

# 心血管系统异常胎儿的染色体微阵列分析

耿娟<sup>1</sup> 赵馨<sup>2</sup> 王逾男<sup>2</sup> 卢建<sup>2</sup> 郭莉<sup>2</sup> 黄伟伟<sup>2</sup> 陈汉彪<sup>2</sup> 何天文<sup>2</sup> 尹爱华<sup>2\*</sup>

(1. 广州医科大学附属广东省妇幼保健院, 广东 广州 511442;

2. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510010)

**【摘要】 目的** 探讨染色体微阵列分析技术在产前超声提示为先天性心脏病胎儿中的遗传学诊断价值。**方法** 收集 154 例因产前超声诊断为先天性心脏病的胎儿, 取其羊水或脐血行染色体微阵列分析, 其中 111 例病例同时行染色体核型分析。并根据单一心脏结构畸形、多发心脏结构畸形不合并心外畸形、心内合并心外畸形分为 3 组。**结果** 154 例行染色体微阵列检测的胎儿中, 37 例结果异常, 总致病性拷贝数变异的检出率为 24.03%; 111 例核型分析结果中, 共检测到 13 例异常结果, 核型异常检出率为 11.71%, 两者差别有统计学意义( $P=0.029$ )。单一心脏结构畸形组 50 例, 多发心血管系统异常组 57 例, 心内合并心外畸形组 47 例。3 组染色体微阵列分析结果异常率分别为 2%(1/50)、31.58%(18/57)、38.30%(18/47), 3 组差异有统计学意义( $P<0.001$ )。3 组染色体异常率分别为 0%(0/39)、10.53%(4/38)、26.47%(9/34), 3 组差异有统计学意义( $P=0.002$ )。**结论** 先天性心脏病与微重复/微缺失综合征密切相关。与常规染色体核型分析技术相比, 染色体微阵列分析技术提高了先天性心脏病胎儿染色体畸变的检出率, 有助于临床风险评估及遗传咨询。

**【关键词】** 染色体微阵列分析技术; 先天性心脏病; 产前诊断; 染色体拷贝数变异

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of chromosomal microarray analysis(CMA) in the fetuses with congenital heart disease (CHD) detected by ultrasound. **Method** 154 fetuses with abnormal ultrasound imaging's were enrolled in this study, invasive prenatal diagnosis surgeries were performed at Guangdong Women and Children Hospital. All cases were screened for copy number variations (CNVs) and chromosome karyotype analysis was performed in 111 of the 154 prenatal samples. All samples were divided into three groups, Group I: samples with isolated cardiac structural abnormalities; Group II: cases with multiple cardiovascular abnormalities; Group III: cases of cardiovascular abnormalities complicated with other systemic abnormalities. **Results** Among the 154 pregnancies with CHD, CMA revealed a CNVs abnormality in 37(24.03%), among the 111 fetal karyotypes, 21 (18.92%) were chromosomal abnormality ( $P=0.368$ ). Three groups contained 50, 57, 47 cases respectively. The abnormal CNVs detection rate among the 3 groups were 2%(1/50), 31.58%(18/57), 38.30%(18/47), respectively( $P<0.001$ ), while the chromosomal abnormalities were 2.41%(4/39), 15.79%(6/38), 32.35%(11/34), respectively( $P=0.046$ ). **Conclusions** Conclusions CHD is closely associated with abnormal CNVs and chromosomal abnormalities. Compared with the conventional karyotyping techniques, CMA improves the detection rate of chromosomal aberration in CHD, and is helpful for assess the risk and conduct the genetic counseling.

**【Key words】** chromosomal microarray analysis; congenital heart disease; prenatal diagnosis; copy number variations

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是最常见的出生缺陷之一,也是导致婴儿发病和死亡的首要病因<sup>[1, 2]</sup>,在活产儿中的发病率为8%~9%<sup>[3]</sup>。研究表明,CHD主要受遗传因素和环境因素的相互作用<sup>[4-6]</sup>,其中遗传因素包括非整倍体染色体、染色体重排、染色体微缺失/微重复<sup>[7, 8]</sup>。约20%~30%的CHD患儿同时合并其他系统畸形<sup>[4]</sup>,而这些畸形通常与染色体数目异常、结构异常及单基因病相关<sup>[9]</sup>。常用的检测方法如染色体核型分析对致病性染色体异常的检出率较低,且只能检测5~10Mb以上的染色体片段重复和缺失,无法检测低于5Mb的染色体畸变<sup>[10]</sup>。而最近发展起来的染色体微阵列分析技术是一种高分辨率分子遗传学技术,能对整个基因组亚显微水平的染色体畸变进行检测,分为微阵列比较基因组杂交技术(array-based comparative genome hybridization, Array CGH)和单核苷酸多态性微阵列技术(single nucleotide polymorphism array, SNP array)<sup>[11]</sup>。随着分辨率的提高,CHD胎儿染色体异常的检出比例上升至15%~20%<sup>[12]</sup>。2010年国际标准细胞基因组阵列协会(International Standard Cytogenomic Array, ISCA)发表临床指南指出,在多种先天畸形、发育迟缓、智力低下以及自闭症患者中,染色体微阵列分析为首选遗传学诊断技术<sup>[13]</sup>。基于本实验室的Array-CGH技术平台,回顾性分析154例产前超声提示为CHD胎儿病例,分析Array-CGH技术在CHD胎儿中的遗传学诊断价值。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 选择2012年1月至2014年12月,在广东省妇幼保健院产前诊断中心就诊,因产前超声诊断胎儿为CHD(伴或不伴其他系统异常),行介入性手术,并行Array-CGH检测的孕妇154例,其中111例病例同时行染色体核型分析。所有孕妇均签署产前诊断知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 分组 I组,单一心脏结构畸形组:胎儿只存在一种心血管异常,且产前Ⅲ级超声未提示其他解剖结构畸形;Ⅱ组,多发心血管系统异常组:胎儿

存在多种畸形,但畸形只限于心血管系统;Ⅲ组,心内合并心外畸形组:畸形除累及心血管系统外,还累及神经系统、泌尿系统、消化系统等其他系统。

1.2.2 比较基因组杂交技术(Array-CGH) 胎儿DNA采用QIAamp DNA Blood Mini Kit提取,操作过程完全遵守试剂盒说明书。CMA检测按照Aglient公司的标准操作流程进行,分别进行酶切、荧光标记酶切DNA产物、纯化、杂交、洗涤、扫描与分析,应用Agilent Genomic Workbench Lite Edition 7.0.4.0软件分析数据,并参照OMIM、UCSC、DECIPHER、ISCA、DGV数据库资料。

1.2.3 G显带核型分析方法 采用细胞增殖同步化方法,在产前诊断样本中加入含20%小牛血清的RPMI1640培养基液,经过培养、收获、孵育、固定、制片、烤片、消化、染色、德国Metasystem全自动扫描仪上扫描,按照《人类细胞遗传学国际命名体制》描述核型。必要时行C显带、N显带分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析, $\chi^2$ 检验行组间、组内分析, $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本信息 共收集154例产前超声提示为CHD胎儿的资料,其中单一心脏结构畸形组50例(32.47%),多发心血管系统异常组57例(37.01%),心内合并心外畸形组47例(30.52%)。孕妇平均孕龄为23<sup>+5</sup>周(孕11~36周)。心血管系统畸形作为胎儿最常见的畸形之一,室间隔缺损、房室间隔缺损、主动脉发育不良、法洛四联症、心包积液、右位心是最常见的心血管超声畸形。最常见的心血管系统外畸形分别是中枢神经系统和泌尿系统。

2.2 Array-CGH检测情况 154例行Array-CGH检测的胎儿中,37例(24.03%)结果异常,其中4例为不明确致病性拷贝数变异(variants of unknown significance, VOUS),32例为致病性拷贝数变异,致病基因片段大小0.5~129Mb不等,结果见表1。4例VOUS病例包括1例3q29区域发生1.5Mb重复,1例16p13.11p12.3区域2.6Mb重复,1例2q31.1区域3.0Mb缺失,1例17p12区1.3Mb缺

失,均已建议夫妇双方行 Array-CGH 检测,以辅助判断异常片段来源及评估胎儿预后。致病性 CNVs

中还包括 5 例 21-三体综合征,4 例 18-三体综合征,5 例 13-三体综合征,1 例 45,X,1 例 47,XXX。

表 1 致病性 CNVs 及 VOUS 胎儿的染色体微阵列检测结果

序号	超声结果	Array-CGH 结果	CNV 片段大小	染色体异常类型
1	室间隔缺损	arr 2q32. 2q37. 3(189547392-242656032)×3; arr 6q27(165363814-170732033)×1	53. 1Mb;5. 4Mb	重复;缺失
2	室间隔缺损、长骨短	arr 3q26. 1q29(164465829-199288217)×3 arr 4q35. 1q35. 2(184528507-191133668)×1	34Mb;6. 6Mb	重复;缺失
3	侧脑室扩张,三尖瓣反流,心室强光斑	arr 1p36. 33 p36. 32(749,625-4,942,807)×1;arr 19q13. 33q13. 43(56,220,869-63,784,382)×3	4. 2Mb;7. 6Mb	缺失;重复
4	房室间隔缺损、永存左上腔静脉、三尖瓣反流、二尖瓣反流	arr 6p25. 3p25. 2(115426-2698292)×1; arr 10q25. 2q26. 3(114135555-135254513)×3	2. 6Mb;21Mb	缺失;重复
5	室间隔缺损、肺动脉狭窄、右室发育不良、三尖瓣闭锁	arr 7q33q36. 3(135515974-158781397)×3; arr 22q11. 1q11. 23(15476855-23483910)×3	23. 3Mb;8. 0Mb	重复
6	长骨短、单脐动脉、室间隔缺损	arr 4p16. 3p15. 33(61,552-10,976,770)×1	10. 9Mb	缺失
7	永存左上腔静脉、三尖瓣反流	arr 4p16. 3p16. 1(61552-9237101)×1 arr 21q22. 3(44077514-46847409)×3	9. 2Mb;2. 8Mb	缺失;重复
8	侧脑室增宽、室间隔缺损、心室强光斑	arr 19p13. 3(3806226-4343250)×1	537kb	缺失
9	胎儿宫内生长受限、四腔心不对称、右心增大、主动脉发育不良	arr 15q11. 2q12(24,823,757-26,096,681)×1	1. 3Mb	缺失
10	房室间隔缺损、单心房	arr 3q29(197800075-199324736)×3	1. 5Mb	重复
11	室间隔缺损、肠道回声增强	arr 16p13. 11p12. 3(15399818-18020277)×3	2. 6Mb	重复
12	主动脉发育不良,双上腔静脉、胎儿宫内发育迟缓	arr 2q31. 1(171,993,989-174,993,355)×1	3. 0Mb	缺失
13	膈疝、肺发育不良、法洛四联症	arr 11q25(130982509-134373617)×3; arr 15q25. 3q26. 3(84468788-100200996)×1	3. 4Mb;15. 7Mb	重复;缺失
14	唇腭裂、眼球发育不良、眼距异常、室间隔缺损、胎儿宫内生长受限、单脐动脉	arr 3q11. 2q26. 2(95,222,187-169,259,259)×3	74. 0Mb	重复
15	腹腔积液、主动脉发育不良	arr Xp22. 33p11. 23(1529-48656224)×1; arr 17p13. 3p12(87009-13442534)×3	48. 6Mb;13. 4MB	缺失;重复
16	心包积液、羊水过多、多指/趾、长骨短	arr 7p14. 1p11. 2(39,257,176-54,051,179)×1	14. 8Mb	缺失
17	全前脑、视膈发育不良、唇腭裂、单心房、单心室、肾发育不良、羊水过少、脑积水	arr 4q13. 1q35. 2(61,763,726-191,133,668)×3	129Mb	重复
18	小脑发育不良、后颅窝池囊肿、室间隔缺损、心包积液	arr 8p23. 1(7,790,934-11,879,310)×1	4. 1MB	缺失
19	双肾增大、心室间隔缺损	arr 9q22. 2q22. 33(92,236,652-99,326,144)×1	7. 09Mb	缺失
20	法洛四联症、融合肾	arr 14q32. 33(103755340-106329869)×1	2. 6Mb	缺失
21	肾盂分离、永存左上腔静脉、输尿管囊肿	arr 17p12(14052497-15382791)×1	1. 3Mb	缺失

注:该表格异常结果不包括染色体非整倍体

单一心脏结构畸形组、多发心血管系统异常组、心内合并心外畸形组结果异常率分别为 2%(1/50)、31. 58%(18/57)、38. 30%(18/47),三组异常检出率有统计学意义( $P<0.001$ ),其中多发心血管系统异常组检出率明显高于单一心脏结构畸形组( $P<0.001$ ),心内合并心外畸形组检出率高于单一心脏结构畸形组( $P<0.001$ ),多发心血管系统异常组与心内合并心外畸形组检出率差别无统计学意义,

结果见表 2。

在单一心脏结构畸形组中,1 例室间隔缺损胎儿(5. 88%,1/17)合并 CNVs 异常,Array-CGH 结果为 arr 2q32. 2q37. 3(189547392-242656032)×3;arr 6q27(165363814-170732033)×1,即在 2 号染色体长臂 2q32. 2-q37. 3 位置发生 53. 1Mb 的片段重复,在 6 号染色体长臂 q27 位置发生 5. 4Mb 的缺失。其余孤立性心血管异常病例较少,未发现

阳性病例。

多发心血管系统异常组中,异常结果检出率为31.58%(18/57),其中室间隔缺损、三尖瓣反流、房室间隔缺损、主动脉发育不良、永存左上腔静脉的阳性率分别为13.64%(3/22)、50%(3/6)、40%(2/

5)、16.67%(2/12)、50%(5/10)。

心内合并心外畸形组的检出率最高,为38.30%(18/47),包括2例膈疝,2例唇腭裂,1例腹腔积液,1例骨骼系统异常,4例复杂畸形,3例神经系统畸形,4例泌尿系统异常,1例消化系统异常。

表2 不同CHD表型胎儿致病性CNVs检出率

结构或指标异常	单一心脏结构畸形组			多发心血管系统异常组			心内合并心外畸形组		
	阳性 aCGH 结果(例)	患病例数(例)	检出率(%)	阳性 aCGH 结果(例)	患病例数(例)	检出率(%)	阳性 aCGH 结果(例)	患病例数(例)	检出率(%)
室间隔缺损	1	17	5.88%	3	22	13.64%	10	14	71.43%
三尖瓣反流	0	8	0.00%	3	6	50.00%	0	2	0.00%
心包积液	0	2	0.00%	0	2	0.00%	4	10	40.00%
法洛四联症	0	4	0.00%	0	2	0.00%	2	3	66.67%
房室间隔缺损	0	2	0.00%	2	5	40.00%	0	5	0.00%
主动脉发育不良	0	2	0.00%	2	12	16.67%	1	4	25%
永存左上腔静脉	0	2	0.00%	5	10	50%	2	7	28.57%
单心房	0	0	0.00%	0	2	0.00%	1	3	33.00%
其他	0	13	0.00%	0	8	0.00%	1	10	10.00%
总计	1	50	2.00%	15	69	21.74%	21	58	36.21%

2.3 G 显带核型分析结果 154 例 CHD 胎儿中有 111 例(72.08%)同时接受了 G 显带核型分析,其中 98 例(88.29%)为正常核型,13 例(11.71%)核型异常,包括 2 例 21-三体综合征,3 例 18-三体综合征,3 例 13-三体综合征,3 例缺失,1 例重复,1 例不平衡易位。本研究共发现 5 例多态性,包括 2 例 46,XY,1qh+,1 例 46,X,inv(Y),2 例 46,XX,inv(9)(p11q12),已建议夫妇双方行外周血染色体核型分析以判断胎儿多态性的来源和评估预后。单一心脏结构畸形组、多发心血管系统异常组、心内合并心外畸形组结果异常率分别为 0(0/39)、10.53%(4/38)、26.47%(9/34),3 组差别有统计学意义( $P=0.002$ ),心内合并心外畸形组明显高于单一心脏结构畸形组( $P=0.03$ ),其余各组两两比较差别无统计学意义。

### 3 讨论

非整倍体引起遗传物质改变,扰乱基因之间的平衡,从而导致胎儿发育异常,常见的非整倍体包括 Down、Edwards、Patau 和 Turner 综合征<sup>[14]</sup>。Hartman 等<sup>[15]</sup>在 4430 个 CHD 胎儿中研究中发现非整倍体的检出率为 12.3%(547/4430),最常见的染色体异常分别是 21-三体综合征(52.8%)、18-三体综

合征(12.8%)、13-三体综合征(5.7%)、22q11.2 微缺失综合征(12.2%)。Bao 等<sup>[1]</sup>回顾性分析了 537 例产前心脏超声异常胎儿,非整倍体的检出率为 16.8%。本研究发现 2 例 21-三体综合征,3 例 18-三体综合征,3 例 13-三体综合征,非整倍体检出率 8%,明显低于其他学者研究。由于各研究分组方式及数目不同,在 Array-CGH 开展初期未规范检查方法,因此非整倍体检出率较其他文献低。

除常见的综合征型,CHD 还与各种微缺失/微重复综合征相关。在 1 例胎儿宫内生长受限、四腔心不对称、右心增大、主动脉发育不良的胎儿中,Array-CGH 诊断为 Prader-Willi /Angelman 综合征,另一例法洛四联症合并融合肾的病例提示 14q32.3 缺失综合征。Array-CGH 结果表明致病性 CNVs 检测率为 24.03%(37/154),染色体核型分析异常检出率为 11.71%,两者差别有统计学意义( $P=0.029$ )。Mademont 等<sup>[16]</sup>报告了 1 例 G 显带漏诊 14.9Mb 缺失,而被 Array-CGH 检测到的病例。本研究中 Array-CGH 检出到所有 10Mb 以上的致病性重复/缺失,并额外检出 8 例 <5Mb 的 CNVs,这说明 Array-CGH 能准确、可靠地检测产前 CHD 胎儿。

研究表明 3%~14% 的孤立 CHD 可合并致病

或可疑拷贝数变异<sup>[17-19]</sup>。Geng J等<sup>[20]</sup>回顾性分析了514例行CMA检测的CHD病例,通过对比孤立性CHD和综合征性CHD病例的检出率,发现4.3%~9.3%孤立的CHD病例存在致病的或可能致病的CNVs。当不包括非整倍体时,其检出率高于综合征性CHD。还有研究者对正常核型合并22q11微缺失的孤立CHD新生儿行CMA分析时发现,检出率在0~4%<sup>[20-24]</sup>,本研究孤立性CHD病例的检出率为2%,与其他学者检出率相近。但由于目前各CHD分组数据量较小,发生率有待大样本人群数据研究。

尽管孤立性CHD的致病性CNVs检出率低,但当合并心脏外畸形时致病性CNVs检出率明显提高。对合并心外畸形、神经发育延迟的CHD新生儿研究中发现,Array-CGH检出率17%~53%<sup>[25-28]</sup>。但也有研究表明合并心外畸形的CHD胎儿中染色体异常的发生率为7.9%~12%<sup>[10, 29]</sup>。本研究中合并其他系统异常组的异常结果检测率为38.30%,与CHD新生儿的分析数据类似。Jansen等<sup>[10]</sup>通过meta分析发现,多系统畸形的CHD胎儿中室间隔缺损、圆锥动脉干畸形和左心室流出道畸形常见导致致病性CNVs。Shaffer等<sup>[29]</sup>发现左心发育不良、法洛四联症的异常结果最常见。本研究中室间隔缺损、心包积液和法洛四联症是常见的致病性结果来源。因此,当产前发现室间隔缺损、心包积液、法洛四联症合并其他系统异常时,应当建议病人遗传咨询门诊就诊。

现有证据表明,在携带特定基因突变或染色体异常的家庭,基因表达差异和不完全外显使CHD表型更加复杂。在4例Array-CGH结果提示4号染色体拷贝数变异的病例中,发现两个与肥厚性心脏病变相关的基因ADRA2C和SLC25A4,但受累胎儿超声心动图未提示心室增厚,且各自表型不同,最严重的一例除单心房、单心室畸形外,还合并全前脑、脑积水、视隔发育不良、唇腭裂、肾发育不良、羊水过少。因此,临床中应警惕同一基因变异可能导致不同CHD表型。

随着分辨率的提高,Array-CGH也带来一些问题,如VOUS增加了产前遗传咨询的难度,同时也

增加父母的焦虑,但夫妇双方Array-CGH结果可辅助VOUS结果咨询。Janssen等<sup>[10]</sup>的研究显示,父母双方进行Array-CGH可降低VOUS的发生率。本研究共检出5例VOUS,但因夫妇双方拒绝行Array-CGH检测,无法进一步指导临床咨询。

相比常规的染色体核型分析,Array-CGH对于产前超声提示CHD胎儿的拷贝数变异检出率增加至24.03%,进一步说明CHD与染色体微重复/微缺失相关。随着导致CHD的遗传因素越来越多,遗传基因检测、遗传风险评估和产前遗传咨询将在CHD患儿的管理中日益重要。Array-CGH技术大大提高了CHD胎儿亚显微水平染色体畸变的检出率,并能提供更多的基因信息。因此可作为产前诊断的工具,为CHD胎儿诊治及孕期管理提供客观科学的依据。

#### 参考文献

- [1] Bao B, Wang Y, Hu H, et al. Karyotypic and molecular genetic changes associated with fetal cardiovascular abnormalities: results of a retrospective 4-year ultrasonic diagnosis study[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(5):463-471.
- [2] Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, et al. Spectrum of congenital heart defects and extra cardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study[J]. *Heart*, 1999, 82(1):34-39.
- [3] Hoffman JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up[J]. *Am J Cardiol*, 1978, 42(4):641-647.
- [4] Ferencz C, Boughman JA, Neill CA, et al. Congenital cardiovascular malformations: questions on inheritance. Baltimore-Washington Infant Study Group[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14(3):756-763.
- [5] Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects—chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations[J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96(8):1142-1145.
- [6] Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study[J]. *Int J Cardiol*, 1999, 68(2):151-156.
- [7] Seagraves NJ, McBride KL. Cardiac teratogenicity in mouse maternal phenylketonuria: defining phenotype parameters and genetic background influences[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(4):650-658.

- [8] Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2009, 85(6):523-530.
- [9] Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(13):1116-1122.
- [10] Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(1):27-35.
- [11] Helm B M, Freeze SL. Genetic evaluation and use of chromosome microarray in patients with isolated heart defects: benefits and challenges of a new model in cardiovascular care [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2016, 3.
- [12] Miller D T, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(5):749-764.
- [13] Ahn JW, Mann K, Walsh S, et al. Validation and implementation of array comparative genomic hybridisation as a first line test in place of postnatal karyotyping for genome imbalance[J]. *Mol Cytogenet*, 2010, 3:9.
- [14] Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN, et al. Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18[J]. *Pediatr Neonatol*, 2009, 50(4):147-151.
- [15] Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(8):1147-1157.
- [16] Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(4):375-382.
- [17] Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(2):373-393.
- [18] Soemedi R, Wilson I J, Bentham J, et al. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(3):489-501.
- [19] Lander J, Ware SM. Copy number variation in congenital heart defects[J]. *Current Genetic Medicine Reports*, 2014, 2(3):168-178.
- [20] Geng J, Picker J, Zheng Z, et al. Chromosome microarray testing for patients with congenital heart defects reveals novel disease causing loci and high diagnostic yield[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15:1127.
- [21] Lalani SR, Shaw C, Wang X, et al. Rare DNA copy number variants in cardiovascular malformations with extra cardiac abnormalities[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(2):173-181.
- [22] Silversides CK, Lionel AC, Costain G, et al. Rare copy number variations in adults with tetralogy of Fallot implicate novel risk gene pathways [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(8):e1002843.
- [23] Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, et al. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(22):2778-2784.
- [24] Fakhro KA, Choi M, Ware SM, et al. Rare copy number variations in congenital heart disease patients identify unique genes in left-right patterning[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7):2915-2920.
- [25] Krepischi-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Jehes FS, et al. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 115(3-4):254-261.
- [26] Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, et al. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(22):2778-2784.
- [27] Breckpot J, Thienpont B, Peeters H, et al. Array comparative genomic hybridization as a diagnostic tool for syndromic heart defects[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(5):810-817, 811-817.
- [28] Symrou A, Tzetis M, Fryssira H, et al. Array comparative genomic hybridization as a clinical diagnostic tool in syndromic and nonsyndromic congenital heart disease [J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(6):772-776.
- [29] Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(10):986-995.

(收稿日期:2016-11-20)

编辑:刘邓洁