

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.07.011

2 475 例胎儿染色体核型检测及产前诊断指征分析*

陈桂兰¹, 唐芳¹, 屈艳霞¹, 唐盈¹, 卢航¹, 江帆¹, 黄丽娟², 吴伟雄^{1△}

(1. 广州市人口和计划生育科学研究所 510410; 2. 广州医科大学第三附属医院产前诊断科 510150)

[摘要] **目的** 通过分析广州市出生缺陷干预工程中产前筛查高危孕妇的染色体核型及产前诊断指征,探讨广州市高危孕妇的胎儿常见异常核型、产前诊断指征以及妊娠结局。**方法** 对2010年1月至2012年9月通过该所转诊的2475例产前筛查高风险的孕妇进行羊膜腔或脐静脉血穿刺,细胞培养及染色体制片,G显带分析,产后随访。**结果** 检测出染色体异常38例(21-三体12例,性染色体异常9例,平衡易位7例,18-三体5例,倒位2例,缺失2例,三倍体1例),异常率为1.54%;检测出染色体多态132例[1,9,16qh⁺60例,Inv(9)30例,D/Gs⁺25例,Y多态17例]。进行产前诊断的指征中,唐氏血清学筛查高风险因素668例、高龄因素449例、B超筛查异常因素158例、不良孕产史因素38例。**结论** 21-三体是本文比例最高的异常核型,唐氏血清学筛查高风险是最主要的产前诊断原因,对高危孕妇行胎儿染色体核型分析检测和系统B超排畸筛查均至关重要。

[关键词] 羊水穿刺术;脐带穿刺术;产前诊断;染色体异常;染色体多态性

[中图分类号] R394

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)07-0896-03

2 475 cases of fetal karyotype detection and prenatal diagnosis indications analysis*

Chen Guilian¹, Tang Fang¹, Qu Yanxia¹, Tang Ying¹, Lu Hang¹, Jiang Fan¹, Huang Lijuan², Wu Weixiong^{1△}

(1. The Population and Family Planning Science Research Institute in Guangzhou, Guangzhou 510410, China; 2. Department of Prenatal Diagnosis, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the chromosome karyotypes, prenatal diagnosis indications and pregnancy outcomes of high-risk pregnant women in Guangzhou. **Methods** 2 475 cases pregnant women with screening high risk were operated amniocentesis or cordocentesis from January 2010 to September 2012, then amniotic fluids and cord bloods were cultured and the cell were collected for chromosome preparation, G banding, karyotype analysis. We completed follow-up works lastly. **Results** 38 cases were detected chromosomal abnormality (including 12 cases Down's syndrome, 9 cases sex chromosome abnormality, 7 cases translocation, 5 cases Edwards' syndrome, 2 cases inversion, 2 cases deletion, 1 cases triploid), the abnormal rate was 1.54%. 132 cases were detected chromosomal polymorphism (60 cases 1,9,16qh⁺, 30 cases inv(9), 25 cases D/Gs⁺, 17 cases Y polymorphism). Research on prenatal diagnosis indications, there were 449 cases advanced age, 668 cases Down's screening with high risk, 158 cases with abnormal B ultrasound screening, 38 cases with adverse pregnancy history. **Conclusion** The highest percentage abnormal karyotype is Down's syndrome. Down's screening high risk is the main reason for prenatal diagnosis. It is very important to do prenatal diagnostic and system B ultrasound for the high-risk pregnant women.

[Key words] amniocentesis; cordocentesis; prenatal diagnosis; chromosomal abnormality; chromosomal polymorphism

染色体疾病是遗传病的主要类型之一,也是导致新生儿出生缺陷的主要病因之一。由于染色体病目前尚无良好的治疗方法,一般依据产前诊断结果终止妊娠。羊膜腔穿刺或脐静脉穿刺获取胎儿细胞进行染色体检查是目前产前诊断染色体病准确和有效的方法。二者具有创伤小、操作简单的优点。但是,这些检测都是侵袭性操作,具有一定的风险,临床上多需要在一定的产前诊断指征下进行。现总结广州市2010年1月至2012年9月对2475例产前筛查高风险的孕妇产前诊断结果,探讨广州市胎儿的染色体异常发生率、异常核型类型及产前诊断指征,为合理实施侵袭性产前诊断技术提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010年1月至2012年9月,广州市黄埔区、番禺区、增城区、天河区4区参加出生缺陷干预工程的高危孕妇共2475例,在其知情同意下转诊至广州医学院第三附属医院进行羊膜腔穿刺或脐静脉血穿刺,进一步行染色体核型分

析。产后进行新生儿随访。

1.2 方法

1.2.1 孕中期(15~20⁺6周) 采集孕母血清,运用时间荧光免疫分辨法检测甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE3)和血绒毛膜促性腺激素(β -HCG),通过产前筛查管理系统算出21-三体、18-三体和神经管缺陷(NTD)的风险值。管理系统将21-三体和NTD高风险切割值定为1:250,18-三体切割值为1:350;年龄大于或等于35岁和曾生育唐氏综合征患儿史的孕妇均为唐氏综合征高风险患者,均要求做产前诊断。

1.2.2 细胞培养和核型分析 孕周在18~24周的孕妇选择常规二维超声引导下经腹羊膜腔穿刺术,取羊水20~30 mL,将羊水离心后接种到培养瓶中,放入37℃培养箱内静置培养,羊水培养、细胞收集、制作染色体片、染色体G显带、计数分析,具体步骤见参考文献[1]。孕24~28周的孕妇二维超声引导下经腹采集脐静脉血2 mL,接种于5 mL外周血淋巴细胞培

* 基金项目:国家十一五科技支撑计划基金资助项目(2006BAI05A02);广东省计生委基金资助项目(2012256);广东省科技厅科技基础设施建设基金资助项目(2010B060100014)。 作者简介:陈桂兰(1977-),副主任医师,硕士,主要从事优生遗传临床研究。 △ 通讯作者, Tel: (020)36637726; E-mail: wwxgzjss@163.com。

培养基中,37℃培养 72 h,收获、制备染色体标本,同羊水。孕妇均于术前进行遗传咨询,签署产前诊断术前知情同意书。随访所有受检者的妊娠结局。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.2 统计软件进行分析,组间阳性率比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 染色体异常情况 2 475 例产前诊断的孕妇中,染色体检测异常者 38 例,异常类型有 21-三体、18-三体、性染色体异常、平衡易位、倒位、缺失、三倍体。异常类型、检出率和占比具体见表 1。

2.2 38 例异常染色体核型分布 21-三体是比例最高的异常核型,83.3%为标准型,16.7%为异位型;5 例 18-三体均是标准型;性染色体异常中,特纳综合征占 77.7%;2 例缺失中 1 例

为 9 号倒位伴有 22 号缺失,见表 2。

表 1 38 例异常染色体核型类型和异常检出率(%)

异常类型	n	检出率 (n=2 475)	占异常核型比例 (n=38)
21-三体	12	0.485(1/206)	31.58
性染色体异常	9	0.323(1/363)	23.68
平衡易位	7	0.283(1/353)	18.42
18-三体	5	0.202(1/495)	13.16
倒位	2	0.008(1/353)	5.26
缺失	2	0.008(1/1 238)	5.26
三倍体	1	0.004(1/2 475)	2.64

表 2 38 例异常染色体核型分布情况

染色体异常类型	例数(n)	染色体异常核型	例数(n)
47,XN,+21	10	46,XX,t(11;9)(p34.1;q34)	1
46,XY,der(14;21)(q10;q10)+21	2	46,XY,t(2;11)(q23;q15)	1
47,XN,+18	5	46,XX,inv(11)(q13;q24)13pstk ⁺ mat	1
45,X	5	46,XX,t(1;3)(q41;q25)	1
46,X,del(X)(p11.1)	1	46,XY,t(12;14)(q15;q32)	1
mos45,X[41]/46,XY	1	46,XY,t(6;19)(q21;q13.3)	1
46,XXY	1	46,XX,inv(3)(p11.2q11)pat	1
69,XXX	1	46,XX,inv(9)(p11q13)del(22)(p11.3)	1
mos47,XXY,13pstk ⁺ [11]/46,XY,13pstk ⁺ [89]	1	46,XX,del(4)(15.1)	1
mos46,XX,t(2;3)(q13;q25)[10]/46,XX[90]	1	mos46,XY[94]/46,XY,t(1;13)(p32p34)	1

2.3 各种类型染色体多态性的检出率和构成情况 132 例中,1,9,16qh⁺ 60 例、Inv(9)30 例、D/Gs⁺ 25 例、Y 多态 17 例。染色体次缢痕增加和 9 号染色体倒位是最主要的染色体多态类型,见表 3。

2.4 常见产前诊断指征 本文产前诊断的指征主要是高龄、唐氏血清学筛查高风险、B 超排畸筛查、不良妊娠史 4 种。从唐氏血清学筛查是否高风险、B 超筛查是否正常来看,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);从年龄来看,是否高龄,染色体多态组及正常组与染色体异常组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);从有无不良妊娠史来看,染色体异常组及染色体

多态组与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 3 132 例染色体多态性的检出率和构成情况(%)

多态性类型	n	多态检出率 (n=2 475)	占多态性比例 (n=132)
1,9,16qh ⁺	60	2.42	45.45
Inv(9)	30	1.21	22.73
D/Gs ⁺	25	1.01	18.94
Y 多态	17	0.69	13.88

表 4 产前筛查异常的 4 种产前诊断指征情况(n)

组别	年龄(岁)		唐氏血清学筛查		B 超筛查		不良妊娠史	
	≥35	<35	高风险	低风险	异常	正常	有	无
染色体异常组	8	30	16	22	9	29	5	33
染色体多态组	20	112	95	37	8	124	9	123
染色体正常组	421	1 884	577	1 728	141	2 164	24	2 281

3 讨论

本文 2 475 例产前筛查高风险的孕妇经过产前诊断,发现 38 例染色体异常,异常率为 1.54%,高于一般人群染色体异常发生率的 0.6%^[2];本文发现染色体多态 132 例,多态率为 5.33%,高于人群中染色体多态发生率的 2.6%^[3],是因为广

州市充分利用计划生育服务系统的宣教及随访网络;积极动员目标育龄夫妇适时参与出生缺陷群体筛查干预工程,以及广州市采用主动、全程的管理,提高了筛查高危孕妇产前筛查率和产前诊断率。

本文中 21-三体是比例最高的异常核型,检出率为 0.485%

(1/206), 占异常核型的 31.58%, 83.3% 为标准型, 16.7% 为异位型。在评估胎儿 21-三体的风险时, 将唐氏血清学筛查与孕早期胎儿颈内皮厚度(NT)结果、孕中期超声排畸筛查中肠管回声增强、肾盂轻度分离、心室内强回声点等软指标结合起来^[4], 提高了 21-三体的检出率。18-三体 5 例, 超声检查联合染色体核型分析基本能在出生前检出并进行处理。性染色体异常 9 例, 7 例特纳氏综合征, 4 例特纳氏综合征 B 超发现颈部水囊瘤, 基本与文献报道相符^[5]。2 例为 47, XXY, 即克氏综合征, 是由于在减数分裂中有一方 XX 染色体不分离造成的。随着基因测序技术的发展, 通过抽取母亲外周血行无创性产前诊断不仅可以筛查 21-三体综合征, 同时可以筛查 18-三体综合征、特纳氏综合征、克氏综合征等染色体数目异常的综合征, 灵敏度达 98.58%, 特异性达 97.95%, 且该技术无创, 更易被孕妇接受。本项目中部分高危孕妇选择了该技术, 结果与文献基本相符。因此, 该技术将来有可能取代孕早期唐氏血清学筛查结合 NT 筛查 21-三体等综合征^[6-7]。但此技术目前仅用于科研, 尚未用于临床。

平衡易位 7 例, 均要求父母进行外周血染色体检查, 发现为其父母中一方是染色体异常携带者。平衡易位表型正常, 但与正常人婚配后, 理论上形成 18 种配子, 1 种正常, 1 种平衡易位携带者, 其余 16 种均不正常, 表现为三体、单体、部分单体等不平衡个体, 可导致自然流产和胎儿畸形。少数情况下, 表型正常的携带者也有合并畸形的可能^[8]。染色体臂间倒位 2 例, 出生均表型正常。2 例缺失中, 1 例为 9 号倒位伴有 22 号缺失, 1 例为 46, XX, del(4)(15.1)。38 例异常中, 除平衡易位和倒位胎儿及 1 例 21-三体患胎(父母拒绝终止妊娠)外, 其余 28 例异常患胎父母均在知情同意下选择终止妊娠。

有文献认为染色体多态性按孟德尔方式遗传, 通常不表现表型效应或病理意义^[9]。也有文献认为染色体多态性有一定的临床效应, 且是以流产、死胎、不孕不育为主要表现^[9-12]。本文染色体次缢痕增加和 9 号染色体倒位是最主要的染色体多态类型。胎儿染色体多态的孕妇参考了孕中期 B 超排畸筛查结果或双亲染色体结果后选择继续妊娠, 分娩出的新生儿皆为正常婴儿。因此, 如果胎儿染色体核型结果为多态, 且多态源自父母一方, 这是一种稳定遗传, 通常无表型效应或病理意义。

本文产前诊断的指征主要是高龄、唐氏血清学筛查高风险、B 超排畸筛查、不良妊娠史 4 种。其中, 唐氏血清学筛查高风险因素 668 例、高龄因素 449 例、B 超筛查异常因素 158 例、不良孕产史因素 38 例。根据染色体结果分为染色体异常组、染色体多态组、染色体正常组进行比较。从年龄来看, 是否高龄, 染色体多态组加正常组与染色体异常组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明 35 岁以上的孕妇随着年龄增加, 因为卵子本身的逐渐老化和环境影响的积累, 染色体发生不分离的概率明显高于正常孕妇, 染色体异常的风险增加。从血清学角度看, 唐氏筛查是否阳性, 染色体异常组、多态组、正常组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明染色体异常和多态性都在血清学筛查中表现为高风险。B 超筛查正常与否, 染色体异常组、多态组、正常组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明染色体异常和多态性组的胎儿畸形率高于正常组。文献报道生育过异常患儿或者流产 2 次以上的妇女, 再生育染色体异

常患儿的风险增加。本文从是否有不良妊娠史方面比较, 染色体异常组加染色体多态组与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明有过不良妊娠史的孕妇其胎儿染色体异常和多态性的风险增加, 与部分文献报道一致^[13-14]。

参考文献

- [1] 潘倩莹, 孙筱放, 孔舒, 等. 探讨羊水染色体检查在产前诊断中的应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(13): 223-225.
- [2] 赵振. 孕中期羊水染色体检测及妊娠结局分析[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(6): 360-362.
- [3] 张璘, 张晓红, 任梅宏, 等. 401 例染色体多态性引起生殖异常分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(10): 34-36.
- [4] 吴琦嫦, 曾炳勋, 周裕林, 等. 孕中期超声软性标记在 21-三体综合征产前诊断中的作用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(1): 54-56.
- [5] 席娜, 汪雪雁, 冷媚, 等. 三种产前诊断指征下胎儿染色体核型分析[J]. 四川医学, 2011, 32(9): 1372-1374.
- [6] Go AT, van Vugt JM, Oudejans CB. Non-invasive aneuploidy detection using free fetal DNA and RNA in maternal plasma: recent progress and future possibilities[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(3): 372-382.
- [7] Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(4): 318-329.
- [8] 高雪峰. 胎儿染色体结构和数目异常的遗传咨询和处理决策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(8): 614-618.
- [9] 段程颖, 王丽娟, 王挺, 等. 染色体多态性与临床生殖效应的研究[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(10): 643-647.
- [10] 王小荣, 邓剑霞, 李津津. 染色体多态性与临床效应及生殖关系的探究[J]. 遗传, 2007, 29(11): 1362-1366.
- [11] Guo T, Qin Y, Gao X, et al. The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment[J]. Int J Androl, 2012, 35(6): 802-809.
- [12] Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in romanian population[J]. Maedica(Buchar), 2012, 7(1): 25-29.
- [13] 董丽勇, 任晨春, 张海霞, 等. 1 169 对不良孕产史夫妇的细胞遗传学分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(35): 5572-5574.
- [14] Shekoohi S, Mojarrad M, Raoofian R, et al. Chromosomal study of couples with the history of recurrent spontaneous abortions with diagnosed blighted ovum[J]. Int J Mol Cell Med, 2013, 2(4): 164-168.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2014-12-16)