

子宫发育异常患者的细胞遗传学分析

张忆聪 吴丽华 李星 胡晶晶*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 探讨子宫发育异常与染色体异常的关系。**方法** 抽取外周静脉血进行淋巴细胞培养, 用 G 显带进行核型分析。**结果** 242 例子宫发育异常患者细胞遗传学分析结果中检出染色体异常者 26 例, 总检出率为 10.74%, 其中 I 型子宫发育异常患者染色体异常率为 21.05%(20/95); II 型子宫发育异常患者染色体异常率为 6.06%(2/33); III 型子宫发育异常患者染色体异常率为 10%(1/10); V 型子宫发育异常患者染色体异常率为 2.88%(3/104)。26 例染色体异常患者中性染色体异常 23 例, 占 88.46%, 常染色体异常者 3 例, 占 11.54%。**结论** 性染色体异常是女性子宫发育异常的重要原因之一, 对于子宫发育异常患者应先行外周血染色体核型分析, 以明确病因之后选择最佳的治疗方案和生育指导。

【关键词】 子宫发育异常; 细胞遗传学分析; 性染色体异常

【中图分类号】 R394.2、R711.1 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To study the relationship between the chromosomal abnormalities and the patients with uterine dysplasia. **Method** Peripheral blood lymphocytes were cultured, chromosomal karyotypes was analyzed by using G band. **Results** Among 242 cases of the patients with uterine dysplasia, there are 26 chromosomal abnormalities were detected, the total abnormal rate is 10.74%, we found that chromosomal abnormality rate was 21.05%(20/95) in patients with Type I uterine dysplasia; chromosomal abnormality rate was 6.06%(2/33) in patients with Type II uterine dysplasia; chromosomal abnormality rate was 10%(1/10) in patients with Type III uterine dysplasia; chromosomal abnormality rate was 2.88%(3/104) in patients with Type V uterine dysplasia. Among 26 chromosomal abnormalities, there are 23 cases of Sex chromosomal abnormalities which in 88.46%, 3 cases of autosomal abnormalities which in 11.54%.

Conclusions Sex chromosomal abnormalities is one of the important reason which may lead to uterine dysplasia, it is necessary for patients who were diagnosed uterine dysplasia to take the cytogenetic analysis first, to determine the etiology and then choose the best treatment and fertility guidance.

【Key words】 Uterine dysplasia; Cytogenetic analysis; Sex chromosomal abnormalities

子宫发育异常是女性生殖系统畸形中最为常见的疾病, 发病率为 3%~4%^[1], 患者主要临床表现为原发性闭经、不孕或者反复流产等, 对女性身心健康造成较大的影响^[2]。本文通过回顾性分析在本院就诊的 242 例子宫发育异常患者外周血染色体 G 显带核型分析结果, 探讨子宫发育异常与染色体核型之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 1 月至 2019 年 6 月来广东省妇幼保健院妇科、生殖健康与不孕症科门诊就诊的子宫发育异常患者 242 例。所有患者社会性别均为女性, 年龄在 15~36, 平均年龄 29 岁, 其就诊原因包括原发闭经、继发闭经、多次流产、不孕等。

1.2 方法 常规抽取患者外周静脉血 5ml, 体外培养淋巴细胞制备染色体, G 显带核型分析, 每例观察计数 20 个细胞分裂相, 分析 5 个核型, 对异常核型

者至少分析10个以上分裂相,嵌合需计数100个核型。染色体多态性例如9号染色体臂间倒位、染色体着丝粒异染色质区变异、随体变异等均进行详细描述,并归进正常染色体核型。按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2013)的标准命名核型。

1.3 子宫发育异常参照美国生殖学会分类和诊断标准 子宫畸形可分为7型^[3], I型:无子宫或幼稚子宫; II型:单角子宫或残角子宫; III型:双子宫; IV型:双角子宫; V型:纵隔子宫,分为:完全性及不完全性; VI型:弓形子宫; VII型:乙烯雌酚相关子宫畸形等。本文研究的242例患者属于分类I型、II型、III型、V型。

2 结果

242例子宫发育异常患者的细胞遗传学分析结果中检出染色体异常者26例,总检出率为10.74%。

2.1 子宫发育异常类型与染色体异常关系 在

242例子宫发育异常患者中, I型子宫发育异常患者有95例,20例异常,异常率为21.05%; II型子宫发育异常患者有33例,2例异常,异常率为6.06%; III型子宫发育异常患者有10例,1例异常,异常率为10.00%; V型子宫发育异常患者有104例,3例异常,异常率为2.88%,详见表1。

表1 子宫发育异常类型与染色体异常关系

组别	总例数 (例)	染色体异常	
		例数(例)	占比(%)
I型(无子宫或幼稚子宫)	95	20	21.05
II型(单角或残角子宫)	33	2	6.06
III型(双子宫)	10	1	10.00
V型(纵隔子宫)	104	3	2.88
总计	242	26	10.74

2.2 子宫发育异常患者外周血染色体核型分析结果 在26例异常染色体核型中,性染色体异常23例,占88.46%;常染色体异常者3例,占11.54%,各类染色体异常核型和异常率,详见表2。

表2 242例子宫发育异常患者外周血染色体核型分析结果

染色体核型	例数[例(%)]	子宫发育异常(分类例数)
46,XX(正常)	216(89.26)	纵隔子宫(V型101例)、幼稚子宫(I型52例)、无子宫(I型23例)、单角子宫(II型21例)、残角子宫(II型10例)、双子宫(III型9例)
45,X	6(2.48)	幼稚子宫(I型5例)、无子宫(I型1例)
46,XY(女性性发育异常)	2(0.83)	幼稚子宫(I型2例)
46,X,i(X)(q10)	1(0.41)	幼稚子宫(I型1例)
46,X,psu idic(X)(q22)	1(0.41)	幼稚子宫(I型1例)
mos 45,X/47,XXX/46,XX	2(0.83)	幼稚子宫(I型1例)、单角子宫(II型1例)
mos 45,X/47,XXX	2(0.83)	幼稚子宫(I型2例)
mos 45,X/46,XX	3(1.24)	单角子宫(II型1例)、纵隔子宫(V型1例)、双子宫(III型1例)
mos 45,X[80]/46,X,i(X)(q10)[20]	1(0.41)	幼稚子宫(I型1例)
mos 45,X/46,X,r(X)	2(0.83)	幼稚子宫(I型2例)
mos 45,X[79]/46,X,der(X)? r(X)(?:?) [21]	1(0.41)	幼稚子宫(I型1例)
mos 46,X,+mar[88]/45,X[12]	1(0.41)	幼稚子宫(I型1例)
mos 47,X,del(X)(q? 25),+mar[60]/46,X,del(X)(q? 25)[40]	1(0.41)	纵隔子宫(V型1例)
mos 47,XX,+8[30]/46,XX[70]	1(0.41)	幼稚子宫(I型1例)
46,XX,t(11;20)(p11.12;p12)	1(0.41)	纵隔子宫(V型1例)
46,XX,inv(15)(q15q25)	1(0.41)	幼稚子宫(I型1例)

3 讨论

染色体异常特别是性染色体异常是引起子宫发育异常重要的原因之一,常导致女性原发性闭经、继发性闭经、不孕及复发性流产等。

3.1 X染色体数目异常与子宫发育异常 性染色体数目或者结构异常均可以导致性腺发育不全综合征。Turner综合征是女性最常见的性染色体疾病,在存活的女性中发生率为1/2500^[4]。据报道,Turner综合征主要丢失的是父系来源的X染色

体^[5],临床表现均有原发性闭经。本研究共检出核型为45,X的Turner综合征6例,其临床表现包括原发闭经、性腺发育不良、身材矮小等。检出45,X嵌合8例,2例45,X/47,XXX/46,XX嵌合(mos 45,X[89]/47,XXX[10]/46,XX[1],mos 45,X[5]/47,XXX[3]/46,XX[92]);2例45,X/47,XXX嵌合(mos 45,X[81]/47,XXX[19],mos 45,X[56]/47,XXX[44]);3例45,X/46,XX嵌合(mos 45,X[6]/46,XX[94],mos 45,X[5]/46,XX[95],mos 45,X[3]/46,XX[97]);1例mos 46,X,+mar

[88]/45,X[12]。嵌合体的形成主要是早期合子中X染色体的丢失或有丝分裂时染色体不分离所致。45,X嵌合型的患者临床表现较单纯的45,X有不同程度的减轻,其表型与性腺分化的程度取决于分化过程中体细胞和生殖细胞中45,X细胞与正常细胞的比值,正常细胞比值越高越接近正常人的表型。

3.2 X染色体结构异常与子宫发育异常 X染色体结构异常类型比较多,包括X染色体的长臂等臂、短臂等臂、缺失、平衡易位、环状染色体、假双着丝粒染色体等。本研究发现7例X染色体结构异常病例,其中1例X长臂等臂染色体46,X,i(X)(q10)及其嵌合1例mos 45,X[80]/46,X,i(X)(q10)[20];1例X假双着丝粒染色体46,X,psu idic(X)(q22);2例45,X/46,X,r(X)嵌合(mos 45,X[74]/46,X,r(X)(p22.3q28)[26]、mos 45,X[66]/46,X,r(X)[33]/46,X,r(X)(p22.3q28)[1]);1例mos 45,X[79]/46,X,der(X)? r(X)(?;?) [21];1例mos 47,X,del(X)(q? 25),+mar[60]/46,X,del(X)(q? 25)[40]。Wyss等^[6]根据Turner综合征的性腺功能、体征及核型之间的关系,拟出1个关于X染色体的“模式图”,认为决定性腺功能的基因存在Xp11与Xq27-Xq28处,决定体征的基因存在Xp与Xq21-Xq26处,“关键区”在Xq13-Xq27片段,如该片段区域发生断裂或者是基因丢失则会导致性腺的发育障碍。本文6例X染色体结构异常的这些患者由于X染色体的异常情况不同,且异常片段所载基因不同,因此这些患者临床表型存在差异,但全符合Turner综合征的典型症状如身材矮小、性腺发育不全、原发闭经等。

3.3 46,XY女性性发育异常(disorder of sex development,DSD)与子宫发育异常 46,XY DSD是性腺性别、染色体性别、或外生殖器表型不一致的一类遗传性疾病,发病率约为1/100 000^[7],其染色体为46,XY,但社会性别为女性,有多种遗传因素参与,临床异质性较大。本研究共检出2例46,XY的病例,患者均表现为女性,身材较高,原发性闭经,幼稚子宫等。2006年欧洲和美国儿科内分泌协会就46,XY DSD的病因达成共识^[8],包括以下几类:①性腺(睾丸)分化发育异常:完全性或部分性性腺发育不良(SRY、SOX9、WT1、SF1、DHH等基因突变);卵睾DSD;睾丸退化综合征。②雄激素合成障碍或功能障碍。③其他:男性生殖器发育异常综合

征、苗勒管永存综合征等。目前,仅有20%~30% 46,XY DSD的患者有明确的基因诊断,本研究的2例病例的明确基因定位需进一步确认。

3.4 常染色体结构异常与子宫发育异常 本研究发现1例46,XX,t(11;20)(p11.12;p12);1例46,XX,inv(15)(q15q25),相关研究发现在常染色体上可能存在一些与性腺发育有关的基因,常染色体发生易位、倒位可能破坏了染色体完整的结构,影响了断裂点处基因的表达,如果所受累基因功能正好与子宫发育有关,则会导致患者出现子宫发育异常的临床表现,常染色体上是否确实存在和性腺发育有关的基因,以及这些基因与子宫发育异常的关系还需进一步研究。

3.5 常染色体数目异常与子宫发育异常 本研究还发现1例mos 47,XX,+8[30]/46,XX[70],患者16岁,因原发闭经、幼稚子宫(其余表型无异常)就诊查染色体。多数的8号三体为嵌合型,嵌合的比例不一,临床表现多样,可出现特殊面容、智力低下、语言运动发育迟缓、各个器官系统发育畸形等,也可以无任何的临床表现^[9]。8号三体嵌合是否导致本例患者原发闭经、幼稚子宫还需要进一步研究确认。

综上所述,子宫发育异常是临床中较为常见的女性先天性生殖器官发育异常,性染色体异常是导致子宫发育异常的重要原因之一,本研究发现I型子宫发育异常的患者染色体异常率高达21.05%,因此对临床上诊断为子宫发育异常的患者应及早进行细胞遗传学检查,以便早期明确病因,从而给予患者最佳治疗方案和对其进行生育指导。

参 考 文 献

- [1] Bocca SM1, Oehninger S, Stadtmayer L, et al. A study of the cost, accuracy, and benefits of 3-dimensional onography compared with hysterosalpingography in women with uterine abnormalities[J]. J Ultrasound Med, 2012, 31(7):81-85.
- [2] 高风云, 吴青青, 马玉庆, 等. 三维超声定量诊断各类子宫发育异常的序贯化流程探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(7):649-651.
- [3] 卢丽娟, 仝蕊, 雷俊华. 子宫发育异常诊断的多种方法对比[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(2):63-67.
- [4] Spiliotis BE. Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome[J]. Ther Clin Risk Manag, 2008, 4:1177-1183.
- [5] Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2005, 49(1):145-156.

- [6] 张朝晖. 原发闭经患者的细胞遗传学研究及病因分析[J]. 健康必读, 2013, 12(5):137.
- [7] 刘荷, 吴庆华, 史惠蓉. 46,XY 女性发育异常的遗传学病因研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 36:492-497.
- [8] Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, et al. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(3): 351-365.

- [9] Gun I, Akpak YK, Müngen E. Common sonographic characteristics of trisomy 8 mosaicism[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 119(1):85-86.

(收稿日期:2019-10-23)

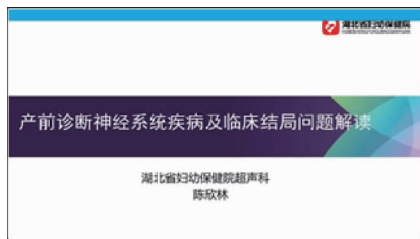
编辑:宋文颖

· 视频导读 ·

产前诊断神经系统疾病及临床结局问题解读

陈欣林

(湖北省妇幼保健院超声科)



来自湖北省妇幼保健院超声科陈欣林教授通过对多个病例图文并茂的解读,认为这些病例的问题多集中在胎儿神经系统、心血管系统及软指标问题,超声医师诊断不规范提示诊断模糊,临床医师不了解报告内涵解释有误,盲目终止妊娠;临床医师对超声诊断生疏出现了中间的差异,可能会造成不必要的妊娠结局处理。

最后陈教授指出,超声医师规范化培训交叉学科的培训很重要,亟待规范化,对每个出生缺陷的孩子需要有一个咨询团队讨论建议家庭选择避免盲目终止妊娠。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.04.024

从出生缺陷检测看过度诊断

朱军

(全国妇幼卫生监测办公室、中国出生缺陷监测中心)



来自全国妇幼卫生监测办公室、中国出生缺陷监测中心主任朱军教授朱教授分享了一系列触目惊心的抽样案例,例如仅仅因为单纯性的脉络丛囊肿、孤立性轻度脑室扩张(10~12mm)、单纯的透明隔腔增宽、单纯的鼻骨缺如、单纯的轻微肾盂扩张、单脐动脉等这些软指标和独立表现的检出由于没有和产前咨询同步进行导致引产的处理结局。

朱教授呼吁,行业需要不断发展技术规范,规范化培训,专业人员需要按照循证证据和技术规范进行临床决策,产前咨询必须与产前技术的发展同步提高,产科医生与产前超声医生、与遗传学医师之间对话的必要性,以及推动基于基层的出生缺陷咨询更是重中之重。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.04.025