

论著 • 临床研究

187 例介入性产前诊断双胞胎的染色体核型和染色体微阵列结果分析

胡晶晶,蔡婵慧,张忆聪,李 星,许 玲,刘 渊,李显箏<sup>△</sup>  
(广东省妇幼保健院医学遗传中心,广东广州 511442)

**摘要:**目的 探讨染色体核型分析和染色体微阵列分析(CMA)对于双胎妊娠的产前诊断价值。方法 回顾性分析 187 例产前诊断双胎孕妇(374 个胎儿)的染色体 G 显带和染色体微阵列检测结果。结果 374 个胎儿染色体 G 显带分析结果共检出 31 个异常核型胎儿(8.29%,31/374)。异常核型中数目异常 19 个(61.29%,19/31);嵌合体 4 个(12.90%,4/31);结构异常 10 个(32.26%,10/31)。374 个胎儿染色体微阵列分析结果中,异常结果有 36 例(9.63%,36/374)。36 个异常结果中数目异常 18 个(50%,18/36),嵌合体异常 3 个(8.33%,4/36),结构异常 15 个(41.67%,15/36)。在染色体核型正常的 343 个胎儿中,共检出 CMA 异常胎儿 11 个,额外检出率为 3.21%(11/343)。联合两种检测方法结果,374 个胎儿中共检测出异常胎儿 42 个,总异常率 11.23%(42/374)。结论 对于有指征的双胎孕妇,应更严格地进行介入性产前诊断,建议其同时联合染色体核型和染色体微阵列检测,减少出生缺陷的发生。

**关键词:**双胎妊娠; 染色体核型; 染色体微阵列; 介入性产前诊断

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.019 **中图法分类号:**R714.5

**文章编号:**1673-4130(2019)09-1098-05 **文献标识码:**A

Analysis the results of karyotype and chromosome microarray of 187 twins with  
interventional prenatal diagnosis

HU Jingjing, CAI Chanhui, ZHANG Yicong, LI Xing, XU Ling, LIU Yuan, LI Xianzheng<sup>△</sup>  
(Medical Heredity Center of Guangdong Maternal and Child Health Hospital,  
Guangzhou, Guangdong 511442, China)

**Abstract: Objective** To explore the value of chromosomal karyotyping and chromosomal microarray analysis (CMA) for prenatal diagnosis of twin pregnancy. **Methods** The results of chromosome G-banding and chromosome microarray in 187 prenatal twin pregnant women (374 fetuses) were analyzed retrospectively. **Results** A total of 31 abnormal karyotypes were found in G-banding analysis of 374 fetal chromosomes, and the abnormal rate was 8.29% (31/374). The abnormal karyotypes included 19 cases of aneuploidies, accounting for 61.29% (19/31), 4 cases were mosaicism, accounting for 12.90% (4/31), and 10 cases were structural abnormalities, accounting for 32.26% (10/31). Among 374 fetal chromosome microarray analysis results, 36 cases had abnormal results, and the abnormal rate was 9.63% (36/374). Among the 36 abnormalities, there were 18 aneuploidies (50%, 18/36), 3 mosaicism (8.33%, 4/36), and 15 structural abnormalities (41.67%, 15/36). Among 343 fetuses with normal chromosome karyotype, 11 fetuses with abnormal CMA were detected, with an additional detection rate of 3.21% (11/343). In the combination with the results of the two detection methods, a total of 42 abnormal fetuses were detected in 374 fetuses, and the total abnormal rate was 11.23% (42/374). **Conclusion** For twin pregnant women with indications, the interventional prenatal diagnosis should be more rigorous. It is recommended to combine karyotype and chromosome microarray detection to reduce the occurrence of birth defects.

**Key words:** twin pregnancy; karyotype; chromosomal microarray; interventional prenatal diagnosis

随着二孩政策的放开、促排卵药的运用以及辅助生殖技术的不断进步,我国双胎妊娠的发生率逐年提高。双胎妊娠作为一种特殊的高危妊娠,其出生缺陷率、死亡率、流产率、早产率、染色体异常和其特有的母胎并发症发生率均较单胎妊娠要高<sup>[1]</sup>。据原国家

卫生和计划生育委员会公益性行业项目 10 家参加单位的统计结果显示,双胎的出生缺陷率约为 6.3%<sup>[2]</sup>。同时,双胎妊娠较单胎妊娠的产前筛查和产前诊断的准确性差,其咨询难度也更大。在检测染色体异常的方法中,目前染色体 G 显带核型分析仍然是金标准,

作者简介:胡晶晶,男,主管技师,主要从事临床细胞遗传学方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:569907754@qq.com。  
本文引用格式:胡晶晶,蔡婵慧,张忆聪,等. 187 例介入性产前诊断双胞胎的染色体核型和染色体微阵列结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2019, 40(9):1098-1102.

染色体微阵列分析(CMA)能够在全基因组水平检测染色体不平衡的拷贝数变异(CNV),尤其是对于检测染色体组微小缺失、重复等不平衡性重排具有突出优势<sup>[3-4]</sup>。本文拟将在本院近 3 年来进行介入性产前诊断双胎的染色体和染色体微阵列结果进行回顾性分析和总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 4 月至 2017 年 12 月在本院医学遗传中心进行介入性产前诊断的双胎孕妇 187 例(374 个胎儿),孕妇年龄 16~49 岁,平均 32 岁。术前孕妇均已签署知情同意书。按孕妇不同孕周选择不同的穿刺手术,其中孕 11~14 周行绒毛穿刺术 14 例(28 个胎儿),孕 16~25 周行羊膜腔穿刺术 153 例(306 个胎儿)和孕 25~31 周脐血穿刺术 20 例(40 个胎儿),并分别将获得的绒毛、羊水和脐血共计 374 个胎儿样本进行染色体 G 显带和染色体微阵列分析。按介入性指征统计,因单纯高龄(≥35 岁)、唐筛高风险或者高龄合并唐筛高风险而进行介入性产前诊断双胎孕妇 25 例;因 NIPT 高风险而进行介入性产前诊断双胎孕妇 10 例;因超声发现胎儿结构异常(包括双胎和双胎之一结构畸形和软指标异常)而进行介入性产前诊断双胎孕妇 140 例;因父母双方之一染色体异常而进行介入性产前诊断双胎孕妇 7 例;因不良生育史而进行介入性产前诊断双胎孕妇 5 例。按妊娠方式统计,自然妊娠 77 例,孕妇平均年龄 31 岁;辅助妊娠 97 例,孕妇平均年龄 33 岁;另 13 例妊娠方式未记录。按胎儿绒毛膜性统计,双绒毛膜双羊膜囊双胎(DCDA)145 例,单绒毛膜双羊膜囊双胎(MCDA)40 例,绒毛膜性不详 2 例,每个胎儿均分别取样。

1.2 方法

1.2.1 染色体 G 显带分析 将 B 超引导下穿刺获得的绒毛(20~30 mg)、羊水(20 mL)和脐带血(1 mL)用于体外培养,其中绒毛和羊水为原位培养,脐血直接接种入 3 瓶培养基悬浮培养。经收获、吉姆萨染色制片。在显微镜下,绒毛和羊水计数 15~20 个克隆,每个克隆分析 1~2 个核型;脐带血计数 20 个核型,至少分析 5 个核型,如有嵌合则增加计数至 100 个核型。结果依据人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN 2013)对染色体核型进行命名。绒毛和羊水的 G 显带分辨率为 350~420 条带,脐带血 G 显带分辨率为 550 条带<sup>[5-7]</sup>。

1.2.2 CMA 将 B 超引导下穿刺获得的绒毛(50~100 μg)、羊水(5 mL)和脐带血(0.3 mL)用于提取基因组 DNA。使用美国 Affymatrix 公司的 CytoScan 750k 芯片,按照该公司提供的标准化操作流程完成全部检测(DNA 的提取、酶切、连接、PCR、PCR 产物纯化、定量、片段化、标记、杂交、洗涤、染色和扫描),得到数据后经 ChAS3.1.0.15 软件进行结果分析,最终结果判读参照 OMIM、UCSC、ISCA、DGV、DECI-

PHER 等数据库。

2 结果

2.1 染色体 G 显带分析结果 187 例双胎孕妇的胎儿染色体 G 显带分析结果中,正常核型 155 例,多态性核型 6 例,异常核型 26 例,除多态性核型外的异常率为 13.90%(26/187),其中双胎之一胎核型异常 21 例(80.77%,21/26),双胎核型均异常 5 例(19.23%,5/26)。

374 个胎儿染色体 G 显带分析结果共检出 335 个正常核型胎儿,8 个多态性核型胎儿,31 个异常核型胎儿,除多态性核型外的异常率为 8.29%(31/374)。

异常核型中以染色体数目异常最多见,有 19 个,占异常核型的 61.29%(19/31);嵌合体 4 个(12.90%,4/31);结构异常 10 个,占异常核型的 32.26%(10/31),胎儿异常核型分类见表 1。具体核型结果见表 2。

| 表 1 31 个异常核型胎儿的核型分类 |    |            |        |
|---------------------|----|------------|--------|
| 核型分类                | 例数 | 占异常核型比率(%) | 发生率(%) |
| 数目异常                | 19 | 61.29      | 5.08   |
| 性染色体                | 5  | 16.10      | 1.34   |
| 21-三体               | 10 | 32.26      | 2.67   |
| 18-三体               | 2  | 6.45       | 0.53   |
| 13-三体               | 1  | 3.23       | 0.27   |
| 标记染色体               | 1  | 3.23       | 0.27   |
| 嵌合体                 | 4  | 12.90      | 1.07   |
| 性染色体                | 3  | 9.68       | 0.80   |
| 20 号长臂等臂            | 1  | 3.23       | 0.27   |
| 结构异常                | 10 | 32.35      | 2.67   |
| 易位                  | 7  | 22.58      | 1.87   |
| 倒位                  | 2  | 6.45       | 0.53   |
| 缺失                  | 1  | 3.23       | 0.27   |
| 多态性                 | 8  | —          | 2.14   |

注:“—”表示无数据

2.2 187 例双胎孕妇的胎儿 CMA 结果中,共计异常有 31 例,异常率 16.58%。31 例异常结果中发现数目异常 16 例,嵌合体异常 3 例,结构异常 12 例。

374 个胎儿 CMA 结果中,共计有 36 个异常,异常率 9.63%(36/374)。36 个异常结果中发现数目异常 18 个(50%,18/36),嵌合体遗传 3 个(8.33%,3/36),结构异常 15 个(41.67%,15/36)。15 个 CMA 结构异常胎儿中发现杂合性缺失 2 个;微缺失或微重复 13 个,其中有 7 例是致病性拷贝数变异(pCNV),5 例为临床意义不明 CNVs,1 例为良性 CNVs。胎儿 MA 异常结果分类见表 3。在染色体核型正常的 343 个胎儿中,共检出 CMA 异常胎儿 11 个,额外检出率为 3.21%(11/343)。

联合两种检测方法结果,374 个胎儿中共检测出异常胎儿 42 个,总异常率 11.23%(42/374),其中染色体 G 显带和 CMA 均异常胎儿 25 个占 6.68%(25/374),染色体 G 显带异常而 CMA 正常胎儿 6 个占

1.60%(6/374),染色体 G 显带正常而 CMA 异常胎 和 CMA 见表 2。  
儿 11 个占 2.94%(11/374)。具体异常染色体 G 显带

表 2 胎儿异常染色体 G 显带和 CMA 结果

| 病例编号 | 样本类型 | 绒毛膜性 | 胎儿 | 介入性指征                     | 核型结果                               | CMA 结果  |
|------|------|------|----|---------------------------|------------------------------------|---|
| 1    | 绒毛   | DCDA | A  | 一胎 NT 增厚                  | mos 47,XXY[4]/46,XY[16]            | arr(X)×1~2,(Y)×1  |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 2    | 脐血   | DCDA | A  | NIPT 高风险                  | 47,XX,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 3    | 脐血   | DCDA | A  | 一胎小脑发育不良、多囊肾              | 46,XX,der(5)t(5;10)(p15.1;p12.3)   | [hg18] 5p15.33p15.1(260981—17960661)×1,10p15.3p12.33(138206—17319968)×3 |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY,t(5;10)(p15.1;p12.3)         | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 4    | 脐血   | DCDA | A  | 高龄、一胎后颅窝池增宽               | 46,XY                              | arr[hg19] 7q33q36.1(137,808,838—150,752,608)×2 hmz                      |
|      |      |      | B  |                           | 46,XX                              | arr(1-22,X)×2   |
| 5    | 羊水   | DCDA | A  | NIPT 高风险                  | 47,XY,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 6    | 羊水   | DCDA | A  | 一胎部分心内膜垫缺损、双侧侧脑室增宽、第三脑室增宽 | 47,XX,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 7    | 羊水   | DCDA | A  | NT 增厚、鼻骨显示不清              | 47,XY,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 8    | 羊水   | DCDA | A  | 高龄、NIPT 高风险               | 47,XX,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 9    | 羊水   | DCDA | A  | NIPT 高风险、一胎心脏发育异常         | 47,XX,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 10   | 羊水   | DCDA | A  | 一胎 NT 增厚                  | 47,XY,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XX                              | arr(1-22,X)×2   |
| 11   | 羊水   | DCDA | A  | NIPT 高风险                  | 47,XX,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 12   | 羊水   | DCDA | A  | 一胎 NT 增厚                  | 47,XY,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 13   | 羊水   | DCDA | A  | 一胎 NT 增厚、鼻骨缺失             | 47,XY,+21                          | arr(21)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 14   | 羊水   | DCDA | A  | 高龄、一胎淋巴水囊瘤                | 47,XX,+18                          | arr(18)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 15   | 羊水   | DCDA | A  | 唐筛高风险、一胎 NT 增厚            | 47,XY,+18                          | arr(18)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XX                              | arr(1-22,X)×2   |
| 16   | 羊水   | DCDA | A  | 一胎发育异常                    | 47,XX,+13                          | arr(13)×3   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 17   | 羊水   | DCDA | A  | 一胎 NT 增厚                  | 47,XXY                             | arr(X)×2,(Y)×1  |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 18   | 羊水   | MCDA | A  | 一胎 NT 增厚                  | 45,X                               | arr(1-22)×2,(X)×1   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XX                              | arr(1-22,X)×2   |
| 19   | 羊水   | DCDA | A  | 高龄                        | 47,XY,+mar                         | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 20   | 羊水   | DCDA | A  | 一胎 NT 增厚                  | mos 45,X[10]/46,XY[6]              | arr(X)×1,(Y)×0~1  |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 21   | 羊水   | DCDA | A  | 一胎全前脑                     | mos 45,X[8]/46,XX[19]              | arr(X)×1-2  |
|      |      |      | B  |                           | 47,XXX                             | arr(X)×3  |
| 22   | 羊水   | MCDA | A  | 双胎 NT 增厚                  | mos 46,XY,i(20)(q10)[14]/46,XY[14] | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
|      |      |      | B  |                           | 46,XY                              | arr(1-22)×2,(X,Y)×1   |
| 23   | 羊水   | DCDA | A  | 高龄、双胎侧脑室增宽                | 46,XY,del(6)(q26)                  | arr[hg19] 6q26q27(162,643,775—170,914,297)xl                            |

| 续表 2 胎儿异常染色体 G 显带和 CMA 结果 |      |      |                    |       |   |   |
|---------------------------|------|------|--------------------|-------|---|---|
| 病例编号                      | 样本类型 | 绒毛膜性 | 胎儿                 | 介入性指征 | 核型结果  | CMA 结果  |
| 24                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XX                                       | arr(1-22,X)×2                                       |
|                           |      |      | A 女方染色体异常          |       | 46,XY,inv(1)(q24q44)mat                     | arr(1-22)×2,(X,Y)×1                                 |
| 25                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XX,inv(1)(q24q44)mat                     | arr(1-22,X)×2                                       |
|                           |      |      | A 不良生育史            |       | 46,XY,t(5;21)(p15;q22)                      | arr(1-22)×2,(X,Y)×1                                 |
| 26                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XX                                       | arr(1-22,X)×2                                       |
|                           |      |      | A 男方染色体异常          |       | 46,XY,t(9;19)(p10;q10)pat                   | arr[hg19] 8p22(16,051,480-17,386,958)x3             |
| 27                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XX,t(9;19)(p10;q10)pat                   | arr[hg19] 8p22(16,051,480-17,386,958)x3             |
|                           |      |      | A 高龄、唐筛高风险、女方染色体异常 |       | 47,XXY,t(1;8)(p11;q11)mat,inv(9)(p11q13)mat | arr(X)×2,(Y)×1                                      |
| 28                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 47,XXY,t(1;8)(p11;q11)mat,inv(9)(p11q13)mat | arr(X)×2,(Y)×1                                      |
|                           |      |      | A 一胎 NT 增厚         |       | 46,XY                                       | arr[hg19] 2p11.2(88015932-89387655)×3               |
| 29                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XY                                       | arr(1-22)×2,(X,Y)×1                                 |
|                           |      |      | A 一胎 NT 增厚         |       | 46,XY                                       | arr[hg19] 22q11.21(20,730,143-21,464,764)x3         |
| 30                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XY                                       | arr(1-22)×2,(X,Y)×1                                 |
|                           |      |      | A 一胎 NT 增厚         |       | 46,XX                                       | arr[hg19] 15q21.3(57,233,654-57,360,292)x1          |
| 31                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XX                                       | arr[hg19] 15q21.3(57,233,654-57,360,292)x1          |
|                           |      |      | A 一胎 NT 增厚         |       | 46,XX                                       | arr[hg19] 7q21.3q31.1(97,487,663-107,832,411)×2 hnz |
| 32                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XY                                       | arr(1-22)×2,(X,Y)×1                                 |
|                           |      |      | A 一胎室间隔缺损          |       | 46,XY                                       | arr[hg19] 22q11.23(23,652,548-25,002,659)x3         |
| 33                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XY                                       | arr[hg19] 22q11.23(23,652,548-25,002,659)x3         |
|                           |      |      | A 一胎心脏异常           |       | 46,XX                                       | arr[hg19] 22q11.21(18,648,855-21,800,471)x1         |
| 34                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XX                                       | arr(1-22,X)×2                                       |
|                           |      |      | A 一胎 NT 增厚、胎死宫内    |       | 46,XX                                       | arr[hg19] 22q11.21(18,649,189-21,800,471)x3         |
| 35                        | 羊水   | DCDA | B                  |       | 46,XY                                       | arr(1-22)×2,(X,Y)×1                                 |
|                           |      |      | A 一胎 NT 增厚         |       | 46,XY                                       | arr[hg19] 16p13.11p12.3(15,416,497-18,172,468)x1    |
|                           |      |      | B                  |       | 46,XY                                       | arr(1-22)×2,(X,Y)×1                                 |

| 表 3 36 个胎儿 CMA 异常结果分类 |          |            |        |
|-----------------------|----------|------------|--------|
| 异常类型                  | <i>n</i> | 占异常核型比率(%) | 发生率(%) |
| 数目异常                  | 18       | 50.00      | 4.81   |
| X 单体                  | 1        | 2.78       | 0.27   |
| XXX                   | 1        | 2.78       | 0.27   |
| XXY                   | 3        | 8.33       | 0.80   |
| 21-三体                 | 10       | 27.78      | 2.67   |
| 18-三体                 | 2        | 5.56       | 0.53   |
| 13-三体                 | 1        | 2.78       | 0.27   |
| 嵌合体                   | 3        | 8.33       | 0.80   |
| 结构异常                  | 15       | 41.67      | 4.01   |
| 致病性 CNVs              | 7        | 19.44      | 1.87   |
| 临床意义不明 CNVs           | 6        | 16.67      | 1.60   |
| 良性 CNVs               | 1        | 2.78       | 0.27   |
| 杂合性缺失                 | 2        | 5.56       | 0.53   |

3 讨 论

目前,双胎妊娠的非整倍体异常还没有最佳的筛查方案。据文献报道,唐氏综合征在双胎妊娠孕中期血清学筛查的检出率为 45%,其假阳性率为 10%<sup>[8]</sup>,因此,不建议对双胎妊娠进行单独的血清学筛查。近年来,随着 NIPT 在产前筛查中的广泛应用,NIPT 在

双胎妊娠产前筛查中的应用效果虽然明显优于传统血清学筛查,但其检出率也仅可达到 93.7%<sup>[9]</sup>。因此,对于有指征的双胎孕妇进行介入性产前诊断显得非常重要。

本研究成功对有指征的 184 例双胎孕妇进行介入性穿刺手术共取得 374 个胎儿样本。在 374 个胎儿中,染色体 G 显带核型分析的异常率为 8.29%(31/374),CMA 的异常率为 9.63%(36/374),在染色体核型正常的 343 个胎儿中,共检出 CMA 异常胎儿 11 个,额外检出率为 3.21%(11/343)。据现有文献报道,CMA 对染色体核型正常的产前样本检测的额外检出率达到 0.8%~5.5%<sup>[10-13]</sup>。尽管如此,相对于 G 显带核型分析技术,CMA 也有其不足:(1)不能检测平衡易位、倒位等平衡性染色体重排异常;(2)不能检测出四倍体和低比例嵌合,对于异常细胞≥30%的嵌合体检测结果比较可靠<sup>[4]</sup>。(3)不能检测出探针未覆盖的染色体区域异常,如异染色质区和随体区域。在本研究中,有 7 例 11 个胎儿(病例 3、19、22、24、25、26、27)的 G 显带核型结果异常而 CMA 未检出明确异常。可见,两种方法可以相辅相成,以各自的优点弥补对方的缺点,提高胎儿染色体异常的检出率。

本研究中共检测出 2 例 2 个胎儿(病例 4 胎 A 和病例 31 胎 A)的 LOH,其是否有致病性还有待进一步研究。在本研究中,还检测出 13 个胎儿有 CNV,其中包括 1 个部分单体和部分三体胎儿(病例 3 胎 A)、7 个微重复和 5 个微缺失胎儿;在 13 个有 CNV 的胎儿中,7 个是 pCNV,5 个为临床意义不明 CNVs,1 个为良性 CNVs。对于 7 个 pCNV 胎儿的遗传咨询,需向孕妇及家属充分告知胎儿不良结局的可能。而对于 5 个为临床意义不明 CNVs 胎儿的遗传咨询,由于目前还缺少相关数据的支持,也应该向孕妇及家属充分告知该检测结果的局限性,最好建议胎儿父母双方做染色体微阵列检测以明确该 CNVs 是否遗传自父母双方之一,这对胎儿预后的判断会有非常重要的帮助。

本研究中,发现两例(病例 18 和 22)单绒毛膜双胎两个胎儿的染色体核型不一致。其中病例 18 胎 A 核型结果为 45,X,CMA 结果为  $\text{arr}(1-22)\times 2,(X)\times 1$ ,胎 B 核型结果为 46,XX,CMA 结果为  $\text{arr}(1-22,X)\times 2$ ;病例 22 胎 A 核型结果为  $\text{mos } 46,XY,i(20)(q10)^{[14]}/46,XY^{[14]}$ ,CMA 结果为  $\text{arr}(1-22)\times 2,(X,Y)\times 1$ ,胎 B 核型结果为 46,XY,CMA 结果为  $\text{arr}(1-22)\times 2,(X,Y)\times 1$ 。理论上,单绒毛膜双胎两个胎儿由一个受精卵发育而来,遗传物质应该相同,但事实上并非如此。目前国内外均有报道单绒毛膜双胎两个胎儿染色体不一致<sup>[14-15]</sup>。这种情况可以是性染色体非整倍体异常,也可以是常染色体非整倍体异常,其中以特纳综合征最常见。这种不一致的异常可以是单纯的非整倍体异常,也可以是嵌合型的非整倍体异常。有报道,单卵双胎出现一胎染色体(基因)异常的概率约为 10%,远高于双卵双胎和单胎妊娠(1%~2%)。其发生机制可能为合子在分裂前即处于染色体嵌合状态、受精卵在分裂为双胎时其中一胎发生染色体不分离、合子分裂后基因突变、X 染色体失活偏离、基因组印记改变、基因的甲基化或组蛋白修饰<sup>[16]</sup>,但其确切机制还需要深入的研究。

4 结 论

由于双胎妊娠的产前筛查较单胎的产前筛查准确性低,双胎妊娠又由于其自身的特殊性,其发生出生缺陷的风险较单胎妊娠高且复杂,产前诊断和遗传咨询难度也更大。因此,对于有指征的双胎,应更严格地进行介入性产前诊断,最好是在进行染色体核型分析的同时进行 CMA 检测,利用两种方法的优点相互弥补对方的缺点,尽可能地提高染色体异常的检出率,减少出生缺陷的发生。

参考文献

[1] WEI J, WU Q J, ZHANG T N, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: a cross-sectional study of

ten maternal-fetal medicine centers in China[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30797-30803.

[2] 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项《常见高危胎儿诊治技术标准及规范的建立与优化》项目组. 双胎妊娠产前筛查与诊断技术规范(2017)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(8): 810-813.

[3] 中华人民共和国卫生部. 产前诊断技术管理办法[J]. *中国妇幼保健*, 2003, 14(1): 274.

[4] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识. [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 570-572.

[5] 王挺, 郭莉, 陈汉彪, 等. 早期产前筛查中胎儿颈项透明层厚度与绒毛染色体异常的相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(2): 264-265.

[6] 王挺, 黄华梅, 胡晶晶, 等. 染色体核型分析联合超声检查对胎儿颈部淋巴水囊瘤预后评估[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(4): 794-796.

[7] 王游声, 尹爱华, 吴菁, 等. 改良同步化染色体培养技术在脐血产前诊断中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(9): 1911-1912.

[8] AUDIBERT F, GAGNON A. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(7): 754-767.

[9] FOSLER L, WINTERS P, JONES K W, et al. Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(4): 470-477.

[10] 陈斐斐, 廖灿. 染色体微阵列分析在先天性泌尿系统畸形中的应用进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(1): 69-72.

[11] 王游声, 唐斌, 郭莉, 等. 染色体核型分析及 array\_CGH 在超声异常胎儿诊断中的应用[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(4): 550-553.

[12] 刘静, 席惠, 王华, 等. SNP\_array 在胎儿超声异常及孕妇不良生育史产前诊断中的应用研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(2): 173-177.

[13] LOVRECIC L, REMEC Z I, VOLK M, et al. Clinical 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.

[14] 汤雪薇, 李发涛, 李焱, 等. QF-PCR 检测性染色体不同的同卵双胎一例分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(5): 27-28.

[15] GILBERT B, YARDIN C, BRIAULT S, et al. Prenatal diagnosis of female monozygotic twins discordant for Turner syndrome: implications for prenatal genetic counseling [J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(8): 697-702.

[16] 周祎, 张爱清. 双胎妊娠中一胎异常的筛查诊断与处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(7): 597-602.