

Apgar 评分病因的鉴别诊断^[5-7]。产前高危因素在产前提提供预警,然而报道显示,与新生儿窒息的特异性和符合率仅分别为 17.99% 和 18.92%, 诊断价值不高。低 Apgar 评分和脏器损伤的敏感性和特异性较好,但有实验数据表明,230 例低 Apgar 评分结合脐血 pH<7 的特异性高达 99.12%, 但敏感性仅 44.44%, 虽然防止误诊,但漏诊数较大。如将 pH 值放宽到小于 7.2 则敏感性达 100%, 但特异性下降至 29.20%。假阳性(误诊)又会增加。在此基础上再加入脏器损伤,特异性提高至 65.49%^[8]。再通过低 Apgar 评分病因的鉴别诊断,这一指标排除其他病因可基本消除误诊。本研究结果证实,新生儿窒息组 Apgar≤7 分对新生儿窒息诊断的敏感性为 32.60%, 特异性为 96.20%, 阳性预测值 23.60%, 阴性预测值 98.60%; 脐血 pH<7.2 的敏感性为 55.90%, 特异性 91.80%, 阳性预测值 13.90%, 阴性预测值 98.90%; Apgar≤7 分和 pH<7.2 联合预测的特异性能提高至 99.60%, 阳性预测值至 56.00%, 阴性预测值 98.70%。将脐动脉血气、Apgar 评分、高危病史筛查结合在一起,对新生儿窒息诊断的准确性接近 100%。Apgar 评分、脐动脉血气 pH<7.2、器官功能损伤、高危病史等结合,临床诊断新生儿窒息的漏诊和误诊将会极大下降,确诊率接近 100%, 从而保障临床准确诊断,减少新生儿病死和伤残的概率,有利于提高人口素质。

综上所述,脐动脉血气 pH 值在新生儿窒息中的诊断具有客观、可衡量、较稳定的特点^[9-10]。可将 pH<7.2 作为临床考虑新生儿窒息的临界值,联合出生后 1 min Apgar 评分、器官功能损伤可用于准确诊断新生儿窒息。

参考文献

[1] 张萍,赵丽丽,李海因,等. 脐动脉血气分析与 Apgar 评分

联合应用临床价值研究[J]. 中国全科医学, 2011, 9(26): 3015-3017.

[2] 余燕红,陈影,陈少君,等. 脐动脉血气分析和 Apgar 评分评估新生儿窒息的临床探讨[J]. 中国医药导报, 2014, 6(17): 145-147.

[3] 梁铁衍,刘平,李云,等. 320 例新生儿出生时脐动脉血气分析[J]. 中华产科急救电子杂志, 2014, 11(4): 52-55.

[4] 万玛措,周文浩. 心肌酶谱与脐动脉血气分析在新生儿窒息中的诊断效果观察[J]. 中国实验诊断学, 2013, 8(17): 1408-1410.

[5] 马存丽,秦山红,饶钦华,等. 脐动脉血气及乳酸值测定 512 例分析[J]. 医学综述, 2013, 11(21): 4019-4021.

[6] 敖明珠. 245 例产钳助产新生儿脐动脉血气分析[J]. 中国当代医药, 2012, 4(10): 61-62.

[7] 张晓茗,翟瑞莲,高宇,等. 胎儿生长受限新生儿脐动脉血气分析及其临床价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, 5(5): 773-775.

[8] 冯小艳,卿爽,潘春燕,等. 新生儿窒息与血气分析指标间的相关性研究[J]. 西部医学, 2014, 9(9): 1197-1198.

[9] 王华利,陈俊,胡伟,等. 脐血血气分析联合脑血流动力学检测对评估缺氧高危儿预后的意义[J]. 广东医学, 2014, 1(1): 98-101.

[10] 邹文霞,胡祖荣,刘晶,等. PCEA 分娩镇痛对新生儿血气分析及 Apgar 评分的影响[J]. 国际医学卫生导报, 2013, 19(15): 2265-2267.

(收稿日期:2015-07-15 修回日期:2015-09-25)

• 临床探讨 •

南通地区 5 286 例遗传咨询者外周血染色体研究*

陈小波,徐爱萍,张玲莉,曹 嫻,严庆庆,朱庆文[△](江苏省南通市妇幼保健院产前诊断中心 226001)

【摘要】 目的 探讨外周血染色体异常与临床疾病的关系,为优生优育、降低出生缺陷、提高人口素质服务。
方法 对 5 286 例前来该中心的遗传咨询者进行外周血 G 显带技术核型分析。**结果** 5 286 例遗传咨询者外周血染色体标本共检出染色体异常 137 例(不包括大 Y、小 Y 及其他染色体多态性),异常率 2.59%。其中染色体数目异常 81 例,占异常核型 59.12%;染色体结构异常 56 例(40.88%)。不同症状患者染色体异常的类型和比例各有不同。**结论** 染色体核型异常是引起自然流产、原发闭经、原发不孕不育、两性畸形、胎儿畸形、死胎、新生儿畸形、智力低下等多种疾病和生殖障碍的重要原因之一。

【关键词】 遗传咨询; 染色体异常; 核型分析; 核型异常

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.026 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0500-03

随着医学水平的不断发展和人们生活质量的不断提高,遗传因素在疾病的发生、发展,以及诊断、治疗过程中的作用越来越受到重视。其中,染色体异常(包括数目和结构异常)是一种常见的遗传病,可能会引起一系列临床问题。现对遗传咨询者进行外周血染色体核型分析。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2015 年 5 月来该院进行遗传

咨询的患者共 5 286 例,年龄 1 d 至 70 岁,就诊原因主要包括:不良孕产史、闭经或不孕、无精症或不育、智力低下或先天畸形及其他优生咨询者。

1.2 方法 5 286 例患者的外周血标本进行常规淋巴细胞染色体培养、制备及 G 显带,必要时行 C 显带技术。采用莱卡 GSL-120 全自动核型分析仪对扫描记录的中期分裂相进行计数、分析,每例标本计数 20~30 个分裂相,分析配对 3 个核型,

* 基金项目:南通市社会事业科技创新与示范项目(HS2014083)。

[△] 通讯作者, E-mail: laozhu1968@sina.com.

异常核型增加计数及分析个数。异常核型根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)(2012)》对检出的染色体进行命名。

2 结 果

5 286 例遗传咨询者外周血染色体标本共检出染色体异常 137 例(本研究未将大 Y、小 Y 及其他染色体多态性列入异常染色体范畴),异常率为 2.59%(137/5 286)。其中常染色体

数目异常 63 例,占异常核型的 45.98%(63/137),性染色体数目异常 18 例,占异常核型的 13.14%(18/137);常染色体结构异常 50 例,占异常核型的 36.50%(50/137),性染色体结构异常 6 例,占异常核型的 4.38%(6/137)。不同症状患者染色体异常的类型和比例各有不同。见表 1。

表 1 137 例异常染色体核型结果分析

分类	异常核型	例数(n)	分类	异常核型	例数(n)	
常染色体数目异常(63 例)	47,XX,+21	22	常染色体平衡易位(26 例)	46,XX,t(1;6)	1	
	47,XY,+21	35		46,XY,t(1;18)	1	
	46,XX,rob(14;21),+21	1		46,XY,t(5;10)	1	
	46,XX,-22,+t(21;22)	2		46,XY,t(4;5)	1	
	47,XX,+21[50]/46,XX[50]	1		46,XX,t(12;16)	1	
	47,XX,+18	1		46,XY,t(2;9)	1	
	47,XX,+mar	1		46,XY,t(14;17)	1	
	47,XXY	11		46,XX,t(12;16)	1	
性染色体数目异常(18 例)	45,X0	5		46,XX,t(17;18)	1	
	47,XYY	2		罗伯逊易位(12 例)	45,XX,rob(13;14)	4
	47,XXY	2		45,XX,rob(14;21)	2	
常染色体平衡易位(26 例)	46,XY,t(5;14)	1		45,XY,rob(15;22)	2	
	46,XX,t(17;18)	1	45,XY,rob(13;21)	1		
	46,XX,t(1;19)	1	45,XX,rob(14;22)	1		
	46,XY,t(15;19)	1	45,XY,rob(21;22)	1		
	46,XX,t(2;18)	1	45,XY,rob(22;22)	1		
	46,XY(XX),t(5;10)	2	臂间倒位(12 例)	46,XX,inv(1)	2	
	46,XX,t(16;22)	1		46,XX,inv(9)	6	
	46,XY(XX),t(5;6)	3		46,XY,inv(9)	4	
	46,XY,t(3;14)	1		性染色体结构异常(6 例)	46,X,i(Xq)	1
	46,XX,t(3;17)	1			46,XY,inv(Y)	4
	46,XY,t(1;5)	1			46,XX(表型为男性)	1
	46,XY(XX),t(9;10)	2	合计	137		
	46,XX,t(5;15)	1				

3 讨 论

染色体异常是导致胎儿畸形、智力低下、胚胎流产、死胎、不孕不育等的重要原因之一,主要包括染色体数目异常和染色体结构异常。

3.1 染色体数目异常

3.1.1 常染色体数目异常 检出 21 三体 58 例,18 三体 1 例。21 三体是目前能存活至出生的最常见的常染色体数目异常疾病,发病率在新生儿中约占 1/800^[1]。唐氏综合征(Down's 综合征,21 三体)是一种严重的先天性智力发育不全性疾病,包括单纯型、嵌合型、易位型 3 种类型。本组 4 例易位型先天愚型病例和 1 例嵌合型先天愚型病例,其中 2 例易位型先天愚型病例较为罕见,患者增多的第 21 号染色体易位至第 22 号染色体,该病例鲜有文献报道。1 例嵌合型 21 三体病例 47,XX,+21 的核型数占 50%,患儿具有典型的先天愚型临床症状。18 三体的发生率仅次于 21 三体,发病率在新生儿中约占 1/6 000~1/8 000,患儿多表现为多发的、严重的结构畸形,超

过 90% 的患儿在 1 年内病死,其平均生存时间为 3~14.5 d^[2-3]。因此对早孕及中孕期孕妇进行唐氏血清学筛查及 B 超筛查显得尤为重要,但由于唐氏血清学筛查假阳性率较高,多数孕妇选择羊水穿刺也很必要。目前,无创产前基因检测技术(NIPT)作为唐氏筛查的一种常规补充手段,可避免 95% 以上的唐氏血清学筛查假阳性病例进行有创性的产前诊断^[4-7]。

3.1.2 性染色体数目异常 检出 47,XXY 11 例、47,XYY 2 例、45,X0 5 例。47,XXY 又称 Klinefelter's 综合征或先天性睾丸发育不全综合征,是男性最为常见的性染色体异常疾病,发病率在男性中约占 1/800,患者均表现身材较高,四肢较长,小睾丸,无精症。47,XYY 发病率在男性中约占 1/900^[8],患者表现身材较高,外生殖器发育正常,弱精症。45,X0 又称 Turner's 综合征或先天性卵巢发育不全综合征,在原发性、继发性闭经患者染色体异常出现频率最高,患者主要临床表现身材矮小、闭经、卵巢发育欠佳,子宫发育不全或无子宫。本组检出的 18 例性染色体数目异常患者,均能与人正常沟通交流,未

发现明显智力低下。1 例 46, XX 性反转变患者, 该患者社会性别为男性, 临床表现为无精症, 第 2 性征发育不全, 发病率在新生儿中约占 1/20 000, 该病主要是由于 X 和 Y (含 SRY 基因) 短臂远端易位, 使 Y 染色体 AZF 区域缺失, 导致生精功能停止^[9]。

3.2 染色体结构异常

3.2.1 常染色体结构异常 常染色体结构异常是导致异常妊娠及不孕不育的主要染色体异常类型, 主要包括平衡易位、罗伯逊易位及倒位, 本组发生平衡易位的染色体有 1、2、3、4、5、6、9、10、12、14、15、16、17、18、19 号染色体; 发生罗伯逊易位的染色体涵盖了 D 组和 G 组的所有染色体; 常染色体的臂间倒位主要发生在 1 号和 9 号染色体。平衡易位只是 2 条染色体之间部分结构的位置交换, 一般不发生遗传物质的丢失, 因此患者表型正常。但平衡易位携带者在减数分裂时可形成 18 种配子, 其分别与正常配子结合, 形成 18 种合子, 其中 1 种正常, 1 种同亲代平衡易位携带者, 其余 16 种为不平衡单体或部分单体、三体或部分三体, 破坏基因平衡, 导致胚胎发育异常, 造成流产及死胎等不良后果。目前也有研究认为, 2 条染色体平衡易位携带者理论上可产生 36 种不同的配子类型, 且临床上其正常配子或平衡型配子的比例从 1/3~1/2 不等, 远高于以往所认为的 1/9^[10]。因此, 在遗传咨询时应结合患者性别、参与易位的染色体及易位位点、形成的四射体构象等具体因素, 为其提供更科学、更全面的咨询信息。另外, 在知情同意的情况下, 对部分平衡易位患者进行了整个家系的外周血染色体检查, 发现 t(5;10)、t(5;6)、t(9;10) 3 例存在家族遗传背景, 其中 t(5;6) 3 代人中共发现 3 例平衡易位携带者, 而且该家系成员中鲜有反复流产现象, 其原因有待于进一步深入研究。罗伯逊易位不仅是导致流产及不孕不育的重要原因之一, 也是生育易位型先天愚型患儿的重要原因之一。以 14/21 易位为例, 这类携带者经减数分裂可产生 6 种配子, 其分别与正常配子结合, 形成 6 种合子: 1 种易位型先天愚型、1 种同亲代罗伯逊易位携带者、1 种为正常个体, 其余 3 种为 14、21 单体或 14 三体。本组 1 例 14/21 易位型先天愚型患儿的母亲即为 14/21 罗伯逊易位携带者, 另外 2 例易位型先天愚型患儿父母均拒检查其自身染色体。同源染色体的罗伯逊易位理论上不能产生正常的配子, 故不能产生正常后代。本组 1 例 45, XY, rob(22, 22) 男性患者结婚 6 年妻子一直未孕。因此, 对有不良孕产史、不孕不育患者及易位型先天愚型的父母行染色体检查并给予优生咨询很有必要。倒位是染色体发生 2 次断裂, 形成 3 个片段后, 中间片段旋转 180°后又与另外 2 个片段重接在一起。遗传物质可能不发生丢失, 但中间片段的原有位置顺序颠倒。根据 2 个断裂点的发生部位可分为臂内倒位和臂间倒位。目前认为, 臂间倒位携带者的遗传效应主要决定于重复和缺失片段的长短及其所含基因的致死效应^[11]。

3.2.2 性染色体结构异常 本组性染色体结构异常主要是 Y 染色体臂间倒位, 且均遗传各自父亲, 其形成机制与常染色体的倒位原理类似。Y 染色体臂间倒位很可能只有与特定的遗传背景和(或)环境因素相互作用才可能导致睾丸生精功能障碍。染色体的倒位及其他染色体多态性是遗传学研究的热门领域之一, 也是优生遗传讨论的最多话题之一, 但要彻底弄清

楚两者与异常妊娠及不孕不育的关系, 还有待于更多分子水平的研究和积累。

综上所述, 染色体核型异常可引起自然流产、原发闭经、原发不孕不育、两性畸形、胎儿畸形、死胎、新生儿畸形、智力低下等多种疾病和生殖障碍。因此应常规进行细胞遗传学分析, 必要时可进行分子遗传学检测, 同时, 随着分子诊断技术的不断提高和普及, 可更加明确其遗传学诊断, 避免盲目治疗。这就要求遗传咨询工作者掌握全面的遗传理论知识, 合理运用现有的检测手段, 为遗传咨询者提供更加科学全面的遗传咨询信息。做好遗传咨询服务工作, 对减少遗传咨询者的紧张焦虑情绪、提高优生意识、降低遗传病的发生率和发病率、提高人口素质、减少家庭及社会的经济负担等方面有着重要的意义。

参考文献

- [1] 傅松滨. 医学遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 96-98.
- [2] Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18[J]. *Pediatrics*, 2003, 111: 777-784.
- [3] Niedrist D, Riegel M, Achermann J, et al. Survival with trisomy 18—data from Switzerland[J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(9): 952-959.
- [4] Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study [J]. *BMJ*, 2011, 342(20): c7401-7405.
- [5] Ehrich M, Deciu C, Smith J, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(3): 205-211.
- [6] Chen EZ, Chiu SW, Sun H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): 21791-21795.
- [7] 卢守莲, 黄欢, 孙丽洲, 等. 孕妇外周血游离 DNA 深度测序在胎儿染色体非整倍体无创检测中的应用研究[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2014, 34(4): 499-503.
- [8] 刘权章. 人类染色体方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 100-173.
- [9] Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46, XX male syndrome, compared with 47, XXY Klinefelter patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3458-3465.
- [10] 王昊. 两条染色体平衡易位携带者配子类型的理论分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(5): 1-2.
- [11] 田佩玲. 染色体异常核型 59 例及其临床分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(2): 237-238.

(收稿日期: 2015-06-02 修回日期: 2015-09-12)