

染色体微阵列分析技术在胎儿遗传病诊断中的应用

顾莹¹ 黄欢² 孙丽洲²

(1. 连云港市妇幼保健院 生殖遗传科, 江苏 连云港 222006;

2. 江苏省妇幼保健院 产科, 江苏 南京 210036)

【摘要】 染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术是一种通过对染色体进行全基因组扫描,发现染色体组的数目和结构异常的检测技术。CMA以其高分辨率、高效率、高自动化操作等优点,不仅能有效检测传统核型分析技术所能检测的染色体数目异常及非平衡性结构异常,还能检测染色体组亚显微结构水平上不平衡重排引起的拷贝数变异(copy number variation, CNV),成为现代临床遗传学常规诊断工具,并被引入到产前胎儿遗传疾病检测中。本文将就产前胎儿遗传病、胎儿遗传病检测的技术回顾、CMA技术的发展及在胎儿遗传病检测中的应用、优势和面临的挑战等做一个详细的综述。

【关键词】 染色体微阵列分析; 产前诊断; 遗传病; 遗传咨询

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

遗传病指人体遗传物质(包括细胞核 DNA 和核外线粒体 DNA)发生变异或可遗传性修饰而导致的疾病,可由亲代遗传给子代,故称遗传病。在产前胎儿检测的遗传性疾病中主要包括染色体病、基因病、线粒体病等。目前已发现的人类染色体异常超过 10 000 种^[1],主要包括数目异常,如唐氏综合征 21 号染色体比正常多一条,女性先天卵巢发育不全缺少一条 X 染色体;部分染色体大片段结构变异,罗氏易位等;染色体亚显微结构的微缺失或重复,如 17q21.31 微缺失综合征和 22q11.2 微重复综合征。染色体病对胎儿的危害尤其巨大,除极少数三体 and 性染色体异常可以存活下来,大多数的染色体数目异常均以流产、死胎而告终,而染色体结构异常则是引起新生儿出生缺陷非常重要的原因,包括智力低下、发育迟缓、多器官畸形等^[2],而目前尚无有效的治疗措施,因此需要及早准确检测和积极干预。目前产前胎儿遗传病的检测主要集中在染色体病的检测,本文将就最新的染色体病检测技术染色体微阵列技术(chromosomal microarray analysis, CMA)在胎儿遗传病检测中的发展、应用及问题和前景进行

综述。

1 产前遗传病诊断技术发展的回顾及问题

传统产前诊断技术采用染色体 G 显带核型分析技术(karyotyping)。该技术始于 20 世纪 70 年代,可有效检测出胎儿染色体的数目异常(如唐氏综合征)和结构异常(如平衡/不平衡易位和倒位),近 40 年来一直被认为是诊断染色体病的“金标准”。G 显带核型分析技术需要细胞培养,需要较长检测周期才能得到最终报告,为受检者及家人带来等待焦虑及很大困扰。染色体核型技术依赖于显微镜的分辨率和传统显带技术,约 10Mbp 以上的重排可被发现,即使应用高分辨率的染色体显带技术也只能达到 5Mb 的分辨率。过低的分辨率无法对许多具有致病性的染色体亚显微结构变异包括染色体微缺失或微重复作出诊断。20 世纪 80 年代后期,荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)被引入产前诊断,该技术探针稳定性好、技术相对简单、诊断时间短、重复性好,检测结果清晰直观,不需培养细胞,能快速准确检测非整倍体异常。然而 FISH 技术也面临着信号重叠及操作者经验不足易导致误判,因探针有限只能对部分而非全部染色体

进行检测,只能检测已知致病基因或可疑位点,不能区分正常和倒位、平衡易位携带者的胚胎^[3,4],无法很好地满足产前诊断的需要。荧光定量 PCR (quantitative fluorescent polymerase chain reaction, QF-PCR) 与多重连接探针扩增 (multiplex multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 技术也能快速准确分析小的染色体异常片段,如胎儿先心病时 22q11.2 微缺失的检测, 17p11.2 区域的微重复和复制^[5,6]。以上技术均针对特定的区域,在一定程度上解决了部分问题,但因无法进行全基因组基因检测,应用上受到很大限制。因此发展更新的能够对各个层次的染色体疾病都能高分辨率、高通量、高自动化、快速高效率而低费用的检测技术已成为时代的需求。

2 CMA 技术及优势

随着分子技术的发展,一种全新的关于染色体变异检测技术-染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 技术,又称为“分子核型”(molecular karyotyping) 分析技术应运而生。基于微阵列的比较基因组杂交 (array based comparative genomic hybridization, aCGH) 技术和单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP array) 技术,CMA 技术在染色体疾病的检测中,尤其是对基因拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 引起疾病的检测中,显示其巨大的优势。CMA 的最大优点在于其高分辨率,这不仅能够如 G 显带技术一样在全基因组范围内有效、同时地检测出染色体数目及多种染色体不平衡导致的遗传病,并准确、客观地界定亚显微水平的 CNV 的区间及大小,而不用像核型分析那样依赖对区带强度的主观观察和判断,其分辨率也比传统核型分析高出近千倍。aCGH 能识别 200kb 以下的微缺失及复制,而 SNP array 分辨率可达 1.5kb,这是传统染色体 G 显带核型分析无法做到的。同时,还可根据需求选择或是订制不同分辨率的芯片。其次是高效率,检测范围覆盖整个基因组,aCGH 检测时间缩短至 30 小时内^[7],SNP array 技术分析甚至有报道可以 <10 小时,有望在 1 天内完成检测。SNP array

可以追溯到胚胎额外的染色体来自父方或者母方,还可以明确非整倍体或单亲二倍体 (UPD, 即同源染色体均来自同一个亲本) 的异常是由卵母细胞减数分裂期还是胚胎有丝分裂过程中的错误造成的。SNP array 还带有 SNP 分型的信息,可用于检测杂合缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 及 >10% 比例的嵌合体,而临床上利用 LOH 的信息可以对部分隐性遗传病及印记基因疾病进行检测。

CMA 技术进入产前胎儿遗传疾病检测领域以来,由于其诸多方面的优势,从开始的质疑,再到逐渐能够接受,到现在在某些领域已经成为一线的检测手段。2009 年,美国妇产科医师协会 (ACOG) 首次推荐将 aCGH 作为产前超声检查显示结构异常、但染色体核型分析结果正常胎儿的产前检测方法^[8]。2013 年 ACOG 及美国母胎医学学会 (SMFM) 发表临床指南,指出在产前超声检查显示结构异常的胎儿中,推荐 CMA 替代传统的染色体核型分析技术^[9]。在我国,染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组于 2014 年形成《染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识》^[10],2016 年 7 月,由中国医师协会医学遗传学分会、中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组、中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组多个权威机构在《中华儿科杂志》发布了《染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识》^[11],为 CMA 在我国的应用提供了指南。

3 CMA 在产前诊断中的应用

3.1 CMA 在产前诊断中临床适应证及禁忌证
近年来,加拿大医学遗传学会 (Canadian College of Medical Geneticists, CCMG)、美国妇产科医师学院 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 及母胎医学学会 (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) 都为 CMA 技术在产前诊断中的应用发布了相关的指南^[8,9,12],而我国随后于 2014 年底发布了《染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识》^[10],2016 年 7 月发布了《染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识》^[11],指导我国 CMA 技术的推广和应用。根据

这两份共识,CMA技术在产前诊断中的临床适应证及禁忌证如下:①产前超声检查发现胎儿结构异常是进行CMA检查的适应证,建议在胎儿染色体核型分析的基础上进行,如核型分析正常,则建议进一步行CMA检查。②对于胎死宫内或死产、需行遗传学分析者,建议对胎儿组织行CMA检测,以提高其病因的检出率。③对于胎儿核型分析结果不能确定染色体畸变情况时,建议采用CMA技术进行进一步分析以明确诊断。④CMA应用于评估早、中孕期胎儿丢失原因的研究数据积累不足,暂不推荐使用。⑤CMA技术(特指涵盖SNP探针的平台)对于异常细胞比例 $>30\%$ 的嵌合体检测结果比较可靠,反之,对异常细胞比例 $<30\%$ 的嵌合体结果不可靠。

3.2 基本流程 根据2014年及2016年我国相关全文机构的两份关于CMA使用的共识^[10,11]及遗传基因检测的管理规范,产前CMA检测的基本流程如下:

3.2.1 临床医生在开具CMA检查申请单前,应对受检者及家属详细告知检测方法、芯片类型、可检测的疾病、可能出现的检测结果、检测风险,在医生与受检者及家属达成接受检测的共识后,签署知情同意书。

3.2.2 在具备相关资质的医疗机构采集羊水、绒毛及脐血等获得胎儿细胞样本及父母双方外周血样本。

3.2.3 在具有CMA检测资质的医疗机构实验室,根据检测目的和要求选择合适的芯片,进行CMA检测。

3.2.4 对于实验数据,需要结合相关专业数据库、已报道病例和专业文献等,利用相关专业软件进行分析,出具检测报告。

3.2.5 针对检测后的遗传咨询,临床医生需针对检测报告结果给家属提供准确的遗传咨询:①基因型与表型的关系,疾病的遗传方式:将已报道的携带类似CNV的患者主要表型与先证者进行对比,了解基因型与表型的关系;从CNV的来源,以及数据库等综合信息判断,解释先证者CNV的类型。②再发风险以及其子代的发生风险评估:根据CNV是

否来自父母,或源于父母的染色体平衡易位,评估再发风险根据CNV的类型,评估先证者子代的发生风险。③疾病的自然进程以及必要的预防性措施:对已报道的类似CNV携带者文献进行回顾,将此类患者的疾病进程,可能出现的疾病风险,以及应采取的预防措施告知监护人。④产前诊断的方法:对已知的致病性CNV,告知可通过何种方法进行产前诊断及不同方法的优缺点。⑤先证者确诊对家族中其他成员的影响,是否有必要对家族中其他成员进行遗传学检测,为家族中可能的携带者进行遗传咨询和必要的遗传学检测。

3.3 芯片的类型及选择 选择合适的芯片是检测成功的先决条件。目前可供选择的CMA芯片已有多个系列,主要由Agilent、Affymetrix、Illumina3家公司生产,安宇等^[4]在他们的综述中详细总结介绍了这3家公司目前主流的染色体阵列检测芯片。根据2016年7月我国专家的共识^[11],可参照以下标准结合实际需求选择合适的芯片:①芯片探针应涵盖复发性基因组病(recurrent genomic disorders)及常见微缺失/微重复综合征区域,并覆盖亚端粒区域。②全基因组的芯片(非靶向芯片)应可以检出 >400 kb的CNV。③芯片探针应包括能检出已知印迹区域的纯合区(absence of heterozygosity, AOH),及能评估血缘关系水平的全基因组SNP探针。④分辨率并非越高越好,需结合临床设计合适的芯片。⑤对已知致病性基因,在全基因组检测中需要针对这些基因增加探针密度以提高诊断的敏感性和准确性。⑥针对重复序列,良性的拷贝数多态位点和(或)会呈现假阳性重复或缺失导致不能真实反映样本CNV的区域,可不设计芯片探针。

3.3 检测结果分析及判读 CMA检测结果可以通过软件相对容易得到,但对检测结果的分析及判读却是CMA检测的难点。对结果分析主要依靠CNV相关的数据库。自2006年第一张人类基因组CNV图谱的1447个CNV及2010年Yim等^[13,14]新增2077个CNV以来,已有多个CNV相关数据库建立,如国际公共良性CNVs数据库(database of genomic variants, DGVs)、国际公共病理性CNVs数据库(database of chromosomal imbalance and

phenotype in humans using ensembl resources, DECIPHER)、人类遗传学细胞遗传学微阵列委员会在线数据库(international standard cytogenomic array consortium, ISCA)、人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)为主要代表,且其中 CNV 的量及相关信息随着研究的发展仍在不断增长中。这些数据库提供了大量的 CNV 与相关表型的关联信息,CMA 检测的结果可以对照这些数据库中信息进行分析并做出进一步的判读。

对检测出来的 CNV 通过以上数据库的检索分析其来源、大小、所包含基因及其功能以及 CNV 数据库中有关该畸变的信息并参考各个临床检测中心的病例报道、病例分析、病例对照分析等资料,按照美国 ACMG 的指南,CNVs 可分为致病的(pathogenic) CNVs、可能致病的(possibly pathogenic) CNVs、未知意义的(variant unknown significance, VUS) CNVs、可能良性的(likely benign) CNVs 和良性的(benign) CNVs。一般简单的将新生、罕见、相对较大、含有临床相关基因及与已确定的综合征有关的 CNV 划分为病理性 CNV,遗传自健康双亲,或者普遍存在于正常人中未表现出病理学表型的 CNV 被定义为良性 CNV,其余 CNV 被认为 VUS, VUS 约占 CNV 总量的 3.4%^[15]。VUS 为结果的分析 and 判读带来了很大问题,为目前 CMA 检测分析的一大难点。

3.4 应用实例 CMA 技术自诞生以来,在遗传性疾病及肿瘤研究等诸多领域广泛应用并取得丰硕成果,但在产前胎儿遗传病检测领域,尤其在国内起步相对较晚。早期的报道病例相对分散且样本量少,更多是对该技术的验证探索。2005 年 Rickman 等^[16]采用包含 600 个大片段插入克隆的靶向诊断微阵列以不同的分辨率利用盲法研究 30 份从羊膜腔穿刺术(AC)和绒毛膜穿刺术(CVS)提取的胎儿 DNA 样本,绝大多数样本都获得了与传统 G 显带核型分析一致的结果,不一致的微缺失不能为 G 显带技术识别。Trilochan 等^[17]用 57 例孕妇样本对 aCGH 与常规的 G 显带技术做了核型分析对比,一致度达到 98%。这两例报道表明 CMA 技术可以适

用于胎儿的遗传病检测。Ignatia 等^[18]则用 aCGH 对超过 100 份样本仅用 7 天时间就完成检测并给出报告,显示了 CMA 的高效率。国内相关报道文献较少,常亮等^[19]采用 SNP array 及染色体核型分析对 2012 年 7 月至 2013 年 12 月在北京大学第三医院妇产科就诊的产前诊断为高危孕妇 141 例进行的对比分析,发现染色体核型分析异常率为 6.4%, SNP array 异常率为 11.3%,两种方法联合检测异常率 12.1%,两种检测技术检测出的异常核型率比较差异有统计学意义($P=0.039$),染色体核型分析结合 SNP array 技术能有效提高遗传病的产前诊断检出率。同年,吴晓丽等^[20]采用染色体微阵列技术对 88 例染色体核型分析正常的先天性心脏病(CHD)胎儿进行了遗传病学检测,发现 14 例(16%)胎儿 CNV 结果为致病性 CNV,取得了良好的效果。Hillman 等^[21,22]对近年一些 CMA 在胎儿产前检测文献做了 Meta 分析,结果表明 CMA 在产前胎儿遗传病检测中具有比常规 G 显带技术更高的检出率、更高的分辨率和更高的效率。

近年来,大样本(大于 1000 例)多中心的研究为 CMA 技术应用于临床产前诊断提供了科学依据。Shaffer 等^[23,24]对 2004~2011 年收集的 5003 例产前诊断样本(包括羊水、绒毛、脐血和流产组织)采用 aCGH 技术进行了检测,发现含有临床产前诊断意义的病理性 CNVs 检出率为 5.3%,其中 71%的 CNVs 都小于 10Mb,这些变异通常无法通过染色体核型分析检测出来。而如果单纯考虑 aCGH 检测的结果,则有临床意义的 CNVs 检出率上升为 6.5%,产前超声异常的样本检出率则增加到 7.6%,死胎的检出率高达 8.2%,相比之下高龄妊娠妇女的检出率只有 0.3%。在染色体核型正常但在产前超声检测中发现存在单个器官异常或多个器官异常的病例中,有临床产前诊断意义的病理性 CNVs 检出率分别为 5.6%和 9.5%^[24]。Wapner 等^[15]在美国国家儿童健康和人类发育研究所(NICHD)资助下,采用前瞻性双盲试验设计,对来源于 29 个产前诊断中心的 4406 个(样本来源为 CVS 和羊水穿刺)进行了 aCGH 检测。结果发现染色体核型正常但含有结构异常的样本中,有临床意义的 CNVs 检出

率为6%,仅核型正常的个体CNVs检出率为2.5%,高龄妊娠妇女检出率为1.7%,唐氏综合征筛查阳性的检出率为1.6%。其他一些研究组也取得了类似的结果^[25-28]。大样本多中心的前瞻性研究表明CMA可以作为产前诊断标准检测的一部分应用于临床,对于侵入性产前诊断,特别是超声提示胎儿结构异常者,CMA的应用可以明显提高有临床意义的微缺失和微重复检测率。

4 CMA的在产前诊断应用中的局限和展望

任何新技术都有其自身的局限性,CMA也不例外。CMA无法检出平衡性染色体重排如平衡易位、到位和大多数的基因内点突变及DNA甲基化异常^[29]。不同检测平台间检测同一样本的结果存在一些差异^[30,31],检测中常有一些临床意义不明的VUS难以判读和解释,这种情况往往会导致孕妇及其家属的焦虑,甚至是错误的终止妊娠。另外CMA对技术要求较高,需要昂贵的荧光显微镜和影像分析系统,同时芯片造价也比较昂贵,导致最后整体检测价格较高,使得该技术的广泛应用受到限制。

相信通过医疗机构、科研机构的权威专家共同制定适合我国国情的CMA产前指南和技术规范及质控标准,对各数据库资源进行整合与共享,指导CMA技术在临床科学合理规范化使用,探索临床意义不明确VOUS,建立中国人自己的CAN专业数据库,对CMA检测结果的分析与检测前后的临床咨询制定科学合理的诊疗方案。

尽管CMA有其自身的局限性,也面临着诸多的挑战,但目前大量的研究显示CMA在产前诊断尤其超声异常的胎儿遗传学诊断中成为优先推荐的方法。

参考文献

[1] 边旭明,实用产前诊断学[M].北京:人民军医出版社,2011:71.
[2] Shaffer LG,Rosenfeld JA. Microarray-based prenatal diagnosis for the identification of fetal chromosome abnormalities [J]. Expert Rev Mol Diagn,2013,13(6):601-611.
[3] Dupont C,Segars J,DeCheruey A,et al. Incidence of chromo-

somal mosaicism in morphologically normal nonhuman primate preimplantation embryos[J]. Fertil Steril,2010,93(8):2545-2550.
[4] 安宇,吴柏林. 染色体微阵列芯片分析技术应用于产前诊断的关键问题探讨[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2014,33(3):157-162.
[5] Willis AS, van den Veyver I, Eng CM. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and prenatal diagnosis [J]. Prenat Diagn,2012,32(4):315-320.
[6] D'Angelo CS, Varela MC, de Castro CID, et al. Investigation of selected genomic deletions and duplications in a cohort of 338 patients presenting with syndromic obesity by multiplex ligation-dependent probe amplification using synthetic probes [J]. Mol Cytogenet, 2014,7(1):75-80.
[7] Hu DG, Webb G, Hussey N. Aneuploidy detection in single cells using DNA array-based comparative genomic hybridization [J]. Mol Hum Reprod,2004,10(4):283-289.
[8] ACOG Committee Opinion No. 446; array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis [J]. Obstet Gynecol, 2009,114:1161-1163.
[9] Committee Opinion No. 581; the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis [J]. Obstet Gynecol, 2011,122:1374-1377.
[10] 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(8):570-573.
[11] 中国医师协会医学遗传学分会,中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志,2016;54(6):410-413.
[12] Duncan A, Langlois S, SOGC Genetics Committee, et al. Use of array genomic hybridization technology in prenatal diagnosis in Canada [J]. J Obstet Gynaecol Can,2011, 33:1256-1259.
[13] International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia [J]. Nature,2008,455:237-241.
[14] Yim SH, Kim TM, Hu HJ, et al. copy number variations in East-Asian population and their evolutionary and functional implications [J]. Hum Mol Genet,2010,19:1000-1008.
[15] Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis [J]. N Engl J Med,2012,367(23):2175-2184.
[16] Rickman L, Fiegler H, Shaw-Smith C, et al. Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH

- [J]. *J Med Genet*, 2006, 43(4): 353-361.
- [17] Trilochan Sahoo, Sau Wai Cheung, Patricia Ward. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities using array-based comparative genomic hybridization[J]. *Genet Med*, 2006; 8(11): 719-727.
- [18] Van den Veyvera, Beaudet AL. Comparative genomic hybridization and prenatal diagnosis[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006, 18(2): 185-191.
- [19] 常亮, 赵楠, 魏媛, 等. 单核苷酸多态性微阵列与染色体核型分析的产前诊断意义比较[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2014, 5(46): 676-680.
- [20] 吴晓丽, 符芳, 李茹, 等. 染色体微阵列分析技术对先天性心脏病胎儿进行遗传病因学诊断的临床价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 12(49): 893-898.
- [21] Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41: 610-620.
- [22] Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(1): 6-14.
- [23] Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(10): 976-985.
- [24] 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.
- [25] Breman A, Pursley AN, Hixson P, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory: experience with >1000 cases and review of the literature[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32: 351-361.
- [26] Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21: 725-730.
- [27] Lee CN, Lin SY, Lin CH, et al. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies[J]. *BJOG*, 2012, 119: 614-625.
- [28] Park SJ, Jung EH, Ryu RS, et al. Clinical implementation of whole-genome array CGH as a first-tier test in 5080 pre-and postnatal cases[J]. *Mol Cytogenet*, 2011, 4: 1-12.
- [29] Harper JC, Sengupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art 2011[J]. *Hum Genet*, 2012, 131: 175-186.
- [30] 陈瑛, 蔡光伟. 采用微阵列—比较基因组杂交进行产前诊断的局限性和困难[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 1(28): 47-51.
- [31] Cooper GM, Zerr T, Kidd JM, et al. Systematic assessment of copy number variant detection via genome-wide SNP genotyping[J]. *Nat Genet*, 2008, 40: 1199-1203.

(收稿日期: 2016-07-21)

编辑: 熊诗诣