

## 1 134 例不同指征的胎儿羊水染色体核型产前诊断分析

王清玫, 曹旭, 梁玉

**[摘要]** **目的:**探讨具有不同产前诊断指征孕妇的染色体异常符合率,并评价母体外周血胎儿游离 DNA 无创产前基因检测(NIPT)作为产前一线筛查技术的临床应用价值。**方法:**选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月有产前诊断指征的 1 134 例孕妇为研究对象,在超声引导下羊膜腔穿刺术,进行羊水细胞染色体核型分析。**结果:**共检出异常染色体核型 91 例,异常检出率为 8.02% (91/1134)。其中染色体数目异常(包括嵌合体)79 例(21-三体 46 例、18-三体 13 例、13-三体 4 例、性染色体异常 6 例、嵌合体 10 例),占 86.81% (79/91);染色体结构异常 12 例占 13.19% (12/91)。不同产前诊断指征羊水核型异常结果符合率:NIPT 阳性率为 88.24% (45/51)最高( $P < 0.01$ ),其次为超声筛查异常率为 9.73% ( $P < 0.01$ ),血清学筛查高风险率为 3.81% (28/735),高龄发生率为 3.42% (5/146),超声筛查异常发生率为 9.73% (11/113),不良孕产史发生率为 2.13% (1/47),其他 2.38% (1/42)等产前指征之间的符合率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**产前血清学筛查(唐氏筛查)高风险是羊水穿刺的主要指征,孕中期 NIPT 可以为孕妇提供更加精准的筛查及优生指导。

**[关键词]** 羊水穿刺;无创产前基因检测;羊水染色体核型分析;产前诊断

**[中图分类号]** R 714.53 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.11.019

### Prenatal diagnosis of chromosome karyotype of fetal amniotic fluid in 1 134 fetuses with different indications

WANG Qing-mei, CAO Xu, LIANG Yu

(North Anhui Coal Power Group General Hospital Prenatal Diagnosis Center, Suzhou Anhui 234000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the coincidence rate of chromosomal abnormalities in pregnant women with different prenatal diagnosis indications, and evaluate the clinical application value of noninvasive prenatal testing (NIPT) of maternal peripheral blood fetal free DNA as a first-line prenatal screening technology. **Methods:** The chromosome karyotype of amniotic fluid cells from ultrasound-guided amniocentesis in 1 134 pregnant women with different prenatal diagnosis indications from January 2017 to March 2019 were analyzed. **Results:** A total of 91 cases with abnormal karyotypes were detected, and the abnormal detection rate was 8.02% (91/1134). The abnormal chromosome number (including chimera) in 79 cases (86.81%) was found, which included 21 trisomy in 46 cases, 18 trisomy in 13 cases, 13 trisomy in 4 cases, sexual chromosome abnormality in 6 cases and chimera in 10 cases. The abnormal chromosome structure in 12 cases was identified, and the abnormal detection rate of which was 13.19% (12/91). The coincidence rate of the abnormal amniotic fluid karyotype with different prenatal diagnosis indications included that the positive NIPT of which was 88.24% (the highest) ( $P < 0.01$ ), the abnormal ultrasound screening of which was 9.73% (the second) ( $P < 0.01$ ). The differences of the coincidence rates of abnormal amniotic fluid karyotype among the serological screening with high risk (3.81%), high age (3.42%), abnormal ultrasound screening (9.73%) and other (2.38%) were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The high risk of prenatal serological screening (Down's screening) is the main indication of amniocentesis, which is the highest coincidence rate. The NIPT test in the second trimester can provide more accurate screening and eugenics guidance for pregnant women.

**[Key words]** noninvasive prenatal testing; amniocentesis; chromosome karyotype analysis of amniotic fluid; prenatal diagnosis

出生缺陷是指由于染色体或基因、环境等因素所致,出现胎儿或胚胎在生长发育过程中出现诸如先天性心脏病、唇腭裂、无脑儿或者脊柱裂等结构和功能异常的疾病。它是导致围产儿死亡的主要原因,给社会和家庭带来沉重的经济及心理负担<sup>[1-2]</sup>。染色体疾病是造成新生儿出生缺陷的主要疾病之

一,由染色体数目异常或结构异常引起的疾病,其临床表现主要有智力低下、发育迟缓、多发畸形、性发育异常及成年后的生育障碍等。由于大多染色体病无有效的治疗手段,产前筛查及诊断在控制出生缺陷中发挥极为重要的作用<sup>[3]</sup>。传统的产前筛查方法包括颈项透明层(NT)、血清学筛查等,近几年无创产前基因检测(NIPT)因其具有敏感性高、特异性高等优点<sup>[4]</sup>,逐渐引起临床医生和广大孕产妇的关注。本研究回顾性分析我院接受羊水染色体核型分析的 1 134 例孕妇检测结果,探讨具有不同产前诊

断指征孕妇的羊水染色体与诊断指征符合率,评价各种产前筛查包括 NIPT 作为产前一筛技术的临床应用价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2017 年 1 月至 2019 年 3 月因产前血清学高风险、NIPT 阳性、高龄 ( $\geq 35$  岁)、超声筛查异常、不良孕产史等具有不同产前诊断指征孕妇,知情同意并签署手术同意书,进行侵入性羊水取材培养,培养成功共 1 134 例,年龄 18~44 岁,孕周 17~24 周。

1.2 胎儿羊水染色体核型分析方法 孕 17~24 周,有产前诊断指征,无手术禁忌证,常规消毒、B 超辅助下行经腹羊膜腔穿刺取羊水 20 mL。按照实验室制定的标准操作,经离心、接种、收获、制片,做染色体 G 显带分析,对羊水细胞进行染色体数目和结构分析,在显微镜下计数 20 个中期细胞具有着丝粒染色体,如遇染色体异常或嵌合,加大计数至 50 个细胞。按照标准人类遗传学国际命名体系 (ISCN2016) 进行核型诊断。

1.3 不同产前诊断指征标准 产前血清学筛查高风险:孕 15~20<sup>+</sup>6 周,21-三体综合征高风险切割值为  $\geq 1:270$ 、18-三体综合征高风险切割值为  $\geq 1:350$ 。NIPT 阳性(包括高龄、产前血清学筛查临界风险或高风险、要求检测的人群):NIPT 报告高风险或辅助报告异常。高龄:育龄  $\geq 35$  岁。超声筛查异常:脉络丛囊肿、心脏畸形、单脐动脉、鼻骨缺失或短小、NT 增厚、颈部水囊瘤、心脏畸形、侧脑室扩张等指标异常或结构畸形。不良孕产史:曾经有胎儿畸形、出现死胎、死产或分娩染色体异常儿。其他:孕期用药、癫痫、智障、家族有遗传病病史等,来院要求产前诊断。

1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 不同产前诊断指征检出羊水染色体异常核型比较 1 134 例孕产妇中异常核型 91 例中,异常率 8.02%。NIPT 阳性者羊水穿刺符合率为 88.24% 最高 ( $P < 0.01$ ),其次为超声筛查异常结果符合率 ( $P < 0.01$ ),其他产前指征之间的符合率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 不同产前诊断指征染色体异常结果的比较 [n; 百分率 (%) ]

产前指征	n	染色体核型异常符合	$\chi^2$	P
NIPT 阳性	51	45(88.24)		
超声筛查异常	113	11(9.73)**		
高龄 ( $\geq 35$ 岁)	146	5(3.42)** $\Delta\Delta$		
血清学高风险	735	28(3.81)** $\Delta\Delta$	470.92	<0.01
不良孕产史	47	1(2.13)** $\Delta\Delta$		
其他	42	1(2.40)** $\Delta\Delta$		
合计	1134	91(8.02)		

$\chi^2$  分割检验:与 NIPT 阳性组比较 \*\*  $P < 0.01$ ;与超声筛查异常组比较  $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 不同产前诊断指征对应羊水染色体异常核型分布 91 例异常核型中,血清学筛查高风险、NIPT 阳性、高龄组中以非整倍体数目异常为主,其中 21-三体在不同产前诊断指征中检出居多达 46 例,其中血清学筛查高风险 11 例,NIPT 阳性检出 21-三体 27 例,高龄 2 例,超声筛查异常 5 例;其次是 18-三体 13 例,其中血清学筛查 10 例,NIPT 阳性 2 例,超声异常 10 例;检出 4 例 13-三体均为超声筛查异常(见表 2)。

## 3 讨论

我国是出生缺陷高发国家,每年新增出生缺陷

表 2 不同产前诊断指征对应染色体核型异常分布

产前指征	染色体数目异常					合计	嵌合体
	21-三体	18-三体	13-三体	性染色体异常	染色体结构异常		
血清学高风险	11	10	0	0	3	4	28(30.77)
NIPT 阳性	27	2	0	5	6	5	45(49.45)
高龄 ( $\geq 35$ 岁)	2	0	0	1	0	2	5(5.49)
超声筛查异常	5	1	4	0	0	1	11(12.09)
不良孕产史	1	0	0	0	0	0	1(1.10)
其他	0	0	0	0	1	0	1(1.10)
合计	46(50.54)	13(14.28)	4(4.39)	6(6.59)	10(10.99)	12(13.19)	91(100.00)

注:染色体结构异常包括染色体易位、重复、缺失

儿约 90 万例,发生率约 5.6%<sup>[5-6]</sup>。近几年由于二胎政策的放开,高龄产妇的增加,国内新生儿出生缺陷率增长迅速<sup>[7]</sup>,这给医务工作者们提出了巨大挑战。

本研究探讨了具有不同产前诊断指征孕妇的羊水染色体异常符合率,评价 NIPT 作为产前一线筛查技术的临床应用价值。结果表明,产前血清学筛查因其简便、低价、快速出报告、知晓度高的特点,孕妇容易接受,目前仍是羊水穿刺的主要指征,共 735 例,但其结果符合率低,仅为 3.81% (28/735),与钟惠珠等<sup>[8]</sup>报道的异常检出率相近。NIPT 结果符合率高,为 88.24% (45/51),与鄢洪梁等<sup>[9]</sup>研究的阳性预测值相近,NIPT 阳性组与其他组比较差异有统计学意义。它常应用于胎儿非整倍体、目标染色体疾病的筛查,目前存在价格较高、出报告时间较长的特点,是近几年新型产前筛查,孕妇知晓度低,在加大宣传、降低成本的基础上有望替代产前血清学筛查。超声筛查异常结果符合率 9.73% (11/113),结构异常或畸形与染色体异常关系密切<sup>[10]</sup>,使染色体异常风险增加。对于孕早、中期,不考虑侵入性产前诊断的孕妇,NIPT 是一种极好的选择,但病人应知晓 NIPT 仅仅是一种筛查方法而不是确诊手段,所有结果都以胎儿染色体检查及复查结果作为金标准。文献<sup>[11]</sup>有报道 NIPT 存在假阳性、假阴性,其可能是因为异常细胞分布在胎盘滋养层、胚外中胚层并不一定来自于胎儿<sup>[12]</sup>,母体外周血中游离胎儿 DNA 的来源以及含量变化等生物因素,都会影响 NIPT 检测准确性<sup>[13]</sup>。此外,本研究中,染色体数目异常疾病中以 21-三体发生率最高,高龄孕妇直接选择 NIPT 的人群在 NIPT 阳性的统计中,因此不能忽略二胎政策高龄产妇增加的影响,有相当多的文献<sup>[14-15]</sup>表明,高龄产妇会导致 21-三体综合征的发生率增高。

综上所述,产前血清学筛查是羊水穿刺的主要指征,NIPT 则因其高结果符合率为孕妇提供更精准的优生指导,但这两者均存在局限性。实际工作中,医务工作者们应将 NIPT 与血清学筛查、超声检查、及染色体核型、基因芯片单核苷酸多态性微阵列技术<sup>[16]</sup>、细菌人工染色体微珠技术<sup>[17]</sup>等其他产前检测手段联合,为中孕期孕妇提供最佳的筛查和诊断方案。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] WILLIAMS J, MAI C T, MULINARE J, *et al.* Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification-United States, 1995-2001 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(1):1.
- [2] 杨冬梅,李敏清,庞丽红,等. 孕前及孕早期补充小剂量叶酸对孕妇及胎儿的意义[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(1): 96.
- [3] 李毅,冯强,司红卫,等. 二胎政策下羊水染色体检查与出生缺陷防控[J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39(7): 726.
- [4] 王桂喜,陈建华. 胎儿游离 DNA 检测在胎儿染色体非整倍体疾病筛查中的应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(9): 40.
- [5] 边旭明. 胎儿染色体非整倍体的无创 DNA 产前检测[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(5): 330.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012)问答[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2012, 19(20): 3.
- [7] VIRTALA A, VILAKA S, HUTTUNEN T, *et al.* Childbearing, the desire to have children, and awareness about the impact of age on female fertility among Finnish university student [J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2011, 16(2): 108.
- [8] 钟惠珠,刘晗,易翠兴,等. 6 168 例染色体核型分析的产前诊断指征评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(11): 1367.
- [9] 鄢洪梁,蔡薇,邵志兵,等. 岳阳地区 4 462 例胎儿染色体非整倍体产前检测结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(22): 5203.
- [10] 张璩,任梅宏,张晓红,等. 胎儿染色体异常与先天畸形类型关系的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(2): 106.
- [11] 王宏吉,曾晓玲,赵淑云. 无创 DNA 检测临床应用的研究进展[J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2017, 4(30): 22.
- [12] VAN OPSTAL D, SREBNIK MI, POLAK J, *et al.* False negative nIPT results: risk figures for chromosomes 13, 18 and 21 based on chorionic villi results in 5 967 cases and literature review [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146794.
- [13] 张红云,符美丽,王威. 染色体非整倍体无创产前基因检测假阴性假阳性生物学原因分析[J/CD]. *中国产前诊断杂志: 电子版*, 2017, 9(3): 48.
- [14] 王敏,张闻,梅瑾. 全面二孩政策对 21-三体综合征的产前诊断影响分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(4): 74.
- [15] 郭正琴,陈雪清,蔡素清,等. 1 069 例高龄孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(12): 61.
- [16] 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, 54(3): 155.
- [17] 余宏盛,郭红,沈双双,等. 1 980 例高龄孕妇产前行 BoBs 技术检测的临床分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(2): 111.

( 本文编辑 刘畅 )