

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.025

性染色体核型异常在孕中期羊水细胞产前诊断中的意义

马海霞¹, 宋娟³, 李春³, 龚波¹, 何丽梅¹, 仲伟国^{2△}

上海市长宁区妇幼保健院:1. 检验科;2. 产科, 上海 200051;

3. 银川市妇幼保健院检验科, 宁夏银川 750001

摘要:目的 初步探讨孕中期不同产前诊断指征与胎儿性染色体异常核型分布的关系。方法 通过对 2 314 例孕中期孕妇中有产前诊断指征的孕中期孕妇行羊膜腔穿刺术及羊水细胞培养, 对检出的 27 例性染色体核型异常的病例进行回顾性分析。结果 2 314 例共检出性染色体异常核型 27 例, 性染色体异常检出率为 1.17%, 其中性染色体数目异常 19 例, 性染色体嵌合体 7 例, 性染色体结构异常 1 例。不同产前诊断指征就诊的高龄、唐氏血清学筛查高风险、B 超提示胎儿发育异常的病例数分别是 1 176 例、924 例、196 例, 而检出性染色体异常分别是 9 例、7 例、3 例, 异常检出率分别为 0.77%、0.76%、1.53%; 无创产前 DNA 检测提示性染色体数目异常的病例数是 18 例, 产前诊断 8 例相符, 阳性预测值为 44.44%。回访 27 例性染色体异常病例只有 1 例超雌综合征(47,XXX)和 4 例超雄综合征(47,XYY)选择继续妊娠, 其余性染色体异常病例选择终止妊娠。结论 孕中期的各种介入性产前诊断指征对胎儿性染色体异常的检出具有重要价值。

关键词:性染色体核型异常; 产前诊断; 羊水细胞**中图分类号:**R714.12**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)05-0670-03

性染色体异常在胎儿期的发生率高达 1/435, 新生儿中性染色体异常胎儿的出生率约为 1/1 200~1/400^[1]。性染色体异常可以引发性器官发育不全、第二性征异常及生育异常, 患者可伴有其他脏器结构或功能异常, 或伴有智力低下、精神及神经功能障碍等临床表现^[2]。性染色体异常可以分为性染色体数目异常、性染色体结构异常和性染色体嵌合体。性染色体数目异常可以分为性染色体整倍体异常和性染色体非整倍体(SCA)异常。SCA 异常是常见的性染色体异常。孕妇通过介入性产前诊断(绒毛活检、羊膜腔穿刺、脐静脉穿刺)进行核型分析可以发现胎儿性染色体异常。本文对 2 314 例有产前诊断指征的孕中期孕妇行羊膜腔穿刺术及羊水细胞培养, 对检出的 27 例性染色体核型异常的病例进行回顾性分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取于上海市长宁区妇幼保健院及银川市妇幼保健院产前诊断中心就诊的孕妇 2 314 例。羊水穿刺指征主要为高龄、唐氏血清学筛查高风险、B 超提示胎儿发育异常、无创产前 DNA 检测(NIPT)提示性染色体数目异常, 年龄 17~45 岁, 平均 31.59 岁, 孕周 18~24 周, 孕妇均签署知情同意后行羊膜腔穿刺术。

1.2 方法 严格无菌操作, B 超定位下经腹壁行羊膜腔穿刺术, 抽取羊水 20 mL 分装于两支 15 mL 离

心管中, 以 800 r/min 离心 10 min 后, 留取 1.0~1.5 mL 沉淀, 加 5 mL 培养基混匀后, 分别接种于两瓶 25 cm² 的羊水培养瓶, 培养 7 d 后换液, 当贴壁细胞生长旺盛可见大量克隆时, 加入 10 μg/mL 秋水仙素 60 μL, 作用 3.5~4.0 h 后收获细胞进行核型分析, 必要时可进行传代培养收获细胞。核型分析按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)标准进行分析诊断, 嵌合体通常计数 100 个细胞, 必要时做 C 带分析。

2 结果

2.1 性染色体异常核型检出情况 2 314 例孕妇共检出性染色体异常核型 27 例, 性染色体异常检出率为 1.17%, 包括性染色体数目异常 19 例, 其中 47,XXY 6 例、45,X 3 例、47,XXX 4 例、47,XYY 5 例、69,XXX 1 例; 性染色体嵌合体 7 例, 其中 45,X/46,XX 2 例、46,XX/47,XXX 1 例、46,XY/47,XXY, +i(X) 1 例、46,XX/46,XY 1 例、46,X,i(X)(q10)/45,X 1 例、45,X/46,X,dic(Y) 1 例; 性染色体结构异常 1 例, 为 46,X,dup(X)。2 314 例孕妇羊水性染色体异常核型分布情况见表 1。

2.2 不同产前诊断指征及性染色体异常核型检出率 2 314 例孕妇不同的产前诊断指征中高龄 1 176 例, 性染色体异常 9 例, 异常检出率为 0.77%; 唐氏血清学筛查高风险 924 例, 性染色体异常 7 例, 异常检出率为 0.76%; B 超提示胎儿发育异常 196 例, 性染色体异常 3 例, 异常检出率为 1.53%; NIPT 提示性染

△ 通信作者, E-mail: 565476749@qq.com。

本文引用格式: 马海霞, 宋娟, 李春, 等. 性染色体核型异常在孕中期羊水细胞产前诊断中的意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(5): 670-

染色体数目异常 18 例,产前诊断 8 例相符,阳性预测值为 44.44%。2 314 例孕妇产前诊断指征及性染色体异常核型检出率/阳性预测值见表 2。

2.3 不同产前诊断指征对应性染色体异常分布及妊娠结局 2 314 例孕妇不同产前诊断指征对应性染色体异常分布及妊娠结局见表 3,回访 27 例性染色体异常病例只有 1 例超雌综合征(47,XXX)和 4 例超雄综合征(47,XYY)选择继续妊娠,其余性染色体异常病例选择终止妊娠。

表 1 2 314 例孕妇羊水性染色体异常核型分布

分类	性染色体异常核型	n
性染色体数目异常	47,XXY	6
	45,X	3
	47,XXX	4
	47,XYY	5
	69,XXX	1
性染色体嵌合体	45,X/46,XX	2
	46,XX/47,XXX	1
	46,XY/47,XXY,+i(X)	1
	46,XX/46,XY	1
	46,X,i(X)(q10)/45,X	1
性染色体结构异常	45,X/46,X,dic(Y)	1
	46,X,dup(X)	1

表 2 2 314 例孕妇产前诊断指征及性染色体异常核型检出率/阳性预测值

产前诊断指征	n	性染色体异常 (n)	性染色体异常核型检出率/阳性预测值(%)
高龄	1 176	9	0.77
唐氏血清学筛查高风险	924	7	0.76
B 超提示胎儿发育异常	196	3	1.53
NIPT 提示性染色体异常	18	8	44.44
合计	2 314	27	1.17

表 3 2 314 例孕妇产前诊断指征对应性染色体异常分布及妊娠结局

产前诊断指征	性染色体异常核型	n	妊娠结局
高龄	47,XXY	3	妊娠终止
	47,XXX	2	妊娠终止
	46,XX/47,XXX	1	妊娠终止
	45,X/46,XX	2	妊娠终止
	46,XX/46,XY	1	妊娠终止
唐氏血清学筛查高风险	47,XXY	2	妊娠终止
	47,XXX	1	继续妊娠
	47,XYY	1	妊娠终止

续表 3 2 314 例孕妇产前诊断指征对应性染色体异常分布及妊娠结局

产前诊断指征	性染色体异常核型	n	妊娠结局
B 超提示胎儿发育异常	45,X	1	妊娠终止
	46,XY/47,XXY,+i(X)	1	妊娠终止
	46,X,dup(X)	1	妊娠终止
	45,X	2	妊娠终止
	69,XXX	1	妊娠终止
NIPT 提示性染色体异常	47,XXY	1	妊娠终止
	47,XXX	1	妊娠终止
	47,XYY	4	继续妊娠
	46,X,i(X)(q10)/45,X	1	妊娠终止
	45,X/46,X,dic(Y)	1	妊娠终止

3 讨论

本研究中 2 314 例孕中期孕妇,共检出性染色体异常核型 27 例,性染色体异常检出率为 1.17%。性染色体异常中 SCA 最常见。本研究中发现 6 例克氏综合征(47,XXY),克氏综合征的发病率为 2%~3%,在男性新生儿中的发病率约为 1/1 000^[3]。主要临床表现有身材高大、性发育不良、无精或少精弱精等^[4]。主要是由于双亲配子形成时在减数分裂过程中同源染色体或姐妹染色单体发生了性染色体 X 的不分离所致,多一条 X 染色体可以产生剂量效应影响男性性腺的发育^[5]。本研究中发现 6 例 47,XXY 的孕妇经遗传咨询后,在充分知情自愿的原则下全部选择终止妊娠。本研究中发现 3 例特纳综合征(45,X),特纳综合征是女性常见的性染色体疾病,在女性新生儿中发病率约为 1/5 000^[6],临床表现为身材矮小、智力一般或稍低、蹼颈、性腺发育不全、青春期发育延迟、原发性闭经等。本研究中发现 3 例 45,X 的孕妇全部选择终止妊娠。本研究中发现 4 例超雌综合征(47,XXX),超雌综合征在女性中发病率约为 11/10 000,是由于父母配子形成时在减数分裂过程中 X 染色体的同源染色体或姐妹染色单体不分离所致^[7]。大多数患者外表如健康女性,但身高略高于健康女性的平均值,常见智力低下,智商值一般较同龄人低 10~15 分,部分患者出现轻度的学习、语言和行为方面的障碍,生育能力低下或不育^[8],约 30%的患者出现性腺发育不全或卵巢早衰,70%的患者有正常的青春期发育和性腺发育,可生育染色体正常的后代,但需要注意的是,这类患者孕期须做产前诊断确认胎儿染色体核型^[9]。本研究中发现 3 例 47,XXX 的孕妇选择终止妊娠,1 例 47,XXX 的孕妇选择继续妊娠。本研究中发现 5 例超雄综合征(47,XYY),超雄综合征是由于在精子形成过程的减数分裂Ⅱ期中 Y 染色体发生不分离导致,

一部分精子含有 2 条 Y 染色体与 1 条 X 单体^[10], 患者临床表现为身材高大, 性腺、第二性征和健康男性一样。所有 SCA 中, 47, XYY 临床表现最轻, 家属接受率最高。本研究 1 例 47, XYY 的孕妇选择终止妊娠, 4 例 47, XYY 的孕妇选择继续妊娠, 随访 3 例健康男婴出生。本研究中发现 1 例 69, XXX 三倍体, 三倍体综合征是指额外增加 1 套染色体, 三倍体的发生机制根据受精方式的不同, 分为双雄受精、双雌受精和正常受精后有丝分裂染色体不分离。三倍体胎儿严重发育障碍, 多数会早期自然流产。本研究中的这例 69, XXX 三倍体病例胎死宫内, 自然流产。

本研究中发现性染色体嵌合体 7 例, 嵌合体通常会加大计数, 视细胞核型收获情况, 可加大计数 100 个细胞, 嵌合体是指在同一体中存在两种或两种以上染色体不同的细胞系^[11]。一般来说, 嵌合体是受精后合子发生染色体不分离所致。性染色体嵌合体临床表现受嵌合比例及嵌合异常染色体类型影响, 根据嵌合的比例不同, 临床表现有差异, 正常细胞所占比例越高, 临床表现越轻, 反之临床表现越严重。本研究的 7 例嵌合体病例中, 45, X 的嵌合体占 4 例, 其中 2 例为 45, X/46, XX。低嵌合型特纳综合征患者一般青春期正常发育、有正常的月经周期, 可自然受孕。由于羊水细胞既可来源于胎儿, 也可以来自于胎膜和胎盘等胎儿附属物, 同时母体细胞也会造成污染, 所以嵌合体的诊断存在一定的假性嵌合, 不能真实反映胎儿的嵌合体核型比例。荧光原位杂交技术(FISH)在低比例的嵌合体诊断中具有极大的优势, 一般建议对未培养的羊水细胞进行 FISH 分析从而确认真实的嵌合体比例。本研究 7 例性染色体嵌合体的孕妇经遗传咨询后都选择终止妊娠。

本研究 2 314 例孕妇不同的产前诊断指征中包含高龄、唐氏血清学筛查高风险、B 超提示胎儿发育异常、NIPT 提示性染色体数目异常, 其中 B 超异常主要包括颈项透明层增厚、胎儿心脏发育异常及胎儿泌尿、呼吸、骨骼等系统发育异常; NIPT 提示性染色体数目异常包括性染色体数目偏多和性染色体数目偏少。高龄、唐氏血清学筛查高风险、B 超提示胎儿发育异常产前诊断指征所对应的性染色体异常检出率分别为 0.77%、0.76%、1.53%。其中 NIPT 对胎儿性染色体数目偏多的阳性预测值为 60.00% (6/10), 对胎儿性染色体数目偏少的阳性预测值为 25.00% (2/8), 对胎儿性染色体数目异常的阳性预测值为 44.44% (8/18)。由于本院开展无创产前筛查相对较晚, 病例数相对较少, 所以低于文献所报道的 NIPT 对性染色体非整倍体 84% 的阳性预测值^[12]。孕中期各种介入性产前诊断指征对胎儿性染色体异常的检

出均有重要价值, NIPT 提示性染色体数目异常相较于其他产前诊断指征可作为胎儿性染色体异常的筛查方法, 但由于其对性染色体数目异常的假阳性率较高, 检测阳性者仍需要做侵入性产前诊断以确诊。

孕中期各种介入性产前诊断指征结合羊水细胞核型分析诊断胎儿性染色体疾病, 可以有效预防胎儿性染色体疾病的发生。

参考文献

- [1] 王美辉, 梅世月, 李瑞, 等. 45, X/46, XX/47, XXX 特纳综合征 5 例临床和细胞遗传学分析[J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(1): 68-69.
- [2] 刘引霞, 邹莎. 不孕不育患者性染色体异常发生频率及生殖遗传效应[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(8): 56-58.
- [3] 魏海云, 黄丽贞, 苏玲君. 128 例性染色体异常患者的临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(24): 4690-4691.
- [4] TURRIF A, LEVY H P, BIESECKER B. Factors associated with adaptation to Klinefelter syndrome: the experience of adolescents and adults[J]. Patient Educ Couns, 2015, 98(1): 90-95.
- [5] KINJO K, YOSHIDA T, KOBORI Y, et al. Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome [J]. Mol Cell Pediatr, 2020, 7(1): 1.
- [6] 吕振军, 张亮. X 染色体异常女性的临床表型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(3): 44-45.
- [7] 郭利丽, 丁建林, 贾静, 等. 47, XXX 综合征的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(1): 49-53.
- [8] VAN RIJN S, BARNEVELD P, DESCHEEMAER M J, et al. The effect of early life stress on the cognitive phenotype of children with an extra X chromosome (47, XXY/47, XXX) [J]. Child Neuropsychol, 2018, 24(2): 277-286.
- [9] 秦娟, 何慧燕, 赵鑫, 等. 染色体核型分析在性染色体异常患者诊断中的作用[J]. 海南医学, 2020, 31(1): 6-9.
- [10] 欧阳海, 谢胜, 康熙鹏, 等. 15 例 47, XYY 综合征患者的医学助孕研究及相关文献复习[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(8): 701-706.
- [11] CASSINA M, CALO A, SALVIATI L, et al. Prenatal detection of tri-somy 8 mosaicism: pregnancy outcome and follow up of a series of 17 consecutive cases[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 221(1): 23-27.
- [12] PETERSEN A K, CHEUNG S W, SMITH J L, et al. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(6): 691-696.