

# 出生缺陷患儿 345 例细胞遗传学分析

福建省妇幼保健院产前诊断中心 福建省产前诊断与出生缺陷重点实验室（福州 350001） 扶梅妹 黄海龙  
薛会丽 安 刚 郭 南 李 英 徐两蒲

**【摘 要】 目的** 分析出生缺陷患儿的染色体核型分布特点和临床表现。**方法** 选取我院就诊的 345 例出生缺陷患儿，行外周血染色体核型分析，部分标本进行了 SNP-array 基因芯片分析，以明确诊断。**结果** 345 例患儿中临床表现居前三位分别是特殊面容、尿道下裂、智力低下。345 患儿中共检出 116 例染色体异常核型，检出率 33.6%。其中常染色体异常 105 例，占 90.5%（105/116）；性染色体异常 9 例，占 7.8%（9/116）。常染色体异常中 21-三体综合征 85 例，占总异常的 73.3%（85/116）。**结论** 21-三体综合征在本组病例中发病率最高，应对有染色体异常儿生育史的父母再生育提供指导。

**【关键词】**细胞遗传学；异常核型；21-三体综合征；染色体基因芯片分析

**【中图分类号】**R722.11 **【文献标识码】**B **【文章编号】**1002-2600(2018)06-0009-04

---

基金项目：福建省自然科学基金资助项目（2017J01238）

**Analysis of 345 cases of children with birth defects in cell genetics** FU Meimei, HUANG Hailong, XUE Hui-li, AN Gang, GUO Nan, LI Ying, XU Liangpu. Center of Prenatal Diagnosis, Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital, Fujian Provincial Key Laboratory of Prenatal Diagnosis and Birth Defects, Fuzhou, Fujian 350001, China

**【Abstract】 Objective** To analyse the characteristics of chromosome karyotype distribution and clinical manifestations in children with birth defects. **Methods** The chromosome karyotypes of 345 children with birth defects in our hospital were analyzed. Some samples were analyzed by SNP-array gene chip in order to make a definite diagnosis. **Results** The top three clinical manifestations of 345 patients were special face, hypospadias and mental retardation. A total of 116 cases of abnormal karyotype were detected in 345 children, the detection rate was 33.6%. Among them, 105 cases (90.5%, 105/116) had autosomal abnormalities and 9 cases (7.8%, 9/116) which had sex chromosomal abnormalities. A total of 85 cases had chromosome abnormalities of 21 trisomy, accounting for 73.3% of the total abnormal (85/116). **Conclusion** 21 trisomy syndrome has the highest incidence in this group. We should provide guidance for parents who have chromosomal abnormalities in childbearing history.

**【Key words】** cytogenetics; abnormal karyotype; 21 trisomy syndrome; chromosomal microarray analysis

出生缺陷常表现为面容异常、先天畸形、智力低下等,其可导致儿童生长发育障碍甚至死亡<sup>[1]</sup>,给家庭和社会带来沉重的经济和精神负担。染色体病是导致出生缺陷的主要原因之一<sup>[2]</sup>,分为染色体数目异常和结构异常。本文笔者对近 3 年来在本院以各种原因就诊的 345 例患儿进行细胞遗传学检查,探讨染色体异常和临床表现,为出生缺陷患儿的早期干预提供指导,并为再生育提供产前咨询,减少出生缺陷发生,提高出生人口素质。

## 1 对象与方法

**1.1 对象:** 2015 年 1 月至 2017 年 12 月来我院新生儿科、儿保科、遗传优生门诊就诊的 345 例出生缺陷患儿,年龄 2 h~6 岁。临床表现为特殊面容、尿道下裂、小于胎龄初生儿、消化道畸形、发育迟缓、唇腭裂、哭声异常等,怀疑有染色体异常患儿行外周血染色体核型分析,对部分染色体异常患儿的双亲进行外周血染色体检查。

## 1.2 方法:

**1.2.1 染色体检查:** 经监护人知情同意,抽取患儿外周血进行培养,常规方法制备染色体, G 显带进行核型分析,每例计数 20 个,核型分析 5 个,必要时加做 C 带和 N 带,如有嵌合加倍计数。

**1.2.2 单核苷酸多态性基因芯片检测 (SNP-array):** 对于常规染色体核型分析结果难于明确诊断的样本,经家属知情同意采用 Affymetrix Cyto-Scan 750 Karry 芯片进行分析。

## 2 结果

345 出生缺陷患儿共检出 116 例染色体异常,检出率 33.6%。其中常染色体异常 105 例,占 90.5% (105/116); 性染色体异常 9 例,占 7.8% (9/116)。116 例异常染色体中 21-三体最常见,共 85 例,占异常核型 73.3% (85/116),其中标准型

78 例,易位型 6 例,嵌合型 1 例。猫叫综合征 3 例。异常染色体核型分析和临床特征见表 1。

## 3 讨论

染色体异常是指由于染色体数目异常或结构畸变导致的一类先天性疾病,临床上常以先天畸形、身材矮小、发育迟缓为主要表现,其在活产婴儿中的发生率约为 0.6%<sup>[3]</sup>。本文笔者通过对 345 例疑似染色体病患儿进行细胞遗传学分析,结果显示染色体异常检出率为 33.6%,比黄海龙等<sup>[4]</sup>报道的低,应该与这几年产前筛查、无创筛查、产前诊断越来越普及导致相当一部分染色体病胎儿在出生前已被引产掉有关。

在 116 例异常染色体核型中,21-三体综合征发病率最高,占总异常的 73.3%,包括标准型 78 例,易位型 6 例,嵌合型 1 例。本组患儿的核型类型较全面,可能与我们是省产前诊断中心有关。21-三体综合征患儿,又称为先天愚型儿,主要临床特征是眼距宽、耳位较低、鼻根低平、常伸舌等特殊面容,约有 50% 患儿有先天性心脏病。其与母亲的生育年龄密切相关。随着年龄增加,卵细胞老化易出现染色体不分离。因此,高龄孕妇建议进一步产前诊断。本文 85 例先天愚型儿中,60 例未进行产前筛查,9 例漏筛,16 例产前筛查高风险因担心穿刺引起流产而未进行产前诊断。鉴于此情况,应该大力宣传产前筛查、产前诊断知识,做好实验室质控工作。

在 116 例异常核型中,性染色体异常 9 例,占 7.8%,包括 47, XXY 3 例; 45, X 3 例; 47, XYY 1 例; 47, XXX 1 例; 45, X [7] /46, XY [23] 1 例。47, XYY 综合征也称超雄综合征,该综合征在 1961 年首次由 Sandberg 发现,在活产婴儿中发病率为 1.5/1 000<sup>[5]</sup>。47, XYY 成年后多数为

表 1 116 例异常染色体核型结果和临床表现

类别核型	例数	百分比/%	临床表现
常染色体异常			
47, XY, +21	55	47.4	特殊面容, 先天性心脏病, 通贯掌, 伸舌头
47, XX, +21	22	19.0	特殊面容, 先天性心脏病, 通贯掌, 伸舌头
47, XX, +21, t (4; 9) mat	1	0.9	特殊面容, 通贯掌, 手指短
46, XX, rob (14; 21) (q10; q10)	1	0.9	特殊面容, 手指短, 先天性心脏病
46, XY, rob (14; 21) (q10; q10)	3	2.6	特殊面容, 手指短, 先天性心脏病
46, XX, rob (21; 22) (q10; q10)	1	0.9	特殊面容, 通贯掌
46, XY, rob (21) (q10; q10)	1	0.9	特殊面容, 先天性心脏病
47, XX+21 [8] /46XX [32]	1	0.9	智力低下, 特殊面容
47, XX+18	1	0.9	外耳畸形, 腭裂, 草莓头
46, XY, del (5) (p14)	3	2.6	猫叫样哭声, 小头畸形
47, XX, +mar	1	0.9	发育迟缓
47, XY, +mar	1	0.9	先天性心脏病
46, XX, t (3; 7) (p14; q21)	1	0.9	发育迟缓
46, XY, del (17) (p11.2; p11.2)	1	0.9	颅骨缺失
46, XX, t (4; 8) (q34; p23)	1	0.9	发育迟缓
46, XX, der (13) ins (10; 13) (q21; q21q31)	1	0.9	发育迟缓
46, XX, del (9) (q23) dn	1	0.9	外观畸形
46, XY, t (4; 6) (q31.2; q25)	1	0.9	小于胎龄初生儿
46, XX, r (9) (p24q34)	1	0.9	消化道闭锁; 尿道下裂
46, XY, inv (9) (p12q13)	3	0.9	唇腭裂, 发育迟缓
46, XY, del (9) (p23)	1	0.9	发育迟缓
46, XX, add (8) (p23) dn	1	0.9	先天性心脏病, 智力低下
46, XX, t (X; 3) (p11q26)	1	0.9	发育迟缓
46, dup (X) (q12q21.3), Y	1	0.9	智力低下
性染色体异常			
47, XYY	1	0.9	隐睾
47, XXY	3	2.6	小阴茎, 隐睾
45, X [7] /46, XY [23]	1	0.9	尿道下裂
47, XXX	1	0.9	轻度智力低下
45, X	3	2.6	身材矮小, 发育迟缓

表情正常的男性, 身材高大, 智力正常或低下, 有性格行为异常, 少数外生殖器发育不良, 其产生的原因是第二次减数分裂时发生 Y 染色体不分离。47, XXY 也称 Klinefelter 综合征, 先天性睾丸发育不全, 曲精管玻璃变性, 无精子形成而不育, 是减数分裂时染色体不分离造成的。45, X 2 例, 又称 Turner 综合征, 主要表现为身材矮小, 智力一般正常, 亦有文献报道, 45, X 患儿存在逻辑和语言功能障碍<sup>[6]</sup>。47, XXX 为超雌综合征, 成年后一般表现为正常女性, 但亦有少数人出现卵巢功能异常或智力精神障碍。基于上述情况, 临床上如果碰到隐睾、尿道下裂、发育迟缓的患者, 应常规进行外周血染色体检查。

在 116 例异常中检出 46, XXdel (p14) 3 例, 患儿哭声似猫叫, 亦称猫叫综合征。在活产婴中的发病率是 1/50 000<sup>[7]</sup>, 临床表现除猫叫样哭声, 还有小头畸形、先天性心脏病、发育迟缓等。有报道

此类患者 85%~95% 属新发, 可能是胚胎时期染色体受到环境不良因素影响发生畸变所致<sup>[8]</sup>。

本文检出 2 例 47, XY (XX) + Mar 核型患儿。通过检查患儿双亲染色体, 47, XX + Mar 患儿是由母亲遗传而来, 47, XY + Mar 患儿是新发突变, 通 SNP-array 基因芯片检测, 未发现致病性基因组拷贝数变化。患儿先天性心脏病是否与小标记染色体有关, 有待于考证。1 例智力体格发育迟缓、肌无力、语言发育落后患儿外周血染色体核型分析正常, 但经过 SNP-array 基因芯片分析发现, 15 号染色体 q 11.2 区域存在致病性基因组拷贝数减少, 涉及片段大小约 2.8 mb, 内涵 17 个 OMIM 基因, 与患儿发病有关。染色体核型分析只能识别 ≥10 mb 的结构异常, 片段长度 <5 mb 的染色体微缺失微重复难以发现<sup>[9]</sup>。染色体基因芯片分析可作为常规染色体检查的补充检测手段, 提高异常染色体的检出率。

综上所述, 21-三体综合征在本组病例中发病率最高, 该综合征可以先进行产前筛查、无创 DNA 检测, 高风险者再通过绒毛活检、羊水穿刺、脐血穿刺等行产前诊断, 同时可以发现一些其他染色体病。有出生缺陷患儿行染色体核型分析, 必要时加做染色体基因芯片分析, 可以早诊断早干预; 对再生育提供产前咨询, 减少出生缺陷患儿的出生, 指导优生优育。

### 参考文献

- [1] 朱军. 国内外出生缺陷的监测进展 [J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24 (1): 3-4.
- [2] 祝建疆, 戚红, 杨锴, 等. 416 例染色体病高危新生儿脐血染色体核型分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24 (9): 39-41.
- [3] Duarte A C, Cunha E, Roth J M, et al. Cytogenetics of genetic counseling patients in pelotas, rio grande do sul, brazil [J]. Genet Mol Res, 2004, 3 (3): 303-308.
- [4] 黄海龙, 蔡美英, 郭南, 等. 887 例智力低下患儿的染色体核型分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32 (6): 901-903.
- [5] Shanske A, Sachmechi I, Patel D K, et al. An adult with 49XYYYYY karyotype: case report and endocrine studies [J]. Am J Med Gent, 1988, 80 (2): 103-106.
- [6] 赵秋玲, 张知新, 谢晟, 等. 不同核型特纳综合征患儿认知及脑形态学研究 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30 (12): 1122-1127.
- [7] 贺文凤, 陈贺, 牟海燕, 等. 一例不典型新生儿猫叫综合征的遗传学分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (1): 104-106.
- [8] 韦露明, 高宗燕, 钟丹妮. 新生儿染色体病 41 例临床分析 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (12): 2946-2947.
- [9] 张健, 张燕. BoBs 技术在 690 例孕妇的产前诊断中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (1): 60-62.