

# 染色体微阵列技术贯序全外显子组测序在胎儿超声异常产前诊断的应用价值

刘建珍 林铿 覃燕龄 陈鸿桢\*

广州市花都区妇幼保健院(胡忠医院),广东 广州 510800

**【摘要】 目的** 探讨染色体微阵列分析(chromosomal microarray, CMA)技术贯序全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)在胎儿超声异常产前遗传学诊断中的应用。**方法** 选取2020年1月至2024年5月在广州市花都区妇幼保健院就诊,超声检测显示异常的胎儿369例。所有胎儿均行CMA检测,其中71例CMA结果阴性的胎儿进一步行产前WES。分析CMA和WES的检测结果,并随访胎儿妊娠结局。**结果** 369例超声异常胎儿中,CMA的提示异常检出率为11.92%(44/369),包括致病性CNVs 38例(10.30%),可能致病性CNVs 2例(0.54%),意义不明CNVs 4例(1.08%)。超声多系统异常的检出率为23.40%,高于单系统异常检出率10.24%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.76, P = 0.01$ )。WES检出率为40.85%(29/71),其中致病性变异6例(8.45%),可能致病性变异4例(5.63%),意义不明变异19例(26.76%)。多系统超声异常检出率为76.00%(25/71),明显高于单系统超声异常(17.39%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 23.61, P = 0.00$ )。**结论** 多系统超声异常胎儿的基因变异发生率高于单系统超声异常。CMA贯序WES检测有利于更全面评估超声异常胎儿的遗传学病因,为产前超声异常孕妇的妊娠决策和产前遗传咨询提供参考。

**【关键词】** 胎儿超声异常;染色体微阵列;全外显子组测序;遗传咨询

**【中图分类号】** R714.53 **【文献标识码】** A

## The application value of chromosomal microarray technology and sequential whole exome sequencing in prenatal diagnosis of fetal ultrasound abnormalities

Liu Jianzhen, Lin Keng, Qin Yanling, Chen Hongzhen\*

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

**【Abstract】 Objective** The application value of chromosomal microarray technology and sequential whole exome sequencing in prenatal diagnosis of fetal ultrasound abnormalities. **Methods** A total of 369 fetuses with abnormal ultrasound findings who were treated at Huadu District Maternal and Child Health Hospital in Guangzhou from January 2020 to May 2024 were selected. All fetuses underwent CMA testing, and among them, 71 fetuses with negative CMA results further underwent prenatal WES. The test results of CMA and WES were analyzed, and the pregnancy outcomes of the fetuses were followed up. **Results** Among 369 fetuses with abnormal ultrasound, the detection rate of abnormal indications by CMA was 11.92% (44/369), including 38 cases (10.30%) of pathogenic CNVs, 2 cases (0.54%) of potentially pathogenic CNVs, and 4 cases (1.08%) of CNVs of unknown significance. The abnormal detection rate of ultrasound multi-system abnormalities was 23.40%, which was higher than that of single-system abnormalities at 10.24%, and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 6.76, P = 0.01$ ). The

**DOI:** 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.02.005

基金项目:广州市卫生健康科技一般引导项目(20251A010104);广州市花都区卫生健康局一般科研专项项目(24-HDWS-072);花都区基础与应用基础研究区院联合资助项目院内科研项目(24HDQYLH30)

\* 通信作者:陈鸿桢, E-mail: 498518724@qq.com

detection rate of WES was 40.85% (29/71), with 6 cases (8.45%) of pathogenic variations, 4 cases (5.63%) of potentially pathogenic variations, 19 cases (26.76%) of variations of unknown significance. The detection rate of multi-system ultrasound abnormalities was 76.00% (25/71), which was much higher than that of single-system ultrasound abnormalities (17.39%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=23.61, P=0.00$ ). **Conclusion** The incidence of genetic variations in fetuses with multi-system ultrasound abnormalities is higher than that with single-system ultrasound abnormalities. Sequential WES testing by CMA is conducive to a more comprehensive assessment of the genetic causes of fetuses with ultrasound abnormalities, providing a reference for pregnancy decisions and prenatal genetic counseling of pregnant women with prenatal ultrasound abnormalities.

**【Key words】** Fetal ultrasound abnormalities; Chromosome microarray; Whole exome sequencing; Genetic counseling

随着超声技术的提高和检查的规范化,越来越多胎儿超声异常被发现。染色体非整倍体异常、拷贝数变异(copy number variations, CNVs)和单基因突变是造成胎儿超声异常的主要遗传原因<sup>[1]</sup>。对超声异常胎儿进行有效的产前诊断技术,可尽早发现胎儿遗传的遗传学因素,为能否继续妊娠提供科学依据。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)可在全基因组范围内检测微缺失和微重复,现已成为了超声异常胎儿的一线技术<sup>[2-3]</sup>。全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)对所有已知的人类基因编码序列进行打包检测,可进行单基因遗传病的检测<sup>[4]</sup>。本研究探讨染色体微阵列技术贯序外显子组测序在胎儿超声异常的应用研究及影响因素分析,旨在从染色体至单基因,寻找胎儿超声异常的原因,为产前超声异常孕妇的妊娠决策和临床产前咨询方案提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2024 年 5 月在广州市花都区妇幼保健院就诊,产前超声提示胎儿超声结构或软指标异常的 369 例孕妇,年龄在 18~45 岁,平均 31 岁,孕周在 11~21 周,平均 16 周。纳入标准:①符合中华医学会全国超声医学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>[5]</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、

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。对所有行 CMA 孕妇提供遗传咨询,71 例 CMA 结果阴性且孕周 $\leq$ 34 周的孕妇在充分了解 WES 检测优势和局限性后,选择进一步行 WES 检测。本研究经院医学伦理委员会审批通过(编号:2024-010)。

### 1.2 方法

1.2.1 胎儿超声检测 胎儿超声检测 GE Voluson E8 型彩色超声诊断仪,探头频率 5 MHz。常规 B 超产前检查,扫查胎儿胸腹腔脏器、脊柱、颜面、头颅、颈部(矢状切面、横切面及冠状切面)、心脏及大血管超声等实质性脏器,各标准切面取 3 张典型图像。

1.2.2 采集胎儿样本 孕 10~13 周采集绒毛,孕 16~23 周时采集羊水。

1.2.3 CMA 检测 标本送至广东省妇幼保健院胎儿遗传医学中心检测,同时对所有检测标本行 STR 检测排除母源污染。检测流程参照 Affymetrix 提供的操作流程,原始数据参照 GRCH37/hg19 的染色体分析软件进行分析,根据美国医学遗传学与基因组学会指南<sup>[6]</sup>,将 CNVs 分为三大类 5 级:①致病性 CNVs(pCNVs);②可能致病性 CNVs(lpCNVs);③意义不明 CNVs(VOUS);④可能良性 CNVs;⑤良性 CNVs。

1.2.4 WES 检测 标本送至广东省妇幼保健院胎儿遗传医学中心检测。同时对所有检测标本行 STR 检测排除母源污染。基因组 DNA 按照标准流程进行建库,建库后行 WES 贯序分析测序。对检测到的变异数据进行分析,结合 gnomAD 和 1000

Genomes 等人群数据库,结合遗传方式及表型数据,并利用在线变异预测软件检测到的变异,对比 dbSNP 数据库和 HGMD 数据库找出可能的致病变异,对所检测到基因突变的临床分级依据 2015 年美国医学遗传学会指南,将变异分为致病性、可能致病性、意义未明、良性、可能良性。其中良性变异和可能良性变异基因不报告。

1.3 随访 对所有超声异常胎儿病例进行电话随访,记录妊娠结局及新生儿表型及发育情况。

1.4 统计学方法 用 Excel 表格记录胎儿 CMA 和 WES 结果,采用 SPSS 21.0 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 CMA 在超声异常胎儿的检测情况 369 例超声异常的胎儿行 CMA 检查,检出结果异常 44 例,异常检出率为 11.92%(44/369),包括染色体数目

异常 28 例(7.59%),致病性 CNVs 10 例(2.71%),可能致病性 CNVs 2 例(0.54%),意义不明 CNVs 4 例(1.08%),见表 1。

表 1 超声异常胎儿 CMA 检测异常结果

异常类型	数量(例)	检出率(%)	异常占比(%)
染色体数目异常	28	7.59	63.64
致病性 CNVs	10	2.71	22.73
可能致病性 CNVs	2	0.54	4.54
意义不明 CNVs	4	1.08	9.09
合计	44	11.92	100.00

2.2 不同的超声系统异常在 CMA 的检出情况 47 例属于多个超声指标异常,其异常检出率为 23.40%(47/369),322 例属于单系统超声异常,其异常检出率为 10.24%(33/369),多系统异常高于单系统超声异常,两者差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.76, P = 0.01$ )。单系统超声异常中,心血管系统异常的检出率最高,达 25.00%(1/4),其次为骨骼系统异常,检出率为 14.29%(1/7),见表 2。

表 2 不同系统超声异常的 CMA 检出率对比

超声系统分类	例数	CMA 结果异常数(例)				异常检出数(例)	异常检出率(%)
		染色体数目异常	致病性 CNVs	可能致病性 CNVs	意义不明 CNVs		
多系统异常	47	8	2	1	0	11	23.40
单系统异常	322	20	8	1	4	33	10.24
骨骼系统异常	7	0	0	1	0	1	14.29
心血管系统异常	4	0	0	0	1	1	25.00
颅脑系统异常	4	0	0	0	0	0	0.00
泌尿系统异常	3	0	0	0	0	0	0.00
NT 增厚	296	20	8	0	3	31	10.47
其他	8	1	0	0	0	1	12.50
合计	369	28	10	2	4	44	11.92

2.3 CMA 异常胎儿的遗传学结果和妊娠结局 28 例染色体数目异常病例中,除 1 例 XO、1 例 XXY 孕妇选择继续妊娠外,其余 26 例孕妇均选择引产。10 例致病性 CNVs、1 例可能致病性 CNVs 和 1 例意义不明 CNVs 孕妇均选择引产,但都未随访到引产后的胎儿临床表型。1 例 LP CNVs 和 3 例 VOUS 孕妇经过充分的遗传咨询后,选择了继续妊娠,2 例胎儿出生后分别出现了生长发育缓慢及新生儿肺囊腺瘤,其余 2 例新生儿出生后未见明显异常。16 例 CMA 提示 CNVs 异常胎儿孕妇的超声结果及胎儿妊娠结局见表 3。

2.4 WES 胎儿超声异常的检测结果 71 例行 WES 检测的孕妇中,检出单基因变异 29 例,检出率为 40.85%。致病性变异 6 例(8.45%),可能致病性变异 4 例(5.63%),意义不明变异 19 例(26.76%),未见异常 42 例(59.15%)。25 例属于多个超声指标异常,其异常检出率为 76.00%(25/71),46 例属于单系统超声异常,其异常检出率为 17.39%(8/46)。超声多系统异常高于单系统超声异常,两者差异有统计学意义( $\chi^2 = 23.61, P = 0.00$ )。单系统超声异常中,颅脑系统异常的检出率最高,达 66.67%(2/3),其次为泌尿系统异常,检出率为 25.00%(1/4),见表 4。

表 3 16 例 CMA 提示 CNVs 异常胎儿的孕妇超声结果及妊娠结局

病例	胎儿超声结果	CMA 结果	大小	OMIM 基因	CNVs 性质	妊娠结局
1	NT 增厚 3.58mm	arr[GRCh37] 20p12.3p11.1(5493610_25871905)x3	20Mb	SNAP25 等 84 个 OMIM 基因	pCNVs	引产
2	NT 增厚 3.23mm	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146096701_147399684)x3	1.3Mb	FMO5 等 10 个 OMIM 基因	pCNVs	引产
3	NT 增厚 2.91mm	arr[hg19] 17q11.2(29,083,586-30,409,336)x3	1.3Mb	ATAD5 等 12 个 OMIM 基因	pCNVs	引产
4	NT 增厚 3.0mm	arr[GRCh37] 1q23.3(161189934_161314948)x1	125kb	SDHC 等共 5 个 OMIM 基因	pCNVs	引产
5	NT 增厚 3.8mm	arr[GRCh37] 16p11.2(28852776_29032280)x1	179kb	SH2B1 等个 OMIM 基因	pCNVs	引产
6	FGR, 胎儿室间隔缺损	arr[GRCh37] 15q26.2q26.3(98478537_102429040)x1	3.9Mb	IGF1R 等 15 个 OMIM 基因	pCNVs	引产
7	NT 增厚 7.62mm、淋巴水囊瘤、双侧脑室扩张、透明隔腔显示不清、双足内翻	arr[GRCh37] 5p15.33p13.1(113577_42064728)x3 9p24.3p24.1(208455_8185170)x1	41.9Mb; 7.97Mb	SDHA 等 111 个 OMIM 基因; RFX3 等 33 个 OMIM 基因	pCNVs	引产
8	NT2.5mm	arr[GRCh37] Xp11.21q28(55489634_155233098)x4	99.7Mb	RBM8A(605313) 等 14 个位 OMIM 基因	pCNVs	引产
9	NT 增厚 6.23mm, 膈疝	arr[GRCh37] 3q29(195718752_197340833)x1	1.6Mb	FBXO45 等 20 个 OMIM 基因	pCNVs	引产
10	NT 增厚 3.37mm	arr[GRCh37] 18p11.32p11.21(136228_14115108)x1	14.0Mb	TGIF1(602630) 等 56 个为 OMIM 基因	pCNVs	引产
11	NT 增厚 4.4mm, 唇裂	arr[GRCh37] 2p16.3(51085505_51294688)x1	209kb	NRXN1 共 1 个 OMIM 基因	lpCNVs	新生儿未见异常
12	股骨短小	arr[GRCh37] 12q23.1q24.11(101521654_109108815)x1	7.6Mb	RIC8B 等 50 个 OMIM 基因	lpCNVs	引产
13	NT 增厚(2.9mm)	arr[GRCh37] 8q23.3(115990717_116463780)x3	473kb	MYH11 共 1 个 OMIM 基因	VOUS	诉体重身高发育偏慢
14	NT 增厚(3.1mm)	arr[GRCh37] 1q21.1(145382124_145885646)x1	504kb	RBM8A 等 12 个为 OMIM 基因	VOUS	新生儿未见异常
15	NT 增厚(3.0mm)	arr[GRCh37] 4q34.1q34.3(174750040_178126366)x1	3.38Mb	GPM6A 等 12 个为 OMIM 基因	VOUS	新生儿肺囊腺瘤
16	NT 增厚(2.8mm)	arr[hg19] 1q21.1(144,884,954-145,809,118)x1; 22q11.21(20,723,685-21,464,764)x1	924kb; 741kb	GJA5 等 27 个 OMIM 基因; CRKL 等 3 个 OMIM 基因	VOUS	引产

表 4 不同系统超声异常 WES 检出率对比

超声系统分类	例数	WES 异常类型(例)			常检出数(例)	异常检出率(%)
		致病性变异	可能致病性变异	意义不明变异		
多系统异常	25	5	2	12	19	76.00
单系统异常	46	1	2	7	10	21.74
骨骼系统异常	6	0	1	0	1	16.67
心血管系统异常	3	0	0	0	0	0.00
颅脑系统异常	3	1	0	1	2	66.67
泌尿系统异常	4	0	0	1	1	25.00
NT 增厚	24	0	1	4	5	20.83
其他	6	0	0	1	1	16.67
合计	71	6	4	19	29	40.85

2.5 WES 结果异常胎儿的妊娠结局 29 例单基因变异病例, 11 例孕妇选择了引产, 包括 4 例致病性变异、2 例可能致病性变异和 5 例意义未明基因变异。18 例孕妇经遗传咨询及慎重考虑后, 选择继续妊娠至新生儿出生; 其中, 6 例新生儿出生后未见表型异常, 12 例病例在出生后出现了不同程度的表型异常, 见表 5。

2.6 WES 阴性结果胎儿的妊娠结局 42 例 WES 阴性孕妇中有 3 例选择了终止妊娠, 3 例胎儿的超声结果分别为胎儿唇裂、胎儿双侧胸腔积液、羊水过多, 胎儿骶尾部混合性回声团。1 例胎儿孕 13 周时 NT 增厚(4.5mm), 在 33 周时早产; 9 例新生儿出生后出现不同超声异常。1 例 NT 增厚病例失访, 28 例新生儿出生后未见明显表型异常。

表 5 29 例 WES 提示基因变异胎儿的遗传学结果与妊娠结局

编号	超声表型	基因 (OMIM)	变异基因	杂合性	性质	变异来源	遗传方式	相关疾病 (OMIM)	妊娠结局
1	右心室高回声团,考虑心脏横纹肌瘤;头颅 MR 发现室管膜下结节	TSC2	c. 45del ( p. Phe15LeufsTer31)	半合子	致病性	新发	AD	结节性硬化症 2 型	引产
2	头围增大,右侧脑室轻度扩张	PIK3R2	c. 1117G>A ( p. Gly373Arg)	杂合	致病性	新发	AD	巨脑畸形、多小脑回、多指趾畸形、脑积水综合征 1 型	引产
3	生长受限	FKBP10	c. 831dup ( p. Gly278Argfs*95)	杂合	致病性	父亲	AR	Bruck 综合征 I 型/成骨不全症 II 型	引产
4	生长受限	NF1	c. 8009C>A ( p. Ser2670*)	杂合	致病性	母亲	AD	①家族性脊髓神经纤维瘤;②神经纤维瘤病 I 型;③神经纤维瘤-努南综合征	引产
5	生长受限	G6PD	c. 1388G>A ( p. Arg463His)	杂合	致病性	母亲	XL	G6PD 缺乏导致的非球形红细胞溶血性贫血	新生儿未见异常
6	生长受限	GJB2	c. 109G>A ( p. Val37Ile)	杂合	致病性	父亲(杂合)母亲(杂合)	AD, AR	常染色体隐性耳聋 1A 型、常染色体显性角膜炎、鱼鳞病、耳聋综合征、掌跖角化症伴耳聋、Bart-Pumphrey 综合征、Vohwinkel 综合征、常染色体显性耳聋 3A 型、密斑刺样鱼鳞病伴耳聋	新生儿未见异常
7	股骨、胫骨、腓骨弯曲,股骨长度小于孕周,胸廓狭窄,小下颌	FGFR2	c. 1141T>G ( p. Tyr381Asp)	杂合	可能致病性	新发	AD	①Apert 综合征;②弯曲骨发育不良综合征等多种骨发育畸形综合征	引产
8	肱骨、股骨小于孕周,左肺动脉生理性变异	SPRED1	c. 1265C>G ( p. Pro422Arg)	杂合	可能致病性	新发	AD	Legius 综合征	引产
9	NT 增厚 3.9mm,鼻骨显示不清	ARID1A	c. 5578G>T ( p. Glu1860*)	嵌合	可能致病性	新发	AD	Coffin-Siris 综合征 II 型	新生儿未见异常
10	NT 增厚 3.3mm	OBSL1	c. 2953+1G>A	杂合	可能致病性	新发	AD	3M 综合征	早产轻体重儿
11	NT 增厚 6.48mm	COL4A2	c. 3541C>T	杂合	意义不明	父亲	AD	①脑小血管病 II 型;②颅内出血易感性	引产
12	NT 增厚 3.1mm	USP7	c. 263C>A ( p. Pro88His)	杂合	意义不明	新发	AD	Hao-Fountain 综合征	引产
13	NT 增厚 6.0mm	NBEA	c. 2891A>T ( p. Glu964Val)	嵌合	意义不明	新发	AD	伴有或不伴早发全面性癫痫的神经发育障碍	新生儿未见异常
14	NT 增厚 3.9mm,胎儿颈部水囊瘤	TFAP2B	c. 1153_1166delins TCT ( p. Pro385Serfs*51)	嵌合	意义不明	新发	AD	Char 综合征 (AD), 动脉导管未闭 II 型 (AD)	新生儿未见异常
15	NT 增厚 3.1mm	ATRX	c. 5932_5934del ( p. Ser1978del)	半合子	意义不明	母亲	XL	①伴 $\alpha$ -地中海贫血的精神发育迟缓综合征;②X 连锁精神发育迟缓-面部张力减退综合征相关	新生儿未见异常
16	双侧脑室扩张,迷走右锁骨下动脉	ADAMTSL2	c. 340G>A ( p. Glu114Lys); c. 337C>T ( p. Arg113Cys)	杂合	意义不明	父亲(杂合)母亲(杂合)	AR	Geleophysic 发育不良 I 型	引产

续表 5

编号	超声表型	基因 (OMIM)	变异基因	杂合性	性质	变异来源	遗传方式	相关疾病 (OMIM)	妊娠结局
17	后颅窝池增宽,冠状静脉窦增宽,考虑永存左上腔静脉	ATN1	c. 3185A > G (p. His1062Arg)	杂合	意义不明	新发	AD	齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩,先天性肌张力减退癫痫,发育迟滞,指趾畸形	引产
18	心血管发育异常,法洛四联症未排,心室强光斑	IGHMBP2	c. 2270G > A (p. Arg757Gln)	杂合	意义不明	父亲	AR	常染色体隐性脊髓性远端肌萎缩 I 型,轴突型腓骨肌萎缩症 2S 型	新生儿法洛四联征/右室双出口
19	生长受限	IGF2	c. 184C > T (p. Arg62Cys)	杂合	意义不明	父亲	AD	Silver-Russell 综合征 III 型	新生儿未见异常
20	下肢长骨偏小 2SD, 肱骨偏小 2SD, 胎盘小而厚	COL1A1	c. 3904C > T (p. Pro1302Ser)	杂合	意义不明	父亲	AD	多种类型的成骨不全症,关节皮肤松弛型, Ehlers-Danlos 综合征 I 型, 婴儿骨皮质增生	早产, 低体重儿
21	右侧异位肾	TBX18	c. 838G > A (p. AP280Asn)	杂合	意义不明	母亲	AD	先天性肾脏及尿路畸形 II 型	新生儿右肾偏小
22	右肾多囊性发育不良、单脐动脉、鼻骨短小	TRAF7	c. 1964G > A (p. Arg655Gln)	杂合	意义不明	母亲	AD	短肋胸廓发育不良 III 型或不伴多指畸形	引产
23	室间隔缺损,永存左上腔静脉,单脐动脉	GAHRG9	c. 263C > A (p. Pro88His)	杂合	意义不明	新发	AD	多种类型癫痫	新生儿先天性心脏病
24	羊水过多,胎儿生长受限 FGR	PPCS	c. 320_334del (p. Prol107_Alal111del)	杂合	意义不明	父亲	AR	扩张型心肌病 2C 型	早产, 低体重儿
25	胎儿室间隔缺损(肌部),房间隔膨隆瘤	CDK13	c. 2122A > G (p. Ile708Val)	杂合	意义不明	父亲	AD	先天性心脏病,颜面畸形,智力发育障碍	新生儿室间隔缺损
26	双侧侧脑室增宽,双肾肾盂扩张,室间隔缺损	KAT6B	c. 5645C > G (p. Pro1882Arg)	杂合	意义不明	母亲	AD	Genitopatellar 综合征, OHDO 综合征	新生儿室间隔缺损
27	双足内翻	PITX1	c. 382C > G (p. Leu128Val)	杂合	意义不明	父亲	AD	先天性畸形足伴或不伴长骨缺如和对称性多指/趾畸形、Liebenberg 综合征	新生儿双足内翻
28	室间隔缺损	SMPD4	c. 2159_2160inv (p. Ala720Val)	纯合	意义不明	父亲(杂合) 母亲(杂合)	AR	神经发育障碍,小头畸形,关节弯曲,脑结构异常	新生儿室间隔缺损
29	唇腭裂,生长受限	SATB2	c. 737G > C (p. Cys246Ser)	杂合	意义不明	母亲(杂合)	AD	Glass 综合征	低体重儿,唇腭裂

### 3 讨论

随着超声技术的发展、超声设备分辨率的提高及超声医生经验的累积,越来越多产前胎儿超声异常被发现。按照《产前诊断管理办法》要求,对胎儿超声异常应行侵入性产前诊断。CMA 和 WES 是现阶段产前超声异常最常用的产前诊断技术,在临床上已得到了广泛的应用。因产前诊断的时间窗口非常短,对产前胎儿超声结构异常,尤其是孕晚期出现的超声异常,一般建议 CMA 和 WES 同时检测,为后续的遗传咨询和胎儿处理提供足够的时间。临床实践中,对于超声仅出现 NT 增厚或超声软指标

异常,或孕妇拒绝同时行 CMA 和 WES 检测时,也会采取 CMA 贯序 WES 对超声异常胎儿进行检测。本研究采用 CMA 贯序 WES 对 369 例超声异常胎儿进行检测,CMA 异常检出率为 11.92%,以染色体数目异常为主,与国内外研究相近<sup>[7-8]</sup>。多系统超声异常 CMA 检出率明显高于单系统超声异常( $P < 0.05$ ),与刘亚男<sup>[9]</sup>等人研究相符。

本研究对 CMA 检测异常的病例均通知孕妇回产前诊断中心进行遗传咨询,并追踪妊娠结局,关注继续妊娠病例胎儿出生后的情况。本研究的表 3 对 CNVs 的随访发现,CNVs 的性质对孕妇妊娠的选择产生关键作用,致病性 CNVs 更倾向引产,意义

不明 CNVs 更倾向继续妊娠,而可能致病 CNVs 则根据其来源、外显率等综合评估决定胎儿去留<sup>[10]</sup>。本研究 26 例染色体数目异常、10 例致病性 CNVs、1 例可能致病性 CNVs 和 1 例意义不明 CNVs 孕妇均选择引产。1 例 XO 和 1 例 XXY 选择了继续妊娠,新生儿出生无明显异常,该现象与近年来对性染色体非整倍体异常的认知变化有关,越来越多的家庭选择在充分了解胎儿状况后,作出积极的孕育选择<sup>[11]</sup>。1 例可能致病性 CNVs(病例 8)胎儿生长受限,股骨、腹围均小于孕周,父母行 CMA 验证后确定异常的 CNVs 为新发,经多学科会诊后,孕妇决定终止妊娠。1 例意义不明 CNVs(病例 12)胎儿 NT 增厚,该缺失的 CNVs 与“22q11 复发缺失区域”重叠,有一些临床研究认为该区域缺失可能与身材矮小、智力低下、发育迟缓、行为异常等有关,孕妇坚持引产。可见 CMA 检测对超声异常胎儿的遗传学病因诊断及孕妇妊娠决策有着重要的参考,而孕妇的意愿也是决定胎儿妊娠结局的决定性因素。

CMA 虽然能检出大部分超声异常胎儿的染色体 CNVs 异常,但无法检出因单基因病导致的胎儿超声异常,仍有大部分超声异常胎儿未能确认遗传原因,胎儿面临出生后致残致畸的风险。据报道,对于产前超声结构异常、标准遗传学检测阴性的病例,WES 能额外检出 8.5%~24.0% 的异常<sup>[12-13]</sup>。本研究对 CMA 结果均正常的 319 例病例的 71 例继续进行 WES 检测,检出阳性病例 29 例,检出率为 40.85%,较 CMA 额外检出了 28.93%,进一步提高了胎儿超声异常胎儿遗传学病因诊断率,弥补传统产前诊断技术的不足,与既往报道相符<sup>[14-15]</sup>。本研究检出致病性/可能致病性变异 10 例,检出率为 14.08%,其中 6 例孕妇选择了引产方案。致病性/可能致病性变异检出率虽不高,但其出现的病例往往伴随重大的临床后果,能够直接影响妊娠的决策。此外,变异的来源、遗传方式及杂合性对胎儿预后的评估也有着重要的价值。一般而言,对于常染色体隐性遗传,如果变异来源于正常的父母一方,胎儿无明显超声结构异常,临床上建议继续妊娠并关注胎儿超声结果。但如果胎儿后期出现严重的超声异常,则需要重新评估。如本研究中,在表 5 病例 3,胎儿孕 24 周时 WES 结果提示 FKBP10 基因发现一个致病变异,但变异为 AR 致病,为杂合变异,且变异来源于父亲,经产前咨询后,孕妇选择继续妊

娠。但胎儿 28 周超声检查提示胎儿头围、腹围和双顶径-2SD,骨骼-4SD,孕妇遗传咨询后选择引产。同样情况也出现在意义不明变异病例中,如表 5 病例 16,胎儿孕 22 周时 WES 结果提示 ADAMTSL2 基因发现两个意义不明变异,为杂合变异,AR,变异来源于正常表型的夫妇,经产前咨询后,孕妇选择继续妊娠。但胎儿 27 周超声检查提示胎儿各径线均小于孕周,股骨、肱骨相当于 22 周,室间隔缺损,孕妇遗传咨询后选择引产。而 6 例 WES 阳性病例新生儿随访未见所对应数据库中临床病例记录的表型异常,可能与疾病的外显率、遗传异质性等相关,这显示了基因变异的多样性与复杂性,需要更长期的随访研究来验证。

尽管 WES 在产前胎儿超声异常诊断上具有良好的检测效能,但面临着意外发现基因变异、意义不明变异的报告解读和遗传咨询困难等挑战<sup>[16-17]</sup>。本研究意义不明变异 19 例,占 WES 检出病例的 65.51%。对于意义不明变异的胎儿,现阶段研究较少,且临床上得到的胎儿表型信息有限,仅依靠影像等辅助手段,加上受疾病的外显率、遗传异质性等影响,致使 VUS 胎儿的遗传咨询存在极大的困难<sup>[18]</sup>,这给孕妇和家属带来了极大的压力,有时候会导致过度终止妊娠的结果。本研究中 5 例意义不明变异病例选择了引产,其中 2 个病例(病例 11、12)胎儿仅为 NT 增厚,未见其他超声结构异常,孕妇坚决选择引产。孕妇选择继续妊娠与否将受到多种因素的影响,包括对病变性质的了解、可能导致的预后判断以及对胎儿出生后观察的准备。而对临床意义不明的基因变异,医生也需提供有效的遗传咨询建议,帮助孕妇进行科学的决策。同时加强意义不明的基因变异的数据积累和研究,可增加临床对该类病例的经验,为进一步遗传咨询和再次妊娠方案提供依据<sup>[19]</sup>。

本研究对产前胎儿超声异常采用染色体微阵列技术贯穿全外显子组测序的策略,对于大多数超声异常胎儿,该策略是合理和有效的。CMA 作为现阶段产前超声异常推荐的一线检测技术,对 CNVs 有着较高的检出率,操作相对快速,检测费用较 WES 等低。但 CMA 无法检测单基因变异,且产前的时间窗口期短,CMA 序贯 WES 的策略使检测总周期延长,可能影响引产决策(尤其孕周较大时)。此外,部分罕见病可能同时存在 CNV 和单基因变

异,序贯策略可能漏诊双重病因。综上,临床实践中遇到超声表型高度指向单基因病、家族史提示单基因病高风险、多发/复杂畸形或者罕见综合征、孕周过大等情况时,建议直接行 WES,避免 CMA 贯序 WES 造成的漏诊及引产决策的延误。此外,本研究存在一定局限性,大部分 CMA 结果正常的超声异常胎儿未能进一步明确遗传学病因,可能 WES 在产前的应用尚存在一定的局限性且检测费用高,导致大部分 CMA 阴性的孕妇拒绝进一步行 WES 检测。此外,本研究随访数据不够全面,未随访到引产后的胎儿临床表型,对新生儿出生后的表型追踪过于简单。在往后的研究中,完善本研究病例的随访。对阳性病例,结合 CMA 或者 WES 结果性质(致病性、可能致病性、意义不明变异等),监测胎儿出生后表型是否与基因型匹配,及时干预。对阴性病例,适当延长对出生后胎儿的随访时间,记录胎儿发育情况,补充我国基因数据库。

综上所述,对超声异常胎儿行 CMA 贯序 WES 检测,可以明确胎儿超声与异常的遗传学病因,但该策略也存在一定的弊端,临床实践中应根据孕妇不同情况选择适合的检测策略,为临床下一步处理以及为能否继续妊娠提供科学依据。

### 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 ] 余小平,王翠霞,祁晓峰,等. CMA 联合超声及核型在产前胎儿染色体异常诊断中的临床意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023,31(2):243-247.
- [ 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 ] 李永丽,李华锋. 染色体微阵列分析和全外显子组测序在产前罕见疾病诊断中的应用[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2024,46(1):7-10.
- [ 5 ] 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.
- [ 6 ] RIGGS ER, ANDERSEN EF, CHERRY AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American college of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. *Genet Med*, 2020,22:245-257.
- [ 7 ] 刘建珍,林铿,许碧秋,等. 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[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2023,15(2):23-28.
- [ 8 ] HU T, TIAN T, ZHANG Z, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in 2466 fetuses with ultrasonographic soft markers: a prospective cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021,224(516):e1-e16.
- [ 9 ] 刘亚男,张胜利,徐彩霞,等. 染色体微阵列分析及全外显子测序在胎儿遗传学诊断中的应用[J]. *潍坊医学院学报*, 2023,45(6):455-457.
- [ 10 ] 曾丹,范舒舒,徐静,等. 染色体微阵列与核型分析联合检测在产前诊断胎儿超声异常中的应用价值[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2024,16(2):19-24.
- [ 11 ] 刘建珍,林铿,许碧秋,等. 无创产前筛查在辅助生殖妊娠人群染色体非整倍体筛查中的应用价值分析[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2025,17(1):6-11.
- [ 12 ] 王桂喜,胡矩锋. 染色体微阵列分析联合全外显子组测序在胎儿骨骼发育异常产前诊断的应用[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2020,42(3):227-229.
- [ 13 ] ZHOU J, YANG Z, SUN J, et al. Whole genome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a parallel test with chromosomal microarray plus whole exome sequencing[J]. *Genes (Basel)*, 2021,12:376-389.
- [ 14 ] PETROVSKI S, AGGARWAL V, GIORDANO JL, et al. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2022,42(6):662-685.
- [ 15 ] 韦晨曦,申剑峰,任伊佳,等. 全外显子组测序在河南地区遗传性疾病临床诊断中的应用[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2024,43(3):189-194.
- [ 16 ] 乔梦茹,李奉瑾,姚欣雨,等. 全外显子组测序技术在产前胎儿超声异常中的应用进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2024,35(1):86-88.
- [ 17 ] MICKE KC, ELFMAN HM, FANTAUZZO KA, et al. Piloting a multidisciplinary approach to improve outcomes of fetal whole exome sequencing: An overview of workflow and case example[J]. *Prenat Diagn*, 2023,43(4):544-552.
- [ 18 ] 李萌萌,郝娜,吕嫵,等. 全外显子组测序技术在胎儿遗传病诊断中的应用进展[J]. *实用妇产科杂志*, 2023,39(3):171-175.
- [ 19 ] 王咏梅,吴云,周婷,等. 81 例产前超声诊断胎儿异常的基因检测分析及临床价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2025,45(1):35-40.

(收稿日期:2025-03-17)

编辑:姚红霞