

论著 · 临床研究

308 例不同产前诊断指征的羊水细胞染色体核型分析

张彩荣,郭敏,木合塔尔江·木沙,王文玲,马洁,朱开春[△]
(新疆维吾尔自治区人民医院妇产科研究室,新疆乌鲁木齐 830000)

摘要:**目的** 分析不同产前诊断指征与胎儿染色体异常的关系。**方法** 回顾该院 2015 年 10 月至 2017 年 12 月共 308 例有产前诊断指征并行羊膜腔穿刺羊水细胞染色体核型分析的病例,总结不同产前诊断指征的异常核型检出情况,分析不同产前诊断指征与胎儿染色体异常的关系。**结果** 308 例羊水标本中共检出染色体异常核型 30 例,其中包括染色体数目异常 27 例,结构异常 3 例,异常检出率为 9.7%(30/308)。高龄妊娠、唐筛高风险、无创 DNA 高风险、超声异常及不良孕产史接受产前诊断孕妇中,染色体异常检出率分别为 14.4%、6.3%、53.8%、3%和 0。**结论** 各种产前诊断指征均有各自的针对性及局限性,羊膜腔穿刺羊水细胞染色体核型分析不能被取代,各指征合理组合应用才能更好地进行产前诊断。

关键词:羊水细胞; 产前诊断; 无创 DNA 检测; 染色体核型分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.004 **中图法分类号:**R715.3
文章编号:1673-4130(2018)18-2217-03 **文献标识码:**A

Chromosome karyotype analysis on prenatal diagnosis of amniotic fluid cells in 308 cases with different indications

ZHANG Cairong, GUO Min, MUHETAERJIANG · Musha, WANG Wenling, MA Jie, ZHU Kaichun[△]
(Department of Obstetrics and Gynecology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's
Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract:**Objective** To analysis the relationship between different prenatal diagnosis indications and fetal chromosomal abnormalities. **Methods** From October 2015 to December 2017, 308 cases of amniotic fluid cell chromosome karyotype analysis with prenatal diagnosis indications were reviewed. The detection of abnormal karyotypes with different prenatal diagnosis indications was summarized and the relationship between different prenatal diagnosis indications and fetal chromosome abnormalities was analyzed. **Results** Among 308 amniotic fluid samples, 30 cases were found to have abnormal karyotypes, including 27 cases with abnormal chromosome number and 3 cases with abnormal structure. Among the pregnant women with advanced maternal age, Down's screening high risk and NIPT high risk and ultrasonic anomaly and the histories of abnormal pregnancy group, the incidence rates of chromosomal abnormalities were 14.4%, 6.3%, 53.8%, 3% and 0 respectively. **Conclusion** All kinds of prenatal diagnosis indicators have their own pertinence and limitations, amniocentesis amniotic fluid cell karyotype analysis can not be replaced, reasonable combination of indications can make prenatal diagnosis better.

Key words: amniotic fluid cells; prenatal diagnosis; noninvasive DNA detection; chromosome karyotype analysis

染色体是遗传物质的载体,其数目异常和结构畸变会导致基因表达增减或变位,从而造成机体形态和功能异常。染色体病患儿占我国新生活婴的0.5%~1.0%^[1],且多数染色体病无法治疗,这是导致出生缺陷率的重要原因之一。因此,产前诊断作为二级预防措施,是降低我国出生缺陷的重要手段。羊膜腔穿刺羊水染色体核型分析是产前诊断染色体异常的“金标准”^[2-4],但羊膜腔穿刺术为有创操作,不易被孕妇接

受,所以,产前诊断医生对行羊膜腔穿刺术指征的了解显得尤为重要。本文总结本院 308 例行产前诊断的高危病例,分析不同产前诊断指征的异常核型检出情况,为临床产前诊断提供参考,从而慎重把握穿刺指征,更利于孕妇及胎儿的健康。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2015 年 10 月至 2017 年 12 月到本院妇产科门诊行产前咨询,具有羊水诊断指

作者简介:张彩荣,女,助理研究员,主要从事妇产科工作。 [△] 通信作者,E-mail:13579992098@163.com。
本文引用格式:张彩荣,郭敏,木合塔尔江·木沙,等. 308 例不同产前诊断指征的羊水细胞染色体核型分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(18):2217-2219.

征并接受羊膜腔穿刺术的孕妇 308 例,所有孕妇在行羊膜腔穿刺术前均签署知情同意书。

1.2 方法 常规消毒后在超声引导下行羊膜腔穿刺术,抽取羊水 25 mL,置于 3 支 15 mL 无菌离心管中。1 400 r/min 离心 10 min,弃去上清液,加入羊水培养基制备成细胞悬液,分三线接种于 25 cm² 培养瓶中,置于 37 ℃,5% CO₂ 培养箱中培养,7~8 d 换液,10 d 左右根据细胞生长情况收获。常规制片,G 显带。显微镜下进行染色体核型分析,计数 30 个分裂相,分析 5 个核型,异常核型者增加计数量。

1.3 实验设计 按照不同的产前诊断指征进行分组:(1)高龄(预产期年龄≥35 岁)组;(2)唐氏综合征筛查高风险组;(3)无创 DNA 高风险组;(4)超声异常组;(4)孕妇不良孕产史组。分别计数每组穿刺人数以及异常核型人数,并对特殊异常核型分析讨论。

2 结 果

2.1 染色体异常核型统计 在 308 例受检孕妇中,染色体核型异常 30 例,异常检出率为 9.7%(30/308),其中染色体数目异常 27 例;结构异常 3 例,其

中 1 例 21 号染色体部分缺失,经查证其遗传自母亲,另外 2 例易位为新发病例,均未行下一步检查。见表 1。

2.2 各产前诊断指征及异常核型检出率 在 308 例受检孕妇中,确诊率最高的为无创 DNA 组,达 53.8%,其次是高龄组(14.4%)和唐筛高风险组(6.3%)。各产前诊断指征的异常核型检出率见表 2。

表 1 30 例异常核型分布情况

异常核型种类	n	所占比例(%)
数目异常	27	90.0
18-三体	7	23.3
21-三体	14	46.7
47,XXY	2	6.7
47,XYY	1	3.3
45,X/46,XX	2	6.7
46,XN/47,XN,+21	1	3.3
结构异常	3	10.0
46,XN,del(21)(q10)	1	3.3
46,XN,der(10)t(3;10)(q22;q26)	1	3.3
46,XN,t(11;20)(p13;q11)	1	3.3

表 2 各产前诊断指征异常核型检出率*

羊穿指征	总例数(n)	异常例数[n(%)]	21-三体(n)	18-三体(n)	性染色体异常(n)	其他(n)
高龄(≥35)	104	15(14.4)	9	3	3	9
唐筛高风险	176	11(6.3)	7	3	1	17
无创 DNA 高风险	26	14(53.8)	6	4	4	0
超声异常	33	1(3.0)	1	0	0	2
不良孕产史	20	0(0.0)	0	0	0	2

注:* 表示部分患者同时存在多项产前诊断指征

3 讨 论

本研究回顾分析的 308 例羊水细胞核型中,染色体异常检出率为 9.7%,与尤俊岭^[2]报道的基本一致,高于我国新生儿染色体异常的自然发生率,说明对符合产前诊断指征的高危孕妇行羊水细胞培养及染色体核型分析很重要^[3]。在 30 例异常核型中,有 50%的数目异常,其中 21-三体有 14 例所占比例高于 18-三体,这与大多文献报道一致^[5-6]。本研究中检出的染色体多态性及染色体结构异常的胎儿,其父母均行外周血细胞染色体检查,结果显示多数为亲代遗传而来,因其亲代无智力障碍及身体畸形,故一般不建议终止妊娠。

本研究中无创 DNA 高风险异常检出率最高,为 53.8%。26 例因无创 DNA 高风险行染色体检查者中,6 例提示 21-三体高风险均确诊;4 例提示 18-三体高风险均确诊;11 例提示性染色体异常者,仅有 4 例确诊;1 例提示 13-三体高风险,确诊核型无异常;1 例提示 3 号染色体异常,确诊核型无异常;1 例提示 9 号染色体存在多态性,确诊核型无异常。这与其他实验室报道的结论基本一致^[7-10]。因此,由于无创 DNA 检测费用高,技术条件要求高,多数产前诊断机构不

能自行开展,且此技术本身有一定局限性,对其他染色体数目异常及嵌合体、易位等结构异常无法诊断,所以还不能替代传统的筛查方法。

本研究中高龄孕妇的异常核型检出率为 14.4%,尤其以 21、18-三体发生率较高,这与陈慧等^[11]报道一致。唐筛高风险的异常核型检出率为 6.3%,略低于高龄孕妇的异常核型检出率,说明孕妇高龄可作为独立的产前诊断指征而不用行唐氏综合征筛查。从唐筛高风险组统计的结果看,虽然检出率低,但对除 21、18 号染色体之外的染色体结构异常有提示,这与其他文献报道一致^[1,12]。

超声软指标的异常,可能与染色体异常相关。目前国内外研究发现与胎儿染色体异常的超声软指标主要包括胎儿颈部透明层(NT)厚度增高、心内强回声斑、肠管强回声斑、脉络丛囊肿、侧脑室增宽、心脏发育异常、肾盂增宽等^[13-14]。本研究统计结果中,超声提示异常的有 33 例,其中 6 例因 NT 值增高行诊断,仅有 1 例确诊为 21-三体,超声单个指标异常 27 例,确诊 2 例染色体存在多态性,其余均未发现阳性病例,因此,超声提示 NT 值增高与 21-三体相关性较大,而单个超声软指标异常的确诊阳性率并不高,这

与孙玲玲等^[15]研究结果相似。临床上应将超声结果与唐筛或无创 DNA 等结果相结合再决定是否行产前诊断。

4 结 论

综上所述,高龄妊娠、唐筛高风险、超声异常、无创 DNA 高风险等产前诊断指征,应相互结合起来判断是否行羊水细胞染色体核型分析,从而提高染色体异常的检出率,有效避免染色体异常胎儿的出生。

参考文献

[1] 刘洁,左娟,朱瑾,等. 1 837 例不同指征产前诊断羊水细胞染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(11):57-59.

[2] 尤俊岭. 探讨不同的产前诊断指征与胎儿染色体异常的关系[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(2):91-92.

[3] 刘明艳,徐贵江,李茜,等. 1 868 例孕妇羊水细胞染色体检测指征及结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(2):217-219.

[4] 吴汉锋,梁景欣. 产前诊断 89 例羊水细胞染色体异常核型分析[J]. 广西医学,2016,38(7):1001-1003.

[5] 罗小金,郭岩芸,朱自然,等. 产前诊断中染色体异常核型的细胞遗传学及临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(5):47-48.

[6] 赖怡,刘之英,秦利,等. 25 510 份孕中期羊水细胞的染色体分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2015,32(1):117-119.

[7] 王卫红,卢焰梅,柳钊. 长沙地区 1 955 例羊水细胞染色体

产前诊断[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(1):50-51.

[8] 王卫红,李红玉,贺骏,等. 产前诊断胎儿染色体异常 159 例回顾性分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2014,22(4):41-42.

[9] 黄贞. 孕中期无创 DNA 产前筛查与妊娠结局的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,39(1):149-151.

[10] 胡祝明,朱海波,李琳琳,等. 产前无创 DNA 筛查高风险孕妇羊水穿刺诊断符合率分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(2):304-306.

[11] 陈慧,冯谦谨,苏年华. 1 172 例高龄孕妇妊娠中期羊水染色体核型分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(9):1245-1247.

[12] 蒋向荣,隋丽萍,刘敬华,等. 1 212 例不同产前诊断指征羊水细胞染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(7):49-50.

[13] PERALTA C F, BARINI R. Obstetric ultrasound between the 11 and 14 weeks: beyond the screening for chromosomal abnormalities[J]. Rev Bras Ginecol Obstet,2011,33(1):49-57.

[14] 殷文静,周平,易菁,等. 单脐动脉的超声检测与胎儿染色体异常分析[J]. 实用医学杂志,2014,30(5):1228-1230.

[15] 孙玲玲,邓学东,姜伟,等. 中孕期超声软指标在胎儿染色体筛查中的价值[J]. 中国医学影像学技术,2016,32(5):765-768.

(收稿日期:2018-02-18 修回日期:2018-05-08)

(上接第 2216 页)

[2] ALSHAHRANI S, AGARWAL A, ASSIDI M, et al. Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage[J]. Reprod Biol Endocrinol,2014,12(1):103.

[3] VAGNINI L, BARUFFI R L, MAURI A L, et al. The effects of male age on sperm DNA damage in an infertile population[J]. Reprod Biomed Online,2007,15(5):514-519.

[4] 刘安娜. 男性不育患者年龄对精子形态及精子 DNA 完整性的影响分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2014,22(5):131.

[5] 刘丹琦,盛阳昊,王萍,等. 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与不育不孕症相关性研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2015,2(2):235-240.

[6] 赵加洪,李瑛,鲁衍强,等. MTHFR 基因多态性检测在生殖健康领域的临床价值[J]. 中国妇幼卫生杂志,2015,6(1):79-83.

[7] 郭凯敏,田润辉. MTHFR 基因多态性与不孕不育关系的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2016,22(2):171-174.

[8] ADEWOYIN M, IBRAHIM M, ROSZAMAN R, et al. Male infertility: the effect of natural antioxidants and phytochemicals on seminal oxidative stress[J]. Diseases (Basel, Switzerland),2017,5(1):9.

[9] WU W, SHAN O, QIN Y, et al. Methylenetetrahydrofolate

reductase C677T polymorphism and the risk of male infertility: a meta-analysis[J]. Int J Androl,2012,35(1):18-24.

[10] EBISCH I M, VAN HEERDE W L, THOMAS C M, et al. C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism interferes with the effects of folic acid and Zinc sulfate on sperm concentration[J]. Fertil Steril,2003,80(5):1190-1194.

[11] RAVEL C, CHANTOT-BASTARAUD S, CHALMEY C, et al. Lack of association between genetic polymorphism in enzymes associated with folate metabolism and unexplained reduced sperm counts[J/CD]. PLoS One,2009,4:e6540.

[12] 邱晓峰,胡小平,李元杰,等. 宁夏地区汉族 MTHFR 基因 C677T 多态性与男性无精和严重少弱精的相关性分析[J]. 宁夏医科大学学报,2011,33(7):623-628.

[13] 裴杰. MTHFR 基因 C677T 多态性与河南汉族男性无精症的相关性分析[J]. 中国保健营养(中旬刊),2013(7):629-630.

[14] 邹宇洁,常硕,庞湘力,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与男性不育的相关性及机制研究[J]. 生殖医学杂志,2017(12):1177-1181.

(收稿日期:2018-02-14 修回日期:2018-05-04)