212 例既往胎儿结构异常患者再次妊娠产前诊断结果分析

方利元　赵馨　李陈　郭莉　卢建　吴菁*
(广东省妇幼保健院 医学遗传中心,广东 广州　511400)

【摘要】 目的　探讨胎儿结构异常史与再次妊娠产前诊断结果的关系。**方法**　回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 12 月因胎儿结构异常史在广东省妇幼保健院产前诊断中心行介入性产前诊断的 212 例孕妇产前诊断结果,分别根据既往胎儿产前诊断情况及既往胎儿结构异常次数分组,计算各组产前诊断结果异常的检出率。**结果**　212 例孕妇行介入性产前诊断,检出异常结果 21 例。根据既往异常胎儿产前诊断情况,将此次妊娠产前诊断结果细分为既往胎儿染色体/基因异常组、既往胎儿染色体/基因正常组、既往胎儿异常原因未查组 3 组,3 组产前诊断结果异常率分别为 11.9%、0%、8.9%,3 组之间无统计学差异;另根据既往胎儿结构异常次数细分为 1 次及多次胎儿异常史组,产前诊断结果异常率分别为 5.6%、43.8%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　胎儿结构异常不良孕产史的孕妇,需综合评估是否有染色体异常的高危因素来指导其行产前诊断;而针对多次相同类型胎儿异常的情况,则需行基因测序检测。

【关键词】 胎儿结构异常;不良孕产史;产前诊断;染色体微阵列分析
【中图分类号】 R394.3　　**【文献标识码】** A

Analysis of prenatal diagnosis results of 212 pregnant women with history of fetal anomalies

*Fang Liyuan, Zhao Xin, Li Chen, Guo Li, Lu Jian, Wu Jing**
Medical Genetic Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, China
* *Corresponding author: Wu Jing, E-mail: 13602402351@126.com*

【Abstract】 Objective　To investigate the correlation between history of fetal anomalies and prenatal diagnosis results of next pregnancy. **Methods**　A retrospective analysis was performed on the prenatal diagnosis results of 212 pregnant women who had taken interventional prenatal diagnosis at the prenatal diagnosis center of our hospital due to history of fetal structural abnormalities from January 2015 to December 2019. According to the previous prenatal diagnosis status and the number of previous fetal structural abnormalities, the abnormality rate of prenatal diagnosis in each group was calculated. **Results**　212 pregnant women received interventional prenatal diagnosis and 21 abnormal results. According to the prenatal diagnosis results of previous abnormal fetuses, the prenatal diagnosis results of this pregnancy were divided into three groups: the group with abnormal chromosomes/genes, the group with normal chromosomes/genes, and the group with unknown reasons. The rate of abnormal prenatal diagnosis results in the three groups was 11.9%, 0%, and 8.9%, respectively. But there was no significant difference between them. In addition, according to the times of previous fetal structural abnormalities, the abnormal rates of prenatal diagnosis were 5.6% and 43.8%(7/16), respectively. The difference was

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.010
* 通信作者:吴菁,E-mail: 13602402351@126.com

statistically significant. **Conclusion** A comprehensive assessment of risk factors for chromosomal abnormalities was needed to guide prenatal diagnosis for pregnant women with a history of fetal structural abnormalities. In the cases of 2 times or more of fetal abnormalities of the same type, gene sequencing is required.

【Key words】 Fetal structural abnormalities; History of adverse pregnancy; Prenatal diagnosis; Chromosomal microarray analysis

胎儿结构异常与其染色体甚至基因异常相关性大,为介入性产前诊断指征,国内外共识及指南均建议该类孕妇行胎儿染色体微阵列分析,以排除胎儿染色体异常可能,减少出生缺陷的发生。但该类患者再次妊娠是否会受到上次异常妊娠影响,再次妊娠胎儿结构异常或染色体异常的风险是否增加,目前少有报道。本文旨在探讨患者既往胎儿异常的不良孕产史与再次妊娠产前诊断结果的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2015年1月至2019年12月既往超声提示胎儿结构异常(不包括超声软指标及胎儿生长发育受限等)且本孕于广东省妇幼保健院番禺院区产前诊断门诊行介入行产前诊断的患者共计212例,纳入研究。孕妇年龄19~44(31.1±4.95)岁,穿刺孕周11~33(19.2±3.06)周。

1.2 研究方法 回顾性收集212名患者既往妊娠及本次妊娠资料。既往妊娠信息包括胎儿异常次数(1次或多次)、既往是否行介入性产前诊断及产前诊断结果、夫妻双方是否行外周血染色体检查及结果等。本次妊娠信息包括:本次妊娠穿刺孕周、介入性产前诊断结果等。

212个患者共计有228次既往胎儿异常病史,其中196个患者发生1次胎儿结构异常,15个发生2次胎儿结构异常(7个2次异常为相同系统),1个连续3次超声异常(胎儿水肿)。

228次胎儿异常史中,行介入性产前诊断的胎儿有87个(37.3%)(包括核型分析、染色体微阵列分析或医学外显测序检查),其中60个胎儿检出61处异常(70.1%)(见表1)。212对夫妻中,共有76对行对应遗传学检查,占比35.8%,其中29个人(19.1%)检出异常30个(见表2)。

1.3 统计方法 描述性分析212例既往胎儿结构异常孕妇行介入行产前诊断结果。采用SPSS13.0软件进行数据处理,组间比较采用卡方检验对数据进行统计学分析。计数资料采用频数及构成比表示。

表1 87个既往结构异常胎儿产前诊断结果

产前诊断结果	例数(例)
异常	61
非整倍体	18
微缺失/重复	29(VOUS 3)
嵌合体	6
基因异常	4
染色体相互易位携带	1
AOH	1
其他	2
正常	27

注:VOUS指不明确致病的染色体微缺失/重复;AOH染色体杂合性缺失

表2 夫妻双方外周血遗传学检查异常情况

遗传学检查异常类型	例数(例)
平衡易位携带者(含罗氏易位)	10
微缺失/重复	10
嵌合体(性染色体)	3
基因突变携带	7 (3对夫妻携带常隐基因,1人携带常显基因)
合计	30

2 结果

212个既往胎儿结构异常孕妇行介入性产前诊断,其中17例因高龄或唐筛风险而选择只行核型分析,结果均正常,6例因既往胎儿基因检测异常或此孕再次出现既往相同症状而行胎儿基因检测,余孕妇均行核型分析及染色体微阵列检测(chromosomal microarray analysis,CMA)。结果发现21个异常(表3):1个非整倍体(21-三体),穿刺指征为高龄妊娠、NT增厚、不良孕产史;11个微缺失/重复,其中2个为完全新发,7个为父源或母源,2个因父/母方为平衡易位携带者而形成部分三体/部分单体;3个

遗传父/母方的染色体平衡易位;2 个基因异常,其中 1 个有 3 次水肿胎引产史,1 个曾因"小头畸形、脑积水"引产 1 次,此孕均再次表现出相同症状。

根据既往是否行异常胎儿的遗传学检查及结果正常与否,将此次妊娠产前诊断结果再细分为 3 组,a 组:既往胎儿染色体/基因异常组(n=59);b 组:既往胎儿染色体/基因正常组(n=25);c 组:既往胎儿异常原因未查组(n=123)。另有 5 个既往有 2 次胎儿异常而只行 1 次遗传学检查且无阳性发现的病历未纳入其中分析。a 组检出 4 个微缺失/重复,1 个平衡易位携带者,2 个杂合性缺失(absence of heterozygosity,AOH),异常检出率 11.9%(7/59);b 组未检出异常;c 组检出非整倍体 1 例、微缺失/重复 6 例、基因异常 2 例、AOH 2 例,异常检出率 8.9%(11/123)。三者之间差异均无统计学意义。

根据既往胎儿异常次数将此次妊娠产前诊断结果细分为 2 组,A 组:1 次胎儿异常史组(n=196);B 组:多次胎儿异常史组及(n=16)。A 组检出非整倍体 1 例、微缺失/重复 7 例、基因异常 1 例、染色体易位携带者 2 例,异常检出率 5.6%(11/196);B 组检出微缺失/重复 4 例、基因异常 1 例、AOH 1 例、染色体易位携带者 1 例,异常检出率 43.8%(7/16)。两者之间差异有统计学意义(P<0.05)。

表 3　212 个既往胎儿结构异常孕妇产前诊断结果异常情况

异常类型	例数(例)
非整倍体	1
微缺失/重复	11
AOH	4
染色体平衡易位携带	3
基因突变携带	2
合计	21

3　讨论

人群中先天畸形的比例约为 3%～5%,能在产前发现的异常约为 3%[1]。以往认为先天畸形染色体异常率超过 5%,单一畸形和多发畸形胎儿染色体异常概率亦不相同,前者约为 2%,后者约为 43%[2]。本文中既往异常胎儿产前诊断异常检出率高达 70%,除了因检测项目较前述文献增多(如 CMA 及医学外显测序的应用)导致检出率升高,还与样本选择有关,既往有过胎儿染色体或基因异常的患者更倾向于再次妊娠行产前诊断,以避免出生缺陷的发生。

既往胎儿染色体异常,夫妻再次妊娠的复发情况取决于双方是否为携带者。据文献报道,不良孕产史夫妇染色体核型异常检出率为 5.42%[3],显著高于正常育龄人群的 0.37%[4],提示胎儿染色体异常时夫妻双方行对应遗传学检查的必要性。针对夫妻双方染色体异常,可选择胚胎移植前诊断来避免对应染色体异常的发生。本文中 10 对夫妻为双方之一平衡易位携带者,其中 3 对再次妊娠时选择胚胎植入前诊断,其余 7 对夫妻自然妊娠,2 对再次检出胎儿染色体部分单体部分三体而终止妊娠。

针对包括胎儿畸形在内的不良孕产史再次妊娠是否为介入性产前诊断指征以及如何选择产前诊断方案,目前尚无统一意见。付杰等[5]分析了各类不良孕产史孕妇羊水染色体核型分析分特点,发现原因不明(大部分为产前或产后发现的结构畸形)组染色体异常比例为 4.3%,其中大半为染色体多态性(22/36),其次为非整倍体(8/36);而孕育过染色体异常患儿的孕妇胎儿染色体异常检出率为 2.5%。本研究中,胎儿畸形史孕妇产前诊断总异常检出率为 9.9%(21/212),其中既往胎儿产前诊断异常孕妇产前诊断异常检出率为 11.9%,均明显高于文献报道,可能与样本量、纳入标准及检测方法不同等有关。本研究中胎儿结构异常史孕妇产前诊断非整倍体检出率低,212 个患者仅检出 1 例 21-三体,明显低于上述文献报道,原因与 2 个研究中"高龄、唐筛高/临界风险及 NT 增厚"等非整倍体高危因素占比不同有关,本研究中该类产前诊断指征明显低于文献报道。另外本研究中胎儿的染色体异常大部分与夫妻染色体相关,新发突变相对少见。所以,胎儿结构异常史的孕妇是否行介入行产前诊断,需综合评估孕妇是否有染色体异常的高危因素,如高龄妊娠、产前唐氏筛查高风险、夫妻染色体异常、超声异常等,无此类高危因素的孕妇是否行介入行产前诊断需进一步研究。

有胎儿结构异常史的孕妇产前诊断异常结果中,近一半为染色体微缺失/重复,可见染色体微阵列分析技术在这类患者产前诊断中的重要性。国内外已有多项研究表明[6-8],在胎儿畸形的产前诊断

中,CMA较核型分析可多检测出4.6%～8.2%的染色体异常,使其成为胎儿异常的一线产前诊断方法。而在超声正常的胎儿中,CMA亦可额外检出1.4%的染色体异常,总体上CMA使常规核型分析所获得的染色体异常检出率提高2倍[9]。暂无文献报道胎儿畸形史的孕妇再次产前诊断时如何选择检测方法,本研究结果可作为一个参考,建议该类孕妇完善胎儿CMA检测。本研究中胎儿的CMA异常大部分来源于父母,新发突变相对少见,故分析胎儿预后时夫妻双方CMA结果也需成为重要考量因素。

当将再次妊娠的产前诊断结果分组研究时发现,3组之间异常检出率无统计学意义,但既往胎儿产前诊断结果异常及未行产前诊断的孕妇产前诊断异常检出率有高于既往胎儿产前诊断结果正常孕妇的倾向,提示这两类孕妇行产前诊断的必要性可能更高。另外研究还发现,既往多次胎儿结构异常的孕妇异常产前诊断结果检出率显著高于单次,其中多次同种异常连续发生时,提示胎儿基因异常的可能性增加,需进行胎儿基因检测。随着检测技术的飞速发展,目前已有多项研究发现基因测序技术尤其是外显子测序在产前诊断中的应用潜力[9],相较于CMA能额外检测出10%～18%基因异常,但同时存在一些挑战,尤其在结果的分析及解读上,故临床应用前需做好充分的遗传咨询。

综上所述,超声发现胎儿结构异常时,应完善胎儿染色体甚至基因检测,必要时夫妻双方行对应遗传学检查,在明确病因的同时,也为下次妊娠做参考及指导。而有胎儿结构异常不良孕产史的孕妇,需综合评估是否有染色体异常的高危因素来指导其行产前诊断,并完善胎儿核型分析及CMA检测。若有多次该类不良孕产史且每次症状相同,则强烈建议完善父母子外显子测序检测。

胎儿结构畸形,除了与染色体、基因等遗传物质改变相关,还可能受环境、营养、生活习惯等因素影响[13],本文未能将这些复杂因素考虑其中。另外本研究中因样本量偏少,对染色体结果未进一步分出有临床意义的染色体异常,未来需要扩充资料、收集更多数据,以分析出更有临床参考价值的结论。

参 考 文 献

[1] DULGHEROFF FF, PEIXOTO AB, PETRINI CG, et al. Fetal structural anomalies diagnosed during the first, second and third trimesters of pregnancy using ultrasonography: a retrospective cohort study[J]. Sao Paulo Med J, 2019, 137(5):391-400.

[2] 谢英俊, 方群, 吴坚柱, 等. 胎儿多发畸形与染色体异常的相关性分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 32(02):232-236.

[3] 唐敬龙, 王丽媛, 冯雪花. 不良孕产史夫妇染色体核型的大样本分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2019, 15(03):314-319.

[4] RAVEL C, BERTHAUT I, BRESSON JL, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10 000 sperm donor karyotypes[J]. Hum Reprod, 2006, 21(6):1484-1489.

[5] 付杰, 马京梅, 于丽, 等. 不良孕产史孕妇羊水细胞胎儿染色体核型特点[J]. 中华围产医学杂志, 2014,17(12):809-812.

[6] 赵馨, 王逾男, 卢建, 等. 超声异常胎儿的染色体微阵列分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2017,9(1):28-33.

[7] LEE CN, LIN SY, LIN CH, et al. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies[J]. BJOG, 2012, 119(5):614-625.

[8] WAPNER RJ, MARTIN CL, LEVY B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(23):2175-2184.

[9] EVENGA LR, MADRIGAL I, BORRELL A, et al. Chromosome microarray analysis should be offered to all invasive prenatal diagnostic testing following a normal rapid aneuploidy test result[J]. Clin Genet, 2020, 98(4):379-383.

[10] PETROVSKI S, AGGARWAL V, GIORDANO JL, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study[J]. Lancet, 2019,393(10173):758-767.

[11] LORD J, MCMULLAN DJ, EBERHARDT RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study[J]. Lancet, 2019, 393(10173):747-757.

[12] CORSTEN-JANSSEN N, BOUMAN K, DIPHOORN JCD, et al. A prospective study on rapid exome sequencing as a diagnostic test for multiple congenital anomalies on fetal ultrasound[J]. Prenat Diagn, 2020, 40(10):1300-1309..

[13] 李思涛, 肖昕, 刘秀香. 中国围产儿出生缺陷危险因素的meta分析[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(4):350-353.

(收稿日期:2020-08-08)

编辑:宋文颖