

云南地区463例新生儿细胞遗传学检测结果分析

冷玉春*, 章辉, 杨燕, 张蕊, 杨雯

昆明金域医学检验所有限公司实验室, 云南 昆明 650501

摘要: 目的 对云南地区463例新生儿的细胞遗传学结果进行回顾性分析, 为倡导本地区产前筛查和产前诊断的重要性提供科学依据。方法 对2019年送至我公司的463例新生儿的外周血样本分别抽取0.1ml、0.2ml、0.3ml、0.4ml梯度接种至外周血淋巴细胞培养基进行培养, 制备G显带标本并进行核型分析, 按照《ISCN》(2016)描述核型。结果 463例新生儿中检出染色体异常119例, 涉及异常核型39种, 染色体异常检出率25.70% (119/463), 其中常染色体异常110例, 性染色体异常9例。常染色体异常中21-三体83例, 占染色体异常结果的69.75% (83/119), 包括标准型75例、易位型4例以及嵌合型4例。检出18-三体2例, 占染色体异常结果的1.68% (2/119)。结论 云南地区新生儿染色体异常检出率较高, 其中大多数为三体患儿, 建议进一步加强本地区出生缺陷一、二级预防措施的落实, 减少缺陷患儿的出生。

关键词: 新生儿; 细胞遗传学; 异常核型; 21-三体综合征; 克氏综合征; 特纳综合征

Analysis of Cytogenetic Test Results of 463 Neonates in Yunnan Region

Leng Yuchun*, Zhang Hui, Yang Yan, Zhang Rui, Yang Wen

Laboratory of Kunming Jinyu Medical Laboratory Co., LTD., Kunming, Yunnan 650501

Abstract: Objective To make a retrospective analysis of the cytogenetic results of 463 newborns in Yunnan province, and to provide a scientific basis for advocating the importance of prenatal screening and prenatal diagnosis in this region. Methods The peripheral blood samples from 463 newborns sent to our company in 2019 were taken from 0.1ml, 0.2ml, 0.3ml, 0.4ml gradient inoculation to peripheral blood lymphocyte culture medium for culture. G band samples were prepared and karyotype analysis. Karyotype was described according to ISCN (2016). Results In 119 abnormal chromosomal cases involving 39 abnormal karyotypes, the detection rate was 25.70% (119 / 463), including 110 autosomal abnormalities and 9 sex chromosomal abnormalities. Among the autosomal abnormalities, 83 cases had 21-trisomy, accounting for 69.75% (83 / 119) of the chromosomal abnormalities, including 75 standard type, 4 translocation type and 4 chimerism type. Two cases of trisomy 18 were detected, accounting for 1.68% (2 / 119) of the chromosomal abnormality results. Conclusion The detection rate of chromosomal abnormalities in newborns in Yunnan is high, most of which are children with trisomy. It is suggested to further strengthen the implementation of primary and secondary preventive measures for birth defects in this region to reduce the birth of children with defects.

Key words: neonatal; cytogenetics; abnormal karyotype; 21-tromy syndrome; K syndrome; Turner syndrome

引言:

染色体病是由于染色体的数目或结构异常导致的疾病, 其实质是由于染色体上基因的数量增减或位置的变化从而影响了众多基因的表达, 引起了人体器官分化和发育异常, 最终导致了机体形态和功能的异常^[1]。染色体病常见的临床表现包括智力低下、特殊面容、精神运动发育迟缓、身材矮小、多发畸形、性器官及第二性征发育异常等, 是导致儿童出生缺陷或发育异常的重要原因之一。本研究对2019年送检至我单位的463例新生儿外周血染色体核型分析结果进行回顾性分析, 了解本地区新生儿染色体异常检出率及异常核型的分布情况, 为倡导本地区产前筛查和产前诊断的重要性提供科学依据。

一、资料与方法

(一) 研究对象

选取2019年因智力低下、特殊面容、精神运动发育迟缓、身

材矮小、多发畸形、性器官及第二性征发育异常等原因送检至我单位进行外周血染色体核型分析的463例新生儿细胞遗传学结果。本研究通过伦理委员会的审查(2022153)。

* 作者简介: 冷玉春, 女, 汉, 主管技师, 本科, 主要研究方向为检验医学

(二) 方法

1.资料收集: 采用回顾性分析的方法, 收集并记录患儿性别、临床诊断、外周血染色体核型分析结果。

2.细胞遗传学检查: 对送检的患儿样本分别抽取0.1ml、0.2ml、0.3ml、0.4ml梯度接种至外周血淋巴细胞培养基进行培养, 制备G显带标本, 进行核型分析, 每例标本计数20个分裂相, 分析5个分裂相, 按照《ISCN》(2016)进行核型描述。

二、结果

463例新生儿中检出染色体异常119例, 涉及异常核型39种, 染色体异常检出率25.70% (119/463), 其中常染色体异常110例, 性染色体异常9例。男性患儿70例, 女性患儿49例, 男女比例约为1.43:1。具体染色体核型结果见表1。

常染色体数目异常中21-三体综合征83例, 检出率17.93% (83/463), 占染色体异常结果的69.75% (83/119), 男性患儿51例, 女性患儿32例, 包括标准型75例、易位型4例及嵌合型4例。检出18-三体综合征2例, 占染色体异常结果的1.68% (2/119)。

常染色体结构异常10例, 占染色体异常结果的8.40% (10/119), 其中染色体平衡易位4例, 染色体罗氏易位1例, 附着未知来源片段3例, 染色体片段重复1例, 不确定核型1例。

性染色体数目异常中特纳综合征 (Turner syndrome, TS) 1例, 克氏综合征 (Klinefelter Syndrome, KS) 4例, 其中纯合型3例, 嵌合型1例, XX男性综合征1例, 其它性染色体数目及结构异常1例。

表1 119例患儿染色体异常核型

分类	染色体异常核型	例数 (n)	检出率 (%)	
21-三体综合征	47,XX,+21	30	6.48%	
	47,XX,+21/46,XX	2	0.43%	
	47,XY,+21	40	8.64%	
	47,XY,+21,21pstk+	2	0.43%	
	47,XY,+21,inv(9)(p12q13)	1	0.22%	
	47,XY,+21/46,XY	2	0.43%	
	47,XY,9qh+,+21	1	0.22%	
	46,XY,+21,der(21;21)(q10;q10)	2	0.43%	
	46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21	1	0.22%	
	46,XY,der(15;21)(q10;q10),+21	1	0.22%	
	21-三体综合征合并克氏综合征	48,XXY,+21	1	0.22%

分类	染色体异常核型	例数 (n)	检出率 (%)
18-三体综合征	47,XX,+18	2	0.43%
特纳综合征	45,X	1	0.22%
克氏综合征	47,XXY	2	0.43%
	47,XXY,t(14;18)(q22;q21.3)/46,XY,t(14;18)(q22;q21.3)	1	0.22%
	48,XXXXY	1	0.22%
46,XX男性综合征	46,XX	1	0.22%
其它性染色体数目及结构异常	46,X,r(Y)(p11q12)/45,X	1	0.22%
常染色体结构异常	46,XX,t(1;10)(q12;q11.2)	1	0.22%
	46,XX,t(1;22)(q10;q10)	1	0.22%
	46,XX,t(3;9)(q29;q22)	1	0.22%
	46,XY,t(12;14)(q13;q32)	1	0.22%
	45,XY,der(13;14)(q10;q10)	1	0.22%
	46,XX,add(21)(p11.2)	1	0.22%
	46,XX,add(5)(p15.3)	1	0.22%
	46,XY,add(12)(q24.1)/46,XY	1	0.22%
	46,XX,dup(2)(p12p14)	1	0.22%
	46,XY,ins(22;?) (q11.2;?)	1	0.22%
染色体多态性	46,XX,14pstk+	2	0.43%
	46,XX,15cenh+	1	0.22%
	46,XX,1qh+	1	0.22%
	46,XX,21pstk+	2	0.43%
	46,XX,inv(9)(p12q13)	2	0.43%
	46,XY,1qh+	4	0.86%
	46,XY,22pstk+	1	0.22%
	46,XY,9qh+	1	0.22%
	46,XY,inv(9)(p12q13)	2	0.43%
	46,XYqh-	1	0.22%
合计	/	119	25.70%

三、讨论

新生儿染色体异常会造成患儿家庭和社会的经济负担, 也是

影响人口质量的重要因素之一。据近年来的报道,不同地区新生儿染色体异常检出率存在差异,本研究中新生儿染色体异常检出率为25.70%,与金华盛等^[2]报道的24.93%和李瑞等^[3]报道的25.9%相近,低于严盛芬等^[4]报道的29.44%和吴晓飞等^[5]报道的47.57%。新生儿染色体异常检出率可能存在地域差异,也可能与本地区怀孕人群对产前筛查及产前诊断意识淡薄相关。染色体病根据异常类型可分为常染色体病、性染色体病和染色体异常携带者。新生儿染色体病主要为常染色体病,其中以21-三体综合征最为多见。

(一) 21-三体综合征

人类21号染色体包含469个基因,目前已知部分基因与智力低下、先天畸形、血液病等多种异常表型及疾病相关,21-三体综合征也是临床上遗传咨询最常见的染色体疾病之一。根据染色体核型,21-三体综合征可分为标准型、易位型及嵌合型三类,其中标准型为临床常见的类型。在活产婴儿中,目前21-三体综合征的发病率为1/800~1/600,其临床表现多种多样,涉及各个系统,主要包括特殊面容、生长发育迟缓及智力低下,部分患者合并有先天性心脏病、消化道畸形等。21-三体患者一般不能生育,发生白血病和阿尔茨海默病的风险增高。

本研究中检出21-三体综合征83例,检出率17.93%(83/463),占染色体异常结果的69.75%(83/119),男性患儿51例,女性患儿32例,可见21-三体综合征是新生儿中占比最高的染色体病,与李佩佩等报道一致^[6],且男性患儿多于女性患儿,与高晓鹏等报道一致^[7]。标准型21-三体75例,占比为90.36%(75/83),高于文献报道的75%^[8]。致病原因多与患儿母亲年龄相关,发病机制主要由于卵子第一次减数分裂时21号染色体不分离所致,是最常见的21-三体核型。易位型21-三体4例,占比为4.82%(4/83),致病原因多为新发易位,也有少部分患儿是由于父亲或母亲为罗氏易位携带者。D/G罗氏易位携带者所生子女中1/3为正常,1/3为罗氏易位携带者,1/3为易位型21-三体综合征患儿。若为21/21罗氏易位携带者,1/2胎儿因21单体而流产,1/2为易位型21-三体综合征患儿,即活体婴儿100%^[9-10]为21-三体综合征患儿。因此若诊断为易位型21-三体,患儿父母双方宜进行染色体核型分析检测以指导下次生育。据文献报道,新生儿嵌合型21-三体发生率为1/41670~1/16670^[11]。本次研究检出嵌合型21-三体4例,检出率为0.86%(4/463),占检出21-三体的4.82%(4/83)。其致病原因为生殖细胞减数分裂时21号染色体不分离或受精卵有丝分裂时21号染色体不分离,前者与母亲年龄相关。嵌合型21-三体患者表型各异,根据嵌合的21-三体细胞占比多少及嵌合部位,临床症状会有差异,通常情况下,21-三体细胞嵌合的比例越高,患者临床症状越明显,但不同部位的嵌合比例可能不同,主要取决于嵌合细胞来自胚胎发育早期还是晚期^[12]。

此外,本研究中检出21-三体综合征合并克氏综合征1例,该患儿临床疑诊为先天愚型,核型为48,XXY,+21,可能与患儿先天愚型的临床表现比较明显有关,也可能与克氏综合征在新生儿时期未能表现出特殊面容、语言发育迟缓、运动发育迟缓及性发

育迟缓等异常表现相关。

(二) 18-三体综合征

本研究中检出18-三体综合征2例,检出率为0.43%(2/463),占染色体异常结果的1.68%(2/119),是新生儿中仅次于21-三体综合征的常染色体非整倍数异常。该2例均为早产儿,此类患儿临床表现为严重的智力缺陷和多发畸形,发病原因多与母亲年龄相关,在既往活婴中的发病率为1/4000~1/5000^[13]。由于18号染色体携带的基因相对于21号染色体多,因此18三体患儿的临床表现众多,大多数因为心脏、脑、肾脏等严重畸形而夭亡。目前无有效的治疗方法,主要通过产前筛查和产前诊断的手段防止此类患儿出生。

(三) 性染色体数目异常

KS为常见的性染色体病,发病原因为生殖细胞减数分裂时性染色体不分离或受精卵有丝分裂过程中X染色体不分离^[14]。本研究中检出非嵌合型3例,及嵌合型1例,嵌合型核型为47,XXY,t(14;18)(q22;q21.3)/46,XY,t(14;18)(q22;q21.3),非嵌合型中1例核型为48,XXXXY,据文献报道核型为46,XY/47,XXY嵌合型的克氏综合征患者临床表现和症状通常难以预估,取决于哪些组织或器官的细胞中存在多余的X染色体,该例嵌合型患儿虽然其存在“46,XY”细胞系,但是由于合并有14号染色体和18号染色体相互易位,对后续生育可能会产生一定影响。通常情况下,48,XXXXY和49,XXXXXY等核型患者比47,XXY患者临床症状更严重^[15],主要包括智力障碍、生长发育迟缓、语言发育迟缓、肌张力低下、性腺功能减退、学习困难等。

TS是一种女性表型的先天性染色体数目或结构异常疾病,发病机制为一条X染色体完整,另一条X染色体完全或者部分缺失。TS发病率在活产女婴中约为1/4000~1/2500^[16]。其临床表现主要包括身材矮小、性腺发育不良及肘外翻、蹠颈等躯体特征。目前,外周血染色体核型分析仍是诊断TS的金标准,对于高度怀疑TS而外周血染色体核型分析正常时应对机体其他组织进行染色体核型分析^[17]。根据专家共识^[18],本研究中检出的46,X,r(Y)(p11q12)/45,X表型为男性的病例不应考虑诊断为TS,因此未纳入TS进行统计。

(四) 常染色体结构异常

本研究中检出常染色体结构异常10例,检出率2.16%(10/463),占染色体异常结果的8.40%(10/119)。涉及异常类型有易位、重复、附着未知来源片段等。3例患儿染色体附着未知来源片段,其中2例患儿临床诊断为新生儿肺炎,1例患儿临床诊断为先天性心脏病,可能为增加的染色体片段导致的患儿表型异常。

(五) 染色体多态性

本研究中检出染色体多态性17例,检出率3.67%(17/463),占染色体异常结果的14.29%(17/119),包括inv(9)、1qh+、9qh+、Yqh-及D组和G组染色体随体柄长度的变异。染色体多态性指正常人群中各种染色体形态的微小变异,包括染色体结构异常区长度及位置的变异,常见于1号、9号、16号及Y染色体,以及D组或G组染色体随体、随体柄长度的变异。染色体多

态性仅涉及异染色质区, 因该区域不含有活性转录基因, 因此通常认为不对患者表型产生影响, 但是据近年来的文献报道^[19-20], 染色体多态性虽然不会导致机体表型异常, 但是会引起患者不孕、反复流产、胚胎停育等不良妊娠结局。

综上所述, 云南地区新生儿染色体异常检出率较高, 其中大多数为三体患儿, 使用传统的染色体核型分析方法对染色体数目

及结构异常均有较好的检出率, 该方法在检测染色体平衡易位和倒位时有不可替代的作用, 对于表型异常的患儿若染色体核型分析正常者, 可结合染色体基因芯片及 DNA 高通量测序等技术进行综合检测。建议进一步加强本地区出生缺陷一、二级预防措施的

参考文献

- [1]左俊. 医学遗传学 [M]. 第6版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 165.
- [2]金华盛, 王秀敏, 董关萍. 新生儿细胞遗传学检测357例结果分析 [J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29 (01): 32-35.
- [3]李瑞, 赵鼎, 张耀东. 851例新生儿细胞遗传学结果分析 [J]. 江西医药, 2018, 53 (07): 683-684.
- [4]严盛芬, 杨建滨, 吴鼎文, 等. 180例新生儿细胞遗传学检测结果分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25 (12): 42-43.
- [5]吴晓飞, 姜玲波, 卜范峰, 等. 700例新生儿细胞遗传学检测结果分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24 (03): 65-66.
- [6]李佩佩, 聂俊玮, 黄丹. 茂名地区410例婴幼儿染色体异常结果分析 [J]. 现代医院, 2018, 18 (07): 1073-1078.
- [7]高晓鹏, 杨颖. 6285例遗传咨询儿童外周血染色体核型分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30 (04): 645-649.
- [8]PETERSEN MB, MIKKELSEN M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms [J]. Cytogenet Cell Genet, 2000, 91(1-4): 199-203.
- [9]CHEN H. Atlas of genetic diagnosis and counseling [M]. Totowa, N.J.: Humana Press, 2016.
- [10]YOUNG ID, EBRARY I. Introduction to risk calculation in genetic counseling [M]. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2007: 241.
- [11]PAPAVASSILIOU P, CHARALSAWADI C, RAFFERTYK, et al. Mosaicism for trisomy 21: a review [J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(1): 26-39.
- [12]刘敏, 蒋蓓蓓, 王阳, 等. 21号染色体三体、嵌合及单亲二体的临床特征和遗传学检测 [J]. 中国产前诊断杂志 (电子版), 2021, 13 (03): 12-16.
- [13]任明保, 王欣, 刘新月, 等. NIPT假阴性新生儿18-三体一例及文献复习 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16 (3): 276-277.
- [14]SAMANGO-SPROUSE CA, COUNTS DR, TRAN SL, et al. Update on the clinical perspectives and care of the child with 47, XXY (Klinefelter Syndrome) [J]. Appl Clin Genet, 2019, 12: 191-202.
- [15]赵骊, 纪媛君, 王秋明, 等. 克氏综合征 [J]. 中国产前诊断杂志 (电子版), 2021, 13 (04): 7-11.
- [16]Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner syndrome Meeting [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(3): G1-G70.
- [17]Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome [J]. Genet Med, 2010, 12(1): 52-55.
- [18]秦爽, 罗颂平, 鞠蕊. 特纳综合征中国专家共识 (2022版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38 (04): 424-433.
- [19]尚秋杰, 王亚南. 染色体多态性与生殖异常的关系探讨 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26 (01): 45-46.
- [20]刘芳, 于辛酉, 包俊华等. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42 (08): 859-862.