

582 例高危妊娠产前羊水染色体微阵列检测的临床应用分析

张胜利¹ 齐波¹ 杨庆慧² 陶华娟^{1*}

(1. 潍坊市妇幼保健院, 山东 潍坊 261011; 2. 浙江博圣生物技术股份有限公司, 浙江 杭州 310007)

【摘要】 目的 探讨染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)在高危妊娠人群中临床应用的可行性,以期促进临床对产前诊断指征的准确把控,为产前诊断提供更准确的遗传咨询。**方法**

回顾性分析潍坊市妇幼保健院 2018~2020 年共 582 例高危妊娠产前羊水的 CMA 检测结果,从多个角度分析临床指征与 CMA 阳性诊断率的相关性。**结果** 582 例高危妊娠产前羊水共检出 86 例致病性变异,占比 14.78%。其中 50 例常染色体非整倍体异常和大片段(≥ 10 Mb)异常病例与传统核型分析(≥ 10 Mb)检出一致;此外,相较于核型分析,CMA 诊断阳性率提升 3.26%(19/582)。高危妊娠孕妇的 CMA 诊断率最高的临床指征为高龄和无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)高风险,共占 52.63%;其次为血清学筛查高风险(15.38%)和 B 超异常(15%)。NIPT 检出的 173 例异常病例中,CMA 共确诊 40 例,其中真阳性率最高的异常类型为性染色体异常。B 超异常的 300 例样本中胸腹部异常(40%)、胎儿生长受限(37.5%)、肠管异常(27.27%)、脉络丛囊肿(22.22%)和胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)异常(21.28%)的 CMA 检出率较高。435 例随访病例中,非整倍体异常 43 例,占比 9.89%;致病拷贝数变异(pathogenic copy number variation, pCNV)27 例,占比 6.21%;临床意义未明变异(variants of uncertain significance, VOUS)42 例,占比 9.66%。**结论** 与传统核型分析相比,CMA 进一步提高了染色体异常的检出率;结合高危妊娠孕妇的临床结局,应慎重把握行侵入性产前诊断的临床指征,并充分做好遗传咨询,通过产前诊断达到优生优育的目的。

【关键词】 产前诊断; 染色体微阵列分析; 拷贝数变异; 高危妊娠

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

Clinical application of chromosome microarray analysis in prenatal amniotic fluid of 582 high-risk pregnancy

Zhang Shengli¹, Qi Bo¹, Yang Qinghui², Tao HuaJuan^{1*}

1. Weifang Maternal and Child Health Hospital, Weifang 261011, Shandong, China; 2. Zhejiang Biosan Biochemical Technologies Co., Ltd. Hangzhou 310007, Zhejiang, China

Corresponding author: Tao HuaJuan, E-mail: huajuantao@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical feasibility of chromosome microarray analysis (CMA) in high-risk pregnancy population, in order to promote the accurate grasp of clinical indications for prenatal diagnosis and provide accurate genetic counseling for prenatal diagnosis. **Methods** A retrospective analysis of the CMA results of 582 prenatal amniotic fluid samples from 2018 to 2020 in Weifang Maternal and Child Health Hospital was performed to analyze the correlation between the clinical indications and positive diagnosis rate from multiple perspectives. **Results** A total of 86 pathogenic cases were detected in 582 prenatal samples, with an abnormal detection rate of 14.78%. 50 patients with large fragments (≥ 10

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.01.010

* 通信作者:陶华娟, E-mail: huajuantao@163.com

Mb) and aneuploidy were detected, and CMA was consistent with the traditional karyotype analysis (≥ 10 Mb). In addition, compared with karyotype analysis, the positive rate of CMA diagnosis increased by 3.26% (19/582). The highest positive detection rate of different clinical indications was the high-age and non-invasive prenatal testing (NIPT), accounting for 52.63%, followed by high-risk serum screening abnormal (15.38%) and B-ultrasound (15%). Among the 173 abnormal cases detected by NIPT, 40 cases were diagnosed by CMA, and the abnormal type with the highest true positive rate was sex chromosome abnormality. The detection rate of chest and abdomen abnormalities (40%), growth restriction (37.5%), bowel abnormalities (27.27%), choroid plexus cysts (22.22%) and nuchal translucency (NT) abnormalities (21.28%) was highest in 300 cases of abnormal B-ultrasound. Among the 435 cases followed up, 43 cases were aneuploidy, accounting for 9.89%; 27 cases were pathogenic copy number variation (pCNV), accounting for 6.21%; 42 cases were variants of uncertain significance (VOUS), accounting for 9.66%. **Conclusion** Compared with traditional karyotyping analysis, CMA further improves the detection rate of chromosomal abnormalities. Combining the clinical outcomes of pregnant women with high-risk pregnancy, the clinical indications for invasive prenatal diagnosis should be carefully grasped and genetic counseling should be adequately performed to achieve the purpose of eugenics.

【Key words】 Prenatal diagnosis; Chromosomal microarray analysis; Copy number variation; High-risk pregnancy

染色体是支配人类正常生长发育的遗传物质,若发生变异则会导致人类机体功能异常,且不易治愈,对患儿及家庭带来沉重的负担,因此,通过产前诊断排查胎儿的健康状况是最有效的防治策略。胎儿染色体异常的诊断方法包括核型分析、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)和荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)等,其中核型分析是染色体疾病诊断的金标准,但传统的核型分析无法检出 < 10 Mb的染色体结构异常^[1]。伴随着人类基因组计划的完成及近年来分子遗传学方向的迅速发展, CMA在临床上的应用得到快速的发展,已被推荐为儿童不明原因的发育迟缓及产前超声异常的胎儿遗传学检测的首选诊断方法^[2-4],可用于检测人类染色体微重复或微缺失引起的各种疾病,填补染色体核型分析不能检测微缺失和微重复的不足^[5]。临床上应用比较广泛的CMA技术平台包括单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)和微阵列比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)^[6],相较于传统的核型分析方法,它具有自动化程度高、准确快速、灵敏度高及信息量大等优势^[7]。产前诊断中常见的临床指征都适用于CMA检测,如B超异常、血清学筛查高风险、无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)高风险、不良孕产史、高龄、夫妻一方

染色体异常等,因此,对产前诊断临床指征的准确把握可能是困惑临床一线医生的主要原因。本研究通过探讨CMA在高危妊娠人群中临床应用的可行性,指导临床医生准确把握产前诊断的临床指征,并充分做好遗传咨询,达到优生优育的目的。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018~2020年在潍坊市妇幼保健院行介入性产前诊断的孕妇582例,所有孕妇各项辅助检查无明显禁忌证,且均签署产前诊断知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 核型分析 在超声引导下经羊膜腔穿刺术抽取20 ml羊水,1500 rpm离心10 min,收集羊水细胞行常规培养,G显带,参考2016年人类细胞遗传学国际命名体系(International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN)进行核型分析及计数。

1.2.2 CMA 在超声引导下经羊膜腔穿刺术抽取10 ml羊水,使用基因组DNA提取试剂盒(北京天根生化科技)提取gDNA,经过SNP array 750K芯片(Affymetrix,美国)检测,结合Chromosome Analysis Suite (ChAS) 3.2分析软件和国际常用的公共数据库(DECIPHER、OMIM、ClinGen、PubMed、DGV)进行检索和判读。

1.3 CMA 检测结果的判读及报告发放 在 50kb/25marker 缺失,100kb/25marker 重复的分辨率水平对样本进行分析,报告致病变异、可能致病变异和临床意义未明变异(variants of uncertain significance, VOUS);不报告全基因组中已知属于正常多态的拷贝数变化;提示 3 Mb 以上的杂合性缺失片段;对于判读为 VOUS 的拷贝数变异(copy number variation,CNV)片段,建议结合父母验证结果明确 CNV 来源,若 CNV 遗传自亲代,判读为偏良性的 VOUS 片段,若为新发变异则需进一步的遗传咨询。

1.4 数据统计 采用 EXCEL 表格录入数据,统计学处理 582 例高危妊娠产前羊水样本的 CMA 检测结果,使用计数和频率描述统计结果。

2 结果

2.1 CMA 检测结果的异常类型分析 582 例高危妊娠产前羊水中,CMA 共检出 86 例致病性和可能致病性变异,共占 14.78%;其中常染色体数目异常病例 39 例,占比 45.35%,常染色体杂合性缺失病例 6 例,占比 6.98%,性染色体数目异常病例 11 例,占比 12.79%,致病性 CNV 病例 30 例,占比 34.88%。在致病性 CNV 病例中,小片段异常(<10 Mb)病例 19 例,占比 22.09%,占总样本数量的 3.26%(表 1)。

表 1 CMA 检测结果的异常类型分析($n=86$)

异常分类	异常数量 (例)	占比 (%)
常染色体异常		
21-三体	25	29.07
18-三体	6	6.98
13-三体	3	3.49
9-三体嵌合	1	1.16
16-三体嵌合	3	3.49
22-三体嵌合	1	1.16
杂合性缺失	6	6.98
性染色体异常		
45,XO	3	3.49
47,XXY	1	1.16
47,XXY	3	3.49
47,XXX	3	3.49
48,XXXX	1	1.16
致病性片段异常	30	34.88
致病性小片段异常(<10 Mb)	19	22.09

2.2 CMA 与传统核型分析检出异常类型的对比分析 除去 6 例杂合性缺失病例,CMA 检出的 80 例异常病例中,常染色体数目异常病例 39 例,与核型分析检出一致;性染色体数目异常检出病例 11

例,相较于核型分析多检出 2 例低比例嵌合病例,可能与培养后的细胞优势生长有关;致病性片段异常 CMA 检出 30 例,核型分析检出 11 例,CMA 较核型分析多检出 19 例致病性小片段异常(表 2)。

表 2 80 例染色体异常病例的对比分析

异常分类	核型分析 检出例数 (例)	CMA 检 出例数 (例)	核型分析 /CMA 检测 符合度(%)
常染色体数目异常	39	39	100.00
性染色体数目异常	9	11	81.82
致病性片段异常	11	30	36.67
致病性小片段异常(<10 Mb)	0	19	0

2.3 不同羊水穿刺指征的 CMA 检出率分析 高危妊娠孕妇的临床指征可分为 B 超异常、血清学筛查高风险、NIPT 高风险、不良孕产史、夫妻一方染色体异常、高龄和其他(包括孕期服药、试管婴儿和孕妇要求等)共 7 个部分。在不区分多种临床指征共存的情况下,统计分析发现高龄和 NIPT 高风险为 CMA 诊断率最高的临床指征,共占 52.63%;CMA 诊断率较低的产前诊断指征包括夫妻一方染色体异常、不良孕产史和其他类型(表 3)。

表 3 不同羊水穿刺指征的 CMA 检出率分析

产前诊断指征	例数 (例)	异常数量 (例)	异常比例 (%)
B 超异常	300	45	15.00
血清学筛查高风险	13	2	15.38
NIPT 高风险	173	40	23.12
不良孕产史	37	1	2.70
夫妻一方染色体异常	24	1	4.17
高龄	122	36	29.51
其他	24	0	0
总计数	693	125	18.04

2.4 CMA 与 NIPT 的对照研究分析 NIPT 检出的 173 例异常病例中,CMA 共确诊 40 例,占比 23.12%;统计分析发现性染色体数目异常的符合度最高,假阳性率最低,另外,非目标区域的常染色体数目异常假阳性率最高(表 4)。

表 4 CMA 与 NIPT 的对照研究分析

异常分类	NIPT 检 出例数 (例)	CMA 检 出例数 (例)	CMA 检测 /NIPT 检测 符合度(%)
21、18、13 染色体数目异常	7	3	42.86
其他常染色体数目异常	71	10	14.08
性染色体数目异常	9	7	77.78
片段异常	85	20	23.53

2.5 不同B超异常病例的CMA检出率分析 582例产前羊水中,B超异常病例共有300例,其中CMA确诊病例45例(含1例杂合性缺失病例)。按照B超系统分类统计分析发现,多系统异常病例(包含2个及2个以上的B超异常指征)43例,CMA检出异常病例9例,占比20.93%;单系统B超异常病例257例,CMA检出异常病例35例,占比13.62%。在不区分B超多系统异常和单系统异常的情况下进行常见B超异常指征分类,统计分析发现胸腹部异常(40%)、生长受限(37.5%)、肠管异常(27.27%)、脉络丛囊肿(22.22%)和胎儿颈部透明带(NT)异常(21.28%)的CMA检出率较高,肾脏异常没有异常病例检出(表5)。

表5 不同B超异常病例的CMA检出率分析(例, $n=300$)

B超分类	例数	非整倍体	pCNV*	
			≥10 Mb	<10 Mb
B超系统分类				
多系统异常	43	5	1	3
单系统异常	257	30	0	5
B超指征分类				
NT异常	141	28	0	2
心脏异常	35	2	0	1
单脐动脉	35	2	0	1
脉络丛囊肿	9	1	0	1
羊水异常	10	1	0	0
脑部异常	17	0	0	1
鼻骨异常	16	2	0	0
肾脏异常	23	0	0	0
肠管异常	11	2	0	1
胸腹异常	5	1	0	1
生长受限	8	2	0	1

注:*致病拷贝数变异(pathogenic copy number variation, pCNV)

2.6 高危妊娠孕妇的临床结局分析 随访480例病例中,45例随访失败(无致病性病例,致病性病例随访率100%)。在随访病例中,正常活产胎儿CMA检出非整倍体异常病例4例(均为性染色体异常病例),检出临床意义未明CNV(VOUS)异常病例33例,CMA检测正常病例268例,无致病性CNV病例检出;引产胎儿CMA检测非整倍体38例,检出VOUS异常病例5例,CMA检测正常病例31例,检出致病性CNV病例26例;出生异常胎儿CMA检出非整倍体1例(性染色体异常病例),检出VOUS异常病例4例,CMA检测正常病例20例,检出致病性CNV病例1例(表6)。

表6 435例随访病例的妊娠结局分析[例(%)]

妊娠结局	例数	检测正常	非整倍体	致病性CNV	VOUS
		[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]
正常活产	305	268(87.87)	4(1.31)	0(0)	33(10.82)
胎儿引产	104	31(29.81)	38(36.54)	26(25.00)	5(4.81)
出生异常	26	20(76.92)	1(3.85)	1(3.85)	4(15.38)

3 讨论

孕期检测发现的血清学筛查高风险、NIPT高风险及B超异常等病例,通过羊水穿刺术,结合产前诊断技术实现对染色体数目及结构异常的准确分辨是非常有临床价值的;同时,在确定染色体异常来源的情况下,明确的诊断结果可以更好地评估再发风险,指导下一胎生育。本研究的结果显示,CMA可检出的染色体异常类型包括非整倍体异常、杂合性缺失异常和染色体微缺失/微重复异常等。另外,CMA相较于传统的核型分析,可多检出19例病例,将产前诊断率提升3.26%。与本研究相似,已有很多相关的报道也提到了CMA在产前诊断领域的临床应用,肯定了CMA在产前诊断领域的应用价值^[8,9]。

高危妊娠孕妇的CMA诊断率较高的临床指征为高龄和NIPT高风险,分别为29.51%和23.12%,其中部分高龄孕妇合并其他异常,这可能是导致高龄孕妇诊断率较高的原因之一;此外,已有大量研究报道表明高龄是主要的产前诊断指征之一^[10,11]。NIPT检测采用新一代高通量测序技术,结合生物信息分析,用于评估胎儿患染色体疾病的风险^[12],准确度较高,是产前筛查与产前诊断的有效补充。本研究显示,性染色体异常的病例确诊率较高,甚至已经超过了NIPT目标疾病(21、18、13染色体数目异常)的诊断率,同时也有研究肯定了NIPT对于性染色体非整倍体的检测效能^[13]。本研究还发现NIPT检出的85例胎儿染色体片段异常中,经过CMA验证有20例确诊为致病性片段。Pei等^[14]的研究显示NIPT检测染色体片段异常的阳性预测值(positive predictive value, PPV)为14.89%,提示NIPT可作为胎儿染色体片段异常的筛查方法,CMA是确诊胎儿染色体异常片段的最佳方法,NIPT与CMA的联合应用将会进一步提升染色体异常的检测效率,进一步奠定其在产前诊断中的应用价值。

本研究中 B 超异常是主要的产前诊断临床指征,通过 CMA 实现对 B 超异常病例的及时诊断是非常有临床意义的。通过对 B 超异常病例的分类分析发现,多系统异常病例的阳性率明显高于单系统异常病例的阳性率,提示遗传咨询中需更加关注 B 超多系统异常病例,合理开展相关的检查。此外,相较于传统的核型分析,针对 B 超异常病例,CMA 可多检出 2.67% 的异常胎儿,大大提高异常胎儿的检出率。随着 CMA 在产前诊断中的深入应用,中外权威机构先后出台了相应指南规范,推荐 CMA 为产前 B 超异常胎儿遗传学检测的首选方法^[4,15]。然而,目前国内相关的临床数据仍需要更多的积累,来进一步证实 CMA 在产前诊断中的应用价值。

虽然 CMA 可以检出更多的染色体异常,但是 CMA 的高分辨率也会检出较多的临床意义未明 CNV,又称 VOUS,给孕妇造成巨大的精神压力,可能会导致不必要的引产。因此,应严格界定产前诊断的临床指征,且在进行产前诊断前充分做好遗传咨询^[16]。本研究中约有 9.11% 为临床意义未明 CNV 病例,高于国外研究 VOUS 占比不超过 5.00% 的报道^[17]。对本研究 VOUS 占比高于国外的一些报道进行分析,我们发现,需要通过及时结合新指南调整 VOUS 片段的报告标准,减少不必要的 VOUS 片段报告;进一步完善父母验证的临床路径,排除家族良性的可能;另外,需要多中心合作,积累中国人群的检测数据,完善基于中国人群的本地化数据库,提高国内产前诊断基因芯片诊断的质量。

本研究 435 例随访病例中,正常活产的胎儿 VOUS 病例占 10.82% (33/305),提示 CMA 检出 VOUS 病例有些是没有致病意义的,因此,检测后的遗传咨询为至关重要的环节,需谨慎对待,本研究为产前遗传咨询指导优生优育提供了重要的数据支撑。出生异常胎儿 CMA 检测正常的病例占 76.92% (20/26),一是考虑 CMA 不能检测点突变和平衡性结构重排等异常,二是考虑遗传因素为胎儿缺陷的主要原因,不能排除环境污染、病毒感染、滥用药物、生活习惯等其他因素导致的胎儿缺陷。提示产前遗传咨询需结合孕妇的生活工作环境等因素综合评估胎儿的生长情况,切实做好出生缺陷防控工作。

4 结论与展望

染色体异常是导致胎儿畸形的重要原因之一,

针对染色体异常检测发展出了不同的检测方法,如核型分析可检出大片段染色体异常和平衡性结构重排,CMA 可检出小片段的染色体变异,全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)可检出基因点突变,这些技术的联合应用基本可以检出常见的遗传性变异,而 CMA 在其中扮演着非常重要的角色。同时也说明每项技术都有其局限性,正如 NIPT 检测准确性较高,但仍属于筛查,不能替代羊膜腔穿刺术^[18],同样也不能取代血清学筛查。因此,实现多技术的联合应用,可为孕妇提供更全面客观的临床信息,有助于临床医生做出更准确的判断,提出更合理的建议,进而为降低出生缺陷贡献力量,同样这也为临床实验室提出了更高的要求,想必也是大势所趋。

本研究由于样本量有限,部分结果可能与现有报道存在一定的差异,为进一步提高数据的可信度,未来需要统计更多的临床病例或者开展多中心合作。

参考文献

- [1] SAHOO T, CHEUNG SW, WARD P, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities using array-based comparative genomic hybridization[J]. *Genet Med*, 2006, 8: 719-727.
- [2] KEARNEY HM, THORLAND EC, BROWN KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants[J]. *Genet Med*, 2011, 13(7):680-685.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 1374-1377.
- [4] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49:570-572.
- [5] 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.
- [6] MANNING M, HUDGINS L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities[J]. *Genet Med*, 2010, 12:742-745.

- [7] LICHTENBELT KD, KNOERS NV, SCHURING-BLOM GH. From karyotyping to array-CGH in prenatal diagnosis [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2011,135(3-4):241-250.
- [8] WAPNER RJ, MARTIN CL, LEVY B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2012,6,367: 2175-2184.
- [9] PONS L, TILL M, ALIX E, et al. Prenatal microarray comparative genomic hybridization: experience from the two first years of activity at the Lyon university-hospital [J]. *J Gynecol Obstet Hun Repord*, 2017,46: 275-283.
- [10] 孙立娟,李岩,张秀玲等. 3800 例羊水细胞染色体核型分析及相关遗传咨询 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2011,38(1):68-71.
- [11] HAN SH, AN JW, JEONG GY, et al. Clinical and cytogenetic findings on 31615 mid-trimester amniocenteses [J]. *Korean J Lab Med*, 2008,28 (5):378-385.
- [12] LO YM, CHIU WK. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(3):461-466.
- [13] SUO F, WANG C X, LIU T Y, et al. Non-invasive prenatal testing in detecting sex chromosome aneuploidy: A large-scale study in Xuzhou area of China. [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481:139-141.
- [14] PEI Y Y, HU L, LIU J X, et al. Efficiency of noninvasive prenatal testing for the detection of fetal microdeletions and microduplications in autosomal chromosomes [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(8): e1339.
- [15] ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(5): 1161-1163.
- [16] XIA M J, YANG X H, FU J, et al. Application of chromosome microarray analysis in prenatal diagnosis [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 696.
- [17] PAPOULIDIS I, SOTIRIADIS A, SIOMOU E, et al. Routine use of array comparative genomic hybridization (aCGH) as standard approach for prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. Clinical experience of 1763 prenatal cases [J]. *Prenat Diagn*, 2015,35: 1269-1277.
- [18] ZHENG J L, LU H Y, LI M, et al. The Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Pregnant Women With Different Diagnostic Indications [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 624.

(收稿日期:2021-11-07)

编辑:宋文颖

(上接 25 页)

- [20] NIELSEN J, WOHLERT M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark [J]. *Hum Genet*, 1991, 87:81-83.
- [21] HAMERTON JL, CANNING N, RAY M, et al. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities [J]. *Clin Genet*, 1975, 8(4):223-243.
- [22] FORSBERG LA, GISSELSSON D, DUMANSKI JP. Mosaicism in health and disease -clones picking up speed [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2016, 18(2):128-142.
- [23] SPIER I, ENGELS H, STUTTE S, et al. Male infant with paternal uniparental diploidy mosaicism and a 46,XX/46,XY karyotype [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(11):2252-2256.
- [24] HOBAN PR, HEIGHWAY J, WHITE GR, et al. Genome-wide loss of maternal alleles in a nephrogenic rest and Wilms' tumour from a BWS patient [J]. *Hum Genet*, 1995, 95: 651-656.
- [25] YU N, KRUSKAL MS, YUNIS JJ, et al. Disputed maternity leading to identification of tetragametic chimerism [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(20):1545-1552.
- [26] HONG XZ, YINGY L, YING XG, et al. A dispermic chimera was identified in a healthy man with mixed field agglutination reaction in ABO blood grouping and mosaic 46, XY/46,XX karyotype [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 48 (2):223-228.
- [27] MIOZZO C, MAXZUD K, ALTUNA E, et al. A case of chimerism in a paternity study [J]. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*, 2009, 2(1):228-229.
- [28] MAGHAREHABED M, ALMADANI N, ASKARI M, et al. Rare case of an oligospermic male with 46,XX/46,XY tetragametic chimerism [J]. *Andrologia*, 2019, 51 (7): e13290-e13297.
- [29] KAWAMURA R, KATO T, MIYAI S, et al. A case of a parthenogenetic 46,XX/46,XY chimera presenting ambiguous genitalia [J]. *J Hum Genet*, 2020, 65(8):705-709.

(收稿日期:2021-05-07)

编辑:熊诗诣