

胎儿脐血染色体异常核型 58 例分析

陈健生, 方群, 王彩玲, 张旭昀, 游泽山

(中山大学附属第一医院妇产科胎儿医学中心, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】分析胎儿染色体异常的类型以及与产前诊断指征的关系。【方法】有产前诊断指征的 1 200 例孕妇, 在妊娠 17~38 周时取脐血做染色体核型分析。【结果】检出染色体异常核型 58 例(4.8%)。58 例异常核型主要为染色体三体 32 例(55%), 21 三体 19 例(33%); 另检出染色体易位 10 例(17%), 染色体倒位 8 例(14%)。在各种产前诊断指征中, 高龄孕妇检出胎儿异常核型 18 例(31%), 父或母为染色体平衡易位携带者检出胎儿核型与其相同 15 例(26%)。B 超发现异常而检出异常核型 11 例(19%), 胎儿宫内发育迟缓检出染色体异常 7 例(12%), 妊娠血浆相关蛋白异常值检出染色体异常 8 例(14%)。【结论】染色体三体, 特别是 21 三体是最主要的胎儿异常核型。在各类产前诊断指征中, 依次为高龄、父或母为染色体结构异常携带者、B 超异常、胎儿宫内发育迟缓、妊娠血浆相关蛋白异常值。

关键词: 妊娠; 产前诊断; 染色体异常

中图分类号: R714; R715

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2002)04-0262-03

Analysis of Abnormal Chromosomal Karyotypes in Fetal Cord Blood of 58 Fetuses CHEN Jian-sheng, FANG Qun, WANG Cai-ling, ZHANG Xu-yun, YOU Ze-shan. (Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract 【Objective】To analyze the abnormal chromosomal karyotypes in fetal cord blood samples and to investigate the relationship between the indications of prenatal diagnosis and the types of abnormal karyotypes. 【Methods】Cordocentesis were performed in 1 200 pregnant women with the indications of prenatal diagnosis during 17~38 gestational weeks. The samples of fetal blood were taken and chromosomal karyotypes were analyzed. 【Results】58 abnormal chromosomal karyotypes were found and the abnormal rate was 4.8%(58/1 200). Trisomy was the main abnormal karyotype which was 55%(32/58) in all abnormal cases. Trisomy 21 was 33%(19/58). 11 case (19%) with abnormal ultrasound findings were found to have abnormal karyotypes. There were 10 cases of balanced translocation (17%) and 8 cases of inversion. The indications for prenatal diagnosis were as following: advanced maternal age (31%, 18/58), balanced translocation in parents (26%, 15/58), intrauterine growth retardation (IUGR) (12%, 7/58), abnormal value of pregnancy associated with plasma protein-A (PAPP-A)(14%, 8/58). 【Conclusion】Trisomy, especially trisomy 21 is the most frequent abnormal chromosomal karyotype in fetuses. In the pregnant women with prenatal diagnosis, abnormal karyotypes in fetuses are found to be higher in the following situations: advanced maternal age, balanced translocation, abnormal findings by ultrasound, IUGR, and abnormal value of PAPP-A.

Key words: pregnancy; prenatal diagnosis; chromosomal karyotype

染色体病是引起先天异常的重要原因, 在妊娠期取胎儿脐血做染色体核型分析, 可发现染色体异常的胎儿, 避免这些胎儿出生, 对优生具有重要意义。本文分析胎儿染色体异常的类型和分布, 及其与产前诊断指征的关系, 为提高胎儿染色体异常检出率提供参考资料。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1991 年 11 月至 2001 年 9 月, 对有产前诊断指征的 1 200 例孕妇作脐带穿刺, 抽取脐血作染色体核型检查。产前诊断指征为高龄、胎儿宫内发育迟

缓、胎儿畸形、妊娠血浆相关蛋白(PAPP-A)值异常、不良生育史共 760 例; 病毒感染(弓形虫、巨细胞病毒、风疹病毒、B19 病毒)、父母双方轻型地贫、父母血型不合等共 440 例。孕妇年龄 22~45 岁, 孕周 17~38 周。

1.2 方法

ALOKA620 型 B 超仪, 配 UST-5018P 3.5 MHz 穿刺探头, 22G 150 mm PTC 穿刺针。术前孕妇做 B 超检查, 了解胎儿有无畸形, 以及羊水、胎盘情况, 在穿刺探头引导下穿刺胎儿脐血管, 取 0.5~1.0 mL 脐血做染色体培养。胎儿染色体培养、制片、染色方法均与外周血染色体相同, G 显带后

收稿日期: 2002-03-18

作者简介: 陈健生(1964-), 男, 广东宝安人, 主管技师。

©1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

于镜下计数分散良好的中期染色体分裂相 15~30 个,用美国 PSI 公司染色体自动分析仪分析 3~5 个核型,必要时分析 10 个核型。

2 结果

2.1 染色体异常核型分布

检出染色体异常核型 58 例,检出率 4.8% (58/1 200)。以染色体三体最多,共 32 例,占有异常核型 55% (32/58)。其中 21 三体 19 例,检出率为 1.6% (19/1200),占异常核型检出率 33% (19/58); 18 三体 5 例; 13 三体 4 例; 另 47XXX, 47XXY 各 1 例, 47XX+mar 2 例。在 19 例 21 三体中: 13 例为 47+21, 1 例为 47XY+21, 9qh+, 1 例为嵌合型三体 46XY/47XY+21, 4 例为易位型三体, 易位型三体中 1 例母为 45XX, -13-21+der(13;21), 胎儿为 46XX, -13+der(13;21); 1 例 46XY, -15+der(15;21); 2 例为 46XX, -14+der(14;21), 其中 1 例母亲为 45XX, -14-21+der(14;21), 另 1 例推测父或母亦为携带者。

染色体倒位 8 例,占异常核型 14% (8/58)。其中 inv(9) 占 6 例, 2 例为母亲遗传, 2 例母亲为高龄孕妇; 检出 46XY, inv(2)(q13q31) 及 46XY, inv(5)(p13q31) 各 1 例, 其母具相同核型。染色体易位 10 例, 占异常核型 15% (10/58), 其中平衡易位 8 例, 罗氏易位 1 例, 平衡易位合并罗氏易位 1 例。缺失型染色体 1 例, 核型为 46XY, del(4)(p14)。染色体变异 7 例, 其中 46XX, 15p+ 1 例, 其父具相同核型; 46XX, 9qh+ 1 例, 其母为高龄孕妇; 1 例胎儿为 46XY, 9qh+, 其母具相同核型, 父则为罗氏易位; 检出 16qh+, 15s+ 各 2 例。

2.2 产前诊断指征与异常核型检出率

产前诊断指征中染色体异常核型检出率依次为: 高龄 31% (18/58), 父或母为染色体结构异常携带者, 检出胎儿核型与其相同 26% (15/58), B 超显示羊水过多或畸形占 19% (11/58), PAPP-A 异常值 14% (8/58), 宫内发育迟缓 12% (7/58)。

2.3 妊娠结局

58 例染色体异常胎儿引产 35 例, 其中三体儿 30 例, inv(9) 2 例, 平衡易位、缺失型染色体、16qh+ 各 1 例。1 例三体儿出生后死亡。正常出生、表型及智力正常的有: inv(9) 2 例, 现分别为 6 个月及 18 个月; inv(2) 及 inv(5) 各 1 例, 现分别为 1 岁及 2 岁; 9qh+ 2 例, 现分别为 2 岁及 4 岁; 平衡易位 2

例, 现分别为 9 个月及 5 个月; 47XX+mar1 例, 现为 9 个月; 其余 13 例无法追踪。

3 讨论

3.1 染色体数目异常

在胚胎期, 约有 5%~8% 的胚胎有染色体异常, 其中 90% 以上异常者在妊娠过程中被自然淘汰, 我国新生儿的染色体异常发生率为 0.73%^[1,2]。本院作产前诊断的孕妇中, 染色体异常发生率 4.8%。在异常胎儿染色体中三体核型检出率最高(1.6%), 占异常核型 55%, 与国内外文献报道一致^[1,3,4]。以 21 三体检出率最高, 远高于正常活婴的 21 三体发生率(0.13%)^[5], 其次为 18 三体与 13 三体。从我们的结果可见, 高龄孕妇所生三体儿占 44%, 其中又以 21 三体为主, 占 31%, 其产生主要与母亲年龄有关, 发生机制主要是卵细胞在减数分裂时不分离的结果。因此对高龄孕妇进行产前诊断是十分必要的。

三体儿另一个产前诊断指征为胎儿宫内发育迟缓。据文献报道, 宫内感染与染色体异常是引起内因性匀称型宫内发育迟缓的重要原因, 而引起宫内发育迟缓的主要异常核型为 21、18 或 13 三体^[1,3]。本研究有胎儿宫内发育迟缓指征检出的 7 例染色体异常中, 三体儿 5 例, 其中 21 三体儿 4 例, 因此我们认为, 对非母亲原因引起的严重内因性匀称宫内发育迟缓, 应进行产前诊断。根据 B 超提示, 对羊水过多、胎儿畸形做产前诊断的 11 例孕妇中, 发现 21 三体 5 例, 13 三体 2 例, 18 三体 4 例。18 三体因常伴多发畸形及羊水过多, B 超易作诊断, 而 21 三体 B 超下相对缺乏表现, 因此我们认为对妊娠中晚期羊水过多的胎儿应考虑产前诊断。

3.2 染色体结构异常

本院检出染色体结构异常 19 例, 其中染色体倒位 8 例, 染色体平行易位 10 例。在 8 例染色体倒位中有 6 例为 inv(9), 其在人群中发生率为 0.82%, 一般认为无表型效应^[2], 但有报道指出, inv(9) 可表现为轻度的精神发育迟滞^[7], 或不同程度损害了雌雄配子的发育和分泌导致不育^[8] 及胎儿丢失^[9]。若家系中有类似核型, 可认为属于家族多态性变异, 对今后生育影响较小, 若家系中无类似情况, 可生育, 但应进行产前诊断^[10]。

染色体平衡易位是临床上常见的一类染色体

结构异常, 新生儿发生率为 0.1%~0.2%^[2], 其父或母常为携带者, 因其保留了原有基因总数, 基因作用和个体发育一般无严重影响, 所以表型正常。我们检出的 10 例平行易位中有 8 例是属父或母遗传而来。由于携带者与正常人结婚后其子女可能接受一条易位衍生的染色体, 造成单体或部分三体, 破坏了基因平衡, 引起胎儿发育异常。另检出缺失型染色体 1 例, 缺失型染色体随染色体丢失的大小和片断不同而不同, 当出现较大缺失或缺失重要片段时, 可产生畸形或死胎。因此, 染色体结构异常的夫妇在妊娠时应进行产前诊断。

3.3 染色体多态性变异

检出 9qh+、16qh+、15s+ 等染色体变异共 7 例。染色体变异通常指 D 组、G 组染色体随体区变异, 其他主要指 1 号、9 号、16 号染色体次溢痕区加长或缺如, 通常认为, 上述区域变异不会引起临床症状^[6], 而将其归为染色体多态性现象。也有学者认为这些区段易受环境因素或遗传因素影响而诱发异常。因此, 对于产前诊断检出的这些病例, 也应对其父、母做染色体检查, 以确定其变异来源。

参考文献:

- [1] 方群, 游泽山, 王彩玲, 等. 妊娠中、晚期 300 例胎儿脐血染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学, 2000, 17(1): 16.
- [2] 张思仲. 染色体畸变综合征[A]. 见: 杜传书, 刘祖洞主编. 医学遗传学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 175~205.
- [3] 方群, 游泽山, 王彩玲, 等. 染色体三体胎儿妊娠期临床表现——20 例产前诊断分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2001, 9(1): 40.
- [4] Donner C, Rypens F, Paquet V, et al. Cordocentesis for rapid karyotype: 421 consecutive cases[J]. Fetal Diagn Ther, 1995, 10(3): 192.
- [5] 李锋. 先天愚型的产前诊断[J]. 国外医学妇产科分册, 1999, 26(1): 23.
- [6] 王树玉, 赵强, 贾婵维. 1 000 例遗传咨询患者的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2000, 8(5): 36.
- [7] 翁亚光, 王应雄, 刘学庆, 等. 精神发育迟滞患儿的细胞遗传学研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 1995, 3(2): 41.
- [8] 周月华, 高岳生, 阳冬玉, 等. 195 例男女性不育症患者临床与细胞遗传学分析[J]. 衡阳医学院学报, 1996, 24(4): 316.
- [9] 蔡柳洪, 侯红瑛, 李小毛, 等. 异常孕产史夫妇的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2001, 9(3): 47.
- [10] 王峻峰, 耿金花, 许飞. 9 号染色体异常 41 例分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2001, 9(6): 45.

(编辑 黄小延)

(上接第 250 页 from page 250)

段, 至少有两个或两个以上功能不同的异常激活的癌基因各自发挥不同作用, 并在时间和空间上相互配合, 协同促进了组织的癌变。我们发现侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌组中 CD44v6 表达和 nm23H1 的表达呈负相关, CD44v6 阳性表达且 nm23H1 阴性表达意味着发生血行远处转移的可能较大, 有资料表明^[6], CD44 也具有 GTP 连接蛋白和 G 蛋白的特性, 而且 CD44 作为黏附分子与细胞骨架蛋白结合, 参与细胞的伪足形成, 并与细胞的迁移运动有关。因此 CD44 和 nm23 可能共同通过对 G 蛋白及细胞骨架蛋白调节来影响转移的发生。

参考文献:

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001.

(编辑 张恩健)

355~358.

- [2] 郑丰平, 袁世珍, 王俊雅, 等. 血管内皮生长因子表达与结直肠癌血管生成、转移的关系[J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(1): 73.
- [3] Bennett K L, Modrell B, Greenfield B et al. Regulation of CD44 binding to hyaluronan by glycosylation of variably spliced exons[J]. J Cell Biol, 1995, 131(6): 1623.
- [4] Steeg P S, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential[J]. J Natl Cancer Inst, 1988, 80(3): 200.
- [5] Leone A, Flatow U, King C R, et al. Reduced tumor incidence metastatic potential and cytokine responsiveness of nm23-transfected melanoma cells[J]. Cell, 1991, 65(1): 25.
- [6] Friedrichs K, Franke F, Lisboe B W, et al. CD44 isoforms correlate with cellular differentiation but not with prognosis in human breast cancer[J]. Cancer Res, 1995, 55(22): 5424.