

· 临床医学 ·

218例侧脑室增宽胎儿的染色体检测 results 和妊娠结局分析

黄晓莉^{1,2}, 孙丽洲^{2*}

¹淮安市妇幼保健院医学遗传与产前诊断科, 江苏 淮安 223002; ²南京医科大学第一附属医院产科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:对侧脑室增宽胎儿的染色体检测结果进行分析并追踪妊娠结局,探讨胎儿侧脑室增宽与染色体异常及妊娠结局的相关性。方法:选取超声检查发现胎儿侧脑室增宽并经胎儿MRI确认的218例单胎妊娠孕妇,根据侧脑室增宽程度分为轻度组(10.0~12.0 mm, 111例)、中度组(12.1~15.0 mm, 84例)、重度组(>15.0 mm, 23例);根据是否伴发其他超声异常表现,分为孤立性增宽组(120例)和非孤立性增宽组(98例);非孤立性增宽组进一步分为合并软指标异常组(42例)、合并神经系统异常组(39例)、合并神经系统外畸形组(17例)。采用卡方检验比较不同分组间胎儿染色体异常检出率及妊娠结局之间的差异。结果:侧脑室增宽轻度组、中度组和重度组伴发其他超声异常的概率分别为40.54%(45/111)、44.05%(37/84)和69.57%(16/23),差异有统计学意义($P=0.04$);进一步两两比较,轻度组与重度组、中度组与重度组之间差异有统计学意义($P=0.01, P=0.03$)。轻、中、重3组的染色体异常率分别为16.22%(18/111)、11.90%(10/84)、13.04%(3/23),差异无统计学意义($P=0.68$),不良妊娠结局率分别为9.91%(11/111)、10.71%(9/84)、13.04%(3/23),差异无统计学意义($P=0.90$);孤立性增宽组和非孤立性增宽组的染色体异常率分别为7.5%(9/120)和22.45%(22/98),差异有统计学意义($P=0.002$),不良妊娠结局率分别为4.17%(5/120)和18.37%(18/98),差异有统计学意义($P=0.001$)。染色体结果阴性组和阳性组的不良妊娠结局率差异有统计学意义($P<0.001$)。结论:重度侧脑室增宽伴发其他超声异常的概率增加,不同程度的胎儿侧脑室增宽与染色体因素无关,不增加不良妊娠结局的概率。当侧脑室增宽伴发其他超声异常时,增加胎儿染色体异常的风险,增加不良妊娠结局的概率。

[关键词] 侧脑室增宽;产前诊断;染色体核型分析;染色体微阵列分析(CMA);妊娠结局

[中图分类号] R714.53

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)04-593-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20210420

胎儿产前超声系统筛查是孕妇孕期保健的常规项目,侧脑室宽度是孕期胎儿神经系统检查的一个重要内容,妊娠15~40周,正常胎儿的侧脑室宽度平均值为(7.6±0.6)mm,当超声检查发现胎儿侧脑室宽度(一侧或双侧)≥10.0 mm时,即诊断为侧脑室增宽^[1]。侧脑室增宽是孕期常见的胎儿超声软指标和神经系统异常,根据侧脑室宽度的测量值,分为轻度侧脑室增宽(10.0~12.0 mm)、中度侧脑室增宽(12.1~15.0 mm)和重度侧脑室增宽(>15.0 mm)^[2]。当侧脑室增宽胎儿伴发其他超声异常表现,如羊水量异常、其他超声软指标异常或其他结构畸形等情况时称为非孤立性侧脑室增宽,反之称为孤立性侧脑室增宽^[3]。目前,传统的染色体核型分析是检查胎儿染色体异常的主要方法,在胎儿侧脑室增宽的病因查找中起着重要作用,但传统的细胞染色体核型分析只能发现5 Mb以上的遗传物质改变,存在着—

定的局限。随着产前诊断技术的不断发展,具有更高分辨率的染色体微阵列分析技术(chromosomal microarray analysis, CMA)通过检测基因组拷贝数变化(copy number variation, CNV),能检出小于100 kb的CNV,对于非整倍体以外的染色体异常如染色体微缺失、微重复、单亲二倍体等具有更高的检出率,逐渐被应用于产前诊断领域^[4]。侧脑室增宽的胎儿出生后可能出现神经系统异常以及不明原因的智力低下等,影响胎儿出生后的语言、认知和运动系统等方面的发育,在孕期找到胎儿侧脑室增宽的原因非常重要。本研究旨在对218例侧脑室增宽胎儿的染色体检测结果进行分析并对妊娠结局及新生儿情况进行跟踪随访,探讨不同程度、不同类型侧脑室增宽与胎儿染色体异常的相关性及妊娠结局,为临床遗传咨询提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年1月—2019年2月在淮安市妇幼保

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20171502)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lizhou_sun@163.com

健院产检,超声检查提示胎儿侧脑室 ≥ 10.0 mm并经胎儿头颅MRI检查确认的单胎孕妇为研究对象,共218例。在产前诊断门诊与所有孕妇签订介入性产前诊断知情同意书,告知染色体核型分析以及CMA检测的意义及局限性,再进行羊水穿刺获得胎儿羊水样本,分析胎儿染色体核型及CMA阳性结果及临床意义,通过门诊随诊及电话随访等方式对所有病例进行妊娠结局随访,并追踪新生儿情况。孕妇年龄18~46岁,平均(23.2 \pm 3.1)岁;孕周21~30周,平均(26.2 \pm 3.1)周;胎儿侧脑室宽度为10~22 mm,平均(12.3 \pm 1.1)mm。孕妇血清TORCH检测结果均为阴性,同时排除患有妊娠期高血压、糖尿病、精神疾病等异常者。

根据首次胎儿超声检查的侧脑室宽度,将这218例孕妇分为轻度组(10.0~12.0 mm, 111例)、中度组(12.1~15.0 mm, 84例)、重度组(>15.0 mm, 23例);根据是否伴发其他超声异常表现,分为孤立性增宽组(120例)和非孤立性增宽组(98例);在非孤立性增宽组中,根据合并异常超声的不同又进一步分为合并软指标异常组(42例)、合并神经系统异常组(39例)、合并神经系统外畸形组(17例)。

1.2 方法

1.2.1 超声检查

使用三星-XWSOA型彩色多普勒超声诊断仪,经腹探头,频率2~5 MHz,在经过侧脑室脉络丛的胎儿大脑横断面上,可以看到两侧侧脑室体部侧壁表现为线状强回声,正常情况下脉络丛充填在侧脑室两侧壁之间。从胎儿侧脑室平面,在脉络丛周围取远场测量两侧壁间的内径垂直距离,可以看到脉络丛略微倾斜。一旦发现胎儿异常必须进一步仔细检查胼胝体、透明隔、第三脑室、小脑蚓部、后颅窝等神经系统结构以及心脏、脊柱等其他系统结构。

1.2.2 羊膜腔穿刺、羊水染色体核型分析和CMA检测

用超声进行胎盘胎儿位置确定,选择不损伤胎盘胎儿的位置消毒铺巾后进针,抽取孕妇40 mL羊水。其中20 mL羊水标本按照标准操作步骤进行G显带染色体核型分析,包括细胞培养、染色体中期核型制备和核型分析。另外20 mL羊水标本按照试剂盒的操作说明进行样本基因组DNA提取,提取的DNA经过质检合格后,使用Affymetrix的CytoScan 750K芯片胎儿染色体单核苷酸微阵列技术。数据分析参考OMIM、ISCA、NCBI、DECIPHER、DGV、UCSC、CLINGENE、CINVAR等在线公开数据库资料,比对

分析判断所检出CNV的性质。根据CMA检测阳性的结果分为:①致病性CNV;②意义不明确、可能致病CNV;③意义不明确CNV(VOUS);④意义不明确、可能良性CNV;⑤良性CNV^[5-6]。

1.3 统计学方法

所有数据应用SPSS24.0统计软件进行分析,计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验,多重比较采用Bonferroni法进行校正。理论频数小于5时,按照Fisher确切概率法检验进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 侧脑室增宽分布情况

218例侧脑室增宽胎儿中,轻度侧脑室增宽占比最大,占总数的50.92%(111例),轻度组中孤立性增宽66例,非孤立性增宽45例;中度侧脑室增宽占总数的38.53%(84例),其中孤立性47例,非孤立性37例;重度侧脑室增宽占总数的10.55%(23例),其中孤立性7例,非孤立性16例。孤立性侧脑室增宽占总数的55.05%(120例),非孤立性侧脑室增宽占总数的44.95%(98例)。在非孤立性侧脑室增宽组中再进一步细分,合并超声软指标异常42例,合并神经系统异常39例,合并神经系统外畸形17例。表1显示了胎儿侧脑室增宽各种类型的分布情况。侧脑室增宽轻度组伴发其他超声异常的概率为40.54%(45/111),中度组伴发其他超声异常的概率为44.05%(37/84),重度组伴发其他超声异常的概率为69.57%(16/23),检验结果显示3组之间差异有统计学意义($P=0.04$)。进一步两两比较,轻度组与重度组、中度组与重度组之间差异有统计学意义($P=0.01, P=0.03$),轻度组与中度组间差异无统计学意义($P=0.62$)。

2.2 染色体检查结果

2.2.1 不同程度侧脑室增宽胎儿染色体异常检出率

根据胎儿侧脑室宽度的分组比较,轻度组的染色体核型阳性率为9.01%(10/111),CMA阳性率为16.22%(18/111),染色体异常总检出率为16.22%(18/111);中度组的染色体核型阳性率为7.14%(6/84),CMA阳性率为10.71%(9/84),染色体异常总检出率为11.90%(10/84);重度组的染色体核型阳性率为8.69%(2/23),CMA阳性率为13.04%(3/23),染色体异常总检出率为13.04%(3/23),3组间染色体异常率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.76, P=0.68$)。

表1 218例胎儿侧脑室增宽分布

[n(%)]

组别	孤立性侧脑室增宽	非孤立性侧脑室增宽			合计	合计
		合并软指标异常	合并神经系统异常	合并其他系统畸形		
轻度组	66(30.28)	22(10.09)	16(7.34)	7(3.21)	45(20.64)	111(50.92)
中度组	47(21.56)	15(6.88)	16(7.34)	6(2.75)	37(16.97)	84(38.53)
重度组	7(3.21)	5(2.29)	7(3.21)	4(1.83)	16(7.34)	23(10.55)
合计	120(55.05)	42(19.27)	39(17.89)	17(7.80)	98(44.95)	218(100.00)

2.2.2 孤立性和非孤立性侧脑室增宽胎儿染色体异常检出率

根据是否伴发其他超声异常,孤立性侧脑室增宽胎儿的染色体异常总检出率为7.50%(9/120);非孤立性侧脑室增宽胎儿染色体异常总检出率为22.45%(22/98);两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.89, P=0.002$)。非孤立性侧脑室增宽组中进一步细分,合并超声软指标异常组染色体异常总检出率为23.81%(10/42);合并神经系统异常组染色体异常总检出率为12.82%(5/39);合并神经系统外畸形组染色体异常总检出率为41.18%(7/17);3组间的染色体异常率比较差异有统计学意义($\chi^2=5.55, P=0.06$)。

2.2.3 侧脑室增宽胎儿染色体核型异常分布

本次研究的218例样本中,胎儿染色体核型异常病例18例,阳性率为8.26%(18/218),染色体数目异常10例,其中21-三体5例、18-三体2例、13-三体1例、X-三体1例、X-单体1例,染色体结构异常8例,包括染色体平衡异位1例、大片段的缺失和重复7例(表2)。

2.2.4 染色体核型正常的侧脑室增宽胎儿CMA结果

218例样本中,胎儿染色体核型阳性率为8.26%(18/218),CMA阳性率为13.76%(30/218),染色体异常总检出率为14.22%(31/218),侧脑室中度增宽组有1例染色体平衡异位胎儿的CMA检测结果为阴性。CMA阳性中,包括致病性CNV 14例,可能致病CNV 6例,意义不明确CNV 10例。染色体核型正常但CMA检测阳性的病例共13例,具体结果见表3。

2.3 妊娠结局及新生儿情况追踪

本研究中218例侧脑室增宽胎儿中共检出31例染色体异常的胎儿(含染色体核型异常及CMA阳性),21例选择了优生引产,197例选择了继续妊娠(其中包括X-三体1例,染色体平衡异位1例,VOUS 9例)。对197例新生儿情况进行电话随访,失访6例,继续妊娠并分娩的有效随访病例数为191例,染色体异常胎儿均有随访数据,表4为CMA检查结果为VOUS胎儿的随访结果。染色体检查结果阴性的新

生儿均无神经系统异常表现,只有2例神经系统异常(不纳入统计),1例孤立性轻度侧脑室增宽的胎儿出生后发现小耳畸形,1例孤立性中度侧脑室增宽胎儿出生后发现六指畸形。染色体检查结果阳性并继续妊娠的10例新生儿中,8例新生儿未见明显异常;1例轻度侧脑室增宽合并单脐动脉的胎儿(198.2 kb微重复,VOUS),出生后表现为癫痫,智力低于同龄儿;1例轻度侧脑室增宽合并部分性胼胝体发育不全的胎儿(1.4 Mb微重复,VOUS),出生后表现为语言及运动发育迟缓,智力低于同龄儿。对染色体检出结果进行2×2卡方检验,有一个理论数小于5,按照Fisher确切概率法进行统计学分析,结果显示,染色体检查阴性组与阳性组的不良妊娠结局率之间差异有统计学意义($P < 0.001$,表5);按胎儿侧脑室宽度的分组比较,轻、中、重3组胎儿的不良妊娠结局率分别为9.91%(11/111)、10.71%(9/84)、13.04%(3/23),3组间的不良妊娠结局率比较采用Pearson卡方检验[本例中只有1个理论数(2.43)小于5,满足小于1/5格子的理论数小于5],结果显示3组阳性率无显著差异($\chi^2=0.20, P=0.90$);根据是否伴发其他超声异常,孤立性增宽组的不良妊娠结局率为4.17%(5/120),非孤立性增宽组的不良妊娠结局率为18.37%(18/98),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=11.53, P=0.001$,表5)。

3 讨论

侧脑室增宽是产前胎儿超声检查中最常见的颅内异常表现,发生率为1.48%~2.2%^[7-8]。侧脑室增宽诱因包括染色体异常、宫内病毒感染、脑脊液循环通路受阻、脑中线结构发育异常或局部占位等,其中染色体异常为胎儿侧脑室增宽最常见的原因,发生率为5.0%~8.3%^[9]。常见的染色体异常如21-三体和染色体微缺失微重复等导致的侧脑室增宽,新生儿预后通常较差。所以,对侧脑室增宽的胎儿进行染色体检查,有效排除染色非整倍体及微缺失微重复等遗传学异常,就显得尤为重要。

目前,国内外较多学者建议将侧脑室宽度分为

表2 染色体核型异常的侧脑室增宽胎儿CMA结果及妊娠结局

序号	病例号	侧脑室宽度(mm)	合并其他异常	染色体核型分析结果	CMA结果	妊娠结局
①	2	右侧 16.0	胼胝体发育不良	46,del(13) (q14,q31)	arr[hg19]13q14.11q21.1(42,859,941-57,183,350)×1;13q21.2q31.1(61,014,881-81,051,090)×1	引产
②	3	左侧 10.0	—	45,X	arr[hg19]Xp22.33q28(2,704,609-154,929,412)×1	引产
③	4	右侧 14.0	—	47,XN,+21	arr[hg19]21q11.2q22.3(14,687,571-48,098,824)×3	引产
④	10	左侧 14.5, 右侧 12.5	鼻骨缺失、单脐动脉、羊水过多	47,XN,+21	arr[hg19]21q11.2q22.3(14,687,571-48,098,824)×3	引产
⑤	11	左侧 13.5	脉络丛囊肿、摇椅足、心脏发育异常	47,XN,+18	arr[hg19]18p11.32q23(12,842-78,014,582)×3	引产
⑥	16	左侧 11.0, 右侧 11.5	颈后皮肤皱褶增厚	47,XXX	arr[hg19]Xp22.33q28(2,704,609-154,929,412)×3	继续妊娠
⑦	17	左侧 12.0, 右侧 13.5	唇腭裂、全前脑、心脏发育异常	47,XN,+13	arr[hg19]13q11q34(19,263,735-115,106,996)×3	引产
⑧	19	右侧 11.5	胼胝体发育不良	46,XN,del(5) (p15.1)	arr[hg19]5p15.33p15.1(113,576-16,275,896)×1	引产
⑨	20	右侧 11.5	心脏发育异常、颈后皮肤皱褶增厚	47,XN,+21	arr[hg19]21q11.2q22.3(14,687,571-48,098,824)×3	引产
⑩	21	左侧 11.0	—	46, XN, der(8)t(8;21)(p23.2;q21.3)	arr[hg19]8p23.3p23.2(158,048-4,896,398)×1;21q21.3q22.3(27,985,829-48,093,361)×3	引产
⑪	22	右侧 11.5	室间隔缺损、脊柱侧弯	46,XN,der(8)t(3,8)(q24p23)	arr[hg19]3q24q29(144,804,358-197,851,444)×3;8p23.3p23.1(158,048-6,982,257)×1	引产
⑫	23	左侧 16.0	小脑蚓部部分缺如	46,XY,del(5)(p14)	arr[hg19]5p15.33p14.3(464153-23132422)×1	引产
⑬	24	右侧 10.5	骨缺失、颈后皮肤皱褶增厚	47,XN,+21	arr[hg19]21q11.2q22.3(14,687,571-48,098,824)×3	引产
⑭	25	左侧 13.5, 右侧 14.5	—	46,XN,r(13)(p13q34)[8]/45,XN,-13[7]/46,XN,-13,+mar[6]	arr[hg19]13q21.1q33.2(58,251,987-106,483,281)×3;13q33.2q34(106,483,429-114,759,351)×1;17p12(14,068,831-15,482,817)×3	引产
⑮	26	左侧 11.5	鼻骨缺失	47,XN,+21	arr[hg19]21q11.2q22.3(14,687,571-48,098,824)×3	引产
⑯	28	右侧 12.5	脉络丛囊肿	46,XY,der(12)t(3;12)(p21;p13)	arr[hg19](1-22)×2,(X*)×1	继续妊娠
⑰	29	右侧 10.5	心室强光点、肾盂增宽	46,XN,del(5)(p14.3)	arr[hg19]5p15.33p14.3(38,139-22,780,471)×1	引产
⑱	30	左侧 11.0	脉络丛囊肿	47,XN,+18	arr[hg19]18p11.32q23(12,842-78,014,582)×3	引产

轻度增宽(10.0~12.0 mm)、中度增宽(12.1~14.9 mm)和重度增宽(≥15.0 mm)^[10]。黄苑铭等^[11]通过对150例侧脑室增宽患儿的随访研究发现,轻、中、重度侧脑室增宽胎儿在合并其他神经系统异常方面的概率分别是12.0%、15.5%和33.0%,即随着胎

儿侧脑室增宽程度的增加,伴随其他神经系统异常率也相应增高。本次研究中,轻、中、重3组在是否合并其他超声异常方面差异有统计学意义,轻度组与重度组、中度组与重度组之间差异有统计学意义(P=0.01,P=0.03),轻度组与中度组间差异无统计学

表3 染色体核型分析正常但CMA异常的侧脑室增宽胎儿情况及妊娠结局

序号	病例号	侧脑室宽度(mm)	合并其他异常	染色体核型结果	CMA结果	妊娠结局
①	1	左侧 12.5	肠管回声增强	46, XN	arr[hg19]15q11.2q13.1(23,300,172-28,536,634)×1	引产
②	5	左侧 11.0, 右侧 10.0	单脐动脉	46, XN	arr[hg19]11q25(131,041,388-132,042,576)×3	继续妊娠
③	6	左侧 10.5	—	46, XN	arr[hg19]3q21.1(122,828,749-123,289,351)×3; 20p12.1p11.23(17,774,572-17,997,859)×3	继续妊娠
④	7	左侧 13.0, 右侧 11.0	右肾多囊性发育不良	46, XN	arr[hg19]9p24.3p14.1(46,587-6,331,610)×1; 20p13p12.1(63,799-17,032,588)×3	引产
⑤	8	左侧 11.5	心室强光点、 单脐动脉	46, XN	arr[hg19]16p13.3(105,320-1,170,512)×1; 22q13.33(50,613,202-51,169,045)×3	继续妊娠
⑥	9	左侧 11.8, 右侧 12.0	—	46, XN	arr[hg19]Xp22.31(6,456,940-8,131,442)×3	继续妊娠
⑦	12	左侧 11.0	单脐动脉	46, XN	arr[hg19]1p34.3(39,509,318-39,707,548)×3	继续妊娠
⑧	13	左侧 13.5, 右侧 12.0	双侧脑室生发层出血	46, XN	arr[hg19]1p34.3p31.3(35,223,344-61,382,552)×2hmz	引产
⑨	14	左侧 11.8	—	46, XN	arr[hg19]8q11.23(53,614,764-53,939,511)×3	继续妊娠
⑩	15	左侧 16.0, 右侧 14.0	唇腭裂	46, XN	arr[hg19]Xp22.33(178,483-345,795)×3	引产
⑪	18	左侧 13.0	—	46, XN	arr[hg19]3q21.3(126,196,326-126,627,969)×3	引产
⑫	27	右侧 11.5	—	46, XN	arr[hg19]5p12p11(45,266,589-46,400,935)×3	继续妊娠
⑬	31	左侧 11.0, 右侧 10.0	部分性胼胝体发育不全	46, XN	arr[hg19]16p13.11(15,058,820-16,513,834)×3	继续妊娠

表4 CMA检查结果为VOUS胎儿的随访结果

序号	病例号	超声情况	CMA结果	新生儿随访
①	5	左侧 11.0 mm, 右侧 10.0 mm, 单脐动脉	arr[hg19]11q25(131,041,388-132,042,576)×3	未见异常
②	6	左侧 10.5 mm	arr[hg19]3q21.1(122,828,749-123,289,351)×3; 20p12.1p11.23(17,774,572-17,997,859)×3	未见异常
③	8	左侧 11.5 mm, 心室强光点、 单脐动脉	arr[hg19]16p13.3(105,320-1,170,512)×1; 22q13.33(50,613,202-51,169,045)×3	未见异常
④	9	左侧 11.8 mm, 右侧 12.0 mm	arr[hg19]Xp22.31(6,456,940-8,131,442)×3	未见异常
⑤	12	左侧 11.0 mm, 单脐动脉	arr[hg19]1p34.3(39,509,318-39,707,548)×3	癫痫, 智力低于同龄儿
⑥	14	左侧 11.8 mm	arr[hg19]8q11.23(53,614,764-53,939,511)×3	未见异常
⑦	16	左侧 11.0 mm, 右侧 11.5 mm, 颈后皮肤皱褶增厚	arr[hg19]Xp22.33q28(2,704,609-154,929,412)×3	未见异常
⑧	27	右侧 11.5 mm	arr[hg19]5p12p11(45,266,589-46,400,935)×3	未见异常
⑨	31	左侧 11.0 mm, 右侧 10.0 mm, 部分性胼胝体发育不全	arr[hg19]16p13.11(15,058,820-16,513,834)×3	语言及运动发育迟缓, 智力低于同龄儿

CMA检查结果为VOUS的病例共10例,其中15号病例因重度侧脑室增宽合并唇腭裂,孕妇夫妻双方选择了引产。

表5 侧脑室增宽胎儿不良妊娠结局率比较

分组	不良妊娠结局率 [% (n/N)]	P值
染色体结果		<0.001
阳性组	74.19(23/31)	
阴性组	0(0/187)	
是否为孤立性		0.001
孤立性侧脑室增宽	4.17(5/120)	
非孤立性侧脑室增宽	18.37(18/98)	
增宽程度		0.900
轻度组	9.91(11/111)	
中度组	10.71(9/84)	
重度组	13.04(3/23)	

意义($P=0.62$),说明重度组发生非孤立性侧脑室增宽的概率需要得到关注。按照是否合并其他超声异常分组,孤立性侧脑室增宽与非孤立性侧脑室增宽在染色体异常检出率及不良妊娠结局发生率两方面的差异均有统计学意义。

3.1 染色体核型异常检出率和CMA异常检出率比较

染色体核型分析是产前细胞遗传学检查的首选方法,在侧脑室增宽胎儿的病因查找中发挥了重要作用,但是由于检测水平的限制,常规核型分析存在漏诊由DNA片段拷贝数异常导致相应异常症状的风险。CMA作为新型遗传学检测技术,可检出400 kb大小的拷贝数变异,在产前诊断尤其是在超声检查指标异常的胎儿中已经得到较为广泛的应用。

国际标准细胞基因组学联盟对21 698例不明原因的智力低下、发育迟缓、多发畸形及自闭症的患儿进行研究,发现CMA的诊断阳性率(15%~20%)明显高于传统的G显带核型分析(约3%)^[12]。因此,该联盟建议将CMA作为发育异常和先天畸形患儿的首选检测方法。Wapner等^[13]对4 000多例胎儿进行大规模研究,发现在超声发现结构异常但核型分析结果正常的胎儿中,CMA检测可以提高6%的异常检出率。本研究的218例样本中,胎儿染色体异常检出率为14.22%(31/218),其中,染色体核型的阳性率为8.26%(18/218),主要为21、18、13-三体综合征等,与彭奕贤等^[14]报道的12.84%基本一致;CMA阳性率为13.76%(30/218),与染色体核型分析相比,检测阳性率增加了5.5%,与彭奕贤的研究结果基本一致。所以,虽然目前在产前诊断中CMA还没有完全取代染色体核型分析,但是通过CMA技术对侧脑室增宽胎儿进行检测,可有效地提高胎儿染色体异常的发现率。

3.2 不同程度侧脑室增宽胎儿的染色体结果分析

轻度孤立性侧脑室增宽可以是正常的生理变化,也可能是脑室内压力增高、原发性神经元缺失、宫内感染或染色体异常等导致脑发育异常的病理表现^[15]。重度侧脑室增宽又称为脑积水,病死率高达66.6%,其原理是由脑脊液吸收产生平衡发生障碍,从而导致侧脑室增宽^[16]。

Shaffer等^[17]发现,在轻到中度侧脑室增宽和重度侧脑室增宽胎儿中,检出致病性CNV的概率分别是5.8%和4.0%。张志强等^[18]报道,在轻到中度侧脑室增宽和重度侧脑室增宽胎儿中,检出致病性CNV的概率分别是20.9%和66.7%。李周洲等^[19]也报道,在轻到中度侧脑室增宽和重度侧脑室增宽胎儿中,检出致病性CNV的概率无明显差异(7.5% vs. 3.1%, $P>0.05$)。本研究中,侧脑室增宽轻度组的染色体异常检出率为16.22%(18/111),中度组的染色体异常检出率为11.90%(10/84),重度组的染色体异常检出率为13.04%(3/23),3组间差异无明显统计学意义,与以上学者的研究结果一致,说明胎儿侧脑室增宽程度与染色体异常没有必然联系。

3.3 孤立性与非孤立性侧脑室增宽胎儿的染色体结果分析

已有较多研究证实,孤立性侧脑室增宽胎儿较非孤立性增宽胎儿的染色体异常概率明显降低(1.5%~12.0% vs. 9.5%~36.0%)^[20-21]。Sethna等^[21]经过对355例轻到中度侧脑室增宽胎儿的前瞻性研究,发现孤立性和非孤立性侧脑室增宽胎儿的染色体异常概率分别为10.2%和18.0%。Pagani等^[22]通过对1 213例轻到中度侧脑室增宽胎儿的系统评价和荟萃分析,发现孤立性和非孤立性侧脑室增宽胎儿发生染色体异常概率分别为3.0%和8.3%。Donnelly等^[23]报道,孤立性和非孤立性侧脑室增宽胎儿的CNV阳性检出率分别为8.7%和17.2%。张志强等^[18]发现非孤立性与孤立性侧脑室增宽胎儿相比,致病性CNV的检出率明显升高(37.9% vs. 9.5%)。本研究中,孤立性侧脑室增宽胎儿的染色体异常率为7.5%(9/120),而非孤立性侧脑室增宽胎儿的染色体异常率为22.45%(22/98),差异有统计学意义,与以往学者的研究结果一致。

但是,近期有研究报道,孤立性与非孤立性侧脑室增宽胎儿的致病性CNV阳性检出率相似(6.1% vs. 7.4%),两组结果差异没有统计学意义($P=0.732$)^[19]。由此可见对于侧脑室增宽合并其他超声异常是否存在更多有价值的遗传学意义还需

要更多更大样本的研究。

3.4 妊娠结局及新生儿随访

在排除遗传性疾病和先天感染后,侧脑室增宽胎儿的预后与其侧脑室的宽度及是否伴发其他畸形密切相关,孤立性轻度侧脑室增宽大多数胎儿预后较好^[24]。Ouahba等^[25]总结多个研究发现侧脑室宽度10~12 mm的胎儿96%以上有正常预后,而侧脑室宽度在13~15 mm的胎儿仅有76%的患儿预后良好。Beeghly等^[26]报道,轻度和中重度侧脑室增宽胎儿的存活率分别为93%和84%,如果同时合并其他超声异常,存活率则降至60%。有学者追踪随访侧脑室增宽患儿发现,不管是合并颅内异常还是颅外异常,神经发育、运动及认知功能障碍在非孤立性侧脑室增宽患儿中更易发生^[27]。Hu等^[28]对154例轻至中度孤立性侧脑室增宽胎儿进行了研究,发现几乎所有检测结果为致病性CNV的侧脑室增宽胎儿出生后都存在神经发育异常的表现,而经检测未发现致病性CNV的侧脑室增宽胎儿出生后均没有出现神经发育异常。本研究中,随着侧脑室宽度的增加,不良妊娠结局率也相应上升,结果无统计学意义可能与本次研究样本量较小有关;非孤立性侧脑室增宽组的不良妊娠结局率远高于孤立性侧脑室增宽组;染色体检查结果阳性组病例的不良妊娠结局率远高于阴性组,均与以上研究结果一致。可以认为致病性CNV有可能正是胎儿侧脑室增宽的致病因素,而且和出生后神经发育障碍的预后密切相关。

综上所述,当检查发现胎儿侧脑室增宽时,除了需要进行更全面的超声检查、胎儿MRI和TORCH检查,以排除胎儿是否合并其他结构异常及宫内感染等病因外,还需要进行侵入性的产前诊断以明确侧脑室增宽是否存在遗传学病因。传统的染色体核型分析结合CMA检测可以极大提高染色体异常检出率,有利于对胎儿进行精准的病因学诊断,进行预后评估,指导后续的临床咨询和诊疗方案制定。

[参考文献]

[1] TONNI G, VITO I, PALMISANO M, et al. Neurological outcome in fetuses with mild and moderate ventriculomegaly[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2016, 38(9): 436-442

[2] MELCHIORRE K, BHIIDE A, GIKA A D, et al. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34(2): 212-224

[3] PERLMAN S, SHASHAR D, HOFFMANN C, et al. Prenatal diagnosis of fetal ventriculomegaly: agreement between

fetal brain ultrasonography and MR imaging [J]. *Am J Neuroradiol*, 2014, 35(6): 1214-1218

[4] SCHUMANN M, HOFMANN A, KRUTZKE S K, et al. Array-based molecular karyotyping in fetuses with isolated brain malformations identifies disease-causing CNVs [J]. *J Neurodev Disord*, 2016, 8: 11

[5] MANNING M, HUDGINS L, PROFESSIONAL PRACTICE AND GUIDELINES COMMITTEE. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities [J]. *Genet Med*, 2010, 12(11): 742-745

[6] HANEMAAIJER N M, SIKKEMA - RADDATZ B, VAN DER VRIES G, et al. Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by high-resolution array in routine diagnostics [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(2): 161-165

[7] WAX J R, BOOKMAN L, CARTIN A, et al. Mild fetal cerebral ventriculomegaly: diagnosis, clinical associations, and outcomes [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2003, 58(6): 407-414

[8] MCKECHNIE L, VASUDEVAN C, LEVENE M. Neonatal outcome of congenital ventriculomegaly [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17(5): 301-307

[9] HANNON T, TENNANT P W, RANKIN J, et al. Epidemiology, natural history, progression, and postnatal outcome of severe fetal ventriculomegaly [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(6): 1345-1353

[10] 郭凤玲,潘晓冬. 产前超声筛查诊断胎儿侧脑室增宽的价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(6): 665-667

[11] 黄苑铭,黄冬平,钟伟,等. 超声诊断胎儿侧脑室扩张合并畸形及其与染色体异常的关系[J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(8): 617-622, 624

[12] 王艳,胡平,林颖,等. SNP array技术检测自闭症患儿的拷贝数变异[J]. *临床检验杂志*, 2015, 33(12): 886-888

[13] WAPNER R J, MARTIN C L, LEVY B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2175-2184

[14] 彭奕贤,裘毓雯,常清贤,等. 染色体微阵列分析方法诊断侧脑室增宽胎儿的临床价值[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(3): 353-357

[15] 霍平,高健,楚伟,等. 胎儿侧脑室增宽产前诊断及临床预后[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(4): 543-545

[16] TUGCU A U, GULUMSER C, ECEVIT A, et al. Prenatal evaluation and postnatal early outcomes of fetal ventriculomegaly [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(6): 736-740

[17] SHAFFER L G, ROSENFELD J A, DABELL M P, et al.

(下转第633页)

- Cell,2009,8(11):1658-1664
- [35] FARKASH Y, FELDMAN M, GINSBURG I, et al. Polyphenols inhibit *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* biofilm formation[J]. Dent J(Basel), 2019, 7(2):42
- [36] PHILIP N, LEISHMAN S J, BANDARA H, et al. Polyphenol-rich cranberry extracts modulate virulence of streptococcus mutans - *Candida albicans* biofilms implicated in the pathogenesis of early childhood caries [J]. Pediatr Dent, 2019, 41(1):56-62
- [37] JAFRI H, KHAN M, AHMAD I. *In vitro* efficacy of eugenol in inhibiting single and mixed-biofilms of drug-resistant strains of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* [J]. Phytomedicine, 2019, 54:206-213
- [收稿日期] 2020-03-13

(上接第599页)

- Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound [J]. Prenat Diagn, 2012, 32(10):986-995
- [18] 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
- [19] 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
- [20] BROMLEY B, FRIGOLETTO F J, BENACERRAF B R. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome [J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 164(3):863-867
- [21] SETHNA F, TENNANT P, RANKIN J, et al. Prevalence, natural history, and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly [J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(4):867-876
- [22] PAGANI G, THILAGANATHAN B, PREFUMO F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 44(3):254-260
- [23] DONNELLY J C, PLATT L D, REBARBER A, et al. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies [J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(1):83-90
- [24] LI H, LIANG H, WU H. Magnetic resonance imaging based correlation analysis between calcarine sulcus development and isolated fetal ventriculomegaly [J]. Congenit Anom(Kyoto), 2017, 57(2):52-56
- [25] OUAHBA J, LUTON D, VUILLARD E, et al. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases [J]. BJOG, 2006, 113(9):1072-1079
- [26] BEEGHLY M, WARE J, SOUL J, et al. Neurodevelopmental outcome of fetuses referred for ventriculomegaly [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 35(4):405-416
- [27] GAGLIOTI P, DANELON D, BONTEMPO S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(4):372-377
- [28] HU P, WANG Y, SUN R, et al. Copy number variations with isolated fetal ventriculomegaly [J]. Curr Mol Med, 2017, 17(2):133-139
- [收稿日期] 2020-08-02