

性染色体不一致嵌合的病例报道和文献综述

纪媛君¹ 王秋明¹ 黄佩芝¹ 骆玉梅² 陈耀勇² 赵馨³ 肖建平³ 胡芷洋⁴
石苇⁴ 林少宾¹ 罗艳敏^{1*}

(1. 中山大学附属第一医院 产前诊断中心, 广东 广州 510080; 2. 广州医科大学附属第三医院 广东省产科重大疾病重点实验室、广东省高校生殖与遗传重点实验室, 广东 广州 510150; 3. 无锡市妇幼保健院 医学遗传与产前诊断科, 江苏 无锡 214002; 4. 深圳市人民医院 产前诊断中心, 广东 深圳 518020)

【摘要】 性染色体不一致嵌合是指个体中同时存在女性(46,XX)和男性(46,XY)细胞系,根据产生机制不同可分为同源性和异源性嵌合。其发生率很低,发生机制也不是很明确;且由于各细胞系嵌合比例不同表型存在很大差异,产前诊断时难以评估预后。本综述汇总既往的文献报道,对性染色体不一致嵌合的发生率、发生机制、临床表型、相关治疗、预后及再发风险等进行总结,以期对性染色体不一致嵌合产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

【关键词】 嵌合体; 性染色体不一致; 异源性和同源性

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

嵌合体在遗传学上是指同一个机体中同时存在 2 种或 2 种以上的稳定的核型组成不同的细胞系;根据细胞系来源不同可分为异源性和同源性嵌合体。从生物学的组成来看,异源性嵌合体是由 2 个或 2 个以上不同的合子同时发育形成的 1 个单一的个体;而同源性嵌合体则是由单个合子在有丝分裂过程中发生错误形成的不同核型的细胞系发育形成的个体。2011 年 Minelli 等^[1]利用已知的多态性标记物进行分析,比较患者和父母的遗传学图谱,可以鉴定嵌合体细胞系的来源^[2]。嵌合体的发生率目前还不是很清楚,在人类中多数是由于血液分型或染色体检查而被发现^[1]。

性染色体不一致嵌合是指个体中同时存在女性(46,XX)和男性(46,XY)细胞系。自从 1962 年 Gartler 等^[3]报道了第一例的性染色体嵌合,2006 年 Malan 等^[1]统计约为 30 例左右,近 10 年来报道增加的病例数也不多。

性染色体不一致嵌合表型多样,根据各细胞系在性腺中分布不一样,少数可以表现为正常(男性或

女性),多数主要表现为外生殖器模糊不清或真两性畸形^[2,4]。1994 年 Krob 等^[5]对 283 例真两性畸形患者进行统计分析发现其中约有 10%~20%患者为性染色体不一致嵌合引起。

该种嵌合和只有造血细胞的嵌合不同,后者多是由于双胎或多胎经胎盘血管吻合或胎儿与母体经胎盘的血细胞交换引起的,以及器官移植或输血过程中造成的同种异体细胞灌注引起^[1,6]。本文中主要讨论全身性的(即非组织特异性)性染色体不一致嵌合。

1 常见核型及发生率

常见的核型为 45,X/46,XY、46,XX/46,XY、46,XX/47,XXY,少数为 2 种以上细胞系构成的嵌合如 45,X/46,XX/46,XY、45,X/46,XY/47,XXY、46,XX/46,XY/47,XXY、46,XX/46,XY/47,XXY/48,XXYY 等,以及极少部分为含 X 或 Y 衍生染色体的细胞系^[7-19]。本文中对 4 家合作单位(中山大学附属第一医院、广州医科大学附属第三医院、无锡市妇幼保健院、深圳市人民医院)8 万多例的外周血及产前标本统计分析发现共 32 例性染色

体不一致嵌合,产周血、产前羊水、产前绒毛、产前脐血的性染色体不一致嵌合例数分别为15例、12例、1例、4例;各单位不同标本不同性染色体不一致嵌合类型的发生率统计见表1~4。从中可以发现产前绒毛46,XX/46,XY嵌合体的发生率明显偏高(0.2%),可能的原因为总检测标本数目偏少而产生偏倚;而其他标本不同性染色体不一致嵌合发生率都很低,在0.0084%~0.094%之间,与1991年

Nielsen等^[20]对丹麦13年中34910新生儿进行染色体核型分析中发现的1例(0.003%)45,X/46,XY女性和1例(0.003%)46,XX/46,XY男性以及Hamerton等^[21]在1975年对13939例新生儿进行细胞遗传学分析发现1例(0.0072%)45,X/46,XY女性和1例(0.0072%)45,X/46,XY/47,XY男性相比,发生率略高些^[20,21]。

表1 各单位外周血性染色体不一致嵌合体发病率统计表

标本类型数据提供单位	外周血/发病率					
	总例数 (例)	性染色体数目异常总数 [例(%)]	45,X/46,XY [例(%)]	45,X/46,XY/47,XY [例(%)]	46,XX/46,XY [例(%)]	46,XX/47,XXY [例(%)]
中山大学附属第一医院	5746	123(2.14)	2(0.035)	1(0.017)	0(0)	0(0)
广州医科大学附属第三医院	31608	312(0.99)	9(0.028)	0(0)	0(0)	2(0.0063)
无锡市妇幼保健院	2480	13(0.52)	1(0.040)	0(0)	0(0)	0(0)
深圳市人民医院	3356	56(1.67)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

表2 各单位产前羊水性染色体不一致嵌合体发病率统计表

标本类型数据提供单位	产前羊水/发病率					
	总例数 (例)	性染色体数目异常总数 [例(%)]	45,X/46,XY [例(%)]	45,X/46,XY/47,XY [例(%)]	46,XX/46,XY [例(%)]	46,XX/47,XXY [例(%)]
中山大学附属第一医院	11500	83(0.72)	2(0.017)	0(0)	2(0.017)	1(0.0087)
广州医科大学附属第三医院	7684	78(1.02)	6(0.078)	0(0)	0(0)	0(0)

表3 中山大学附属第一医院与广州医科大学附属第三医院产前绒毛性染色体不一致嵌合体发病率统计表

标本类型数据提供单位	产前绒毛/发病率(%)					
	总例数 (例)	性染色体数目异常总数 [例(%)]	45,X/46,XY [例(%)]	45,X/46,XY/47,XY [例(%)]	46,XX/46,XY [例(%)]	46,XX/47,XXY [例(%)]
中山大学附属第一医院	497	21(4.23)	0(0)	0(0)	1(0.20)	0(0)
广州医科大学附属第三医院	855	11(1.29)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

表4 各单位产前脐血性染色体不一致嵌合体发病率统计表

标本类型数据提供单位	产前脐血/发病率(%)					
	总例数 (例)	性染色体数目异常总数 [例(%)]	45,X/46,XY [例(%)]	45,X/46,XY/47,XY [例(%)]	46,XX/46,XY [例(%)]	46,XX/47,XXY [例(%)]
中山大学附属第一医院	4260	38(0.89)	4(0.094)	0(0)	0(0)	0(0)
广州医科大学附属第三医院	15	2(13.33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
无锡市妇幼保健院	49	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
深圳市人民医院	2310	19(0.82)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

2 发生机制

2.1 异源性嵌合体 性染色体不一致嵌合体的发生机制目前还不是很清楚,但有学者提出了4种可能参与XX/XY嵌合体形成的不同机制。

2.1.1 四配子嵌合体(tetragametic chimerism)

是嵌合体形成中最常见的机制,即由2个不同的受精卵经由合子后的融合形成的一个个体,因此2个卵母细胞分别被两个不同的精子细胞受精,分子学

检查时可以发现有4种等位基因,两个来源于母亲,两个来源于父亲。Choi等^[7]利用13条常染色体上15对短串联重复序列(short tandem repeat,STR)多态性及性染色体特异性标志物(sex chromosome-specific marker,AMEL)对一个表型正常的34岁不育男性外周血标本进行检测,在16和21号染色体上2个基因座上分别检测到4个等位基因,验证了四配子嵌合体机制。

2.1.2 孤雌生殖嵌合体(parthenogenetic chimerism) 即卵母细胞只有一个,经过有丝分裂分为两个后再受精发育形成的个体。它又可分为两种情况:①两个相同的卵母细胞分别被两个不同的精子细胞融合受精形成的个体,分子学检查有一个母源的等位基因,两个父源的等位基因。②两个相同卵母细胞中的一个被含有Y染色体的精子细胞受精,然而另一个卵母细胞经过单体自救二倍体化形成另外一个受精卵,分子学检查有一个母源的等位基因和一个父源的等位基因。③由第二极体受精形成的嵌合体:即卵母细胞和第二极体分别被两个不同的精子受精,同样的分子学检查有一个母源的等位基因,两个父源的等位基因。由于第二极体和卵母细胞在分子水平上无法辨别,因此该种机制目前还只是一个假说。

2.1.3 雄性生殖嵌合体(androgenetic chimera) 即一个正常卵母细胞被一个含Y染色体的精子受精,另一个空卵母细胞被一个含X染色体的精子受精,后者由于单体自救二倍体化形成另外一个受精卵;或者未经空卵细胞受精的含X染色体的精子细胞直接内复制形成一个二倍体细胞与另一个含Y染色体精子受精的受精卵融合发育形成的个体,因此分子学检查有一个母源等位基因,两个父源的等位基因^[1,2,7]。需要特别注意的是,该种嵌合常导致妊娠期胎盘间叶发育不良、胎盘囊肿、严重的甚至为完全性葡萄胎。有报道发现在部分 Beckwith-Wiedemann 综合征中可见这种嵌合,可能与部分细胞为父源性单亲二体有关^[22-24]。

2.2 同源性嵌合体 该种嵌合主要是由于减数分裂不分离以及非整倍体合子后有丝分裂过程中某条性染色体丢失或单一的合子后有丝分裂不分离形成的,常见于含有45,X、47,XXY、48,XXYY等细胞系的嵌合体中^[19]。

3 临床特征

性染色体不一致嵌合临床表型多种多样,根据嵌合细胞的比例不一样,严重程度差异很大,并且同一个体的不同组织细胞的嵌合比例也不一样。需要注意的是,患者临床表型与外周血中核型的嵌合

比例无关,而与性腺组织中各细胞系的比例相关。因此当性腺组织中只有某一种细胞系或占大部分时,可以表现为正常男性或女性^[8,10,25];而含有2种或2种以上细胞系时,多表现为生殖器性腺模糊不清或真两性畸形,且这部分患者由于生殖器的问题可能会有心理精神方面的异常,或性别认知障碍^[2,3,5,11,16,18]。

对于46,XX/46,XY嵌合体患者,男性表型患者一般有隐睾、小阴茎、尿道下裂、男性乳房发育、血尿、无精或少精等,女性表型患者一般有阴蒂增大、阴唇融合、隐睾等^[2,3,7,8,9,10,11];而对于含有45,X核型的嵌合体患者,可能还会有Turner综合征表型如身材矮小、蹠颈、心脏异常等,且在女性患者中比在男性患者中更常见,这可能与他们性腺组织中45,X细胞系的比例更高有关^[12,13,14,15];而对于含有47,XXY、48,XXYY等核型患者,可能还会有部分Klinefelter综合征表型,如身材高大、四肢修长、男性乳房发育等,但一般很少伴有智力低下^[16-19]。Mohdnor等^[17]在2016年的1篇报道中指出,大多数该嵌合体Klinefelter综合征表型显现年龄一般较晚,年龄从14.5~62岁都有。

本文列出了2个合作单位15例性染色体不一致嵌合病人的临床资料,其中4例为外周血,且3例的社会性别都为女性,只有1例为男性;尽管其外周血核型中含46,XY的细胞系都占大多数,但可能由于其性腺组织中含45,X细胞系的比例更多,从而都发育为女性;并且这3例女性盆腔中都未发现男性内生性腺,只表现为生长发育迟缓及卵巢子宫发育不良等Turner综合征表型。另11例产前标本中有6例羊水、1例绒毛、4例脐血;其中4例产前指征为血清学筛查或无创性胎儿染色体非整倍体检查高风险,1例表现为颈部淋巴水囊瘤,2例表现为颈项透明层厚度(nuchal translucency,NT)增厚、鼻骨发育不良或肠管回声增强,仅1例表现为生殖腺异常即尿道下裂。对于嵌合比例相差较大的产前标本后续都有荧光原位杂交(fluorescence hybridization in situ, FISH)或染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis, CMA)确认(除病例4、13)。特别需要注意的是病例12,绒毛细胞培养核型结果与

FISH 结果不一致,核型结果为 XX/XY 嵌合体,而 FISH 结果为四倍体,原因可能为受精卵形成过程中 47,XY,+21 的细胞系减数分裂不分离或者合子

后有丝分裂不分离等导致的复杂的胎盘限制性嵌合,因此这两个结果都不能完全代表整个胎盘绒毛或胎儿的核型(见表 5)。

表 5 中山大学附属第一医院和无锡市妇幼保健院性染色体不一致嵌合病人临床资料统计表

数据提供单位	编号	标本类型	社会性别	年龄或孕周	染色体核型	表型或产前指征	FISH/CMA/脐血核型结果	妊娠结局
中山大学附属第一医院	1	外周血	女	14 岁	45, X [8]/46, XY [42]	生长发育迟缓,14 岁骨龄相当 12~12.5 岁; 月经未来潮,彩超提示无子宫无卵巢	未做	/
	2	外周血	男	26 岁	45, X [24]/46, XY [26]	失访	未做	/
	3	外周血	女	4 岁	45, X [5]/47, XYY [2]/46, XY[93]	生长发育迟缓	未做	/
	4	羊水	/	18 周	45, X [2]/46, XY [48]	颈部淋巴水囊瘤	未做	引产
	5	羊水	/	18 周	45, X [23]/46, XY [28]	夫妻双方地中海贫血、绒毛检测嵌合体	未做	引产
	6	脐血	/	27 周	45, X [30]/46, XY [70]	血清学筛查 21-三体临界高风险、胎儿室间隔缺损	未做	引产
	7	脐血	/	25 周	45, X [25]/46, XY [25]	尿道下裂	未做	引产
	8	脐血	/	25 周	45, X [13]/46, XY [37]	血清学筛查高风险	FISH ^b : X [41]/XY [90] CMA ^b : (X) × 1, (Y) × 0.6~0.9	足月产
	9	脐血	/	26 周	45, X [5]/46, XY [95]	高龄	FISH ^b : X[7]/XY[98]	足月产
	10	羊水	/	18 周	46, XY[27]/46, XX [23]	血清学筛查高风险	脐血核型: 46, XX [29]/46, XY[21]	引产
	11	羊水	/	18 周	46, XX [3]/46, XY [47]	夫妻双方地中海贫血、PGT ^a 术后	FISH ^b : XX [12]/XY [175]	失访
	12	绒毛	/	12 周	46, XX [22]/47, XY, +21[10]	NT ^a 增厚、鼻骨发育不良	FISH ^b : 四倍体(XXYY) 合并 21 六体	引产
	13	羊水	/	21 周	47, XXY [47]/46, XX[3]	无创性胎儿染色体非整倍体检查高风险	未做	引产
	14	外周血	女	18 岁	45, X[17]/ 46, XY[33]	身高 143cm, 体重 44kg; 原发性闭经; 乳腺发育欠佳, 外阴幼女型, 见阴道口, 幼稚子宫, 左卵巢探查不清, 右卵巢似见, 双侧腹股沟探及明显睾丸样回声	CMA ^b : 45, X/46, XY 各 50%	/
无锡市妇幼保健院	15	羊水	/	23 周	45, X[36]/46, XY[1]	NT 增厚, 肠管回声增强	CMA ^b 疑似 45, X/46, XY 嵌合	引产

注:^a PGT(preimplantation genetic testing) 试管胚胎植入前遗传学检测, NT(nuchal translucency) 颈项透明层; ^b 未特别标注表示该检测标本和核型检测标本类型一致

4 诊断和治疗

由于该嵌合体临床表型的多样, 诊断比较困难。有趣的是, 部分患者是在检查中偶然发现比如血液分型^[26]、亲子鉴定 STR 分析^[27] 或组织相容性检测^[25]。其他多数患者是由于外生殖器模糊不清或不孕不育而就诊发现。患者一般常规诊断步骤包括: 病史的收集、体格检查(包括外生殖性腺的评估)、生化检查如各肾上腺激素及性激素的检测、内生殖性腺检查(包括 B 超、磁共振、膀胱镜、泌尿生殖腺造影等)以及最终确诊方法: 细胞遗传学及分子

生物学分析等。需要注意的是, 在细胞遗传学及分子生物学检测阶段, 因为各组织嵌合比例不同, 仅靠外周血样本可能导致漏诊或出现核型比例与表型不一致情况。Magharehabet 等^[28] 报道了 1 例表型正常男性患者, 其外周血核型为 46, XX 且外周血、口腔粘膜、泌尿道细胞经 FISH 检测 SRY 及 AZF 基因都缺如, 然而皮肤细胞及睾丸组织细胞经 FISH 及 STR 分析都证实了 Y 染色体的存在, 从而最终确认为 XX/XY 嵌合体患者。因此对于嵌合体患者, 尤其是核型和表型不太一致的患者, 确诊需要多组织多样本取材分析。除了外周血样本之外, 还需

口腔粘膜、唾液、泌尿道生殖细胞、皮肤、甚至生殖腺性腺样本等^[26]。同时,除了嵌合体比例的确诊外,还需要对嵌合体的产生机制进行研究,这对疾病的诊断和治疗非常重要,尤其是有生育需求患者^[29]。

该疾病的治疗主要包括内外生殖器的重建和内分泌激素替代治疗;同时对于不孕或不育患者,部分经过辅助生殖能正常生育^[8,11,14]。而对于表型为真两性畸形患者,疾病的治疗则更为复杂。不仅需要患者的最终性别进行多学科会诊确认,并进行外生殖器矫形术,还需切除部分内生殖器性腺以防肿瘤的发生^[3,11,28]。

5 再发风险及预后

从目前的研究来看,性染色体不一致嵌合再发风险很低。同时由于各组织各细胞系的嵌合比例不一样,机体各组织雌激素及雄激素的暴露水平也不一样,因此对于肿瘤(主要为胚胎瘤)的发生风险也就难以评估^[29],那么定期随访追踪患者的激素水平及性腺状况则尤为重要。部分患者经过手术治疗后可有自发青春期,如女性产生周期性月经、男性变声出现喉结等等以及拥有正常性腺功能。

参 考 文 献

[1] MALAN V, VEKEMANS M, TURLEAU C. Chimera and other fertilization errors[J]. *Clin Genet*, 2006, 70: 363-373.

[2] MINELLI A, GUALA A, GROPPA A, et al. Mechanism of origin in two cases of chimerism[J]. *Open Journal of Pediatrics*, 2011, 1:79-86.

[3] GARTLER SM, WAXMAN SH, GIBLETT E. An XX/XY human hermaphrodite resulting from double fertilization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1962, 48: 332-335.

[4] RAMSAY M, FAFFENZELLER P, KOTZE W, et al. Chimerism in black southern african patients with true hermaphroditism 46,XX/47XY,+21 and 46,XX/46,XY[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1151:68-76.

[5] KROB G, BRAUN A, KUHNLE U. True hermaphroditism; Geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology[J]. *Eur J Pediatr*, 1994, 153:2-10.

[6] HYE JIN LEE, SUNG CHUL YOON, JUNG MIN KO, et al. Monochorionic dizygotic twins with discordant sex and confined blood chimerism[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(9): 1249-1252.

[7] EUN JUNG CHOI, SOOK RYUNG KIM, YOUNG JOO

KIM, et al. Clinical and Genetic Analysis of an Infertile Male with 46,XX/46,XY Chimerism[J]. *Andrologia*, 2019, 51(3):e13215-e13223.

[8] LAURSEN RJ, ALSBJERG B, VOGEL I, et al. Case of successful IVF treatment of an oligospermic male with 46,XX/46,XY chimerism[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(7):1325-1328.

[9] JAMES PA, ROSE K, FRANCIS D, NORRIS F, et al. High-level 46XX/46XY chimerism without clinical effect in a healthy multiparous female[J]. *Am J Med Genet Part A*, 2011, 55:2484-2488.

[10] BINKHORST M, DE LEEUW N, OTTEN BJ. A healthy, female chimera with 46,XX/46,XY karyotype[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22:97-102.

[11] SUGAWARA N, KIMURA Y, ARAKI Y. Successful second delivery outcome using refrozen thawed testicular sperm from an infertile male true hermaphrodite with a 46, XX/46, XY karyotype[J]. *Hum Cell*, 2012, 25(4):96-99.

[12] ROSA RF, DECCLESIIIS WF, DIBBI RP, et al. 45,X/46,XY mosaicism: report on 14 patients from a Brazilian hospital. A retrospective study[J]. *Sao Paulo Med J*, 2014, 132: 332-338.

[13] DOS SANTOS AP, ANDRADE JG, PIVETA CS, et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46,XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45,X/46,XY karyotype or its variants[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14:115-125.

[14] ROSA RFM, DECCLESIIIS WFB, DIBBI RP, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function—a retrospective longitudinal study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: e1540 - e1549.

[15] TOSSON H, ROSE SR, GARTNER LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171:521-529.

[16] TALREJA SM, BANERJEE I, YADAV SS, et al. A rare case of lateral ovotesticular disorder with Klinefelter syndrome mosaicism 46, XX/47, XXY: An unusual presentation [J]. *Urol Ann*, 2015, 7:520-523.

[17] MOHD NOR NS, JALALUDIN MY. A rare 47 XXY/46 XX mosaicism with clinical features of Klinefelter syndrome[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2016, 2016:11-14.

[18] OZSU E, MUTLU GY, CIZMECIOGLU FM, et al. Ovotesticular disorder of sexual development and a rare 46,XX/47,XXY karyotype[J]. *J Pediatr Endocr Met*, 2013, 26(7-8): 789-791.

[19] ZAMORA L, ESPINET B, SALIDO M, et al. Report of 46, XX/46,XY/47,XXY/48,XXYY mosaicism in an adult phenotypic male[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 111(2):215-217.

- [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