

植入前遗传学诊断技术 (PGD)

16300720097 彭丽媛

一、技术简介

植入前遗传学诊断 (Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD), 又称孕前诊断, 是在第一代、第二代试管婴儿技术基础上发展起来的, 是指在胚胎植入前, 利用 DNA 分析技术对显微活检的胚胎细胞进行染色体异常或遗传性疾病诊断, 选择正常的胚胎植入。

种植前基因诊断还适用于年龄超过 35 岁的妇女筛选非整倍体, 解决年长妇女因胚胎基因异常引起的不孕或流产; 对平衡易位的夫妇选择基因平衡的胚胎进行移植。从根本上提高第一、第二代“试管婴儿”的妊娠成功率, 降低自然流产率, 提高妊娠质量, 可以有效地避免因盲目移植了携带异常基因的胚胎而不得不在孕期终止妊娠。

二、技术原理

PGD 检测过程中最重要的两个步骤是活检取样和遗传学检测。

1. 活检取样

(1) 极体活检

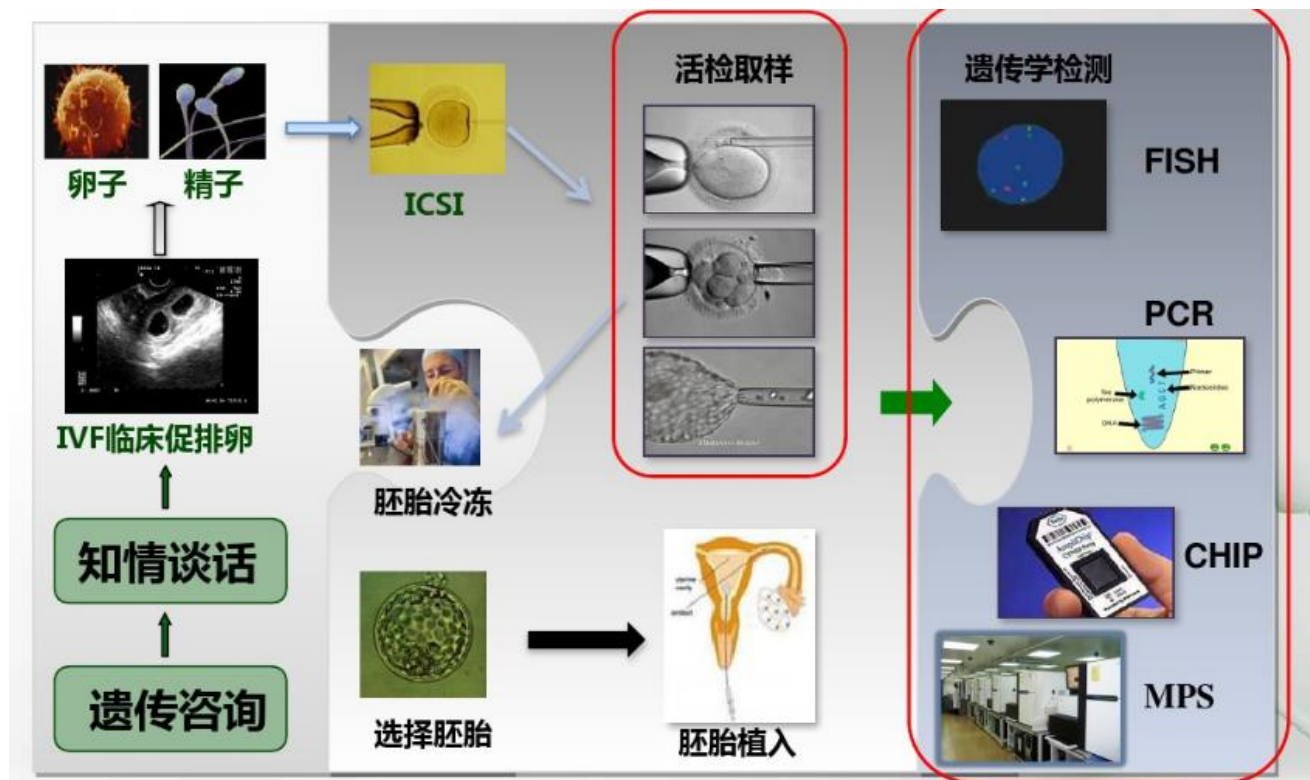
活检第一极体和第二极体, 检测母源性的染色体结构异常或基因突变, 以及减数分裂异常造成的染色体非整数倍体。

(2) 卵裂球活检

在胚胎发育到 6-10 细胞时活检出 1-2 个卵裂球, 进行遗传学诊断。

(3) 囊胚活检

胚胎发育到囊胚阶段后, 活检囊胚滋养层细胞进行遗传学诊断。

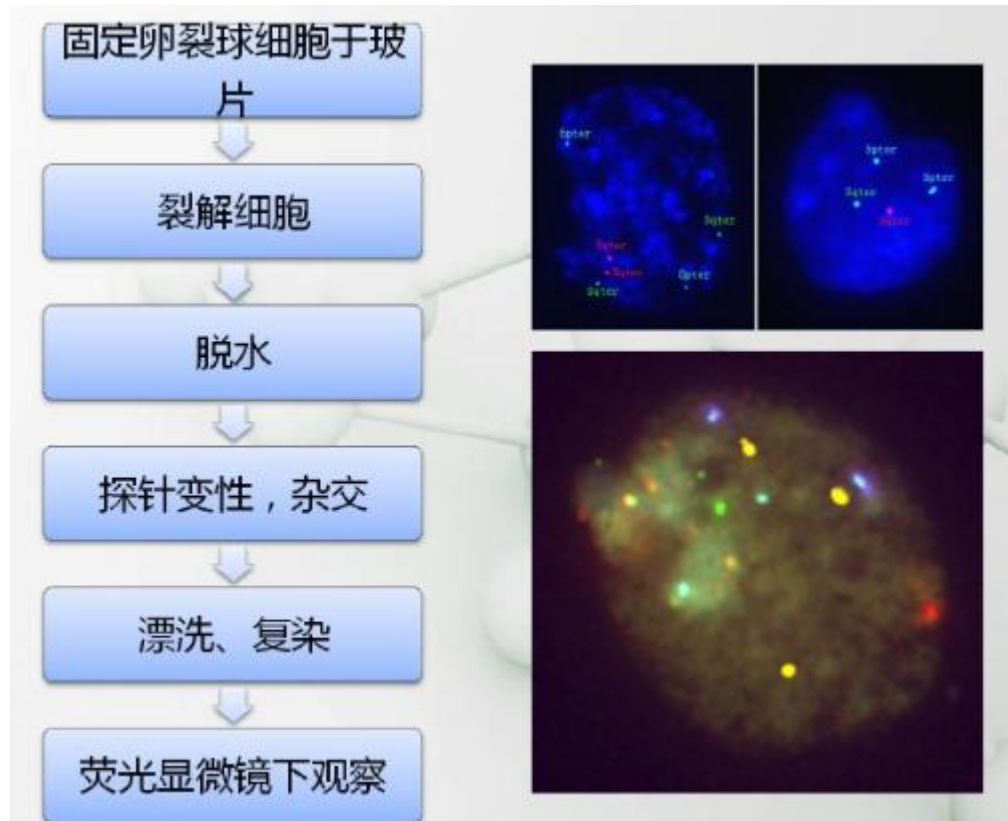


图一 PGD 检测流程

2. 遗传学检测

(1) 荧光原位杂交

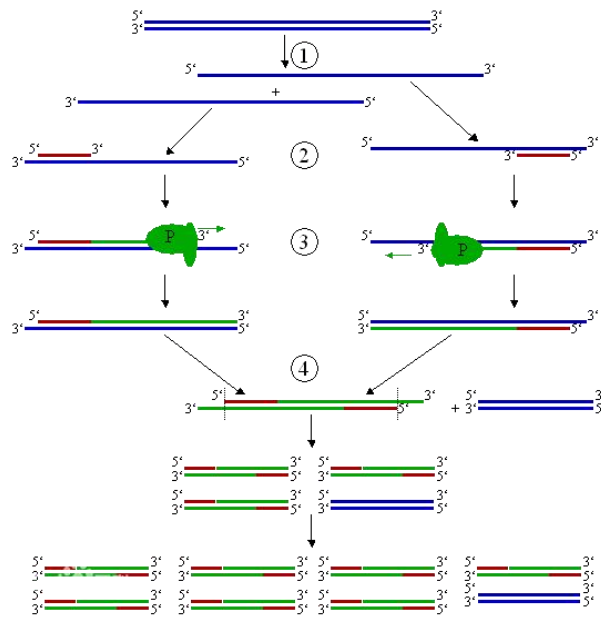
荧光原位杂交（Fluorescence in situ hybridization, FISH）是以利用荧光标记的特定基因或染色体片段作为探针，与染色体特定序列 DNA 分子杂交，可以确定分裂细胞或间期细胞对应染色体序列的位置及数目，以此检测染色体数目或结构异常。



图二 FISH 流程

(2) 聚合酶链式反应

聚合酶链式反应（PCR）的基本原理类似于 DNA 的天然复制过程。模板 DNA 经加热至 93℃ 左右一定时间后，使模板双链 DNA 解旋，使之成为单；温度降至 55℃ 左右，引物与模板 DNA 单链的互补序列配对结合；模板与引物结合物在 72℃、DNA 聚合酶的作用下，以 dNTP 为反应原料，靶序列为模板，按碱基互补配对与半保留复制原理，合成一条新的与模板 DNA 链互补的半保留复制链。重复循环以上过程就可获得更多的“半保留复制链”。



图三 PCR 技术

三、技术应用

胚胎移植前基因诊断可以检测出多种疾病，包括染色体异常、单基因缺陷或性连锁遗传疾病，具体的有：唐氏综合征、杜氏肌营养不良、急性髓系白血病、克氏综合征等 125 种遗传疾病。遗传诊断主要是依靠聚合酶链式反应（PCR）和荧光标记原位杂交技术（FISH），其中前者主要用来检测男女性别和诊断单基因遗传病，后者主要用来诊断染色体异常。试管婴儿技术的出现，解决了不孕不育夫妇的难题；PGD 技术则进一步优化了试管婴儿技术，实现优生优育。PGD 技术适用于那些想要繁育后代而本身却患有高遗传风险疾病的人群。

四、技术优缺点

1. 优点

(1) PGD 可在孕前阶段杜绝 X-连锁隐性遗传病、染色体病和基因病患儿的妊娠，避免人工流产终止异常妊娠给广大妇女的身心痛苦。

(2) 在理论上，PGD 可以减少遗传病在人群中的遗传负荷。

(3) PGD 是遗传病防治的重要手段。

2. 缺点

(1) 部分不法的妇产科医生使用 PGD 技术让父母选择宝宝性别。

(2) PGD 是一个检查早期胚胎的单细胞的不正常的基因程序，这个程序可能引起胚胎的死亡，扼杀了一个成型的生命。

(3) 基因诊断的局限性：FISH 只能检测数量有限的染色体，其余的异常染色体则无法检测；PGD-PCR 有时无法检测单个基因缺陷。

五、相关拓展

试管婴儿基因筛选技术主要有 3 种，除了 PGD 基因诊断技术，还有 PGS 基因筛查技术、CCS 全面染色体筛查技术。

1. PGS 是指胚胎植入着床之前，对早期胚胎进行染色体数目和结构异常的检测，通过一次性检测胚胎 23 对染色体的结构和数目，分析胚胎是否有遗传物质异常的一种早期产前筛查方法，从而挑选正常的胚胎植入子宫，以期获得正常的妊娠，提高患者的临床妊娠率，降低多胎妊娠。

2. CCS 技术采用的是比较基因组杂交技术，是一种基于 DNA 的基因筛查技

术，可以筛查全部的染色体或是部分非整数倍染色体。CCS 筛查是在胚胎发育到囊胚的阶段进行，在胚胎发育到囊胚后会形成 50-60 个细胞，在这个阶段，胚胎有两种细胞形态，第一种是内细胞团，以后会形成胎儿；另一个形态是外滋养层细胞，日后会形成胎盘。CCS 技术通过移植筛查几个外层滋养层细胞就可以在不破坏内细胞的情况下对所有 23 对染色体及其携带的遗传疾病信息进行检测，可以保证在不损害胚胎的情况下就检测出全部的基因遗传学问题。CCS 技术对于 35 岁以上高龄的患者是特别有帮助的，因为女性超过 35 岁以后，卵子基因缺陷的概率达到 69%-80%，有很大可能配成的胚胎是有基因缺陷或是染色体问题的，CCS 通过检查胚胎的每一条染色体，能筛查出目前所有基因遗传病，确保植入子宫的胚胎是完全健康的。

三种技术相比较后做出总结：PGD 是在胚胎移植前，诊断单基因缺陷引发的疾病，目前能诊断 125 种遗传相关疾病；PGS 是在胚胎移植前，全面筛查胚胎 23 对染色体的结构和数目，目前该技术在临床应用上存在争议；CCS 是在胚胎发育成囊胚阶段，全面筛查胚胎 23 对染色体的结构和数目，目前该技术在中国还未正式临床应用。

参考文献：

1. 《第三代试管婴儿技术 PGD 与 PGS 有哪些区别》 百度文库-临床医学
2. 《植入前遗传学诊断及筛查技术临床应用》 中南大学生殖与干细胞工程研究所 谭跃球