

[出生缺陷预防]

CNV-seq 结合染色体核型分析技术在产前诊断 胎儿染色体异常中的价值观察

钟丽娟¹, 陈艳², 钟容¹, 陈盼³, 何霞³, 王丽君³, 唐爽³

(1.重庆市妇幼保健院 重庆医科大学附属妇女儿童医院 妇产科, 重庆 401147;

2.绵阳市人民医院超声科, 四川 绵阳 621000; 3.绵阳市人民医院产前诊断科, 四川 绵阳 621000)

[摘要]目的 探讨基因组拷贝数变异测序(CNV-seq)结合染色体核型分析技术在产前诊断胎儿染色体异常中的价值。**方法** 回顾性选取2019年6月至2022年6月于绵阳市人民医院产前诊断科行羊膜腔穿刺术且拷贝数变异(CNV)提示异常的107例孕妇为研究对象,分别行CNV-seq检测和染色体核型分析。**结果** 在107例孕妇的羊水样本中,染色体核型分析检出58例(54.21%)胎儿核型异常,包括染色体数目异常36例(62.07%),染色体结构异常11例(18.97%),嵌合体11例(18.97%)。CNV-seq检测对染色体核型分析中的58例核型异常者均成功确诊,变异类型包括54例(93.10%)致病性,4例(6.90%)临床意义不明;CNV-seq检出13例嵌合体病例,其中2例(低于10%)染色体核型分析未检出。在49例核型未见异常羊水样本中,CNV-seq检出致病性变异类型20例(40.82%)、临床意义不明23例(46.94%)、可能良性2例(4.08%)、可能致病性1例(2.04%)、良性变异3例(6.12%)。染色体核型分析产前诊断胎儿染色体异常的阳性率均明显低于CNV-seq检测及二者联合检测的阳性率($\chi^2=115.654, P<0.05$);三种检测方法产前诊断胎儿染色体数目异常、染色体结构异常和嵌合体的检出率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在胎儿染色体异常的产前诊断中,CNV-seq可高效、特异地检出染色体核型分析技术无法检出的致病性基因组CNVs,可为产前遗传咨询提供更详细的参考信息。

[关键词] 基因组拷贝数变异测序;染色体核型分析;染色体异常;产前诊断

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.08.010

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)08-0069-07

Value of CNV-seq combined with karyotype analysis in prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormalities

ZHONG Lijuan¹, CHEN Yan², ZHONG Rong¹, CHEN Pan³, HE Xia³, WANG Lijun³, TANG Shuang³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Chongqing Maternal and Child Health Hospital,

Women and Children's Hospital Affiliated with Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China;

2. Department of Ultrasound, Mianyang People's Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China;

3. Department of Prenatal Diagnosis, Mianyang People's Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

[Abstract] Objective To investigate the value of genome copy number variation sequencing (CNV-seq) combined with karyotype analysis technology in prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormalities. **Methods** A retrospective study was conducted on 107 pregnant women who underwent amniocentesis and were indicated to have copy number variation (CNV) from June 2019 to June 2022 at the department of prenatal diagnosis, Mianyang People's Hospital. All participants underwent both CNV-seq testing and karyotype analysis. **Results** In the amniotic fluid samples of 107 pregnant women, karyotype analysis identified 58 cases (54.21%) of fetal karyotype abnormalities, including 36 cases (62.07%) of numerical abnormalities, 11 cases (18.97%) of structural abnormalities and 11 cases (18.97%) of mosaicism. CNV-seq testing successfully confirmed all 58 karyotype abnormalities identified by karyotype analysis. Among these, 54 cases (93.10%) were pathogenic, and 4 cases (6.90%) had unknown clinical significance. Additionally, CNV-seq detected 13 cases of mosaicism, including 2 cases (less than 10%) that were not detected by karyotype analysis. In the 49 amniotic fluid samples with normal karyotypes, CNV-seq identified 20 cases (40.82%) of pathogenic variants, 23 cases (46.94%) of variants of unknown clinical significance, 2 cases (4.08%) of likely benign variants, 1 case (2.04%) of likely pathogenic variants and 3 cases (6.12%) of benign variants. The positive rate of fetal chromosomal abnormalities using karyotype analysis was significantly lower than that of CNV-seq and the combined testing method ($\chi^2=115.654, P<0.05$). There

[收稿日期]2023-06-02

[作者简介]钟丽娟(1987—),女,主管检验师,主要从事产前诊断实验室工作。

[通讯作者]唐爽,副主任医师。

were no statistically significant differences in the detection rates for chromosomal numerical abnormalities, structural abnormalities, and mosaicism among the three testing methods ($P > 0.05$). **Conclusion** In the prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormalities, CNV-seq can effectively and specifically detect pathogenic genomic CNVs that cannot be identified by karyotype analysis. This provides more detailed reference information for prenatal genetic counseling.

[Key words] genome copy number variation sequencing; karyotype analysis; chromosome abnormality; prenatal diagnosis

染色体结构及数目异常是临床常见的染色体异常类型,与胎儿流产、新生儿出生缺陷密切相关,约占遗传因素的80%以上^[1-2]。对孕妇行染色体检查可有效地筛查染色体异常疾病,降低先天性畸形患儿的出生率^[3]。染色体核型分析技术一直是产前诊断胎儿染色体异常的一线方法,在染色体畸变诊断方面具有重要的意义^[4]。但该检测方法不能覆盖全基因组,无法识别小于10Mb的染色体异常,可能无法检出隐性易位,同时存在细胞培养周期长、分辨率低等不足^[5]。基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)是一种以二代测序技术为基础的新型产前诊断方法,可在全基因组范围内识别微缺失和微重复,对染色体拷贝数变异(copy number variation, CNV)、出生缺陷产前筛查表现出良好的诊断性能,具有检测范围广、报告周期短、重复性好等优点^[6]。本研究分析了CNV-seq结合染色体核型分析技术在产前诊断胎儿染色体异常中的应用价值,为CNV-seq在产前诊断中的应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性选取2019年6月至2022年6月就诊于绵阳市人民医院产前诊断科的107例孕妇为研究对象,均为单胎妊娠,年龄为26~45岁,平均 (34.84 ± 3.37) 岁;孕周18~24周,平均 (21.96 ± 1.85) 周。

纳入标准:①符合CNV-seq检测和染色体核型分析产前诊断的指征,至少满足以下任意一项:孕中期产前血清学筛查高风险;B超软指标异常;无创产前筛查高风险;高龄(年龄 ≥ 35 周岁);孕早期用药;不良孕产史。②CNV-seq检测和染色体核型分析资料完整。③患者知情同意,均签署知情同意书。

排除标准:①羊水细胞培养失败。②相关资料不完善。

本研究已经通过重庆市妇幼保健院医学伦理委

员会审批(编号:2021YL015-02)。

1.2 方法

1.2.1 羊水细胞染色体核型的分析

严格无菌操作,在B超监测及引导下进行羊水穿刺,取羊水标本20mL于4支15mL无菌离心管中,其中2支用于核型分析,1支用于CNV-seq检测,1支用于定量荧光聚合酶链反应(QF-PCR)快速检测;离心分离上清液后取羊水细胞置于羊水培养基中,于二氧化碳细胞培养箱(培养温度为37℃,二氧化碳体积分数为5%)中培养7~9d后,根据细胞贴壁情况更换培养基,常规方法进行染色体制备、G显带染色体核型分析。参考人类细胞遗传学国际命名体系(ISCN2016、ISCN2020)进行核型分析^[7-8],使用全自动核型扫描仪(蔡司Z2型)扫描100个分裂相,选取20个核型,分析5个,异常核型及嵌合体加倍计数至50个。

1.2.2 CNV-seq的检测

采用全基因组低深度测序技术(北京博奥生物有限公司)进行CNV-seq检测。试剂盒提取DNA,磁珠纯化后构建DNA文库,使用BioelectronSeq 4000高通量测序平台进行序列分析,以100kb分辨率分析人类基因组CNV。

1.2.3 结果的判读

参照PubMed、UCSC、Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM)、Database of Genomic Variants、DECIPHER、GeneReviews、ClinVar、ClinGen、Genome Aggregation Database、CNV Interpretation Scoring Rubric等在线公共数据库判读结果。参考相关文献^[9-10]将CNV-seq检测结果分为五类:致病性、可能致病性、临床意义不明确、可能良性和良性。

1.2.4 联合检测结果的判定

以染色体核型分析、CNV-seq检测的任一结果为阳性判定为联合检测阳性。

1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0统计学软件对数据进行分析。

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间行 t 检验;计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 染色体核型分析和 CNV-seq 检测产前诊断胎儿染色体异常情况
有 107 例孕妇羊水细胞培养成功,羊水样本

CNV-seq 检测均成功,成功率为 100.00%;染色体核型分析结果显示,有 49 例(45.79%)胎儿核型未见异常;58 例(54.21%)胎儿核型异常,其中染色体数目异常 36 例(62.07%),染色体结构异常 11 例(18.97%),嵌合体 11 例(18.97%)。CNV-seq 对 G 显带核型分析中 58 例核型异常均成功确诊,变异类型包括 54 例(93.10%)致病性,4 例(6.90%)临床意义不明;CNV-seq 检出 13 例嵌合体病例,其中 2 例(低于 10%)染色体核型分析未检出,见表 1。

表 1 染色体核型分析和 CNV-seq 检测产前诊断胎儿染色体异常结果
Table 1 Prenatal diagnosis results of fetal chromosomal abnormalities by karyotype analysis and CNV-seq testing

核型分析 异常类型	核型结果	CNV-seq 检测		例数 (n)
		CNV-seq 结果	变异类型	
数目异常	47,X?,±21	seq[hg19]dup(21)(q11.2q22.3)chr21:g.14600000_48100000dup	致病性	9
	47,X?,±18	seq[hg19]dup(18)(p11.32q23)chr18:g.20000_78000000dup	致病性	6
	47,X?,±13	seq[hg19]dup(13)(q11q34)chr13:g.19300000_115100000dup	致病性	2
	45,X	seq[hg19]11q14.1(81.36Mb-81.72Mb)×1,(X)×1,(Y)×0	11 号染色体缺失临床意义不明,X-单体致病性	1
		seq[hg19]del(X)(p22.33q28)chrX:g.2700000_154920000del	致病性	1
	47,XXX	seq[hg19]dup(X)(p22.33q28)chrX:g.2700000_154920000dup	致病性	4
		seq[hg19]dup(8)(p21.2p21.2)chr8:g.24240000_25300000dup;seq[hg19]dup(X)(p22.33q28)chrX:g.2700000_154920000dup	8 号染色体重复临床意义不明,XXX 致病性	1
	47,XXY	seq[hg19]dup(X)(p22.33q28)chrX:g.2700000_154920000dup	致病性	9
	47,YYY	seq[hg19]dup(Y)(p11.31q11.23)chrY:g.2660000_28780000dup	致病性	3
结构异常	45,X?,der(13;14)(q10;q10)	seq[hg19]10p12.31(19.44Mb-20.44Mb)×3	临床意义不明	1
	46,X?,del(5)(p14.1)	seq[hg19]5pterp14.1(0.02Mb-25.10Mb)×1	致病性	1
	46,XX,del(18)(p11.2)	seq[hg19]del(18)(p11.32p11.22)chr18:g.20000_10100000del	致病性	1
	46,X?,del(3)(q25.1q25.3)	seq[hg19]3q25.1q25.33(149.12Mb-160.16Mb)×1	致病性	1
	46,X,idic(Y)(q11.22)	seq[hg19]dup(Y)(p11.31q11.221)chrY:g.2660000_16000000dup	致病性	1
	46,X?,dup(2)(q12.2q13)mat	seq[hg19]dup(2)(q12.2q13)chr2:g.107100000_113000000dup	临床意义不明	1
	46,X?,del(11)(q24.2)	seq[hg19]del(11)(q24.2q25)chr11:g.126300000_134940000del	致病性	1
	46,X?,del(2)(p21p16)inv(2)(p11.2q13)	seq[hg19]del(2)(p21p16.2)chr2:g.44140000_53320000del	致病性	1

(转下表)

(续上表)

核型分析 异常类型	核型结果	CNV-seq 检测		例数 (n)
		CNV-seq 结果	变异类型	
	46,X?,del(X)(p11.4)	seq[hg19] del (X) (p22.33p11.4) chrX: g.2700000 _ 38500000del	致病性	1
	46,X?,dup(3)(q11.1q12)	seq[hg19] dup (3) (q11.1q12.3) chr3: g.93540000 _ 101500000dup	临床意义不明	1
	46,X?,del(13)(q22q31.1)	seq[hg19] del (13) (q22.2q31.1) chr13: g.75780000 _ 85860000del	临床意义不明	1
嵌合体	mos45,X[38]/46,XX[12]	seq[hg19](X)×1[70%],(Y)×0	致病性	1
	45,X[15]/46,X?,+mar[15]	seq[hg19](X)×1,Yp11.31q11.221(2.66Mb-19.58Mb) * 1[70%], Yp11.31q11.221 (2.66Mb-19.58Mb) * 0 [30%], Yq11.222q11.23(20.00Mb-28.78Mb) * 0	致病性	1
	mos45,X[8]/46,XX[42]	seq[hg19](X)×1[15%],(Y)×0	致病性	1
	mos45,X[46]/46,XY[4]	seq[hg19] 19p12 (22.34Mb-23.20Mb) × 3, (X) × 1, (Y) × 1[8%], (Y) × 0[92%]	19 号染色体重复临床意义 不明,性染色体变异致病性	1
	mos47,X?,+21[10]/46,X? [40]	seq[hg19] dup (21) (q11.2q22.3) moschr21: g.14600000 _ 48100000dup	致病性	1
	mos47,X?,+16[5]/46,X? [45]	seq[hg19] dup (16) (p13.3q24.3) moschr16: g.80000 _ 90160000dup	致病性	1
	mos45,X[3]/46,XY[47]	seq[hg19] del (Y) (p11.31q11.23) moschrY: g.2660000 _ 28780000del	致病性	1
	mos47,X?,+21[7]/46,X? [43]	seq[hg19] dup (21) (q11.2q22.3) moschr21: g.14600000 _ 48100000dup	致病性	1
	mos47,X?,+17[40]/46,X? [80]	seq[hg19] dup (X) (q13.1q21.1) chrX: g.70560000 _ 77240000dup	致病性	1
	mos47,X?,+9[17]/46,X? [83]	seq[hg19] dup (9) (p24.3q34.3) moschr9: g.200000 _ 141020000dup	致病性	1
	mos45,X[4]/46,XX[94]	seq[hg19] del (X) (p22.33q28) moschrX: g.2700000 _ 154920000del	致病性	1

2.2 CNV-seq 检测在核型正常胎儿产前诊断中的情况

在 49 例胎儿核型未见异常的孕妇中,CNV-seq 检出致病性 20 例(40.82%)、临床意义不明 23 例

(46.94%),可能良性 2 例(4.08%)、可能致病性 1 例(2.04%)、良性变异(B) 3 例(6.12%)。致病性 CNV-seq 检测结果见表 2。

表 2 20 例致病性 CNV-seq 检测的结果

Table 2 Results of 20 cases of pathogenic CNV-seq detection

核型结果	CNV-seq 结果	变异类型	例数(n)
未见异常	seq[hg19]15q11.2(22.76Mb-23.10Mb)×1	致病性	5
未见异常	seq[hg19]16p11.2(29.64Mb-30.20Mb)×3	致病性	4
未见异常	seq[hg19]17q22(56.34Mb-56.92Mb)×1	致病性	1
未见异常	seq[hg19]19q13.12(35.92Mb-36.14Mb)×3,Xp11.23p11.22(48.22Mb- 52.68Mb)×1	19 号染色体重复临床意义不明,X 染 色体致病性缺失	1
未见异常	seq[hg19]22q11.21(18.90Mb-21.46Mb)×3	致病性	3

(转下表)

(续上表)

核型结果	CNV-seq 结果	变异类型	例数(n)
未见异常	seq[hg19]2q37.3(239.68Mb-243.04Mb)×1	致病性	1
未见异常	seq[hg19]4q35.1qter(185.64Mb-190.78Mb)×3,14q32.31qter(103.08Mb-107.28Mb)×1	4 号染色体重复临床意义不明,14 号染色体致病性缺失	1
未见异常	seq[hg19]7p22.1p21.3(6.86Mb-7.58Mb)×3,Xp22.31(6.46Mb-8.12Mb)×0	7 号染色体重复临床意义不明,X 染色体致病性缺失	1
未见异常	seq[hg19]del(11)(q13.4q14.1)chr11:g.74900000_81880000del	致病性	1
未见异常	seq[hg19]Xq28(153.94Mb-154.54Mb)×3	致病性	1
未见异常	seq[hg19]15q26.1q26.2(93.58Mb-97.14Mb)×3,15q26.2q26.3(97.16Mb-102.4Mb)×1,17q24.3(70.00Mb-70.32Mb)×3	15 号染色体重复临床意义不明,15 号染色体致病性缺失,17 号染色体重复临床意义不明	1

2.3 染色体核型分析和 CNV-seq 检测结果的对比

染色体核型分析在产前诊断胎儿染色体异常的阳性率为 54.21%,均低于 CNV-seq 检测及二者联合检测在产前诊断胎儿染色体异常的阳性率

100.00%,经比较差异有统计学意义($P<0.05$);染色体核型分析在染色体数目异常、染色体结构异常和嵌合体的检出率均低于 CNV-seq 检测和二者联合检测,经比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 染色体核型分析与 CNV-seq 检测在产前诊断胎儿染色体异常阳性率的比较 [n(%)]
Table 3 Comparison of positive rates in prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities between karyotype analysis and CNV-seq testing [n(%)]

检测方法	例数(n)	阳性例数	染色体异常		
			染色体数目异常	染色体结构异常	嵌合体
染色体核型分析	107	58(54.21)	36(33.64)	11(10.28)	11(10.28)
CNV-seq 检测	107	107(100.00)	80(74.77)	14(13.08)	13(12.15)
联合检测	107	107(100.00)	79(73.83)	15(14.02)	13(12.15)
χ^2		115.654		3.458	
P		<0.001		0.484	

3 讨论

CNVs 广泛存在于人类基因组 1kb~3Mb 的染色体变异中,包括传统染色体核型分析无法检测的微缺失及微重复,与 18-三体综合征、21-三体综合征、微缺失微重复综合征、自闭症谱系障碍等新生儿出生缺陷密切相关^[11]。传统的产前诊断主要是通过获取胎儿 DNA 行染色体核型分析,对染色体易位、倒位、三倍体和嵌合体等诊断准确度较高,但易漏诊 10Mb 以下的染色体变异^[12]。CNV-seq 检测对样本要求低,无需进行羊水细胞培养,可检出 50~100kb 染色体变异。袁碧波等^[13]研究发现,CNV-seq 技术将致病性染色体异常的检出率提高了 4.76%。

3.1 CNV-seq 技术在产前诊断染色体异常中的应用

本研究显示,染色体核型分析共检出染色体变异 58 例,包括染色体数目异常 36 例,结构异常 11 例,嵌合 11 例;CNV-seq 检测对染色体变异羊水标本进行高通量测序分析,发现所有核型异常均成功确诊。魏友华等^[14]应用 CNV-seq 检测与染色体核型分析对 905 例羊水标本进行分析,也发现 CNV-seq 检测对染色体核型分析中的 86 例染色体异常均成功确诊,其认为针对产前检查存在诊断指征异常的孕妇行 CNV-seq 检测和染色体核型分析,有助于临床对胎儿染色体异常的诊断及评估。本研究显示,在 CNV-seq 检出的 13 例嵌合体病例中,有 2 例低于 10%的嵌合体病例染色体核型分析未检出,分析

原因可能是:①羊水细胞培养期间,羊水细胞生长速率明显优于异常细胞,分析操作时存在计数的误差,导致部分嵌合体不易被检出;②羊水细胞培养可能出现假嵌合,染色体核型分析在检出低比例嵌合体、区分真假性嵌合方面存在局限性。本研究显示,CNV-seq 检出的异常类型多为致病性,其中染色体数目异常以 21-三体综合征(47,X?,+21)、克氏综合征(47,XXY)和 18-三体综合征(47,X?,+18)较为多见,21-三体综合征和 18-三体综合征的临床特征包括智力落后、特殊面容、生长发育迟缓等,克氏综合征以身材高大、阴茎短小、睾丸小而软、无精子症等为主要临床表现,是男性不育最常见的原因,其严重影响家庭生活幸福指数及国家人口出生质量。CNV-seq 技术能快速、准确地检出染色体数目异常,可为包括 21-三体综合征在内的多种疾病的诊断、咨询提供依据。

3.2 CNV-seq 技术可提高产前诊断染色体异常的检出率

本研究显示,除成功确诊所有核型异常外,通过 CNV-seq 还检出 20 例致病性变异类型、1 例可能致病性变异类型,且染色体核型分析产前诊断胎儿染色体异常阳性率明显低于 CNV-seq 检测及其联合检测,提示 CNV-seq 技术产前诊断胎儿染色体异常的效能优于染色体核型分析技术,二者联合检测可进一步提高胎儿染色体异常的检出率。既往研究表明,染色体微缺失/微重复改变了正常基因组部分片段的拷贝数,CNV-seq 技术可一次性分析大量基因组序列,实现了对全基因组的均匀覆盖,可对全基因组内的微缺失/微重复区域同时进行检测,对于 CNVs 的诊断存在明显优势^[15]。本研究显示,CNV-seq 技术能检出更多致病性染色体异常,如核型为 seq[hg19] 7p22.1p21.3 (6.86Mb-7.58Mb) × 3, Xp22.31(6.46Mb-8.12Mb) × 0 的 X 染色体致病性缺失,但染色体核型分析结果未见异常;对于 <10Mb 的片段,产前诊断时单独应用染色体核型分析有漏诊风险,该结果进一步表明 CNV-seq 技术在检测 CNVs 方面具有较高的分辨率。罗氏易位是一种特殊类型的相互易位,是两个具有近端着丝粒的染色体于着丝点附近断裂,两条染色体长臂重接成为易位染色体,短臂丢失。罗氏易位可增加不育、反复流产的风险,但对个体发育影响较小^[16]。本研究发现

1 例染色体核型分析为 45,X?,der(13;14)(q10;q10)的罗氏易位标本,CNV-seq 检测结果为 seq[hg19]10p12.31(19.44Mb-20.44Mb) × 3,该结果提示 10 号染色体存在临床意义不明重复,未提示与 13 号、14 号染色体相关的拷贝数异常;同时还发现 1 例染色体核型分析为 46,X?,del(2)(p21p16)inv(2)(p11.2q13)的标本,CNV-seq 检测结果为 seq[hg19]del(2)(p21p16.2)chr2:g.44140000_53320000del,提示 2 号染色体 p21p16.2 位置致病性缺失,未检出 2 号染色体臂间倒位。该结果表明 CNV-seq 不能检测罗氏易位、臂间倒位、平衡易位等染色体平衡性结构重排,分析原因可能是上述染色体异常改变不涉及遗传物质丢失或增加,因此不能被 CNV-seq 检出。可见目前在检测胎儿平衡和非平衡性结构重排等问题时,染色体核型分析仍是金标准^[17]。

3.3 CNV-seq 技术可提高临床意义不明的 CNVs 的检出率

黄桂芳^[18]的研究证实,CNV-seq 检测可弥补传统染色体核型分析技术分辨率低的不足,对于某些临床意义不明的 CNVs 存在明显优势。本研究显示,CNV-seq 额外检出了 23 例临床意义不明的 CNVs,大量检出临床意义不明的 CNVs 不仅给临床遗传咨询工作带来挑战,也增加了胎儿父母的心理负担。因此,临床实践中因考虑对临床意义不明的 CNVs 来源进行亲本验证,为遗传咨询提供更全面的参考信息。

综上所述,CNV-seq 技术在胎儿染色体异常的产前诊断中可高效、特异地检出染色体核型分析技术无法检出的致病性基因组 CNVs,可为产前遗传咨询提供更详细地参考信息。

[参考文献]

- [1]冯淑娟,张春贤,岳小珍,等.甘肃地区 478 例胎儿引产因素及胎儿畸形分布特征分析[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(2):179-180.
- [2]El-Attar L M, Bahashwan A A, Bakhsh A D, et al. The prevalence and patterns of chromosome abnormalities in newborns with major congenital anomalies: a retrospective study from Saudi Arabia[J]. Intractable Rare Dis Res, 2021, 10(2): 81-87.

- [3] Masoudzadeh N, Teimourian S. Comparison of quantitative fluorescent polymerase chain reaction and karyotype analysis for prenatal screening of chromosomal aneuploidies in 270 amniotic fluid samples[J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(6): 631-636.
- [4] 陈艺升, 王菲菲, 陆姿恺奕, 等. 扩展性无创产前检测对高风险胎儿的应用分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(12): 1491-1495.
- [5] 赵炜, 梁思颖, 谢宁, 等. 染色体核型分析联合染色体微阵列分析在平衡易位/倒位携带者产前诊断中的应用价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2022, 25(1): 35-41.
- [6] Ma N, Xi H, Chen J, et al. Integrated CNV-seq, karyotyping and SNP-array analyses for effective prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 56.
- [7] McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, et al. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016), 2016.
- [8] Nomenclature ISCoHC, McGowan-Jordan J, Hastings R J, et al. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020); Karger, 2020.
- [9] 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.
- [10] Riggs E R, Andersen E F, Cherry A M, 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.
- [11] 李敏, 张庆娥, 董晶晶, 等. 染色体微阵列分析在产前诊断中的应用价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(5): 96-101.
- [12] 饶慧华, 刘艳秋, 陆清, 等. 染色体核型分析联合染色体微阵列分析对于产前诊断的价值[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(4): 392-396.
- [13] 袁碧波, 李娜, 龙英霞, 等. 拷贝数变异测序技术在无创产前筛查高风险且超声表现正常胎儿产前诊断中的价值研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(4): 447-450.
- [14] 魏友华, 朱文娟, 张延霞, 等. 高通量基因测序检测染色体拷贝数变异与染色体核型分析在产前诊断中联合应用的价值[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(10): 1191-1193.
- [15] Tenorio J, Nevado J, González-Meneses A, et al. Further definition of the proximal 19p13.3 microdeletion/microduplication syndrome and implication of PIAS4 as the major contributor[J]. *Clin Genet*, 2020, 97(3): 467-476.
- [16] Chen X, Zhou C. Reciprocal translocation and robertsonian translocation in relation to semen parameters: a retrospective study and systematic review[J]. *Andrologia*, 2022, 54(1): e14262.
- [17] 罗小金, 魏凤香, 郭岩芸, 等. 低深度全基因组测序对于检测孕早期流产物染色体异常的价值[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(12): 1268-1270.
- [18] 黄桂芳. CNV-seq 联合染色体核型分析在产前诊断中的应用研究[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2021, 8(3): 14-16.

[专业责任编辑: 陈倩]

[中文编辑: 王懿; 英文编辑: 冯佳圆]