

## 胎儿染色体多态性与妊娠结局的关系分析

张小宇 丛林\* 袁静 胡艳平 方慧琴

(安徽医科大学第一附属医院 产前诊断中心,安徽 合肥 230022)

**【摘要】** **目的** 探讨胎儿染色体多态性与妊娠结局的关系,为产前诊断染色体多态性的临床处置提供理论依据。**方法** 对 3325 例具有穿刺指征的高危孕妇,根据其孕周大小确定行羊膜腔穿刺术或脐静脉穿刺术,抽取羊水或脐血经培养后制备染色体核型并进行分析,对诊断为染色体多态性的胎儿,其父母接受外周血染色体检查,并对 1 岁龄婴儿期生长发育情况进行跟踪随访。**结果** 3325 例行胎儿染色体检查共检出多态性核型 391 例,其中 383 例多态性核型来自于父母其中一方,8 例新生变异。随访发现 313 例胎儿孕中晚期及出生后 1 岁以内,未见明显生长发育异常;2 例自然流产,1 例早产夭折,1 例因脑发育异常出生后夭折,1 例出生后为法洛四联症,1 例先心室缺,1 例房缺,1 例出生后因营养性缺铁死亡,1 例出生后发育迟缓,1 例出生后双侧无外耳,1 例出生后新生儿足内翻,术后预后良好,1 例新生儿唇腭裂,1 例新生儿六指;31 例失访。**结论** 胎儿染色体多态性大多来源于父母,可参照其父母辈的身体智力发育情况予以判断其妊娠结局,在此期间更重要的是孕期加强对于胎儿超声变化的监测。而新发生的胎儿多态性变异对其妊娠结局及今后的生长发育情况可能造成一定的负面影响,但其影响的具体机制及对应关系还有待进一步研究,同样需要孕期检测超声的变化。

**【关键词】** 产前诊断;羊水;脐血;染色体多态性;妊娠结局

**【中图分类号】** R714.53 **【文献标识码】** A

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship between fetal chromosomal polymorphism and pregnancy outcomes and to provide the theory basis for clinical treatment of chromosome polymorphism in prenatal diagnosis. **Method** Having a puncture in 3325 cases of high-risk pregnant women. According to the gestational age for amniocentesis or cordocentesis, amniotic fluid samples or umbilical cord blood after culture preparation and karyotype analysis. And the peripheral blood chromosome was examined in the parents when the fetus was diagnosed with chromosome polymorphism. We also followed up the first year of the neonatal period growth situation of these fetuses. **Results** 391 cases were found to be chromosomal polymorphism from 3325 fetal amniotic fluid cells, including 383 cases of karyotype polymorphism from one of their parents, 8 cases of neonatal follow-up variation. In the follow up visiting we found that 313 fetuses with no obvious abnormal growth and development during the middle-late pregnancy and the first year after birth; 2 cases of spontaneous abortion, 1 cases of premature, 1 cases of died due to abnormal brain development after birth, 1 cases of tetralogy of Fallot, 1 cases of ventricular defect, 1 cases of ASD, 1 cases of birth death due to nutritional iron deficiency, 1 cases of postnatal growth retardation after birth, 1 cases of without bilateral ear, 1 cases of strephenopodia after birth, which have a good prognosis after surgery, 1 cases of neonatal Cleft lip and palate, 1 cases of neonates six fingers, and 31 lost visits. **Conclusions** Fetal chromosomal polymorphism is mostly derived from parents. We can judge the pregnancy outcome according to the physical and mental development of the parents. During this period, it is more important to

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2017.04.002

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(2015KJ07)

\* 通讯作者:丛林, E-mail:conglin1957@163.com

monitor fetal ultrasound changes during pregnancy. The new fetal polymorphism may have a negative impact on the pregnancy outcome and future growth and development. However, the specific mechanism and the corresponding relationship need to be further studied, and we also need to detect the changes of ultrasound during pregnancy.

**【Key words】** prenatal diagnosis; amniotic fluid; bleeding of the umbilicus; chromosomal polymorphism; pregnancy outcome

染色体的多态性又称异态性(chromosome hetero-morphisms)是指正常人群中经常可见到的染色体形态的各种微小变异。这种变异主要表现在同源染色体大小、形态或着色强度等方面的变异<sup>[1]</sup>。多态性是可以遗传的,主要集中在人类的 1 号、9 号、16 号、D/G 组及 Y 染色体上,涉及染色体的随体区、次缢痕区及 Y 染色体长臂等异染色质部位<sup>[2]</sup>。以往传统观点认为,染色体多态现象属于正常变异,不引起表型异常,因而不具有临床病理意义。但近几年研究表明,染色体多态性与流产、死胎、胎停育、生育畸形儿、无精、不孕不育等临床表现有一定关联<sup>[3]</sup>。因此,在产前诊断工作中发现胎儿染色体多态性时,如何科学合理地向孕妇及家属解释染色体多态性对胎儿的身体健康可能造成的影响,是产前诊断工作者必须面对和急待解决的问题。本文就本中心共 3325 例高危孕妇为主要研究对象,通过羊水或脐血染色体核型分析及跟踪随访,探讨染色体多态性与妊娠结局之间的关系,旨在为产前诊断工作提供科学数据支撑。

## 1 资料与方法

1.1 资料对象 选取 2012 年 1 月至 2016 年 3 月期间,以就诊于安徽医科大学第一附属医院产前诊断中心的孕期年龄在 21~45 岁,孕周为 18~32 周,且具有明确产前诊断指征,并自愿接受羊膜腔穿刺术的 2530 例及自愿接受脐静脉穿刺的 795 例孕妇为研究对象。

### 1.2 方法

1.2.1 羊水穿刺 无菌条件下,在 B 超引导下经羊膜腔穿刺术,抽取羊水 20 ml,离心后留细胞沉淀物及羊水 0.5 ml。吸管吹打混匀后接种于含 10% 胎牛血清的 F10 完全培养基中,置 37℃、5% CO<sub>2</sub> 恒

温培养箱中培养。待羊水细胞生长至大量圆形透亮细胞时,加秋水仙素 3 小时后收获、制片、显带 Giemsa 染色,并进行核型分析。

1.2.2 脐静脉血穿刺 无菌条件下,在 B 超引导下经脐静脉穿刺术,抽取脐血 1.5ml,立即接种于含淋巴细胞培养液的培养瓶中,摇匀后置 37℃ 培养箱中恒温培养。在培养 72 小时后加入秋水仙素,4 小时后收获、制片、显带 Giemsa 染色,并进行核型分析。

1.2.3 核型分析 结果显示胎儿染色体多态性时,通知其父母行家系调查,并抽取外周血培养,常规染色体制片,G 显带后行核型分析,以明确胎儿染色体多态性的遗传来源,并跟踪随访其妊娠结局及出生后 1 岁龄生长发育情况。

## 2 结果

2.1 在 3325 例受检孕妇中,发现胎儿染色体多态性 391 例,占受检人数的 11.76%,具体检出率及构成比见表 1。

表 1 胎儿染色体多态性的检出率及构成比

染色体多态性种类	例数 (例)	检出率 (%)	构成比 (%)	
次缢痕增加或减少	1qh+	199	5.98	50.89
	9qh+	14	0.42	3.58
	16qh+	26	0.78	6.65
	13qh+	1	0.03	0.26
	Yqh+	2	0.06	0.51
倒位	inv(9)	20	0.60	5.12
	其他倒位	3	0.09	0.77
随体区增加	D 组	13	0.39	3.32
	G 组	23	0.69	5.88
随体柄增加	D 组	14	0.42	3.58
	G 组	33	0.99	8.44
随体区减少		2	0.06	0.51
	大 Y	31	0.93	7.93
	小 Y	4	0.12	1.02
衍生染色体	6	0.18	1.53	

2.2 对 391 例胎儿染色体多态性进行家系调查, 383 例来源于父母, 8 例新生变异。根据随访结果显示, 有明确遗传来源 313 例胎儿孕期产检生长发育未见明显异常, 出生时各项指标包括体重、头围、腹围、身长均在正常数值内, 随访至 1 岁龄生长发育正常。26 例孕期超声检查胎儿发育异常, 予以引产。2 例自然流产, 1 例早产夭折, 1 例因脑发育异常出生后夭折, 1 例出生后为法洛四联症, 1 例先心室缺, 1 例房缺, 1 例出生后因营养性缺铁死亡, 1 例出生时各项指标发育正常, 随后发育迟缓, 怀疑代谢性疾病, 1 例出生后双侧无外耳, 其余指标正常, 1 例出生后新生儿足内翻, 术后预后良好, 1 例新生儿唇腭裂, 1 例新生儿六指。31 例失访。在新生变异中, 3 例孕期超声及出生后生长发育各项指标在正常范围内, 剩下 5 例最终予以引产, 具体新生变异染色体核型及孕期超声检查结果见表 2。

表 2 胎儿新生变异染色体多态性及妊娠结局

染色体多态性	超声检查	妊娠结局
1qh+	无明显异常	正常
16qh+	I 型肺囊腺瘤	出生后手术 预后良好
der13	颅后窝增宽	引产
derX	单脐动脉, 胸腔少量积液	引产
13p-	右侧脑室增宽, 四肢长骨发育小于孕周	引产
13p-	未行超声检查	引产
21pstk+	无明显异常	正常
22ps+	无明显异常	正常

### 3 讨论

3.1 染色体多态性的检出率 染色体多态性在普通人群中的总检出率为 2.6%<sup>[4]</sup>, 而本文检出率为 11.79%, 远高于相关文献报道的在普通人群中的检出率。考虑孕妇进行胎儿染色体的检查是有相应指征的, 如胎儿超声软指标、孕期唐筛高风险及孕妇高龄等因素, 再加上胎儿染色体的多态性绝大多数来源于父母, 侧面显示染色体的多态性一定程度影响相应的临床检查结果及妊娠预后。这与越来越多的学者认为染色体的多态性与妊娠结局有关是相符的。其中常染色体中最为常见的是 1 号、16 号染色体次缢痕增加, 分别检出率为 5.98% 和 0.78%, 与

先前文献报道亚洲人 1qh+、16qh+ 的检出率 0~10.0%、0~9.00% 相符合<sup>[5]</sup>。

3.2 染色体多态性与妊娠结局的关系 通过本次研究, 我们发现 391 例染色体多态性的胎儿中, 除去 31 例失访的, 有 313 例遗传自父母染色体多态性的新生儿各方面生长指标正常。以往认为染色体多态性从分子水平上看, 那些结构异染色质所含 DNA 主要是“非编码”的高度重复序列, 不含有结构基因, 没有转录活性, 无特殊功用, 所以也无表型效应<sup>[6]</sup>。但随着检测技术的更新和对非编码基因研究的深入, 越来越多的学者认识到染色体多态性的多态部分很可能在细胞分裂中其多态部分会造成同源染色体配对困难, 使染色体不分离, 从而形成染色体异常的配子或合子, 导致胚胎发生染色体非整倍性变异或减数分裂中异常配子的产生, 最终引发流产、不育不孕、死胎及其他症状的临床效应<sup>[7]</sup>。具体不同染色体多态性中胎儿的妊娠结局良好或不良具体例数如表 3。在本次研究中发现表现次缢痕延长(qh+) 的有 242 例, 其中表现 1qh+ 多态性的染色体最多有 199 例, 在既往的学者研究中有的认为次缢痕增加或减少不会引起表型效应, 与不良生育史无关<sup>[8]</sup>。也有另一部分研究者认为染色体的次缢痕位于染色体的结构异染色质区, 它的增加或减少可能会影响细胞分裂, 造成同源染色体配对困难, 还可能影响着丝粒-动粒复合(CKC), 引起减数分裂时染色体不分离, 产生不平衡配子而导致异常孕产, 或不平衡配子不能受精而死亡, 造成不孕不育; 另外, 过多重复的 DNA 可能导致胚胎早期细胞分化时基因调节异常, 或因剂量效应造成有丝分裂错误, 最终导致胎儿丢失或出生缺陷<sup>[9]</sup>。在本次的研究结果中我们发现表现 1qh+ 的胎儿中有 11 例在孕期排畸超声中检查出不同程度的胎儿畸形予以引产, 2 例自然流产, 1 例新生儿唇腭裂, 1 例新生儿房缺, 1 例脑

表 3 染色体多态性妊娠结局

染色体多态性	妊娠结局		失访例数(例)
	良好例数(例)	不良例数(例)	
次缢痕增加	202	24	16
倒位	17	3	3
随体区变化	72	10	8
大 Y 或小 Y	31	3	1
衍生染色体	2	3	1

发育异常,生后夭折,1例新生儿六指。染色体为1qh+多态性的发育异常的占16/199(8.04%)。同时在本次调查研究中我们发现1例表现9qh+的胎儿超声随访羊水过多,后早产夭折。这些遗传来源于父母的胎儿在发育中出现各种异常我们无法排除其与染色体qh+无关,这提醒我们在查出胎儿染色体来源自父母时也应关注胎儿后续发育问题。在对染色体倒位的认识中我们最为常见的是9号染色体的倒位,在此次研究中表现9号染色体倒位的胎儿有20例,3例失访,1例超声提示心脏发育异常,予以引产。另外有1例1号染色体的倒位,胎儿出生后各指标正常,其1号倒位的染色体来源于母亲。1例7号染色体的倒位,胎儿超声提示左心室强光点,右下腹囊性包块,但后来病人失访,未能追溯到其妊娠结局。1例X染色体倒位,胎儿超声提示胎儿四肢长骨小于孕周,右手姿势异常,予以引产。染色体臂间倒位是指染色体的长臂和短臂各发生一次断裂,断片倒转180°后重接。根据以往报道,这种结构变化没有遗传物质的丢失,因此具有臂间倒位染色体的个体一般不具有表型效应。但有研究认为<sup>[10]</sup>,臂间倒位携带者在第1次减数分裂中将形成4种不同的配子,一种具正常染色体,一种具倒位染色体,其余两种均带有部分重复和缺失的染色体。由于这种异常染色体仅含有一个着丝粒,属稳定性畸变,不会干扰胚胎早期的有丝分裂,因此,其遗传效应主要决定于重复和缺失片段的长短及其所含基因的致死效应。一般来说,其倒位片段越短,则重复和缺失的部分越大,其配子和合子发育的可能性越小,早期流产及死产的比例越高;若倒位片段越长,则其重复和缺失的部分越短,其配子和合子发育的可能性越大,则娩出畸形胎儿的危险率越高。因此,对后者必须加强宫内诊断,以防止染色体病患儿的出生。同时,除了决定其倒位片段长短以外,更重要的应考虑其重复和缺失片段上所携带基因的致死效应<sup>[11]</sup>。人类D组(13、14、15)和G组(21、22)染色体是近端着丝粒染色体,其短臂是个高度可变区,以延长多见,s+代表随体延长、p+代表形似短臂一样延长,ps+/pstk+意即s+染色更深、增加更多。大量的研究及文献报道表明<sup>[12]</sup>,随体变异延长(s+)

或短臂延长(p+)等染色体多态给细胞分裂带来的直接影响,很可能是在细胞分裂中同源染色体配对时,染色体多态部分造成同源染色体配对的困难,可能使染色体不分离,形成了染色体异常的配子或合子,从而导致胚胎发生染色体非整倍性变异或减数分裂中异常配子产生的可能性,引发自然流产或死胎等。在本次研究中发现有1例14pstk+的胎儿出生后足内翻,术后予以矫正效果良好。1例15pstk+胎儿心脏发育异常引产。2例21pstk+胎儿中1例肾积水及1例胎儿腹裂畸形,均予以引产,1例21ps+新生儿先天室缺。1例22pstk+的胎儿超声示胎儿左侧胸腔积液,心脏受压后移,后引产。以上胎儿染色体多态性均来源于父母,这提示我们在对其来源明确的D/G组染色体多态性后期应关注胎儿超声的变化及告知孕妇及家属其潜在风险。另外在对D、G组染色体多态性的分析中在本次研究中1例染色体表型为13p-,孕期超声示胎儿右侧脑室增宽,四肢长骨发育少于孕周,后引产。因未有进一步的基因层次的检查,只能推测这可能是由于缺失的染色质上有影响基因的调节和细胞分化,从而导致相应的临床效应。Y染色体多态性主要包括大Y(Y染色体≥18号染色体)和小Y(Y染色体≤21号染色体)。相关研究<sup>[12]</sup>发现大Y染色体中DNA过多的重复在某些方面可导致有丝分裂发生错误或使基因调节,细胞分化紊乱,从而导致胎儿发育异常或胎儿流产。因此,具有正常表型的大Y个体,有可能导致流产,死胎及畸形儿的出生。而对于小Y染色体推测可能是其中的DNA序列排列过分紧密从而影响其基因发挥功能,或者小Y染色体本身存在着形态学很难判断的微小缺失。在本次研究中共有31例大Y,其中1例胎儿超声示四肢长骨发育不全,1例超声提示胎儿小脑蚓部缺失,均予以引产,1例孕期超声提示超声左室强光点,胎儿鼻骨平,出生后外观发育正常,后发育迟缓,怀疑代谢性疾病。表现小Y的4例胎儿出生发育正常。因Y染色体多态性临床缺乏大量病例,所以对其具体临床意义还需做进一步的探讨和研究。另外在新生变异中有两例引产,1例为der13,孕期超声示颅后窝增宽,1例为derX,孕期超声示单脐动脉,胸腔少量积液。衍

生染色体是一种结构重排的染色体,由2条或以上染色体重排产生,或是由于单条染色体发生多种畸变而产生,具有完整的着丝粒<sup>[13]</sup>。其临床表型效应变异较大,可无任何临床症状,也可表现为严重智力低下、多发畸形和生长受限等,临床表现主要取决于其来源和染色体成分。在此次研究中2例衍生染色体均为新生变异,其超声表现不同的胎儿发育异常,在冯杏琳<sup>[14]</sup>的衍生染色体家系报道中,其先证者表现智力低下,生长发育迟缓。因此对于衍生染色体的产前诊断咨询应重视其超声结果及确定衍生染色体来源。而对于其他新生变异来说,因没有足够的病例数,还需进一步的研究。

总之,目前关于染色体多态性导致的某些异常遗传效应正逐渐被学者们认知,多态性所造成的基因重复或缺失破坏了基因之间的平衡,或造成有丝分裂错误,干扰胚胎发育。但我们也不可片面地认定多态性就是一种病理性改变。因为胎儿染色体多态性多数来源于父母,对于胎儿染色体多态性的产前诊断咨询时,我们应更加关注其孕期超声的监控。当然对于其更细微的基因检测也将帮助我们对其临床症状的发生给予一个合理的解释。

#### 参 考 文 献

- [1] Suganthi R, Vijesh VV, Vandana N, et al. Y chromosomal microdeletion screening in The Workup of Male Infertility and Its current Status in India[J]. Int J Fertil Steril, 2014, 7:253-266.
- [2] 李亚丽,高健,余小平,等.复发性流产与染色体相关性研究[J].中国妇幼保健,2013,28:3615-3618.
- [3] 余红,赵矫,赵小平,等.染色体多态性的生育异常临床效应分

析[J].现代预防医学,2010,37(10):1998-1999

- [4] Tho S, Byrd JR, Mc Donough PG. Chromosome polymorphism in 110 couples with reproductive failure and subsequent pregnancy outcome[J]. Fertil Steril, 1982, 38(6): 688-694.
- [5] Bhasin MK. Human population cytogenetics: a review[J]. Int J Hum Genet, 2005, 5(2): 83-152.
- [6] Brothman AR, Schneider NR, Saikевич I, et al. Cytogenetic heteromorphisms: survey results and reporting practices of giemsa-band regions that we have pondered for years [J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130:947-949.
- [7] 秦胜芳,魏萍,曾兰,等.581例多态染色体的临床表现综合性分析[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(4):50-53.
- [8] Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, et al. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(5):191-195.
- [9] 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(1):88-95.
- [10] 张莉超,施丹华,毛倩倩,等.191例羊水细胞染色体倒位的临床效应分析[J].中华医学遗传学杂志,2016,33(1):119-121.
- [11] 边旭明,邬玲仟,姜玉新.实用产前诊断学[M].北京:人民军医出版社,2008:333-336.
- [12] 李蓉,翁炳煊,董旻岳.常见染色体多态性及其临床意义的探讨[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2016,8(1):42-47.
- [13] Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. International system for human cytogenetic nomenclature (2009) [M]. Basel: S Karger AG Inc, 2009:40-49.
- [14] 冯杏琳,申华,罗素霞,等.衍生染色体三家系临床分析[J].中国优生与遗传杂志,2015,23(12):44.

(收稿日期:2017-08-10)

编辑:刘邓浩