

梧州地区 21-三体综合征患者的细胞遗传学研究*

黎永鉴¹, 闫丽琼², 郭豪², 廖晗献², 班少雯², 朱昭颖², 欧昌玲²

(广西壮族自治区梧州市妇幼保健院 543002)

[摘要] **目的** 研究梧州地区 21-三体综合征患者染色体核型分布及其特点。**方法** 采用羊水培养与 G 显带法对 2010 年 1 月至 2017 年 12 月有产前诊断指征的孕妇行产前诊断;对同期疑似患者行外周血培养与 G 显带进行核型分析。**结果** 共确诊 21-三体综合征 167 例,其中产前诊断确诊 93 例,外周血确诊 74 例,21-三体型为 96.40% (161/167),嵌合型为 2.40% (4/167),易位型为 1.20% (2/167);21-三体患者中男女比为 1.35:1.00;产前诊断确诊为 21-三体综合征胎儿的孕妇 66.67% 为高龄(≥ 35 岁),出生后的唐氏儿 70.27% 在 1 岁前被检出。**结论** 梧州地区 21-三体综合征患者的染色体核型以 21-三体型为主,男性明显高于女性。产前诊断对降低 21-三体综合征患儿的出生起主要的作用,现行的产前筛查和产前诊断工作需进一步巩固和加强。

[关键词] 核型分析;21-三体综合征;外周血;羊水;产前诊断

[中图分类号] R394.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)08-1265-04

Cytogenetic study on patients with trisomy-21 syndrome in Wuzhou area*

LI Yongjian¹, YAN Liqiong², GUO Hao², LIAO Hanxian²,BAN Shaowen², ZHU Zhaoyin², OU Changling²

(Wuzhou Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Wuzhou, Guangxi 543002, China)

[Abstract] **Objective** To study the karyotype distribution and characteristics of the patients with trisomy-21 syndrome in Wuzhou area. **Methods** The amniotic fluid culture and G-banding pattern methods were used to conduct the prenatal diagnosis in pregnant women with prenatal indicator from January 2010 to December 2017. Contemporaneous suspected patients conducted the peripheral blood culture and G-banding pattern for performing karyotyping analysis. **Results** A total of 167 cases of trisomy-21 syndrome were diagnosed, including 93 cases of prenatal diagnosis and 74 cases of definite diagnosis by peripheral blood, trisomy-21 type accounted for 96.40% (161/167), chimeric type accounted for 2.40% (4/167) and translocation type accounted for 1.20% (2/167); among the patients with trisomy-21 syndrome, the ratio of male to female was 1.35:1.00; 66.67% of pregnant women diagnosed as trisomy-21 syndrome fetus were the advanced age (≥ 35 years old). 70.27% of postnatal Down's children were detected out before 1 year old. **Conclusion** The karyotype among the patients with trisomy-21 syndrome in Wuzhou area is dominated by the trisomy-21 type. Male is significantly higher than female. The prenatal diagnosis plays a major role in reducing the birth of children with trisomy-21 syndrome. The current prenatal screening and prenatal diagnosis work should be further consolidated and strengthened.

[Key words] karyotyping; trisomy-21 syndrome; peripheral blood; amniotic fluid; prenatal diagnosis

21-三体综合征又称唐氏综合征,是因 21 号染色体结构或数量异常而引起的以智力低下和特殊面容及生长迟缓等为主要临床特征的疾病,21-三体综合征既是细胞遗传学产前诊断中常见的常染色体疾病,又是新生儿中最常见的染色体三体综合征。根据染色

体的核型分类,21-三体综合征分为 21-三体型(或游离型)、嵌合型和易位型。梧州市地处广西、广东交界,梧州地区 21-三体综合征患者的 21 号染色体数量和结构异常的分布目前仍然不清。因此,本研究的目的是通过深入分析梧州地区 21-三体型综合征患者的

* 基金项目:梧州市科学研究与技术开发计划项目(201502102)。
细胞遗传和分子遗传)研究。

作者简介:黎永鉴(1974-),副主任技师,本科,主要从事产前诊断(细胞遗传和分子遗传)研究。

核型分布特征、患者父母生育时的年龄特点及细胞遗传学产前筛查和产前诊断情况。为本地区 21-三体综合征临床遗传咨询和产前诊断提供基线数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月至 2017 年 12 月在本院产前诊断中心行羊水细胞产前诊断的孕妇,主要产前诊断指征为高龄(≥ 35 岁)、血清学唐筛高危、无创 DNA 产前检测高危、B 超异常、颈部透明带(NT)增厚、羊水过多和 21-三体综合征生育史等;另选择同期在本院因智力低下、发育迟缓和身体畸形等疑似 21-三体综合征临床表现受检的患儿进行外周血的核型分析。所有研究对象均知情同意,本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 仪器

普通低速离心机、37 °C 普通恒温培养箱、阿洛卡 ALOK SSD-1000 多普勒超声诊断仪(日本 Aloka 公司)、Thermo Forma-3111 型 CO₂ 培养箱(美国 Thermo 公司)、Olympus CKX41 型倒置显微镜(日本 Olympus 公司)、M-9080 全自动染色体核型扫描分析系统(上海北昂医疗技术有限公司)等。

1.3 方法

1.3.1 指标检测

外周血:收集患者肝素钠抗凝血 2~3 mL,无菌条件下接种外周血于淋巴细胞培养基中,每个标本接种 A、B 瓶。常规条件下培养、制片,经 G 显带法处理后进行染色体核型分析。羊水:抽出羊水离心后,每管留取 0.5 mL 羊水沉渣接种于 T25 细胞培养瓶中,每瓶加 Amnio Max 培养液(达晖生物技术有限公司) 3 mL,置于 37 °C、100%湿度、5% CO₂ 培养箱中,7 d 后开始观察细胞生长情况并处理。对生长合适的细胞进行收获并行常规 G 显带核型分析。

1.3.2 核型分析

每个标本计数 20~30 个分散良好、形态适中、显带清楚的染色体中期分裂相细胞,分析 5 个或以上核型;对异常核型则增加细胞计数检测。如疑嵌合体或

镶嵌体,计数 100 个核型,并计算百分比。出具报告,提供遗传咨询意见。

1.4 统计学处理

使用 SAS9.0 软件进行统计学分析,计数资料以例数或百分比表示,分析 21-三体综合征核型分布特点、性别、年龄的关系。

2 结果

2.1 21-三体综合征的一般情况

疑似 21-三体综合征患者进行外周血染色体核型分析,74 例确诊为 21-三体综合征;对有产前诊断指征的孕妇行细胞遗传学产前诊断,确诊为 21-三体综合征病例 93 例;外周血与羊水细胞遗传学共确诊 21-三体综合征患者 167 例,其中男性核型构成比为 57.48%,女性核型构成比为 42.51%,男女性别比为 1.35:1.00;外周血检出 74 例 21 三体综合征患者中,70.27%的患儿在 1 岁前被检出。见表 1、2。

表 1 167 例确诊 21-三体综合征患者男女比例分析表

核型	羊水(n)	外周血(n)	合计(n)	构成比(%)
47,XY,+21	54	42	96	57.48
47,XX,+21	39	32	71	42.51
合计	93	74	167	100.00

表 2 外周血检出 74 例 21 三体综合征患者的年龄分布

检出时间	n	百分比(%)
<1 岁	52	70.27
1~2 岁	9	12.16
>2 岁	13	17.57
合计	74	100.00

2.2 染色体核型分析

外周血与羊水细胞遗传学确诊为 21-三体综合征病例合计 167 例,其中 21-三体型为 96.40%(161/167);嵌合型为 2.40%(4/167);易位型为 1.20%(2/167)。其中 21-三体型合并其他核型共 8 例,分别为 47,XY(XX)+21,inv(9) 5 例;47,XY+21,9qh+ 2 例;47,XY+21,21ptsk+ 1 例,见表 3。

表 3 产前诊断 21-三体综合征和出生后 21-三体综合征的核型分布情况(n=167)

类型	核型	羊水(n)	外周血(n)	合计(n)	百分比(%)
21-三体型		91	70	161	96.40
	47,XY+21	52	36		
	47,XY+21,inv(9)	0	3		
	47,XY+21,9qh+	2	0		
	47,XY+21,21ptsk+	1	0		
	47,XX,+21	35	30		

续表 3 产前诊断 21-三体综合征和出生后 21-三体综合征的核型分布情况 (n=167)

类型	核型	羊水(n)	外周血(n)	合计(n)	百分比(%)
嵌合型	47,XX,+21,inv(9)	1	1	4	2.4
	47,(XY)[10],+21/46,(XY)[90]	2	2		
	47,(XY)[17],+21/46,(XY)[83]	0	1		
	47,XX,+21[27]/46,XX[3]	1	0		
	47,XX,+21[11]/46,XX[89]	1	0		
易位型	46,(XY),rob(14;21)	0	2	2	1.2
	46,(XX),rob(14;21)	0	1		
	46,(XX),rob(14;21)	0	1		
合计		93	74	167	100.0

2.3 母亲生育年龄及产前诊断指征情况分析

33.33%(31/93)21-三体综合征患儿由年轻产妇 (<35 岁) 所生,66.67%(62/93)21-三体综合征患儿由高龄(≥35 岁) 产妇所生,均终止妊娠。25 例因无创高危的孕妇经产前诊断均为 21-三体综合征胎儿,其中高龄为 20 例,<35 岁为 5 例。2 例 21-三体综合征生育史孕妇,6 例 B 超提示胎儿畸形或 NT 增厚,羊水过多。1 例为 21-三体高危临界风险。见表 4。

表 4 21-三体综合征胎儿的孕妇羊水产前诊断指征

产前诊断指征	n	百分比(%)
≥35 岁(高龄)		
单纯高龄	19	20.43
合并 21-三体高危	18	19.35
合并无创 DNA 高危	20	21.51
合并 NT 增厚,羊水过多	2	2.15
合并 B 超提示胎儿畸形	2	2.15
合并 21-三体综合征生育史	1	1.08
<35 岁		
单纯 21-三体高危	22	23.65
合并无创 DNA 高危	5	5.37
合并 B 超提示胎儿畸形	2	2.15
合并 21-三体高危临床界风险	1	1.08
地贫双阳且未行产前筛查	1	1.08
合计	93	100

3 讨论

21-三体综合征又称唐氏综合征,1846 年由 SEGUIN 首先描述,1866 年英国医生 DOWN 再次报道后,称为 DOWN'S SYNDROME。1959 年法国 LEJEUNE 等证实此综合征患者为 21-三体染色体异常,故称 21-三体综合征^[1]。长期以来,人们普遍认为 21-三体综合征产生的主要原因是卵子和精子在减数

分裂时发生了第 21 号染色体不分离而形成异常受精卵所致^[2]。蔡娜等^[3]研究表明,21-三体的产生绝大多数为母源性的减数分裂错误,主要与母亲高龄因素有关,部分为父源性减数分裂不分离所致,并认为与父亲的职业工种有关。目前,该病可以通过产前筛查,筛查高风险者再行产前诊断,确诊者可以终止妊娠来避免唐氏儿的出生。

3.1 染色体核型分析

根据经典教科书论述,本病患者的核型组成有 3 种,包括 21-三体型(或游离型)约占 92.5%,嵌合型约占 2.5%,易位型约占 5%^[4]。21 号染色体不分离是产生 21-三体综合征的主要原因,其中 10% 为父源染色体,90% 源自母亲^[5]。本研究显示,外周血与羊水细胞遗传学确诊为 21-三体综合征病例合计 167 例,其中 21-三体型为 96.40%(161/167):嵌合型为 2.40%(4/167);易位型为 1.20%(2/167)。其中 21-三体型合并其他核型(主要为多态性)共 8 例,分别为 47,XY(XX)+21,inv(9) 5 例;47,XY+21,9qh+ 2 例;47,XY+21,21ptsk+1 例,本结果除易位型(1.20%)比例偏低外,总体上与文献[6-7]报道该综合征的核型分布频率符合。嵌合型的症状与异常细胞群的比例多少有关,21-三体异常细胞群占 9% 才出现临床症状^[8]。易位型最常见为 46,XX(XY),rob(14;21),本研究发现 2 例均为此核型。有研究表明,易位型 21-三体中所有新出现的(14;21)易位都是母源性的,(21;21)易位型则不同,父源、母源性各占一半^[9]。

3.2 性别差异

本研究显示,21-三体中男女性别比例为 1.35:1.00,男多于女。这与郑陈光等^[10]研究显示男女比例为 1.8:1 的结果基本一致。男性患者无生育力、50% 隐睾,而 21-三体型女性患者中偶有能生育,与正常男性婚配,后代中约有 50% 概率为 21-三体综合征

- view[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(7): 691-697.
- [11] 傅志玲, 张泽. 曲马多联合酮咯酸氨丁三醇用于妇科腔镜手术后患者静脉自控镇痛 30 例[J]. *医药导报*, 2019, 38(2): 213-217.
- [12] LENZ H, RAEDER J. Comparison of etoricoxib vs. ketorolac in postoperative pain relief[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(9): 1278-1284.
- [13] JOISHY S K, WALSH D. The opioid-sparing effects of intravenous ketorolac as an adjuvant analgesic in cancer pain: application in bone metastases and the opioid bowel syndrome[J]. *J Pain Sympt Manag*, 1998, 16(5): 334-339.
- [14] 陶昱斐, 丁燕飞, 刘琴, 等. 酮咯酸氨丁三醇微囊的研究[J]. *中南药学*, 2006, 4(2): 108-111.
- [15] BOYER K C, MCDONALD P, ZOETIS T. A novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: preclinical safety evaluation[J]. *Int J Toxicol*, 2010, 29(5): 467-478.
- [16] BROWN C R, MAZZULLA J P, MOK M S, et al. Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery[J]. *Pharmacotherapy*, 1990, 10(Pt 2): 45S-50S.
- [17] 王文欣, 刘再英, 李莉. 酮咯酸氨丁三醇对老年腹部手术患者术后认知功能的价值探讨[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(98): 79-81.
- [18] GILLIS J C, BROGDEN R N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management[J]. *Drugs*, 1997, 53(1): 139-188.
- [19] GRIMSBY G M, CONLEY S P, TRENTMAN T L, et al. A double-blind randomized controlled trial of continuous intravenous Ketorolac vs. placebo for adjuvant pain control after renal surgery [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(11): 1089-1097.
- [20] GORA-HARPER M L, RECORD K E, DARKOW T, et al. Opioid analgesics versus ketorolac in spine and joint procedures: impact on healthcare resources [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(11): 1320-1326.

(收稿日期: 2019-10-08 修回日期: 2020-01-11)

(上接第 1268 页)

- [7] 张闻, 钱霞, 梅瑾. 95 例 21 三体综合征产前诊断结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(10): 65-66, 55.
- [8] 邝璐, 韩宁, 梁卓夫, 等. 869 例唐氏综合征患儿细胞遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(3): 448-450.
- [9] 徐月新, 居云, 傅丹, 等. 扬州地区 58 例 21-三体综合征儿童细胞遗传学分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(6): 852-854.
- [10] 郑陈光, 覃靖, 杜娟, 等. 南宁地区唐氏综合征患者的细胞遗传学研究[J]. *遗传*, 2009, 31(3): 261-264.
- [11] 秦胜芳, 李运星, 陈春, 等. 产前诊断 21-三体胎儿和出生后检出 21-三体综合征的临床相关分析[J]. *四川医学*, 2014, 35(12): 1535-1538.
- [12] 李彬, SAHOTA D S, 劳子僖, 等. 早孕期联合筛查 21-三体综合征在中国大陆资源有限地区的应用[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(12): 965-966.
- [13] 莫伟英, 张鹏, 李友琼, 等. 高通量无创 DNA 产前检测技术对胎儿染色体疾病的诊断价值[J]. *广西医学*, 2018, 40(21): 2562-2566.
- [14] 张军辉, 骆迎春, 田艾军, 等. 超声指标对筛查 21 三体综合征胎儿的临床意义[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(4): 581-583.
- [15] 沈学萍, 张甦, 沈国松, 等. 两次孕 21 三体综合征患儿 1 例报告[J]. *浙江医学*, 2011, 33(6): 947.

(收稿日期: 2019-09-12 修回日期: 2020-02-06)