

• 短篇论著 •

孕中期羊水染色体多态性与妊娠结局的关系研究*

李楠, 吴晓昀, 严芳, 李婕, 张珍, 朱燕
(广东省第二人民医院检验医学部, 广东广州 510317)

摘要:**目的** 探讨孕中期胎儿羊水染色体多态性的临床妊娠结局, 为临床处理产前诊断染色体多态性提供理论依据。**方法** 对 581 例各种高危因素的孕妇进行羊膜腔穿刺术, 抽取羊水进行培养后制备染色体, 经 G 显带分析其核型。诊断为多态性核型的胎儿, 其父母接受外周血染色体的检查。**结果** 581 例羊水染色体核型共检出多态性核型 36 例(6.20%), 其中 35 例多态性核型均遗传自父母, 且父母无异常临床表型, 仅有 1 例 21ps+ 多态性核型为新生变异。产后随访妊娠结局时发现 1 例 21pst+ 合并 21 三体综合征而终止妊娠, 1 例 21ps+ 新生变异在孕期及出生后未见明显异常, 其他胎儿均正常出生。**结论** 具有明确遗传来源的染色体多态性可参照其父母的身体发育、智力发育情况予以判断其妊娠结局, 但新发的染色体多态性与胎儿的生长发育之间的关系还需待收集更多的样本资料进行进一步的研究。

关键词: 产前诊断; 羊水; 染色体多态性; 妊娠结局
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.028 **中图法分类号:**R715.5
文章编号:1673-4130(2019)05-0616-03 **文献标识码:**B

染色体多态性是个别染色体上的微小变异, 表现为结构及带型强度的变异。一般涉及在遗传上不活跃的含高度重复 DNA 的结构异染色质区, 而此区无遗传信息传递, 发生变异后一般不会引起临床表型异常。然而, 国内外均有研究表明, 染色体多态性所具有的遗传效应可能在一定内外环境影响下, 导致相应的临床表型或妊娠异常等^[1]。本研究通过羊水染色体核型分析及跟踪随访, 探讨染色体多态性与妊娠结局的关系, 旨在为产前诊断工作提供科学的数据支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2018 年 3 月, 由于高龄、异常妊娠史、产前筛查高风险或 B 超异常等高危因素来本院产前诊断中心就诊的孕期年龄在 20~46 岁, 孕周为 16⁺³~24 周的孕妇共 581 例。所有孕妇经过遗传咨询并签署知情同意后自愿接受羊膜腔穿刺术进行产前诊断。

1.2 研究方法

1.2.1 无菌条件下经超声介导行羊膜腔穿刺术, 抽取羊水 20.0 mL, 离心后留细胞沉淀物及羊水 0.5 mL, 加入 10.0 mL Gibco 培养基, 吸管吹打混匀后平均分至两个 25.0 mL 的培养瓶中, 置 37℃, 5% CO₂ 恒温培养箱中培养。经培养后制备染色体标本, G 显带后进行核型分析, 计数 30 个中期分裂相, 分析 3 个以上的核型, 对于嵌合体患者, 则计数 100 个中期分裂相, 分析 5 个以上核型。

1.2.2 核型分析检测出胎儿染色体多态性时, 召回孕妇夫妇抽取其外周血, 常规外周血染色体制备, G 显带后进行核型分析, 明确胎儿染色体多态性的遗传来源, 并随访其在孕期的产检结果及新生儿出生

情况。

1.2.3 外周血 Y 染色体 AZF 微缺失基因检测采用深圳亚能生物技术有限公司试剂盒, 按照试剂盒说明书逐步操作。

2 结果

2.1 581 例孕妇中, 核型分析发现羊水染色体多态性 36 例, 占受检人数的 6.20%。召回夫妇 36 对(100.00%)。见表 1。

表 1 36 例羊水染色体多态性核型分布

染色体多态性核型	n	检出率(%)	构成比(%)
46,XN,inv(9)(p12q13)	8	1.38	22.22
46,XN,9qh+	3	0.52	8.33
46,XN,1qh+	5	0.86	13.89
46,XN,14pst+	2	0.34	5.56
46,XN,15ps+	2	0.34	5.56
46,XN,21pst+	3	0.52	8.33
46,XN,21ps+	3	0.52	8.33
46,XN,22pst+	3	0.52	8.33
46,X,Yqh-	6	1.03	16.67
46,X,Yqh+	1	0.17	2.78

2.2 36 例胎儿染色体多态核型中, 出生男婴 21 例, 女婴 14 例, 1 例为 21pst+ 合并 21 三体综合征而终止妊娠[47,XN,21pst+,+21]; 其中 inv(9)8 例, 次缢痕变异 8 例, D 组和 G 组染色体多态 13 例, 大 Y 1 例, 小 Y 6 例, 见表 1。产前诊断指征分布: 年龄高风险≥35 岁 9 例(25.00%); 产前血清学筛查高风险者 23 例(63.89%), 其中早期唐筛高风险 8 例(34.78%), 中期唐筛高风险 13 例(56.52%), 中期唐

* 基金项目: 广东省科技计划资助项目(2017A020214019)。
本文引用格式: 李楠, 吴晓昀, 严芳, 等. 孕中期羊水染色体多态性与妊娠结局的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 616-618.

筛临界风险 2 例 (8.70%); 不良孕产史者 4 例 (11.11%)。

2.3 36 例胎儿染色体多态核型中, 35 例多态性核型遗传自父母其中一方, 且父母无异常临床表型; 仅有 1 例 21ps+ 多态性核型为新生变异, 为 39⁺² 周顺产男婴, 出生时体质量 3.05 kg, 身长 50 cm, Apgar 评 10 分, 孕妇在孕期产检以及胎儿出生后均未见明显异常, 新生儿期保健各项指标均在正常范围内。

2.4 外周血 Y 染色体 AZF 下微缺失基因检测结果为: 6 例中有 2 例 AZFc 区的 SY152 位点缺失, 其余 4 例未发现 AZF 微缺失。

3 讨论

染色体多态性是指正常人群中经常可见到各种染色体形态恒定的微小变异, 其发生率为 2.6%^[2], 常涉及 9 号染色体倒位, D、G 组短臂和 Y 染色体长臂长度变异, 并按孟德尔方式遗传, 有家族聚集现象, 但传统观点认为上述变异不会引起表型效应^[3]。本研究 58 例孕妇中染色体多态性的发生率为 6.20%, 高于普通人群。

9 号染色体臂间倒位 [inv(9)] 在人群中的发生率为 1.00%~1.65%^[4], 韩国有学者报道, inv(9) 患者与健康人群相比畸形率没有显著差异^[5], 但有学者发现成年患者可出现生育障碍^[6]。因有一部分本身或配偶带有结构异常 (包括倒位、易位、插入等) 的染色体, 而表型正常的携带者很容易形成异常的配子而使后代受累, 其共同的临床表现是引起反复自然流产、死胎、生育畸形儿等。本研究中 inv(9) 共 8 例, 占羊水穿刺病例的 1.38% (8/581), 与人群中的发生率一致, 且均遗传自双亲之一, 且双亲表型正常。

本研究中 1qh+/9qh+ 共有 8 例, 占羊水穿刺病例的 1.38% (8/581)。目前, 对于次缢痕增加会引起流产、生育异常等症状报道观点不一, 有支持者^[7], 也有反对者^[8]。本研究对召回的 8 对夫妇做检查, 结果显示胎儿多态性均遗传自双亲之一, 且双亲表型正常。

Y 染色体的多态性分为大 Y、小 Y 和 Y 倒位。大 Y 过去一直认为是正常的变异形态, 而现在认为大 Y 染色体高度重复的 DNA 序列可能增加大 Y 的不稳定性, 导致配子或合子在早期细胞分裂时发生不分离、易位或基因数的增减等倾向, 从而产生不平衡配子或合子而引起不育、流产等生殖异常^[9-11]。小 Y 染色体, 可因存在 Y 染色质微缺失引起细胞分裂发生错误, 引起无精症或异常精子, 导致对方流产、死胎等。本研究中大 Y 1 例, 小 Y 6 例, 占羊水穿刺病例的 1.20% (7/581)。召回孕妇丈夫检查, Y 的多态性均垂直遗传自父亲。我们同时对多态性为小 Y 的胎儿的父亲加做外周血 Y 染色体 AZF 微缺失检测, 6 例中 4 例未发现 AZF 微缺失, 有 2 例为 AZFc 区的 SY152 位点缺失。由于 Y 染色体属于单倍体, 当亲代存在 AZF 微缺失时, 缺失的 Y 染色体会毫无保留地

垂直遗传给子代, 甚至有报道子代的 AZF 缺失片段会扩大^[12], 子代成年后的精液情况也是不可预知的^[13-14]。所以 YqAZFc 段缺失者自身的影响不大, 也可以有正常的生育能力, 但遗传给后代时可能有加重的趋势。

D、G 组为近端着丝粒染色体, 短臂上有多拷贝的 rRNA 基因, 该基因拷贝数的增减对细胞代谢不会造成明显影响, 但 rRNA 基因的增多可使染色体结构功能发生改变, 引起 D/C 组随体区联合, 导致染色体不分离和重排机会增多, 形成染色体异常的配子和合子, 从而导致胚胎发育障碍, 致使流产、胚胎死亡或不育等^[15]。本组研究中, D、G 组染色体多态性胎儿有 13 例, 占羊水穿刺病例的 2.23% (13/581)。其中有 1 例 21psk+ 合并 21 三体综合征而终止妊娠; 1 例 21ps+ 新生变异的病例在孕期及出生后未见明显异常, 可能是由于随体区本不具有结构功能基因。由于病例数据少, 其新生变异的具体机制及与临床表型效应的关系还需收集数据进一步研究。其余胎儿染色体多态性均遗传自双亲之一, 且双亲表型正常。

本组资料显示, 36 例染色体多态性胎儿中, 除 1 例合并 21 三体综合征终止妊娠外, 均健康出生, 随后分别对其 36 对父母进行外周血染色体检查, 除发现 1 例 21ps+ 新生变异外, 其余胎儿多态性均遗传自双亲之一, 且这些夫妇均表型正常。21ps+ 新生变异病例在整个孕期且胎儿出生后均显示正常, 新生儿保健各项指标均在正常范围内。因此, 笔者推断染色体多态性对临床表型及妊娠结局并无影响。所以在发现胎儿多态性时, 应建议召回其父母做相应检查, 确定来源。对于具有明确遗传来源的染色体多态性可参照其父母的身体发育、智力发育情况予以判断其妊娠结局。但新发的染色体多态性与胎儿的生长发育之间的关系还需收集更多的样本资料进行进一步的研究, 以便更好地进行产前诊断, 避免染色体异常胎儿的出生。

具有明确遗传来源的染色体多态性可参照其父母的身体发育、智力发育情况予以判断其妊娠结局, 但新发的染色体多态性与胎儿的生长发育之间的关系还待收集更多的样本资料进行进一步的研究。

参考文献

- [1] 庞丽红, 余其松. 染色体多态性的临床效应[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(3): 4-5.
- [2] SHAW-SMITH C, REDON R, RICKMAN L, et al. Microarray based comparative genomic hybridization (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability mental retardation and dysmorphic features[J]. J Med Genet, 2004, 41: 241-248.
- [3] 周庚庚, 夏家辉, 张思仲. 人类染色体[M]. 北京: 科学出版社, 1987: 48-63.
- [4] TEO S H, TAN M, KNIGHT L, et al. Pericentric inver-

sion 9-incidence and clinical significance[J]. Ann Acad Med Singapore, 1995, 24:302-304.

[5] JEONG S Y, KIM B Y, YU J E. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(5):775-780.

[6] 厉荣玉, 汤兴丽, 陈京, 等. 皖南地区 1 009 例不良孕产史患者的细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(2):236-237.

[7] 陈蔚清. 染色体多态性的临床效应[J]. 中国妇幼保健杂志, 2007, 2(10):1357-1358.

[8] BETHUNE M. Time to reconsider our approach to echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008, 48(2):137-141.

[9] 张仕岭, 尹迎春, 王承和, 等. 大 Y 染色体的临床效应[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 33(10):599.

[10] 韩茜, 谢君梅, 李秀荣, 等. 大 Y 染色体核型与疾病的关系探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(1):63-66.

[11] 石化金. Y 染色体异常的临床表现及遗传学研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 1992, 9(5):306-307.

[12] KOMORI S, KATE H, KOBAYASHI S, et al. Transmission of Y chromosomal microdeletions from father to son through intracytoplasmic sperm injection[J]. J Hum Genet, 2002, 47(9):465-468.

[13] MAN KAI C, JUUL A, MCELREAVEY K, et al. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y chromosome and the DAZ gene copy number[J]. Hum Reprod, 2008, 23(7):1669-1678.

[14] SPINNER N B, SAITTA S C, DELANEY D P, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with transmission of a ring (Y) chromosome and ovotesticular disorder of sex development in offspring[J]. Am J Med Genet A, 2008, 146(14):1828-1831.

[15] 余红, 赵矫, 赵小平, 等. 染色体多态性的生育异常临床效应分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(10):1998-1999.

(收稿日期:2018-09-28 修回日期:2018-12-12)

• 短篇论著 •

输注储存红细胞对患者循环游离血红蛋白、一氧化氮和结合珠蛋白的影响*

李秀伟¹, 胡晓丽², 施中凯³, 金 薇¹, 姜月红¹, 冯恩航³, 蒋 蕊¹, 刘惠敏¹, 杨淑莉⁴
(黑龙江省医院:1. 输血科;2. 感染科;3. 实验诊断部;4. 财务科, 黑龙江哈尔滨 150036)

摘要:目的 了解输注储存红细胞对患者循环游离血红蛋白(FHb)水平、一氧化氮(NO)消耗和结合珠蛋白(HP)的影响。方法 从该院住院、拟输血患者中,选择创伤、内皮损伤及非珠蛋白生成障碍性贫血患者各 10 例,分为创伤组:包括外伤和骨折等患者,排除慢性病,血液病,肝、肾功能损害者;内皮损伤组:包括糖尿病、高血压、高血脂等患者;非珠蛋白生成障碍性贫血组:包括缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血、骨髓抑制患者。于输血前采集 3 组患者抗凝血和非抗凝血,做 FHb、NO、HP 等指标检测,记录检测数据,患者输注(21±3)d 储存红细胞悬液 2 U/人,分别于输血后 15 min、60 min、2 h、24 h 和 1 周,采集患者抗凝血和非抗凝血,重复上述指标的检测并记录检测数据。比较各组输血前后及各组间相应的检测数据并作统计学分析。结果 30 例患者 FHb、NO、HP 测定值水平,输血前后差异均有统计学意义($P<0.01$)。在输血后 15 min, FHb、NO、HP 水平均有大幅提高,在接下来的 1 h 至 1 周内又有所下降,但输血后血浆 FHb 水平明显高于输血前,而输血后 NO、HP 水平明显低于输血前。结论 输注储存红细胞可以增加循环 FHb 水平和降低循环 NO 水平。

关键词:输血; 储存红细胞; 游离血红蛋白; 一氧化氮; 结合珠蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.029 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2019)05-0618-04 **文献标识码:**B

输注储存红细胞是一种经验性治疗方法,至今仍然是缓解大量失血、严重贫血、骨髓抑制、红细胞异常破坏患者的重要治疗手段。近年来,有关输血不良反应与离体红细胞经长期储存产生“储存损伤”,即红细胞经过体外长时间的低温储存后,红细胞的代谢、形态结构、生理功能和生化指标等与体内的红细胞有很大的差异^[1]的关系成为研究热点。现有研究已知,全血离开人体即发生变化,其损伤程度与保存液种类、温度、时间等因素有关,如果温度和保存液的种类不变,则储存损伤的变化随保存时间而增加;红细胞悬液随着贮存时间的延长,细胞内的能量和三磷酸腺苷(ATP)消耗导致红细胞形态发生变化,其膜结构的改

* 基金项目:黑龙江省卫生厅 2013 年资助项目(2013389)。
本文引用格式:李秀伟,胡晓丽,施中凯,等. 输注储存红细胞对患者循环游离血红蛋白、一氧化氮和结合珠蛋白的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5):618-621.