

1 例低比例嵌合型 16 号染色体三体胎儿的产前诊断及临床特征分析

王稼轩² 李林^{1*}

1. 临沂市人民医院 产前诊断中心, 山东 临沂 276003; 2. 滨州医学院, 山东 烟台 264000

【摘要】 目的 对 1 例 NIPT 提示 16 号染色体数目增多的患者进行产前诊断, 明确胎儿患病可能, 探讨低比例嵌合型 16 号染色体三体的诊断路径及其与胎儿表型的关系。**方法** 选取 2025 年 1 月就诊于临沂市人民医院产前诊断中心的 1 例 NIPT 提示高风险的孕妇为研究对象, 定期 B 超监测胎儿发育状态, 采集孕妇外周血、羊水、胎盘绒毛、胎儿脐带进行核型、CMA、FISH 对胎儿染色体异常情况进行检测。**结果** NIPT 提示 16 号染色体数目增多, CMA 提示胎儿 16p13.3p13.12 和 16q11.2q22.1 区段分别存在 12.7Mb 片段和 23.1Mb 片段的纯合性区域, 胎儿 16 号染色体三体低比例嵌合, 嵌合比例约 12.4%。FISH 结果提示胎儿胎盘绒毛细胞为大于 90% 的高比例 16 号染色体三体型, 同时 B 超提示胎儿骨骼、动脉血管、耳廓等多组织器官发育异常。**讨论** 16 号染色体三体的低比例嵌合是导致该胎儿表型异常的原因, 提示嵌合型 16 号染色体三体患者存在临床异质性, 即使嵌合比例低至 12.4% 也可能导致明显的异常表型。对于染色体嵌合, 胎儿组织与胎盘间嵌合比例存在显著差异, 胎盘高比例嵌合可能对胎儿发育产生不利影响, 凸显了产前诊断中评估胎盘与胎儿真实遗传学构成的重要性。

【关键词】 16 号染色体三体; 低比例嵌合; 染色体微阵列分析; 荧光原位杂交技术; 胎儿多发异常

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

16 号染色体三体 (trisomy 16, T16) 是一种常见的染色体非整倍体, 发生率约为 1%~2%^[1, 2], 通常在胚胎发育早期导致妊娠丢失。嵌合型 16 号染色体三体 (mosaic trisomy 16, MT16) 可能通过胎盘嵌合或胎儿组织器官嵌合的形式存在, 细胞中存在两种或多种细胞系, 其中一种为正常二倍体 (46, XN), 另一种为 16 号染色体三体 (47, XN, +16), 根据三体细胞的比例和分布, 嵌合型 MT16 通常会引起复杂的临床表型和妊娠结局, 包括胎儿生长受限、先天性心脏病、智力障碍、多发畸形及妊娠并发症等。本研究对 1 例多发畸形的胎儿进行产前诊断, 明确标本类型及检测技术的选择对 MT16 的诊断影响, 并强调了 MT16 对胎儿发育的负面影响, 证实羊水中低至 12.4% 的低比例 16 号染色体三体嵌合的致病可能, 也为嵌合型染色体三体的产前诊

断提供理论思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 受检者, 女, 42 岁, G2P1, 孕 16⁺₃ 周, 孕前月经规律, 因无创产前筛查 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 提示 16 号染色体数目增多来临沂市人民医院遗传咨询, NIPT 结合高龄, 孕妇符合产前诊断指征。夫妻否认近亲结婚, 无不良孕产史, 否认接触有毒有害物质及放射环境, 未服用可能致畸变的药物。孕妇在孕 18⁺₂ 周时于临沂市人民医院行羊水穿刺, 对胎儿细胞进行染色体核型和染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA)。本研究以该特殊孕妇及胎儿标本为研究对象, 定期汇总产检情况并追踪妊娠结果。研究获得研究对象知情同意, 并获得医院伦理委员会批准 (批准号: 医学伦理第 202405-H-05 号), 受检者夫妻双方充分知情并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 NIPT 使用高通量测序技术, 检测孕妇外周

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.03.009

基金项目: 山东省医药卫生科技项目 (鲁 202405030283)

* 通信作者: 李林, E-mail: xuanyuanlilin@163.com

血游离胎儿 DNA,评估胎儿染色体非整倍体风险。

1.2.2 羊水穿刺于孕 18⁺2 周进行,知情同意后在 B 超引导下经母腹羊膜腔穿刺无菌抽取羊水 30 ml, 15 ml 用于常规染色体核型分析,15 ml 用于基因芯片检测分析。羊水细胞染色体核型分析双线法制片,采用 G 显带技术按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)标准进行核型分析。

1.2.3 全基因组染色体微阵列(CMA)芯片检测采用纯化柱法(QIAamp DNA blood mini kit,德国 QIAGEN 公司)提取羊水胎儿基因组 DNA 和孕妇外周血 DNA,采用多位点短串联重复序列(short tandem repeats, STR)分析,对比母源 DNA 和羊水脱落细胞 STR 分型结果,排除羊水 DNA 母血污染后,应用 CytoScan 750K 芯片平台(美国 Affymetrix

公司)对胎儿 DNA 进行全基因组染色体微阵列(CMA)芯片检测。

1.2.4 FISH 检测使用 D16Z3 探针,对胎盘绒毛和脐带组织各计数 100 个细胞,评估 16 号染色体嵌合比例。

2 结果

2.1 NIPT 提示胎儿 16 号染色体数目增多 孕妇在孕 14⁺4 周时来产检,经肘部采集静脉血行无创产前筛查,13 号、18 号和 21 号染色体数目均正常,但实验室发现胎儿 16 号染色体在 p13.3、q23.1 等多个区域存在拷贝数变异(图 1A),因此 NIPT 报告提示 16 号染色体数目增多。

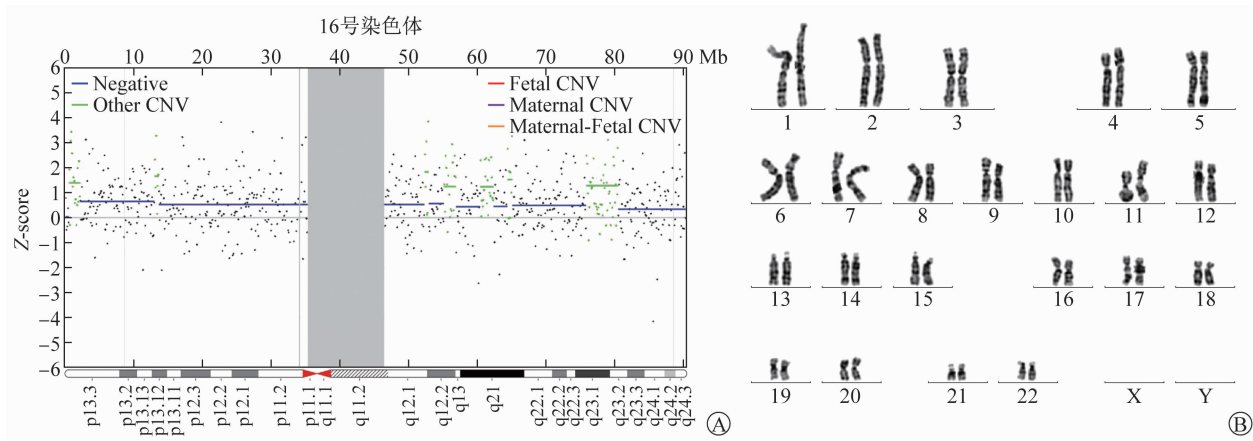


图 1 NIPT 及胎儿羊水核型检测结果。A: 为 NIPT;B: 为羊水核型。

2.2 核型分析与 CMA 结果 因 NIPT 提示胎儿 16 号染色体数目增多,孕妇为高龄孕妇,符合产前诊断指征。孕妇于孕 18⁺2 周时来临沂市人民医院产前诊断中心行羊膜腔穿刺,羊水分别进行核型分析和染色体微阵列分析。核型分析结果(图 1B)提示胎儿为正常核型(46, XN),CMA 结果显示 16p13.3p13.12(94808-12836212)和 16q11.2q22.1(46504467-6953696)区段分别存在 12.7 Mb 和 23.1 Mb 片段的纯合性区域(ROH)(图 2)。另外, CMA 数据分析提示胎儿样本疑似为低比例 16 号染色体嵌合,嵌合比例约为 12.4%。

2.3 妊娠随访与结局 在孕早期 B 超产检均未发现明显可疑异常,继续对孕妇进行妊娠随访,孕妇在

中孕期 20⁺3 周对胎儿常规 B 超检查,结果提示胎儿双顶径(59 mm)与股骨长度(34 mm)比例异常,胎儿右侧外耳廓形态异常,心脏永存左上腔静脉、主动脉与主肺动脉内径比例异常,单脐动脉,脐动脉舒张期血流间断性消失,S/D 值为 3.87。B 超结果提示胎儿宫内生长受限、胎盘血管阻力增大,胎儿疑似供血不足及面部外观畸形。因产检结果异常,孕妇夫妻选择终止妊娠,引产胎儿面部轻度异常,眼距稍宽,外耳两侧大小差异显著,右侧偏小伴有畸形。胎儿下肢偏短,比例不协调。

2.4 FISH 提示胎盘绒毛 16 号染色体三体高比例嵌合 孕妇夫妻决定终止妊娠,拒绝胎儿尸检,只同意胎盘及脐带检测,因此本研究分别留取了脐带组

组织和 5 个区域的胎盘绒毛组织(图 3),采用 D16Z3 探针分别对各个样本进行荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)检测,每组样本计数 100 个细胞,其中 4 个绒毛组织为 16 号染色体三体(100%),1 个绒毛组织为 16 号染色体三体高比例嵌合(90%),脐带组织 16 号染色体为正

常二倍体核型(100%)。FISH 结果(表 1)提示胎儿胎盘绒毛为 90%~100%比例的 16 号染色体三体嵌合。因没有再次取到羊水,无法对未培养的羊水进行 FISH 验证,结合 CMA 结果,我们判断胎儿 16 号染色体为低比例嵌合三体。

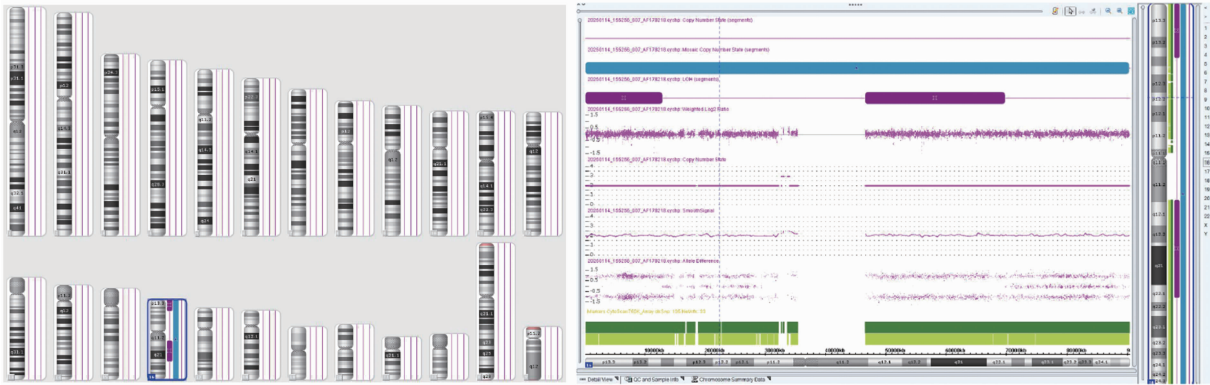


图 2 胎儿羊水脱落细胞 CMA 检测结果

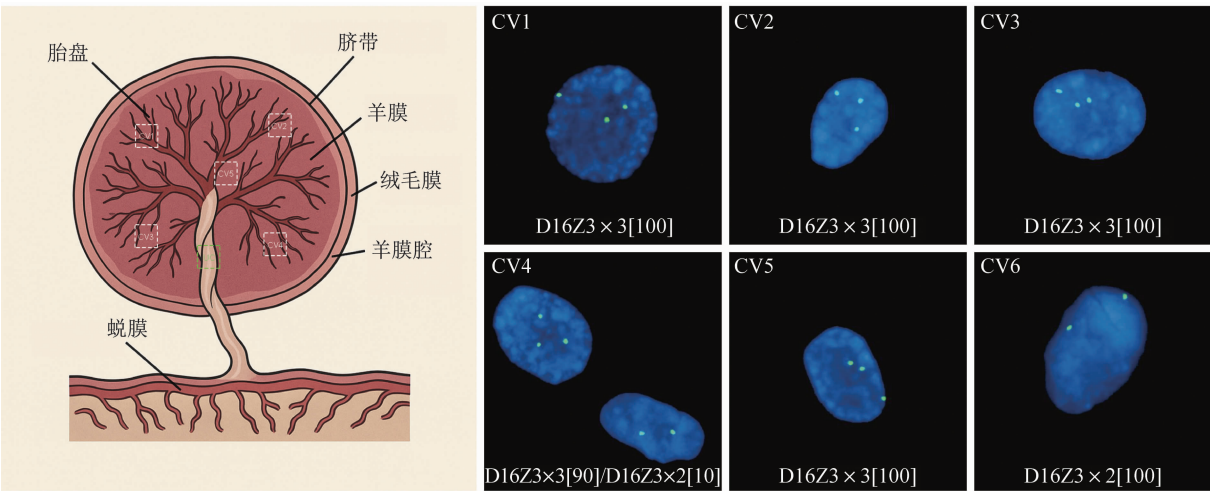


图 3 胎盘绒毛 16 号染色体 FISH 检测结果

表 1 胎盘绒毛及脐带 16 号染色体 FISH 检测结果						
项目	绒毛 1	绒毛 2	绒毛 3	绒毛 4	绒毛 5	脐带
计数细胞(个)	100	100	100	100	100	100
(D16Z3)x3 数量(个)	100	100	100	90	100	0
T16 嵌合比例(%)	100	100	100	90	100	0

3 讨论

人类 16 号染色体属于 E 组染色体,长度约为 90.35 Mb,T16 与其他染色体非整倍体类似,也是由受精卵早期卵裂过程或者减数分裂过程中发生染色体不分离导致的^[3]。T16 的发生与女性的年龄高

度相关,在母亲配子形成期的第一次减数分裂时发生染色体不分离会导致此类情况的发生。T16 是人类最常见的胚胎期染色体非整倍体之一^[4, 5],约占自然流产胚胎的 6.5%~20%,非嵌合 T16 胚胎无法存活,通常是致死的。研究显示约有 10%的 T16 胚胎在发育的早期通过三体自救机制存活^[1],可是这种自救机制调控下会造成 MT16,并伴随有单亲二体(uniparental disomy, UPD)的产生,MT16 和 UPD 同时存留于胎儿和(或)胎盘中^[8]。本研究中的孕妇 42 岁,属于高龄孕妇,高龄是非整倍体发生

的重要高危因素,胎儿 T16 的高危因素,结合已知的检测结果,CMA 检出 16 号染色体 16p13.3p13.12 和 16q11.2q22.1 两个纯合性区域 UPD(16),我们分析认为该母亲的卵子在减数分裂过程中染色体未能成功分离,产生 16 号染色体二倍体配子,与单倍体的精子结合后形成三倍体合子,而胚胎在发育的早期进行了三体自救形成嵌合型结构,因此产生 16 号染色体三体嵌合及 16 号染色体 ROH,嵌合成为正常的 16 号染色体二倍体细胞(87.6%)、16 号染色体三体细胞(12.4%)以及 UPD(16)的组合。在这两个 UPD 区域 *PRR25*、*ZNF597*、*CMTM1* 和 *ZFP90* 基因与遗传印记相关,但尚无明确疾病报道,其余常染色体隐性遗传疾病相关的基因致病表型也与胎儿出现的临床表现没有直接关联性。Scheuvens 等人^[6]做了大量数据比对的结论提示 MT16/UPD(16)病例中,UPD(16)可能不是导致胎儿异常表型的主要原因^[7],MT16 才是主要病因。

已有研究表明,16 号染色体三体的嵌合比例与胎儿临床表型之间存在一定相关性,嵌合比例较低(<30%)的胎儿总体上更可能表现为轻型或无症状表型,尤其在嵌合主要限于胎盘时。然而,这一关联并非绝对,关键器官中的三体细胞局部富集可能导致严重畸形,即使平均嵌合比例较低^[8]。

本研究所报道的病例却在胎儿体细胞中仅检测到 12.4%嵌合比例的情况下,仍表现出显著的多系统发育异常,提示即使在低嵌合比例水平下,仍可能引发严重的临床表型。导致该现象的可能机制之一是三体细胞在关键器官或组织中的局部富集。由于常规检测(如羊水或外周血 CMA)仅能提供整体平均水平的嵌合比例,可能会低估关键器官(如心脏、中枢神经系统、胎盘)中三体细胞的实际含量。例如,有研究指出,当三体细胞在胎盘绒毛中高比例存在时,常导致胎盘功能障碍,如胎盘灌注不良、单脐动脉、子宫内生长受限等;而当三体细胞在胎儿重要器官中高度富集时,则更可能出现结构畸形或神经系统发育异常^[9-11]。

随着 NIPT 技术的广泛应用,其在检测常见染色体非整倍体(如 21、18、13-三体)中的敏感性与特异性已得到充分验证。然而,在识别嵌合型染色体异常或罕见非整倍体(如 T16)方面,NIPT 的能力仍有限,其假阳性率较高,尤其难以区分异常信号源自胎儿本体或胎盘组织^[12]。这主要源于 NIPT 检

测的是来源于胎盘的游离胎儿 DNA(cfDNA),而当异常细胞局限于胎盘(即胎盘型嵌合,confined placental mosaicism, CPM)时,可能出现胎儿正常而 NIPT 阳性的结果,给临床解释带来困难。因此,对于 NIPT 提示阳性的孕妇,仍需依赖侵入性产前诊断技术进一步确证,以明确胎儿是否真正受累。

本研究为一例 NIPT 提示 16 号染色体数目增多,最终通过多平台技术联合分析确诊嵌合型 T16 的案例。我们采用了常规核型分析、CMA 及 FISH 等手段互为补充。结果显示:核型分析未见异常,羊水脱落细胞 CMA 检测提示胎儿存在 16 号染色体的低比例嵌合(12.4%),而 FISH 进一步证实胎盘绒毛组织中存在 90%~100%高度嵌合的三体细胞群,提示存在显著的胎盘-胎儿嵌合比例差异。

这种差异不仅能解释宫内生长受限、单脐动脉、动脉导管异常等胎盘灌注相关表现,也提示需关注局部组织中的高比例嵌合可能对器官功能发育产生深远影响。

值得注意的是,CMA 虽在高分辨率探测染色体拷贝数变化方面具有优势,但其对嵌合比例的识别存在阈值限制。已有研究指出,当嵌合比例低于 20%~30%时,CMA 常规算法可能无法识别^[12,13],尤其是在羊水或绒毛样本中,容易导致假阴性。因此,在高度怀疑染色体嵌合异常的病例中,应考虑手动干预算法分析,或在检测平台允许的情况下采用增强型算法模型进行深度挖掘。

FISH 技术则在本研究中发挥了关键作用。由于其具备单细胞层面的定位能力,可以明确显示特定组织中异常细胞的比例分布,特别适用于嵌合比例评估与分布范围判断。为了验证 CMA 的检测结果,本研究采用 FISH 技术针对 16 号染色体三体进行更为精确的检测,结果显示胎盘绒毛中的三体细胞比例极高。而 CMA 在胎儿体细胞中仅显示低比例嵌合,提示可能存在嵌合分布不均或仅局限于胎盘的 CPM 现象,也为解释 NIPT 阳性,但核型阴性的矛盾结果提供了依据。

CMA 技术通过高密度探针检测基因组的拷贝数变异,检测范围大、精确度高,适用于全基因组范围内的拷贝数异常筛查。而 FISH 技术利用荧光探针直接与特定染色体区域杂交,直观的在单细胞水平检测染色体数目,对嵌合比例的评估更为直接,能够发现极低比例嵌合,但是覆盖范围有限,无法全面

评估染色体。因此对于不同组织样本需要采用不同的检测方法,在临床实践中,为判断精确的嵌合比例,CMA常与FISH联合应用。

对于高龄孕妇而言,NIPT提示罕见染色体非整倍体(如T16)的结果应给予高度关注,尤其在缺乏标准筛查指标支持的情况下,更需及时进行专业的遗传咨询与进一步的诊断性检测。尽管部分病例中CMA仅提示低比例嵌合,但本研究结果表明,即使嵌合比例低至12.4%,在胎盘或特定胎儿组织中若存在局部高比例三体细胞,仍可能对胎儿发育产生实质性影响。因此,不能仅凭CMA嵌合比例低就轻易排除临床风险。

本案例充分说明了多模式评估的重要性。当NIPT结果阳性、B超发现多系统异常表型、且FISH显示胎盘高度嵌合时,即便CMA在胎儿样本中仅检测到低比例三体细胞,也应综合判断存在染色体异常所致表型的高度可能。这也提示临床医生在解读CMA结果时,需考虑嵌合分布不均的影响,尤其是胎盘与胎儿之间可能存在显著的嵌合比例差异。

与既往文献报道的MT16病例比较,大多数畸形胎儿的嵌合比例普遍高于30%,而部分“表型正常”的个体嵌合比例可低至10%~20%。本研究提示,嵌合比例不能单独作为预后判断依据,应结合病灶分布、超声表现、绒毛、羊水、脐带等多部位检测结果综合评估,尤其应该对低比例嵌合体的潜在致病风险予以高度关注。

基于此,我们建议,对于NIPT提示罕见非整倍体的孕妇,应尽早介入产前遗传咨询,详细评估风险与解读结果;联合使用多种检测技术(CMA、FISH、核型分析),以提高嵌合型异常的检出率与评估准确性;密切关注中孕期超声表现,尤其当影像学与遗传结果高度一致时,应高度怀疑染色体嵌合体的致病性;针对每一例疑似染色体嵌合异常的个体,制定个体化产前管理方案,避免漏诊或误判。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] WOLSTENHOLME J. An audit of trisomy 16 in man[J]. Prenat Diagn, 1995, 15(2):109-121.
- [2] JENNIFER RG, EVA RH. Errors of the egg: the establishment and progression of human aneuploidy research in the maternal germline [J]. Annu Rev Genet, 2022, 30 (56): 369-390.

- [3] WOLSTENHOLME J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization [J]. Prenatal Diagnosis, 1996, 16(6): 511-524.
- [4] YANAN WANG, YONG ZHOU, YUQIONG CHAI, et al. Incomplete trisomy rescue reveals the mechanism underlying discordance between noninvasive prenatal screening and prenatal diagnosis[J]. Mol Genet Genomic Med, 2025, 13 (3): e70091.
- [5] 刘维强,孙路明,沈亦平. 染色体三体、嵌合体及单亲二体的产前诊断和遗传咨询[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2020, 12(2):1-5.
- [6] SCHEUVEUS R, BEGEMANN M, SOELLNER L, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 16 [upd(16)mat]: clinical features are rather caused by (hidden) trisomy 16 mosaicism than by upd(16)mat itself[J]. Clin Genet, 2017, 92(1):45-51.
- [7] HUI WANG, CAIQUN LUO, YANG LIU, et al. UPD16 itself is not a cause of intrauterine growth restriction[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2018, 37(6):452-464.
- [8] GEERKE M EGGENHUIZEN, ATTIE GO, MARIA P H KOSTER, et al. Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a review of the literature[J]. Hum Reprod Update, 2021, 13, 27(5):885-903.
- [9] YONG PJ, BARRETT IJ, KALOUSEK DK, ROBINSON WP. (2003) Clinical aspects, prenatal diagnosis, and pathogenesis of trisomy 16 mosaicism[J]. Journal of Medical Genetics, 40(3): 175-82.
- [10] KATHERINE NEISWANGER, PAUL M, LORI B HIVELEY-THOMAS, et al. Variable outcomes in mosaic trisomy 16: five case reports and literature analysis [J]. Prenat Diagn, 2006, 26(5): 454-461.
- [11] KAMRAN MORADKHANI, JACQUES PUECHBERTY, PATRICIA BLANCHET, et al. Mosaic trisomy 16 in a fetus: the complex relationship between phenotype and genetic mechanisms[J]. Prenat Diagn, 2006, 26(12):1179-1182.
- [12] GRATI FR, FERRIRA J, BENN P, et al. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA[J]. Genet Med, 2019, 21(10):2202-2210.
- [13] 林少宾,刘维强,郭莉. 染色体嵌合体的产前诊断与遗传咨询共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(8):797-802.

(收稿日期:2025-08-15)

编辑:姚红霞