

# 闭经的细胞遗传学研究

方 群 苏雪芳 陈建生 王彩玲 游泽山 张旭昀

(中山医科大学附属第一医院产科实验室; 广州, 510080)

**摘 要** 目的: 研究原发性及继发性闭经患者的染色体核型, 探讨各种异常核型的分布情况。方法: 取外周血做淋巴细胞培养, 制备染色体, 采用G显带分析或常规染色体检查。结果: 被检的493例患者中, 268例为原发性闭经。异常染色体核型占41.8%(112/268), 其中以45,X及其各种嵌合型最多, 占65.2%(73/112)。46,XY是原发性闭经另一类常见的异常核型, 占22.3%(25/112)。225例继发性闭经中, 异常核型占9.8%(22/225), 其中X单体占22.7%(5/22)。15.2%(5/33)的X单体患者(原发性和继发性闭经)有月经初潮。结论: 性染色体异常是导致原发性闭经的主要原因之一, 亦是高促性腺素继发性闭经的主要病因。X单体及其嵌合型是闭经的主要异常核型。Y染色体的存在也可引起闭经。

**主题词** 闭经/遗传学; 染色体异常

**中图分类号** R 711.51

## Cytogenetic Investigation in Amenorrhea

Fang Qun Su Xuefang Chen Jiansheng Wang Cailing You Zeshan Zhang Xuyun

(Obstetric Laboratory, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

**Abstract Objective:** To investigate the chromosomal abnormalities in amenorrhea. **Methods:** Chromosomes were prepared by culturing lymphocytes obtained from peripheral blood. G banding technique or regular chromosomal detecting method was employed in the research. **Results:** Of 493 patients, 268 were primary amenorrhea and 112 (41.8%) abnormal karyotypes were found. 45,X and its mosaicisms were the most common abnormalities, which were 65.2% (73/112). 46,XY was found in 22.3% (25/112). In 225 patients with secondary amenorrhea, chromosomal abnormalities appeared in 22 (9.8%), and among them 5 were 45,X (22.7%). Including both primary and secondary amenorrhea, there were 33 cases with 45,X and menarche appeared in 5 (15.2%). **Conclusions:** One of main causes for primary amenorrhea is abnormality of sex chromosome, which may also result in secondary hypergonadotropic amenorrhea. The existence of Y chromosome is another reason of primary amenorrhea.

**Subject headings** amenorrhea/genetics; chromosomal abnormalities

月经周期的建立, 有赖于下丘脑、垂体、卵巢轴功能的正常以及子宫的正常。染色体上的基因决定了性腺的分化, 卵巢正常地分泌性激素是形成月经周期的关键之一。染色体异常可导致闭经, 尤其是原发性闭经。本文总结了493例闭经患者的细胞遗传学检查结果, 分析各种异常染色体核型分布情况及临床表现。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

收集1978~1999年5月在我院诊断为闭经的

患者493例, 其中原发性闭经268例, 年龄18~35岁; 继发性闭经225例, 年龄16~36岁。全部患者测量身高、检查第二性征以及做妇科检查。于早晨抽取静脉血做染色体检查。

### 1.2 染色体检查方法

外周血做淋巴细胞培养, 染色体制备。1978~1984年7月的标本采用染色体常规检查法, 1984~1999年5月的标本采用G显带分析法。

### 1.3 统计学方法

资料采用卡方检验, 以 $P \leq 0.05$ 具统计学差异。用Jandel Scientific Sigma Stat统计软件。

## 2 结果

268例原发性闭经患者中,46,XX正常女性核型156例(58.2%),异常核型112例(41.8%),X单体及其嵌合型共73例(65.2%)。其中以45,X最多,28例(25.0%),其次为45,X/46,XX,21例(18.8%);45,X/46,X,i(Xq)11例(9.8%)。含Y染色体者29例(25.9%)。其中46,XY25例(22.3%);45,X/46,XY2例;46,X/46,XY2例(表1)。

继发性闭经225例,发现异常核型22例(9.8%)。X单体及其嵌合型10例(45.5%);平衡易位3例(表2)。

将原发性闭经及继发性闭经两组染色体核型异常率做卡方分析, $\chi^2 = 63.3$ ,  $P < 0.0001$ ,差异有显著性意义。

X单体及其嵌合型患者均有不同程度的Turner综合征表现,以45,X最典型。身材矮小、性幼稚为最常见体征。其次为多黑痣、肘外翻、蹠颈。全部33例45,X患者中(原发性加继发性闭经),5例出现继发性闭经,占15.2%,其中2例已婚者均不孕。

继发性闭经异常核型患者的月经初潮年龄范围11~20岁,行经年限1~14年,均有不同程度的第二性征发育。2例曾经妊娠者,1例核型为45,X/47,XXX,孕1产1,足月顺产1胎;另1核型为46,XX,t(2;8)(q31;q21),孕1产0,妊娠中期引产。12例记录做过促性腺激素检测的继发性闭经患者中,9例呈现高促性腺素。

25例46,XY患者表型均为女性,因闭经就诊。身高多数超过160cm。16例表现为睾丸女性化综合征,11例为完全型,5例不完全型。其中两人是姐妹。患者平均身高164.0cm。完全型者乳房发育好,体毛缺如,无子宫、盲端阴道。不完全型可有男性化体征,如有小阴茎、喉节等。6例患者于腹股沟、阴阜或大阴唇处触及发育不良的睾丸。9例单纯性XY性腺发育不全者,平均身高160.5cm,主要表现为性幼稚、子宫发育不良。亦有两位患者是姐妹。2例45,X/46,XY者,表现为Turner综合征。两例46,XX/46,XY者,表现类似46,XY单纯性腺发育不全。

## 3 讨论

### 3.1 闭经的主要遗传学特征

本研究结果显示:性染色体异常是导致原发性闭经及高促性腺素继发性闭经的主要原因之一。原发性闭经染色体异常核型发生率为41.8%(112/268),显著高于继发性闭经(9.8%,22/225)。X单体及其嵌合型是闭经的主要异常核型,在原发性闭经中占65.2%(73/112),在继发性闭经中占45.5%(10/22)。15.2%(5/33)的X单体患者可出现月经初潮,个别嵌合型者甚至可生育。此外,Y染色体的存在,是原发性闭经不可忽略的另一类常见异常核型。

表1 原发性闭经的异常染色体核型类型  
Table 1 Abnormal chromosomal karyotypes in primary amenorrhea

Chromosomal karyotypes	n	%
<b>Monosomy X</b>	<b>28</b>	<b>25.0</b>
45,X	27	
45,X,inv(9)(p13q13)	1	
<b>45 X mosaic with 46, XX</b>	<b>21</b>	<b>18.8</b>
45,X/46,XX	19	
45,X,inv(9)(p13q13)/46,XX,inv(9)(p13q13)	2	
<b>45 X mosaic with trisomy X</b>	<b>6</b>	<b>5.4</b>
45,X/47,XXX	3	
45,X/46,XX/47,XXX	3	
<b>45 X mosaic with abnormal X</b>	<b>18</b>	<b>16.0</b>
45,X/46,X,i(Xq)	11	
45,X/46,X,del(X)(p11)	2	
45,X/46,X,del(X)(q22)	1	
45,X/46,X,ter rec(X;X)(q22;q22)	1	
45,X/46,X,r(X)	1	
45,X/46,X,dic(X)(q22)	2	
<b>Abnormalities of one X</b>	<b>7</b>	<b>6.2</b>
46,Xp*	2	
46,X,del(X)(q22)	1	
46,XX/46,X,del(X)(p22)	1	
46,X,i(Xq)	1	
46,X,inv(X)(q13q26)	1	
46,X,dic(X)(q24)	1	
<b>Translocation</b>	<b>3</b>	<b>2.7</b>
46,X,t(X;22)(q13;q11)	1	
46,X,t(X;5)(q12;q35)	1	
44,X,-13,-21,+rob(13;21)	1	
<b>Containing Y chromosome</b>	<b>29</b>	<b>25.9</b>
46,XY	25	
46,XX/46,XY	2	
45,X/45,XY	2	
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

\*Regular chromosomal examination was used in these 2 cases, without G banding

表2 继发性闭经异常染色体核型类型

Table 2 Abnormal chromosomal karyotypes in secondary amenorrhoea

Chromosomal karyotypes	n
<b>Monosomy X</b>	<b>5</b>
45,X	5
<b>45,X mosaic</b>	<b>5</b>
45,X/46,XX	2
45,X/46,XX/47,XXX	1
45,X/47,XXX	1
45,X,inv(9)(p13q13)/46,XX;inv(9)(p13q13)	1
<b>Deletion</b>	<b>4</b>
46,XXp*	2
46,X,del(X)(p11)	1
46,X,del(X)(q22)	1
<b>Isochromosome</b>	<b>2</b>
46,X,i(Xq)	1
46,XX/46,X,i(Xq)	1
<b>Translocation</b>	<b>3</b>
46,XX,t(X;4)(q35;q22)	1
46,X,t(X;14)(q24;p11)	1
46,XX,t(2;8)(q31;p21)	1
<b>Autosomal abnormality</b>	<b>1</b>
46,XX,inv(9)(p13q13)	1
<b>Containing Y chromosome</b>	<b>2</b>
46,XY	1
46,XX/46,XY	1
<b>Total</b>	<b>22</b>

\*Regular chromosomal examination was used in this case without G banding

### 3.2 X 单体有关特征

两条正常的 X 染色体是女性性腺分化、发育和卵细胞生存所必需。X 单体者则表现为 Turner 综合征, 包括身材矮小、性幼稚、黑痣、肘外翻、蹼颈、条索状性腺等。Turner 综合征是人群中最常见的性染色体病<sup>[1]</sup>, 新生女婴发病率为 0.2% ~ 0.4%<sup>[1,2]</sup>。约 98% 的 45,X 胚胎在孕早期已流产。病因与母亲年龄无关, 是双亲配子形成过程中染色体不分离的结果。约 75% 的染色体丢失发生在父方, 10% 的丢失发生在合子后早期卵裂时, 从而导致各种类型嵌合体。X 短臂末端有决定体征的基因, 长臂 q13 近侧和 q26 远端为性腺发育关键区<sup>[2]</sup>。因此, X 单体、长臂等臂 X 以及短臂缺失均出现身材矮小及其它 Turner 体征, 而长臂缺失主要表现为性腺发育不全。嵌合体的表现则受 45,X 以外的细胞系影响, 45,X/46,XX 症状较轻。当 X 染色体与常染色体发生平衡易位时, 由于无基因缺失, 一般无症状, 当断裂点发生在关键区时, 出现性腺发育不全。据报道, 11.1% 继发性闭经有染色体

核型异常<sup>[3]</sup>, 15% ~ 20% 的卵巢早衰者有染色体异常<sup>[4]</sup>, 16.1% 的 Turner 综合征患者有月经初潮<sup>[5]</sup>。当为 X 单体时, 初级卵泡在妊娠 20 周左右退化而留下条索状性腺。若尚存少许卵泡, 青春期可有月经甚至可能受孕。待残存的卵泡耗竭后, 出现卵巢早衰, 表现为继发性高促性腺素性闭经。

### 3.3 Y 染色体存在是部分闭经患者的重要原因

本研究中, Y 染色体的存在亦是原发性闭经的主要异常核型。以 46,XY 最多见。包括睾丸女性化综合征及 XY 单纯性腺发育不全。二者均有家族倾向性。前者性腺为睾丸, 外生殖器及第二性征为女性, 但为盲端阴道、无子宫, 可在腹股沟或大阴唇扪及发育不良的睾丸。不完全型者可有不同程度的男性化。发病原因为雄激素受体缺陷, 雄激素正常, 但无生理效应。单纯性 XY 性腺发育不全者, 无第二性征, 生殖器幼稚、性腺条索状, 少数有阴蒂增大, 有子宫及阴道。与 Turner 综合征的主要区别在于除性幼稚及条索状性腺外, 无其它 Turner 征。病因是 X 短臂 p11 ~ p22 基因突变或受体缺陷。因发育不全的性腺有发生恶性肿瘤的可能, 应切除性腺<sup>[6]</sup>。

### 3.4 其它基因缺陷

一些原发性闭经的患者, 虽然为正常的女性染色体核型, 但呈条索状性腺以及第二性征发育不良, 无体格异常。此类为 46,XX 单纯性腺发育不全, 主要是基因缺陷所致。

### 参 考 文 献

- Zhang S Z, Xie T, Tang Y C, *et al.* The prevalence of chromosome diseases in the general population of Sichuan, China. *Clin Genet*, 1991, 39(2): 81
- 张思仲. 性染色体综合征. 见: 杜传书, 刘祖洞, 主编. 医学遗传学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 198 ~ 202
- Temocin K, Vardar M A, Suleymanova D, *et al.* Results of cytogenetic investigation in adolescent patients with primary or secondary amenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 1997, 10(2): 86
- Aubard Y, Teissier M P, Grandjean M H, *et al.* Early menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1997, 26(3): 231
- Pasquino A M, Passeri F, Pucarelli L, *et al.* Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(6): 1810
- Krasna T H, Lee M L, Smilow P, *et al.* Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg*, 1992, 27(11): 1376

(1999-06-22 收稿 1999-08-20 修回)