

〔文章编号〕 1007-0893(2020)21-0078-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.21.037

# 基因组拷贝数变异测序技术在超声异常胎儿诊断中的应用

李小敏 陆叶 罗迪美

(江门市妇幼保健院, 广东 江门 529000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨基因组拷贝数变异测序技术在超声异常胎儿诊断中的应用效果, 以期为临床产前诊断精准筛查提供理论指导。**方法:** 本研究以2017年4月至2019年4月于江门市妇幼保健院行胎儿超声检查有异常的孕妇302例作为研究对象, 对其分别行细胞培养染色体核型分析以及基因组拷贝数变异测序技术检测, 比较两种方法染色体异常检出率的情况, 系统评估基因组拷贝数变异测序技术应用于超声异常胎儿诊断中的临床应用潜力。**结果:** 基因组拷贝数变异测序技术的染色体核型异常以及结构异常的检出率均显著高于染色体核型分析, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。较之于基因组拷贝数变异测序技术, 染色体核型分析对于检测平衡易位以及臂间倒位等具有更高的分辨率, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 相关研究结果提示, 较之于染色体核型分析, 基因组拷贝数变异测序技术对于检测染色体结构变异具有明显优势。**结论:** 基因组拷贝数变异测序技术能显著提高超声异常胎儿染色体异常阳性检出率, 尤其对于染色体结构变异的检测效果显著。

〔关键词〕 基因组拷贝数变异测序技术; 染色体核型分析; 产前诊断; 超声异常胎儿

〔中图分类号〕 R 714.5 〔文献标识码〕 B

据相关数据统计, 我国新生儿出生缺陷发生率高达5.6%, 其中约有25%的出生缺陷与染色体异常及基因缺陷等遗传因素相关<sup>[1-2]</sup>, 因此, 产前诊断对于降低缺陷新生儿出生率具有至关重要的临床意义。既往, 临床常使用细胞培养染色体核型分析的方法进行产前诊断, 因其具有清晰观察染色体形态、精准筛查染色体数目变异及大的结构变异而成为临床检测染色体异常的金标准<sup>[3]</sup>。但是染色体核型分析所具有的耗时长、对小于5 Mb的染色体异常分辨率低等固有缺陷, 限制了该技术的进一步普及<sup>[4]</sup>。而测序技术作为基因组拷贝数变异检测的常用手段, 其主要通过测序原始数据与参考基因组对比, 进而检测出染色体数目以及结构等变异<sup>[5]</sup>, 并且当前高通量技术的迅猛发展, 测序技术的准确性不断提升, 测序成本不断降低<sup>[6]</sup>, 为其应用于产前诊断奠定了坚实的基础。基于此, 笔者通过将基因组拷贝数变异测序技术以及细胞培养染色体核型分析两大技术进行系统对比, 以期系统评估基因组拷贝数变异测序技术应用于超声异常胎儿诊断中的临床应用潜力。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究以2017年4月至2019年4月于本院行超声检查发现胎儿异常的孕妇302例作为研究对象, 孕妇年龄21~38岁, 平均年龄(27.8±4.2)岁, 孕周范围32~41周, 平均孕周(37.2±1.2)周。所有孕妇均知情同意参与本

研究。

### 1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 单胎妊娠且孕周>18周的孕妇; (2) 超声结果提示胎儿异常的孕妇, 例如脑室扩张、脉络膜囊肿、单脐动脉等; (3) 同时接受基因组拷贝数变异测序技术以及细胞培养染色体核型分析检查的孕妇; (4) 依从性较好, 知情同意并自愿参与本研究的孕妇。

1.2.2 排除标准 (1) 仅有非整倍体风险软指标和轻微肾积水的孕妇; (2) 多胎妊娠的孕妇; (3) 近3个月内为先兆流产迹象的孕妇; (4) 不同意参与本研究的孕妇。

### 1.3 方法

1.3.1 羊膜腔穿刺术 孕妇平卧位, 在超声探头引导下选择合适的位置行羊膜腔穿刺术, 取羊水30 mL, 其中10 mL用于基因组拷贝数变异测序技术, 20 mL用于细胞培养染色体核型分析。

1.3.2 基因组拷贝数变异测序技术 将所提取的10 mL羊水提取DNA后, 送至北京贝瑞和康医学检验所进行测序, 将测序数据与人类基因组参考序列进行对比, 通过特定生物信息学分析流程以确定染色体异常情况及时类型。

1.3.3 细胞培养染色体核型分析 将20 mL羊水经离心后在无菌操作条件下提取羊水细胞, 并接种至培养瓶中, 在5% CO<sub>2</sub>和37℃条件下培养箱中培养10~14 d, 待细胞生长良好后加入秋水仙碱, 收获羊水细胞。随后按照标准流程制片, 随后观察记录结果。

〔收稿日期〕 2020-08-24

〔基金项目〕 江门市医疗卫生领域科技计划项目资助课题(2017A3036)

〔作者简介〕 李小敏, 女, 副主任医师, 主要从事遗传咨询、产前咨询及产前诊断工作。

1.4 统计方法

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两种方法的染色体检测结果比较

基因组拷贝数变异测序技术的染色体核型异常以及结构异常的检出率均显著高于染色体核型分析，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。较之于基因组拷贝数变异测序技术，染色体核型分析对于检测平衡易位以及臂间倒位等具有更高的分辨率，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两种方法的染色体检测结果比较 (n = 302, n (%))

组别	核型正常	数目异常	结构异常	核型异常	平衡易位	臂间倒位
染色体核型分析	296(98.0)	2(0.6)	4(1.3)	6(2.0)	1(0.3)	2(0.7)
基因组拷贝数变异测序技术	288(95.4)	4(1.3)	10(3.3) <sup>a</sup>	14(4.6) <sup>a</sup>	0(0.0) <sup>a</sup>	0(0.0) <sup>a</sup>

与染色体核型分析比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05

2.2 两种方法检测染色体结构异常的情况比较

相关研究结果提示，较之于染色体核型分析，基因组拷贝数变异测序技术对于检测染色体结构变异具有明显优势，见表 2。

表 2 两种方法检测染色体结构异常的情况比较

序号	基因组拷贝数变异测序技术结果	染色体核型分析结果
1	17q12 片段缺失 1.32 Mb	正常
2	2q23.1 片段缺失 0.20 Mb	正常
3	22q11.21 片段缺失 1.28 Mb	正常
4	6q15 片段缺失 2.92 Mb	正常
5	Xp22.31 片段重复 1.60 Mb	正常
6	9p24.3 ~ p22.3 片段缺失 15.22 Mb	9p24.3 ~ p22.3 片段缺失 15.22 Mb
7	22q13.33 片段缺失 0.58 Mb	平衡易位
8	17p12 片段重复 17.8 Mb	正常
9	13q12 片段缺失 1.12 Mb	臂间倒位
10	4q23.1 片段缺失 0.26 Mb	臂间倒位

3 讨论

随着我国二孩政策的放开，我国新生儿出生率呈现明显上升趋势<sup>[7]</sup>，而精准的产前诊断也势必迎来广阔的市场需求。因此，为进一步提高产前诊断的分辨率以及准确率，笔者尝试将以“准确、高效”著称的基因组拷贝数变异测序技术应用于产前诊断，并将其诊断效果与金标准染色体核型分析相比较，以期临床产前诊断精准筛查提供理论指导。

研究结果表明，基因组拷贝数变异测序技术的染色体阳性异常检出率以及染色体结构变异数量均显著高于染色体核型分析（表 1），对于检测染色体结构变异具有明显优势（表 2）。究其原因，主要归因于基因组拷贝数变异测序技

术通过明确样本中核苷酸组成，并通过与数据库进行比对，能够高分辨率、精准的对染色体异常情况进行快速筛查，临床专家可通过生物信息系手段从基因组序列层面对样本中染色体异常情况进行分析，进而对于区分结构变异与数目变异具有极高的分辨率<sup>[8]</sup>。反之，染色体核型分析仅可直观地观察其全貌<sup>[9]</sup>，临床专家主要通过对样本染色体全面进行分析进而区分结构变异与数目变异，从其原理差异可以知道染色体核型分析相对分辨率会较低。另一方面，受益于新一代测序技术（next generation sequencing, NGS）迅猛发展，测序技术已被广泛应用于肿瘤诊断、病原微生物筛查、易感基因检测等诸多领域<sup>[10]</sup>。此外，基因组拷贝数变异测序技术因其具有检测周期短，且一次可以对大量样本进行检测等优势比过去常用的金标准染色体核型分析、荧光原位杂交技术（fluorescence in situ hybridization, FISH）快速诊断或者荧光定量聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）<sup>[11]</sup>等具有明显优势。但是从基因组拷贝数变异测序技术以及染色体核型分析检测染色体结构异常情况分析发现，较之于基因组拷贝数变异测序技术，染色体核型对于检测平衡易位以及臂间倒位等具有更高的分辨率。而这主要归因于染色体平衡易位为非同源染色体易位结构重排，染色体倒位指某一染色体同时出现两次断裂，其中间的片段倒转 180°后重新连接使其基因排列顺序颠倒，两者均无遗传物质增减<sup>[12]</sup>。而基因组拷贝数变异测序技术主要是通过有效检出遗传物质增减即基因拷贝数量变化而实现对染色体异常情况筛查的目的，但对于只有结构异常而没有基因总数增减的异常则是其重要缺陷，对于平衡易位以及臂间倒位等单纯的结构变异，染色体核型分析更具优势。

最后，本研究虽系统对比了基因组拷贝数变异测序技术以及细胞培养染色体核型分析两大技术应用于产前诊断的临床效果，对于致病性未知拷贝数变异临床意义还存在不少争议。故基于此，后续建议深入探究关于拷贝数变异变异于临床关系的研究，以期临床提高更全面的参考。另一方面，随着测序技术的进一步发展，准确性的无疑会为产前诊断提供更高品质的平台。需要主要的是，虽然基因组拷贝数变异测序技术有着更高的染色体阳性异常检出率以及染色体结构变异检出率，但是其在平衡易位以及臂间倒位等单纯的结构变异的检测上存在劣势，故在实际临床工作的开展中，建议临床医生根据实际情况对不同的诊断手段进行选择。

[参考文献]

- (1) 曹丽丽, 万丽, 钱婷. 2008-2018 年我国出生缺陷影响因素的 Meta 分析 (J). 中国儿童保健杂志, 2018, 26(11): 63-66.
- (2) 孙丽雅, 邢清和, 贺林. 中国出生缺陷遗传学研究的回顾与展望 (J). 遗传, 2018, 40(10): 14-27.
- (3) 郑安舜, 尹婷, 周保成, 等. 7915 例羊水细胞染色体核型

- 分析及产前诊断策略〔J〕. 中国优生与遗传杂志, 2016, 36(11): 43-45.
- (4) 马慧英, 刘淑敏, 彭措吉, 等. 荧光原位杂交技术及染色体核型分析在产前诊断中的应用〔J〕. 检验医学, 2017, 32(8): 730-732.
- (5) 刘永壮. 基于高通量测序数据的基因组变异检测方法研究〔D〕. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2016.
- (6) 杜兵兵. 第二代高通量测序技术的原理及其在医学中的应用进展〔J〕. 中国继续医学教育, 2016, 36(3): 215-216.
- (7) 刘敬敏, 丁维勇, 贾会涛. 全面放开二胎政策对人口出生率的影响研究——以唐山市为例〔J〕. 当代经济, 2016, 32(13): 100-101.
- (8) 高铭, 庞泓, 赵艳辉, 等. 应用下一代测序技术分析心脏发育异常胎儿的基因组拷贝数变异〔J〕. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(4): 524-527.
- (9) 马慧英, 刘淑敏, 彭措吉, 等. 荧光原位杂交技术及染色体核型分析在产前诊断中的应用〔J〕. 检验医学, 2017, 32(8): 730-732.
- (10) 谢国化, 沈立松. 下一代测序技术临床应用现状和发展趋势〔J〕. 中华检验医学杂志, 2017, 40(7): 483-485.
- (11) 黄柳萍, 吴海燕, 罗小芳, 等. 高通量测序全基因组拷贝数变异检测联合染色体核型分析在产前诊断中的应用〔J〕. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(7): 802-804.
- (12) 何冰, 成俊萍, 梁羽, 等. 羊水细胞高通量测序与染色体核型分析在产前诊断中的应用研究〔J〕. 中国临床新医学, 2015, 8(12): 1113-1116.

〔文章编号〕 1007-0893(2020)21-0080-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.21.038

## 细胞块石蜡切片联合常规离心涂片对 胸腹腔及心包积液的诊断效能

陈秀俭

(滑县人民医院, 河南 滑县 456400)

〔摘要〕 **目的:** 探究细胞块石蜡切片联合常规离心涂片对胸腹腔及心包积液患者的诊断效能。**方法:** 选取滑县人民医院2017年10月至2019年7月收治的胸腹腔及心包积液患者164例为研究对象, 分别行细胞块石蜡切片、常规离心涂片单独与联合诊断, 以病理结果为金标准, 比较细胞块石蜡切片、常规离心涂片单独与联合诊断的诊断效能(准确度、灵敏度、特异度、漏诊率、误诊率)。**结果:** 以病理结果为金标准, 164例胸腹腔及心包积液患者共检出阳性103例, 常规离心涂片检出阳性88例, 细胞块石蜡切片检出阳性89例, 细胞块石蜡切片联合常规离心涂片检出阳性103例; 细胞块石蜡切片与常规离心涂片联合诊断的准确度、灵敏度高于二者单独诊断, 漏诊率低于单独诊断, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:** 细胞块石蜡切片联合常规离心涂片应用于胸腹腔及心包积液患者检测, 可提高诊断准确度、灵敏度, 降低漏诊率, 为临床治疗方案制定提供更准确信息。

〔关键词〕 胸腹腔积液; 心包积液; 常规离心涂片; 细胞块石蜡切片

〔中图分类号〕 R 730.43 〔文献标识码〕 B

胸腹腔及心包积液是多种肿瘤首发症状, 是由癌栓栓塞血管或淋巴管致使血流障碍、癌细胞刺激等引起。临床诊断胸腹腔及心包积液有一定难度。细胞学检测简单方便、速度快, 准确性高, 是临床检测胸腹腔及心包积液的常用方式, 但部分患者仅通过细胞学检查难以鉴别确诊, 不能有效区别增生间皮细胞、肿瘤细胞造成的膜腔积液, 且难以确定积液原因<sup>〔1〕</sup>。细胞块石蜡切片是检测膜腔积液的有效方案, 可清晰显示相关组织学结构, 有助于临床确诊。但细胞块石蜡切片与常规离心涂片联合可对诊断效能提高多少, 尚需进一步

数据支持。基于此, 本研究选取本院胸腹腔及心包积液患者164例, 旨在探究细胞块石蜡切片联合常规离心涂片的诊断价值, 现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取本院2017年10月至2019年7月收治的胸腹腔及心包积液患者164例为研究对象, 其中男96例, 女68例; 年龄25~71岁, 平均(48.12±11.05)岁; 胸腔积液68例,

〔收稿日期〕 2020-07-28

〔作者简介〕 陈秀俭, 男, 副主任医师, 主要研究方向是软组织及乳腺病理诊断。