

CNV-seq 测序技术在产前诊断指征中的应用价值

曾志美¹ 黄卫彤¹ 甘志远¹ 闭献珍² 施金龙¹ 黄慧¹ 刘开敏^{1*}

1. 南宁市妇幼保健院, 广西 南宁 530011; 2. 广西医科大学, 广西 南宁 530022

【摘要】 目的 探讨基因组拷贝数变异测序(copy number variation-sequencing, CNV-seq)的产前诊断指征分布及异常检出情况。**方法** 2024 年 8 月至 2025 年 4 月在南宁市妇幼保健院进行产前 CNV-seq 检测的 800 例孕妇。根据 CNV-seq 产前诊断的指征分为胎儿超声异常组、无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)高风险组、唐氏综合征血清学筛查高风险组、不良孕产史组和高龄妊娠组。总结 CNV-seq 的产前诊断指征、异常(染色体数目异常及结构异常中的致病和可能致病性拷贝数变异)检出率及异常分布情况。**结果** 800 例样本中胎儿超声异常、NIPT 高风险、唐氏筛查高风险、不良孕产史、高龄妊娠的比例分别为 47.75%(382/800)、7.0%(56/800)、25.75%(206/800)、5.13%(41/800)和 14.38%(115/800),异常检出率分别为 28.01%(107/382)、12.50%(7/56)、3.4%(7/206)、19.51%(8/41)和 6.09%(7/115)。总体异常检出率为 17.0%(136/800),其中染色体数目异常占 75.0%(102/136),染色体结构异常占 25.0%(34/136)。**结论** CNV-seq 产前诊断指征中胎儿超声异常占比最高。总体异常检出率较高,尤其是以胎儿超声异常为产前诊断的指征组异常检出率最高。CNV-seq 适用于检测染色体非整倍体和亚显微 CNV,可辅助检测潜在的染色体异常,通过 CNV-seq 技术可以提高对产前诊断指征异常检出率。

【关键词】 产前诊断;基因组拷贝数变异测序;染色体异常;拷贝数变异

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

The application value of CNV-seq technology in prenatal diagnostic indications

Zeng Zhimei¹, Huang Weitong¹, Gan Zhiyuan¹, Bi Xianzhen², Shi Jinlong¹, Huang Hui¹, Liu Kaimin^{1*}

(1. Nanning Maternity and Child Health Hospital, Nanning, Guangxi 530011, China; 2. Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530022, China)

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of prenatal diagnostic indications and the detection of abnormalities in copy number variation sequencing (CNV-seq). **Methods** A total of 800 pregnant women who underwent prenatal CNV-seq testing at Nanning Maternity and Child Health Hospital from August 2024 to April 2025 were included. According to the prenatal diagnostic indications for CNV-seq, they were divided into the following groups: fetal ultrasound abnormality group, non-invasive prenatal testing (NIPT) high-risk group, high-risk group of serological screening for Down's syndrome, adverse pregnancy and childbirth history group, and advanced-age pregnancy group. The prenatal diagnostic indications of CNV-seq, the detection rate of abnormalities (pathogenic and likely pathogenic copy number variations in chromosomal numerical abnormalities and structural abnormalities), and the distribution of

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.03.002

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题(Z-A20241114)

* 通信作者:刘开敏, E-mail:675545219@qq.com

abnormalities were summarized. **Results** Among the 800 samples, the proportions of fetal ultrasound abnormalities, NIPT high risk, high risk of Down syndrome screening, adverse pregnancy and childbirth history, and advanced-age pregnancy were 47.75% (382/800), 7.0% (56/800), 25.75% (206/800), 5.13% (41/800), and 14.38% (115/800), respectively. The abnormality detection rates were 28.01% (107/382), 12.50% (7/56), 3.40% (7/206), 19.51% (8/41), and 6.09% (7/115), respectively. The overall abnormality detection rate was 17.0% (136/800), among which chromosomal numerical abnormalities accounted for 75.0% (102/136), and chromosomal structural abnormalities accounted for 25.0% (34/136). **Conclusion** Fetal ultrasound abnormalities accounted for the highest proportion among the indications for CNV-seq prenatal diagnosis. The overall abnormality detection rate was relatively high, especially in the group with fetal ultrasound abnormalities as the indication for prenatal diagnosis. CNV-seq is suitable for detecting chromosomal aneuploidy and submicroscopic CNVs, which can assist in detecting potential chromosomal abnormalities. The application of CNV-seq technology can improve the abnormality detection rate for prenatal diagnostic indications.

【Key words】 Prenatal diagnosis; Genomic copy number variation sequencing; Chromosomal abnormalities; Copy number variation

据估计,我国新生儿出生缺陷的发生率占比较高,约为5.6%,其中染色体变异约占出生缺陷遗传学病因的80%以上,具体包括染色体数目异常、大片段缺失/重复及致病性基因组拷贝数变异(pCNVs)等。有研究表明,核型分析未见异常但超声提示结构异常的胎儿中,有6%~7%存在明确致病或可能致病的CNVs。此外,核型分析与超声均未发现异常的胎儿中,有1.0%~1.7%存在明确致病或可能致病的CNVs。因此,对包括pCNVs在内的染色体畸变进行及时、准确的产前诊断,将有利于进一步减少活产儿的严重出生缺陷。2019年,我国发布了《低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识》^[1]。“低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识”指出,基于高通量测序的CNV-seq技术凭借其高通量、高分辨率、广覆盖性和低成本、低比例嵌合检测准确等优点,对于可能存在胎儿染色体异常的孕妇已经成为一线产前诊断技术,CNV-seq采用下一代测序技术对样本DNA进行低深度全基因组测序,将测序结果与人类参考基因组碱基序列进行比对,通过生物信息分析以发现受检样本存在的CNV,且分辨率高、标准化、成功率高、速度快,可以检出100kb片段的缺失或重复以及全基因组CNV。本研究回顾分析800例孕妇的产前CNV-seq数据,总结产前诊断指征分布、异常

检出率以及高频拷贝数变异(copy number variation,CNV)的特点,以便为临床产前诊断技术选择和后续遗传咨询提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性分析。研究对象为2024年8月至2025年4月在南宁市妇幼保健院就诊的单胎妊娠孕妇。

纳入标准:①胎儿超声异常:包括检出软指标异常如侧脑室增宽、鼻骨发育不良、脉络丛囊肿、左心室强光斑等,结构异常如室间隔缺损、肾盂分离、双足内翻等;②NIPT高风险;③唐氏筛查高风险;④不良孕产史;⑤高龄妊娠:孕妇分娩年龄 ≥ 35 岁。

研究期间共800例单胎妊娠孕妇行CNV-seq检测,800例样本全部完成CNV-seq检测。孕妇年龄(30.6 ± 5.1)岁(范围15~50岁),CNV-seq取材孕周(20.0 ± 4.4)周(范围10~36周)。

本研究经南宁市妇幼保健院伦理委员会批准(YX20250704-1),所有孕妇均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集 无菌条件下通过超声引导行绒毛、羊膜腔、脐血穿刺术进行取材,绒毛取材10~20g,羊水取材10 ml,脐血取材0.5~1 ml,其中绒毛穿刺50例,羊膜腔穿刺650例,脐血穿刺100例。

1.2.2 CNV-seq 将采集的样本采用磁珠法进行 DNA 提取,使用华大生物科技(武汉)有限公司生产的染色体非整倍体和片段缺失检测试剂盒,通过酶切试剂将基因组 DNA 进行打断和末端修复加“A”,利用连接酶在 DNA 两端加上含标签序列的接头,经 PCR 扩增纯化形成文库。文库经过单链分离、环化及滚环复制生成 DNA 纳米球,使用 MGISEQ-200 测序仪进行序列测定,由华大自主开发的染色体非整倍体和片段缺失检测软件对获得的测序数据根据生物统计学方法进行数据分析,参照美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)发布的《遗传变异分类标准与指南》^[2],将拷贝数变异分为五类:致病、疑似致病、临床意义未明、良性和可能良性,对比人类参考基因组(GRCh37/hg19)进行解读。

1.2.3 分组 根据纳入标准分为 5 组,且当 1 例孕妇同时存在 2 个及以上产前诊断指征时,按以下顺

序优先纳入较前的组别:胎儿超声异常组、NIPT 高风险组、唐氏筛查高风险组、不良孕产史组和高龄妊娠组。

1.2.4 分析内容 总结研究两年期间 CNV-seq 的产前诊断指征,统计各组的异常检出率及异常分布情况。

1.3 统计学分析 采用 Excel 表格进行统计学分析,计数资料采用百分率(%)表示。

2 结果

2.1 产前诊断指征分布情况 800 例孕妇中,以胎儿超声异常为产前诊断指征者占比最高,其次是唐氏筛查高风险,CNV-seq 产前诊断指征的孕妇比例分别为 47.75%、7.00%、25.75%、5.13%和 14.38%。见表 1。

表 1 800 例孕妇产前诊断指征在各年度的分布情况[例(%)]			
产前诊断指征	2024 年(n=492)	2025 年(n=308)	合计(n=800)
胎儿超声异常	260(52.85)	122(39.61)	382(47.75)
NIPT 高风险	22(4.47)	34(11.03)	56(7.00)
唐筛高风险	108(21.95)	98(31.82)	206(25.75)
不良孕产史	28(5.69)	13(4.22)	41(5.13)
高龄妊娠	74(15.00)	41(13.31)	115(14.38)

2.2 各产前诊断指征组异常检出率及其特点 800 例孕妇中,CNV-seq 检出 136 例胎儿染色体异常,总体异常检出率为 17.0%。胎儿超声异常组的异常检出率最高,其次是不良孕产史。见表 2。

表 2 800 例孕妇不同产前诊断指征各年度 CNV-seq 异常检出率[% (例)]			
产前诊断指征	2024 年	2025 年	合计
胎儿超声异常	26.15(68/260)	31.97(39/122)	28.01(107/382)
NIPT 高风险	22.72(5/22)	5.88(2/34)	12.50(7/56)
唐筛高风险	3.70(4/108)	3.00(3/98)	3.40(7/206)
不良孕产史	17.86(5/28)	23.00(3/13)	19.51(8/41)
高龄妊娠	5.41(4/74)	7.31(3/41)	6.09(7/115)

2.3 异常结果分布特点 800 例孕妇中,染色体数目异常 102 例,检出率为 12.75%(102/800),占有异常胎儿的 75.0%(102/136);染色体结构异常 34 例,检出率为 4.25%(34/800),占有异常胎儿的 25.0%(34/136)。见表 3。

如表 3 所示,在胎儿超声异常组、NIPT 高风险组、唐筛高风险组、不良孕产史组和高龄妊娠组,染色体数目异常的检出率均高于结构异常的检出率,尤其以胎儿超声异常组的染色体数目异常检出率最高。

表 3 CNV-seq 异常在不同产前诊断指征孕妇的检出情况[例(%)]						
CNV-seq 异常	胎儿超声异常 (n=382)	NIPT 高风险 (n=56)	唐筛高风险 (n=206)	不良孕产史 (n=41)	高龄妊娠 (n=115)	合计 (n=800)
数目异常	76(19.90)	5(8.93)	7(3.40)	8(19.51)	6(5.22)	102(75.00)
结构异常	31(8.12)	2(3.57)	0(0)	0(0)	1(0.87)	34(25.00)

3 结论

本研究为回顾性分析,800 例孕妇中以胎儿超声异常、NIPT 高风险、唐氏筛查高风险、不良孕产史、高龄妊娠为产前诊断指征者的比例分别为 47.75%、7.0%、25.75%、5.13% 和 14.38%,异常检出率分别为 28.01%、12.50%、3.40%、19.51% 和 6.09%。在总体异常中,染色体数目异常占 75.0%(102/136),染色体结构异常占 25.0%(34/136),其中以胎儿超声异常为产前诊断指征者的染色体数目异常检出率最高 9.5%(76/800)。本研究作为南宁地区较大规模验证 CNV-seq 技术效能的研究,进一步支持了其在临床实践中的一线地位,并为产前诊断技术选择及遗传咨询提供了区域性数据支持。

产前 CNV-seq 异常检出率,主要原因在于研究对象不同。本研究中胎儿超声异常组的异常检出率高达 28.01%。胎儿超声异常目前已经成为产前诊断的主要指征之一,应用染色体核型分析仅约 20% 的超声异常胎儿可以明确遗传学病因,仍有近 80% 的超声异常胎儿未能明确病因^[3]。本研究发现胎儿超声异常组的 CNV-seq 异常检出率为 28.01%(107/382),肖琳玲等^[4]采用 CMA 技术发现在超声结构异常胎儿中的异常检出率为 6.11%(11/180),低于本研究,这可能与检测方法有关。随着临床超声仪器及检查技术的高速发展,针对早期胚胎的检出水平得到明显提升;通过超声系统检查能够有效检出胎儿形态结构异常,但超声诊断的敏感性较低,多为主观判定,对于技术操作的要求也比较高,尤其是先天性心脏发育异常的胎儿染色体微缺失、微重复的概率更高,只采用超声检查和核型分析容易导致漏诊。因此,超声异常胎儿联合 CNV-seq 检测的应用有助于筛查胎儿结构异常情况,从而提升临床控制效果,为临床诊断提供更详细、准确信息,继而为遗传咨询及生育指导提供可靠依据,值得推广。NIPT 高风险组异常检出率为 12.50%,鉴于 NIPT 筛查染色体异常具有较高的灵敏度和准确性,并根据“国家卫生和计划生育委员会办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作的通知”^[5],所有 NIPT 高风险孕妇均需进行产

前咨询,而 95% 以上孕妇需进行产前诊断。不良孕产史组的异常检出率为 19.51%,在所有产前诊断指征组别中排名第二。由于不良孕产史的情况比较复杂,建议及时进行专业的遗传咨询,明确再发风险后制订个体化的产前诊断流程^[6]。高龄妊娠组异常检出率为 6.09%,结合高龄妇女孕期管理专家共识^[7],推荐所有高龄孕妇进行产前诊断。

综上所述,本研究是针对 CNV-seq 在产前诊断应用中的回顾性分析。CNV-seq 技术可在一定程度上提高产前诊断水平。临床医生针对不同指征的孕妇和家庭应给予充分的建议,包括技术的适用范围、检测局限性、阳性检出率及诊断方案等,为孕妇减轻心理负担,为优生优育决策提供有力支持。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组,中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 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, 36(4): 293-296.
- [2] 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(2): 245-257.
- [3] 李洁, 胡娅莉. 胎儿超声与遗传学检测: 产前诊断的“双剑合璧”[J]. 中华围产医学杂志, 2025, 28(2): 98-101.
- [4] 肖琳玲, 徐珺, 张晓红, 等. 染色体微阵列技术用于超声结构异常胎儿遗传学评估的价值[J]. 中国辐射卫生, 2022, 31(5): 611-614, 625.
- [5] 苏世博, 李俊果, 杨珣, 等. 无创产前基因检测对胎儿性染色体非整倍体的检测性能分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(22): 4119-4122.
- [6] 付杰, 马京梅, 于丽, 等. 不良孕产史孕妇羊水细胞胎儿染色体核型特点 [J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(12): 809-812.
- [7] 中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 高龄妇女孕期管理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2024, 27(6): 441-449.

(收稿日期: 2025-06-18)

编辑: 姚红霞