

# 羊水染色体核型的遗传效应分析

谢成秀

(成都市妇女儿童中心医院产前诊断中心, 四川 成都 610000)

**摘要:**目的 探究羊水染色体核型分析在产前诊断中的重要性。方法 从 2010 年 12 月~2017 年 11 月妊娠 17~31 周具有羊水穿刺指征以及自愿要求的孕妇 16896 例, 在 B 超引导下穿刺抽取 20 ml, 对胎儿的脱落细胞进行培养, 收获, 制片, G 显带, 上机扫描片并进行核型分析。结果 在 16896 例羊水染色体分析中, 共检测出异常核型 495 例, 检出率为 2.92%, 多态性 1312 例, 检出率为 7.76%; 高龄孕妇 6377 例, 异常检出率为 2.47%, 唐氏筛查高风险孕妇 7746 例, 异常检出率为 1.61%, 18 三体筛查高风险 351 例, 异常检出率为 3.13%, 超声 NT 异常 218 例, 异常检出率 13.76%, 鼻骨缺失 50 例, 异常检出率 4.00%, 超声综合指标 1168 例, 异常检出率 6.25%, NIPT 阳性 141 例, 异常检出率 58.15%, 夫妻一方为染色体携带者或者异常者 83 例, 异常检出率为 34.93%, 异常生育史 448 例, 异常检出率为 1.11%, 不良接触史 114 例, 异常检出率 4.38%, 要求羊水穿刺 468 例, 异常检出率 1.49%。结论 在产前诊断的过程中, 羊水染色体核型分析依然是重要的诊断方法, 由于染色体条带分辨率有限, 超声和其它分子遗传学检测可以与之互补, 提高胎儿异常检出率, 减少出生缺陷。

**关键词:**羊水穿刺; 染色体异常; 核型分析; 产前诊断

中图分类号: R714.5

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.10.024

文章编号: 1006-1959(2018)10-0080-04

## Analysis of Genetic Effect of Chromosome Karyotype in Amniotic Fluid

XIE Cheng-xiu

(Prenatal Diagnosis Center, Chengdu Women and Children Center Hospital, Chengdu 610000, Sichuan, China)

**Abstract:** Objective To explore the importance of amniotic fluid karyotype analysis in prenatal diagnosis. Methods From December 2010 to November 2017, 16896 pregnant women with amniotic fluid aspiration indication and voluntary request were selected under the guidance of B-ultrasound to culture, harvest and make G banding of fetal exfoliated cells. Scan the machine and analyze the karyotype. Results In 16896 cases of amniotic fluid chromosome analysis, 495 cases of abnormal karyotype were detected, the detection rate was 2.92%, 1312 cases of polymorphism of which the detection rate was 7.76%, 6377 cases of elderly pregnant women, 2.47% of abnormal detection rate, 7746 cases of high risk pregnant women accepted Down screening and the abnormal detection rate was 1.61%. 18 trisomy screening in 351 cases, and abnormal detection rate was 3.13%, ultrasonic NT abnormality in 218 cases, abnormal detection rate was 13.76%, nasal bone defect in 50 cases, abnormal detection rate was 4.00%, ultrasonic comprehensive index in 1168 cases, abnormal detection rate 6.25%. NIPT positive in 141 cases, the abnormal detection rate was 58.15%, there were 83 cases of chromosomal carriers or abnormality in the couples, the abnormal detection rate was 34.93%, the abnormal fertility history were 448 cases, and the abnormal detection rate was 1.11%, 114 cases of bad contact history, abnormal detection rate of 4.38%, requiring amniotic fluid puncture in 468 cases, the abnormal detection rate was 1.49%. Conclusion In the process of prenatal diagnosis, amniotic fluid chromosome karyotype analysis is still an important diagnostic method. Due to the limited resolution of chromosomal bands, ultrasound and other molecular genetic tests can complement each other to improve the detection rate of fetal abnormalities and reduce birth defects.

**Key words:** Amniocentesis; Chromosome abnormality; Karyotype analysis; Prenatal diagnosis

大多数的染色体异常是致病的, 患者多存在明显的生长发育迟缓, 智力低下, 生育能力异常, 多系统和多器官的畸形等异常表现, 目前无有效的治疗方案。因此, 在胎儿出生以前尽早做出诊断, 降低异常胎儿的出生率显得至关重要。本研究主要是对我院具有羊水穿刺指征以及自愿要求羊穿的孕妇 16896 例结果进行总体分析, 为能更好的把握产前诊断指征, 提高胎儿的异常检出率, 现报告如下。

作者简介: 谢成秀(1987.8-), 女, 四川成都人, 本科, 初级检验技师, 研究方向: 细胞遗传

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为从 2010 年 12 月~2017 年 11 月来成都市妇女儿童中心医院产前诊断中心就诊的 16896 例妊娠 17~31 周的孕妇, 进行产前诊断的指征有高龄孕妇, 唐氏筛查高风险, 18 三体高风险, 超声异常(NT 异常, 鼻骨缺失, 心脏异常, 室缺, 脉络丛囊肿, 多发畸形等指标), 无创产前筛查(noninvasive prenatal test, NIPT)高风险, 异常生育史, 染色体异常携带者及异常者, 不良接触史, 要求羊穿等。

**1.2 方法** 孕妇夫妻双方知情同意后签字, 并在超声

引导定位下,由专业资质的穿刺医生抽取 20 ml 羊水,分装于 2 个无菌 15ml 离心管,1600 r/min 离心 10 min,去上清,留取 1.5 ml 羊水细胞沉淀混匀接种于无菌培养瓶中,放于 37 ℃,5%二氧化碳培养箱中开放式培养,7 d 后观察细胞贴壁生长情况,如有梭形细胞贴壁就进行换液,第 2 天观察羊水细胞,选择鱼眼状的生长旺盛细胞,加入 40  $\mu$ l,10  $\mu$ g/ml 秋水仙素作用 3.5 h 后进行收获,制片,G 显带,上机扫片并进行核型分析,计数 20 个,分析不少于 5 个,如有异常加大计数,命名参照人类遗传学国际命名体制 (ISCN2009)。异常核型者需要召回胎儿父母做外周血染色体比对。

## 2 结果

**2.1 胎儿异常核型分布情况分析** 在 16896 例羊水穿刺结果中,共检测出异常核型 495 例,异常核型检出率为 2.92%。其结果中结构异常 98 例(19.80%),罗氏易位 31 例(6.26%),21 三体 189 例(38.18%),18 三体 44 例(8.89%),13 三体 8 例(1.61%),嵌合体 59 例(11.92%),性染色体异常 61 例(12.32%),

标记染色体 5 例(1.01%),见图 1。

**2.2 胎儿染色体多态性分布情况分析** 在 16896 例羊水穿刺结果中,共检出多态性 1312 个,检出率为 7.76%。其中 9 号倒位 190 例,Y 倒位 23 例,Yqh-227 例,Yqh+51 例,ps+190 例,pstk+215 例,pss22 例,qh+357 例,cenh+15 例,ps-22 例,见图 2。

**2.3 各种产前诊断指征与异常核型的检出情况** 在 16896 例羊水标本中,产前诊断指征分布以高龄孕妇( $\geq 35$  岁)、血清学唐氏筛查高风险为主。在 16896 例羊水标本中,异常核型 NIPT 高风险为主,其次为夫妻一方携带者或异常者,具体各指征分布及异常检出情况,见表 1。

**2.4 NIPT 高风险与羊水染色体核型产前诊断结果比对** NIPT 高风险共计 141 例,综合阳性预测值 58.15%,其中以 21 三体高风险为主,其次为 18 三体高风险;最后为性染色体异常高风险,其它染色体异常和 13 三体高风险羊水确诊 0 例,阳性预测值 0,见表 2。

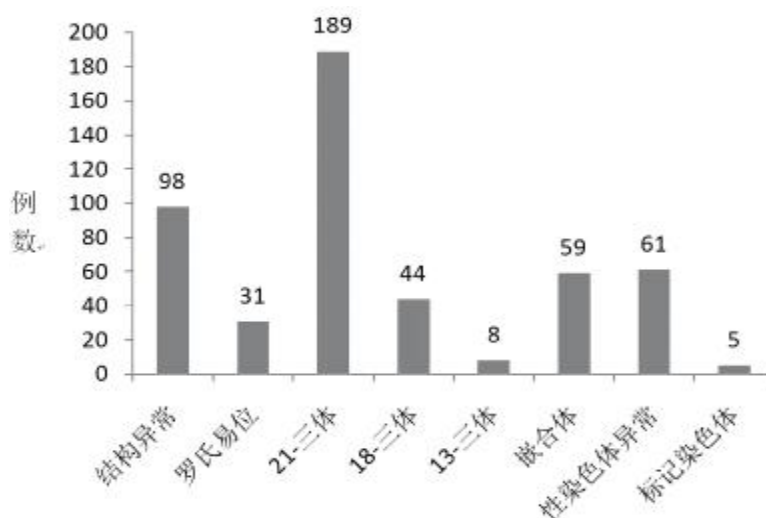


图 1 异常核型分布图

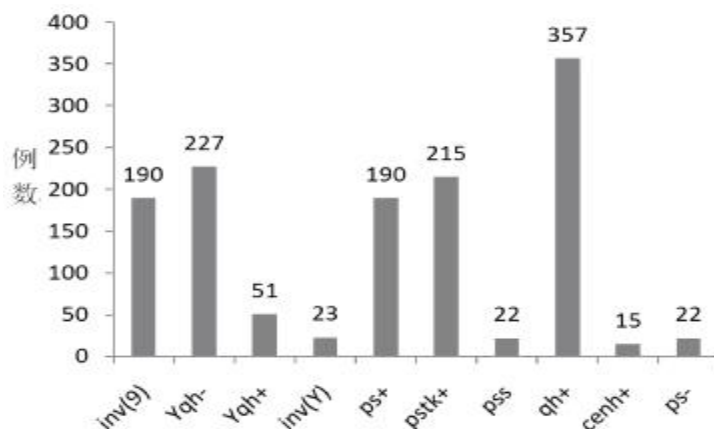


图 2 多态性分布图

表 1 各指征与异常检出的比例(n, %)

指征	n	百分率	异常核型	异常检出率
高龄孕妇( $\geq 35$ 岁)	6377	37.74	158	2.47
唐氏筛查高风险	7746	45.84	125	1.61
18 三体高风险	351	2	11	3.13
超声指标	1168	6.91	72	6.25
胎儿颈部透明层(NT)	218	1.29	30	13.76
鼻骨缺失	50	0.29	2	4.00
不良接触史	114	0.67	5	4.38
NIPT 高风险	141	0.83	82	58.15
要求羊水穿刺	468	2.76	7	1.49
异常生育史	448	2.65	5	1.11
夫妻一方为携带者和异常者	83	0.49	29	34.93
合计	16896	100	495	2.92

表 2 NIPT 高风险与羊水染色体核型结果比对(n, %)

NIPT 高风险类型	n	羊水确诊数	阳性预测值
21 三体高风险	74	59	79.72
18 三体高风险	21	12	57.14
13 三体高风险	9	0	0
性染色体异常高风险	34	11	32.35
其它染色体异常	3	0	0
总计	141	82	58.15

### 3 讨论

在本研究中共检出的 495 例异常核型中, 主要异常是染色体数目异常, 其中 21 三体占据了第一位, 其次是结构异常, 性染色体异常, 嵌合体, 18 三体, 罗氏易位, 13 三体, 标记染色体等。数目异常发生的机理为生殖细胞减数分裂时某对染色体发生不分离同时进入一个子细胞而产生了两种不同数目的配子, 若与正常的配子发生受精则会形成三体型或单体型<sup>[1]</sup>。21 三体, 18 三体, 13 三体是一种常见并且多发的染色体病, 一般均建议终止妊娠。结构异常主要分为易位, 缺失, 重复, 倒位, 插入, 增加, 衍生, 重组, 环状等, 这些结构异常除了平衡易位和倒位以外, 均有遗传物质的不平衡, 就有可能是致病性的。羊水染色体核型如果为结构异常时一定要建议胎儿父母做外周血染色体检查, 明确胎儿染色体异常的来源, 如果是来源父母, 根据父母健康状况比较容易做出评估。如果是新发生的结构异常, 由于染色体的分辨水平最小在 3Mb 大小的 DNA 片段<sup>[2]</sup>, 易位或倒位时是否有遗传物质的丢失或者基因结构的打乱, 我们无法判断。据文献报道胎儿新发生染色体异常出现相互易位的发生率是 1/2000, 导致表型异常的可能性为 6.7%, 胎儿新发生染色体异常出现罗伯逊易位的发生率是 1/10000, 导致表型异常

的可能性为 3.7%<sup>[3]</sup>, 因此羊水染色体核型分析结果是新发生的结构异常时应该结合超声, 分子遗传学检测等综合评估胎儿的健康状况及预后。性染色体异常是比较常见的染色体病, 比较容易评估胎儿的预后情况。嵌合体在整个异常核型中的比例是 12%, 本研究检出率较高, 各种嵌合类型均有, 由于羊水细胞是来自胎儿各个胚层的脱落细胞, 如果是嵌合的话, 无法判断究竟是哪一个胚层的细胞, 以后发育的情况就不清楚, 因此嵌合的结果也是很难评估胎儿的预后, 有文献报道说嵌合体的预后情况主要看嵌合的比例, 如果低比例可能预后好, 不过建议还是要结合其它方法综合评估。标记染色体本来就是一种未知来源的片段, 如果不是来自父母, 新发生的异常要结合超声, 分子遗传学检测等综合评估。

本研究中共在 16896 例羊水穿刺结果中, 共检出多态性 1312 个, 检出率为 7.7%。染色体多态性主要是 1,9,16 号染色体以及 Y 染色体异染色质区增加或者减少; D,G 组随体, 随体柄长度增加, 双随体或者着丝粒区异染色质区长度增加; 9 号和 Y 染色体臂间倒位等。传统的观念是染色体多态性是一种正常的变异, 不会有特殊表型效应<sup>[4]</sup>。但有学者<sup>[5]</sup>认为 9 号臂间倒位和 Y 染色体倒位有遗传效应, 与生殖异常密切关系。染色体多态常见的临床效应有智力低下, 外生殖器发育异常, 畸形儿, 胎停, 不孕不育等<sup>[6]</sup>。因此羊水染色体核型分析如果检测出现多态性, 建议父母做外周血染色体比对。大部分多态性是来自父母的, 只有根据父母的健康状况来推测胎儿的情况, 也有很少一部分是新发生的, 随体容易丢失, 也易与其它染色体发生末端易位, 异染色质重复, 缺失等, 因此如果是新发生的应该进一步分子遗

传学检查。

本次研究结果,产前诊断的主要指征分别是血清学筛查高风险,高龄孕妇,超声异常,异常生育史,夫妻一方携带者或者异常者,不良接触史等。血清学唐氏高风险筛查的异常检出率是 1.61%,18 三体高风险的异常检出率为 3.13%,虽然这两项的异常检出率都不是特别高,但这是目前最为基础的产前筛查方法之一,根据羊水染色体异常结果分析,血清学唐氏或者 18 三体筛查高风险时并不一定就是这两对染色体有问题,有可能是其它染色体的问题,因此提示高风险时,应进一步产前诊断。高龄孕妇是产前诊断的主要指征之一,单纯的年龄因素染色体异常检出率低<sup>[7]</sup>,与本研究结果一致,但是随着年龄的增大,高龄孕妇的卵细胞质量下降,生育染色体异常胎儿的风险也随之增加。

本研究中胎儿颈部透明层(NT)高风险中染色体异常检出率高达 13.76%,它是评估染色体异常较敏感的指标,相应的染色体异常有 X 单体,13 三体,21 三体,18 三体,XXX,XXYY,,XXY, 还有性染色体异常嵌合核型,其中以 21 三体居第一位,因此 NT 异常主要与染色体数目异常有关系。鼻骨缺失统计 50 例中有 2 例染色体异常,一个为 21 三体,另外一个为来自父母的易位,鼻骨缺失其实不是真正的缺失,是鼻骨未显示,骨化延迟,可能最后都会长出来,它是胎儿染色体异常的一个非特异的标志。超声总的异常指标的染色体异常检出率为 6.25%,有一部分多发畸形的胎儿染色体结果是正常的,由于染色体核型分析分辨水平有限,我们应与分辨率更高的分子检测技术联合运用,提高超声异常指标中的异常检测率。

从表 1 中还可以看出夫妻一方有染色体异常或者携带的指征中异常检出率很高,达到了 34.93%,这也是羊水穿刺最为重要的指征之一。这里的夫妻一方染色体异常主要是孕妇为 21 三体,XXX,父亲为 XXY 等,携带者主要是夫妻一方为平衡易位,倒位,罗伯逊易位等。但是我们还有 1 例特殊孕妇携带者为 46,X,del(X)(q26),胎儿也是这个结果,孕妇一切正常,最后胎儿也顺利娩出,后面随访孩子也是一切正常,这个病例情况符合 LYON 假说<sup>[8]</sup>,这条缺失的 X 染色体是失活的,所以不表现出异常症状。

不良接触史中异常检出率为 4.38%,不良接触史主要是服药,病毒感染,染发,皮革行业,房屋新装修,放射线接触等致畸因子接触,这些因素会诱导染

色体的异常,所以异常检出比率较高。要求羊水穿刺的大多是错过血清学筛查,它与异常生育史的异常检出率都较低。

本研究中 141 例 NIPT 的总的阳性预测值为 58.15%,这些都是在其它实验室做出 NIPT 高风险时来我院进行就诊的孕妇,我们统计得到的 21 三体阳性预测值为 79.72%,18 三体阳性预测值为 57.14%,13 三体阳性预测值为 0,性染色体阳性预测值为 32.3%,其它染色体阳性预测值为 0,阳性预测值低,分析原因可能有由于我们的数据不是很多,有一定偏差,另外就是这些 NIPT 结果是多个实验室的综合结果,每个实验室的检测方法和准确性是有差异的,因此导致随机收集到的 NIPT 阳性预测值很低,这里 NIPT 提示其它染色体异常,如果是微缺失和微重复,由于染色体核型分析的条带分辨水平有限,可能无法看到,NIPT 检测其它染色体异常的准确性本来也是最低的,所以这项阳性预测值低,但是和传统血清学的唐氏筛查比起来,NIPT 准确性还是要高很多,因此我们应该严格把握无创产前筛查的适应症,做好进一步的产前诊断。

综上所述,在产前诊断的过程中,羊水染色体核型分析依然是重要的诊断方法,由于染色体条带分辨水平有限,超声和其它分子遗传学检测可以与之互补,提高胎儿异常检出率,减少出生缺陷。

#### 参考文献:

- [1]梁志成.优生与遗传的奥秘[M].广州:暨南大学出版社,2004:65.
- [2]耿茜,吴维青,罗福薇,等.应用 Array-CGH 及 MLPA 技术检测核型分析诊断不明的 4 例染色体不平衡易位[J].中华医学遗传学杂志,2013,30(3):288-291.
- [3]王游声,尹爱华,傅文婷,等.81 例胎儿新发生染色体异常分析[J].中国妇幼保健,2015,30(22):3861-3862.
- [4]周焕庚,夏家辉,张思仲.人类染色体[M].北京:科学出版社,1987:48-63.
- [5]张若鹏.滇西地区 466 例女性不孕患者染色体分析[J].中国优生与遗传杂志,2013,21(5):61-62.
- [6]李蓉,翁炳煊,董旻岳.常见染色体多态性及其临床意义的探讨[J].中国产前诊断杂志(电子版),2016,8(01):42-47.
- [7]陈汝芳,欧水英,孙雯雯,等.高龄孕妇染色体异常核型产前筛查相关因素分析[J].中国妇幼保健,2014,29(16):2578-2581.
- [8]孙逸宸.关于 Lyon 假说的理解[J].生物技术世界,2014(01):1.

收稿日期:2018-1-22;修回日期:2018-2-22

编辑/成森