

论 著

Turner综合征孕妇的
产前指征与染色体核型
及妊娠结局分析

娄 欢 杨小凤* 郭婷婷
李怡梅 武明莉 刘 芳
郑州大学附属郑州中心医院妇产科
(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 分析介入性产前诊断Turner综合征(TS)孕妇的产前指征、染色体核型及妊娠结局，总结特征，为TS诊疗提供参考。方法 收集2014年1月至2023年1月期间在我院围产保健并实施介入性产前诊断的孕妇资料进行回顾性分析，统计介入性产前诊断的诊断指征、染色体核型异常检出情况及TS检出情况，随访至分娩，统计TS病例妊娠结局。结果 纳入实施介入性产前诊断孕妇1876例，染色体核型异常检出率为5.81%，TS检出率为1.33%(25例)，TS病例表型以X单体最为典型，其他染色体核型异常主要为21三体综合征、18三体综合征、13三体综合征。染色体核型异常的介入性产前诊断指征以超声异常最为常见，其次分别为血清学筛查高风险、NIPT性染色体异常高风险、高龄孕妇和其他。TS病例中与非TS病例的各介入性产前诊断指征分布比较，差异无统计学意义(P>0.05)。TS病例超声异常指征中，X单体的NT增厚、淋巴水囊瘤占比高于非X单体，差异有统计学意义(P<0.05)。23例TS病例产妇产后随访至分娩，活产率为8.70%(2/23)，X单体活产率与非X单体比较差异无统计学意义(P>0.05)。结论 超声异常是染色体核型异常最常见的介入性产前诊断指征。TS病例中X单体是最常见的染色体核型异常，其超声异常类型以NT增厚、淋巴水囊瘤最为常见，活产率较低。

【关键词】Turner综合征；介入性产前诊断；染色体畸变
【中图分类号】R729
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.038

Analysis of Prenatal Indications,Chromosome Karyotype and Pregnancy outcome in Pregnant Women with Invasive Prenatal Diagnosis of Turner Syndrome

LOU Huan, YANG Xiao-feng*, GUO Ting-ting, LI Yi-mei, WU Ming-li, LIU Fang.
Department of Obstetrics and Gynecology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

ABSTRACT
Objective To analyze the prenatal indications,karyotype and pregnancy outcome of pregnant women with invasive prenatal diagnosis of Turner syndrome (TS),to summarize the characteristics and provide reference for TS diagnosis and treatment. **Methods** The data of pregnant women who received interventional prenatal diagnosis in hospital from January 2014 to January 2023 were analyzed retrospectively.The diagnostic indications of interventional prenatal diagnosis,chromosome karyotype abnormality detection and TS detection were analyzed.Follow-up was performed until delivery,and pregnancy outcomes of TS cases were counted.**Results** In 1876 pregnant women with invasive prenatal diagnosis,and the detection rate of abnormal staining was 5.81%,and the detection rate of TS was 1.33% (25 cases).The phenotype of TS cases was most typical of X monomer,and other chromosome abnormalities were mainly trisomy 21 syndrome,trisomy 18 syndrome and trisomy 13 syndrome. The most common indications of interventional prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities were ultrasound abnormalities,followed by high risk of serological screening,high risk of NIPT sex chromosome abnormalities,older pregnant women and others.There was no significant difference in the distribution of indications of interventional prenatal diagnosis between TS cases and non-TS cases (P>0.05).Among the ultrasonic abnormal indications of TS cases,the proportion of NT thickening and lymphatic hydrocystoma in X monomer was higher than that in non-X monomer,and the difference was statistically significant (P<0.05).The live birth rate of 23 patients with TS was 8.70% (2/23).There was no significant difference in the live birth rate between X monomer and non-X monomer (P>0.05). **Conclusion** Ultrasonic abnormality is the most common interventional prenatal diagnostic indication of abnormal staining.In TS cases,X monomer was the most common chromosomal abnormality,and the most common ultrasonic abnormality types were NT thickening and lymphatic hydrocystoma,with a low live birth rate.

Keywords: Turner Syndrome; Invasive Prenatal Diagnosis; Chromosomal Aberrations

介入性产前诊断是胎儿出生缺陷诊断的重要环节，通过有创穿刺技术获取羊水、脐带血或胎儿组织/胎盘组织等，进行基因检测或染色体核型分析，对先天性疾病胎儿做出诊断，以减少出生缺陷，提高人口出生质量^[1]。染色体核型异常是最常见的出生缺陷原因，特征是染色体全部或部分获得或丢失，表现为智力低下、生长发育迟缓、活产率低^[2]。Turner综合征(Turner syndrome, TS)是最常见的染色体核型类型，为染色体结构和数目异常所致，具有染色体畸变复杂、表型多样化的特点^[3]。由于介入性产前诊断属于有创性的检查方法，可造成妊娠丢失、出血、感染、羊水渗漏、胎膜早破及胎儿损伤等一些列并发症^[4-5]，因此要求受检者需符合诊断指征。目前临床已有关于产前诊断指征与染色体核型对比的研究，但缺乏对TS的特异性分析数据，参考价值有限。故本研究分析介入性产前诊断TS孕妇的产前指征与染色体核型及妊娠结局的关系，旨在为介入性产前诊断的实施提供合理参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2014年1月至2023年1月期间在院围产保健，之后在我院或外院实施介入性产前诊断的孕妇资料，共1876例，年龄18~42岁，平均(30.23±6.50)岁；孕周11~30周，平均(15.20±3.20)周；行绒毛活检者195例，羊水穿刺者1601例，脐血穿刺者80例。

纳入标准：孕周≥11周；均具有介入性产前诊断指征。排除标准：近1年内接受过异体输血、异体细胞者；合并恶性肿瘤及有出血征像者；先兆流产者；盆腔感染或宫腔感染征像。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 羊水诊断：B超确定胎盘及胎儿位置，确定进针点，指导孕妇选取仰卧位置，常规消毒铺巾，使用腰穿针垂直刺入预先标记的进针点，抽取羊水适量置于消毒试管中待检。产绒样本：B超引导下，从腹壁到达胎盘绒毛膜表面，采集产绒样本，培养、制片后观察。脐带血诊断：B超引导下行脐带血管穿刺术，取脐血适量置于无菌肝素钠抗凝试管中待检。

1.2.2 染色体核型分析 样本进行双线培养，绒毛和羊水样本使用T瓶培养法，脐带血采

【第一作者】娄 欢，女，副主任医师，主要研究方向：产前诊断与遗传。E-mail: wl785421@163.com
【通讯作者】杨小凤，女，主任医师，主要研究方向：产前诊断与遗传。E-mail: gg7878456@163.com

用淋巴细胞培养，制备分裂中期染色体玻片，常规收获制片、G显带核型分析，常规标本每例随机计数30个分裂象，分析5~10个核型，有嵌合体则扩大计数至100个分裂象。根据《人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN2020)》^[6]的校正参考进行核型命名。

1.2.3 随访 对检出的TS病例通过电话或来院产检随访至分娩，记录妊娠结局，包括正常分娩(活产)、终止妊娠(流产、引产、死胎等)。

1.3 统计学方法 以SPSS 26.0软件进行统计学分析，“ $\bar{x} \pm s$ ”为计量资料表示方法，数据比较为t检验，“n(%)”为计数资料表示方法，数据比较为 χ^2 检验及校正 χ^2 检验， $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 染色体核型异常及TS检出情况 1876例行介入性产前诊断的孕妇中，共检出染色体核型异常者109例，占比5.81%(109/1876)，其中TS者25例，占比1.33%(25/1876)，其他染色体核型异常者84例，占比4.48%(84/1876)。TS病例中包括X单体和非X单体。其他染色体核型异常包括21三体综合征、18三体综合征、13三体综合征及其他。见表1。

2.2 染色体核型异常的介入性产前诊断指征分布 染色体核型异常存在单项介入性产前诊断指征者70例，合并多项介入性产前诊断指征者39例。介入性产前诊断指征中以超声异常最为常见，其次分别为血清学筛查高风险、NIPT性染色体异常高风险、高龄孕妇和其他。TS病例中与非TS病例的各介入性产前诊断指征分布比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表2。

2.3 TS病例中产前指征超声异常的检出情况 X单体的NT增厚、淋巴水囊瘤占比高于非X单体，差异有统计学意义($P<0.05$)，水肿、胸水、心脏畸形及其他征像的TS病例中X单体与非X单体占比差异无统计学意义($P>0.05$)，见表3。

2.4 TS病例的妊娠结局 25例TS病例中23例随访至分娩，包括X单体14例、非X单体9例，共有2例活产，活产率为8.70%。X单体活产率与非X单体比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表4。

表1 染色体核型异常及TS检出情况[n(%)]

染色体核型异常类型	例数	占比(%)
TS	25	100
X单体(45,X)	15	60.00
非X单体	10	40.00
X嵌合体(45,X/46,XX、45,X/47,XX)	2	8.00
Y嵌合体(45,X/46,XY、45,X/47,XY)	2	8.00
等臂X[46,X,i(Xp)、46,X,i(Xq)、45,X/46,X,i(Xp)]	3	12.00
X缺失[46,X,del(Xp)、46,X,del(Xq)]	2	8.00
X重排[45,X/46,X,add(X)]	1	4.00
其他染色体核型异常	84	100
21三体综合征	24	28.57
47,XX,+21[47]/46,XY[3]	8	9.52
47,XX,+mar[16]/46,XY[12]	16	19.05
18三体综合征	30	35.71
47,XX,+18[26]/46,XX[6]	12	14.29
45,X[42]/47,XX,+18[21]	8	9.52
47,XN,-18,+inv(18)(p11q21.1)	6	7.14
46,XY,dup(18)(q22)	4	4.76
13三体综合征	25	29.76
47,XY,+13	10	11.90
47,XX,+13	8	9.52
46,XY,rob(13;13)	7	8.33
其他	5	5.95
46,XY	2	2.38
47,XY,+22[5]/46,XY[69]	2	2.38
47,XXX[47]/46,XX[3]	1	1.19

表2 染色体核型异常的介入性产前诊断指征分布[n(%)]

染色体核型异常类型	例数	超声异常	血清学筛查高风险	NIPT型染色体异常高风险	高龄孕妇	其他
TS						
X单体	15	86.67(13/15)	33.33(5/15)	26.67(4/15)	6.67(1/15)	0(0/15)
非X单体	10	80.00(8/10)	30.00(3/10)	30.00(3/10)	20.00(2/10)	10.00(1/10)
其他	84	83.33(70/84)	29.76(25/84)	23.81(20/84)	9.52(8/84)	4.76(4/84)
χ^2		3.539	0.773	0.217	1.306	0.548
P		0.170	0.962	0.897	0.521	0.760

表3 产前指征超声异常检出情况[n(%)]

染色体核型异常类型	例数	NT增厚	淋巴水囊瘤	水肿	胸水	心脏畸形	其他
X单体	11	84.62(11/13)	76.92(10/13)	38.46(5/13)	23.08(3/13)	15.38(2/13)	15.38(2/13)
非X单体	8	37.50(3/8)	25.00(2/8)	37.50(3/8)	12.50(1/8)	0.00(0/8)	0.00(0/8)
矫正 χ^2/χ^2		5.150	3.538	0.175	0.001	0.161	0.161
P		0.023	0.045	0.676	0.978	0.688	0.688

表4 TS病例的妊娠结局[n(%)]

染色体核型异常类型	例数	活产	引产	流产	胎儿宫内死亡
X单体	14	0.00(0/14)	71.43(10/14)	21.43(3/14)	7.14(1/14)
非X单体	9	22.22(2/9)	22.22(2/9)	33.3(3/9)	22.22(2/9)
矫正 χ^2/χ^2		5.902	3.027	0.224	0.171
P		0.015	0.060	0.636	0.679

3 讨 论

TS是指女性一条性染色体全部或部分缺失,在染色体疾病中较为常见,其特征为染色体核型分析显示为45,X,无Y染色体,可造成眼距过宽、视力异常、视野缩小等眼部特征及身材矮小、性腺发育不全等全身特征,影响身心发育^[7]。因此,对于有高风险产妇及时进行诊断,以采取合适的方法干预。染色体核型分析是确诊TS的重要手段,需进行介入性产前诊断,通过有创方式获取羊水、胎盘或绒毛等胎儿成分,因此具有一定的风险性^[8]。本项目主要对TS孕妇的产前诊断指征与染色体核型及妊娠结局的关系进行分析,为临床诊断提供参考。

本研究对1876例具有介入性产前诊断指征的孕妇进行染色体核型分析,检出5.81%存在染色体核型异常,其中TS占比1.33%,TS病例包括X单体和非X单体,其他主要为21三体综合征、18三体综合征、13三体综合征。TS病例及21/18/13三体综合征均是临床常见的染色体异常类型,此类病例胎儿多在早期即流产,其中21/18/13三体综合征的活产儿多见智能异常、特殊面容及身体多个器官及结构异常,TS活产则以先天性卵巢发育不全为典型表现,随着其生长发育可伴随特殊面容先天性心脏病、肘外翻独特特征等。TS为X体异常,X染色体对卵巢的正常发育及功能维持有重要作用,因此任何原因造成的X染色体数目及结构异常,均可影响性腺发育,造成一系列的相关症状。Kruszka等^[9]对来自70个不同国家的108名TS临床数据进行分析,发现无论种族及国籍如何TS均有身材矮小、闭经、不孕症、先天性心脏病、肘外翻独特特征,与孙焱^[10]的研究结果相似,这说明TS具有独特的表征。因TS病例中超过90%胎儿在孕早期发生自然流产,因此产前的患病率较产后更高^[11],本研究中有TS检出率为1.33%,数据与既往结果相近^[12-13],说明TS的发生率较为固定。TS在1959年被证实其核型为45,X,随着对其研究的不断深入,TS的核型被归纳为X单体、嵌合体、X缺失、Y缺失、X重排、假双着丝粒X、等臂X/Y缺失、环状X/Y染色体及正常核型^[14]。本研究中TS病例中X单体核型与非X单体核型占比分别为60.00%与40.00%,Noordman等^[15]研究中统计了328名TS患者的染色体核型,发现X单体、嵌合体X、同位染色体核型及其他核型占比分别为46%、10%、18%及26%,与本研究结果相近。

本研究中对染色体核型异常的介入性产前诊断指征进行分析,发现以超声异常最为常见,其次为血清学筛查高风险、NIPT性染色体异常高风险、高龄孕妇和其他。随着遗传学实验技术的不断发展、染色体研究技术的进步及超声等影像学的发展,许多胎儿先天性疾病需通过介入性产前诊断确诊,以减少缺陷儿出生率,但作为有创性检查方式,介入性产前诊断需严格掌握适应症,以合理应用于临床^[16]。高龄孕妇、产前超声检查异常、血清学筛查高风险、NIPT型染色体异常高风险、不良孕产史等均为介入性产前诊断的适应症,其中超声检查及血清学筛查是产前诊断中常用的非介入性诊断,特别是超声检查具有安全、无创、可重复性高的特点,在临床有广泛的应用,因此在介入性产前诊断指征中超声异常最为常见^[17]。21/18/13三体综合征多在胎儿期即存在明显的身体组织器官结构异常,包括心脏结构异常、多发性严重结构畸形、腹部畸形、多指(趾)等心外结构异常,超声表现较为典型,因此超声异常率较高。TS病例胎儿期以超声软指标异常多见,胎儿多见有分隔水囊瘤(淋巴水囊瘤),多发生于颈背部,也可在颈前部、腋窝及纵膈内发生,具有致死性。正常情况下,孕14周后,胎儿的淋巴系统发育完善,全身淋巴回流至颈部胸导管及右侧淋巴导管,再回流至静脉系统,颈项透明层随之消失^[18]。若淋巴系统未发育完善或有胎儿静脉压升高情况,则出现

淋巴回流障碍,引起颈项透明层增厚,伴或不伴颈部/全身淋巴水囊瘤。袁红等^[19]对TS胎儿的超声影像资料进行回顾性分析,28例TS病例中,有25例(89%)胎儿超声异常,其中23例(82%)存在淋巴水瘤。本研究中TS病例中超声异常指征占比最高,与既往结论符合。TS不仅导致女性第二性征发育不良,还可引某些先天性畸形,以X单体核型最为典型,分为致死型(X单体)和非致死型(非X单体的嵌合体及其他核型)^[20]。本研究对TS的妊娠结局进行分析,发现X单体的活产率低于非X单体差异无统计学意义,与上述研究有所差异,分析原因为病例较少有关。

综上所述,超声异常是染色体核型异常最常见的介入性产前诊断指征,TS病例中X单体是最常见的染色体核型异常,其超声异常类型以NT增厚、淋巴水囊瘤最为常见,且活产率低。

参考文献

- [1] 许伊云,谢潇潇,周红辉,等.孕晚期介入性产前诊断的指征和妊娠结局[J].中华围产医学杂志,2022,25(2):110-116.
- [2] Berglund A,Stochholm K,Gravholt CH.The epidemiology of sex chromosome abnormalities[J].Am J Med Genet C Semin Med Genet,2020,184(2):202-215.
- [3] Steiner M,Saenger P.Turner Syndrome:An Update[J].Adv Pediatr,2022,69(1):177-202.
- [4] 张丽娜,甄思明,乔志坤,等.性染色体异常的产前诊断指征及妊娠结局分析[J].中国妇幼健康研究,2020,31(6):774-777.
- [5] 马聆桦,朱茂灵,黄永全,等.高危指征孕妇侵入性产前诊断检测结果分析[J].华南预防医学,2020,46(2):185-188.
- [6] 王昊.《人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN2020)》更新内容的介绍与解读[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(12):1165-1170.
- [7] Hutaff-Lee C,Bennett E,Howell S,et al.Clinical developmental,neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome[J].Am J Med Genet C Semin Med Genet,2019,181(1):126-134.
- [8] 张艳萍,高璐,王菊,等.1例罕见核型Emanuel综合征胎儿的染色体核型分析[J].山东医药,2022,62(27):54-56.
- [9] Kruszka P,Addissie YA,Tekendo-Ngongang C,et al.Turner syndrome in diverse populations[J].Am J Med Genet A,2020,182(2):303-313.
- [10] 孙焱.15例Turner综合征患者临床特征和染色体核型分析[D].甘肃:兰州大学,2017.
- [11] Calanchini M,Aye CYL,Orchard E,et al.Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome[J].Fertil Steril,2020,114(1):144-154.
- [12] 沈莹莹,钟惠珠,易翠琴,等.不同染色体核型Turner综合征的产前诊断指征和妊娠结局:205例分析题录[J].中华围产医学杂志,2023,26(1):41-47.
- [13] Chang HP,Chiou JY,Chen JY,et al.Prenatal cytogenetic diagnosis in Taiwan:a nationwide population-based study[J].J Matern Fetal Neonatal Med,2017,30(21):2521-2528.
- [14] 雷亚琴,罗静思,欧阳鲁平,等.单核苷酸多态性微阵列技术在胎儿颈项淋巴水囊瘤产前诊断中的应用研究[J].中国计划生育和妇产科,2022(008):65-69.
- [15] Noordman ID,van der Velden JA,Timmers HJ,et al.Karyotype - phenotype associations in patients with turner syndrome[J].Pediatr Endocrinol Rev,2019,16(4):431-440.
- [16] 刘敏,李湘莲,戴晓燕.血清学筛查联合系统超声检查及介入性产前诊断在出生缺陷干预中的作用[J].影像研究与医学应用,2020,4(12):112-113.
- [17] 吴灵兰,符吉芬,吴海莲.不同孕周的胎儿泌尿系统畸形的三维超声产前诊断及预后评估[J].中国临床医学影像杂志,2021,32(1):33-36.
- [18] Hai Long N,Danh Cuong T,Toan Anh N.Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects in Northern Vietnam[J].Cureus,2021,13(10):e18446.
- [19] 袁红,朱鹏,任慧慧,等.Turner综合征胎儿超声诊断价值的探讨[J].医学影像学杂志,2015,25(11):1981-1984.
- [20] Berglund A,Vuuff MH,Skakkebaek A,et al.Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter,47,XXX and 47,XYY syndrome:a nationwide cohort study[J].Orphanet J Rare Dis,2019,14(1):16.

(收稿日期:2023-08-02)

(校对编辑:江丽华)