

## BoBs 检测联合染色体核型分析在 1 430 例高危孕妇产前诊断中的应用

余 珍,代文成<sup>△</sup>,魏 洁,刘 璇,李慧君,马光娟

(新疆维吾尔自治区妇幼保健院产前诊断中心,新疆乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 探讨液相基因芯片(BoBs)检测技术联合染色体核型分析在高危孕妇产前诊断中的应用价值。方法 采集 1 430 例高危孕妇的羊水,同时进行羊水细胞培养核型分析和 BoBs 检测,对胎儿常见染色体非整倍体及 9 种微缺失/微重复进行诊断。结果 BoBs 技术检出 21 三体综合征 64 例,18 三体综合征 20 例,性染色体数目异常 9 例,嵌合型染色体 5 例,染色体微缺失/微重复 2 例,未检出染色体结构异常 18 例和嵌合型染色体 3 例。结论 BoBs 检测和染色体核型分析联合使用,能够提高常见染色体数目异常及 9 种常见微缺失/微重复综合征的检出率。

**关键词:**产前诊断; BoBs 检测; 染色体核型分析; 染色体微重复/微缺失

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.005

**中图法分类号:**R715.3

**文章编号:**1673-4130(2018)18-2220-03

**文献标识码:**A

### The application of BoBs detection and chromosome karyotype analysis for the prenatal diagnosis of 1 430 high-risk pregnant women

YU Zhen, DAI Wencheng<sup>△</sup>, WEI Jie, LIU Xuan, LI Huijun, MA Guangjuan

(Prenatal Diagnose Center of Xinjiang Maternal and Child Health Hospital, Urumuqi, Xinjiang 830000, China)

**Abstract: Objective** To explore the value of combined BoBs and chromosome karyotype analysis for the prenatal diagnosis of pregnant women with high risk. **Methods** Amniotic fluid was collected from 1 430 high-risk pregnant women, and amniotic fluid cell culture karyotype analysis, and BoBs detection were performed to diagnose fetal chromosomal aneuploidy and 9 kinds of microdeletion/microduplication. **Results** In total, 64 cases of trisomy 21, 20 cases of trisomy 18, 9 cases of sex chromosome aneuploidies, 5 cases of chimeric chromosomes, 2 cases of microdeletions/microduplication, 18 cases of chromosomal structural abnormalities and 3 cases of chimeric chromosomes were not detected. Karyotyping analysis had consistent with BoBs results. **Conclusion** The combination of BoBs and karyotype analysis can improve the detection rate of common chromosomal abnormalities and 9 kinds of common microdeletion/microduplication syndrome.

**Key words:** prenatal diagnosis; BoBs detection; chromosome karyotype analysis; chromosome microdeletions/microduplication

传统的羊水细胞培养染色体核型分析作为产前诊断的金标准,可有效预防出生缺陷,但核型分析分辨率低,部分染色体结构异常如小片段的插入、倒置,微重复和微缺失(5~10 Mb 以下的异常)难以查出<sup>[1]</sup>。液相基因芯片(BoBs)检测除了能对 21 号、18 号、13 号及性染色体数目异常进行快速诊断外,还能对 9 种常见的染色体微缺失/微重复综合征进行检测。BoBs 检测通量高,检测周期短,可用于常见染色体数目异常的快速诊断。本研究联合 BoBs 检测和染色体核型分析对 1 430 例高危孕妇进行产前诊断,探讨染色体核型分析联合 BoBs 检测在高危孕妇产前诊断中的应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2015 年 9 月 1 日至 2017 年 10 月 31 日在本院遗传门诊就诊的 1 430 例高危孕妇,在孕妇知情同意下进行羊水穿刺,同时进行细胞培养染色体核型分析和 BoBs 检测。

**1.2 纳入标准** (1)高龄妊娠(包括双方高龄孕妇≥35 岁,丈夫>40 岁);(2)孕妇血清学筛查绝对高风险;(3)无创产前检测(NIPT)高风险;(4)胎儿超声检查异常。产前诊断指针满足以上一项即可纳入。

## 1.3 方法

**1.3.1 标本采集** 孕妇及家属签署《侵入性产前诊断知情同意书》和《产前 BoBs 产前检测知情同意书》。

**作者简介:**余珍,女,技师,主要从事临床产前筛查及产前诊断方向的研究。 <sup>△</sup> **通信作者,** E-mail:474285825@qq.com。

**本文引用格式:**余珍,代文成,魏洁,等. BoBs 检测联合染色体核型分析在 1 430 例高危孕妇产前诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2220-2222.

1 430 例孕妇在 B 超引导下经腹壁行羊膜腔穿刺,抽取羊水 30 mL,其中 20 mL 进行羊水细胞培养及染色体核型分析,10 mL 羊水用于提取基因组 DNA 进行产前 BoBs 检测。

**1.3.2 染色体核型分析** 常规羊水细胞培养,制片,G 显带分析计数 30 细胞分裂相,分析 5 个核型。按照细胞遗传学命名国际体制 ISCN2005 进行染色体核型分析和命名。

**1.3.3 BoBs 检测** 选用美国 Perkin Elmer 公司 BACs-on-Beads™ 试剂盒,所有操作中使用的男性和女性参考样品都作为内部质量控制标准,同时还用作比较的对照标准。使用 Qiagen DNA 提取试剂盒常规提取羊水 DNA,经过生物素标记、纯化并杂交。杂交结束后,荧光链霉亲和素-藻红蛋白报告分子与标记的生物素结合,使用 Luminex 系统读取数据并用 BoBsoft 软件进行结果分析。

**2 结 果**

**2.1 不同产前诊断指针的胎儿染色体结果** 无创高风险孕妇的染色体异常率为 49.20%(31/63),孕妇高龄染色体异常率为 8.75%(54/617),B 超提示异常的染色体异常率为 7.53%(15/199),产前筛查绝对对高风险染色体异常率为 3.08%(17/551)。胎儿染色体异常最多的是 21 三体综合征,为 3.77%(64/1 430),18 三体综合征为 1.39%(20/1 430),性染色体异常为 0.90%(13/1 430)。见表 1。

**2.2 BoBs 检测与染色体核型分析结果** BoBs 检出异常染色体 100 例,其中 21 三体综合征 64 例,18 三体综合征 20 例,21 三体综合征嵌合型 1 例,性染色体数目异常 9 例,性染色体嵌合型 4 例,染色体微缺失/微重复 2 例。染色体核型分析比 BoBs 多检出胎儿染色体结构异常 18 例,包括倒位 12 例和易位 6 例,低比例的嵌合体 3 例,见表 2。

表 1 不同产前诊断指针孕妇中胎儿染色体异常检出率统计结果

产前诊断指针胎儿染色体异常	NIPT 高风险(n=63)	孕妇高龄(n=617)	胎儿 B 超异常(n=199)	筛查绝对高风险(n=551)
21 三体(n)	18	29	10	7
18 三体(n)	8	6	4	2
性染色体异常(n)	4	3	1	1
嵌合型染色体(n)	1	3	0	1
染色体结构异常(n)	0	12	0	6
染色体异常检出率(%)	49.20	8.58	7.53	3.08

表 2 染色体核型分析和 BoBs 检测统计结果

胎儿染色体异常类型	核型分析和 Bobs 均检出病例		核型分析检出,Bobs 未检出病例		核型分析未检出,Bobs 检出病例	
	n	染色体异常类型	n	染色体异常类型	n	染色体异常类型
染色体数目异常	61	47,Xn,+21	0	—	0	—
	20	47,Xn,+18				
	5	47,XXY				
	3	47,XXX				
	1	45,X				
结构异常	1	46,Xn,rob(21)(q10;q10)	8	46,Xn,inv(9)(p11q12)	1	46,Xn,del(22)(q11.2)
	1	46,Xn,(14;21)(q10;q10)	2	46,Xn,inv(9)(p11q12)	1	46,Xn,dup(22)(q11.23)
			1	46,X,inv(5)(p13q13),+mar		
			1	46,Xn,inv(5)(p13q13)		
			1	46,Xn,der(18)(13;18)(q21;q21)mat		
			1	46,Xn,t(3;15)(p13;p11)		
			1	45,Xn,t(5;6)(q33;p25)		
			1	46,Xn,t(3;11)(p23;p15)		
			1	45,Xn,rob(13;14)(q10;q10)		
			1	46,Xn,t(1;3)(p33;q28)		
嵌合型染色体	1	47,Xn,+21[19]/46,Xn[81]	1	45,X[13]/46,Xn[67]	0	—
	1	45,X[15]/46,Xn[85]	1	45,X[13]/46,Xn[18]		
	1	45,X[16]/46,Xn[52]	1	45,X[12]/46,Xn[51]		
	1	45,X[18]/46,X,+mar[28]/46,XX[6]				
	1	45,X[62]/46,Xn[38]				

注:—表示此项无数据

### 3 讨 论

染色体数目异常是导致出生缺陷的常见原因<sup>[2]</sup>。据 2012 年中国出生缺陷防治报告显示,我国出生缺陷发生率为 5.6% 左右,每年新增出生缺陷数为 90 万例。出生缺陷严重危害儿童的生存和生活质量,影响家庭幸福和谐,也造成巨大的社会及家庭经济负担。1993 年美国医学遗传学学院指出,传统细胞遗传学核型分析是公认的诊断染色体病的金标准,但该方法检测时间长,操作繁琐,难以分辨小于 10 Mb 的染色体异常,因而不能满足临床需求<sup>[3]</sup>。为了保证对染色体非整倍体异常检测的准确性,也同时弥补染色体核型分析对产前诊断的不足,扩大检测疾病的范围,BoBs 检测方法被应用于快速产前诊断<sup>[4-5]</sup>。

本研究中,BoBs 检出 2 例染色体微缺失/微重复,其检测一致性与文献报道一致<sup>[3,6-7]</sup>。1 例为 Di-George 综合征,染色体 22q11.2 发生缺失,该综合征表现为面部及心脏异常。另外 1 例为 7q11.23 微重复,经 CMA 基因芯片检测证实为 7q11.23 区域存在 1.5 Mb 片段的重复。有外国学者研究显示<sup>[8-9]</sup>,7q11.23 重复的患病率约为 1/12 000,是常染色体显性遗传,临床表现为语言、运动发育障碍,发育迟滞及分离焦虑症等<sup>[10]</sup>。BoBs 检测出嵌合型染色体 5 例,其中 4 例为性染色体嵌合,1 例为 21 三体综合征嵌合。CHENG 等<sup>[11]</sup>研究发现,BoBs 可以检测出嵌合比例在 20%~40% 的样本,BoBs 对嵌合检测的敏感性(44.4%)比 QF-PCR 对嵌合的敏感性(33.3%)稍高。本研究中 BoBs 技术漏检了 17.5%(21/120) 的胎儿染色体核型异常。单独采用针对 21 号、18 号、13 号及性染色体数目的快速诊断,将导致 15%~30% 的胎儿染色体核型异常的漏诊,本研究结果与文献报道一致<sup>[12]</sup>。BoBs 未检出胎儿染色体结构异常 18 例,包括倒位 12 例和易位 6 例,低比例的嵌合体 3 例。由此可见,BoBs 检测的局限性包括无法检测没有覆盖的染色体区域的缺失和重复、点突变、平衡性重排(易位及倒位)、倍性变化、单亲二倍体及某些嵌合染色体,只能检测 5 种非整倍体异常和 9 种常见微缺失/微重复综合征。

### 4 结 论

BoBs 检测和染色体核型分析联合应用于胎儿的异常染色体检出率由 6.92%(99/1 430) 提高到 8.46%(121/1 430),因此,BoBs 技术是染色体核型分析的补充,弥补了染色体分析在分辨率上的不足。BoBs 技术具有快速、操作简便、高通量等优势,结合传统的核型分析方法可更好地应用于临床,能够提高

产前诊断的准确性,降低出生缺陷率。

### 参考文献

- [1] TANEMURA M, SUZUMORI K, NISHIKAWA N, et al. Multicolour spectral karyotyping for complex chromosomal rearrangements in repeated abortion or congenital anomalies[J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(13): 1123-1128.
- [2] MORRIS J K, WATERS J J, DE SOUZA E. The population impact of screening for Down syndrome: audit of 19 326 invasive diagnostic tests in England and Wales in 2008[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(6): 596-601.
- [3] 唐新华, 杨必成, 朱姝, 等. 染色体核型分析与 BoBs 技术联合检测染色体异常和染色体微缺失综合征的产前诊断新模式的建立及应用[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(5): 325-330.
- [4] VIALARD F, SIMONI G, ABOURA A, et al. Prenatal BACs-on-Beads (TM): a new technology for rapid detection of aneuploidies and microdeletions in prenatal diagnosis[J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(5): 500-508.
- [5] GROSS S J, BAJAJ K, GARRY D, et al. Rapid and novel prenatal molecular assay for detecting aneuploidies and microdeletion syndromes[J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(3): 259-266.
- [6] 余宏盛, 吴远桥, 金克勤, 等. BACs-on-Beads 检测在 581 名高危孕妇产前诊断中的应用[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(3): 1003-9406.
- [7] CHOY R K, CHEN Y, SUN X F, et al. BACs-on-beads: a new robust and rapid detection method for prenatal diagnosis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014, 14(3): 273-280.
- [8] VELLEMAN S L, MERVIS C B. Children with 7q11.23 duplication syndrome: speech, language, cognitive, and behavioral characteristics and their implications for intervention[J]. *Perspect Lang Learn Educ*, 2011, 18(3): 108-116.
- [9] MORRIS C A, DEMSEY S A, LEONARD C O, et al. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics[J]. *J Pediatr*, 1988, 113(2): 318-326.
- [10] Committee on Genetics. American academy of pediatrics: health care supervision for children with williams syndrome[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5): 1192-1204.
- [11] CHENG Y K, WONG C, WONG H K, et al. The detection of mosaicism by prenatal BoBs (TM)[J]. *Prenat Diagn*, 2013, 33(1): 42-49.
- [12] FERNANDEZ L, NEVADO J, SANTOS F, et al. A deletion and a duplication in distal 22q11.2 deletion syndrome region: clinical implications and review[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10(1): 10.

(收稿日期:2018-02-16 修回日期:2018-05-06)