

关于 6751 例孕妇产前诊断指征分布的回顾性分析:基于核型与染色体微阵列技术(CMA)的研究

刘继红^{1#} 陈建华^{2#} 刘昕³ 吕国健¹ 牟凯^{1*}

1. 淄博市妇幼保健院 医学遗传科, 山东 淄博 255000; 2. 北大医疗淄博医院, 山东 淄博 255000; 3. 张店区人民医院 产科, 山东 淄博 255000

【摘要】 目的 探讨鲁中地区产前诊断指征的总体分布趋势及在异常核型分析与染色体微阵列技术(chromosomal microarray analysis, CMA)分布情况。**方法** 将 2017 年至 2023 年淄博市妇幼保健院产前诊断中心行羊水穿刺的 6751 例孕妇作为对象, 回顾性分析各项产前诊断指征以及其在异常核型和异常 CMA 的分布情况。**结果** 产前诊断指征包括生化血清学筛查高风险 2022 例(29.95%, 2022/6751)、无创产前基因检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)高风险 1310 例(19.40%, 1310/6751)、胎儿超声异常 1059 例(15.68%, 1059/6751)、高龄 2143 例(31.74%, 2143/6751)、不良孕产史 434 例(6.43%, 434/6751)、夫妻双方染色体异常 196 例(2.90%, 196/6751)、多个指征 644 例(9.54%, 644/6751); 高龄、唐筛、NIPT 高风险基本占据产前诊断指征的前三位; NIPT 高风险在 13 三体、18 三体、21 三体、性染色体数目异常的筛出量较多, 高龄在 21 三体筛出量较多, NIPT 高风险在各项染色体异常中显著性均为最强($P < 0.0001$); 在所有产前诊断指征中, NIPT 高风险检出数量在致病性变异中为最高, 而且在筛选致病性变异的显著性最高。**结论** 本研究汇总 2017 — 2023 年产前诊断指征分布趋势, 同时分析在异常核型和异常 CMA 检测结果下的产前诊断指征分布变化, NIPT 高风险和胎儿超声异常正逐步取代唐筛, 成为鲁中地区主要的产前诊断指征。

【关键词】 产前诊断指征; 核型分析; 染色体微阵列技术

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

Retrospective analysis of the distribution of prenatal diagnostic indications in 6751 pregnant women: a study based on karyotype and chromosome microarray technology (CMA)

Liu Jihong¹, Chen Jianhua²⁺, Liu Xin³, Lv Guojian¹, Mou Kai^{1*}

(1. Medical Genetics, Zibo Maternal and Child Health Hospital, Zibo 255000, China; 2. Zibo City Beida Medical Zibo Hospital, Zibo 255000, China; 3. Zhangdian District People's Hospital of Zibo City, Zibo 255000, China)

【Abstract】 Objective This study aims to investigate the distribution trends of prenatal diagnostic indications in central Shandong and their association with abnormal karyotype analysis and Chromosomal Microarray Analysis (CMA) results. **Methods** A retrospective analysis was performed on 6,751 pregnant women who underwent amniocentesis at our prenatal diagnosis center from 2017 to 2023. Various prenatal diagnostic indications and their distributions in abnormal karyotypes and abnormal CMA results were

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.01.003

基金项目: 2023 年度淄博市妇幼保健领域科研创新与科技引领计划项目(ZBFY2023013)

* 通信作者: 牟凯, Email: mk214@163.com; # 并列第一作者

examined. **Results** The primary prenatal diagnostic indications included biochemical serological screening in 2,022 cases (29.95%), non-invasive prenatal testing (NIPT) in 1,310 cases (19.40%), fetal ultrasound abnormalities in 1,059 cases (15.68%), advanced maternal age in 2,143 cases (31.74%), adverse pregnancy history in 434 cases (6.43%), chromosomal abnormalities in both spouses in 196 cases (2.90%), and multiple indications in 644 cases (9.54%). The top three indications for prenatal diagnosis were advanced maternal age, Tang screening, and high-risk NIPT results. NIPT demonstrated higher detection rates for high-risk cases associated with trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21, and sex chromosome number abnormalities, while advanced maternal age was correlated with an increased detection rate of trisomy 21, the high risk of NIPT was the most significant among all chromosome abnormalities ($P < 0.0001$). Among all prenatal diagnostic indicators, high-risk NIPT accounted for the highest number of pathogenic variants detected, and the significance in screening for pathogenic variants was the highest. **Conclusion** This study summarizes the distribution trends of prenatal diagnostic indicators from 2017 to 2023 and analyzes the shifts in these indicators in the context of abnormal karyotype and CMA results. In central Shandong, high-risk NIPT and fetal ultrasound abnormalities are gradually replacing Tang screening as the primary prenatal diagnostic indicators.

【Key words】 Prenatal diagnosis indication; Karyotype analysis; Chromosomal Microarray Analysis (CMA)

出生缺陷是胚胎由于染色体畸变、基因突变等遗传因素或物理、化学、生物等环境因素或二者共同作用引起的先天性异常,可表现为生理结构异常、功能与代谢异常^[1,2]。我国每年出生先天性缺陷儿总数可达 100 万~120 万,占出生人口总数的 4%~6%^[3];约占总数的 1/150~1/200 新生儿受出生缺陷影响^[4]。产前筛查和产前诊断是出生缺陷的二级预防方式,发挥着不可替代的作用。产前筛查常用的检测方式包括产前超声、唐筛、无创产前筛查;产前诊断是通过穿刺操作获取羊水、绒毛、脐血等各种形式的样本,对这些样本进行遗传学相关检测。目前,羊水核型检测仍是发现染色体层面结构和数目异常的金标准^[5],然而近些年,CMA 技术已经在产前诊断领域推广,与传统的核型技术相比,CMA 有分辨率高、通量高、所需 DNA 样本量少等优点。

1 资料和方法

1.1 研究资料 2017 年 1 月到 2023 年 12 月来淄博市妇幼保健院行羊水穿刺术的 6751 例孕妇,孕妇年龄 18 岁到 54 岁,孕周 16 周到 36 周,因高龄、B 超异常、唐筛或者无创高风险等指征而进行穿刺,穿刺前已告知其风险并让其签署知情同意书。

1.2 研究方法

(1)羊水核型分析穿刺获取的羊水用两个培养

瓶接种,入 5%CO₂、37℃ 的培养箱中培养 6~7 天,8~10 天更换培养基,11~12 天加入秋水仙素后收获,经过制片、胰酶显带、吉姆萨染色,再阅片。根据 ISCN2020 版,分析 5 个核型,计数 20 个数,如遇嵌合,需加大计数到 100 个。

(2)芯片设计分析首先要选用基于 Affymetrix 的 Cyto Scan 750K Array 芯片,按美国 Affymetrix 公测系统提供的操作手册中要求首先进行全基因组结构的扫描,后用 Chromosome 的 Analysis Suite 软件进行全基因组的拷贝数分析。

本研究经过淄博市妇幼保健院医学伦理审查委员会批准(编号 202310058)。

2 结果

2.1 2017—2023 年 6751 例孕妇产前诊断指征分布 产前诊断指征包括唐筛高风险 2022 例 (29.95%,2022/6751)、无创产前筛查(NIPT)高风险 1310 例 (19.40%,1310/6751)、胎儿超声异常 1059 例 (15.68%,1059/6751)、高龄 2143 例 (31.74%,2143/6751)、不良孕产史 434 例 (6.43%,434/6751)、夫妻双方染色体异常 196 例 (2.90%,196/6751)、多个指征 644 例 (9.54%,644/6751)。NIPT 自 2017 年在产前诊断应用以来,最初几年有缓升趋

势,从 2019 年有缓降趋势;唐筛高风险和高龄的趋势是一致的,先降后升;胎儿超声异常呈缓升趋势;

不良孕产史、夫妻双方染色体异常及多个指征的数量在历年一直徘徊在低位。

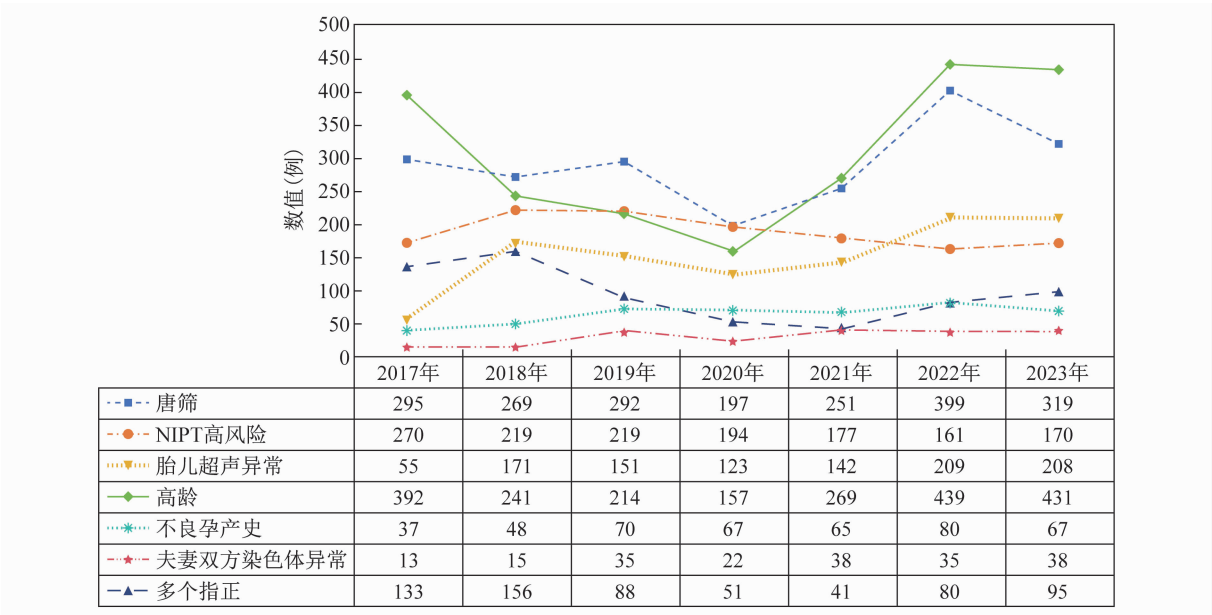


图 1 2017—2023 年 6751 例孕妇产前诊断指征分布

2.2 6751 例羊水产前诊断指征顺位 在 2017—2023 年,高龄、唐筛、NIPT 高风险基本占据产前诊

断指征的前三位,但在近些年,胎儿超声异常有增长的动态趋势。(具体情况详见表 1)

表 1 6751 例羊水产前诊断指征构成顺位表

年份	第一位	第二位	第三位	第四位	第五位
2017	高龄	唐筛	NIPT 高风险	多个指征	胎儿超声异常
2018	唐筛	高龄	NIPT 高风险	胎儿超声异常	多个指征
2019	唐筛	NIPT 高风险	高龄	胎儿超声异常	多个指征
2020	唐筛	NIPT 高风险	高龄	胎儿超声异常	不良孕产史
2021	高龄	唐筛	NIPT 高风险	胎儿超声异常	不良孕产史
2022	高龄	唐筛	胎儿超声异常	NIPT 高风险	不良孕产史
2023	高龄	唐筛	胎儿超声异常	NIPT 高风险	多个指征

2.3 759 例染色体异常核型分布 6751 例羊水中,共检出 759 例羊水染色体核型异常,阳性率为 11.24%。在 13 三体中,NIPT 高风险和高龄筛出的数量较多;在 18 三体中,NIPT 高风险、胎儿超声异常及高龄筛出的数量较多;在 21 三体与性染色体数

目异常中,NIPT 高风险筛出的数量占据绝对优势;在染色体结构异常中,NIPT 高风险与夫妻染色体异常筛出数量较多(具体情况详见表 2),NIPT 高风险该项指征在各项染色体异常中显著性均为最强 ($P<0.0001$)(具体情况详见表 3)。

表 2 759 例染色体异常在各产前诊断指征中检出情况

羊水穿刺指征	18 三体 (例)	21 三体 (例)	性染色体数目异常 (例)	染色体结构异常 (例)	合计 [例(%)]
唐筛	4	43	17	26	90/2022(4.45)
NIPT 高风险	21	285	167	47	527/1310(40.23)
胎儿超声异常	11	53	10	13	89/1059(8.40)
高龄	10	98	36	33	182/2143(8.49)
不良孕产史	0	1	3	2	7/434(1.61)
夫妻染色体异常	0	1	2	48	51/196(26.02)
多个指征	11	124	40	22	203/644(31.52)

表 3 各项指征在筛选染色体异常的显著性情况(例)

羊水穿刺指征	唐筛	NIPT 高风险	胎儿超声异常	高龄	不良孕产史	夫妻染色体异常	P 值
18 三体	4	21	11	10	0	0	<0.0001
21 三体	43	285	53	98	1	1	<0.0001
性染色体数目异常	17	167	10	36	3	2	<0.0001
染色体结构异常	26	47	13	33	2	48	<0.0001

注:NIPT 高风险该项指征在各项染色体异常中显著性均为最强。

2.4 2584 例产前诊断样本 CMA 检测结果分布在 2584 例产前诊断样本 CMA 检测结果中,致病性变异数量为 385 例,阳性率为 14.90%。在致病性变异中,NIPT 高风险的指征检出数量是最高的,达到 178 例(具体情况详见表 4),NIPT 高风险在筛选 CMA 检测结果为致病性变异的显著性最强(具体情况详见表 5)。

表 4 2584 例产前诊断样本 CMA 检测结果分布及构成比

羊水穿刺指征	良性变异 (例)	致病性变异 (例)	意义未明变异 (例)	阴性 (例)	合计 [例(%)]
唐筛	1	23	19	138	181(7.00)
NIPT 高风险	5	178	101	428	712(27.55)
胎儿超声异常	12	72	135	754	973(37.65)
高龄	7	40	59	420	526(20.36)
不良孕产史	3	13	26	201	243(9.40)
夫妻染色体异常	7	9	21	129	166(6.42)
多个指征	2	50	40	191	283(10.95)

表 5 各项指征在筛选 CMA 检测结果为致病性变异的显著性情况(例)

羊水穿刺指征	唐筛	NIPT 高风险	高龄	不良孕产史	夫妻染色体异常	P 值
致病性变异	23	178	40	13	9	<0.0001
非致病性变异	158	534	486	230	157	—

注:NIPT 高风险在筛选 CMA 检测结果为致病性变异的显著性情况为 $P<0.0001$ 。

3 讨论

近些年随着三胎政策的推行,高龄因素逐渐占据历年产前诊断指征的靠前位置,并且我中心于 2017 年采用 NIPT 技术,从而使产前诊断指征的结构分布产生新变化。本研究回顾分析近 7 年(2017—2023 年)6751 例样本产前诊断指征的变化趋势,分析各指征在羊水核型异常及 CMA 异常样本中的分布规律(图 1),有助于确定鲁中地区易发生出生缺陷的人群,指导该地区妇幼健康宣传及遗传咨询工作的顺利开展。

高龄与唐筛在产前诊断指征中所占比重较大,随着 2017 年 NIPT 的推广,二者于 2017—2020 年呈缓慢下降趋势。自 2021 年随着新冠疫情的深入影响,居民收入下降,虽然 NIPT 的技术水平远高于唐筛,但 NIPT 的价格明显高于唐筛,所以孕妇普遍选择卫生经济学效益更佳的唐筛检测^[6],故 NIPT 从 21 年至 23 年呈缓慢下降趋势。高龄与唐筛从

21 年至 23 年呈大幅上涨趋势,虽然高龄和唐筛的指征在近几年趋势有变化,但其在产前诊断指征中所占数量仍排在前列(详见表 1)。2017—2023 年产前诊断指征中最常见的唐筛高风险(29.95%,2022/6751),与黑龙江地区基本一致^[7]。

胎儿超声异常从 21 年至 23 年总体趋势呈现缓慢增长,这是因为随着超声分辨率的提高以及超声诊断技术人员业务水平的提升,很多细小或复杂的胎儿结构异常在孕期得以及时诊断,而且我中心注重超声异常孕妇的转介,因此胎儿超声异常数量在产前诊断指征中逐渐增加。唐筛检出率为 50%~70%,假阳性率约 5%^{[8][9]},其相对较低的检出率会导致很多漏检的 21 三体胎儿出生,其相对较高的假阳性率会导致很多正常胎儿被误诊为 21 三体胎儿,这些胎儿在进行后续的羊水穿刺过程中有意外流产的风险^[10],而 NIPT 在检测染色体非整倍体异常有更好的效果^[11],关于唐筛和 NIPT 的选择,目前尚存在争议,本地区更倾向于先使用唐筛筛选孕妇,高

风险者再进行 NIPT 检测^[12]。超声是可预测胎儿体重与宫内生长发育情况的重要手段,在诊断先天性心脏病的准确率达到 87.89%~95.35%^[13],诊断出畸形儿的准确率达到 90.08%,但超声检查无法直接诊断染色体是否异常,只能通过检出结构畸形或软指标异常提示发生染色体异常的可能性^[14]。产前诊断指征中的不良孕产史、夫妻双方染色体异常及多个指征的数量在历年一直徘徊在低位,但值得一提的是其中多指征因素从 2017 年开始呈缓慢下降趋势。

在本项研究中 NIPT 高风险在检测染色体异常的阳性率为 40.23%(527/1310),为各组检出染色体异常最高,可见 NIPT 是检测染色体异常的有效方式^[15]。NIPT 高风险在保持相同染色体异常检出率的情况下,可减少 60%以上因产前诊断高危因素而穿刺的手术^[16],特别是在检测 21 三体 and 性染色体数目异常方面优势明显,在 21 三体中,NIPT 高风险占比为 47.11%(285/605);在性染色体中,NIPT 高风险占比为 60.73%(167/275)。夫妻染色体异常在检测染色体异常的阳性率为 26.02%(51/196),主要体现在染色体结构异常中,这是因为夫妻染色体异常一般为结构异常,表现为平衡易位、倒位等,这类夫妻可产生异常的配子,导致后代产生部分三体或单体的核型,因遗传物质不平衡而出现出生缺陷^[17]。本研究中,2017—2023 年共 2584 例孕妇的产前样本进行了 CMA 检测,检出率为 14.90%(385/2584),略低于张琰惠^[7]报道的黑龙江地区 17.82%(310/1740)的检出率,高于龙喜贵^[18]报道的广西壮族自治区的 7.86%的检出率。其中 NIPT 高风险检出 CMA 的致病性变异的检出率最高,为 25.00%(178/712),说明 NIPT 对于 CMA 的致病性变异有较高的特异性和敏感性^[19]。产前诊断的超声异常一般指胎儿各项软指标异常或其组织器官存在畸形,本项研究的超声异常检出 72 例 CMA 异常,仅低于 NIPT 高风险,有研究表明超声异常可显著提高 CMA 异常的检出率^[20],同时 CMA 的高检出率是核型正常胎儿超声异常的原因^[21]。本研究中 401 例意义未明的变异在经过科学严谨的遗传咨询,在征得家属同意后,有绝大部分孕妇选择了引产。

综上所述,此研究汇总本中心 2017—2023 年产前诊断指征分布趋势,同时分析在异常核型和异常 CMA 检测结果下的产前诊断指征分布变化,NIPT 高风险和胎儿超声异常正逐步取代唐筛,成为鲁中地区主要的产前诊断指征。上述三种产前诊断技术各自有自己的优缺点,如 NIPT 有技术优势、准确率高,缺点为卫生经济学效益不如唐筛;唐筛准确率差一些,但其价格低、易被接受;超声可具像展示胎儿宫内发育情况和畸形情况,却只能从侧面提示染色体异常的高风险。临床医师可根据孕妇的具体情况各项技术的适应证和禁忌证,灵活选择适合孕妇的产前诊断技术。由于本研究所有数据均来自于我中心,因此并不能排除样本收集对产前诊断指征的偏倚可能性,但本研究结论仍对鲁中地区明确出生缺陷高危人群以及更有效地预防出生缺陷提供了更多的数据参考。

参 考 文 献

- [1] CZEIZEL AE. Birth defects are preventable[J]. Int J Med Sci, 2005,2(3):91-92.
- [2] SHABANA NA, SHAHID SU, IRFAN U. Genetic Contribution to Congenital Heart Disease (CHD)[J]. Pediatr Cardiol, 2020,41(1):12-23.
- [3] 王晓波, 张晓辉, 吴巍巍, 等. 二胎政策开放后出生缺陷发生率变化趋势分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(9):1051-1054.
- [4] VONG JSL, JIANG P, CHENG SH, et al. Enrichment of fetal and maternal long cell-free DNA fragments from maternal plasma following DNA repair [J]. Prenat Diagn, 2019, 39(2): 88-99.
- [5] 王心, 尚丽新. 产前筛查及诊断相关研究进展[J]. 人民军医, 2021,64(7):679-683.
- [6] 刘静, 焦红燕, 陈立霞, 等. 基于河北省百万孕妇的无创产前基因检测与唐氏血清学筛查项目实践的对比分析[J]. 中国妇幼保健, 2022,37(22):4115-4118.
- [7] 张琰惠, 田婷婷, 王超, 等. 2014-2021 年黑龙江省 2291 例孕妇产前诊断指征构成变化及检测结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023,31(12):2438-2442.
- [8] 庄丹燕, 陈志央, 陈怡博, 等. 早中孕整合筛查与孕中期三联产前筛查染色体异常的效果[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(6): 797-799.
- [9] 许艳, 明坚, 李娜, 等. 无创性产前基因检测技术筛查, 策略

- 的卫生经济学分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(1):53-56.
- [10] KOSTENKO E, CHANTRAINE F, VANDEWEYER K, et al. Clinical and Economic Impact of Adopting Noninvasive Prenatal Testing as a Primary Screening Method for Fetal Aneuploidies in the General Pregnancy Population[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2019, 45(6):413-423.
- [11] STOKOWSKI R, WANG E, WHITE K, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies [J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(12):1243-1246.
- [12] 陈英苹, 王峻锋, 周琴, 等. 利用传统筛查模式高风险孕妇产前诊断结果预测 NIPT 效果[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(9): 2066-2068.
- [13] 颜幸燕. 系统胎儿超声筛查胎儿心脏异常的价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2011, 13(2):79-82.
- [14] 吴青京, 颜雪萍, 陈昌利, 等. 超声检查在孕妇产前诊断中的应用价值[J]. *影像科学与光化学*, 2021, 39(1): 124-127.
- [15] 戚庆伟. 无创产前检测临床应用相关指南解读[J]. *发育医学电子杂志*, 2019, 7(3):161-167.
- [16] MARTÍNEZ-PAYO C, BADA-BOSCH I, MARTÍNEZ-MOYA M, et al. Clinical results after the implementation of cell-free fetal DNA detection in maternal plasma[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(8):1369-1376.
- [17] 罗小芳, 黄柳萍, 吴海燕, 等. 97 例产前诊断染色体结构异常的遗传学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(3): 311-313+372.
- [18] 龙喜贵, 覃婷, 莫伟英, 等. 1875 例孕妇产前遗传学诊断结果与产前诊断指征分析[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(10):1630-1634.
- [19] 叶小青, 高雅, 宋西卫, 等. 基于低深度测序的无创产前基因检测技术对胎儿染色体拷贝数变异的检测效能评估[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(5):380-384.
- [20] LAN L, SHE L, ZHANG B, et al. Prenatal diagnosis of 913 fetuses samples using copy number variation sequencing[J]. *J Gene Med*, 2021, 23(5):e3324.
- [21] MENG X, JIANG L. Prenatal detection of chromosomal abnormalities and copy number variants in fetuses with congenital gastro-intestinal obstruction[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 50.

(收稿日期:2024-12-23)

编辑:姚红霞