.4%), 10 cases of sex-reversal syndrome (16.4%, including the female patients of 46,XY and the male patients of 46,XX); 22 cases of sex chromosome mosaicism (36.1%). **Conclusion** Patients with sex chromosomal abnormality have the clinical problems of sexual abnormality, infertility, reproductive abnormalities and so on. It's important to use karyotype analysis for the patient with the problems of sexual abnormality and abnormal reproductive history. Using the karyotype analysis, doctors could determine the cause of the disease and make rational advice and treatment strategies for the patients.

【Key words】 Chromosome karyotype analysis; Sex chromosomal abnormality; Abnormal sexual development; Reproductive abnormality; Clinical diagnosis

性染色体异常可以引发患者第二性征异常、性器官发育异常及生育异常等临床表现^[1]。对患者进行外周血染色体核型分析,可以辅助诊断患者的发病原因,从而对患者进行进一步的治疗干预和指导患者妊娠,以提高患者的生存质量。本文将研究染色体核型分析在性染色体异常患者诊断中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017—2018 年间在深圳市

人民医院因第二性征及性器官发育异常、有异常孕产史(包括不孕不育、有流产、生育畸形胎儿及死胎病史等)就诊的患者 3 172 例,抽取这些患者外周血进行核型分析。

1.2 样本采集及细胞培养 在患者就诊时并且签署《外周血染色体核型分析知情同意书》之后,用肝素抗凝管采取每例就诊患者静脉血 2~3 mL,在采血后将血液新鲜注入外周血淋巴细胞培养基并

基金项目:广东省科技计划项目(编号:2017B020209001);广东省自然科学基金-博士启动项目(编号:2017A030310629)

通讯作者:汤冬娥, E-mail: donge66@126.com

置于 37℃ 培养箱培养 72 h, 培养基为广州白云山拜迪生物医药有限公司生产的一生骏牌淋巴细胞培养液。

1.3 染色体制片及核型分析 细胞培养 72 h 后, 按照染色体制片操作规程进行细胞收获, 收获完成后进行 G 显带操作, 每个标本计数 25 个分裂相, 分析 5 个核型, 如有染色体嵌合现象则要加倍计数。

2 结果

2.1 性染色体异常患者核型及人数 3 172 例患者中共检出性染色体异常患者 61 例, 其中性染色体数目异常患者 19 例, 占 31.1%; 性染色体结构异常患者 10 例, 占 16.4%; 性反转患者 10 例, 占 16.4%; 性染色体嵌合型患者 22 例, 占 36.1%。性染色体异常患者核型及人数见表 1。

表 1 性染色体异常患者核型及人数

性染色体异常核型类型	核型	人数
性染色体数目异常	47,XXY	8
	45,X	6
	47,XXX	5
性染色体结构异常	46,X,i(X)(q10)	2
	46,X,+mar	1
	46,XY,t(X;12)(q27;q23)[38]/46,XY[12]	1
	46,X,der(X)	1
	46,X,del(X)q21	1
	46,XX,del(X)(pter→q24)	1
	47,XY,+mar	1
	45,X,1qh+[83]/46,Xpsudic(X)(p11.2),1qh+[5]	1
	46,X,+mar[21]/45,X[42]	1
	性反转	46,XX
46,XY		3
性染色体嵌合型	45,X[85]/46,XY[10]	1
	45,X[3]/46,XY[101]	1
	47,XXX,1qh+[38]/48,XXXX,1qh+[3]	1
	45,X,inv(2)(p11q13)[4]/46,XXinv(2)(p11q13)[53]	1
	45,X[5]/46,XX[75]	1
	45,X,inv(2)(p11q13)[4]/46,XXinv(2)(p11q13)[53]	1
	45,X[35]/46XX,[35]	1
	45,X[3]/46XX,[59]	1
	45,X[4]/46XX,[39]	1
	45,X[12]/46XX,[48]	1
	45,X[3]/46XX,[66]	1
	45,X[3]/46XX,[47]	1
	45,X[2]/46,XY[80]	1
	45,X[3]/47,XXX[1]/46,XX[46]	1
	46,X[5]/46,XY(Y≈21)[30]	1
	45,X,16qh+[4]/46,XX,16qh+[41]	1
	45,X[3]/46,XX[59]/47,XXX[1]	1
	45,X[4]/46,XX[50]	1
	47,XXX[3]/46,XX[87]	1
	45,X[34]/46,X+mar[32]	1
	45,X[3]/46,XX[36]	1
	47,XXY[16]/46,XY[37]	1
45,X[5]/46,XX[62]	1	
45,X,16qh+,22pstk+[8]/46,XX,16qh+,22pstk+[42]	1	

2.2 不同类型性染色体异常患者发病特点和临床症状 性染色体数目异常主要集中体现为 47,XXY、45,X 和 47,XXX。核型为 47,XXY 先天睾丸发育不全, 检查无精子, 不孕不育, 第二性征如喉结不明显; 45,X 患者为特纳综合征表型, 原发闭经, 幼稚子宫, 性器官发育异常, 身材矮小; 47,XXX 患者缺乏明显的临床表现, 大多数患者性发育正常并且具有生育能力。性染色体结构异常核型有 X 染色体结构缺失、等臂 X 染色体

等。X 染色体不同片段缺失所造成的临床症状和遗传表现有所不同, 临床表现主要有身材矮小和 Turner 综合征、卵巢发育不全和不孕幼稚子宫、尿道下裂、性腺发育不良等; 等长臂 X 染色体患者[46,X,i(X)(q10)]表现为身材矮小、Turner 综合征症状。性反转综合征: 社会性别为女性核型为 46,XY 的患者, 临床表现为外生殖器异常、原发闭经以及幼稚子宫; 社会性别为男性核型为 46,XX 的患者临床表现为婚后不孕不育, 检查无精子; 核

型为 45,X[85]/46,XY[10] 的患者社会性别为女性,患者表型与特纳综合征相似,青春期无月经,身材矮小。性染色体异常嵌合型:核型为 47,XXX,1qh+[38]/48,XXXX,1qh+[3] 的患者与 47,XXX 患者表型相似,缺乏

明显的临床表现,大多数患者性发育正常并且具有生育能力。低比例嵌合 45,X 和 47,XXX 的患者,大部分核型为正常核型,多因生育正常小孩后出现自然流产或者胎停就诊;偶见不孕患者,见表 2。

表 2 不同类型性染色体异常患者发病特点和临床症状

性染色体异常核型类型	核型	发病特点和典型临床症状
性染色体数目异常	47,XXY	先天睾丸发育不全,检查无精子,第二性征如喉结不明显等
	45,X	原发闭经,幼稚子宫,身材矮小等
	47,XXX	多数患者性发育正常并且具有生育能力
性染色体结构异常	X 染色体结构缺失	所以不同片段缺失所造成的临床症状和遗传表现有所不同,临床表现主要有身材矮小和 Turner 综合征、卵巢发育不全等
	等臂 X 染色体[46,X,i(X)(q10)]	身材矮小,Turner 综合征症状
	性染色体与常染色体平衡异位{46,XY,t(X;12)(q27;q23)[38]/46,XY[12]}	临床表现并没有异常,有胎停流产的情况发生
性反转综合征	46,XY	社会性别为女性,外生殖器异常、原发闭经以及幼稚子宫
	46,XX	社会性别为男性,婚后不孕不育检查无精子
	45,X[85]/46,XY[10]	嵌合型性反转女性患者,患者表型与特纳综合征相似
性染色体嵌合型	47,XXX,1qh+[38]/48,XXXX,1qh+[3]	与 47,XXX 患者表型相似,“超雌综合征”,缺乏明显的临床表现
	低比例嵌合 45,X 和 47,XXX,大部分核型为正常核型	大部分患者生育过正常小孩后出现自然流产或者胎停,偶见不孕患者

3 讨论

性染色体异常是指性染色体(X 或 Y)数目或者结构的异常。性染色体异常是染色体鉴定中最常见异常之一,其出现率为 1/400 左右,性染色体异常可导致第二性征及性器官发育异常、两性畸形、原发或者继发闭经、不孕不育等^[2]。本文将性染色体异常分为四类讨论。

3.1 性染色体数目异常 本研究中性染色体数目异常 19 例,其中 47,XXY 患者 8 例,47,XXX 患者 5 例,45,X 患者 6 例。47,XXY 综合征又称 Klinefelter 综合征^[9],此类患者有先天性睾丸发育不全或原发小睾丸症,细胞在成熟分裂或受精卵在卵裂过程中发生了性染色体 X 的不分离,多一条 X 染色体可导致患者睾丸萎缩,睾丸曲细精管玻璃样变性。本研究中,核型为 47,XXY 的男性患者均因不孕不育、检查无精就诊,此类患者身高较高,有四肢修长、喉结不明显等特征,47,XXY 综合征在不孕不育男性中发生率较高,约占十分之一。45,X 综合征又称特纳综合征、女性先天卵巢发育不全及先天性腺发育不全综合征^[4],缺失一条或者部分 X 染色体,是人类比较常见的染色体畸变类型之一,在女性中的患病率为 1 : 2 000,多表现为身材矮小、原发闭经、性器官发育异常、无生育能力等特征^[5-6],还常伴有发育迟缓、甲状腺功能低下、淋巴水囊肿等临床症状,核型为 45,X 的胎儿在宫内不易存活,90% 以上发生宫内流产^[7],本研究中 45,X 的患者就诊年龄 15~27 岁,就诊原因为青春期原发闭经、超声检查见幼稚子宫及子宫附件发育不全、身材矮小、不孕不育^[8]等。47,XXX 的女性称为“超雌”,在新生女婴中发生率约为 1 : 1 000。47,XXX 的女性大多无明显异常,缺乏明显的表型特征^[9],约 30% 的患者出现原发或继发

闭经,卵巢功能低下,轻度智力低下,70% 的患者可以正常生活,第二性征发育正常且具有生育能力^[10-11]。在本研究中 5 例 47,XXX 患者外表及性器官发育均无异常,在怀孕过程中产检异常就诊,无创产前基因检测(NIPT)发现性染色体数目增多,后抽母血发现孕妇核型为 47,XXX,5 例 47,XXX 患者中有一例羊水染色体核型分析发现胎儿染色体核型正常(46,XY),一例患者进行羊水染色体核型分析发现胎儿性染色体核型异常(47,XYY,此异常可能是父方配子异常造成),其余 3 例患者未进行羊水染色体核型分析,胎儿染色体核型未知。由此可知,47,XXX 患者可以孕育正常的胎儿,但是此类患者怀孕后须进行羊水细胞染色体核型分析来确定胎儿染色体核型。

3.2 性染色体结构异常 本研究中性染色体结构异常患者有 10 例,异常核型类型见表 1,异常类型有性染色体部分缺失、X 染色体为等臂染色体、性染色体及常染色体异位等。此类患者多因尿道下裂、身高矮小、不孕、性腺发育不全、原发闭经等原因就诊^[12]。X 染色体不同片段区域的功能不同,所以不同片段缺失所造成的临床症状和遗传表现有所不同。有文献报道认为身材矮小和 Turner 综合征症状主要由 X 短臂单体决定,卵巢发育不全和不孕不育更多与长臂单体相关^[13]。本研究中出现 46,X,i(X)(q10)即等臂 X 染色体患者缺少 X 染色体短臂,X 染色体仅有两条长臂相接,此类患者与其他缺乏 X 短臂患者的症状相同,即身材矮小等 Turner 综合征症状。本研究中其余性染色体结构异常的病例由于缺失 X 染色体的不同片段,所以临床表现亦有所不同,包括幼稚子宫、尿道下裂、性腺发育不良等^[14]。性染色体与常染色体平衡异位的病例{46,XY,t(X;12)(q27;q23)[38]/46,XY [12]}由于患者本

身并没有染色体片段的缺失,所以临床表现并无异常,但由于染色体平衡异位造成配子形成异常,导致胎停流产。

3.3 性反转综合征 性反转综合征是指染色体核型显示性别和性腺不一致的疾病,包括46,XY的女性和46,XX的男性。这种性别异常是由决定性控制基因的异常引起的,临床表现为表型性别不能确定的中间性状态,或表型性别与性腺性别或遗传性别相矛盾的现象^[15]。由于性反转发生机制和性别发育过程的复杂性,性反转患者的表现有很大的异质性。46,XX男性患者(SRY基因阳性)可表现出较明显的男性体征,具有正常的男性外生殖器,多数患者在青春期前没有异常的临床表现,在婚后多因不育和无精子症进行染色体检查而被发现,仅有约20%以下的患者在青春期前因发育异常得到确诊^[16]。46,XY女性性反转综合征患者常因原发性闭经就诊。根据已经报道过的病例^[17],46,XY患者均呈女性外表,但生殖器官的发育却各不相同:有些患者具有正常的内外生殖器,但是性腺发育不良;有些患者表现为幼稚型的女性外生殖器且内生殖器发育不良;还有些患者有正常的外生殖器,正常的阴道和宫颈,但超声检查发现幼稚子宫^[18]。本研究中性反转综合征患者共7例,其中核型为46,XY的女性3例,核型为46,XX的男性3例,核型为45,X[85]/46,XY[10]的性染色体嵌合型性反转患者一例,核型为46,XY的女性患者就诊原因为外生殖器异常、原发闭经以及幼稚子宫就诊。核型为46,XX的男性因婚后不孕不育检查无精子就诊,与现有报道相符。核型为45,X[85]/46,XY[10]的性染色体嵌合型性反转女性患者因青春期无月经、身材矮小就诊,此患者大部分核型为45,X,少部分核型为46,XY,患者表型与特纳综合征相似。

3.4 性染色体嵌合型 具有两种或两种以上细胞系的个体称为嵌合体^[19]。47,XXX,1qh+[38]/48,XXXX,1qh+[3]与47,XXX患者表型相似,产前筛查NIPT发现胎儿性染色体数目增多就诊,后抽取孕妇外周血做核型分析发现孕妇为47,XXX,1qh+[38]/48,XXXX,1qh+[3]嵌合型;低比例嵌合45,X和47,XXX等异常核型的患者大部分核型为正常核型,大部分患者生育过正常小孩,多因生育正常小孩后出现自然流产或者胎停就诊;偶见不孕患者,如45,X[2]/46,XY[80],患者临床症状为不孕和精囊缺如。嵌合两种异常核型患者没有正常的性染色体核型,所以此类患者多因青春期性器官发育不良来就诊,如本研究中45,X[34]/46,X+mar[32]为15岁女患者因性腺发育不良来就诊。

综上所述,对第二性征及性器官发育异常、有异常孕产史的患者做染色体核型分析有一定的必要性,若检查发现患者性染色体异常,可以进一步明确患者性染色体异常的类型,根据性染色体异常的类型对患

者进行相应的医疗干预^[20],如47,XXX患者怀孕可建议其做羊水染色体核型分析,以进一步确定胎儿染色体是否正常,45,X患者若及时发现则建议患者从12岁开始进行小剂量激素替代治疗,以促进患者身高、第二性征及子宫的发育,同时可以改善其肝功能、认知能力和生活质量^[21-22]。对患者进行染色体核型分析,有助于临床医师判断患者性发育异常及异常孕产史原因,判断患者的性别以及指导治疗。

参考文献

- 梁昕. 85例女性性染色体异常的临床分析[J]. 广西医学, 2007, 29(9): 1423-1424.
- 刘引霞, 邹莎. 不孕不育患者性染色体异常发生频率及生殖遗传效应[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(8): 56-58.
- 赵丽, 薛永权, 潘金兰, 等. 47,XXX克氏综合征办精神分裂症和inv(7)一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2004, 21(3): 279.
- SaENGER P, WIKLAND KA, CONWAY GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of turner syndrom [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7): 3061-3069.
- 欧阳鲁平, 费冬梅, 黄红倩, 等. 372例原发性闭经患者的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(8): 49-50.
- 王笑盈, 王茹敏. 性染色体结构与数目异常与女性闭经关系的探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(10): 69-70.
- CHANG P, TSAI WY, HOU JW, et al. Autoimmune thyroiditis in children with Turner syndrome [J]. Formos Med Assoc, 2000, 99(11): 823-826.
- 刘贝贝, 杜荷香, 乔杰, 等. 92例特纳综合征外周血染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(4): 434.
- 潘思塑. 47,XXX综合征的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2007, 34(2): 77-78.
- 王京伟, 李艳. 无创产前基因检测发现47,XXX孕正常胎儿一例[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(4): 71.
- 张林琳, 施绍瑞. 47,XXX综合征患者孕正常胎儿的细胞遗传学探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(2): 57-58.
- 李能干, 范新萍, 赵荣, 等. 纯合等臂假双着丝粒X染色体致性腺发育不良1例病例报告与文献复习[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2018, 27(6): 565-568.
- 王缝会, 霍满鹏, 蒲力群, 等. X染色体异常的细胞分子遗传学研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(7): 33-34.
- 吕振军, 张亮. X染色体异常女性的临床表型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(3): 44-45.
- 黄海龙, 徐两蒲, 林娜, 等. 性反转综合征患者的细胞及分子遗传学分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(17): 2390-2392.
- 刘兴章, 刘晔, 郑立新, 等. 46,XX男性性反转综合征遗传学诊断及临床分析[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(2): 55-57.
- 李东明. 性反转综合征细胞和分子遗传学研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(7): 44-45.
- 叶长烂, 江悦华, 张中芬, 等. 性反转综合征患者的细胞和分子遗传学检测[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(4): 48-49.
- 李卓园, 李勇. 两性染色体嵌合型八例[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(10): 60-61.
- 李显箐, 许玲, 黎凤珍, 等. 200例原发性闭经患者细胞遗传学分析[J]. 中国产前诊断杂志, 2019, 11(1): 51-54.
- ROSS JL, QUIGLEY CA, CAO D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome [J]. New Eng J Med, 2011, 364(13): 1230-1242.
- 张芳, 张知新. 特纳综合征诊断与治疗的研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2015, 29(3): 192-194.

(收稿日期:2019-04-10)