

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2009.02.009

4 046 例染色体检查结果与先天性心脏病关系的回顾性分析

张 璟 黄国英 倪祖德 马晓静 梁雪村 高 燕 刘 芳 吴 琳 宁寿葆

摘要 目的 探讨染色体异常与先天性心脏病(先心病)的关系。**方法** 回顾性分析复旦大学附属儿科医院 1990 年 1 月至 2006 年 12 月所进行染色体检查的患儿中染色体异常的核型种类,并统计先心病患儿染色体的核型特点。**结果** 共检测 4 046 例患儿的染色体,染色体异常 660 例(16.3%),其中常染色体异常以唐氏综合征最常见(458 例,69.4%);性染色体异常以特纳综合征最常见(105 例,15.9%)。接受染色体检查的患儿中先心病 391 例,其中染色体异常者 185/391 例(47.3%),157/185 例核型表现为唐氏综合征,4/185 例核型表现为特纳综合征。先心病中圆锥动脉干畸形 105 例,其染色体核型异常发生率较低,仅为 16/105 例(15.2%)($P < 0.05$)。染色体核型正常的先心病患儿中,圆锥动脉干畸形和非圆锥动脉干畸形分别有 95 和 111 例。**结论** 染色体核型异常与先心病之间存在密切的相互联系。染色体核型异常易合并先心病;某些先心病患儿的染色体核型异常发生率明显升高。但圆锥动脉干畸形与常见染色体异常间无密切联系。因此,对于染色体异常患儿应常规进行心脏检查,以及早发现先心病。另外,尽管某些先心病患儿的普通染色体核型检查未发现异常,但有必要寻找更合适的检测技术提高染色体异常的检出率。

关键词 先天性心脏病; 染色体; 发病机制

Retrospective analysis of the relationship between the outcomes of chromosome examination and congenital heart disease in 4 046 cases

ZHANG Jing, HUANG Guo-ying, NI Zu-de, MA Xiao-jing, LIANG Xue-cun, GAO Yan, LIU Fang, WU Lin, NING Shou-bao (Pediatric Heart Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

Corresponding Author: HUANG Guo-ying, E-mail: gyhuang@shmu.edu.cn

Abstract Objective To investigate the association of chromosome karyotype abnormalities with congenital heart diseases.

Methods A total of 4 046 cases were recruited in the study, who underwent chromosome examination during Jan 1990 to Dec 2006 in Children's Hospital of Fudan University. Ages were ranged from 1 day to 17 years old. Retrospective analysis was used to analyze the karyotype of chromosome and the types of congenital heart diseases. The method to analyze karyotype was G-band, and Philips/SONOS 7500, HP/SONOS 5500 or HP/SONOS 2500 ultrasonic system were used to diagnose congenital heart disease.

Results Among 4 046 cases, there were 660 cases with abnormal chromosome karyotypes. In autosome abnormal cases, 21-trisomy was the most common one, which included 458 cases. In sex chromosome abnormal cases, Turner syndrome was the most common one, which included 105 cases. There were 391 cases with congenital heart diseases, and 185 of whom showed abnormal chromosome karyotypes. There were 157 cases with both 21-trisomy and congenital heart diseases. The mainly abnormal structure of heart in 21-trisomy was septal defects, totally 133 cases. There were 4 cases with both Turner syndrome, but 2 cases' heart structure showed coarctation of the aorta. The rate of abnormal karyotype in congenital heart diseases was significantly higher than that in non-congenital heart diseases ($P < 0.05$). However, 105 cases of 391 congenital heart disease cases had conotruncal defects. Only 16 out of 105 cases of conotruncal defects had abnormal chromosome karyotypes. The rate of abnormal karyotype in conotruncal defects was significantly lower than that in non-conotruncal defects cases ($P < 0.05$). In 206 cases with normal karyotype but with congenital heart diseases, the rate of conotruncal defects was almost as same as non-conotruncal defects. **Conclusions** Our study showed that there were close relationship between chromosome abnormalities and congenital heart disease. Patients with chromosome karyotype abnormalities had higher incidence of congenital heart disease, while some types of congenital heart diseases had higher incidence of abnormal chromosome karyotype. The results suggested that heart examinations should be undertaken in those patients

作者单位 复旦大学附属儿科医院心血管中心 上海,201102

通讯作者 黄国英, E-mail: gyhuang@shmu.edu.cn

who had chromosome abnormalities. On the other hand, some congenital heart diseases had been detected with normal chromosome karyotype, and we should find proper technique to increase the detectable rate.

Key words Congenital heart disease; Chromosome karyotype; Pathogenesis

染色体异常在儿童中并不少见。一些明确与染色体异常有关的疾病如唐氏综合征(Down's syndrome)、18-三体综合征(Edward syndrome)、13-三体综合征、特纳综合征(Turner syndrome)及克兰费尔特综合征(Klinefelter syndrome)等,都是儿童中较常见的染色体病。染色体病患儿临床多表现有面容异常、精神运动发育迟缓、身材矮小或外生殖器异常等。同时,染色体病患者常合并先天性心脏病(先心病)。1971年, Mitchell等^[1]报道,在活产婴儿中先心病的发病率为8‰。2004年, Samson等^[2]报道先心病发病率为7.49‰。1995年,中国上海地区报道先心病发病率为6.87‰^[3]。由于一部分严重心脏发育畸形者在胎儿期已死亡,故实际发病率应更高。一般认为,染色体异常容易导致心脏畸形。研究显示,唐氏综合征常合并间隔缺损类先心病^[4]。Giglio等^[5]报道7例肺动脉狭窄合并其他各种心脏畸形的患儿,发现其8号染色体末端(8p23)有一段5-cM的缺失与心脏畸形有关。Christiansen等^[6]也报道染色体1q21.1段缺失与心脏畸形有关。

目前,有600余种染色体病都能通过染色体检查而得到诊断。国内外染色体分析普遍采用的方法是染色体G显带分析。随着染色体技术不断进展,从原来可观察到细胞分裂中期染色体约400条带,发展至850~1200条带^[7,8]。分子细胞遗传学水平的荧光原位杂交技术(FISH)是一种快速、灵敏度高及特异度强的检测方法,能显示染色体上单拷贝的靶分子>15 kb的杂交信号,极大地提高了检出率。

在先心病中,有一类复杂型先心病被称为圆锥动脉干畸形(conotruncal defects, CTD),占有青紫型先心病的60%~70%。圆锥动脉干是在心脏胚胎发育时期连接动脉弓的动脉干和连接心室的圆锥部的总称。常见的CTD心脏异常有:法洛四联症、大动脉转位、右室双出口、肺动脉闭锁和动脉单干等。CTD这一组先心病其心脏结构复杂,可导致新生儿期出现发绀以及低氧血症,出生后早期的病死率高达80%。同时CTD也是22q11微缺失综合征(22q11 microdeletion syndrome, 22q11MD)最常见的心脏畸形。因此,对这类心脏畸形的患儿进行遗传学研究更具有临床意义。

本研究试图通过收集染色体核型异常患儿的先心病发病资料,以及先心病患儿中染色体核型异常情况,分析染色体核型异常与某类先心病是否具有密切关系,先心病患儿中的染色体异常是否存在可寻找的规律,CTD患儿染色体常规检查是否存在异常,探讨先心病与染色体异常之间的关系。

1 方法

1.1 统计分析内容 采用回顾性分析的方法,收集1990年1月至2006年12月在复旦大学附属儿科医院儿科研究所血液实验室进行染色体检查的患儿资料,包括:①一般情况:性别、年龄和家族史(有无先心病家族史、有无染色体异常家族史、母亲流产原因和前几胎基本情况);②染色体检查:患儿进行染色体检查的原因(如外貌异常和其他脏器畸形等),染色体核型;③超声心动图检查结果。

1.2 染色体检查 G显带分析方法观察染色体核型。染色体异常病例,按照染色体类型将其分为两类:性染色体异常和常染色体异常。按照染色体结构和数目变化分为性染色体数目异常和结构异常;常染色体数目异常和结构异常。

1.3 超声心动图检查 采用 Philips/SONOS 7500、HP/SONOS 5500 或 HP/SONOS 2500 多功能超声诊断仪,对每个病例至少显示12个超声切面,结合 Van Praagh 顺序阶段分析法进行诊断。超声心动图诊断先心病的敏感度为98.38%,特异度为99.97%,符合率为99.92%^[9]。

1.4 统计学方法 计数资料用百分比表示,率的显著性采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用SPSS 11.5软件进行统计分析。

2 结果

2.1 染色体异常情况

2.1.1 染色体检查总体情况 17年来共对4046例患儿进行了染色体检查(表1)。患儿年龄1d至17岁,男2374例,女1672例,男:女为1.4:1。行染色体检查的原因有:面容异常(眼距宽、耳位低、下颌小、鱼嘴样或唇裂等)32.8%(1328例),身体发育异常(矮小、肥胖、身材不匀、

表1 17年4046例患儿染色体异常检出率[n/N(%)]
Tab 1 The number of children for chromosome examination and the rate of abnormal karyotype from 1990 to 2006 [n/N(%)]

Year	Detection rate	Year	Detection rate
1990	8/47(17.0)	1999	24/152(15.8)
1991	13/66(19.7)	2000	35/209(16.7)
1992	6/17(35.3)	2001	37/285(13.0)
1993	8/114(7.0)	2002	47/288(16.3)
1994	22/172(12.8)	2003	55/361(15.2)
1995	20/118(16.9)	2004	76/532(14.3)
1996	22/124(17.7)	2005	94/605(15.5)
1997	30/142(21.1)	2006	128/635(20.2)
1998	35/179(19.6)	Total	660/4046(16.3)

颈蹼或四肢关节异常等)26.6%(1 075 例),智力发育落后于同龄儿童 23.3%(943 例),先心病9.7%(391 例),尿道下裂2.8%(114 例),前几胎曾有染色体异常病史 1.8%(72 例),其他原因3.0%(123 例)。660/4 046 例(16.3%)患儿存在染色体核型异常。

2.1.2 性染色体异常情况 性染色体异常 138/660 例(20.9%),其中结构异常 33 例,数目异常 105 例(表 2)。

①占首位的是特纳综合征 105/138 例(76.1%),患儿年龄 1~17 岁,大多以矮小为主诉就诊,少数因闭经或性器官发育不良就诊,外貌均有不同程度颈蹼、肘外翻或双乳距增宽,身高均低于同龄标准身高的 2 个百分点,B 超检查提示有子宫和卵巢发育不良,染色体核型主要表现为:X 单体(45,X)50/105 例(47.6%);嵌合型 28/105 例(26.7%);等臂 X 27/105 例(25.7%)。②克兰费尔特综合征 21/138 例(15.2%),患儿年龄 1 个月至 26 岁,分别因身材矮小、隐睾、尿道下裂以及智力发育迟缓、男性因外貌女性化或生殖器发育不良而就诊,染色体核型主要表现为 47,XXY 15 例(71.4%);其他有 47,XYY、48,XXXY 和 48,XXYY、49,XXXXY/48,XXXXY;另有 2 例为 48,XXY+21,这 2 例患儿均有先天愚型表现。③两性畸形 9 例,表现为外生殖器异常,2 例患儿被诊断为先天性肾上腺皮质增生综合征。其中 1 例为 1 月龄男性患儿,外貌皮肤黑,尿道发育畸形,B 超检查提示存在子宫和卵巢,无睾丸;另 1 例 11 d 女性患

儿,外生殖器两性表现。

2.1.3 常染色体异常情况 常染色体异常 522/660 例(79.1%),其中结构异常 82 例,数目异常 440 例(表 3)。

表 2 性染色体结构和数目异常

Tab 2 Sex chromosome abnormalities

Sex chromosome abnormalities	n	Sex chromosome abnormalities	n
Structure abnormalities			
45,X/46,Xp-			2
46,Xi(Xq)	16	45,X/46,Xi(Xq)	9
46,Xp-	3	45,X/46,XX	6
46,Xq-	6	45,X/46,XY	3
46,XXq+	2	45,X/46,XX/47,XXX	1
46,XX/46,XY	2	45,X/46,X-X+r	2
46,XY(female)	3	45,X/46,XX-x+p	1
46,XX(male)	1	47,XXX	3
Total	33	47,XXY	15
Number abnormalities			
47,XYY			1
45,X	45	48,XXY+21	2
45,X+ace	2	48,XXXXY	1
45,X+mar	1	48,XXYY	1
45,X/45,X+ace	2	49,XXXXY/48,XXXXY	1
45,X/45,X+r	1	Total	105
45,X/46,Xq-	6		

表 3 常染色体结构和数目异常

Tab 3 Autosome abnormalities

Autosome abnormalities	n	Autosome abnormalities	n	Autosome abnormalities	n
Structure abnormalities					
46,XY-13+t(13q:21q)		46,XY-22+22p+	4	46,XY-22+t(21q:22q)	1
46,XX-1+1r	1	46,XY-13-14+t(-13q,+14q)+21	1	46,XY-22+t(21q:22q)	1
46,XX-1+t(1:21)	1	46,XY-13+C	1	46,XY-22+t(21q:22q)	1
46,XX-2-7+2q-+7q+	1	46,XX-14+14p-	2	Total	82
46,XX-3+3p11-14-	1	46,XX-14+t(13q:14q)	1	Number abnormalities	
46,XY-4+4p+	1	46,XX-14+t(14q:21q)	6	47,XX+13	2
46,XY-4+4p/46,XY	1	46,XY-14+t(14q:21q)	4	47,XX+18	3
46,XX-5+5p-	4	46,XY-14+r	1	47,XY+18	2
46,XY-5+5p-	5	46,XY-14+t(14q:21q);46,XY	1	47,XX+20	1
46,XX-5+5p-/46,XX(de15 X p13)	1	t(14:21)(p11;q11)		47,XX+21	142
46,XX-6+6p+	1	46,XY-15+15p+	1	47,XY+21	269
46,XX-7+7p+	1	46,XY-15+15q+	2	47,XX+22	2
46,XX-8+8q+	1	46,XX-15+15q+/46,XX	1	47,XY+22	4
46,XY-8+8p-	1	46,XY-18+18p-	2	47,XX+21/46,XX	3
46,XX-8-14+8q+ +t(10q:21q)	1	46,XX-18+f	1	47,XY+21/46,XY	7
46,XY-9+9q+	2	46,XY-18+r	1	47,XY+21/46,XY-21+t(21q:21q)	1
46,XY-10+10q+	1	46,XX-18+t(21:18)/46,XX	1	47,XX+mar?	1
46,XY-10+10q-	1	46,XX-21+t(21q:21q)	6	47,XY+G ¹⁾	1
46,XY-11+11p+	1	46,XY-21+t(21q:21q)	9	45,XY-13-15+t(13q:15q)dic(13,15)	1
46,XY-11+11q-	3	46,XY-21+r	1	45,XY-14+22+t(14q:22q)	1
46,XX-12+12p+	1	46,XX-22+22p+	3	Total	440

Notes:1) majority were 46,two patients were 47

唐氏综合征 458/522 例(87.7%),患儿的年龄为新生儿至 13 岁,男性 291 例,女性 167 例,男:女 = 1.74:1。患儿大多具有特殊面容:眼距宽、外眦上翻、鼻梁塌平或张口伸舌表现,小手指中节缺如,通贯手,足大趾与其余四趾间距离宽,“草鞋足”。核型异常主要分为 3 类:21-三体型、易位型和嵌合型。其中 21-三体型 411/458 例(89.7%)。易位型 35/458 例(7.6%),其中 46,XY(XX) - 14 + t(14q;21q) 10/35 例,是 t(21q;Dq) 中最常见的一种(28.6%);46,XY(XX) - 21 + t(21q;21q) 15 例;46,XY(XX) - 22 + t(21q;22q) 2 例,后两者均属于 t(21q;Gq),以 46,XY(XX) - 21 + t(21q;21q) 常见,占易位型的 48.6%。嵌合型 12/458 例(2.6%)。

猫叫综合征 10/522 例(1.9%),其中 1 例为新生儿,表现为哭声似猫叫、足月小样儿、头围小及耳位低。

18-三体综合征 5 例,患儿表现为宫内发育迟缓、眼球及下颚小,1 例患儿头部 CT 提示枕大池囊肿。

13-三体综合征 2 例。

2.2 染色体异常患儿父母的染色体检查情况 9/660 例患儿的父母愿意进行染色体检查。7/9 例为唐氏综合征,1/9 例为特纳综合征,1/9 例染色体核型表现为 46,XY - 10 + 10q -。

2.3 染色体异常患儿先心病的发生情况(表 4) 染色体

异常患儿中先心病 185/660 例(28.0%)。其中 157 例先心病患儿的染色体核型表现为唐氏综合征,心脏畸形以间隔类缺损为主,133/157 例(84.7%)患儿表现为完全性房室间隔缺损、房间隔缺损及室间隔缺损,动脉导管未闭 13 例,法洛四联症 6 例,右室双出口 2 例,肺动脉瓣狭窄 1 例,肺动脉闭锁 2 例。4 例先心病患儿染色体核型表现为特纳综合征,2 例心脏畸形表现为主动脉缩窄,房间隔缺损和室间隔缺损各 1 例。

2.4 先心病患儿染色体的异常情况 4 046 例接受染色体检查的患儿中,先心病 391 例,其中存在染色体核型异常者 185 例(47.3%);而未发现先心病的患儿中存在染色体核型异常 475/3 655 例(13.0%)。两者差异有统计学意义($\chi^2 = 304.7, P = 0.00$),提示先心病患儿中染色体异常发生率较高。

2.5 CTD 染色体异常情况 391 例先心病患儿中,CTD 105 例,染色体异常者 16/105 例(15.2%)(表 5)。286 例非 CTD 的先心病患儿中,染色体异常者 169 例(59.1%)。两者差异有统计学意义($\chi^2 = 59.25, P = 0.000$),提示 CTD 患儿染色体核型异常的发生率明显低于其他先心病。

2.6 染色体正常者先心病的发生情况(表 6) 染色体核型正常者先心病的发生情况(表 6) 染色体核型正常者先心病的发生情况(表 6) 染色体核型正常者先心病的发生情况(表 6)

表 4 先心病染色体核型异常种类

Tab 4 Abnormal karyotypes of congenital heart disease

Karyotype	n
Down's syndrome	4
46,XY/XX - 14 + t(14q;21q)	4
46,XY/XX - 21 + t(21q;21q)	5
47,XY/XX + 21	143
47,XY/XX + 21/46,XY/XX	5
Tumer syndrome	1
46, Xi	1
45, X	2
46, Xq - /45, X	1
Amphotericity	1
46, XY	1
Others	1
46, XX - 3 + 3p11 - 14 -	1
46, XY/46, XY - 4 + 4p	1
46, XY/XX - 5 + 5p -	3
46, XX - 7 + 7p +	1
46, XY - 8 + 8p -	2
46, XX - 8 + 8q +	1
46, XY - 9 + 9p	2
46, XY - 11 + 11q -	1
46, XY - 18 + 18p -	1
47, XY/XX + 18	2
46, XX - 18 + f	1
46, XY - 22 + 22p +	2
47, XY/XX + 22	2
47, XY + G	1
47, XXY	1
49, XXXXY/48, XXXY	1
Total	185

表 5 CTD 染色体异常类型

Tab 5 Abnormal karyotypes of conotruncal defects

Abnormal karyotype	n	Abnormal karyotype	n
47, XY/XX + 21	9	46, XX - 3 + 3p11 - 14 -	1
46, XX - 14 + t(14q;21q)	1	46, XX - 5 + 5p -	1
47, XXY	1	46, XY - 18 + 18p -	1
46, XY - 9 + 9p	2	Total	16

表 6 染色体检查正常的先心病种类

Tab 6 Normal karyotype of conotruncal defects

Congenital heart disease	n
Patent ductus arteriosus	13
Ventricular septal defect	57
Atrial septal defect	25
Atrioventricular septal defect	6
Total abnormal pulmonary venous drainage	3
Tricuspid atresia	2
Coarctation of the aorta	5
Tetralogy of Fallot	32
Transposition of the great arteries	21
Double outlet of right ventricle	12
Pulmonary atresia/ Ventricular septal defect	7
Persistent truncus arteriosus	2
Pulmonary stenosis	16
Aortic valvular stenosis	5
Total	206



锁、动脉单干、肺动脉瓣狭窄或主动脉瓣狭窄)95例,而其他心脏畸形(动脉导管未闭、室间隔缺损、房间隔缺损、房室间隔缺损、主动脉弓缩窄、完全性肺静脉异位引流和三尖瓣闭锁)111例,两者的比例为0.86:1。

3 讨论

染色体异常是引起儿童生长发育迟缓和智力落后的主要原因之一。本研究4 046例中检出660例染色体异常(16.3%),低于1998年上海地区所统计的50.16%。这可能与检测病例的来源有关。染色体病在智力低下的病因分析结果表明,中度智力低下中染色体病占10%,重度智力低下可达20%~30%,轻型少见^[10]。

目前,先心病发病机制不甚清楚。通常将其病因分为3类,即遗传因素(如染色体异常和基因突变等)、环境因素(如某些病毒感染,环境污染和放射因素等)及多因素遗传(遗传与环境因素共同作用)。而遗传性疾病根据其发病机制可分为5类:单基因病、多基因病、染色体病、线粒体病和体细胞遗传病。与先心病发病有关的主要是染色体病和基因病。

G显带分析法分辨率不高,对明显的异常能准确检出,但对微小的异常无法检出^[11]。从表1中可见17年来随着染色体检查例数的不断增加,检出染色体的异常率并未提高,说明G显带分析法的检出率存在一定的局限性,高分辨G显带技术或FISH可提高检出率,但操作技术要求高,费用高,应用高分辨G显带技术和FISH作为常规染色体检查方法,与临床成本效益不成正比,故在临床检验中推广存在一定的困难。

本组660例染色体核型异常患儿中,唐氏综合征458例,特纳综合征105例。在458例唐氏综合征患儿中,有157例(34.3%)合并先心病,其中间隔类缺损的患儿有84.7%,表明唐氏综合征的心脏畸形主要表现为房室间隔的缺损。Nisli等^[4]对1 042例唐氏综合征患儿进行研究,其中421例(40.4%)合并先心病,77.6%表现为间隔类缺损,与本文统计结果一致。

唐氏综合征表型特征主要是由于21q22.1-21q22.2的额外存在。Reeves等^[12]通过对唐氏综合征小鼠模型的研究,也证实21q22.2与唐氏综合征密切相关,该区域被称为唐氏综合征核心区。该区域的一些基因可能参与胚胎期心内膜垫的发育,其缺陷可导致间隔类缺损。Barlow等^[13]应用Southern blot定量法和FISH的方法检测先天愚型合并先心病患儿的外周血染色体,发现细胞黏连分子DSCAM在心脏发育过程中表达,在先天愚型患儿心脏畸形发生过程中有一定作用。目前,胶原蛋白VI(COL6)是先天愚型患儿合并先天性心脏畸形的候选基因,Davies等^[14]对50例先天愚型的患儿及其父母进行研究,结果提示,COL6A1基因突变对于先天愚型患儿发生先心病有一定作用。与此同

时,Vázquez-Antona等^[15]通过肺血管造影以及吸氧试验,比较唐氏综合征合并先心病患儿与单纯房室间隔缺损患儿的肺动脉压力,发现唐氏综合征患儿的肺动脉高压更容易发展成为阻力性肺动脉高压。

本组105例特纳综合征患儿中,4例合并先心病。2例表现为主动脉缩窄,房间隔缺损和室间隔缺损各1例。虽然先心病所占比例较小,但从心脏畸形类型而言,特纳综合征患儿易合并主动脉缩窄,这与文献报道基本一致^[16]。特纳综合征主要表现为女性生殖器官发育不良,其染色体异常主要表现在性染色体X上。由于性染色体X的数目和结构异常,可以导致性腺发育不全等表现。有文献报道SHOX基因缺陷可能与此有关。SHOX基因位于两条性染色体短臂的远端(Xp22.3和Yp11.3),SHOX基因发生点突变或SHOX基因缺失均可导致矮身材^[17]。然而,Ross等^[18]证明该基因仅引起短身材,而短肢体的改变与主动脉缩窄无关联。另一X染色体上的基因——血管紧张素2受体基因曾经被作为主动脉缩窄的候选基因,Struwe等^[19]研究表明此基因与主动脉缩窄并无密切关联。因此,特纳综合征合并主动脉缩窄尚未找到其发病的相关基因。

由于CTD心脏结构复杂,患儿新生儿期病死率高,因此本研究将其作为一组特殊病例分析其染色体核型情况。本研究结果显示,先心病患儿中染色体核型异常检出率明显高于无先心病患儿,其中以唐氏综合征为主要代表。在染色体异常的185例先心病患儿中,CTD 16例,所占比例较低;而染色体正常的206例先心病患儿中,CTD 95例,其他心脏畸形111例。在105例CTD的患儿中,染色体核型异常的发生率很低。这提示CTD与常见染色体核型异常并不存在密切关系,与此同时常规染色体核型分析可能无法检测出CTD的核型异常。

目前认为22q11微缺失可能与CTD存在一定关联。Khositseth等^[20]对61例CTD的患儿外周血染色体应用22q11探针进行FISH分析,有9例存在染色体22q11微缺失,而这些患儿外周血染色体G带分析核型均正常。22q11微缺失是DiGeorge综合征、腭-心-面综合征及CTD面部综合征等的染色体特征表现,统称为22q11MD,发生率为1/4 000~1/5 950^[21,22]。这类综合征被命名为CATCH22综合征,临床上表现有心脏畸形、特殊面容、胸腺发育不良、腭裂和低钙血症等。这些疾病最常见的心脏畸形就是CTD^[23]。22q11微缺失大多是由于22号染色体长臂近着丝粒端微片段22q11.21~q11.23缺失引起,主要在典型缺失区域(TDR22),1.5~3.0 Mb。1993年,Halford等^[24]提出了导致该病临床异常表现的最短缺失重复区域约500 kb,1994年,Li等^[25]将引起22q11微缺失表型所必需的区域缩小至250 kb,称为微小DiGeorge核心区域。1999年,Dunham^[26]克隆出人类22号染色体的全部基因,提出该综合征关键区域是22q11内3 Mb的染色体片段,最

小缺失区域为 500~250 kb。Edelman 等^[27]和 Shaikh 等^[28]先后又提出 22q11 末端低拷贝重复区在减数分裂期间发生同源重组时出现不对称和异常,介导了基因序列重排而导致 22q11 缺失断点的发生。目前已经发现 30 多个基因可能与该疾病的发生有关,包括 TBX1、HIRA、UFDL1 及 DGCR-6 等。因此采用普通染色体核型检查无法真正显示 <500 kb 染色体异常与 CTD 之间的关系,应用其他技术如 FISH 或基因检测可能更加适合于观察染色体和遗传因素异常与 CTD 发病之间的关系。

综上所述,本研究提示染色体核型异常与先心病之间存在密切的相互联系。染色体核型异常易合并先心病,唐氏综合征与间隔类缺损有密切联系。因此,对于染色体异常患儿应常规进行心脏检查,以及早发现先心病。另外,尽管某些先心病患儿的普通染色体核型检查未发现异常,但鉴于公认的遗传因素在先心病发病中的重要角色,有必要寻找更加合适的技术提高染色体异常的检出率。

本研究的不足和局限性:①本文为回顾性研究,在病例的选取上受到了时间和地点的限制,因此所得到的结果具有很大的局限性。这有待于进行多中心的临床病例分析,总结上海地区或中国的先心病与染色体异常的关系。②本研究 17 年的病例中,先心病仅占 9.7%,比例较少。目前染色体检查有异常的患儿常规进行超声心动图检查,但是对于先心病患儿并未常规进行染色体检查,因此所得到的结果在病例选择方面具有一定局限性和偏倚。③回顾性分析的内容中涉及到家族史和母亲生育史都来自于父母口述,然而大部分父母和兄弟姐妹都没有进行染色体检查,因此家族史和生育史的病例信息也存在偏倚。④病例数较多的唐氏综合征患儿多存在心脏结构异常,这可能与 21 号染色体上相关基因改变有关。应选取一些候选基因进行研究,可能对于间隔类缺损的发病机制更有帮助。

参考文献

[1] Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56, 109 births. Incidence and natural history. *Circulation*, 1971, 43(3):323-332

[2] Samson GR, Kumar SR. A study of congenital cardiac disease in a neonatal population-the validity of echocardiography undertaken by a neonatologist. *Cardiol Young*, 2004, 14(6): 585-593

[3] Liu WT(刘薇廷), Ning SB, Hua BJ, et al. The incidence and its characteristics of congenital heart disease in yangpu and xuhui districts of Shanghai. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 1995, 33(6): 347-349

[4] Nisli K, Oner N, Candan S, et al. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *ACTA Cardio*, 2008, 63(5): 585-589

[5] Giglio S, Graw SL, Gimelli G, et al. Deletion of a 5-cM region at chromosome 8p23 is associated with a spectrum of congenital heart defects. *Circulation*, 2000, 102(4): 432-437

[6] Christiansen J, Dyck JD, Elyas BG, et al. Chromosome 1q21. 1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease. *Circ Res*, 2004, 94(11):1429-1435

[7] Li LW(李麓芸), Xia JH, Dai HP. High resolution technique in 850-1000 bands stage of human chromosomes. *Acta Genetica Sinica(遗传学报)*, 1987, 14(4):302-306

[8] Zhang HE(张红恩), Xia JH, Li LY, et al. The high resolution G band of human chromosomes at 1200 band stage. *Acta Genetica Sinica(遗传学报)*, 1990, 17(6):418-421

[9] Tao ZY(陶子瑜), Huang GY, Lin QS, et al. The value of Color Doppler Echocardiography in guiding surgical repair of congenital heart disease in children: 2786 cases experience. *Chin J Evid Based Pediatr(中国循证儿科杂志)*, 2007, 5(2): 338-346

[10] 王培林, 主编. 遗传病学. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 551-552, 546

[11] Knijnenburg J, Ruivenkamp C, Lankester A, et al. High resolution molecular analysis of a ring chromosome reveals unexpected alterations: Lessons for routine diagnosis. *Cell Oncol*, 2007, 29(2): 116

[12] Reeves RH, Irving NG, Moran TH, et al. A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits. *Nat Genet*, 1995, 11(2):177-184

[13] Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, et al. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet Med*, 2001, 2(3):91-101

[14] Davies GE, Howard CM, Farrer MJ, et al. Unusual genotypes in the COL6A1 gene in parents of children with trisomy 21 and major congenital heart defects. *Hum Genet*, 1994, 93(4):443-446

[15] Vázquez-Antona CA, Lomeli C, Buendía A, et al. Pulmonary hypertension in children with Down's syndrome and congenital heart disease. Is it really more severe? *Arch Cardiol Mex*, 2006, 76(1):16-27

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

[17] Binder G, Schwazze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 245-249

[18] Ross JL, Kowal K, Quigley CA, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr*, 2005;147(4):499-507

[19] Struwe E, Krammer K, Dötsch J, et al. No evidence for angiotensin type 2 receptor gene polymorphism in intron 1 in patients with coarctation of the aorta and Ullrich-Turner syndrome. *Pediatr Cardiol*, 2006, 27(5):636-639

[20] Khositseth A, Tocharoentaphol C, Khowsathit P, et al. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2005, 26(5):570-573

[21] Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*, 2004, 89(2):148-151

[22] Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11. 2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 2003, 112(1 Pt 1):101-107

[23] Kitsiou-Tzeli S, Kolialexi A, Fryssira H, et al. Detection of 22q11. 2 deletion among 139 patients with Di George/Velocardiofacial syndrome features. *In Vivo*, 2004, 18(5):603-608

[24] Halford S, Lindsay E, Nayudu M, et al. Low-copy-number repeat sequences flank the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome loci at 22q11. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(2):191-196

[25] Li M, Budarf ML, Sellinger B, et al. Narrowing the DiGeorge Region (DGCR) using DGS-VCFS associated translocation breakpoints. *Am J Hum Genet*, 1994, 55(S3): 10

[26] Dunham I, Shimizu N, Roe BA, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 1999, 402 (6761): 489-495

[27] Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(7):1157-1167

[28] Shaikh TH, O' Connor RJ, Pierpont ME, et al. Low copy repeats mediate distal chromosome 22q11.2 deletions: sequence analysis predicts breakpoint mechanisms. *Genome Res*, 2007, 17(4):482-491

(收稿日期: 2009-02-08 修回日期: 2009-02-25)
(本文编辑: 张崇凡)

《 儿科主治医师手册 》出版

由复旦大学附属儿科医院黄国英教授主编的《 儿科主治医师手册 》已于 2008 年 7 月由江苏科学技术出版社出版发行。参加本书编写的有 20 多位具有高级职称的专家,作者根据自己丰富的临床工作经验,参阅了大量文献,不仅介绍了儿科学理论与临床的最新动态,而且从临床需要出发,重点反映临床儿科学各系统疾病的诊治经验,不追求“系统完整”,而是围绕主治医师最为关注的问题进行阐述,突出新理论、新观点、新方法及新技术,针对日常工作中的重点、难点、疑点、热点以问答形式进行了简明扼要的阐述。全书 545 千字,共分 15 章,包括:基础儿科,儿童保健,新生儿疾病,儿内科各种疾病诊断、处理及危重症急救,儿外科常见疾病等,对广大儿科高年资医生解决临床工作中可能遇到的问题有较大参考价值。

本书定价 52 元,可在全国新华书店或医学书店购买,团购可直接与江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号,邮政编码 210009)联系。

《 儿科疾病诊断流程与治疗策略 》出版

由南京医科大学附属第一医院儿科陈吉庆和周国平教授主编的《 儿科疾病诊断流程与治疗策略 》于 2008 年 3 月由科学出版社出版发行。本书由中华医学会儿科学分会桂永浩主任委员作序,邀请黄国英教授等数 10 位国内著名儿科学专家共同编写,将具有丰富临床经验专家们的临床思维方法、诊断思路和经验介绍给年轻医生,旨在引导他们遵循循证医学方法学,关注医学动态,不断提高临床诊疗水平。全书 1 168 千字,共 13 章,内容包括儿科学各专业疾病的概述、诊断思路、治疗措施、预后评价和最新进展等,均列出诊断和治疗的流程图。本书最后附有病例分析。可帮助中青年临床医生迅速走上成熟和成功之路。读者可至全国新华书店或医学书店购买,每册定价 138.00 元。亦可通过科学出版社邮购,邮购电话: 010-64034601,联系人:温晓萍。

《 川崎病 》出版

首都医科大学附属北京儿童医院杜忠东教授主编的《 川崎病 》一书,于 2009 年 2 月由科学技术文献出版社出版发行,本书作者单位包括:首都医科大学附属北京儿童医院、北京大学第一医院、复旦大学附属儿科医院、香港大学葛量洪医院、深圳市儿童医院和华中科技大学同济医院。对川崎病流行病学调查、发病机制、临床诊断和治疗的研究成果上,参阅了大量的国内外相关文献,对川崎病进行了全面的介绍。全书共 15 章,分为 5 篇:①发现简史及流行病学:简单介绍了川崎病的发现过程及世界各地的流行病学规律;②病因及发病机制:详细描述川崎病的病因、发病机制及病理改变的研究进展;③临床诊断及治疗:详尽描述了川崎病的临床表现及实验室检查改变,不同诊断标准及演变过程,急性期治疗方法,IVIG 抵抗患儿的危险因素及治疗;④冠状动脉并发症的诊断及治疗:详细描述冠状动脉并发症的诊断方法及标准、介入性治疗和外科手术治疗的远期随访,合并冠状动脉瘤患儿的远期管理,川崎病与冠状动脉粥样硬化关系的研究进展;⑤川崎病未来研究展望。本书的作者均为临床、科研一线的儿科心血管疾病或风湿疾病的中青年专家及流行病学专家,是全科医生、内科医生和儿科医生权威性、指导性的参考书。

本书大 16 开本,50 余万字,插图近 100 幅,版式精美,装帧考究,可在全国新华书店或医学书店购买。