

• 论 著 •

产前诊断胎儿性染色体嵌合和染色体多态性的妊娠结局观察

章磊, 高瑞宏*

(空军军医大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710032)

[摘要] 目的 观察产前诊断胎儿性染色体嵌合和染色体多态性的妊娠结局。方法 选取空军军医大学第一附属医院进行诊治的孕中晚期孕妇400例,并均接受羊膜腔穿刺行羊水染色体核型分析,观察不同类型异常核型分布,分析性染色体嵌合型分布,记录染色体多态性分布及妊娠结局。结果 58例异常核型中,染色体数目异常39例(67.24%),其中最常见的是21-三体综合征14例(24.15%);染色体嵌合型12例(20.69%);染色体结构异常19例(32.76%),染色体倒位和易位分别占8.62%占6.89%。共检出11例性染色体嵌合型,内含45,X嵌合型9例和2种其他类型的染色体2例,产前诊断指征最多见的是羊水核型验证;通过随访观察,9例选择终止妊娠,1例经引产后生殖器模糊,2例低比例性染色体嵌合胎儿核型分别为45,X[3]/46,XX[97]和45,X[4]/46,XX[65]的孕妇继续妊娠,足月后经剖宫产分娩女婴,且女婴身体状况、智商各项指标正常。通过随访观察妊娠结局,32例染色体多态性除失访外,4例因胎儿结构异常终止妊娠,22例继续妊娠,在继续妊娠的孕妇中有19例新生儿身体、智力正常,仅有3例新生儿出生后出现异常。结论 孕中晚期检测胎儿染色体可采用羊膜腔穿刺行羊水染色体核型分析进行产前诊断来告知孕妇胎儿可能出现的异常情况,进而避免染色体异常患儿的出生,保证胎儿出生后健康的同时有减轻了社会和家庭的负担。

[关键词] 性染色体;产前诊断;妊娠结局 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.008

[中图分类号] R714.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)12-1404-05

Observation of prenatal diagnosis of fetal sex chromosome mosaicism and chromosome polymorphism for pregnancy outcomes

TAN Lei, GAO Rui-hong*

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shanxi Province, Xi'an 710032, China)

[Abstract] **Objective** To observe the prenatal diagnosis of fetal sex chromosome mosaicism and chromosome polymorphism for pregnancy outcome. **Methods** We selected 400 pregnant women in the middle and late stages of pregnancy who underwent diagnosis and treatment in the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, and underwent amniocentesis for analysis of amniotic fluid chromosome karyotype. The distribution of different types of abnormal karyotypes was observed, and the distribution of sex chromosome mosaicism was analyzed. Chromosomal polymorphism distribution and pregnancy outcomes were recorded. **Results** Among the 58 abnormal karyotypes, 39 patients (67.24%) had abnormal chromosome number, and the most common was trisomy 21 syndrome, including 14 patients (24.15%). There were 12 patients (20.69%) with chromosome Mosaic type, 19 patients (32.76%) with

[收稿日期]2024-04-07

[基金项目]陕西省自然科学基金基础研究计划(2022JM-484)

[作者简介]章磊(1984-),男,陕西兴平人,空军军医大学第一

附属医院主治医师,医学硕士,从事遗传疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:hone202312@163.com

abnormal chromosome structure, as well as 8.62% patients with inversion and 6.89% with translocation. A total of 11 patients with sex chromosome mosaicism were detected, including 9 patients with 45, X mosaicism and 2 patients with other types of chromosomes. The most common indication for prenatal diagnosis was amniotic fluid karyotype verification. Through follow-up observation, 9 patients chose to terminate pregnancy, and 1 patient had blurred genitalia after induced labor. Two pregnant women with low proportion fetal karyotype of sex chromosome mosaicism 45, X [3]/46, XX [97] and 45, X [4]/46, XX [65] continued their pregnancy and delivered a full-term female neonate by cesarean section, and the physical status and IQ indexes of the neonate were normal. Through the follow-up observation of pregnancy outcomes, except 32 patients with chromosome polymorphism who were lost to follow-up, there were 4 patients with pregnancy termination due to fetal structural abnormalities, and 22 patients with continued pregnancy. Among the pregnant women who continued the pregnancy, 19 neonates had normal physical and intellectual health, and only 3 neonates had abnormalities after birth. **Conclusion** Prenatal diagnosis can be performed by amniocentesis and chromosome karyotype analysis of amniotic fluid to inform pregnant women of possible abnormalities in the fetus, so as to avoid the birth of children with chromosome abnormalities, ensure the health of the fetus after birth, and reduce the burden of society and family.

[Key words] sex chromosomes; prenatal diagnosis; pregnancy outcome

出生缺陷是指婴儿在出生前或出生后不久就存在的身体结构、功能或代谢方面的异常,这些缺陷可能由遗传因素、环境因素或两者的相互作用所引起,严重影响婴儿的健康和生存,可能导致长期的身体和心理问题,甚至可能导致早期死亡^[1]。据统计,我国平均每年新生儿患儿中有先天缺陷的大约有 90 万,尤其是伴有智力低下/多系统发育的染色体异常患儿^[2]。无创性产前检测是最多用的一种产前筛查染色体畸变方法,其敏感度和特异度较高,有大量不同类型性染色体异常病例被筛检出来,但依旧有检查结果显示阴性的孕妇产出染色体异常新生儿^[3-4]。染色体核型分析是评估胎儿染色体异常主要标准^[5-6]。其中羊膜腔穿刺为主要方法,在胎儿染色体核型分析、单基因遗传病、宫内感染等产前诊断方面具有重要意义,通过精准地提取和分析羊水中胎儿的遗传信息,不仅能保证母体及胎儿安全,还能避免染色体异常患儿的出生,减轻社会和家庭负担^[7]。基于此,本研究旨在观察产前诊断胎儿性染色体嵌合和染色体多态性的妊娠结局,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月—2022 年 12 月空军军医大学第一附属医院进行诊治的孕中晚期孕妇 400 例,并均进行染色体核型分析,孕妇年龄 35~45 岁,平均(40.33±3.15)岁;孕前体重指数 23~26,平均 24.08±0.54;孕周 24~40 周,平均

(32.11±4.06)周。纳入标准:①孕中晚期孕妇均接受超声、胎心、阴道分泌物、凝血等常规检查,符合穿刺术各项指征;②均为单胎,35 岁以上高龄孕妇;③疑似为染色体异常携带者;④不良孕产史及无创筛查高风险孕妇;⑤辅助生殖技术助孕成功;⑥孕妇及其家属对本研究知情同意。排除标准:①孕妇存在移植手术、异体输血、干细胞治疗等疾病史;②拒绝产前诊断者;③孕妇患有活动性传染病;④患者伴有严重认知障碍。

本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 羊膜腔穿刺术 所有孕妇均进行羊膜腔穿刺术,术前叮嘱孕妇勿过度运动、排空膀胱,并做 B 型超声检查,评估羊水情况。取孕妇平卧位,采用超声测量胎儿心率,查看胎动情况、脐带、胎盘位置以及羊水量,在下腹正中线旁开 2 cm 和肢体侧偏软处,明确穿刺位置。以穿刺点为中心,由内向外碘伏消毒两遍,范围约 15 cm。随后通过实时超声监控,用 9 号腰穿针垂直刺入皮肤,穿过腹壁子宫壁,进入羊膜腔以内,有两次落空感时停止进针,回抽有羊水时说明穿刺成功,并抽取羊水约 20 mL。接着拔出穿刺针,按压穿刺点,并对穿刺点位置采用无菌敷料进行遮盖。最后将羊水送检,观察孕妇有无腹痛和阴道流血情况。

1.2.2 染色体核型分析 采用常规方法进行淋巴细胞的培养、收获、制片、染色、阅片,使用 Leica

SL120 全自动核型扫描仪对 100 个分裂相进行扫描,并选取 20~30 个较为分散的细胞核型计数,分析 5~7 个细胞,对其中出现嵌合体及异常核型的细胞进行加倍计数至 100 个,根据 2016 年人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2016)描述核型。本研究 400 例接受羊水穿刺行羊水染色体核型分析的孕中晚期孕妇中,培养成功率为 100%,检出异常核型病例数为 58 例。

1.2.3 染色体嵌合型诊断标准^[8] 不同培养体系中核型种数 2 种以上且不同核型出现细胞数 2 个以上。

2 结 果

2.1 不同类型异常核型分布 58 例异常核型中,染色体数目异常 39 例,21-三体综合征 14 例;染色体嵌合型中常染色体嵌合型 1 例和性染色体嵌合型 11 例;染色体结构异常 19 例,染色体倒位 5 例和易位多见 4 例。见表 1。

2.2 性染色体嵌合型分布 共检出 11 例性染色体嵌合型,内含 45,X 嵌合型 9 例和 2 种其他类型的染色体 2 例,产前诊断指征最多见的是羊水核型验证;通过随访观察,9 例选择终止妊娠,1 例经引产后生殖器模糊;2 例低比例性染色体嵌合胎儿核型分

别为 45,X[3]/46,XX[97]和 45,X[4]/46,XX[65]的孕妇继续妊娠,足月后经剖宫产分娩女婴,且女婴身体状况、智商各项指标正常。见表 2。

表 1 不同类型异常核型分布

Table 1 Distribution of different abnormal karyotypes

异常核型	例数(%)
数目异常	39(67.24)
21-三体	14(24.15)
18-三体	5(8.62)
13-三体	1(1.72)
45,X	1(1.72)
47,XXX	1(1.72)
47,XXY	2(3.45)
47,XYY	2(3.45)
48,XXXX	1(1.72)
嵌合型	12(20.69)
结构异常	19(32.76)
易位	4(6.89)
倒位	5(8.62)
衍生染色体	3(5.17)
缺失	2(3.45)
重复	1(1.72)
add	2(3.45)
标记染色体	1(1.72)
其他	1(1.72)
合计	58(100.00)

表 2 性染色体嵌合型分布

Table 2 Distribution of sex chromosome mosaicism type

核型	产前诊断指征	妊娠结局
45,X[4]/46,XX[92]	胎儿房间隔动脉瘤	引产
45,X[11]/46,XX[44]	羊水核型验证	引产
45,X[12]/46,XX[8]	胎儿生长受限	引产
45,X[23]/46,XX[67]	无创产前检测阳性	引产
46,X,+mar[81]/45,X[17]/47,X,+2mar[2]	羊水核型验证	引产
45,X[21]/46,X,i(X)(q10)[20]/46,XX[59]	枕大池增宽	引产
47,XXY[10]/46,XY[42]	胎儿肾积水	引产
47,XYY[48]/48,XXYY[20]	羊水核型验证	引产
46,X,i(Y)(q10)[20]/45,X[6]	羊水核型验证	引产一男婴,生殖器模糊
45,X[3]/46,XX[97]	高龄	剖宫产一女婴
45,X[4]/46,XX[65]	羊水核型验证	剖宫产一女婴

2.3 染色体多态性分布及妊娠结局 通过随访观察,32 例染色体多态性中,6 例失访,22 例继续妊娠,在继续妊娠的孕妇中有 19 例新生儿身体、智力

正常,出现严重窒息、轻度足内翻、肺炎合并脑炎死亡的新生儿各 1 例。见表 3。

表 3 染色体多态性分布及妊娠结局

Table 3 Distribution of chromosome polymorphism and pregnancy outcome

核型	例数(%)	随访(例数)		
		失访	终止妊娠	产后随访
46,Xn,1qh ⁺	1(3.12)	0	0	1
46,Xn,9qh ⁺	4(12.50)	0	2	2
46,Xn,13cen ⁻ /cenh ⁺ /p ⁺ /ps ⁻ /pstk ⁺	2(6.25)	0	0	2
46,Xn,14pstk ⁺	1(3.12)	0	0	1
46,Xn,15pstk ⁺ /ps ⁻ /cenh ⁺	4(12.50)	0	1	3

表3 (续)

46,Xn,16qh ⁺	1(3.12)	0	0	1
46,Xn,21pstk ⁺ /pss	3(9.38)	0	0	3
46,Xn,22pstk ⁺ /ps ⁻	1(3.13)	0	0	1
46,X,Yqh ⁻ /Yqs	2(6.25)	0	0	2
46,X,Yqh ⁺	8(25.00)	1	1	6
46,X,Yq ⁻	5(15.63)	1	0	4
合计	32(100.00)	2	4	26

3 讨 论

染色体是遗传信息的载体,其数量和结构的异常均会影响到基因的表达,从而导致一系列严重的健康问题,染色体异常主要以机体各种类染色体数目、结构异常为特征,造成基因表达失常,进而导致机体发育缓慢、畸形,智力低下,精神神经和多系统功能出现障碍^[9]。目前针对该病最有效的方式就是产前诊断和遗传咨询,而染色体嵌合是产前诊断中最多见的一种,其性染色体嵌合中的异常核型危害性较大,诱发胎儿性器官不完整,并存在脏器功能不全、神经功能异常等临床表现,严重影响胎儿预后^[10]。羊水穿刺技术作为一种最常用的产前诊断技术,通过在孕妇的腹部进行穿刺,取得一定量的羊水样本进行分析,可以检测出胎儿是否存在染色体异常、遗传性疾病等问题,帮助医生作出准确的产前诊断,尽早显示造成婴儿出生缺陷的原因,从而降低新生缺陷患儿的出生率,减轻社会和家庭负担^[11-12]。此外,羊水穿刺技术需配合超声检查胎儿情况,超声检查能够实时显示胎儿的位置、羊水深度、胎盘位置等信息,帮助医生确定最佳的穿刺点和穿刺路径。在超声引导下进行穿刺,医生可以更加准确地避开胎儿和胎盘等重要结构,减少误伤的风险,在超声引导下进行穿刺从而提高安全性^[13-15]。

本研究结果显示,在58例异常核型中,以染色体非整倍体为主,检出率为67.24%,其中21-三体综合征占比最高为24.15%;异常核型中存在的嵌合型以性染色体异常为主,占总异常核型的20.69%。异常染色体核型比例越高,胎儿以后的临床症状就会越严重,因此,通过核型结果来判断预后、妊娠结局、胎儿症状十分必要^[16]。染色体嵌合是产前检测的难题,是指同一个体中出现2个或多个染色体上的基因序列在某些区域互相交换,形成新的染色体的现象,胚胎中出现染色体嵌合体说明发生不良妊娠结局的概率更高^[17-18]。性染色体尤其是X和Y染色体,承载着与性别决定、生殖能力以及某些遗传特征相关的基因,这些染色体在细胞分裂过程中的行为相对复杂,容易受到各种内外因素的影响,同时

由于自身较为特殊,出现重组的可能性高于常染色体,从而更易发生嵌合型^[19]。本研究中检出的性染色体嵌合型中多以45,X嵌合型为主,这可能与胚胎发生早期的异常X失活相关。此外,性染色体嵌合孕妇终止妊娠率受产前诊断指征的影响,通过随访观察,性染色体嵌合型9例选择终止妊娠,1例经引产后生殖器模糊;2例低比例性染色体嵌合胎儿核型分别为45,X^[3]/46,XX^[97]和45,X^[4]/46,XX^[65]的孕妇继续妊娠,足月后经剖宫产分娩女婴,说明低比例的性染色体嵌合胎儿可以不用提前终止妊娠,但本研究中部分因合并胎儿房间隔动脉瘤而引产,提示针对低比例的性染色体嵌合胎儿仍需密切监测胎儿发育情况,如超声检查未显示明显的结构异常,并综合父母的意愿和遗传咨询的结果,可选择继续妊娠,如果超声检查显示有严重的结松异常应及时终止妊娠。染色体多态性是指染色体结构、颜色强度、带宽产生的微小变异,其微小变异大多是非编码区高度重复序列,具有稳定性^[20-21]。但有研究^[22]显示,非编码序列能发挥多种多样的修饰和调节效果,参与调节编码区域基因表达,影响胎儿生长发育。本研究通过随访观察终止妊娠4例,继续妊娠22例,且在22例中,仅有3例新生儿出生后出现异常,但这与胎儿发育异常相关性不大,需进行深度父母染色体核型分析。

综上所述,孕中晚期检测胎儿染色体可采用超声引导下羊膜腔穿刺行羊水染色体核型分析进行产前诊断告知孕妇胎儿可能出现的异常情况,进而避免染色体异常患儿的出生,保证胎儿出生后健康的同时减轻了社会和家庭的负担。

[参考文献]

- [1] 孙丽雅,邢清和,贺林.中国出生缺陷遗传学研究的回顾与展望[J].遗传,2018,40(10):800-813.
- [2] Kutsunugi S, Tsujino K, Murakami K, et al. Mothers' experiences of parenting a child with chromosomal structural abnormalities: The journey to acceptance[J]. Jpn J Nurs Sci, 2020,18(2):e12387.
- [3] 胡娅莉,杨慧霞.正确认识NIPT进一步提高出生缺陷产前筛查效率[J].中华妇产科杂志,2020,55(2):91-93.
- [4] Xiang J, Peng Z. Applications of noninvasive prenatal testing

- for subchromosomal copy number variations using cell-free DNA[J]. *Clin Lab Med*, 2022, 42(4): 613-625.
- [5] Hao MZ, Li LL, Zhang H, et al. The difference between karyotype analysis and chromosome microarray for mosaicism of aneuploid chromosomes in prenatal diagnosis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12): e23514.
- [6] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会, 张雪梅, 戚庆炜, 等. 胎儿染色体核型分析判读指南[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(5): 409-413.
- [7] 郑芳秀, 史焯, 陆蓓亦, 等. 不同羊膜腔穿刺指征的胎儿染色体异常核型分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(23): 119-121.
- [8] 周静, 周冉, 王玉国, 等. 不同检测方法在羊水细胞性染色体嵌合产前诊断中的应用比较[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(2): 92-95.
- [9] Choe SA, Lee SM, Han YJ, et al. Chromosomal abnormality, fetal/neonatal death and socioeconomic status: a prospective cohort study[J]. *Matern Child Health J*, 2023, 27(1): 111-116.
- [10] 李显箏, 许玲, 胡晶晶, 等. 产前诊断中胎儿性染色体嵌合体的发生率及其妊娠结局[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 37(4): 292-296.
- [11] Kang H, Wang L, Xie Y, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism in 18,369 cases of amniocentesis[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 41(S 01): e2058-e2068.
- [12] 吴晓丽, 吴蓓, 牟静, 等. 羊膜腔穿刺术在双胎妊娠中的应用[J]. *贵州医药*, 2022, 46(7): 1145-1146.
- [13] Wojtowicz O, Dzidek S, Baran H, et al. Evaluation of indications for amniocentesis in cases of normal fetal ultrasound results [J]. *Ginekol Pol*, 2020, 91(11): 693-699.
- [14] Chien CW, Chao AS, Chang YL, et al. Frequency and clinical significance of chromosomal inversions prenatally diagnosed by second trimester amniocentesis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2215.
- [15] 田宁, 李莉. 产前诊断指征与羊水细胞染色体核型异常的相关性及羊膜腔穿刺术的安全性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(2): 381-384.
- [16] Yoshida K, Kitano J. Tempo and mode in karyotype evolution revealed by a probabilistic model incorporating both chromosome number and morphology[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(4): e1009502.
- [17] 张磊, 张美玲, 李红敏, 等. 54例性染色体嵌合体的遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(10): 1034-1035.
- [18] Leng XF, Lei K, Li Y, et al. Gonadal dysgenesis in Turner syndrome with Y-chromosome mosaicism: Two case reports [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(22): 5737-5743.
- [19] 梁灼健, 何慧燕, 赵鑫, 等. 不同产前诊断指征与胎儿脐带血染色体异常核型分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(6): 799-801.
- [20] Cao M, Zhang Q, Zhou W, et al. Analysis of aneuploidy rate and pregnancy outcomes in unexplained recurrent pregnancy loss couples with chromosome polymorphism after PGT-A [J]. *Front Med(Lausanne)*, 2022, 31(9): 803988.
- [21] 罗艳, 马丽爽, 孙艳美, 等. 593例孕中晚期高危妊娠患者脐带血染色体核型及多态性观察[J]. *山东医药*, 2018, 58(35): 19-22.
- [22] 许俊, 罗云春, 杨振华. 长链非编码RNA X染色体失活特异转录物调控微小RNA-335对胃癌的增殖和迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(3): 413-416.

(本文编辑:何祯)