

262 例羊水非多态性染色体核型分析与临床诊断^{*}

欧阳鲁平, 黄红倩, 费冬梅, 刘天盛, 郑陈光[△](广西壮族自治区妇产医院遗传代谢中心实验室, 南宁 530003)

【摘要】 目的 研究不同产前诊断指征在胎儿染色体异常诊断中的应用价值。**方法** 通过对有产前诊断指征的 10 364 例孕妇行羊膜腔穿刺, 抽取羊水进行羊水细胞遗传学检查。胎儿染色体结构异常者需对父母进行外周血染色体检查。**结果** 本实验室 10 364 例羊水中, 共检测出 156 例染色体数目异常、65 例染色体易位、36 例嵌合体、3 例染色体增加和 2 例染色体缺失, 共 262 例染色体非多态性异常, 异常率为 2.5%(262/10 364)。**结论** 对具有特定的产前诊断指征孕妇进行胎儿染色体核型分析是非常必要的。

【关键词】 产前诊断; 羊水; 染色体核型分析
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)21-3027-02

随着人们对优生优育意识的增强, 进行产前诊断重要性的认识也不断提高。羊水穿刺胎儿染色体核型分析是目前最常用的准确进行胎儿染色体核型分析的方法, 是产前诊断最常用的侵入性操作^[1], 是胎儿染色体检测的金标准。本文通过对 10 364 例患者进行羊水穿刺产前诊断的临床指征和结果进行分析, 以便更好地把握羊水穿刺胎儿染色体检查的指征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月在本院遗传优生门诊就诊的 10 364 例行羊水穿刺的孕妇, 年龄 23~45 岁, 平均 29 岁, 孕周 17~24 周。孕妇的临床特征主要为 35 岁以上的高龄孕妇(54 例)、唐氏综合征筛查高风险(90 例); 不良孕产史(17 例)、胎儿超声检查异常(47 例)、染色体易位携带者(12 例)、与丈夫双方均是地中海贫血(26 例)以及其他情况(9 例)。对于染色体结构异常者, 行父母外周血染色体检查。

1.2 方法 在超声定位下行羊膜腔穿刺术, 抽取 20 mL 羊水, 依据本实验室制订的羊水细胞接种、观察、收获、制片、G 显带、核型分析。每例至少计数 20 个核型, 分析 5 个, 异常则加倍计数和分析, 必要时做 C 带分析, 按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)标准进行核型分析诊断。

2 结果

10 364 例孕妇中, 染色体数目异常 156 例, 其中常染色体数目异常 121 例, 包括 21-三体综合征 85 例、18-三体综合征 27 例、13-三体综合征 2 例; Mar 小体染色体 7 例; 性染色体异常 35 例, 包括异常核型为 15 例 45,X、11 例 47,XXY、4 例 47,XXX、2 例 47,XYY、2 例 69,XXX、1 例 48,XXXX; 染色体结构异常 70 例, 主要是染色体易位 65 例, 染色体增加 3 例, 染色体缺失 2 例; 染色体嵌合体 36 例。见表 1。

表 1 染色体核型异常分布与对应产前诊断指征(n)

产前诊断指征	n	非整倍体数目异常					结构异常	嵌合体
		13-三体	18-三体	21-三体	47+mar	性染色体		
血清筛查高危	90	1	13	42	3	2	18	14
高龄孕妇	54	0	6	16	2	12	14	6
超声筛查异常	47	1	2	20	0	8	9	7
不良孕产史	17	0	4	0	2	5	7	1
双方地中海贫血	26	0	0	6	0	8	7	5
易位携带者	12	0	0	0	0	0	10	2
其他	9	0	2	1	0	0	5	1
共计	262	2	27	85	7	35	70	36

3 讨论

非多态性染色体异常主要包括染色体数目异常、染色体结构异常和染色体嵌合体。本研究中共发现非多态性染色体异常 262 例, 异常发生率为 2.5%(262/10 364)。10 364 例孕妇中, 染色体数目异常 156 例, 其中常染色体数目异常 121 例, 包括 21-三体综合征 85 例、18-三体综合征 27 例、13-三体综合征 2 例; Mar 小体染色体 7 例; 性染色体异常 35 例。

3.1 染色体数目异常 染色体数目异常 156 例, 其中常染色体数目异常 121 例, 包括 21-三体综合征 85 例、18-三体综合征 27 例、13-三体综合征 2 例; Mar 小体染色体 7 例; 性染色体异常 35 例, 性染色体异常 35 例, 包括异常核型为 15 例 45,X、11

例 47,XXY、4 例 47,XXX、2 例 47,XYY、2 例 69,XXX、1 例 48,XXXX; 由此可见, 胎儿染色体数目异常是最多见的严重染色体异常, 可能是卵子或精子在第 1 次或第 2 次减数分裂过程中染色体不分离所致^[2]。分析可见, 21-三体和 18-三体数目异常主要见于高龄孕妇、超声异常和血清筛查异常等。对于 Mar 小体, 一般认为是一种结构畸变染色体, 因其是多余的结构畸变, 一般建议终止妊娠, 孕妇签字同意保留者, 出生后加强随访。性染色体数目异常主要见于高龄、超声异常和胎儿父母携带地中海贫血者等。而本文中 13-三体的发现主要见于血清筛查异常和超声异常。通过这些因素发现, 高龄易导致胎儿染色体异常^[3], 是产生染色体数目异常的一个重要因素。

^{*} 基金项目: 广西壮族自治区科技攻关项目(099300A-9)。
[△] 通讯作者, E-mail: Piger561220@163.com。

3.2 染色体结构异常 本研究中共发现染色体结构异常 70 例,占非多态性异常的 26.7%(70/262)。其中又以易位染色体最为常见,本文中共有 65 例染色体平衡易位。对于这些易位型,建议检查胎儿父母的外周血染色体,来确定是遗传还是新发的染色体易位。遗传至亲代的,由于没有遗传物质的丢失,亲代表型正常的话,一般建议继续妊娠。如为新发的,异常的概率也大,定期 B 超检测,需谨慎分析,告知孕妇可能的结果,是否选择继续妊娠。本文中共检测出染色体平衡易位 65 例,平衡易位来源有两种,一种是遗传,一种是新生的,遗传性的平衡易位无表型异常。新发的通常有表型异常,这是因为虽然染色体结构重排,看上去是平衡的,但是有可能存在亚显微镜水平的缺失或重复,因而严格来说,应该是发生了非平衡易位^[4]。通过查父母外周血染色体来确定是否为遗传还是新生的平衡易位。新生的平衡易位携带者需结合 B 超检测,若 B 超提示异常,建议孕妇终止妊娠。还有 3 例染色体增加和 2 例染色体缺失。对于染色体增加和缺失,因有基因的增加或者缺失,征得患者的同意予以引产。

3.3 染色体嵌合体 嵌合体是指具有 2 个以上不同核型细胞系的个体。当染色体不分离、染色体丢失、染色体体内复制以及在染色体断裂和变位重接基础上产生的各种类型染色体数目和结构畸变发生在受精卵的早期卵裂过程中者,则形成各种染色体数目与结构畸变的嵌合体^[5]。产前羊水诊断中出现嵌合体的概率一般为 3.4%~8.6%,大部分为假嵌合体。嵌合体可涉及任何一条染色体的畸变,通常发生在合子形成后的卵裂或胚胎进入正常发育早期,在胚胎发育的不同阶段如果发生了突变,可以产生组织部分性和全身性嵌合体。如果突变只发生在胚胎发育早期减数分裂前的生殖细胞形成的过程中,这种变异的细胞系只占生殖腺的一部分,这样的嵌合体称为生殖腺嵌合体,即突变只发生在生殖细胞系,而机体其他组织都没有发生突变。生殖腺嵌合体患者自身可无任何临床表现,但可产生正常和异常两种配子,他们的子代可能发病^[6]。嵌合体的诊断存在一定的假性嵌合型,羊水细胞既可来源于胎儿,也可以来自于胎膜和胎盘等胎儿附属物。同时,母体细胞也会造成污染。抽脐带血复查 90% 正常,羊水细胞属于真性嵌合体的只占其中的很小部分,Hsu 等^[7]报道发生率为 0.1%~0.3%。异常者选择继续妊娠的话,应该加强后期随访,尤其是性染色

体的嵌合体,随访时间应延长至青春期^[8]。

由此可见,结合孕妇高龄、血清学筛查阳性和超声异常 3 个重要因素选择高危孕妇进行羊水染色体检查,可明显提高检出染色体非多态性异常,尤其是非整倍体的检测。结果分析中,还发现产前筛查唐氏高风险不仅提示 21-三体综合征,对其他染色体异常也能给予提示。但是应当尽量减少不必要的介入性穿刺产前诊断操作,努力提高筛查的准确率显得尤为重要。临床上可结合血清学筛查、超声检测和孕妇的其他临床表现来联合分析。

参考文献

[1] Tassin M, Cordier AG, Laher G, et al. Amniocentesis trainer; development of a cheap and reproducible new training model[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2012, 41(7):679-683.

[2] Kong CW, Leung TN, Leung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis[J]. Prenat Diagn, 2006, 26(10):925-930.

[3] 王艳晓, 扬景珍, 张克娜. 高龄妇女妊娠的常见问题及对策[J]. 中国实用医药, 2009, 4(7):224-225.

[4] 刘学军, 刘慈, 尹桂然, 等. 65 例染色体平衡易位携带者的不同临床效应分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(3):351-352.

[5] 夏家辉. 医学遗传学讲座[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1998.

[6] 高淑英, 司艳梅, 薛虹, 等. 关于产前诊断绒毛细胞和羊水细胞中嵌合现象[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(11):11.

[7] Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis[J]. Prenat Diagn, 1984, 4:97-130.

[8] 贾维雄, 王树玉, 高淑英, 等. 31 例羊水染色体异常核型、B 超检查和产后随访分析[J]. 北京医学, 2004, 26(1):38-39.

(收稿日期:2014-03-09 修回日期:2014-06-12)

(上接第 3026 页)

性。由此可见,LAP 可作为反映肝脏疾病的灵敏指标。

3.3 目前常规肝功能项目无 LAP,而且 AFP 未作为肝炎患者的普查项目,因此肝癌的漏诊率极高。LAP、AFP 两项指标的灵敏度均不高,联合检测对肝癌的阳性检出率更高,达 91.0%。因此二者联合检测对肝癌的早诊断、早治疗提供了可靠的依据,从而减少了肝癌的病死率。另外,从表 1 可看出,肝癌患者 LAP、AFP 结果均较健康人群高,肝癌介入术后 1 个月复查 LAP、AFP,比介入前降低很多,差异均有统计学意义(P<0.05)。因此,可将 LAP、AFP 检测应用于肝癌介入治疗效果的一个判断指标。

综上所述,LAP、AFP 两项指标联合检测提高了对肝癌的诊断率,减少肝癌的漏诊,同时也能够判断肝癌治疗的效果,可以作为肝癌治疗的随访指标。

参考文献

[1] 郭晓林, 韩淑芳, 迟宝荣, 等. 亮氨酸氨基肽酶在肝病诊断中的临床意义[J]. 吉林医学, 1998, 19(4):5.

[2] 宋佩君, 翁彭剑, 高国生. 血清亮氨酸氨基肽酶检测在肝病中的临床价值[J]. 现代实用医学, 2010, 22(11):1300-

1301.

[3] 王忠. LAP 和 β -MG 在乙型肝炎肝硬化和酒精性肝硬化鉴别诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(7):744-745.

[4] 李伟, 孙静, 郭英. 葡萄籽提取物对化学性肝损伤的肝功能保护作用[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(1):42-45.

[5] 胡芳, 汪玉芳, 司平, 等. 健康成人亮氨酸氨基肽酶参考值的调查[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(10):1205-1206.

[6] 李小明, 李宗光, 沈继龙. 血清 α -L-岩藻糖苷酶和甲胎蛋白在原发性肝癌中的临床应用[J]. 安徽医学, 2011, 32(7):924-925.

[7] 朱一堂, 孙艳, 李福坤, 等. 血清亮氨酸氨基肽酶和 γ -谷氨酰转肽酶在酒精性肝病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(12):1146-1147.

[8] 陈红. 亮氨酸氨基肽酶在肝病中的变化探讨[J]. 医学信息, 2010, 5(12):3453.

[9] 钮心怡. 亮氨酸氨基肽酶在肝病诊断中的临床应用[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(8):84-85.

(收稿日期:2014-02-23 修回日期:2014-05-26)