

染色体异常核型图像库在染色体核型分析室间质评中的应用

翁炳煊

(浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

【中图分类号】 Q343.2 【文献标识码】 A

【摘要】 目的 建立染色体异常核型图像库, 试验染色体核型分析室间质评的可行性。**方法** 采集经细胞遗传学或分子遗传学确诊的疑难、罕见、易误诊的染色体异常核型图, 用常规染色体核型分析软件处理至最佳状态, 将每 6 幅不同染色体异常核型作为 1 个组合单位, 编入计算机, 建立染色体异常核型图像库, 从中选出核型图, 发送给受试者作染色体核型分析, 然后对反馈结果进行评价。**结果** 使用 6 幅染色体核型分别为 46, X, t(Y;5)(q12;q21); 46, XY, 15P⁺; 46, XX, t(13;18)(q12;q21); 46, X, r(Xp); 46, X, t(Y; Y); 46, XX, t(9;20)(P13;p13) 的图像对 35 家受试者作室间质评试验。经试验, 各受试者反馈的相对应于上述 6 幅质控图排序的完全正确率分别为 81.82%、78.13%、86.67%、78.79%、78.13%、90.32%, 完全错误率分别为 15.15%、21.88%、10.00%、18.18%、21.88%、6.45%, 总的完全正确率、部分正确率、部分错误率和完全错误率分别为 82.20%、0.52%、1.57% 和 15.71%。**结论** 疑难、罕见染色体异常核型分析的准确性有待于进一步的提高; 以疑难染色体异常核型图像作染色体核型分析室间质评是一种简便易行的方法。

【关键词】 室间质评; 质控物; 染色体核型分析

【Abstract】 Objective To develop the simple and practical external quality assessment (EQA) method for chromosome karyotype analysis by establishing the chromosome abnormal karyotype image banks and its quality control images. **Methods** Typical metaphase images of rare chromosomal abnormalities were collected from the prenatal diagnosis laboratories of Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. It was sent to the enrolled laboratories via emails. These laboratories then sent back their interpretation reports via emails after analyzing the chromosome images. The person in charge of the EQA scheme conducted the statistical analysis and the assessment of the reports from the laboratories. And he/she would inform the laboratories the evaluation results. This method was to test the feasibility of using EQA scheme of abnormal chromosome karyotypes to conduct simple external quality assessment of prenatal cytogenetic diagnosis. **Results** The karyotypes of six kinds of rare, or subtle, structural chromosome abnormal karyotype were 46, X, t(Y;5)(q12;q21); 46, XY, 15p⁺; 46, XX, t(13;18)(q12;q21); 46, X, r(Xp); 46, X, t(Y; Y); 46, XX, t(9;20)(p13;p13) respectively. In the external quality assessment, feedbacks from the participating labs on the sequencing results of the six kinds of quality control cells showed that the wholly overlapping rate were 81.82%、78.13%、86.67%、78.79%、78.13%、90.32%, and the wholly deviation rate were 15.15%、21.88%、10.00%、18.18%、21.88%、6.45%. The wholly overlapping rate, partial overlapping rare, partial deviation rate and wholly deviation rate turned out to be 82.20%、0.52%、1.57%、15.71%. **Conclusions** The quality of the detection of rare chromosomal abnormalities still needs to be improved, and the metaphase images were suitable to be used as quality control materials

【Key words】 external quality assessment; quality control agent; chromosome karyotype analysis

染色体核型分析是确诊染色体病的金标准,随着我国对生殖健康的日益重视,目前已广泛应用于产前胎儿和植入前胚胎染色体病的诊断,并作为异常妊娠、不孕不育、血液病、肿瘤等临床诊断及发病机制研究的重要项目。作为实验诊断项目,均应有规范的实验室质量控制方法,这已形成共识并已成为政府行为^[1-4]。近年来国内外有较多的文献^[5-7]对染色体核型分析的室内质控和室间质评方法作了报道,但其在质控物的制备、发放和染色体制作等方面的操作条件还有待于更进一步地优化,一时还难以较广泛地推广应用。本文试验了以染色体异常核型图像作为质评材料,用于染色体核型分析的室间质评试验,简便易行。

1 材料和方法

1.1 染色体异常核型图像的收集及其图像库的建立 从各相关实验室中采集经细胞遗传学或分子遗传学确诊的疑难、罕见、易误诊染色体异常核型图像,用常规染色体核型分析软件处理其背景及核型图像至最佳状态,将每6幅不同染色体异常核型作为1个组合单位,编入计算机,建立染色体异常核型图像库。

1.2 试验方法 在2006年1月至2012年6月期间,从染色体异常核型图像库中取出1个组合单位

(6幅)的易误诊染色体异常核型图,以电子邮件、通信和当面的形式进行室间质评试验。按试验前约定,全部受试对象均采用隐名回报结果,不向外公布成绩。

1.3 结果评价 按4级打分法评价各受试者反馈的结果(表1)。

表1 染色体核型分析室间质评4级打分法评价标准

级别	得分	评价标准
I	3	完全正确:核型诊断正确,并正确诊断易位染色体及其易位点“区”、“带”的位置。
II	2	部分正确:核型诊断正确,正确诊断易位染色体及其易位点“区”位置,但对易位点“带”位置描述错误。
III	1	部分错误:核型诊断正确,正确诊断易位染色体,但对易位点“区”、“带”位置的描述均有误。
IV	0	完全错误:核型错误;或对易位染色体及其易位点“区”和“带”位置的描述均为错误。

2 结果

2.1 建立了染色体异常核型图像库 制作了1个组合单位(6幅)的染色体异常核型图像,其核型分别为46,X,t(Y;5)(q12;q21);46,XY,15P⁺;46,XX,t(13;18)(q12;q21);46,X,r(Xp);46,X,t(Y;Y);46,XX,t(9;20)(P13;p13)(图1)。

2.2 室间质评结果 向35家受试者各发放1个组合单位的染色体异常核型图像(图1),其反馈的染色体核型分析结果如下(表2、3)。

表2 染色体核型分析4级打分法室间质评结果

质控图标 准核型	发放质控 图份数	回报结果 份数(%)	4级实验室数(分级[得分(%)])			
			I[3]	II[2]	III[1]	IV[0]
46,X,t(Y;5)	35	33(94.29)	27(81.82)	1(3.03)	5(15.15)	
46,XY,15P ⁺	35	32(91.43)	25(78.13)	7(21.88)		
46,XX,t(13;18)	35	30(85.71)	26(86.67)	1(3.33)	3(10.00)	
46,X,r(Xp)	35	33(94.29)	26(78.79)	1(3.03)	6(18.18)	
46,X,t(Y;Y)	35	32(91.43)	25(78.13)	7(21.88)		
46,XX,t(9;20)	35	31(88.57)	28(90.32)	1(3.2)	2(6.5)	
合计	210	191(90.95)	157(82.20)	1(0.52)	3(1.57)	30(15.71)

3 讨论

染色体核型分析是诊断染色体病的金标准,随着国家对产前诊断工作的日益重视,目前已广泛应用于羊水脱落细胞、绒毛组织的染色体病产前诊断。

作为实验诊断项目,均应有相应规范的质量控制措施,这已成为政府的行政行为并已形成共识^[1-4]。近年来有较多的文献^[8-11]报道了要加强并开展影像学、细胞遗传学、分子遗传学产前诊断及母血清产前筛查的质量控制。Bastien P等^[12]对多家实验室就

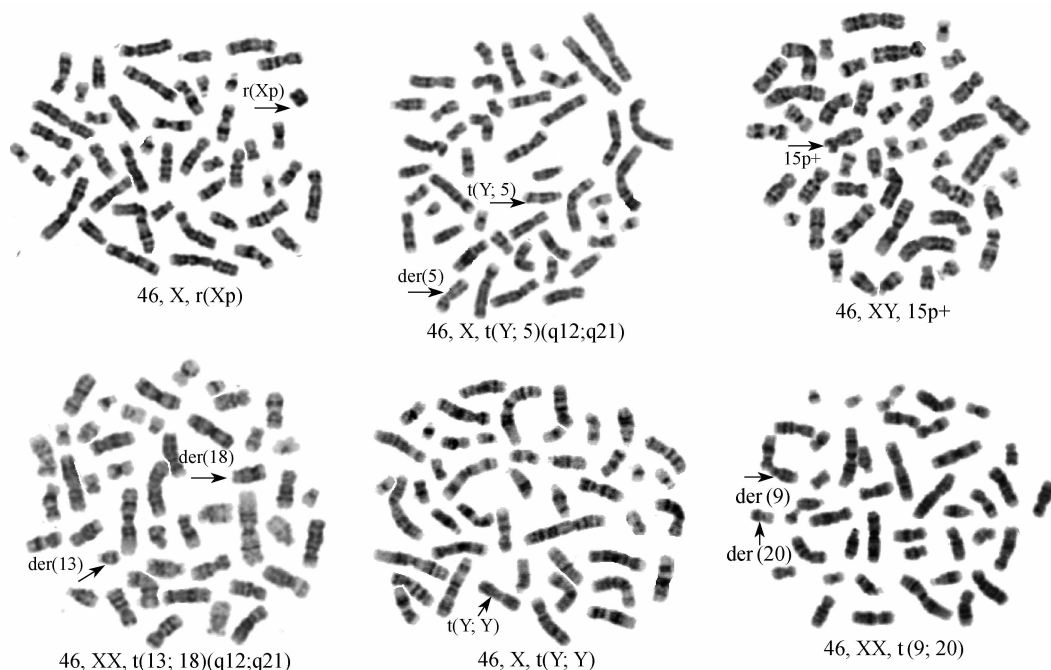


图 1 1 个组合单位的染色体异常核型质控图

表 3 6 类染色体异常核型质控图室间质评中的误诊类型

标准核型	误诊核型[例]
46, X, t(Y; 5)(q12; q21)	46, X, t(5; 15)[5]; 46, X, t(Y; 5)(q12; q22)[1]
46, XY, 15P ⁺	46, XY, t(15; 21)[7]
46, XX, t(13; 18)(q12; q21)	46, XX, -18, +mar[2]; 46, XX, del(18)(q12; q21)[1]; 46, XX, t(13; 18)(q12; q12)[1]
46, X, r(Xp)	46, X, +mar[3]; 45, X[2]; 46, XY[1]; 46, X, Xp[1]
46, X, t(Y; Y)	46, X, -Y+11[4]; 46, X, -Y, +del(11)[3]
46, XX, t(9; 20)	46, XX, -20, +17[1]; 46, XX[1]; 46, XX, t(9; 20)(p13; p12)[1]

羊水中弓形虫的产前分子诊断作了为期 3 年的室间质量控制; Tosto F 等^[13]对地中海贫血的基因分型、报告结果及试验方法作了 5 年时间的调查, 并提出了当地室间质评的实施计划; Ramsden SC 等^[7]报道了 3 年来利用分子遗传学技术对染色体数目异常的快速产前诊断的室间质量评估经历。国内文献^[5-7]对细胞遗传学诊断的质量控制及其室间质评方法提出了较好的见解, 但其在质控物的制备、发放和染色体制作方面的优化条件还有待于更进一步地研究。

为了试验一种简便易行的染色体核型分析室间质评方法, 本文以 6 例易于误诊的染色体异常核型分裂相组成了 1 个组合单位的染色体异常核型质控图, 其核型分别为 46, X, t(Y; 5)(q12; q21)、46, XY, 15P⁺、46, XX, t(13; 18)(q12; q21)、46, X, r(Xp)、46, X, t(Y; Y) 和 46, XX, t(9; 20)(P13; p13) 6 类, 均属较为疑难、罕见的异常核型, 并作了染色体核型分析的室间质评试验。由表 2 的试验结果可知, 我们向 35 家受试者各发放了 1 个组合单位的染色体异常核型图, 共计 35 个组合单位, 含有 210 份异常核型的质控图, 其中有 19 份质控图未回报结果, 据了解是因为没有把握确诊这类罕见的核型。回报结果的有 191 份, 总的回报率为 90.95%。各受试者回报的结果, 相对应于 46, X, t(Y; 5)(q12; q21); 46, XY, 15P⁺; 46, XX, t(13; 18)(q12; q21); 46, X, r(Xp); 46, X, t(Y; Y) 和 46, XX, t(9; 20)(P13; p13) 的 6 染色体异常核型排序的结果, 其完全正确率分别为 81.82%、78.13%、86.67%、78.79%、78.13%、90.32%, 完全错误率分别为 15.15%、21.88%、10.00%、18.18%、21.88%、6.45%, 总的完全正确率、部分正确率、部分错误率和完全错误率分别为

82.20%、0.52%、1.57%和15.71%。表明受试者的染色体核型分析结果存在一定比例的误诊率,如果将因没有把握确诊而未回报的19份质控图计算在内,其误诊率会更高。这可能是因为:①以染色体异常核型图作室间质评,对特别疑难、罕见的异常核型难以作进一步地鉴定;②被选择的室间质评对象偏向于基层单位;③染色体核型分析是近年才被普遍开展起来的,技术人员缺乏对疑难罕见染色体病例的实验诊断经验;④初次作室间质评试验,缺乏相关的室间质评经验;⑤没有按统一标准规范化地描述染色体核型的结构;⑥本室间质评方法所确定的4级打分法评价标准偏高;⑦所用的质评图像疑难、易误诊;⑧本次室间质评试验并非由卫生主管部门正式组织,结果不计成绩,是基于自愿、隐名的形式进行的;⑨大多问题出在未按规范的染色体核型命名方法描述核型的区、带,而非染色体核型分析的性质错误。表3列举了室间质评中被误诊的核型及例数,其中有5例46,X,t(Y;5)(q12;q21)被误诊为46,X,t(5;15),前者除了生育功能可能会有影响外,临床体征一般正常,但后者表现为原发性闭经的性异常;有7例46,XY,15P⁺被误诊为46,XY,t(15;21),前者一般为临床体征正常的多态性核型,但后者为先天愚型的核型;有2例46,XX,t(13;18)(q12;q21)被误诊断为46,XX,-18,+mar,1例被误诊为46,XX,del(18),前者在生育子代时易发生流产,其本人临床体征一般正常,但后者表现为染色体缺失的症状,一般不会活到出生;有3例46,X,r(Xp)被误诊为46,X,+mar,2例被误诊为45,X、被误诊为46,XY和46,X,Xp各1例,特别是被误诊为46,XY后,就要采取外科手术切除“隐睾”以防恶变;有4例46,X,t(Y;Y)被误诊为46,X,-Y+11,3例被误诊为46,X,-Y,+del(11),原核型多了1个Y染色体,误诊后却没有Y染色体了;46,XX,t(9;20)被误诊为46,XX,-20,+17、和46,XX,del(9)各1例,原核型属染色体易位,在生育子代时易发生自然流产,本人临床体征一般正常,但误诊后的46,XX为正常核型、另外2种核型一般都不会成活到

出生。

由此可见,在染色体核型分析中,除了应同时作分子遗传学等方法佐证外,还应定期以疑难、罕见、易误诊的染色体异常核型图像发送给各实验室作室间质评,以及时发现存在的问题,增加技术人员对易误诊病例的见识。本文试用的以疑难染色体核型图像进行染色体核型分析的室间质评,简便易行,具有推广应用价值。

参 考 文 献

- [1] 申子瑜,李少男,王治国.我国政府对临床实验室质量保证的管理行为[J].中华检验医学杂志,2006,29:6-8.
- [2] 丛玉隆.临床实验室分析前质量管理及对策[J].中华检验医学杂志,2003,27(8):483-487.
- [3] 杨振华.实验室认可和认可标准[M].临床实验室质量管理.北京:人民卫生出版社,2003.132-137.
- [4] 楼慧萍.谈检验科的全面质量管理[J].中华医院管理杂志,2003,19(5):276-278.
- [5] Birgit Sikkema-Raddatz,Ron Suijkerbuijk,Katelijne Bouman, et al. Quality aspects of prenatal cytogenetic diagnosis: Determining the effect of various factors involved in handling amniotic fluid and chorionic villus material for cytogenetic diagnosis[J]. Prenat Diagn,2006,26:791-800.
- [6] Weng BH, Cai JP, Wang XM. Establishment of lymphocyte cell lines with abnormal chromosome karyotypes and its application in external quality assesment for chromosome karyotype analysis[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi,2007,24(6):689-691.
- [7] Ramsden SC, Mann K, McConnell C. External quality assessment of rapid prenatal detection of numerical chromosomal aberrations using molecular genetic techniques: 3 years experience[J]. Prenat Diagn,2007,27(5):404-408.
- [8] Merz E, Bötzel A. Quality assurance in ultrasound diagnostics-where are we at the end of 2009? [J]. Ultraschall Med,2009,30(6):525-527.
- [9] Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Quality control at first trimester: is there something new? [J]. Am J Obstet Gynecol,2007,196(3):272. e1-5.
- [10] Sikkema-Raddatz B, Suijkerbuijk R, Bouman K, et al. Quality aspects of prenatal cytogenetic diagnosis: determining the effect of various factors involved in handling amniotic fluid

- and chorionic villus material for cytogenetic diagnosis [J]. Prenat Diagn, 2006, 26(9):791-800.
- [11] Fries N, Althuser M, Fontanges M, et al. Quality control of an image-scoring method for nuchal translucency ultrasonography[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198(3): 345-346.
- [12] Bastien P, Jumas-Bilak E, Varlet-Marie E. Three years of multi-laboratory external quality control for the molecular detection of Toxoplasma gondii in amniotic fluid in France [J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(4):430-433.
- [13] Tosto F, Salvatore M, Falbo V, The Italian scheme of External Quality Assessment for beta-thalassemia: genotyping and reporting results and testing strategies in a 5-year survey[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2009, 13(1):31-36.

编辑:刘勇
(收稿日期:2012-07-11)

书 讯

人感染禽流感防治知识问答

高占成 冯子健 姜 宁 编著



近期,在我国部分地区陆续发生了人感染 H7N9 禽流感疫情。为应对疫情,认真贯彻领导指示精神,科学宣传介绍有关预防 H7N9 禽流感知识,增强大众防控人感染 H7N9 禽流感的知识和能力,人民卫生出版社有限公司立即针对大众出版科普读物,组织临床及疾病预防控制专家撰写《人感染禽流感防治知识问答》。

书中从引起人感染禽流感的病原、传播途径、临床表现和相关治疗,以及预防与控制策略等几个方面,以问答的形式,图文并茂地加以解答诠释。本书的附件部分汇集了我国现行国家卫生和计划生育委员会、中国疾病预防控制中心发布的有关人感染 H7N9 禽流感诊断治疗和防控的相

应文件。本书同步出版的电子书已于近期在亚马逊上架(定价为 11.99 元)。

书号: 978-7-117-17229-5

定价: 16.00

购书电话: 010-59787584/85

人民卫生出版社有限公司

2013.04.15