

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.13.022

宁夏地区 2 032 例不同产前诊断指征孕妇羊水染色体核型分析

宋娟¹,李春¹,张丽¹,马海霞^{2△}

1. 宁夏回族自治区银川市妇幼保健院检验科,宁夏银川 750000;2. 上海市长宁区妇幼保健院检验科,上海 200051

摘要:目的 分析宁夏地区不同产前诊断指征的孕妇羊水染色体核型结果,探讨不同产前诊断指征在检测羊水染色体异常中的价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于银川市妇幼保健院产前诊断中心的 2 032 例孕妇作为研究对象,所有研究对象在超声引导下行羊膜腔穿刺术,取材后进行羊水细胞培养及染色体核型分析。**结果** 羊水标本检出羊水染色体异常核型 153 例,检出率为 7.53%,其中数目异常占 67.32% (103/153),结构异常占 18.30% (28/153),嵌合体占 14.38% (22/153)。不同的产前诊断指征孕妇染色体异常核型检出率不同,其中无创产前检测的高风险指征者检出率为 46.49%,具有唐氏筛查高风险指征者检出率为 2.86%,具有高龄指征者检出率为 6.93%,具有超声检查异常指征者检出率为 4.69%,具有夫妇染色体异常指征者检出率为 30.30%,具有不良孕产史指征者检出率为 3.10%。**结论** 不同产前诊断指征对于羊水细胞染色体核型异常的检出均有意义,建议结合临床选用合适的检测手段,对提高我国出生人口质量具有重大意义。

关键词: 产前诊断; 羊水染色体核型; 无创产前检测

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)13-1919-04

Analysis of amniotic fluid chromosome karyotype in 2 032 pregnant women with different prenatal diagnostic indications in Ningxia area

SONG Juan¹, LI Chun¹, ZHANG Li¹, MA Haixia^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Yinchuan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Changning District Maternal and Child Health Care Hospital, Shanghai 200051, China

Abstract: Objective To analyze the results of amniotic fluid chromosome karyotype of the pregnant women with different prenatal diagnostic indications in Ningxia area, and to explore the value of different prenatal diagnostic indications in detecting chromosomal abnormalities of amniotic fluid. **Methods** A total of 2 032 pregnant women admitted in Yinchuan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the study subjects. All subjects conducted the amniocentesis under the ultrasound guidance. After taking the materials, the amniotic fluid cells culture and chromosome karyotype analysis were performed. **Results** A total of 153 cases of amniotic fluid chromosome abnormal karyotype were detected out with the detection rate of 7.53%, in which the number abnormalities accounted for 67.32% (103/153), the structure abnormality accounted for 18.30% (28/153) and the chimeras accounted for 14.38% (22/153). The pregnant women with different prenatal diagnosis indications had different detection rate of chromosome karyotype abnormality, the detection rate of abnormal karyotype in those with high risk in noninvasive prenatal detection was 46.49%, which in those with Down's screening high-risk was 2.86%, which in those with the advanced age indicator was 6.93%, which in those with ultrasound abnormal indications was 4.69%, which in those with couples abnormal chromosome was 30.30% and which in those with adverse pregnancy history was 3.10%. **Conclusion** Different prenatal diagnosis indicators are of great significance to the detection of chromosome karyotype abnormalities in amniotic fluid cells. It is suggested to select suitable detection by combining with clinic, which has a great significance to improve the quality of birth population in our country.

Key words: prenatal diagnosis; amniotic fluid chromosome karyotype; noninvasive prenatal detection

染色体疾病是由染色体数目或者结构异常引起各种表型的疾病,临床多表现为智力低下、发育迟缓、性发育异常、成年后生育障碍等。胎儿出生缺陷多与染色体异常有关,染色体疾病是严重的遗传疾病,对患儿及其家庭造成沉重负担,且目前尚无良好的治疗办法^[1-2]。我国每年大约有 100 万新生儿患有出生缺陷,占新生儿的 5%,其中染色体异常的总患病率为 1.8%,占有出生缺陷的 3.6%。由于大多数染色体疾病无有效的治疗手段,产前筛查及产前诊断在控制出生缺陷中发挥着极为重要的作用^[3]。随着医学技术的不断发展,产前筛查及产前诊断的方法逐渐多样化,包括传统的血清学筛查、超声筛查,以及无创产前检测(NIPT)等。但羊水穿刺等检测手段获取标本的方式有创,可能引起胎儿畸形或流产等风险^[4]。本研究对在银川市妇幼保健院(以下简称本院)产前诊断中心就诊的 2 032 例羊水穿刺孕妇进行羊水染色体核型分析,探讨了羊水染色体异常核型与不同的产前诊断指征之间的关系,以评估不同产前检测方法的临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月于本院产前诊断中心就诊的孕妇 2 032 例,年龄 17~45 岁、平均(31.59±4.81)岁,孕周 16~26 周。孕妇及家属签署知情同意后,经羊膜腔穿刺抽取羊水进行细胞培养、染色体核型分析。产前诊断指征:(1)NIPT 高风险。NIPT 提示 13、18、21-三体高风险及其他染色体异常。(2)血清学唐氏筛查高风险。血清学筛查提示 18、21-三体高风险或神经管畸形高风险。(3)高龄。孕妇年龄≥35 岁。(4)超声检查异常。超声检查提示心脏畸形(房间隔缺损、室间隔缺损、单心室等)、神经系统畸形(无脑畸形、脑积水、脊柱裂等)、胎儿颜面部畸形(唇腭裂、小下颌畸形等)、颈部透明

层(NT)增厚、脉络丛囊肿、鼻骨发育不良或缺失、心室强回声斑、侧脑室增宽、单脐动脉、胎儿手足姿势异常等,具有 2 项及以上指标者。(5)夫妇染色体异常。夫妇一方有染色体异常。(6)不良孕产史。曾有反复流产、胎停、死胎、染色体异常、患儿生育史等。纳入标准:单胎自然受孕,孕周 16~26 周;符合以上任意一种产前诊断指征(符合 1 项即可)。排除标准:1 年内接受过异体输血等。

1.2 方法 在超声引导下进行羊膜腔穿刺术,抽取羊水 30 mL,分装于 2 支 15 mL 无菌离心管,1 200 r/min,离心 8 min 后弃上清液,留取约 0.5 mL 制成细胞悬液,各加入 4 mL 羊水培养基,接种于 25 cm³ 无菌培养瓶中,平铺混匀。按照两线培养原则,置于 37 ℃、5%CO₂ 培养箱中培养 7~10 d,观察后按照实验室制订的标准操作规程,经收获、制片、染色体 G 显带后,使用全自动染色体扫描仪 LAICA GSL-10 扫描。对羊水细胞进行染色体分析,两线各计数 10 个核型,每线分析 2~3 个核型(本研究共计数 20 个核型,分析 5 个核型)。如遇性染色体数目嵌合,加大计数至 100 个细胞。核型诊断标准按照人类遗传学国际命名体系(ISCN2016)执行^[5]。

2 结 果

2.1 不同产前诊断指征孕妇羊水染色体异常核型检出情况 2 032 例羊水标本中检出染色体异常核型 153 例,检出率为 7.53%。不同的产前诊断指征孕妇染色体异常核型检出率不同,其中具有 NIPT 高风险指征者检出率最高,为 46.49%;具有唐氏筛查高风险指征者检出率为 2.86%;具有高龄指征者检出率为 6.93%;具有超声检查异常指征者检出率为 4.69%;具有夫妇染色体异常指征者检出率为 30.30%;具有不良孕产史指征者检出率为 3.10%。见表 1。

表 1 不同羊膜腔穿刺指征异常核型种类及其检出率比较

指征	<i>n</i>	异常数 (<i>n</i>)	检出率 (%)	21-三体 (<i>n</i>)	18-三体 (<i>n</i>)	13-三体 (<i>n</i>)	性染色体异常 (<i>n</i>)	嵌合体 (<i>n</i>)	结构异常 (<i>n</i>)
NIPT 高风险	114	53	46.49	31	5	0	9	7	1
唐氏筛查高风险	665	19	2.86	8	2	0	1	4	4
高龄	707	49	6.93	27	1	0	5	8	8
超声检查异常	384	18	4.69	9	0	1	4	2	2
夫妇染色体异常	33	10	30.30	0	0	0	0	0	10
不良孕产史	129	4	3.10	0	0	0	0	1	3

2.2 异常核型种类及例数 2 032 例孕妇中羊水培养成功 2 032 例,成功率为 100%。羊水染色体异常核型中数目异常占 67.32%(103/153),其中 21-三体

最多(75 例),其次为性染色体数目异常(19 例);结构异常占 18.30%(28/153),嵌合体占 14.38%(22/153)。见表 2。

表 2 羊水染色体异常核型检出情况

异常种类	异常核型	n	异常种类	异常核型	n
数目异常		103	结构异常		28
常染色体	47,XN,+21	75	易位	平衡性结构异常	13
	47,XN,+18	8		非平衡性结构异常	1
	47,XN,+13	1	倒位	常染色体倒位	14
性染色体	45,X	4		嵌合体	22
	47,XXX	3	性染色体嵌合	性染色体嵌合	14
	47,XXY	6		常染色体嵌合	8
	47,XYY	5			
	49,XXXYY	1			

3 讨 论

染色体异常是导致出生缺陷的重要因素之一。我国出生人口较多,随着社会发展和国家二孩、三孩政策的实行,女性生育年龄普遍延迟,高龄孕妇逐渐增多,妊娠合并症的发病率也明显升高^[6]。染色体疾病目前仍无有效的治疗方法,只能联合应用多种产前检测手段,从而减少该类疾病患儿的出生。本研究针对 6 种不同的产前诊断指征,研究宁夏地区 2019 年 1 月至 2021 年 12 月 2 032 例孕妇羊水标本发现,染色体异常核型 153 例,检出率为 7.53%(153/2 032),与近几年国内其他地区报道的检出率相似(5.93%~8.10%)^[7-8]。本研究收集的羊水标本数量有限,由于各地区人群染色体异常发生率不同,纳入分析的孕妇中,其产前诊断各指征的比例也有所不同,故各地报道染色体异常的检出率有差异。

NIPT 对胎儿非整倍体染色体的筛查具有较高的准确率、检出率以及较低的假阴性率和假阳性率^[9-10]。本研究 2 032 例羊水标本中 NIPT 高风险 114 例,异常核型 53 例,检出率为 46.49%,以 21-三体、性染色体异常及嵌合体多见。NIPT 凭借无创安全、可早期检测、准确率高等优点在产前筛查中的应用越来越广泛,但仍有一定的局限性,对平衡易位、倒位等染色体结构异常仍无法检出,也慎用于年龄≥35 岁及多胎妊娠的孕妇等,不适用于夫妇一方有明确染色体异常、胎儿超声检查提示有结构异常等情况。

本研究中因唐氏筛查高风险进行产前诊断的孕妇 665 例,异常核型 19 例,检出率为 2.86%。唐氏筛查是一种通过检测孕妇血清中甲胎蛋白、绒毛膜促性腺激素和游离雌三醇的水平,并结合预产期、体质量、年龄和采血时的孕周等,计算生出先天性缺陷胎儿危险系数的检测方法。由于技术原理限制,此方法存在一定的漏诊率及误诊率。

自 2016 年以来,随着我国生育政策的放开,高龄(≥35 岁)孕妇不断增加。本研究中高龄孕妇 707 例,

异常核型 49 例,其中 21-三体 27 例。多项研究认为,胎儿染色体异常发生率与孕妇年龄呈正相关,并且孕妇年龄>38 岁,胎儿染色体总体异常率显著上升^[11-12]。因此,对于高龄孕妇,建议直接行羊膜腔穿刺术进行产前诊断。

随着超声技术的不断发展,产前超声在产前诊断中发挥了越来越重要的作用。B 超可检测出的异常包括羊水过多或过少,以及肾积水、NT 增厚、双侧(单侧)脉络丛囊肿、侧脑室囊性水肿、胎儿水肿、胎儿心室内强回声点等各种胎儿畸形,均可能与染色体异常有关^[13-14]。本研究中由于超声检查异常进行产前诊断的患者 384 例,异常核型 18 例,检出率为 4.69%。

本研究中夫妇染色体异常核型检出率较高(30.30%)。33 例夫妇一方染色体异常患者中异常核型 10 例,均为遗传自双亲一方的染色体发生平衡易位或者倒位,虽然该异常情况对胎儿无临床效应,但其成年后会出现生育问题。有少数病例会出现遗传过程中染色体部分丢失或者重复的情况,胎儿会出现各种临床表型。故夫妇染色体异常时进行产前诊断很有必要。

不良孕产史发生的原因较多,常见的是自然流产和胚胎停育,有不良孕产史尤其是伴染色体异常患者再次妊娠时,羊水染色体异常的风险显著升高。本研究中 129 例具有不良孕产史指征的孕妇中异常核型 4 例,检出率为 3.10%。

综上所述,有 NIPT 高风险、唐氏筛查高风险、高龄、超声检查异常、夫妇染色体异常、不良孕产史指征的孕妇进行羊水染色体的检查,其异常检出率明显升高。但是染色体检查仍有一定的局限性,对于染色体微缺失、微重复以及单基因病、多基因病无法检出。因此,在实际应用中应根据临床实际情况将多种检测技术联合使用,以减少染色体异常患儿的出生率,提高我国出生人口质量。

参考文献

[1] 刘秀静,应晓媚,楼文文. 女性不良妊娠与染色体异常关系探讨[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(6):59-60.

[2] ZHANG R, CHEN X, WANG D, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities identified by copy number variation sequencing in high-risk pregnancies, spontaneous abortions, and suspected genetic disorders[J]. J Int Med Res,2019,47(3):1169-1178.

[3] 李毅,冯强,司红卫,等. 二胎政策下羊水染色体检查与出生缺陷防控[J]. 泰山医学院学报,2018,39(7):726-730.

[4] 夏燕,叶尔登切切克,加米拉·热扎克,等. 羊水穿刺产前诊断指征与羊水胎儿染色体核型关系研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(3):292-293. (下转第 1925 页)

本研究不足之处在于仅评定了测量过程相关检验结果的不确定度,未涉及其他可能导致诊断错误的因素,如生物学变异、季节变化和分析前变异等^[14]。

本研究可能为临床实验室中使用自上而下的方法评估 MU 提供了基本实用的参考。评估 MU 有助于获得检验程序性能质量的客观信息,确定需要改进的分析物,并要求制造商提高其产品的分析性能质量。

参考文献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine Approved Guideline; EP29-A [S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2012.

[2] KAUFMAN R M, DJULBEGOVIC B, GERNSHEIMER T, et al. Platelet transfusion; a clinical practice guideline from the AABB [J]. Ann Intern Med, 2015, 162 (3): 205213.

[3] International Organization for Standardization. Medical laboratories; requirements for quality and competence; ISO15189 [S]. Geneva, Switzerland; ISO, 2022.

[4] International Organization for Standardization. Medical laboratories; Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty; ISO/TS 20914; 2019 [S]. Geneva, Switzerland; ISO, 2019.

[5] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室:测量不确定度的评定与表达; CNAS-TRL-001; 2012 [S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会, 2012.

[6] 刘伟平, 杨新春, 殷明刚. 八项主要血细胞分析指标的测量不确定度评估及分析 [J]. 医学检验与临床, 2018, 29 (6): 25-27.

(上接第 1921 页)

[5] 周兰, 陈晓会, 熊姣娇, 雷玲. 2860 例不同产前诊断指征的羊水细胞染色体检查结果及高危因素分析 [J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(4): 450-456.

[6] 赵扬玉, 原鹏波, 陈练. 二胎时代高龄产妇面临的问题 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(2): 97-100.

[7] 刘洁, 左娟, 朱瑾, 等. 1 837 例不同指征产前诊断羊水细胞染色体核型分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24 (11): 57-59.

[8] 杨济敏, 宋正玲, 陆军燕. 胎儿染色体核型检测与产前诊断指征分析 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(3): 46-47.

[9] 赵干业, 代鹏, 郜珊珊, 等. 无创产前检测在 14 279 例单胎染色体异常筛查中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(7): 702-704.

[10] XU L, HUANG H, LIN N, et al. Non-invasive cell-free fetal DNA testing for aneuploidy: multicenter study of 31 515 singleton pregnancies in southeastern China [J]. Ul-

[7] 黄福达, 张秀明, 傅强, 等. 血常规项目测量不确定度评定 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(22): 3232-3234.

[8] MARTINELLO F, SNOJ N, SKITEK M, et al. The top-down approach to measurement uncertainty: which formula should we use in laboratory medicine [J]. Biochem Med (Zagreb), 2020, 30(2): 020101.

[9] RIGO-BONNIN R, DÍAZ-TROYANO N, GARCÍA-TEJADA L, et al. Estimation of the measurement uncertainty and practical suggestion for the description of the metrological traceability in clinical laboratories [J]. Biochem Med (Zagreb), 2021, 31(1): 010501.

[10] SEPAROVIC L, SIMABUKURO R S, COUTO A R, et al. Measurement uncertainty and conformity assessment applied to drug and medicine analyses; a review [J]. Crit Rev Anal Chem, 2023, 53(1): 123-138.

[11] CERIOTTI F. Deriving proper measurement uncertainty from internal quality control data; an impossible mission [J]. Clin Biochem, 2018, 57: 37-40.

[12] ÇELAP I, VUKASOVIĆ I, JURIĆIĆ G, et al. Minimum requirements for the estimation of measurement uncertainty; Recommendations of the joint Working group for uncertainty of measurement of the CSMBLM and CCMB [J]. Biochem Med (Zagreb), 2017, 27(3): 030502.

[13] PANTEGHINI M. The simple reproducibility of a measurement result does not equal its overall measurement uncertainty [J]. Clin Chem Lab Med, 2022, 60(10): e221-e222.

[14] COSKUN A, THEODORSSON E, OOSTERHUIS W P, et al. Measurement uncertainty for practical use [J]. Clin Chim Acta, 2022, 531: 352-360.

(收稿日期: 2022-10-29 修回日期: 2023-02-26)

trasound Obstet Gynecol, 2020, 55(2): 242-247.

[11] 黎昱, 宋婷婷, 徐盈等. 染色体微阵列技术在高龄孕妇产前诊断中的价值 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2021, 47 (3): 80-83.

[12] 王游声, 张翠翠, 蔡婵慧, 等. 高龄孕妇年龄与胎儿染色体异常的相关性分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(1): 96-98.

[13] SINAJON P, CHITAYAT D, ROIFMAN M, et al. Increased nuchal translucency: results from microarray and RASopathy disorders testing [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55(3): 383-390.

[14] HU T, ZHANG Z, WANG J, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal aberrations by chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound anomalies in the urinary system [J]. Prenat Diagn, 39(12): 1096-1106.

(收稿日期: 2022-12-16 修回日期: 2023-03-14)