

核型 45,X 及其相关嵌合体的 Turner 综合征病例报道及文献综述

骆玉梅¹ 陈雅佩¹ 周观清¹ 田倩欣¹ 孔舒¹ 纪媛君² 王秋明²

赵馨³ 肖建平³ 胡芷洋⁴ 石苇⁴ 黎青¹ 孙筱放¹ 陈耀勇^{1*}

(1. 广州医科大学附属第三医院 广东省产科重大疾病重点实验室、广东省高校生殖与遗传重点实验室,广东 广州 510150;2. 中山大学附属第一医院 妇产科,广东 广州 510080;3. 无锡市妇幼保健院 医学遗传与产前诊断科,江苏 无锡 214000;4. 深圳市人民医院 产前诊断中心,广东 深圳 518020)

【摘要】 Turner 综合征(Turner syndrome, TS)是 X 染色体数目或结构异常所致的染色体疾病,占女性新生儿的 1/(2500~5000)。99% 的 TS 胚胎在妊娠早期均自然流产,只有 1% 能存活。在 TS 中核型 45,X 和 45,X 嵌合体比较常见。本文结合 4 家医院(广州医科大学附属第三医院、中山大学附属第一医院、无锡市妇幼保健院和深圳市人民医院)病例和以往文献报道,对近年来 TS(45,X)及 45,X/46,XX 和 45,X/47,XXX 嵌合体的发病率、临床表现、实验室检查、治疗和再发风险进行分析总结,为 TS 的遗传学检测和遗传咨询提供依据。

【关键词】 45,X; 嵌合体; Turner 综合征

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

1 概况

Turner 综合征(Turner syndrome, TS)又称先天性卵巢发育不全综合征,是由于 X 染色体部分或完全缺失以及结构异常所致,是人类唯一能生存的单体综合征,表现为身材矮小、性发育不良、心血管疾病和认知障碍等^[1]。Turner 综合征的发病率是 1/2000~1/2500,其中大约 50% 的核型为 45,X,45% 为嵌合体,5% 为染色体结构异常^[2,3]。在不同的产前诊断病例调查中,TS 的发病率也有所不同。Viuff 等^[4]研究显示 TS 病例中约 40%~50% 核型为 45,X,15%~25% 为 45,X/46,XX 嵌合体,约 3% 为 45,X/46,XY。Baena 等^[5]研究显示 TS 的发病率为 0.0188%,占染色体异常疾病的 7.2%,其中

45,X 占 81.6%,不同类型的嵌合体占 16.8%。而 Papp 等^[6]研究显示 TS 的发病率为 0.3115%,占染色体异常的 13.4%,其中 45,X 占 34.8%,其他不同类型的嵌合体占 65.2%,但总体上 TS(45,X)还是较为常见。

Viuff 等^[4]的研究显示 TS 中约 20% 的病例可发现 X 染色体结构改变,其中以 Xq 等染色体最为常见;也存在环状 X 染色体,X 染色体短臂和长臂部分缺失;10%~12% 的病例具有不同数量的 Y 染色体。

TS 嵌合的类型有很多种,发生嵌合的原因也很多。研究显示有 15%~35% 的病例为父系染色体,60%~80% 的病例 X 染色体为母系,其余病例为受精卵后丢失^[4]。其发生原因为亲代生殖细胞在减数分裂过程中性染色体不分离,若性染色体不分离发生于母方则可导致 1 个无性染色体的卵子与 1 个带有 X 染色体的精子结合;发生于父方则可导致 1 个无性染色体的精子与 1 个带有 X 染色体的卵子结

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.04.001

基金项目:广东省自然科学基金(2020A1515010065);广州市科技计划项目(202002030077,201804010340);广州市荔湾区民生科技卫生科研项目(20180413);广东省医学杰出青年医学人才项目(110217110)

* 通信作者:陈耀勇,Email:yichen516@163.com

合,继而形成X单体型。其中,性染色体不分离发生于父方者约占75%^[7]。嵌合体45,X/47,XXX可能是细胞进行有丝分裂时X染色体分离发生差错,产生了45,X和47,XXX两种细胞系并都得以存活^[8]。

2 临床特征

Turner综合征临床特征有所差异,这取决于决定该临床特征的遗传物质在染色体上的定位分布。染色体数目或结构的异常会导致相应的基因缺陷进而表现出不同的表型。产前胎儿超声发现胎儿颈部淋巴水囊肿及全身水肿是TS极重要的特征^[9]。颈项透明层增加、囊性水瘤、主动脉/左心病变、短头畸形、肾发育不良(包括马蹄形肾)、羊水过多和羊水过少都是诊断TS重要依据^[10]。

核型为45,X的TS患者其表型最为严重,心脏和肾脏结构异常发病率最高^[11]。典型的45,X几乎全部表现为身材矮小,其他表型有原发性闭经、第二性征幼稚(如乳腺、外阴、子宫呈儿童型)、颈蹼、后发际低、盾胸、肘外翻角增大等^[12]。

TS嵌合体表型变化差异非常大,不同的嵌合类型及嵌合率是否与表型严重程度相关仍具有争议,其原因是核型结果往往源自某单一组织,不能代表其他组织核型分布。Homer等^[13]的研究表明性染色体嵌合性与TS的主要表型特征相对应,可导致6%的非整倍体的临床改变。有学者认为TS嵌合率与表型严重性相关,如45,X/46,XX嵌合体患者,正常细胞系比例越大,患者症状愈轻。也有报告TS嵌合病例具有基本正常的表型^[14]。

核型为45,X/47,XXX的TS嵌合体大多具有正常的身高、初潮和规律的月经周期,临床症状不典

型,出生时极少出现手足水肿、短颈、后发际低等异常^[8],但也有表现为身高增长缓慢及生长不对称^[15]。研究表明具有45,X/46,XX或45,X/47,XXX嵌合体的TS患者比其他核型的TS患者更容易有自发月经和周期性月经^[16]。具有47,XXX细胞系嵌合体的女性也比具有45,X/46,XX细胞系的女性更有可能发生自发月经初潮,其比例高达70%^[17]。临床上许多报道的病例也都具有自发的月经和生育能力^[8, 16-18]。

核型为45,X/46,XX/47,XXX的TS嵌合体可表现为内外生殖器发育不全、智力正常、眼距宽、小颌、肘外翻、月经量少等^[19]。

我们从知网数据库和Pubmed数据库中搜索关键词“Turner综合征”、“染色体核型分析”查找2010年至今在不同组织中检测TS核型为45,X及其嵌合体的相关文献,排除其他性染色体异常的病例,共筛选出12篇文献,统计出病例数据,见表1、表2。作者统计4家合作单位医院(广州医科大学附属第三医院、中山大学附属第一医院、无锡市妇幼保健院和深圳市人民医院)外周血、流产组织、产前(绒毛、羊水、脐血)等不同细胞类型TS(45,X)及嵌合体的病例发病率,临床表现及妊娠结局随访,统计见表3、表4。

3 实验室检查

3.1 无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)对X染色体进行产前筛查^[31]。

3.1.1 产前超声检查和胎儿染色体核型分析是产前诊断的主要方法。胎儿染色体分析包括绒毛或羊水细胞核型分析。如检测到45,X核型即可确诊,但要注意对其他核型的检测,特别是嵌合体的鉴定^[32, 33]。

表1 不同单位TS(45,X)及其嵌合体发病率统计表

数据来源单位	采集时间	外周血总例数(例)	羊水总例数(例)	脐血总例数(例)	异常总例数/发病率 [例(%)]	45,X发病率 [例(%)]	45,X嵌合体发病率 [例(%)]
广西壮族自治区妇产医院 ^[20]	2012年1月~2015年8月	11 816	—	—	108(0.91)	29(0.25)	36(0.30)
广西壮族自治区妇产医院 ^[21]	2011年1月~2015年12月	—	24 527	—	128(0.52)	24(0.10)	27(0.11)
济南艾迪康医学检验中心生殖遗传实验室 ^[22]	2013年1月~2014年12月	—	—	15 500	314(2.02)	4(0.03)	0

表2 不同单位 TS(45,X)及其嵌合体在异常染色体核型中的占比率统计表

数据提供单位	采集时间	外周血总例数 (例)	45,X		45,X 嵌合体	
			异常例数 (例)	占比率 (%)	异常例数 (例)	占比率 (%)
大连市妇产医院生殖健康保健中心 ^[23]	1982年1月至2011年12月	75	30	40.00	16	21.33
北京儿童医院细胞遗传室 ^[24]	1983年4月至2013年4月	463	179	38.66	56	12.10
匈牙利塞梅尔韦斯大学医学院妇产科 ^[6]	1990年1月至2004年12月	514	24	4.70	45	8.75
中国首都儿科研究所生长发育科 ^[25]	1997年1月至2015年12月	113	37	32.74	18	15.93
法国内分泌中心 ^[26]	1999年1月至2014年12月	480	181	37.71	130	27.08
南京医科大学附属南京儿童医院 ^[27]	2001年1月至2010年8月	264	77	29.17	88	33.33
成都市妇女儿童中心 ^[28]	2002年1月至2011年8月	275	6	2.18	1	0.36
中日友好医院临床医学研究所 ^[29]	2004年1月至2010年12月	51	19	37.25	9	17.65
郑州大学第三附属医院检验科 ^[30]	2005年1月至2010年12月	79	27	34.18	11	13.92

表3 本文4家合作单位不同组织类型 TS(45,X)及其嵌合体病例发病率统计表

细胞类型 数据提供单位	外周血/发病率			流产组织/发病率			产前羊水、绒毛/发病率			产前脐血/发病率		
	总例数 (例)	45,X [例 (%)]	45,X 嵌合体 [例 (%)]	总例数 (例)	45,X [例 (%)]	45,X 嵌合体 [例 (%)]	总例数 (例)	45,X [例 (%)]	45,X 嵌合体 [例 (%)]	总例数 (例)	45,X [例 (%)]	45,X 嵌合体 [例 (%)]
广州医科大学附属第三医院	31 608	13 (0.04)	14 (0.04)	1328	75 (5.65)	0	8539	15 (0.18)	2 (0.02)	15	0	0
中山大学附属第一医院	5746	24 (0.42)	33 (0.57)	1600	103 (6.44)	11 (0.60)	11 997	31 (0.26)	5 (0.04)	4260	2 (0.05)	5 (0.11)
无锡市妇幼保健院	2480	1 (0.04)	3 (0.12)	648	54 (8.33)	1 (0.15)	11 924	19 (0.16)	16 (0.13)	49	0	0
深圳市人民医院	3356	6 (0.18)	29 (0.86)	192	19 (9.90)	0	1811	2 (0.11)	3 (0.17)	2310	0	4 (0.17)

注:广州医科大学附属第三医院采集时间为2015年1月~2019年12月;中山大学附属第一医院外周血和产前标本采集时间为2009年1月~2020年4月,流产绒毛标本采集时间为2013年1月~2020年4月;无锡市妇幼保健院采集时间为2016年1月~2020年4月;深圳市人民医院采集时间为2018年1月~2019年12月。

表4 中山大学附属第一医院和无锡市妇幼保健院 TS(45,X)及其嵌合体患者临床表现及妊娠结局随访例数统计表(例)

项目	临床表现	中山大学附属第一医院		无锡市妇幼保健院	
		45,X	45,X 嵌合体	45,X	45,X 嵌合体
TS 患者临床表现	外周血总例数	5746		2480	
	身材高大/矮小	2	0	1	0
	发育迟缓	9	4	1	0
	先天畸形	4	0	0	0
	生育障碍	4	20	1	0
	外貌异常	0	0	0	0
	智力障碍	0	0	0	0
TS 产前诊断指征	产前总例数	11 997		11 973	
	NIPT 高风险	0	1	4	6
	高龄	1	1	1	2
	血清学筛查高风险	4	2	3	5
	胎儿畸形	4	2	3	5
	其他指征(夫妻双方轻型地贫或不良孕产史)	27	3	6	2
TS 妊娠结局	产前总例数	11 997		11 973	
	胎儿流产	0	0	3	0
	早产或足月产	2	3	0	4
	引产	30	7	15	9

3.1.2 如果染色体核型分析发现可疑但无法确定时再选择基因芯片拷贝数变异检测或染色体荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization,

FISH)检测。FISH、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)、多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, ML-

PA)等诊断方法可以对隐蔽的或低水平的 45,X/46,XX 和 45,X/47,XXX 等嵌合体进行诊断^[34]。

3.1.3 全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)可以准确的诊断 TS,包括低水平嵌合体、等位染色体 Xq 和隐匿的 Y 染色体^[35]。

3.1.4 利用 X 染色体失活特异性差异甲基化 CpG 位点检测 Turner 综合征,X 染色体失活特异性差异甲基化 CpG 位点沿 X 染色体广泛分布,可能是检测 TS 和其他 X 染色体非整倍体的有效标记^[36]。

4 鉴别诊断

TS 患者临床可表现为发育迟缓、性发育不良、纤维索条状卵巢、原发性闭经、身材矮小、肘外翻、颈蹼,还可伴骨骼异常、内脏畸形、耳部异常、神经精神心理异常等^[1]。Kallmann 综合征是一种先天性低促性腺激素性性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism, HH),表现为低嗅觉。*GnRH* 激素的缺乏导致性激素水平的下降,导致性成熟和第二性征的缺乏,包括男性睾丸发育不足,以及女性闭经,第二性征可能包括缺少阴毛和乳腺发育不全^[37]。染色体核型分析可与 TS 鉴别。

Noonan 综合征具有特征性面相、矮小、先天性心脏缺陷和不同程度的发育迟缓等特点。其他发现可包括颈部宽阔或蹼状,胸廓形状异常,伴有上隆胸和下漏斗胸,隐睾,各种凝血缺陷,淋巴发育不良和眼部异常,多达四分之一的受影响的人有轻度的智力残疾,Noonan 综合征的患者常有语言障碍^[38]。它与 TS 的相似之处是新生儿期的淋巴性水肿、矮小、面部黑痣、先心病等^[3]。染色体核型分析有助于和 TS 鉴别。

另外,TS 患者身材矮小表现需与呆小病(先天性甲状腺功能减退)鉴别。呆小病患者为先天性甲状腺缺陷或母亲孕期缺碘所致,除身材矮小外,常伴有甲状腺功能减退的临床表现,骨龄落后,多伴有智力障碍,甲状腺功能检查有助于鉴别^[39]。

5 治疗与预后

Turner 综合征患者一旦确诊都应该接受标准的心血管、肾、代谢、内分泌、视力、听力和骨密度异

常检查和治疗。

5.1 改善身高大剂量生物合成的人生长激素可使 TS 患儿身高明显增加,是目前最为常用的对 TS 矮小的治疗,治疗后<4 岁的 TS 患者治疗组 80% 可达到正常范围的身高^[40]。临床上大多从 4~6 岁开始使用生长激素治疗,持续用到骨骺闭合,身高可增长 5~10cm,最终有望超过 150cm。如 8~9 岁才开始用药,须加用小剂量氧甲氢龙(Oxandrolone)^[41, 42]。

5.2 促性腺发育 TS 患者 12 岁起考虑使用低剂量雌激素诱导青春期,改善第二性征的发育,促进月经来潮,防止骨质疏松,促进生长^[41, 42]。雌激素应用数年后至青春期,开始雌、孕激素周期性替代治疗,持续用药至 50 岁^[43]。不同嵌合体核型治疗有差异,对于核型为 45,X/46,XX 的治疗方式为使用雌激素和(或)人生长激素^[44, 45]。45,X/47,XXX 的治疗方式为使用人生长激素、雌激素^[15, 46]。

5.3 生育能力的保存 TS 女性只有 40% 有青春期发育特征和存在卵泡,仅有约 10% 可能经历月经初潮。即使在有青春期和月经周期的女性中,也仅有 2%~8% 的人能够自然妊娠^[47]。因此,对年轻 TS 患者来说,生育功能保护尤为重要。目前,保护生育的方法有以下几种:卵母细胞冷冻保存,卵巢组织冷冻保存(ovarian tissue cryopreservation, OTC)和胚胎冷冻保存^[48-51]。

6 再发风险评估及遗传咨询意见

Turner 综合征大多为新发,再发风险低,但对已生育过 TS 的夫妇再次生育时,除了一般染色体异常的常规遗传咨询外,应注意针对 TS 的特殊性进行咨询。因此,当产前检测胎儿为 TS 时,由于 TS 患者的核型多样复杂,且核型与临床表现存在一定差异,医者应充分告知孕妇及其家属患儿出生后的生长发育及生育状况及所需治疗等,充分取得孕妇及其家属的知情同意,尽量减轻孕妇及其家属的心理负担。据报道,有 1 例(45,X) TS 患者自然怀孕并顺产出了一活的(45,X) TS 病人,该染色体核型患者具有典型的 TS 症状,如身材矮小、性腺及第二性征不发育、原发性不孕等^[52]。对于不孕不育的

适龄女性以及身材矮小的女性应尽早行外周血染色体检查,做好产前诊断遗传咨询^[53]。由于 TS 患者性发育不良,一般无生育能力,可通过领养来养育后代。对于少部分保留生育能力的,可通过辅助生殖技术进行妊娠,但由于 TS 常合并多种并发症,在妊娠前,应详细评估相关的并发症或潜在并发症,建议其慎重考虑妊娠^[54]。

参 考 文 献

- [1] AUGOULEA A, ZACHOU G, LAMBRINOUDAKI I. Turner syndrome and osteoporosis[J]. *Maturitas*, 2019, 130: 41-49.
- [2] WOLFF DJ, VAN DYKE DL, POWELL CM. Laboratory guideline for Turner syndrome[J]. *Genet Med*, 2010, 12(1): 52-55.
- [3] YANG S. Diagnostic and therapeutic considerations in Turner syndrome[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(4): 226-230.
- [4] VIUFF M, SKAKKEBAEK A, NIELSEN MM, et al. Epigenetics and genomics in Turner syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019, 181(1): 68-75.
- [5] BAENA N, DE VIGAN C, CARIATI E, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries[J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 129A(1): 16-20.
- [6] PAPP C, BEKE A, MEZEI G, et al. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases[J]. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(6): 711-717, 718-720.
- [7] 程琳, 张元珍. Turner 综合征的产前诊断及遗传咨询[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2017, 9(03): 43-47.
- [8] TANG R, LIN L, GUO Z, et al. Ovarian reserve evaluation in a woman with 45, X/47, XXX mosaicism: A case report and a review of literature[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(7): e732.
- [9] 张蕊, 刘穆军, 王卫红. 胎儿特纳综合征的超声表现[J]. *中国超声诊断杂志*, 2006, 7(1): 78-79.
- [10] REDEL JM, BACKELJAUW PF. Turner syndrome[J]. *Clinics in Perinatology*, 2018, 45(1): 119-128.
- [11] ELSHEIKH M, DUNGER DB, CONWAY GS, et al. Turner's syndrome in adulthood[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(1): 120-140.
- [12] CLEMENT-JONES M, SCHILLER S, RAO E, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(5): 695-702.
- [13] HOMER L, LE MARTELOT MT, MOREL F, et al. 45, X/46, XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(3): 617-623.
- [14] BASSO TR, VILLACIS RA, CANTO LM, et al. Genomic profile of a Li-Fraumeni-like syndrome patient with a 45, X/46, XX karyotype, presenting neither mutations in TP53 nor clinical stigmata of Turner syndrome[J]. *Cancer Genet*, 2015, 208(6): 341-344.
- [15] MACIEJEWSKA-JESKE M, CZYZYK A, MECZEKALSKI B. The Turner syndrome in patient with 45X/47XXX mosaic karyotype—case report[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(7): 526-528.
- [16] MAVRIDIS A, NTALI G, THEODORA M, et al. A spontaneous pregnancy in a patient with Turner syndrome with 45, x/47, xxx mosaicism: a case report and review of the literature[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2018, 31(6): 651-654.
- [17] EBLEN AC, NAKAJIMA ST. Spontaneous pregnancy in a woman with 45, X/47, XXX mosaicism in both serum and germ cell lines. A case report[J]. *J Reprod Med*, 2003, 48(2): 121-123.
- [18] MARTIN RJ, SMITH G, HUGHES J, et al. Incidence, puberty, and fertility in 45, X/47, XXX mosaicism: Report of a patient and a literature review[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(4): 1029.
- [19] BORTOLINI ER, DA S D, CHEQUER RS, et al. Duchenne muscular dystrophy in a girl with a 45, X/46, XX/47, XXX chromosome constitution[J]. *Am J Med Genet*, 1986, 25(2): 239-243.
- [20] 谢意, 欧阳鲁平, 黄红倩, 等. 108 例 Turner 综合征患者细胞遗传学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(3): 44-45.
- [21] 费冬梅, 欧阳鲁平, 黄红倩, 等. 128 例胎儿性染色体异常的产前诊断与临床分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(6): 55-56.
- [22] 唐敬龙, 王丽媛, 冯雪花, 等. 15 500 例新生儿脐带血染色体核型分析[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2016, 4(4): 265-267.
- [23] 裘娟, 刘群, 冯丽云, 等. 大连地区 78 例 Turner 综合征的临床特征与染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20(09): 36-38.
- [24] 马金元, 谢若翔, 范建华, 等. 463 例 Turner 综合征的临床资料与染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, 21(11): 40-41.
- [25] WU H H, LI H. Karyotype classification, clinical manifestations and outcome in 124 Turner syndrome patients in China[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2019, 80(1): 10-15.
- [26] BERNARD V, DONADILLE B, ZENATY D, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(4): 782-788.
- [27] 顾威, 石星, 张小琼. 身材矮小女童 969 例的染色体核型分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(8): 602-603.
- [28] 李南. 275 例出生缺陷或智力、生长发育迟缓儿童的染色体核型分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(2): 238.

- [29] 张韞,杨鑫,李忻,等. 51例Turner综合征患者染色体核型分析及临床特征[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(12):47-48.
- [30] 吴玥丽,赵晖,赵玲,等. 79例Turner综合征染色体核型及荧光原位杂交分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(8):775-777.
- [31] ESWARACHARI V, KADAM P, MOVVA S, et al. Noninvasive prenatal testing (NIPT) detects variant of Turner syndrome not detectable by fluorescent in situ hybridization[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(24):4177-4180.
- [32] Alexioly E, Alexioly E, Trakakis E, et al. Predictive value of increased nuchal translucency as a screening test for the detection of fetal chromosomal abnormalities[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2009,22(10):857-862.
- [33] ALPMAN A, COGULU O, AKGUL M, et al. Prenatally diagnosed Turner syndrome and cystic hygroma: incidence and reasons for referrals[J]. Fetal Diagn Ther,2009,25(1):58-61.
- [34] STUPPIA L, ANTONUCCI I, PALKA G, et al. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases[J]. Int J Mol Sci,2012,13(3):3245-3276.
- [35] MURDOCK DR, DONOVAN FX, CHANDRASEKHARAPPA SC, et al. Whole-exome sequencing for diagnosis of Turner syndrome: toward next-generation sequencing and newborn screening [J]. J Clin Endocrinol Metab,2017,102(5):1529-1537.
- [36] ZHANG Q, GUO X, TIAN T, et al. Detection of Turner syndrome using X-chromosome inactivation specific differentially methylated CpG sites: A pilot study[J]. Clin Chim Acta,2017,468:174-179.
- [37] SONNE J, LOPEZ-OJEDA W. Kallmann Syndrome[M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2021.
- [38] ROBERTS AE, ALLANSON JE, TARTAGLIA M, et al. Noonan syndrome[J]. Lancet,2013,381(9863):333-342.
- [39] RODRIGUEZ SA, CHUECA GM, ALIJA MM, et al. [Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening] [J]. An Pediatr (Barc),2019,90(4):250-251.
- [40] LINGLART A, CABROL S, BERLIER P, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome[J]. Eur J Endocrinol,2011,164(6):891-897.
- [41] ASO K, KOTO S, HIGUCHI A, et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome[J]. Endocr J,2010,57(10):909-913.
- [42] LOS E, ROSENFELD RG. Growth and growth hormone in Turner syndrome: Looking back, looking ahead[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet,2019,181(1):86-90.
- [43] COLLETT-SOLBERG PF, GALLICCHIO CT, COELHO SC, et al. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol,2011,55(8):550-558.
- [44] JAFRI RZ, MCNAMARA EA, SNYDER EA, et al. Further delineation of liver involvement in girls and women with Turner syndrome: case report of a 2-year-old with liver dysfunction and review of patients followed in the massgeneral hospital Turner syndrome clinic [J]. Horm Res Paediatr, 2019,92(5):328-334.
- [45] OBATA S, TSUBURAI T, SHINDO R, et al. Comprehensive medical treatment of women with Turner syndrome may improve pregnancy outcomes: A case report[J]. Clin Pediatr Endocrinol,2019,28(2):37-41.
- [46] HISHIMURA-YONEMARU N, OKUHARA K, TAKAHASHI N, et al. A case of 45,X/47,XXX mosaic Turner syndrome with limb length discrepancy[J]. Clin Pediatr Endocrinol,2017,26(4):259-263.
- [47] HOVATTA O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome [J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2012,9 Suppl 2:713-717.
- [48] ABIR R, ORON G, SHUFARO Y. Fertility in patients with Turner syndrome[J]. Fertil Steril,2020,114(1):73-74.
- [49] TALAULIKAR VS, CONWAY GS, PIMBLETT A, et al. Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome[J]. Fertil Steril,2019,111(3):505-509.
- [50] PEEK R, SCHLEEDOORN M, SMEETS D, et al. Ovarian follicles of young patients with Turner's syndrome contain normal oocytes but monosomic 45,X granulosa cells [J]. Hum Reprod,2019,34(9):1686-1696.
- [51] OKTAY K, BEDOSCHI G, BERKOWITZ K, et al. Fertility preservation in women with Turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol,2016,29(5):409-416.
- [52] COOLS M, ROOMAN RP, WAUTERS J, et al. A nonmosaic 45,X karyotype in a mother with Turner's syndrome and in her daughter[J]. Fertil Steril,2004,82(4):923-925.
- [53] 欧阳鲁平,覃旺尚,黄红倩,等. 遗传咨询与产前诊断中检测出Turner综合征[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(4):57-58.
- [54] 许咏乐,孟庆霞,邹琴燕,等. 20例嵌合型Turner综合征的辅助生殖助孕及相关文献复习[J]. 生殖医学杂志,2018,27(11):1120-1125.

(收稿日期:2020-10-25)

编辑:熊诗诣