

神经系统异常胎儿的染色体微阵列分析

王逾男 卢建 魏然 郭莉 黄伟伟 陈汉彪 尹爱华*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广州 广东 510010)

【摘要】 目的 探讨胎儿神经系统畸形在染色体异常产前诊断的价值, 为临床咨询提供指导。**方法** 对入选的 131 例产前超声诊断为神经系统畸形且行产前介入性诊断的胎儿, 回顾其染色体核型分析及 aCGH 结果。根据是否合并神经系统外畸形将研究对象分为 2 组: 单纯性神经系统畸形组 (84 例) 及合并神经系统外畸形组 (47 例)。**结果** 单纯性神经系统畸形组和合并神经系统外畸形组染色体 G 显带阳性率分别为 2/84 (2.4%) 和 15/47 (31.9%), aCGH 异常率分别为 5/84 (5.9%) 和 19/47 (40.4%)。合并神经系统外畸形组染色体 G 显带及 aCGH 异常检出率均显著高于单纯性神经系统畸形组。本研究染色体异常的研究对象中, 不同的神经系统畸形类型中阳性率最高的是 Dandy-Walker 综合征, 为 55.6% (5/9), 其次为全前脑, 为 50.0% (4/8)。**结论** 胎儿神经系统畸形染色体异常率及 aCGH 异常率增高, 是产前诊断的重要指征。当合并其他系统畸形时, 染色体异常率及 aCGH 异常率显著升高。当产前发现神经系统畸形时, 都应建议其产前诊断, 行核型分析及 aCGH 检查。

【关键词】 神经系统畸形; 比较基因组杂交技术; 染色体核型分析; 产前诊断

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective The aims of this study were to evaluate the contribution of chromosomal microarray analysis (CMA) in the prenatal diagnosis of fetuses with central nervous system (CNS) anomalies.
Method A retrospective study of the karyotypes and aCGH outcomes of selected 131 cases with CNS anomalies by invasive prenatal procedures. The subjects were divided into two groups according to ultrasound anomalies: group I: 84 cases isolated CNS anomalies, group II: 47 cases accompanied with other anomalies.
Results The result showed that abnormal karyotypes were detected in 17 (13.0%) fetuses. Fetuses with CNS malformations plus other ultrasound anomalies had a significantly higher rate than those with isolated CNS anomalies (31.9% versus 2.4%, $P < 0.05$) There were 24 (18.3%) fetuses detected with pathogenic aCGH results. Fetuses with CNS malformations plus other ultrasound anomalies had a significantly higher rate of pathogenic results than those with isolated CNS anomalies (40.4% versus 5.9%, $P < 0.05$). Pathogenic chromosomal abnormality were detected most frequently in fetuses with Dandy-Walker syndrome (5/9, 55.6%) when compared with other types of neural malformations, and holoprosencephaly (4/8, 50.0%) ranked the second.
Conclusions Karyotype analysis and aCGH should be considered as prenatal diagnosis in fetuses with CNS malformations, particularly when other ultrasound anomalies are detected. aCGH is valuable in prenatal genetic diagnosis of fetuses with CNS anomalies.

【Key words】 CNS anomalies; aCGH; chromosomal karyotype; prenatal diagnosis

胎儿神经系统畸形是由于胚胎时期神经系统发育异常所致, 包括脑积水、脑膨出、无脑畸形、胼胝体

发育不全、Dandy-Walker 综合征、前脑无裂畸形、无脑室、无脑回畸形和先天性脑肿瘤等, 是导致新生儿致死致残的重要原因, 其在活产儿中的发病率约为 0.14%~0.16%^[1]。至今, 胎儿中枢神经系统畸形

的病因和发病机制尚不明确。研究报告,约40%可能与环境因素及遗传因素相关。环境致畸因子包括化学制剂、药物、放射性电离辐射、感染以及母体和胎膜胎盘的疾病等在妊娠早期(通常是在妊娠3个月内)作用于母胎,导致神经管与脑泡发育过程中出现障碍而发生畸形。遗传因素主要是染色体变异^[2],文献报道约25%的18-三体及39%的13-三体儿产前超声提示胎儿神经系统畸形。随着分子细胞技术的发展,渐渐发现基因组片段重复/缺失可导致的各种微缺失和微重复综合征大多数合并超声结构畸形,例如1p36综合征,常伴有神经系统异常^[3]。

染色体病由染色体数目异常或结构异常导致,是先天畸形、智力低下、发育迟缓等多种出生缺陷的主要原因。过去30年,利用产前介入性手术获取胎儿细胞的G显带核型分析是国内外诊断胎儿染色体异常的金标准,它可以识别染色体数目异常、嵌合核型、平衡易位及大于5~10 Mb的染色体结构异常。而渐渐发现一些小于5~10 Mb的染色体片段重复/缺失可导致各种微缺失和微重复综合征也是多发畸形和智力障碍的重要因素^[4-6],大约15%的遗传病与基因组片段重复/缺失有关^[7]。这些由基因组片段重复/缺失称为基因组拷贝数变异(copy number alterations, CNVs),无法由常规核型分析检测出来,只能通过染色体微阵列技术(chromosomal microarray analysis, CMA)检测。它能够在全基因组层面扫描,检出小于100kb的CNVs,根据基因组中发生改变的CNVs的致病性,可分为明确致病(pathogenetic CNVs)、不明确致病(variants of unknown significance, VOUS)、良性病变(benign CNVs),但同时它也有一个潜在缺点,无法检测多倍体、平衡易位以及嵌合体。核型分析及aCGH在染色体分析中各有优势,核型分析在染色体平衡易位、嵌合中有优势,aCGH则对微小片段拷贝数变异CNVs改变敏感,二者联合可为染色体异常提供能多的信息指导临床,不可相互取代^[8]。

本文旨在通过对本院2013年7月至2014年7月胎儿神经系统畸形的产前诊断结果进行回顾性分析,探索其在染色体异常诊断的价值,为临床咨询提供指导。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾分析2013年7月1日至2014年7月31日在广东省妇幼保健院行Ⅲ级产前超声检查诊断为胎儿神经系统畸形并行介入性产前诊断行染色体核型分析及aCGH的病例131例。神经系统畸形包括无脑儿、脑积水、胼胝体发育不良、Dandy-Walker综合征、全前脑、小头畸形、蛛网膜下腔囊肿、室管膜下囊肿、后颅窝增宽和小脑发育不良等。超声声像异常诊断标准参照李胜利等提出的胎儿发育异常标准。

1.2 研究方法

1.2.1 超声检查 使用Voluson E8彩色多普勒超声诊断仪,探头频率3.0~5.5 MHz。本研究参考李胜利等提出的中晚期胎儿诊断切面:丘脑横径切面、小脑切面、后颅窝切面、侧脑室切面、唇部冠状切面、脊柱纵切面及横切面、心脏四腔心切面、左右流出道平面、三血管平面、胸腹壁横纵切面、肾脏横切面、胃泡及膀胱切面、四肢纵切面(包括肱骨、尺骨、桡骨、股骨、胫骨及腓骨),胎盘纵切面。

1.2.2 分组 按照是否合并神经系统外的畸形将研究对象分为2组。第1组为单纯神经系统畸形组;第2组为合并神经系统外畸形组,包括除神经系统外的其他器官畸形、羊水量异常及胎儿生长发育受限等。

1.2.3 介入性产前诊断 在超声引导下进行。经腹绒毛活检术:1例,孕11~13⁺6周抽取绒毛组织约10 mg;经腹羊膜腔穿刺术:21例,孕18~24周抽取20~30 ml羊水;经脐静脉穿刺术:109例,孕24周以上,抽取2 ml脐血。实验室检查包括染色体核型分析和微阵列芯片比较基因组杂交技术(aCGH)。常规操作进行原位培养、收获、制片和G显带,全自动扫描仪扫描、拍照。按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)标准进行G显带染色体核型分析诊断。必要时加做C显带、N显带,同时使用agilent公司生产的8×60k的芯片进行全基因组扫描检测,数据分析参照DECIPHER、ISCA、OMIM、DGV、UCSC等数据库。

1.3 统计学方法 采用SPSS13.0统计软件进行

统计分析。采用方差分析, χ^2 检验和 Fisher 精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息 共收集 131 例产前超声提示神经系统畸形的胎儿的资料。其中单纯性神经系统畸形的有 84 例(64.1%),神经系统畸形合并神经系统外畸形的有 47 例(35.9%)。孕妇的年龄范围 18~41 岁,平均年龄为(29.7±3.61)岁,其中高龄孕妇(生产时年龄 ≥ 35 岁)有 14 例(10.7%)。

2.2 产前诊断情况 131 例胎儿中,1 例(0.8%)行经腹绒毛活检术,21 例(16.0%)行经腹羊膜腔穿刺术,109 例(83.2%)行经腹脐静脉穿刺术。

131 例胎儿的染色体核型分析提示,114 例(87.0%)核型正常,17 例(13.0%)核型异常,包括 2 例 21-三体综合征、4 例 13-三体综合征、4 例 18-三体综合征、7 例大片段重复/缺失(如下见病例 1、2、8~12)。

131 例胎儿的 aCGH 结果提示,104 例(79.4%)结果未见异常,27 例(20.6%)结果异常,其中 17 例与核型分析结果吻合,为非整倍体(2 例 21-三体综合征,4 例 13-三体综合征,4 例 18-三体综合征及 7 例大片段重复/缺失)。aCGH 额外检出 10 例核型分析提示正常的染色体拷贝数变异,具体见表 2。其中有 3 例为致病性不明的染色体拷贝数变异(variants of unknown significance, VOUS),7 例为明确致病性染色体拷贝数变异(pathogenetic CNVs)。

2.3 染色体 G 显带与 aCGH 结果分析 单纯性神经系统畸形组和合并神经系统外畸形组染色体 G 显带阳性率分别为 2/84(2.4%)和 15/47(31.9%),aCGH 异常率分别为 5/84(5.9%)和 19/47(40.4%)。统计学分析表明,两组的 G 显带异常检出率有差异($P<0.05$),两组的 aCGH 结果异常检出率有差异($P<0.05$),合并神经系统外畸形组染色体 G 显带及 aCGH 异常检出率均显著高于单纯性神经系统畸形组。

单纯性神经系统畸形组未发现染色体非整倍体异常,染色体核型分析共检出 2 例致病性染色体大

片段重复(如下病例 1、2)。aCGH 额外检出 5 例核型分析正常的病例,其中 3 例为致病性染色体拷贝数变异(如下病例 3~5),2 例为致病性不明的染色体拷贝数变异(如下病例 6、7)。情况分别如下:

病例 1:黄××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕 23⁺周,胎儿 Dandy-walker 变异型,左侧侧脑室扩张 10.7mm。染色体核型分析结果提示为:46,dup(11)(q11)。aCGH 提示为:arr 11q23.3q25(116,160,331-134,373,617)×3;arr 22q11.1q11.21(15,787,144-19,084,481)×3。结果分析:使用 agilent 公司生产的 8×60k 的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现 11 号染色体长臂末端有一约 18.2Mb 的片段重复;22 号染色体长臂近着丝粒端有一约 3.3 Mb 的片段重复。该重复为致病性,患者临床常表现为发育迟缓/智力低下及多发畸形等症状。

病例 2:伍××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕 26⁺周,胎儿胼胝体发育不良、脑积水。染色体核型分析结果提示为:46,XN, dup(14)(q11.2-q22.1)。aCGH 提示为:46,XN, dup(8)(p11.23-p11.22)(39378051-39505315),重复 0.13Mb,46,XN, dup(14)(q11.2-q22.1)(19446048-50181479),重复 30.7Mb,46,XN, del(14)(q32.33)(103984914-106329869),缺失 2.3Mb;46,XN, dup(22)(q13.33)(48857367-49525130),重复 0.7Mb。结果分析:使用分辨率为 60k 的芯片进行了全基因组扫描检测,结果显示分别有 4 处大小不等的染色体片段变异,其中 dup(14)(q11.2-q22.1)和 del(14)(q32.33)为致病性染色体变异,其他染色体变异为正常多态性。

病例 3:古××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕 26⁺周,胎儿双顶径明显小于孕周,枕大池蛛网膜囊肿。染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH 提示为:arr15q11.2q13.1(20627802-26109998)×3,结果分析:使用 Agilent 公司生产的 8×60k 的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现 15 号染色体长臂 15q11.2-q13.1 位置发生重复,片段大小约 5.5 Mb。该片段区域缺失是“Prader-Willi /Angelman 综合征”主要致病原因,而该区域重复则可能主要引起患者智力低下、语言发育迟缓、癫痫及自闭症等症状。

病例4:张××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕25⁺周,胎儿 Dandy-walker 变异型? 染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:arr 6p25.3p25.1(1000019-4,399127)×1,结果分析:使用 agilent 公司生产的 4×44 k 的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现 6 号染色体短臂(p25.3-p25.1)存在一约 3.4 Mb 的片段缺失。该缺失为致病性,患者临床常表现为发育迟缓/智力低下及多发畸形等症状。

病例5:刘××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕33周,左侧侧脑室增宽 10.7mm。染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:arrXp22.31(6562712-8075153)×2。结果分析:使用 agilent 公司生产的 8×60k,分辨率 250kbp 的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现 X 染色体短臂 Xp22.31 有一约 1.5Mb 的片段重复,该片段包含 HDHD1A、STS、VCX、PNPLA4 基因。据国外研究报道,该区域重复可能会导致患者智力低下等症状,特别是男性患者出现异常的可能性大于女性患者。鉴于检测结果提示为男性胎儿,建议进一步遗传咨询。

病例6:龙×,Ⅲ级产前超声检查提示:孕35周,胎儿双顶径及头围明显小于孕周,小头畸形? 染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:arr Xp22.31(6562712-8075153)×1,结果分析:使用 Agilent 公司生产的 8×60k 的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现 X 染色体 p22.31 约 1.5 Mb 的片段杂合性缺失,包含 HDHD1A、STS、VCX、PNPLA4 基因,其中,STS 基因纯合性缺失会引起 X 染色体连锁鱼鳞病,但是目前该基因的重复是否会致病尚不明确。

病例7:曾××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕22⁺周,Dandy-walker,染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:经羊水体外原位细胞培养经 Array-CGH 检测,提示检测样本 X 染色体短臂 Xp22.31 位置发生重复,片段大小 1.16Mb,包含 VCX3A、HDHD1A、STS 基因。其中,STS 基因纯合性缺失会引起 X 染色体连锁鱼鳞病,但是目前该基因的重复是否会致病尚不

明确。

合并神经系统外畸形组,染色体核型分析检出 5 例异常核型(如下病例 8~12),aCGH 额外检出 5 例核型分析正常的病例,其中 4 例为致病性染色体拷贝数变异(如下病例 13~16),1 例为致病性不明的染色体拷贝数变异(如下病例 17)。情况分别如下:

病例8:熊××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕30周,胎儿双顶径及头围明显小于孕周,NF 增厚 9mm、右侧胸腔积液。染色体核型分析结果提示为:46,xx,del(13)(q32.3)。aCGH提示为:arr 13q32.3 q34(99755736-114077122)×1,结果分析:使用 Agilent 公司生产的 8×60k 的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现 13 号染色体长臂末端 13q32.3-q34 位置发生缺失,片段大小 14.3 Mb。该缺失导致 13q 缺失综合征,常表现为先天发育异常、智力低下及生长受限等。

病例9:聂××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕15⁺周,胎儿发育异常声像-全前脑、眼内距稍增宽,持续性右脐静脉,双足内翻,单脐动脉。染色体核型分析结果提示为:46,xy,del(13)(q31)。aCGH提示为:arr 13q31.3q34(92029838-114077122)×1,结果分析:使用 Agilent 公司生产的 8×60k 的芯片进行全基因组扫描检测,结果 13 号染色体长臂末端 13q31.3-q34 位置发生缺失,片段大小约 22.1Mb。该缺失为致病性,患者临床常表现为发育迟缓/智力低下及多发畸形等症状。

病例10:蓝××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕13⁺周,胎儿发育异常声像,全前脑,淋巴水囊瘤合并全身水肿,心脏发育异常未排,NT 增厚,为 7.3 mm。染色体核型分析结果提示为:46,XN t(7;13)(q33;q31)。aCGH提示为:arr7q33q36.3(1364841671586-02499)×1,arr13q31.1q34(81318809-114077122)×3。结果分析:使用 Agilent 公司生产的 8×60 k 的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现 2 处染色体变异,分别为 7 号染色体长臂 7q33-q36.3 位置发生缺失,片段大小约 22.1 Mb;13 号染色体长臂 13q31.1-q34 位置发生重复,片段大小约 32.8Mb,该结果提示父母一方可能存在 7 号和 13 号染色体平衡易位,建议 G 显带染

染色体检查。对胎儿父母双方进行染色体核型分析提示:母亲:46,XX;父亲染色体为:46,XY,t(7;13)(q32;q22),胎儿异常染色体来源于父亲。

病例11:曾××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕25⁺周,颅内囊肿,右肾偏小。染色体核型分析结果提示为:47,XN,inv(9)(p11q13),+der(22)t(11;22)(q23.3;q11.2)。aCGH提示为:arr11q23.3q25(116655121-133715345)×3;arr22q11.1q11.2(16053473-20832003)×3,染色体核型分析结果提示为:使用agilent公司生产的4×44k的芯片进行全基因组扫描检测,发现11号染色体q23.3-q25存在约17.1Mb片段重复,22号染色体q11.1-q11.21存在约4.8Mb片段重复,后者覆盖猫眼综合征、22q11.2微重复综合征的重要区段。本结果提示G显带染色体分析所发现的marker染色体可能由11、22号染色体片段衍生而来。

病例12:黄××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕25⁺周,胎儿Dandy-Walker、单脐动脉。染色体核型分析结果提示为:46,dup(4)(q13q35)。aCGH提示为:arr4q13.1q35.2(61763726-191133668)×3,结果分析:使用agilent公司生产的8×60k的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现4号染色体长臂有一约129Mb的片段扩增。根据ISCA数据库提示该区域重复为致病性,可能引起患者发育迟缓、先天发育畸形等症。

病例13:张××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕29⁺周,胎儿第四脑室扩张,小脑蚓部上抬,后颅窝池囊性包块,考虑Blake pouch囊肿可能。室间隔缺损(膜周部)。胎儿心包积液。染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:arr8p23.1(7790934-11879310)×1,经Array-CGH检查提示,胎儿8p23.1存在约4.1Mb的片段缺失。该区域缺失与8p23.1微缺失综合征有关,临床表现可能包括先天性心脏病、小头畸形及精神运动发育迟缓等,请谨慎考虑胎儿去留。

病例14:蒋××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕29⁺周,胎儿发育异常声像-透明隔腔增宽11mm、眼内距增宽、脐静脉腹内段增宽8.8mm,左手发育异常,左手食指姿势异常,与中间指间距较大。染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:del(22)q11.21,经Array-CGH检查

提示,胎儿22q11.21存在约2.0Mb的片段缺失。该区域缺失与DiGeorge综合征有关,临床表现可能包括胎儿发育、心脏系统及免疫系统异常,请谨慎考虑胎儿去留。

病例15:李××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕23⁺周,胎儿Dandy-Walker变异型、单脐动脉,胎儿各径线小于孕周。染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:arr22q11.21(17299942-19770514)×1,结果分析:使用agilent公司生产的8×60k的芯片进行全基因组扫描检测,结果发现22号染色体q11.21有一约2.5Mb的片段缺失,该缺失片段位于DiGeorge综合征关键区域。

病例16:吴××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕25⁺周,胎儿Dandy-Walker、单脐动脉。染色体核型分析结果提示为:46,XN(未见异常核型)。aCGH提示为:arr1p36.33p36.22(749625-10518862)×1。该缺失区域位于1p36单体综合征关键区域,临床表现为精神运动迟缓、小头畸形、癫痫及视力受损等。

病例17:杨××,Ⅲ级产前超声检查提示:孕23⁺周,胎儿左侧脑积水、右侧侧脑室扩张,肠管回声增强、羊水过多。染色体核型分析结果提示为:aCGH提示为:arr1p31.3(65054495-67810584)×1,arrYq11.221q11.223(17801068-22916805)×3。根据ISCA数据库提示该区域缺失与重复致病性不明。

3 讨论

3.1 胎儿神经系统畸形与染色体异常的关系 神经系统是人体最复杂的系统之一,它的发育是按照严格的程序进行的。神经系统畸形反映了胎儿神经系统发育在某个阶段的停止。这种畸形是所有胎儿畸形中最常见的^[9]。目前常见的致畸因素包括染色体异常、宫内感染或某些药物的使用等。病因的检查对判断胎儿预后以及再发风险的评估是至关重要的。通过大量文献研究表明胎儿神经系统超声结构异常与染色体数目异常之间关系密切。例如在13-三体儿中,39%合并神经系统畸形^[10],例如全前脑、小脑延髓池扩张以及面裂。随着分子细胞技术的发

展,渐渐发现一些基因组片段重复/缺失导致的微缺失和微重复综合征,也常合并胎儿中枢神经系统畸形,例如 Miller-Dieker 综合征通常在胎儿期表现为胼胝体缺如或发育不良、小头畸形等^[11]。

本研究中胎儿神经系统畸形染色体 G 显带的阳性率是 17/131(13.0%),其中单纯性神经系统畸形组和合并神经系统外畸形组染色体 G 显带阳性率分别为 2/84(2.4%)和 15/47(31.9%),统计学分析表明,两组的 G 显带异常检出率有差异($P < 0.05$),合并神经系统外畸形组染色体 G 显带阳性检出率均显著高于单纯性神经系统畸形组。说明神经系统畸形胎儿染色体异常可能性增高,尤其是合并系统外畸形时,阳性率显著升高。

3.2 array-CGH 技术在胎儿神经系统畸形中的应用 染色体微阵列技术具有高通量、高分辨率的优点,为产前诊断提供带来了新的发展。在染色体疾病中,染色体微阵列技术优势主要体现在以下 4 个方面,①整倍体检测:由于其原理是将待测样本等量混合正常样本,杂交比较,因此,可检测出染色体数目的不平衡变化,包括性染色体数目异常,但是多倍体因基因组信息平衡无法检测出来;②染色体微小结构异常:由于其分辨率较高,DeGregori 等^[12]用 aCGH 检测经染色体核型认为平衡易位的样本,发现约 40%合并 0.6~9Mb 片段缺失/重复;Murthy SK^[13]等发现 aCGH 较核型分析与 FISH,可额外发现 PWS 综合征中断裂点附近的基因组片段改变;③不明来源的标记染色体:标记染色体因片段过小,在核型分析中,形态学无法判断其来源,通过 CMA 分析其基因组定位,可以判断其来源及致病性,例如 DiGeorge 综合征^[14]缺失范围大多在 2.5M 左右,超出 G 显带可辨识范围;④基因型-表现性的相关性研究:CMA 技术可通过对比正常基因组,定位染色体片段改变的范围,再根据人类基因谱信息及遗传病数据库,可对染色体片段缺失/重复进行致病性分析,并推断预后,例如 Klein 等^[15]发现发育迟缓、耳和眼畸形与 6 号染色体长臂 EphA7 和 GRIK2 基因缺失有关。

近几年来,多项多中心、大样本的研究结果为 CMA 的产前应用提供了科学依据。2012 年 Lee

等^[16]研究了 3171 例样本,检测 CMA 阳性率 2.7%,存在超声胎儿结构异常的 194 例,检出 17%阳性结果,高龄产妇检出 1.6%异常,血清学异常未发现阳性结果;同年美国国家儿童健康和人类发育研究所^[17]采用前瞻性双盲实验研究 4406 例样本,其中 755 例存在超声结构异常,检出 6%阳性结果,高龄孕妇检出 1.7%阳性结果,血清学阳性检出 1.6%阳性;而 Shaffer 等^[18]选择 5003 例产前诊断标本,还有超声异常 2858 例,检出 7.6%致病性 CNVs,并在染色体核型正常但产前超声异常的病例中,检出 5.6%~9.5%的致病性 CNVs。合并多个器官异常的阳性率高于单个器官异常。高龄未发现致病性 CNVs。且发现的致病性的 CNVs 70% > 10Mb。

大量研究证实 CMA 技术对胎儿染色体异常的检测率为 1.8%~17.5%,而在合并超声异常的胎儿中,检出率为 6.5%~27.4%,较常规染色体核型分析可额外增加 6.0%~9.0%检出率;在高龄孕妇中检出 0.3%~3.0%,较常规染色体核型分析多检出 0.0%~1.7%;血清学阳性中检出率 0.0%~10.3%,较常规染色体核型分析增加 0.0%~1.6%检出率^[19]。因 CMA 技术在产前检测中的突出作用,2009 年开始美国妇产科协会、加拿大妇产科协会、欧洲细胞遗传协会等先后发表了指南,规范 CMA 技术在产前诊断中的应用,产前胎儿超声结构异常或 MRI 异常时,CMA 技术被推荐作为一线产前诊断检测方法。2014 年 8 月染色体微阵列分析技术在产前诊断中应用协作组在《中华妇产科杂志》上发表了应用共识,正式规范我国 aCGH 技术在产前诊断领域中的应用:指南建议产前超声检查发现胎儿结构异常是进行 CMA 检查的适应证,并建议在核型分析的基础上进行。

本研究主要聚焦于产前超声提示胎儿神经系统畸形的这一部分研究对象,研究结果显示 18.3%(24/131)的神经系统畸形胎儿染色体微阵列分析结果提示为致病性,其中 10 例为非整倍体(包括 2 例 21-三体综合征、4 例 13-三体综合征和 4 例 18-三体综合征),14 例为致病性染色体拷贝数变异,这说明对超声提示胎儿神经系统畸形的研究对象进行染色体检查是必要的。另外 aCGH 额外检出了 7 例致

病性染色体拷贝数变异,增加了5.3%的检出率,这也说明,针对超声提示胎儿神经系统畸形且G显带提示为正常的这一部分研究对象,染色体微阵列分析是必要的,对我们评估胎儿预后提供了更多信息,有利于遗传咨询及再发风险的评估。本研究与D'Amours等^[20]、Hillman等^[21]及Lijuan Sun等^[22]的研究相比的研究结果基本是一致的,但由于样本量均较小,结果仍待更大样本量考证。

本研究染色体异常的研究对象中,不同的神经系统畸形类型中阳性率最高的是Dandy-Walker综合征,为55.6%(5/9),其中包括1例18-三体综合征、1例13-三体综合征和3例致病性染色体微重复微缺失综合征;其次为全前脑,为50.0%(4/8),其中包括2例13-三体综合征,和2例致病性染色体微重复微缺失综合征。

尽管染色体微阵列技术能够在全基因组层面扫描,检出小于100kb的CNVs,但同时它也有一个潜在缺点,无法检测多倍体、平衡易位以及嵌合体,故其不可单独作为产前诊断的依据。核型分析及aCGH在染色体分析中各有优势,核型分析在染色体平衡易位、嵌合中有优势,aCGH则对微小片段拷贝数变异CNVs改变敏感,二者联合,可为染色体异常提供能多的信息用于指导临床,不可相互取代。

综上所述,胎儿神经系统畸形染色体异常率及aCGH异常率增高,是产前诊断的重要指征。当合并其他系统畸形时,染色体异常率及aCGH异常率显著升高。故当产前发现神经系统畸形时,都应建议其产前诊断,行核型分析及aCGH检查。

参 考 文 献

- [1] Onkar D, Onkar P, Mitra K. Evaluation of Fetal Central Nervous System Anomalies by Ultrasound and Its Anatomical Co-relation[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(6): C5-C7.
- [2] Huang J, Wah IY, Pooh RK, et al. Molecular genetics in fetal neurology[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(6): 341-346.
- [3] Poot M. The growing complexity of the monosomy 1p36 syndrome[J]. Mol Syndromol, 2016, 7(2): 49-50.
- [4] Engels H, Brockschmidt A, Hoischen A, et al. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation[J]. Neurology, 2007, 68(10): 743-750.
- [5] Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(3): 182-192.
- [6] Vissers LE, de Vries BB, Veltman JA. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis[J]. J Med Genet, 2010, 47(5): 289-297.
- [7] Vissers LE, Veltman JA, van Kessel AG, et al. Identification of disease genes by whole genome CGH arrays[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14 Spec No. 2: R215-R223.
- [8] Fragouli E, Wells D, Delhanty JD. Chromosome abnormalities in the human oocyte[J]. Cytogenet Genome Res, 2011, 133(2-4): 107-118.
- [9] Petracchi F, Crespo L, Michia C, et al. Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases regarding etiopathogenic diagnoses[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(9): 887-891.
- [10] Lehman CD, Nyberg DA, Winter TR, et al. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases[J]. Radiology, 1995, 194(1): 217-222.
- [11] Tang XH, Yang BC, Zhu S, et al. [Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities and nine microdeletion syndromes using both traditional karyotyping and BoBs][J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2016, 51(5): 325-330.
- [12] De Gregori I, Quiroz W, Pinochet H, et al. Speciation analysis of antimony in marine biota by HPLC-(UV)-HG-AFS: Extraction procedures and stability of antimony species[J]. Talanta, 2007, 73(3): 458-465.
- [13] Murthy SK, Nygren AO, El SH, et al. Detection of a novel familial deletion of four genes between BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndrome critical region by oligo-array CGH in a child with neurological disorder and speech impairment[J]. Cytogenet Genome Res, 2007, 116(1-2): 135-140.
- [14] Unolt M, Dicaiano L, Schlechtweg K, et al. Congenital diaphragmatic hernia in 22q11.2 deletion syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2016. doi: 10.1002/ajmg.a.37980. [Epub ahead of print]
- [15] Klein OD, Cotter PD, Moore MW, et al. Interstitial deletions of chromosome 6q: genotype-phenotype correlation utilizing array CGH[J]. Clin Genet, 2007, 71(3): 260-266.
- [16] Lee CN, Lin SY, Lin CH, et al. Clinical utility of array com-

parative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies[J]. BJOG,2012,119(5):614-625.

- [17] Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. N Engl J Med,2012,367(23):2175-2184.
- [18] Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2012,32(10):976-985.
- [19] Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities[J]. Eur J Hum Genet,2013,21(7):725-730.
- [20] D'Amours G, Kibar Z, Mathonnet G, et al. Whole-genome

array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype[J]. Clin Genet,2012,81(2):128-141.

- [21] Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2011,37(1):6-14.
- [22] Sun L, Wu Q, Jiang SW, et al. Prenatal diagnosis of central nervous system anomalies by high-resolution chromosomal microarray analysis[J]. Biomed Res Int,2015,2015:426379.

(收稿日期:2016-11-12)

编辑:李琳

· 视频导读 ·

药物致畸研究进展

马端

(复旦大学分子医学教育部重点实验室)



众所周知,导致出生缺陷的原因有很多,总结一下无非就是遗传方面的问题、不良环境的作用及遗传和不良环境共同作用所致,药物的使用就是不良环境中的一个方面。通过这个视频,我们一起来了解一下药物致畸的研究进展。

该视频为我们阐述了药物对胎儿发育影响的几个方面,包括胎龄、用药时间的长短、药物的计量,同时,不同胎儿对药物的反应是不一样的以及胎儿生长过程中不同孕周、各个器官对外界刺激物的敏感性也各不相同。

希望广大医生通过了解药物发挥作用的过程、影响药物作用的关键基因、妊娠期药动学特点、胎盘的药物转运以及 FDA 妊娠用药分级等内容,合理指导患者孕期用药。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2016.04.011