

黄荷凤院士团队：首例性腺基因嵌合行三代试管技术助孕婴儿健康诞生 缺陷儿出生 应从染色体和基因找原因

【医师报讯（融媒体见习记者 王璐 融媒体记者 裘佳）3月26日，一对同卵双胞胎在复旦大学附属妇产科医院黄浦院区呱呱坠地，这对婴儿是小珈夫妇多年求子后的得偿所愿，也是国际首例因男性性腺基因嵌合行PGT（胚胎移植前遗传学检测技术）助孕后得到健康子代的案例。

四次不良妊娠史 多年艰难求子路

在此次成功产子前，小珈有过四次不堪回首的记忆：2次胎停，1次孕7个月查出宝宝多发畸形引产，而第四次，年满38岁的小珈转向了辅助生殖，希望能通过三代试管技术“定制”一名健康的宝宝，但由于对前一

个引产宝宝只进行了针对高龄指征的胚胎染色体筛选后移植，而非彻底的基因检查，导致这次受孕过程在产检大排畸发现胎儿多发性骨骼发育异常时告终。

所幸的是，这次医生对小珈的胎儿做了基因检

测，检测显示胎儿身上带了位于1号染色体上的一个杂合的SF3B4:c.29delA（p.Asn101Ilefs*30）致病性突变。SF3B4致病性变异可导致Nager综合征，表现为肢端骨发育不全，以颅面、严重的小颌畸形和颧骨发育不全和四肢畸形为特征。



黄荷凤 院士

突破传统 在“对”的细胞中找到元凶

经过一年多的疗伤，小珈夫妇再次踏上了求子之路。结合基因检测报告，医生告诉小珈夫妇，胎儿这个突变是新发突变，且夫妻双方的血样中都没有检测到该致病性变异，因此再次生育像这个胎儿一样的婴儿可能性很小，可考虑自然怀孕。但经历了四次沉重打击的小珈还是担心万分，多方打听之下，来到了复旦大学附属妇产科医院黄荷凤院士和徐晨明主任的生殖遗传联合门诊咨询。

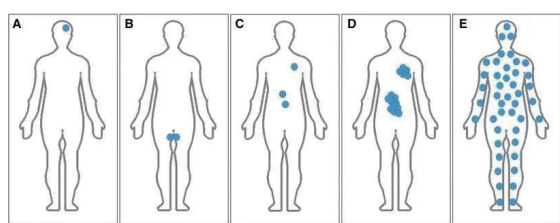
仔细查看了小珈的病史后，黄荷凤院士对自然怀孕的预后提出了质疑。虽然传统观点认

为生育新发突变受累患儿的夫妻再次妊娠的复发风险较低，仅1%~2%，但小珈已经有2次表型

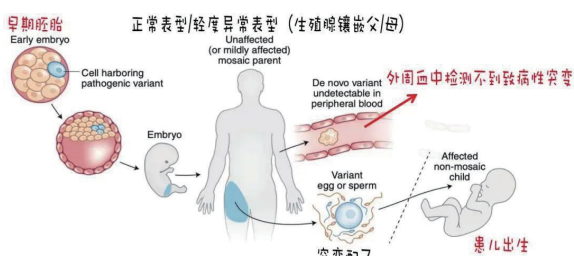
类同的畸形患儿生育史，不能仅靠传统观点进行判断，需要对夫妻的生殖腺嵌合现象进一步探

明，才能决定小珈的生殖策略。

嵌合现象是指从单一受精卵发育而成的同一个体细胞有不同的遗传组成的现象，嵌合现象既可发生在染色体层面，也可发生在基因水平，而且其分布有多种模式，包括全身分布或局限在某个组织的分布。假如嵌合发生于性腺，尽管在父母的血样当中没有发生基因突变，也可生育第二个患儿，如果生殖腺是完全型嵌合状态，其生育的风险可以高达50%。也就是说，如果变异存在于父亲的精子或母亲的卵子中，经过血液检测根本无法发现，只有在生殖细胞中才能寻到“真凶”。



嵌合现象



男性生殖腺嵌合与子代“新发”突变患儿出生过程

创新技术 对夫妻双方体细胞、精子基因高深度测序

虽然理论十分清晰，但具体的“追凶”过程并不容易，需要实验室建立能捕捉到极低比例嵌合的高灵敏基因检测技术。为了破解这个难题，黄荷凤院士团队为之研发了靶序列捕获超高深度测序技术体系，可将检测灵敏度较常规一代测序技术放大至少1000倍，不放过基因异常的蛛丝马迹。经过严格的技术测试，团队对夫妻双方的外周血、口腔黏膜细胞及男方的精子进行了突变检测。果不其然，研究团队在男

表1 夫妻双方的外周血、口腔黏膜细胞及男方精子的突变检测

样本编号	姓名	性别	与先证者亲缘关系	表型	样本类型
2190002BIAS		女	母亲	正常	外周血
2190004SIAS					唾液
2190001BIAS		男	父亲	正常	外周血
2190003SIAS					唾液
2190005MIAS					精液
2190006AIAS			胎儿		羊水DNA

检测项目

NM_005850.4 (SF3B4): c.29delA (p.Asn101Ilefs*30) 家系基因变异靶向高深度测序

检测结果

样本编号	检测变异位点 (hg38)	总测序深度	变异等位基因分数	变异杂合性
2190001BIAS		864597	<0.5%	正常纯合型
2190002BIAS		539782	<0.5%	正常纯合型
2190003SIAS	Chr1:149927731	528192	<0.5%	正常纯合型
2190004SIAS	delA	1098431	<0.5%	正常纯合型
2190005MIAS		491205	2.5%	变异杂合型
2190006AIAS		923477	32.49%	变异杂合型

方精子中发现了与先证者一致的致病性变异，比例大约2.6%（表1）。

拿到检测报告后，黄院士给了夫妻两个详细的遗传咨询，告知嵌

专家视角

孕育健康宝宝 主动被动筛查都要做好

主动出击：备孕前筛染色体、查基因

黄荷凤院士向记者介绍，平衡性染色体异常是导致女性复发性流产和不孕不育重要因素，其中染色体平衡易位最为常见，这类人群成年后会面临生育问题，因此建议夫妻在备孕前进行染色体筛查，尽量避免孕育缺陷儿。除去染色体变异，临床还会有0.7%~1%的新生儿会因基因异常而患有罕见病。

“在8000多种基因病中，在我国一般常见的有100多种。我希望备孕夫妇可以通过接受基因检测，对血友病、耳聋、地中海贫血等这些已知的罕见病进行规避。”黄荷凤院士表示。在怀孕期间，孕妇还可通过接受NT早孕期超声筛查、抽取外周血进行NIPT检测、羊水穿刺等进行筛查。

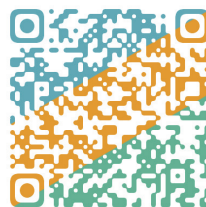
被动手段：若有缺陷儿，建议留样本

尽管临床上有一些主动规避缺陷儿出生的措施，但仍有不少夫妇是在发生过流产或已经孕育过缺陷儿后才前来就医。针对这种情况，黄荷凤院士呼吁，希望这类家长能及时保留缺陷儿的血液等组织样本，将其作为先证者对其进行基因检测，为未来孕育子代提供线索。“有些基因变异是在父母身上难以察觉的，临床有不少父母健康却生出缺陷儿的案例，”黄荷凤院士介绍道，“如果这个案例的夫妇能在第三胎引产后有意识地保留胎儿组织标本，就不必再次经历失去胎儿的痛苦。”

对于这个案例，黄荷凤院士补充道：“相较于提取女性卵母细胞，男性精子提取无创、伤害性更小，

因此，临床一般会选择先对丈夫的精子进行生殖腺嵌合的检查。若男性精子没有异常，妻子刚好需要接受试管婴儿等治疗或符合相应指征，则可对女方进行检查。”

最后，黄荷凤院士强调：“虽然这一案例比较罕见，但我仍希望能通过这个病例，让广大妇产科医生形成两个认识。一是如果遇到出生缺陷儿，必须要对其血液等组织标本进行染色体和基因检查；二是当一个家庭出现两个以上相同畸形的患儿时，要考虑到生殖腺嵌合的问题。”



扫一扫
关联阅读全文