

唐氏筛查临界风险和高风险孕妇的胎儿染色体核型分析与微阵列检测研究

李熹翀* 巫玉婷 林铿 孟祥荣 刘建珍 鞠爱萍

广州市花都区妇幼保健院 检验科, 广东 广州 510800

【摘要】 目的 探讨唐氏综合征产前筛查(简称唐氏筛查)临界或高风险孕妇胎儿核型分析及染色体微阵列(CMA)的检出情况,为此类孕妇的产前诊断提供参考。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2024 年 5 月广州市花都区妇幼保健院 2971 例产前诊断标本,其中包括 601 例唐氏筛查临界风险或高风险孕妇羊水或绒毛样本,进行染色体核型分析和染色体微阵列分析,对各组核型分析和 CMA 结果进行分析。**结果** 601 例孕妇中,染色体数目及结构异常检出率为 4.16%(25/601),CMA 致病性及可疑致病性拷贝数变异检出率为 6.99%(42/601),CMA 联合核型分析异常检出率为 7.99%(48/601),其中 13/18/21-三体综合征检出率为 1.83%(11/601)与全部产前诊断样本组 2.46%(73/2971)的差异不具有统计学意义($\chi^2=0.855, P>0.05$),非 13/18/21-三体综合征染色体异常率为 6.16%(37/601)与全部产前诊断样本组 4.24%(126/2971)的差异具有统计学意义($\chi^2=4.211, P<0.05$)。唐氏筛查临界风险组和高风险组染色体异常检出率分别为 9.68%(3/31)和 7.89%(45/570),差异不具有统计学意义($\chi^2=0.127, P>0.05$)。孤立性唐氏筛查阳性组的核型分析联合 CMA 总异常检出率 6.62%(29/438)与唐氏筛查阳性合并其他两项及以上产前指征组的核型分析联合 CMA 总异常检出率 10.07%(15/149)存在显著差异($P<0.05$)。**结论** 唐氏筛查临界风险或高风险不仅能提示 13/18/21-三体综合征,而且对非 13/18/21-三体的染色体异常也有一定的提示作用,核型分析联合 CMA 技术能显著提高唐氏筛查临界或高风险孕妇胎儿的染色体异常检出率。

【关键词】 唐氏筛查;染色体核型分析;染色体微阵列芯片技术;产前诊断

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Analysis of chromosome microarray chip and karyotype analysis in critical or high-risk pregnant women by Down's screening

Li Xichong*, Wu Yuting, Lin Ken, Meng Xiangrong, Liu Jianzhen, Ju Aiping

(Maternity and Child Health Hospital of Huadu District, Guangzhou, Guangdong 510800, China)

【Abstract】 Objective To investigate the karyotype analysis and the detection of chromosome microarray (CMA) of fetus in critical or high-risk pregnant women for prenatal screening of Down syndrome (hereinafter referred to as Down's screening), and to provide reference for prenatal diagnosis of such pregnant women. **Methods** From January 2020 to May 2024, 2971 prenatal diagnostic specimens were collected from Huadu District Maternal and Child Health Hospital of Guangzhou, including amniotic fluid or villus samples from 601 pregnant women with borderline risk or high risk of Down's screening, chromosome karyotype analysis and chromosome microarray analysis were performed, and karyotype analysis and CMA results of each group were analyzed. **Results** In 601 pregnant women, the detection

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.01.005

基金项目:广州市花都区医疗卫生一般科研专项项目(24-HDWS-074)

* 通信作者:李熹翀, E-mail:lixichong2023@163.com

rate of chromosome number and structure abnormalities was 4.16%(25/601), the detection rate of CMA pathogenic and suspected pathogenic copy number variation was 6.99%(42/601), and the abnormal detection rate of CMA combined karyotype analysis was 7.99%(48/601). The detection rate of trisomy 13/18/21-syndrome was 1.83%(11/601) compared with 2.46%(73/2971) in all prenatal samples ($\chi^2 = 0.855$, $P > 0.05$). The chromosomal abnormality rate of non-13/18/21-trisomy syndrome was 6.16%(37/601) compared with 4.24%(126/2971) in all prenatal samples ($\chi^2 = 4.211$, $P < 0.05$). The detection rates of chromosome abnormality in the critical risk group and the high risk group were 9.68%(3/31) and 7.89%(45/570), respectively, and the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.127$, $P > 0.05$). There was significant difference between the detection rate of total abnormality of CMA combined with karyotype analysis in the isolated positive Down's screening group of 6.62%(29/438) and the detection rate of total abnormality of CMA in the positive Down's screening group of 10.07%(15/149) with other two or more prenatal indications ($P < 0.05$). **Conclusion** In addition to trisomy 18/21-syndrome, the critical or high-risk of Down's screening can also be used to indicate the chromosome abnormalities of non-trisomy 13/18/21. Karyotype analysis combined with CMA can significantly improve the detection rate of chromosomal abnormalities in fetuses of pregnant women at critical or high-risk for Down's screening.

【Key words】 Down's screening; Chromosome karyotype analysis; Chromosome microarray technique; Prenatal diagnosis

目前,唐氏综合征产前筛查(简称唐氏筛查)是利用 AFP、 β -hGG 等血清学检查结果结合体重、孕周、年龄等来预测胎儿患 18-三体综合征、21-三体综合征和开放性神经管缺陷的风险,它作为一种经济、快速的血清学筛查方法而被广泛应用。染色体核型分析已被广泛用于唐氏筛查临界风险或高风险和染色体疾病、遗传代谢病胎儿的产前诊断,但分辨率较低,无法检出微小的缺失和重复^[1],染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)弥补了这一不足^[2]。本研究通过对 CMA 技术与核型分析结果对比,分析两种技术在唐氏筛查临界或高风险孕妇胎儿的应用价值,该研究仅限于观察性地分析并探讨在唐氏筛查临界风险或高风险妊娠中,发现非血清学筛查中的生物标志物所提示的特异性改变,如除 13/18/21 号染色体的染色体数目或结构异常、拷贝数变异甚至单基因病等,为遗传咨询提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2020 年 1 月至 2024 年 5 月共 2971 例产前诊断标本,其中包括因唐氏筛查临界风险或高风险在广州市花都区妇幼保健院产前诊断

中心就诊,且经羊膜腔穿刺采集羊水或绒毛进行染色体核型分析和染色体微阵列芯片的孕妇共 601 例(羊水 559 例、绒毛 42 例),均签署知情同意书。排除标准:①合并感染性疾病、凝血功能障碍疾病;②夫妻双方本身合并染色体异常疾病;③先兆流产。

1.2 研究方法

1.2.1 唐氏综合征产前筛选检查方法 采集孕妇的外周血,经过离心获得血清后,采用时间分辨荧光免疫法来检测孕妇血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、游离绒毛膜促性腺激素(free β human chorionic gonadotrophin,f β -HCG)、游离雌三醇(unconjugated estriol,uE3)和妊娠相关蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A),相关操作严格按照试剂盒说明书进行,其中以 21-三体综合征风险值 $\geq 1/270$ 判定为高风险, $< 1/270 \sim 1/1000$ 判定为临界风险;18-三体综合征风险值 $\geq 1/350$ 判定为高风险, $< 1/350 \sim 1/1000$ 判定为临界风险。

1.2.2 染色体核型分析 对羊水、绒毛标本进行双线培养,收获以及制片,行 G 显带检测,染色体异常的分析 and 描述标准依照《人类细胞遗传学国际命名标准 2020 版》^[3,4]。

1.2.3 CMA 检测 将羊水、绒毛样本及时外送到广东省妇幼保健院医学遗传中心,行 DNA 提取后用 PCR 方法扩增,随后对羊水、绒毛 DNA 进行酶切消化、纯化以及片段化处理,行杂交、标记和洗涤,采用美国 Affymetrix 公司的 Cytoscan 750K Array 微阵列芯片对拷贝数变异(拷贝数变异是指由基因组发生重排而导致的,一般指长度为 1 kb 以上的基因组大片段的拷贝数增加或者减少,主要表现为亚显微水平的缺失和重复)进行分析,以 $\geq 100\text{kb}$ (Marker ≥ 50) 分辨率分析基因组拷贝数变异(CNV),以 $\geq 5\text{Mb}$ (Marker ≥ 50) 分析纯合区域(ROH),通过本地化数据库、文献报道和公共在线公共数据对染色体异常情况进行分析。对所检出基因组拷贝数变异(CNVs)的结果判读根据美国医学遗传学与基因组学会指南分为 5 级:①致病性 CNVs (pathogenic CNVs,pCNVs);②可能致病性 CNVs(likely pathogenic CNVs);③临床意义不明 CNVs (variants of unknown significance CNVs, VOUS CNVs);④可能良性 CNVs(likely benign CNVs);⑤良性 CNVs(benign CNVs)^[4]。

1.2.4 统计学方法 使用 Excel 表格对初始数据进行录入和整理,采用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行分析处理。计数资料以例数(百分率)[例(%)]描述,组间比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义^[4]。比较不同组别之间的差异采用 Post-hoc tests, $P<0.05$ 为存在显著差异。本研究获得医院伦理委员会审核通过(2024-031)。

2 结果

2.1 染色体核型分析联合 CMA 结果 601 例唐氏筛查临界风险或高风险孕妇的胎儿中,染色体核型分析检出 25 例染色体异常,检出率为 4.16%(25/601),CMA 检出 42 例染色体异常,检出率为 6.99%(42/601),CMA 联合核型分析检出 48 例染色体异常,检出率为 7.99%(48/601),其中 18/21-三体综合征检出率为 1.83%(11/601),非 18/21-三体综合征染色体异常率为 6.16%(37/601),二者比较差异具有统计学意义($\chi^2=14.669,P<0.05$),详见表 1。

表 1 染色体核型分析及 CMA 结果比较[例(%)]

检测结果	核型分析	CMA	核型分析+CMA
21-三体综合征	9(1.50)	9(1.50)	9(1.50)
18-三体综合征	2(0.33)	2(0.33)	2(0.33)
嵌合体	5(0.83)	4(0.67)	6(1.00)
平衡/罗氏易位	3(0.50)	0(0)	3(0.50)
其他结构异常/CNVs	2(0.33)	24(3.99)	23(3.83)
ROH	0(0)	2(0.33)	2(0.33)
非 18/21-三体综合征数目异常	4(0.67)	1(0.17)	3(0.50)
染色体多态性	26(4.33)	0(0)	25(4.16)
染色体正常	550(91.51)	559(93.01)	528(87.85)

2.2 非 13/18/21-三体综合征的胎儿检测结果 染色体核型分析和 CMA 均为非 13/18/21-三体综合征的结果中,染色体异常有 37 例(6.16%),其中 4 例结果相符,33 例结果不相符,详见表 2。

2.3 唐氏筛查临界风险和高风险孕妇与全部产前诊断样本的染色体异常总检出率比较 在 2971 例全部产前诊断样本中,染色体异常总检出率为 6.70%(199/2971),13/18/21-三体综合征检出率为 2.46%(73/2971),非 13/18/21-三体综合征检出率为 4.24%(126/2971);在 601 例唐氏筛查临界风险或高风险样本中,染色体异常总检出率为 7.99%(48/601),13/18/21-三体综合征检出率为 1.83%(11/601),非 13/18/21-三体综合征检出率为 6.16%(37/601);全部产前诊断样本组与唐氏筛查临界风险或高风险组在非 13/18/21-三体综合征检出率方面的差异具有统计学意义(χ^2 值为 4.211, P 值 <0.05),详见表 3。

2.4 孤立性及非孤立性唐氏筛查临界风险或高风险胎儿核型分析和 CMA 结果 孤立性唐氏筛查临界风险或高风险组 438 例,染色体核型分析联合 CMA 总异常检出率为 6.62%(29/438),非孤立性唐氏筛查临界风险或高风险组共 163 例,分为唐氏筛查阳性合并其他单一产前指征组和唐氏筛查阳性合并其他两项及以上产前指征组,它们的染色体核型分析联合 CMA 总染色体异常检出率分别为 10.07%(15/149)和 28.57%(4/14),采用 Post-hoc 统计分析,孤立性唐氏筛查阳性组与唐氏筛查阳性合并其他两项及以上产前指征组两组间存在显著差异($P<0.05$),唐氏筛查阳性合并其他单一产前指征组与唐氏筛查阳性合并其他两项及以上产前指征组两组间存在显著差异($P<0.05$),详见表 4。

表 2 37 例染色体核型分析和 CMA 结果均非 18/21-三体综合征的胎儿检测结果情况

标本类型	核型分析	CMA 检测	例数
羊水	相符		
	45,X[21]/46,XX[79]	arr(1-22)×2,(X)×1-2,X 染色体发生嵌合性缺失(嵌合比例约 25%)	1
	47,X?,+12[11]/46,X? [89]	arr(12)X2-3,12 号染色体发生嵌合性重复(嵌合比例约 10%)	1
	47,X?,+22[10]/46,X? [90]	arr(22)×2-3,22 号染色体疑似发生嵌合性重复(嵌合比例约 10%)	1
	49,XXXXY	arr(X)×4,(Y)×1	1
	不相符		
	45,X[17]/46,XY[83]	arr(1—22)×2,(XN)×1	1
	45,X[62]/46,X,del(Y)(q11.21)[38]	arr[GRCh37] Yq11.21q11.23(13800956_28799654)x0 15.0Mb ^①	1
		8p23.3(1125565_2179649)x3 1.0Mb ^①	
	46,X?	arr[hg19]1q21.1(144,884,954-145,809,118)x1	1
		924kb ^② 22q11.21(20,723,685-21,464,764)x1 1.07Mb ^③	
	46,X?	arr[GRCh37]16q21(63788074_66181453)X3 2.4Mb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37]16p11.2(29428532_30190029)X1761Kb ^①	1
	46,X?	arr[GRCh37]1q21.1q21.2(146096701_147399684)X31.3Mb ^①	1
	46,X?	arr[GRCh37]7q31.1(108499862_109598428)X11.1Mb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37] 2p22.3(33620415_34305888)x1685kb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37] Xp22.31(6455152_8135568)x0 1.68Mb ^①	3
	46,X?	arr[GRCh37] 2q11.1q11.2(96679226_98212850)x1 1.53Mb ^①	1
	46,X?	arr[GRCh37] 4q35.1q35.2(186942380_188048514)x11.1Mb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37] 15q26.3(98854980_99414705)x1 560kb ^①	1
	46,X?	arr[GRCh37] 16p13.3(193952_303279)x1 109Kb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37] 3p14.1(65709762_68252528)x3 2.5Mb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37] 22q11.23(23698549_25041592)x3 1.3Mb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37] 15q11.2(22770422_23615769)x1 845Kb ^①	1
	46,X?	arr[GRCh37] 17p12(14077971_15413862)x3 1.3Mb ^①	1
	46,X?	arr[GRCh37] 6q23.1q23.2(131116051_132234745)x31.1Mb ^③	1
	46,X?	arr[GRCh37] 15q26.3(100988564_101610308)x1 622kb ^③	1
	46,X?,1qh+	arr[GRCh37] 4q35.2(188297457_190957460)x12.6Mb ^③	1
	45,X?,der(1)t(1;22)(q43;q11.1),-22	arr[GRCh37]1q43q44(238808388-249224684)X1 10.4Mb ^①	1
	47,X? +mar	arr[GRCh37] 15q11.2q13.1(22770422_28644578)x4 5.9Mb ^①	1
	46,X?,t(2;20)(q14.2;q11.2)	arr(1—22)×2,(XN)×1	1
	46,X?,t(7;17)(p32.2;q21)	arr(1—22)×2,(XN)×1	1
	45,X?,der(13;14)(q10;q10)	arr(1—22)×2,(XN)×1	1
	46,X?,ins(16)(p13.3p13.1p12.2)	arr(1—22)×2,(XN)×1	1
	46,X?,inv(18)(q21.2q22)	arr(1—22)×2,(XN)×1	1
绒毛	不相符		
	45,x	arr(1-22)×2,(X)×1-2,X 染色体发生嵌合性缺失(缺失比例约为 35%)	1
	46,X?	arr[GRCh37] 2p16.3(51085505_51294688)x1 209kb ^②	1
	46,X?	arr[GRCh37] 11p15.5p15.4(230751_5344681)x2 hmz,11 号染色体 11p15.5-p15.4 位置存在纯合区域(ROH) 5.1Mb	1
	46,X?	arr[GRCh37] 5q14.3q21.3(87787332_106660192)x2 hmz 18.8Mb 11p15.1p13(18089155_36292065)x2 hmz 18.2Mb	1

注:①致病性 CNVs;②可能致病性 CNVs;③临床意义不明 CNVs。

表 3 临界风险组、高风险组以及全部产前诊断指征组染色体异常检出情况比较[例(%)]

组别	例数	13/18/21-三体综合征			非 13/18/21-三体综合征						染色体异常总例数
		数目异常	结构异常	合计	致病性 CNVs	可能致病性 CNVs	临床意义不明 CNVs	ROH	常染色体异常	性染色体异常	合计
临界风险组	31	1 (3.23)	0 (0)	1 (3.23)	1 (3.23)	0 (0)	1 (3.23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6.45)
高风险组	570	7 (1.23)	3 (0.53)	10 (1.75)	10 (1.75)	1 (0.18)	10 (1.75)	2 (0.35)	7 (1.23)	5 (0.88)	35 (6.14)
合计	601	8 (1.33)	3 (0.50)	11 (1.83)	11 (1.83)	1 (0.17)	11 (1.83)	2 (0.33)	7 (1.16)	5 (0.83)	37 (6.16)
全部产前 诊断样本组	2971	69 (2.32)	4 (0.13)	73 (2.46)	25 (0.84)	1 (0.03)	26 (0.88)	5 (0.17)	38 (1.28)	25 (0.84)	126 (4.24)
χ ² 值				0.855							4.211
P 值				0.355							0.040

表 4 孤立性及非孤立性唐氏筛查临界风险或高风险胎儿核型分析和 CMA 结果[例(%)]

组别	例数	核型分析	CMA	核型分析+CMA
孤立性唐氏筛查阳性组*	438	14(3.20)	24(5.48)	29(6.62)
非孤立性唐氏筛查阳性				
唐氏筛查阳性合并其他单一产前指征组#	149	8(5.37)	15(10.07)	15(10.07)
唐氏筛查阳性合并其他两项及以上产前指征组*#	14	3(21.43)	4(28.57)	4(28.57)

注:唐氏筛查阳性是指唐氏筛查临界风险或高风险;产前指征包括:高龄、超声异常、不良孕产史、双方地贫、无创产前筛查阳性。

* 孤立性唐氏筛查阳性组与唐氏筛查阳性合并其他单一产前指征组, $P<0.05$

唐氏筛查阳性合并其他单一产前指征组与唐氏筛查阳性合并其他两项及以上产前指征组, $P<0.05$

3 讨论

胎儿染色体异常发生率由于环境、遗传等因素的影响而逐年上升^[5]。据文献报道^[6],在国内染色体异常新生儿中,约 50% 为非整倍体异常,其中以三体、嵌合体、单体较为常见,稍高于本研究的染色体异常中的非整倍体异常构成比 41.67%(20/48)。导致胎儿出生缺陷的很大因素是染色体异常,因此采用适合的方法进行早期诊断,对于优生优育来说至关重要^[7,8]。CMA 技术与核型分析技术已逐渐成为诊断染色体异常胎儿的重要手段,但目前关于 CMA 技术与核型分析技术在唐氏筛查临界或高风险孕妇胎儿的应用价值仍然有待分析^[8]。

本研究显示,在 601 例唐氏筛查临界风险或高风险孕妇的胎儿中,CMA 联合核型分析的染色体异常检出率为 7.99%,分别高于染色体核型分析、CMA 的染色体异常检出率(4.16%、6.99%),这与慈倩倩等^[9,10]研究相符,染色体核型分析联合 CMA 不仅可以互相验证它们各自结果的准确性,还能够明显提高染色体异常的检出率,这对于具有较高假阳性率的唐氏筛查来说,核型分析和 CMA 技术的联合应用是一个很好的验证补充,从而更好地降低误诊、漏诊率。因此核型分析联合 CMA 技术对于唐氏筛查临界风险和高风险的产前诊断有较高的应用价值,两种技术联合诊断实现了优势互补,而且联合检测应用能明显提升临床产前诊断效果。

有研究结果发现^[11-13],唐氏筛查临界风险或高风险不仅能提示 13/18/21-三体综合征,对染色体非整倍体数目、结构异常等异常也均有提示作用。在本研究 601 例唐氏筛查临界风险或高风险孕妇的胎儿中,13/18/21-三体综合征检出率为 1.83%,非 13/18/21-三体综合征染色体异常率为 6.16%,二

者比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。在非 13/18/21-三体综合征染色体异常中,唐氏筛查临界风险或高风险组的检出率 6.16%(37/601)高于全部产前诊断样本组的 4.24%(126/2971),且两者之间的差异具有统计学意义($P<0.05$)。由此可见,唐氏筛查临界风险或高风险除了能提示 13/18/21-三体综合征外,对嵌合体、常染色体结构异常、数目异常、ROH 等非 13/18/21-三体综合征也具有一定的提示作用,与戴美珍等^[14]研究相符。

在 601 例样本中,唐氏筛查临界风险组的 13/18/21-三体综合征检出率(3.23%)、非 13/18/21-三体综合征检出率(6.45%)以及染色体异常总检出率(9.68%)均分别高于唐氏筛查高风险组(1.75%、6.14%、7.89%)。由此可见,对唐氏筛查临界风险的孕妇,不能掉以轻心,临床应该跟孕妇做好解释工作,让其意识到临界风险并非无风险,不能抱侥幸心理,进一步的产前诊断是必不可少的。

在 37 例非 13/18/21-三体综合征的结果中,染色体异常有 37 例(6.16%),其中染色体核型分析与 CMA 结果相符有 4 例,结果不相符有 33 例。在 33 例不相符结果中,有 23 例 CMA 检测异常但核型分析结果正常,除了 2 例染色体单亲二体(LOH/UPD)异常片段大于 5Mb 外,其余 21 例异常片段大小在 109kb~2.6Mb 之间,与 Wang J 等^[4,15]的研究相符合,核型分析对低于 5Mb 的异常和单亲二体(LOH/UPD)无法检测。本研究中检出 3 例 X 连锁鱼鳞病,CMA 结果为:arr[GRCh37] Xp22.31(6455152_8135568)x0,致病性 CNV,X 染色体 Xp22.31 位置发生半合子缺失,片段大小约为 1.68Mb,该病为 X 连锁隐性遗传,也有相关研究报道过唐氏筛查临界或高风险孕妇的胎儿检出此病^[16,17]。本研究中有 5 例核型分析结果为平衡易

位、罗氏易位、插入、倒位等异常,由于这些异常并不存在染色体上的净增加或减少导致 CMA 无法检测出来。因此,CMA 无法完全取代染色体核型分析,与韩雪等^[17]研究一致。

在 37 例非 13/18/21-三体综合征的结果中,有 6 例嵌合体异常,CMA 与核型分析均检出的有 3 例,另外 3 例是核型分析和 CMA 结果不相符,其中有 1 例核型分析结果 45,X[17]/46,XY[83],而 CMA 是正常的胎儿,最终顺产一男婴,并经过随访得知男孩有性器官畸形。有 1 例核型分析结果是 45,X[62]/46,X,del(Y)(q11.21)[38],而 CMA 结果是致病性 CNV(arr[GRCh37] Yq11.21q11.23(13800956 _ 28799654) x0; 8p23.3(1125565 _ 2179649) x3),该病例的孕妇最终选择了引产。还有 1 例是核型分析结果为 45,x,而 CMA 结果是 X 染色体发生嵌合性缺失(缺失比例约为 35%),该病例的孕妇最终选择了引产。综上可知,CMA 与核型分析在检测嵌合体上有各自的局限性,核型分析容易由于细胞培养和细胞优势生长等原因造成结果漏诊,并且其嵌合比例只能代表培养后的比例,不能代表真实的嵌合比例,而 CMA 技术对嵌合体也存在一定的局限性,对 $\leq 30\%$ 的低比例嵌合容易漏诊^[15],由此可见,这两种技术联合检测能很大程度避免嵌合体的漏诊。

在 601 例唐氏筛查临界风险或高风险样本中,孤立性唐氏筛查阳性组的核型分析联合 CMA 总异常检出率 6.62%(29/438)、唐氏筛查阳性合并其他单一产前指征组的核型分析联合 CMA 总异常检出率 10.07%(15/149)分别与唐氏筛查阳性合并其他两项及以上产前指征组的核型分析联合 CMA 总异常检出率 28.57%(4/14)都存在显著差异($P < 0.05$)。说明当唐氏筛查临界风险或高风险合并其他产前诊断指征时,胎儿染色体异常检出率明显升高,而且有随着合并的产前指征数量增加染色体异常检出率升高的趋势。因此在临床上遇到唐氏筛查临界风险或高风险时,要加强产前筛查与诊断的工作,尤其合并多种产前指征的孕妇,结合多种检查技术特点与优势,才能有效提高产前的筛查率与诊断率^[18]。

综上所述,染色体微阵列芯片+核型分析联合诊断唐氏筛查临界风险或高风险孕妇胎儿显得至关重要,能显著提高唐氏筛查临界或高风险孕妇胎儿的染色体异常检出率。产前诊断可以有效地防止患有严重遗传病的婴儿出生。但由于诊断技术具有各自的局限性,临床应充分结合不同的产前诊断指征并综合考虑,为患者提示诊断风险,提供正确的遗传学依据。

参 考 文 献

- [1] ZHANG Y, ZHONG M, ZHENG D. Chromosomal mosaicism detected by karyotyping and chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. J Cell Mol Med, 2021,25(1):358-366.
- [2] 童珂雅,何瑶,陈科,等.染色体微阵列分析技术在产前致病性拷贝数变异诊断中的应用[J].实用妇产科杂志,2021,37(10):783-789.
- [3] MCGOWAN-JORDAN J, ROS JH, SARAH M. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020)[S]. Basel:Karger, 2020.
- [4] 李熹翀,巫玉婷,孟祥荣,等.染色体微阵列芯片联合核型分析在高龄孕妇产前诊断的应用价值[J].中国产前诊断杂志(电子版),2023,15(3):52-58.
- [5] 高值,张田园,黄伟,等.低深度高通量全基因组拷贝数变异测序在 487 例颈项透明层增厚胎儿染色体分析中的应用[J].中华围产医学杂志,2022,25(3):186-191.
- [6] 侯瑞杰,孔凡静,赵淑珍,等.胎儿心脏结构异常与羊水染色体非整倍体及拷贝数变异的相关性[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(8):795-797.
- [7] 周娃娃,符爱贞,高梅,等.产前母体血清学联合超声软指标检测筛查胎儿染色体异常的应用价值探讨[J].中国优生与遗传杂志,2021,29(1):21-24.
- [8] 蒋丽,汪菁,江蓓蕾.CNV-seq 联合染色体 G 显带核型分析在唐氏综合征产前诊断中的应用价值[J].临床和实验医学杂志,2023,22(1):62-66.
- [9] 慈倩倩,张新艳,张燕,等.多种产前诊断技术联合应用在胎儿染色体异常产前诊断中的价值分析[J].中国妇幼保健,2024,39(1):133-137.
- [10] 孟雁欣,于湄,穆卫红,等.染色体核型联合染色体微阵列分析在胚胎停育诊断中的应用价值[J].解放军医学杂志,2023,48(3):304-310.
- [11] 许伟雄,张黎仙,林志华,等.泉州地区妊娠中期妇女血清学筛查胎儿染色体异常及拷贝数变异分析[J].中国计划生育和妇产科,2021,13(8):75-79.

- [12] 朱若男,时盼来,赵军红,等. 20038 例羊水染色体核型与不同产前诊断指征关系的分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021,38(3):300-302.
- [13] 肖钧方,刘艳秋,邹永毅,等. 高危孕妇产前诊断胎儿性染色体异常的遗传学分析[J]. 江西医药,2020,55(8):1083-1087.
- [14] 戴美珍,王菊清,金先富,等. 唐氏综合征筛查中检出 28 例其他染色体异常[J]. 中国优生与遗传杂志,2007, 15(9): 41+5.
- [15] WANG J, WANG D, Yin Y, et al. Assessment of Combined Karyotype Analysis and Chromosome Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis: A Cohort Study of 3710 Pregnancies[J]. Genet Res (Camb), 2022, 2022: 6791439.
- [16] SHAFFER LG, DABELL MP, FISHER AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies [J]. Prenat Diagn, 2012,32(10):976-985.
- [17] 韩雪,闻柳,宛杨. 唐氏筛查临界或高风险孕妇羊水染色体核型和基因组拷贝数变异结果分析[J]. 检验医学,2023,38(6): 548-552.
- [18] 周洪亮,陈西贵,韩春皓,等. 13330 位孕妇孕中期产前筛查与诊断结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2015,32(3):437-439.

(收稿日期:2024-11-27)

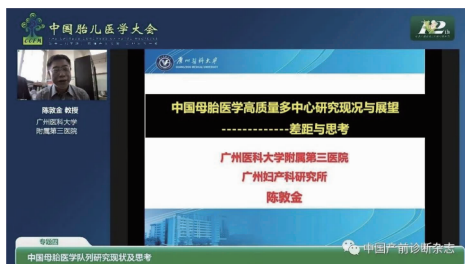
编辑:姚红霞

· 视频导读 ·

中国母胎医学高质量多中心研究现况与展望

陈敦金

(广州医科大学附属第三医院)



来自广州医科大学附属第三医院的陈敦金教授带来了“中国母胎医学高质量多中心研究现况与展望”的视频讲座。在中国母胎医学同行的共同努力下,包括北医三院在内的国内多家机构在母胎医学研究领域有许多贡献,整体而言国内的研究仍有待提高。我国出生缺陷发生率依旧较高,21 世纪亟需具有先进性、导引性的高质量多中心母胎医学研究。我国队列研究大多以论文呈现,其中高被引论文、热点论文、发表在高影响力期刊等代表科学前沿风向标的母胎医学论文仍有很大提升空间,临床医生发表的论文更少。中国母胎医学队列研究大多在模仿,例如地塞米松促胎肺成熟、硫酸镁脑保护的研究,若能开展高质量多中心队列研究,对中国母胎医学发展有很大帮助。我国科技成果转化率及专利实施率较低,期待我国今后高质量多中心的队列研究。陈教授最后提出,世上无难事,只怕有心人。同行们齐心协力,母胎医学可以发展更好。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.01.012