

## 44 例妊娠中期羊水过少病例的临床及遗传学分析

李玲 魏然 朱娟\* 卢建

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510010)

**【摘要】 目的** 收集妊娠中期羊水过少病例采用染色体微阵列分析检测, 对其进行临床分析及研究妊娠中期羊水过少胎儿的遗传学病因。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月至 2020 年 2 月在广东省妇幼保健院产前诊断中心诊断为妊娠中期羊水过少并行产前诊断的 44 例病例。**结果** 44 例妊娠中期羊水过少病例中, 13 例合并结构畸形, 31 例未合并结构畸形; 44 例病例中 25 例终止妊娠, 15 例胎儿分娩, 2 例失访, 2 例胎死宫内; 羊水或脐血染色体微阵列分析结果中发现 3 例致病性拷贝数变异(copy number variation, CNV)(阳性率 6.8%), 1 例临床意义不明 CNV。**结论** 妊娠中期羊水过少与胎儿泌尿系统结构异常相关性较大, 妊娠中期就出现的羊水过少妊娠结局较差, 妊娠中期羊水过少增加染色体微阵列异常风险, 建议行介入性产前诊断进行染色体微阵列分析, 但染色体微阵列对其病因的探索的价值有限。

**【关键词】** 羊水过少; 产前诊断; 染色体微阵列

**【中图分类号】** R714.56 **【文献标识码】** A

### Clinical analysis and genetic etiology of 44 fetuses with oligohydramnios during the second trimester

Li Ling, Wei Ran, Zhu Juan\*, Lu Jian

Medical Genetics Center, Guangdong Women and Children Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 510010, China

Corresponding author: Zhu Juan, E-mail: 12364780@qq.com

**【Abstract】 Objective** To study the genetic etiology using chromosome microarray analysis(CMA) and analyze the clinical of oligohydramnios fetuses in the second trimester. **Methods** 44 cases with oligohydramnios in the second trimester of pregnancy applied with CMA in the Medical Genetics Center of our hospital from June 2015 to February 2020 were enrolled in our study. **Results** Of the 44 cases, 13 cases with structural abnormalities and 31 cases with normal structural. Of the 44 cases, 25 cases had terminated pregnancy, 15 fetuses were delivery, 2 cases were lost to follow-up, and 2 fetuses demised, yielding 3 pathogenic CMA and 1 variants of uncertain significance. **Conclusion** Oligohydramnios in the second trimester is related to anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) and has a poorer pregnancy outcome. There is the risk for abnormal CMA findings in pregnancies with oligohydramnios.

**【Key words】** Oligohydramnios; Prenatal diagnosis; Chromosomal microarray analysis

羊水过少是指羊水指数(amniotic fluid index, AFI)  $\leq 50$ mm 或羊水最大垂直深度(deepest vertical pocket, DVP)  $\leq 20$ mm。妊娠期羊水过少与胎儿发育异常、母

体、胎盘、胎早破及孕期用药等因素相关, 而妊娠中期羊水过少与胎儿异常的风险较高相关<sup>[1]</sup>。本文通过对妊娠中期羊水过少病例的临床资料及妊娠结局进行分析, 应用染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)进行病因学探索。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 2015年6月至2020年2月在广东省妇幼保健院产前诊断中心诊断为妊娠中期羊水过少并行产前诊断的44例病例。所有病例经我院超声确定羊水过少。纳入标准:①首次超声提示羊水DVP $\leq$ 20mm;②核实首次超声提示羊水过少孕周在妊娠14~27<sup>+6</sup>周。排除标准:①胎膜早破;②单绒毛膜双羊膜囊(monochorionic diamnionic, MCDA)双胎;③宫内感染、母体甲亢、糖尿病、高血压及孕期使用吲哚美辛等药物治。

1.2 基本资料 孕妇平均年龄(28.5 $\pm$ 4.1)岁,孕周(23 $\pm$ 2.39)周,无基础疾病,1例既往2次羊水过少生育史,1例既往3次羊水过少生育史,1例自然流产1次,余无不良生育史。

1.3 研究方法 妊娠17~24<sup>+6</sup>抽取羊水25ml,但超声提示羊水DVP为0时,抽取脐带血2.5ml,25~28周抽取脐带血。CMA采用美国Agilent或Affymetrix公司基因芯片进行全基因组扫描测序,将基因拷贝数检测结果参考OMIM、DGV、

DECIPHER等数据库。

## 2 结果

2.1 病例资料 44例妊娠中期羊水过少病例中,13例合并结构畸形,其中9例合并泌尿系统发育异常,2例合并心血管系统畸形,1例合并神经系统发育畸形,1例为多发畸形;31例未合并结构畸形,但其中9例合并胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR),2例合并心胸比增大,4例胎盘局限和(或)增厚,1例胎儿水肿,1例合并颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)增厚,1例合并颈部皮肤皱褶(nuchal fold, NF)增厚,13例超声未发现明显异常。见表1。44例病例中25例孕妇选择引产;15例胎儿出生,CMA结果均正常;2例胎死宫内,2例失访,见表2。

2.2 CMA结果 44例病例全部行羊水或脐血的染色体微阵列分析检测。发现3例致病性拷贝数变异(copy number variant, CNV),1例意义不明的CNV,见表3。

表1 13例羊水过少合并胎儿结构畸形的病例资料

病例	年龄(岁)	孕周(周)	DVP(mm)	合并异常	结局	CMA结果
1	31	24	11	双肾阙如	TP	正常
2	29	26	0	双肾阙如	TP	正常
3	33	21	4(既往3次羊水过少)	双肾阙如	TP	正常
4	37	24	8	双肾多囊	TP	正常
5	34	26	13	双肾发育不良,巨膀胱	TP	正常
6	30	22	18	双肾阙如	TP	正常
7	30	22	18	双肾积液,肾脏回声增强,左肾囊肿,膀胱未显示	TP	正常
8	29	22	18	融合肾并多囊性发育不良	TP	正常
9	28	22	8	双肾囊性发育不良	TP	9p24.3p23(261257-9895113) $\times$ 3, 22q13.2q13.33(40266673-49335411) $\times$ 1
10	26	27	0	脑室前角相通,法洛四联症	TP	正常
11	24	24	14	脊髓圆锥位置低	TP	正常
12	23	24	18	门体静脉分流	足月顺产2.4kg	正常
13	29	23	17	门体静脉分流	足月顺产2.3	正常

注:TP终止妊娠

## 3 讨论

除去胎膜早破外,胎儿畸形是导致妊娠中期羊水过少的主要原因。44例病例中,12例(27%)病例有胎儿结构畸形,与Shipp等<sup>[1]</sup>报道的妊娠中期羊

水过少胎儿中存在50.7%胎儿发育异常有偏差,分析可能原因为本次收集病例为羊水过少在本院行产前诊断的病例,部分中孕期超声提示羊水少或合并其他胎儿畸形的孕妇放弃继续检查或妊娠,但与Singer等<sup>[2]</sup>报道的中期羊水少并行产前诊断的胎儿

畸形的构成比例相似。13例胎儿结构畸形中9例胎儿结构畸形为胎儿肾脏畸形如肾阙如,多囊性肾发育不良或肾积水等。肾阙如或多囊性肾发育不良以及肾积水都可能导致胎儿尿液产生过少或排除障碍,从而导致羊水过少。9例(20%)胎儿超声未发现胎儿结构畸形但是发生了FGR,与Vikraman

等<sup>[3]</sup>研究羊水过少病例18%合并FGR相似。羊水过少在FGR的发生与胎盘供血不足引起的慢性胎儿低氧血症有关,胎盘灌注不良引起的慢性低氧和胎儿营养不良会导致从心输出量重新分配,肾动脉的血管阻力增加,肾血流量减少,提示羊水过少是由于肾脏灌注减少导致尿量减少引起的FGR<sup>[4]</sup>。

表2 15例出生胎儿的病例资料

病例	年龄(岁)	孕周(周)	DVP(mm)	一周后DVP(mm)	合并异常	随访结果	
						分娩方式	出生体重(kg)
1	25	26	9	30	FGR、单脐动脉	足月剖宫产	1.6
2	32	25	14	30	胎盘局限增厚	足月顺产	2.42
3	32	24	16	40	FGR	32周顺产	1.27
4	27	26	18	—	无	足月顺产	3.9
5	32	22	10	50	无	30周早产	1.3
6	26	19	10	8	胎盘增厚、心包积液	36周顺产	1.7
7	26	27	12	—	FGR	36周剖宫产	1.9
8	29	24	14	29	无	足月剖宫产	2.15
9	29	25	14	40	FGR	足月剖宫产	2.0
10	30	24	15	34	心胸比增大	32周顺产	1.3
11	23	24	18	18	门体静脉分流	36周早产	2.4
12	29	23	17	30	门体静脉分流	足月顺产	2.3
13	21	22	19	40	NF 7.8mm	足月顺产	2.65
14	35	26	20	25	无	30周顺产	1.45
15	27	26	20	23	FGR	31周顺产	1.08

表3 4例终止妊娠胎儿的病例资料

病例	年龄(岁)	孕周(周)	DVP(mm)	合并异常	随访结果	CMA结果(hg18/19)
1	23	25	18(既往2次羊水过少)	无	TP	16p13.11p12.3(15039224-16807177)×3
2	35	18	7	无	TP	72.7% 21-三体嵌合
3	28	22	8	双肾多囊性发育不良	TP	9p24.3p23(261257-9895113)×3, 22q13.2q13.33(40266673-49335411)×1
4	31	25	0	无	TP	4q21.1q21.21(77,204,232-80,520,004)×1

注:TP终止妊娠

44例病例中有25例选择了终止妊娠,有15例胎儿出生,其中11例1周后复查超声提示羊水量正常。表2中病例4孕26周时首次发现羊水过少,在本院行产前诊断后未在本院复查超声,可能与该病例羊水过少出现的孕周相对较晚,羊水DVP18mm接近正常值,相对妊娠结局较好;表2中病例13周首次发现羊水过少在22周,羊水DVP19mm,1周后复查DVP40mm,足月顺产一正常体重新生儿,该病例可能为一过性的羊水过少;余13例病例均为低出生体重儿。表2中11例分娩的胎儿为一过性的羊水过少,但早产及低体重出生儿的风险均较高。本组研究病例中的预后较文献报道妊娠中期羊水过少期待治疗后的围产儿存活率相对较好,可能是因

为本组研究的病例多数未达到严重过少标准。虽然早中孕期发现羊水过少的妊娠结局较差,排除胎儿结构异常或遗传学上的病因,尚可以尝试积极的治疗及观察。

本研究中发现3例病例CMA结果异常,异常比例为6.8%,而超声正常的胎儿CMA的异常率为1.4%<sup>[5]</sup>。因此羊水过少会增加胎儿CMA异常的风险率。表1中病例1的CMA提示16p13.11p12.3区域发生了1.77Mb的重复,位于16p13.11微重复综合征区域,16p13.11微重复综合征可能与患者发育迟缓、自闭症、癫痫倾向相关<sup>[6]</sup>。与羊水过少相关性亦无相关报道。表1病例2为嵌合型21-三体,因为该病例出现羊水少的孕周为18周及羊水过少影

响超声观察胎儿畸形的效果,不排除胎儿肾脏结构异常或其他结构异常并未被发现的可能。病例 3CMA 发现 2 处染色体异常:①在 9 号染色体 9p24.3-p23 位置发生重复,片段大小约 9.9Mb。9 号染色体部分三体主要特征为智力低下、生长发育迟缓、小头畸形及特殊面容等。②在 22 染色体 22q13.2-q13.33 位置发生缺失,片段大小约 9.1Mb。22q13 区域缺失可以导致 22q13.3 缺失综合征,其特征为新生儿张力减退、发展迟缓、语言发育延迟和轻微面部畸形特性。推测患者父母一方可能为 9 号染色体和 22 号染色体的平衡易位携带者。该两处致病性 CNV 与羊水过少及多囊性肾病是否相关有待进一步验证。

本研究病例中有 1 例病例既往 3 次羊水过少引产,生育 2 胎健康,该次妊娠 21 周超声发现胎儿双肾阙如、羊水 DVP 为 4mm,在本次的 CMV 结果并未提示异常;另 1 例病例既往 2 次羊水过少引产,未生育正常胎儿,该次妊娠孕 18 周超声发现羊水 DVP 为 7mm,CMA 提示嵌合型 21-三体,似乎并没有找出连续 3 次妊娠羊水过少的原因。对于这类连续 2 次及以上的妊娠发生羊水过少,应考虑到常染色体隐性遗传病如多囊肾病、肾小管发育不全(renal tubular dysgenesis, RTD)等其他遗传性疾病<sup>[7]</sup>。单纯羊水过少可能是 RTD 在胎儿时期的唯一表现,行胎儿基因检测和引产后尸检包括肾脏组织病理学检查,有助于明确诊断。而单纯的 CMA 不足以找出羊水过少的遗传学病因,全外显子组测序可以更好地发现羊水过少的遗传学病因<sup>[8]</sup>。

#### 参 考 文 献

[1] SHIPP TD, BROMLEY B, PAUKER S, et al. Outcome of

singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters[J]. *Ultrasound ObstetGynecol*, 1996, 7:108-113.

[2] SINGER A, MAYA I, SUKENIK-HALEVY R, et al. Microarray findings in pregnancies with oligohydramnios-a retrospective cohort study and literature review[J]. *J Perinat Med*, 2019, 48(1):53-58.

[3] VIKRAMAN SK, CHANDRA V, BALAKRISHNAN B, et al. Impact of antepartum diagnostic amnioinfusion on targeted ultrasound imaging of pregnancies presenting with severe oligo- and anhydramnios: An analysis of 61 cases[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 212:96-100.

[4] BASCHAT AA, HECHER K. Fetal growth restriction due to placental disease[J]. *Semin Perinatol*, 2004, 28(1):67-80.

[5] SAGI-DAIN L, VIG LC, KAHANA S, et al. Chromosomal microarray vs. NIPS: analysis of 5541 low-risk pregnancies [J]. *Genet Med*, 2019, 21:2462-2467.

[6] BORLOT F, REGAN BM, BASSETT AS, et al. Prevalence of pathogenic copy number variation in adults with pediatric-onset epilepsy and intellectual disability[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(11):1301-1311.

[7] JOHN U, BENZ K, HÜBLER A, et al. Oligohydramnios associated with sonographically normal kidneys[J]. *Urology*, 2012, 79(5):1155-1157.

[8] 李晓青, 卢彦平. 妊娠中期羊水过少的病因学研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(12):846-849.

(收稿日期:2020-11-25)

编辑:宋文颖