

# 核型分析联合染色体微阵列分析在胎儿超声异常中的应用

刘建珍 林铿 许碧秋 陈鸿桢\*

(广州市花都区妇幼保健院, 广东 广州, 510800)

**【摘要】** 目的 探讨核型分析联合染色体微阵列分析(chromosomal microarrays, CMA)技术在胎儿超声异常的应用价值。方法 分析 2020 年 1 月至 2022 年 6 月就诊于广州市花都区妇幼保健院的 220 例胎儿超声异常病例的核型分析和 CMA 结果,按超声情况分为单发结构异常、多发结构异常、结构异常合并软指标异常、单项软指标异常、多项软指标异常共五组,分析各组染色体异常情况。结果 核型分析、CMA 在胎儿超声异常病例的染色体异常检出率分别为 8.18%(18/220)、11.36%(25/220),两种技术对于胎儿染色体异常的检出率差异无统计学意义( $\chi^2=1.26, P=0.26$ )。核型分析较 CMA 额外检出 2 例平衡易位, CMA 较核型分析额外检出 6 例拷贝数变异(CNVs)和 3 例纯合区域(ROH)。单发结构异常、多发结构异常、结构异常合并软指标异常、单项软指标异常、多项软指标异常的染色体异常检出率分别为 11.11%(4/36)、25.00%(2/8)、16.67(2/12)、10.26%(16/156)、50.00%(4/8)。多发结构异常的胎儿染色体异常率高于单发结构异常,多项软指标异常胎儿染色体异常率显著高于单项软指标异常,差异有统计学意义( $\chi^2=11.23, P=0.00$ )。结论 胎儿超声异常与染色体异常的关系密切,多项超声异常的胎儿染色体异常风险增加。核型分析能有效检出染色体平衡易位, CMA 对 CNVs 和 ROH 检测效能高,两者联合能提高胎儿超声异常的染色体异常检出率,明确致病片段来源及性质,并使异常结果得到验证。

**【关键词】** 胎儿超声异常;核型分析;染色体微阵列分析

**【中图分类号】** R714.55

**【文献标识码】** A

## Application of karyotypic combined chromosomal microarrays in fetal ultrasound abnormalities

Liu Jianzhen, Lin Keng, Xu Biqu, Chen Hongzhen\*

(Huadu Maternity and Child Healthcare Hospital, Guangzhou Guangdong, 510800, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the application of karyotypic combined chromosomal microarrays (CMA) in fetal ultrasound abnormalities. **Methods** Analyzed the karyotyping and CMA results of 220 fetal ultrasound abnormalities visited in our hospital from January 2020 to June 2022, and the ultrasound conditions were divided into five groups: single structural abnormalities, multiple structural abnormalities, structural abnormalities combined with soft index abnormalities, single soft index abnormalities, and multiple soft index abnormalities, and the detection of chromosomal abnormalities in each group was analyzed. **Results** The detection rates of chromosomal abnormalities in ultrasound fetal abnormalities by karyotype analysis and CMA were 8.18% (18/220) and 11.36% (25/220), respectively, and there was no significant difference in the detection rate of chromosomal abnormalities between the two techniques ( $\chi^2=1.26, P=0.26$ ). Karyotype analysis detected 2 additional cases of equilibrium translocation, 6 additional cases of copy number variation (CNVs) and 3 additional cases of homozygous region (ROH) compared with CMA analysis. The detection rates of chromosomal abnormalities of single structural

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.02.005

\* 通信作者:陈鸿桢, Email:527538053@qq.com

abnormalities, multiple structural abnormalities, structural abnormalities combined with soft index abnormalities, single soft index abnormalities, and multiple soft index abnormalities were 11.11% (4/36), 25.00% (2/8), 16.67 (2/12), 10.26% (16/156) and 50.00% (4/8), respectively. The fetal chromosomal abnormality rate of multiple structural abnormalities was higher than that of single structural abnormalities, and the fetal chromosomal abnormalities of multiple soft index abnormalities were significantly higher than that of single soft index abnormalities, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=11.23, P=0.00$ ). **Conclusion** Fetal ultrasound abnormalities are closely related to chromosomal abnormalities, and the risk of fetal chromosomal abnormalities increases with multiple ultrasound abnormalities. Karyotype analysis can effectively detect the balanced translocation of chromosomes, and CMA has high efficiency in the detection of CNVs and ROH. The combination of the two can improve the detection rate of chromosomal abnormalities in fetal ultrasound abnormalities, identify the source and nature of pathogenic fragments, and validate the abnormal results.

**【Key words】** Fetal ultrasound abnormalities; Karyotype analysis; Chromosome microarray analysis

超声异常包括结构异常和软指标异常,胎儿超声异常与染色体异常密切相关<sup>[1]</sup>。核型分析是检测染色体异常的传统方法,能检测非整倍体和较大片段的结构重排,但对于<5Mb的拷贝数变异(copy number variations, CNVs)检测效能低<sup>[2]</sup>。CNVs是由基因组发生重排而导致的、一般指长度为50bp以上的基因组大片段的拷贝数增加或者减少,主要表现为亚显微水平的缺失和重复,是人类疾病的重要致病因素之一。染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis, CMA)作为新兴的基因组拷贝数变异检测技术,与传统的核型分析比较,可以在全基因组范围内识别微缺失和微重复,对CNVs具有较高的敏感性<sup>[3]</sup>。2013年美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)及美国母胎医学会(Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM)推荐将CMA替代传统染色体核型分析<sup>[4]</sup>。但有学者认为CMA对染色体平衡易位和低比例的嵌合难以检测,仍无法完全代替传统的染色体核型分析<sup>[5]</sup>。本研究通过超声异常胎儿的核型分析与CMA结果对比,分析两技术在胎儿超声异常的应用价值,并分析胎儿超声异常与染色体异常发生率的关系,为遗传咨询提供依据。现报道汇报如下。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2022年6月

于广州市花都区妇幼保健院就诊,产前超声提示胎儿超声异常的220例孕妇,孕周在11~30周。纳入标准:①符合中华医学会全国超声医学会制订的产前超声胎儿结构异常或者软指标异常的诊断标准<sup>[6]</sup>;②孕妇自愿行产前诊断。排除标准:①家属或孕妇不同意参与本研究;②超声显示致死性结构异常;③有穿刺禁忌证。由临床遗传医师对孕妇进行遗传咨询,充分告知产前诊断手术的感染风险、核型分析及CMA技术优势及局限性等,孕妇自愿选择进行产前诊断,并签署手术知情同意书。纳入研究的孕妇均同时进行核型分析及CMA,本研究经院医学伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

1.2.1 胎儿超声检测 GE Voluson E8型彩色超声诊断仪,探头频率5MHz。常规B超产前检查,扫查胸腹腔脏器、脊柱、颜面、头颅等实质性脏器,并测量胎心、羊水度、胎心率、股骨、肱骨、腹围以及双顶径、头围等。超声软指标项目包括:①颈项透明(nuchal translucency, NT)增厚:妊娠11~13周超声检测NT>2.5mm;②鼻骨发育不良或缺失:超声正中矢状切面鼻骨强回声;③肠管回声增强:肠管强回声与骨组织强度相当;④单脐动脉:脐带内只有一条脐动脉;⑤脉络膜囊肿:脉络膜回声显示椭圆或圆形囊性结构区;⑥心室强回声光斑:心室内见亮点状组织,回声强度与肋骨一致;⑦侧脑室扩张:单侧或双侧侧脑室宽度达10~15mm;⑧肾盂扩张:肾

孟前后径增大:18~20周 $>4\text{mm}$ ,20~30周 $>5\text{mm}$ ,30周以上 $>7\text{mm}$ 。

1.2.2 有创操作获取胎儿样本 分别于孕10~13周、孕16~23周、孕18~24周时采集绒毛、羊水、脐静脉血。对获取的胎儿细胞行CMA和培养后染色体核型分析。

1.2.3 核型分析 采用和能生物(粤穗食药监械生产备20140029号)及达晖生物(粤穗食药监械生产备20150044号)两种培养基行双线培养羊水或绒毛细胞,待有大量分裂期细胞贴壁生长时,加秋水仙素继续培养2h,按标准操作规程进行收获-制片-G显带。使用北昂BEION V4.20染色体分析系统进行核型分析。计数来自两线培养基的20个细胞,如遇到嵌合体,加至计数50个细胞以上,并分析5个核型<sup>[7]</sup>,核型描述严格按《人类细胞遗传学的国际命名体制(ISCN 2016)》进行描述。

1.2.4 CMA检测 产前诊断标本及时送至广东省妇幼保健院胎儿遗传医学中心行CMA检测。该中心使用美国Affymetrix公司生产的Cytoscan750k芯片,对全基因组已知基因区域进行扫描。对所检出CNVs的结果判读参考本实验室内部数据库及DECIPHER、Clinvar、DGV、OMIM、UCSC、ClinGen等国际数据库,根据美国医学遗传学与基因组学会指南<sup>[8]</sup>,将CNVs分为三大类5级:①致病性CNVs(pathogenic CNVs,pCNVs);②良性CNVs(benign CNVs);③临床意义不明CNVs(variants of unknown significance CNVs,VOUS CNVs);④可能致病性CNVs(likely pathogenic CNVs);⑤可能良性CNVs(likely benign CNVs)。对致病性CNVs及VOUS胎儿建议行父母外周血CMA检测,明确胎儿的遗传学病因,避免非必要的终止妊娠。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计数资料以n(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同检测方法对超声异常样本的检测情况

220例胎儿超声异常的样本中,包括绒毛81例、羊水107例及脐血32例。核型分析组检出染色体

异常18例(8.18%),CMA检出染色体异常25例(11.36%),两组染色体异常检出率差异无统计学意义( $\chi^2=1.26,P=0.26$ )。在195例CMA未见异常的病例中,核型分析额外检出2例平衡易位和1例嵌合体;在202例核型分析未见异常的病例中,CMA检出10例染色体异常,包括6例CNVs、3例ROH和1例嵌合体。联合组检出染色体异常28例(12.73%),检出率较核型分析组、CMA组分别提高了4.55%、1.37%,各类型染色体异常检查情况见表1。

表1 染色体核型分析及CMA结果比较[例(%)]

检测结果	核型分析组	CMA组	联合组
染色体异常			
21-三体综合征	7(3.18)	7(3.18)	7(3.18)
18-三体综合征	2(0.91)	2(0.91)	2(0.91)
13-三体综合征	1(0.45)	1(0.45)	1(0.45)
XXY综合征	1(0.45)	1(0.45)	1(0.45)
嵌合体	1(0.45)	1(0.45)	2(0.91)
平衡易位	2(0.91)	0(0.00)	2(0.91)
致病性CNVs	3(1.36)	6(2.73)	6(2.73)
VOUS	1(0.45)	4(1.82)	4(1.82)
ROH	0(0.00)	3(1.36)	3(1.36)
染色体正常	202(91.82)	195(88.64)	192(87.27)

2.2 核型分析和CMA结果比较 核型分析和CMA结果均异常15例,包括11例染色体非整倍体和4例大片段染色体畸变。21三体综合征检出例数最多,达7例,除2例未行唐氏筛查及无创产前筛查检测外,余5例均提示唐氏高风险或者无创产前筛查高风险,其超声异常主要包括胎儿鼻骨发育不良,双侧侧脑室增宽及NT增厚等。CMA检出了除2例平衡易位和1例低比例嵌合体外所有的染色体异常,较核型分析额外检出3例致病性CNVs、3例VOUS、3例ROH和1例嵌合体。

4例(病例14、18、23、24)行父母外周血CMA检测验证染色体异常片段来源。病例18验证为父亲遗传,胎儿除NT增厚外无其他超声异常,继续妊娠,分娩后新生儿未见异常;病例14、23、24均为新发变异。病例24胎儿除NT值增厚外未见其他超声异常,胎儿继续妊娠,经随访新生儿出生后未见明显异常;病例14发现18号染色体短臂末端约14.0Mb缺失,涉及TGIF1等56个OMIM基因,与“18p-综合征”有关,主要症状包括发育迟缓、智力低

下、颅面部畸形等;另 Clingen 数据库显示 TGIF1 为明确半剂量不足基因,与“前脑无裂畸形 4 型”有关,呈常染色体显性遗传,判断为致病性 CNVs,孕妇选择引产。病例 23 胎儿行医学外显子发现新发

基因突变 RYR1,疑似致病,胎儿超声显示胎儿宫内生长发育受限,右侧多囊肾,心室回声增强,且孕妇有生育一小孩于 6 个月心源性休克死亡的不良孕史,最终孕妇孕 29 周在院外选择终止妊娠,详见表 2。

表 2 核型分析及 CMA 结果异常的病例统计表(n=28)

病例	年龄(岁)	孕周(周)	超声异常结果	核型分析	CMA 结果	性质	妊娠结局
1	37	18	胎儿鼻骨发育不良,双侧侧脑室扩张	47,XN,+21	arr(21)×3	21 三体综合征	引产
2	28	18	胎儿鼻骨发育不良,双侧侧脑室增宽	47,XN,+21	arr(21)×3	21 三体综合征	引产
3	27	18	NT 值 3.5mm	47,XN,+21	arr(21)×3	21 三体综合征	引产
4	31	13	NT 值 3.7mm	47,XN,+21	arr(21)×3	21 三体综合征	引产
5	40	13	NT 值 5.3mm	47,XN,+21	arr(21)×3	21 三体综合征	引产
6	32	18	FGR	46,XN,der(21;21)(q10;q10),+21	arr(21)×3	21 三体综合征	引产
7	25	13	NT 值 3.2mm,胎儿颈部水囊瘤,鼻骨显示不清	46,NN,der(21;21)(q10;q10),+21	arr(21)×3	21 三体综合征	引产
8	35	11	NT 值 6.6mm	47,XN,+18	arr(18)×3	18 三体综合征	引产
9	30	13	NT 值 5.4mm	47,XN,+18	arr(18)×3	18 三体综合征	引产
10	37	12	NT 值 5.0,鼻骨缺如	47,XN,+13	arr(13)×3	13 三体综合征	引产
11	35	18	NT 值 3.1mm	47,XXY	arr(X)×2,(Y)×1	克氏综合征	引产
12	31	19	双侧肾盂扩张,双侧脑室增宽	47,XN,+psu idic(9)(q21)	arr[GRCh37] 9p24. 3p13. 1(208455-38787480)×4	9p 四体综合征	引产
13	37	12	NT 值 6.2mm	46,XN,del(21)(p11.1)	arr[GRCh37] 12p13. 33p11. 1(173787-34835641)×2-4	12p 四体嵌合体	引产
14	32	12	NT 值 3.4mm	46,XN,del(18)(p11.2)	arr[GRCh37] 18p11. 32p11. 21(136228-14115108)×1(14Mb)	18p 综合征	引产
15	33	24	重复肾畸形,FGR	46,XN,dup(10)(q11.22q11.23)	arr[hg19] 10q11. 22q11. 23(46235739-51817663)×3	VOUS	分娩
16	36	19	NT 值 6.2mm	46,XN	arr[GRCh37] 20p12. 3p11. 1(5493610-25871905)×3	致病性	引产
17	32	30	胎儿左右侧脑室增宽 10mm、9mm,后颅窝增宽 11mm	46,XN	arr[hg19] 5q35. 2q35. 3(175416096-177425264)×1	致病性	引产
18	32	13	NT 值 2.9mm	46,XN	arr[hg19] 17q11. 2(29083586-30409336)×3	致病性	分娩
19	37	19	NT 值 3.1mm	46,XN	arr[GRCh37] 1q21. 1(145382124-145885646)×1	VOUS	分娩
20	20	18	NT 值 2.8mm	46,XN	arr[GRCh37]8q23. 3(115990717-116463780)×3	VOUS	分娩
21	35	20	胎儿唇腭裂	46,XN	arr[GRCh37] 9q22. 1q22. 2(91696769-92779588)×1	VOUS	分娩
22	30	28	四肢骨短小,羊水过多	46,XN	多条染色体、多区域为纯合区域	隐性遗传病患病风险增加	分娩
23	24	21	右侧多囊肾,心室强光点,胎儿生长受限	46,XN	arr[GRCh37] 8q11. 21q21. 11(49170958-76825689)×2 hmz 8q24. 13q24. 3(123896842-146292734)×2 hmz	隐性遗传病患病风险增加	引产
24	28	19	NT 值 3.1mm	46,XN	arr[GRCh37] 7q21. 11q21. 3(84710869-94955996)×2 hmz	隐性遗传病患病风险增加	分娩
25	32	13	NT 值 4.4mm	46,XN	arr(1-22)×2,(X)×1-2	XO 嵌合体	分娩
26	30	13	NT 值 4.3mm	45,X[27]/46,XY[73]	arr(1-22)×2,(X,N)×1	XO 嵌合体	分娩
27	39	13	NT 值 4.8mm	46,XN,t(2;5)(q37;q31)	arr(1-22)×2,(X,N)×1	平衡易位携带者	分娩
28	36	22	胎儿唇裂	46,XN,t(1;11)(p32.1;15.1)	arr(1-22)×2,(X,N)×1	平衡易位携带者	引产

2.3 不同胎儿超声异常类型的核型分析和 CMA 结果比较 220 例胎儿超声异常中, 单项软指标异常 156 例, 以 NT/NF 增厚为主, 占 85.90% (134/156)。单项软指标异常、多项软指标异常、单发结构异常、多发结构异常、结构异常合并软指标异常的染色体异常检出率分别为 10.26% (16/156)、50.00%

(4/8)、11.11% (4/36)、25.00% (2/8)、16.67% (2/12)。各组间染色体异常率两两相比, 差异均无统计学意义 ( $\chi^2=1.10, P=0.58$ ); 多项软指标异常胎儿染色体异常率显著高于单项软指标异常, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=11.23, P=0.00$ ), 见表 3。

表 3 超声异常胎儿核型分析和 CMA 结果[例(%)]

组别	类别	例数(n)	核型分析	CMA	CMA+核型分析
单项软指标	NF/NT 增厚	134	10(6.41)	14(8.97)	16(10.26)
	鼻骨缺如	9	0(0)	0(0)	0(0)
	侧脑室扩张	9	0(0)	0(0)	0(0)
	脉络丛囊肿	2	0(0)	0(0)	0(0)
	单脐动脉	2	0(0)	0(0)	0(0)
多项软指标	两项以上软指标	8	4(50.00)	4(50.00)	4(50.00)
结构异常	单发异常	36	2(5.55)	3(8.33)	4(11.11)
	多发异常	8	1(12.50)	2(25.00)	2(25.00)
合并存在	结构异常和超声软指标	12	1(8.33)	2(16.67)	2(16.67)
合计		220	18(8.18)	28(12.73)	28(12.73)

### 3 讨论

随着超声技术的不断进步和超声医生经验的不断积累, 产前超声可检测出的胎儿异常越来越多, 对致死性、致残性等超声异常的胎儿, 孕妇选择终止妊娠避免缺陷儿的出生<sup>[9]</sup>。但对于微小的结构异常或超声软指标异常, 其遗传学病因及胎儿预后尚不明确, 孕妇选择是否继续妊娠较困难, 故对超声异常胎儿行产前遗传学诊断十分重要。本研究对超声异常胎儿行遗传学诊断, 染色体异常检出率达 12.73%, 可见超声异常是胎儿染色体异常的敏感性指标, 与黄洁<sup>[10]</sup>等人研究相符, 其中 21 三体综合征检出率最高, 达 3.18%。据报道, 多数 21 三体综合征胎儿无明显结构异常, 但 NT 增厚等软指标异常对胎儿 21 三体综合征有重要的提示作用<sup>[11]</sup>。NT 的测量是由 Benacerraf<sup>[12]</sup>等最先应用于 21 三体综合征检测, 后来多项研究表明 NT 增厚是染色体异常敏感指标<sup>[13]</sup>。本研究检出的 7 例 21 三体综合征中, 有 5 例行唐氏筛查或者 NIPT, 均提示高风险, 说明唐氏筛查和 NIPT 作为无创的产前筛查手段, 对 21 三体综合征有着良好的筛查效能<sup>[14]</sup>。

产前超声检测作为发现胎儿异常、畸形的有效手段, 如结果异常需行产前诊断判断胎儿染色体情况。本研究发现, 多发结构异常的染色体异常检出率较单发结构异常高, 多项软指标异常较单项软指标异常高, 与国内多项报道一致<sup>[15]</sup>, 随着胎儿超声异常数目增加, 胎儿染色体异常的风险也越大。超声软指标是超声发

现胎儿微小的、一过性的非结构性改变, 在染色体正常胎儿中可能是一种生理变异, 也可提示胎儿染色体异常。本研究单项胎儿软指标异常占超声异常的 74.55%, 而 NT/NF 增厚占单项软指标的 84.19% (134/156), 且异常检出率达 10.26%, 故对 NT/NF 增厚胎儿行产前诊断非常必要。本研究单项软指标还包括鼻骨缺如、侧脑室扩张、脉络丛囊肿、单脐动脉等, 但均未检出染色体异常, 该类胎儿是否需要行产前诊断, 应结合孕妇的背景风险综合评估, 本研究该类软指标异常的数据较少, 说服力不强。

染色体核型分析作为检测染色体异常的传统方法, 通过 G 显带技术, 可有效检测染色体数目异常及较大结构重排, 如易位、倒位等, 但该方法对实验室制备水平要求较高, 其检出率受染色体制备水平和分析水平影响, 对小于 10Mb 染色体异常容易漏诊, 且培养时间长, 存在培养污染或者培养失败等风险<sup>[16]</sup>。CMA 技术是利用涵盖大量染色体重要片段的高密度 DNA 探针与经荧光标记的样本特异性杂交, 检测杂交后的荧光信号强度, 并对杂交信号进行分析, 从而获得样本分子的序列和数量等信息。该技术能有效检测 CNVs、单亲二倍体等, 但对平衡易位、倒位等结构重排不能检测<sup>[4]</sup>。本研究采用核型分析和 CMA 对 220 例超声异常胎儿进行检测, 14 例异常染色体在两种检测技术中结果一致, 包括 11 例染色体非整倍体和 3 例大片段的结构异常, 符合率达 50%, 两种技术的染色体异常检出率比较, 无明显差异, 与张金花等人<sup>[5]</sup>研究基本一致,

两技术均能有效检测染色体数目异常及大片段的不平衡重排。CMA 检测出了除 2 例平衡易位和 1 例低比例嵌合体之外的所有染色体异常,较核型分析额外检出 3 例致病性 CNVs、3 例 VOUS、3 例 ROH 和 1 例嵌合体,额外检出率为 4.55%,与谢倩倩<sup>[17]</sup>等人研究的 4.76%相近,可见 CMA 对检测超声异常胎儿染色体更加敏感,对超声提示胎儿异常的病例首选 CMA 检测,能有效排除染色体异常和 50Kb 以上的微缺失、微重复综合征<sup>[18-19]</sup>。

随着 CMA 技术的不断提高,越来越多 CNVs 和 ROH 被检出,本研究检测出 6 例 CNVs 和 3 例 ROH,其中 4 例行父母 CMA 验证,1 例遗传自父亲,3 例为新发,经随访有 2 例终止妊娠,2 例分娩,随访新生儿未见明显异常。在很多情况,虽然对胎儿父母进行了 CMA 验证对比,仍无法对其临床性质及其胎儿后续发育做出很确切的判断。CNVs 的临床表现受疾病的外显率、遗传异质性等影响,即使遗传于父母一方,在不同的个体也可能出现不同的临床表现<sup>[20]</sup>。故对胎儿超声异常,尤其是单项超声软指标异常,选择适合的产前诊断技术,提高产前咨询水平,对降低孕妇和家属的焦虑、减少不必要的引产有着重要的意义。

综上所述,胎儿超声异常与染色体异常密切相关,超声异常项增多会增加染色体异常的风险。核型分析和 CMA 在胎儿超声异常的检测中具有互补性,两者联合能提高胎儿超声异常的染色体异常检出率,明确致病片段来源及性质,并使异常结果得到验证<sup>[21]</sup>,对减少缺陷儿的出生及优生优育有着重要的意义。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] MYL B, CAR L, JON B, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2019,1:374-383.
- [ 2 ] MUSTAFA H J, JACOBS K M, TESSIER K M, et al. Chromosomal microarray analysis in the investigation of prenatally diagnosed con-genital heart disease [J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*,2020,2(1):100078.
- [ 3 ] HEFT IE, MOSTOVOY Y, LEVY-SAKIN M, et al. The driver of extreme human-specific olduvai repeat expansion remains highly active in the human genome[J]. *Genetics*, 2020,214(1):179-191.
- [ 4 ] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志* 2019,29(4):470-473.
- [ 5 ] 张金花,余珍,王丽霞,等. 传统染色体核型分析及 CMA 在产前诊断中的应用价值比较[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(10):1286-1289.
- [ 6 ] 刘旭静,杨玉亮,李献亮,等. 产前超声诊断在胎儿肢体及手足畸形诊断中的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*,2019,10(3):216-217.
- [ 7 ] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会,张雪梅,戚庆伟,胡婷. 胎儿染色体核型分析判读指南[J]. *中华医学遗传学杂志*,2021,38(5):409-413.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] CHOY K W, WANG H, SHI M, et al. Prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency by genome sequencing analysis [J]. *Front Genet*,2019,10:761.
- [10] 黄洁,王翠兰. 染色体微阵列分析技术在超声异常胎儿产前遗传学诊断中的应用价值[J]. *福建医药杂志*,2022,44(4):5-8.
- [11] 耿秀平,廖灿,李东至,等. 221 例超声结构畸形和软指标阳性胎儿的染色体分析[J]. *中国妇幼保健*,2008,23(28):4010-4013.
- [12] BENACERRAF BR,FRIGOLETTO FD JR, LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester [J]. *Am J Obstet Gynecol*,1985,153:4952.
- [13] 杨培峰,单婉婉,张琳琳,等. 染色体微阵列检测技术在 NT 增厚胎儿中的应用[J]. *临床检验杂志*,2020,38(5):330-332.
- [14] 刘建珍,陈鸿桢,林铿. 广州地区 7656 例孕妇无创基因产前筛查结果分析[J]. *世界最新医学信息文摘*,2021,21(32):311-313.
- [15] 刘建珍. 染色体微阵列联合核型分析技术在超声软指标异常胎儿中的应用价值[J]. *泰山医学院学报*,2021,42(1):57-60.
- [16] DAI R, YU Y, XI Q, et al. Prenatal diagnosis of 4953 pregnant women with indications for genetic amniocentesis in Northeast China[J]. *Mol Cytogenet*,2019,12:45.
- [17] 谢倩倩,田瑞霞,姚荣华,等. CMA 联合染色体核型分析对胎儿结构异常的筛检效力影响[J]. *重庆医学*,2021,50(7):1166-1169.
- [18] MURAKAMI F, TSUBOI Y, TAKAHASHI Y, et al. Short somatic alterations at the site of copy number variation in breast cancer[J]. *Cancer Science*,2021,112(1):444-453.
- [19] LI Z, FU F, LEI T, et al. Application of chromosome microarray analysis for the delineation of pathogenesis for fetal ventriculomegaly[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2017, 34(4):576-582.
- [20] 张丽娜,孟哲,何展文,等. 50 例微缺失和微重复综合征患儿的临床表型及基因组拷贝数变异的分析[J]. *中国当代儿科杂志*,2016,18(9):840-845.
- [21] 王森林,王朝红,李景然,等. 染色体微阵列分析在脉络丛囊肿胎儿产前诊断中的应用[J]. *临床检验杂志*,2022,40(6):430-433.

(收稿日期:2022-12-29)

编辑:葛玉纯