

· 论著 ·

闽西地区羊水细胞染色体核型及产前诊断指征分析

赖晓敏 刘桂英 黄敏红*

福建医科大学附属龙岩第一医院产科 (福建 龙岩 364000)

【摘要】目的 了解闽西地区产前筛查高风险孕妇异常染色体核型检出情况及不同产前诊断指征异常染色体核型分布特征。方法 2013年1月—2021年12月11827例产前筛查高风险孕妇行经腹羊膜腔穿刺手术,抽取羊水行染色体核型分析。结果 (1)染色体核型异常检出率呈现逐年上升趋势。(2)产前筛查高风险孕妇诊断为染色体核型异常396例(检出率3.35%),包含血清学高风险163例,年龄 ≥ 35 岁182例,超声异常39例,不良孕史3例,其他原因9例。(3)胎儿常染色体非整倍体核型异常300例,包含21-三体综合征247例,18-三体综合征47例,13-三体综合征6例。(4)性染色体非整倍体核型异常96例,包含45,X 9例,47,XXY 15例,47,XXY 34例,47,XXX 38例,不良孕史未检出核型异常。结论 产前筛查和产前诊断有助于及早发现异常胎儿染色体核型,为闽西地区出生缺陷的预防提供数据支撑和指导建议。

【关键词】产前筛查;产前诊断;经腹羊膜腔穿刺手术;染色体核型分析

【中图分类号】R714.5

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.039

Analysis of Karyotype of Amniotic Fluid Cells and Indications for Prenatal Diagnosis in Western Fujian Province

LAI Xiao-min, LIU Gui-ying, HUANG Min-hong*

Department of Obstetrics, Longyan First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Longyan 364000, Fujian Province, China

Abstract: **Objective** To investigate the detection of abnormal karyotypes in pregnant women at high risk of prenatal screening and the distribution characteristics of abnormal karyotypes for different prenatal diagnosis indications in western Fujian province. **Methods** From January 2013 to December 2021, 11827 pregnant women at high risk for prenatal screening underwent transabdominal amniocentesis and amniotic fluid was extracted for karyotyping. **Results** (1) The detection rate of abnormal karyotypes showed an increasing trend year by year. (2) There were 396 cases of abnormal karyotypes diagnosed in pregnant women with high risk of prenatal screening (detection rate 3.35%), including 163 cases with high serological risk, 182 cases aged ≥ 35 years, 39 cases with ultrasound abnormalities, 3 cases with adverse pregnancy history and 9 cases with other reasons. (3) 300 cases of fetal autosomal aneuploidy karyotype abnormalities, including 247 cases of trisomy 21 syndrome, 47 cases of trisomy 18 syndrome and 6 cases of trisomy 13 syndrome. (4) 96 cases of sex chromosome aneuploidy karyotype abnormalities, including 9 cases of 45,X, 15 cases of 47,XXY, 34 cases of 47,XXY and 38 cases of 47,XXX, and no karyotype abnormalities detected in adverse pregnancy history. **Conclusion** Prenatal screening and prenatal diagnosis help to detect abnormal fetal karyotypes at an early stage and provide data support and guidance recommendations for the prevention of birth defects in western Fujian province.

Keywords: Prenatal Screening; Prenatal Diagnosis; Transabdominal Amniocentesis; Karyotype Analysis

我国出生缺陷发生率较高,出生缺陷是指婴儿出生前身体结构、功能或代谢出现异常,常见原因有染色体异常、先天畸形等,目前尚无有效的治疗手段,是重大的公共卫生问题。产前筛查和产前诊断是出生缺陷二级防治措施,在孕期早发现、早诊断、及时采取有效防治措施,能最大限度减少出生缺陷胎儿的数量,提高人口质量。羊水细胞核型分析检测作为产前诊断的“金标准”,通过检测羊水中胎儿脱落的细胞,有效并准确检测出胎儿染色体异常核型,降低胎儿出生缺陷的发生率。

龙岩市位于福建西部闽粤赣边区域,经济相对落后,出生缺陷加重家庭经济负担,容易因病返贫。本院是龙岩市唯一一家具有产前诊断资质医院,本院产前诊断结果能较充分反映本地区出生缺陷情况。基于此,本研究选取历年来在本院行胎儿羊水细胞染色体核型分析孕妇,分析产前筛查高风险及不同产前诊断指征孕妇染色体核型异常的类型及检出率,为闽西地区预防出生缺陷提供数据支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年1月—2021年12月就诊于我院产科门诊、产前筛查高风险且自愿进行羊水细胞遗传学检查的孕妇11827例,年龄为16—48周岁,孕周为18—28周,所有纳入本研究的孕妇均自愿进行羊水细胞遗传学检查(羊水细胞染色体核型分析),

并签署知情同意书。

纳入标准:血清学高风险孕妇(如21-三体综合征(trisomy 21 syndrome, T-21)、18-三体综合征(trisomy 18 syndrome, T-18)和13-三体综合征(trisomy 13 syndrome, T-13)等高风险);超声检查显示胎儿异常的孕妇;孕妇有不良孕史(如曾有畸胎、死胎等);其他原因需进行产前诊断。

1.2 经腹羊膜腔穿刺手术(transabdominal amniocentesis, TA) ①登记孕妇基本信息;②签署自愿行TA同意书;③完善术前相关检查;④用彩超(SONOLINE/G20 西门子彩色多普勒超声诊断仪)检查胎心、胎盘位置等,确定穿刺位置,用21G穿刺针刺入羊膜腔内,抽取羊水20ml进行染色体核型分析。

1.3 评价指标 统计2013年至2021年行TA的染色体核型(常染色体非整倍体(autosomal aneuploidies, AAs)、性染色体非整倍体(sex chromosomal aneuploidies, SCAs)异常分布情况及异常检出率结果。染色体核型异常检查率(%)=染色体核型异常例数/经腹羊膜腔穿刺手术例数 $\times 100\%$;AAs具体核型异常构成比(%)=AAs具体核型异常例数/AAs具体诊断指征染色体核型异常总例数 $\times 100\%$;SCAs具体核型异常构成比(%)=SCAs具体核型异常例数/SCAs具体诊断指征染色体核型异常总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计分析 用Excel 2019进行数据处理,染色体核型异常检出率和构成比用百分比(%)表示。

【第一作者】赖晓敏,女,副主任护师,主要研究方向:产科护理。E-mail: laixiaomin2010@126.com

【通讯作者】黄敏红,女,主任医师,主要研究方向:产前诊断、产科危急重症诊治。E-mail: 18950829886@189.cn

2 结果

2.1 产前诊断指征分布及异常染色体核型例数和检出率 产前筛查高风险孕妇染色体核型异常396例(3.35%)，其中，血清学高风险、年龄≥35岁、超声异常、不良孕史和其他原因的孕妇产前筛查高风险例数分别为5134例、5071例、585例、293例和744例，染色体核型异常例数分别为163例(3.17%)、182例(3.59%)、39例(6.67%)、3例(1.02%)、9例(1.21%)。见表1。从2013年至2021年，染色体核型异常检出率呈现逐渐上升趋势，T-21是最常见的染色体核型异常类型，见图1。

表1 产前诊断指征分布及异常染色体核型检出情况[例(检出率)](%)

产前诊断指征	羊水穿刺例数	染色体核型异常例数	AAs核型异常例数	SCAs核型异常例数
血清学高风险	5134	163(3.17)	126(2.45)	37(0.72)
年龄≥35岁	5071	182(3.59)	140(2.76)	42(0.83)
超声异常	585	39(6.67)	29(4.96)	10(1.71)
不良孕史	293	3(1.02)	3(1.02)	0(0.00)
其它原因	744	9(1.21)	2(0.27)	7(0.94)
合计	11827	396(3.35)	300(2.54)	96(0.81)

表2 胎儿AAs核型异常分析[例(构成比)](%)

产前诊断指征	异常例数	T-21	T-18	T-13
血清学高风险	126	103(81.75)	20(15.87)	3(2.38)
年龄≥35岁	140	114(81.43)	24(17.14)	2(1.43)
超声异常	29	25(86.21)	3(10.34)	1(3.45)
不良孕史	3	3(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
其它原因	2	2(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
合计	300	247(82.33)	47(15.67)	6(2.00)

表3 胎儿SCAs核型异常分析[例(构成比)](%)

产前诊断指征	异常例数	45,X	47,XYY	47,XXY	47,XXX
血清学高风险	37	8(21.62)	6(16.22)	11(29.73)	12(32.43)
年龄≥35岁	42	0(0.00)	5(11.90)	17(40.48)	20(47.62)
超声异常	10	0(0.00)	1(10.00)	4(40.00)	5(50.00)
不良孕史	0	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
其它原因	7	1(14.29)	3(42.86)	2(28.57)	1(14.29)
合计	96	9(9.38)	15(15.63)	34(35.42)	38(39.58)

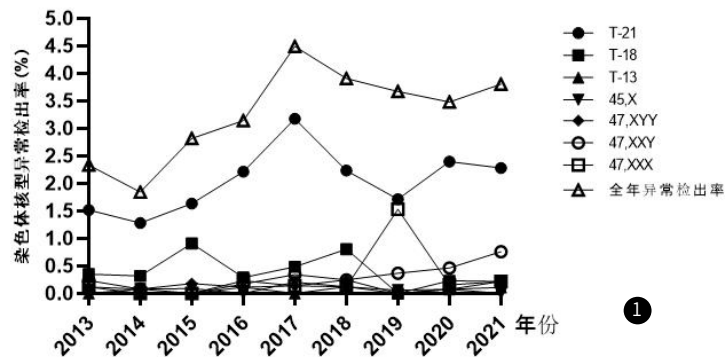


图1 2013至2021年染色体核型异常检出情况

3 讨论

染色体异常是新生儿出生缺陷重要原因之一，染色体异常主要表现在染色体数目异常、染色体结构异常和染色体多态化，TA作为产前诊断的“金标准”，在染色体异常识别有较高准确率。本研究产染色体核型异常检出率为3.35%，与国内其他地区染色体核型异常检出率3.03%-14.21%^[1-4]相符。AAs核型异常以T-21为主，SCAs核型异常以47,XXY、47,XXX为主，T-21患者常表现出特殊面容、发育迟缓、智力低下等，是严重致残性疾病；47,XXY患者常表现为睾丸发育不良、无精子症，部分47,XXX患者出现精神异常、发育迟缓等，性染色体异常患者在青春期发育及生育等可能存在的问题应全面告知孕妇及家属。染色体异常目前尚无有效的治疗方法，给家庭和社会造成严重经济负担。

2.2 AAs核型异常分析结果 胎儿AAs核型异常300例，T-21、T-18、T-13分别为247例(82.33%)、47例(15.67%)和6例(2.00%)。其中，血清学高风险、年龄≥35岁、超声异常、不良孕史和其他原因的孕妇核型异常例数分别为126例、140例、29例、3例和2例。见表2。

2.3 SCAs核型异常分析结果 胎儿SCAs核型异常96例，45,X、47,XYY、47,XXY和47,XXX分别为9例(9.38%)、15例(15.63%)、34例(35.42%)和38例(39.58%)；其中，血清学高风险、年龄≥35岁、超声异常、其他原因的孕妇核型异常例数分别为37例、42例、10例、7例，不良孕史孕妇未检出核型异常。见表3。

超声异常孕妇染色体核型异常检出率(6.67%)明显高于其他指征。研究表明^[5-10]，超声异常指征，如NT增厚、颜面部异常、脐膨出、心脏结构异常等是染色体异常的高危因素，超声异常指征数量与胎儿染色体异常检出率成正相关^[6, 11-12]。超声作为染色体异常的初筛手段，在胎儿染色体非整倍体、性染色体异常诊断上存在一定价值^[13]，当超声提示胎儿异常时，应及时行TA，避免染色体异常胎儿漏诊，降低新生儿出生缺陷风险。

高龄是染色体异常独立的危险因素及产前诊断指征，本研究年龄≥35岁孕妇行TA 5071例，仅次于血清学筛查高风险人数，可能是近年来二胎、三胎政策开放，高龄孕妇比例快速上升。研究表明，年龄≥35岁孕妇染色体异常检出率约是年龄<35岁的3倍^[5]，高龄是胎儿染色体异常的主要原因^[14]，可能与高龄产妇自身

(下转第121页)

床特点,包括男性多见,晚发型多见,胸腺瘤多见,需要长期免疫抑制剂治疗,但治疗反应较好^[10],本组数据属于回顾性分析,无法获取患者发病的病情评分,没有进行定期随访,无法从预后评估方面分析两组患者的特点,下一步可开展相关随访工作。

抗体检测对于重症肌无力诊治至关重要,分析临床表型、免疫学特点及治疗反应性,可以促使临床医生更好的制订更针对性的治疗方案,所以,建议临床医生对重症肌无力患者尽可能尽多的检查相关抗体,尤其是Titin抗体,并定期监测相关抗体滴度。本研究属于回顾性研究,研究方法设计因病例较少有一定的缺陷性,需要进一步通过扩大样本量或定期随访、病情监测来进一步研究探索。

参考文献

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会, 常婷, 李柱一, 等. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经免疫学 and 神经病学杂志, 2021, 28(1): 12.
- [2] 母艳蕾, 张华, 陈海波, 等. 不同抗体分型的重症肌无力特点分析[J]. 中国神经免疫学 and 神经病学杂志, 2019, 26(2): 103-109.
- [3] Wang WW, Hao HJ, Gao F. Detection of multiple antibodies in myasthenia gravis and its clinical significance[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123: 2555-2558.
- [4] Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, et al. Rate of change in acetylcholine receptor antibody levels predicts myasthenia gravis outcome[J]. J Neurol Neurosurg & Psychiatry, 2021, 92(9): 963-968.
- [5] 李延峰, 李永红, 管宇宙, 等. 重症肌无力相关抗体的临床意义[J]. 中华神经科杂

- [6] Rami F, Skeie GO, Gilhus NE, et al. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance[J]. Arch Neurol, 2005, 62: 442-446.
- [7] Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [J]. Lancet Neurol, 2015, 14: 1023-1036.
- [8] 梁芙茹, 高枫, 郝洪军, 等. 重症肌无力患者血清titin抗体和AChR抗体检测的意义 [J]. 中华神经医学杂志, 2008, 10(7): 1051-1053.
- [9] 朱慧, 高枫, 袁云, 等. 不同重症肌无力患者人群血清抗体检测的临床意义 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(2): 87-90.
- [10] Cordts I, Bodart N, Hartmann K, et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis[J]. Journal of Neurology, 2017, 264(6): 1193.

(收稿日期: 2023-05-25)

(校对编辑：孙晓晴)

(上接第103页)

卵巢功能退化和卵子老化,生殖细胞在减数分裂或受精卵在有丝分裂过程中染色体不分离或不完全分离,导致染色体数目异常的概率增加。高龄孕妇染色体核型异常检出率较高需引起临床高度重视,对高龄孕妇行TA是避免染色体异常患儿出生的重要手段。

本研究血清学筛查高风险是孕妇行TA最主要原因,其染色体核型异常率为3.17%,低于平均检出率3.35%,可能在于年龄<35周岁孕妇血清学筛查具有较高的假阳性率,导致血清学筛查高风险孕妇数量增加^[15],但血清学筛查成本低,安全性较高,被推荐为年龄<35周岁孕妇首选的T-21检查方法^[16],适合大规模推广。

闽西地区胎儿染色体核型异常检出率在近年来呈现逐渐上升趋势,做好产前筛查和产前诊断有助于及早发现异常胎儿染色体核型,有效降低出生缺陷。本研究回顾近年来本地区胎儿染色体核型异常检出情况,为闽西地区出生缺陷的预防提供数据支撑和指导建议。

参考文献

- [1] 朱若男, 时盼来, 赵军红, 等. 20038例羊水染色体核型与不同产前诊断指征关系的分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(3): 300-302.
- [2] 李素丽, 罗福薇, 陈武斌, 等. 11807例羊水染色体核型分析在产前诊断中的应用价值探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(7): 805-807.
- [3] 谢良玉, 王和, 赖怡, 等. 1989例羊水染色体异常核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(2): 173-174.
- [4] 李亚星, 徐玉婵, 韦小妮, 等. 8629例羊水染色体非整倍体异常核型和产前诊断指征分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(9): 1057-1059.
- [5] 王海蕊, 李炎非海, 夏艳, 等. 胎儿超声软指标及高龄妊娠与染色体异常的相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(1): 73-76.
- [6] 陈颜颇, 邓国生. 孕早期超声异常胎儿的染色体芯片分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(4): 566-569.
- [7] 王晶, 刘彦红, 罗丽娟, 等. 产前诊断胎儿颈项透明层增厚伴47, XXY一例[J]. 中华医

- 学遗传学杂志, 2020, 37 (9): 917.
- [8] 陈畅, 鲁艳芹. 致死性发育不良 I 型与成纤维细胞生长因子受体-3 致病基因[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (7): 5-7.
- [9] 王云花. 超声与 MRI 在产前诊断胎儿畸形中的价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16 (04): 125-127+142.
- [10] 田树娟, 李丰华, 孔莉, 等. 32 例胎儿先天性膈膨升的产前超声及 MRI 诊断结果分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19 (4): 72-74.
- [11] Hosokawa Y, Okutomi T, Hyuga S, et al. The concordance rate of L3/4 intervertebral lumbar level estimated by palpation and ultrasonography in Japanese parturients[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33 (14): 2354-2358.
- [12] 李欣泽, 刘国辉, 刘敏, 等. 胎儿肢体畸形产前超声诊断与染色体异常的关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14 (12): 1229-1233.
- [13] 黄惠甜, 黄柳萍, 宁丽洁, 等. 405 例胎儿颈项透明层增厚的超声产前诊断及预后分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (6): 17-19.
- [14] 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.
- [15] 刘子建, 梁德杨, 陈敏, 等. 唐氏综合症的产前筛查模式和临床应用[J]. 中华妇产科杂志, 2010 (6): 473-476.
- [16] F Y, H W, J C S, et al. Validity of different methods to prenatal screening for Down's syndrome during first and second trimester pregnancy of Chinese-women[J]. Biomedical and environmental sciences: BES, 2013, 26 (2): 87-93.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑：孙晓晴)