

130 例胎儿侧脑室扩张与染色体异常关联性分析

王逾男¹ 赵馨² 卢建² 郭莉² 黄伟伟² 陈汉彪² 何天文² 尹爱华^{2*}

(1. 广州医科大学附属广东省妇儿医院, 广东 广州 511442; 2. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510010)

【摘要】 目的 探讨胎儿侧脑室扩张在染色体异常产前诊断的价值, 为临床咨询提供指导。方法 对入选的 130 例超声诊断为侧脑室扩张且行产前介入性诊断的胎儿, 回顾其染色体核型分析及 aCGH 结果。结果 130 例胎儿的染色体核型中, 121 例(93.1%)核型正常, 9 例(6.9%)核型异常; aCGH 结果中, 有 11 例(8.5%)结果异常。分组: I 孤立性侧脑室扩张组(72 例); II 合并超声软指标组(27 例); III 合并神经系统畸形组(15 例); IV 合并其他异常组(16 例)。4 组染色体异常率分别为 2/72(2.8%)、6/27(22.2%)、0/15(0%)、1/16(6.25%)。4 组差异有统计学意义($P=0.011$); aCGH 异常的比例分别为 2/72(2.8%)、7/27(25.9%)、0/15(0%)、2/16(12.5%), 4 组差异有统计学意义($P=0.002$); 在侧脑室双侧对称扩张组, 双侧不对称组和单侧扩张组中, 各组染色体异常率无差异($P=0.866$), 各组 aCGH 异常率无差异($P=0.488$)。侧脑室轻度扩张组和重度扩张组, 染色体异常率($P=0.487$)及 aCGH 异常率($P=0.561$)无差异。男性胎儿组和女性胎儿组, 染色体异常率($P=1.00$)及 aCGH 异常率($P=0.838$)无差异。结论 当产前发现胎儿侧脑室扩张, 无论其单双侧、是否对称、胎儿性别、侧脑室扩张程度, 尤其是合并其他超声软指标时, 应建议其产前诊断, 行核型分析及 aCGH 检查。

【关键词】 侧脑室扩张; 产前诊断; 染色体核型分析; aCGH

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To determine the correlation between fetal cerebral ventriculomegaly and chromosome abnormality. **Method** A retrospective study of the karyotypes and aCGH outcomes of selected 130 cases with fetal cerebral ventriculomegaly by invasive prenatal procedures. **Results** Among the 130 fetal karyotypes, 93.1% (121/130) were normal, 6.9% (9/130) chromosomal abnormality. As to the results of 130 aCGH, 8.5% (11/130) were CNVs. All the cases were divided into four groups, Group I : 72 cases with isolated ventriculomegaly; Group II : 27 cases in association with soft markers; Group III : 15 cases complicated with CNS anomalies; Group IV : 16 cases accompanied with other anomalies. Chromosomal abnormalities of the 4 group were 2/72 fetuses (2.8%), 6/27 fetuses (22.2%), 0/15 fetuses (0%), 1/16 fetuses (6.25%), respectively. As to the submicroscopic chromosomal abnormalities of the 4 group were 2/72 fetuses (2.8%), 7/27 fetuses (25.9%), 0/15 fetuses (0%), 2/16 fetuses (12.5%) respectively. Statistical significance were reached for the difference in Chromosomal abnormalities frequency ($P=0.011$) and submicroscopic chromosomal abnormalities ($P=0.002$) among the groups. No statistically significant differences in chromosomal abnormality or submicroscopic chromosomal abnormalities were identified between symmetric, asymmetric and unilateral VM groups, mild and severe VM groups and gender association groups. **Conclusions** Karyotype analysis should be offered to all patients with any degree of VM, regardless of its association with structural anomalies, particularly when soft markers are detected.

【Key words】 fetal cerebral ventriculomegaly; prenatal diagnosis; chromosomal karyotype; aCGH

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.03.010

* 通讯作者: 尹爱华, E-mail: yinaiwa@126.vip.com

侧脑室宽度是产前超声筛查中的常规检查项目,在妊娠 15~40 周,正常胎儿侧脑室宽度为(7.6±0.6) mm,当侧脑室宽度≥10 mm 则称为侧脑室扩张。根据其发生机制不同,可能提示中枢神经系统畸形,也可能是全身其他系统畸形的颅内表现,亦可能提示胎儿染色体异常^[1]。笔者回顾性分析了 130 例产前超声提示侧脑室扩张胎儿的产前诊断结果,分析其超声表现与染色体核型分析及微阵列-比较基因组杂交(microarray comparative genomic hybridization, aCGH)结果的关系,为临床遗传咨询提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾分析 2012 年 1 月 1 日至 2014 年 7 月 31 日在广东省妇幼保健院行Ⅲ级产前超声检查诊断为胎儿侧脑室扩张,并行介入性产前诊断行染色体核型分析及 aCGH 的病例 130 例。排除了胎儿脉络丛囊肿的病例^[2]。130 例妊娠侧脑室扩张胎儿的孕妇中,1 例为双胎妊娠,因仅其中一胎出现侧脑室扩张,故共有 130 例侧脑室扩张胎儿。

1.2 研究方法

1.2.1 超声检查在胎儿丘脑水平横切面基础上,将声束水平向头颅顶部轻微平行上移,清晰显示脑中线、侧脑室前、后角及后角内脉络丛。在经过侧脑室脉络丛的大脑切面上,测量脉络丛球部后缘,侧脑室外侧壁和内侧壁之间的垂直距离。超声检测到一侧或双侧侧脑室扩张即诊断为侧脑室扩张^[3,4]。

1.2.2 分组

1.2.2.1 根据胎儿侧脑室宽度分组①轻度侧脑室扩张定义为侧脑室宽度 10~14.9 mm;②重度侧脑室扩张定义为侧脑室宽度≥15 mm。

1.2.2.2 根据胎儿侧脑室宽度是否对称分组①不对称侧脑室扩张定义为双侧侧脑室宽度均≥10 mm,且双侧侧脑室宽度差≥2 mm 且双侧;②对称侧脑室扩张定义为双侧侧脑室宽度均≥10 mm,且双侧侧脑室宽度差<2 mm。

1.2.2.3 根据是否合并其他异常进行分组①孤立性侧脑室扩张组:指胎儿侧脑室≥10 mm,且产前系统超声检查无其他异常;②侧脑室扩张合并超声软

指标组:超声软指标的标准参考文献^[1],包括:心室强光斑、轻度肾盂扩张、单脐动脉、肠管回声增强、颈后皮肤褶皱(nuchal fold, NF)/颈后透明层(nuchal translucency, NT)增厚、肱骨径或股骨径小于孕周、小脑延髓池扩张、鼻骨发育不良及第五指弯曲;③侧脑室扩张合并神经系统畸形组:包括开放性神经管缺陷(open neural tube defects, NTDs)、Dandy-Walker 畸形(Dandy-Walker malformation, DWM)、胼胝体发育不良(agenesis of the corpus callosum, ACC)及小脑发育不良等;④侧脑室扩张合并其他异常组:包括除神经系统外的其他器官畸形及羊水量异常等。

1.2.3 介入性产前诊断在超声引导下进行。经腹绒毛活检术:1 例,孕 11~13 周抽取绒毛组织约 10 mg;经腹羊膜腔穿刺术:16 例,孕 17~24 周抽取 20~30 ml 羊水;经腹脐静脉穿刺术:114 例,孕 24 周以上,抽取 2 ml 脐血。实验室检查包括染色体核型分析和微阵列芯片比较基因组杂交技术(aCGH)。常规操作进行培养、收获、制片和 G 显带,全自动扫描仪扫描、拍照。按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)标准进行 G 显带染色体核型分析诊断。必要时加做 C 显带、N 显带;同时使用 agilent 公司生产的 8×60k 的芯片进行全基因组扫描检测,数据分析参照 DECIPHER、ISCA、OMIM、DGV、UCSC 等数据库。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。采用方差分析, χ^2 检验和 Fisher 精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息 共收集 130 例产前超声提示侧脑室扩张的胎儿的资料。其中孤立性侧脑室扩张的有 72 例(55.4%),侧脑室扩张合并超声软指标异常的有 27 例(20.8%),侧脑室扩张合并神经系统畸形的有 15 例(11.5%),侧脑室扩张合并其他异常的有 16 例(12.3%)。胎儿平均侧脑室宽度为 11.69 侧 1.55 mm(范围为 10~25 mm),孕妇的平均年龄为 28.7 平均年龄为(范围为 18~41 岁),其中高龄孕妇(生产时年龄≥35 岁)有 15(11.54%)例。胎儿侧脑室宽度分布及分组情况如表 1。

表 1 胎儿侧脑室宽度分布及分组

侧脑室宽度	孤立性侧脑室扩张		侧脑室扩张+超声软指标		侧脑室扩张+神经系统畸形		侧脑室扩张+其他畸形		总计	
	例数(例)	%	n	%	n	%	n	%	n	%
轻度扩张	69	57.0	25	20.7	12	9.9	15	12.4	121	100
重度扩张	3	33.3	2	22.2	3	33.3	1	11.1	9	100
总计	72	55.4	27	20.8	15	11.5	16	12.3	130	100

2.2 产前诊断情况 130 例胎儿中,1 例(0.8%)行经腹绒毛活检术,16 例(12.3%)行经腹羊膜腔穿刺术,113 例(86.9%)行经腹脐静脉穿刺术。

130 例胎儿的染色体核型分析提示,121 例(93.1%)核型正常,9 例(6.9%)核型异常,包括 2 例

21 三体综合征,1 例 X 三体,1 例嵌合染色体,1 例染色体大片段缺失,1 例染色体片段重复,3 例易位染色体,具体核型见表 2。2 例(1.6%)染色体核型多态性,均为 46,XY,inv(9)(p11q13),已建议父母双方行外周血染色体检查以判断多态性的来源及临床表型特征。

表 2 G 显带及 aCGH 阳性结果

病例	G 显带	aCCH	结果判读
1	47,xy,+21	21 三体	21 三体
2	47,xxx	X 三体	X 三体
3	47,xx,+21	21 三体	21 三体
4	46,xx,der(1)t(1;19)(p36.3q13.3)	arr 1p36.33P36.32(749,625-4,942,807)×1 arr 19q13.33q13.43(56,220,869-63,784,382)82	1 号染色体短臂 1p36.33-p36.32 位置发生缺失,片段大小约 4.9Mb。该缺失区域位于 1p36 单体综合征关键区域,临床表现为精神运动迟缓、小头畸形、癫痫及视力受损等。 19 号染色体长臂 19q13.33-q13.43 位置发生重复,片段大小约 7.6Mb。
5	46,xy,der(15)?t(5;15)(p12p11)	arr 5p15.33p12(204737-45376406)5	5 号染色体整个短臂发生重复,片段大小约 45Mb,提示为 5p 三体
6	46,xy,del(4)t(q13.3q22.1)	arr 4q13.3q22.1(75610942-88655679)79 arr 4q22.1(91618135-93840568)68	4 号染色体长臂 4q13.3-q22.1 位置发生缺失,片段大小约 13.1Mb。该位置为“该位置为微缺失综合症”关键区域,临床主要表现为身材矮小、肌张力低下、精神运动发育迟缓等。Array-CGH 检查同时提示该检测样本 4 号染色体长臂 4q22.1 位置发生缺失,片段大小约 2.2Mb
7	mos46,xy,der(18)t(13;18)(q21.2;q21.2)[36]/46,xy[64]	arr13q21.2q3459940210-114077122等。)(382)82)0DFDICCEA}后角内脉络丛。在经过侧脑室脉络丛的大	13 号染色体 13q21.2 有一约 54.1Mb 的嵌合型片段重复,18 号染色体 18q21.2 有一约 24.9Mb 的嵌合型片段缺失,胎儿为染色体嵌合体,其中异常核型 46,XN,der18t13;18q21.2;q21.2 约占 36%,表现为 13 号染色体部分三体和 18 号染色体部分单体综合征,异常核型所占比例不同,上述临床表现的严重程度会有所不同
8	47,xy,+der(22)t(11;22)(q23.3q11.21)	arr 11q23.3q25(116228648-134373617)17 有 arr 22q11.1q11.21(15476855-18691763)63	第 11 号染色体短臂 11q23.3-q25 位置发生重复,片段大小约 18.2Mb;第 22 号染色体长臂 22q11.1-q11.21 位置发生重复,片段大小约 3.2Mb。该重复区域位于“猫眼综合症”关键区域,临床主要表现为智力低下、特殊面容及眼睛虹膜缺损等发育异常
9	46,xy,dup(5)(p14;q15)	arr 5q14.1q15(80289900-93414636)36	5 号染色体长臂 5q14.1-q15 位置发生重复,片段大小约 13.1Mb,该区域包含 VCAN、RASA1、MEF2C、GPR98 等 OMIM 数据库收录致病基因。根据 ISCA 数据库提示该区域重复为致病性,可能引起患者发育迟缓、先天发育畸形等症状。
10	46,xy	arr 19p13.3(3806226-4343250)×1	19 号染色体短臂 19p13.3 位置发生缺失,片段大小约 537kb。该区域包含 ATCA1、EEF2、MAP2K2 等 OMIM 数据库收录致病基因。其中 MAP2K2 杂合性突变或缺失与 Cardiofaciocutaneous (CFC)综合症有关。CFC 综合症主要引起特殊颜面特征、心脏发育异常及认知发育迟缓
11	46,xy	arr1p36.33P36.22(749625-10518862)×4	1 号染色体短臂 1p36.33-p36.22 位置发生缺失。该缺失区域位于 1p36 单体综合征关键区域,临床表现为精神运动迟缓、小头畸形、癫痫及视力受损等。

130例胎儿的aCGH结果提示,119例(91.5%)结果未见异常,11例(8.5%)胎儿结果异常,其中9例与核型分析结果基本吻合,aCGH额外检出2例核型分析正常的染色体微缺失,具体见表2。另外还有1例(0.8%)致病性不明的微重复,该病例产前Ⅲ级超声提示孤立性左侧侧脑室轻度扩张,宽度为11mm,脐血G显带提示46,XN,aCGH提示:arr 4q35.1q35.2(186,796,275-189,162,164)×3,即4号染色体q35.1-q35.2存在约2.36Mb片段重复,包含F11、KLKB1、TLR3等基因。该片段重复是否具有致病性尚未明确。已建议父母双方aCGH检查,以判断重复片段的来源及预后。

3.2 染色体G显带与aCGH结果分析孤立性侧脑室扩张组,超声软指标组及合并其他畸形组染色体异常率分别为2/72(2.8%)、6/27(22.2%)、1/16(6.25%);aCGH异常率分别为2/72(2.8%)、7/27(25.9%)、2/16(12.5%)。在神经系统畸形组中未检出染色体及aCGH异常。统计学分析表明,各组的染色体异常检出率有差异($P=0.011<0.05$),其中超声软指标组染色体异常率显著高于单纯性侧脑室扩张组($P=0.005<0.0125$),其余各组两两比较均无统计学意义。各组aCGH检出率有差异($P=0.002<0.05$),其中超声软指标组染色体异常率显著高于单纯性侧脑室扩张组($P=0.001<0.0125$),其余各组间两两比较均无统计学意义。G显带与aCGH总检出率差异($P=0.814$)无统计学意义,各组G显带与aCGH检出率差异亦无统计学意义。

在孤立性侧脑室扩张组中,染色体异常及aCGH异常的比例均为2/70(2.8%),第一例胎儿超声表现为双侧侧脑室临界扩张10mm/10.1mm,G显带及aCGH提示为染色体嵌合体,其中异常核型46,xy,der(18)(t13;18)(q21.2;q21.2)约占36%,13号染色体13q21.2有一约54.1Mb的嵌合型片段重复,18号染色体18q21.2有一约24.9Mb的嵌合型片段缺失,表现为13号染色体部分三体和18号染色体部分单体综合征,异常核型所占比例不同,上述临床表现的严重程度会有所不同。第二例超声表现为胎儿左侧侧脑室扩张10.3mm,G显带提示胎儿核型为46,xy,dup(5)(p14.1q15),aCGH

结果提示arr 5q14.1q15(80289900-93414636)×3,5号染色体长臂5q14.1-q15位置发生重复,片段大小约13.1Mb,该区域包含VCAN、RASA1、MEF2C、GPR98等OMIM数据库收录致病基因。根据ISCA数据库提示该区域重复为致病性,可能引起患者发育迟缓、先天发育畸形等症。

超声软指标组在各组中染色体及aCGH异常检出率最高,染色体异常的比例为6/27(22.2%),aCGH异常的比例为7/27(25.9%)。G显带与aCGH检出率差异($P=1.000$)无统计学意义。其中G显带与aCGH均检出3例数目异常(2例21三体和1例X三体)和3例结构异常(包括2例不平衡易位和1例染色体大片段缺失):第1例核型分析为:46,xx,der(1)t(1;19)(p36.3;q13.3),aCGH提示为arr 1p36.33 p36.32(749,625-4,942,807).3;arr 19q13.33q13.43(56,220,869-63,784,382)82,1号染色体短臂1p36.33-p36.32位置发生缺失,片段大小约4.9Mb。该缺失区域位于1p36单体综合征关键区域,临床表现为精神运动迟缓、小头畸形、癫痫及视力受损等。19号染色体长臂19q13.33-q13.43位置发生重复,片段大小约7.6Mb。第2例G显带提示为46,xy,der(15)?t(5;15)(p12;p11),aCGH提示为arr 5p15.33 p12(204737-45376406)×3,5号染色体整个短臂发生重复,片段大小约45Mb,提示为5p三体。第3例G显带提示为46,xy,del(4)(q13.3;q22.1),aCGH提示:arr 4q13.3q22.1(75610942-88655679)×1;arr 4q22.1(91618135-93840568)68,4号染色体长臂4q13.3-q22.1位置发生缺失,片段大小约13.1Mb。该位置为“该位置为微缺失综合症”关键区域,临床主要表现为身材矮小、肌张力低下、精神运动发育迟缓等。aCGH检查同时提示该检测样本4号染色体长臂4q22.1位置发生缺失,片段大小约2.2Mb。

aCGH额外检出的一例核型分析正常的病例,超声提示为:胎儿双侧侧脑室临界扩张10.1mm/10mm,胎儿心室强光斑,室间隔缺损。G显带提示核型为:46,xy,aCGH提示为:arr 19p13.3(3806226-4343250)×1,19号染色体短臂19p13.3位置发生缺失,片段大小约537kb。该区域包含

ATCAY, EEF2, MAP2K2 等 OMIM 数据库收录致病基因。其中 MAP2K2 杂合性突变或缺失与 Cardiofaciocutaneous (CFC) 综合征有关。CFC 综合征主要引起特殊颅面特征、心脏发育异常及认知发育迟缓。

在神经系统畸形组中,异常包括胼胝体发育不全、小脑发育不良、Dandy-Walker 变异型、脊柱裂并脊膜膨出、透明隔腔增宽等畸形。染色体核型分析及 aCGH 均未检出异常。

其他异常组中,包括复杂畸形 3 例,完全性内脏反位 2 例,羊水量异常 2 例,消化系统畸形 3 例,心血管系统畸形 2 例,骨骼系统畸形 2 例,泌尿系统畸形 1 例,唇腭裂 1 例。染色体异常的比例为 1/16 (6.25%), aCGH 异常的比例为 2/16 (12.5%)。aCGH 提高了 6.25% 检出率,额外检出 1 例 1p36 综合征胎儿。

在侧脑室双侧对称扩张组,双侧不对称组和单侧扩张组中,各组染色体异常率分别为 5/59

(8.5%), 0/9(0%), 4/62(6.5%) ($\chi^2 = 0.404, P = 0.866$); aCGH 异常率分别为 7/59(11.9%), 0/9(0%), 4/62(6.5%), aCGH 异常率无差异 ($\chi^2 = 1.211, P = 0.488$)。按侧脑室扩张类型进行分层 G 显带与 aCGH 检出率差异 ($\chi^2 = 0.218, P = 0.641$) 无统计学意义。

侧脑室轻度扩张组和重度扩张组,染色体异常率分别为 8/121(6.6%), 1/9(11.1%), 染色体异常率无差异 ($P = 0.487$), aCGH 异常率分别为 10/121 (8.3%), 1/9(11.1%), aCGH 异常率也无差异 ($P = 0.561$)。按侧脑室扩张程度进行分层 G 显带与 aCGH 检出率差异 ($\chi^2 = 0.217, P = 0.642$) 无统计学意义。

男性胎儿组和女性胎儿组,染色体异常率分别为 6/85 (7.1%), 3/45 (6.7%), 二者之间无差异 ($P = 1.00$); aCGH 异常率分别为 8/85 (9.4%), 3/45 (6.7%), 二者之间无差异 ($P = 0.838$)。按胎儿性别进行分层 G 显带与 aCGH 检出率差异 ($\chi^2 = 0.217, P = 0.642$) 无统计学意义。

表 3 各组临床特征

	孤立侧脑室扩张	侧脑室扩张+超声软指标	侧脑室扩张+神经系统畸形	侧脑室扩张+其他畸形	总计	P
病例数(例)	72	27	15	16	130	
年龄	28.86±3.62	29.37±3.62	28.37±3	27.69±3.62	28.79±3.6	0.655
男/女	53/19(2.79)	18/9(2.0)	3/12(0.25)	11/5(2.2)	85/45(1.89)	0.001
侧脑室宽度	11.4521.25	11.2721.37	13.4822.89	11.7521.40	11.6921.37	0.001
染色体异常率	2/72(2.8)	6/27(22.2)	0/15(0)	1/16(6.25)	9/130(6.9)	0.011
array 异常率	2/72(2.8)	7/27(25.9)	0/15(0)	2/16(12.5)	11/130(8.5)	0.002

表 4 染色体异常率与 aCGH 异常率与侧脑室扩张类型,扩张程度及胎儿性别的关系

	例数	染色体异常率		aCGH 异常率		χ^2	P
		n	%	n	%		
双侧对称	59	5	5/59(8.5)	7	7/59(11.9)	0.218	0.641
双侧不对称	9	0	0/9(0)	0	0/7(0)		
单侧	62	4	4/62(6.5)	4	4/62(6.5)	0.217	0.642
轻度扩张	121	8	8/121(6.6)	10	10/121(8.3)		
重度扩张	9	1	1/9(11.1)	1	1/9(11.1)	0.217	0.642
男	85	6	6/85(7.1)	8	8/85(9.4)		
女	45	3	3/45(6.7)	3	3/45(6.7)		

3 讨论

3.1 孤立性侧脑室扩张与染色体异常的关系

研究表明,轻度侧脑室扩张作为超声软指标,可增加胎儿非整倍体异常的发生风险,尤其是 21-三体综

合征^[5,6]。G. Pilu 曾对孤立性轻度侧脑室扩张胎儿的染色体异常率做一综述,由于样本量均偏少,阳性率差异较大,为 0-28.6% 不等,平均阳性率为 3.8%^[7]。Vergani et al. 曾报道在孤立性轻度侧脑室扩张的病例中,有 2.7% 的胎儿为染色体异常,

41%合并其他异常,且染色体异常率为20%^[8]。Tomlinson et al.的研究表明,孤立性侧脑室扩张的胎儿染色体异常率高于合并其他异常的胎儿,但差异没有统计学意义^[9]。C. Gezer的研究中孤立性侧脑室扩张的胎儿染色体异常率为8.6%^[10]。本研究中,孤立轻度侧脑室扩张的胎儿染色体异常率及aCGH的异常率为2.8%,显著低于超声软指标组,但与合并神经系统畸形组和合并其他异常组染色体异常率差异不明显。与前人研究基本一致,结果仍待更大样本量考证。各研究均表明,孤立性侧脑室扩张可增加胎儿染色体异常的发生风险。

3.2 侧脑室扩张合并其他超声软指标与染色体异常的关系

目前大家公认超声软指标对染色体的异常有提示意义,尤其是多个指标同时出现时。C. Gezer的研究中,染色体异常率最高的组是超声软指标组,为10.5%,但与孤立性侧脑室扩张组及合并NTD组等4组染色体异常率差异不显著^[10]。在本研究中,超声软指标组在各组中染色体及aCGH异常检出率最高,染色体异常的比例为6/27(22.2%),aCGH异常的比例为7/27(25.9%)。显著高于孤立性侧脑室扩张组,但与合并神经系统畸形组和合并其他异常组染色体异常率差异不明显。G显带与aCGH检出率差异无统计学意义,但aCGH增加了3.7%(n=1)的检出率,额外检出的1例为致病性CNVs(copy number variations),有助于遗传咨询师及家属对胎儿预后全面评估。因此,建议当产前发现胎儿侧脑室扩张合并一个或多个超声软指标时,应建议其进行产前诊断^[11]。

3.3 侧脑室扩张胎儿染色体异常率与胎儿性别、侧脑室扩张类型、扩张程度的关系

有文献报道,侧脑室扩张在男性胎儿中更高发^[9,12-14]。本研究中胎儿男女比例为1.85:1,与以往研究一致。男性胎儿组和女性胎儿组,染色体异常率分别为6/85(7.1%),3/45(6.7%),二者之间无差异($P=1.00$);aCGH异常率分别为8/85(9.4%),3/45(6.7%),二者之间无差异($P=0.838$)。故男性胎儿侧脑室扩张的发病率高,但染色体异常与aCGH异常的风险与女性胎儿相比并未

增加。

在侧脑室双侧对称扩张组,双侧不对称组和单侧扩张组中,各组染色体异常率无差异($\chi^2=0.404$, $P=0.866$),aCGH异常率无差异($\chi^2=1.211$, $P=0.488$)。侧脑室轻度扩张组和重度扩张组,染色体异常率无差异($P=0.487$),aCGH异常率也无差异($P=0.561$)。在侧脑室双侧对称扩张组,双侧不对称组和单侧扩张组中,按侧脑室扩张类型进行分层G显带与aCGH检出率差异($\chi^2=0.218$, $P=0.641$)无统计学意义。说明染色体异常率及aCGH异常率与侧脑室扩张类型、程度的无关。

3.4 aCGH与核型分析在侧脑室扩张胎儿的诊断价值核型分析及aCGH在染色体分析中各有优势,核型分析在染色体平衡易位、嵌合中有优势,aCGH则对微小片段拷贝数变异CNVs改变敏感,二者联合可为染色体异常提供能多的信息指导临床,不可相互取代。本研究中核型分析发现阳性病例9例,其中有3例数目异常(包括2例21三体和1例X三体),6例结构异常(包括3例染色体不平衡易位,1例嵌合体和1例片段重复和1例片段缺失),在3例不平衡易位和1例嵌合的核型中aCGH均发现了大小不一(4.9Mb-54.1Mb)的微重复或微缺失,分别定位至1p36单体综合征、猫眼综合征等的关键区域,能够为临床咨询提供能多信息。另外,aCGH还发现了2例核型分析结果正常的染色体致病性CNVs,其中1例为1p36综合征,另外1例包含位于CFC综合征(心脸皮肤综合征)关键区域的基因。二者的阳性率分别为9/130(6.9%)和11/130(8.50%),尽管二者差异无统计学意义($P=0.642$),但aCGH提高了阳性率1.5%。且aCGH能够对G显带水平上无法确定来源的标记染色体进行分析,确定其包含的基因,分析其功能信息。可极大程度上解决遗传咨询中解读和分析胎儿标记染色体的难题。对于本研究中出现的新发胎儿平衡易位情况,aCGH对拷贝数异常定位更准确,进一步明确该易位是否打断了编码基因,是否在断裂点附近存在小片段的缺失与重复,这些均对我们评估胎儿预后提供了可靠的信息,有利于遗传咨询,故对临床有重要的指导意义^[15]。

综上所述,胎儿侧脑室扩张染色体异常率及 aCGH 异常率增高,是产前诊断的重要指征,且与侧脑室宽度,胎儿性别,单双侧,对称性无关。当合并其他超声软指标时,染色体异常率及 aCGH 异常率显著升高。故当产前发现胎儿侧脑室扩张,无论其单双侧,是否对称,胎儿性别,孕妇年龄及侧脑室扩张程度,都应建议其产前诊断,行核型分析及 aCGH 检查,且针对异常的核型及致病性的 DNA 拷贝数变异进行包括影像科室,儿科,胎儿医学科及产前诊断科等多科会诊后,向孕妇及家属交代胎儿预后,共同决定胎儿去留。

参 考 文 献

- [1] Van den Hof MC, Wilson RD. Fetal soft markers in obstetric ultrasound[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2005, 27(6): 592-636.
- [2] Fong K, Chong K, Toi A, et al. Fetal ventriculomegaly secondary to isolated large choroid plexus cysts: prenatal findings and postnatal outcome[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(4): 395-400.
- [3] 常清贤, 熊丽, 裘毓雯, 等. 产前胎儿侧脑室扩张的临床意义及预后[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(3): 142-147.
- [4] Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 29(1): 109-116.
- [5] Sharda S, Phadke S R. Uptake of invasive prenatal diagnostic tests in women after detection of soft markers for chromosomal abnormality on ultrasonographic evaluation[J]. J Perinatol, 2007, 27(9): 550-555.
- [6] Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, et al. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(2): 212-224.
- [7] Pilu G, Falco P, Gabrielli S, et al. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999, 14(5): 320-326.
- [8] Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, et al. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178(2): 218-222.
- [9] Mercier A, Eurin D, Mercier P Y, et al. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: a retrospective analysis of 26 cases[J]. Prenat Diagn, 2001, 21(7): 589-595.
- [10] Gezer C, Ekin A, Ozeren M, et al. Chromosome abnormality incidence in fetuses with cerebral ventriculomegaly[J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 34(5): 387-391.
- [11] Brady P D, Delle C B, Christenhusz G, et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors[J]. Genet Med, 2014, 16(6): 469-476.
- [12] Nadel AS, Benacerraf BR. Lateral ventricular atrium: larger in male than female fetuses[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1995, 51(2): 123-126.
- [13] Vestergaard EM, Christensen R, Petersen OB, et al. Prenatal diagnosis: array comparative genomic hybridization in fetuses with abnormal sonographic findings[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013, 92(7): 762-768.
- [14] Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(4): 372-377.
- [15] 周祎, 谢英俊. 染色体微阵列技术在产前诊断中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(5): 328-330.

(收稿日期: 2015-05-20)

编辑: 宋文颖