

# 孕中期羊水染色体细胞遗传学分析

段程颖 偶健 刘一琳 傅文字 孙健美 东李红

(南京医科大学附属苏州医院 苏州市立医院生殖与遗传中心,江苏 苏州 215002)

**【摘要】** 目的 通过胎儿的羊水染色体进行临床分析,探讨胎儿染色体异常与产前诊断指征的关系。  
方法 2012年1月至12月在本中心行产前诊断的1668例孕妇进行羊膜腔的穿刺,羊水细胞培养后进行染色体核型分析。  
结果 羊水细胞培养成功1668例,检出染色体异常68例,异常率4.08%。最常见的染色体异常核型类型是数目异常,异常率达到72.06%。在产前诊断指征中,筛查高风险异常核型30例(3.21%);在临界高风险及伴有其他异常指标者120例孕妇中,染色体异常者占11例,异常率9.17%。  
结论 筛查高风险、临界高风险伴其他指标异常和高龄是产前诊断的主要指征,临床医生应加深对染色体病的认识,综合各种筛查、诊断方法,提高染色体病的诊断水平,降低染色体病患儿的出生。

**【关键词】** 产前筛查;羊水细胞培养;核型分析;产前诊断

**【中图分类号】** R394.2 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between fetal abnormal chromosome and prenatal diagnosis indications through to analyze fetal amniotic chromosome. **Method** 1668cases of pregnant women for prenatal diagnosis who had received amniocentesis during January to December 2012, then amniotic cell culture and karyotype analysis. **Results** Amniotic cell culture was successful in 1668 women. Sixty-eight cases abnormal chromosome karyotype was detected and the abnormal rate was 4.08%. The most common type of karyotype was numerical abnormality, the rate of abnormality was 72.06%. According to the indications of prenatal diagnosis, the abnormal chromosome cases of high-risk on screening were detected in 30 cases, the frequency of abnormality was 3.21%. Among the 120 cases in the critical value of high-risk and other anomaly index, the abnormal chromosome karyotype to reach 11 cases, the frequency of abnormality was 9.17%. **Conclusions** The high-risk on screening and critical-risk on screening and other anomaly index and age were the main indicators for prenatal diagnosis, clinician should understand well the chromosome disorder and apply all kinds of methods on screening and diagnosis to increase its diagnosis level, and reduce the birth of infants suffered from chromosome abnormalities.

**【Key words】** prenatal screening; amniotic cell culture; karyotyping; prenatal diagnosis

染色体病是指由染色体异常引起的疾病,是导致新生儿出生缺陷的重要遗传性疾病之一。据文献报道,我国每年出生染色体异常的新生儿约10万,在活婴中染色体异常者占0.3%。目前尚无特异性的治疗方法,适时行产前诊断和出生干预是减少出生缺陷的重要手段<sup>[1]</sup>。本文对来本中心做产前诊断的孕妇在B超引导下羊膜腔穿刺术,取羊水细胞培养,现将结果总结报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 标本来源和采集 2012年1月至12月对来本中心进行产前诊断的孕妇1668例进行羊膜腔穿刺,其中血清学筛查为高风险者934例,临界高风险伴其他指标(AFP、B超等)异常者120例,上一胎异常者63例,高龄(大于35周岁)者507例,二胎18例,其他26例。羊水穿刺前与孕妇及家属签知情同意书,告知羊水细胞染色体分析的产前诊断范围及

风险,在孕妇及家属同意的情况下才可以进行羊膜腔穿刺。在 B 超引导下,抽取羊水 20 ml 置入 2 支 15 ml 的无菌尖底离心管中。

1.2 羊水细胞培养 羊水细胞分别置于 2 套独立的培养系统进行培养。20 ml(每管 10 ml)羊水离心后,弃上清,每管留 0.5 ml 打匀后分别接种到 2 个 50 ml 培养瓶中,加入 5 ml 培养基,分别放入到 2 个培养箱(37 °C、5% CO<sub>2</sub>)中。第 7 天,观察,换液。

1.3 羊水细胞收获及制片 见到较多的圆而亮的克隆细胞,加 35 μl 秋水仙素,再放入培养箱中继续培养 4 小时,倒掉上清进行低渗、预固定、固定、冰片滴片,每份标本滴片 2 张,在 50 °C 烤箱中过夜老化,行胰酶消化。

1.4 核型分析 分析 2 个独立培养的培养瓶中的 4~5 个核型,计数 2 个独立培养的培养瓶中的 20 个中期分裂相,羊水染色体嵌合体执行《中华人民共和国卫生行业标准》中羊水染色体嵌合体诊断标准。对常见的多态性必要时做家系及双亲染色体分析。

## 2 结果

2.1 成功率 1668 例羊水细胞培养的成功率为 100%,核型分析成功率为 100%。

2.2 核型检查结果 1668 例孕妇中,检出染色体异常 68 例,异常率为 4.08%;多态性 51 例,比例达 3.06%。(表 1)

2.2.1 异常核型类型中数目异常 39 例,其中三体型 35 例;染色体多态 51 例。(表 2)

2.2.2 临界高风险及其他软指标异常,18 三体 4 例,21 三体 3 例,13 三体一例。(表 3)

表 1 产前诊断指征与染色体异常检出率

产前诊断指征	例数	染色体异常例数	异常检出率(%)
筛查高风险	934	30	3.21
临界高风险及伴有其他指标	120	11	9.17
不良孕产史	63	3	4.76
高龄	507	15	2.96
双胎	18	1	5.56
其他	26	8	30.77
总计	1668	68	4.08

表 2 产前诊断指征与核型类型

	21 三体	18 三体	13 三体	XO	XXY	易位	嵌合	多态	其他*
筛查高风险	11	5	—	1	—	4	5	37	4
临界高风险及伴有其他指标	3	4	1	2	—	—	—	3	1
不良孕产史	—	—	—	—	—	1	1	—	1
高龄	8	1	—	—	1	3	2	9	—
双胎	—	1	—	—	—	—	—	—	—
其他*	1	—	—	—	—	5	—	2	2
总计	23	11	1	3	1	13	8	51	8

注:\* 包括夫妻双方任一方有染色体异常;孕期服用药物(癫痫药,避孕药等);近亲婚配史

表 3 临界高风险值及其他指标异常与核型类型

核型类型	临界高风险值及其他指标异常
47,XN,+18	DS1/440,AFP0.325
47,XN,+18	ES1/590
47,XN,+18	ES1/550
46,XN,1qh+	ES1/1000
47,XN,+18	NF5.5
47,XN,+21	胎儿复杂先心
45,XO	淋巴水囊瘤,腹腔积液
47,XN,+13	全前脑,鼻唇紊乱
47,XN,+21	DS1/642
46,XN,inv(9)	HCGMoM0.215
46,XN,21P+	DS1/325
47,XN,+21	NF7.3,室缺
46,XN,偶见多个结构异常核型	DS1/274
45,XO	NT 增厚 5 mm

注:DS:唐氏综合征;ES:爱德华综合征;NT:胎儿颈部透明层;NF:颈项透明层厚度

## 3 结论

产前诊断是一项风险高、难度大的技术,针对孕妇就诊时不同的孕周选择产前诊断方法,孕早期(11~13 周)选择绒毛穿刺,中孕期(14~23 周)选择羊水穿刺或者中晚期(20 周以后)的脐静脉穿刺行染色体核型分析,这 3 种方法因为结果准确可靠而且比较实用,因而称它们为产前诊断的“金标准”<sup>[2]</sup>。这 3 种方法中,羊水染色体核型分析最为常见。本年度 1668 例孕妇进行羊水染色体检查,异常核型率 4.08%,与文献报道基本一致<sup>[3]</sup>。

在本次研究中,通过血清学筛查高风险来做产前诊断的孕妇 934 例,染色体异常 30 例,异常检出率 3.21%,占整个异常总数的 44.12%(30/68)。其中数目异常 17 例,最常见的是 21 三体综合征,为 11 例,本年度还检测出 1 例短臂缺失的 5 号染色体(又称为 5p 缺失综合征)(见图 1)引起的遗传病,发

生率为十万分之一,国内外均很少见。患儿一般表现为生长发育迟缓、头面部畸形、哭声轻、音调高,皮纹改变等特点,并有严重的智能障碍,最明显的特征是哭声似猫叫,因此也叫猫叫综合征<sup>[4]</sup>,这些染色体异常者均能在产前得以诊断,本例核型为 46, XN, 5p- (见图 1),血清学筛查为 ES1/240。通过血清学筛查高风险的孕妇,检出 37 例多态性,近年研究发现,多态性与某些不孕不育和流产有一定关联,也应该密切关注<sup>[5]</sup>。因此进行母体血清学筛查,有助于胎儿染色体病的诊断。

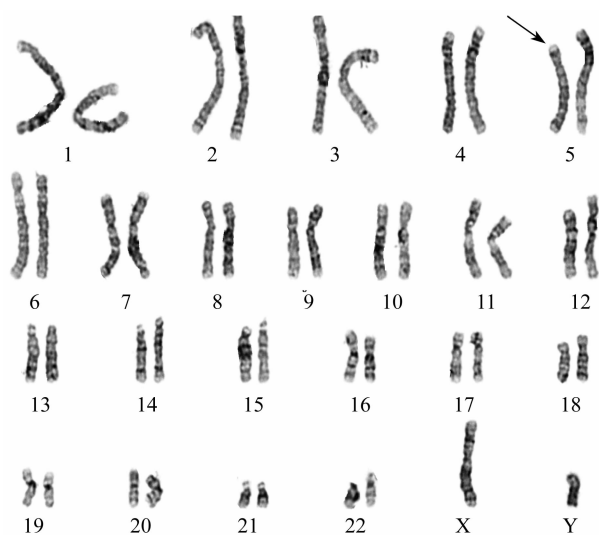


图 1 46,XY,5P-

由于不良孕产史、夫妇一方染色体异常和孕期接触致畸物质导致的染色体异常多为结构异常,9 例占两者异常例数的 81.81% (9/11),包括易位、倒位,以相互易位为主,应建议双亲行外周血染色体检查,以确定结构异常染色体来源,并于双亲染色体比对,是否有遗传物质的丢失,若与双亲一样应建议妊娠妇女行超声检查和产前检查,密切观察胎儿生长发育情况,如染色体结构异常为胎儿自身突变,则胎儿异常的可能性增大<sup>[6]</sup>。如果一对夫妇已有 1 个存活孩子是 21 三体,其本次分娩年龄在 30 岁以下,那么再次怀 21 三体胎儿的风险约为 1%。对于 30 岁以上者,其再次怀 21 三体胎儿的风险与孕妇实际年龄相关。

孕妇高龄是产前细胞遗传学诊断的最常见指征。虽然染色体异常可见于各年龄组的孕妇,但随

着年龄的增大,子代三体核型发生率随之增加,35 岁以后呈指数级递增,至今原因不明。可能由于随着年龄的增加,卵母细胞减数分裂时染色体不分离而导致三体形成<sup>[8]</sup>。主要为 21 三体综合征和 18 三体综合征,其次为性染色体数目异常,本年度检查到的 1 例 XXY 就是高龄孕妇。本文高龄孕妇 507 例中异常核型 15 例,与一般人群没有特别显著的差异。但是对于高龄孕妇是否有必要都行产前诊断还是先筛查再决定,各地做法不一。

临界高风险尽管现在没有一个十分明确的概念,但是我们发现因产前筛查低风险而漏筛的患儿,他们的筛查风险值绝大多数集中在 1/1000~1/270 之间,因此,我们对筛查阴性风险率在此范围内或者是筛查阴性但是 AFP 值或者 HCG MoM 异常的孕妇进行密切追踪,若再出现 B 超可见的异常通常会建议产前诊断,以减少漏诊。随着超声技术的提高,目前发现不少的染色体异常有早期超声的改变。筛查 B 超指标主要包括: NT(颈项透明层)、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。NT 和 NB 通常在孕 11~13<sup>+</sup>6 周或胎儿头臀长 45~84 mm 时进行测量。部分染色体异常类型主要还是数目异常,本文达 10 例,最常见 21 三体、18 三体、13 三体(见表 3)。NT 或 NF(颈项透明层厚度)增厚与很多染色体异常有关,标准为  $\geq 2.5 \sim 3.0$  mm。本文通过 NT 或 NF 增厚,查到 21 三体、18 三体、XO 各 1 例。B 超发现胎儿畸形,不管单独存在或合并其他畸形,其染色体异常在 15%~40%<sup>[9]</sup>,其中先心和淋巴水囊瘤最常见。因此超声检测可以作为染色体异常的软指标。

本文对双胎单独作为一个指征列出来,因为近年由于辅助生育技术的发展,多胎妊娠趋于增多,对于多胎是否进行产前筛查或产前诊断,不仅是技术水平层面上的问题,还涉及到伦理方面的问题,所以各地都有不同的争议。我们去年 1 年共穿刺到 9 例双羊膜囊孕妇,发现 1 例 18 三体,尽管异常率较高,但由于例数较少,还有待进一步探讨。

羊水染色体核型分析仍然是主要产前诊断手段之一。分子遗传带来了新技术,比如光谱分析(SRY)、多色 FISH(M-FISH)、微阵列比较基因组

杂交技术(array-CGH),还有近年无创产前诊断技术的发展,具有诊断时间迅速,但也有价格昂贵、技术条件要求高等局限性,还不能完全代替羊水穿刺。综合各种诊断方法,可以提高产前诊断的准确性和成功率,对降低出生缺陷很有必要,亦是社会的要求。

#### 参 考 文 献

[1] 张月莲,郑梅玲,化爱玲,等. 产前诊断指征在胎儿染色体异常诊断中的价值探讨[J]. 实用妇产科杂志,2009,25(12):25-27.

[2] 戚庆炜,蒋宇林,刘俊涛,等. 对高龄孕妇于孕中期行血清学三联指标筛查胎儿唐氏综合征的多中心前瞻性研究[J]. 中华妇产科杂志,2008,43(10):737-741.

[3] 张月萍,伍俊萍,李笑天,等. 孕中期羊水细胞染色体核型分析及其异常核型发生率的比较[J]. 中华妇产科杂志,2011,46(9):644-648.

[4] 董兴盛,方亚男,孙群,等. 5p 缺失综合征家系临床和细胞遗传学研究及产前诊断[J]. 中国神经精神杂志,2010,36(10):581-584.

[5] 黄国娟,庞丽红. 染色体多态性与复发性流产关系的探讨[J]. 微创医学,2011,6(4):311-314.

[6] 庄宇,杨晓红,杨俊逸,等. 罕见染色体易位一家系2例[J]. 实用医学杂志,2011,27(5):747

[7] Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, et al. Advanced maternal age as a sole indication for genetic amniocentesis; risk-benefit analysis based on a large database reflecting the current common practice[J]. J Perinat Med, 2009, 37(2): 99-102.

[8] Karaoguz MY, Bal F, Yakut T, et al. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study[J]. Genet Couns, 2006, 17(2):219-230.

[9] Avătăjitei MC, Moscalu M, Martiniuc V, et al. Performance of different methods of estimating risk screening for chromosomal anomalies[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2012,116(2):515-522.

编辑:郁君  
(收稿日期:2013-04-15)

#### 读 者 · 作 者 · 编 者

### 本刊对参考文献格式的要求

参考文献按 GB771487《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依参考文献在正文中首次出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号以角码注明,并按引用先后顺序排列于文末,一般不超过 15 篇。

各条项目之间的符号(“,”和“.”等)必须按要求使用(见下面的例子),三个以上作者保留 3 位再加“,”等”(中文文献)或“,” et al”(英文文献);

期刊文献的格式举例:

[1] Brantigan JW, Cunningham BW, Warden K, et al. Compression strength of donor bone for posterior lumbar fusion[J]. Spine, 1993,18: 1213-1221.

[2] 张喆人,蔡春林,叶圣诞,等. 110 例 75 岁以上老年人老年人腹部手术的临床分析[J]. 中华老年医学杂志,1995,14: 336-338.

注:页码之间连接用“-”(半字线),不能用“~”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式;题目后加“[J]”表示来源于期刊文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。

专著文献的格式举例:

[1] Khan MG. Cardiac drug therapy[M]. 4th ed. London: WB Saunders Company, 1995.

[2] 罗瑞德. 传染病讲座[M]. 北京:人民卫生出版社,2002. 25-27.

注:需加出版地项目,二版和二版以上加版次,页码之间连接用“-”(半字线),不能用“~”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式,如参考全书可不加页码项目;题目后加“[M]”表示来源于专著文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。