

胎儿侧脑室增宽的遗传学检测及预后分析

詹欣 鲁才娟 鲁建央 吴雅枫 翟洪波

摘要 目的 通过对不同程度侧脑室增宽的胎儿进行染色体核型及染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)检测,并对其妊娠结局进行分析,探讨胎儿侧脑室增宽的遗传学检测及妊娠结局。**方法** 收集2016年3月~2020年3月在浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院产前诊断中心的67例胎儿侧脑室增宽病例的临床资料进行回顾性分析。将67例按侧脑室增宽程度分为重度组、双侧轻-中度组、单侧轻-中度组,按照是否合并其他畸形分为孤立组和非孤立组,比较染色体核型和CMA在侧脑室增宽胎儿中的异常检出率,分析不同程度胎儿侧脑室增宽的妊娠结局。**结果** 67例病例中,染色体核型异常检出率10.4%;CMA异常检出率23.9%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同分组中胎儿CMA阳性检出率比较,差异无统计学意义。妊娠结局随访中单侧轻-中度组未发生神经系统异常,双侧轻-中度组中1例神经系统发育迟缓,且该例存在CMA异常;重度组7例中有6例选择引产,1例死胎。孤立组中,7例引产,其余44例分娩者未发生神经系统异常;非孤立组中14例引产,1例死胎,1例分娩,该例存在神经系统发育迟缓。**结论** CMA技术可提高遗传学因素的异常检出率,能够为侧脑室增宽的产前咨询和预后评估提供更为精确的遗传学依据,侧脑室增宽的胎儿预后取决于是否合并有其他结构异常、染色体异常及侧脑室增宽的程度。

关键词 侧脑室增宽 染色体核型 染色体微阵列分析 妊娠结局

中图分类号 R714.53

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.029

Genetic Detection and Pregnancy Outcome of Fetal Lateral Ventriculomegaly. Zhan Xin, Lu Caijuan, Lu Jianyang, et al. Department of Obstetrics, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To explore the application value of genetic detection in fetal lateral ventriculomegaly, through the detection of chromosome karyotype and chromosome microarray analysis(CMA) in different degree of fetal lateral ventriculomegaly, and to analysis the pregnancy outcome. **Methods** A retrospective analysis was conducted in 67 women with singleton pregnancy, who were admitted in the prenatal diagnosis center of the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine with the diagnosis of lateral ventriculomegaly in the fetuses by ultrasound between March 2016 to March 2020. Then we compared the detection rate of chromosomal abnormalities in the fetal ventriculomegaly by conventional karyotype and CMA, and analyze the pregnancy outcome of fetus with different degrees of cerebral ventriculomegaly by analyzing the results of CMA. 67 cases was divided into three groups including severe group, bilateral mild - moderate group, unilateral mild - moderate group according to the widening degree; and also divided into two groups including isolated group and non - isolated group. **Results** In 67 cases, the detection rate of chromosomal karyotype abnormality was 10.4%, the detection rate of CMA was 23.9%, which had statistical differences. But there was no significant difference in the positive rate of CMA in different groups. During the follow - up of pregnancy outcome, there was no abnormality of nervous system in the unilateral mild - moderate group. In the bilateral mil - moderate group, there was a case of delayed nervous system development and CMA abnormality was found in this case. In 7 severe cases, 6 cases were induced abortion and 1 case was stillborn. In the isolated group, 7 cases were induced abortion, and the rest 44 cases were delivered with none nervous system abnormality. In the non - isolated group, 14 cases were induced abortion, 1 case was stillborn, 1 case was delivered, and the living case had nervous system development retardation. **Conclusion** In this study, we demonstrate that CMA can improve the detection rate of genetic factor abnormalities, which can provide a more accurate genetic basis for prenatal consultation and prognosis evaluation of the fetus with lateral ventriculomegaly. The prognosis of the fetus depends on whether there are other structural abnormalities, chromosomal abnormalities or the extent of widened lateral ventricle.

Key words Lateral ventriculomegaly; Karyotype; Chromosome microarray analysis; Pregnancy outcome

基金项目:浙江省杭州市科技发展计划项目(20170533B33)

作者单位:310006 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院产科

通讯作者:翟洪波,电子邮箱:zhaih@126.com

胎儿侧脑室增宽是最常见的胎儿中枢神经系统异常表现。常见的两种分度方法为:轻度(10~15mm)、重度(>15mm)或轻度(10~12mm)、中度(13~15mm)、重度(>15mm)。侧脑室增宽常与正常变异、结构畸形、感染及遗传等因素相关^[1]。在遗传因素中,包括染色体核型异常、染色体微缺失或微重复及某些家族性遗传性疾病。由于侧脑室增宽与胎儿遗传性疾病密切相关,对于不同程度的侧脑室增宽,其检测方法、检出率、妊娠结局与预后尚需进一步讨论。本研究对不同程度侧胎儿脑室增宽病例进行染色体核型及 CMA 检测,并对其结果进行比较,探讨遗传学检测在胎儿侧脑室增宽中应用价值及不同程度侧脑室增宽胎儿的妊娠结局。

资料与方法

1. 一般资料与分组:选取 2016 年 3 月~2020 年 3 月在浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院产前诊断中心诊断的 67 例侧脑室增宽胎儿的临床资料进行回顾性数据分析。孕妇年龄 22~41 岁,平均年龄 27.23 ± 5.24 岁,差异无统计学意义($P > 0.05$)。将 67 例按侧脑室增宽程度分为重度组、双侧轻-中度组、单侧轻-中度组,按照是否合并其他畸形分为孤立组和非孤立组;其中重度组 7 例,双侧轻-中度组 18 例,单侧轻-中度组 42 例;非孤立组 16 例,孤立组 51 例。

2. 侧脑室的测量方法:侧脑室宽度测量的标准切面为侧脑室横切面,测量时图像要求为同一平面显示侧脑室前角和透明隔腔,并且双侧大脑半球对称。取样点位于侧脑室内外侧壁的内缘,在顶枕沟及脉络丛球部水平,垂直于侧脑室长轴进行测量^[1]。

3. 染色体核型分析和 CMA 技术:患方签署知情同意后,对 67 例研究组进行介入性产前诊断,48 例羊膜腔穿刺收集羊水 30ml,19 例行脐静脉穿刺收集脐血 2~3ml,标本行染色体核型分析联合染色体微阵列分析(CMA)。染色体核型分析:使用 20ml 羊水标本或 1ml 脐带血进行细胞培养,中期染色体核型制备及 G 显带染色体核型分析。CMA 分析:使用 10ml 羊水标本或 1ml 脐带血进行全基因组 DNA 提取。HumanCyto SNP-12 微阵列芯片购自美国 Illumina 公司,应用 Illumina iScan 进行芯片扫描、GenomeStudio 软件进行数据处理。通过查阅常用数据库(ClinGen、DECIPHER、DGV 和 OMIM 等)及 PubMed 文献数据库对检出基因拷贝数变异的致病性进行判读,以上数据库定义为致病性或可疑致病性基

因拷贝数变异为阳性。

4. 神经系统随访:实施 6 个月随访,采用 Gesell 发育量表评价胎儿出生后 3、6 个月的神经功能状况,包括语言行为、适应行为、精细运动行为、大运动行为、个人-社交行为 5 项,以总分 >85 分表示正常,75~85 分表示临界,<75 分表示落后。

5. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 染色体核型和 CMA 结果:本研究中核型分析异常为 7 例,其中包括数目异常 5 例和结构异常 2 例,异常检出率为 10.4%,CMA 芯片的异常检出率为 23.9%,两种检测方法检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 核型分析与 CMA 阳性例数比较

检测方法	n	阳性数	检出率(%)
染色体核型	67	7	10.4
CMA 检测	67	16	23.9

$$\chi^2 = 4.251, P = 0.039$$

2. 不同分组中胎儿 CMA 阳性检出率比较:单侧组为 19.0%,双侧组为 22.2%,重度组为 28.6%,3 组阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。孤立组中 CMA 阳性率 17.6%,非孤立组为 31.3%,两组 CMA 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 研究组中不同类型组别的 CMA 异常检出率比较

项目	双侧轻-中度	单侧轻-中度	重度	孤立性	非孤立性
n	18	42	7	51	16
CMA 异常(n)	4	8	2	9	5
阳性率(%)	22.2	19.0	28.6	17.6	31.3

3. 不同程度侧脑室妊娠结局比较:单侧轻-中度组无引产,42 例均正常分娩,未发生神经系统异常,双侧轻-中度组 2 例选择引产,此 2 例存在 CMA 异常,16 例正常分娩,1 例神经系统发育迟缓(Gesell 发育量表 <75 分),且该例存在 CMA 异常;重度组 7 例有 6 例选择引产,1 例死胎。孤立组 51 例中,7 例引产,其余 44 例正常分娩,未发生神经系统异常;非孤立组 16 例中 14 例引产,1 例死胎,1 例正常分娩,存在神经系统异常。

表3 不同类型侧脑室增宽胎儿妊娠结局比较(n)

组别	总数	引产	死胎	正常分娩	神经系统异常
单侧轻-中度	42	0	0	42	0
双侧轻-中度	18	2	0	16	1
重度	7	6	1	0	
孤立组	51	7	0	44	0
非孤立组	16	14	1	1	1

讨 论

G 显带染色体核型分析技术是传统的一线遗传学产前诊断方法,随着分子时代的到来,迎来了全新的一线检测方法:全基因组拷贝变异检测,包括染色体微阵列分析和低深度全基因组测序。2016 年美国妇产科医师学会(ACOG)联合母胎医学会(SMFM)推荐,经超声证实胎儿为 1 个或多个主要结构异常并且正在接受侵入性产前诊断的患者,建议染色体微阵列分析,这个测试替代了胎儿核型分析。CMA 能够在全基因水平进行扫描,可检测出染色体不平衡的拷贝数变异,可发现传统核型分析不能发现的微缺失、微重复^[2]。CMA 较常规核型分析的主要优势在于较高的分辨率高、染色体畸变诊断率高、无需细胞培养、自动化程度高。局限性在于不能检出平衡倒位、平衡易位或嵌合体的全部情况。

在染色体异常方面,临界性双侧侧脑室增宽是胎儿染色体异常的超声软指标,产前发现胎儿侧脑室增宽时,需排查胎儿染色体非整倍体畸形。本研究中发现染色体核型的异常检出率为 10.7%,7 例中 5 例为非整倍体畸形,异常检出率与国内外报道比较稍偏高,国内外文献报道侧脑室增宽胎儿中合并染色体核型异常的发生率约为 5%,合并其他异常的临界性侧脑室增宽病例中,核型异常发生率约为 7.9%^[3,4]。

由于染色体核型分析的低分辨率、耗时长等缺点,且染色体核型正常的病例中仍存在致病性拷贝数变异,侧脑室增宽胎儿中需要行 CMA 技术来完善染色体拷贝数变异的检测^[1]。本研究中染色体核型异常检出率为 10.4%,CMA 的异常检出率为 23.9%,CMA 对染色体异常检出率明显高于核型分析,CMA 检出率与文献报道相接近。Peng 等^[5]对 109 例侧脑室增宽胎儿行核型分析发现异常率为 12.84%,明显低于 CMA 的 26.60%,其中 17 例核型分析结果正常,CMA 显示异常,异常检出率为 15.60%。Li 等^[6]对 341 例侧脑室增宽胎儿行染色体核型分析,21 例(6.2%)存在染色体异常,而在 320 例核型正常者中,179 例(55.9%)接受 CMA 分析,其中 12 例

(6.7%)有潜在的致病性拷贝数变异。Donnelly 等^[7]报道孤立性轻-中度侧脑室增宽胎儿中 5% 存在核型异常,10%~15% 存在 CMA 结果异常。因此各项研究均表明除了染色体数目异常外,致病性拷贝数变异是导致胎儿侧脑室增宽的另一重要遗传因素,可能与胎儿脑室增宽病理过程以及产后神经发育障碍有关,无论增宽的程度如何,或是否与其他结构异常相结合,CMA 均应提供给所有侧脑室增宽的胎儿^[7-11]。

本研究对不同侧脑室增宽病例行 CAM 检查,各组间检出率比较,差异无统计学意义。但有研究报道双侧侧脑室轻-中度增宽胎儿 CMA 的异常检出率高于单侧侧脑室轻-中度增宽^[12,13]。亦有研究报道非孤立性侧脑室增宽较孤立性的 CMA 异常检出率明显升高^[14]。

在妊娠结局方面,本研究发现,重度侧脑室增宽者较轻-中度预后差,家庭接受度低,引产发生率高,非孤立性较孤立性预后差,发生引产、死胎、神经系统异常发生率较孤立性高。本研究中单侧轻-中度组妊娠结局较好,双侧轻-中度组中 2 例选择引产,此 2 例均存在 CMA 异常,16 例分娩,1 例神经系统发育迟缓,且该例亦存在 CMA 异常;重度组 7 例有 6 例选择引产,1 例死胎。孤立组 51 例中,7 例引产,其余 44 例分娩,未发生神经系统异常;非孤立组 16 例中 14 例引产,1 例死胎,1 例分娩,该新生儿存在神经系统异常。可见侧脑室增宽的胎儿预后与是否合并有其他结构异常、染色体异常及侧脑室增宽的程度均相关。关于妊娠结局,国内外文献报道,孤立性轻度增宽的病例中,超过 90% 的胎儿产后评估是正常的^[15]。如果没有发现其他结构异常,且非整倍体检测及 CMA 结果正常,那么轻度侧脑室扩张可能代表正常变异,其变异的概率随着扩张程度的增加而降低。Beeghly 等^[16]研究显示,孤立性轻度侧脑室增宽新生儿存活率 93%~98%,神经系统发育正常的比例大于 90%,与普通人群相近^[17-19]。在孤立性轻-中度侧脑室扩张中,75%~93% 的胎儿在出生后发现是正常的^[15,16]。而在孤立性重度侧脑室增宽胎儿中,发生神经发育迟缓的风险较高^[18]。Carta 等^[20]进行 Meta 分析指出 11 个研究项目中的 110 例重度侧脑室扩张胎儿的死胎率为 12.1%,存活胎儿中神经系统正常发生率为 42.2%,有轻/中的神经系统发育障碍的比例为 18.6%,有重度神经系统发育障碍的比例为 39.6%。可见一旦侧脑室扩张发展为重度,多数病例预后不良,本研究结果与之相似。

综上所述,当产前超声检查发现胎儿侧脑室增宽时,建议开展详细检查,进行产前诊断胎儿遗传学检测,CMA可明显提高染色体拷贝数异常检出率,为产前诊断及评估提供有效依据。侧脑室增宽的胎儿预后取决于是否合并有其他结构异常、染色体异常及侧脑室增宽的程度。孤立性轻度侧脑室增宽者预后通常较好,孤立性中度侧脑室增宽的新生儿较轻度侧脑室增宽的预后差,孤立性重度及非孤立性侧脑室增宽新生儿中,发生神经发育迟缓的风险较高。

参考文献

- 1 Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA, *et al.* Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1): B2 - B9
- 2 Brady PD, Vermeesch JR. Genomic microarrays: a technology overview[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(4): 336 - 343
- 3 Vincenzo D'Addario. Fetal mild ventriculomegaly: still a challenging problem[J]. *J Perinat Med*, 2015, 43(1): 5 - 9
- 4 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
- 5 Peng YX, Qiu YW, Chang QX. Clinical value of genome - wide chromosome microarray technique in diagnosis of fetal cerebral ventriculomegaly[J]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao*, 2018, 38(3): 353 - 357
- 6 Li Z, Fu F, Lei T, *et al.* Application of chromosome microarray analysis for the delineation of pathogenesis for fetal ventriculomegaly [J]. *Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi*, 2017, 34(4): 576 - 582
- 7 Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, *et al.* Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(1): 83 - 90
- 8 Faas BH, Feenstra I, Eggink AJ, *et al.* Non - targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one - year experience [J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(4): 362 - 370

- 9 Griffiths PD, Brackley K, Bradburn M, *et al.* Anatomical subgroup analysis of the MERIDIAN cohort: ventriculomegaly[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(6): 736 - 744
- 10 Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, *et al.* Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound [J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(10): 986 - 995
- 11 Wang Y, Hu P, Xu Z. Copy number variations and fetal ventriculomegaly[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2018, 30(2): 104 - 110
- 12 Scala C, Familiari A, Pinas A, *et al.* Perinatal and long - term outcomes in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(4): 450 - 459
- 13 周晖登, 曾尚娟, 唐文庭. 广西地区 425 例侧脑室增宽胎儿遗传学因素分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(6): 749 - 751
- 14 Lam SJ, Kumar S. Evolution of fetal ventricular dilatation in relation to severity at first presentation [J]. *J Clin Ultrasound*, 2014, 42(4): 193 - 198
- 15 Thorup E, Jensen LN, Bak GS, *et al.* Neurodevelopmental disorder in children believed to have isolated mild ventriculomegaly prenatally [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 54(2): 182 - 189
- 16 Beeghly M, Ware J, Soul J, *et al.* Neurodevelopmental outcome of fetuses referred for ventriculomegaly[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35(4): 405 - 416
- 17 Sun Y, Zhang WY. Meta analysis of fetal lateral ventriculomegaly and prognosis [J]. *Zhonghua Fuchanke Zazhi*, 2018, 53(10): 677 - 682
- 18 Sethna F, Tennant PW, Rankin J, *et al.* Prevalence, natural history, and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(4): 867 - 876
- 19 Chiu TH, Haliza G, Lin YH, *et al.* A retrospective study on the course and outcome of fetal ventriculomegaly [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2014, 53(2): 170 - 177
- 20 Carta S, Kealin Agten A, Belcaro C, *et al.* Outcome of fetuses with prenatal diagnosis of isolated severe bilateral ventriculomegaly: systematic review and Meta - analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(2): 165 - 173

(收稿日期: 2020 - 05 - 08)

(修回日期: 2020 - 05 - 17)

(上接第 122 页)

- 16 Li N. Platelets in cancer metastasis: to help the "villain" to do evil [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(9): 2078 - 2087
- 17 Schwartz PB, Poultsides G, Roggin K, *et al.* PLR and NLR are poor predictors of survival outcomes in sarcomas: a new perspective from the USSC[J]. *J Surg Res*, 2020, 251: 228 - 238
- 18 Ueda T, Chikuie N, Takumida M, *et al.* Baseline neutrophil - to - lymphocyte ratio (NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(2): 181 - 187
- 19 Wang C, Huang HZ, He Y, *et al.* A new nomogram based on early postoperative NLR for predicting infectious complications after gastrec-

tomy[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 7(12): 881 - 889

- 20 Liu C, Li X. Stage - dependent changes in albumin, NLR, PLR, and AFR are correlated with shorter survival in patients with gastric cancer[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(9): 45 - 48
- 21 Chen L, Hao Y, Cong X, *et al.* Peripheral venous blood platelet - to - lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of patients with gastric cancer treated with SOX or XELOX regimen neoadjuvant chemotherapy[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18(1): 1 - 13
- 22 Eileen UQ, Carlos R. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015(1): 1 - 21

(收稿日期: 2020 - 04 - 23)

(修回日期: 2020 - 04 - 27)