1624 例侵入性产前诊断指征探讨及胎儿染色体异常核型分析

闫瑞玲　李玮璟*　查庆兵　史珊珊　潘观玉　施资坚
(暨南大学附属第一医院 胎儿医学科，广东 广州　510630)

【摘要】　目的　探讨胎儿异常核型检出率与不同产前诊断指征的相关性，研究染色体多态性与胎儿生长发育的关系。**方法**　1626 例具有侵入性产前诊断指征的单胎孕妇，超声引导下取绒毛、羊水或脐血进行细胞培养、染色体核型分析，其中绒毛标本 216 例，羊水标本 974 例，脐带血标本 436 例。**结果**　绒毛穿刺成功率 100%(216/216)、培养成功率 99.07%(214/216)；羊水及脐带血穿刺、培养成功率均为 100%，术后妊娠丢失率 0.18%(3/1626)。培养成功的 1624 例标本中检出异常核型 90 例，检出率为 5.54%(90/1624)。早孕期联合筛查唐氏高风险组异常核型的检出率最高，占 14.85%(30/202)，其后为胎儿结构异常组 8.54%(41/480)、高龄孕妇组 3.23%(4/124)、双亲染色体异常组 3.23%(1/31)、超声软标记物组 2.93%(6/205)、中孕期血清学筛查唐氏高风险组 1.86%(8/430)，其他组无异常核型检出。异常核型中，21-三体检出率最高，占 1.66%(27/1624)，其次为 18-三体，占 0.68%(11/1624)。早孕期联合筛查唐氏高风险与胎儿结构异常组异常核型以 21-三体、18-三体等染色体数目异常为主，两组非整倍体检出率占全部非整倍体总数的 89.47%(51/57)。高龄孕妇、双亲染色体异常、超声软标记物及中孕期血清学筛查唐氏高风险组异常核型主要以染色体结构异常为主。早孕期联合筛查与中孕期血清学唐氏筛查高风险组异常核型检出率与两组间 21-三体检出率差异均有统计学意义($P=0.001$ 与 $P=0.000$)。检出染色体多态核型 180 例，占 11.08%(180/1624)，其中 Yqh+ 74 例，inv(9) 37 例，1qh+ 23 例，Yqh− 16 例，其他多态核型 30 例。180 例多态核型中发现 15 例较严重胎儿畸形，多态核型胎儿畸形发病率为 8.33%(15/180)，畸形胎儿的核型主要为 46,XYqh+、46,XN,inv(9)、46,XN,1qh+、46,XYqh−。**结论**　对具有产前诊断指征的胎儿进行产前核型分析有重要意义，早孕期联合筛查唐氏高风险和胎儿结构异常是主要的产前诊断指征，高龄孕妇、超声软标记物、双亲染色体异常、中孕期血清学筛查唐氏高风险是常见的产前诊断指征。染色体多态性与胎儿的生长发育有相关性，临床咨询时应引起高度重视。

【关键词】　产前诊断指征；侵入性产前诊断；核型；染色体异常；染色体多态性
【中图分类号】　R714.53　　**【文献标识码】**　A

【Abstract】 Objectives　To investigate the correlation between the detection rates of fetal chromosomal abnormality and the indications of invasive procedure and to study the association between chromosomal polymorphism and fetal growth. **Method**　A total of 1626 cases of singleton pregnancies with indications for invasive procedure were selected, in which the chorionic villi, amniotic fluid or umbilical cord blood sampling were collected respectively from 216, 974 and 436 cases under ultrasound localization. **Results** The success rates of CVS and cell culture were 100% (216/216) and 99.07% (214/216) respectively. AC and umbilical cord sampling and cell culture success rates were 100%. The loss rate after invasive procedure was 0.18%(3/1626). Ninety cases were diagnosed as abnormal karyotypes, with the detection rate of 5.54%(90/1624). The detection rate of abnormal karyotypes was the highest in the first trimester

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.03.008
* 通信作者：李玮璟，E-mail：mood0904@aliyun.com

combinational test for Down's syndrome(DS) high-risk group, accounting for 14.85% (30/202), followed by fetal structural abnormality group 8.54% (41/480), maternal age group 3.23% (4/124), parental chromosome abnormality group 3.23% (1/31) and soft marker group 2.93% (6/205). The second trimester serum screening for DS high-risk group was 1.86% (8/430) and the other groups had no abnormal karyotype detected. The detection rate of Trisomy-21 was the highest in abnormal karyotype, accounting for 1.66% (27/1624), followed by Trisomy-18, accounting for 0.68% (11/1624). Abnormal karyotype was mainly the chromosomal number abnormalities in the high-risk of first trimester combinational test for DS and fetal structural abnormalities, such as Trisomy-21 and Trisomy-18, with the detection rate of aneuploidy 89.47% (51 /57) in total. Chromosomal structure abnormalities were mainly diagnosed in the groups of maternal ages, parental chromosome abnormalities, soft markers and high-risk group of the mid-trimester serological screening for DS. There was significantly difference on the first trimester combinational test and mid-trimester serological screening for DS ($P=0.001$ and $P=0.000$). Totally 180 cases were diagnosed as chromosomal polymorphism, accounting for 11.08% (180/1624), including 46, XN,Yqh^+ 74 cases, 46, XN,inv (9) 37 cases, 46, XN,$1qh^+$ 23 cases and 46, XN,Yqh^- 16 cases. Fifteen cases of serious fetal malformations were found in these patients, with the incidence rate being 8.33% (15 /180). These karyotypes mainly were 46, $XYqh^+$, 46, XN, inv (9), 46, XN, $1qh^+$, and 46, $XYqh^-$. **Conclusions** It is essential to check the fetal chromosome with the indications of invasive procedure. The high-risk of the first-trimester combinational test for DS, fetal malformations are the most important indications, soft markers, maternal age, parental chromosomal abnormality and high-risk of mid-trimester serological screening for DS are the main indications. There is a relationship between the chromosomal polymorphism and fetal growth.

【Key words】 prenatal diagnosis; invasive procedure; karyotype; chromosomal abnormality; chromosomal polymorphism

随着各种分子诊断技术应用于产前诊断领域[1],新的筛查方法更加无创、快捷,通过间期细胞可以检出染色体的数目和结构异常[2]。无创性产前诊断因其方法的局限性导致其只能是部分染色体数量异常的准确率较高的筛查方法[3],而侵入性产前诊断依然是行之有效的、可靠的金标准。本研究将1624例具有相关产前诊断指征的胎儿染色体核型结果进行总结,分析胎儿染色体异常核型检出率与产前诊断指征的关系,研究染色体多态性对胎儿生长发育的影响,为更好实施产前诊断与遗传咨询提供依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 2007年1月至2013年2月暨南大学附属第一医院胎儿医学科接受侵入性产前诊断的1626例单胎妊娠孕妇,年龄20~44岁,平均年龄(28.8±5.3)岁,孕龄11~38周。产前诊断指征包括早孕期联合筛查唐氏高风险、胎儿结构异常、高龄孕妇、双亲染色体异常、超声软标记物、中孕期血清学筛查唐氏高风险及其他指征等。

1.2 方法 向具有产前诊断指征的孕妇充分交代侵入性产前诊断操作的必要性及相关风险,签署知情同意书。腹部常规消毒后超声引导下选择合适位点取材(孕11~14周抽取绒毛,孕16~29周抽取羊水,孕30周后抽取脐带血)。

1.3 核型分析 常规方法制备染色体,采用G显带,显微镜下进行核型分析,每例计数30个中期分裂象,至少分析5个核型,遇嵌合体增加计数,必要时辅以C显带、N显带进一步进行分析。

1.4 统计学方法 应用SPSS 13.0统计学软件进行数据分析,率的比较采用χ^2检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 穿刺及培养结果 1626例标本包括绒毛

216 例、羊水 974 例及脐带血 436 例。214 例绒毛一次穿刺成功，2 例需二次穿刺，穿刺成功率 100%(216/216)，1 例绒毛培养未生长，1 例分裂象少无法诊断，培养成功率 99.07%(214/216)，3 例绒毛穿刺术后 1 周内发生胎儿丢失(该 3 例胎儿染色体核型正常)。羊水和脐带血一次穿刺和培养成功率均为 100%，术后无妊娠丢失。术后妊娠丢失率为0.18%(3/1626)。胎儿结构异常组穿刺率最高，占29.56%(480/1624)，中孕期血清学唐氏高风险组次之，占 26.48%(430/1624)，不同产前诊断指征受检人数比例见表 1。

2.2　异常核型检出率及异常核型分布情况　胎儿异常核型包括染色体数目和结构异常。1624 例标本检出异常核型 90 例，检出率为 5.54%(90/1624)。早孕期联合筛查唐氏高风险组异常核型的检出率最高。不同产前诊断指征染色体异常核型检出率见表 1。

异常染色体核型中，21-三体检出率最高，占 1.66%(27/1624)，其次为 18-三体 0.68%(11/1624)。早孕期联合筛查唐氏高风险和胎儿结构异常组异常核型主要以 21-三体、18-三体等染色体数目异常为主，两组非整倍体检出率占全部非整倍体总数的 89.47%(51/57)。而早孕期联合筛查与中孕期血清学唐氏筛查高风险组异常核型检出率与两组间 21-三体检出率差异均有统计学意义($\chi^2=10.25$，$P=0.001$ 与 $\chi^2=36.61$，$P=0.000$)。胎儿结构异常组占染色体结构异常的比例最高(33.33%，11/33)，其次为早孕期联合筛查唐氏高风险组(27.27%，9/33)，高龄孕妇、超声软标记物、中孕期血清学筛查唐氏高风险三指征间染色体结构异常所占比例相同(12.12%，4/33)。异常核型分布见表 2。

2.3　染色体多态性检出率及多态核型分布　检出染色体多态核型 180 例，占 11.08%(180/1624)，其中 Yqh^+ 74 例，占 41.11%(74/180)、inv(9) 37 例，占 20.56%(37/180)、$1qh^+$ 23 例，占 12.78%(23/180)、Yqh^- 16 例，占 8.89%(16/180)、其他多态核型 30 例，占 16.67%(30/180)。

180 例多态核型中 22 例胎儿呈现表型特征，其中 15 例较严重胎儿畸形包括胎儿多发畸形、唇腭裂各 2 例，食道闭锁、法洛四联症、右室双出口、脊柱后凸合并室间隔膜部缺损、左心发育不良综合征、尿道下裂、右侧多囊性肾发育不良、胼胝体缺失、心脏复杂畸形、腹裂合并面裂、腹裂合并露脑畸形各 1 例，均出现在早孕期唐氏筛查高风险组和胎儿结构异常组，多态核型胎儿畸形发生率为 8.33%(15/180)，超声软标记物组 7 例染色体多态性核型胎儿出生后 2 周复查超声表型正常。所有多态核型胎儿之亲代行染色体核型检查，均具有同类染色体多态核型携带。染色体多态核型的检出率及分布见表 1～表 3。

表 1　不同产前诊断指征染色体异常核型检出率

产前诊断指征	例数(例)	占受检人数(%)	异常例数 数目异常(例)	异常例数 结构异常(例)	异常例数 合计(例)	异常检出率(%)	异常百分比(%)	多态性例数(例)	多态性检出率(%)
早孕期联合筛查唐氏高风险	202	12.44	21	9	30	14.85	33.33	28	13.86
胎儿结构异常§	480	29.56	30	11	41	8.54	45.56	50	10.42
高龄孕妇★	124	7.64	0	4	4	3.23	4.44	11	8.87
双亲染色体异常*	31	1.91	0	1	1	3.23	1.11	7	2.26
超声软标记物☆	205	12.62	2	4	6	2.93	6.67	22	10.73
中孕期血清学筛查唐氏高风险	430	26.48	4	4	8	1.86	8.89	50	11.63
其他◎	152	9.36	0	0	0	0	0	12	7.89
总计	1624	100	57	33	90	5.54	100	180	11.08

注：§ 胎儿结构异常组包括早孕期唐氏筛查低风险人群合并胎儿畸形和中孕期超声提示胎儿结构异常者，早孕期唐氏筛查高风险者归入早孕期联合筛查唐氏高风险组(因为早孕期畸形参与唐氏风险的计算)；★孕妇高龄是指分娩年龄≥35 岁，正规产检无异常，单纯以高龄为产前诊断指征；* 双亲染色体异常组是指夫妻一方是染色体结构异常和多态性；☆超声软标记物主要包括中孕期(孕龄 19～24 周)胎儿超声发现颈后皮肤增厚(NF≥5 mm)、长骨短(股骨、肱骨低于同一孕周正常胎龄儿第 5 个百分位数)、轻度肾盂增宽(肾盂宽度 4～7 mm)、EIF(心内强回声光斑)、肠管回声增强(强度高于同一超声切面骨骼回声)、鼻骨缺失/发育不良、脉络膜囊肿、轻度侧脑室增宽(侧脑室宽度 10～12 mm)等；◎其他病史包括不良孕产史、双亲地中海贫血基因携带、早孕期服药史或者射线接触史、孕妇焦虑等

表 2 不同产前诊断指征染色体异常核型分布

产前诊断指征	染色体数目异常（包括嵌合、易位）	例数（例）	占数目异常(%)	染色体结构异常（指易位、倒位、插入、嵌合体等）	例数（例）	占结构异常(%)
早孕期联合筛	47, XN, +21	10	36.84	46,XX,dup(1) (p12q21)	3	27.27
查唐氏高风险	45,X	5		46,XY,der(13)t(5;13) (5p10;13q10)	1	
	47, XN, +18	3		46,XY,inv(1) (p13q21)	2	
	47,XX,+13	1		46,XY,del(1)(q12)	1	
	47, XX Y	1		46,XY,del(15) (p10)	1	
	47, XYY	1		46,XY,t(10;21)	1	
胎儿结构异常	47,X N,+21	12	52.63	46,XY,t(3;21) (p21;p11.1)	2	33.33
	47,X N,+18	8		46,XY, inv(1)(p13q21)	2	
	45,X	5		46,XX,t(9;16) (p10;q10)	2	
	45,XY,rob(13,14)	3		46,XY,der(5;11) (p15;q23)	1	
	47,XX,+der(?)	1		46,XX,dup(1)(q12q21)	3	
	47,XY+9[18]/46,XY[13]	1		46,XY, der(6) (?::p22→qter)	1	
高龄孕妇			0	46,XY,del(1)(q21q25)t(5;8)(q13;q13)	1	12.12
				46,Y,t(X,14) (q13;q24)[6]/46,XY[26]	1	
				46,XX,t(2;14) (q11.2;q32)	2	
超声软标记物	47,XN,+21	2	3.51	46,XY,t(3;8) (q21;p22)	1	12.12
				46,XY,dup(1)(q12q21)	1	
				46,XY, inv(6)(p22p25)	1	
				46,XX,ins(4;1)(q25; p21p33)	1	
中孕血清学筛	47,XN,+21	3	7.02	46,XX,t(3;8)(p23;q13)	2	12.12
查唐氏高风险	47,XXY	1		46,XY,t(2;16) (p11.2;24.2)	1	
				46,XY,inv(7) (q21q36)	1	
双亲染色体异常		0	0	46,XY,t(10;21)	1	3.03
其它		0	0		0	0
合计		57	100		33	100

3 讨 论

3.1 不同产前诊断指征与染色体异常关系 染色体病主要是因为细胞中遗传物质的主要载体染色体的数目、形态或结构异常引起的疾病。临床表现先天性智力低下、发育滞后、性发育不全及多发畸形。患者通常缺乏自理能力，部分患者在幼年即夭折。目前新生儿染色体异常发生率为 0.1%～0.2%，最常见为 21-三体，其次为 18-三体、13-三体、45,X、三倍体[4]。本研究 21-三体检出率(1.66%)最高，18-三体次之(0.68%)，与其相符。

本研究穿刺成功率(绒毛、羊水和脐带血 100%)及标本培养成功率(绒毛 99.07%、羊水和脐带血 100%)均很高，且术后妊娠丢失率(0.18%)明显低于文献报道(1/100)[5]，说明严格的无菌操作、娴熟的技术、完善的实验室质量监督制度下，侵入性产前诊断操作具有较高的安全性及可靠性，但并非所有孕妇都需接受诊断性操作，因此尽可能准确筛选具有明确产前诊断指征的孕妇进行穿刺既避免大量人力、物力浪费，也减少孕妇焦虑情绪和降低妊娠丢失的风险。

早孕期联合唐氏筛查以其低假阳性率、高准确率的优势逐渐应用于临床[6]。本研究统计结果提示早孕期联合筛查高风险组接受穿刺的孕妇人数占 12.44%，但异常核型检出率、染色体多态性变异检出率均最高(分别为 14.85%、13.86%)。检出异常核型 30 例，染色体多态性变异 28 例，其中 21-三体 10 例，18-三体 3 例，表明早孕期联合筛查唐氏高风险是目前比较有效和可靠的筛查方法，对此类高风险人群进行侵入性产前诊断可减少 21-三体、18-三体出生率并减少侵入性诊断手术率。本研究提示早孕期联合筛查高风险即可以提示其它染色体数目异常及染色体结构异常，如 45,X,13-三体，性染色体异常，染色体复制、缺失等也可以检出严重的胎儿畸形，及早选择终止妊娠，对减轻孕妇心理负担及社会经济负担具有非常重要的意义[6,7]。

表 3　不同产前诊断指征染色体多态性核型

产前诊断指征	染色体数目异常（包括嵌合、易位）	例数(例)	占数目异常(%)	染色体结构异常（指易位、倒位、插入、嵌合体等）	例数(例)	占结构异常(%)
早期联合筛查	46,XYqh+	6				
唐氏高风险	46,XYqh-	1	腹裂合并面裂	46,XYqh-	正常	引产
	46,XYqh-	1	腹裂合并露脑畸形	46,XYqh-	正常	引产
	46,XYqh-	4				
	46,XY,inv(9) (p11q21)	5				
	46,XX,inv(9)(p11q13)	4				
	46,XY,1qh+	4				
	46XY,14pstk+	2				
	46,XX,13ps+	1				
胎儿结构异常	46,XYqh+	1	多发畸形(唇腭裂、全前脑等)	46,XYqh+	正常	引产
	46,XYqh+	1	多发畸形(小下颌、柠檬头等)	46,XYqh+	正常	引产
	46,XYqh+	1	唇腭裂	46,XYqh+	正常	引产
	46,XYqh+	1	食道闭锁	46,XYqh+	正常	引产
	46,XYqh+	1	Fallot 四联症	46,XYqh+	正常	引产
	46,XYqh+	1	右室双出口	46,XYqh+	正常	引产
	46,XY,inv(9)(p11q13)	1	唇腭裂	正常	46,XX,inv(9)(p12q13)	引产
	46,XY,inv(9)	1	脊柱后凸合并室间隔膜部缺损	正常	46,XX,inv(9)	引产
	46,XX,inv(9)	1	左心发育不良综合征	46,XY,inv(9)	正常	引产
	46,XY,1qh+	1	右侧多囊性发育不良肾	46,XY,1qh+	正常	引产
	46,XX,1qh+	1	心脏复杂畸形	46,XY,1qh+	正常	引产
	46,XY,1qh+	1	尿道下裂	46,XY,1qh+	正常	引产
	46,XX,1qh+	1	胼胝体缺失	正常	46,XX,1qh+	引产
	46,XN,1qh+	3				
	46,XYqh+	19				
	46,XN,inv(9)	8				
	46,XN,21pstk+	3				
	46,XY,15ps+	1				
	46,XY,21pss(mat)	1				
	46,XY,13pstk+	1				
	46,XX,9qh-(mat)	1				
高龄孕妇	46,XYqh+	4				
	46,XN,1qh+	3				
	46,XY,inv(9) (p11q13)	2				
	46,XYqh-	1				
	46,XX,22pss(mat)	1				
超声软标记物	46,XYqh+	2	侧脑室轻度增宽	46,XYqh+	正常	顺产
	46,XYqh+	2	肾盂增宽	46,XYqh+	正常	顺产
	46,XYqh+	3	胆囊增大	46,XYqh+	正常	顺产
	46,XYqh+	4				
	46,XN,inv(9)	4				
	46,XYqh-	2				
	46,XY,1qh+	2				
	46,XY,14pst+	1				
	46,XX,22pstk+	1				
	46,XY,15pss	1				
中孕血清学筛查	46,XYqh+	25				
唐氏高风险	46,XYqh-	7				
	46,XY,15ps+	5				
	46XY,21pstk+	5				
	46,XX,inv(9)	4				
	46,XX,1qh+	3				
	46,XX,13ps+	1				
双亲染色体异常	46,XN,inv(9)(p12q13)	7				
其他						
	46,XYqh+	3				
	46,XX,13pss	1				
	46,XN,1qh+	4				
	46,XY,21pss	1				
	46,XX,15pss	1				
	46,XX,16qh+	1				
	46,XX,22pstk+	1				
合计		180				

注：未标注的空白处表示胎儿超声未发现畸形，妊娠结局好。

胎儿结构异常组接受穿刺的例数最多(占29.56%),检出异常核型41例(检出率为8.54%),包括21-三体12例,18-三体8例,分别占21、18-三体检出总数的44.44%(12/27)、72.73%(8/11),表明21、18-三体胎儿合并胎儿结构畸形的可能性较高,反之也提示对于有结构异常的胎儿应明确染色体核型,而非简单引产放弃。不同的染色体异常有不同的超声表现[7,8],建议超声筛查发现异常的胎儿,尤其合并多发畸形的胎儿进行染色体核型分析[9]。本研究提示产前超声筛查对检出非整倍体具有重要价值,胎儿结构异常应被看做重要的侵入性产前诊断指征[6],本研究还发现早孕期联合筛查唐氏高风险和胎儿结构异常组染色体非整倍体总检出率占全部非整倍体总数的89.47%(51/57),提示早孕期联合唐氏风险筛查结合详细的超声结构筛查可以提高染色体非整倍体的检出率和胎儿畸形的检出率。

超声软标记物是产前诊断的另一常用指征,中孕期(19~24周)软标记物主要包括颈后皮肤增厚、长骨缩短、肾盂扩张、心内强回声光斑(echogenic intracardic focus,EIF)、肠管回声增强、鼻骨缺失、脉络膜囊肿、轻度侧脑室增宽等[10]。少数正常胎儿也有超声软标记物出现,但染色体异常胎儿出现标记物的几率较高,软指标在妊娠过程中可以一过性出现或伴随妊娠始终,但软指标消失并不降低染色体异常风险[11]。Agathokleous[12]认为系统、规范的中孕期超声检查若未发现主要胎儿结构畸形及软标记物,可使21-三体风险降低7.7倍,提示超声发现软指标应立即重新计算此次妊娠染色体异常风险概率,以提高胎儿染色体异常的检出率。超声软标记物组1例21-三体,孕妇无规范系统产检,中孕期超声筛查发现胎儿EIF,结合高龄产妇标记物,提示唐氏高风险而行侵入性检查明确诊断。这一病例提示对于未做早孕或中孕唐氏筛查的高龄孕妇若超声发现软标记物,即高龄和软标记物同时出现提示染色体异常风险增加,应考虑行侵入性产前诊断。另1例21-三体儿超声发现股骨短和鼻骨缺失,提示超声发现一个软标记物时应仔细检查胎儿明确有无其它结构畸形或软标记物,若发现两个或两个以上的软标记物应行侵入性产前诊断[12]。

中孕期血清学唐氏筛查是一种经济、简便、快速、安全的方法,是目前国内多数医院筛查唐氏的主要方法,但孕妇血清因受多种因素影响,致使唐氏筛查的假阳性率较高、准确率较低[6]。本研究430例中孕期血清学唐氏筛查高风险组有较高的侵入性穿刺率和较低的异常核型诊断率,与早孕期联合筛查相比异常核型检出率和两组间21-三体检出率差异均有统计学意义($P=0.001$与$P=0.000$),提示中孕期血清学唐氏筛查应成为错过早孕期唐氏筛查的补救措施而非主要的唐氏筛查方法。建议规范早孕期唐氏联合筛查,以提高染色体异常阳性筛查率,减少侵入性检查,减少并发症和经济负担。

本研究单纯高龄孕妇组异常核型的检出率为3.23%,多态核型检出率为8.87%,主要以染色体结构异常与染色体多态核型为主,无非整倍体核型检出,提示对高龄孕妇应进行规范的早孕期唐氏筛查及超声畸形筛查,若未发现其他异常产前诊断指征,单纯高龄不是绝对的侵入性产前诊断指征。研究发现高龄孕妇染色体异常的风险明显高于普通人群[6],因此高龄孕妇应作为重要的产前筛查对象,接受规范的产前筛查。

因双亲染色体异常接受穿刺占1.91%,检出异常核型1例,多态核型7例,异常染色体均遗传自父母,胎儿超声及出生后未发现异常表型。该组孕妇均是由于反复流产或不孕检查夫妻的染色体核型。提示若胎儿异常核型来源于表型正常的父母,胎儿超声扫查未发现异常,建议继续妊娠;若胎儿同时合并结构异常或生长受限则应做进一步详细产前咨询。提示应重视对妊娠史进行详细的遗传咨询,详细了解孕妇的妊娠史可减少异常染色体儿出生。其它病史组检出的12例多态核型均遗传自父母一方,是否由于孕妇夫妻一方染色体多态性导致不良孕产史有待探讨,但该结论也支持加强产前优生遗传咨询的观点,以便给孕妇提供可选择的、有效的产前诊断方法。

3.2 染色体多态性与胎儿生长发育的关系 染色体多态性是指正常人群中不同个体间染色体结构和着色强度存在恒定的细小差别。以往认为染色体多态性是正常变异,通常认为染色体多态性不会引起表型反应,近年研究发现过去被认为非基因的成分实际上或可转录为RNA,或作为转录因子结合位点或DNA化学修饰的靶点,对真正基因的表达起到关键的调控作用[13],进而引起一系列表型特征。本研究检出染色体多态性核型180例,检出率(11.08%)明显高于人群中染色体多态性发病率

(2.6%)[14],提示染色体多态性可能是胚胎在妊娠过程中自行停止发育或严重畸形导致终止妊娠的重要原因之一,表明应重视研究胎儿染色体多态核型对其生长发育的影响。

本研究180例染色体多态核型中22例胎儿表现表型特征,15例较严重胎儿畸形,多态性胎儿畸形发病率(8.33%)显著高于存活儿中先天性畸形发病率(2%～3%)[15]。。Minocherhomji S等[16]研究发现Yqh^{+}患者其妻发生反复自然流产或原发不孕与对照组相比明显增高(30.20%和12.74%),Demirhan等[17]提出inv(9)会造成多次自然流产、死胎、不育等不良生育史,认为异染色质异常影响减数分裂时染色体配对机会,进而影响配子形成导致不孕不育,本研究提示多态性核型胎儿父母不育、自然流产、胚胎停止发育等不良生育史的原因可能与多态性染色体导致胎儿先天生长发育异常引起胚胎或胎儿停止发育有关。因病例数量有限不能因此推断多态性核型与胎儿生长发育异常直接相关,但比正常人群明显升高的畸形发生率,需要在临床产前筛查中引起高度重视。本研究提示染色体多态性胎儿应该进行严格的超声检查,其亲代需进行染色体核型检查

本研究还发现染色体多态性核型的胎儿畸形主要分布在早孕期唐氏筛查高风险组和胎儿结构异常组,提示染色体核型多态性可能与胎儿畸形有关,同时提示早孕期唐氏筛查对染色体多态性可能有较高的检出率或者是否染色体多态性胎儿早孕期会有更多的特征出现,对此我们将进一步跟踪研究。

综上所述,对具有产前诊断指征胎儿进行核型分析有重要意义,其中早孕期联合筛查唐氏高风险和胎儿结构异常是最重要的产前诊断指征,高龄孕妇、超声软标记物、双亲染色体异常、中孕血清学筛查唐氏高风险是常见的产前诊断指征。染色体多态性可能与胎儿生长发育有关,但其与表型异常相关程度还需行大样本资料和分子水平的研究。

参考文献

[1] Piotrowski K, Henkelman M, Zajaczek S. Will the new molecular karyotyping BACs-on-Beads technique replace the traditional cytogenetic prenatal diagnosis? Preliminary reports [J]. Ginekol Pol,2012,83:284-290.

[2] Sawyer JR, Johnson MP, Miller OJ. Traditional and molecular cytogenetics[J]. J Reprod Med,1992,37:485-498.

[3] Susman MR, Amor DJ, Muggli E, et al. Using population-based data to predict the impact of introducing noninvasive prenatal diagnosis for Down syndrome[J]. Genetics in Medicine,2010,12:298-303.

[4] Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trmiester: are we lost? [J]. Med Gen Med, 2006, 11(1): 9-24.

[5] Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects [J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2003,21: 313-321.

[6] 李玮璟,闫瑞玲,张永良,等.妊娠早期超声多指标筛查胎儿染色体异常的临床价值[J].中华围产医学杂志,2013,16(2):82-85.

[7] Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploides at 11 to 13 weeks[J]. Prenat Diagn,2011,31:7-15.

[8] Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, et al. Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18:is it practical in the early second trimester? [J]. J Ultrasound Med,1998,17:327-331.

[9] Staebler M, Donner C, Van Regemorter N. Should determination of the karyotype be systematic forall malformations detected by obstetrical ultrasound? [J]. Prenat Diagn, 2005, 25: 567-573.

[10] Beryl R. Benacerraf. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice[J]. Prenat Diagn, 2010,30: 644-652.

[11] Malinova M. Ultrasound markers for Down syndrome[J]. Akush Ginekol (Sofiia),2011;50(6):37-42.

[12] Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY,et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2013,41: 247-261.

[13] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. Nature,2012,489: 57-74.

[14] Haw-Smith C, Rendon R, Rickman I, et al. Microarray based comparative genomic hybridization(array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability mental retardation and dysmorphic features[J]. J Med Genet,2004,41:241-248.

[15] Valdugal M, Philippel C, Bach Segura P, et al. A retrospective study by oligonucleotide array-CGH analysisin 50 fetuses with multiple malformations[J]. Prenat Diagn, 2010, 30: 333-341.

[16] Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, et al. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype[J]. Fertil Steril. 2009, 92: 88-95.

[17] Demirhan O, Pazarbasi A, Suleymanova-Karahan D, et al. Correlation of clinical phenotype with a pericentric invertion of chromosome 9 and genetic counseling[J]. Saudi Med J, 2008, 29: 946-951.

(收稿日期:2015-05-10)
编辑:宋文颖