

• 临床检验研究论著 •

# 64 例 Turner 综合征的染色体核型与临床分析

李远眺, 李 勇

(广西医科大学第四附属医院检验科, 广西柳州 545005)

**摘要:**目的 分析 Turner 综合征的染色体核型与临床特征。方法 应用遗传咨询及染色体核型分析法。结果 64 例资料中 Turner 综合征的异常染色体核型大约可分为 5 大类, 分别是单体型、嵌合型、X 染色体结构异常、X 三体及含 Y 染色体核型, 共检出 27 种异常核型, 其中单体型比例最高约占 36%。结论 Turner 综合征以蹼颈、身材矮小、原发性闭经、性腺发育不全、第二性征不发育和婴幼儿手足背水肿为主要特征。嵌合体的临床表现取决于异常核型与正常核型细胞系的比例, 含 Y 染色体的病例多有两性畸形, 应及早施行预防性性腺切除术, 以防恶变。

**关键词:** Turner 综合征; 染色体核型; 临床特征

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 03. 014

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)03-0291-02

## Karyotype and clinical analysis in sixty-four cases of Turner syndrome

Li Yuantiao, Li Yong

(Department of Clinical Laboratory, the Fourth Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

**Abstract: Objective** To analyze karyotype and clinical characteristic features of Turner syndrome. **Methods** Prospective genetic counseling and cytogenetic analysis was performed. **Results** In sixty-four patients with Turner syndrome, karyotype could be divided into five major categories, namely simple type, chimeric, X chromosome structural abnormalities, X-trisomy and containing the Y chromosome. Abnormal karyotype was present in 27 of 64 patients with Turner syndrome(42%). Simple type was more prevalent among patients with Turner syndrome(36%). **Conclusion** The clinical characteristic features could include short stature, webbed neck, primary amenorrhea, gonadal dysgenesis and so on. The clinical manifestations of chimeras might depend on the proportion of abnormal karyotype with normal karyotype cell lines. Cases containing the Y chromosome could have sex abnormality mostly.

**Key words:** Turner syndrome; karyotype; clinical characteristic features

Turner 综合征又称先天性卵巢发育不全综合征, 是人类常见的性染色体异常疾病。两条正常的 X 染色体是维持女性身体发育及卵巢功能正确表达前提条件。各种原因造成的 X 染色体丢失、断裂及畸变都将导致女性身体发育及卵巢功能的表达异常。Turner 综合征的染色体核型复杂, 表型亦呈现多样性。本文 64 例资料中异常染色体核型大约可分为 5 大类, 分别是单纯型、嵌合型、X 染色体结构异常、X 三体及含 Y 染色体核型, 共检出 27 种异常核型, 其中单体型比例最高约占 36%。现将具体研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 1989~2011 年因各种原因前来进行遗传咨询并经染色体核型分析确诊为 Turner 综合征患者 64 例, 年龄

分布于 2~48 岁。就诊原因多为原发性闭经、先天性性腺发育不良、身材矮小、生殖器畸形等。对此 64 例患者的染色体核型、临床特征及生育情况进行调查分析。

**1.2 方法** 细胞遗传学采用外周血淋巴细胞培养法, 培养 72 h, 常规制片 G 显带。计数 30 个分裂相, 综合分析 3~5 个核型。

### 2 结 果

64 例 Turner 综合征患者, 共出现 27 种异常核型, 其中单体型比例最高共 23 例约占 36%。23 例患者均表现为原发性闭经、性腺发育不良或缺失、身材矮小, 其中 12 例还分别存在蹼颈、乳间距宽、肘外翻或后发际低等。64 例异常核型及临床特征见表 1。

表 1 64 例 Turner 综合征的临床资料及核型分析

类型	核型	n	临床特征
X 单体型	45, X	23	原发闭经, 身材矮小, 20 例先天性腺发育不全, 3 例子宫缺如, 平均身高 139 cm。23 例中 6 例伴有蹼颈, 4 例肘外翻及后发际低, 2 例乳间距宽。
	45, X, inv(9)	1	原发闭经, 身材矮小。
结构异常	45, X/46, X, i(Xq), inv(9)	1	原发性闭经, 始基子宫。其母核型: 46, XX, inv(9)。
	45, X/46, X, r(X)	1	功血, 面部多痣, 乳房未见发育。
	46, XX, t(X; 1)(q13; q12)	1	已婚不孕, 性腺发育不良
	46, X, i(Xq)	2	2 例均原发闭经, 身材矮小, 身高为 1.20 cm 及 1.40 cm。1 例面部多痣。
	45, X/47, X, ii(XXq)	1	原发闭经。

续表 1 64 例 Turner 综合征的临床资料及核型分析

类型	核型	n	临床特征
	45,X/46,X,i(Xq)	5	4 例表现为原发闭经,1 例子宫缺如,身材矮小。
	46,X,der(X),dup(X)(q22→q26)	1	原发闭经,已婚 6 年不育。
	45,X/46,X,del(Xq21)	1	原发闭经。
	46,X,del(Xp22)	2	1 例原发闭经,1 例自然流产 2 次。
	46,X,del(Xq13)	1	已婚 5 年,原发不孕。
	46,X,del(Xq26)	1	原发闭经,乳房未发育。
	45,X/46,X,rea(X)	1	原发闭经,始基子宫,条索状卵巢。
	46,XX,t(X;4)(q11;q12)	1	面部多痣,确诊为急性淋巴细胞性白血病。
	45,X/46,X,del(Xp21)	2	2 例均表现为原发性闭经。
	45,X/46,X,add(Xq)	1	原发闭经。
	45,X/46,X,idel(X)(q23)	1	原发闭经,乳房未发育,幼稚子宫。
	45,X/46,X,-X,+add?	1	智力轻度低下,外生殖器畸形。
嵌合体	45,X/47,XXX	4	原发闭经、先天性性腺发育不全、身材矮小、原发性不孕各 1 例。
	45,X/46,XX/47,XXX	2	1 例原发闭经,外生殖器畸形。1 例继发闭经。
	45,X/46,XX	3	2 例原发闭经,1 例流产。
X 三体	47,XXX	1	继发性闭经,先天性心脏病。
含 Y 染色体核型	45,X/46,XY	3	小睾症 1 例、尿道下裂 1 例。两性畸形 B 超示一侧性腺为卵巢者 1 例。
	45,X/45,X,t(Y;22)	1	尿道下裂。
	45,X/46,X,-Y,+mar	1	男性,输尿管扩张。
	45,X/47,XXX/47,XXY	1	男性,不育,无精,小睾。

### 3 讨 论

Turner 综合征又称先天性卵巢发育不全综合征或是女性性腺发育不全综合征<sup>[1-2]</sup>。发病者占女性人口 1/2 500~1/3 500,是人类常见的性染色体异常疾病,在原发性闭经的人群中约占 1/3。成人期主要临床表现为原发或继发性闭经、身材特殊矮小、性腺发育不全、第二性征不发育等。同时还可伴有躯体其他症状如蹼颈、肘外翻、后发际低、高腭弓、面部或其他身体部位散在性黑色素痣等<sup>[3]</sup>。健康女性核型为 46,XX,两条完整的 X 染色体是维持女性正常身体发育及卵巢功能正常表达的前提条件。在合子形成阶段有丝分裂过程中,性细胞分裂时因某种因素的影响致使性染色体不分离,所形成的合子将有可能出现 X 单体型或三体型<sup>[4]</sup>。另外在减数分裂的过程中,X 染色体发生断裂、畸变及丢失,也会因此导致 X 染色体的各种嵌合体及结构异常。Turner 综合征的染色体畸变可出现多种复杂的染色体核型,表型呈现多样性,即便染色体核型相同,表型也会存在很大的差异<sup>[5]</sup>。

**3.1 单体型** 即 45,X,主要是由于双亲之一的生殖细胞的性染色体在第一次分裂时发生不分离所致。单体型在 Turner 综合征中所占比例最高,约占 55%<sup>[6]</sup>。本组资料中单体型约占 36%,这可能与调查样本差异及样本数量有关。由于缺少一条 X 染色体,虽有卵巢及女性生殖器的发育,但在胎儿娩出前即开始退化。胚胎卵巢组织大部分纤维化,大量卵母细胞及卵泡细胞退化,几乎无生殖细胞或滤泡形成,只是少量产生或者根本不产生性激素。因而导致 Turner 综合征患者青春期卵巢机能不全,临床表现为女性表型,原发闭经、幼稚外阴、身材矮小及躯体发育异常。患者血中雌二醇(E2)、泌乳素(PRL)及睾酮(T)浓度明显低于健康者,而卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成

素浓度明显升高。另外,本组 23 例 45,X 患者平均身高 139 cm,均表现为身材矮小。有研究表明,身材矮小相关基因(SHOX)位于 XP22 或 YP11.3 为常染色体(PAR1)区,其点突变或完全缺失与 Turner 综合征的矮小及其他体征有密切关系<sup>[7-9]</sup>。

**3.2 嵌合体** 包括 45,X/46,XX、45,X/47,XXX、45,X/46,XX/47,XXX 等染色体核型,嵌合体形成的原因是由于正常合子细胞在某次有丝分裂过程中,X 染色体发生不分离,形成异常细胞,在继续分裂之后,构成异常细胞系,与正常细胞系并存,形成嵌合体。嵌合体的临床表现取决于异常细胞系与正常细胞系的比例。正常细胞系所占比例越大,临床表型就会越轻。本组资料中含有 46,XX 的嵌合体病例共 5 例,有 3 例因异常细胞系所占比例较大,故表现为原发性闭经或外生殖器畸形。另有 2 例正常细胞系所占比例较大,因此 1 例表现为继发性闭经,1 例有流产史。群体中嵌合体约占 29.6%<sup>[10]</sup>,本组资料嵌合体共 9 例,约占 14.1%。因多例嵌合体伴有 X 染色体的结构异常,因此未在此统计。

**3.3 涉及 X 染色体的结构异常** 包括等长臂的 X 染色体、环状染色体以及 X 染色体丢失、易位、重复等。本文共 23 例,约占有 36%。值得注意的是,本组资料中 1 例 46,XX,t(X;4)(q11;q12),患者患有急性淋巴细胞性白血病。笔者推测因平衡易位造成的基因丢失或位置效应是否是诱发其白血病发生的原因之一,因临床资料及相关文献所限,本文未作深入研究,提出此观点仅供同行探讨。

**3.3 47,XXX** 因其失活 X 染色体上未失活基因较 46,XX 多 1 个,剂量效应可能也会对性腺发育的调控产生影响,因此患者可出现继发性闭经或过早绝经等现象。(下转第 295 页)

展,没有进一步的变化。意味着胰岛素敏感性下降在 T2DM 的发展中比在 T2DM 疾病恶化中的作用更大。

本研究不足之处:首先样本数量较少,其次本研究用 OGTT 试验不同时间胰岛素和葡萄糖水平计算胰岛素分泌和胰岛素抵抗水平,如果用胰岛素钳夹试验结果将更加精确。尽管有以上局限,但本研究结果证明了胰岛素抵抗和胰岛素分泌在前期糖尿病和糖尿病中的致病机制,尤其是在糖尿病的进程和恶化中,胰岛素分泌下降比胰岛素抵抗起了更大的作用,能够为 T2DM 的致病机制研究及临床治疗提供帮助。进一步的前瞻性研究可以弥补本研究的局限性。也可采用分子生物学研究进一步分析在糖尿病前阶段中胰岛素分泌和胰岛素抵抗的改变。

参考文献

[1] Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, et al. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test[J]. *Obesity*, 2008, 16(6): 1901-1907.

[2] 马建华. 双曲线定律及临床实施方案研讨[J]. *实用糖尿病杂志*, 2010, 6(6): 3-4.

[3] Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(11): 929-945.

[4] Burns SF, Bacha F, Lee SJ, et al. Declining  $\beta$ -cell function relative to insulin sensitivity with escalating OGTT 2-h glucose concentrations in the nondiabetic through the diabetic range on overweight youth[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2033-3040.

[5] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model

assessment; insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419.

[6] Rie O, Kunimasa Y, Masaru S, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity on the oral glucose tolerance test in middle-aged Japanese[J]. *Endocrine J*, 2012, 59(1): 55-64.

[7] DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): e93.

[8] Rhee SY, Kwon MK, Park BJ, et al. Differences in insulin sensitivity and secretory capacity based on OGTT in subjects with impaired glucose regulation[J]. *Korean J Intern Med*, 2007, 22(4): 270-274.

[9] Alves TC, Befroy DE, Kibbey RG, et al. Regulation of hepatic fat and glucose oxidation in rats with lipid-induced hepatic insulin resistance[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1175-1181.

[10] Rhee SY, Kim JY, Chon S, et al. The changes in early phase insulin secretion in newly diagnosed, drug naive Korean prediabetic subjects[J]. *Korean Diabetes J*, 2010, 34(3): 157-165.

[11] Stancakova A, Javorsky M, Kuulasmaa T, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6414 Finnish Men[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1212-1221.

[12] Giannini C, Weiss R, Cali A, et al. Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths[J]. *Diabetes*, 2012, 61(3): 606-614.

(收稿日期: 2012-10-12)

(上接第 292 页)

**3.4 含 Y 染色体核型** 本文共 6 例,其中 45,X/46,XY3 例。产生原因可能是核型应为 46,XY 的受精卵早期,在细胞分裂过程中,因为某种原因个别细胞中 Y 染色体发生丢失,形成 45,X 和 46,XY 两个细胞系同时存在的嵌合体。同时可能由于 Y 染色体上其他基因发生了突变,失去应有作用,未能朝着男性方向分化发育,因此只显示出 45,X 核型的优势,故患者表现出典型的 Turner 综合征临床表现<sup>[11]</sup>。有研究认为,45,X/46,XY 嵌合体患者可能出现外生殖器两性畸形,包括尿道下裂、隐睾、小阴茎等。并可能患上性腺胚细胞瘤,其发病率为 15%~20%<sup>[12]</sup>。为了防止性腺胚细胞瘤的发生,对于此类患者在作遗传咨询时应建议其定期进行体检及超声检查,必要时行预防性性腺切除术。

综上所述,Turner 综合征的染色体检查对诊断有着重要意义,Turner 综合征患者应及早就医,明确诊断,及早治疗改善症状,提高生活质量,减轻其心理负担。

参考文献

[1] Zhou J, Arepalli S, Cheng CM, et al. Perturbation of the transforming growth factor  $\beta$  system in Turner syndrome[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2012, 44(5): 720-724.

[2] Hannon KL, Peters S, Fisher L, et al. Developing resources to support the diagnosis and management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis in primary care. A qualitative study[J]. *BMC Fam Pract*, 2012, 13(1): 93.

[3] Khocht A, Heaney K, Janal M, et al. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontitis in Down syndrome[J]. *J Oral*

*Sci*, 2011, 53(2): 193-202.

[4] Silkworth WT, Cimini D. Transient defects of mitotic spindle geometry and chromosome segregation errors[J]. *Cell Div*, 2012, 7(1): 19.

[5] 李勇. 45 例 Turner 综合征核型及临床分析[J]. *湖南医学*, 2007, 18(1): 18.

[6] 杜传书, 刘祖洞. 医学遗传学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 198-2011.

[7] Binder G, Schwarze P, Ranke MR. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 245.

[8] Rudiger JB, Gudrun AR. SHOX in short stature syndrome[J]. *Horm Res*, 2001, 55(Suppl1): 21-23.

[9] Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome[J]. *Nature Genet*, 1997, 16(1): 54-63.

[10] Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3061-3069.

[11] 肖晓素. 核型 45,X/46,XY 的 Turner 综合征患者的发病机理[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(1): 112-114.

[12] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 275-276.

(收稿日期: 2012-09-14)