

泌尿系统畸形胎儿染色体核型及 CMA 产前诊断

商梅娇¹ 周祎² *

(1. 厦门大学附属第一医院 产科, 福建 厦门 361003;

2. 中山大学附属第一医院 妇产科胎儿中心, 广东 广州 510080)

【摘要】 目的 探讨常规 G 显带染色体核型分析及染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 技术在先天性泌尿系统畸形胎儿产前诊断中的应用价值及发病相关性, 探讨泌尿系统畸形可能的致病机制。**方法** 回顾性研究 134 例产前超声检查发现胎儿泌尿系统畸形并行常规 G 显带染色体核型分析的病例, 其中 30 例按照 Affymetrix CytoScan HD 芯片平台的操作手册对胎儿及部分父母的 DNA 进行消化、连接、PCR、片段化、标记、杂交、洗染并全基因组扫描, 采用配套的 CHAS 软件进行结果分析。**结果** ①134 例泌尿系统畸形病例, 128 例胎儿染色体正常; 2 例异常, 分别为 46, XY, del(21)(qter-p11;) 和 46, XY, der(22)t(Y, 22)(q11; q13.3), 4 例染色体多态性, 染色体异常率为 1.50% (2/134)。②30 例 CMA 结果均成功获得分析, 19 例结果正常, 检出 11 例 CNVs, CNVs 检出率为 36.7% (11/30); 30 例行 CMA 检测病例仅 1 例常规染色体核型分析异常 (CMA 亦检出病理性 CNVs), 余 29 例均正常, 泌尿系统畸形但染色体核型正常胎儿 CNVs 检出率为 34.5% (10/29)。③11 例 CNVs, 20% (6/30) 考虑为良性 CNVs, 16.7% (5/30) 为病理性 CNVs。6 例良性 CNVs 胎儿, 其中 5 例行父母外周血 CMA 检测, 发现均为来源父系或母系的遗传。5 例病理性 CNVs 胎儿, 有 3 例行父母外周血 CMA 检测, 发现均为新发 CNVs。29 例泌尿系统畸形但染色体核型正常胎儿的病理性 CNVs 检出率为 13.8% (4/29)。④根据产前超声表现将 30 例泌尿系统畸形病例分为孤立性泌尿系统畸形 (24 例) 和泌尿系统畸形合并其他畸形 (6 例), 孤立性泌尿系统畸形胎儿的 CNVs 检出率为 37.5% (9/24), 其中病理性 CNVs 为 20.8% (5/24), 合并其他畸形胎儿的 CNVs 检出率为 33.3% (2/6), 无病理性 CNVs。两组病理性 CNVs 检出率差异无统计学意义。⑤本研究检出 1 例新发的 17q12 缺失综合征病例, 与肾囊肿和糖尿病综合征 (renal cysts and diabetes syndrome, RCAD) 重叠, 内含与肾脏发育密切相关的 *HNF1β* 基因。**结论** 泌尿系统畸形胎儿常规染色体核型异常发生率为 1.50%。通过 CMA 技术发现泌尿系统畸形但常规染色体核型正常胎儿 CNVs 检出率为 34.5%, 其中 16.7% 为病理性 CNVs, CMA 可明显提高遗传性疾病的诊断率。本研究发现孤立性泌尿系统畸形和多发系统畸形胎儿的病理性 CNVs 检出率差异无统计学意义。17q12 缺失综合征可能是导致先天性泌尿系统畸形的原因之一, 其发病与 *HNF1β* 基因单剂量不足相关。

【关键词】 胎儿泌尿系统畸形; 染色体核型; 染色体微阵列分析; 产前诊断; 遗传咨询

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To study the clinical value of G banding karyotype analysis and CMA in prenatal diagnosis of congenital abnormalities of the urinary system. **Method** A retrospective study of 134 cases of fetal urinary tract abnormalities by prenatal ultrasonography and performed by G banding karyotype analysis. **Results** ①134 cases of urinary system abnormalities, 128 cases of normal fetal chromosome; 2 cases were abnormal, were 46, XY, del(21)(qter-p11), 46, XY, der(22)t(Y, 22)(Q11; q13.3), 4 cases of chromosome polymorphism and abnormal rate of chromosome is 1.50% (2/134). ②Results of 30 cases

of CMA were successfully analyzed. In 19 cases, the results were normal. 11 cases of CNVs were detected, and the detection rate of CNVs was 36.7% (11/30). ③Of 11 patients with CNVs, 20% (6/30) considered benign CNVs, and 16.7% (5/30) were pathological CNVs. ④According to the prenatal ultrasonic results, 30 cases of urinary abnormalities were divided into solitary urinary abnormalities (24 cases) and urinary abnormalities associated with other abnormalities (6 cases). ⑤This study detected 1 cases of newly diagnosed 17q12 deletion syndrome, which overlapped with RCAD, and contained *HNF1 β* gene closely related to renal development. **Conclusions** The incidence of chromosomal abnormalities in the abnormal fetus of urinary system was 1.50%. The urinary system abnormalities were detected by CMA, but the normal karyotype of fetal CNVs was 34.5%, 16.7% of which were pathological CNVs, and CMA could significantly improve the diagnostic rate of hereditary diseases.

【Key words】 fetus urinary system abnormalities; karyotype; CMA; prenatal diagnosis; genetic counseling

目前引起胎儿泌尿系统畸形的病因仍不清楚,染色体或基因异常是胎儿泌尿系畸形的主要原因之一。在泌尿系统畸形胎儿中,异常核型发生率约为5%~12%^[1,2]。从而得知虽然一部分患者可检出染色体核型异常,但仍有大部分患者超声提示泌尿系统畸形,且出生后预后不好,但是染色体核型却正常,出现表型与染色体核型不一致的情况。2012年发表在《美国人类遗传学杂志》的大样本多中心研究表明,多发畸形病例(包括泌尿系统畸形)22.5%检出基因CNVs,孤立性泌尿系统畸形病例检出率为14.5%,而在正常对照组人群中CNVs的检出率仅为0.2%^[3]。

染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)是一项新兴基因芯片技术,可诊断微缺失或微重复,即拷贝数变异(copy number variants, CNVs)。因此,我们对泌尿系统畸形胎儿进行CMA分析,筛查可能致病CNVs,探讨泌尿系统畸形与CNV之间的关系,寻找可能致病基因,从而更好地指导临床咨询。

1 资料与方法

1.1 研究对象 所有各孕期超声发现泌尿系统畸形的胎儿,包括肾积水、后尿道瓣膜、多囊肾发育不良、异位肾、重复肾、马蹄肾等,合并或不合并其他系统畸形。

1.2 研究方法 回顾性研究2013年4月至2014年2月在中山大学附属第一医院胎儿中心因产前超声检查发现胎儿泌尿系统畸形并行常规G显带染色体核型分析的134例病例,其中30例按照Affymetrix CytoScan HD芯片平台的操作手册对胎儿及部分父母的DNA进行消化、连接、PCR、片段化、标记、杂交、洗染并全基因组扫描,采用配套的

CHAS软件进行结果分析。

2 结果

2.1 染色体结果 本研究超声发现134例泌尿系统畸形病例,128例胎儿染色体正常,2例异常,分别为46,XY,del(21)(qter-p11:)(未查CMA)和46,XY,der(22)t(Y,22)(q11;q13.3)[CMA结果提示arrYq11.221q11.23(18212359-28799937)×2,22q13.2q13.33(43866279-51197838)×1],4例染色体多态性,分别为46,XY,13pstk+,46,X,Yqh+,46,X,inv(Y)(p11;q11)及46,XX,15p+,染色体异常率为1.50%(2/134)。

2.2 CMA结果 因胎儿泌尿系统畸形行CMA检测共30例,结果均成功获得分析,19例结果正常,11例阳性CNVs,CNVs检出率为36.7%(11/30)。11例阳性CNVs,20%(6/30)考虑为良性CNVs(表1、图1);16.7%(5/30)为病理性CNVs(表2、图2)。根据产前超声表现分为孤立性泌尿系统畸形(24例),和泌尿系统畸形合并其他畸形(6例),其CNVs检出情况见表3。两组病理性CNVs检出率差异无统计学意义。

这30例病例均同时行脐血常规染色体核型分析,1例染色体核型异常,为染色体不平衡易位,CMA同时检测出异常,余病例染色体核型均正常。19例CMA结果正常的病例,染色体核型结果亦均正常,在11例CMA结果异常病例,仅1例不平衡易位在常规染色体核型分析中体现,余病例在常规染色体核型分析中均未检测出。29例染色体核型正常病例中,通过CMA技术检出10例CNVs异常,在染色体核型正常病例中CNVs异常检出率为34.5%,其中病理性CNVs检出率为13.8%。

表 1 6 例良性 CNVs 的病例特点

病例	孕周(周)	超声表现	核型	CMA 结果	片段大小	基因或意义	父母亲 CMA 结果
1	27 ⁺⁶	右肾积水并右输尿管扩张	46XY	arr 8p11.22(39247097-39386952)×0 pat	140kb	ADAM5P,ADAM3A	母亲正常父亲 arr 8p11.22 (39247097-39386952)×0
2	27	左肾积液,左手重叠指,双足内翻	46XY	arr 8p11.22 (39,247,097-39,386,952)×0	140kb	ADAM5P,ADAM3A	未查
3	26 ⁺¹	双肾多囊性肾发育不良	46XY	arr2q21.1(131717948-132229861)×3 pat	512kb	与 DGVs 及 DECIPHER 均有重叠	母亲正常,父亲 arr2q21.1(131717948-132229861)×3
4	26	左肾异位肾并发育不良	46XY	arr11q14.3(90,038,522-91,181,337)×3 pat	1.1Mb	与 DGVs 不重叠,与 DECIPHER 有重叠	母亲正常,父亲 arr11q14.3(90,038,522-91,181,337)×3
5	30 ⁺⁵	双肾积水	46XX	arr11q25(133998017-134788683)×3 pat	791kb	与 DGVs 不重叠,与 DECIPHER 有重叠	母亲正常,父亲 arr11q25(133998017-134788683)×3
6	26	右肾多囊性肾发育不良	46XX	arr13q22.1(73480391-73619288)×3 pat	139kb	PIBF1 基因,部分重复的临床意义尚未明确	父亲正常,母亲 arr13q22.1(73480391-73619288)×3

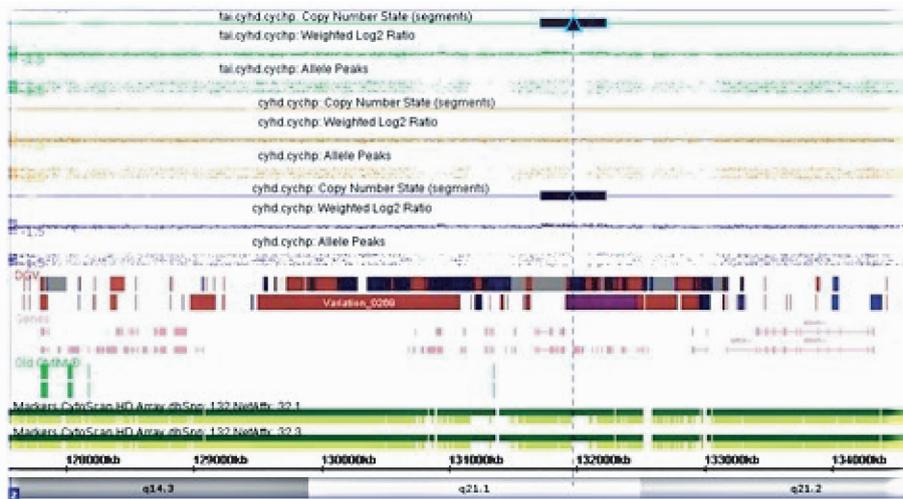


图 1 良性 CNVs 病例 3

从上而下分别代表胎儿、母亲、父亲的 CNVs,最下面显示重复的染色体位置,蓝色代表重复片段,胎儿重复片段同父亲,考虑父亲遗传

表 2 5 例病理性 CNVs 的病例特点

病例	孕周(周)	超声表现	核型	CMA 结果	片段大小	基因或意义	父母亲 CMA 结果
1	32 ⁺¹	双肾重度积水	46XY	arr1p13.3(108729365-108853796)×0 dn	129kb	SLC25A24,NBPF4	均正常
2	23 ⁺⁴	右肾多囊性发育不良肾,左肾实质回声增高	46XX	arr17q12(34477479-36397323)×1 dn	1.9Mb	ACACA, HNF1B, 与肾囊肿和糖尿病综合征 RCAD 重叠	均正常
3	28 ⁺⁶	双肾积水	46XY	arrYq11.223q11.23(24985598-28423925)×2	3.4Mb	含有与男性生殖细胞生长发育相关的基因	拒查
4	30	双肾积水	46XY, der(22)t(Y,22)(q11;q13.3)	arrYq11.221q11.23(18212359-28799937)×2, 22q13.2q13.33(43866279-51197838)×1	Y: 10.58Mb, 22: 7.33Mb	与 22q13 微缺失综合征重叠	父母染色体结果未报
5	26 ⁺⁶	右侧盆腔异位肾	46XY	arr7q11.2(72701018-74141746)×1dn	1.44Mb	与 Williams-Beuren Syndrome(WBS)重叠	父母进行相关位点 FISH 检测,均未见异常

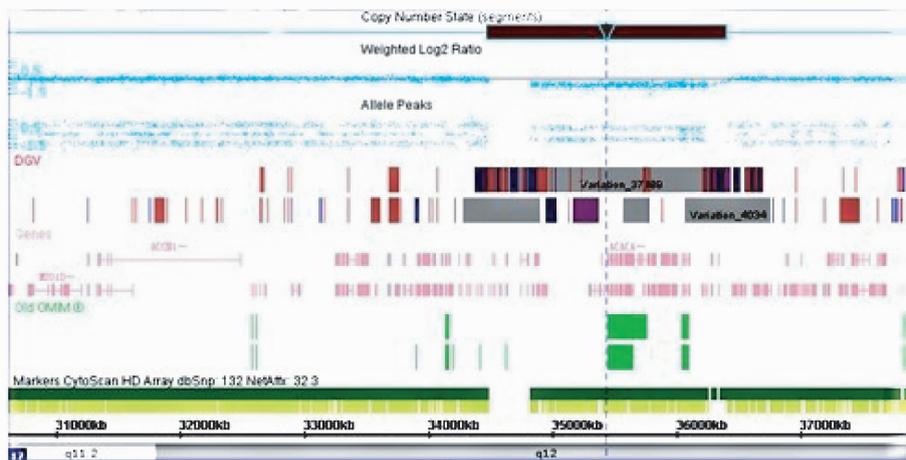


图 2 病理性 CNVs 病例 2

最下面显示染色体区域,红色片段为缺失片段,绿色代表该缺失片段内所含的 OMIM 致病基因

表 3 30 例泌尿系统畸形胎儿的染色体及 CMA 结果分布

	染色体异常 (例)	CNVs [例(%)]	病理性 CNVs [例(%)]	染色体正常	
				CNVs[例(%)]	病理性 CNVs[例(%)]
孤立性泌尿系统畸形($n=24$)	1*	9(37.5)	5(20.8)	8(33.3)	4(16.67)
合并其他畸形($n=6$)	0	2(33.3)	0	2(33.3)	0
总数($n=30$)	1	11(36.7)	5(16.7)	10(33.3%)	4(13.3)

注: *: 染色体核型:46XY,der(22)t(Y,22)(q11;q13.3);CMA 结果:arrYq11.221q11.23(18212359-28799937)×2,22q13.2q13.33(43866279-51197838)×1

本研究检出 1 例新发的 17q12 缺失综合征病例,与肾囊肿和糖尿病综合征(renal cysts and diabetes syndrome,RCAD)重叠,内含与肾脏发育密切相关的 *HNF1β* 基因。

3 讨论

3.1 泌尿系统畸形与染色体核型异常的关系 在泌尿系统畸形胎儿中,异常核型发生率约为 5%~12%^[4,5]。在单侧多囊性肾发育不良胎儿中,3% 出现染色体异常^[6]。本研究泌尿系统畸形胎儿染色体异常发生率为 1.5%,低于文献报道,考虑病例选择存在偏倚。综上所述,建议对泌尿系畸形胎儿行染色体核型检查,部分如双肾多囊肾可行基因诊断。

但是在临床上我们经常会遇到临床表型和染色体核型不一致的情况,虽然泌尿系统畸形胎儿产前诊断行胎儿染色体核型分析可检出小部分异常结果,多数胎儿染色体为正常。

3.2 CMA 与常规染色体 G 显带的比较 CMA 技术的发展大大提高了小片段基因微缺失或微重复的诊断,而这些是传统常规染色体核型分析无法诊断

的,提高了遗传疾病的诊断率。使用 CMA 检测优于传统常规染色体培养的优点还可分析没有生命力的组织,比如流产绒毛、宫内死胎样本^[7],使得因染色体遗传问题而引起的流产、死胎的检出率明显提高。文献报道,在先天性结构畸形、神经认知发育异常疾病的遗传诊断中,在染色体核型分析的基础上,CMA 可额外诊断出 12%~15% 的遗传性疾病,因此学者甚至提出将 CMA 检查作为这类患儿的首选检查^[8-10]。

在本研究中,共检测 30 例病例,仅有 1 例常规染色体核型分析结果异常,为染色体不平衡易位,CMA 同时检测出异常。而在这 29 例染色体核型正常胎儿中,通过 CMA 分析检出 34.5%(10/29)的 CNVs,其中 13.8%(4/29)病理性 CNVs。可见 CMA 检查可明显提高遗传性疾病的诊断率。

将 CMA 检查应用于产前诊断,目前已有小规模的研究报道,主要针对染色体异常可能性较大的胎儿,比如超声发现胎儿结构畸形的胎儿^[10-12]。发表在《新英格兰杂志》的一项较大规模的 CMA 应用于产前诊断研究发现,在染色体核型正常的分组病

例中进一步行 CMA 检测, CNVs 检出率为 36.6%, 超声提示生长或结构异常的胎儿病理性 CNVs 检出率为 6.0%, 而在仅因高龄但超声未发现异常且染色体核型正常的胎儿病理性 CNVs 检出率仅为 1.7%, 与仅因唐氏筛查高风险胎儿中检出率仅为 1.6% 相近^[13]。本研究通过 CMA 额外检出 34.5% (10/29) 的 CNVs, CNVs 检出率与文献报道相仿。Lee CN 等^[14]直接检测 194 例超声异常胎儿 CNVs, 病理性 CNVs 检出率为 17%, 先天性心脏畸形胎儿异常 CNVs 检出率为 14%, 颅内畸形胎儿为 18.2%, 骨骼畸形胎儿为 8.7%。也有文献报道多发畸形胎儿病理性 CNVs 检出率为 10%^[15]。小样本病例研究检测 30 例患有各种 CAKUT 合并至少一项肾外畸形的小儿 CNVs, 并经过 FISH 确诊, 异常检出率为 10%^[16]。一项系统性综述文献经过精密的筛选纳入 18 项研究, 综合分析染色体核型正常超声异常胎儿的产前 CMA 检测, 发现孤立性系统畸形异常 CNVs 的检出率为 5.6%, 多发畸形检出率为 9.1%, 总的检出率为 6.8%, 孤立性中枢神经系统畸形为 6.2%, 单纯性心脏畸形为 4.2%, 孤立性泌尿生殖系统畸形胎儿检出率为 5.9%^[17]。

本研究中, 24 例为孤立性泌尿系统畸形, CNVs 的检出率为 37.5% (9/24), 病理性 CNVs 的检出率为 16.7% (4/24), 6 例为泌尿系统畸形合并其他畸形, CNVs 的检出率为 33.3% (2/6), 未检出病理性 CNVs。病理性及良性变异的总检出率两者相仿, 似乎孤立性泌尿系统畸形的病理性 CNVs 检出率高于多发畸形病例, 但是两者的差异是没有统计学差异, 为了进一步探讨孤立性畸形和多发畸形之间的 CNVs 的检出率是否有差异需要更大样本量的研究。

然而, CMA 检测有其局限性, CMA 不能检测出染色体倒位及染色体平衡易位、点突变、基因组嵌合、四倍体及六倍体, 对于不平衡易位的基因组仅能标识出基因组不平衡的区域, 不提供产生该变异或基因组重排的相关机制的信息。本研究数据中未检出染色体平衡易位病例, 仅检出 1 例染色体不平衡易位病例, 该病例同时在 CMA 检查中检测出异常结果。该病例 CMA 检测结果为 arrYq11.221q

11.23 (18212359-28799937) × 2, 22q13.2q13.33 (43866279-51197838) × 1, Y 染色体重复大小约为 10.58Mb, 1 条 22 号染色体缺失大小约为 7.33Mb, 检索文献及相关数据库, 缺失区域与 22q13 微缺失综合征 (22q13 deletion syndrome, Phelan-Mcdermid syndrome) 重叠, Y 染色体缺失、及 22 号染色体重复区域内含多个 OMIM 数据库列出的致病基因, 涉及免疫、心血管、神经系统以及泌尿系统疾病, 临床表现可能有神经发育迟滞、智力低下等。但是从 CMA 结果我们不知道该缺失区域和重复区域是如何重排的。于是结合其常规染色体核型结果 46, XY, der(22)t(Y, 22)(q11;q13.3), 我们可知染色体数目为 46 条, 胎儿性别为男性, 其中一条染色体为 22 号衍生染色体, 为 Y 染色体 q11 片段和 22 号染色体 q13.3 片段的不平衡易位, 断裂点为 Y 染色体 q11 和 22 号染色体的 q13.3。由此可见, 在产前诊断中, 虽然 CMA 检测在某些方面有其优越性, 但是将常规染色体核型和 CMA 结果结合起来分析是有必要的。

3.3 17q12 微缺失的分析 17q12 缺失综合征主要表现为肾脏多囊性改变及青年人成年发病型糖尿病 (maturity onset diabetes of the young, MODY5), 也有报道与妇女生殖系统苗勒管发育畸形有关^[18]。17q12 缺失的大小可为 1.06~2.46Mb^[19]。该缺失片段与肾囊肿和糖尿病综合征 (renal cysts and diabetes syndrome, RCAD) 重叠, 因 *HNF1β* 基因突变或缺失引起, 是一种常染色体显性疾病, 主要表现为肾发育不良及早发型糖尿病, 肾脏疾病表现多种多样, 可表现为肾囊肿、肾小球肾病、肾发育不良、双肾小、独肾或马蹄肾等。*HNF1β* 在肾脏发育中发挥重要的作用, 主要在上皮分化中发挥作用, 在输尿管芽发育形成的髓质和皮质集合管中检出高表达。Bellanne-Chantelot 等^[20]学者曾报道 8 个家族共 13 位患者因 *HNF1β* 基因突变导致肾囊肿和糖尿病综合征, 这些患者均有各类肾脏畸形包括肾发育不全、肾发育不良以及肾囊肿等。Edghill 等^[21]研究 160 例不明原因肾脏疾病患者, 检出 14% (23/160) 患者携带 *HNF1β* 基因突变, 83% 患者肾脏主要表现为肾囊肿。Bellanne-Chantelot^[22]从 40 例非家系的

MODY患者中检出28例 *HNF1 β* 基因的分子改变,包括18例基因突变和10例基因的缺失^[22]。Mefford^[23]曾发现1例多囊肾发育不良胎儿伴有17q12染色体1.8Mb的缺失,缺失片段内包括 *HNF1 β* 基因,在另外8例肾脏发育不良或MODY患者中也检出类似的缺失。Nagamani^[24]报道4例17q12微缺失患者的临床表现,其中2例表现为仍有保留肾功能的肾囊肿,1例为完全无功能的右肾多囊性发育不良,还有1例为肾发育不良并肾衰并行肾脏移植。本研究中检出的该病例,系因超声发现“胎儿右肾多囊性发育不良,左肾实质回声增高”行产前诊断,胎儿染色体核型正常,CMA结果提示arr17q12(34477479-36397323)×1,缺失片段大小达1.9Mb,内含 *HNF1 β* 基因,父母双方行CMA分析结果均正常,考虑胎儿CNVs异常为新发病变。该患者于近足月时再次行胎儿超声检查提示右肾多囊性肾发育不良,左肾实质回声增强、肾皮质多囊样改变,考虑多囊肾发育不良早期改变,较早前超声相比,病情明显加重,且出现胎儿长骨短和侧脑室临界增宽的其他超声表现。可见 *HNF1 β* 基因缺失与胎儿双肾发育不良密切相关,在产前明确诊断,对于指导临床预后及指导下一次妊娠具有非常重要的作用。

综上所述,通过CMA技术可以提高泌尿系统畸形胎儿遗传性疾病的诊断率,建议行染色体核型分析的同时行CMA检测。17q12缺失综合征可能是导致先天性泌尿系统畸形的原因之一,其发病与 *HNF1 β* 基因单剂量不足相关。

参 考 文 献

- [1] Nicolaidis KH, Cheng HH, Abbas A, et al. Fetal renal defects: associated malformations and chromosomal defects[J]. *Fetal Diagn Ther*, 1992, 7(1): 1-11.
- [2] Callan NA, Blakemore K, Park J, et al. Fetal genitourinary tract anomalies: evaluation, operative correction, and follow-up[J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 75(1): 67-74.
- [3] Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, et al. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(6): 987-997.
- [4] Nicolaidis KH, Cheng HH, Abbas A, et al. Fetal renal defects: associated malformations and chromosomal defects[J]. *Fetal Diagn Ther*, 1992, 7(1): 1-11.
- [5] Callan NA, Blakemore K, Park J, et al. Fetal genitourinary tract anomalies: evaluation, operative correction, and follow-up[J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 75(1): 67-74.
- [6] Aubertin G, Cripps S, Coleman G, et al. Prenatal diagnosis of apparently isolated unilateral multicystic kidney: implications for counselling and management[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(5): 388-394.
- [7] Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2185-2193.
- [8] Miller DT, 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.
- [9] 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(11): 742-745.
- [10] Maya I, Davidov B, Gershovitz L, et al. Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(12-13): 1131-1137.
- [11] 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.
- [12] Srebniak M, Boter M, Oudesluijs G, et al. Application of SNP array for rapid prenatal diagnosis: implementation, genetic counselling and diagnostic flow[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(12): 1230-1237.
- [13] 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.
- [14] 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(5): 614-625.
- [15] Valduga M, Philippe C, Bach SP, et al. A retrospective study by oligonucleotide array-CGH analysis in 50 fetuses with multiple malformations[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(4): 333-341.
- [16] Weber S, Landwehr C, Renkert M, et al. Mapping candidate regions and genes for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) by array-based comparative genomic hybridization[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1): 136-143.

虽然目前实现这种临床应用在技术上可行的,但这种检测的成本尚无法满足临床的要求。将来这种应用也许会转变为基于胎儿细胞的产前诊断,即通过分离和检测胎盘滋养层细胞基因组的方式来实验。非侵入性胎儿全外显子和全基因组测序在将来可能会变得更有可用性,并且更加便宜,但是目前来自所有学术组织的指南意见均不推荐在产前临床开展这些检测,我想部分是由于伦理问题吧。

Glenn Palomaki: 基于理论上的研究表明,使用 cfDNA 可以可靠地对严重单基因病进行诊断性的检测。设想人们可以选择 50~80 种这类疾病,所有女性将进行这些疾病的携带者筛查以确定携带状态(可能仅仅使用来自血浆采集管中的缓冲液部分就可以实现)。对于大多数女性来说,筛查结果往往是阴性的,但也有一些人则是 1 种、2 种或者更多种疾病的携带者。在这种情况下,则可以进行仅针对母体为携带者的那些疾病的 cfDNA 的检测。我只是希望这样的检测可以准确地开展,而无需鉴定和抽

样生物学父亲的样品来进行检测。

Judith Jackson: 从我们的观点来看,与 NIPT 相关的下一个广泛可用的临床检测项目可能是全基因组的 CNV 检测,我们目前已经在特定情况下提供这种技术。

Mark Evans: 大多数人并不期望创造一个他们以前都没有看到或考虑过的全新的结构性变化。目前针对 5 种染色体的 NIPT 检测已经赶上了 90 年代的荧光原位杂交和 QF-PCR(定量荧光 PCR)检测。现在已经引入了针对 24 条染色体的 NIPT,并且已经赶上了核型分析。这就将是下一代将在未来几年内广泛使用的检测技术。各种诊断实验室检测技术已经转移到增加清晰度和精准性的检测方向,包括染色体微阵列分析、选择性测序和现在的全外显子测序。在 NIPT 最终赶上诊断性检测之前,这些诊断检测技术对于 NIPT 来说总是会有一个明确的诊断优势。

(上接第 11 页)

- [17] De Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, et al. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43(2):139-146.
- [18] Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, et al. High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Mullerianaplasia[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(3):197-204.
- [19] Nagamani SC, Erez A, Shen J, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome17q12[J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(3):278-284.
- [20] Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7):510-517.
- [21] Edghill EL, Bingham C, Ellard S, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes[J].

J Med Genet, 2006, 43(1):84-90.

- [22] Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5[J]. *Diabetes*, 2005, 54(11):3126-3132.
- [23] Mefford HC, Clauin S, Sharp A J, et al. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy[J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(5):1057-1069.
- [24] Nagamani SC, Erez A, Shen J, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome17q12[J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(3):278-284.

(收稿日期:2017-05-11)

编辑:宋文颖