

全基因组低深度测序技术检测胎儿单纯性法洛四联症染色体变异

黄慧^{1#} 杨颖^{2#} 王卫云¹ 陈芳² 杨帆¹ 成晨¹ 陈欣林^{1*} 郭健^{2*}

(1. 湖北省妇幼保健院 超声诊断科, 湖北 武汉 430070; 2. 深圳华大生命科学研究院, 广东 深圳 518120)

【摘要】 目的 采用全基因组低深度测序技术检测单纯性法洛四联症胎儿中染色体异常, 包含染色体非整倍体和拷贝数变异(CNVs), 探讨胎儿期单纯性法洛四联症的遗传学特征。**方法** 收集 2014 年 1 月至 2017 年 12 月在湖北省妇幼保健院经产前超声会诊及引产后病理检查确诊为单纯性法洛四联症的胎儿 24 例, 利用低深度全基因组测序的方法检测染色体变异, 采用生物信息学方法对测序结果进行分析, 最终根据美国医学遗传学会的解读流程对检出的 CNVs 进行解读。**结果** 在 24 例确诊为单纯性法洛四联症胎儿中, 无染色体非整倍体的检出, 5 例检出有拷贝数变异, 其中 4 例发现有致病性 CNVs (16.7%, 4/24)。检出有致病性 CNVs 的 4 例胎儿中, 3 例为 DiGeorge 综合征, 1 例为疑似 8p 倒位重复伴末端缺失(8p inverted duplication/deletion)综合征。**结论** 胎儿期单纯性法洛四联症与 CNVs 关系密切, 全基因组低覆盖度测序技术可用于发现与单纯性法洛四联症相关的 CNVs。

【关键词】 全基因组低深度测序技术; 单纯性法洛四联症; 胎儿

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To detect the chromosome anomalies, including whole chromosome aneuploidy and copy number variations (CNVs) from fetuses with isolated tetralogy of Fallot (TOF) by the low-coverage whole-genome sequencing, and explore the genetic characteristics of fetal isolated TOF. **Method** A total of 24 fetuses with isolated TOF were recruited for this study from January in 2014 to December in 2017 in Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province. All of these fetuses had echocardiography at our tertiary referral center, and the diagnosis of isolated TOF was confirmed by pathological examination after induction of labor. The chromosome anomalies was detected by low-coverage whole-genome sequencing and analyzed by bioinformatics tools. Their pathogenicity was interpreted based on the guidelines of the American college of Medical Genetics for sequence variants. **Results** Of the 24 fetuses confirmed with isolated TOF, no chromosome aneuploidy was detected, and CNVs were identified in 5 fetuses. Pathogenic CNVs were determined in 4 fetuses, accounting for 16.7% of isolated TOF in our case series. These pathogenic CNVs were founded to be associated with known syndromes, including DiGeorge syndrome (3 cases), and 8p inverted duplication/deletion syndrome (1 case, needed to be confirmed). **Conclusions** CNVs are likely to be one of the important causes of isolated TOF in fetuses. And the low-coverage whole-genome sequencing technology is a feasible diagnostic technique for fetuses with Isolated TOF.

【Key words】 Low-coverage whole-genome sequencing; Isolated tetralogy of Fallot; Fetus

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.04.005

共同第一作者

基金项目: 湖北省卫生计生科研基金(WJ2018H0164、WJ2018H0132、WJ2017Z019)

* 通信作者: 郭建, E-mail: guojian@genomics.cn; 陈欣林, E-mail: 928339431@qq.com

法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)是一种常见的严重性心脏病,临床症状为肺动脉狭窄、主动脉骑跨、室间隔缺损和右心室肥大^[1]。在胎儿中,其主要表现为肺动脉狭窄、主动脉骑跨和室间隔缺损^[2,3]。它是最常见的发绀型先天性心脏病之一,在活产儿中的发生率为1/3000,占到了主要先心病的10%^[4]。随着外科手术和药物治疗的巨大进步,TOF导致的早期致死很少见,但是有长期后遗症,包括心脏功能障碍、心律不齐和生活质量下降,仍然是TOF患者人群的挑战^[5,6]。和大多数先天性心脏病一样,目前我们对TOF的病因了解较少。更好地了解TOF可能的原因将有助于深入了解TOF的病理生物学基础,有助于改善疾病风险。

据研究表明,法洛四联症与产前感染、致畸物暴露、母亲疾病,以及遗传物质改变等因素密切相关^[1]。患有法洛四联症的孕妇的后代中,先天性心脏病的发生率约为3.1%,说明遗传因素在心脏发育中具有重要贡献^[7,8]。研究表明,一些与心脏发育的信号通路中的基因改变,包含心脏转录因子基因(*NKX2.5*、*TBX1*、*TBX5*和*GATA4*)或跨膜受体*NOTCH1*和*NOTCH2*及其配体*JAG1*的单倍剂量不足,会引发法洛四联症及其他心脏缺陷^[9]。染色体22q11.2微缺失及21、18或13-三体,也会导致出现法洛四联症症状^[5],其中染色体22q11.2缺失或21-三体在法洛四联症患者的检出率较高,分别占到了TOF患者的15%和7%^[10-11]。但是这些患者通常具有多种非心脏异常。尽管对法洛四联症相关的遗传物质改变的报道较多,对于单纯性和散发性的法洛四联症的报道较少。Greenway等^[12]使用高分辨率芯片对114例单纯性法洛四联症患者及其父母的拷贝数变异(copy number variations, CNVs)进行研究,观察到10%的散发性非综合征法洛四联症病例是由新发CNVs突变引起的,说明单纯性法洛四联症与CNVs密切相关。

在目前的临床实践中,核型分析结合染色体微阵列分析被认为是检测拷贝数变异的金标准^[12]。然而,随着测序技术的发展,全基因组低深度测序技术已被证实为可用于CNVs检测,是一种可行的CMA替代方法^[12-19]。Wang等^[13]通过对3429例羊膜穿刺样本的染色体非整倍体和CNV分析发现,全基因组低深度测序技术在临床胎儿样本检测中具有很高的特异性和重复性。由于目前关于胎儿

单纯性法洛四联症与染色体异常(包含染色体非整倍体和拷贝数变异)的报道较少^[1],本研究拟采用全基因组低覆盖度测序技术检测引产的单纯性法洛四联症胎儿的染色体异常,初步探讨单纯性法洛四联症胎儿的遗传学特征。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2014年1月至2017年12月因胎儿心脏发育异常在湖北省妇幼保健院进行产前超声会诊的中孕期孕妇,进行胎儿心脏超声系统筛查及胎儿超声心动图检查,所有超声筛查均按照国际妇产超声学会推荐的规范化指南^[20]进行。入组胎儿经由2名胎儿心脏超声专家会诊,排除心脏合并畸形和心外畸形,最终确诊为单纯性法洛四联症。对胎儿超声心动图结果进行多学科预后咨询后决定终止妊娠的孕妇,在其及家属充分知情同意后,留取胎儿样本进行病理解剖,最终获得经产前超声会诊及/或病理解剖确诊为单纯性法洛四联症的胎儿24例。孕妇年龄22~38(30.2 ± 4.8)岁,终止妊娠时孕周20~38(25.1 ± 4.2)周,均为单胎妊娠。本研究经湖北省妇幼保健院医学伦理学委员会批准,并获得终止妊娠孕妇及家属签署的同意胎儿病理解剖及遗传学检查的知情同意书。

1.2 主要仪器和试剂 QIAamp DNA试剂盒(Qiagen公司);NanoDrop分光光度计(Thermo Fisher Scientific公司);BGISEQ-500测序平台(华大基因)。

1.3 检测方法 对于终止妊娠的胎儿,取近胎儿端脐带组织,立即保存于 -80°C ,并送往深圳华大基因研究院进行遗传检测。使用QIAamp DNA试剂盒提取胎儿脐带组织的基因组DNA,用1%琼脂糖凝胶电泳分析DNA降解程度以及是否有RNA污染,用NanoDrop分光光度计测定DNA浓度和纯度。对于所有通过质量控制($>500\text{ng}$;吸光度 $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280} > 1.8$;吸光度 $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{230} > 1.5$)的基因组DNA,采用华大基因BGISEQ-500测序平台,按照BGISEQ-500标准操作流程,进行DNA文库构建和测序,最小精度100kb,测序深度1乘。采用Dong等^[21]的方法进行染色体变异(包含非整倍体和100kb以上拷贝数变异)的全基因组低覆盖度测序分析。参照美国医学遗传学会^[22,23]的解读流程,对检测出来的不小于100 kb的拷贝数变异进行致病、疑似致病、意义不明疑似良性和良性的判定。

CNVs(重复)采用 QPCR 验证,CNVs(缺失)采用 PCR 及琼脂糖凝胶电泳验证。

2 结果

24 例单纯性法洛四联症胎儿中,无染色体非整倍检出,5 例胎儿检出有 CNVs。其中 3 例检出有致病性 CNVs(12.5%,3/24),1 例检出有致病性和疑

似致病性 CNVs(4.17%,1/24),1 例检出有疑似致病 CNVs(4.17%,1/24),无意义不明疑似良性或良性 CNVs 检出(见表 1)。5 例胎儿共检出 7 处异常 CNVs,其中检出有 1Mb 以上 CNVs 有 4 例,1 Mb 以下 CNVs 有 2 例,相关的综合征包含 DiGeorge 综合征(4 例),8p 倒位重复伴末端缺失综合征(待验证,1 例)。

表 1 低深度基因组测序检出的单纯性法洛四联症胎儿中致病和疑似致病拷贝数变异一览表

样本名称	区带	起始	终止	片段长度(Mb)	CNV 类型	CNV 性质	相关综合征或基因
IG20154609	22q11.21	18887652	19009027	0.12	缺失	疑似致病	DiGeorge 综合征
IG20160988	16p13.3	6968971	7082825	0.11	缺失	疑似致病	RBFOX1
	22q11.21	18914279	21549016	2.64	缺失	致病	DiGeorge 综合征
IG20161472	8p23.1p23.3	10132	7155737	7.15	缺失	致病	8p 倒位重复伴末端缺失综合征
	8p21.2p23.1	12002769	24905735	12.90	重复	致病	8p 倒位重复伴末端缺失综合征
IG20155445	22q11.21	18908378	20340507	1.43	缺失	致病	DiGeorge 综合征
IG20162966	22q11.21	18908378	21507679	2.60	缺失	致病	DiGeorge 综合征

3 讨论

法洛四联症是最严重的发绀型先天性心脏病,世界范围内新生儿患病率约为 1/3000^[4],占有先天性心脏病患儿的 5%。TOF 是一种多病因的复杂性疾病,一般认为有遗传因素和环境因素的参与。大量研究表明遗传因素在法洛四联症的发病机制中具有重要的作用。Bellucco 等^[24]研究发现,大约 30%的法洛四联症患者具有染色体异常;McDonald-McGinn 等^[25]研究发现,产前诊断为法洛四联症的患者中,16%的患者检出有 22q11.2 微缺失,这些研究表明染色体异常与法洛四联症密切相关。在目前的临床实践中,核型分析结合染色体微阵列分析被认为是检测拷贝数变异的金标准。随着测序技术的发展,全基因组低深度测序也可用于拷贝数变异的检测,除了具有可靠性、准确性和可重复性外,还由一些重要的实验室优势,包括高效的实验室工作流程、测序周期短(<12 小时)、DNA 模板用量低(小于 10ng),可同时对本样本进行批量测序,试剂成本更低^[13]。Wang 等^[13]通过对 3429 例羊水组织的拷贝数变异分析,认为低深度基因组测序可以作为普通高危妊娠孕妇的拷贝数变异的首选检测方法。

本研究应用全基因组低深度测序技术检测单纯性法洛四联症胎儿的染色体异常,共检出 5 例胎儿存在 CNVs,其中 4 例发现致病性 CNVs,阳性率为 16.7%(4/24)。目前关于单纯性法洛四联症患者的拷贝数变异的报道较少。Greenway 等^[1]使用高分辨率基因芯片对 114 例单纯性法洛四联症患者及其父母的 CNVs 研究发现,至少 10%的散发性单纯性法洛四联症是由 CNVs 新发突变引起的。Aguayo-Gomez 等^[26]采用多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification,MLPA),在 52 位单纯性法洛四联症患者中发现了 1 例 CNVs 自发突变。这些研究都说明单纯性法洛四联症与 CNVs 密切相关。

染色体 22q11.2 缺失综合征,这也被称为 DeGorge 综合征,是先天性心脏病的常见病因之一,在不同类型的先天性心脏病中检出率为 0~18%^[24,27-29]。在 22q11.2 缺失综合征患者中,法洛四联症,主动脉弓离断,室间隔缺损和永存动脉干是最常见的心脏异常。已报发表的文章中,法洛四联症患者中 22q11.2 缺失的检出率为 0~18%^[24,27,30]。在本研究中,16.7%(4/24)的患者检出了 22q11.2 微缺失,其中 3 例为致病,1 例为疑似

致病。IG20154609 患者检出的 22q11.21 区段的缺失为疑似致病突变,片段大小为 0.12Mb,该片段包括 4 个基因(*PRODH*、*DGCR5*、*DGCR9*、*DGCR6*),其中 *DGCR6* 基因是 22q11.2 缺失综合征(Di-George 综合征)的关键区域基因。胎儿 IG20160988、IG20155445 和 IG20162966 检出有 22q11.21 区段缺失,为致病突变,片段大小为 1.43~2.64Mb,包含 43~66 个基因。

IG20160988 除了检出在致病性的 22q11.21 区段缺失,还检出有 16p13.3 区段缺失,为疑似致病,片段大小为 0.11Mb,该片段包括 1 个基因(*RBFOX1*)。文献报道 *RBFOX1* 基因缺陷与多种临床症状有关,包括颅内蛛网膜囊肿、智力障碍、发育迟缓、小头畸形或巨头畸形、先天性心脏病、肾脏畸形、骨骼畸形、原发性胆汁性肝硬化、癫痫、注意力缺陷多动障碍、自闭症、双相情感分裂情感障碍等^[31-35]。

胎儿 IG20161472 检出有 8 号染色体 8p23.1p23.3 区段有约 7.15Mb 缺失,该片段包括 33 个基因;8 号染色体 8p21.2p23.1 区段内有 12.9 Mb 的重复,该片段包括 96 个基因。该缺失和重复为疑似 CNVs 致病,相关的综合征可能为 8p 倒位重复伴末端缺失综合征(ORPHA:96092)。该综合征在新生儿中患病率估计为 1/22 000~1/30 000,特征是 8 号染色体短臂(8p)部分倒位重复,并伴末端缺失^[36]。该综合征是一种罕见的染色体异常,临床表现包括精神发育迟滞、面部畸形、中枢神经系统异常、肌张力减退、骨科异常、脊柱侧凸/脊柱后凸和先天性心脏病等^[36-41]。但是由于该检测技术方法限制,不能检测出倒置这种染色体异常,此外,建议结合临床。建议父母进行核型及染色体微重复/缺失检查及遗传咨询。

本研究采用低深度全基因组测序的方法,在引产的单纯性法洛四联症胎儿中,5 例检出有 CNVs,其中 4 例为致病性 CNVs,阳性率为 16.7%(4/24),说明 CNVs 与单纯性法洛四联症密切相关,建议对产前检出有单纯性法洛四联症的胎儿进行拷贝数变异的检查。本研究由于种种原因,未对检出有拷贝数变异的胎儿父母进行拷贝数变异的检查。由于部分 CNVs 遗传自父母,建议对胎儿父母双方进

行 CNVs 检测,以确定患者变异来源于父母遗传还是新发变异,对指导胎儿畸形孕史患者的下次妊娠及产前诊断具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot[J]. Nat Genet, 2009, 41(8): 931-935.
- [2] Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history[J]. Circulation, 1971, 43(3): 323-332.
- [3] Allan L. Prenatal diagnosis of structural cardiac defects[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007, 145c(1): 73-76.
- [4] Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study[J]. Am J Epidemiol, 1985, 121(1): 31-36.
- [5] Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot[J]. Orphanet J Rare Dis, 2009, 4:2.
- [6] Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot[J]. Lancet, 2009, 374(9699): 1462-1471.
- [7] Zellers TM, Driscoll DJ, Michels VV. Prevalence of significant congenital heart defects in children of parents with Fallot's tetralogy[J]. Am J Cardiol, 1990, 65(7): 523-526.
- [8] Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, et al. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(1): 174-180.
- [9] Wessels MW, Willems PJ. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations[J]. Clin Genet, 2010, 78(2): 103-123.
- [10] Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(2): 492-498.
- [11] Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome[J]. Lancet, 2003, 362(9393): 1366-1373.
- [12] Liang D, Peng Y, Lv W, et al. Copy number variation sequencing for comprehensive diagnosis of chromosome disease syndromes[J]. J Mol Diagn, 2014, 16(5): 519-526.
- [13] Wang J, Chen L, Zhou C, et al. Prospective chromosome analysis of 3429 amniocentesis samples in China using copy number variation sequencing[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 219(3): 287.e281-287.e218.
- [14] Liang D, Peng Y, Lv W, et al. Copy number variation sequencing for comprehensive diagnosis of chromosome disease

- syndromes[J]. *J Mol Diagn*, 2014, 16(5): 519-526.
- [15] Dong Z, Zhang J, Hu P, et al. Low-pass whole-genome sequencing in clinical cytogenetics: a validated approach[J]. *Genet Med*, 2016, 18(9): 940.
- [16] Chen Y, Bartanus J, Liang D, et al. Characterization of chromosomal abnormalities in pregnancy losses reveals critical genes and loci for human early development[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(6): 669-677.
- [17] Liang D, Wang Y, Ji X, et al. Clinical application of whole-genome low-coverage next-generation sequencing to detect and characterize balanced chromosomal translocations [J]. *Clin Genet*, 2017, 91(4): 605-610.
- [18] Wang Y, Chen Y, Tian F, et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(1): 251-259.
- [19] Zhou X, Sui L, Xu Y, et al. Contribution of maternal copy number variations to false-positive fetal trisomies detected by noninvasive prenatal testing[J]. *Prenatdiagn*, 2017, 37(4): 318-322.
- [20] Jack R, Nancy A, Bettina C, et al. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17(7): 803-810.
- [21] Dong Z, ZhangJ, HuP, et al. Low-pass whole-genome sequencing in clinical cytogenetics: a validated approach[J]. *Genet Med*, 2016, 18(9): 940-948.
- [22] 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.
- [23] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [24] Bellucco FT, Belangero SI, Farah LM, et al. Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography [J]. *Pediatr Cardiol*, 2010, 31(8): 1146-1150.
- [25] McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! [J]. *Genet Med*, 2001, 3(1): 23-29.
- [26] Aguayo-Gomez A, Arteaga-Vazquez J, Svyryd Y, et al. Identification of Copy Number Variations in Isolated Tetralogy of Fallot[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(8): 1642-1646.
- [27] Kaguelidou F, Fermon L, Boudjemline Y, et al. Foetal echocardiographic assessment of tetralogy of Fallot and post-natal outcome[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(11): 1432-1438.
- [28] Miranda JO, Callaghan N, Miller O, et al. Right aortic arch diagnosed antenatally: associations and outcome in 98 fetuses[J]. *Heart*, 2014, 100(1): 54-59.
- [29] Li Z, Huang J, Liang B, et al. Copy number variations in the GATA4, NKX2-5, TBX5, BMP4 CRELD1, and 22q11.2 gene regions in Chinese children with sporadic congenital heart disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(2): e22660.
- [30] Song MS, Hu A, Dyamenahalli U, et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33(5): 552-559.
- [31] Lale S, Yu S, Ahmed A. Complex congenital heart defects in association with maternal diabetes and partial deletion of the A2BP1 gene[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2011, 30(3): 161-166.
- [32] Zhao WW. Intragenic deletion of RBFOX1 associated with neurodevelopmental/neuropsychiatric disorders and possibly other clinical presentations[J]. *Mol Cytogenet*, 2013, 6(1): 26.
- [33] Martin CL, Duvall JA, Ilkin Y, et al. Cytogenetic and molecular characterization of A2BP1/FOX1 as a candidate gene for autism[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144b(7): 869-876.
- [34] Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, et al. A2BP1 as a novel susceptible gene for primary biliary cirrhosis in Japanese patients[J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(5): 520-524.
- [35] Bhalla K, Phillips HA, Crawford J, et al. The de novo chromosome 16 translocations of two patients with abnormal phenotypes (mental retardation and epilepsy) disrupt the A2BP1 gene[J]. *J Hum Genet*, 2004, 49(6): 308-311.
- [36] Garcia-Santiago FA, Martinez-Glez V, Santos F, et al. Analysis of invdupdel(8p) rearrangement: Clinical, cytogenetic and molecular characterization [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167a(5): 1018-1025.
- [37] de Die-Smulders CE, Engelen JJ, Schrandt-Stumpel CT, et al. Inversion duplication of the short arm of chromosome 8: clinical data on seven patients and review of the literature[J]. *Am J Med Genet*, 1995, 59(3): 369-374.
- [38] Guo WJ, Callif-Daley F, Zapata MC, et al. Clinical and cytogenetic findings in seven cases of inverted duplication of 8p

with evidence of a telomeric deletion using fluorescence in situ hybridization[J]. Am J Med Genet, 1995, 58(3): 230-236.

[39] Devriendt K, Matthijs G, Van Dael R, et al. Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1[J]. Am J Hum Genet, 1999, 64(4): 1119-1126.

[40] Floridia G, Piantanida M, Minelli A, et al. The same molecular mechanism at the maternal meiosis I produces mono- and dicentric 8p duplications[J]. Am J Hum Genet, 1996, 58(4): 785-796.

[41] Chen CP, Ko TM, Huang WC, et al. Molecular cytogenetic characterization of inv dup del(8p) in a fetus associated with ventriculomegaly, hypoplastic left heart, polyhydramnios and intestinal obstruction[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(3): 415-418.

(收稿日期:2019-11-02)
编辑:宋文颖