

衡能力及控制能力^[18]。在改善凝血因子水平方面,低频脉冲电刺激联合肢体康复锻炼的患者 FIB 水平更低,APTT、PT 更长及 D-D 水平更高,提示组织型纤维酶原活性增强,从而加速纤溶酶分解纤维蛋白及纤维蛋白原、促进血栓溶解,最终有效避免了新血栓的形成^[16]。

综上所述,低频脉冲电刺激联合肢体康复锻炼有助于改善脑卒中后偏瘫患者睡眠质量、凝血因子水平、肢体肌力、肢体平衡及控制能力,值得临床推广。

参考文献

- [1] 邱志勇. 强制性运动疗法联合神经肌肉电刺激对卒中偏瘫患者上肢功能康复效果的影响[J]. 健康大视野, 2019 (13): 215-217.
 - [2] 冯晴, 余晓峰, 王大鹏, 等. 超声电刺激结合目标设置理念下康复训练治疗对脑卒中偏瘫患者周围神经电生理学和形态学的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6): 57-61.
 - [3] 杨慧勇. 神经肌肉电刺激联合肢体运动在脑卒中偏瘫患者康复中的应用[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(11): 109-111.
 - [4] 缪凤珍, 熊丽萍. 低频脉冲治疗仪联合康复训练对脑卒中后偏瘫患者康复效果的影响[J]. 医疗装备, 2020, 33(20): 153-154.
 - [5] 齐晶晶, 李文婷, 徐艳华, 等. MOTOMed 智能运动训练联合康复护理干预对脑卒中病人康复效果及血清细胞因子水平的影响[J]. 全科护理, 2020, 18(2): 171-174.
 - [6] 段秋霞. 经颅直流电刺激联合任务导向性训练对脑卒中后偏瘫患者肢体功能及 NIHSS 评分的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2020, 34(4): 329-331.
 - [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
 - [8] AARNES R, STUBBERUD J, LERDAL A. A literature
- 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.032

review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility[J]. Neuro-psychol Rehabil, 2019, 24(3): 1-28.

- [9] PACIARONI M, ACCIARRESI M. Model of understanding fatigue after stroke[J]. Stroke, 2019, 50(7): 1927-1933.
- [10] 罗亦琳. 功能性电刺激联合运动疗法对急性脑卒中患者肢体功能的影响[J]. 健康之友, 2019(21): 108-109.
- [11] VAN DEN HEUVEL M W H, BODDEN D H M, MOERBEEK M, et al. Dismantling the relative effectiveness of core components of cognitive behavioural therapy in preventing depression in adolescents: protocol of a cluster randomized microtrial[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 200.
- [12] 金景, 蒋苏, 潘晓励, 等. 经颅直流电刺激联合康复训练对脑卒中偏瘫患者认知功能及肢体运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(6): 415-417.
- [13] 金景, 蒋苏, 潘晓励, 等. 经颅直流电刺激联合康复训练对脑卒中偏瘫患者认知功能及肢体运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(6): 415-417.
- [14] 高晓红. 对脑卒中后偏瘫患者进行呼吸训练指导与常规的康复训练指导对其肺功能及运动功能的影响[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(3): 21-22.
- [15] 尚静. 康复训练结合良肢位对脑卒中后偏瘫患者运动及生活的影响[J]. 中国保健营养, 2021, 31(1): 78.
- [16] 毛朝琴, 王洪涛, 胡继川, 等. 经颅直流电刺激联合球面运动对脑卒中后偏瘫患者运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(5): 411-414.
- [17] 温隆妹. 中西医结合康复方案对脑卒中后偏瘫患者功能康复的影响[J]. 世界临床医学, 2019, 13(1): 87-88.
- [18] 马宏城. 探讨功能性电刺激联合快速步行训练对脑卒中偏瘫患者的效果[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(11): 1871-1873.

(收稿日期: 2021-12-26 修回日期: 2022-04-28)

CNV-seq 与染色体核型分析在产前诊断中联合应用的价值

吴汉锋, 赵 辉, 黄家亮, 甘桂春, 李炎炎

广西壮族自治区贵港市妇幼保健院遗传实验室, 广西贵港 537100

摘要:目的 分析基于二代测序技术的基因组拷贝数变异测序(CNV-Seq)与染色体核型分析在产前诊断中的价值,为临床咨询提供更多信息。方法 选取 2019 年 2 月至 2021 年 12 月在贵港市妇幼保健院就诊具有产前诊断指征的孕妇 1 155 例为研究对象,标本类型为羊水或脐带血,所有标本均行染色体核型分析和 CNV-seq 检测。结果 1 155 例标本中,染色体核型分析检出异常 97 例,异常检出率为 8.39%。其中数目异常 63 例,结构异常 25 例,染色体嵌合体 9 例。CNV-seq 检出染色体拷贝数变异 112 例,异常检出率为 9.69%,其中非整倍体 63 例,已知致病变异 30 例,疑似致病变异 16 例,嵌合体 3 例。结论 CNV-seq 检测与染色体核型分析联合应用可以提高染色体遗传病的检出率,为孕妇的妊娠选择提供较好的遗传学依据,避免遗传病患儿的出生,提高出生人口素质。

关键词:染色体核型分析; 产前诊断; 染色体拷贝数变异

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2710-06

出生缺陷是人口出生素质下降的主要因素,是导

致早期流产、死胎、婴幼儿死亡和先天残疾的主要原

因,其中染色体结构及数目变化所致的遗传疾病约占出生缺陷的 80%以上^[1]。产前诊断即在胎儿出生前利用医学检验、细胞遗传学、分子及基因检测、医学影像学等检测手段了解胎儿在宫内的状态,在胎儿出生前确诊先天性疾病和遗传性疾病,从而进一步进行宫内治疗或产前干预。产前诊断是预防遗传疾病的重要环节,是避免遗传病患儿出生的有效手段。虽然染色体核型分析技术多年来被视为产前诊断的“金标准”,但由于技术方法的局限性,只能辨别染色体 5~10 Mb 以上的片段异常,染色体微小结构的变异和其他基因变异不能被检出,所以染色体核型分析需和其他遗传检测技术相结合进行检测,提高染色体小片段异常检出率。LIANG 等^[2]介绍了基于二代测序技术的基因组拷贝数变异测序(CNV-Seq)方法,CNV-seq 具有检测范围广、操作简便、报告周期短、兼容性好等优点。《低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识》指出,孕妇可以选择 CNV-seq 检测作为一线的产前诊断方法,前提是孕妇充分知情了解^[3]。本研究探讨 CNV-seq 和染色体核型分析技术在产前诊断中的应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2021 年 12 月在本院优生遗传科就诊的 1 155 例孕中期孕妇为研究对象,1 155 例孕妇均具有产前诊断指征。产前诊断指征包括高龄妊娠($n=256$)、孕中期血清学唐氏筛查高风险($n=97$)、无创产前筛查高风险($n=89$)、不良孕产史($n=90$)、B 超影像学软指标异常($n=485$)等。孕妇年龄 17~48 岁,孕周 20~28 周,排除双胞胎及多胎妊娠者。根据不同孕周选择羊膜腔穿刺术或脐静脉穿刺术,抽取羊水和脐带血在 2 h 内送至本院遗传实验室进行接种培养,报告 1 个月内发出;CNV-seq 检测当天将标本按要求寄往深圳华大医学检验实验室检测,报告 15 d 内发出。所有孕妇及家属在侵入性产前诊断前均接受临床医生详细的遗传咨询,充分提示孕妇及家属穿刺术所带来的风险及检测方法的局限性,孕妇及家属知情了解后签署染色体核型分析和 CNV-seq 知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型分析 优生遗传科医生在超声监测下穿刺抽取羊水 20 mL,脐带血穿刺抽取 1.5 mL,所有操作均按无菌要求进行。羊水及脐带血染色体核型分析实验操作过程均为双人双线平行操作,按标

准操作要求进行室内质控和参加全国室间质评。蔡司全自动染色体扫描仪扫描染色体图片,利用染色体分析软件进行分析和计数,两线分别计数至少 10 个分裂象,分析至少 5 个完整清晰染色体核型并保存归档,命名规则按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)标准进行,如有异常核型则加量计数和分析。

1.2.2 CNV-seq 检测 孕妇签署知情同意书后,在超声下引导无菌穿刺抽取羊水 10 mL,穿刺抽取脐带血 1.5 mL,抽取孕妇外周血 5 mL,标本按要求寄送至深圳华大医学检验实验室检测。所有标本常规进行联合短串联重复序列(STR)连锁分析及母源污染鉴定。深圳华大医学检验实验室采用高通量测序技术,对受检标本提取 DNA 进行全基因组测序和生物信息学分析,结合 STR 和甲基化特异性 PCR,测序所得的 unique reads 与 GRCh37/UCSC release hg19 参考基因组进行比对,检出 100 kb 以上的微重复微缺失变异。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)发布的指南进行染色体拷贝数变异(CNV)致病性解读,对检测到的 CNV 的致病性进行评估,将结果分为 5 类,分别是已知致病变异、疑似致病变异、临床意义不明变异、良性变异及疑似良性变异,良性变异和疑似良性变异不在报告中体现。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行整理。

2 结 果

1 155 例羊水和脐带血均培养成功,均出具染色体核型分析报告。检出染色体异常 97 例,异常检出率为 8.39%,其中数目异常 63 例,包括 21-三体 37 例、18-三体 8 例、13-三体 1 例、45,X 3 例、47,XXY 10 例、47,XXX 4 例;结构异常 25 例,染色体嵌合体 9 例。CNV-seq 无检测失败现象,出具 1 155 份报告,检出染色体非整倍体及 100 kb 以上的 CNV 112 例,异常检出率为 9.69%,其中非整倍体 63 例,包括 21-三体 37 例、18-三体 8 例、13-三体 1 例、45,X 3 例、47,XXY 10 例、47,XXX 4 例;已知致病性变异 30 例,疑似致病变异 16 例,嵌合体 3 例。1 155 例孕妇标本染色体核型分析与 CNV-seq 共同检出异常 83 例,其中染色体数目异常 63 例,CNV-seq 检测出非整倍体 63 例,非整倍体符合率为 100%,其他异常 20 例,见表 1;染色体核型异常而 CNV-seq 未检出的共 14 例,包括染色体平衡易位、染色体倒位、染色体嵌合体,见表 2。染色体核型未检出而 CNV-seq 检出异常的共 29 例,见表 3。

表 1 20 例染色体核型分析与 CNV-seq 检测均异常结果

编号	产前诊断指征	染色体核型分析	CNV-Seq 检测结果	临床意义
1	高龄妊娠	46,XN,del(4)(p16)	seq[GRCh37]del(4p16.2p16.3)(5.06 Mb)	已知致病变异
2	血清学唐氏筛查高风险	46,XN,der(8)t(5;8)(p13;p23)	seq[GRCh37]dup(5p13.3p15.33)(33.51 Mb)	疑似致病变异
3	18-三体筛查风险	46,xy,der(7)t(x;7)(p11;p12)mat	seq[GRCh37]dup(Xp11.4p22.33)(38.04 Mb)	疑似致病变异
4	B 超胎儿 NT 3.5 mm	46,XN,del(7)(p15.2p21.3)	seq[GRCh37]del(7p15.2p21.3)(15.47 Mb)	已知致病变异

续表 1 20 例染色体核型分析与 CNV-seq 检测均异常结果				
编号	产前诊断指征	染色体核型分析	CNV-Seq 检测结果	临床意义
5	B 超胎儿异常	46,xy,der(4)t(4;13)(q34;q22)	seq[GRCh37]del(4q34.3q35.2)(8.31 Mb)	疑似致病变异
			seq[GRCh37]dup(13q22.1q34)(40.86 Mb)	已知致病变异
6	18-三体筛查高风险	46,X[82]/46,X,del(Y)(q11.21q11.22)[18]	seq[GRCh37]del(Yq11.21q11.23)(14.56 Mb)	已知致病变异
			seq[GRCh37]del(Yp11.31p11.2)(7.23 Mb)	已知致病变异
7	无创提示性染色体异常	46,X,psu idic(Y)(q12)	seq[GRCh37]dup(Yp11.32q12)(59.37 Mb)	已知致病变异
8	无创提示 3 号染色体微重复	46,XN,der(4)t(3;4)(q25;q35)	seq[GRCh37]dup(3q25.3q29)(38.73 Mb)	已知致病变异
			seq[GRCh37]del(4q35.1q35.2)(5.14 Mb)	已知致病变异
9	高龄妊娠	46,XN,del(X)(q22)	seq[GRCh37]del(Xq24q28)(32.38 Mb)	已知致病变异
10	B 超 NT 增厚	46,XN,der(4)t(4;7)(q35;q15)	seq[GRCh37]dup(7p22.3p15.3)(24.04 Mb)	已知致病变异
11	B 超胎儿异常	46,XN,del(11)(q23)	seq[GRCh37]del(11q23.3q25)(13.08 Mb)	已知致病变异
12	无创提示 3 号染色体微缺失	46,XN,del(3)(p12p11.1)	seq[GRCh37]del(3p12.3p11.1)(14.57 Mb)	已知致病变异
13	B 超侧脑室增宽	46,XN,del(5)(p15.1)	seq[GRCh37]del(5p15.33p15.1)(17.73 Mb)	已知致病变异
			seq[GRCh37]dup(12p13.33p13.31)(6.84 Mb)	疑似致病变异
14	B 超 NT 增厚	46,XN,der(2)t(2;9)(q37;q13)	seq[GRCh37]dup(9p24.3p13.1)(38.93 Mb)	已知致病变异
			seq[GRCh37]del(2q37.3q37.3)(2.59 Mb)	疑似致病变异
15	血清学唐氏筛查高风险	46,X,der(X)dup(X)(p11.3)del(X)(q26.3)	seq[GRCh37]dup(Xp22.33p11.3)(40.86 Mb)	已知致病变异
			seq[GRCh37]del(Xq26.3q28)(21.21 Mb)	已知致病变异
16	无创提示性染色体异常	46,XN,del(Y)(q11.2q22))	seq[GRCh37]del(Yq11.21q12)(14.83 Mb)	已知致病变异
17	无创唐氏筛查高风险	47,XN,+21[6]/46,XN[175]	seq[GRCh37]dup(21p13q22.3)(48.13 Mb),嵌合比例 13%	已知致病变异
18	B 超胎儿心脏血管异常	46,XN,del(9)(p24.3q24.1)	seq[GRCh37]del(9q24.3p24.1)(5.24 Mb)	已知致病变异
19	无创提示性染色体异常	47,XN,+7[2]/46,XN[198]	seq[GRCh37]dup(7p22.3q36.3)(159.14 Mb)嵌合比例 11%	已知致病变异
20	孕妇自闭症	47,XN,+idic(15)(q13)	seq[GRCh37]dup(15q11.2q13.2)(8.73 Mb)	已知致病变异

注:NT 为胎儿颈部透明带的厚度。

表 2 14 例染色体核型分析异常而 CNV-seq 结果正常			
编号	产前诊断指征	染色体核型分析	CNV-Seq 检测结果
21	血清学唐氏筛查高风险	46,XN,inv(4)(p14q21)	未见异常
22	夫妻双方地中海贫血	47,XN,+7[5]/46,XN[45]	未见异常
23	夫妻双方地中海贫血	46,XY,dup(X)(q24q25)	未见异常
24	B 超胎儿心脏异常	46,XN,t(4;13)(q21;q22)	未见异常
25	18-三体筛查高风险	46,XN,der(13;14)(q10;q10)	未见异常
26	不良孕产史	46,XN,t(9;12)(p10;p10)[5]/46,XN[95]	未见异常
27	血清学唐氏筛查高风险	46,XN,der(13;14)(q10;q10)	未见异常
28	18-三体筛查高风险	45,X[7]/46,XY[45]	未见异常
29	血清学唐氏筛查高风险	47,XN,1qh+,+mar mat	未见异常
30	夫妻双方地中海贫血	47,XXX[6]/47,XX,+mar[8]/46,XX[99]	未见异常
31	血清学唐氏筛查高风险	46,Y,t(X;15)(p22.1;q15)[4]/46,XY[131]	未见异常
32	血清学唐氏筛查高风险	46,XN,t(1;5)(q25;p13)[48]/46,XN[55]	未见异常
33	高龄妊娠	45,XN,der(13;14)(q10;q10)	未见异常
34	不良孕产史	46,XN,t(4;8)(q21.2;q31)	未见异常

表 3 29 例染色体核型分析正常而 CNV-seq 结果异常

编号	产前诊断指征	染色体核型分析	CNV-Seq 检测结果	临床意义
35	血清学唐氏筛查高风险	未见明显异常	seq[GRCh37]dup(16p11.2)(727.35 kb)	已知致病变异
36	高龄妊娠	未见明显异常	seq[GRCh37]del(17p12)(1.41 Mb)	疑似致病变异
37	夫妻双方地中海贫血	未见明显异常	seq[GRCh37]dup(17p13.3)(223.15 kb)	疑似致病变异
38	胎儿 NT 临界值	未见明显异常	seq[GRCh37]del(4q35.1q35.2)(4.06 Mb)	疑似致病变异
39	高龄妊娠	未见明显异常	chr14 存在三体嵌合,异常比例约 39%	疑似致病变异
40	B 超胎儿 NT 增厚	未见明显异常	seq[GRCh37]del(17p12)(1.45 Mb)	疑似致病变异
41	高龄妊娠	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q11.2)(567.49 kb)	疑似致病变异
42	B 超胎儿双侧脉络丛囊肿	未见明显异常	seq[GRCh37]dup(3q29)(1.70 Mb)	疑似致病变异
43	B 超胎儿心脏异常	未见明显异常	seq[GRCh37]dup(17p13.3)(1.18 Mb)	已知致病变异
44	B 超胎儿发育迟缓	未见明显异常	seq[GRCh37]del(3q29)(1.50 Mb)	疑似致病变异
45	B 超胎儿鼻骨缺失	未见明显异常	seq[GRCh37]del(17p13.3)(345.94 kb)	疑似致病变异
46	B 超胎儿右肾多囊性发育不良	未见明显异常	seq[GRCh37]del(22q11.21)(1.28 Mb)	疑似致病变异
47	无创 3 号染色体微缺失	未见明显异常	seq[GRCh37]del(22q11.21)(1.28 Mb)	疑似致病变异
48	孕妇不良用药史	未见明显异常	seq[GRCh37]dup(2q33.1q33.2)(466.99 kb)	疑似致病变异
49	羊水过少	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q11.2q11.2)(1.01 Mb)	已知致病变异
50	高龄妊娠	未见明显异常	seq[GRCh37]dup(22q11.22q11.23)(2.07 Mb)	疑似致病变异
51	高龄妊娠	未见明显异常	seq[GRCh37]del(10q26.3q26.3)(135.56 kb)	已知致病变异
52	B 超胎儿唇裂,牙槽突裂	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q12q13.1)(2.12 Mb)	已知致病变异
53	B 超胎儿心脏异常	未见明显异常	seq[GRCh37]del(22q11.21q11.21)(2.81 Mb)	已知致病变异
54	B 超胎儿异常	未见明显异常	seq[GRCh37]del(16p11.2p11.2)(799.81 kb)	已知致病变异
55	B 超胎儿异常	未见明显异常	seq[GRCh37]dup(Xq28q28)(270.89 kb)	已知致病变异
56	高龄妊娠	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q11.2q11.2)(610.09 kb)	已知致病变异
57	B 超胎儿心脏异常	未见明显异常	seq[GRCh37]del(22q11.21q11.21)(2.73 Mb)	已知致病变异
58	B 超胎儿异常	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q24.2q24.2)(497.31 kb)	已知致病变异
59	B 超胎儿异常	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q11.2q11.2)(868.66 kb)	已知致病变异
60	B 超胎儿 NT 增厚	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q11.2q11.2)(3.09 Mb)	已知致病变异
61	B 超胎儿异常	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q11.2q11.2)(868.56 kb)	已知致病变异
62	高龄妊娠	未见明显异常	seq[GRCh37]del(15q11.2q11.2)(635.89 kb)	已知致病变异
63	B 超胎儿异常	未见明显异常	seq[GRCh37]del(22q11.21)(1.55 Mb)	疑似致病变异

注:NT 为胎儿颈部透明带的厚度。

3 讨 论

本研究中,CNV-seq 异常检出率为 9.69%,染色体核型分析异常检出率为 8.39%,CNV-seq 检测的异常检出率比染色体核型分析高 1.30%,与其他研究异常检出率报道结果相似^[4]。CNV-seq 与染色体核型分析共同检出异常核型 83 例,其中非整倍体 63 例检测结果一致,非整倍体检测符合率 100%。其余 20 例染色体核型为结构缺失、重复、衍生等,由于染色体核型分析技术的局限性,只能分辨大于 5 Mb 的片段异常,且对异常片段的来源及定位受培养制片和显带技术的影响无法准确辨别。表 1 中的 20 号病例,染色体核型分析看到的是一个标记染色体,标记染色体片段较小,通常小于同一分裂象中的 20 号染色体,没有可供识别的染色体带纹以提示其来源,但 CNV-seq 检测结果提示该标记染色体来源于 15q11-13,即

15q11-13 重复综合征。该综合征临床特征包括自闭症、智力低下、共济失调、癫痫发作、发育迟缓和行为问题^[5]。胎儿父母进行了 CNV-seq 检测,检测结果显示母亲为 15q11-13 重复综合征,母亲的临床症状为肌张力低、发育迟缓、抽搐、孤独谱系障碍,特殊面容,最终该孕妇选择了终止妊娠。表 1 中的 3、5、8、10、14 号病例染色体核型描述为衍生染色体,CNV-seq 检测均对其片段来源及染色体微缺失微重复片段大小进行了快速精准的辨别,为产前诊断临床咨询提供可靠的依据。

CNV-seq 不适宜用于检测染色体平衡易位、染色体倒位、染色体整倍体及杂合性缺失(UPD)等,有待于 CNV-seq 技术的深入研究。表 2 中的 24、25、27、33、34 号病例染色体核型描述为平衡易位或罗伯逊易位,21 号病例为 4 号染色体倒位,CNV-seq 检测这些

病例结果均为未见异常。由于染色体平衡易位和倒位不涉及染色体片段的丢失和重复,且染色体断裂重接后没有影响相关基因的功能,该类患者一般无染色体疾病的表型,只是在生育时会形成异常的配子,导致流产、死产及产生染色体异常后代^[6]。本研究中表 2 的染色体倒位及平衡易位的孕妇均选择继续妊娠,随访至胎儿出生后表型均未见异常。表 2 中的 29 号病例,染色体核型描述为标记染色体,CNV-seq 检测未见异常,表明该标记物只是异染色质,无染色体遗传物质,亲本验证为遗传母亲核型,母亲表型无异常,该孕妇选择继续妊娠。由于染色体微小结构变化所导致的遗传性疾病称为染色体微缺失/微重复综合征,传统的染色体核型分析技术不能够分辨,缺失或者重复的片段小于 5 Mb,是基因组 CNV 主要表现形式。至今为止,由致病性基因 CNV 所致的染色体微小结构变化综合征已达 300 多种^[7-8],10%~20% 的智力障碍患者通过 CNV-seq 检测可以找到病因^[9-11],可以确诊 5%~15% 的孤独症谱系患儿^[12]。本研究表 3 中的 29 例患者 CNV-seq 检测结果均为小于 5 Mb 的缺失或重复,其中 15 例为已知致病变异,14 例为疑似致病变异,而染色体核型分析结果均未见明显异常。41、49、56、59、60、61、62 号病例,CNV-seq 检出 15q11.211.2 区域缺失,该区域与 15q11.2 缺失综合征有关,可能会增加神经精神性疾病或神经发育障碍的易感性,包括精神运动发育迟缓、语言发育迟缓、自闭症、多动症、强迫症及癫痫^[13]。46、47、50、53、57 号病例,CNV-seq 检测结果为 22q11.2q11.2 区域大小不同片段缺失,该区域包含 ClinGen 判断的剂量敏感区域,即 22q11.2 缺失综合征。临床表现为颅面部畸形、先天性心脏病、免疫缺陷和低钙血症三大症状,新生儿中该病的发病率为 1/6 000^[14]。CNV-seq 检测技术提高了染色体微缺失/微重复综合征的检出率[2.50%(29/1 155)],同时也给临床医生咨询带来了挑战和困难,临床医生需要结合临床及溯源胎儿父母的 CNV-seq 检测结果综合分析。

嵌合体是指两种或两种以上的细胞系存在于一个个体中,产前诊断嵌合体分为限制性胎盘嵌合体和真性胎盘嵌合体^[15]。本研究表 1 中的 17、19 号病例染色体核型分析与 CNV-seq 均检出嵌合体,但是嵌合比例不一致,因为异常染色体在体外培养和细胞分裂的过程稳定性较差,造成嵌合比例存在差异,染色体结构也容易发生变异或丢失,所以 CNV-seq 检测尽量采用未经培养的羊水和脐带血^[16]。表 3 中的 39 号病例,CNV-seq 检测结果为 14 号染色体存在三体嵌合,异常比例约为 39%,而染色体核型未检测出嵌合体,这种情况下需结合临床和超声,以及未培养羊水细胞间期 Fish 检测,如果 Fish 检测结果是阴性,则为假性嵌合体,后期继续 B 超监测妊娠情况。表 2 中的 26、31、32 号病例染色体核型出现平衡易位嵌合体,而 CNV-seq 检测结果为未见异常,平衡易位嵌合体大多数认为是部分细胞畸变在体外培养时发生,一

般无明显的异常表型。表 2 中的病例 30,染色体核型分析结果为 47,XXX[6]/47,XX,+mar[8]/46,XX[99],CNV-seq 检测未见异常,可能原因是 CNV-seq 对嵌合体检测的灵敏度不高,嵌合比例不精准,对于 47,XXX 与 45,X 两种细胞嵌合,若两种细胞嵌合比例各占 50%,CNV-seq 检测结果会显示 X 染色体拷贝数未见异常^[17]。CNV-seq 检测对于嵌合体的理想检测比例为<5%,对低比例的嵌合体检测结果更精准^[18]。对于真性嵌合体的鉴别,无论是染色体核型分析还是 CNV-seq 检测,建议至少两种技术检出嵌合体时才能确立真性嵌合体,只有一种技术检出嵌合体时,临床咨询解释需谨慎,需结合临床及胎儿影像学综合分析。

本研究中,产前诊断指征 B 超软指标异常 485 例,所占比例最高[41.99%(485/1 155)],其中 CNV-seq 异常例数 43 例,占 CNV-seq 检测异常例数的 38.39%(43/112),CNV-seq 检测或 CMA 是产前 B 超软指标异常首选的侵入性产前诊断方法^[19]。

综上所述,CNV-seq 检测与染色体核型分析技术各有优缺点,在产前诊断领域中 CNV-seq 检测具有良好的应用价值,对小片段的染色体结构异常能够精准定位及确定片段大小来源,可以作为进行产前诊断的一线方法,但是不能检出平衡易位及倒位等结构异常,对整倍体异常的检出也有局限性。两种方法联合应用于产前诊断领域,可以提高遗传病的检出率,避免遗传病患儿的出生,改善母婴健康状况,提高出生人口素质。

参考文献

- [1] EVANS M I, RONALD J W, BERKOWITZ R L. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing: caveat emptor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(3): 298-305.
- [2] LIANG D, PENG Y, LV W, et al. Copy number variation sequencing for comprehensive diagnosis of chromosome disease syndromes[J]. J Mol Diagn, 2014, 16(5): 519-526.
- [3] 刘洪清, 刘俊涛, 邬玲仟. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296.
- [4] 刘文, 徐晶晶, 彭亚琴, 等. CNV-Seq 联合核型分析在羊水穿刺胎儿染色体嵌合体诊断中的应用[J]. 安徽医学, 2020, 41(10): 1115-1118.
- [5] 赵辉, 吴汉锋, 李炎炎, 等. 1 例胎儿 15q11-13 部分三体与四体综合征产前遗传学分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(21): 3215-3216.
- [6] 郭利丽, 丁建林, 王少帅. 产前诊断中 CNV-seq 与核型分析联合应用的意义[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2020, 12(4): 27-31.
- [7] NEVADO J, MERGENER R, PALOMARES-BRALO M, et al. New microdeletion and microduplication syndromes: a comprehensive review[J]. Genet Mol Biol, 2014, 37(S1): 210-219.
- [8] WEISE A, MRASEK K, KLEIN E, et al. Microdeletion and

- microduplication syndromes[J]. J Histochem Cytochem, 2012, 60(5):346-358.
- [9] COOPER G M, COE B P, GIRIRAJAN S A, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay[J]. Nat Genet, 2011, 43(9):838-846.
- [10] HOCHSTENBACH R, VAN BINSBERGEN E, ENGELEN J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow Consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands[J]. Eur J Med Genet, 2009, 52(4):161-169.
- [11] MILLER D T, ADAM M P, ARADHYA S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(5):749-764.
- [12] SCHAEFER G B, MENDELSON N J. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders[J]. Genet Med, 2008, 10(1):4-12.
- [13] CAFFERKEY M, AHN J W, FLINTER F, et al. Phenotypic features in patients with 15q11, 2(BP1-BP2) deletion; further delineation of an emerging syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(8):1916-1922.
- [14] WEKSBERG R, SHUMAN C, BECKWITH J B. Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(1):8-14.
- [15] EGGERMANN T, SOELKNER L, BUITING K, et al. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(2):77-87.
- [16] 刘维强, 孙路明, 沈亦平. 染色体三体、嵌合体及单亲二体的产前诊断和遗传咨询[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2020, 12(2):1-5.
- [17] 王婧, 陈林, 周聪, 等. 基于下一代测序的基因组拷贝数分析技术在高龄孕妇产前诊断中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(6):533-537.
- [18] WANG Y, CHEN Y, TIAN F, et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing[J]. Clin Chem, 2014, 60(1):251-259.
- [19] 周希亚, 彭澎, 李雷. 母胎医学研究进展[J]. 协和医学杂志, 2016, 7(2):119-122.

(收稿日期:2022-02-11 修回日期:2022-05-18)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.033

低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的疗效

王 萍¹, 李 亮², 苏 杭^{1△}

1. 延安大学咸阳医院肾病科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省咸阳市第一人民医院肾病科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的有效性和安全性。方法 将 2020 年 1 月至 2021 年 1 月在延安大学咸阳医院接受治疗的慢性肾脏病合并肾性贫血的 162 例患者按照随机数字表法分为 4 组, 分别为罗沙司他低剂量组($n=38$)、中剂量组($n=40$)、高剂量组($n=42$)与对照组($n=42$); 对照组患者静脉注射重组人促红细胞生成素(rhEPO), 使用低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂各组患者分别口服不同剂量的罗沙司他, 各组连续给药 4 周, 并进行 16 周的随访; 从治疗前基线期(入院后, 未用药前)开始定期对比 4 组患者治疗肾性贫血的有效率、血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、铁代谢指标及不良反应发生率。结果 治疗后, 对照组及低、中、高剂量组治疗肾性贫血的总有效率分别为 73.81%、81.58%、87.50%、97.62%, 4 组患者总有效率差异有统计学意义($P<0.05$), 且高剂量组明显高于其余 3 组($P<0.05$); 治疗后, 各组患者 Hb、HCT、RBC 水平及血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白(TF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)较治疗前均有升高($P<0.05$), 铁调素水平(Hepc)降低($P<0.05$), 且治疗后高剂量组 Hb、HCT、RBC 及铁代谢指标改善情况优于其他组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。服用罗沙司他的 3 组患者无严重不良反应发生, 4 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P=0.742$)。结论 低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血有一定疗效, 可明显改善 Hb、RBC、HCT 水平及铁代谢相关指标。

关键词: 低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂; 肾性贫血; 有效性; 安全性

中图分类号: R692.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)19-2715-05

肾性贫血是慢性肾脏病(CKD)患者常见的并发症^[1]。目前, CKD 合并肾性贫血的治疗方案主要有促红细胞生成素类似物(如红细胞生成刺激剂)联合铁剂注射, 但红细胞生成刺激剂会导致患者发生高血压或脑卒中, 以及单纯红细胞再生障碍性贫血等不良反应^[2-3]。低氧诱导因子(HIF)是哺乳动物应对低氧环境的关键调节因子, 并且低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶(HIF-PHD)轴是 HIF- α 降解的重要通路。低氧环境

时, 对氧敏感的 PHD 活性降低, HIF- α 积聚, 与 HIF- β 亚基形成二聚体, 并易位到细胞核中, 激活细胞转录程序以应对缺氧, 减轻缺氧损伤, 因此, 低氧时或者 PHD 抑制剂存在时, PHD 活性减弱, HIF- α 稳定表达, 可有效改善组织缺血和机体贫血^[4]。罗沙司他(也称为 FG-4592)是一种口服 HIF-PHD 抑制剂(HIF-PHI), 其通过抑制 HIF-PHD 活性, 促进红细胞生成, 可作为肾性贫血治疗的新药物^[5]。新药物

△ 通信作者, E-mail: 852933395@qq.com。