http://www.zjujournals.com/med
DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.08.10

出生缺陷预防控制

·专题报道·

孕妇年龄影响胎儿性染色体非整倍体风险

雷　雨[1],董旻岳[2]
1. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310029
2. 浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科 生殖遗传教育部重点实验室, 浙江 杭州 310006

[摘　要]　**目的**:分析孕妇年龄对胎儿性染色体非整倍体发生风险的影响。**方法**:以 2014 年 1 月至 2018 年 7 月在浙江大学医学院附属妇产科医院行羊水染色体核型分析的孕妇为研究对象,分为非高龄组(≤28 岁、>28 ~ 34 岁)和高龄组(>34 ~ <38 岁和≥38 岁),比较各组间胎儿性染色体非整倍体的发生率。**结果**:>34 ~ <38 岁组胎儿 45,X 的发生率低于≤28 岁组($P<0.05$);高龄组两个亚组胎儿总的性染色体三体的发生率高于非高龄组的两个亚组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);≥38 岁组 47,XXX 发生率高于 >28 ~ 34 岁组($P<0.05$);高龄两组 47,XXY 发生率高于非高龄组的两个亚组($P<0.01$);各组间胎儿 47,XYY 发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。排除无创产前检测提示性染色体异常高风险孕妇后,高龄组两个亚组胎儿 45,X 发生率均低于≤28 岁组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且 >34 ~ <38 岁组 45,X 发生率低于 >28 ~ 34 岁组($P<0.05$);其余结果均与全部孕妇结果一致。**结论**:孕妇年龄越大,胎儿 45,X 发生风险降低,但 47,XXX 和 47,XXY 的发生风险升高。

[关键词]　胎儿/畸形; 孕妇; 年龄因素; 性染色体/遗传学; 非整倍性; 三体性; 异常核型; 产前诊断
[中图分类号]　R715.3　　[文献标志码]　A

Association of maternal age with fetal sex chromosome aneuploidies

LEI Yu[1], DONG Minyue[2] (*1. School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China; 2. Key Laboratory of Reproductive Genetics, Ministry of Education, Department of Reproductive Genetics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China*)
Corresponding author: DONG Minyue, E-mail: dongmy@zju.edu.cn, https://orcid.org/0000-0002-4344-7924

收稿日期:2019-04-01　　**接受日期**:2019-05-31
基金项目:浙江省重点研发计划(2019C03025)
第一作者:雷　雨(1994—),女,博士研究生,主要从事生殖遗传学研究;E-mail: 3120103467@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-3721-6193
通信作者:董旻岳(1964—),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事生殖遗传学研究;E-mail: dongmy@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-4344-7924

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the impact of maternal age on sex chromosome aneuploidies (SCA). **Methods**: Pregnant women who had karyotype analysis of amniotic fluid in Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine from January 2014 to July 2018 were recruited. The association of the maternal age with fetal SCAs was analyzed. **Results**: The incidence of 45, X in age group >34 - <38 was lower than that of ≤ 28 age group ($P < 0.05$). For the incidences of total sex chromosome trisomy and 47, XXY in age groups 34 - <38 and ≥38 were higher than age groups ≤28 and >28 -34 ($P<0.05$ or $P<0.01$). The incidence of 47, XXX in age group ≥ 38 was higher than that in age group >28 -34 ($P<0.05$). However, the incidence of 47, XYY had no differences among the four groups ($P>0.05$). After excluding the high risk of sex chromosome abnormalities by non-invasive prenatal testing (NIPT), we found that for 45, X, the incidences of two groups with advanced age were lower than that of ≤ 28 year-old group of age group ($P<0.05$ or $P<0.01$), and incidence in age group >34 - <38 was also lower than that in age group >28 - 34 ($P<0.05$). The other results were consistent with those without excluding the high risk of sex chromosome abnormalities by NIPT. **Conclusion**: Advanced age decreases the incidence of 45, X, but increases the risk of sex chromosome trisomy, especially 47, XXX and 47, XXY.

[**Key words**] Fetus/abnormalities; Pregnant women; Age factors; Sex chromosomes/genetics; Aneuploidy; Trisomy; Abnormal karyotype; Prenatal diagnosis

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(4):409-413.]

胎儿性染色体异常主要包括数目异常和结构异常。胎儿性染色体数目异常即性染色体非整倍体,包括45,X(特纳综合征)、47,XXY(克兰费尔特综合征)、47,XXX(超雌综合征)和47,XYY(超雄综合征)等。据统计,新生儿性染色体非整倍体的发生率约为1/448[1]。有研究表明,性染色体非整倍体的发生率可能与父亲和母亲年龄、母亲孕产次等相关,但相关研究较少,且结论也有较大差异。Carothers等[2]观察到胎儿47,XXX的发生率在孕妇年龄为30岁时最低,低于或高于30岁均会增加其发生风险;胎儿47,XXY的发生风险随孕妇年龄增长而增加;而47,XYY的发生风险则与孕妇年龄呈负相关。Ferguson-Smith等[3]在35岁以上孕妇中研究发现,胎儿45,X发生率与孕妇年龄增长呈负相关,47,XXX和47,XXY发生率随孕妇年龄而升高,而47,XYY与孕妇年龄无明显关系。Schreinemachers等[4]也观察了35岁以上孕妇的年龄与胎儿性染色体三体发生率的关系,其研究结果与Ferguson-Smith等[3]的研究结果相似,不同的是,他们发现胎儿47,XYY发生率随孕妇年龄增长略有下降。

随着中国计划生育政策调整,高龄孕产妇的比例逐渐增大,本研究通过比较不同年龄段孕妇羊水核型中性染色体非整倍体的发生率,进一步阐明孕妇年龄与胎儿性染色体非整倍体发生风险之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对 象

收集2014年1月至2018年7月在浙江大学医学院附属妇产科医院行羊水染色体核型分析的10 462名孕16^{+0}~22^{+6}周孕妇的资料。纳入标准包括高龄、产前唐氏筛查高风险(T21≥1/270,T18≥1/350)、胎儿结构异常、有不良孕产史、孕期用药史、孕妇自行要求等。排除标准包括信息不全(175例)、样本采集或检测失败(106例)、双胎或多胎(183例)、死胎(1例)、试管婴儿(102例)、夫妇一方有性染色体异常(39例)。

共纳入9856名孕妇,年龄16~49岁,平均(34 ± 5)岁,其中无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)提示性染色体异常高风险158例。根据年龄,将孕妇初步分为高龄和非高

龄两大组,并进一步将两组细分为≤28 岁、>28 ~ 34 岁和 >34 ~ <38 岁、≥38 岁四个亚组。

本研究方案经浙江大学附属妇产科医院伦理委员会审批通过[(2019)伦理科第(025)号],研究对象对相关检查知情同意。

1.2　羊水核型分析检测染色体异常

在超声指导下行羊膜腔穿刺,抽取 20 mL 羊水用于核型分析。羊水细胞培养根据浙江大学附属妇产科医院细胞遗传学指南进行,依据人类细胞遗传学国际命名体制(2016)描述染色体核型[5]。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数数据以例数和千分率[n(‰)]描述,组间比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　胎儿性染色体非整倍体核型统计

羊水染色体核型分析检出胎儿性染色体非整倍体共 154 例,发生率为 15.63‰,其中 45,X、47,XXX(包括 48,XXXX)、47,XXY(包括 48,XXYY)和 47,XYY 分别为 51、35、44、24 例,发生率分别为 5.17‰、3.55‰、4.46‰和 2.44‰。

排除 158 例 NIPT 提示性染色体异常高风险孕妇后,检出胎儿性染色体非整倍体共 82 例,发生率为 8.46‰,其中 45,X、47,XXX、47,XXY 和 47,XYY 分别为 32、16、23、11 例,发生率分别为 3.30‰、1.65‰、2.37‰和 1.13‰。

2.2　孕妇年龄与胎儿性染色单体的关系

>34 ~ <38 岁组胎儿性染色体单体发生率低于≤28 岁组($P<0.05$),其他各组间差异无统计学意义。排除 NIPT 提示性染色体异常高风险孕妇,>34 ~ <38 岁和≥38 岁组胎儿性染色体单体的发生率均低于≤28 岁组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),>34 ~ <38 岁组胎儿性染色体单体的发生率低于 >28 ~34 岁组($P<0.05$),其余各组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1、2。

2.3　孕妇年龄与胎儿性染色体三体的关系

2 个高龄亚组的胎儿性染色体三体的发生率均高于非高龄的 2 个亚组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。其中,高龄组胎儿 47,XXY 的发生率高于非高龄组(均 $P<0.01$);≥38 岁组胎儿 47,XXX 的发生率高于 >28 ~34 岁组($P<0.05$),但各年龄组间胎儿 47,XYY 的发生率差异无统计学意义。见表 1。

表 1　不同年龄段孕妇性染色体非整倍体的检出率

Table 1　Rates of sex chromosomal aneuploidies in different age groups

[n(‰)]

组　别	n	单体:45,X	三　体			
			47,XXX	47,XXY	47,XYY	合　计
≤28 岁	2167	18(8.31)	9(4.15)	3(1.38)	2(0.92)	14(6.46)
>28 ~34 岁	2738	17(6.21)	4(1.46)	5(1.83)	9(3.29)	18(6.57)
>34 ~ <38 岁	2317	6(2.59)*	8(3.45)	16(6.91)$^{**\#\#}$	8(3.45)	32(13.81)$^{*\#\#}$
≥38 岁	2634	10(3.80)	14(5.32)$^{\#}$	20(7.59)$^{**\#\#}$	5(1.90)	39(14.81)$^{**\#\#}$

与≤28 岁组比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与 >28 ~34 岁组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$.

表 2　排除无创产前检测高风险孕妇后不同年龄段性染色体非整倍体的检出率

Table 2　Rates of sex chromosomal aneuploidies in different age groups after excluding the high risk of sex chromosomal aneuploidies by non-invasive prenatal testing

[n(‰)]

组　别	n	单体:45,X	三　体			
			47,XXX	47,XXY	47,XYY	合　计
≤28 岁	2134	13(6.07)	4(1.87)	0	1(0.47)	5(2.34)
>28 ~34 岁	2701	12(4.44)	1(0.37)	2(0.74)	4(1.48)	7(2.59)
>34 ~ <38 岁	2269	2(0.88)$^{**\#}$	4(1.76)	11(4.85)$^{**\#\#}$	4(1.76)	19(8.37)$^{**\#\#}$
≥38 岁	2594	5(1.93)*	7(2.70)$^{\#}$	10(3.86)$^{**\#}$	2(0.77)	19(7.32)$^{*\#}$

与≤28 岁组比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与 >28 ~34 岁组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$.

排除 NIPT 提示性染色体异常高风险孕妇后,两个高龄组的胎儿性染色体三体的发生率依然高于两个非高龄组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且各组间胎儿 47,XXX、47,XXY 和 47,XYY 与孕妇年龄之间的关系与排除 NIPT 之前一致,见表 2。

3 讨 论

性染色体非整倍体可以造成胎儿生理结构或功能上的损害[6-8],因此胎儿性染色体非整倍体的产前筛查和诊断是优生学的一项重要内容。在我国,高龄孕产妇的比例逐渐增大,孕母年龄对胎儿的影响越来越为人们所重视。然而,目前关于孕母年龄与胎儿性染色体非整倍体发生风险的关系相关研究尚少,结论不统一。因此,阐明两者之间的关系不仅有助于评估胎儿性染色体非整倍体发生的风险,而且有助于对不同年龄的孕产妇进行合理的产前筛查与产前诊断。

特纳综合征首次报道于 1938 年[9],是由于一条 X 染色体部分或全部缺失所致,其在活产女婴中的发生率为 1/2000 ~ 1/2500。由于特纳综合征易发生胎儿自然流产或死胎,其具体的发生率很难确定[6,10-11]。多项研究表明,外周血淋巴细胞中 X 染色体丢失的风险随年龄增加而增加[12-14],然而临床研究表明年轻女性发生胎儿 45,X 的比例更高[15]。本文资料也显示高龄孕妇中胎儿 45,X 的发生率低于非高龄孕妇,但与 Ferguson-Smith 等[3] 发现高龄孕妇中 45,X 的发生率随孕妇年龄增长而降低不同,本文资料显示 45,X 的发生率并不完全与孕妇的年龄呈负相关,≥38 岁组孕妇中胎儿 45,X 的发生率高于 >34 ~ <38 岁组,这是否意味着当孕妇的年龄达到一定高值时,45,X 的发生率会有所回升,有待未来扩大样本量来确定。

性染色体三体综合征包括克兰费尔特综合征、超雌综合征和超雄综合征。本文资料显示,高龄孕妇性染色体三体的总发生率高于非高龄孕妇。克兰费尔特综合征在性染色体三体中最为常见,其最主要的影响为男性不育[8]。与以往研究结果[2-4]相似,我们发现高龄会明显增加胎儿 47,XXY 发生风险,但我们在高龄组内的比较并没有证实孕妇年龄越高,胎儿发生 47,XXY 风险越高。与特纳综合征和克兰费尔特综合征不同,超雌/超雄综合征对个体的影响主要体现在神经和精神方面[16-17]。本文资料显示 47,XXX 在 >28 ~ 34 岁组内发生率最低,与 Carothers 等[2] 研究结果表明孕妇年龄 30 岁时胎儿 47,XXX 发生率最低相符。同时我们也发现,随着年龄的增长,47,XXX 的发生率有升高的趋势,但具体 47,XXX 的最低发病年龄还需要更多的研究。最后,与 Ferguson-Smith 等[3] 的结论一致,本次研究未发现 47,XYY 的发生率与母亲年龄明显关系,但观察到高龄组内 47,XYY 的发生率随年龄增长有下降的趋势。要明确孕妇年龄与胎儿 47,XYY 发生率是否存在相关性,还需要进一步扩大样本量。

由于高龄人群中行 NIPT 的比例大,NIPT 提示性染色体异常高风险的比例也可能随之上升,我们将研究对象分为排除和不排除 NIPT 提示性染色体异常高风险两种分类方法分别进行统计。结果表明,两种分类除了 45,X 在各年龄组间发生率差异不同外,其余结果均类似,这说明 NIPT 会更明显地增加年龄较高组的 45,X 检出率,也提示我们在分析母亲年龄对胎儿性染色体非整倍体发生率影响时,排除 NIPT 提示性染色体异常高风险后,其结果可信度更高。

综上所述,我们发现孕妇高龄会降低胎儿 45,X 的发生风险,增加胎儿性染色体三体尤其是 47,XXX 和 47,XXY 的发生风险,但这些性染色体异常的发生率并不完全与年龄成线性相关关系。本研究比较了整个育龄期不同年龄段孕妇的胎儿性染色体非整倍体发生率,而不仅局限在高龄人群,可以更好地反映两者的关系,是对先前研究结果的验证和补充。但是,本研究样本来自单个中心,研究样本量有限,且本研究为非随机对照临床试验,研究人群中高龄孕妇的比例明显高于正常妊娠人群,再加上非高龄组行羊膜腔穿刺几乎都是有产前检查异常或既往孕产史有异常的,因此本文资料中性染色体非整倍体的发生率可能高于实际发生率。此外,由于资料不完整,本研究未能排除孕产次、父亲年龄等混杂因素,而以往研究中发现胎儿性染色体非整倍体发生可能与这些因素有关[2,18]。未来我们需要进一步扩大样本量,并对妊娠中后期胎儿和出生后的个体进行随访。

参考文献

[1] NIELSEN J M. Treatment of the common vascular

hemiplegias[J]. **Cal West Med**,1938,49(3):181-182.
[2] CAROTHERS A D, COLLYER S, DE MEY R, et al. Parental age and birth order in the aetiology of some sex chromosome aneuploidies[J]. **Ann Hum Genet**, 1978,41(3):277-287.
[3] FERGUSON-SMITH M A, YATES J R. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses[J]. **Prenat Diagn**, 1984,4 Spec No:5-44.
[4] SCHREINEMACHERS D M, CROSS P K, HOOK E B. Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20 000 prenatal studies compared with estimated rates in live births [J]. **Hum Genet**,1982,61(4):318-324.
[5] STEVENS-KROEF M, SIMONS A, RACK K, et al. Cytogenetic nomenclature and reporting[J]. **Methods Mol Biol**,2017,1541:303-309.
[6] SÄVENDAHL L, DAVENPORT M L. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change[J]. **J Pediatr**,2000,137(4):455-459.
[7] GRAVHOLT C H, JUUL S, NAERAA R W, et al. Morbidity in Turner syndrome[J]. **J Clin Epidemiol**, 1998,51(2):147-158.
[8] SMYTH C M, BREMNER W J. Klinefelter syndrome [J]. **Arch Intern Med**,1998,158(12):1309-1314.
[9] TURNER H H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus [J]. **Endocrinology**,1938,23(5):566-574.
[10] BONDY C A, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group [J]. **J Clin Endocrinol Metab**,2007,92(1):10-25.
[11] STOCHHOLM K, JUUL S, JUEL K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome[J]. **J Clin Endocrinol Metab**,2006,91(10):3897-3902.
[12] FITZGERALD P H. A mechanism of X chromosome aneuploidy in lymphocytes of aging women [J]. **Humangenetik**,1975,28(2):153-158.
[13] FITZGERALD P H, MCEWAN C M. Total aneuploidy and age-related sex chromosome aneuploidy in cultured lymphocytes of normal men and women [J]. **Hum Genet**,1977,39(3):329-337.
[14] JARVIK L F, YEN F S, FU T K, et al. Chromosomes in old age: a six year longitudinal study [J]. **Hum Genet**,1976,33(1):17-22.
[15] HEFFNER L J. Advanced maternal age--how old is too old? [J]. **N Engl J Med**,2004,351(19):1927-1929.
[16] BASSETT A S, CHOW E W, WEKSBERG R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia [J]. **Am J Med Genet**,2000,97(1):45-51.
[17] VISOOTSAK J, GRAHAM J M JR. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies [J]. **Orphanet J Rare Dis**,2006,1:42.
[18] ERICKSON J D. Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order[J]. **Ann Hum Genet**, 1978,41(3):289-298.

[本文编辑　余　方　沈　敏]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

作者投稿时请提供 ORCID

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier,ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于 2009 年共同发起创建的,其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似:DOI 为科技文献的身份证,一文一证;ORCID 为科研人员的学术身份证,一人一证。若尚未获取 ORCID 的作者请先登录 https://orcid.org/,注册后免费获取 ORCID。本刊从 2015 年第 3 期起在作者信息栏添加 ORCID,即 https://orcid.org/后 16 位数字。如贺晶 ORCID 为 0000-0002-9579-9593,作者信息最后加上 https://orcid.org/0000-0002-9579-9593。