

302 例经腹绒毛活检后染色体联合基因芯片检查的产前诊断价值分析

黎洛冰^{1*} 梁西岚¹ 潘锦梅¹ 唐玉芬² 陈小乐¹

(1. 茂名市妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 茂名 525000; 2. 茂名市妇幼保健院 遗传优生优育中心, 广东 茂名 525000)

【摘要】目的 探讨经腹绒毛活检在早孕期产前诊断中的价值和安全性。**方法** 纳入茂名市妇幼保健院早孕期具备经腹绒毛活检指征的孕妇 302 例, 行经腹绒毛活检术, 观察手术的成功率、胎儿丢失率, 并进行绒毛染色体联合基因芯片检查, 分析检查结果与超声检查结果的一致性, 并追踪妊娠结局。**结果** 302 例经腹绒毛活检组均穿刺成功, 手术成功率 100%。1 例(18-三体综合征)术后 1 周流产, 胎儿丢失率为 0.33%(1/302)。共检出染色体异常 21 例, 异常率为 6.95%(21/302), 其中 18-三体 6 例、21-三体 4 例; 微缺失/微重复 4 例, 其他异常 1 例, 均引产。嵌合体 5 例, 其中 2 例因超声异常, 引产。其余 3 例嵌合体复查羊水染色体核型未见异常, 继续妊娠。平衡易位 1 例, 母系来源, 选择继续妊娠。**结论** 对具备经腹绒毛活检指征的早孕期孕妇, 应行经腹绒毛活检, 可以早期诊断胎儿异常并指导终止妊娠, 该技术是一项安全可靠的技术。

【关键词】 经腹绒毛活检; 染色体; 产前诊断

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

Analysis of prenatal diagnostic value of chromosome combined with gene chip examination after transabdominal villus biopsy in 302 cases

Li Luobing^{1*}, Liang Xilan¹, Pan Jinmei¹, Tang Yufen², Chen Xiaole¹

Maoming Maternal and Child Health Hospital, Maoming 525000, Guangdong, China

* Corresponding author; Li Luobing, E-mail: 576115893@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the value and safety of transabdominal villus biopsy in prenatal diagnosis of early pregnancy. **Methods** A total of 302 cases of early pregnancy pregnant women with transabdominal villus biopsy were included in Maoming Maternal and Child Health Hospital. The success rate and fetal loss rate of the operation were observed. The villus chromosome combined with gene chip examination was performed to analyze the consistency between the examination results and the ultrasound examination results, and the pregnancy outcome was tracked. **Results** The puncture was successful in all the 302 cases of transabdominal villus biopsy group, and the success rate was 100%. One case (trisomy 18 syndrome) miscarried one week after operation, and the rate of fetal loss was 0.33% (1/302). Chromosomal abnormalities were detected in 21 cases (6.95%, 21/302), including 6 cases of trisomy 18 and 4 cases of trisomy 21. There were 4 cases of microdeletion and microduplication, and 1 cases of other abnormalities, all of which induced labor. There were 5 cases of chimerism, 2 of which were induced by direct labor due to ultrasound abnormality. The other 3 cases of chimeric amniotic fluid chromosome

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.02.006

基金项目: 茂名市科技计划项目(180326171700664)

* 通信作者: 黎洛冰, E-mail: 576115893@qq.com

karyotype were not found abnormal, pregnancy continued. One case of balanced translocation was of maternal origin and continued pregnancy was chosen. **Conclusions** For early pregnant women with transabdominal villus biopsy, transabdominal villus biopsy should be performed, which can diagnose fetal abnormalities early and guide the termination of pregnancy. This technique is a safe and reliable technique.

【Key words】 Transabdominal villus biopsy; Chromosome; Prenatal diagnosis

目前,脐静脉穿刺和羊膜腔穿刺是孕中期或孕晚期孕妇产前诊断的主要手段,一旦发现异常,只能终止妊娠,容易引起多种并发症,对孕妇的心理创伤也比较大^[1]。因此,应重视孕早期的产前筛查及产前诊断,研究发现,孕早期进行绒毛活检可以提前部分出生缺陷胎儿的产前诊断时间,提高产前诊断质量^[2]。因此,本文将进行大样本的经腹绒毛活检的产前诊断价值分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 茂名市妇幼保健院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月具备经腹绒毛活检的早孕期孕妇 302 例。其中,初产妇 185 例,经产妇 117 例;年龄 22~38 岁,平均(30.22±6.32)岁;孕周 11~13⁺⁶周。纳入标准:①所有孕妇均为单胎妊娠;②具有绒毛活检的指征;③自愿接受绒毛活检术。排除标准:①有双胎妊娠者;②不能完成绒毛活检者;③不能配合行相关检测者。

1.2 检查方法

1.2.1 经腹绒毛活检术 穿刺前,孕妇排空膀胱,取仰卧位,消毒铺巾,超声监测,测量头臀径,以及胎心、羊水量、胎盘厚度等,核实孕周,明确胎盘位置和穿刺路径。使用局麻药进行局部麻醉,在超声的引导下进行穿刺,使用引导套针,经腹部和子宫进行绒毛活检,拔出针芯,将活检针通过引导套管针送到胎盘组织,与 20ml 注射器连接,使用负压吸取绒毛组织,抽吸 1~2 次,最终获取 10mg 左右的绒毛组织,穿刺总次数小于 2 次,将获得的绒毛组织放入离心管。冲洗挑选绒毛后剪碎,移进无菌管中,经胰酶消化后接种到培养瓶中,培养,收获制片,使用 G 显带,常规分析计数。另取部分绒毛组织外送广东省妇幼保健院,进行染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)。

1.3 观察指标 ①观察经腹绒毛活检术的穿刺时间、穿刺孕周以及手术成功率和胎儿丢失率;②记录绒毛染色体联合基因芯片检查的结果。

1.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计学软件,对定性资料采用率表述,并使用 χ^2 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 302 例经腹绒毛活检结果和安全性分析 302 例经腹绒毛活检组均穿刺成功,手术成功率 100%。术后对 302 例绒毛活检术孕妇进行追踪,其中 1 例术后 1 周流产,产前诊断为 18-三体综合征,考虑为先天缺陷导致的流产。胎儿丢失率为 0.33%(1/302)。其余 301 例孕妇均未出现不适,未发生胎儿丢失等。

2.2 302 例经腹绒毛活检产前诊断的指征及染色体阳性结果分析 57 例为超声检查异常,其中绒毛染色体异常有 16 例,产前诊断指征为超声异常的染色体异常阳性率最高 28.07%(16/57)。其他的因高龄妊娠、夫妻双方地中海贫血、早孕期血清学筛查高风险、夫妻染色体异常等而进行了绒毛活检,均出现了不同类型的染色体异常。而所有绒毛活检病例中,产前诊断指征为夫妻双方地中海贫血占比最高 61.92%(187/302),共检出重型地中海贫血 51 例,重型地中海贫血胎儿均行引产,见表 1。

表 1 早孕期绒毛活检指征情况、染色体异常情况($n=302$)

指征	例数 [例(%)]	染色体异常例 [例(%)]
超声异常	57(18.87%)	16(28.07%)
高龄妊娠	28(9.27%)	1(3.57%)
夫妻双方地中海贫血	187(61.92%)	2(1.07%)
早孕期血清学筛查高风险	26(8.61%)	1(3.85%)
夫妻染色体异常	4(1.33%)	1(25%)
合计	302(100%)	21(6.95%)

2.3 302 例经腹绒毛活检染色体检查和基因芯片

检查结果 302 例孕妇均行绒毛染色体,全部培养成功。共检出染色体异常 21 例,异常率为 6.95% (21/302),其中 18-三体 6 例、21-三体 4 例;微缺失微重复 4 例,其他异常 1 例,均引产。嵌合体 5 例,其中 2 例因超声异常,引产。其余 3 例嵌合体复查羊水染色体核型未见异常,继续妊娠。平衡易位 1 例,母系来源,选择继续妊娠。

2.4 超声异常者行基因芯片检测结果分析 对超声异常者,同时行绒毛染色体核型分析及基因芯片,

结果发现,对于 10 例非整倍体(21、18-三体)染色体核型分析与染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)检出情况具有一致性。1 例颈项透明层厚度(nuchal translucency,NT)增厚病例,染色体核型提示嵌合体,而基因芯片未见异常。另外 4 例超声异常者,染色体核型结果未见异常,而基因芯片结果检测出致病性拷贝数变异(copy number variations,CNVs)。见表 2。

表 2 16 例胎儿超声异常行绒毛活检患者的阳性检测结果

指征(超声异常情况)	产前诊断结果			结局
	核型	CMA	例数(例)	
淋巴水囊瘤	47, xn, +18	18-三体	4	引产
NT 增厚(NT5.0mm),鼻骨缺如	47, xn, +18	18-三体	1	引产
NT 增厚(NT5.5mm),双足内翻	47, xn, +18	18-三体	1	引产
NT 增厚(NT3.7mm),单脐动脉	47, xn, +21	21-三体	2	引产
NT 增厚(NT4.2mm),心脏结构显示不清	47, xn, +21	21-三体	1	引产
NT 增厚(NT3.5mm),脐膨出	47, xn, +21	21-三体	1	引产
淋巴水囊瘤	Mos,45,x[24]/46xy[26]	45,XO(约 40%嵌合)	1	引产
NT 增厚(NT3.3mm)	Mos47, xn+2[3]/46, xn[14]	未见异常	1	未进一步羊膜腔穿刺,因中孕期超声异常自行引产
胎儿多发畸形	正常	1p36.33 缺失 2.8Mb	1	引产
NT 增厚(NT3.5mm),心脏结构显示不清	正常	22q11.21 缺失 3.16Mb	1	引产
NT 增厚(NT4.8mm),心脏结构异常	正常	17p12 缺失 1.4Mb	1	引产
颅脑异常	正常	16q24.3 缺失 306kb	1	引产

3 讨论

孕早期经腹绒毛活检术是通过腹壁和子宫,抽取胎盘绒毛组织进行产前诊断的一种方法,是一种有创但诊断准确性较高的方法^[3]。研究认为,绒毛是由滋养层和胚外中胚层组织构成,与胎儿同源,通过检测绒毛的情况,可以准确反映胎儿的实际情况,与传统的羊膜腔穿刺、脐静脉穿刺比较,具有更明显的优势,且可以在早期即进行产前诊断^[4]。

本文进行了 302 例大样本的经腹绒毛活检,手术成功率达 100%,仅 1 例出现术后 1 周流产,证实了该活检术是安全可靠的。然而,仍需要注意的是绒毛活检术的过程中可能发生取样误差和胎盘间绒毛污染。在进行经腹绒毛活检过程中,可能存在绒毛污染或取样误差的情况,因此,需联合 STR 基因分析鉴定,排除母体污染^[5]。对于早孕期孕妇超声检查提示异常者,应尽早行绒毛活检。目前,关于胎儿出生缺陷的产前诊断一直是临床较为关注的热

点。近年来,CMA 技术逐渐被应用于产前胎儿超声异常的遗传学诊断。CMA 能够检测出 >1kb 的 CNVs,可将核型正常的超声异常胎儿的染色体异常检出率提高 8%~16%^[6]。本研究显示,57 例超声异常者共检出染色体异常 16 例,异常率为 28.07%,其中以非整倍体异常为主。对于 10 例非整倍体(21、18-三体)染色体核型分析与 CMA 检出情况具有一致性。但对于对染色体微缺失或微重复,CMA 的检出率明显高于染色体核型分析。本研究中 4 例超声异常者,染色体核型结果未见异常,而基因芯片结果检测出致病性 CNVs。

16 例超声检查异常者多为 NT 的增厚,研究认为,随着 NT 的增厚,胎儿染色体异常及结构畸形的概率也在逐渐上升。研究发现,当超声下胎儿的 NT 在 3.5~4.4mm 之间时,进一步行染色体检测发生其异常的概率是 21.1%,对于该类型胎儿,即使核型正常,也有 10% 的胎儿会出现结构异常^[7]。也有学者认为,当超声下胎儿 NT ≥ 6.5mm,胎儿染色

体异常的概率为 64.5%，此类胎儿中，即使核型正常，也有约 46.2% 的胎儿发生结构异常^[8]。在本研究的病例中，NT 增厚 3.3~5.5mm 不等，在进行绒毛活检后证实有染色体异常。因此，对于超声提示 NT 异常者，产科医生均应建议孕妇行绒毛活检。

地中海贫血是南方地区比较常见的一种遗传性疾病，具有一定的致残率^[9]。在本研究的 302 例绒毛穿刺病例中，夫妻双方地中海贫血指征占比 61.92%(187/302)，染色体异常检出率为 2(1.07%)，因此，本研究认为，对于夫妻双方都是地中海贫血者，可以成为早孕绒毛活检的重要指征。研究表明，重型 α -地中海贫血，容易发生死胎和水肿胎，出生不能存活^[10]。而对于重型 β -地中海贫血胎儿，在出生后早期就会出现慢性重度贫血的症状，给家庭和患儿带来严重痛苦，增加经济负担。因此，对此类孕妇应早期进行准确诊断，并采取引产措施，对于减轻孕妇中晚孕引产痛苦有着极其重要的意义^[11]。

研究认为，在绒毛穿刺病例中，染色体嵌合体的发生率约为 2%，较羊水细胞嵌合体的概率高，这可能是因为羊水穿刺的细胞来自胎儿^[12]。而绒毛组织来自胚外组织，绒毛实际属于胎盘组织，与胎儿来源相同，但若在早期出现先天性三倍体“自救”或有丝分裂错误，可能导致胎盘与胎儿染色体不相符^[13]。若异常的细胞仅限于胎盘，而胎儿正常，则称为限制性胎盘嵌合体，此时假阳性的发生概率将大于假阴性^[14]。在本研究中嵌合体 5 例，其中 2 例因超声异常，直接引产。其余 3 例嵌合体复查羊水染色体核型未见异常，继续妊娠。目前，在产前诊断中，嵌合体及表型异常的正常结果仍是产前诊断的难点，临床医生应结合超声结果、羊水染色体结果综合分析^[15]。

综上所述，对具备经腹绒毛活检的早孕期孕妇，应行经腹绒毛活检，可以早期诊断胎儿异常并指导终止妊娠，该技术是一项安全可靠的技术。

参 考 文 献

[1] BHATT RK. Chorionic villus sampling[J]. J Fetal Med, 2017, 4: 79-84.

- [2] 韩瑾, 张蒙, 甄理, 等. 18-三体综合征胎儿的产前诊断结果分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 2(16):190-195.
- [3] 睦建忠, 陈蔚瑜, 陈汝芳. 早孕期绒毛活检技术在产前诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(3):321-324.
- [4] MARUOTTI GM, SACCONI G, MORLANDO M, et al. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 202: 66-70.
- [5] 苏景玉, 欧阳鲁平, 刘天盛, 等. 绒毛活检术在孕早期产前诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 11:40-41.
- [6] ROOZBEH N, AZIZI M, DARVISH L. Pregnancy outcome of abnormal nuchal translucency: a systematic review[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11: 12-16.
- [7] GRATI FR, MALVESTITI F, BRANCA L, et al. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 7: 39-52.
- [8] 表明琴, 熊盈, 魏然, 等. 223 例颈项透明层增厚胎儿的染色体核型及 aCGH 结果分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2016, 8: 17-21.
- [9] OLNEY RS, KHOURY MJ, ALO CJ, et al. Increased risk for transverse digital deficiency after chorionic villus sampling: results of the United States Multistate Case-Control Study, 1988-1992[J]. Teratology, 2015, 51(1):20-29.
- [10] 李敏清, 庞丽红, 石凌, 等. 经宫颈绒毛取材用于地中海贫血产前诊断 883 例分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 3(18): 160-162.
- [11] 李敏清, 马燕, 陈萍, 等. 孕早期经腹绒毛活检用于地中海贫血产前诊断[J]. 中国全科医生, 2015, 2(19): 236-238.
- [12] 罗小金, 郭碧芸, 魏凤香, 等. 孕早期绒毛嵌合体在产前诊断中的临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25: 41-42.
- [13] 王蒙, 李欣, 焦艳. 地中海贫血孕妇产前诊断中绒毛及羊水穿刺术的应用研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(06):74-75.
- [14] 李闪闪, 张艳芳, 谢丰华. CMA 和核型分析在胎儿染色体异常诊断中的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 132-135.
- [15] 罗怀英, 皮回春. 绒毛及羊水穿刺术在地中海贫血产前诊断中的临床应用[J]. 中国当代医药, 2017, 24(22):96-98.

(收稿日期:2021-04-01)

编辑:宋文颖