

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.026  
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0119-03

临床报道

## 不同羊膜腔穿刺指征的胎儿染色体异常核型分析\*

郑芳秀, 史焱, 陆蓓亦, 张晓青, 王晶, 张玢, 王慧艳, 虞斌

[江苏省常州市妇幼保健院(南京医科大学附属常州妇幼保健院)实验室,  
江苏常州 213003]

**摘要:** **目的** 分析不同羊膜腔穿刺指征的胎儿染色体异常核型的检出率。**方法** 对 2006 年 1 月-2016 年 5 月于江苏省常州市妇幼保健院产前诊断中心行羊膜腔穿刺术的 3 032 例孕妇指征及胎儿染色体异常核型进行回顾性分析。**结果** 羊水细胞培养成功的孕妇中共检出胎儿染色体异常核型 166 例, 检出率为 5.49%, 其中染色体数目异常 133 例, 结构异常 29 例, 嵌合体 4 例。无创产前筛查高风险孕妇胎儿染色体异常率最高, 达 71.05%, 其次为夫妇一方染色体异常, 异常率达 45.45%。**结论** 对不同羊膜腔穿刺指征的孕妇行产前诊断很有必要, 无创产前筛查不仅可以降低羊膜腔穿刺率, 还可以提高检出率。

**关键词:** 羊膜腔穿刺; 染色体核型; 产前诊断

**中图分类号:** R714

**文献标识码:** B

染色体病是导致新生儿出生缺陷的一种重要原因, 该病多表现为机体器官功能缺损、智力发育障碍, 目前尚无特异性治疗方法, 对孕妇进行产前筛查和产前诊断显得尤为重要。其中羊水细胞染色体核型分析作为诊断胎儿染色体病的金标准, 已广泛应用于临床。本文回顾性分析 2006 ~ 2016 年接受羊膜腔穿刺孕妇产前诊断结果, 探讨分析不同指征胎儿染色体异常核型的分布, 为临床遗传咨询、更合理把握产期诊断指征提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2006 年 1 月-2016 年 5 月于常州市妇幼保健院产前诊断中心进行羊膜腔穿刺术及胎儿染色体核型分析的孕妇 3 032 例。孕妇年龄 17 ~ 47 岁, 孕龄 18 ~ 23 周。产前诊断指征包括: 血清学筛查高风险(即 21 三体风险值  $\geq 1/300$ 、18 三体风险值  $\geq 1/350$ ) 1 502 例 (49.72%); 高龄(预产期年龄  $\geq 35$  岁) 1 162 例 (38.46%); 不良妊娠史(孕妇曾生育过染

染色体异常患儿或严重缺陷儿) 125 例 (4.14%); 无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT) 高风险 114 例 (3.77%, 2012 年开始); 夫妇一方染色体异常 44 例 (1.46%); 胎儿超声结构异常(胎儿颈项透明层厚度增大、先天性心脏病、双侧脉络丛囊肿、侧脑室增宽、胸腔积液及肠管回声增强等) 51 例 (1.69%); 其他(包括孕妇智力低下、不良接触史等) 23 例 (0.76%)。

#### 1.2 仪器与试剂

羊水细胞培养基(美国 Irvine Scientific 公司), CO<sub>2</sub> 培养箱(美国 Thermo 公司), 倒置显微镜(日本 Olympus 公司), 胰酶(加拿大 Gibco 公司), 低速台式离心机(合肥科大创新股份有限公司), 恒温水浴箱(常州恒丰仪器制造有限公司), GSL120 全自动扫描仪和 CytoVision 分析软件(德国 Leica 公司)。

#### 1.3 方法

所有孕妇经知情同意后行羊膜腔穿刺术, 细胞培养、制片及阅片过程均按本实验室常规操作进行<sup>[1]</sup>。每例标本选择形态适中、显带清楚的核型分析  $\geq 5$  个,

收稿日期: 2018-03-28

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81773438); 常州市高层次卫生人才培养工程资助(No: 2016CZLJ013)

[通信作者] 虞斌, E-mail: ybez0519@163.com; Tel: 0519-81666011

计数 $\geq 20$ 个的分裂相,如数目异常核型计数量则为60~100个,如结构异常核型则同时增加分析核型数量。

#### 1.4 随访

采用电话随访、病案查询等方式,重点随访妊娠并发症、新生儿情况等。

## 2 结果

### 2.1 孕妇羊水细胞学产前诊断

孕妇羊膜腔穿刺后细胞培养成功3021例,成功率为99.64%。经胎儿染色体核型分析,确诊166例存在异常,异常率5.49%。其中,染色体数目异常133例,占80.12%(主要包括21三体82例、18三体25例、性染色体异常23例等);结构异常29例,占17.47%;嵌合体4例,占2.41%。见表1。

### 2.2 不同羊膜腔穿刺指征的胎儿染色体异常核型分布情况

不同指征中,NIPT高风险孕妇胎儿染色体异常率最高,其中确诊常染色体非整倍体63例、性染色体非整倍体15例、非平衡性结构异常1例、嵌合体2例;其次为夫妇一方染色体异常,主要以平衡性结构异常为主。见表2。

### 2.3 NIPT 高风险孕妇产前诊断

114例NIPT高风险的孕妇,经羊水细胞核型分析如下:①NIPT提示T21/18/13高风险孕妇,确诊

63例,2例为T21假阳性,阳性预测率为96.92%;②39例NIPT提示性染色体高风险孕妇,确诊17例,22例为假阳性,阳性预测率为43.59%;③10例NIPT提示其他染色体异常孕妇,确诊1例[46,XN,del(7)(q34qter)],9例为假阳性,阳性预测率为10.00%。见表3。

表1 166例胎儿染色体异常核型情况

异常核型	例数	发生率/%	占有率/%
异常染色体			
47, XX (XY), +21	82	2.71	49.40
47, XX (XY), +18	25	0.83	15.06
47, XX (XY), +13	2	0.07	1.20
69, XXY	1	0.03	0.60
性染色体			
45, X	4	0.13	2.41
47, XXX、47, XXY、47, XYY	19	0.63	11.45
结构异常			
平衡性结构异常	18	0.60	10.84
非平衡性结构异常	11	0.36	6.63
嵌合体			
性染色体数目嵌合	4	0.13	2.41
合计	166	5.49	100.00

表2 不同羊膜腔穿刺指征的胎儿染色体异常核型分布情况

因素	例 (%)	数目异常 / 例			结构异常 / 例		嵌合体 / 例	总异常例 (%)
		常染色体非整倍体	性染色体非整倍体	其他染色体数目异常	平衡性结构异常	非平衡性结构异常		
血清学筛查高风险	1 502 (49.72)	26	3	1	1	6	1	38 (2.53)
高龄	1 162 (38.46)	17	4	0	1	0	1	23 (1.98)
不良妊娠史	125 (4.14)	0	0	0	1	1	0	2 (1.60)
夫妇一方染色体异常	44 (1.46)	3	0	0	15	2	0	20 (45.45)
胎儿超声结构异常	51 (1.69)	1	1	0	0	0	0	2 (3.92)
NIPT 高风险	114 (3.77)	63	15	0	0	1	2	81 (71.05)
其他	23 (0.76)	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)
合计	3 021 (100.00)	109	23	1	18	11	4	166 (5.49)

表 3 NIPT 高风险孕妇产前诊断

因素	真阳性 / 例	假阳性 / 例	合计	阳性预测率 / %
T21/T18/T13 高风险				
T21	55	2	57	96.49
T18	7	0	7	100.00
T13	1	0	1	100.00
性染色体异常高风险				
45, X	3	17	20	15.00
47, XXX/47, XXY/47, XYY	14	5	19	73.68
其他染色体异常高风险				
	1	9	10	10.00
合计	81	33	114	71.05

### 3 讨论

本文羊水细胞培养成功的孕妇中染色体异常核型检出率为 5.49%，高于国内文献报道<sup>[2-3]</sup>。张玢等<sup>[1]</sup>对 2006 ~ 2012 年行羊膜腔穿刺术孕妇的羊水细胞染色体进行回顾性分析，异常核型检出率为 3.59%，表明自 2012 年 NIPT 技术开始应用于临床，大大提高了产前诊断胎儿染色体异常检出率。本文检出率最高的指征是 NIPT 高风险，其次是夫妇一方染色体异常。

血清学筛查高风险的孕妇是本研究产前诊断的主要指征，共 1 502 例，染色体异常核型检出率为 2.53%，提示该筛查技术的假阳性率仍较高。除此之外，血清学筛查不仅可以检出 21 三体、18 三体，还可以发现性染色体及其他染色体异常，与文献报道一致<sup>[4]</sup>。

夫妇一方为染色体异常携带者再次妊娠时，胎儿发生染色体异常的风险明显增高，但发生率不一<sup>[5]</sup>。夫妇一方为染色体平衡易位携带者表型正常，对胎儿基本无害，但其成年后流产、死胎及畸形儿等生育风险较高<sup>[6]</sup>。故此类孕妇再次妊娠时，建议行羊水细胞染色体检查。随着超声检测仪器的不断更新，超声检查已成为产前筛查的重要手段之一。CHITAYAT 等<sup>[7]</sup>研究表明，超声检查对胎儿染色体非整倍体疾病检出的敏感性高。

NIPT 技术是应用高通量基因测序等分子遗传技术检测孕期母体外周血胎儿游离 DNA 片段，以评估胎儿常见染色体非整倍体异常风险。大量研究表明，NIPT 对 T21、T18、T13 的检出率可达 98% 以上，但该技术对性染色体非整倍体检出的准确性则差异较大<sup>[8]</sup>。

MAZLOOM 等<sup>[9]</sup>报道，NIPT 对 45, X、47, XXX 及 47, XXY 的检出率分别为 83%、85% 和 83%。而本文 114 例 NIPT 高风险的孕妇 T21/18/13 的阳性预测率达 96.92%，性染色体非整倍体的阳性预测率仅为 43.59%。其中对 45, X 的阳性预测率仅为 15%，对 47, XXX/47, XXY/47, XYY 则为 73.68%，可见 NIPT 对性染色体三体与性染色体单体异常的筛查效果有差异，因此临床遇到 NIPT 提示性染色体非整倍体高风险的孕妇，应到根据不同类型进行遗传咨询，提供后续处理措施。NIPT 作为二线筛查，不仅可以降低羊膜腔穿刺率、提高检出率，同时更易被人群接受，提高筛查率，降低漏诊。

综上所述，在产前咨询工作中，对血清学筛查高风险、高龄、不良妊娠史及胎儿超声结构异常等孕妇应当提供合理的产前诊断服务，可以有效的预防出生缺陷的发生。随着 NIPT 技术在临床上的推广，产前诊断的准确率也有所提高，减少了不必要的羊膜腔穿刺。

### 参 考 文 献:

- [1] 张玢, 曹芳, 孙达成, 等. 孕中期羊水细胞染色体核型分析及相关遗传咨询研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42(33): 4075-4076.
- [2] 马光娟, 王丽霞, 刘璇, 等. 5150 例具有产前诊断指征的孕妇的羊水细胞染色体核型分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(2): 291-292.
- [3] 邹波, 鲁丽萍, 毛倩倩. 不同羊膜腔穿刺指征的产前细胞遗传学结果分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(6): 805-806.
- [4] SHEPPARD C, PLATT L D. Nuchal translucency and first trimester risk assessment: a systematic review [J]. Ultrasound Q, 2007, 23(2): 107-116.
- [5] 陈铁峰, 毛倩倩, 鲁丽萍, 等. 羊水细胞染色体核型分析与高龄孕妇年龄因素的相关性 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(6): 423-426.
- [6] 付杰, 马京梅, 于丽, 等. 不良孕产史孕妇羊水细胞胎儿染色体核型特点 [J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(12): 809-812.
- [7] CHITAYAT D, LANGLOIS S, WILSON R D, et al. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2011, 33(7): 736-750.
- [8] BENN P, CUCKLE H, PERGAMENT E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 42(1): 15-33.
- [9] MAZLOOM A R, DŽAKULA Ž, OETH P, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma [J]. Prenat Diagn, 2013, 33(6): 591-597.

(李科 编辑)