

上海普通高校“九五”重点教材

# 现代遗传学检验与临床实践

主编 陈赛娟 樊绮诗



上海科学技术文献出版社

上海普通高校“九五”重点教材

# 现代遗传学检验与临床实践

上海市教育委员会 组编  
陈赛娟 樊绮诗 主编

上海科学技术文献出版社

责任编辑：张科意

封面设计：石亦义

上海普通高校“九五”重点教材

现代遗传学检验与临床实践

上海市教育委员会 组编

陈赛娟 樊绮诗 主编

\*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

上海教育学院印刷厂印刷

\*

开本 787×1092 1/16 印张 15.5 字数 386 000

1999年10月第1版 1999年10月第1次印刷

印数：1-3100

ISBN 7-5439-1307-0/R·356

定 价：28.00 元

《科技新书目》481-597

## 《现代检验医学与临床实践》编委会

### 主 编

王鸿利      朱明德      赵月林

### 主 审

陶义训      罗邦尧

### 编 委 (以姓氏笔画为序)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 王鸿利 | 丛玉隆 | 许以平 | 朱明德 | 巫向前 |
| 李定国 | 陈赛娟 | 沈 霞 | 金大鸣 | 罗邦尧 |
| 郑 捷 | 赵月林 | 洪秀华 | 姚 建 | 姜昌斌 |
| 胡晓波 | 胡翊群 | 陶义训 | 倪语星 | 熊立凡 |
| 熊树民 | 樊绮诗 |     |     |     |

### 第 六 分 册

## 《现代遗传学检验与临床实践》

### 主 编

陈赛娟      樊绮诗

### 主要编写 (以姓氏笔画为序)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 丁 伟 | 于金德 | 王 伟 | 王 增 | 刘建湘 |
| 严力行 | 陈生弟 | 李伟毅 | 李 果 | 陆 林 |
| 何凯莉 | 陈名道 | 陈赛娟 | 姚 建 | 翁中芳 |
| 诸 江 | 顾鸣敏 | 袁耀宗 | 傅启华 | 樊绮诗 |

# 前 言

《现代遗传学检验与临床实践》是由上海市教育委员会和上海第二医科大学组织编写的上海普通高校“九五”重点教材——《现代检验医学与临床实践》丛书的第六分册。整套丛书共六个分册。

本分册共分八章,以致病基因检测作为检验项目的主要内容,以临床上相对常见的遗传模式较为确定的疾病为主线,综合国内外目前对遗传学基础理论、实验手段、临床应用的最新评述,从理论基础、检验项目和临床实践三方面展开叙述,内容包括:染色体的畸变、血液系统遗传性疾病、心血管系统遗传性疾病、神经系统遗传性疾病、泌尿系统遗传性疾病、消化系统遗传性疾病、内分泌系统遗传性疾病及血型系统的检验与临床实践。本书着重从分子遗传学、分子病理学基础,介绍目前已较为肯定的基因诊断项目和它们的临床价值。对于一些致病基因尚未被克隆,但已有相关基因或候选基因可以作为辅助诊断性指标的疾病,以及正处于国内外实验室研究热点的一些遗传性疾病,本书也作了相应介绍。

近年来,随着分子遗传学、分子生物学的飞速发展,以及它们向医学领域的渗透,使人们对遗传学疾病有了越来越深刻的了解。对于一些以往不被人们所认识的,在临床上无法诊断的遗传性疾病,人们借助全新的分子生物学理论和技术,通过分析致病基因,初步阐明了这些遗传性疾病的分子病理机制,从分子水平为临床诊断、分类这些疾病提供了依据。目前,遗传性疾病的基因诊断正从最初的实验室研究逐步发展到常规的检验诊断项目。

总之,遗传学经历了一个世纪的发展已取得了很大的成果;进入 21 世纪后,遗传学在医学领域将有大展身手的、更广阔的舞台。人们越来越多地从基因这一层次解释发病机制、探索治疗途径。因此,无论是临床医师还是检验医师,都有必要更好地了解基因的结构和功能,了解基因检测在诊断疾病中的意义和实际应用,这是检验医学和临床医学有机结合的新课题。

本书全面、系统地将检验医学与临床医学相结合,这种编写形式为国内首次尝试,它的创新正是适应了医学发展的形势,探索检验医学与临床医学之间有机结合的新途径。本书不仅颇具新意,而且实用,有助于读者的理解和参考,适用于教学和临床实践,可以作为教材,也可作为教学参考书。

本书在编写过程中,得到了有关专家的指导和帮助,在此深表谢意。希望本书能够推动高等医学院校检验医学、临床医学的学科发展,作为一种尝试,也限于作者的水平,不妥之处,恳请读者和专家提出宝贵意见,以便弥补不足、修订再版,使本书更加符合现代医学和医学教育发展的需要。

编 者  
上海第二医科大学

# 目 录

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| <b>第一章 染色体畸变疾病</b>          | ( 1 ) |
| 第一节 概述                      | ( 1 ) |
| 第二节 4 号染色体短臂部分单体综合征         | ( 3 ) |
| 第三节 5 号染色体短臂缺失综合征           | ( 5 ) |
| 第四节 13 三体综合征                | ( 6 ) |
| 第五节 Prader-Willi 综合征        | ( 8 ) |
| 第六节 18 号染色体长臂部分单体综合征        | ( 9 ) |
| 第七节 18 三体综合征                | (11)  |
| 第八节 21 号染色体长臂部分单体综合征        | (12)  |
| 第九节 21 三体综合征                | (14)  |
| 第十节 22 号染色体长臂部分单体综合征        | (16)  |
| 第十一节 22 三体综合征               | (18)  |
| 第十二节 Turner 综合征             | (20)  |
| 第十三节 脆性 X 综合征               | (21)  |
| 第十四节 先天性睾丸发育不全综合征           | (25)  |
| 第十五节 X 三体和多 X 综合征           | (27)  |
| 第十六节 XYY 综合征                | (28)  |
| <b>第二章 血液系统疾病</b>           | (31)  |
| 第一节 概述                      | (31)  |
| 第二节 遗传性铁粒幼细胞贫血              | (32)  |
| 第三节 遗传性球形红细胞增多症             | (34)  |
| 第四节 遗传性椭圆形红细胞增多症            | (38)  |
| 第五节 遗传性口形红细胞增多症             | (41)  |
| 第六节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症          | (43)  |
| 第七节 丙酮酸激酶缺乏症                | (48)  |
| 第八节 球蛋白合成障碍性贫血              | (50)  |
| 一、 $\alpha$ 珠蛋白合成障碍性贫血      | (50)  |
| 二、 $\beta$ 珠蛋白合成障碍性贫血       | (53)  |
| 三、 $\delta\beta$ 珠蛋白合成障碍性贫血 | (55)  |
| 四、 $\gamma$ 珠蛋白合成障碍性贫血      | (56)  |
| 五、血红蛋白 Lepore (Hb Lepore)   | (57)  |
| 六、遗传性胎儿血红蛋白持续增多症            | (58)  |

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| 第九节 不稳定血红蛋白病                          | ( 58 )  |
| 第十节 辅酶 I-高铁血红蛋白还原酶缺乏症                 | ( 61 )  |
| 第十一节 遗传性血小板减少                         | ( 63 )  |
| 一、范科尼贫血                               | ( 64 )  |
| 二、血小板减少伴桡骨缺失                          | ( 65 )  |
| 三、May-Hegglin 异常(May-Hegglin anomaly) | ( 66 )  |
| 四、变异型奥尔波特综合征                          | ( 67 )  |
| 五、Wiskott-Aldrich 综合征                 | ( 67 )  |
| 第十二节 遗传性血小板功能异常                       | ( 69 )  |
| 一、血小板无力症                              | ( 69 )  |
| 二、巨大血小板综合征                            | ( 71 )  |
| 三、假性血管性血友病(血小板型血管性血友病)                | ( 73 )  |
| 四、血小板颗粒异常                             | ( 74 )  |
| 五、信号传导和分泌的异常                          | ( 76 )  |
| 第十三节 血友病 A                            | ( 78 )  |
| 第十四节 血友病 B                            | ( 83 )  |
| 第十五节 其他遗传性凝血因子缺陷症                     | ( 84 )  |
| 一、遗传性凝血酶原缺陷症                          | ( 84 )  |
| 二、遗传性凝血因子 V 缺陷症                       | ( 85 )  |
| 三、遗传性凝血因子 VII 缺陷                      | ( 86 )  |
| 四、遗传性凝血因子 X 缺陷                        | ( 87 )  |
| 五、遗传性凝血因子 XI 缺陷(血友病 C)                | ( 88 )  |
| 第十六节 遗传性无纤维蛋白原血症                      | ( 89 )  |
| 第十七节 血管性血友病                           | ( 90 )  |
| 第十八节 遗传性出血性毛细血管扩张症                    | ( 94 )  |
| <b>第三章 心血管系统疾病</b>                    | ( 97 )  |
| 第一节 概述                                | ( 97 )  |
| 第二节 原发性高血压                            | ( 97 )  |
| 第三节 家族性肥厚型心肌病                         | ( 100 ) |
| 第四节 遗传性 Q-T 间期延长综合征                   | ( 102 ) |
| 第五节 Marfan 综合征                        | ( 104 ) |
| <b>第四章 神经系统疾病</b>                     | ( 106 ) |
| 第一节 概述                                | ( 106 ) |
| 第二节 亨廷顿病                              | ( 107 ) |
| 第三节 肝豆状核变性                            | ( 111 ) |
| 第四节 少年脊髓型共济失调                         | ( 114 ) |
| 第五节 脊髓小脑性共济失调 I 型                     | ( 117 ) |
| 第六节 脊髓小脑性共济失调 III 型                   | ( 119 ) |
| 第七节 遗传性痉挛性截瘫                          | ( 121 ) |

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| 第八节 迪谢内肌营养不良·····            | (123) |
| 第九节 肢带型肌营养不良·····            | (127) |
| 第十节 强直型肌营养不良·····            | (130) |
| <b>第五章 泌尿系统疾病</b> ·····      | (133) |
| 第一节 概述·····                  | (133) |
| 第二节 奥尔波特综合征·····             | (133) |
| 第三节 多囊肾·····                 | (137) |
| 第四节 遗传性肾小管疾病·····            | (140) |
| 一、氨基酸尿·····                  | (141) |
| 二、肾性糖尿·····                  | (142) |
| 三、磷转运障碍·····                 | (142) |
| <b>第六章 消化系统疾病</b> ·····      | (144) |
| 第一节 概述·····                  | (144) |
| 第二节 家族性腺瘤样息肉病·····           | (144) |
| 第三节 先天性巨结肠·····              | (147) |
| 第四节 先天性肥大性幽门狭窄·····          | (149) |
| 第五节 囊性纤维变·····               | (150) |
| <b>第七章 内分泌系统疾病</b> ·····     | (154) |
| 第一节 概述·····                  | (154) |
| 第二节 家族性单纯性生长激素缺乏症·····       | (155) |
| 第三节 遗传性尿崩症·····              | (159) |
| 第四节 家族性甲状腺肿·····             | (163) |
| 第五节 假性甲状旁腺功能减退症·····         | (165) |
| 第六节 骨 Paget 病·····           | (168) |
| 第七节 软骨发育不全·····              | (169) |
| 第八节 糖皮质激素可治性醛固酮增多症·····      | (171) |
| 第九节 假性醛固酮增多症·····            | (174) |
| 第十节 表征性盐皮质激素过多综合征·····       | (177) |
| 第十一节 先天性肾上腺皮质增生症·····        | (181) |
| 第十二节 糖尿病·····                | (185) |
| 第十三节 糖原累积病·····              | (191) |
| 第十四节 半乳糖血症·····              | (194) |
| 第十五节 果糖代谢病·····              | (196) |
| 第十六节 苯丙酮尿症·····              | (198) |
| <b>第八章 血型系统检验与临床实践</b> ····· | (203) |
| 第一节 概述·····                  | (203) |
| 第二节 ABO 血型系统·····            | (204) |
| 第三节 Rh 血型系统·····             | (208) |
| 第四节 血小板血型系统·····             | (212) |



|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 第五节 人类白细胞抗原系统.....             | (216) |
| 第六节 其他血型系统.....                | (221) |
| 附录一 GIS 凝胶图像处理系统的作用及临床应用 ..... | (226) |
| 附录二 常用遗传学英汉缩略语词汇.....          | (227) |
| 索 引.....                       | (232) |

# 第一章 染色体畸变疾病

## 第一节 概 述

由人类染色体数目畸变或结构畸变所引起的疾病称为染色体疾病,染色体疾病又分常染色体疾病和性染色体疾病两大类。这些疾病在人群中的发病率虽然较低,但由于引起该类疾病的遗传物质改变较大,通常累及数个甚至上百个基因,因此染色体疾病大多表现为累及多器官、多系统的临床综合征。此类疾病的主要特征为:带有染色体畸变的个体主要有生长发育和性发育落后,智力低下,生殖能力低下或无生殖能力,多发性先天畸形以及寿命较短等表现;由于染色体畸变往往发生在亲代生殖细胞形成过程中,因此带有染色体畸变的个体,其父母的染色体大多正常;染色体畸变的个体可以在其出生前通过染色体检查加以确诊。

### (一) 染色体畸变及发生机制

1. 染色体数目畸变 正常人精子或卵子由 22 条常染色体和 1 条性染色体组成,即  $22 + X$  或  $22 + Y$ , 称为单倍体(haploid)( $n$ )。精卵结合后形成的受精卵由两个单倍体组成,称为二倍体(diploid)( $2n$ ),男性为 46, XY, 女性为 46, XX。如果人类体细胞的染色体数目多于或少于二倍体,称为数目畸变,包括整倍体畸变(euploid)和非整倍体畸变(aneuploid)。

(1) 整倍体畸变:以  $n$  为基数成倍增加或减少的染色体数目畸变称为整倍体畸变。如体细胞染色体为  $3n = 69$  被称为三倍体,为  $4n = 92$  被称为四倍体,三倍体和四倍体的个体均不能成活,往往在胚胎早期便被流产。三倍体形成的原因可能与双雄受精或双雌受精有关。四倍体形成的原因可能与核内复制或核内有丝分裂有关。

(2) 非整倍体畸变:体细胞中的染色体数目不是整倍数,而是比二倍体( $2n$ )少 1~2 条或多 1~2 条,这样的细胞或个体被称为非整倍体畸变,这是临床上最常见的染色体畸变,其中包括超二倍体、亚二倍体和假二倍体:①超二倍体(hyperdiploid)。染色体数多于二倍体,即同源染色体对不是 2 条,而是 3 条或 3 条以上,一般用通式( $2n + A$ )表示,  $A$  为增加的若干条染色体。超二倍体是人类中最常见的染色体畸变类型,不论是常染色体还是性染色体畸变均以三体型最为多见,比如 21 三体综合征(Down syndrome),女性患者的核型为 47, XX, +21, 男性患者的核型为 47, XY, +21;先天性睾丸发育不全(Klinefelter 综合征),其核型为 47, XXY 或 48, XXXY。超雌综合征和超雄综合征的核型分别是 47, XXX 和 47, XYY。超二倍体产生的原因多数是由于细胞分裂时个别染色体不分离所致;②亚二倍体(hypodiploid)。染色体数少于二倍体,即同源染色体对不是 2 条,而是只有 1 条或为零条,一般用通式( $2n - B$ )表示。比如先天性卵巢发育不全(Turner 综合征)的核型为 45, XO;③假

二倍体(pseudodiploid)。体细胞染色体既有增加又有减少,但总数保持在二倍体水平,即  $2n + A - B = 46$ , 比如  $46, XY, +18, -21$ 。由于常染色体单体型个体不能成活,故这种核型的胎儿在妊娠过程中即被流产掉。

(3) 嵌合体:由两种或两种以上染色体核型或细胞株构成的个体被称为嵌合体(mosaic),如某些先天性卵巢发育不全,该病患者的核型为  $45, XO/46, XX$ 。导致嵌合体发生的原因是受精卵在胚胎发育的卵裂期发生某一姐妹染色单体不分离。嵌合体临床表现的轻重主要取决于正常核型和畸变核型之间的比例,临床上所见的嵌合体的表现一般较轻。

2. 染色体结构畸变 导致染色体发生结构畸变的基础是断裂及断裂后的重排。临床上常见的染色体结构畸变有缺失(deletion, del)、倒位(inversion, inv)、易位(translocation, t)、等臂染色体(isochromosome, i)及环形染色体(ring chromosome, r)等。

(1) 缺失:染色体臂的部分丢失,其中包括末端缺失和中间缺失。末端缺失只有一个断裂点,断裂后无着丝粒的小片段将丢失,如  $46, XX, del(1)(q21)$ 。中间缺失有两个断裂点,断裂后中间的小片段丢失,其余部分重新连接,如  $46, XY, del(1)(q21q31)$ 。

(2) 倒位:某一染色体内部发生两处断裂后,所形成的中间片段旋转  $180^\circ$  又进行重接,即形成倒位。按倒位发生的部位不同,可分为臂内倒位和臂间倒位两种。前者仅限于一臂之内,如  $46, XY, inv(2)(p13p24)$ ;后者与两臂均有关,如  $46, XX, inv(2)(p21q31)$ 。

(3) 易位:染色体发生断裂后其片段接到同一条染色体的另一处或另一条染色体上。当两条染色体发生断裂后相互交换片段所形成的两条染色体称为相互易位,如  $46, XY, t(2;5)(q21;q31)$ 。临床上常见的相互易位如罗伯逊易位,它只发生于两条近端着丝粒染色体之间,断裂发生在着丝粒部位或着丝粒附近,断裂后整个染色体长臂与长臂相接,短臂与短臂相接,且短臂相接部分往往丢失,如  $46, XY, -D, -G, +t(DqGq), +t(DpGp)$ 。

(4) 等臂染色体:等臂染色体是由于染色体分裂时着丝粒不是纵向分裂而是横向分裂所致,结果导致两条姊妹短臂或姊妹长臂各自形成等臂染色体,如  $46, X, i(Xq)$ 。

(5) 环形染色体:当一条染色体的长、短臂同时各发生一次断裂后,含有着丝粒节段的长、短臂相接,形成环形染色体,不含有着丝粒的长、短臂片段将丢失。如  $46, XY, r(2)(p21q31)$ 。

## (二) 染色体的检查项目及应用

细胞遗传学检查是在细胞水平对细胞核中的遗传物质进行观察,间期细胞核中的染色质和有丝分裂期的染色体均为观察对象。

细胞遗传学检查用于人类遗传病的诊断只有 40 多年的历史,随着人类外周血体外培养和染色体制片等技术的建立,染色体分析技术被迅速运用于临床。近年来分子生物学技术的发展使得产生了新的染色体分析技术,如荧光原位杂交技术、比较基因组杂交技术等。

1. 染色体形态观察 染色体在正常情况下呈杆状,经秋水仙素处理后使原来已纵裂的染色体在着丝粒处不能分开,故此时的染色体呈“X”形,又称秋水仙素中期染色体,固定后经 Giemsa 染色可直接在显微镜下观察。根据染色体的相对长度、臂比率、着丝粒指数和随体的有无,将人类 22 对常染色体和 1 对性染色体分为 7 组,分别以字母 A~G 代表组别。

2. 显带染色体技术 中期染色体经固定后染色观察,只能发现染色体的数目畸变,无法检测染色体结构的畸变。用某些荧光染料可使染色体的不同区域呈强弱不等的荧光着色,显示明暗相间的独特带型。不同的染料能够使染色体的不同部位着色,如 Q 带技术使 Y 染

染色体长臂末端呈特异的荧光区可用于鉴别性别,R带技术有利于观察染色体末端区域的结构改变和测定每条染色体的长度,C带技术尤其能反映1、9、16号染色体着丝粒区的多态性和Y染色体长臂末端的变化等。另外还有高分辨G带技术可使染色体显示出550~850条的高分辨条带,这一技术使在染色体上更精确地进行基因定位成为可能,也使人们发现了染色体的一些微小结构畸变综合征。

3. 荧光原位杂交技术 荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)是利用特异性的DNA探针经生物素或地高辛标记,在靶细胞染色体上作杂交后通过带有荧光素的亲和素显示信号进行定位。与放射性核素原位杂交相比,FISH的主要优点有无放射性,敏感度高,能使用多种荧光同时显示多种探针的杂交信号,在染色体上进行多点定位。通过着丝粒探针、位点特异性探针、端粒探针、描绘探针及全基因组探针等与靶细胞染色体进行杂交,能检测染色体疾病或定位疾病基因。以下介绍几种较常用的探针。

(1) 着丝粒探针:主要用于染色体的数目检测和标记染色体来源的鉴定。此外,着丝粒探针还可用于标记染色体(marker chromosome)和无着丝粒片段的区别,用于在间期细胞中染色体的大规模筛选。

(2) 位点特异性探针:一般呈单拷贝,有区域特异性,长度为15~500kb不等。位点特异性探针主要用于特定的遗传病的诊断以及染色体微缺失综合征的诊断,如Prader-Willi综合征、Angelman综合征和DiGeorge综合征等。

(3) 端粒探针:人类染色体端粒部分由几百个TTAGGG的重复序列组成,对维持染色体的稳定性起重要作用,TTAGGG重复序列的减少亦与衰老有关。端粒探针可用于检测端粒部位的重复序列。

(4) 描绘探针:描绘探针中含有Alu和Kpn等重复序列,全长染色体或染色体特异区段的描绘探针主要用于中期染色体的数目畸变和结构畸变的检测。

(5) 全基因组探针:已广泛用于遗传病和肿瘤的检测。

FISH技术虽具有上述优点,但因费用高,图像分析系统复杂,敏感性和特异性等方面尚有不足而影响了它的广泛应用。

4. 比较基因组杂交技术 比较基因组杂交技术(comparative genomic hybridization, CGH)是在多色染色体荧光原位杂交技术的基础上发展起来的一门新的分子遗传学技术。它采用两种不同荧光标记的DNA作探针,即让标记了绿色荧光素(FITC)的肿瘤DNA探针和标记了红色荧光素(TRITC)的正常细胞DNA探针竞争性地与有丝分裂中期的淋巴细胞中的染色体进行杂交,可得出在某条染色体的某区带上是否有肿瘤基因片段畸变扩增或缺失。CGH的缺点和局限性是不能检出小的结构重排,如倒位和平衡易位等。

(顾鸣敏)

## 第二节 4号染色体短臂部分单体综合征

4号染色体短臂部分单体综合征(4p partial monosomy syndrome)又称Wolf-Hirschhorn综合征(WHS),是由于4号染色体短臂缺失所致。该病有许多与猫叫综合征相

似的症状,主要是生长和智力落后特征性的面部畸形(greek warrior helmet)如小头、眉弓突出、眼距宽、眼裂倾斜、下颌和心脏畸形等,但两者间突出的差别是 WHS 无猫叫样哭声。该病还有一系列症状是猫叫综合征所没有的,如虹膜缺损、人中短、畸形耳、头皮缺损、皮嵴发育不全等畸形和各种其他异常。各 WHS 患者的存活年限可有较大不同。

## 【理论基础】

### (一) 遗传背景

到 1981 年,世界上已有 150 例以上有典型特征的 WHS。大约 87% 的病例是由于基因缺失所致,余 13% 是由于染色体易位引起的。1984 年高分辨显带技术显示 4p 部分单体综合征缺失的关键区域是 4p16。Altherr 等在 1991 年进一步证实了 WHS 患者不平衡易位的关键部位是 4p16.3。在一些有 WHS 典型表现的患者中,应用常规显带方法未检出 4 号染色体畸变,因而推测可能缺损很小,需要用分子遗传学方法才能发现。1991 年以后,分子遗传学大为发展,应用多型态探针图谱分析可进行精确的定位。

### (二) 发病机制

1993 年 Estabrooks LL 等应用 DNA(Southern)印迹技术和荧光原位杂交技术(FISH)研究发现(研究位点 D4S115, D4S95, D4S127, D4S126, D4S10; 探针 252-3, 674, 358, 309, Co<sub>5</sub>5.52, Raf2; 限制性内切酶 Pst I, Pst I, Pvu II, Sac I, Msp I, Msp I)WHS 患者的 4p16.3 的远端有缺失,缺失关键区域范围<2Mb。若缺失累及 4p16.3 的末端,则出现 WHS 的典型症状,如 Dallapiccola B 等报道的 7 例 WHS 病例,应用细胞遗传学方法,他们的染色体正常,用多形态探针图谱分析,发现他们 4p16.3 远侧区域均缺失,3 例核型 del(4)(p16.1),4 例 del(4)(p16.3),他们有典型的 WHS 特征性表现。另外还研究了疾病的起源,5 例父源性,2 例母源性。而 Estabrooks LL 等报道的一例 46, XY, del(4)(p15.3 p16.3),患者没有 WHS 的面部特征,仅有一些其他综合征也有的共同表现,例如,严重生长落后,发育延迟,尿道下裂,应用 FISH 和 DNA 印迹分析,他的缺失没有累及 WHS 的关键区域。这一结果进一步说明 WHS 的关键区域在 4p16.3 的远端部位。

## 【检查项目】

### (一) 染色体检查

1. 外周血淋巴细胞染色体核型分析 正常人体细胞第 4 号染色体为 1 对,属亚中央着丝粒染色体,该病第 4 号染色体短臂远端(包括 4p16)缺失,造成第 4 号染色体短臂部分单体,核型为 46, XX(XY), 4p<sup>-</sup>,但是此方法仍有很多病例没有被发现异常。

2. 羊水细胞培养染色体核型分析 对由于双亲之一的染色体平衡易位引起的 4p 综合征应及时作产前诊断,防止患病的子女出生。此方法很难发现小缺失的患者。

### (二) 分子遗传学检测

对于缺损小的患者,依靠常规显带技术是不能检出的,只能靠分子生物学技术来检测。

1. DNA 印迹法 应用的探针及限制性内切酶在发病机制中已提及。对照探针是 7 号染色体 KM-19,为 4p16.3 远端部位的特异性探针,进行检测可发现缺失的确切范围。

2. FISH 技术 应用的探针是 D4Z1, D5 及 pC847.351。4 号染色体着丝粒卫星(D4Z1)探针用生物素标记,用来检测 4 号染色体着丝粒部位。D5 是质粒探针显示 D4S90 位点,距

4p 末端 300kb 左右。pC847.351 是一个 38kb 的柯氏质粒探针,它定位于距 4p 末端大约 150kb 左右。应用 DNA 印迹和 FISH 技术进行多形态探针图谱分析可对 4 号染色体短臂缺失进行基因的精确定位。

### 【临床实践】

#### (一) 临床表现

该病细胞内第 4 号染色体短臂缺失,造成基因丢失,遗传平衡遭到破坏,患者表现有胎内和出生后生长滞缓,出生体重低,喂养困难。智力低下,癫痫发作,先天性心脏病,尿道下裂,隐睾及四肢畸形,若基因缺失累及 WHS 的关键区域即 4p16.3 的远端,则表现有特征性的面部表现:斜视,虹膜畸形,口角向下呈鱼嘴形,上唇短,人中短,下颌小,头皮缺损。

#### (二) 诊断

特异性诊断依靠 DNA 印迹和 FISH 技术,可对基因缺失精确定位,以估计患儿可能出现的临床表现,分子分析技术也可应用于产前诊断,特别对有双亲之一平衡易位引起者更为有用。外周血淋巴细胞染色体检查有助于检查由于 4p 远端缺失而导致的 4p 部分单体,但无法发现该部位小片段缺失的患者。

DNA 印迹和 FISH 技术运用针对 4p 不同部位的特异性探针,经杂交后可以提示小片段缺失的准确部位。因此,该病的诊断应根据具体情况选择检测技术。

(江 静 王 伟)

## 第三节 5 号染色体短臂缺失综合征

5 号染色体短臂缺失综合征(5p partial monosomy syndrome)又称猫叫综合征(cat cry syndrome),是由第 5 号染色体短臂缺失所引起的染色体缺失综合征,为最典型的染色体缺失综合征之一。据估计,该综合征的发病频率在活产婴儿中为 1/5 000~1/100 000,男女之比为 5:7。临床主要表现为出生时的猫叫样哭声,头面部典型的畸形特征,小头圆脸、宽眼距、小下颌、内眦赘皮、斜视、宽平鼻梁及低位小耳等,生长落后及严重智力低下。

### 【理论基础】

自 1963 年由 Lejeune 等首先报道了 3 例猫叫综合征以来,至今国内外已陆续报道了数百例患者。患者母亲的平均年龄为 32.5 岁。该综合征的患儿都有一条 5 号染色体短臂缺失,但缺失区域大小不等。细胞遗传学研究证实,多数 5p 缺失是由于细胞有丝分裂时染色体的两次断裂所致,如果断裂发生在短臂,就是一种中间缺失,如果断裂分别发生在短臂和长臂上,则形成环状的染色体。还有些患儿的第 5 号染色体易位到 C、D 或 G 组染色体上,形成嵌合体或臂间倒位等。

由于该病临床表现程度与 5p 缺失所处的部位有关,而与缺失长度无明显相关性,因而有人提出根据患儿的临床表现(猫叫样哭声及典型面部特征)来确定关键区域。据此,人们将猫叫综合征的关键区域定位于 5p15.2,位于 DNA 标记 D5S713 和 D5S18 两个遗传标记之

间,该区域约占 5p 总长度的 10%,含 400~600kb DNA。

## 【检验项目】

### (一) 染色体核型分析

1. 外周血淋巴细胞染色体检查 染色体常规显带技术是确诊该综合征的重要检查指标。正常人体细胞具有 2 条第 5 号染色体,属亚中央着丝粒染色体。该患儿第 5 对染色体中的一条发生短臂缺失,起始部位为 5p14-5p15,造成第 5 号染色体短臂为单体核型:46, XX (XY), 5p<sup>-</sup>。该综合征患儿的缺失类型包括简单的末端缺失、中间缺失、易位型缺失以及其他类型的缺失。偶有嵌合体或环状染色体核型发生,核型为 46, XX (XY)/46, XX (XY), del (5) (p13)或 46, XX (XY), r(5)。

2. 羊水细胞染色体检查 为了防止患儿的产生,在孕妇妊娠中期抽取羊水经细胞培养后作胎儿染色体核型分析,一旦发现异常核型便可及时终止妊娠。

### (二) 荧光原位杂交技术(FISH)

根据猫叫综合征的关键区域特异序列选择探针,并经生物素或地高辛标记后与被检查淋巴细胞或羊水细胞进行杂交,通过带有荧光素的亲和素显示信号进行定位,能有效地发现有无 5p 缺失及缺失断裂部位,是确诊该病的良好手段。正常人细胞中可见探针杂交部位显示特异的荧光信号,提示 5p 相应部位(关键区域)无缺失;若无荧光信号,说明该部位缺失,是诊断该综合征的可靠依据。

## 【临床实践】

5p 短臂缺失综合征的诊断除了依据临床表型以外,细胞遗传学的检验亦是主要依据。普通染色体核型分析可作出初步诊断,但由于难以精确定位,往往对染色体易位型缺失或其他特殊类型缺失不易作出明确诊断,此时应采用 FISH 技术作进一步的精确定位,以明确缺失的起始部位。

由于该综合征的 12%源自双亲之一的染色体平衡易位,因此对患儿的双亲进行染色体检查也很重要,以预测再发风险的可能,减少以致杜绝患儿出生。

(王 伟)

## 第四节 13 三体综合征

13 三体综合征(13 trisomy syndrome)也是一种较常见的染色体畸变疾病。1657 年由 Bartholin 首先描述,至 1960 年才被 Patau 等确认为 13 号染色体三体综合征,故该病又称为 Patau 综合征。据文献报道,在活婴中发病率为 12 000。其临床特征主要表现为生长发育障碍和多发性畸形。13 三体综合征的病死率高。

## 【理论基础】

13 三体综合征的病因仍不清楚。通常发现孕母妊娠年龄分布存在 25 岁和 38 岁左右两

个高峰,似乎后一个高峰与孕母的高龄密切相关。已知染色体数目异常可能是由于破坏了正常基因的平衡,故常出现不同程度的先天异常表现。三体可能与基因的剂量效应和(或)位置效应相关联。由于双亲之一的生殖细胞在减数分裂时染色体不分离,使其不能平均地分配到两个子细胞中去,使之出现了具2条染色体的配子,这种配子与正常配子相结合时就产生了染色体数目异常子代,显带技术证明额外的染色体是D组13号染色体,即13号染色体三体综合症。

该病从细胞遗传学染色体分析主要可见三种核型:①13三体型(标准型),为13号染色体不分离而产生,约占80%;②易位型,约占15%~20%,主要由D组染色体易位,13号染色体与13~15号染色体之间的易位,即 $t(13q;14q)$ ;③嵌合型,仅占5%左右。另有报道的其他核型,47,XX(XY),+13;46,XX,-22,+ $t(13q22q)$  pat;46,XX/46,XX,-13,+ $t(13q)$ ;45,XY,-13-14,-15,+ $t(13q14q)$ ,+ $t(13q15q)$ ;46,XX(XY)/47,XX(XY),+13等。

## 【检验项目】

### (一) 染色体检查

1. 外周血淋巴细胞染色体核型分析 正常人体细胞第13号染色体为1对,而该病患者第13号染色体比正常人多1条,即第13号染色体三体。该病患者常见核型有单纯型13三体47,XX(XY),+13;易位型有D/D易位;嵌合型以46,XX(XY)/47,XX(XY),+13为常见。

2. 羊水细胞染色体核型分析 在细胞分子生物学技术开展以前,羊水细胞染色体检查是13三体综合征产前诊断的一种有效方法,但终止妊娠必须在孕中期。常见核型类同于血染色体检查。用于产前诊断。

### (二) 分子细胞遗传学检查(FISH技术)

近来人们制备了若干种13三体综合征核心区特异性探针,以检测13号染色体数目和结构异常。应用已定位的探针进行FISH杂交,结合Q显带方法检测13号染色体数目和结构异常,大大提高了准确性。

### (三) 生化检验

胎儿血红蛋白检测:患儿常有胎儿型血红蛋白持续过久现象;血细胞形态检查:中性多核粒细胞有无蒂或有蒂的突起,呈镰刀状。

## 【临床实践】

13三体综合征的临床诊断主要依据细胞遗传学检查及临床特征的表现。该征的主要特征表现为生长发育明显迟缓、智力发育差并伴有多种严重畸形,如前脑发育缺陷,2/3的病例有上唇裂、腭裂及眼异常(从小眼到无眼畸形)。大多数患者还有心脏、肾脏发育畸形和生殖系统发育畸形等。该征患儿出生后喂养困难,常常窒息,45%患者死于1月内,70%患者死于6月内,95%患者3岁内死亡,<5%患者可活至3~5岁。文献中曾报道一例活至33岁。易位型和嵌合型的存活率高于三体型患儿。

该病无特殊治疗,由于预后不良,病死率很高,故应力求明确产前诊断,及早终止妊娠。

(傅红梅)



## 第五节 Prader-Willi 综合征

Prader-Willi 综合征(PWS)是一种非孟德尔遗传模式的遗传性疾病,在新生儿的发病率约为 1/10 000~1/30 000。临床主要以低肌张力、肥胖、智能障碍及性腺功能低下为特征。其主要分子病理基础涉及基因组印迹(genomic imprinting)或称亲源印迹(parental imprinting)、染色体单亲二体(uniparental disomy, UPD)和异常甲基化。

### 【理论基础】

#### (一) 细胞遗传学

从细胞遗传学研究发现,PWS 的主要异常为:父源第 15 号染色体长臂(15q11-13)的缺失,其中大部分为新生缺陷,家族遗传只有少数报道。15q 近着丝粒端易出现异常,且认为不同的异常与该区存在重排易损性有关,此区观察到细胞学减数分裂和交叉的姐妹染色体互换率较高,15 号染色体的染色质性质与其他近端着丝粒染色体在细胞化学特性方面存在差异,由卫星 DNA 组成的异染色质含丰富的甲基胞嘧啶,特异的 DNA 序列导致该区不稳定。现已明确,PWS 的缺失源于父方,即缺失全部发生在父源的染色单体,这个结论进一步得到了分子水平的证实。

#### (二) 分子遗传学

PWS 是目前研究最为深入的基因组遗传印迹性疾病之一。所谓基因组遗传印迹是两条同源染色体或同源等位基因的功能随亲源而异,其实质并无基因本身的突变,而是双亲等位基因的不等表达差异造成遗传物质功能表现的变化,该变异的分子基础可能与 DNA 异常甲基化有关。PWS 可分为 3 种不同的分子异常:①15q11-13 的父源缺失,约占 PWS 患者总数的 60%~70%;②母源单亲二体,约占 25%,即有 2 个正常拷贝的 15 号染色体,但患者在双亲配子形成期或胚胎早期发育时丢失了父源的该段染色体,代之以母源复制,形成该段一对染色体全部由母源提供的现象(包括全等单亲二体和不等单亲二体);③还有 5%左右是由于其他染色体的异常累及 15q11-13,包括倒位、重复、易位染色体。故目前均认为,PWS 是基因组印迹的典型代表,其相关基因受基因组印迹的影响,基因表达取决于源自双亲的性别,即父源缺失,母源单亲二体。

PWS 的最佳候选基因为小脱氧核苷酸蛋白 N(SNRPN)基因,位于 15q11-13 区,与 PWS 区最小缺失区重叠,是第一个被发现与遗传印迹有关的基因。

### 【检验项目】

#### (一) 染色体高分辨显带和荧光原位杂交(FISH)技术分析

用常规方法进行淋巴细胞培养,高分辨 G 显带分析,可发现染色体畸变。

#### (二) DNA 印迹技术

将基因组 DNA 用甲基化敏感的限制性内切酶(如 HindIII 或 HindIII+HpaII)酶切后,在琼脂糖电泳中分离酶解产物,再用特异探针(如 SNRPN 和 D15S63 的 PW71B 探针)作杂交分析异常甲基化。

#### (三) 甲基化特异性 PCR(M-PCR)技术分析