

的吞噬作用,进一步加剧溶血^[6-7]。而哌拉西林/舒巴坦钠是一种 β -内酰胺酶抑制剂复合物,具有比较强大的抗菌活性,在临床主要用于呼吸道感染及泌尿系统感染等疾病的治疗^[8]。其中哌拉西林属于半合成的青霉素类抗菌药物,结构特点与青霉素相似,也能够产生相应的药物抗体。本例患者因使用哌拉西林/舒巴坦钠后出现 DIIHA,综合监测患者相关指标及临床用药,经过输血前后不规则抗体筛查试验及交叉配合试验结果,初步排除输血引起的溶血反应,结合本科室进一步行药物抗体检测的血清学试验结果,初步考虑患者诊断为 DIIHA,诊断明确后立即停药,但患者溶血症状改善不明显,予激素冲击并及时行 3 次血浆置换及输血等治疗措施后,患者病情好转康复出院。本研究不仅对临床特殊溶血性贫血疾病患者的血清学诊断提供了思路,也为后续对 DIIHA 相关机制的研究奠定了试验基础。

DIIHA 虽然发病率较低,但是临床表现较为多样化,极易被忽视而造成误诊或者延误患者最佳治疗时机,增加治疗成本,严重时甚至可能危及患者生命。有研究发现儿童的 DIIHA 反应更为剧烈,造成的不良反应后果也较严重^[9],因此能够选择适合的检测方法并及时诊断 DIIHA 就十分关键。鉴于目前抗菌药物的广泛应用,建议针对反复使用抗菌药物的患者进行相关药物抗体的动态监测,若发现患者用药后出现不明原因的 Hb 水平进行性下降的情况,在排除自身免疫性溶血等疾病的同时也应考虑药物抗体引起的免疫性溶血反应,应及时停药并进行对症治疗,以免对患者造成不必要的伤害。

参考文献

[1] GARRATTY G, ARNDT P A. Drugs that have been shown

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 17. 040

to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests; some interesting findings since 2007 [J]. Immunohematology, 2014, 30(2): 66.

[2] MCDONALD L, BRODIE R, MURPHY K, et al. Piperacillin-tazobactam drug-induced immune haemolysis in a case of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Transfus Med, 2019, 29(2): 138-140.

[3] LEGER R M, ARNDT P A, GARRATTY G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia [J]. Immunohematology, 2014, 30(2): 85-94.

[4] 董林, 包进, 徐菲, 等. 血浆及红细胞中三种常用 β -内酰胺类抗生素的药物性抗体检测 [J]. 山东医药, 2020, 60(20): 29-32.

[5] RENARD D, ROSSELET A. Drug-induced hemolytic anemia: pharmacological aspects [J]. Transfus Clin Biol, 2017, 24(3): 110-114.

[6] 黄瑛, 林志, 李波. 药物诱导性自身免疫性疾病研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(19): 28-33.

[7] 杨讯, 郑章芳, 韩海心, 等. 血浆及红细胞中哌拉西林他唑巴坦钠及头孢哌酮钠舒巴坦钠相关药物抗体的检测 [J]. 实验与检验医学, 2020, 39(3): 700-702.

[8] 阳子骥, 莫柱宁, 焦伟, 等. 哌拉西林他唑巴坦钠诱导免疫性溶血反应的研究 [J]. 中国临床新医学, 2018, 11(12): 57-59.

[9] ARNDT P A, LEGER R M, GARRATTY G. Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia (CME) [J]. Transfusion, 2012, 52(3): 602-612.

(收稿日期: 2021-12-26 修回日期: 2022-04-19)

产前诊断 7 号染色体嵌合三体型 1 例*

黄家亮¹, 郭 静¹, 黄金芬², 赵 辉¹, 李炎炎¹, 甘桂春¹, 黄威祥¹, 吴汉锋^{1△}
广西壮族自治区贵港市妇幼保健院: 1. 遗传实验室; 2. 优生遗传科, 广西贵港 537100

关键词: 染色体嵌合; 产前诊断; 基因组测序; 核型分析
中图法分类号: R714. 55 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2022)17-2446-03

一个个体或该个体的某个组织含有两种或两种以上细胞系的现象称为嵌合, 主要分为体细胞嵌合和生殖细胞嵌合。临床研究发现, 胎儿和(或)胎盘存在嵌合均可造成胎儿生长、智力发育迟缓, 以及可能引起多个器官组织畸形, 而假性嵌合体则会干扰临床对胎儿预后的评估^[1]。所以不管何种嵌合对于产前检测的实验室人员和遗传咨询医师来说, 需要明确诊断

嵌合是真性嵌合还是假性嵌合。本研究通过回顾性分析产前诊断 7 号染色体嵌合三体型 1 例, 并通过文献复习, 丰富 7 号染色体低比例嵌合三体型病例, 为临床遗传咨询提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 孕妇, 34 岁, 孕 1 产 0, 既往体健, 夫妻双方非近亲结婚, 无特殊病史和家族遗传病史, 无

* 基金项目: 贵港市科学技术局自筹经费科研项目(贵科攻 2100007)。
△ 通信作者, E-mail: 302806790@qq. com。

特殊药物不良接触史,孕期过程良好,孕 22 周多普勒超声羊水指数 125 mm,双顶径 55 mm,胎心率 157 次/分,无其他器官组织显示异常,符合胎龄大小。因血清学筛查临界风险选择无创产前基因检查,结果为 7 号染色体数目增多来本院遗传咨询,征得孕妇与家属知情同意于孕妇孕 23 周行羊膜腔穿刺,进行拷贝数变异全基因组测序(CNV-seq)和染色体 G 显带核型分析检查。

1.2 方法

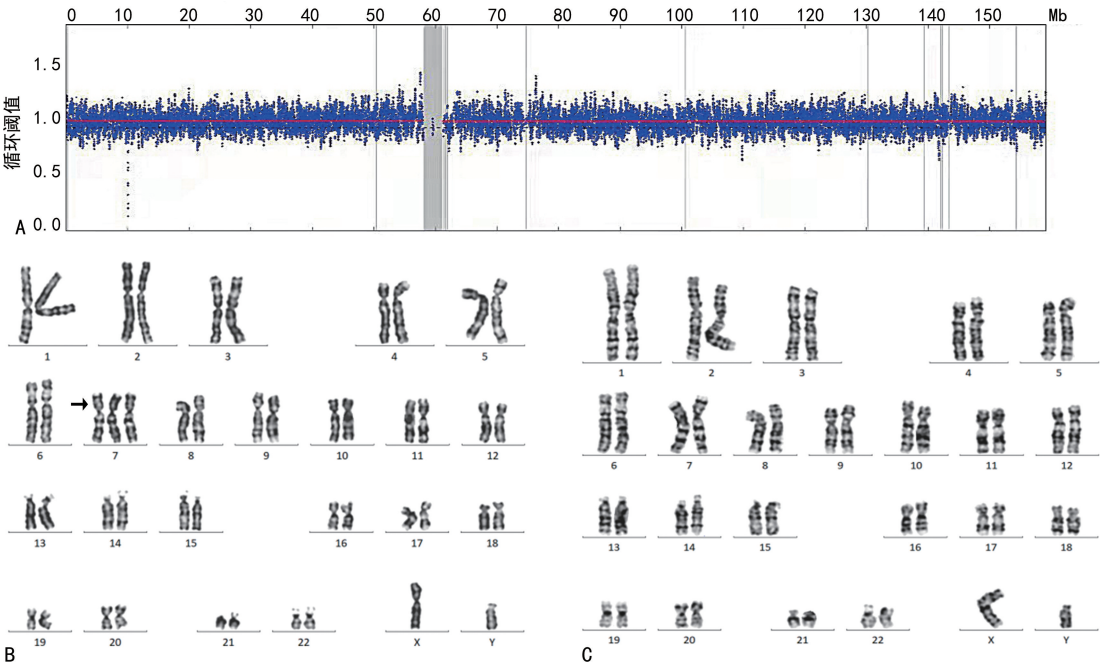
1.2.1 CNV-seq 无菌抽取 10 mL 羊水提取胎儿 DNA,将胎儿 DNA 打断进行 DNB 滚环复制扩增并构建测序文库,在 MGISEQ2000 测序平台上采用联合探针锚定聚合测序法检测并进行数据分析,通过统计算法进行染色体非整倍体和大于 100 kb 拷贝数变异分析。

1.2.2 G 显带核型分析 无菌抽取 20 mL 羊水分装于 2 个无菌离心管中,2 500 r/min 离心 10 min,留取

1.5 mL 沉淀分别双人双线操作接种,置 37 ℃,5% CO₂ 培养箱中培养 7 d,羊水细胞长势旺盛后收获,制片进行 G 显带核型分析 5 个克隆细胞和计算分裂象。

2 结 果

CNV-seq 检出 7 号染色体 q22.3—q36.3 区域嵌合重复,大小约 159.14 MB,嵌合比例为 11%(图 1A)。G 显带核型分析 5 个克隆细胞,没有发现嵌合体。加大计数和分析细胞克隆,发现两线中均有 1 个细胞为 7 号染色体三体,染色体核型分析报告:47,XN,+7[2]/46,XN[198](图 1B、C)。使用甲基化特异性 PCR(MS-PCR)技术靶向检测 7 号染色体上 23 个特异的短串联重复序列(STR)位点和 7 号染色体单亲二倍体[UPD(7)],分析印记效应,没有检出异常。经遗传咨询后,孕妇选择继续妊娠。出生随访,婴儿头发稀少、皮肤黄,喂养较困难,无明显遗传性综合征特殊表型。建议采集婴儿外周血、口腔黏膜和皮肤等组织进行嵌合结果验证,家属没有采纳。



注:A 为 CNV-seq 测序 7 号染色体测序散点图;B 为羊水染色体核型分析发现的 7 号染色体三体型(箭头所示);C 为羊水染色体核型分析正常二倍体。

图 1 染色体核型图

3 讨 论

本研究的胎儿 CNV-seq 结果为 7 号染色体三体嵌合,嵌合比例为 11%,应用 G 显带核型分析发现,两线均发现 1 个细胞为三体型,表现为三级真性嵌合体。本研究应用 CNV-seq 和 G 显带核型分析两种方法验证该胎儿为真性 7 号染色体三体嵌合,不需要脐带血验证羊水结果。因为羊水细胞是来自胚胎内、外、中 3 个胚层,含羊膜脱落细胞和胎儿皮肤、泌尿道、呼吸道、消化道等脱落细胞,相比仅来自胚胎中胚层的脐血更加适合作为产前诊断理想分析材料。间期细胞荧光原位杂交(FISH)技术是确认染色体嵌合最适合的方法,但孕妇本人不同意进一步的 FISH

检查分析。

目前只有 21、18、13、X、Y 染色体纯合型非整倍体的胎儿可以活产,其他染色体纯合型非整倍体胎儿通常是致死的,活产儿通常为嵌合体或包含隐匿的嵌合体,异常嵌合比例越低,患者的临床表型越轻,部分甚至没有临床表型^[1]。人类 7 号染色体纯合三体型极其罕见,只在部分早期流产组织的病例研究中发现^[2],解剖学分析常见空孕囊或胚胎发育障碍,临床报道多为 7 号染色体嵌合三体型,为胚胎流产的原因之一。PFLUEGER 等^[3]报道 1 例仅活 14 h 的患儿,外周血和皮肤成纤维细胞显示 7 号染色体完全三体型,解剖分析其死于呼吸功能不全,该例患儿还存在

其他畸形:拉低的耳朵、扁平的鼻梁、多余的颈部皮肤、四肢位置变形、跷脚、阴蒂畸形等,同时肾功能发育也不全。KIVIRIKKO 等^[4]报道 1 例有皮肤色素减退、头发稀疏、左脸裂短、左眼下垂、釉质发育不良及性腺发育不良,但智力正常的 3 岁男孩。在这例男孩的皮肤成纤维细胞中检测到 7 号染色体三体嵌合,外胚层的胎儿神经细胞染色体结果未见异常,异常嵌合发生的组织器官影响了其功能表达,这是该男孩智力正常的原因。

人类 7 号染色体是印记效应染色体中的成员之一,包含多个与疾病相关的印记基因,目前已明确与 Silver-Russell 综合征(SRS)密切相关。MEYER 等^[5]在 21 例 SRS 患者中找到已知 SRS 致病基因:IFG2、PLAG1、HMGA2。SRS 是一种异质性印记障碍性疾病,主要特征是胎儿生长受限(FGR)和出生后生长迟缓,多数是由母系表达的 UPD(7)印记基因引起,父系表达的相对较少。UPD(7)发生的机制目前主流观点是胚胎早期姐妹染色体不分离。KOTZOT 等^[6]研究发现 GRB10 基因和 PEG1 基因可能与 FGR 相关,目前病因机制尚不明确。FUKE 等^[7]研究 249 例符合 SRS 诊断标准的患者发现,甲基化区域异常结合 UPD(7)是 SRS 发生的主要遗传学病因。对具有确定印迹效应的染色体建议进行 UPD(7)的 DNA 研究^[1]。嵌合型 UPD(7)也会发生 SRS,一般临床表型相对较轻。本研究对孕妇胎儿羊水采用 MS-PCR 检测 UPD(7),排除嵌合型 UPD(7),符合胎儿超声检查未见异常的临床表型,但不排除部分胎儿组织结构异常发生在孕晚期。随访至胎儿出生,与 KIVIRIKKO 等^[4]发现的头发稀疏表型相关,皮肤黄不排除新生儿黄疸的可能。

目前研究报道的 7 号染色体嵌合三体型病例临床表型差异大,由于缺乏更多相应的研究数据,许多病例无法确定风险,本研究的病例胎儿遗传学检查显示低比例三体嵌合,超声检查未见异常,随访发现部分相关表型,无法进一步确定嵌合情况,对婴儿异常

风险难以评估。由于当前产前技术的局限性,检测为三体型胚胎得以维持妊娠的,原因可能是存在着胎盘或其他组织器官嵌合挽救细胞系,这类个体表型及致病性难以判断,而且低比例嵌合难以被发现。遗传医师需更多关注胎儿多方面的生长发育情况,结合影像学、生物化学和细胞、分子遗传学等方法对胎儿进行综合评估,为孕妇提供可靠的遗传咨询意见。

参考文献

[1] HSU L Y, YU M T, NEU R L, et al. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations[J]. Prenat Diagn, 1997, 17(3): 201-242.

[2] ZHU X, LI J, ZHU Y, et al. Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage[J]. Mol Cytogenet, 2018, 11: 44.

[3] PFLUEGER S M, JR-SCOTT C I, MOORE C M. Trisomy 7 and potter syndrome[J]. Clin Genet, 1984, 25(6): 543-548.

[4] KIVIRIKKO S, SALONEN R, SALO A, et al. Prenatally detected trisomy 7 mosaicism in a dysmorphic child[J]. Prenat Diagn, 2002, 22(7): 541-544.

[5] MEYER R, BEGEMANN M, HÜBNER C T, et al. One test for all: whole exome sequencing significantly improves the diagnostic yield in growth retarded patients referred for molecular testing for silver-russell syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 42.

[6] KOTZOT D, SCHMITT S, BERNASCONI F, et al. Uniparental disomy 7 in silver-russell syndrome and primordial growth retardation[J]. Hum Mol Genet, 1995, 4(4): 583-587.

[7] FUKE T, NAKAMURA A, INOUE T, et al. Role of imprinting disorders in short children born sga and silver-russell syndrome spectrum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(3): 802-813.

(收稿日期:2022-01-11 修回日期:2022-04-28)

(上接第 2444 页)

[15] 胡立勇,李璟,胡小兰. 基于 HIS 系统下医疗设备成本效益系统的研制[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(11): 124-126.

[16] 崔泳琳,刘阳萍. 医疗设备成本效益分析实践与讨论[J]. 医疗卫生装备, 2018, 39(3): 79-82.

[17] 丁佳萍,张鞠成,王志康. 全生命周期管理模式下的医疗设备购置管理体系[J]. 中国医疗设备, 2015, 30(6): 154-155.

[18] 丁然,王克英,张铂,等. 效益双平衡模型在医疗设备购置决策分析中的应用研究[J]. 中国医学装备, 2019, 16(5):

33-36.

[19] 朱懿恒,廖云粤. 基于社会效益与经济效益的大型医疗设备成本效益分析[J]. 中国医学装备, 2017, 14(5): 38-40.

[20] 赵曙,刘志伟. 基于循证与决策树分析的医疗设备配置评估研究[J]. 中国医学装备, 2018, 15(2): 108-111.

[21] 陈培昕,王威,徐富强,等. 医疗设备的全生命周期费用管理方法设计与应用[J]. 医疗卫生装备, 2015, 36(8): 143-145.

(收稿日期:2022-01-16 修回日期:2022-05-03)