

1564 例脐血细胞染色体核型分析

王丹 王华 黄定梅 贾政军 彭向京 周玉春

(湖南省妇幼保健院 遗传研究室, 湖南 长沙 410018)

【摘要】 目的 探讨脐带穿刺在产前诊断中的作用, 了解染色体异常核型与产前诊断指征的关系, 为遗传咨询与产前诊断提供依据。**方法** 对 2001 年 6 月至 2011 年 6 月在湖南省妇幼保健院就诊的 1564 例染色体病高危孕妇进行脐带穿刺, 取脐血细胞培养, 制备中期染色体, 常规 G 显带, 分析胎儿核型, 进行产前诊断。**结果** 在 1564 例产前诊断对象中, 检出胎儿染色体异常核型 90 例, 检出率 5.8%, 数目异常为主要的染色体异常, 以三体型为主, 占 49.6%, 其中 21 三体占 45.8%。**结论** 在高危孕妇中进行脐血穿刺是产前诊断的重要方法, 同时结合孕母血清筛查、B 超检查及高龄等是发现染色体病胎儿、预防出生缺陷的重要措施。

【关键词】 脐带穿刺; 产前诊断; 染色体核型

1564 Cases of Chromosomal Karyotype Analysis of Fetal Cord Blood

Wang Dan, Wang Hua, Huang Ding-mei, Jia Zheng-jun, Peng Xiang-jun, Zhou Yu-chun.

(Maternal and Child Health Hospital of Hunan Province, Changsha 410018, China)

【Abstract】 Objective To analyze the value of chromosomal karyotypes of fetal cord blood for prenatal diagnosis, and to investigate the relationship between the chromosomal abnormalities and the indications of prenatal diagnosis, providing the basis for hereditary consultation and prenatal diagnosis.
Methods Cordocenteses were performed in 1564 pregnant women with the indications of prenatal diagnosis during the June 2001 to June 2011, and fetal chromosomal karyotypes were examined.
Results 90 chromosomal abnormalities (5.8%) were checked out. Trisomy, the leading abnormality, consisted of 49.6% of all abnormalities and trisomy 21, which was 45.8%. **Conclusion** Cordblood for prenatal diagnosis of chromosomal diseases is important; and it is the major step of the diagnostic rate of chromosomal abnormalities and preventing birth defect with the prenatal serum screening, antenatal ultrasound screening and advanced age can increase.

【Key words】 cordocentesis; prenatal diagnosis; chromosomal karyotypes

染色体异常是一种重要而异常的先天性疾病。目前, 我国在总体出生婴儿中, 出生缺陷婴儿占 4%~6%^[1], 而染色体异常占其中很大一部分。为降低出生缺陷发生率, 产前诊断越来越得到人们的重视。产前诊断是减少遗传病和先天性缺陷胎儿出生的重要医学预防手段。因为绒毛穿刺和羊膜腔穿刺受妊娠孕周的限制, 因此对于孕周大的高危孕妇来说脐带穿刺已经成为一种有效的介入性的产前诊断方法。现将本院产前诊断中心 2001 年 6 月至

2011 年 6 月的 1564 例脐血胎儿染色体核型进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2001 年 6 月至 2011 年 6 月于湖南省妇幼保健院产前诊断中心因各种高危因素选择脐带穿刺的孕妇有 1564 例。年龄 20~47 岁, 孕周 20~37 周。按照孕妇进行产前诊断的首要原因, 将孕妇分成 8 类, 见表 1。

表 1 1564 例孕妇脐血染色体产前诊断指征

指征	例数	胎儿异常核型	检出率(%)
高龄(≥35 岁)	130	3	2.3
不良孕产史	36	2	5.6
B 超提示胎儿畸形	252	39	15.5
B 超提示胎儿发育异常	807	21	2.6
血清学唐氏筛查高危或异常	237	16	7.6
羊水结果验证	23	3	13.0
夫妇一方为异常染色体携带者	9	6	66.7
其它*	60	0	0
合计	1564	90	5.8

注: * 其它包括宫内可能感染、接触放射线物质、孕早期用药等

1.2 方法 术前检查孕妇的血、尿常规和凝血功能,穿刺前嘱孕妇排空小便后平卧位,用 B 超定位,经腹壁穿刺,抽取脐血 2 ml 左右注入无菌肝素钠管中送实验室。按常规外周血进行培养、收获、制片、显带及分析。核型计数不少于 20 个分裂相,异常核型者计数 30 个分裂相以上。

2 结 果

2.1 细胞培养 1564 例穿刺成功 1558 例,穿刺成功率为 99.6%;1558 例脐血标本培养成功 1554 例,成功率为 99.7%。

2.2 染色体检查结果 在培养成功的 1554 例脐血中发现异常核型 90 例(不包括多态核型),异常检出率为 5.8%。各种异常核型详见表 2。

3 讨 论

3.1 脐血穿刺在产前诊断中的应用 近年来,应用胎儿活体组织进行分子遗传学、细胞遗传学和生物化学的检测,尽早对胎儿进行多种遗传病、宫内感染性疾病及某些出生缺陷作出宫内诊断,对预防严重缺陷儿出生,提高国民人口素质起了不可估量的作用^[2]。目前用于染色体核型分析的产前诊断方法有绒毛、羊水和脐血穿刺。绒毛取样可用于妊娠早期的诊断,但容易导致胚胎流产;孕中、晚期的羊水穿刺细胞培养难度大,时间长且时间限制比较严格,嵌合体发生率较高;而脐带穿刺可用于 17 周以后妊娠,对妊娠时间的选择范围更宽,可作为羊水穿刺失败的补救措施,且血细胞也比羊水细胞更容易培养,

表 2 90 例胎儿脐血染色体异常核型

产前诊断指征	染色体异常核型	例数
高龄	47,XXX[7]/46,XX[93]	1
	47,XX,+21	1
	46,XY[42]/45,X[8]	1
不良孕产史	46,XY,rob(14;21)	1
	45,XX,der(13;21)(q10;q10)	1
B 超提示胎儿畸形	47,XY(X),+18	15
	47,XY(X),+21	10
	45,X	3
	47,XY(X),+13	3
	46,XX,t(14;15),+15	1
	46,XX,der(5)t(5;7)(p15q12)	1
	46,XY[21]/46,XX[9]	1
	46,XY,14q-	1
	46,XY,der(7;10)	1
	46XX,der(13;13)	1
	46,XX,der(14;21)	1
	46,XY,10q+	1
B 超提示胎儿发育异常	47,XY(X),+21	9
	47,XX(Y),+18	2
	45,XY,der(13;14)(q10;q10)	1
	46,XX,t(3;4)(q23;q12)	1
	46,XX,t(1;9)(q25;p22)	1
	45,X[15]/47,XYY[5]	1
	46,XY,der(21;21)	1
	46,XX,5P+	1
	47,XXY	1
	46,XY,7q+	1
羊水结果验证	46,XY,1q+	1
	45,XX,-21	1
	46,XY[3]/47,XY,+mar[27]	1
	46,XX[6]/47,XX,+mar[24]	1
	47,XXY	1
DS 筛查高危或异常	47,XY(X),+21	6
	47,XXY	2
	47,XXX[4]/46XX[36]	1
	45,X[6]/46,xx[94]	1
	46,XY,inv(1)(p13;q12)	1
	47,XXY[13]/46,XY[37]	1
	46,XY,t(11;22)(q25;q13)	1
	46,XX,15P+	1
	47,XX,+13	1
	47,XX,+18	1
夫妇一方为异常染色体携带者	46,XY,t(1;5)(q25;q13)	1
	46,XY,t(2;11)(q35;q23)	1
	46,XY,inv(3)(p13q27)	1
	46,XY,der(13;14)	1
	45,XY,der(13;14)(q10;q10)	1
	46,XY,der(13)t(9;13)(p13;q32)	1

成功率高,出结果快,可避免羊水细胞培养出现染色体假嵌合体的现象,同时对于妊娠晚期才出现的指征,如 IUGR 和一些畸形,有羊膜腔穿刺不可取代

的优势^[3]。但脐血穿刺术的风险及难度均高于羊膜腔穿刺术,因此要严格掌握手术适应证,须在有经验的临床及超声医师共同协助下完成。

3.2 染色体异常核型与产前诊断指征的相关性

3.2.1 染色体异常核型与母体年龄的关系 唐氏综合征的总体发生率是1/800~1/700,随母亲年龄的升高,其发生率也增加,母龄效应的内在机制尚不明确,可能与卵子老化程度高,生殖细胞形成过程中易形成染色体不分离,因而容易出现染色体异常儿^[4],尤其是三体儿,与母亲年龄有关^[5]。

本研究中,高龄妊娠(完全排除其它指征)的130例,染色体异常核型5例,检出率为2.3%,其中21-三体1例,性染色体异常2例。结果表明单纯的35岁以上的高龄孕妇若未合并其它产前诊断指征,其21-三体检出率并不高。过去美国妇产科联盟建议高龄孕妇应被告知有行产前细胞遗传学诊断的必要性^[6]。但最近的新的国际产前诊断标准已对该指征有所改变。对于35岁以上的孕妇如合并有唐氏筛查高危、超声检查异常等其它产前指征时再行产前诊断。但需告知患者其高龄可增加胎儿染色体核型异常的风险。

3.2.2 染色体异常核型与唐氏筛查的关系 孕早、中期母血清生化指标筛查胎儿染色体异常可以提高胎儿染色体病的检出率。笔者对筛查高危或异常的237例孕妇行脐血穿刺,共检出21-三体6例,18-三体1例,13-三体1例,性染色体异常5例及其它结构异常5例,异常检出率为7.6%,Shaffer LG等^[7]也曾报道在唐氏筛查高危人群中可发现21-三体以外的其他染色体异常,如45,X、47,XXY以及其他染色体结构易位等。因此母血清学筛查对于提高胎儿染色体病的诊断率,降低出生缺陷率具有重要意义。

3.2.3 染色体异常与超声异常改变的关系 随着孕周的增加,超声可发现胎儿进一步发育异常或形态异常,提示胎儿异常及生长受限的病例增多^[4]。胎儿畸形常常是染色体异常的一种表现^[8],当胎儿超声影像图出现下列主要异常表现之一,包括神经管畸形、心脏畸形、脑膨出、前脑无裂畸形、水囊状淋巴瘤瘤、Dandy-Walker综合征、颈项皮肤增厚 $\geq$

3 mm等,提示其为非整倍体的风险较高。超声诊断胎儿畸形发生的部位越多,其患染色体异常的可能性也越大^[9]。此外,一些次要超声影像指征如心腔内强回声光团、肠腔内强回声光团、股骨短、脉络丛囊肿、轻度肾盂扩张、单脐动脉等也与非整倍体和唐氏综合征有一定关系^[10]。本研究中,超声提示胎儿畸形的高危孕妇中检出三体型30例,其中以18-三体最多约占50%,其余还包括罗伯氏易位,性染色体异常,其它结构异常等,检出率高达15.5%。而超声异常声像中同样以三体型异常核型为主,但21-三体占多数。染色体异常尤其是三体型的异常核型是导致胎儿发育畸形或异常的主要原因。因此在妊娠的中、晚期进行四维超声检查能大大提高染色体异常核型的检出。

此外,笔者还发现夫妇一方为平衡易位携带者其胎儿异常核型的检出率高达50%以上,因此对于此类高危孕妇应在妊娠的中、晚期进行产前诊断。对于不良孕产史等其它原因高危妊娠者也要引起重视,必要时行产前诊断,避免染色体异常胎儿的出生。

脐带穿刺是常用的产前诊断技术,但因其技术要求高,并发症发生率较高,限制了其广泛运用,也使一部分患者因担心并发症的发生而放弃脐带穿刺检查,以致造成先天缺陷儿的出生。“将胎儿视为病人”是当今世界医学潮向之一,确保侵入性操作的安全更是尊重生命的体现^[11]。

传统的细胞遗传学技术虽然可以较准确地诊断各种染色体结构和数目的异常,但对于微小基因片段的缺失或重复,检测的准确性大大降低。为了克服传统细胞遗传学检测技术的缺点,近年来学者们把分子生物学技术充分运用到细胞遗传学中,在分子细胞遗传学诊断中,又以运用微阵列基因组杂交(array comparative genomic hybridization, aCGH)具有较大的可行性和优越性,其最大的特点是将基因芯片替代了中期核染色体,能够检测到基因组内任何DNA剂量不平衡改变,包括非整倍体、微小缺失和复制。Array CGH能把成百上千个分散的位点整合在一张可以同时分析的微阵列上,它明显优于常规的细胞核型分析和FISH技术。

本研究中,1564 例脐血穿刺术后有 2 例胎儿宫内死亡,胎儿丢失率为 1.3‰,其胎儿丢失率远低于自然流产率^[12]。且这一并发症与手术指征明确相关,对有异常的胎儿进行检查时发生率比较高^[13]。我们对可能发生的并发症给予及时合理的对症治疗,避免严重不良后果的发生,以减少医疗纠纷的发生。

综上所述,脐带穿刺胎儿染色体检查是一种有效的安全的产前诊断手段,可联合血清筛查及超声检查以最大限度地检出异常胎儿,同时应加强胎儿遗传优生医学门诊的咨询工作,对高危因素者选择恰当方式的染色体核型诊断是产前诊断的重要环节,以阻断先天缺陷儿的出生,达到优生目的,提高人口素质。

参 考 文 献

- [1] Jameson JL. Principles of molecular medicine[M]. Totowa: Humana Press, 1998. 1069.
- [2] 杜传书,刘祖洞. 医学遗传学[M]. 第 2 版,北京:人民卫生出版社,1992.
- [3] 朱瑞芳,胡娅莉,李洁,等. 胎儿脐血染色体分析在产前诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(11): 48-49.
- [4] 林娜,黄海龙,范向群,等. 羊水染色体与脐血染色体检测指征分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2008, 14(6): 85-87.
- [5] 方群,游泽山,王彩珍,等. 妊娠中晚期 300 例胎儿脐血染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17(1): 16.
- [6] Joe Leigh Simpson, Sherman Elias 著. 郎景和,等译. 妇产科遗传学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2005. 372-373.
- [7] Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis [J]. Am J Med GenetC Semin Med Genet, 2007, 145 (1): 87-98.
- [8] Spencer K, Spencer CE, Power M, et al. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience[J]. BJOG, 2003, 110: 281-286.
- [9] 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. 560-561.
- [10] Sohl BD, Sciosia AL, Budorick NE, et al. Utility of minorultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181: 898-903.
- [11] Orlandi F, Damiani G, Jakil C, et al. The risk of early cordocentesis (12-21 weeks): analysis of 500 procedures[J]. Prenatal Diagnosis, 1990, 10: 425.
- [12] 孙淑湘,陈宝江. 羊水细胞染色体培养的操作分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(8): 45.
- [13] Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, et al. Complications of fetal blood sampling[J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 168: 1339.

编辑:宋文颖

(收稿日期:2011-11-16)

读 者 · 作 者 · 编 者

本刊对作者署名的要求

作者姓名在文题下依次排列,在编排过程中不应再做更动;作者单位按照邮政编码、所在省市县、单位全称、具体科室的顺序列于文题下方。作者应是:① 参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;② 起草或修改论文中主要观点或其他主要内容者;③ 能对编辑部的修改意见进行核修,在学术方面进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。作者中如有外籍作者应征得本人同意,并附证明信。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部