

·临床研究·

## 不良孕产史孕妇羊水染色体核型分析

熊梦华,郑 娇,徐 慧,李 佳,杨 红

(空军军医大学西京医院妇产科,陕西 西安 710032)

**摘要:**目的 探讨不良孕产史孕妇行胎儿染色体核型分析的意义。方法 2017 年 12 月-2019 年 11 月空军军医大学西京医院接诊的不良孕产史孕妇共 393 例,经产前咨询后行胎儿染色体核型分析检查。按不良孕产史将病例分为 4 组。将孕育过染色体病患儿的孕妇 95 例设为 A 组,孕育过基因病患儿的孕妇 80 例设为 B 组,孕育过发病原因不明异常胎儿的孕妇 185 例设为 C 组,夫妻一方携带异常染色体 33 例设为 D 组;按有无合并其他检查指征将病例分为单纯不良孕产史组(291 例)和合并检查指征组(102 例)。分析各组胎儿染色体核型。结果 共检出有临床意义的异常核型 26 例,异常核型检出率为 6.62%。孕育过发病原因不明异常胎儿和夫妻一方携带异常染色体的病例的胎儿异常核型检出率较高,分别为 5.95%和 36.36%。单纯不良孕产史组与合并检查指征组的异常核型检出率均较高,分别为 6.53%和 6.68%。结论 孕育过发病原因不明异常胎儿和夫妻一方携带异常染色体的病例胎儿异常核型检出率较高,对不良孕产史的孕妇,无论是否合并其他检查指征,应根据既往不良孕产史选择适宜的筛查和诊断性检查。

**关键词:**不良孕产史;羊水细胞培养;染色体核型分析;异常核型检出率

中图分类号:Q343.2+44

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.23.040

文章编号:1006-1959(2021)23-0135-03

### Analysis of Amniotic Fluid Chromosome Karyotype in Pregnant Women with Adverse Pregnancy History

XIONG Meng-hua,ZHENG Jiao,XU Hui,LI Jia,YANG Hong

(Department of Obstetrics and Gynecology,Xijing Hospital of Air Force Medical University,Xi'an 710032,Shaanxi,China)

**Abstract:**Objective To investigate the significance of fetal chromosome karyotype analysis in pregnant women with adverse pregnancy history. Methods A total of 393 pregnant women with adverse pregnancy history were admitted to Xijing Hospital of Air Force Medical University from December 2017 to November 2019, and fetal karyotype analysis was performed after prenatal consultation. They were divided into four groups according to the history of adverse pregnancy, 95 pregnant women with chromosomal diseases were set as group A, 80 pregnant women with genetic diseases were set as group B, 185 pregnant women with unexplained abnormal fetuses were set as group C, and 33 pregnant women with abnormal chromosomes were set as group D. And according to the presence or absence of other examination indications, they were divided into simple adverse pregnancy history group (291 cases) and combined examination indications group (102 cases). The abnormal karyotypes were statistically analyzed in each group. Results A total of 26 cases of abnormal karyotypes with clinical significance were detected, and the detection rate of abnormal karyotypes was 6.62%. The detection rate of fetal abnormal karyotype was higher in patients who have had abnormal fetuses with unknown causes and in cases that one spouse carries an abnormal chromosome, which was 5.95% and 36.36%, respectively. The detection rate of abnormal karyotype was both high in simple adverse pregnancy history group and combined examination indication group, which was 6.53% and 6.68%, respectively. Conclusion The detection rate of fetal abnormal karyotype was higher in cases who had given birth to abnormal fetuses with unknown causes and in cases with one partner carrying an abnormal chromosomal karyotype. For pregnant women with a history of abnormal pregnancy, appropriate screening and diagnostic tests should be chosen according to the causes of abnormal pregnancy history whether or not other inspection indications are incorporated.

**Key words:** Abnormal pregnancy history; Amniotic fluid cell culture; Chromosome karyotype analysis; Abnormal karyotype detection rate

不良孕产史(abnormal pregnancy history)是指孕妇有既往异常妊娠史,包括胚胎停育、胎儿畸形、死胎、死产等。不良孕产史可能与孕妇体质、遗传因素、环境、微生物感染等相关<sup>[1,2]</sup>。胎儿染色体核型分析作为一种有创产前诊断技术,适用于高龄、超声异常、不良孕产史、夫妻携带异常染色体、无创 DNA 或唐氏筛查高风险的患者<sup>[3,4]</sup>。通过对胎儿核型分析,可有效降低染色体病患儿的出生风险。本文回顾性分析不良孕产史孕妇羊水染色体核型特点,探讨不良孕产史与胎儿染色体核型异常间的关系,现报道如下。

基金项目:陕西省科技厅高校联合项目(编号:2020GXJH-Y-009)

作者简介:熊梦华(1992.3-),女,陕西西安人,硕士,助理研究员,主要从事产前诊断工作

通讯作者:杨红(1966.10-),女,山西闻喜人,博士,主任医师,主要从事妇科肿瘤基础与临床研究

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2017 年 12 月-2019 年 11 月空军军医大学西京医院接诊的因不良孕产史行胎儿染色体核型分析检查的孕妇共 393 例,年龄 21~44 岁,孕周 18~33 周。按不良孕产史将病例分为 4 组:A 组为孕育过染色体病患儿的孕妇,共 95 例;B 组为孕育过基因病患儿的孕妇,共 80 例,包括杜氏肌营养不良、苯丙酮尿症、高氨血症等;C 组为孕育过发病原因不明异常胎儿的孕妇,共 185 例,包括智力低下、生长迟缓、先天性心脏病等;D 组为夫妻一方携带异常染色体共 33 例。按有无合并超声异常、无创 DNA 或唐氏筛查高风险等其他检查指征,将病例分为两组:单纯不良孕产史组 291 例,合并检查指征组 102 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集患者一般资料,包括年龄、孕周、染色体核型分析结果。

1.2.2 羊膜腔穿刺 不良孕产史孕妇经产前咨询后签署知情同意书,常规消毒后平卧,用B型超声波仪(美国Acuson Sequia-512彩色超声仪,探头频率2.5~5 MHz)进行胎盘定位,选择不会损伤胎盘和胎儿的进针途径,无菌抽取羊水15 ml。

1.2.3 染色体核型分析 15 ml羊水1500 r/min离心5 min,于超净台中弃掉上清,将细胞加入培养基(CHANG Amnio,IrvineScientific公司)进行体外细胞培养。当一定数目细胞处于活跃分裂的细胞中期时,加入适量秋水仙碱使细胞有丝分裂抑制在分裂中期。胰酶消化收获细胞,经低渗处理、细胞固定后制片进行G显带核型分析。每例样本至少计数20个分裂相,分析5~10个核型。

1.3 统计学方法 采用描述性分析,计数统计采用频数和(%)表示。

## 2 结果

### 2.1 患者异常核型检出率 393例不良孕产史孕妇中

表1 异常核型统计结果

分组	n	异常(n)	检出率(%)	异常核型	合并检查指征
A组	95	2	2.11	46,X,+mar[50]/46,XY[3] 46,XY[29]/46,XX[14]/45,XO[7]	无创染色体异常 -
B组	80	1	1.25	46,XN[23]/47,XN,+mar[7]	-
C组	185	11	5.95	46,XN,dup(17)(q21.3q22) 47,XN,+21 45,X 46,XN,der(1)t(1;7)(q43;q36.1) 46,XN,inv(9)(p13.2q21.3) 46,XX[22]/45,X[8] 46,XN,der(21)t(14;21)(q11.2;q21) 46,XN,t(1;8)(q12;p23) 46,XN,-22,+der(22)t(22;?)(p11.2;?) 46,XN,dup(21)(p11.2p13),Yqh+ 47,XY,+21,inv(9)(p12q13)	无创染色体异常 无创21三体高风险 无创性染色体异常 - - 高龄 - - NT异常 -
D组	33	12	36.36	46,XN[39]/45,X[11] 46,XN,t(7;16)(q11.2;q11.2) 46,XN,der(7)t(2;7)(p23.3;p22) 46,XN,t(1;10)(q42;q26) 46,XN,t(7;20)(p14.3;q13) 46,XN,rob(14;21)(q10;q10),+21 47,XN,+mar 46,XN,t(4;17)(q35;q23) 46,XN,t(8;11)(p23.1;q13.1) 46,XN,t(4;6)(p14;p22) 47,XN,+21,21ps+ 46,XN,t(5;13)(q33;q34)	- - - - - - - - - - 无创21三体高风险 -

共检出有临床意义的异常核型26例,异常核型检出率为6.62%;其中染色体数目异常共5例,包括3例21三体、1例额外小染色体和1例X单体;结构异常共16例,包括易位13例、重复2例、倒位1例;另有嵌合体5例。

2.2 不良孕产史组异常核型分析 A组检出异常染色体核型2例均为嵌合体;B组检出异常染色体核型1例为嵌合体;C组检出异常染色体核型包括2例重复、21三体2例、X01例、易位4例、倒位1例、嵌合体1例;D组检出异常染色体核型包括易位9例、嵌合体1例、额外小染色体1例和21三体1例,除了21三体外,其余11例染色体异常均来自双亲之一,见表1。

2.3 检查指征分组异常核型情况 单纯不良孕产史组异常核型检出率为6.53%(19/291),略低于合并检查指征组的6.86%(7/102),两组检出率均较高。

### 3 讨论

胎儿染色体核型分析作为一种有创产前诊断技术,一般适用于高龄、超声异常、不良孕产史、夫妻携带异常染色体、无创DNA或唐氏筛查高风险的孕妇<sup>[3,4]</sup>。不良孕产史与孕妇体质、病毒感染、化学或药物试剂、遗传因素等相关,有不良孕产史的孕妇生育染色体病患儿的风险较高<sup>[5]</sup>。本文分析了393例不良孕产史孕妇羊水染色体核型,探讨不良孕产史与胎儿染色体异常的关系。

本研究按不良孕产史将病例分为4组。孕育过染色体病患儿的病例再次生育染色体病患儿的概率报道不一<sup>[6,7]</sup>。其中A组异常核型检出率为2.11%,均为嵌合体,异常核型高比例嵌合会影响胎儿正常发育。A组异常核型检出率较低,提示对此类患者应结合超声、无创DNA等辅助检查和病史进行分析,行胎儿染色体核型分析可降低再次生育患儿的风险。很多孕妇不良孕产史与基因病有关,而孕育过基因病患儿并非胎儿染色体核型分析的指征,这类患者须通过高通量测序、MLPA、Sanger等测序技术进行诊断<sup>[8,9]</sup>。本研究B组异常核型检出率较低,但B组患者排查胎儿基因病时仍需进行有创性穿刺手术,因此可同时检查染色体,最大程度降低患儿出生风险。胎儿发育异常与环境、生物、化学、物理、药物等因素相关。多种因素相互作用,常常难以明确不良孕产史的具体病因,而这类患者再次妊娠胎儿异常核型检出率较高<sup>[10,11]</sup>。本研究C组异常核型检出率为5.95%,此类患者再次妊娠时有必要检查胎儿染色体。夫妻一方携带异常染色体,异常核型可遗传给后代,这类患者胎儿异常核型检出率高<sup>[12,13]</sup>。本研究D组异常核型检出率为36.36%,异常核型包括嵌合、易位、额外小染色体和21三体。对于额外小染色体,如果胎儿染色体核型与亲代相同,亲代表型正常,胎儿一般无异常表型<sup>[14]</sup>。染色体不平衡易位及高比例嵌合均可导致胎儿发育异常。平衡易位的染色体一般没有遗传物质丢失,所以个体表型正常<sup>[15]</sup>。携带平衡易位型染色体的患者的生殖细胞减数分裂分离重组时,可产生不同类型配子<sup>[16]</sup>,导致后代可能携带与亲代不同的核型而产生异常表型,因此有必要对这类患者行介入性产前诊断检查胎儿染色体。

本研究393例病例中,单纯不良孕产史组的胎儿异常核型检出率为6.53%,合并其他检查指征组的胎儿异常核型检出率为6.86%,略高于单纯不良孕产史组。不良孕产史的孕妇在产前筛查时无论是否合并其他检查指征,胎儿核型异常风险都较高。

综上所述,对有不良孕产史的孕妇,应根据具体情况适宜的筛查和诊断性检查。孕育过染色体病患儿和发病原因不明的异常胎儿的孕妇有再次生育染色体病患儿的危险,应结合具体病史、不良孕产

史的危险因素及超声等辅助检查进行分析,行胎儿染色体核型分析可降低患儿出生风险;对夫妻携带异常染色体的患者,妊娠时有必要进行介入性产前诊断检查胎儿染色体核型,为患者提供遗传咨询时应结合亲代和胎儿核型具体分析;对孕育过基因病患儿的孕妇应进行基因病诊断,结合超声检查、唐氏筛查或无创DNA结果分析,必要时行细胞遗传学检查可更大程度降低生育出生缺陷患儿的风险。

### 参考文献:

- [1]张丽梅,方琳.孕龄妇女不良孕产史病因学研究[J].现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(2):102-105.
- [2]杨文霞,覃磊,高瑞宏,等.不良孕产史与染色体异常之间的关系[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(9):1070-1071.
- [3]刘晓丹,宋勤浩,苗正友,等.Bops技术在胎儿染色体异常产前诊断中的应用[J].中国计划生育学杂志,2018,26(6):439-442.
- [4]Ritchie K,Bradbury I,Slattery J,et al.Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities [J].BJOG,2005,112 (7):866-874.
- [5]Xiao H,Yang YL,Zhang CY,et al.Karyotype analysis with amniotic fluid in 12365 pregnant women with indications for genetic amniocentesis and strategies of prenatal diagnosis [J].J Obstet Gynaecol,2016,36(3):293-296.
- [6]蔡娜,靳秋杰,李雨薇,等.唐氏综合征患儿额外21号染色体亲本来源分析[J].中国妇幼保健研究,2017(1):1613-1615.
- [7]朱蕊,曾爱群,杜晶春.高危孕妇572例妊娠中期羊水细胞染色体核型分析[J].实用医学杂志,2016,32(18):3050-3052.
- [8]Nazareth SB,Lazarin GA,Goldberg JD.Changing trends in carrier screening for genetic disease in the United States[J].Prenat Diagn,2015,35(10):931-935.
- [9]Filges I,Nosova E,Bruder E,et al.Exome sequencing identifies mutations in KIF14 as a novel cause of an autosomal recessive lethal fetal ciliopathy phenotype[J].Clin Genet,2014,86(3):220-228.
- [10]de Graaf IM,Pajkrt E,Bilardo CM,et al.Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency[J].Prenat Diagn,1999,19(5):458-462.
- [11]叶小燕,阮月芳,陶素萍,等.反复流产胚胎染色体核型分析[J].中国计划生育学杂志,2020,28(11):122-125.
- [12]刘丽君,李卉,姚妍怡,等.平衡易位携带者孕中期产前诊断结果分析[J].实用妇产科杂志,2018,34(03):231-233.
- [13]贾冬赞,王美岩,靖吉丽,等.染色体罗伯逊易位与不良孕产史及后代患病分析[J].中国实验诊断学,2018,22(9):1671-1672.
- [14]尚秋杰,王亚男.染色体多态性与生殖异常的关系探讨[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(1):45-46.
- [15]吴小青,李英,林娜,等.95例平衡易位携带者的产前诊断结果及临床分析[J].中华医学遗传学杂志,2016,33(3):418-421.
- [16]王璐,苟兴庆,王茜怡,等.断裂点精确定位在平衡易位胚胎染色体分析中的应用 [J].生殖医学杂志,2020,29 (11):1483-1492.

收稿日期:2021-03-06;修回日期:2021-03-23

编辑/冯清亮