

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003211

2 860 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

周 兰, 陈晓会, 熊姣姣, 雷 玲
(重庆医科大学附属妇女儿童医院妇产科, 重庆 401147)

【摘要】目的:探讨胎儿染色体异常核型与产前诊断指征的关系。**方法:**选择 2019 年 1 月至 2019 年 12 月不同产前诊断指征到重庆医科大学附属妇女儿童医院妇产科就诊的 2 860 例孕妇, 在 B 超引导下进行羊膜腔穿刺术。后行羊水细胞培养及胎儿染色体核型分析。**结果:**2 860 例孕妇羊水中因细胞过少及活力不足培养失败 109 例, 细胞培养成功 2 751 例, 成功率为 96.2%。共检出染色体多态性 119 例, 检出率 4.33%; 共检出异常核型 153 例, 检出率 5.56%。其中, 染色体数目异常 66 例, 占异常核型的 43.1%; 染色体结构异常 59 例, 占异常核型的 38.6%; 嵌合体 28 例, 占异常核型的 18.3%。产前诊断指征中, 父母一方染色体异常的胎儿染色体异常检出率最高, 为 32.93%; 其次是无创产前基因检测 (non invasive prenatal testing, NIPT) 高风险, 异常检出率为 28.99%。非单纯高龄 ≥ 40 岁组异常核型检出率显著高于非单纯高龄 35~39 岁组, 同时显著高于单纯高龄 ≥ 40 岁组。**结论:**孕妇羊水细胞染色体核型分析可为产前诊断和优生优育咨询提供理论参考。

【关键词】产前诊断; 羊水细胞; 核型分析

【中图分类号】R715

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-06-15

The 2 860 cases of amniotic cell karyotype analysis on different indication of antenatal diagnosis

Zhou Lan, Chen Xiaohui, Xiong Jiaojiao, Lei Ling

(Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the relationship between the chromosomal abnormal karyotype and the indication of antenatal diagnosis. **Methods:** To perform amniocentesis under the B-ultrasonic guidance and then conduct the amniotic cell culture and karyotype analysis, from the 2 860 cases of pregnant women with different indication of antenatal diagnosis, who came to the Department of Obstetrics and Gynecology, Woman and Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2019 to December 2019. **Results:** The success rates of amniotic cell culture were 96.2%. Total 119 chromosomal polymorphisms cases were detected with 4.33% ratio and 153 cases were abnormal karyotypes with detection rate of 5.56%, among which the ratio of numerical abnormality was 43.1% (66/153), the ratio of abnormal structure was 38.6% (59/153), and the ratio of chimera abnormality was 18.3% (28/153). In the prenatal diagnosis indication, the detection rate of known family history of chromosome disorders was highest (32.93%), and secondly was that of NIPT (non invasive prenatal testing) (28.99%). Chromosomal abnormal karyotype detection rate in very advanced maternal age (≥ 40) with other prenatal diagnosis indication was significantly higher than that of in advanced maternal age (35~39) with other prenatal diagnosis indication and in very advanced maternal age (≥ 40) without other prenatal diagnosis indication. **Conclusion:** Chromosome karyotype analysis of amniotic cells in pregnant women can provide theoretical reference for prenatal diagnosis and prenatal consultation.

【Key words】antenatal diagnosis; amniotic cell; karyotype analysis

染色体病是指由染色体数目或结构异常所引起的遗传性疾病, 涉及多个器官、系统的形态和功能异常, 临床多表现为智力低下、多发畸形、生长发育迟缓等。据统计目前我国每年 2 000 万新生儿中, 出生缺陷儿童总数高达 80 万~120 万人, 占每年出生人口总数的 4%~6%^[1]。遗传因素包括染色体

异常所致的出生缺陷约占 19.07%^[2]。染色体病患儿的出生给家庭及社会带来了严重的经济和精神负担, 目前该病尚无有效的治疗方法。产前筛查和产前诊断是预防出生缺陷、优生优育的重要手段。

产前筛查和产前诊断的检查途径大致分为介入性检查和无创检查两类。介入性检查主要是指绒毛活组织检查、羊膜腔穿刺 (取羊水) 或脐带穿刺 (取胎儿血) 等检查, 以判断胎儿有无异常。羊膜腔穿刺是最常用的介入性产前诊断方法。与无创检查相比, 羊膜腔穿刺术准确率高, 但有可能造成流产、感染或胎儿损伤等不良妊娠结局。因此, 建议具有

作者简介: 周 兰, Email: 820337624@qq.com,

研究方向: 产前筛查与产前诊断、医疗质量与安全管理。

通信作者: 雷 玲, Email: leiling3@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230427.1732.028.html>

(2023-04-28)

高危诊断指征的妊娠者进行羊膜腔穿刺术以明确诊断,以提高胎儿异常的检出率。目前产前高危诊断指征主要有:父母染色体异常,胎儿染色体非整倍体无创产前基因检测(noninvasive prenatal testing, NIPT)高风险,B超胎儿多发畸形,血清学筛查(唐氏筛查)高风险,高龄,不良孕产史和地贫携带等。

本文分析了重庆医科大学附属妇女儿童医院行羊水细胞培养的2 860例孕妇的羊水细胞染色体核型结果,总结了胎儿异常核型出现的类型和发生率,探讨异常核型及染色体多态性出现的相关影响因素,为产前诊断和优生优育咨询提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2019年1月至2019年12月在重庆医科大学附属妇女儿童医院进行遗传咨询并经羊膜腔穿刺术进行产前诊断的2 860例高危孕妇的病历资料,均为单胎妊娠。年龄17~51岁,平均 (32.32 ± 5.47) 岁;孕周16~37周。产前诊断的指征主要包括唐氏血清学筛查高风险(包括临界风险)、NIPT高风险、胎儿B型超声(B超)软指标阳性(包括心室强光点、肠管强回声、轻度肾盂扩张、轻度脑室扩张、脉络丛囊肿、鼻骨发育不良等)、高龄(≥ 35 岁)、父母一方染色体异常、不良孕产史、地贫基因携带、近亲结婚等。

1.2 方法

在羊水穿刺前均告知孕妇及其家属进行羊水染色体分析的产前诊断范围与风险,并签署知情同意书。在Vlouson E6超声仪超引导下经羊膜腔穿刺术,取羊水20 mL,分装于2个15 mL无菌离心管中,1 500 r/min离心5 min后弃上清,留取约0.5 mL制成细胞悬液。按照两线培养原则,将细胞悬液分别平铺于2个预先加入4 mL羊水培养基的25 cm³培养瓶中,置于37℃、5% CO₂培养箱中培养7 d。倒置显微镜(Nikon,ECLIPSE-TS100)下观察羊水细胞贴壁生长情况。当羊水细胞贴壁生长旺盛,并有5~6个克隆时进行细胞传代,继续培养2~3 d。当细胞融合率达到70%~80%时,进行两线细胞收获、制片,常规染色体G显带,用德国蔡司全自动染色体扫描分析系统进行核型分析,分析5~10个核型,计数20~30个分裂。异常核型增加计数及分析量;对于染色体结构异常的核型,建议行父母染色体核型分析。诊断标准按照

人类细胞遗传学国际命名(ISCN2016)标准进行,并出具诊断报告。

1.3 观察指标

分析不同产前诊断指征异常核型检出率;统计胎儿染色体异常核型分布情况;统计高龄产妇异常核型检出率。

1.4 统计学处理

运用SPSS 19统计软件。计数资料以百分比表示。采用卡方检验比较组间差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 染色体异常及多态性检出率

2 860例孕妇羊水中因细胞过少及活力不足培养失败109例,细胞培养成功2 751例,成功率为96.2%。染色体核型异常检出率5.56%(153/2 751),其中染色体数目异常检出率(2.40%)最高,检出66例。染色体多态性检出率4.33%(119/2 751)。各种核型异常检出率见表1。

表1 染色体核型异常及多态性检出率

分类	例数	检出率/%
染色体核型异常		
数目异常	66	2.40
结构异常	59	2.14
嵌合体	28	1.02
染色体多态性	119	4.33

2.2 不同产前诊断指征异常核型检出率比较

不同产前诊断指征的染色体异常核型检出率不相同,父母一方染色体异常的羊水细胞染色体异常核型检出率最高,为32.93%。本院NIPT高风险羊水细胞染色体异常核型检出率28.99%,低于目前报道的NIPT高风险检出率。综合不同产前诊断指征,染色体数目异常检出率最高,详细检出情况见表2。

2.3 染色体异常核型分布情况不同

153例染色体异常核型中以染色体数目异常最为多见,共检出66例,占异常染色体核型的43.1%。常染色体数目异常53例,其中21-三体综合征检出35例,占常染色体数目异常的66.0%;18-三体综合征检出8例,占常染色体数目异常的15.1%。性染色体数目异常13例,占染色体数目异常的24.5%。染色体结构异常包括46例平衡性结构异常,13例非平衡性结构异常。嵌合体28例。染色体异常核型详细分布情况见表3。

表2 不同产前诊断指征异常核型检出率比较(n;n,%)

诊断指征	总例数	数目异常	结构异常	嵌合体	合计
不良孕产史	190	1(0.53)	2(1.05)	1(0.53)	4(2.11)
B超异常	771	17(2.20)	15(1.95)	10(1.56)	42(5.45)
高龄	1 080	18(1.67)	8(0.75)	7(0.65)	33(3.06)
父母一方染色体异常	82	0(0.00)	24(29.27)	3(3.67)	27(32.93)
唐筛高风险	447	13(2.91)	7(1.57)	5(1.12)	25(5.60)
NIPT高风险	69	17(24.64)	2(2.90)	1(1.45)	20(28.99)
其他因素	112	0(0.00)	1(0.89)	1(0.89)	2(1.79)
总计	2 751	66(2.40)	59(2.14)	28(1.02)	153(5.56)

注:同时具有2项或以上指征者,按第一指征分类

表3 染色体异常核型分布情况

染色体异常类型	异常核型	例数
常染色体数目异常 (n=53)	47,XN,+21	35
	47,XN,+18	8
	47,XN,+der(22)(11;22)(q23.3;q11.1)	2
	47,XN,1qh+,+21	1
	47,XN,+mar	5
	47,XN,inv(9)(p12q13),+21	1
性染色体数目异常 (n=13)	47,XN,t(4;18)(q31.3;q22),+18	1
	47,XNN	8
	47,XXY	1
	47,XYY	1
	47,XXX	1
	48,XNNN	1
平衡结构异常 (n=46)	47,XN,+9	1
	46,X,inv(N)(p11q12)	7
	46,X,inv(N)(p11q12)pat	2
	46,XN,t(4;10)(q33;q25)mat	1
	46,XN,t(11;22)(q25;q13)	1
	46,XN,inv(1)(p13q21)	1
	46,XN,t(2;11)(p12;q22),8qs	1
	46,XN,t(1;6)(p22;p22)	1
	46,XN,t(1;5)(p13;p13)mat	1
	46,XN,t(5;9)(q31;q34)mat	1
	46,XN,t(1;7)(q32;q21)mat	1
	46,XN,t(11;16)(q25;p11.2)mat	1
	46,XN,t(4;5)(p14;q14.1)mat	1
	46,XN,t(8;20)(q24.4;q13.3)mat	1
	46,XN,t(4;7)(p10;p10)mat	1
	46,XN,t(9;11)(q22;q25)	1
	45,XN,rob(13;15)(q10;q10)mat	1
	46,XN,t(1;20)(p33;q13.2)	1
	46,XN,t(2;8)(q23;p21.3)pat	1
	46,XN,inv(10)(q11.21q22.3)	1
	46,XN,t(3;9)(q22;p24)mat	1
	46,XN,t(12;21)(q13;q11.2)mat	1
	46,XN,t(4;9)(q21;q13)mat	1
	46,XN,t(2;9)(q21;q32)pat	1
	46,XN,t(5;10)(p10;p10)mat	1
	46,XN,rob(13;14)(q10;q10)	1
	46,XN,t(17;22)(q21.1;q11.2)pat	1
	46,XN,t(1;2)(p22.2;p11.2)mat	1
	45,XN,rob(14;21)(q10;q10)mat	1
	46,XN,t(2;4)(q13;q33)pat	1
	46,XN,t(8;9)(p21;p24)pat	1
	45,XN,rob(13;14)(q10;q10)pat	1
	46,XN,t(6;13)(p21.1;q22)	1
	46,XN,t(3;8)?(p25;q22)	1
	45,XN,rob(13;14)(q10;q10)mat	1
	46,XN,inv(13)(q13q22)	1
	46,XN,inv(2)(p11.2q13)	1
	46,XN,t(12;18)(p11q;23)mat,22p-	1
	46,XN,t(3;8)(q21;q24.3),t(4;12)(q22;p12)	1
	46,XN,inv(11)(q13.1q21)pat	1

续表

染色体异常类型	异常核型	例数
非平衡结构异常 (n=13)	46,XN,add(15)(p11.2)mat	1
	46,XN,add(6)(q27)	1
	46,XN,add(15)(p11)	1
	46,XN,add(15)(p11.2)mat	1
	46,XN,del(4)(p16.2)	1
	45,XN,der(13;14)(q10;q10)mat	1
	46,XN,der(11)(pter→q14.1:),der(18)(18pter→18q21.3::11q14.2→11qter)	1
	46,XN,der(1)(1;7)(q44;q32)	1
	46,XN,der(19)t(17;19)(q25.1;p13.3)	1
	46,XN,der(4)t(4;16)(q35;p11.2)mat	1
	46,XN,der(18)t(8;18)(p21;q23)mat	1
	46,XN,+der(13)t(13;21)(q21.2;q21.3)pat,-21	1
	46,XN,der(8)(?:p23.1→qter)	1
嵌合体 (n=28)	mos45,X[3]/46,XN[17]	1
	mos47,XXY[4]/46,XY[21]	1
	mos47,XNN[6]/46,XN[14]	1
	mos45,X[33]/47,XNN[4]/46,XN[3]	1
	mos47,XN,+mar[24]/46,XN[26]	1
	mos46,XN,t(11;22)(q24.1;q13),14pstk+[4]/46,XN,14pstk+[56]	1
	mos46,XN,t(12;19)(q24.3;p13)[4]/46,XN[51]	1
	mos46,XN,t(7;15)(p14.2;q22.1)[4]/46,XN[46]	1
	mos45,X[18]/46,XN[2]	1
	mos46,XN,t(2;8)(q31;p23)[12]/46,XN[33]	1
	mos46,X,+mar[39]/45,X[6]/46,XN[50]	1
	mos46,XN,del(13)(q21q31)[45]/45,X,del(13)(q21q31)[3]/47,XNN,del(13)(q21q31)[1]	1
	mos47,XN,+mar1[33]/47,XN,+mar2[22]/46,XN[10]	1
	mos45,X,9qh+[2]/46,XN,9qh+[28]	1
	mos47,XXY[2]/46,XN[38]	1
	mos45,X[12]/46,XN[8]	1
	mos45,X[25]/46,XN[5]	1
	mos47,XN,+mar[25]/46,XN[2]	1
	mos46,XN,t(8;11)(q21;q22)[2]/46,XN,t(5;9)(q31;q34)[1]/46,XN[45]	1
	mos46,XN,-21,+mar[75]/45,XN,-21[6]	1
	mos45,X[13]/46,XN[8]	1
	mos47,XN,+15[4]/46,XN[51]	1
	mos46,XN,t(6;9)(q22.2;q21.2)[3]/46,XN[52]	1
	mosX[3]/46,XN[17]	1
	mos45,XN,rob(14;22)(q10;q10)pat[52]/46,XN,rob(14;22)(q10;q10)pat,+22[1]	1
	mos47,XNN[2]/46,XN[28]	1
	mos45,X[8]/46,XN[37]	1
	mos45,X[4]/46,XN[32]	1

2.4 不同年龄组胎儿染色体异常的检出率比较

将高龄孕妇组按单纯高龄和非单纯高龄分组,非单纯高龄组是指除高龄外,还具有如超声异常、不良孕产史等其他诊断指征的孕妇。各组再按年龄分为35~39岁组和≥40岁组,然后分析染色体核型异常检出情况。详细检出率见表4。

表 4 高龄孕妇不同年龄组胎儿染色体异常的检出率比较(n;n,%)

组别	例数	染色体核型异常				χ^2 值	P 值
		数目异常	结构异常	嵌合体	合计		
单纯高龄	35~岁(A组)	813	11(1.35)	6(0.74)	6(0.74)	23(2.83)	0.638 ^a
	40~岁(B组)	216	2(0.93)	1(0.46)	1(0.46)	4(1.85)	11.557 ^c
非单纯高龄	35~岁(C组)	267	7(2.62)	2(0.75)	1(0.37)	10(3.75)	0.570 ^b
	40~岁(D组)	50	5(10.00)	1(2.00)	0(0.00)	6(12.00)	5.988 ^d

注:a,A组与B组比较;b:A组与C组比较;c:B组与D组比较;d:C组与D组比较

2.5 不同产前诊断指征染色体多态性检出率比较

不同产前诊断指征的染色体多态性检出率不相同,父母一方染色体异常的羊水细胞染色体多态性检出率最高,为12.1%。经卡方检验,父母一方染色体异常组的染色体多态性检出率显著高于其他产前诊断指征组。详细检出情况见表5。

表 5 不同产前诊断指征染色体多态性检出率统计

诊断指征	总例数	染色体多态性	检出率/%
不良孕产史	190	9	4.74
B超异常	771	25	3.24
高龄	1 080	47	4.35
父母一方染色体异常	82	10	12.20
唐筛高风险	447	19	4.25
NIPT高风险	69	2	2.90
其他因素	112	7	6.25
总计	2 751	119	4.33

3 讨 论

3.1 不同产前诊断指征的羊水细胞染色体核型分析

本文回顾性分析了2 860例羊水标本,其中有效标本2 751例,发现染色体异常核型153例,异常检出率为5.56%(153/2 751)。本研究染色体异常检出率与陈竞茜等的检出结果一致(5.60%,182/3 251)^[3]。本研究染色体异常检出率略低于近几年国内其他地区文献报道的5.93%~8.10%^[4-5],这可能是由于纳入分析的人群中产前诊断比例的不同以及各地区人群染色体异常的特异性所致。

本研究夫妇一方染色体异常是羊水细胞异常核型检出率最高的一组,检出率为32.93%。夫妇一方染色体异常是指夫妇一方存在染色体异位或罗伯特异位、倒位、缺失等,通过遗传的方式影响胎儿核型及发育。有数据显示大部分检出的异常核型来源于父母的平衡性易位,胎儿可以发育至正常分

娩。我国新生儿染色体异常率为0.7%,与之相比夫妇一方染色体异常显然是羊水产前诊断高危指征之一。NIPT作为一种较新的非介入产前筛查技术,近几年的文献报道相较于其他产前诊断指征,NIPT异常核型检出率最高,可达90%及以上^[3],也有文献报道NIPT异常核型检出率为50%~60%^[6-7]。而本研究NIPT异常核型检出率28.99%,低于目前报道的NIPT高风险检出率,在下面的讨论中会详细分析。其他产前诊断指征如不良孕产史、B超异常、高龄、唐筛高风险等的异常核型检出率均高于新生儿染色体异常率的0.7%,与近几年文献报道检出率具有可比性^[3,7]。

3.2 NIPT假阳性率及NIPT-plus

NIPT检测是一种较新的非介入产前筛查技术。与传统的唐氏筛查相比,NIPT检测更具高准确率、高敏感性及高特异性^[8],越来越被孕妇及家属认可。研究表明,NIPT对T21的准确率最高,而对T18、T13以及嵌合体、易位等染色体结构异常仍存在较大的假阳性率^[9]。NIPT检测假阳性的产生是多方面因素可引起。NIPT的理论基础是孕妇的外周血中存在胎儿游离DNA(cell-free fetal DNA,cffDNA),cffDNA浓度 $\geq 4\%$ 被认为是一个重要质控指标。研究发现 $\geq 4\%$ cffDNA浓度比例随母体体质量升高而减少,降低了NIPT检测的准确性。另一方面,随着孕周的增加,cffDNA浓度升高,可增加NIPT检测准确率。Wang E等^[10]发现孕10周的中位胎儿浓度为10.2%,孕10周到21周,胎儿DNA浓度每周增加0.1%,孕21周后胎儿浓度每周增加1%。目前NIPT检测的孕周主要分布在17~20周。双胞胎胎儿cffDNA的浓度显著低于单胎cffDNA的浓度^[11],因此NIPT检测不适用于双胎妊娠。此外,辅助生殖妊娠也会导致cffDNA浓度偏低,导致检测失败率偏高,在NIPT检测规范里属于“慎用人群”。导致NIPT检测假阳性

的其他因素还包括母体染色体异常(母体自身染色体片段改变 CNV、三体及母体嵌合体)及母体肿瘤等,因此排除母体因素干扰可降低 NIPT 假阳性率。本研究 NIPT 检测共检出 69 例高风险,经羊穿核型分析确诊 20 例真阳性患者,阳性率仅 28.99%。此结果与既往研究报道阳性预测值存在较大的差异^[12-15]。分析本研究 NIPT 假阳性产生的原因,发现 69 例高风险孕妇中包括 6 例双胞胎妊娠,5 例 cfDNA 浓度偏低,2 例辅助生殖妊娠。而 NIPT 异常的 6 例双胎中,经羊穿仅有 2 例真阳性。因此,虽然 NIPT 具有高敏感性、高特异性等优势,因技术条件要求较高,限制因素较多,仍未能替代传统的筛查方法及产前诊断。

产前筛查和诊断中,常规 NIPT 的筛查目标只包括 T21、T18 和 T13 三大非整倍体染色体综合征,而这仅占染色体疾病的 20% 左右。染色体微缺失综合征(chromosome microdeletion syndrome, CMS)是人类基因组拷贝数变异导致的染色体病,发病率近 1/600(高于唐氏综合征发病率),占染色体畸变所致出生缺陷的一半。CMS 的致病性基因组拷贝数变异通常小于 5 Mb,常规 NIPT 难以筛查。基于更深的测序深度,通过改进数据分析算法,NIPT-plus 除筛查 T21、T18 和 T13 外,还可发现其他非整倍体异常及基因组拷贝数变异。研究表明,NIPT-plus 对三体的阳性预测值更高、假阳性率更低,NIPT-plus 检测扩展至性染色体非整倍体同样具有良好的检测效能^[16]。随着测序成本的进一步降低,NIPT-plus 作为染色体非整倍体的一级筛查方法已被孕妇广泛接受。邬玲仟教授团队及孔祥东教授团队今年以来开展的大队列前瞻性研究结果均支持 NIPT-plus 可以作为一线产前筛查手段在临床应用^[17-18]。

3.3 高龄对胎儿染色体核型异常

高龄产妇(年龄>35 岁)怀孕被认为是孕产妇和围产期不良结局的危险因素之一。然而,在过去的几十年里,随着越来越多的女性选择追求事业和经济保障,高龄产妇怀孕变得更加普遍。对过去十年数据的分析显示,35~39 岁孕产妇从 2010 年的每 1 000 名女性 45.9 人增加到 2019 年的 52.7 人;而 40~44 岁孕产妇从每 1 000 人中的 10.2 人增加到 12 人^[19-20]。Frederiksen LE 等^[21]发现染色体异常在高龄女性胎儿中的患病率增加,20~34 岁、35~39 岁和

>40 岁产妇的胎儿染色体异常率分别为 0.56%、1.32% 和 3.83% ($\chi^2<0.001$)。这一结论也得到了 Frick AP^[22]数据的支持。韩国的 1 项研究发现,18-三体 and 21-三体与母亲年龄密切相关。在 35 岁以上,孕妇年龄每增加 1 岁,18-三体和 21-三体的风险分别增加 1.182 倍和 1.177 倍。对于所有非整倍体,35 岁以上孕妇胎儿的患病比也随着年龄的增加而增加 1.160 倍^[23]。然而,也有研究认为特纳综合征的发生与年龄没有相关性。Carothers AD 等^[24]观察到母亲年龄与 45/X 单体之间没有关联。Hagman A 等^[25]发现,在生出患有特纳综合征新生儿的女性中,年龄>40 岁发生率较高(0.05%),而 35~39 岁女性发生率(0.03%)与小于<35 岁女性发生率(0.03%)无明显差异。1 项有趣的妊娠整倍体胎儿先天性异常患病率回顾性研究发现,>35 岁是先天性异常的保护因素($OR=0.59$, 95%CI=0.52~0.66)。这种现象可以用“全有或全无”理论来解释,该理论认为晚期的卵母细胞年龄,解剖学上正常的胎儿具有更高的存活率。本研究将>35 岁孕产妇按年龄和其他高危因素分为 4 组,如表 6 所示。将 A 组与 B 组胎儿染色体核型异常统计分析发现,单纯高龄组>40 岁孕产妇(B 组)胎儿核型异常发生率与 35~39 岁孕产妇(A 组)发生率相比无显著差异,这可能与入组对象数目较少有关。而非单纯高龄组,>40 岁孕产妇(D 组)胎儿核型异常发生率显著高于 35~39 岁孕产妇(C 组);D 组胎儿核型异常发生率相较于 B 组也显著提高,这提示存在其他高危因素的>40 岁孕产妇需要特别注意早期筛查。本研究数据提示,相对于高龄,其他高风险指征是导致胎儿异常核型的重要原因。

3.4 染色体多态性的检出及意义

染色体多态性指广泛存在于正常人群中的各种染色体形态微小变异。这种染色体微小变异常常发生在遗传上相对不活跃、含高度重复 DNA 结构的异染色质区,如端粒区、着丝粒、次缢痕、随体和 Y 染色体长臂。1 项对 19 950 女性开展的回顾性分析研究发现,具有正常生育能力的女性染色体多态性发生率为 3.74%(137/3 665)^[26],而更早的文献数据推测正常人群染色体多态性发生率为 3%~5%^[27]。本研究各种诊断指征进行羊水细胞核型分析发现总体染色体多态性发生率为 4.33%(119/2 751),介于正常人群发生率 3%~5% 之间,略高于正常生育

能力女性染色体多态性的发生率 3.74%。

一段时间以来,染色体多态性因无遗传信息传递、不引起表型异常而被认为是“无害的”,因此受到的关注较少^[28]。近年来,越来越多的研究数据表明染色体多态性可能与有害的生殖后果、反复流产和生殖失败或不育有关^[29-30]。Cheng R 等^[26]一项为期 7 年的回顾性研究发现,与对照组相比不孕症患者、输卵管不孕症、排卵功能障碍、宫颈和子宫异常、不明原因不孕症患者染色体多态性的发生率显著升高,分别为 5.53%、4.86%、5.40%、5.75% 和 8.51%。Hong Y^[30]、Šípek A Jr^[31]、Sahin FI^[32]、Minocherhomji S^[33]等研究数据表明染色体多态性在不育人群中的发病率 10%~15%,是普通人群的 3~5 倍。而本研究父母一方染色体异常组染色体多态性发生率 12.2%(10/82),远高于正常人群发生率的 3%~5%。因此,对父母一方染色体异常人群的生育情况给予更多关注,提供更多生育及遗传咨询帮助。

尽管染色体多态性与生殖能力之间的潜在关系越来越难以忽视,但两者直接的因果关系还存在很大争议,染色体多态性与生殖障碍的分子机制研究更是少之又少。研究发现松弛素(relaxin, RLX)基因位于 9pter→q12 片段上,主要影响女性的卵泡发育成熟。由于倒位的位置效应,可能使 RLX 作用减弱而使生育发生障碍^[34]。这在一定程度上解释了 9 号染色体臂间倒位与生殖障碍之间的关系。另一方面,异染色质区是姐妹染色单体结合及染色体分离所必备的,它的增加或减少也可能影响到着丝粒-动粒复合体,会影响细胞分裂,导致减数分裂时期的同源染色体配对困难、产生不平衡配子,形成非整倍体的胚胎而导致流产和不孕^[32,35]。因染色体多态性多发生在非编码的异染色质区,随着对非编码基因深入地研究,相信染色体多态性与生殖障碍之间的关系会越来越明确。

随着芯片技术、测序技术的日益精进和产前临床数据的不断累积,产前筛查目标扩展到染色体微片段缺失/重复是产前诊断的一种趋势。近年来,越来越多的临床医生应用分子相关技术进行产前诊断,如 NIPT 和 NIPT-plus,核型分型和 FISH 技术已经远远不能满足当前的需求。然而,新技术本身也存在很多局限性。新技术若要推广至真正的临床应用及取得国家食品药品监督管理局的认可,还需经临

床试验验证,得到明确的检出率、假阳性率和假阴性率等基本数据。

参 考 文 献

- [1] Wou K, Levy B, Wapner RJ. Chromosomal microarrays for the prenatal detection of microdeletions and microduplications[J]. Clin Lab Med, 2016, 36(2): 261-276.
- [2] Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study[J]. BMJ, 2017, 357:j2249.
- [3] 陈竞茜,揭秋玲,龙平,等. 不同产前诊断指征的羊水细胞染色体核型分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(23): 3650-3655.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 魏淑彦,杨会欣,封纪珍,等. 1 984 例胎儿羊水染色体检查的结果分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(3): 225-227.
- [7] 魏慧娟,张苏丽,李文红. 分析 977 例胎儿羊水染色体检查结果及其高危因素[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(12): 1453-1456, 1462.
- [8] Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery[J]. N Engl J Med, 2016, 374(14): 1311-1320.
- [9] Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and Meta-analysis[J]. BMJ Open, 2016, 6(1): e010002.
- [10] Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(7): 662-666.
- [11] Revello R, Sarno L, Ispas A, et al. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result[J].

Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 47(6): 698–704.

[12] 罗艳梅, 胡华梅, 徐聚春, 等. 无创产前基因检测在胎儿染色体非整倍体筛查中的应用研究[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(6): 464–467.

Luo YM, Hu HM, Xu JC, et al. The study on prenatal screening of non-invasive prenatal genetic testing for fetal chromosomal aneuploidy[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2018, 34(6): 464–467.

[13] 马志慧. 研究无创产前 DNA 诊断高龄孕妇异常核型的价值[J]. 河北医学, 2020, 26(10): 1733–1738.

Ma ZH. To investigate the value of noninvasive prenatal DNA (NIPT) in diagnosing abnormal of abnormal karyotype in elderly pregnant women[J]. Hebei Med, 2020, 26(10): 1733–1738.

[14] 马莹, 卢彦平, 高志英, 等. 无创产前筛查技术的临床效能分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(6): 568–572.

Ma Y, Lu YP, Gao ZY, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing in 7 707 pregnancies[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(6): 568–572.

[15] 李春艳, 钟玉琼, 梁齐合, 等. 392 例无创产前检测高风险胎儿染色体核型分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(12): 65–68.

Li CY, Zhong YQ, Liang QH, et al. Karyotype analysis of 392 high-risk fetuses by noninvasive prenatal testing[J]. Chin Foreign Med Res, 2021, 19(12): 65–68.

[16] Chen YS, Wang FF, Lu LKY, et al. Clinical application of expanded noninvasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities[J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2021, 55(12): 1491–1495.

[17] Shi PL, Wang Y, Liang HB, et al. The potential of expanded non-invasive prenatal screening for detection of microdeletion and microduplication syndromes[J]. Prenat Diagn, 2021, 41(10): 1332–1342.

[18] Liang DS, Cram DS, Tan H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes[J]. Genet Med, 2019, 21(9): 1998–2006.

[19] Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2010[J]. Natl Vital Stat Rep, 2012, 61(1): 1–72.

[20] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: final data for 2019[J]. Natl Vital Stat Rep, 2021, 70(2): 1–51.

[21] Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes at advanced maternal age[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(3): 457–463.

[22] Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 70: 92–100.

[23] Kim YJ, Lee JE, Kim SH, et al. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age[J]. Obstet Gynecol Sci, 2013, 56(3): 160–166.

[24] Carothers AD, Frackiewicz A, De Mey R, et al. A collaborative study of the aetiology of Turner Syndrome[J]. Ann Human Genet, 1980, 43(4): 355–368.

[25] Hagman A, Wennerholm UB, Källén K, et al. Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics[J]. Hum Reprod, 2010, 25(6): 1553–1560.

[26] Cheng R, Ma YX, Nie Y, et al. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study[J]. Reproductive Biomed Online, 2017, 35(1): 72–80.

[27] Hsu LY, Benn PA, Tannenbaum HL, et al. Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16, and Y in 4 major ethnic groups: a large prenatal study[J]. Am J Med Genet, 1987, 26(1): 95–101.

[28] Gosden JR, Mitchell AR, Buckland RA, et al. The location of four human satellite DNAs on human chromosomes[J]. Exp Cell Res, 1975, 92(1): 148–158.

[29] Dong Y, Jiang YT, Du RC, et al. Impact of chromosomal heteromorphisms on reproductive failure and analysis of 38 heteromorphic pedigrees in Northeast China[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(2): 275–281.

[30] Hong Y, Zhou YW, Tao J, et al. Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer treatment? [J]. Hum Reprod, 2011, 26(4): 933–940.

[31] Šípek A Jr, Mihalová R, Panczak A, et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure[J]. Reproductive Biomed Online, 2014, 29(2): 245–250.

[32] Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, et al. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(5): 191–195.

[33] Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, et al. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype[J]. Fertil Steril, 2009, 92(1): 88–95.

[34] 林慧, 段金良. 9 号染色体臂间倒位的研究概述[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(3): 127–129.

Lin H, Duan JL. Overview of research on arm inversion of chromosome 9[J]. Chin J Birth Health & Hered, 2016, 24(3): 127–129.

[35] 王珊珊, 张建林, 杨益梅, 等. 染色体多态性与临床生殖异常关系的探讨[J]. 交通医学, 2016, 30(1): 51–53, 57.

Wang SS, Zhang JL, Yang YM, et al. The relationship between chromosome polymorphism and clinical outcomes of reproductive abnormalities[J]. Med J Commun, 2016, 30(1): 51–53, 57.

(责任编辑: 唐秋姗)