

(6) 李小平, 郑磊贞. 含替吉奥联合化疗方案治疗进展期胃癌研究的进展 (J). 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(11): 1048-1051.

(7) 宾业鸿, 蔡正文, 刘汉峰. SOX 方案与改良 mFOLFOX6 方案治疗弥散型进展期胃癌的疗效和安全性比较 (J). 中国药房, 2016, 27(21): 2903-2906.

(8) 徐鑫, 刘勇. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA242 及 CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值分析 (J). 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4): 431-433, 462.

(9) 王宁, 付立业, 隋承光, 等. 胃癌患者血清中 IGF-1 与 CEA、CA125、CA199、CA724 水平的相关性分析及在胃癌诊断中的意义 (J). 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 194-197.

(10) 郑晓可. 不同化疗方案对晚期胃癌患者血清肿瘤标志物的影响 (J). 中国实验诊断学, 2012, 16(8): 1420-1422.

(文章编号) 1007-0893(2023)01-0022-06

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.01.007

2689 例孕中期羊水染色体核型分析

林秀华^{1,2} 徐迹² 揭深秋² 黄惠娣² 段捷灵² 刘萍² 刘文兰^{1,2*}

(1. 汕头大学医学院, 广东 汕头 515063; 2. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035)

[摘要] **目的:** 探讨总结 2689 例妊娠中期孕妇羊水染色体异常异态核型类型及分布情况。**方法:** 选择 2016 年 1 月至 2021 年 12 月在深圳市第二人民医院产前诊断中心门诊就诊的 2689 例孕妇为研究对象, 经无菌羊膜腔穿刺术抽取羊水培养后, 进行染色体核型分析。**结果:** 2689 例孕妇羊水检出异常核型 268 例, 异常率为 9.97%; 多态核型 123 例, 多态率为 4.57%。其中数目异常 210 例 (包括嵌合异常), 检出率为 7.81%; 结构异常 58 例, 检出率为 2.16%。数目异常中 21 三体综合征 98 例, 18 三体综合征 16 例, 13 三体综合征 2 例, 20 三体综合征 2 例, 8 号三体综合征 1 例, 性染色体数目异常 88 例, 三倍体 1 例, 标记染色体 2 例。**结论:** 妊娠中期胎儿染色体异常核型以数目异常为主, 其中 21 三体综合征发生率最高, 其次是性染色体数目异常, 结构异常也不容忽视。染色体核型分析是产前诊断检测中的金标准, 对产前诊断具有不可替代的价值。

[关键词] 产前诊断; 羊水细胞; 孕中期; 染色体核型分析; 染色体异常

[中图分类号] R 714.55 **[文献标识码]** B

Karyotype Analysis of 2689 Second Trimester Amniotic Fluid

LIN Xiu-hua^{1,2}, XU Ji², JIE Shen-qiu², HUANG Hui-di², DUAN Jie-lin², LIU Ping², LIU Wen-lan^{1,2*}

(1. Medical College of Shantou University, Guangdong Shantou 515063; 2. Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035)

(Abstract) **Objective** To investigate and summarize the types and distribution of abnormal chromosome karyotypes in amniotic fluid in 2689 pregnant women in the second trimester. **Methods** A total of 2689 pregnant women from January 2016 to December 2021 in the Prenatal Diagnosis Center of Shenzhen Second People's Hospital were selected as the research objects. Amniotic fluid was extracted and cultured by aseptic amniocentesis for karyotype analysis. **Results** A total of 268 cases of abnormal karyotypes were detected in 2689 pregnant women, the abnormal rate was 9.97%. Polymorphic karyotypes with 123 cases, the polymorphism rate was 4.57%. Among them, 210 cases were abnormal (including chimerism), the detection rate was 7.81%. Structural abnormality with 58 cases, the detection rate was 2.16%. Among the abnormal numbers, there were 98 cases with trisomy 21 syndrome, 16 cases of trisomy 18 syndrome, 2 cases of trisomy 13 syndrome, 2 cases of trisomy 20 syndrome, 1 case of trisomy

[收稿日期] 2022 - 11 - 21

[作者简介] 林秀华, 女, 副主任技师, 主要从事医学遗传与免疫工作。

[*通信作者] 刘文兰 (E-mail: wenlan@163.com; Tel: 13691913656)

8 syndrome, 88 cases of abnormal number of sex chromosomes, 1 case of triploid and 2 cases of labeled chromosomes. **Conclusion** In the second trimester of pregnancy, the number of chromosome abnormalities in the fetus is mainly abnormal, among which the incidence of trisomy 21 syndrome is the highest, followed by sex chromosome abnormalities, and structural abnormalities can not be ignored. Chromosome karyotype analysis is the gold standard in prenatal diagnosis and has irreplaceable value in prenatal diagnosis.

(Keywords) Prenatal diagnosis; Amniotic cell; Second trimester; Karyotype analysis; Chromosome abnormality

遗传病是指由遗传物质发生改变而引起的, 或者是由致病基因所控制的疾病, 包括染色体畸变以及在染色体水平上看不见的基因突变而导致的疾病, 具有先天性、终生性、遗传性和家族性, 病种多、发病率高等特点。目前已发现的遗传病超过 3000 种, 估计每 100 名新生儿中约有 3~10 个患有各种程度不同的遗传病。遗传病是指完全或部分由遗传因素决定的疾病, 多为先天性的, 常表现为后天发病如 21 三体综合征、多指(趾)、先天性聋哑、血友病等, 这类遗传病完全由遗传因素决定发病, 但出生一定时间后才发病, 有时要经过几年、十几年甚至几十年后才能出现明显症状。在先天性遗传病中, 最严重的是染色体病或称染色体综合征, 是指发生在染色体水平上的遗传物质改变, 表现为染色体数目或结构上的异常。由于染色体病累及的基因数目较多, 故症状通常很严重, 累及多器官、多系统的畸变和功能异常。目前, 染色体病尚没有行之有效的治疗手段, 只能通过产前诊断进行二级预防, 可以降低出生缺陷, 提高人口素质^[1]。本研究就近年来, 对在深圳市第二人民医院产前诊断中心进行产前诊断的孕妇羊水核型结果进行分析, 以期获得胎儿染色体病发生的情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月至 2021 年 12 月在深圳市第二人民医院产前诊断中心门诊就诊, 符合产前诊断指征并同意羊膜腔穿刺, 且签署知情同意书的 2689 例孕妇为研究对象。孕妇年龄 16~49 岁, 孕周 16~26 周。产前诊断指征为: (1) 孕妇年龄达 35 岁或以上(或丈夫年龄达 40 岁或以上); (2) 孕早、中期血清学筛查阳性的孕妇; (3) 夫妇一方为染色体病患者, 或曾妊娠、生育过染色体病患者的孕妇; (4) 有不明原因自然流产史、畸胎史、死胎或死产史的孕妇; (5) B 超检查发现异常者(如羊水过多、羊水过少等、与染色体疾病有关的标记或畸形); (6) 疑为宫内感染的胎儿(如弓形体、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒感染等); (7) 生育过水肿胎或贫血患儿, 或夫妇双方均为地中海贫血携带者; (8) 夫妇一方有致畸物质接触史; 生育过智力低下患儿者; (9) 怀有严重单基因遗传病高风险胎儿的孕妇; (10) 夫妇一方为先天性神经管缺陷患者, 或曾妊娠、生育过该病患者的孕妇; (11) 有遗传性疾病的家族史; 夫妇一方

患有先天性代谢性疾病或者已生过该病患者的孕妇; (12) 胎儿发育迟缓的孕妇。本研究已经通过深圳市第二人民医院医学伦理审查(伦理批件号: 20221101009)。

1.2 方法

在孕 16~26 周时, 通过超声引导, 抽取 20 mL 左右的羊水, 1200 r·min⁻¹ 离心 10 min, 双人双线无菌操作, 去上清, 余 0.5~1.0 mL 的沉淀制成悬液, 分别接种于装有 3 mL 不同的羊水培养基的培养皿里, 混匀后置于 5% CO₂ 的 37 °C 培养箱, 静置 7 d, 对照日光灯或倒置显微镜观察羊水细胞生长情况, 克隆团占培养皿底部面积 1/2 左右即可换液, 次日或第 3 日当克隆团变大、圆亮的细胞多时收获, 8 mL 低渗液低渗 5 min, 1.5 mL 固定液预固定 5 min, 1200 r·min⁻¹ 离心 10 min, 10 mL 固定液固定 2 次, 次日烤片机滴片, 85 °C 烤箱 3~4 h, 分带染色。

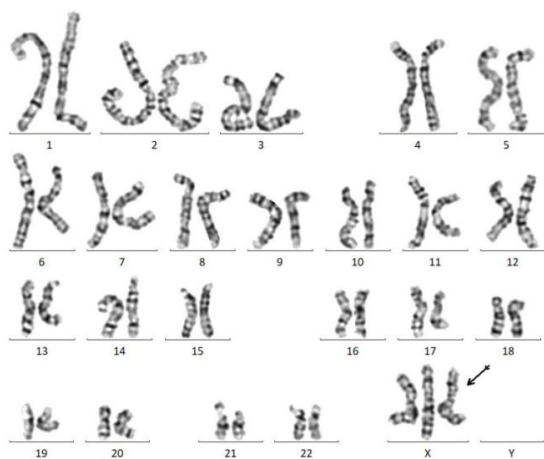
1.3 核型分析

按照人类细胞遗传学国际命名体制标准, 选择良好完整的中期分裂相计数 20 个以上, 嵌合加大计数至 100 个(一线二线分别统计), 制图分析 5 个核型或以上。99% 以上的羊水标本同时做染色体微阵列分析技术(chromosomal microarray analysis, CMA) 或多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA), 所有羊膜腔穿刺孕妇进行追踪随访。

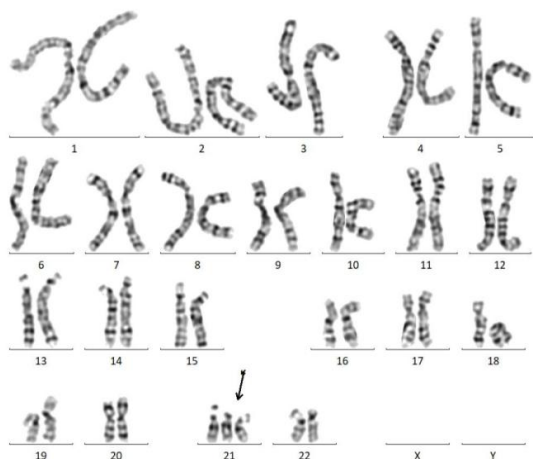
2 结果

2.1 染色体数目异常

2689 例妊娠中期羊膜腔穿刺孕妇羊水染色体核型分析结果显示: 异常核型 268 例, 异常率为 9.97% (268/2689); 其中数目异常 210 例(包括嵌合异常), 检出率为 7.81% (210/2689)。210 例染色体数目异常中 21 三体综合征 98 例, 占数目异常的 46.67% (98/210); 18 三体综合征 16 例, 占数目异常的 7.62% (16/210); 13 三体综合征 2 例, 占数目异常的 0.95% (2/210); 20 三体综合征 2 例, 占数目异常的 0.95% (2/210); 8 号三体综合征 1 例, 占数目异常的 0.48% (1/210); 性染色体数目异常 88 例, 占数目异常的 41.90% (88/210); 三倍体 1 例, 占数目异常的 0.48% (1/210); 标记染色体 2 例, 占数目异常的 0.95% (2/210)。所有染色体数目异常病例 CMA 结果均符合 G 带核型分析结果(低比例嵌合除外), 见表 1、图 1。



A. 47,XXX



B. 47,XN,+21

图1 染色体数目异常核型图

表1 210例产前诊断羊水染色体数目异常核型

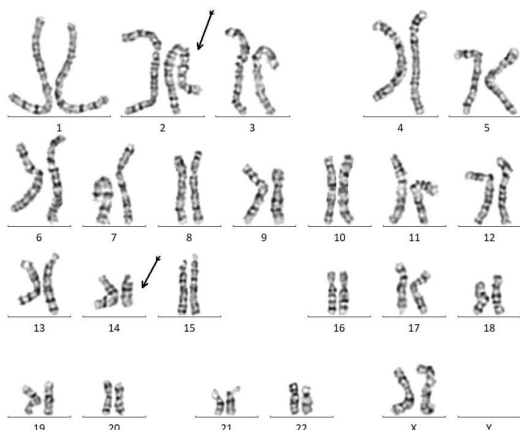
| 异常核型 | n | CMA | 异常核型 | n | CMA |
|-----------------|----|-----|---------------------|----|--------|
| 47,XN,+21 | 92 | 符合 | 47,XYY | 16 | 符合 |
| 47,XN,+18 | 16 | 符合 | 45,X/47,XXX | 2 | 符合 |
| 47,XN,+13 | 1 | 符合 | 45,X/46,XX (XY) | 13 | 符合 |
| 47,XN,+13/46,XN | 1 | 符合 | 45,X[17]/47,XYY[63] | 1 | 符合 |
| 47,XN,+21/46,XN | 6 | 符合 | 46,XX/46,XY | 1 | 符合 |
| 47,XN,+20/46,XN | 2 | 符合 | 47,XXX/46,XY | 1 | 符合 |
| 47,XN,+8/46,XN | 1 | 符合 | 47,XXX/46,XX | 1 | 符合 |
| 69,XXX | 1 | 符合 | 45,X/46,XY | 1 | 符合 |
| 45,X | 5 | 符合 | 47,XN,+mar/46,XN | 1 | 10片段重复 |
| 47,XXX | 8 | 符合 | 47,XN,+mar/46,XN | 1 | 阴性 |
| 47,XXY | 38 | 符合 | 45,X/46,X,iYp | 1 | 符合 |

注：CMA — 染色体微阵列分析技术。

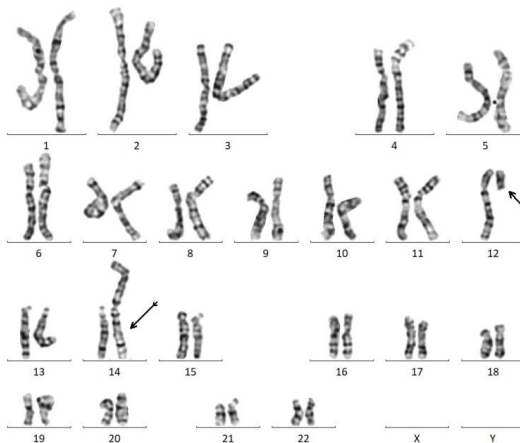
2.2 染色体结构异常

2689例妊娠中期羊膜腔穿刺孕妇羊水染色体核型

分析结果显示：结构异常58例，检出率为2.16%（58/2689）。其中易位型15例（25.86%），倒位6例（10.34%），重复5例（8.62%），衍生12例（20.69%），缺失17例（29.31%），环状1例（1.72%），增加1例（1.72%），等臂1例（1.72%）。CMA结果在易位和倒位型结构异常中均显示正常。在12例衍生染色体异常中CMA检出8例异常核型。在重复、缺少、环状、等臂染色体结构异常中CMA均检出异常，见表2、图2。



A. 46,XN,t(2;14)(p25;q24)



B. 46,XN,t(12;14)(q10;q10)

图2 染色体结构异常核型图

2.3 染色体多态核型

2689例妊娠中期羊水染色体核型检测结果中共发现多态核型123例，检出率为4.57%。多态核型中倒位23例（18.70%），次缢痕增长49例（39.84%），次缢痕减少5例（4.07%），随体增大6例（4.88%），随体缺失1例（0.81%），双随体13例（10.57%），随体柄增长26例（21.14%），见表3。

表 2 58 例产前诊断羊水染色体结构异常核型

| 类型 | 异常核型 | n | 分子结果 | 类型 | 异常核型 | n | 分子结果 |
|----|---------------------------------|---|------------------------------|----|--------------------------------|---|---|
| 易位 | 47,XN,t(12;15)(q24.1;q22)mat | 1 | CMA: 正常 | 衍生 | 45,XN,der(13;14)(q10;q10) | 2 | CMA: 正常 |
| | 46,XN,t(1;2)(p13;q35) | 1 | CMA: 正常 | | 45,XN,der(13;21)(q10;q10) | 1 | CMA: 正常 |
| | 46,XN,t(6;11)(q25;q22)dn | 1 | CMA: 正常 | | 45,XN,der(13;15)(q10;q10) | 1 | CMA: 正常 |
| | 46,XN,t(1;2)(q10;p10)dn | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,der(13)t(9;13)(q21;q12) | 1 | CMA:9p24.3q21.11dup70.8MB, 13q11q12.12del5.3MB |
| | 46,X,t(X;1)(p10;p10) | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,der(21:21)(q10;q10),+21, | 6 | CMA:21 三体 |
| | 46,XN,t(12;14)(q10;q10) | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,der(21)dup(q21.1q22.1) | 1 | CMA:21q21.1q22.1 重复 14.4MB |
| | 46,XN,t(2;8)(p13;p21)pat | 1 | CMA: 正常 | 缺失 | 46,XN,del(1)(p36.2) | 1 | CMA:1p36.33p36.23del 7.3MB, 1p36.23p36.22dup1.3MB |
| | 46,XN,t(12;14)(q13.1;q32.3)mat | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(1),t(1;2)(q44;p21) | 1 | CMA:1q44del1.9MB; 2p25.3dup44MB |
| | 46,XN,t(2;14)(p25;q24)pat | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(4)(q34) | 1 | CMA:4q34.1del15MB |
| | 46,XN,t(6;10)(q13;p11.2)mat | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(4)(q35) | 1 | CMA:4q35del |
| | 46,XN,t(2;4)(p21;q35) | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(5)(p15.3) | 4 | CMA:5p15.33p15.32 del 4.6MB |
| | 46,XN,t(1;8)(q42;q21.2) | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(7)(q33) | 1 | CMA:7q32.3del 27MB,10p15.3dup 5MB |
| | 46,XN,t(11;22)(q23.3;q11.23)mat | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(9)(p22) | 1 | CMA:9p24.3p22.3 del 14.9MB |
| | 46,XN,t(3;9)(p13;p22) | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(10)(q26)dn | 1 | CMA:7q35dup1.4MB; 10q26.12q26.3del12.8MB |
| | 46,XN,t(3;12)(q23;p13) | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(17)(q25) | 1 | CMA:17q25del 3MB |
| 倒位 | 46,X,inv(Y)(p11.2q11.2) | 4 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(18)(p10) | 1 | CMA:18p10del |
| | 46,XN,inv(11)(p11.2q23)mat | 1 | CMA: 正常 | | 46,XN,del(X)(p22.1) | 2 | CMA:Xp22.2p22.12 del 8.2MB |
| | 46,XN,inv(3)(q21q26.2) | 1 | CMA: 正常 | | 46,X,del(X)(p22.3) | 1 | CMA:Xp22.31del1.68MB |
| 重复 | 46,XX,dup(X)(q21:q24) | 1 | CMA:xq21.3q24dup28MB 嵌合体 20% | | 46,XY,del(X)(q28) | 1 | MLPA:XY,Xq28 拷贝数降低 |
| | 46,XN,dup(2)(p14p16.3) | 1 | CMA:2p16.3dup14MB | 环状 | 46,XN,r(4)(p16q35) | 1 | CMA:4p16.3p16.1 缺失 8.653MB, 4q35.2 缺失 355kB |
| | 46,XX,dup(X)(p22.3q22.1) | 1 | CMA:Xdup101MB, del53MB | 增加 | 46,XN,add(7)(p22) | 1 | MLPA 正常 |
| | 46,XN,dup(4)(q12q13) | 1 | CMA:4q12q13.1dup4.5MB | 等臂 | 45,X/46,X,i(X)(q10) | 1 | CMA:del(X)(p22.3-p11.21) |
| | 46,XN,dup(15)(q11.2q13.1) | 1 | CMA:15q11.2q13.1 dup5.8MB | | | | |

注: CMA 一染色体微阵列分析技术; MLPA 一多重连接探针扩增技术。

表 3 123 例产前诊断羊水染色体多态核型

| 类型 | 多态核型 | n | 类型 | 多态核型 | n |
|-------|--------------|----|-------|---------------|---|
| 倒位 | 46,XN,inv(9) | 21 | 双随体 | 46,XN,13pss | 3 |
| | 46,X,inv(Y) | 2 | | 46,XN,14pss | 1 |
| 次缢痕增长 | 46,XN,1qh+ | 33 | | 46,XN,15pss | 4 |
| | 46,XN,9qh+ | 5 | | 46,XN,21pss | 3 |
| | 46,XN,16qh+ | 10 | | 46,XN,22pss | 2 |
| | 46,XN,21ph+ | 1 | 随体柄增长 | 46,XN,13pstk+ | 1 |
| 次缢痕减少 | 46,XN,1qh- | 1 | | 46,XN,14pstk+ | 3 |
| | 46,XN,Yqh- | 4 | | 46,XN,15pstk+ | 5 |
| 随体增大 | 46,XN,15ps+ | 3 | | 46,XN,21pstk+ | 6 |
| | 46,XN,22ps+ | 3 | | 46,XN,22pstk+ | 9 |
| 随体缺失 | 46,XN,22ps- | 1 | | 6,XN,14qs | 2 |

3 讨论

自上个世纪 60 年代开始, 产前染色体异常检测就已经开展, 当时主要用于筛查 21 三体综合征^[1]。随着技术的进步, CMA 和新一代基因组测序技术 (next generation sequencing, NGS) 开始应用于产前染色体异常的诊断实践。CMA 又可分为两种: 基于单核苷酸多态性的阵列芯片技术和基于比较基因组杂交芯片技术^[2]。新一代基因

组测序技术根据测序的范围分为针对临床已知疾病基因组外显子测序, 针对全基因组外显子测序和包含调节性脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA)、非编码 DNA 及线粒体 DNA 的全基因组 DNA 测序^[3]。染色体核型分析可辨别分裂期染色体达 5 ~ 10 Mb 的分辨率水平, 可有效检出异倍体、多倍体、大片段染色体重排和嵌合体等, 但对染色体微缺失微重复、单基因突变、单亲二倍体和其他表观遗传疾病无法有效检出。虽然已经有几十年的临床实践和许多新技术的发展, 染色体核型分析依然是产前医学诊断中的金标准。

笔者回顾分析了在深圳市第二人民医院产前诊断中心 2689 例孕中期羊水染色体核型结果, 共发现 210 例染色体数目异常和 58 例染色体结构异常, 总体异常检出率 9.97%, 其中染色体数目异常检出率 7.81%, 染色体结构异常检出率 2.16%, 这和深圳地区另一家单位报道的异常检出率相似 (总体异常检出率 9.78%, 染色体数目异常 6.46%, 染色体结构异常 3.32%)^[4]。在我国中原地区, 有学者报道 12365 例核型检查中异常核型总检出率

3.46%，其中染色体数目异常率 1.61%，染色体结构异常率 1.85%^[5]，同一地区另一个学者 20038 例染色体核型分析中，检出异常率 14.21%，其中数目异常占 9.21%，结构异常占 4.36%^[6]。在我国华西地区，谢良玉等报道了 63581 例羊水染色体核型分析结果中总体异常检出率 3.13%^[7]，同一地区另一家单位报告 15156 例羊水核型分析中检出异常率 3.07%^[8]。由上可以看出，这种染色体异常核型检出率有明显的地区差异，主要原因可能是与地域人口群体差异、孕妇产前筛查指针构成比不同有关。染色体异常核型检出率在不同产前染色体筛查指征中具有显著的检出差异，其中因无创产前筛查阳性孕妇和双亲染色体异常胎儿发生染色体异常的风险最高，深圳地区孕妇染色体筛查中以无创产前筛查阳性和高龄产妇占比较大，因而胎儿羊水异常染色体核型检出率更高。染色体数目异常比例中检出率最高的是 21 三体综合征（46.67%），其次是性染色体数目异常（41.90%）和 18 三体综合征（7.62%）。这和其他学者报道的比例比较接近，因而针对唐氏综合征（21 三体综合征）、爱德华氏综合征（18 三体综合征）、Patau 综合征（13 三体综合征）和性染色体异常包括特纳综合征（45, X）和克氏综合征（47, XXY）的无创产前筛查可以筛出绝大部分染色体数目异常胎儿^[9]。

本研究数据显示，染色体结构异常总体检出率为 2.16%，国内其他地区结构异常检出率报道的有 1.85%，4.36%，0.62%，3.32% 不等^[5-8]。染色体的结构异常包括易位、倒位、重复、衍生、缺失、环状、增加、等臂等。本研究结果发现，最常见的染色体结构异常是染色体易位（25.86%）和缺失（29.31%），易位多涉及 12 号、2 号、14 号染色体，可能导致原癌基因的激活，而染色体片段缺失常常导致功能蛋白的缺失。有报道统计，在高龄产妇合并无创产前筛查高风险者检出染色体数目异常核型的风险最高，其次是合并产前超声检查异常者。在双亲具有染色体异常携带者中，发生染色体结构异常的风险最高^[10]。

此外，本研究还筛查出 123 例染色体多态核型，多态核型检出率为 4.57%。检出的多态核型包括染色体倒位、次缢痕增长、随体增大、双随体、随体柄增长，占比最大的多态核型是 1 号次缢痕增长 1qh+（26.82%），其次是 9 号染色体倒位（17.07%）和 16 号次缢痕增长 16qh+（8.13%）。染色体多态属遗传群体多态性改变，主要是由于染色体异染色质区重复序列的增加可导致次缢痕增长，一般不会引起明显临床症状^[11]。有报道称，9 号染色体倒位可影响女性生殖器官发育及男性精子功能^[12]，笔者之前也报道 122 例产前筛查为多态核型的出生

婴儿中发现 20 例具有同程度的畸形和先天病的情况^[13]。由此，在产前遗传咨询中，对于染色体多态核型结果，一般建议胎儿双亲进行外周血染色体核型分析，若多态核型来自父母，参考双亲的身体和智力发育状况判断妊娠结果，对于新发的胎儿多态性变异，其对胎儿智力和身体发育的影响还有待更多研究报道的积累。

本研究在对羊水进行常规染色体 G 带核型分析的同时，还进行了 CMA 的同步检测。统计结果显示，在染色体数目异常胎儿中，两种不同检测方法均检出了相同的结果，但在染色体结构异常胎儿中，所有的染色体平衡易位、倒位 CMA 显示正常结果，在其他染色体结构异常中 CMA 与 G 带染色核型分析结果相似达 81%。CMA 技术具有精确，高分辨率，高通量，高自动化等优点^[14]，在先天异常和发育异常个体中进行 CMA 检测已达成专家共识^[15]，其高精度的定位特点弥补 G 带染色核型分析检测的染色体结构异常，对遗传咨询时更具有指导性，但正如结果发现，对于染色体的平衡易位和倒位是 CMA 技术检测的盲点，因而同时进行 CMA 和 G 带染色核型分析具有很好的互补性。

综合运用无创产前筛查检测结合羊水染色体核型分析、CMA 检测可筛查和检测出绝大部分染色体异常胎儿，新一代分子诊断技术的发展应用为产前遗传咨询提供更多指导依据，对防止胎儿染色体病出生缺陷，提高人工质量，优生优育具有重要的临床意义。

〔参考文献〕

- (1) Grande M, Arigita M, Borobio V, et al. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers (J). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 39(2): 157-163.
- (2) Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for pre-natal diagnosis (J). *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2175-2184.
- (3) Abou TA, Mason SH. Considerations for whole exome sequencing unique to prenatal care (J). *Hum Genet*, 2020, 139(9): 1149-1159.
- (4) 李素丽, 罗福薇, 陈武斌, 等. 11807 例羊水染色体核型分析在产前诊断中的应用价值探讨 (J). *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(7): 805-807.
- (5) Xiao H, Yang YL, Zhang CY, et al. Karyotype analysis with amniotic fluid in 12365 pregnant women with indications for genetic amniocentesis and strategies of prenatal diagnosis (J). *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 36(3): 293-296.
- (6) 朱若男, 时盼来, 赵军红, 等. 20038 例羊水染色体核型与不同产前诊断指征关系的分析 (J). *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(3): 300-302.

(7) 谢良玉, 王和, 赵小文, 等. 中孕期胎儿染色体异常高危孕妇羊水细胞胎儿染色体核型及介入性产前诊断指征的大样本分析 (J). 中华妇幼临床医学杂志, 2022, 18(1): 73-79.

(8) 曾兰, 邓光明, 邓艺, 等. 15156 例孕中期和孕晚期高危孕妇羊水细胞染色体核型分析 (J). 四川医学, 2020, 41(1): 62-65.

(9) 易翠兴, 李东至, 袁思敏, 等. QF-PCR 技术联合染色体核型分析在羊水产前诊断中的应用 (J). 海南医学, 2020, 31(20): 2617-2619.

(10) Shi Y, Ma J, Xue Y, et al. The assessment of combined karyotype analysis and chromosomal microarray in pregnant women of advanced maternal age: a multicenter study (J). Ann Transl Med, 2019, 7(14): 318.

(11) 于萍, 王和, 袁粒星. 产前诊断技术及其临床应用 (J). 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(4): 14-17.

(12) 王婷婷, 吴晓飞, 姜玲波, 等. 892 例染色体多态性细胞遗传学分析 (J). 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(3): 43-44.

(13) 林秀华, 郭辉, 肖伟伟, 等. 122 例孕中期胎儿脐带染色体多态性临床分析 (J). 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(3): 370-372.

(14) Lovrecic L, Remec ZI, Volk M, et al. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation in prenatal setting (J). BMC Med Genet, 2016, 17(1): 81.

(15) David TM, Margaret PA, Swaroop A, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies (J). The American Journal of Human Genetics, 2010, 86(5): 749-764.

(文章编号) 1007-0893(2023)01-0027-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.01.008

PON1Q192R 基因多态性与冠心病患者使用氯吡格雷疗效的关系

蔡 静¹ 李亚晔² 王亚勇² 程路峰^{1*}

(1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830063)

[摘要] **目的:** 探讨不同民族 PON1Q192R 等位基因变异频率以及 PON1Q192R 基因多态性与冠心病患者氯吡格雷抵抗 (CR) 的关联性。**方法:** 纳入新疆医科大学第二附属医院 2020 年 1 月至 2020 年 12 月使用氯吡格雷且诊断为冠心病的患者 127 例, 患者每日服用氯吡格雷 75 mg, 5 d 后用血栓弹力图测定相关参数, 并进行 CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17 和 PON1Q192R 基因分型检测。**结果:** 不同民族之间 PON1Q192R 基因突变频率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 患者的血栓弹力图参数结果显示, PON1Q192R 基突变并不会显著降低氯吡格雷疗效。**结论:** PON1Q192R 基因突变频率与冠心病患者氯吡格雷反应的相关性还需要进一步研究。

[关键词] 冠心病; 氯吡格雷; CYP2C19*2 基因、CYP2C1*3 基因; PON1Q192R 基因

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** B

Relationship between PON1Q192R Gene Polymorphism and the Efficacy of Clopidogrel in Patients with Coronary Heart Disease

CAI Jing¹, LI Ya-tan², WANG Ya-yong², CHENG Lu-feng^{1*}

(1. Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830011; 2. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830063)

[Abstract] **Objective** To investigate the association of PON1Q192R allele variation frequency and PON1Q192R gene

[收稿日期] 2022 - 11 - 13

[作者简介] 蔡静, 女, 主管药师, 主要研究方向是心血管药理方面。

[*通信作者] 程路峰 (E-mail: 617212618@qq.com; Tel: 18070059339)