

全国产前诊断羊水染色体技术学习班

专 题 讲 座 (1)

江苏省医学情报研究所

1980年5月

遗传疾病的产前诊断

中国科学院遗传研究所 周宪庭

遗传疾病(广义上包括先天畸形)是一种危害人民健康的常见病,由于它的种类多(约三千种)、发病率高(每二十人中约有一人)、给社会带来的负担大,已成为医学上的三大难题之一。

近年来,随着我国卫生事业的发展和医药卫生条件的进一步改善,一些常见病,多发病的发病率已显著下降,遗传疾病等疑难疾病越来越突出。因而,加强对这类疾病的研究是一个迫切的课题。

遗传疾病常常是先天的、终生的和有家族性(遗传性)的,这些给防治工作带来很大困难。应用目前的临床治疗措施,只能纠正人体的某些表型,无法改变生殖细胞中的遗传缺陷。遗传缺陷的最后纠正,有待于人类遗传工程(基因治疗)的实现。在目前的情况下,常规治疗只会加重群体中有害基因的累积。所以,对这类疾病采取积极的预防措施十分重要。

近十年来,国际上发展了一种预防遗传疾病的新技术——产前诊断。产前诊断或称宫内诊断,是分子和细胞生物学在临床实践中的具体应用,是近代医学的一项重要进展。此诊断即对于可能生育遗传疾病患儿或已经生过一个患儿的妇女,在怀孕三个半月至四个月间,通过腹部抽取少量羊水,羊水细胞经过培养、繁殖、观察胎儿细胞的染色体组型,分析胎儿细胞的生化成分,以早期诊断胎儿有无遗传疾病或畸形,若胎儿有严重遗传疾病或畸形,则可及时终止妊娠,达到预防的目的。

现将产前诊断的范围、对象和方法作一简单介绍。

产 前 诊 断 的 范 围

遗传疾病起因于人体遗传物质的改变,即基因突变或染色体畸变,可分为三大类:
(1) 单基因突变引起的疾病:按其遗传方式又可分为常染色体显性遗传疾病,常染色体隐性遗传疾病和性连锁(伴性)隐性遗传疾病。(2) 多因子遗传疾病:比较多见,可能是遗传因素和某些环境因素相互作用的结果,如各种先天畸形、糖尿病、精神分裂症、高血压和动脉粥样硬化等。(3) 染色体异常疾病。

产前诊断的范围,目前约有以下几个方面:

一、染色体异常疾病的产前诊断

人体常染色体或性染色体异常可产生痴呆、畸形、原发性闭经、不育或习惯性流产等疾病。据调查，约每200个新生儿中有一个染色体异常，若按此比例，则我国每年约有几万染色体异常的婴儿出生。

染色体异常可分为数目异常和结构异常。在细胞减数分裂时，染色体彼此靠近，平衡地交换一部分遗传物质。但在某种情况下，一个染色体得到额外一分染色体物质，另一个染色体缺失一部分染色体物质，称为易位。有一种易位叫平衡易位，如一条G组的小染色体易位到D组染色体上。这时，虽然平衡易位载体只有45个染色体，由于没有丢失遗传物质，所以它们的表型是正常的。但是在减数分裂时，则常常不平衡，下一代常会产生不平衡易位（如D/G或G/G易位的先天愚型）。平衡易位常有家族性，有时涉及到一个家族的几个成员，因此，对此家族的怀孕妇女必须进行产前诊断

最常见的染色体异常疾病为先天愚型（或伸舌样痴呆），患者第21对染色体为三体，故亦称21三体症，因其发生频率较高（平均每600~700个新生儿中有一个），是儿童智力低下中最多见的一种（占全部智力低下的10—20%）。因此，这种疾病是产前诊断的重点之一。21三体征主要起因于母体生殖细胞减数分裂的染色体不分离。高龄妇女容易发生不分离，故先天愚型出生频率和产妇的年龄有关（见表1）。

表1 先天愚型出生率和产妇年龄的关系

产妇年龄 (岁)	出生频率 (每1000活婴)	产妇年龄 (岁)	出生频率 (每1000活婴)
20—	1.0	35—	5.0
25—	1.1	40—	15.0
30—	2.0	45—	30.0

其它染色体异常疾病也有相似的趋势。因而高龄产妇是产前诊断的主要对象。

现将 Galjaard 等人报道的染色体异常疾病产前诊断的结果综合如表2。

表2 染色体异常疾病产前诊断的结果

组别	例数	患病胎儿数	患病率%
已生过一个先天愚型的	2075	32	1.5
孕妇年龄35—38岁	899	15	1.7
孕妇年龄大于38岁	7674	352	4.6
平衡易位载体	403	98	24.3
其他*	711	12	1.7

* 系多次流产、死产或畸形产史者

目前，在欧美一些国家中，对40岁左右的孕妇进行染色体异常的产前诊断已成常规。在我国，逐步开展对40岁左右孕妇的普遍产前诊断，也十分必要。广泛开展后，仅先

天型愚患儿就可减少20%。

二、性连锁遗传疾病的产前诊断：

当致病基因位于X染色体上时，男性由于只有一个X染色体，与此相对应的Y染色体上基因极少，此时，即使致病基因为隐性也会发病。但在女性中，因有两个X染色体，一个X染色体上的正常显性基因可以掩盖另一个X染色体上的隐性致病基因，故可不发病。这种现象叫性连锁遗传或伴性遗传。性连锁遗传的发病规律为：携带有病基因的杂合体女性，本身没有症状或只有轻微症状；携带有病基因的男性，则一定发病。

性连锁遗传疾病与性别有关。所以，在预防这类疾病时，需预测胎儿性别。预测的方法有三种：(1) 检查羊水细胞X性染色质，准确率可达97%以上；(2) 检查羊水细胞Y性染色质，准确率可达98%；(3) 培养羊水细胞作染色体组型分析。如同时应用上述三种方法，胎儿性别预测的准确性可达99.5%。

根据性连锁遗传的发病规律，产前诊断所采取相应措施的原则，可以是：(1) 因携带致病基因女性（杂合体）所生的男孩可能一半发病，一半正常。为预防患儿的出生，产前诊断后，最好保留女胎，将所有男胎流产。(2) 男性性连锁遗传病患者和正常女性婚配时，它们的男孩不会发病（男孩不接受父体的X染色体），女孩则全是杂合体（下一代还会出现患儿）。因时，如产前诊断为女胎时，最好全流产。

生过一个性连锁患儿的妇女，并不都是杂合体，因有一部分性连锁遗传病是女性生殖细胞中新产生突变的结果（约占性连锁病的三分之一）。这类妇女，下一次怀孕不一定再生育患儿。一般认为，凡是家族中有性连锁患者，同时该族女性又生一个同样的患儿，此类女性均可看作杂合体。但在一个大家族内，常常由于失去联系或没有医疗记录，无法了解该家族情况，确定孕妇是否为杂合体。这时只有作杂合体检查，才能明确。现在通过肌酐激酶及血液第八、九因子的检查。已可检查出约70—80%的假性肥大型肌营养不良症及血友病的杂合体。

迄今为止，已发现有70—80种性连锁遗传病，这些并不均需作产前诊断，只有那些严重的或在童年期和青年期引起死亡的疾病才应作产前诊断，临床上常见到的性连锁遗传疾病，有血友病、假性肥大型肌营养不良症、粘多糖Ⅲ型、无丙种球蛋白血症等，还有一些疾病，如X性连锁型肛门闭锁、大脑运动失调、外胚叶发育不全、腓骨肌萎缩，进行性延髓麻痹、先天性鱼鳞症、家族性黄疸性幼儿肠阻塞，X性连锁型智能低下、自毁容貌性白痴、水脑等，虽属少见，但皆可作产前诊断。

三、先天性代谢异常病的产前诊断：

1952年以来，随着生化遗传学的发展，很多先天性代谢异常疾病的发病机理已被探明，其中不少疾病起因于基因的突变，导致某种酶或结构蛋白的缺失，引起代谢抑制，或代谢中间物的累积，出现临床症状。新生儿先天性代谢疾病的发生率约占0.8%，涉及各种糖类、脂类和氨基酸类等等代谢失常。

除少数性连锁代谢异常疾病外，大部分代谢疾病都是常染色体隐性遗传病。

代谢病患者的双亲都是杂合体。患者有两个异常的等位基因。一个来自父体，一个来自母体。患者双亲虽为杂合体，但常是健康的，因为杂合体有异常等位基因，也有正常等位基因，单一的正常等位基因的存在，足以合成身体所需要的足够酶，使代谢过程可

以基本正常的状态进行下去。但是杂合体中酶的活性，只有正常等位基因纯合体中酶活性的一半。当两个杂合体婚配时，子一代从双亲那里得到了异常的等位基因，其中产生有严重酶缺陷胎儿的机率为 $1/4$ ；产生与双亲一样杂合体的机率为 $1/2$ ；产生正常纯合体的机率为 $1/4$ 。所以，代谢疾病常在同胞兄妹中相继出现。已生过一个代谢病患儿的妇女，下次再生患儿的可能性为 $1/4$ 。

代谢疾病的产前诊断，主要是通过羊水细胞的生化分析。羊水细胞培养较困难，使细胞增殖到足以进行生化分析的数量，往往需要一至二个月的时间。最近，发展了一种微量酶测定法，使产前诊断时间缩短至半个月。

先天代谢疾病产前诊断的重点，是黑朦白痴，粘多糖病及糖原贮存病（Ⅱ型）（详见表3）

表 3 可作产前诊断的先天性代谢异常疾病

病 名	检 查 方 法	病 名	检 查 方 法
糖代谢病：		胱硫尿	羊水氨基酸成分
糖原病Ⅰ型	酶缺陷、异常溶酶体的超结构研究	胱氨酸增多症	放射性底物累积
糖原病Ⅲ、Ⅳ型	酶缺陷	胱氨酸尿	羊水氨基酸组成
半乳糖血症	酶缺陷	同型胱氨酸血症	酶缺陷
粘多糖病：		高氨血症Ⅰ型枫糖尿症	酶缺陷
Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型	羊水中粘多糖累积酶缺陷		底物累积酶缺陷
脂代谢病：		甲基丙二酸血症	
GM ₁ 神经节脂沉积症Ⅰ、Ⅱ型	酶缺陷	其他疾病：	
GM ₂ 神经节脂沉积症Ⅰ、Ⅱ型	酶缺陷，电镜观察	先天性红细胞生成性卟啉症	酶缺陷
高雪氏症	酶缺陷	粘脂沉积症Ⅱ型	羊水细胞中溶酶体水解酶的减少
尼曼匹克症	酶缺陷	自毁容貌性白痴	放射自显影，酶缺陷
氨基酸代谢病：			
精氨酸琥珀酸尿	酶缺陷		

四、先天畸形的产前诊断：

新生儿中，约有1～2%有各种先天畸形，严重的如脊椎裂、无脑儿、小头畸形、唇或腭裂、马蹄内翻足和先天性幽门狭窄等。较常见的是脊椎裂和无脑儿，在新生儿中约占0.5—1.0%，个别地区甚至更高。

多数先天畸形有遗传倾向。已生过一个畸形儿的妇女，下次再生同样畸形的频率较前一胎高，临床上常常根据大量调查得到的经验数据，预测下一胎畸形的重现率。已生过一个神经管缺陷儿（脊椎裂、脊椎脊膜膨出、无脑儿）的妇女，下一胎重现率见表4。

表4 脊椎裂和无脑儿的重现率

家 族 史	重现率 (%)
已有1个患儿	5
已有2个患儿	13
已有3个患儿	21
失败中有1个患者	3—5
已有1个患儿, 近亲中有1个患者	9
已有1个患儿, 远亲中有1个患者	7

大部分先天畸形没有染色体和生化异常。1972年, Brock等发现怀有脊椎裂和无脑儿的孕妇羊水中, 甲胎蛋白的含量显著上升, 可以作为诊断指标。经过大量的研究, 现已确证测定羊水甲胎蛋白的含量是诊断神经管缺陷的有效方法(见表5), 同时发现: (1) 大约90%的神经管缺陷可在孕中期被检查出现。脊椎裂只能测定开放性的, 其它10%的闭合性疾病尚不能检查出来; (2) 怀孕24周以前, 测定甲胎蛋白比较准确; (3) 羊水中如有胎儿血液的污染, 可产生假阳性。羊水是否被胎儿血液污染可用血红蛋白电泳法鉴别; (4) 测定母体血液中甲胎蛋白含量, 诊断准确率虽然不及羊水, 但因取样方便, 在高发区可用作普查; (5) 甲胎蛋白含量的异常升高可能和其他先天畸形(如先天性肾病、脐疝、水脑、先天性食道闭锁等)有关。

表5 无脑儿和脊椎裂的产前诊断结果
(畸形数/甲胎蛋白含量异常数)

材 料	妊娠24周以前		妊娠24周以后	
	无脑儿	脊椎裂	无脑儿	脊椎裂
羊 水	37/37	36/40	87/99	2/11
血 液	22/26	11/23	14/20	1/7

胎儿的其他畸形, 可以用X线、超声波或胎儿镜等进行产前诊断。

五、其他遗传疾病的产前诊断:

由于很难获得胎儿血液, 血液系统遗传病的产前诊断长期没有成功。近年来, 由于方法技术上的突破, 已有一部分血液病可以在产前诊断。

纯合 α 地中海贫血胎儿, 不但在临产时死亡, 且常引起母体妊娠中毒症, 需要及早诊断。Kan等应用胎儿镜采得少量胎儿血液, 检验异常血红蛋白的合成, 可以检查胎儿是否患有 α 、 β 地中海贫血及镰形贫血, 但这一操作十分复杂, 且不安全。最近, 应用分子生物学中分子杂交法成功地培养的羊水成纤维细胞中, 检查出纯合 α 地中海贫血胎儿。正常人每个二倍体细胞有四个 α 珠蛋白结构基因; 在 α_1 地中海贫血及血红蛋白H病中, 分别完整地保留着二个及一个 α 珠蛋白基因; 在纯合的 α 地中海贫血中, 没有完

整的 α 珠蛋白基因,因而可以用分子杂交法检出纯合的 α 地中海贫血胎儿。

人类染色体上基因定位的研究,为许多不能用特定的染色体和生化方法检出的显性遗传疾病的产前诊断提供了可能。在同一染色体上,密切地连在一起的基因叫连锁基因。连锁基因在减数分裂时不易分开,常常同时遗传给后代。所以连锁分析可在产前诊断中诊断不少遗传疾病。例如显性遗传疾病肌萎缩,不能用生化和染色体方法诊断。但肌萎缩基因和一个“分泌型”基因密切地连锁。后者决定一个人的分泌状态,即在分泌物(如血液、唾液和羊水等)中是否含有ABH血型抗原物质。ABH分泌基因对不分泌基因是显性,分析ABH分泌基因,即可预测肌萎缩。假如有一个家庭,其外祖母患肌萎缩,分泌型(+);其母也是肌萎缩,分泌型(+),这时,如测定胎儿羊水分泌状态的结果,也是分泌型(+),则此胎儿有90%可能带有肌萎缩基因(若重组率为10%)。

最近,应用遗传工程的原理,进行血液系统遗传疾病的产前诊断获得成功,这种原理,可以应用于其他许多遗传疾病的产前诊断方面。

产 前 诊 断 的 对 象

归纳适于产前诊断的对象,为:(1)40岁左右怀孕的妇女。其生育染色体异常患儿的可能性约为4.5%。(2)已生过一个先天愚型或其他染色体异常疾病的妇女。其下一胎患同样疾病的可能性约为1~2%。(3)夫妇有一方为染色体平衡易位载体或嵌合体。下一代患染色体异常疾病的可能性约有20%。(4)已生过一个开放性脊椎裂或无脑患儿的妇女,和血清甲胎蛋白含量异常高的孕妇。已生过开放性脊椎裂或无脑儿的妇女,下一胎患同样疾病的可能性为5%。血清甲胎蛋白含量异常高的妇女,生育脊椎裂和无脑儿的可能性约75%。(5)已生过一个常染色体隐性代谢病患儿的妇女,下一胎同样疾病的可能性为25%。(6)严重的性连锁疾病基因携带者或性连锁疾病患者的妻子,其生育性连锁遗传病患儿的可能性为25%。

羊 膜 腔 穿 刺 操 作 方 法

产前诊断应在遗传咨询的基础上进行。根据孕妇的家谱,夫妇本身的情况(年令、生育史、嵌合性等)和前一个患儿的生化和染色体检查结果,估计妊娠胎儿患病的机率,有针对性地作产前诊断。

羊膜腔穿刺抽取羊水的的方法是:

穿刺的时间,应在妊娠第14~20周。因这时已有一定量的羊水,胎儿漂浮于羊水中,不易被刺伤。随着妊娠月份的增大,羊水中脱落细胞数虽迅速增加,但活细胞数反而减少,培养更为困难。

穿刺前,应以超声波诊断仪检查妊娠情况。应用B型超声波诊断仪可以确定胎盘的位置,胎儿的死活,胎体的大小和羊水量;可以检查有无双胎、葡萄胎和宫外孕等。

穿刺时应避开胎盘,以提高穿刺的安全性和羊水细胞培养的成功率。

羊膜腔穿刺一般应在腹部进行,穿刺前必须严格消毒。羊水细胞培养法已有专人介

绍, 不再重复。

关于羊膜腔穿刺的安全性, 是一个普遍关心的问题。国内外大量实践表明, 穿刺对孕妇极少造成事故。由于穿刺时胎儿器官已经形成, 一般不会引起畸形。据国外3000例羊膜腔穿刺试验结果, 未发现胎儿畸形发生。大量实践也表明, 穿刺对胎儿的流产率和早产率与对照组没有显著差异(见表6)。胎儿损伤及出生后一年内婴儿的发育, 也和对照组无差异。因此, 羊膜腔穿刺对孕妇和胎儿都是安全的。

表6 羊膜腔穿刺对胎儿流产和早产的影响

研 究 单 位	例 数	流产数	流产率*(%)
欧洲六个研究中心	1516	28	1.85
欧洲十七个研究中心	3662	42	1.15
美国九个研究中心	1040	36*	3.5
匹配的对照组	992	32*	3.2

* 包括早产。

小 结

1. 产前诊断的目的和当前重点, 是预防和减少痴呆、畸形和严重的家族性遗传疾病的发生, 以减轻社会负担, 繁荣民族, 有利我国社会主义建设事业。此项工作在我国开展不久, 急需迎头赶上。

2. 产前诊断学是一门边缘科学, 涉及妇产科学、遗传学、生物化学和免疫学等学科, 需要有关学科工作者共同配合, 互相协作。

3. 目前, 产前诊断尚只能对一部分遗传疾病如先天畸形进行诊断。我们相信随着研究工作的深入, 一定会找到越来越多的产前诊断方法。以预防危害后代健康的遗传疾病和先天畸形。

全国产前诊断羊水染色体技术学习班

专题讲 座 (2)

江苏省医学情报研究所

1980年5月

围产期医学中遗传学的应用

南京妇幼保健院 陈嘉政

从围产医学的角度来应用遗传学,以期达到预防遗传病与先天性疾病患儿的出生,或对已出生的患儿作早期诊断、早期治疗等已是当前的新课题。医学遗传的迅速发展已为围产期医学提供了不少对遗传病和先天性疾病的防治措施。但要根治以及改变人类的遗传物质尚有待于基因工程的发展,这将为这类疾病打开令人鼓舞的前景。

但早期觉察这类疾病,予以及早诊治和恰当的抚育也是围产期保健的又一项任务。目前虽然不能根治遗传性和先天性疾病,但可以防止病情的发展,或及早纠正,以防止患者在精神、思想、生活上的痛苦。因此遗传咨询和遗传疾病的早期诊断和治疗是围产医学中一个重要的内容。

一、遗传咨询:遗传咨询是预防遗传病的一种手段,是医学遗传的重要内容之一,也是遗传门诊的组成部分。做好这项工作不但可以发现应该进行产前诊断的对象,在围产期及时防止有病婴儿的出生,并且可以进行婚姻指导和结合计划生育进行工作。

1. 家族病史:询问一个家系的患病历史是遗传咨询和诊断遗传病的必需手段,首先要从先证者(即从该家族中首先被发现的病人)着手,进行耐心的仔细的家谱分析,建立家谱图,家谱分析应尽可能追溯较多的亲代。询问家族史时一定要询问有无近亲婚配史;临床上往往有的患者的父母和祖父母或外祖父母均为近亲婚配。流产和死胎史必须注明,详细的分析家谱可以确定该病的遗传可能性及其遗传方式,以说明该病的遗传关系,和估计其子代的危险率。对单基因遗传,在常染色体显性预测子代危险并无困难;但在常染色体隐性遗传亲代基因型并不表现,就不易识别,则分析出杂合子就十分重要。有些遗传病临床上十分相似,例如遗传性高铁血红蛋白症,一种是常染色体显性遗传,一种则是常染色体隐性遗传,故应注意它的异质性。有些遗传病要到一定年龄才发病,如舞蹈病,虽然致病基因自受精卵起已经存在,但真正发病要到成年才表现出来,对这些病,遗传咨询的收效率就要差些。在性染色体异常的遗传病中如真两性畸形,睾丸女性化综合症,缪勒氏管型男性假两性畸形,先天性肾上腺生殖器综合症等除了要注意家庭中有生殖器畸形外,还应考虑有无服过激素等药物。

2. 遗传咨询对某些遗传病的癌变倾向应提出警告:例如性染色体异常疾病中的隐睾应劝告切除;又如家族性多发性结肠息肉症,应劝告及时切除肠息肉,这都是防止癌变的重要措施;D/G易位携带者的亲代应劝告其不要生育,如已怀孕则应作产前诊断;

以及时中止妊娠以免患儿的出生。

3. 遗传咨询要进行婚姻指导：在近亲婚配中，隐性基因遗传病的发病率增高，特别是近亲婚配出现聋哑子代的人，他们必须清楚地知道，在这种情况下，他们一定都是有病基因的携带者，在他们今后的妊娠中，一定有 $1/4$ 的机会还会出生同样的婴儿。亲系愈远出生患儿的机会就愈少。以半乳糖血症为例，估计在自然人群中，每 150 人中有一个这样致病基因的突变，在随机婚配的情况下，这两个隐性基因的相遇机会为 $1/150 \times$

$1/150 = \frac{1}{22,500}$ ，即在人群中 22,500 个人中出现一个病人。但如为表亲结婚，他们的血缘系数为 $\frac{1}{8}$ ，他们子女的发病概率为 $1/150 \times \frac{1}{8} = \frac{1}{1,200}$ ，子女受累及的机会就比随机婚配者子女增高 19 倍。因此常染色体隐性遗传病人中近亲结婚是不适宜的，但亲缘愈远则机会愈少。

4. 遗传咨询要结合计划生育来进行：目前我国计划生育提倡一对夫妇只生一个孩子，则预防先天畸形和有遗传性疾病的婴儿出生，提高现有儿童的素质 and 健康水平已成为计划生育的重要内容。对某些有严重遗传病的亲代要说服教育他们采取节育和绝育措施。因此遗传咨询必须结合计划生育来进行，计划生育措施的落实也必须成为遗传咨询中的重要内容。

二、产前诊断：在怀孕 16—20 周对孕妇进行腹壁穿刺，吸取羊水，用羊水细胞进行培养和细胞遗传学分析或生化测定，以确定胎儿的健康状况和性别，称为产前诊断。如果查出胎儿有病，即可早期终止妊娠。因此羊水培养技术是遗传门诊中遗传咨询的临床诊断和实验研究的物质基础。在这一基础上以建立正确的诊断和处理，所以这是围产期保健的又一重要内容。

三、普查新生儿口腔粘膜的性染色质是一种简便有效的方法，以及早觉察先天性性异常的疾病。

四、遗传疾病的治疗：处理遗传疾病和先天性疾病的首要原则是防止这类婴儿的出生。对于已出生的婴儿，早期诊断是为了在发病前采取有效措施。许多遗传病的临床症状出现前，常有一些不正常的迹象，例如先天性卵巢发育不全症，在婴儿出生后，可观察到其皮肤过分折迭手背和足背水肿，并兼有呆板面容，体格矮小和其他畸形。在出生后即检查其性染色质或作血培养进行染色体核型分析可以确定诊断，又如先天愚型婴儿有特殊面容，在其出生后即能识别出来。疑有此病时可作染色体分析，予以确诊。有些疾病目前虽不能根治，但适当的治疗可以对减轻或矫正表型产生一定效果。

(一) 内科治疗：

1. 饮食控制疗法：许多遗传性疾病可以通过严格的饮食以维持代谢平衡而预防发病。例如苯丙酮尿症的病人可以在出生后进行尿布试验等方法以早期发现病人，可以给予低苯丙氨酸的饮食，例如不吃乳类的食物，以大米、大白菜、小米、土豆等喂养以防止智力发育受损害，治疗开始越早越好。半乳糖血症患儿应停止乳制食品至少二年，以防半乳糖在体内积累。又如蚕豆病是由于 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏，应绝对忌吃蚕豆及其制品，并禁用阿司匹林，匹拉米洞，非那西丁，磺胺，喹宁等药物，以预防溶血性

贫血。

2. 药物治疗：药物治疗主要是对症治疗，一是补充某种疾病由于某种酶的缺陷而不能产生的物质；二是帮助排除体内过多积累物质。例如对血友病可以补充血友病球蛋白抗维生素D，对佝偻病可以补充维生素D。肾上腺生殖系综合症可以给予可的松治疗，氢化可的松可以有效地控制异常发育，在生殖机能方面可以恢复月经，甚致可以生育，治疗应尽早开始并终生继续。先天性呆小病可给以甲状腺素治疗等等。

（二）手术疗法：

1. 组织过多增生：家族性多发性肠息肉症的肠息肉，应及时外科切除。睾丸女性化的病人的睾丸应及早切除以防癌变。遗传性球形红细胞增多症和 α -地中海贫血症病人可作脾切除等等。

2. 手术矫形：

（1）唇裂、腭裂、并指（趾）、多指（趾）、连体畸形可以进行手术矫形。

（2）两性畸形的治疗：关键是早期诊断和早期治疗，但治疗必须先决定性别，应考虑染色体性别、性腺、内生殖器、外生殖器及后天抚育这五个问题。但以围产医学的意义来考虑，首先应在出生后就应考虑这方面的问题，性染色体应是决定性别的根本，但在两性畸形中常常发生染色体的性别与内外生殖器形态发生差异，经过后天抚育性别特性往往又有差异，因此依靠染色体性别和性腺决定患者的性别就不够完善。外生殖器与性染色体的性别和性腺可能相反，也可能非男非女。所以从这三者来决定性别还不够完善。但在临床治疗角度来看，必须考虑外生殖器和性功能，如外生殖器具有阴茎条件，就可选择男性性别；否则就应选择女性性别。因目前医疗技术可以有效的进行人工阴道手术，但还不能成功的进行人工阴茎手术。所以更多的患者应当选择女性。当然这种手术不应当在围产期内进行，而是在适当的时候改造生殖器官。但应对家属进行指导。

在围产医学中对于新生儿患者，在新生儿期就应当正确选择性别，以便随后选择抚育方法，后天抚育常常对患者形成一定的性别特性，因为用女孩的方法抚育男孩，男孩可能具有女孩的特性；反之用男孩的抚育方法抚育女孩，女孩也能具有男孩的特性。所以决定抚育方法后不应随意改变，改变就会引起精神、思想和生活上的重大矛盾。对于真两性畸形患者，如果选择为男性，就需切除卵巢，如睾丸位于腹腔内，也须切除，以防癌变，腹股沟内的睾丸及尿道下裂可于5岁时进行修整。如已成年则还须切除乳房和子宫；如选择为女性，就需切除睾丸和阴茎。尿生殖窦应切开，暴露阴道，对于女性假两性畸形患者，如果选择为女性，则切除肥大阴蒂即可，选择男性者极少，男性假两性畸形如果选择男性就需重点修正外生殖器和处理隐睾，如果乳房增大则需切除。如选择为女性，就应切除睾丸和较小的阴茎，并在适当的时候（婚前）进行人工阴道。

由于性腺发育不良或被切除，代替性内分泌治疗是必要的，治疗目的是为了改善发育状况和性生活，但治疗必须在发育年龄开始。

全国产前诊断羊水染色体技术学习班

专题讲 座 (3)

江苏省医学情报研究所

1980年5月

人 类 常 染 色 体 异 常 的 疾 病

苏州医学院 郑斯英 高锦声

染色体 (Chromosome) 是遗传物质的载体。近十多年来, 人类染色体研究技术的发展, 突飞猛进! 而人类染色体的技术应用于临床医学也不断取得可喜的成果。通过人类染色体数目和形态结构的研究, 能为某些疾病的病因、发病机制、诊断、治疗、预防和预后提供科学的依据。现今人类染色体在某些方面已成为临床诊断的一种有效的手段, 越来越引起人们的重视。

人类染色体疾病是由于染色体异常所造成的机体结构和功能异常的疾病。人类染色体异常引起的疾病并不少见。据调查, 在妊娠早期自发性流产中约有50%的胚胎有染色体异常, 最常见的是三倍体、三体E和XO。在活产儿中, 最常见的是性染色体三体、XXX占女性产儿的1.2/1000, XXY占男性产儿的2/1000。21三体综合症 (Down氏综合症) 是最常见的常染色体异常, 约占新生儿的1/660。总的染色体异常的发生率约为1/140~200。从上述统计数字来看, 人类染色体异常的疾病甚为可观。

常染色体疾病是指除性染色体以外所有其它染色体, 由于数目和结构异常所导致的疾病。一般认为多数发病的原因是母亲生殖细胞分裂时, 染色体不分离或受辐射、化学物质、病毒感染等染色体发生畸变的结果。随着细胞遗传学的发展, 人们逐步发现了许多常染色体的异常与疾病之间的内在联系, 这更加有利于对某些疾病的病因、诊断和防治的了解。本讲主要介绍一些常染色体异常的疾病。

一、21三体综合症

本症是第21号染色体三体性所致的先天性疾病。21三体综合症亦称为Down氏 (唐氏) 综合症, 先天性愚型, 伸舌样痴呆等。这种病是最常见的一种常染色体异常综合症, 发病率约占新生儿的1/660。1866年英国Down医师首先发现了这类病人, 以后就定名为Down氏综合症。直至1959年法国Lejeune等才发现该病患儿的染色体为21三体。过去本症存活率较低, 通常在1岁内夭亡。现在由于抗菌素广泛应用以及其它医疗防治手段提高, 存活明显加长, 据统计1929年平均9年, 1947年12年, 现在还要长。非典型病例不少可存活至成年。

21三体综合症主要的临床特征是: 有特殊的面容, 眼距宽, 两眼外角上斜, 90%虹膜发育不全, 60%晶体模糊 (白内障), 鼻梁低平, 耳小常为低位, 口常张开, 二岁以

后舌肥大，舌伸于口外，多流涎，傻笑，头颅出现第三囟门，有各种程度的智力低下，有白痴，也有智力稍差，50%有先天性心脏畸形，肌张力低，并可有腭裂、唇裂、手指短、通贯手、手掌轴三射线焦点位于掌心 Atd 角大于 77° 左右（正常人 57° ）及多指等畸形。男性多为不育，阴茎、阴囊发育不全，50%儿童隐睾症，阴毛、腋毛、胡须均少，性欲减退。女性虽能生育，成年后卵巢子宫小、乳头也小，但亦可能遗传此病于后代。在此类患者中，白血病的发病率显著升高，约比正常人增加10多倍。

21三体综合症的病因除与辐射、甲状腺疾病、传染性肝炎等有关外，还与母亲的生育年令密切相关。据统计，唐氏综合症的患者随母亲年令增大而发病率增高，母亲年令在20岁以下，子女的发病率为 $1/2300$ ，20—24岁为 $1/1600$ ，25—29岁为 $1/1200$ ，30—34岁为 $1/880$ ，35—39岁 $1/250$ ，40—44岁为 $1/100$ ，45岁以上为 $1/46$ 。唐氏综合症男女发病率约为 5 : 4

21三体综合症是一种染色体异常的疾病。根据染色体异常可分三类：（1）标准型，第21号染色体三体性（47，XX或XY，+21）。此型约占全部患者的93—94%。产生的原因可能母体卵细胞减数分裂时，第21号染色体不分离所致。染色体不分离可能与卵细胞衰老及化学、辐射、病毒感染有关。（2）易位型，通常为D/G易位（21/15易位）和G/G易位（21/21或21/22易位），二种易位均涉及第21号染色体。易位型约占全部患者的3%左右。易位型患者有一部分是遗传的，多数是通过母亲传递。如果亲代带有一个易位畸变的染色体，其子代出现此症的危险率将有显著增高。（3）嵌合型，染色体核型为21三体性与正常核型二者相嵌合的个体（47，XX或XY，+21/46，XX或XY），约占1—3%。嵌合型临床上可能具有典型的症状和体征，也可能不典型，甚至接近正常，这要看两株嵌合的细胞株何种占优势而决定。双亲中有一人为嵌合型者，则子女中本症出现机会将增加。根据最近报导分带21q22·1才表现三体性。

二、18三体综合症

本症是第18号染色体三体性所致的非常严重的先天性疾病。18三体综合症亦称为E三体综合症。1960年最早由Edward等人发现，故又称Edward氏（爱德华氏）综合症。1964年Yunis用放射自显影才确定18三体，恰好与Patau综合症同一年同一杂志同一期发表（Lancet 1960 1:787 1:790）本症发病率约 $1/3500$ ，男女发病比例为1:3。患儿在母亲妊娠时即非常小，由于发育不全90%患儿在一月内夭亡，10%在一年内死亡，能活至10岁的仅占1%。病因与21三体综合症类同，多由于不分离所致。值得注意的是Taylor（1968）统计2/3患儿，母亲在9—11月怀孕，夏天怀孕比冬天怀孕者低得多。故值得进一步研究。母亲年令平均32岁。

18三体综合症主要的临床特征是：患儿出生时体重轻，平均2243克，体弱，象早产的婴儿发育不良。头部长而窄，头后枕部突出，智力发育迟缓，面部圆形或略方，眼距宽，小眼，内眦赘皮，小咀，84%小下颌，唇裂，腭裂，两耳低位畸形，食指屈曲，常见食指压在中指上，胸骨短小，90%先天性心脏病（如室间隔缺损），20%脐疝和腹股沟疝，还可能有40%马蹄肾等畸形。40%有消化道畸形，男性70%隐睾，1/10女性大阴唇不明显。

18三体综合症根据染色体异常可分四类：（1）标准型，第18号染色体三体性（47，

XX或XY, +18)。此型约占全部患者的80%以上。(2)双三体型,染色体核型为48,XXX, +18,也有报导48,XY, +18, +21。(3)易位型,个别也有报告,通常为B/E易位或E/G易位,二种易位均涉及第18号染色体。(4)嵌合型,为18三体性与正常核型相嵌合(47,XX或XY, +18/46,XX或XY),约占本症的10%,嵌合型患儿存活时间较长,症状与体征表现可能不典型。

三、13三体综合症

本症是第13号染色体三体性所致的先天性疾病。13三体综合症亦称为D三体综合症。1960年最早由Patau等人发现故又称Patau氏(巴图氏)综合症,采用放射自显影术才确认是13。本症发病率约1/5000~6000。约有45%的患儿在一月内死亡,存活到3岁者不到5%,大多数在六个月内死亡,目前所知活得最长的达10岁,为数极少。

13三体综合症主要的临床特征是:这类患者常呈多种畸形,比起上述二个综合症更为严重。患儿出生时体重轻,约2000—2500克。前额倾斜,80%头小,90%小眼睛或缺如,三分之一的患者无虹膜一半有唇裂,四分之三有腭裂。眼距宽,内眦有赘皮,大扁平三角鼻,薄咀,小下颌和耳畸形低位。在3/4的病例中,脑显示大脑半球有某些程度的融合,无胼胝体,合并先天性嗅脑缺如,小脑小。60~80%有多指(趾)畸形,80%有心血管系异常,有多囊肾,80%男性隐睾,60%外生殖器异常,女性多见内生殖器异常,主要双角子宫,通常可见输尿管、肝、胰、肺等脏器的异常。

13三体综合症根据染色体异常可分三类:(1)标准型,第13号染色体三体性(47,XX或XY, +13)。此型约占全部患者的80%。(2)易位型,通常D/D易位,约占本症的15%。(3)嵌合型,为13三体性与正常核型相嵌合(47,XX或XY, +13/46,XX或XY),约占5%。

到目前为止,除以上介绍的三种常染色体三体所致的疾病外,还有很多种疾患,但其发病率较低。从探讨这一类染色体异常疾病的发病机制的角度,从研究其临床特征以及特殊规律中,将会给医务工作者提供诊断和防治疾病的新启示,这里作一简要地介绍。

四、A组染色体异常的疾病

(一) 1三体综合症

本症是第1号染色体三体性所致的先天性疾病。1三体综合症亦称为A组三体综合症,口面指综合症等。1963年Kushnick等首先报告了此综合症,其核型为47,XX或XY, +1。主要的临床特征是:口、面、指有特殊的异常。短指(趾)、并指(趾)或少数多指(趾)。除上述畸形外,有些患者有智力延迟、多囊肾,鼻翼软骨发育不全、脱发、皮肤干燥等体征。

(二) 第1号环状染色体综合症

本症是第1号染色体一个形成环状染色体所致的先天性疾病。此病最早于1964年由Gordon和Cooke发现,其核型为46,XX或XY, 1r。主要的临床特征是:显著的侏儒症,瘦小、小头、大耳壳低位,肌肉不发达,四肢细长,智力发育不全等。

五、B组染色体异常的疾病

(一) 第4号染色体短臂部分缺失综合症

本症是第4号染色体短臂部分缺失所致的先天性疾病,简称4P-综合症。1965年

Wolf 等和 **Hirschorn** 等分别描述, 故又称为 **Wolf** 氏综合症, 其核型为 **46,XX**或**XY, 4P⁻**。主要的临床特征是: 严重的智力和发育障碍, 头小畸形, 眉间部突出, 正中部头皮缺损, 前额部血管瘤、唇裂、腭裂和鹰形鼻等特殊面貌, 耳畸形低位, 耳壳前部皮肤凹陷, 眼距宽, 虹彩异常, 尿道下裂, 部份男性患者隐睾, 肺异常, 肾畸形等。

(二) 第 5 号染色体短臂部份缺失综合症

本症是第 5 号染色体短臂部分缺失所致的先天性疾病, 简称 **5 P⁻**综合症。1963 年首先由 **Lejune** 等报导。因患儿哭声似猫叫, 故又称为“猫叫综合症”, 其核型为 **46, XX**或**XY, 5 P⁻**。这种短臂缺失一般认为是两次断裂所致, 可出现中间缺失, 少数发生在长短臂, 则可形成环状染色体, 所谓 **4 r** 综合症, 主要的临床特征是: 智能发育障碍, 头小、圆形面容、小颌、哺乳能力微弱、眼距宽、内眦有赘皮、耳低位、喉发育不全哭声象小猫叫。先天性心脏病, 有心瓣膜缺损, 动脉导管未闭, 50% 以上为心导管畸形。除此外尚有外生殖器异常等。

六、C 组染色体异常的疾病

正常 C 组染色体除 X 染色体外共有七对。由于染色体分带技术的应用, 发现其中许多染色体有异常, 现列表简要归纳如下:

表: C 组染色体异常的疾病及其主要的临床特征

综合症名称	染色体核型	主要的临床特征
第 6 号染色体短臂部份缺失综合症	46, XX 或 XY, 6P⁻	精神活动障碍, 球形鼻瘤。
第 6 号环状染色体综合症	46, XX 或 XY, 6 r	小头、小眼、小口、大耳、踝僵直。
第 7 号染色体长臂部份缺失综合症	46, XX 或 XY, 7q⁻	精神、身体发育障碍, 肘屈缩。
第 7 号染色体长臂部份三体综合症	46, XX 或 XY, 7q⁺ 或与正常嵌合	先天发育不全, 临床表现不一致。
8 三体综合症	47, XX 或 XY, + 8	智能障碍, 关节活动障碍, 脊椎异常, 全身多处异常。
第 8 号环状染色体综合症	46, XX 或 XY, 8r	发育异常但无精神障碍。
第 9 号染色体短臂部份缺失综合症	46, XX 或 XY, 9P⁻	三角形头, 智能障碍, 眼距宽。
第 9 号环状染色体综合症	46, XX 或 XY, 9 r	临床无明显改变
9 三体综合症	47, XX 或 XY, + 9 或与正常嵌合	小头、精神、身体发育障碍、耳低位、关节脱位、阴茎小。
第 10 号染色体长臂部份三体综合症	46, XX 或 XY, 10q⁺	小头、大前额、弓形宽眉、脸下垂。
第 11 号染色体短臂部份三体综合症	46, XX 或 XY, 11P⁺	智能障碍、大前额、眼球震颤。
第 11 号染色体长臂部份三体综合症	46, XX 或 XY, 11q⁺	老人脸、小下颌、桡尺骨联接。

七、D组染色体异常的疾病

D组中有D组染色体长臂部份缺失(Dq^-)，或者D组一个染色体形成环状染色体(Dr)所致的先天性疾病。目前所知，绝大部份的这种异常证明是第13对，只有少数的 Dr 鉴定是第15对。据调查 Dq^- 患者平均能存活3年多，而 Dr 者可达7年之久。主要的临床特征是：智能和身体多处发育不全，身体短小、头小、眼距宽、眼内眦有赘皮，耳廓畸形，先天性心脏异常，肾畸形等。 Dq^- 患儿的25%以上表现有单侧或双侧的视网膜母细胞瘤。

八、E组染色体异常的疾病

(一)、第18号染色体短臂部份缺失综合症

本症是18号染色体短臂部份缺失所致的先天性疾病，简称18P⁻综合症。其核型为46, XX或XY, 18P⁻。此病男女发病率约为1:2，女多于男。据统计，母亲年令较大，则子女发病率较高。主要的临床特征是：智能低下，生长发育不全，侏儒症，眼距宽，斜视，内眦有赘皮，耳低位，小颌，猿头症，伴无嗅脑，部分患者血清免疫球蛋白A减低。

(二)、第18号染色体长臂部份缺失综合症

本症是第18号染色体长臂部份缺失所致的先天性疾病，简称18q⁻综合症。1964年最初由Grouchy报导。其核型为46, XX或XY, 18q⁻。罕见易位型，但可见有嵌合型的患者。经分析，此病与母亲年令无关。主要的临床特征是：智能障碍，全身多处发育不全、小头、声音低哑，75%的患儿有大而宽、翻折的嘴唇，50%耳道闭锁、唇裂、腭裂、斜视、眼内眦有赘皮，先天性心脏疾患、马蹄肾、部份男性为隐睾症等。

(三)、第18号环状染色体综合症

本症是第18号染色体一个形成环状所致的先天性疾病，简称18r综合症。其核型为46, XX或XY, 18r。主要的临床特征是：智能低下，小头，前额狭小，眼距宽，眼内眦有赘皮，眼裂向下外方倾斜，耳廓变形，耳低位，中耳闭锁，尖形腭，先天性心脏病，肾畸形，短指，合指等。

九、G组染色体异常的疾病

(一)、第21号染色体长臂部份缺失综合症

本症是第21号染色体长臂部份缺失所致的先天性疾病，简称G₁⁻综合症，又称反先天愚型的G₁缺失综合症。先天愚型是21增加，此症是21长臂部份缺失。其核型为46, XX或XY, 21q⁻。主要的临床特征是：智能和生长发育障碍，小头、指，趾甲异常，唇裂、腭裂、腹股沟疝、尿道下裂、斜疝、隐睾、先天性心脏病、血小板减少等。其容貌和先天愚型相反，眼裂向下方倾斜，白内障，眼睑炎，耳廓大，外耳道大，高鼻，小颌，肌张力亢进等征象。

(二)、22三体综合症

本症是第22号染色体三体性所致的先天性疾病，简称22三体综合症，又称非先天愚型的G三体综合症，因该病患儿两眼似猫眼，故有“猫眼综合症”之称。其核型为47, XX或XY, +22。主要的临床特征是：眼距宽，眼裂向下方倾斜，虹膜与脉络膜缺损，前耳壳部有瘰孔，锁肛，直肠阴道瘘，肾畸形及其它多种异常。

(三)、第22号染色体长臂部份缺失综合症

本症是第22号染色体长臂部份缺失所致的先天性疾病,简称G 22q⁻综合症。其核型为46, XX或XY, 22q⁻。主要的临床特征是:严重的智能障碍,眼睑下垂,眼内眦有赘皮,耳低位,上唇弓形,第2、3趾合拢,第5指永久性弯曲等多种畸形。

根据上述资料说明,许多先天性缺陷,与常染色体异常有密切的关系。而且染色体异常是由于染色体发生不分离现象,或易位、缺失、倒位等所致。近年来,由于染色体新技术的采用,特别是分带技术的问世,就进一步提高对染色体的分析和鉴别能力,将会使人们认识到更多以往不能察觉的一些染色体异常的综合症。

现将部份常染色体异常的类型与临床体征列表概述如下:

常染色体异常的疾病与所有疾病一样,在原则上都可以治疗,但限于目前医药科学水平,以致对某些先天性疾患还缺少有特效的治疗方法,这尚有待于进一步努力去解决。最近,国内外发展了一种预防遗传性疾病的新技术——产前诊断。产前诊断或称宫内诊断,即通过羊水细胞培养,观察胎儿细胞的染色体核型和分析胎儿细胞的生化成分,以早期诊断胎儿有无遗传疾病或畸形。若胎儿有严重遗传疾病或畸形,则可及时终止妊娠,达到预防的目的。目前进行产前诊断对预防遗传性疾病,减轻社会负担,繁荣民族都具有重大意义。

附:最近 Yunis 报导的应用显带技术揭示的人类常染色体异常的类型,供同志们查考。

第一号染色体

短臂:部分缺失(1p24→1p32.1)

部分三体(1p22→1p36)

长臂:部分缺失(1q44→1qter)

部分三体(1q24→1qter)

部分三体(1q32→1qter)

部分三体(1q25→1qter)

部分三体(1q23→1qter)

第2号染色体

(第2号染色体三体见于自发性流产)

短臂:部分缺失(2p23→2pter)

部分三体(2p22→2pter)

长臂:部分缺失(2q14)

部分三体(2q31→2qter)

部分三体(2q32→2qter)

部分三体(2q33→2qter)

第3号染色体

(第3号染色体三体见于自发性流产)

短臂:部分缺失(3p25→3pter)

部分三体(3p21→3p26)

表：部分常染色体异常的类型与临床体征

类型	体征	智力 迟钝	发育 延迟	体 重 轻	小 头	下 斜 眼	上 斜 眼	两 眼 靠 近	眼 小	睑 微 裂	斜 视	宽 鼻 梁	上 唇 裂	腭 裂	颌 小	下 位 耳	短 颈	鞍 形 指	弯 指	先天性 心脏病	隐 睾 症	高 位 轴 三 角	通 关 手
dup	1q	+	+												+					+			
dup	2p	+			+	+		+		+	+	+			+					+	+		
dup	2q	+	+		+	+		+				+			+	+	+	+		+		+	
dup	3p	+	+		+			+							+					+			
del	4p	+	+	+	+	+		+	+		+	+	+	+	+	+				+	+		+
dup	4p	+	+		+	+		+				+				+	+		+			+	
dup	4q	+	+	+	+			+	+						+	+				+	+		
del	5p	+	+	+	+	+		+			+	+			+	+				+		+	
dup	5p	+	+				+	+												+			
dup	7q	+	+	+				+		+	+			+	+	+							+
dup	8	+									+		+		+	+	+		+	+			
dup	9	+	+		+											+				+	+		
dup	9p	+	+		+			+									+						+
del	9p	+	+				+	+				+					+			+			
dup	9q	+	+												+					+	+		
dup	10p	+	+									+	+	+		+			+	+	+		+
dup	10q	+	+		+	+		+	+						+	+	+		+	+			+
dup	11p	+	+	+		+		+			+	+	+	+							+		
dup	11q	+	+		+									+	+	+	+		+				
del	11q	+	+		+			+							+	+							+
dup	12p	+	+	+								+				+						+	+
del	12p	+	+					+							+	+	+	+	+	+			
dup	13	+	+	+	+			+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
dup ⁺	13p	+	+					+						+	+	+	+	+			+		+
dup ⁺	13qd	+	+		+						+				+								
del	13q	+	+		+			+	+			+				+	+	+	+	+	+		+
dup	14q	+	+		+			+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
dup	15q	+	+			+			+	+				+	+	+	+	+			+		
dup	18	+	+								+		+	+	+	+	+		+	+	+	+	+
del	18p	+	+	+				+			+				+	+							
del	18q	+	+	+	+						+		+	+		+				+	+	+	+
dup	20p	+					+	+			+									+			
dup	21	+	+				+				+						+	+		+	+	+	+
del	21q	+	+	+	+	+						+		+	+	+					+	+	
dup	22	+	+		+	+		+						+	+	+			+			+	
del	22	+	+													+	+					+	

注：1、2、3……为染色体号，p为短臂，q为长臂，dup为重复，del为缺失，+p为近侧1/3的部分三体，13qd为13号染色体长臂远侧2/3的部分三体。