

孕中期产前筛查高风险的胎儿染色体异常核型分析

任慧颖 俞冬熠 张钰滢 韩美艳*

(青岛市妇女儿童医院 遗传科, 山东 青岛 266034)

【摘要】 目的 通过羊水细胞染色体异常分析,探讨染色体异常核型发生的频率,类型及其之间的关系。**方法** 对 2010 年至 2014 年,在青岛妇女儿童医院产前诊断中心因孕中期产前筛查高风险的 6358 例孕妇行羊膜腔穿刺术,进行羊水细胞染色体分析。**结果** 6358 例羊水细胞分析中,异常病例 247 例,检出率 3.85%。其中 126 例 21-三体(51.01%),35 例 18-三体(14.17%),1 例 13-三体(0.4%),26 例性染色体异常(10.53%),59 例其他染色体异常(23.89%)。**结论** 目前在产前筛查高风险的人群中,羊水染色体分析为金标准,对高危孕妇进行羊水染色体分析可减少缺陷儿的出生。

【关键词】 产前诊断; 羊水穿刺术; 胎儿染色体异常; 染色体核型分析

【中图分类号】 R714.53

【文献标识码】 A

【Abstract】 Objective To investigate the occurrence of abnormal chromosome and the relationship between the types of abnormal chromosome by the analysis on abnormal chromosome of amniotic cell.

Method Chromosome analysis on 6358 case of amniocentesis for high risk pregnant women in second trimester prenatal screening from 2010 to 2014 Qingdao Women and Children's Hospital. **Results**

Among 6358 cases of amniotic chromosome analysis, 247 abnormal case (detection rate up to 3.85%) were found, which included 126 cases of trisomy 21(51.01%), 35 cases of trisomy 18(14.17%), one case of trisomy 13(0.4%), 26 cases of sex chromosomal abnormality (10.53%) and 59 cases of other chromosomal abnormality(23.89%). **Conclusions** Presently among the group of high risk pregnant women, amniotic chromosome analysis is the gold standard, and it can reduce the birth rate of defective infants.

【Key words】 prenatal diagnosis; amniocentesis; fetal abnormal chromosome; chromosome karyotype analysis

产前筛查是检出胎儿患有唐氏综合征、18-三体、神经管畸形等疾病发病风险的一种简便、可行、无创的方法。近年来随着产前筛查的广泛开展,需要接受产前诊断的孕妇也越来越多,羊膜腔穿刺已经成为应用时间最长、最广泛、最安全的侵入性产前诊断技术^[1]。现将青岛市产前诊断中心近几年因产前筛查高风险而进行羊水染色体检查的 6358 例病例中的异常结果的分布情况进行分析,从而积累了临床遗传咨询经验。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2010~2014 年在青岛妇女儿童医院遗传科因孕中期三联产前筛查高风险(产前筛查截断值为 21-三体 $\geq 1:270$,18-三体 $\geq 1:350$)为指征的 6358 名孕妇,在患者知情和自愿的前提下,接受羊膜腔穿刺术进行胎儿染色体核型分析。孕妇年龄为 19~48 岁,孕周为 19~26 周。

1.2 方法 羊膜腔穿刺术取孕妇羊水 30 ml 分为独立的两线进行细胞培养、收获、染色体制备以及常规染色体 G 显带分析,通常每例羊水标本计数 30

个分裂相,对 5 个染色体核型进行分析,如发现异常情况增加计数至 50~100 个核型。

2 结 果

2010~2014 年因产前筛查高风险而接受羊膜腔穿刺术的孕妇共 6358 例,247 例诊断为胎儿染色体病,检出率为 3.85%。其中 21-三体 126 例,18-三体 35 例,13-三体 1 例,性染色体异常 26 例(45,X 3 例、47,XXY 2 例、47,XYY 1 例、嵌合型性染色体异常 18 例、性染色体结构异常 2 例),其他异常病例 59 例,见表 1。

表 1 247 例产前诊断异常核型分布表

染色体异常类型	例数(例)	构成比(%)
数目异常		
21-三体	126	51.01
18-三体	35	14.17
13-三体	1	0.4
三倍体	1	0.4
性染色体异常		
45,X	3	1.21
47,XXY	2	0.81
47,XYY	1	0.4
嵌合型性染色体异常	18	7.29
性染色体结构异常	2	0.81
结构异常		
平衡易位	35	14.17
不平衡易位	6	2.43
标记染色体	6	2.43
嵌合型三体	2	0.81
臂间倒位	9	3.64

35 例平衡易位的胎儿其父母均进行外周血染色体核型分型,其中 33 例父母为相应染色体的平衡易位携带者,2 例为新发生病例,建议胎儿进行基因芯片检测,结果均为无缺失和重复,父母选择继续妊娠。6 例不平衡易位的病例中,5 例是父母为相应染色体平衡易位携带者,而胎儿发生不平衡易位,1 例父母染色体均正常,胎儿为新发生病例,建议进行基因芯片检测,但其拒诊,直接选择终止妊娠。9 例臂间倒位的胎儿(9 号染色体的臂间倒位为正常的多态性,未统计在内)其父母进行外周血染色体核型分析,父母均为相应染色体的臂间倒位携带者,后选择继续妊娠。

3 讨 论

我国的出生缺陷总发生率为 5.6%^[2]。染色体异常是导致新生儿严重出生缺陷的重要原因。据报道,我国活产新生儿中染色体病发生率约为 0.73%^[3,4]。染色体病是由于染色体异常所引致的一类遗传性疾病,无法根治,患者常有智力低下和畸形等表现。这些患儿通常缺乏生活自理能力,部分患者在幼年即夭折,一旦出生会给家庭及社会带来巨大的负担,产前筛查和产前诊断是确诊胎儿染色体病的两个重要的步骤。只有及时进行产前诊断,终止患胎出生,才能达到优生目的,提高人口素质。羊膜腔穿刺和羊水细胞核型分析是诊断胎儿染色体病的金标准,羊水染色体检测具有创伤性小、操作简单、安全性较高、技术成熟,其胎儿丢失率远低于自然流产率^[4]等特点。本文中对 6358 例产前筛查高风险的孕妇进行羊水细胞染色体核型分析,异常例数共 247 例,检出率为 3.85%,21-三体、18-三体、13-三体共 162 例,检出率为 2.55%,占异常病例的 65.59%,其他异常核型共 85 例,检出率为 1.34%,占异常病例的 34.41%。从这些数据可以看出,在产前筛查高风险的孕妇中其所有染色体病的发生率均比我国活产新生儿的染色体病的发生率(0.73%)高,而且在阳性病例中检出近 34%的其他异常染色体病例,从而证实母血清学唐氏儿筛查对于其他染色体异常也有一定的提示作用^[5]这一说法。

在这些其他异常核型中有 35 例染色体平衡易位和 9 例臂间倒位,占异常病例的 17.81%,这些结构异常虽不会出现出生缺陷表型,但这些平衡易位和臂间倒位携带胎儿,当其作为亲代时与正常人婚配后,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 种均为异常配子,表现为单体、部分单体、三体等不平衡个体,发生自然流产、死胎、畸胎和生育染色体异常患儿的概率将会大大增加^[6],现经羊水核型分析后其作为亲代生育时可直接进行遗传咨询以及羊水染色体检测。其余 41 例性染色体异常、染色体非平衡易位和嵌合体占异常病例的 16.6%,这些胎儿都将会有严重的无法医治的临床症状,如先天性智力障碍、各器官多发畸形、性器官发育异常、第二性征异常、无法生育等表现,均建议终止妊娠。产前筛查不仅仅对 21、18、13 三体综合

征具有筛查意义,同时对性染色体和其他染色体异常的筛查也有一定意义。

产前筛查是血清学指标(AFP、free B-HCG、UE3)变化是从蛋白质水平上来揭示染色体病的发生风险,筛查高风险患者发生妊娠高血压病、早产、胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫、死胎、畸胎等不良妊娠结局发生率较正常人群发生率要高,其原因可能是不良妊娠者的异常胎儿胎盘分泌的激素异常所致,在江美丽、廖灿^[7]的研究中,唐氏筛查高风险孕妇和低风险孕妇不良妊娠结局发生率分别为16.5%和1.6%,产前筛查高风险应引起临床大夫的高度重视。

本文中产前筛查高风险共6358例,异常病例247例,阳性率为3.85%,比我国活产新生儿中染色体病发生率(0.73%)明显增高。当产前筛查为高风险时应引起临床大夫的高度重视,其可能还存在三体综合征以外的其他染色体异常的风险。但当产前筛查高风险的病人有产前诊断禁忌证时如先兆流产、发热、有出血倾向、感染未愈等因素时,NIPT可提供一个有力的补充,NIPT技术是通过采取孕妇静脉血10毫升,提取游离DNA,利用新一代DNA高通量测序技术对游离DNA片段进行测序,并将测序结果结合生物信息分析,可以从中得到胎儿的遗传信息,得出胎儿患染色体非整倍性疾病(13-三体综合征、18-三体综合征、21-三体综合征)的风险率^[8-10]。因NIPT对其他异常染色体的检出有一定的漏检率^[11-13],所以当NIPT结果为阴性时要继续密切追踪观察B超结果,当其他染色体异常时通常也会伴有胎儿器官结构的异常,筛查B超指标主要包括:NB(胎儿鼻骨)、心脏异常、FMF(额上颌夹角)、肠腔强回声、肾盂扩张等,所以当B超显示有胎儿结构异常和软指标异常^[14-16]时,应建议孕妇进行介入性产前诊断,将漏诊率降到最低。

羊水染色体分析在产前筛查高风险人群中是诊断的金标准,可减少缺陷儿的出生,因此对于产前筛查高风险的孕妇临床医师应给予充分的咨询,产前筛查高风险的孕妇有必要对胎儿进行进一步的产前诊断,进行胎儿染色体核型分析,从而可以有利的降低出生缺陷儿的出生。

参 考 文 献

[1] 陆国辉. 临床遗传咨询[M]. 北京: 北京大学医学出版社,

2007:103.

- [2] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012)[EB/OL]. [2013-08-01] http://www.gov.cn/gzch/2012-09/12/content_2223371.htm.
- [3] 夏家辉,李麓云,戴和平,等. 3415例活产婴儿G显带染色体研究[J]. 湖南医学院学报,1983,8:113-118.
- [4] 李峰. 先天愚型的产前诊断[J]. 国外医学妇产科分册,1999,26:23-29.
- [5] Moran CJ, Tay JB, Morrison JJ. Ultrasound detection and perinatal outcome of fetal trisomies 21, 18 and 13 in the absence of a routine fetal anomaly scan or biochemical screening [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002,20(05):482-485.
- [6] 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.
- [7] 江美丽,廖灿,杨昕. 早孕期唐氏综合征联合查高风险对象的妊娠结局分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(7):52-53.
- [8] 杨湘玲,朱健生,刘贤云. 新型无创DNA产前检测在诊断胎儿染色体非整倍体疾病中的应用[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2013,5(2):15-17.
- [9] 姚妍怡,王维鹏,宋婕萍. 母血中胎儿游离核酸检测在诊断胎儿非整倍体中的应用[J]. 现代妇产科进展,2013,22(1):52.
- [10] 梅瑾,王小华,王昊,等. 无创产前基因检测在胎儿染色体非整倍体筛查中的应用[J]. 中国预防医学杂志,2013,15(3):238-240.
- [11] Argyro Syngelaki, Eugene Pergament, Tessa Homfray. Replacing the Combined Test by Cell-Free DNA Testing in Screening for Trisomies 21, 18 and 13: Impact on the Diagnosis of Other Chromosomal Abnormalities[J]. Fetal Diagn Ther 2014;35:174-184.
- [12] Mary Norton, Robert Currier, Laura Jelliffe-Pawlowski. Rare chromosome abnormalities detected by current prenatal screening compared to expected performance using non-invasive prenatal testing (NIPT) [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014,210(supl):S3-S4.
- [13] Petersen OB, Vogel I, Ekelun C, et al. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening [J]. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014,43(3):265-271.
- [14] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社,2006:560.
- [15] 李洁,茹彤,朱海燕,等. 不同指征介入性产前诊断的异常染色体检出率及其安全性分析[J]. 中华围产医学杂志,2009,12:88-92.
- [16] 段程颖,偶健,刘一琳,等. 孕中期羊水染色体细胞遗传学分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版)[J/CD]. 2013,5(2):22-24.

(收稿日期:2015-05-21)

编辑:宋文颖