

# 以 7 号染色体三体嵌合病例为案例的产前诊断 PBL 教学设计

陈晓杭<sup>1</sup> 罗小金<sup>1</sup> 唐艳丽<sup>2</sup> 温丽娟<sup>1\*</sup>

1. 深圳市龙岗区妇幼保健院 中心实验室(汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院 检验教研室), 广东 深圳 518172; 2. 深圳市龙岗区妇幼保健院 教学科(汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院 教学科), 广东 深圳 518172

**【摘要】 目的** 产前诊断学是围产医学中一门重要的新兴前沿学科,它在医学人才培养中起着连接基础医学和临床医学的关键作用。本研究以真实的产前诊断案例为模板,设计一例产前诊断学相关教学案例。**方法** 基于深圳市龙岗区妇幼保健院 1 例 7 号染色体三体嵌合病例的临床咨询及实验室诊断信息,使用基于问题的学习(problem-based learning,简称 PBL)教学方法进行教学案例设计。**结果** 本文设计并分享了一个以 7 号染色体三体嵌合体诊断为核心的 PBL 教学案例。该案例旨在引导学生熟悉染色体嵌合体在产前诊断中的应用,理解染色体嵌合的发生机制及其相关的临床预后。**结论** 通过这种方式,培养学生独立分析和解决问题的能力,并为社会培养更多具备医学遗传学知识和创新思维的产前诊断技术人才。

**【关键词】** 产前诊断;染色体嵌合体;基于问题的学习;教学设计

**【中图分类号】** R715.9 **【文献标识码】** A

## Design of a PBL module for prenatal diagnosis focused on a case of trisomy 7 mosaic

Chen Xiaohang<sup>1</sup>, Luo Xiaojin<sup>1</sup>, Tang Yanli<sup>2</sup>, Wen Lijuan<sup>1\*</sup>

(1. The Genetics Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City/Longgang Maternity and Child Institute of Shantou University Medical College, Shenzhen 518172, China; 2. The Teaching Department, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City/Longgang Maternity and Child Institute of Shantou University Medical College, Shenzhen 518172, China)

**【Abstract】 Objective** Prenatal diagnostics is an important and emerging frontier discipline within perinatal medicine, playing a crucial role in bridging basic and clinical medicine in medical education. In this study, a teaching case related to prenatal diagnosis was designed with real prenatal diagnosis cases as the template. **Methods** Based on the clinical consultation and laboratory diagnosis information of a case of trisomy 7 mosaicism in Longgang District Maternity and Child Healthcare Hospital, the teaching case was designed using the Problem-Based Learning (PBL) teaching method. **Results** This article designs and shares a PBL teaching case centered on the diagnosis of a trisomy mosaicism of chromosome 7. The case aims to guide students to familiarize themselves with the application of chromosomal mosaicism in prenatal diagnostics, understand the mechanisms of chromosomal mosaicism, and its related clinical outcomes. **Conclusion** Through this approach, students are trained to independently analyze and solve problems,

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.02.006

基金项目:汕头大学医学院 2024 年教学改革与研究项目(24JXGG24)

\* 通信作者:温丽娟,E-mail:656935639@qq.com

cultivating more prenatal diagnostic professionals with knowledge of medical genetics and innovative thinking for society.

**【Key words】** Prenatal diagnosis; Chromosome mosaic; Problem-Based Learning (PBL); Instructional design

在医学人才培养的教学过程中,医学遗传学已经从传统的基础医学课程逐渐转变为临床医学的重要组成部分<sup>[1]</sup>。近年来,随着越来越多的细胞和分子诊断技术在临床上的应用,特别是在产前诊断领域,越来越多的胎儿染色体或基因组级别的遗传疾病得以识别。与此同时,专门从事产前诊断的医学专业人才相对不足,这迫切需要通过设置或完善医学遗传学的教学课程来缓解这一困境<sup>[2]</sup>。染色体嵌合体是产前诊断中经常遇到的一种临床问题,不同的染色体嵌合体在临床表现上存在异质性<sup>[3]</sup>。嵌合体分为同源和异源嵌合体,产前同源嵌合体是在同一个个体内存在两个或更多个不同的染色体核型,它们都来源于同一受精卵。这种现象可以发生在任何一条染色体上的畸变<sup>[4]</sup>。

基于问题的学习(problem-based learning,简称PBL)教学以临床问题为核心,通过以学生为主导的小组讨论方式,在教师的指导和参与下,围绕具体的临床病例进行深入的研究、讨论、学习和思考<sup>[5]</sup>。针对当前产前诊断学在医学人才培养中的发展现状,本文从临床教学实践出发,紧密结合实际临床需求,设计了一个以7号染色体三体嵌合体病例为中心的产前诊断PBL教学案例(由真实案例改编,患者均已签署知情同意书)。通过这一教案的分享和交流,希望能够共同提升产前诊断和医学遗传学的教学质量。

## 1 PBL 案例的主题

一份关于7号染色体三体嵌合体的产前诊断报告。

## 2 PBL 设计场景一

2.1 教学目标 ①了解染色体嵌合体的定义、分类及发生机制;②掌握产前诊断的常规检测流程。

2.2 场景 孕妇陈某,在怀孕17周时,由家人陪同

前往深圳市龙岗区妇幼保健院的产前诊断中心进行就诊咨询。陈某,28岁,身高160cm,无心脏、肺、肝、肾等器官疾病史,未患有高血压、糖尿病等慢性疾病,家族中无相关疾病史,未曾接触过有害物质,且无流行病学史。此次为第二次怀孕,属正常受孕,第一次怀孕于2022年孕6周胎停,流产物组织送检提示为6号染色体三体。陈某此次前来咨询的原因是孕检报告显示异常。血清学筛查21三体的临界风险(1/638),而无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)报告则显示胎儿的7号染色体数目增多(见图1)。在这种情况下,作为一名产前诊断中心的医生,该如何为这一对夫妻提供参考意见?

2.3 引导学生掌握染色体嵌合体的检验手段及适用范围 主要包括:染色体核型分析、快速荧光定量PCR(quantitative fluorescent PCR, QF-PCR)、拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)以及医学外显子测序等传统的细胞遗传学诊断方法和分子遗传学诊断技术。

2.4 讨论要点 ①产前胚胎染色体嵌合体异常的形成机制;②染色体嵌合体的常见检测手段及后续验证方法。

## 3 PBL 设计场景二

3.1 教学目标 掌握产前诊断中常见检测手段及后续验证方法。

3.2 场景 在产前咨询中,医生通过分析血清学筛查结果和NIPT,并考虑到孕妇有携带染色体异常儿的不良妊娠历史,初步判断胎儿可能存在染色体遗传疾病。随后,医生为孕妇开具了针对特定染色体短串联重复序列的QF-PCR、CMA和染色体核型

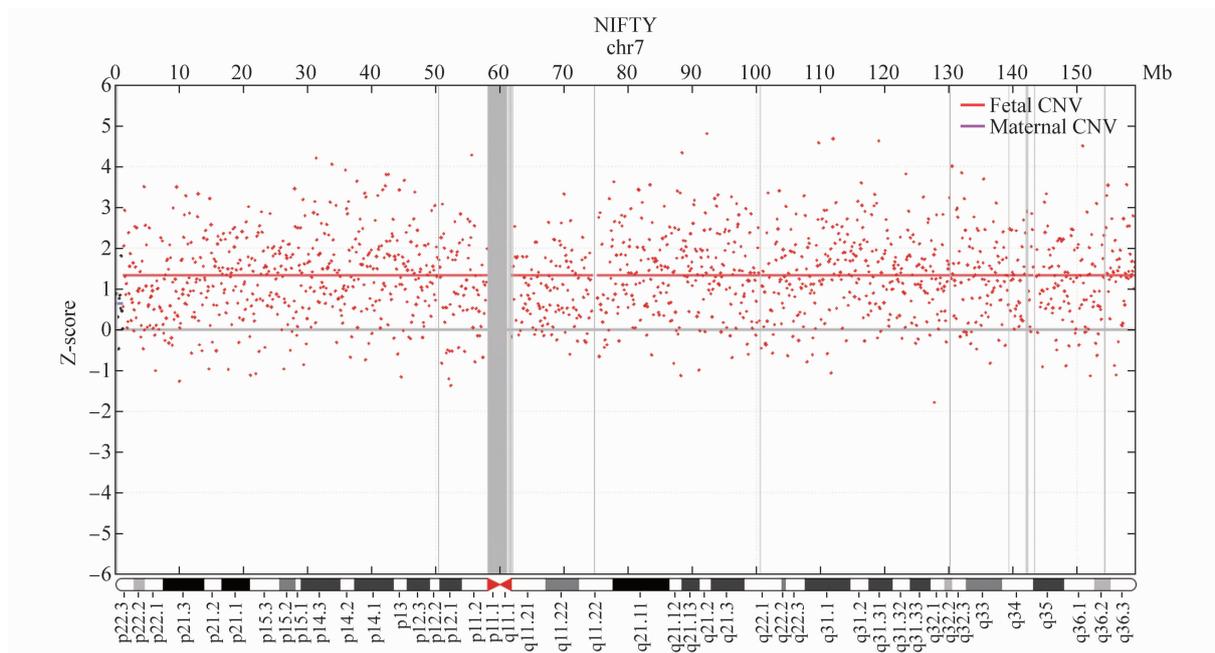


图 1 孕 17 周 NIPT 结果提示 7 号染色体增多(Z-score=1.54)

分析的检查。在孕 18 周时,超声引导下无菌操作抽取了 20ml 羊水送实验室进行检测。检验结果根据报告时间依次发放。①QF-PCR 结果显示未见异常;②CMA 结果显示 array(7)×2-3 20%,即 7 号染色体三体 20%左右嵌合比例(见图 2A);③染色体核型分析的结果显示没有发现异常(图 3A)。由于染色体检测结果的不一致性,孕妇在接受遗传咨询后选择转诊至上级医院。接诊医生根据前述检测

结果,推断胎儿可能患有 7 号染色体三体嵌合体,因此建议再次进行羊水穿刺以进一步确诊。孕 24 周第二次羊水穿刺行 CMA、FISH 和染色体核型分析检测。报告结果显示,①CMA 结果显示 array(7)×2-3 10%,即 7 号染色体三体 10%左右嵌合比例(见图 2B);②在 FISH 检测中,共计数了 100 个细胞,其中 96 个细胞显示 7 号染色体为二体,而 4 个细胞显示为三体,这表明存在 7 号染色体三体嵌合,嵌合率

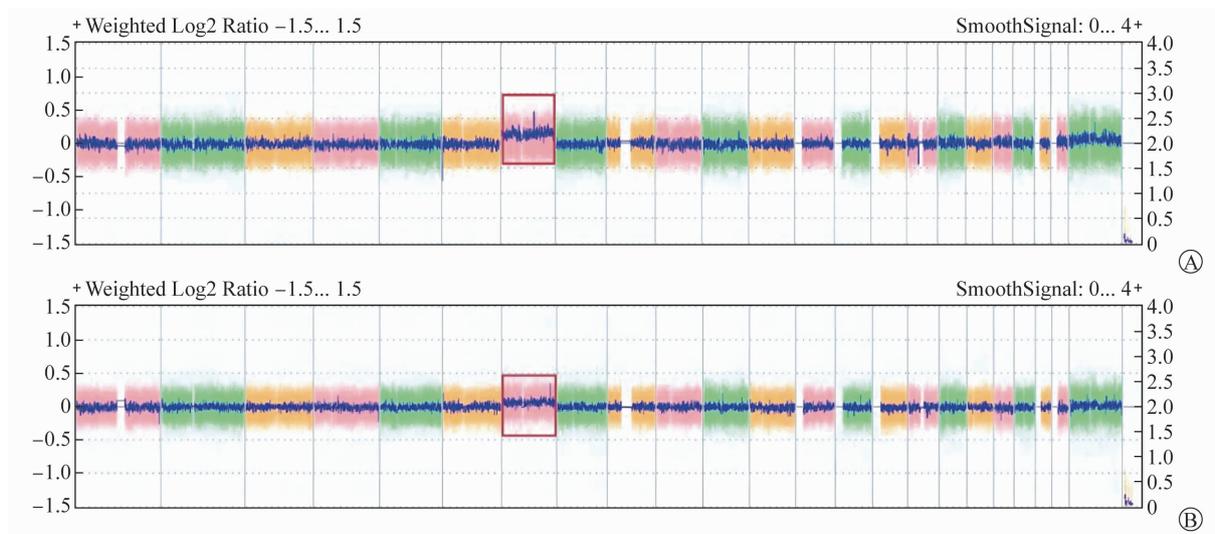


图 2 胎儿的基因芯片检测结果

A: 妊娠 18 周第一次行羊水穿刺胎儿基因芯片的结果为 array(7)×2-3,嵌合比例约 20%;  
 B: 孕 24 周第二次行羊水穿刺胎儿基因芯片的结果为 array(7)×2-3,嵌合比例约 10%。

约为4%(见图4A和图4B)。<sup>③</sup>染色体核型分析的

结果未显示任何异常情况(见图3B)。

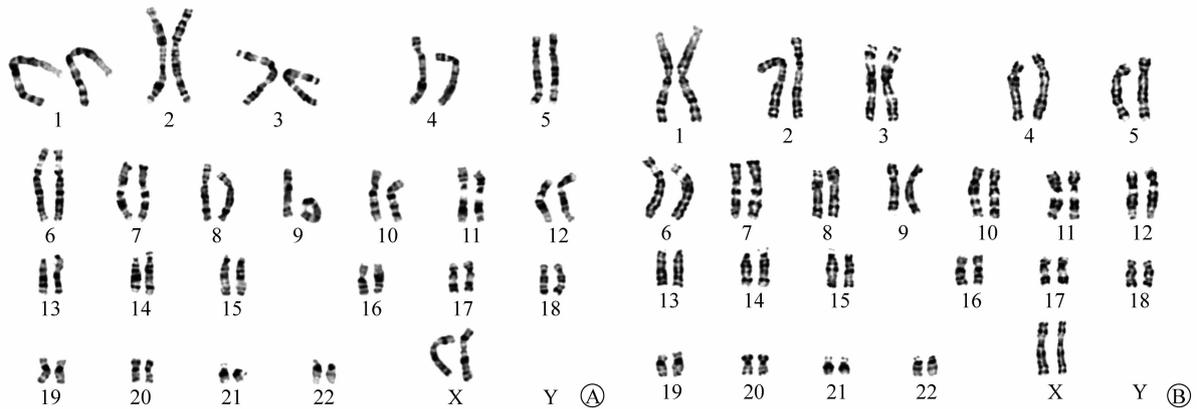


图3 胎儿核型分析结果

A: 妊娠18周时核型分析结果;B: 妊娠24周时核型分析结果。

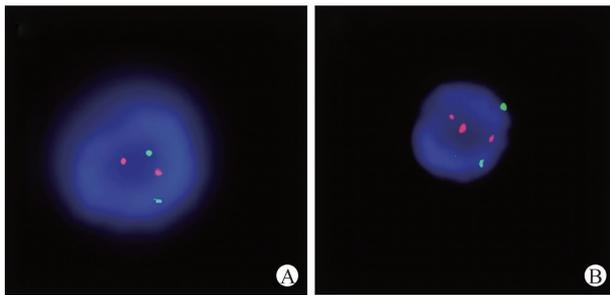


图4 孕24周第二次行羊水穿刺胎儿FISH结果。

A: 在100个间期细胞核中,有96个细胞显示2个红色信号;

B: 有4个细胞显示3个红色信号

注:红色信号代表7号染色体。

3.3 引导学生掌握产前染色体嵌合体的相关遗传学报告解读。

3.4 讨论要点 <sup>①</sup>产前染色体嵌合体的识别和诊断问题;<sup>②</sup>QF-PCR、FISH、CMA及染色体核型分析技术的应用范围及局限性。

#### 4 PBL设计场景三

4.1 教学目标 <sup>①</sup>了解染色体嵌合体的诊断及遗传咨询。<sup>②</sup>掌握产前诊断中常见检测手段的技术局限性及取材限制。<sup>③</sup>学会与患者沟通风险及后续干预方案。

4.2 场景 针对上述检测结果,需要为陈某及其配偶提供详细的报告解读和遗传咨询服务。

首先,孕妇进行了两次羊水穿刺,每次应用的检测方法得到的结果均有所不同,这就需要深入了解这些技术的检测原理及其优缺点。<sup>①</sup>QF-PCR能够

迅速检测出胎儿样本中13、18、21、X和Y染色体的数目异常,优势在于其检测周期较短。然而,QF-PCR由于局限性,难以准确识别20%以下的嵌合体。<sup>②</sup>CMA主要用于检测染色体的微缺失和微重复,可以明确断裂位点和基因组信息,且能够检出嵌合体。但是,对于低于20%比例的嵌合体,CMA无法做出准确判断,需要结合临床信息进行分析。CMA的缺点是成本较高,报告周期相对较长。<sup>③</sup>FISH是一种高效的快速检测方法,尤其在识别低比例嵌合体方面表现出色。使用FISH技术的羊水样本无需进行培养,这可以更准确地反映样本的原始状态,从而精确地显示胎儿的嵌合比例。因此,FISH目前被认为是低比例嵌合体产前诊断的金标准。然而,FISH由于其依赖于特定的探针,它只能提供特定目标片段的诊断信息。<sup>④</sup>核型分析可以通过直接观察细胞形态来诊断染色体结构和数量的异常。可诊断嵌合体,但细胞培养过程中的生长会导致嵌合体比例的偏差,有时甚至使得低比例嵌合体难以被有效检出。根据两次羊水穿刺的产前诊断结果,第一次在孕18周时,通过CMA检测到7号染色体三体嵌合体占比为20%;第二次在孕24周时,CMA显示比例降至10%,而FISH显示比例为4%。这些结果确认了胎儿羊水细胞中存在7号染色体三体嵌合体。这一发现为未来的医疗决策和遗传咨询提供了重要的依据。针对7号染色体三体的情况,如何进行遗传咨询将是关键。

通过查阅数据库和相关文献,发现在已报道的18例7号染色体三体嵌合病例中,9例未显示任何

异常临床表型特征,6例表现为伊藤黑素病,3例出现肾脏发育不全的情况。值得注意的是,7号染色体具有印迹效应,不同的亲本来源可能导致 Russell 综合征或胎儿过度生长。在此基础上,医生向小吴夫妇详细解释了7号染色体三体嵌合体的临床表型具有高度的异质性。部分病例可能没有明显的临床表型,尤其是那些嵌合比例较低的病例。医生进一步强调,嵌合体的比例和部位的不同,会导致临床表型的严重程度有所不同。本次检测使用的样本均来源于羊水细胞,这些细胞覆盖了胚胎的三个胚层,因此能较为准确地反映胎儿的嵌合比例。经过慎重考虑,考虑到胎儿的嵌合比例较低,并且随着孕周的增长嵌合比例有所减少,陈某夫妇最终决定继续妊娠。

4.3 指导学生熟悉嵌合体的产前诊断以及相关的遗传咨询和妊娠指导 内容涵盖:染色体嵌合体的临床表现及预后,针对染色体嵌合体的遗传咨询策略和妊娠指导。

(1) 判断胎儿真假性嵌合。

(2) QF-PCR、FISH、CMA 及染色体核型分析技术的优缺点。

(3) 评估产前胎儿染色体嵌合体的预后。

(4) 提供进一步的检测选项,包括是否需要进行更详细的遗传测试或其他相关检查。

4.4 引导学生对孕妇在整个产前诊断过程中如何体现人文关怀 人文关怀是产前诊断服务的一个重要组成部分,它强调在医疗活动中尊重和关注孕妇的情感、文化、价值观和心理需求。主要体现在以下几个方面:

(1) 尊重孕妇:在产前诊断过程中,医生和医疗人员应认真听取他们的病史和描述,理解他们的担忧和期望。

(2) 情感支持:对于较为严重的遗传疾病的诊断,提供安慰、鼓励和心理咨询,可以帮助孕妇更好地应对疾病。

(3) 隐私保护:确保孕妇的隐私得到妥善保护并维护适当的私密性是极为重要的。

4.5 采用问卷形式调查授课效果 主要包括:①授课前后学生对专业知识的掌握程度;②授课前后学生对患者及家属的人文关怀能力;③学生的课后学习效果评价。最终由教师收集问卷并进行统计分析。结果发现以染色体嵌合体为教学案例,显著提升了产前诊断课程的教学效果,具体表现在以下三个方面:

4.5.1 学生对专业知识的理解能力增强 问卷调查显示,授课前只有 16.67% 的学生对产前诊断技术“比较了解”或“非常熟悉”,授课后该比例提升到 83.33%。通过实际案例的分析,学生可以更好地理解这些理论知识如何应用于实际的临床情境中,了解染色体嵌合体的复杂遗传现象。

4.5.2 学生对案例所涉人文关怀的能力培养 本案例在讨论染色体嵌合体的诊断和管理过程中,应强调对孕妇及家属的人文关怀。问卷显示,授课前有 16.67% 和 41.67% 的学生对是否对染色体嵌合体胎儿采取干预的态度为“不知道”或“是”,授课后该比例下降到 8.33%,说明在经过学习后,学生们对孕妇及家属进行报告解读过程中的关注度和思考度均有所提升。

4.5.3 学生对教学效果的评价 课后问卷调查显示,75% 的学生觉得本课程学习“很有收获”,83.33% 的学生认为理论授课后续 PBL 的阶梯教学形式“挺有意义”或“很有收获”。

## 5 讨论与思考

产前诊断中针对染色体嵌合体的 PBL 教学模式是一种高效且充满挑战的教育策略,旨在通过实际临床案例来增强学生的专业知识和技能。染色体嵌合体作为一种复杂的遗传现象,为 PBL 提供了丰富的教学资源<sup>[6]</sup>。染色体嵌合体包括数目嵌合和结构嵌合,其发生机制涉及有丝分裂错误、体细胞重组、合子自救及表观遗传修饰异常,致病机制则与基因剂量效应、细胞间相互作用异常、基因组不稳定性及印迹基因紊乱相关。这些因素导致嵌合体胎儿在出生后表现出多样化的临床表型和智力异常,增加了临床医生在提供妊娠指导和进行预后评估时的难度。此外,羊水穿刺时羊水细胞含量和种类随孕妇体位和活动状态而改变、培养后羊水细胞的选择性优势生长等因素都可能对嵌合比例的评估造成误差,常导致多项检查结果不一致。本案例通过展示这种不一致的检测报告,提醒学生注意不同检验项目的技术局限性及取材限制。考虑到染色体嵌合体检测的敏感性和特异性,建议在核型分析、FISH、CMA、CNV-seq 等检测技术中至少两种技术均检出嵌合时才能确立真性嵌合体的诊断;当只有一种检测技术检出嵌合体时,其结果解释需谨慎,建议结合临床进行综合分析。此外,对于已知的印记综合征相关染色体(6、7、11、14、15、20),建议同时进行甲基

化分析或家系 STR 检测,或者家系 CMA 检测,以明确是否存在单亲二倍体<sup>[7]</sup>。染色体三体嵌合体是产前诊断中最常见的嵌合体类型之一,不同染色体三体嵌合体的预后不完全一致,需综合各种实验室检测结果、影像学检查结果和临床相关信息,评估遗传学与临床诊断是否相符,审慎分析嵌合比例与胎儿预后的相关性,对染色体嵌合体再发风险进行评估。通过这种教学模式,学生不仅能够获得关于遗传学的深入知识,还能学习如何在复杂情况下做出专业的临床判断和管理决策<sup>[8]</sup>。

本文设计的 PBL 教学案例聚焦于染色体嵌合体病例,涵盖了一系列全面的临床就诊程序和检测项目,目的是帮助学生迅速掌握产前诊断学科的常用技术手段及相关的基础理论知识。通过结合理论学习和实践操作,染色体嵌合体的 PBL 教学模式有效提升了学生在产前诊断领域的专业能力。这种教学方法不仅增强了学生的技术技能,还培养了他们的批判性思维、决策制定和跨学科协作能力。学生在本案例中掌握了如 FISH、CMA 和 QF-PCR 等遗传分析技术。通过案例学习,学生可以实际应用这些技术,深入理解它们的优势、局限和适用情景<sup>[9]</sup>。案例中设计的矛盾性数据迫使学生进行批判性分析,权衡检测方法的敏感性、成本与伦理因素,最终形成个体化诊疗方案。这一过程强化了学生对遗传学与产科知识的整合能力。此外,PBL 案例设计也可根据教学对象进行针对性调整。对本科生的培养应聚焦基础能力培养,通过该案例的标准化流程掌握产前诊断的规范操作,仅需对染色体嵌合体的复杂性建立初步认知;对研究生的培养则需挑战开放性问题(如真性染色体嵌合体胎儿的预后及再发风险),通过文献检索、数据再分析及多学科讨论,培养科研思维与复杂问题解决能力。

本案例从孕妇遇到的临床问题出发,不仅要求学生掌握遗传学的理论知识,还要求他们了解并应用相关的诊断技术。将理论与实践结合的教学方法能够帮助学生更深刻地理解抽象概念,并学会如何在实际的临床环境中应用这些知识<sup>[10]</sup>。在产前诊断中,面对复杂的遗传信息和可能的不确定性,医生需要具备良好的沟通技能以确保孕妇充分理解其医疗选择。因此,PBL 教学应当强调沟通技能的培养,并教授学生在面对伦理困境时如何做出恰当的决策。成功实施 PBL 教学模式需要充足的资源,包括获取最新科研文献的能力、先进的实验室设施以

及经验丰富的教师团队。学校和教学机构必须确保这些技术资源的可用性,以支持学生的学习和发展<sup>[11]</sup>。

综上所述,本文设计的染色体嵌合体病例的产前诊断 PBL 教学,不仅是一个传授知识的过程,更是一个全面培养学生综合能力的教育体验。这种教学模式对学生未来的医疗职业生涯具有长远的影响,能够为他们在面对复杂临床情况时提供必要的知识和技能。

#### 参 考 文 献

- [1] 张磊,纪培丽,乐偲,等. 翻转课堂结合案例中心教学法在医学遗传学课程中的应用[J]. 基础医学与临床,2024,44(9):1331-1334.
- [2] 陈杨萍,黄海龙. 胎儿宫内生长受限的遗传学病因和产前诊断研究进展[J]. 温州医科大学学报,2024,54(8):672-677.
- [3] 欧阳鲁平,费冬梅. 产前诊断检出染色体嵌合体对遗传咨询的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(10):1276-1278.
- [4] 袁腾龙,张艳霞,胡蓉,等. 定量荧光聚合酶链反应和染色体微阵列分析技术在性染色体嵌合体产前诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志,2021,29(3):395-397.
- [5] 马捷,黄露杰,张巧霞,等. 以 A2 型短指(趾)症为案例的医学遗传学 PBL 教学设计[J]. 遗传,2023,45(2):176-183.
- [6] QIN S, WANG X, WANG J, et al. Prenatal diagnosis of mosaic chromosomal aneuploidy and uniparental disomy and clinical outcomes evaluation of four fetuses [J]. Mol Cytogenet,2023,16(1):35-45.
- [7] 林少宾,刘维强,郭莉,等. 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.
- [8] JAWAHIR-SCHONAUER J, NORMAN A, MBANUGO C, et al. Prenatal Diagnosis and Fetal Outcome with Mosaic Genome-Wide Uniparental Disomy [J]. Fetal Diagn Ther, 2022,49(8):301-305.
- [9] ZHAO W, HE L, DENG W, et al. The effectiveness of the combined problem-based learning (PBL) and case-based learning (CBL) teaching method in the clinical practical teaching of thyroid disease[J]. BMC Med Educ,2020,20(1):381-391.
- [10] LIM WK. Problem Based Learning in Medical Education: Handling Objections and Sustainable Implementation [J]. Adv Med Educ Pract,2023,28(14):1453-1460.
- [11] ELNAGA HHA, AHMED MB, FATHI MS, et al. Virtual versus paper-based PBL in a pulmonology course for medical undergraduates[J]. BMC Med Educ,2023,23(1):433-443.

(收稿日期:2025-04-09)

编辑:姚红霞