

胎儿侧脑室增宽的遗传学研究进展

陶慧敏 翟敬芳*

(徐州医科大学附属徐州临床学院/徐州市中心医院 产前诊断中心, 江苏 徐州 221000)

【摘要】 胎儿侧脑室增宽(fetal ventriculomegaly, FVM)是产前最常见的胎儿神经系统结构异常,可增加出生后神经系统不良预后的风险,如自闭症、精神分裂症、癫痫等,其发生与先天性感染、结构畸形、遗传因素等有关,近年来分子检测技术的发展使得越来越多的遗传学病因被发现。本文从染色体到基因水平对胎儿 FVM 的遗传学病因进行综述,旨在为临床医师对 FVM 的临床管理和预后评估提供依据。

【关键词】 侧脑室增宽;胎儿;遗传;病因学

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

胎儿侧脑室增宽(fetal ventriculomegaly, FVM)通常是指一侧或双侧侧脑室内径 ≥ 10 mm,是产前最常见的神经系统结构异常^[1],在活产儿中的发生率约为 0.03%~0.15%^[2]。依据侧脑室增宽程度,可分为轻度(10~12mm)、中度(13~15mm)、重度(≥ 15 mm,即脑积水)^[3,4];依据是否合并其他结构异常,可分为孤立性和非孤立性 FVM。FVM 病因复杂,约 5%是由先天性感染引起的,如弓形虫、巨细胞病毒、风疹病毒等^[5],还可能与一些潜在的神经系统结构异常相关(如胼胝体发育不全、Dandy-Walker 畸形、神经管缺陷、神经元迁移障碍等)^[6]。遗传因素是 FVM 最重要的病因之一^[7],既往报道其染色体异常的发生率约为 0~14%^[5],目前已发现 100 多个脑积水相关致病基因^[8]。因此,遗传学检测对 FVM 的诊断及预后评估起着至关重要的作用。

传统核型分析仍然是产前诊断的金标准,但其检测周期长、分辨率较低,无法检出 5Mb 以下的拷贝数缺失或重复。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)以及低深度全基因组测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)作为有效的分子检测方法,对核型分析是一种有效的补充手段,能够检出全基因

组水平的拷贝数变异(copy number variations, CNVs)。此外,全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)在基因水平的检测能够发现单个碱基的改变,逐渐应用于产前结构异常如胎儿神经系统结构异常的诊断中^[9]。本文就 FVM 的遗传学病因从染色体水平到基因水平进行综述,以期为此类胎儿围产期管理提供一定指导价值。

1 研究 FVM 的标本来源

2018 年,母胎医学学会指南建议对超声诊断的 FVM 进行介入性诊断核型分析和 CMA 检测(1B 级),明确有无染色体异常^[3]。临床医师应根据胎儿是否合并其他结构异常、先天性感染等,与孕妇及家属充分沟通,知情同意后,在超声引导下进行羊水或脐带血取样。同时取孕妇外周血 2~4 ml 置于 EDTA 抗凝采血管用于胎源性鉴定及排除母体细胞污染。必要时对父母外周血进行验证,以判断胎儿 CNVs 是否为新发突变^[10]。

2 FVM 的遗传学检测方法

由有经验的遗传医师综合评估后,常规进行 G 显带染色体核型分析,同时提取胎儿基因组 DNA,进行 CMA 或 CNV-seq 检测。2022 年《全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识》建议对影像学发现的胎儿结构畸形应用 WES 进行遗传学病因筛查,可发现更多可能致病基因,尤其是对进展性

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.03.008

基金项目:徐州医科大学创新团队项目(XZFC202305)

* 通信作者:翟敬芳, E-mail: zjf730801@126.com

FVM或脑积水患者^[10]。

2.1 核型分析 核型分析作为产前诊断的金标准,能识别染色体数目异常和大于5~10Mb的结构异常。既往对FVM的大样本量荟萃分析显示,核型分析对染色体异常的检出率为9%(95%CI:5%~12%),21-三体是最常见的染色体数目异常^[11]。有学者对不同程度FVM的核型分析比较发现,轻-中度FVM的染色体异常发生率(9%)明显高于重度FVM(5%)^[11]。相反,Guo等数据显示,重度FVM的染色体异常检出率(20.0%)显著高于轻度和中度FVM(5.1%,6.0%)^[12],我们的研究与Guo等结论相似,但差异无统计学意义^[13],可能与不同分组差异以及重度组病例量太少有关。

此外,当FVM伴发其他结构异常时,染色体异常的发生率显著增高^[11]。Pagani等人的大样本研究发现,非孤立性FVM的染色体异常率(8.3%)明显高于孤立性(3%)^[14]。与上述结果相反,Gezer等报道孤立性FVM的染色体异常检出率(8.6%)高于非孤立性FVM(3.8%)^[15],可能是由于样本数量有限、出现统计偏倚有关。因此,FVM与染色体异常密切相关,无论侧脑室增宽程度合并其他结构异常,都应常规进行染色体核型分析。

2.2 拷贝数变异检测 CNVs是指大于50bp基因组片段的缺失或重复,可导致先天性缺陷或遗传性疾病的发生。目前用于CNV检测的两种技术中,单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array,SNP array)作为CMA的常用方法,增加了SNP探针,能检测几乎所有显微和亚显微水平的CNVs,还能检出涉及6、7、11、14、15、20号染色体的单亲二倍体(uniparental disomy,UPD)^[10]。研究表明CMA可显著提高FVM的染色体异常诊断率(4.6%~11%)^[11,12,16]。Xue等对222例FVM同时进行核型分析和SNP array,发现SNP技术除将染色体异常的检出率提高7.2%外,还检出2例额外的小标记染色体(small supernumerary marker chromosomes,sSMCs)分别携带与无精症和21q11.2-q22.11缺失综合征相关的致病性CNVs,进一步表明SNP技术可识别核型分析无法鉴别的sSMCs,进一步溯源帮助遗传咨

询^[16]。此外,张志强等在对FVM的SNP检测中,发现1例13号染色体存在12Mb的UPD,表明SNP技术对单亲二倍体有额外诊断优势^[17]。

大多研究显示CNVs的检出率与侧脑室增宽的程度没有相关性^[18-21],Wang等发现不同程度FVM中致病性CNVs的发生率分别为3.9%、3.6%、11.5%,差异无统计学意义^[19]。然而,高春利等发现CNVs的发生与侧脑室增宽程度的呈正相关^[7],上述差异可能与样本量大小有关,后续有待进一步增加样本数量进行统计分析。此外,对于FVM合并其他结构异常时是否增加CNVs的风险,多数学者认为非孤立性FVM的CNVs检出率(6.6%~37.9%)高于孤立性FVM(2.4%~10.3%)^[18,19,21]。然而,李周洲等却发现孤立性FVM致病性CNVs的检出率(6.1%)与非孤立性FVM(7.4%)几乎一致,两组间无统计学差异^[20]。因此,CMA可明确FVM相关的CNVs,但不同学者对FVM的增宽程度和是否合并其他结构异常时的CNV改变仍有分歧,可能是由于超声检查的局限性以及样本选择偏倚所致。

另一种用于CNV的检测技术是CNV-seq,利用下一代测序技术对样本DNA进行低深度全基因组测序,将检测结果与人类参考基因组碱基序列比对,生物信息分析以检出CNVs^[22]。与核型分析和CMA技术相比,它具有检测范围广、通量高、操作简便、检测更低比例嵌合体等优势。然而,目前对CNV-seq在FVM中的应用研究较少。王恒等对186例FVM的回顾性分析发现,CNV-seq共检出21例(11.3%)CNVs,提示CNVs在FVM的遗传学病因中起重要作用,CNV-seq可检出CNVs引起的微缺失微重复综合征^[23]。同样,李雪等研究显示,FVM中致病性染色体异常的检出率增高,CNV-seq检测在FVM的产前诊断中具有重要临床意义^[24]。我们的研究也表明,CNV-seq能额外检测出15.7%的CNVs,弥补了传统核型分析的不足,两者联合可有效提高FVM的诊断率^[13]。因此,CNV-seq可检出FVM的CNVs,通过评估CNVs的致病性和涉及的微缺失微重复综合征,提供精准的病因诊断,为评估其可能预后和遗传咨询提供科

学依据。

2.3 全外显子测序 WES是利用序列捕获技术将全基因组外显子区域DNA捕捉并富集后进行高通量测序的技术^[9]。相比核型分析、CMA、CNV-seq等技术,WES能够识别基因变异中的单核苷酸变异和一个或多个碱基的插入、缺失。研究表明,在核型和CNVs未见异常的结构异常胎儿中,可将诊断率提高约8.5%~10%^[9]。目前,WES已在国内外逐步开展,但由于胎儿表型的局限性、伦理、检测费用等问题,尚未在产前大规模应用,但由胎儿及双亲组成的核心家系分析有助于对胎儿样本检测结果的判读及评估^[25]。一项对959例超声提示胎儿结构异常的家系分析中,神经系统异常116例,检出11例遗传性变异,发现2例L1CAM基因突变与脑积水的发生密切相关,表明WES在提高诊断率的同时,还可为产前遗传咨询和预后评估提供更多意见^[26]。

先前研究已发现了100多个脑积水相关致病基因,其中,L1CAM、AP1S2、MPDZ和CCDC88C被认为是导致脑积水发生的真正突变基因,并且以L1CAM突变引起的X连锁遗传性脑积水最常见^[8]。鲍幼稚等对一例进行性不对称FVM进行CMA和全外显子组测序,CMA结果未见异常,全外显子组测序示SMARCA4基因19号外显子存在c.2851G>A(p.G951R)新发杂合变异(致病性),可导致Coffin-Siris综合征4型,临床主要表现为发育落后、智力残疾、行为异常等^[27]。因此,对于侧脑室进行性增宽的胎儿应考虑进行基因检测,以明确其遗传学病因及预后。

3 遗传学检测策略的选择

对于FVM遗传学检测临床上常用的是序贯检测,先进行核型分析、CMA(或CNV-seq),结果阴性进一步行WES,其产前检测效能被广泛认可。当遵循上述序贯策略时,一旦检出致病性染色体异常,将停止这一工作流程,不再进行WES。然而,随着越来越多的病例被双重诊断甚至三重诊断,WES的缺失可能会导致遗传变异信息的漏诊。并且当FVM或脑积水患者在孕晚期被诊断时,序贯策略常需要较长的报告时间(50d左右),极大增加了遗传咨询

的难度。研究表明,同步CNV-seq和WES检测策略能够将报告时间压缩到10~14d,使用样本DNA量减少至60~90ng,对明确复杂遗传变异导致的胎儿结构异常具有重要意义^[26],但其也可能会带来检测费用的增加和资源浪费等问题。因此,针对FVM诊断的孕周、超声表型、父母意愿及当地医疗水平等情况,个体化选择检测策略。

4 父母溯源分析

基于FVM发现的遗传学异常,可对父母双方进行外周血染色体或分子遗传学检查,以便溯源分析是否为遗传或新发突变。侯雅勤等对末端染色体非平衡易位59例(30例产前和29例流产病例)的胎儿父母进行溯源分析,发现32例(52.24%)为父母平衡易位,27例(45.76%)为新发变异^[28],染色体平衡易位携带者由于相互易位的染色体在减数分裂期间形成四射体,产生大量异常配子,遗传给后代的概率较大,胎儿在产前多表现出超声异常^[29]。此外,有研究对检出CNVs的FVM进行父母CNV-seq验证,发现1例来自父亲,1例来自母亲(分娩),可见父母溯源有助于致病性分析和妊娠指导^[13]。针对FVM家庭进行家系遗传学诊断和产前咨询,对降低下次妊娠再发风险具有重要的意义。

5 胎儿拷贝数变异及WES结果解读

测序结果参考人类基因组序列版本,并进行生物信息学分析。根据表型相关性、遗传模式、等位基因频率,通过检索相关数据库及查阅文献,如DGV、ClinVar、ClinGen、OMIM、DECIPHER、UCSC等,并参考美国医学遗传学与基因组学学会指南对检出的CNVs进行性质判定,可分为致病性(pathogenic,P)、可能致病性(likely pathogenic,LP)、临床意义不明(variants of uncertain significance,VOUS)、可能良性(likely benign,LB)以及良性(benign,B)五类^[30]。对于FVM检测到的明确P或LP CNVs,可直接报告所对应的疾病或综合征。但对于外显不全、表型具有差异性的P或LP CNVs,应结合胎儿超声及家系WES结果综合评估。对于VOUS,应注明区域内所有已知的参考

基因或仅列出基因总数,并提供基因或 CNV 区域的剂量敏感性评分证据,结合更新数据库报道相关的病例,给予判读。但具体到每个报告,要结合胎儿的表型和父母家系溯源综合分析。

6 遗传咨询

由于 FVM 预后的不确定性,对受累胎儿进行产前咨询极具挑战。一项对 FVM 的 meta 分析显示,轻至重度 FVM 的神经系统预后良好率分别为 88%、57%、36%,表明 FVM 的神经发育与增宽程度呈负相关,并且孤立性 FVM 的神经系统预后良好率(86%)高于非孤立性 FVM(58%)^[5]。廖灿等数据显示 FVM 预后良好率更高,侧脑室在 13~15mm 时,75%~93% 的胎儿出生后正常,在 10~12mm 时这一比例更高,为 93%~98%^[31]。此外,李志等对 244 例单纯性 FVM 的生后随访发现,轻度 FVM 生后侧脑室扩张的消失率均 >80%,且生后 Gesell 发育量表评价结果优于中度组,表明轻度者生后可无需特殊处理,而对中度增宽者应引起重视,注意动态观察侧脑室扩张程度的变化,做好定期随访工作^[4]。值得注意的是, Hu 等对 154 例孤立性 FVM 的随访发现,检出致病性 CNVs 的患者均发现了不同程度的智力运动障碍,而结果阴性者在产后未见明显异常,提示致病性 CNVs 可能影响出生后的神经发育功能^[32]。既往一项对 59 例 FVM 进行 6 个月至 2 年的随访发现,1 例死亡,1 例语言运动发育迟缓,表明产前的评估至关重要,即使孤立性轻度 FVM,也可能出现不良结局^[13]。

针对 FVM,在排除正常变异后,建议其进行全面超声评估或胎儿磁共振成像检查、TORCH 筛查以及介入性产前诊断以明确病因。先前数据表明,CMA 和 CNV-seq 技术的诊断率显著高于核型分析^[11, 13],因此,拷贝数变异检测推荐应用于产前胎儿。但在提高检出率的同时,也增加了 VOUS 的检出可能,这不仅给受检家庭增加心理压力,也给临床咨询带来一定困难。因此,检测前应充分告知孕妇及其家庭相关检测技术的适用范围、准确率、局限性等,由专业的遗传学医师对检测结果进行解读,告知可能需要进一步检测以协助判断 CNV 的来源、致

病性评级等。针对重度 FVM,应当详细询问有无家族性脑积水病史,以协助评估是否进行 WES 以明确其潜在的遗传学病因。然而,现有的临床数据仍不足以明确一些基因型与表型的相关性,应当积累更多病例来不断完善相关数据库。

综上所述,遗传学异常是 FVM 的重要病因之一,临床医师应针对受累胎儿选择合适的遗传学检测方案,充分进行知情告知及检测前后遗传咨询,必要时进行父母溯源,对此类胎儿生后远期随访将有助于临床医师评估 FVM 的神经发育结果,从而更好地对 FVM 进行围产期管理。

参 考 文 献

- [1] Maligner G, Paladini D, Haratz KK, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 56(3): 476-484.
- [2] Pilu G, Hobbins JC. Sonography of fetal cerebrospinal anomalies [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2002, 22(4): 321-330.
- [3] Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA, et al. Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1): B2-B9.
- [4] 李志, 潘黎明, 方嵘, 等. 单纯性双侧侧脑室轻度和中度扩张胎儿的生后随访 [J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(11): 750-756.
- [5] 孙燕, 张为远. 胎儿侧脑室增宽与预后的荟萃分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(10): 677-682.
- [6] Giorgione V, Haratz KK, Constantini S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly: What do we tell the prospective parents [J]? *Prenatal Diagnosis*, 2022, 42(13): 1674-1681.
- [7] 高春利, 窦娟, 杨水艳. 胎儿临界性侧脑室增宽与拷贝数变异及孕妇妊娠结局的相关性 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(12): 1254-1257.
- [8] Kousi M, Katsanis N. The genetic basis of hydrocephalus [J]. *Annual review of neuroscience*, 2016, 39: 409-435.
- [9] 全外显子组测序技术在产前诊断中的应用协作组. 全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(5): 457-463.
- [10] 中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组, 中华医学会医学遗传学分会产前诊断学组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023) [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(9): 1051-1061.

- [11] Sun Y, Zhang W, Wang Z, et al. Chromosomal microarray analysis vs. karyotyping for fetal ventriculomegaly: a meta-analysis [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(3): 268-275.
- [12] Guo D, He D, Shen Q, et al. Comprehensive assessment of fetal bilateral ventriculomegaly based on genetic disorders, cytomegalovirus infection, extra prenatal imaging and pregnancy outcomes in a tertiary referral center [J]. *International Journal of General Medicine*, 2021, 5(14): 7719-7728.
- [13] Tao H, Zhang L, Tan F, et al. Pregnancy outcomes and genetic analysis for fetal ventriculomegaly [J]. *Frontiers in Genetics*, 2023, 15(14):1186660.
- [14] Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2014, 44(3): 254-260.
- [15] Gezer C, Ekin A, Ozeren M, et al. Chromosome abnormality incidence in fetuses with cerebral ventriculomegaly [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2014, 34(5): 387-391.
- [16] Xue H, Yu A, Lin N, et al. Detection of copy number variation associated with ventriculomegaly in fetuses using single nucleotide polymorphism arrays [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 5291.
- [17] 张志强, 谢英俊, 吴坚柱, 等. 胎儿侧脑室增宽的染色体微阵列分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(6): 789-792.
- [18] Wang Y, Hu P, Xu Z. Copy number variations and fetal ventriculomegaly [J]. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2018, 30(2): 104-110.
- [19] Wang J, Zhang Z, Li Q, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal aberrations by chromosomal microarray analysis in foetuses with ventriculomegaly [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 20765.
- [20] 李周洲, 符芳, 雷婷纓, 等. 染色体微阵列技术在分析胎儿侧脑室扩张病因方面的应用 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(4): 576-582.
- [21] Chang Q, Yang Y, Peng Y, et al. Prenatal detection of chromosomal abnormalities and copy number variants in fetuses with ventriculomegaly [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 25: 106-112.
- [22] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(4): 293-296.
- [23] 王恒, 时盼来, 王建红, 等. CNV-seq 在侧脑室增宽胎儿产前诊断中的应用价值 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(3): 293-293.
- [24] 李雪. 胎儿侧脑室增宽与染色体异常关系研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [25] Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, et al. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genetics in Medicine*, 2020, 22(4): 675-680.
- [26] Chen X, Jiang Y, Chen R, et al. Clinical efficiency of simultaneous CNV-seq and whole-exome sequencing for testing fetal structural anomalies [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 1-13.
- [27] 鲍幼维, 潘小莉, 潘澍青, 等. 产前全外显子组测序诊断 SMARCA4 变异所致 Coffin-Siris 综合征一例 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(12): 1375-1378.
- [28] 侯雅勤, 时盼来, 代鹏, 等. 胎儿末端染色体非平衡易位遗传方式的 CNV-seq 联合 G 显带核型分析 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2024, 59(1): 50-55.
- [29] 张月萍, 徐建忠, 殷民, 等. 染色体平衡易位携带者妊娠风险及妊娠结局的研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(9): 592-596.
- [30] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [31] 廖灿. 胎儿结构发育异常的遗传咨询 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [32] Hu P, Wang Y, Sun R, et al. Copy number variations with isolated fetal ventriculomegaly [J]. *Current Molecular Medicine*, 2017, 17(2): 133-139.

(收稿日期:2024-04-24)

编辑:葛玉纯