

染色体核型分析联合染色体芯片技术在超声提示结构异常胎儿产前诊断中的应用

赵雪飘

(宿迁市第一人民医院, 江苏省宿迁市 223800)

【摘要】 目的 探讨染色体核型分析联合染色体芯片技术在超声提示结构异常胎儿产前诊断中的应用价值。**方法** 选择产前超声提示胎儿结构异常的 120 例孕妇。在超声定位下穿刺抽取羊水 20 mL, 并行羊水细胞培养及染色体核型分析, 同时行单核苷酸多态性芯片检测。**结果** 120 例孕妇羊水细胞均培养成功, 成功率为 100.00%。染色体核型异常者 11 例, 异常率为 9.17%, 其中有 9 例为染色体数目异常, 2 例为染色体结构异常。超声显示多发畸形者的染色体核型异常率最高(15.00%)。120 例孕妇中, 染色体芯片异常 18 例, 异常率为 15.00%; 10 例染色体核型异常者染色体芯片均异常, 有 1 例染色体结构异常者染色体芯片正常; 109 例染色体核型正常者中有 8 例染色体芯片异常, 其中 3 例为已知致病性综合征, 5 例为意义未明拷贝数变异(CNVs)。**结论** 在超声提示结构异常胎儿产前诊断中联合应用染色体核型分析与染色体芯片技术, 可提高产前的染色体异常检出率, 更好地找出遗传学病因, 有着重要的临床应用价值。

【关键词】 染色体核型; 染色体芯片; 胎儿结构异常; 超声诊断; 产前诊断

【中图分类号】 R 715.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-6575(2020)06-0739-04

DOI:10.11864/j.issn.1673.2020.06.12

Application of chromosome karyotype combined with chromosome chip technology in the prenatal diagnosis of fetal structural abnormalities indicated by ultrasound

ZHAO Xuepiao

(Suqian First People's Hospital, Suqian 223800, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To explore the application value of chromosome karyotype combined with chromosome chip technology in the prenatal diagnosis of fetal structural abnormalities indicated by ultrasound. **Methods** A total of 120 pregnant women with fetal structural abnormalities indicated by prenatal ultrasound were selected. Amniotic fluid (20 mL) was extracted guided by ultrasound, and amniotic fluid cell culture was conducted and karyotype was analyzed; meanwhile, the single nucleotide polymorphism array (SNParray) was detected. **Results** The amniotic fluid cells of 120 pregnant women were cultured successfully, with a 100.00% success rate. Eleven cases indicated as chromosome karyotype abnormalities, with a 9.17% abnormal rate; among them, 9 cases interpreted chromosome number abnormalities, and 2 cases were abnormal in chromosome structure. The abnormal rate of chromosomal karyotype was the highest in patients with multiple malformations (15.00%). Among 120 pregnant women, the abnormal chromosome chips revealed in 18 cases, with a 15.00% abnormal rate; 10 cases with abnormal chromosome karyotype interpreted abnormal chromosome chip, and 1 case with abnormal chromosome structure indicated normal chromosome chip. Among 109 cases with normal karyotype, 8 cases interpreted abnormal chromosome chip, among which 3 cases were known as pathogenic syndrome, and 5 cases as copy number variations (CNVs) were unknown. **Conclusion** The combined application of chromosome karyotype and chromosome chip technology in the prenatal diagnosis of fetal structural abnormalities indicated by ultrasound can improve the detection rate of prenatal chromosomal abnormalities, and preferably find out the genetic etiology, which has important clinical application value.

【Key words】 Chromosome karyotype; Chromosome chip; Fetal structural abnormality; Ultrasound diagnosis; Prenatal diagnosis

目前对于因染色体微小变异、染色体病等引起的疾病还没有确切有效的治疗方法。在超声结构异常胎儿的产前诊断方法中,染色体核型分析是一种常用的技术手段,但其存在一定局限性^[1-2]。染色体核型分析一般对于染色体片段超过 5 Mb 的敏感性较高,分辨率通常为 10 Mb,对于染色体上微小片段的重复与丢失(不足 5 Mb),其敏感性较低,并且不能明确定位额外小标记染色体的来源^[3]。另外,染色体核型分析需细胞培养,培养可能会失败,且等待报告的周期较长。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)为新型的染色体分析技术,其可以检测超过 1 kb 的拷贝数变异(copy number variations, CNVs)。相比于染色体核型分析,CMA 更自动化,具有更高的分辨率,检测周期明显缩短,弥补了其不足之处,目前一般应用于染色体、基因层面的产前诊断^[4]。临床上常用的 CMA 为单核苷酸多态性芯片(single nucleotide polymorphism array, SNParray)检测技术,SNParray 不仅可以检测出 CNVs,同时还可以检测出单亲二倍体、杂合性丢失等^[5]。本研究对超声结构异常胎儿联合使用染色体核型分析与 SNParray 检测技术,进一步判断胎儿染色体疾病,从而为孕妇的优生优育提供一定的咨询指导,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)均为单胎妊娠;(2)临床资料完备。排除标准:(1)多胎妊娠者;(2)非自然妊娠者;(3)不能跟踪随访者。根据纳入、排除标准,选择 2019 年 5 月至 2020 年 6 月在我院行产前超声检查,提示胎儿结构异常的 120 例孕妇为研究对象,年龄为 24~41 岁,孕周为 19~31 周;产前超声结果异常情况:心脏畸形 13 例、消化系统畸形

10 例、泌尿系统畸形 16 例、神经系统畸形 16 例、骨骼畸形 6 例、多发畸形 40 例、其他畸形 19 例。引产后随访或胎儿分娩后的诊断均与产前超声诊断相符。本研究经过我院医学伦理委员会审核批准,且所有患者均对本研究知情并签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型分析 超声定位下行羊膜穿刺,抽取羊水 20 mL 行细胞培养,制备中期染色体,进行 G 显带分析,染色体核型分析标准参照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2013) G 显带 400 条带水平标准。

1.2.2 SNParray 检测 获取 10 mL 羊水,以 Affymetrix CMA 提取基因组 DNA,采用分光光度计对 DNA 浓度与纯度进行测定,让 DNA A260/280 nm 保持在 1.7~1.9 之间。根据标准的微阵列操作手册,采用 HumanCyto SNP-12 芯片扩增、标记全基因组,杂交、扫描,使用 KaryoStudio 与 GenomeStudio 软件分析扫描结果^[6]。输入数据到 UCSC 数据库进行分析,并比对表型数据库 DECIPHER、DGV 数据库、OMIM、PubMed、Geneimprint 等目前国际上已有的正常人群数据库,查找变异致病分类。

2 结果

2.1 染色体核型结果分析 对 120 例孕妇穿刺获得的羊水均培养成功,成功率为 100%。染色体核型异常者 11 例,异常率为 9.17%,其中有 9 例为染色体数目异常,2 例为染色体结构异常。超声显示多发畸形者的染色体核型异常率最高,异常率为 15.00%。见表 1。

表 1 120 例孕妇的染色体核型结果分析

超声异常	n	异常染色体核型(n)						异常率 (%)
		45,X	47,XN,+13	47,XN,+18	47,XN,+21	47,XYY/47,XXX	结构异常	
心脏畸形	13	0	0	0	1	0	0	7.69
消化系统畸形	10	0	1	0	0	0	0	10.00
泌尿系统畸形	16	0	0	0	0	1	0	6.25
神经系统畸形	16	0	0	0	0	0	0	0
骨骼畸形	6	0	0	0	0	0	0	0
多发畸形	40	0	0	3	0	1	2	15.00
其他	19	1	0	1	0	0	0	10.53
合计	120	1	1	4	1	2	2	9.17

2.2 染色体芯片结果分析 120 例孕妇中,染色体芯片异常 18 例,异常率为 15.00%;10 例染色体核型异常者的染色体芯片均异常,有 1 例染色体结构异常

者染色体芯片正常;109 例染色体核型正常者中有 8 例染色体芯片异常,其中 3 例为已知致病性综合征,5 例为意义未明 CNVs。见表 2。

表 2 109 例染色体核型正常者染色体芯片结果分析

超声异常	n	芯片异常种类(n)		异常率(%)
		明确综合征	意义未明	
心脏畸形	12	1	0	8.33
消化系统畸形	9	0	0	0
泌尿系统畸形	15	0	0	0
神经系统畸形	16	1	1	12.50
骨骼畸形	6	0	1	16.67
多发畸形	34	1	3	11.76
其他	17	0	0	0
合计	109	3	5	7.34

3 讨论

目前的临床研究普遍认为,超声结构异常胎儿存在染色体异常的风险会明显升高^[7]。不同种类、数量的超声结构异常,其染色体异常率也存在着较大的差异性^[8],为了进一步完善产前诊断,需要进一步行染色体核型分析与染色体芯片分析。有研究发现,对于超声结构异常,而染色体核型正常的胎儿,其与临床相关的 CNVs 的检出率大约为 9.1%^[9]。本研究中,染色体核型分析的异常率明显低于 SNParray 检测的异常率,该研究结果与目前临床上大部分研究结果大致相同。

随着超声技术的不断发展,超声结构异常胎儿的检出率也在不断提高,一部分超声结构异常胎儿是因染色体核型异常所引起的。本研究中染色体核型异常检出率为 9.17%,异常率相对较高,可能是因为本研究的研究对象均为超声结构异常胎儿。在异常染色体核型种类中,18-三体异常最多,有 4 例,可以看出产前超声筛查对于 18-三体异常的灵敏度较高。对于多发畸形胎儿,其染色体核型异常种类最多,异常率也最高。因此临床上对于产前超声检查显示多发畸形的胎儿,有必要进行介入性产前诊断。

染色体核型分析一直是染色体异常疾病产前诊断的“金标准”,但是其分辨率并不高,检测的周期较长,且不能检测染色体片段低于 5 Mb 的 CNVs^[10]。相关研究结果显示,对于超声结构异常,染色体核型分析正常的胎儿,有一部分存在着可能致病或明显致病性 CNVs^[11]。故染色体核型分析技术已经难以满足临床上对染色体病产前诊断的需求,在产前诊断中需要结合染色体芯片检测技术及时、准确地诊断染色体片段重复与丢失、染色体数量异常、致病性基因组 CNVs 等染色体疾病,从而降低严重出生缺陷新生儿的出生率^[12]。对于超声结构异常,染色体核型分析

正常的胎儿,通过 SNParray 检测技术也可能会发现具有重要临床意义的染色体异常^[13]。本研究中,109 例染色体核型正常者中有 8 例染色体芯片异常,其中 3 例为已知致病性综合征,5 例为意义未明 CNVs。相比于染色体核型分析,SNParray 检测技术的灵敏度更高,故目前 SNParray 检测技术在临床上的应用越来越广泛,特别是在染色体病的产前诊断中。有不少学者提倡 SNParray 检测技术取代染色体核型分析^[14],但是 SNParray 不能检测出染色体结构异常。尽管 SNParray 可以检测出一些微小染色体片段重复或缺失,但并非均具有临床价值,对于意义未明的染色体异常还需要进一步研究探讨^[15]。故 SNParray 检测技术还不能完全代替染色体核型分析。

综上所述,对于超声结构异常胎儿,其染色体异常风险较高,故建议进行染色体核型分析、染色体芯片检测,两者的联合使用能够弥补各自的不足,提高染色体异常的检出率及准确性,可以更好地找出遗传学病因以评估胎儿预后,降低缺陷新生儿的出生率,有利于提高人口素质。

参 考 文 献

- [1] 张文玲,刘晓婷,张立文,等. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用综述[J]. 解放军医学院学报, 2018,39(12):1110-1113.
- [2] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组,中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 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.
- [3] 蒋宇林,戚庆炜,孟华,等. 308 例高危妊娠产前诊断 CMA 技术发现不明确拷贝数变异的结果分析[J]. 生殖医学杂志, 2017,26(9):863-868.

(下转第 790 页)

- 分析与护理防护对策[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(23):12-14.
- [10] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2019:71-74.
- [11] 杨凡,孙天华,姜红,等. 新生儿经上肢 PICC 穿刺术后导管尖端定位准确性的影响因素探讨[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2017,12(7):691-692.
- [12] 姜琴,茅志娟,高妙平,等. 新生儿 PICC 异位的原因分析及对策[J]. 护理学报,2011,18(9B):52-54.
- [13] Gorski LA. Infusion nursing standards of practice[J]. J Infus Nurs, 2007, 30(3):151-152.
- [14] 鲁林花,丁美华,黄丽芳,等. 改良送管方法预防经外周静脉置入中心静脉导管异位至颈内静脉的临床研究[J]. 解放军护理杂志,2017,34(4):53-55,64.
- [15] 张小田,周凤英. 超声导管尖端定位技术在早产儿 PICC 置管中的应用价值研究[J]. 中国超声医学杂志,2018,34(1):40-43.
- [16] 沈峰平,李红梅,朱秀平,等. 肘横纹测量法在超声引导下 PICC 置管中的应用[J]. 中华现代护理杂志,2014,20(3):254-255.
- [17] 高青,钱火红. PICC 置管长度测量方法的改进[J]. 护理学杂志,2013,28(14):11-12.
- [18] 张红,马淑玲,董静,等. PICC 置管导管异位的发生情况及相关因素分析[J]. 护理管理杂志,2011,11(3):203-204.
- [19] 李琳,刘晓丹,任静,等. 经外周静脉置入中心静脉导管异位相关因素的 Meta 分析[J]. 中国实用护理杂志,2014,30(30):14-19.
- [20] 范彬,黄芬. 抬高床头联合呼吸配合在预防经外周静脉置入中心静脉导管异位中的应用效果[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(6):146-148.
- [21] 邓桂珍,谭瑞贞. 改良体位在早产儿 PICC 导管异位于不同位置的处理效果观察[J]. 中国医学创新,2015,12(18):88-90.
- [22] 张萍,冯敏容. 早产儿 PICC 发生导管异位的影响因素与处理方法[J]. 护理实践与研究,2019,16(9):118-120.
- [23] 沈萍,肖艾青,张小平,等. 早产儿 PICC 尖端定位与相关并发症的关系研究[J]. 全科护理,2019,17(5):575-577.
- [24] 梁小琼,梁丽玲,黄菲,等. 半卧位联合指压颈内静脉阻断法对降低早产儿 PICC 置管异位率的影响[J]. 护理实践与研究,2020,17(17):116-118.
- [25] 黄海英,刘梅. 早产儿 PICC 导管最佳置入长度与体重的相关性[J]. 中华全科医学,2020,18(2):262-264,337.
- [26] 黄向红,罗丽. 床旁高频彩色多普勒超声在低出生体重早产儿上肢 PICC 导管尖端定位中的应用[J]. 微创医学,2017,12(5):634-637.

(收稿日期:2020-09-20 修回日期:2020-11-27)

(上接第 741 页)

- [4] 赵少翠,孙淑湘,孙铁兰,等. 低深度染色体拷贝数变异检测结合细胞学检测在产前诊断中的应用探讨[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(8):921-924,928.
- [5] 胡婷,张竹,王嘉敏,等. 染色体微阵列分析在染色体核型分析无法明确诊断病例中的应用价值[J]. 四川大学学报,2017,48(3):460-463.
- [6] 国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断室间质量评价专家委员会. 染色体微阵列分析实验室技术要求专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2019,42(9):745,751.
- [7] Hellmuth SG, Pedersen LH, Miltoft CB, et al. Increased nuchal translucency thickness and risk of neurodevelopmental disorders[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2017,49(5):592-598.
- [8] 唐中锋,林晓娟,杨磊,等. 胎儿染色体组拷贝数变异与产前超声异常的相关性分析[J]. 中国临床医学影像杂志,2019,30(6):433-436.
- [9] 林桂先,梁树夏,梁富怡,等. 胎儿超声检查异常与染色体异常相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2020,28(1):46-48.
- [10] 余宏盛,郭红,沈双双,等. 染色体核型分析联合 SNP-array 技术在不良妊娠史孕妇产前诊断中的应用[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(3):155-159.
- [11] 王淑娴,马京梅. 染色体微阵列分析技术的适宜产前诊断应用策略[J]. 中华围产医学杂志,2019,22(1):26-29.
- [12] Du Y, Ren Y, Yan Y, et al. Absent fetal nasal bone in the second trimester and risk of abnormal karyotype in a prescreened population of Chinese women[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2018, 97(2):180-186.
- [13] 南钰,刘宗谕,张剑,等. 妊娠 16~18 周超声软指标与胎儿染色体异常的关系[J]. 中华医学杂志,2018,98(41):3320-3323.
- [14] 代鹏,孔祥东. 355 例产前胎儿羊水细胞易位染色体核型分析及遗传咨询[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(5):560-563,570.
- [15] 王敏,王昊,毛爱芬,等. 染色体微阵列联合核型分析在 NT 增厚胎儿的产前诊断研究[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(4):465-468.

(收稿日期:2020-08-20 修回日期:2020-10-31)