论著

文章编号:1000-5404(2012)02-0106-04

产前诊断染色体异常与妊娠结局的临床分析

姚 宏,徐聚春,胡 华,董艳玲,伍海霞,李俊男,胡 斌,龙 洋,梁志清,常 青 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科产前诊断中心)

[摘要] **目的** 探讨中、晚孕期孕妇产前诊断指征与胎儿染色体异常核型发生的关系,分析不同产前诊断指征胎儿染色体异常的发生率,为孕妇选择妊娠结局提供科学依据。**方法** 选择我院2006年8月至2011年4月经遗传咨询门诊明确的高危孕妇4 808例,年龄19~42岁,平均30.5岁。病例均进行了细胞培养染色体核型分析,培养成功率99.5%,诊断准确率100%;部分病例进行了FISH检查并经核型分析证实诊断准确;妊娠结局随访方式为电话、分娩医院病历采集等。**结果** 153例染色体异常核型中常染色体数目异常102例,其中21-三体73例(双胎之一21-三体2例)、18-三体22例、13-三体4例、9-三体及三倍体各1例;常染色体结构异常27例;性染色体数目异常15例;嵌合体9例。产前诊断指征依次为胎儿彩超异常、高龄、唐筛高风险、不良妊娠史、NT值增高、染色体平衡易位携带者。130例选择终止妊娠,23例选择继续妊娠。对已出生的20例新生儿随访仅发现1例源自母亲染色体平衡易位的婴儿表现为轻度智力障碍。**结论** 胎儿系统超声及胎儿超声心动图异常、高龄、唐氏筛查高危与胎儿染色体异常发生率密切相关,是否继续妊娠应综合染色体畸变的类型、遗传学规律及夫妇双方的生育情况作决定。

[关键词] 产前诊断;染色体异常核型;妊娠结局
[中图法分类号] R446.9;R714.55;R715.5 [文献标志码] A

Clinical analysis and pregnancy outcome of fetus with chromosomal abnormality in prenatal diagnosis

Yao Hong, Xu Juchun, Hu Hua, Dong Yanling, Wu Haixia, Li Junnan, Hu Bin, Long Yang, Liang Zhiqing, Chang Qing (Center of Prenatal Diagnosis, Department of Gynecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To identify the relationship between prenatal diagnosis indications and abnormal karyotype in mid/late-duration of pregnancy, and investigate the necessity of invasive prenatal diagnosis for high risk gravida. **Methods** A total of 4 808 high-risk pregnant women at age from 19 to 42 with a mean age 30.5 were recruited in our genetic consultant department between August 2006 and April 2011. Fetal umbilical vein blood or amniotic fluid were derived by amniocentesis and then used for cell culture and karyotype analysis. Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) was conducted to evaluate the accuracy of the karyotype analysis. Fetal ultrasonic inspection and follow-up visit of pregnancy outcome were also carried out. **Results** Of the153 chromosomal abnormalities, there were 102 with numerical abnormalities of autosome, including 73 cases of trisomy 21 syndrome (2 cases of the syndrome are one from twins), 22 cases of trisomy 18 syndrome, 4 cases of trisomy 13 syndrome, 1 case of trisomy 18 syndrome and 1 case of triploid. There were 27 cases with structural abnormalities of autosome, 15 cases with numerical abnormalities of sex chromosome and 9 cases of chimeras. Prenatal diagnosis indications included abnormal color-ultrasonogram, advanced age, high risk for Down syndrome, dys-pregnancy history, high value of NT and balanced chromosome translocation carrier. Of all the chromosomal abnormalities cases above, 23 chose to continue pregnancy and 130 choose to terminate pregnancy. **Conclusion** In the prenatal diagnosis indications of mid/late-duration of pregnancy, abnormal color-ultrasonogram, advanced age and high risk for Down syndrome are closely related to the occurrence of fetus chromosomal abnormalities. In this group of high-risk pregnant women, there are 69.28% fetuses with chromosomal abnormalities. So for the couple who have fetus with chromosomal abnormality, they should make a decision according to the percentage of chromosomal abnormalities, genetic rules, and their breeding status if they want to keep the baby.

[通信作者] 姚 宏,电话:(023)68765907,E-mail:yaohong6319@sina.com

[**Key words**] prenatal diagnosis; abnormal karyotype; pregnancy outcome

Corresponding author: Yao Hong, Tel: 86-23-68765907, E-mail: yaohong6319@sina.com

染色体病是导致新生儿出生缺陷的最常见遗传性疾病[1],染色体病的共同特征表现为智力低下、生长发育迟缓及性征异常,虽然多数染色体异常胎儿在胚胎期即被淘汰,但仍有部分染色体异常儿出生,给社会和家庭带来了沉重的经济及精神负担。染色体疾病的产前诊断常以高龄及唐氏筛查高危为临床指征,但随着人们对超声影像学提示的胎儿生物学特征的不断认知,一些新的与染色体异常发生密切相关的临床指征备受关注。近年来,测序技术、基因芯片技术及分子生物学技术的进步,推动染色体异常的产前诊断技术不断向更精确、更快速的方向发展[2-4],同时,在机制上阐明了染色体异常与临床表现的关系,为临床决定妊娠结局提供了科学依据。本研究就 153 例染色体异常胎儿核型类型与临床指征关系及妊娠结局进行探讨,以期达到在更准确掌握临床指征的前提下,提高染色体异常胎儿检出率的目的,同时探讨染色体异常胎儿妊娠结局的处置原则。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2006 年 8 月至 2011 年 4 月经遗传咨询门诊明确的高危孕妇 4 808 例,平均年龄 30.5(19~42)岁,高危因素依次为胎儿系统超声及超声心动图异常 1 717 例,高龄(受孕时大于 34 岁)1 382 例,唐氏筛查高风险 871 例,不良妊娠史 458 例,胎儿孕早期颈项透明层厚度(NT)值增高 325 例,染色体平衡易位携带者 55 例。

1.2 方法

1.2.1 穿刺方法 本组病例均常规 B 超测定孕周及宫颈管长度,确定胎盘位置及羊水量,尽量避开胎盘选择穿刺进针位置,严格无菌操作,羊水取样时,B 超引导下穿刺针进入羊膜腔内应先抽取 1~2 ml 羊水弃去,随后抽取羊水 25 ml 进行细胞培养,共计 4 405 例。脐静脉血穿刺时不论是脐带根部还是游离脐带均应选择暴露较好的位置作为穿刺点,进入羊膜腔后针尖在待穿脐带上方稍作停留,选择好进针角度以冲击样动作穿刺脐带,抽取脐血 2~3 ml,注入无菌肝素钠试管,进行细胞培养,共计 403 例。

1.2.2 染色体核型分析 本组全部病例按标本来源进行常规外周血及羊水细胞培养、制片、G 显带,镜下计数 15~30 个核型,分析 3 个核型,每份样本均照相存档。

1.2.3 FISH 检测 探针选用 13、21 位点探针及 18、X、Y 着丝粒探针(北京金菩嘉公司提供)并标记为相应颜色,按试剂盒提供的操作说明进行标本处理、变性、杂交、洗涤等实验操作,在 Leica DMRA2 荧光显微镜下进行图像分析,每组探针随机计数 100 个间期细胞,排除重叠及斑点与弥散状杂交信号。

2 结果

2.1 胎儿不同样本染色体异常发生率及异常核型类型分布

经羊水细胞培养染色体核型分析检出染色体异常核型 89 例,其中 FISH 技术检出 16 例(结果均与核型分析技术一致),总检出率 2.02%;经脐静脉血培养染色体核型分析检出染色体异常核型 88 例,检出率 15.88%,其中 24 例为羊水发现的染色体异常核型,23 例脐带血与羊水染色体核型一致,1 例羊水性染色体嵌合体(XX/XY),脐血染色体核型正常。本组实际胎儿染色体异常核型数为 153 例(表 1)。

表 1 153 例染色体异常核型类型分布

核型类型		例数		异常核型来源	染色体异常胎儿数
		羊水	脐带血(羊水已发现)		
常染色体数目异常	21-三体	39	42(8)	全部为新生畸变	73
	18-三体	10	17(5)	全部为新生畸变	22
	13-三体	2	2	全部为新生畸变	4
	9-三体	0	1	新生畸变	1
	三倍体	0	1	新生畸变	1
	+mar	1	1(1)	der(15)t(9;15)(q34;q13)mat	1
常染色体结构异常	5p-	1	1(1)	新生畸变	1
	18q-	1	1(1)	der(18)t(10;18)(p15;q22)mat	1
	易位型21-三体	2	1(1)	1 例新生畸变;1 例为 t(13;21)pat	2
	罗氏易位	11	3(1)	2 例新生畸变;余来自父母罗式易位	13
	平衡易位	6	2	1 例新生畸变;余来自父母平衡易位	8
	非平衡易位	1	2(1)	均来自母亲的平衡易位	2
性染色体数目异常	45,X	5	3	全部为新生畸变	8
	47,XXY	2	2(1)	全部为新生畸变	3
	47,XYY	2	0	1 例来自父亲的 XYY;1 例新生畸变	2
	47,XXX	1	1	全部为新生畸变	2
嵌合体	嵌合型21-三体	3	3(2)	全部为新生畸变	4
	性染色体嵌合型	2	5(2)	全部为新生畸变	5
合计		89	88(24)		153

2.2 产前诊断指征与染色体异常核型的关系

产前诊断指征中胎儿系统超声及胎儿超声心动图异常、高龄、唐氏筛查高危是胎儿染色体异常发生的高发人群,本组占检出胎儿染色体异常的69.28%,且涉及所有染色体异常核型类型。不良妊娠史及易位携带者与胎儿常染色体结构异常核型密切相关,两项指征占常染色体结构异常核型的66.67%。27例常染色体结构异常核型中经夫妇双方染色体核型分析明确5例为新生的染色体畸变,22例来自父母染色体平衡易位。2例双胎数目异常均为双胎之一为21-三体(表2)。

表2 产前诊断指征与染色体异常核型类型的关系

产前诊断指征	常染色体数目异常	常染色体结构异常	性染色体数目异常	嵌合体	合计
B超异常	41	1	3	2	47
高龄孕妇	31	5	4	3	43
唐筛高危	11	2	3	0	16
不良妊娠史	6	6	0	1	13
NT>3.0 mm	3	3	4	1	11
易位携带者	0	5	0	0	5
双胎	2	0	0	0	2
其他	8	5	1	2	16
合计	102	27	15	9	153

2.3 染色体异常核型胎儿的妊娠结局

本组病例中130例选择终止妊娠,23例选择继续妊娠,已随访20例。检出的常染色体数目异常胎儿,夫妇双方均选择终止妊娠;性染色体数目异常中1例源自父亲的XYY继续妊娠,出生1年后随访外生殖器及生长发育未见异常,其余终止妊娠;常染色体结构异常中的13例罗氏易位及8例平衡易位继续妊娠(包括3例新生畸变),其中18例已出生婴儿随访发现1例源自母亲平衡易位的婴儿表现为轻度智力障碍,其余病例选择终止妊娠;嵌合型类型中1例羊水XX/XY,脐血XY孕妇选择继续妊娠,出生1年后随访外生殖器及生长发育未见异常,其余病例选择终止妊娠。

3 讨论

3.1 染色体异常胎儿产前诊断技术与产前诊断指征的关系

染色体异常胎儿产前诊断技术主要有核型分析技术(绒毛、羊水、脐血)、FISH检测、分子生物学检测、孕母外周血浆胎儿DNA无创基因产前检测技术,这些技术各有临床优势。染色体核型分析技术是诊断染色体异常的传统方法[5],最直观也较全面,但穿刺可能带来的胎儿丢失等风险,阻碍了直接运用胎儿遗传物质进行胎儿遗传病产前诊断这一最佳方法的临床开展,对于染色体平衡易位携带者、不良孕产史、双胎指征的孕妇,核型分析技术才能达到明确诊断的目的。本组1例18q-、1例+mar、2例非平衡易位及2例双胎之一为21-三体,均是运用核型分析技术进行的明确诊断。FISH或QF-PCR等分子生物学检测技术,是快速检测染色体数目异常的方法,可以作为针对唐筛高危孕妇、高龄孕妇及B超异常类型与染色体-三体型密切相关的孕妇的产前诊断技术。本组以上述产前诊断指征进行了859例FISH检测,发现染色体异常16例,其中21-三体11例,18-三体3例,13-三体1例,XYY 1例,均经核型分析技术证实诊断准确,说明了FISH技术在产前诊断中的重要作用。1997年母体血浆中的胎儿DNA被发现之后,基于21-三体综合征胎儿的21号染色体基因量较正常增多这一特征[6],2008年香港中文大学和美国史坦福大学的研究人员应用第2代测序技术从母体血浆DNA中检测出胎儿21-三体[7]。2009年香港中文大学和美国Sequenom公司先后开展了一定规模的临床试验,检测了753例高危孕妇血浆,准确诊断出86例唐氏综合征胎儿,灵敏度达100%,无假阴性,3例假阳性[8-9]。理论上该技术能检测所有染色体的单体或三体,但除21-三体外,其他染色体单体或三体尚需更多临床资料来证明该技术的准确性,而该技术仍无法明确诊断染色体异常中的部分单体或部分三体及嵌合体。虽然该技术无创且具有广泛的应用前景,但目前在临床产前诊断运用中,同样应考虑其局限性,不能过分夸大其在染色体异常胎儿产前诊断中的作用。所以科学、合理地掌握产前诊断指征,并正确运用相应的检测技术,在产前诊断染色体异常胎儿中至关重要。

3.2 产前诊断指征与染色体异常胎儿发生的关系

常见的染色体病产前诊断指征为高龄孕妇,这与生育年龄延后及政策性二胎生育人群增加有关,同时,将高龄孕妇年龄定为大于35岁也是出自母婴保健法的相关规定,但实际上高龄孕妇染色体异常胎儿的检出率并未明显增高,北京妇产医院总结1年2 262例羊穿数据,因高龄行羊穿占64.28%,染色体异常检出率为0.69%[10],而我国新生活婴中染色体异常者约占0.73%,本研究0.97%的检出率也支持这一观点。血清学唐筛普遍开展后唐筛高危孕妇成为仅次于高龄的第2大指征,然而近年来对唐筛的临床价值评价不一。对50例唐筛胎儿分析发现,有19例属筛查漏检病例,其中临界风险值病例有13例,占全部漏检病例的68.4%,而临界风险人数占全部筛查人数的13.94%[11]。目前中国孕妇人群是以1/270为唐筛高危胎儿罹患的风险切割值,筛查假阳性率6.55%,那么要检出1例唐氏患儿则需进行50例羊膜腔穿刺术,其经济效益与社会效益值得商榷。随着超声影像学的发展,越来越

多的孕中、晚期胎儿生物学标志被证实与胎儿染色体异常有密切关系。1992 年 Nicolaides 等[12]研究发现，胎儿染色体异常的风险随超声诊断胎儿畸形数量的增多而升高，同 1 个胎儿 4 个以上的超声畸形其染色体病的发生率高达 50% 以上。王晨虹等[13]总结了胎儿超声畸形类型与染色体异常的相关性，认为可提示胎儿染色体异常风险增高的畸形类型主要有：①NT 增厚；②颈部水囊瘤；③某些类型的心脏畸形如房室共道畸形等。本组 153 例染色体异常中 B 超异常与 NT 增厚共 58 例，占 37.9%，居染色体异常检出率的第 1 位。B 超检出的胎儿异常已成为产前诊断染色体异常的重要指征，但不是 B 超异常胎儿都与染色体异常相关，所以正确认识 B 超检查出的胎儿异常类型与数量，才能更准确地对胎儿进行明确的产前诊断。

3.3 染色体异常类型与妊娠结局的关系

常染色体数目异常及常染色体的嵌合型异常，因涉及基因数量的大量增加，临床表现为进行性智力障碍伴不同程度的组织器官异常，生存质量差，多选择终止妊娠。本组 102 例常染色体数目异常及 4 例嵌合型 21-三体孕妇均选择终止妊娠，杜绝了缺陷儿的出生。性染色体数目及涉及性染色体的嵌合型异常，主要表现为不同程度的内、外生殖器畸形或第二性征发育障碍，大多无生育能力，可以像正常人一样生存，但如合并其他脏器的畸形，则会表现出相应的生长发育障碍。本组 1 例源自父亲的 XYY 及 1 例羊水核型为 46,XX[13]/46,XY[89] 而脐血核型为 46,XY 的胎儿，B 超均未发现胎儿发育畸形，夫妇双方选择了继续妊娠，1 岁后随访未发现性征异常及发育障碍。传统观点认为平衡易位型染色体核型因无染色体片段或基因的丢失或重复，不导致生长发育及智力障碍，只是在生育过程中由于可产生 16/18 的非平衡易位配子而导致流产或生育畸形儿。Sismani 等[14-15]运用 Array CGH 技术对少数有临床症状的平衡易位患者研究发现，18% 由传统技术检测存在平衡易位的携带者实际隐患着 3 个断点以上的染色体基因的重排，揭示了平衡易位携带者隐藏着小片段基因的缺失和重排。本组 21 例平衡易位（3 例为新生的畸变，18 例源自父母的平衡易位）均选择了继续妊娠，对已出生的 18 例随访，除 1 例源自母亲平衡易位的新生儿表现有轻度智力障碍外，其余病例暂未发现生长发育及智力障碍。我们认为，不是所有的染色体异常核型胎儿都必须选择终止妊娠，应根据染色体畸变的规律与夫妇双方的生育情况作决定，在决定染色体平衡易位胎儿是否继续妊娠时，应充分考虑平衡易位携带者可能出现小片段基因的缺失和重排这一现象，必要时应进行 Array CGH 的检测。

参考文献：

[1] Franssen M T, Korevaar J C, Tjoa W M, *et al*. Inherited unbalanced structural chromosome abnormalities at prenatal chromosome analysis are rarely ascertained through recurrent miscarriage[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(5): 408-411.

[2] 张静引，孙丽洲，肖云山，等. 改良荧光原位杂交技术在产前诊断中的应用[J]. 现代妇产科进展，2009，18（6）：442-445.

[3] Gerdes T, Kirchhoff M, Bryndorf T. Automatic analysis of multiplex ligation-dependent probe amplification products (exemplified by a commercial kit for prenatal aneuploidy detection) [J]. Electrophoresis, 2005, 26(22): 4327-4332.

[4] Bussani C, Cioni R, Mattei A, *et al*. Prenatal diagnosis of common aneuploidies in transcervical samples using quantitative fluorescent PCR analysis[J]. Mol Diagn Ther, 2007, 11(2): 117-121.

[5] Garcia-Sagredo J M. Fifty years of cytogenetics: a parallel view of the evolution of cytogenetics and genotoxicology [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1779 (6/7): 363-375.

[6] Reeves R H, Baxter L L, Richtsmeier J T. Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome [J]. Trends Genet, 2001, 17 (2): 83-88.

[7] Lo Y M, Corbetta N, Chamberlain P F, *et al*. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum [J]. Lancet , 1997, 350 (9076): 485-487.

[8] Lun F M, Chiu R W, Allen-Chan K C, *et al*. Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma[J]. Clin Chem, 2008, 54(10): 1664-1672.

[9] Chiu R W, Akolekar R, Zheng Y W, *et al*. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study[J]. BMJ, 2011, 342: c7401.

[10] 山丹，王欣，范玲，等. 2262 例羊水穿刺孕妇产前诊断指征及结果的分析[J]. 中国妇产科临床杂志，2010，11(6)：451-452.

[11] 边旭明，戚庆炜. 染色体异常产前筛查和诊断工作任重而道远[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2010，26(12)：889-891.

[12] Nicolaides K H, Snijders R J, Gosden C M, *et al*. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities[J]. Lancet, 1992, 340(8821): 704-707.

[13] 王晨虹，林胜谋，李胜利. 胎儿染色体异常的产前超声分析与风险评估[J]. 现代妇产科进展，2008，17(9)：641-646.

[14] Sismani C, Kitsiou -Tzeli S, Ioannides M, *et al*. Cryptic genomic imbalances in patients with de novo or familial apparently balanced translocations and abnormal phenotype[J]. Mol Cytogenet, 2008, 1: 15.

[15] De-Gregori M, Ciccone R, Magini P, *et al*. Cryptic deletions are a common finding in "balanced" reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients[J]. J Med Genet, 2007, 44 (12): 750-762.

（**收稿**：2011-07-27；**修回**：2011-09-28）

（编辑 栾 嘉）