

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

曾丹 范舒舒* 徐静 黄笑英 马占忠 陈惠英 苗淑红 江玫玫

(汕头大学医学院附属粤北人民医院 产前诊断中心,广东 韶关 512026)

【摘要】 目的 探讨染色体微阵列与染色体核型分析联合在产前诊断胎儿超声异常中的应用价值。**方法** 收集汕头大学医学院附属粤北人民医院 2018 年 1 月至 2023 年 12 月超声显示胎儿异常的 547 例孕妇,行羊膜腔穿刺做染色体核型及染色体微阵列(CMA)分析。**结果** 547 例胎儿染色体核型和 CMA 均检测成功,染色体核型结果异常 27 例,检出率 4.9%(27/547);CMA 结果异常 59 例,检出率 10.8%(59/547),其中 36 例致病性 CNVs,2 例可能致病 CNVs,21 例意义不明 CNVs。染色体核型与 CMA 检测结果均异常且一致的有 21 例,染色体数目异常 19 例,染色体结构异常 2 例,两者结果均异常不一致的有 1 例,为标记染色体。染色体核型异常而 CMA 结果正常的有 5 例,染色体核型异常以结构重排为主。超声胎儿异常染色体核型正常而 CMA 结果异常的有 37 例。**结论** 染色体核型分析联合 CMA 技术可进一步提高超声胎儿异常的染色体异常检出率与准确率,两者具互补性。对超声异常的胎儿,应同时进行两者检测。

【关键词】 染色体微阵列分析;染色体核型分析;超声胎儿异常

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

The application value of combined detection of chromosome microarray and karyotype analysis in prenatal diagnosis of fetal ultrasound abnormalities

Zeng Dan, Fan Shushu*, Xu Jing, Huang Xiaoying, Ma Zhanzhong, Chen Huiying, Miao Shuhong, Jiang Meimei

(Yue Bei People's Hospital Affiliated to Shaotou University Medicine College, Shaoguan 512026, Guangdong, China)

【Abstract】 Objective To explore the application value of combining chromosome microarray and chromosome karyotype analysis in prenatal diagnosis of fetal ultrasound abnormalities. **Methods** 547 pregnant women with fetal abnormalities detected by ultrasound in our hospital from January 2018 to December 2023 were collected, and amniocentesis was performed for chromosome karyotype and chromosome microarray (CMA) analysis. **Results** 547 fetal chromosomal karyotypes and CMA were successfully detected, with 27 cases showing abnormal chromosomal karyotype results and a detection rate of 4.9% (27/547); 59 cases had abnormal CMA results, with a detection rate of 10.8% (59/547), including 36 cases of pathogenic CNVs, 2 cases were potentially pathogenic CNVs, and 21 cases of CNVs with unknown significance. There were 21 cases with abnormal and consistent chromosomal karyotype and CMA detection results, 19 cases of chromosomal number abnormalities and 2 cases of chromosomal structural abnormalities. There was 1 case with abnormal and inconsistent results, which was a marker

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.02.003

基金项目:2023 年韶关市卫生健康科研计划项目(Y23002)

* 通信作者:范舒舒,E-mail: shaoguanfss@yahoo.com

chromosome. There were 8 cases of chromosomal karyotype abnormalities with normal CMA results, and chromosomal karyotype abnormalities were mainly structural rearrangement abnormalities. There were 37 cases of abnormal chromosomal karyotypes and abnormal CMA results in ultrasound fetuses. **Conclusion** Chromosomal karyotype analysis combined with CMA technology can further improve the detection and accuracy of chromosomal abnormalities in ultrasound fetuses, exhibiting the complementary relationship between the two methodologies. For fetuses with ultrasound abnormalities, it is recommended to offer both karyotype analysis and CMA technology simultaneously.

【Key words】 Chromosome microarray analysis; Chromosome karyotype analysis; Ultrasound fetal abnormalities

染色体核型分析为临床上运用较久的一种传统染色体分析方法,可一次直观显示染色体中的各种数目和结构异常,但其染色体显带后分辨率较低,只能检测出染色体片段 $>10\text{Mb}$ 的异常,且报告周期长。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)是近十多年运用于产前诊断的一种新兴染色体分析技术,能够检测出亚显微水平(大于 1kb)的拷贝数变异,即通常所说的染色体微缺失或微重复等,与染色体核型分析相比,该技术分辨率更好、自动化程度更高且检测周期缩短。两种方法联合诊断,可对显微和亚显微水平结构变异进行检测,可提高产前诊断效率和准确性^[1]。随着超声技术提高和检查的规范化,越来越多胎儿结构畸形或超声胎儿软指标异常被发现^[2-4]。近年来国内外研究表明胎儿超声异常与染色体核型、染色体拷贝数变异(copy number variations, CNVs)相关^[5-7]。我们对547例胎儿超声异常的羊水标本进行染色体核型分析与染色体微阵列(CMA)技术检测,探讨其联合检测在胎儿超声异常产前诊断中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象 收集2018年1月至2023年12月于本院产前诊断中心就诊且超声提示胎儿异常的孕妇547例。孕妇年龄19~45岁,平均年龄31岁,孕周18~27周。产前胎儿超声异常包括超声结构异常和非结构异常。超声结构异常包括呼吸系统、神经系统、心血管系统、消化系统、泌尿系统、骨骼系统、头面部畸形和其他畸形(胎儿水肿及肿瘤)。非结构异常包括软指标异常、羊水量异常及胎儿生长受限等。而其中软指标异常主要有NT增厚、侧脑室增

宽、鼻骨缺失或小、脉络丛囊肿、单脐动脉、长骨短、轻度肾盂扩张、后颅窝增宽等^[8]。告知超声提示胎儿异常的孕妇及家属行羊膜腔穿刺的风险,染色体核型分析及CMA的相关临床意义和注意事项,穿刺后抽取羊水分别行CMA和羊水细胞培养后行染色体核型分析。本研究经过汕头大学医学院附属粤北人民医院伦理委员会批准,批号:KY-2022-085。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 在超声引导定位下行羊膜腔穿刺,抽取30ml羊水,其中10ml羊水行CMA检测,另20ml羊水均分2瓶进行细胞培养行染色体核型分析。

1.2.2 染色体核型分析 羊水细胞经过7~10天培养后观察处于分裂中期羊水细胞较多时收获,加秋水仙素,低渗,预固定,固定2次后烤片,胰酶消化G显带后用卡尔蔡司公司Axio Imager Z2正置显微镜扫描,每份标本至少分析5个核型,20个分裂相。按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)标准对相关染色体进行命名。

1.2.3 CMA检测 本科室进行羊膜腔穿刺采样,CMA检测及报告由合作单位广东省妇幼保健院进行^[9]。同时行STR检测排除母源污染,CMA采用Affymetrix公司的CytoScan 750k芯片对全基因组进行检测分析,约包含200 000个单核苷酸多态性标记探针和550 000个CNVs标记探针,检测过程中对DNA进行提取、酶切、连接、PCR、产物纯化、片段化、标记、杂交洗涤、扫描和分析等步骤,均按照操作标准流程进行,检测结果利用ChAS3.1.0.15软件(美国Affymetrix公司),查询DECIPHER、

ClinGen、ClinVar、GeneReviews 等数据库及 PubMed 已发表文献等进行结果分析。CMA 分类按照美国医学遗传学与基因组学学会 ACMG 标准判读^[10],分为三类(5级):良性 CNVs、致病性 CNVs、意义不明 CNVs(包括可能良性、可能致病性、不确定性)。

2 结果

2.1 不同类型超声胎儿异常中染色体核型和 CMA 检测结果总体情况 547 例胎儿超声异常的孕妇行羊膜腔穿刺做染色体核型及 CMA 检测均成功,染色体核型结果异常共有 27 例,异常检出率为 4.9%(27/547),包括染色体数目异常 19 例,结构异

常 8 例。CMA 结果异常共有 59 例(纯合区域 4 例未计入),异常检出率为 10.8%(59/547),36 例致病性,2 例可能致病,21 例意义不明。

2.2 不同类型超声胎儿异常中染色体核型异常和 CMA 异常结果比较 胎儿超声异常 547 例,超声结构异常 258 例,其中核型异常 15 例,检出率 5.8%(15/258),CMA 异常 31 例,检出率 12.0%(31/258),致病性 CNVs 21 例,检出率 8.1%(21/258),可能致病 CNVs 2 例,意义不明 CNVs 8 例;超声非结构异常有 289 例,核型异常 12 例,检出率 4.2%(12/289),CMA 异常 28 例,检出率 9.7%(28/289),致病性 CNVs 15 例,检出率 5.2%(15/289),意义不明 CNVs 13 例(见表 1)。

表 1 不同类型超声胎儿异常中染色体核型异常和 CMA 异常结果比较

B 超分类	例数	核型结果异常数(例)	核型异常结果百分比(%)	CMA 结果异常数(例)			CMA 异常结果百分比(%)
				致病性	可能致病	意义不明	
B 超结构异常	258	15	5.8	21	2	8	12.0
B 超非结构异常	289	12	4.2	15	0	13	9.7
合计	547	27	4.9	36	2	21	10.8

2.3 胎儿超声异常中染色体核型异常和 CMA 异常结果比较 染色体核型和 CMA 结果均异常的有 22 例,占受检人数 4.0%(22/547)。两者结果一致的有 21 例,其中 9 例 21 三体,4 例 18 三体,3 例 13 三体,3 例性染色体数目异常,1 例 46,XN,der(4)t(4;13)(p16;q31),1 例 47,XN,+psu dic(15;15)(q13;q13),均致病且已引产。两者结果均异常且不一致的有一例,其核型结果为 47,XN,+mar,而

CMA 结果为 22 号染色体重复,片段在 22q11.1-q11.21,1.8Mb 大小,具致病性,已引产。

染色体核型异常而 CMA 结果正常的有 5 例,其中有 2 例平衡易位染色体、1 例倒位插入、1 例易位嵌合,1 例 14 号倒位(见表 2),其中 1 例易位嵌合因“胎儿复杂性心脏病”引产,其他继续妊娠,新生儿无异常。

表 2 胎儿超声异常染色体核型结果异常而 CMA 结果正常比较(5 例)

临床超声表现	核型结果	CMA	妊娠结局
B 超异常:胎儿复杂性心脏病	46,XN,t(4,19)(q23q13.3)[7]/46,XN[75]	未见异常	引产
胎儿 NT 增厚	46,XN,inv(6)(p21.3q25.3),ins(9;11)(p24;q25q23.3)	未见异常	新生儿无异常
胎儿肠管回声增强	46,XN,t(13;19)(q34;p13.1)	未见异常	新生儿无异常
胎儿 NF 增厚	46,XN,t(9;19)(q34;q13.1)	未见异常	新生儿无异常
胎儿心室强回声、脉络丛囊肿	46,XN,inv(14)(q22q32.1),9qh-	未见异常	新生儿无异常

染色体核型正常而 CMA 结果异常的有 37 例,其中染色体缺失有 18 例,重复 19 例,片段均小于 5 Mb。致病性 CNVs 14 例,染色体缺失 10 例,重复 4 例,以缺失为主,1 例流产,2 例继续妊娠,新生儿无异常,余引产;可能致病 2 例;意义不明 21 例,4 例因超声异常引产,余 17 例继续妊娠,16 例新生儿无异常,1 例新生儿双足外翻(见表 3)。共有 12 例进

行 CNVs 来源验证,例 5、例 12、例 18、例 25、例 26 为新发,例 10、例 11、例 13、例 28、例 31 遗传自表型正常的母亲,例 15、例 17 遗传自表型正常的父亲。

3 讨论

产前诊断指胎儿出生前对胚胎或胎儿发育状态、是否患疾病等方面采取各种技术进行检测、诊断。

表3 胎儿超声异常染色体核型正常而CMA结果异常比较(37例)

病例	超声	CMA结果				
		CNV 断裂位点	查询结果	变异类型	片段大小	妊娠结局
1	双肾积水、膀胱增大	arr[GRCh37] Xp22.31(6,455,151_8,143,509)x1	致病	缺失	1.69Mb	引产
2	水肿胎、羊水过少	arr[GRCh37] Yp11.31(2,650,424_2,854,440)x0	致病	缺失	204kb	引产
3	胎儿双肾发育异常	arr[GRCh37] 17q12(34,822,465_36,410,533)x1	致病	缺失	1.59Mb	引产
4	胎儿室间隔缺损	arr[GRCh37] 22q11.21(18,631,365_21,800,471)x1	致病	缺失	3.2Mb	引产
5	NT增厚;腹腔积液、鼻骨缺如、肠管回声增强	arr[GRCh37] 9q34.3(139,121,244_140,293,485)x1	致病	缺失	1.2Mb	引产
6	羊水多	arr[GRCh37] 9q22.31q22.33(95,069,328_99,379,568)x1	致病	缺失	4.3Mb	引产
7	胎儿生长受限	arr[GRCh37] Xq28(154,109,414_154,629,278)x2	致病	重复	520kb	术后2周内流产
8	胎儿NT增厚	arr[GRCh37] 22q11.21(18,919,478_21,951,650)x3	致病	重复	3.0Mb	新生儿无异常
9	胎儿小头畸形	arr[GRCh37] 15q24.2(75,633,299_75,690,227)x1	致病	缺失	57Kb	引产
10	胎儿NT增厚6.6mm	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146,096,701_147,391,923)x3	致病	重复	1.3Mb	引产
11	胎儿生长受限	arr[GRCh37] 15q11.2(22,770,422_23,288,350)x1	致病	缺失	518Kb	新生儿无异常
12	胎儿脊柱侧弯	arr[GRCh37] 16p11.2(29,591,327_30,176,508)x1	致病	缺失	585kb	引产
13	胎儿内脏反位,复杂性心脏病	arr[GRCh37] 15q11.2(22,770,422_23,082,237)x1	致病	缺失	312Kb	引产
14	胎儿生长受限	arr[GRCh37] 16p11.2(29,428,532_30,165,725)x3	致病	重复	737kb	引产
15	胎儿右肾发育异常	arr[GRCh37] 2p16.3(50,938,959_51,352,282)x1	可能致病	缺失	413kb	新生儿无异常
16	胎儿右位主动脉弓、生长受限	arr[GRCh37] 14q22.1q22.2(52,961,732_54,953,637)x1	可能致病	缺失	2.0Mb	新生儿32周早产 ICU抢救,后拒访
17	胎儿NT增厚3.2mm 左侧脉络丛囊肿	arr[GRCh37] 17q11.2(28,964,044_29,350,701)x1	意义不明	缺失	387kb	新生儿无异常
18	NF增厚7.1mm	arr[GRCh37] 2q36.3(229,234,935_230,734,194)x3	意义不明	重复	1.5Mb	新生儿双足外翻
19	胎儿后颅窝池增宽	arr[GRCh37] 7q22.1(5,205,931_6,517,128)x3	意义不明	重复	1.3Mb	新生儿无异常
20	胎儿水肿	arr[GRCh37] 4q12q13.1(58,193,592_62,730,657)x3	意义不明	重复	4.5Mb	引产
21	胎儿鼻骨缺如? 肠管回声增强	arr[GRCh37] 3q27.3(186,688,300_187,506,316)x1	意义不明	缺失	818kb	新生儿无异常
22	胎儿左肾发育不良	arr[GRCh37] 8p12(34,124,810_35,916,613)x1	意义不明	缺失	1.8Mb	引产
23	胎儿NF增厚4.2mm	arr[GRCh37] 7q11.23(75,084,556_76,003,967)x3	意义不明	重复	919kb	新生儿无异常
24	胎儿胸腔积液	arr[GRCh37] 5p13.1p12(41,549,762_42,561,098)x3	意义不明	重复	1.0Mb	新生儿无异常
25	胎儿上消化道梗阻, 主肺动脉增宽	arr[GRCh37] 5p15.2(10,724,394_14,714,782)x3	意义不明	重复	3.99Mb	新生儿无异常
26	胎儿脊柱裂	arr[GRCh37] 2p25.3(1,836,994_2,292,780)x3	意义不明	重复	456kb	引产
27	胎儿腹部包块	arr[GRCh37] 1q21.1(145,390,102_145,888,926)x3	意义不明	重复	499kb	新生儿无异常
28	胎儿NT增厚3.2mm	arr[GRCh37] 9p24.3p24.2(208,455_2,949,545)x1	意义不明	缺失	2.7Mb	新生儿无异常
29	胎儿NT增厚2.2mm	arr[GRCh37] 15q11.2(23,286,423_24,782,506)x3	意义不明	重复	1.5Mb	新生儿无异常
30	胎儿肾盂轻度扩张、 脉络丛囊肿	arr[GRCh37] 4q35.1q35.2(186,315,983_187,366,973)x1	意义不明	缺失	1.05Mb	新生儿无异常
31	胎儿室缺?	arr[GRCh37] 2p23.1(30,446,632_31,776,127)x3	意义不明	重复	1.3Mb	新生儿无异常
32	胎儿鼻骨发育不良	arr[GRCh37] 7q31.33(123,829,328_125,186,638)x3	意义不明	重复	1.3Mb	新生儿无异常
33	胎儿生长受限、肾盂分离	arr[GRCh37] 16p13.11(14,893,699_16,508,123)x3	意义不明	重复	1.6Mb	新生儿无异常
34	胎儿生长受限	arr[GRCh37] 17q11.2(28,964,045_29,336,337)x1	意义不明	缺失	372kb	新生儿无异常
35	单脐动脉	arr[GRCh37] 2p16.1p15(60,187,703_61,742,541)x3	意义不明	重复	1.5Mb	新生儿无异常
36	胎儿主肺动脉走行异常	arr[GRCh37] 4q12q13.1(58,193,592_62,730,657)x3	意义不明	重复	4.5Mb	新生儿无异常
37	胎儿唇腭裂	arr[GRCh37] 1q21.1(145,252,424_145,888,926)x3	意义不明	重复	637kb	引产

及早发现胎儿染色体异常及是否罹患畸形等先天性疾病,是目前预防胎儿出生缺陷的重要防线^[11]。相关研究认为,染色体异常是造成胎儿超声异常的重要原因,且因超声种类不同其染色体异常的发生率也不同^[12],需进一步进行染色体核型分析和染色体微阵列分析。染色体核型分析是目前染色体疾病诊断的“金标准”,对胎儿先天性疾病的检出率可达9%~35%,应用广泛,但其检出率高低受核型制备的影响,无法检出5Mb

以下的染色体异常^[13]。CMA技术则是一项新兴的染色体检测技术,可检出大于1kb的拷贝数变异(CNVs)的缺失/微重复,故而被称为“分子”核型,正好弥补这方面的缺陷^[14-15]。2013年美国妇产科医师学会建议当胎儿存在一个或多个系统超声异常并需要进行产前诊断穿刺应行CMA技术检测^[16]。

本研究中547例胎儿超声异常中CMA共检出36例致病性CNVs,与致病性CNVs最相关的超声异常主

要为泌尿系统、心血管系统、多发系统、软组织异常(主要为 NT 增厚、胎儿生长受限),其超声结构异常 258 例中致病性 CNVs 21 例,检出率 98.1%(21/258),核型异常检出率 5.8%;超声非结构异常 289 例中致病性 CNVs 15 例,检出率 5.2%(15/289),核型异常检出率 4.2%。由此可见,染色体微阵列可提高胎儿超声异常染色体异常检出率,尤其是对于结构异常胎儿检出率更高^[5]。Hillman 等^[17]研究表明,与染色体核型分析技术相比,CMA 在染色体核型正常的病例中可额外检测出 3.6% 的异常,包括致病性 CNVs 及意义不明的 CNVs。但在超声结构异常染色体核型正常的病例中,CMA 的阳性检出率额外增加 5.2%。本研究中胎儿超声异常染色体核型正常而 CMA 结果异常 37 例,与染色体核型分析相比,CMA 检出率额外增加了 6.8%(37/547),提高了胎儿超声异常病例检出率,与 Hillman 等研究结果 5.2% 相比稍高,可能跟国内数据库不够完善,意义不明 CNVs 检出较多有关。CMA 检测的每例异常 CNVs 均电话通知返院进行遗传咨询,并追踪妊娠结局,并重点关注致病性 CNVs 胎儿出生后随访情况。致病性 CNVs 中有 2 例(例 8、11)选择继续妊娠(见表 3),例 8 胎儿 NT 增厚,后仔细查阅 CMA 报告,其外显率 21.9%,新生儿出生后体检良好,例 11 胎儿生长受限,后查医学外显子示致病 CNVs 来源于表型正常的母亲,其外显率约为 8%,新生儿出生后体检良好,而例 10 胎儿 NT 增厚 6.6mm,CMA 示可致 1q21.1 微重复综合征,外显率 29.1%,后查医学外显子示致病 CNVs 来源于表型正常的母亲,但孕妇却决定引产,由此可见,不是每例致病性 CNVs 均应引产,需根据其来源、外显率等综合考虑,但胎儿父母的意愿也起决定性作用。从表 3 中可整体看出不同的 CNVs 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,而可能致病更需综合评估决定胎儿去留。本研究胎儿超声异常中染色体核型分析与 CMA 结果均异常且一致 21 例,染色体数目异常 19 例,46,XN,der(4)t(4;13)(p16;q31) 1 例,47,XN,+psu dic(15;15)(q13;q13) 1 例,表明非整倍体染色体异常、非平衡染色体结构及部分染色体数目改变检测中两者均可检出,无明显优劣势;染色体核型结果与 CMA 结果均异常但结果不一致 1 例,其核

型结果为 47,XN,+mar,CMA 结果为 22 号染色体重复,重复区段在 22q11.1-q11.21,涉及 29 个基因,其中 13 个基因涉及“猫眼综合征”关键区域。从此例中可见染色体核型分析技术不能明确标记染色体的来源与性质,而 CMA 技术可精准定位染色体来源,基因数目,因此 CMA 技术对染色体疾病基因型-表型关系的诊断具有重大的应用价值,为临床医师评估胎儿预后提供更详细的信息^[18-19]。

胎儿超声异常染色体核型异常而 CMA 结果正常的有 5 例,其包括 2 例平衡易位染色体、1 例倒位插入、1 例易位嵌合,1 例 14 号倒位,与染色体核型分析比,CMA 技术有其自身局限性,无法检测出染色体平衡易位、染色体结构重排及低比例嵌合等,与相关报道^[20]相符。超声异常染色体核型正常而 CMA 结果异常的有 37 例,且均为微缺失微重复,因染色体核型分析技术的局限性,无法检测出小于 5Mb 以下的染色体片段异常^[21]。

综上所述,染色体核型分析和 CMA 技术在染色体异常的检测中具有互补性,染色体核型分析与 CMA 检测两者相结合,可同时检测染色体数目异常、结构异常及 CNVs 变异。CMA 提高了胎儿超声异常病例检出率,因此超声异常的胎儿,同时进行两者检测很有必要,临床医生应合理地将染色体核型分析与 CMA 技术应用于侵入性产前诊断,以提高染色体异常检出率,减少新生儿出生缺陷。对于致病性 CNVs 还需根据其来源、外显率、胎儿父母的意愿等综合考虑决定胎儿去留。

参 考 文 献

- [1] WANG J, WANG D, YIN Y, et al. Assessment of Combined Karyotype Analysis and Chromosome Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis: A Cohort Study of 3710 Pregnancies[J]. Genet Res (Camb), 2022,2022:6791439.
- [2] 林忱昭, 齐碧如, 胡建苏, 等. 染色体微阵列分析在胎儿超声异常与染色体异常中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2374-2377.
- [3] 刘建生. 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.
- [4] LI H, YAOY, ZHANG C, et al. Prenatal diagnosis and outcomes in 320 fetuses with nasal bone anomalies[J]. Front Genet. 2023, 14:

- 1170720.
- [5] QIAN G, CAI L, YAO H, et al. Chromosome microarray analysis combined with karyotype analysis is a powerful tool for the detection in pregnant women with high-risk indicators[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1): 784.
- [6] HAO M, LI L, ZHANG H, et al. The difference between karyotype analysis and chromosome microarray for mosaicism of aneuploid chromosomes in prenatal diagnosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12): e23514.
- [7] 刘建珍, 林铿, 许碧秋等. 颈项透明层增厚胎儿的绒毛染色体及微阵列结果分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(3): 553-556.
- [8] 赵扬玉, 原鹏波. 胎儿超声软指标的临床处理现状[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(10): 961-964.
- [9] 卢建, 黄伟伟, 王继成, 等. 染色体微阵列技术在自然流产胚胎组织染色体检测中的应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(7): 38-40.
- [10] 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.
- [11] 龙志高, 邢恩鸿, 王玉琢. 细胞遗传学产前诊断技术与规范[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(9): 811-814.
- [12] 邓国生, 何才通, 陈晓, 等. 203例B超异常胎儿的染色体核型及微阵列比较基因组杂交技术检测结果分析[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(1): 67-71.
- [13] 代鹏, 孔祥东. 355例产前胎儿羊水细胞易位染色体核型分析及遗传咨询[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(5): 560-563.
- [14] 国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断室间质量评价专家委员会. 染色体微阵列分析实验室技术要求专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, (9): 745-751.
- [15] 戚庆炜, 王和. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 570-572.
- [16] Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(6): 1374-1377.
- [17] 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.
- [18] CHEN CP, LIN CJ, CHEN SW, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from 2q11.1-q12.1 associated with fetal bilateral radial dysplasia[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(6): 941-944.
- [19] SUN ML, ZHANG HG, LIU XY, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a small supernumerary marker chromosome (sSMC) inherited from her mosaic sSMC(15) mother and a literature review[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(6): 963-967.
- [20] 张文玲, 刘晓婷, 张立文, 等. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用综述[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(12): 1110-1113.
- [21] ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(5): 1161-1163.

(收稿日期:2024-05-06)

编辑:曲晓星