·诊疗技术·

超声异常胎儿产前遗传学分析

师园园,刘学军,刘 慈,马 良,刘芸兰

(河北医科大学第二医院妇产超声诊疗科遗传室,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 通过 515 例超声示胎儿异常产前遗传学分析,探讨妊娠期胎儿不同种类的结构畸形及其与染色体异常的关系,为临床提供更有价值的遗传咨询。**方法** 收集 2017 年 1 月~2019 年 4 月因超声提示胎儿异常于我院行胎儿染色体产前诊断的 515 例孕妇的临床资料,均进行染色体核型分析和染色体拷贝数变异检测,统计各类胎儿异常情况及其在超声异常项目中的核型异常数、拷贝数变异数、染色体异常率。**结果** 515 例胎儿超声软指标异常 362 例,占 70.29%,其中鼻骨缺失或发育不良染色体异常率最高,占 20.93%。胎儿超声结构异常 153 例,占 29.71%,其中胎儿多发畸形染色体异常率最高,占 50.00%,其次为心脏畸形,异常率为 18.82%。胎儿染色体核型异常 42 例,检出率 8.16%,其中数目异常 32 例,结构异常 10 例。染色体拷贝数变异 57 例,检出率 11.07%。**结论** 妊娠期超声提示胎儿各类畸形及胎儿染色体异常率存在较大差异,分布无规律,在孕妇咨询胎儿染色体异常风险率时,需要综合考虑超声所示胎儿结构畸形及软指标的种类和数量,以提供更有价值的遗传咨询。

关键词:超声;胎儿异常;染色体;拷贝数变异

中图分类号:R714.5;R445 **文献标识码:**A DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.11.052

文章编号:1006-1959(2020)11-0161-02

Prenatal Genetic Analysis of Abnormal Ultrasound Fetus

SHI Yuan-yuan,LIU Xue-jun,LIU Ci,MA Liang,LIU Yun-lan

(Genetic Room,Department of Obstetrics and Gynecology,the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000,Hebei,China)

Abstract:Objective To study the abnormal prenatal genetic analysis of fetal abnormalities in 515 cases to explore the different types of structural abnormalities of fetuses during pregnancy and their relationship with chromosomal abnormalities, so as to provide more valuable genetic counseling for clinic. Methods Collecting clinical data of 515 pregnant women who underwent prenatal diagnosis of fetal chromosomes in our hospital due to ultrasound suggesting fetal abnormalities from January 2017 to April 2019, all got the chromosome karyotype analysis and chromosome copy number variation detection, statistics of various fetal abnormalities and their karyotype abnormalities, copy number variations, and chromosome abnormality rates in ultrasound abnormalities. Results Of the 515 cases of fetal ultrasound soft index abnormalities, 362 cases accounted for 70.29%, of which nasal bone loss or dysplasia had the highest rate of chromosome abnormalities, accounting for 20.93%. There were 153 fetal ultrasound structural abnormalities, accounting for 29.71%, of which the fetal multiple malformations had the highest chromosomal abnormality rate, accounting for 50.00%, followed by cardiac malformation, with an abnormal rate of 18.82%. There were 42 cases of fetal karyotype abnormalities, with a detection rate of 8.16%, including 32 cases with abnormalities and 10 cases with abnormal structures. There were 57 cases with chromosomal copy number variation, and the detection rate was 11.07%. Conclusion Ultrasound during pregnancy indicates that there are large differences in the rate of fetal malformations and fetal chromosomal abnormalities, and the distribution is irregular. When pregnant women consult the risk rate of fetal chromosomal abnormalities, it is necessary to comprehensively consider the type and number of fetal structural abnormalities and soft indicators shown by ultrasound to provide more valuable genetic counseling.

Key words:Ultrasound;Fetal abnormality;Chromosome;Copy number variation

随着科学技术的快速发展,超声检查的应用越来越广泛,其可以检测出不同胎儿异常,包括结构异常和微小异常,后者也被称为超声软指标[1,2]。胎儿超声软指标包括胎儿颈后透明带(NT)、颈后皮褶厚度(NF)、鼻骨缺失或鼻骨发育不良、侧脑室增宽、后颅窝增宽、心内强回声、肠管强回声、肾盂增宽、单脐动脉、长骨短、脉络丛囊肿等。胎儿超声异常中部分是由于染色体核型或基因组拷贝数变异(copy number variations,CNV)造成的[3],需进行胎儿染色体产前诊断,其作为有创性诊断,导致的流产率可达 0.5%~1%[4]。孕妇及家属更倾向于非侵入性检查,而超声具有及时、迅速、直观、无创等特点,当超声提示胎儿不同异常时胎儿染色体异常率不同。本研究结合 2017 年 1 月~2019 年 4 月我院 515 例因超声示胎儿异常而行产前诊断孕妇的临床资料,探讨妊娠期胎儿不同种类的结构畸形及其与染色体异常的关系,为临床提供更有价值的遗传咨询

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 1 月~2019 年 4 月河北医科大学第二医院 515 例因超声提示胎儿异常行胎儿染色体产前诊断孕妇的临床资料,孕妇年龄 20~43 岁,平均年龄 30 岁;孕周 19~28 周,平均孕周 24 周。所有孕妇均在知情同意的前提下行超声引导下羊膜腔穿刺术,进行染色体核型分析和染色体拷贝数变异检测。

1.2 方法

1.2.1 羊膜腔穿刺术 所有孕妇均在超声引导下经腹壁抽取羊水 30 ml(20 ml 用于羊水细胞培养检测胎儿染色体核型,10 ml 用于高通量测序检测胎儿染色体拷贝数变异)。

作者简介:师园园(1985.10-),女,河北辛集人,硕士,主治医师,主要从事产前超声诊疗研究

1.2.2 胎儿染色体核型检测　抽取的 20 ml 羊水分装到 2 个培养瓶中,在 37 ℃培养箱培养 7~9 d,制片,染片,上机。每例计数 30 个分裂相,分析 5 个分裂相。

1.2.3 胎儿染色体拷贝数变异检测　首先用 10 ml 羊水提取全基因组 DNA,基因组 DNA 浓度>10 ng/Ul。然后构建测序文库，纯化文库 DNA 浓度不低于 25 nM/Ul,然后进行测序检测,最后通过生物信息分析软件分析所测数据,检测出染色体拷贝数变异。

1.3 观察指标　胎儿超声异常中分为 2 大类,胎儿超声软指标异常:NT、NF、鼻骨缺失或发育不良、其它超声软指标;胎儿超声结构异常:心脏结构畸形、神经系统结构畸形、消化系统结构畸形、泌尿系统结构畸形、呼吸系统结构畸形、骨骼结构畸形、唇腭裂、胎儿水肿、多发畸形。统计各种超声异常的病例数,及在各种超声异常项目中核型异常数,拷贝数变异数及染色体异常率。

1.4 统计学方法　将数据录入 Excel 中进行分析,计数资料以(n)进行描述。

2 结果

2.1 胎儿超声异常情况　515 例胎儿超声异常中,胎儿超声软指标异常 362 例,占 70.29%。胎儿超声结构异常 153 例,占 29.71%。

2.2 胎儿遗传学结果　发现胎儿染色体核型异常 42 例,检出率为 8.16%,其中数目异常 32 例,结构异常 10 例。染色体拷贝数变异检测出 57 例，检出率为 11.07%。超声软指标中鼻骨缺失或发育不良染色体异常率最高,占 20.93%。胎儿结构异常中,胎儿多发畸形染色体的异常率最高,占 50%,其次为心脏畸形,占 18.82%,见表 1。

表 1　515 例超声示胎儿异常遗传学结果

超声异常项目	n	核型异常	拷贝数变异数	染色体异常率(%)
NT	81	9	10	12.35
NF	60	5	8	13.33
鼻骨缺失或发育不良	43	8	9	20.93
其它超声软指标	178	6	7	3.93
心脏结构畸形	85	8	16	18.82
神经系统结构畸形	8	1	1	12.5
消化系统结构畸形	12	1	1	8.33
泌尿系统结构畸形	15	0	0	0
骨骼结构畸形	10	0	0	0
呼吸系统结构畸形	5	0	0	0
唇腭裂	4	0	0	0
胎儿水肿	6	1	1	16.67
多发畸形	8	3	4	50.00
合计	515	42	57	11.07

3 讨论

染色体是基因的载体,胎儿染色体异常,可影响胎儿的发育，引起胎儿结构的异常及不同程度的智力低下。确诊染色体病的“金标准”是羊水培养染色体核型分析,但染色体核型分析具有培养周期长,不能检出<5 Mb 的染色体片段结构异常的缺陷[5]。基于高通量测序技术的拷贝数变异(CNV)检测很大程度上弥补了这一缺陷，但胎儿染色体产前诊断可能会导致流产[4]。超声检查是一种无创、安全的检查方法,可重复性操作,成为筛查胎儿畸形的首要检测方法。本研究中 515 例超声示胎儿异常中,检出胎儿染色体核型异常 42 例,检出率 8.16%,而检出染色体拷贝数变异 57 例,检出率为 11.07%,较单纯羊水培养检出染色体异常率增加了 2.91%。有文献报道[6],在超声结构异常而核型分析正常时,6%的病例可被检出致病性拷贝数变异。因此在孕妇及其家属同意的条件下，因超声示胎儿异常行羊穿时尽量检测胎儿染色体核型和拷贝数变异两项，以减少染色体异常儿的出生,但如果检出不明意义的拷贝数变异,也会给临床咨询带来困扰和挑战。

超声软指标是指胎儿微小的一过性、非结构改变性异常，可作为判断胎儿是否出现染色体异常的一项危险因素[7]。研究表明[8],NT 增厚、鼻骨缺失与染色体疾病尤其是 21-三体综合征密切相关。21 三体综合征在临床上表现为特殊面容、眼裂小、眼距宽、伸舌、鼻梁低平,由英国医生 LangdonDown 首次提出,故也称为 Down 综合征,是导致胎儿智力低下最常见染色体异常之一。本研究超声软指标中鼻骨缺失或发育不良染色体异常率最高，占 20.93%;且胎儿 NT 染色体异常率为 12.35%，胎儿 NF 染色体异常率为 13.33%,而其它超声软指标染色体异常率为 3.93%。因此,联合胎儿鼻骨、NT、NF 超声检测,当任一项异常时，行产前诊断可以很大程度上减少染色体异常胎儿的出生,提高人口出生质量。

另外,本研究胎儿结构异常中,胎儿多发畸形染色体的异常率最高,占 50.00%,其次为心脏畸形,占 18.82%;而泌尿系统、骨骼系统、呼吸系统、唇腭裂染色体异常率最低,为 0。在心血管畸形中,胎儿染色体异常既有染色体非整倍体异常，又有染色体重排,而在染色体重排中又以 DiGeorge 综合征(22q11 缺失)最为常见。DiGeorge 综合征是最常见的染色体微缺失综合征,常规的染色体核型分析难以检测,而基于高通量测序技术的拷贝数变异检测则可以检测。本文中泌尿系统,骨骼系统,呼吸系统,唇腭裂超声结构异常胎儿未检出异常染色体，可能由于标本量较少，也可能由于这些超声结构异常胎儿染色体

(下转第 165 页)

(上接第 162 页)

异常率较低。不同种类的结构畸形,胎儿染色体的异常率不同,且多发畸形染色体异常率高于单发畸形。对于胎儿心脏畸形和多发畸形应高度重视,以免漏诊异常胎儿,给家庭和社会造成负担。在孕妇咨询胎儿染色体异常风险率时,需要考虑超声所示胎儿异常的结构畸形及软指标,尽早发现染色体异常胎儿,提高人口出生质量。

综上所述,妊娠期超声提示胎儿各类畸形及胎儿染色体异常率存在较大差异,分布无规律,在孕妇咨询胎儿染色体异常风险率时,需要综合考虑超声所示胎儿结构畸形及软指标的种类和数量,以提供更有价值的遗传咨询。

参考文献:

[1]Benn P,Borrell A,Chiu R W,et al.Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis[J].Prenat Diagn,2015,35(8):725-734.

[2]李载红,洪燕,覃伶伶,等.超声检查颈项透明层增厚在胎儿染色体异常诊断中的应用价值[J].实用医学杂志,2016,32(3):402-405.

[3]朱继红.产前超声软指标检查与母体血清学联合检测筛查胎儿染色体异常[J].中国临床医学影像杂志,2016,27(1):38-41.

[4]许碧秋,汪莎,万俐,等.孕早中期超声软指标在产前染色体筛查中的价值[J].中国妇幼健康研究,2017,28(5):587-589.

[5]吕时铭.产前诊断实验技术的临床选择[J].中华检验医学杂志,2015,38(8):505-507.

[6]Mottola AT,Kuller JA.What's new in prenatal genetics?Are-view of current recommendations and guidelines [J].Obstet Gy-necolSurv,2017,72(10):610-617.

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

[8]郭晓玲,钟进,邓璐莎,等.胎儿超声软指标在诊断染色体异常中的应用价值[J].广东医学,2018,39(10):1513-1517.

收稿日期:2020-02-20;修回日期:2020-03-12
编辑/成森