

## 500 例胎儿脐血染色体检查相关因素及脐血管穿刺术安全性分析

卢守莲, 黄 欢\*, 苗明珠, 孙丽洲\*

(南京医科大学第一附属医院产科产前诊断中心, 江苏 南京 210029)

**[摘 要]** 目的: 评价超声引导下脐血管穿刺术的安全性, 探讨胎儿染色体异常临床高危因素, 提高脐血管穿刺对胎儿异常染色体核型的检出率。方法: 选取本院超声引导下经腹脐血管穿刺并行染色体检查的孕妇 500 例, 进行染色体核型分析, 比较不同产前诊断指征组的异常染色体检出率并进行相关因素分析。结果: 穿刺成功率 99.6%, 胎儿脐血管穿刺的主要并发症为穿刺点出血, 共 86 例, 占 17.2%; 胎心心动过缓 10 例, 占 2.0%; 胎儿丢失 1 例, 占 0.2%。共检出异常染色体核型 47 例, 检出率 9.4%。同时合并 2 种以上产前诊断指征者与胎儿染色体异常存在相关性。结论: 脐血染色体核型分析能够为临床上诊断胎儿染色体异常提供可靠依据, 脐血管穿刺术是一种安全的产前诊断取材技术。同时合并 2 种以上产前诊断指征者有必要进行产前诊断。

**[关键词]** 脐血管穿刺; 产前诊断; 染色体

**[中图分类号]** R596.1

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2016)07-855-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160719

目前获取胎儿标本进行产前诊断的方法包括绒毛、羊水及脐血管穿刺等取材途径以诊断胎儿染色体病<sup>[1]</sup>。绒毛活检一般在孕 10~14 周进行, 自然流产率可达 3.50%~5.88%<sup>[2]</sup>。临床上最常用的产前诊断取材方法是羊膜腔穿刺术, 穿刺流产率仅为 0.5%, 是公认最安全的介入性产前诊断取材方法, 但有羊水细胞培养失败以及染色体假性嵌合等缺点。脐血管穿刺术是经母腹行胎儿脐静脉穿刺获取胎儿血标本的方法, 是 20 世纪 80 年代以后发展起来的一项具有突破性的产前诊断技术, 这一技术大大提高了产前诊断成功率与准确性, 并扩展了产前诊断的诊断时机<sup>[3-7]</sup>。羊水细胞培养失败可行脐血细胞培养进行补救, 提高了产前诊断成功率与准确性, 又能弥补羊水细胞培养的不足, 为临床上产前诊断提供了更多的选择。羊水细胞以及脐血细胞染色体核型分析检测的对象直接为胎儿细胞, 是目前临床上诊断胎儿染色体异常的金标准。现将 2009—2015 年在本院产前诊断中心完成的脐血管穿刺行胎儿染色体检查的结果报道如下, 并对此技术的安全性作一评价。

**[基金项目]** 国家自然科学基金(21305069); 江苏省妇幼保健重点学科科研项目(FXK201217); 江苏省妇幼保健院青年人才培养项目(FRC201302); 国家临床重点专科; 江苏省科教兴卫工程重点学科

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lizhou\_sun121@hotmail.com; huanghuan@njmu.edu.cn

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2009 年 1 月至 2015 年 6 月于本院进行脐血管穿刺行染色体检查的 500 例孕妇。脐血管穿刺行染色体检查指征: 超声检查发现胎儿异常 118 例, 产前母血清学筛查 21-三体综合征高风险 95 例, 高龄孕妇(年龄 35 周岁以上)46 例, 18-三体综合征高风险 10 例, 21-三体儿妊娠史 10 例, 胎儿生长受限 20 例, 抽取脐血行单基因病诊断同时行染色体核型分析者 9 例, TORCH 感染 3 例, 羊水细胞染色体异常 2 例, 另有同时合并两种以上指征者 187 例, 主要是超声发现胎儿异常同时合并有上述指征之一者。

#### 1.2 方法

穿刺前孕妇排空膀胱, 取平卧位, 先行常规 B 超检查以了解胎儿的双顶径、羊水、胎心、胎盘位置、穿刺脐带部位及静脉管径测量。常规消毒铺巾后, 在 B 超引导下进行脐血管穿刺, 选择 22 号穿刺针沿定位线快速穿刺, 抽取脐血约 2 mL 后迅速拔针, 送本院遗传实验室进行染色体核型分析, B 超观察胎心率及穿刺点出血情况, 监护 1 h 胎心及宫缩, 并加以记录, 1 周后随访胎儿情况。

### 2 结 果

#### 2.1 穿刺情况

胎儿脐血管穿刺孕周为 19~35 周, 穿刺成功 498

例,穿刺成功率99.6%,胎儿脐血管穿刺的主要并发症为穿刺点出血(脐带、子宫壁和胎盘穿刺部位)86例,占17.2%,胎盘穿刺点出血58例,占出血总病例的67.4%,持续时间10~60 s;游离脐带穿刺点出血28例,占出血总病例的32.5%,持续时间2~20 s,平均5 s。胎心心动过缓10例,占2%,其中7例穿刺2次,抽血过

程中明显感觉回抽阻力大;3例手术时定位准确、操作顺利,穿刺过程小于1 min,但术后胎心减慢至60次/min,持续10 min后恢复正常。1例胎儿术后第2天胎心消失,染色体核型结果显示为18-三体。各孕周胎儿脐血管穿刺后并发症发生的具体情况见表1。

表1 各孕周胎儿脐血管穿刺的并发症发生情况

(n)

孕周	例数	成功	失败	胎盘出血	脐带出血	胎儿心动过缓	宫缩	胎死宫内
19~21周	8	7	1	1	1	2	0	0
22~24周	15	14	1	2	0	4	0	1
25~28周	450	450	0	51	25	2	0	0
29~31周	15	15	0	3	1	2	1	0
32~35周	12	12	0	1	1	0	2	0
合计	500	498	2	58	28	10	3	1

## 2.2 其他并发症。

即时宫缩3例,占1.2%(3/500),都发生在28周以上孕妇,可能与妊娠晚期子宫的敏感性增高有关,休息后缓解。无流产、宫内感染、胎膜早破等近期并发症发生。经脐血管穿刺后已分娩422例,无1例早产,无新生儿并发症。

## 2.3 不同产前诊断指征分组的异常染色体检出情况

500例产前诊断患者中共检出异常染色体核型47例,检出率9.4%(表2)。2例行羊水细胞检查异常(1例为染色体间的相互复杂易位,1例为染色体嵌合),经行脐血管穿刺进行复查,明确1例是染色体间的相互复杂易位,而1例染色体嵌合体则为正常核型。在行脐血管穿刺术的500例患者中,具有单一产前诊断指征者313例,其中发现染色体核型异常者12例,异常检出率为3.83%,而同时具备2种以上指征者共187例,检出染色体异常者35例,异常检出率高达18.71%。

## 2.4 检出染色体核型异常分类

47,XY(XX),+21共26例(占异常核型的55.31%),

表2 不同产前诊断指征分组的异常染色体检出情况

产前诊断指征	例数	检出异常核型[n(%)]
超声检查发现胎儿异常	118	6(5.08)
21-三体高风险	95	3(3.15)
高龄孕妇	46	1(2.17)
18-三体高风险	10	0(0.00)
21-三体儿妊娠史	10	0(0.00)
胎儿生长受限	20	1(5.00)
单基因病诊断同时检查染色体	9	0(0.00)
TORCH感染	3	0(0.00)
羊水染色体异常	2	1(50.00)
同时合并有2种以上指征者	187	35(18.71)
合计	500	47(9.40)

18-三体10例(占21.27%),13-三体1例(占2.13%),45,X0 3例(占6.38%),47,XXY 2例(占4.27%),易位3例(占6.38%),45,X0/46,XX嵌合体1例(占2.13%),部分缺失1例(占2.13%)。

## 3 讨论

目前获取胎儿标本进行产前诊断的方法包括绒毛、羊水及脐血管穿刺取血检查以排除胎儿染色体病。绒毛活检一般在孕10~14周进行,自然流产率可达3.50%~5.88%。临床上最常用的胎儿染色体病的产前诊断方法是羊膜腔穿刺术后羊水细胞培养法,穿刺流产率仅为0.5%,是目前公认的最安全的介入性产前诊断取材方法,但有培养失败,染色体嵌合发生率较高的缺点。

20世纪70年代初人们即开始寻求宫内获取脐血标本的方法,1972年Valenti首先使用改良的18F儿科膀胱镜在中期妊娠孕妇行子宫切开术时获取胎儿脐血标本获得成功,1979年Rodeck等应用胎儿镜进行脐血管穿刺获得成功,但上述方法由于操作难度大且并发症多,很难在临床普及应用。随着超声技术的发展,胎儿宫内取血取得了突破性进展。1983年Daffos等采用一种新的方法——超声引导下经皮脐血管穿刺术,对53例孕妇成功穿刺获取了胎儿脐血,随后这一方法便广泛应用于胎儿疾病的产前诊断。经母腹行胎儿脐静脉穿刺获取胎儿血这一方法可从妊娠17周至足月范围取样,除可对胎儿进行快速核型分析外还可进行多方面检测的分析(如生化、感染)。对妊娠期的某些合并症、并发症如羊水过少、羊水过多、胎儿宫内生长迟缓、特发性血小板减少性紫癜、母儿血型不合、胎儿解剖

畸形等,通过脐血管穿刺可做相应诊断,从而对产科处理提供帮助,因此脐血管穿刺为胎儿宫内诊断和治疗提供了更广阔的前景。

脐血管穿刺存在一定的并发症,有文献对 283 例脐血管穿刺进行总结,发现主要并发症为穿刺点出血(11.66%),一过性胎心心动过缓(1.77%),无穿刺所致的胎死宫内、流产等发生<sup>[8]</sup>。胎心心动过缓主要与穿刺后抽血过程中刺激脐带迷走神经有关,往往发生在穿刺难度大、施行多次穿刺操作以及抽血时穿刺针尖紧贴血管壁导致回抽阻力大等病例<sup>[5]</sup>。国外报道脐血管穿刺采血部位出血率为 20.2%,研究表明,穿刺所致出血都靠自止,且都能自止,降低并发症的关键在于减少出血机会。本组资料中出血率为 17.2%,胎盘出血占总出血病例的 67.44%(58/86),经胎盘穿刺的出血率明显高于不经胎盘者,且出血时间长。故建议操作时应尽量避开胎盘以减少出血。本组 500 例脐血管穿刺术都由一人操作完成,统计数据发现有并发症的病例绝大部分都发生在 2009—2012 年,随着操作者技术熟练程度及经验的提高,一次性穿刺成功率明显增高,同时术中出血、胎心心动过缓的发生率明显下降,可见施术者的技术水平与手术的并发症有密切关系。本组的主要并发症明显与现有文献不同的是胎儿丢失率 0.2%,这可能与胎儿染色体核型为 18-三体有一定的关联性。2 例穿刺失败中 1 例是由于孕周偏小,刚满 19 周,脐血管管径明显偏细,另 1 例是由于脐带显露不清而放弃操作。其余接受手术操作胎儿正常者均获得良好的妊娠结局,可见脐血管穿刺术具有较高的安全性。同期行羊膜腔穿刺术 2 928 例,出现 1 例穿刺结束后当天急性阴道流血,住院观察保胎后羊水量正常,后续未发现持续性阴道流血,孕妇正常出院。总体来说,羊水穿刺相对于脐血穿刺较安全,实施的孕周较早(孕 18~23 周),而脐血穿刺合适孕周为 19~35 周,但羊水细胞培养周期较脐血细胞长,羊水细胞培养的难度大于脐血细胞培养,制片后的细胞观察效果较脐血细胞差。

通常进行脐血管穿刺检查胎儿染色体者,绝大多数是由于中孕期胎儿系统超声检查发现胎儿结构异常,或存在与染色体异常相关的软指标,或是由于产前筛查风险高和(或)高龄而又错过羊膜腔穿刺的合适孕周,故都是产前诊断的高危人群,本组资料显示异常检出率达到 9.4%,明显高于一般人群中异常染色体的发生率,这可能与本院门诊患者

多来自于周边医院转诊者,高危患者比较集中有关。另外在产前诊断相关指征分析中发现同时合并 2 种以上指征者胎儿染色体异常检出率明显高于单一指征者(18.71%/3.83%),提示同时合并 2 种以上产前诊断指征者进行产前诊断的必要性。在检出的 47 例异常染色体核型中,26 例 21-三体,10 例 18-三体,1 例 13-三体,3 例 45,X0,1 例 47,XXY 以及 1 例部分缺失均选择引产,1 例 45,X0/46,XX 嵌合体由于嵌合比例较高,孕妇也选择引产,引产后观察外观辅助验证诊断的结果。1 例 47,XXY 在充分告知后孕妇选择继续妊娠,3 例易位胎儿家属选择继续妊娠。出生后未发现与诊断结果不符。

有部分患者因为羊水细胞检查发现染色体核型异常而需经脐血细胞染色体进行复查,尤其是羊水细胞发现染色体嵌合者可能需要脐血验证是否为真性嵌合,在本组中发现 1 例羊水染色体嵌合核型经脐血验证为假性嵌合,由此可见,对于羊水嵌合体及染色体异常必要时可通过脐血染色体检查明确诊断。

本资料脐血管穿刺单一指征中病例数量最多的是超声检查发现胎儿异常,染色体异常检出率 5.08%。有文献报道 B 超发现羊水过多与羊水过少中染色体异常检出率分别为 18.3% 和 4.2%<sup>[9]</sup>。超声检查发现胎儿合并有软指标或结构异常的胎儿染色体异常检出率为 2%<sup>[10]</sup>。对于产前筛查高风险组合并超声检查发现胎儿异常、或合并高龄进行产前诊断的必要性是显而易见的。

综上所述,脐血染色体核型分析是诊断胎儿染色体异常的可靠依据,超声引导下脐血管穿刺抽取脐血是产前诊断中较成熟有效的操作技术,把握好手术指征及加强施术者的技术熟练程度是保证手术安全性的重要环节。

#### [参考文献]

- [1] 李文磊,吴 婷,丁新生,等. 胎儿脐带血产前诊断脊髓性肌萎缩症[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2005,25(4):236-238
- [2] 许代娣. 孕早期绒毛活检在产前诊断中的应用 [J]. 广西医科大学学报,2000,17(4):638-639
- [3] 梁 雄,张德久,朱 峰,等. 脐静脉穿刺用于产前诊断 230 例分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2003,19(2):112-113
- [4] Tongsong T,Wanapirak C,Kunavikantikul C,et al. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation:experience of 1,320

(下转第 873 页)