

文章编号:1000-5404(2012)22-2329-04

论著

438例胎儿脐静脉血染色体核型的临床特征分析

章容,胡华,董艳玲,任海霞,许欢欢,胡斌,徐刚,李俊男,姚宏 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科,产前诊断中心)

[摘要] **目的** 探讨产前诊断中脐静脉血染色体核型的临床特征。**方法** 对我院妇产科产前诊断中心2006年1月至2011年12月438例具备指征而行脐静脉穿刺诊断的胎儿脐静脉血染色体核型结果进行统计分析;比较系统超声提示各系统及器官异常时其脐带血核型异常率差异。**结果** 各穿刺指征中,系统超声提示异常和高龄妊娠组中异常核型百分率分别为18.2%和12.9%;三体征(21/18/13)百分率分别为10.7%和8.1%;三体征异常核型百分率分别为58.9%和62.5%。系统超声提示异常时,消化系统异常和骨骼系统异常的21-三体检出率分别为33.3%和35.0%,21-三体异常核型百分率分别为75.0%和87.5%;神经系统异常和心血管系统异常的18-三体检出率分别为21.4%和9.7%,18-三体异常核型百分率分别为69.2%和50.0%。**结论** ①系统超声提示异常和高龄妊娠孕妇其发生染色体核型异常的风险较大,对这类孕妇应进一步行羊水穿刺或脐静脉血穿刺进行诊断;②消化系统异常、骨骼系统异常、神经系统异常和心血管系统异常与染色体核型异常的关系较为密切。21-三体者发生消化系统、骨骼系统异常的概率较大,而18-三体者发生神经系统异常、心血管系统异常的概率较大。

[关键词] 脐静脉穿刺;产前诊断;核型;21-三体;18-三体

[中图分类号] R446.1;R714.55

[文献标志码] A

Clinical characteristics of chromosomal karyotypes in 438 cases of fetal umbilical venous blood

Zhang Rong, Hu Hua, Dong Yanling, Ren Haixia, Xu Huanhuan, Hu Bin, Xu Gang, Li Junnan, Yao Hong (Center of Prenatal Diagnosis, Department of Gynecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics of chromosomal karyotypes in fetal umbilical venous blood during prenatal diagnosis. **Methods** The chromosomal karyotypes in fetal umbilical venous blood of 438 patients who were admitted in our hospital from January 2006 to December 2011 and underwent cordocentesis were analyzed. The chromosomal karyotypes were compared in different organ and system abnormalities indicated by systematic ultrasonography. **Results** In the patients with systematic ultrasonography-indicated fetal abnormalities and elder pregnant patients, the rates of abnormal chromosomal karyotypes were 18.2% and 12.9%, the rates of trisomy (21/18/13) were 10.7% and 8.1%, and the rates of abnormal chromosomal karyotypes with trisomy (21/18/13) were 58.9% and 62.5%. In the patients with fetal abnormalities of digestive system and skeletal system, the rates of trisomy 21 were 33.3% and 35.0%, and the rates of abnormal chromosomal karyotypes with trisomy 21 were 75.0% and 87.5%. As for the patients with fetal abnormalities of nervous system and cardiovascular system, the rates of trisomy 18 were 21.4% and 9.7%, and the rates of abnormal chromosomal karyotypes with trisomy 18 were 69.2% and 50.0%. **Conclusion** (1) The patients with systematic ultrasonography-indicated fetal abnormalities and the elder pregnant women have a relatively high incidence of abnormal chromosomal karyotypes, and amniocentesis or cordocentesis should be performed in prenatal diagnosis. (2) The fetal abnormalities in digestive system, skeletal system, nervous system and cardiovascular system are closely related to chromosomal karyotype abnormalities. Abnormalities of digestive or skeletal system are more possibly found in fetus with trisomy 21, while those of nervous or cardiovascular system are more possibly found in fetus with trisomy 18.

[Key words] cordocentesis; prenatal diagnosis; karyotype; trisomy 21; trisomy 18

Corresponding author: Yao Hong, E-mail: yaohong6319@sina.com

[通信作者] 姚宏, E-mail: yaohong6319@sina.com

出生缺陷是全球面临的重要公共卫生问题。全世界每年大约有500万出生缺陷婴儿诞生,而且85%以上发生在发展中国家^[1-2]。我国是出生缺陷高发国家,每年2000万新生儿中,有20~30万先天畸形儿出生,给家庭和社会带来巨大的精神和经济压力。降低出生缺陷率、提高出生人口素质成为我国妇幼卫生工作的重点之一。产前诊断作为二级预防的主要措施,在出生缺陷的防治中起着至关重要的作用。产前诊断是利用非侵入性手段对胎儿进行的特异性检查,以便在早孕期或中孕期对异常胎儿作出诊断,及时治疗或处理。非侵入性产前诊断技术主要为B型超声扫描,对胎儿体表及内脏大体畸形进行诊断。侵入性产前诊断技术是直接获取胎儿样本,从以下几个方面对胎儿进行最终诊断:①染色体核型分析;②基因分析;③检测异常标志物。侵入性产前诊断技术包括羊膜腔穿刺术、绒毛活检术、经腹脐静脉穿刺术、胎儿镜检查等^[3]。

对于中晚孕期检查发现的胎儿发育异常,经腹脐静脉穿刺技术是开展精细产前诊断的一种重要手段。随着超声技术的不断发展,经腹胎血穿刺技术已变得十分简单,胎儿流产率也和羊膜腔穿刺相当^[3-7],本中心在产前诊断方面也有着丰富的经验和研究成果^[8-9],为进一步探讨脐静脉穿刺患者的核型异常情况,特回顾性分析了本院妇产科产前诊断中心2006年1月至2011年12月符合穿刺指征、施行了脐静脉穿刺诊断的孕妇438例,对其临床资料和核型检查结果进行统计和分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院妇产科产前诊断中心2006年1月至2011年12月具备穿刺指征而进行脐静脉穿刺诊断的孕妇共438例。符合穿刺指征的病例数分别为:胎儿系统超声提示异常308例,高龄妊娠(受孕时>35岁)62例,羊水穿刺检测异常22例,AFP异常2例,唐氏筛查结果高风险18例,其他异常情况26例。孕妇年龄17~43(29.7±5.8)岁,平均孕周27⁺¹(13⁺²~42⁺⁶)时签订手术知情同意后行脐静脉穿刺检查。

1.2 方法

1.2.1 脐静脉穿刺术 所有病例于术前先行常规B超检

查,测胎儿双顶径、股骨径、羊水、胎盘位置、脐静脉直径及胎心等,了解胎儿的一般情况,确定胎盘位置及羊水情况,并初步定位好穿刺点,然后在B超引导下选择暴露较好的位置作为穿刺点,以“冲击式”手法插入脐静脉,拔出针尖吸胎儿脐静脉血2~3ml,拔针。用棉球压迫穿刺点片刻,继续超声观察脐静脉穿刺处有无渗血,检测胎心音有无变化,若无异常,休息1h后,孕妇无不适应即可离院。

1.2.2 染色体核型分析 对病例所取得的脐带血进行细胞培养、制片、G显带,显微镜下计数15~30个核型,统计分析各穿刺指征的异常核型检出率及三体征百分率。

1.2.3 系统超声提示有器官异常的结果分析 对308例胎儿系统超声提示异常的结果进行回顾性分析,得到208例存在器官异常的病例。对各系统及器官异常病例的染色体异常核型检出率,21/18/13-三体百分率及核型异常率进行统计分析。

1.3 统计方法

使用SPSS 13.0统计软件,计数资料采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。

2 结果

2.1 各穿刺指征的核型异常百分率

438例行脐静脉穿刺孕妇中,检测到异常核型87例(19.9%)。其中,羊穿异常组检出异常核型的百分率最高(77.3%),其次为系统超声提示异常组(18.2%),其他情况异常组(15.4%),高龄组(12.9%),唐筛高风险组(11.1%)和AFP异常组(0%)。三倍体异常百分率总共为11.6%,羊穿异常组中21-三体百分率较高(45.5%),系统超声提示异常组中18-三体百分率较高(6.2%);87例异常核型病例中,检出三倍体异常核型51例(58.5%);21-三体29例(33.3%),18-三体21例(24.1%),13-三体1例(1.1%);羊穿异常组中21-三体异常核型百分率为58.8%,18-三体异常核型百分率为11.8%;系统超声提示异常组中21-三体异常核型百分率和18-三体异常核型百分率分别为23.2%和33.9%。见表1。

2.2 系统超声提示有系统/器官异常病例的脐血核型异常率

对208例系统超声提示有系统/器官异常的病例进行统计分析,其中,心血管系统异常的百分率最高,其次为神经系统异常、颜面部异常、骨骼系统异常等。各异常系统/器官病例检出异常核型的百分率以消化系统异常最高(44.4%),其次为骨骼系统异常(40.0%)和神经系统异常(31.0%)。异常系统/器官病例中21-三体检出百分率以骨骼系统异常(35.0%)和消化系统异常(33.3%)为最高;18-三体检出百分率以神经系统异常

表1 438例胎儿脐静脉穿刺核型异常百分率比较(%)

组别	总异常率	异常核型百分率	21-三体百分率	18-三体百分率	13-三体百分率	21-三体异常核型百分率	18-三体异常核型百分率	13-三体异常核型百分率
系统超声异常	70.3(308/438)	18.2(56/308)	4.2(13/308)	6.2(19/308)	0.3(1/308)	23.2(13/56)	33.9(19/56)	1.8(1/56)
高龄妊娠	14.2(62/438)	12.9(8/62)	8.1(5/62)	0.0(0/62)	0.0(0/62)	62.5(5/8)	0.0(0/8)	0.0(0/8)
AFP异常	0.5(2/438)	0.0(0/2)	0.0(0/2)	0.0(0/2)	0.0(0/2)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
羊穿异常	5.0(22/438)	77.3(17/22)	45.5(10/22)	9.1(2/22)	0.0(0/22)	58.8(10/17)	11.8(2/17)	0.0(0/17)
唐筛高风险	4.1(18/438)	11.1(2/18)	5.6(1/18)	0.0(0/18)	0.0(0/18)	50.0(1/2)	0.0(0/2)	0.0(0/2)
其他异常	5.9(26/438)	15.4(4/26)	0.0(0/26)	0.0(0/26)	0.0(0/26)	0.0(0/4)	0.0(0/4)	0.0(0/4)
合计	100(438/438)	19.9(87/438)	6.6(29/438)	4.8(21/438)	0.2(1/438)	33.3(29/87)	24.1(21/87)	1.1(1/87)

表2 系统超声提示异常各系统/器官脐静脉血异常核型百分率比较(%)

器官/系统	异常器官百分率	异常核型百分率	21-三体百分率	18-三体百分率	13-三体百分率	21-三体异常核型百分率	18-三体异常核型百分率	13-三体异常核型百分率
心	29.8(62/208)	19.4(12/62)	0.0(0/62)	9.7(6/62)	0.0(0/62)	0.0(0/12)	50.0(6/12)	0.0(0/12)
神经系统	20.2(42/208)	31.0(13/42)	0.0(0/42)	21.4(9/42)	2.4(1/42)	0.0(0/13)	69.2(9/13)	7.7(1/13)
肺	1.4(3/208)	0.0(0/3)	0.0(0/3)	0.0(0/3)	0.0(0/3)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
肾	5.8(12/208)	0.0(0/12)	0.0(0/12)	0.0(0/12)	0.0(0/12)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
消化系统	4.3(9/208)	44.4(4/9)	33.3(3/9)	0.0(0/9)	0.0(0/9)	75.0(3/4)	0.0(0/4)	0.0(0/4)
胸腔	5.8(12/208)	0.0(0/12)	0.0(0/12)	0.0(0/12)	0.0(0/12)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
肢体	5.8(12/208)	16.7(2/12)	8.3(1/12)	0.0(0/12)	0.0(0/12)	50.0(1/2)	0.0(0/2)	0.0(0/2)
颜面部	10.1(21/208)	0.0(0/21)	0.0(0/21)	0.0(0/21)	0.0(0/21)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
骨骼系统	9.6(20/208)	40.0(8/20)	35.0(7/20)	5.0(1/20)	0.0(0/20)	87.5(7/8)	12.5(1/8)	0.0(0/8)
生殖器	1.4(3/208)	0.0(0/3)	0.0(0/3)	0.0(0/3)	0.0(0/3)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
其他	5.8(12/208)	41.7(5/12)	16.7(2/12)	8.3(1/12)	0.0(0/12)	40.0(2/5)	20.0(1/5)	0.0(0/5)
单器官异常	76.9(160/208)	20.6(33/160)	6.9(11/160)	8.1(13/160)	0.6(1/160)	33.3(11/33)	39.4(13/33)	3.0(1/33)
多器官异常	23.1(48/208)	22.9(11/48)	4.2(2/48)	8.3(4/48)	0.0(0/48)	18.2(2/11)	36.4(4/11)	0.0(0/11)

(21.4%)最高。各系统/器官异常组中,21-三体异常核型百分率以骨骼系统异常(87.5%)和消化系统异常(75.0%)为最高;18-三体异常核型百分率以神经系统异常(69.2%)为最高。单器官异常百分率为76.9%,多器官异常百分率为23.1%;两组的核型异常率分别为20.6%和22.9%,无显著性差异($\chi^2 = 0.116, P > 0.05$)。见表2。

3 讨论

B超引导下脐静脉穿刺技术适用于中、晚期妊娠,成功率高,使胎儿可以像普通人一样进行血液检查,在产前诊断中有广泛的应用前景。国内有学者报道脐静脉穿刺手术一次穿刺成功率为96.1%~97.1%,胎儿丢失率为1.9%~3.2%^[3-8]。其适应证为:①快速核型分析;②胎儿宫内感染的诊断;③胎儿血液系统疾病的产前诊断与风险估计;④胎儿宫内生长迟缓(IUGR)的监测与胎儿宫内状况的评估;⑤可利用脐血管穿刺术对胎儿溶血性贫血进行宫内输血治疗。

本研究符合脐静脉穿刺指征的病例中,系统超声提示异常(70.3%)、高龄妊娠(14.2%)和羊穿异常(5.0%)最为常见。其中系统超声提示异常所占比例最大,因超声检测的无创性和对异常器官的高敏感性使其可作为进一步诊断的有力筛查工具。通过脐血染色体核型分析发现,羊穿异常组其脐血核型异常率为77.3%,这充分肯定了羊水穿刺和脐血穿刺对异常核型的检出率。另外,羊穿异常而脐穿正常的可能原因为母体血混入所带来的污染或穿刺失败,因此提高检测医师的相关技能水平及优化相关实验设备对提升检测的准确率十分重要。系统超声提示异常且其经脐血穿刺核型异常的百分率只有18.2%。由此可见,对于系统超声提示胎儿器官异常的病例,其脐血穿刺异常核型检出率并不高,系统超声提示异常与染色体核型异常无正相关性。究其原因,首先,并不是所有的异常器官都会表现出明显的染色体核型异常,系统超声提

示异常的器官,其染色体核型有可能本身就是正常的,这与胎儿的发育有一定关系,具体机制尚不明;其次,核型检测只针对染色体上大片段的改变,因此就会出现系统超声提示异常而核型检测正常的情况,造成漏诊。对于此种核型检测正常而系统超声提示异常的情况,借助基因水平的分析来提高诊断水平,避免漏诊就显得尤为重要。对于多倍体异常的分析发现,在高龄妊娠组中异常核型百分率为12.9%,21-三体百分率为8.1%,21-三体异常核型百分率为62.5%,表明高龄孕妇发生异常核型和21-三体的概率都较高,应引起高度重视;系统超声提示异常组中21-三体百分率和18-三体百分率相当,21-三体异常核型百分率和18-三体异常核型百分率也相当,表明系统超声提示异常对多倍体异常的发现具有重要意义;而对于唐氏综合征的筛查,血清学筛查的敏感性远远低于羊穿和脐穿检查。因此,通过对各穿刺指征病例异常核型的分析发现,系统超声筛查和高龄筛查作为无创性检查,其异常核型的检出率均较高,对胎儿的产前诊断有着重要意义。

系统超声提示异常作为最常见穿刺指征之一及此次病例分析的最大组成部分(70.3%),我们对系统超声提示异常的各异常器官进行分类。经分析发现,系统超声提示异常的器官中以心血管系统异常和神经系统异常所占比例(29.8%,20.2%)为高,而异常器官中异常核型的检出率却以消化系统和骨骼系统(44.4%,40.0%)为高,表明器官异常与染色体核型异常并不存在正相关性。心血管系统异常和神经系统异常中,18-三体异常核型百分率分别为50.0%和69.2%,表明心血管系统异常和神经系统异常发生18-三体的风险均较高;消化系统异常和骨骼系统异常中,21-三体异常核型百分率分别为75.0%和50.0%,表明消化系统异常和骨骼系统异常发生21-三体的风险均较高。一些研究学者认为,胎儿多发畸形与染色体

异常明显相关,产前超声诊断胎儿畸形部位越多,其患染色体异常可能性越大^[10-12]。经对本中心单器官异常与多器官异常病例比较后发现,研究队列还是以单器官异常为主,但两组数据在异常核型百分率及多倍体异常率方面均无显著性差异。因此,研究胎儿器官异常与染色体核型异常的关系,尚需对多个中心的大量样本数据汇总分析。本研究仅做了常规核型分析,针对染色体的微缺失、拷贝数变异、基因插入/缺失/点突变等遗传变异,有待采用细胞遗传学芯片、测序等方法来提高产前诊断的准确率,降低漏检率。

参考文献:

[1] 吴清明,周瑾. 出生缺陷产前筛查及产前诊断研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(1): 129-131.
[2] 边旭明. 实用产前诊断学[M]. 9版. 北京:人民军医出版社, 2008: 190-191.
[3] Collins S L, Impey L. Prenatal diagnosis: types and techniques[J]. Early Hum Dev, 2012, 88(1): 3-8.
[4] Liao C, Wei J, Li Q, et al. Efficacy and safety of cordocentesis for

prenatal diagnosis[J]. Int J Gynecol Obstet, 2006, 93(1): 13-17.
[5] Tongsong T, Wanapirak C, Kunavatikul C, et al. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1, 320 cases[J]. Prenat Diagn, 2000, 20(3): 224-228.
[6] 严育宏,叶雪萍,周丽霞,等. 胎儿脐血染色体产前诊断177例临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(1): 35-36, 52.
[7] 刘晓军,丛林,袁静,等. 脐带穿刺术在产前诊断中的应用及临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(9): 1390-1392.
[8] 胡华,姚宏,胡斌,等. Turner综合征嵌合体的临床表现和产前诊断的研究[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(2): 102-105.
[9] 姚宏,徐聚春,胡华,等. 产前诊断染色体异常与妊娠结局的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(2): 106-109.
[10] 陈奕,王欣,王清,等. 羊膜腔穿刺与脐静脉穿刺指征分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(4): 33-34.
[11] Cain C C, Saul D O, Oehler E, et al. Prenatal detection of a subtle unbalanced chromosome rearrangement by karyotyping, FISH and array comparative genomic hybridization[J]. Fetal Diagn Ther, 2008, 24(3): 286-290.
[12] 任芸芸,李笑天,严英榴,等. 中孕期超声筛查胎儿染色体异常软指标的临床价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(1): 41-43.

(收稿:2012-07-23;修回:2012-09-07)

(编辑 王红)

我校成功举办第八届全国免疫学学术大会

由中国免疫学会主办,第三军医大学承办的中国免疫学会第八届全国免疫学学术大会于2012年10月19-21日在重庆市南坪国际会展中心举行。大会邀请了包括美国科学院院士 Tak W Mak 教授、Mark Davis 教授、英国皇家学会院士 Eddy F Y Liew 教授、亚洲大洋洲免疫学联盟(FIMSA)前主席 Nicholas J. C. King 教授等29名世界一流免疫学家做大会报告。同时,还邀请了232个国内免疫学工作者在免疫学基础、临床、疫苗和制剂等19个不同领域进行专题交流。我校张绍祥副校长、科研部徐迪雄部长出席了大会欢迎晚宴。

中国免疫学会理事长曹雪涛院士在开幕词中系统回顾了中国免疫学会的发展历程和学会现状,介绍了中国免疫学会主办的国内外学术交流活动和指出中国免疫学研究的快速发展离不开国家层面的大力扶持,目前中国自然科学基金委和国家卫生部对于中国免疫学研究都投入了相当的关注和支持。开幕式上还颁发了第三届中国免疫学终身成就奖和第三届中国免疫学杰出学者奖。中国医学科学院、协和医科大学顾方舟教授获得第三届中国免疫学会终身成就奖;河北医科大学王润田教授和上海交通大学医学院周光炎教授获得第三届中国免疫学会杰出贡献奖。24名优秀青年免疫工作者获青年学者奖。

会议盛况空前,参会代表达1600余人,创历史纪录;参展商鼎力支持,为与会代表提供了丰富的产品信息和技术咨询;学术水平显著提升,通过与来自国内外的顶尖免疫学家充分交流,参会代表开阔了视野,启迪了智慧,结交了朋友,为国内外免疫学研究者的交流合作架起了桥梁;会议组织有力,展示了近年来免疫学领域的发展前沿和实践经验,有力推进我国免疫学研究向世界先进水平看齐,为未来的进一步发展打下坚实基础。



大会场景



第三军医大学吴玉章教授作大会报告

(基础医学部全军免疫学研究所 供稿)