技术与方法 文章编号:0253-3626(2010)06-0903-02

性染色体异常的产前诊断及临床分析

任梅宏,张 璘,张晓红
(北京大学人民医院产前诊断中心,北京 100044)

【摘 要】目的:分析孕期不同高危指征与胎儿性染色体异常之间的关系,探讨性染色体异常综合征的产前诊断高危指征。方法:对 2346 例高危孕妇行孕中期羊膜腔穿刺术,制备羊水染色体并分析胎儿核型。结果:2 346 例羊水染色体核型分析中发现有 16 例(0.58%)性染色体异常,其中,45,X 3 例,45,X/46,XX 1 例,45,X/46,X,i(X)(q10;q10)1 例,45,X/46,XX,del(X)(q11)1 例,46,X,i(X)(q10;q10)1 例,47,XXY 4 例,47,XYY 1 例,47,XXX 2 例,46,XY/47,XXY 1 例,46,XX,inv(X)1 例。结论:孕妇在孕期有高龄妊娠或唐氏筛查高危或 B 超显示胎儿脏器结构异常或胎儿淋巴水囊瘤等临床表现者,其胎儿存在性染色体数目或结构异常的风险。做好产前诊断是提倡优生优育的有力保障。

【关健词】性染色体异常;染色体核型分析;产前诊断
【中国图书分类法分类号】R714.53 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-07

Prenatal diagnosis and clinical analysis of fetal sex chromosome abnormalities

REN Mei-hong, et al
(*Prenatal Diagnosis Center, People's Hospital of Peking University*)

【Abstract】*Objectives*: To analyze the association between fetal sex chromosome abnormalities and various high-risk indications during pregnancy. *Methods*: mid-trimester amniocentesis was used to detect fetal sex chromosomes in 2 346 high-risk pregnant women. *Results*: Among the 16 cases of abnormal sex chromosome, there were 3 cases of 45,X, 1 case of 45,X/46,XX , 1 case of 45,X/46,X,i (X)(q10;q10), 1 case of 45,X/46,XX,del (X)(q11), 1 case of 46,X,i (X)(q10;q10), 4 cases of 47,XXY, 1 case of 47,XYY, 2 cases of 47,XXX, 1 case of 46,XY/47,XXY, and 1 case of 46,XX,inv9(X). *Conclusion*: To reduce the number of abnormal fetuses, invasive prenatal diagnostic techniques are feasible tools for confirming fetal sex chromosomes abnormalities. Advanced maternal age, positive serum screening results or ultrasound shows fetal abnormalities or fetal hygroma were associated with a higher frequency of fetal sex chromosome abnormalities.

【Key words】Sex chromosome abnormalities; Chromosomal karyotype; Prenatal diagnosis

性染色体异常综合征可以引起男性或女性性器官发育不全,患者可伴有其他脏器结构或功能异常,或伴有一定智力低下或精神神经障碍等临床表现。产前正确诊断该综合征并充分告知孕妇及家属,尊重孕妇和家属的选择是优生的一项重要内容。目前尚没有性染色体异常综合征产前诊断指征相关报道。本研究通过梳理自 2004 年 1 月至 2008 年 12 月我产前诊断中心收集的 2 346 例产前诊断资料,对有关性染色体异常综合征的产前诊断给予总结。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2004 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日,因高龄妊娠、唐氏高风险、家族不良产史、B 超提示胎儿结构异常等到北京大学人民医院产前诊断中心就诊并行羊膜腔穿刺术的 2 346 例高危孕妇。年龄 20 ~ 44 岁, 平均为 29.75 岁。孕周 15 ~ 24 周,平均为 20.8 周。

作者介绍:任梅宏(1982-),女,硕士,
研究方向:细胞遗传学。
通讯作者:张 璘,女,助理研究员,博士,E-mail:zhanglinsun@sina.com。
基金项目:北京大学人民医院发展基金(编号:RDP 2008-10)。

1.2 方法

羊膜腔穿刺术前,嘱孕妇在检查床上翻身数次,混匀羊水,在 B 超引导下行羊膜腔穿刺,抽取羊水 20 ml,1 000 r/min 离心 10 min,弃上清,留 2.5 ~ 3.0 ml 细胞悬液,无菌条件下接种于以色列羊水专用培养基中(Bio-AMF-3,Cat. 01-196-1B),置于 37℃含 5% CO_2 的培养箱中静置培养 6 ~ 7 d,用以色列羊水培养基换液后,每天观察细胞生长情况。当羊水细胞贴壁生长旺盛,倒置显微镜下可见多个克隆,有较多中期分裂细胞时收获细胞,制备 G 带染色体标本(必要时加做 C 显带)。每例标本按照 ISCN(1985)标准,油镜下分析 30 个分散好、中等长度的中期分裂相,发现嵌合体或异常细胞时再加数到 100 个分裂相。

2 结 果

2.1 染色体分析

2 346 例高危孕妇羊水染色体核型分析中发现有 16 例(0.58%)性染色体异常,其中,45,X 3 例,45,X/46,XX 1 例,45,X/46,X,i (X)(q10;q10)1 例,45,X/46,XX,del (X)(q11)1 例,46,X,i(X)(q10;q10)1 例,47,XXY 4 例,47,XYY 1 例,47,XXX 2 例,47,XXY 嵌合体 1 例,46,XX,inv(X)1 例。这些性染色体

数目异常和结构畸变在孕期均伴随高龄妊娠、唐氏筛查高风险、脏器结构异常或胎儿水肿等临床表现。具体情况详见表 1。

表 1 产前检测中发现性染色体异常情况

序号	年龄(岁)	孕周(周)	产前诊断指征	胎儿染色体核型(G,C 显带)	妊娠结局
1	37	19	高龄妊娠	45,X	终止妊娠
2	41	18+	高龄妊娠	45,X	终止妊娠
3	26	16+	胎儿淋巴水囊瘤	45,X	终止妊娠
4	33	19+	唐氏高风险	45,X/46,XX	终止妊娠
5	39	21	高龄妊娠	46,XX,inv(X)	终止妊娠
6	29	20	18- 三体高风险	46,X,i(X)(q10;q10)	终止妊娠
7	38	20	高龄妊娠	45,X/46,X,i(X)(q10;q10)	终止妊娠
8	30	21	唐氏高风险	45,X/46,XX,del(X)(q11)	终止妊娠
9	32	22+	家族不良孕产史(2 例 21 三体儿)	47,XXY	终止妊娠
10	35	18	高龄妊娠	47,XXY	终止妊娠
11	36	18	唐氏高风险	47,XXY	终止妊娠
12	31	24	胎儿肺动脉狭窄,主动脉扩张,室缺	47,XXY	终止妊娠
13	30	22	胎儿先心病	47,XYY	终止妊娠
14	42	28	高龄妊娠	47,XXX	终止妊娠
15	33	19	唐氏高风险	47,XXX	终止妊娠
16	39	20	高龄妊娠	46,XY/47,XXY	终止妊娠

3 讨 论

目前最常见的性染色体异常综合征主要有 Turner 综合征、Klinefelter 综合征、超雌综合征和超雄综合征等，每一综合征都有多种核型。本研究 2 346 例病例中，成功经羊水染色体产前诊断出性染色体异常综合征 16 例，其产前诊断指征涉及孕妇高龄、唐氏高危、胎儿先心病、不良孕产史、胎儿淋巴水囊瘤、家族病史等。

3.1 孕妇高龄与性染色体异常

高龄孕妇由于卵子老化，发生染色体不分离的几率增高，不仅胎儿常染色体异常的风险增加，性染色体异常的概率也会随着孕妇年龄的增长逐渐增加。目前国际上以分娩时孕妇年龄大于或等于 35 岁为高龄孕妇的切割值，本研究在 2 346 例产前诊断孕妇中，以高龄妊娠为产前诊断指征者检出 7 例性染色体异常，占全部性染色体异常病例的 43.75%(7/16)。但在所有检测出的性染色体异常病例中，年龄超过 35 岁者有 8 例，占全部性染色体异常病例的 50%(8/16)。提示孕妇高龄是性染色体异常的重要指征之一。

3.2 先心病与性染色体异常

由于每条染色体上平均有数千个基因，染色体数目异常甚至微小结构畸变都涉及许多基因。研究发现性染色体也并非仅仅决定性别分化，性染色体异常综合征也可伴有心脏或心外畸形。文献报道[1]，Turner 综合征患者约 30%合并先心病，Klinefelter 综合征也可伴有多种心脏畸形。本研究确诊的 16 例性染色体异常中，B 超提示胎儿心脏畸形或合并心外畸形者有 2 例。可见 B 超提示胎儿心脏或心外畸形时，应行染色体检测以排除胎儿染色体异常。

3.3 家族不良产史与性染色体异常

本研究病例 9 家族中有 2 例 21- 三体患儿，患者仅以家族中不良产史来就诊，最终确诊胎儿核型为 47,XXY。说明该家族中易出现染色体不分离，不分离可以发生于常染色体也可发生于性染色体。因而对于类似病例更应高度重视产前诊断，以确诊胎儿各种染色体异常。

3.4 胎儿淋巴水囊瘤与性染色体异常

胚胎发育过程中，颈部淋巴管与颈静脉窦相通需要一个过程。当患儿染色体异常尤其合并心脏畸形时，导致静脉回流障碍，颈静脉压升高，淋巴管内淋巴液回流受阻，积聚于颈部时可使胎儿颈后透明层增厚，有时会伴有颈部淋巴水囊瘤形成，消退后可能与颈蹼形成有一定关系。胎儿水囊状淋巴瘤中尤其有分隔水囊瘤与染色体异常有关，最常见的染色体畸变为 Turner 综合征(约占 75%)[2,3]。因此，当产前筛查 B 超提示胎儿上述异常时，应建议孕妇进一步行遗传检测，以排除胎儿染色体异常。

3.5 唐氏筛查与性染色体异常

通常胎儿患唐氏综合征时，母体在一定的孕周内血清中一些生化指标会发生异常。胎儿性染色体异常是否也会伴有母体血清中这些生化指标异常呢？本研究在唐氏筛查高风险就诊者中检出 5 例性染色体异常。由此可见，产前筛查唐氏高风险不仅提示 21 三体综合征，对其他染色体异常也能给予提示[4]。

综上分析，孕妇高龄、唐氏筛查高危、先心病、家族不良产史、胎儿水肿都是指导产前诊断的明确指征，通过产前染色体核型分析可以排除胎儿常染色体及性染色体异常，对于有效控制各种染色体异常患儿的出生有着重要意义。

参 考 文 献

[1] 杜传书,刘祖洞.医学遗传学[M].第 2 版.人民卫生出版社,1983. 472-473.

[2] 李胜利.胎儿畸形产前超声诊断学[M].人民军医出版社,2004. 473.

[3] 胡序红,肖秋金,王珍丽.胎儿颈部水囊状淋巴管瘤伴胸腔积液 1 例[J].现代诊断与治疗,2006,17(3):184.

[4] Law L, Lan T, Fung T, et al. Maternal serum screening for Down syndrome in a teaching hospital in Hong Kong[J]. Chin Med J (Engl), 1999,112(8):754-757.

（责任编辑：关蕴良）