

[出生缺陷预防]

核型正常产前诊断中染色体微阵列的应用分析

曾 丹, 范舒舒, 徐 静, 苗淑红, 江玫玫

(汕头大学医学院附属粤北人民医院, 广东 韶关 512026)

[摘要]目的 探讨染色体微阵列(CMA)在核型正常的羊水产前诊断中染色体微缺失或微重复的临床意义。方法 收集 2017 年 1 月至 2021 年 6 月在汕头大学医学院附属粤北人民医院行羊膜腔介入性产前诊断的 877 例羊水标本, 进行核型及 CMA 检测, 以核型正常的 794 例羊水标本为研究对象, 对 CMA 检测的异常结果进行分析。结果 在 794 例核型正常的标本中, CMA 检测异常 35 例, 产前诊断指征中, 胎儿超声异常 13 例, 占 37.14%(13/35); 血清学筛查高风险 10 例, 占 28.57%(10/35); 高龄妊娠 6 例, 占 17.14%(6/35); 无创产前检测(NIPT)提示异常 3 例, 不良孕产史 3 例。CMA 检测较核型分析额外检出 4.41%(35/794) 的异常标本; 其中, 致病性拷贝数变异(CNVs) 17 例, 检出率为 2.14%(17/794), 临床意义不明 CNVs 12 例, 检出率为 1.51%(12/794), 纯合区域(ROH)异常 6 例, 检出率为 0.76%(6/794)。在 17 例致病性 CNVs 中, 检出的 CNVs 片段范围在 147.00kb~4.30Mb, 检出 5 种已知微缺失/微重复综合征, 分别为 16p11.2 微重复综合征、16p13.11 微缺失综合征、肾囊肿和糖尿病(RCAD)综合征、22q11.21 微重复综合征、DiGeorge 综合征。在 12 例临床意义不明 CNVs 中, 检出的 CNVs 片段范围在 369.00kb~5.70Mb, 对 7 例胎儿的父母进行了外周血 CMA 验证, 其中 4 例(编号 18、编号 19、编号 23、编号 29)遗传自表型正常的母亲, 2 例(编号 22、编号 28)遗传自表型正常的父亲, 1 例(编号 20)考虑为新发病例。在 6 例 ROH 异常的 CNVs 中, 检出的 CNVs 片段范围在 21.80~83.00Mb, 对 2 例胎儿的父母进行了外周血 CMA 验证, 其中 1 例(编号 32)排除了 20 号染色体单亲二倍体(UPD)的可能, 1 例(编号 33)仅对母亲进行了 CMA 验证, 其结果显示正常, 考虑为父源性。结论 CMA 检测可以检出核型分析难以测查的微缺失、微重复、单亲二倍体及杂合性缺失等基因组失衡现象, 是产前诊断核型分析的有效补充检测技术。

[关键词] 产前诊断; 染色体核型; 染色体微阵列; 微缺失/微重复

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.11.011

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)11-0085-07

Analysis of application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis of normal karyotype

ZENG Dan, FAN Shushu, XU Jing, MIAO Shuhong, JIANG Meimei

(Yuebei People's Hospital, Affiliated to Shantou University Medical College, Guangdong Shaoguan 512026, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of chromosomal microdeletion and microduplication detected by chromosomal microarray analysis (CMA) in prenatal diagnosis of amniotic fluid of normal karyotype. **Methods** A total of 877 amniotic fluid samples were collected from patients who underwent invasive prenatal diagnosis via amniocentesis at Yuebei People's Hospital Affiliated to Shantou University Medical College between January 2017 and June 2021. Karyotype and CMA were performed on these samples. Among them, 794 samples with normal karyotype were selected as the study subjects, and the abnormal results of CMA detection were analyzed. **Results** A total of 794 specimens underwent karyotyping and CMA testing. Among the 794 specimens with normal karyotypes, CMA testing showed abnormalities in 35 cases. Among the prenatal diagnostic indications, there were 13 cases (37.14%, 13/35) with abnormal fetal ultrasound findings, 10 cases (28.57%, 10/35) identified as high risk by serum screening, 6 cases (17.14%, 6/35) from advanced maternal age pregnancies, 3 cases with abnormal results from non-invasive prenatal testing (NIPT), and 3 cases with a history of adverse pregnancy outcomes. CMA testing detected abnormalities in 4.41% (35/794) of specimens that were not identified by karyotype analysis. Among these, there were 17 pathogenic copy number variations (CNVs), with a detection rate of 2.14% (17/794), 12 CNVs of unclear clinical significance with a detection rate of 1.51% (12/794), and 6 cases of abnormal regions of homozygosity (ROH), with a detection rate of 0.76% (6/794). Among the 17 cases of pathogenic CNVs, the detected CNV segments ranged from 147.00kb to 4.30Mb, five known microdeletion/microduplication syndromes were identified, including the 16p11.2 microduplication syndrome, 16p13.11

[收稿日期] 2023-08-25

[作者简介] 曾 丹(1985—), 女, 主管技师, 硕士, 主要从事细胞遗传的研究。

[通讯作者] 范舒舒, 主任医师。

microdeletion syndrome, renal cysts and diabetes (RCAD) syndrome, 22q11.21 microduplication syndrome, and DiGeorge syndrome. Among the 12 cases of CNVs with unclear clinical significance, the detected CNV segments ranged from 369.00kb to 5.70Mb, peripheral blood CMA verification was performed on the parents of seven fetuses. Of these, four cases (Case 18, Case 19, Case 23, and Case 29) were inherited from phenotypically normal mothers, two cases (Case 22 and Case 28) were inherited from phenotypically normal fathers, and one case (Case 20) was considered a de novo case. Among the six cases of CNVs with ROH abnormalities, the detected CNV segments ranged from 21.80Mb to 83.00Mb, peripheral blood CMA verification was performed on the parents of two fetuses. In one case (Case 32), the possibility of uniparental disomy (UPD) on chromosome 20 was excluded, and in one case (Case 33), only the mother underwent CMA verification, which returned a normal result, suggesting paternal origin.

Conclusion CMA can detect genomic imbalances such as microdeletion, microduplication, uniparental disomy and loss of heterozygosity that are difficult to detect through karyotype, it is an effective supplementary detection technology to karyotype analysis in prenatal diagnosis.

[Key words] prenatal diagnosis; chromosomal karyotype; chromosomal microarray analysis; microdeletion/microduplication

染色体微阵列(chromosome microarray analysis, CMA)是一种高分辨率、全基因组范围的检测技术,不仅可以检测染色体数目异常、染色体非平衡结构异常,而且能检出亚显微水平的拷贝数变异(copy number variants, CNVs),即染色体微缺失或微重复等^[1-2]。本研究通过对 794 例核型正常的羊水标本进行分析,以探讨 CMA 检测技术在产前诊断染色体微缺失或微重复中的应用情况。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 1 月至 2021 年 6 月在汕头大学医学院附属粤北人民医院行羊膜腔介入性产前诊断,并进行核型及 CMA 检测的 877 例孕妇为研究对象。孕妇年龄为 16~45 岁,孕周为 17~25⁺4 周,单胎,羊膜腔穿刺后抽取羊水,分别行核型及 CMA 联合检测。从中选取染色体核型正常的 794 例羊水标本纳入研究。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①病历资料完整;②所有孕妇均自愿接受介入性产前诊断;③签署知情同意书;④染色体核型正常。

排除标准:①羊水样本不合格;②母血污染;③多胎妊娠;④辅助生殖受孕。

本研究通过粤北人民医院医学伦理委员会批准(YBEC-KY)。

1.3 方法

1.3.1 产前诊断指征

①血清学筛查高风险;②高龄孕妇(≥ 35 岁);

③胎儿超声异常;④无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)提示异常;⑤有不良孕产史;⑥夫妻染色体异常。

1.3.2 标本的采集

消毒辅巾,在超声引导定位下行羊膜腔穿刺,抽取羊水 32mL,丢弃最先抽取的 2mL 羊水,其中 10mL 羊水行 CMA 检测,另外 20mL 羊水离心弃上清后留悬液,分两瓶进行双人双线培养操作后,行染色体核型分析。

1.3.3 染色体核型分析

抽取羊水后立即离心,弃上清,吸取沉淀,放入装有 4.5mL 培养基的培养瓶中,混匀后分别放入 Thermo 公司的两台二氧化碳培养箱中,培养 7~8 天换新培养液后,骚刮羊水细胞混匀,继续培养 2~4 天,观察羊水细胞,其长满培养瓶底约 2/3 时进行收获,制片,胰酶消化,G 显带后,用卡尔蔡司公司 Axio Imager Z2 正置显微镜进行扫描,每份标本至少分析 5 个核型,20 个分裂相,若发现异常,则加大计数和染色体核型分析。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。

1.3.4 CMA 检测

在超声引导下经羊膜腔穿刺采样,应用 Affymetrix 公司的 CytoScan 750k 芯片对全基因组进行检测分析,检测过程中对 DNA 进行提取、酶切、连接、PCR、纯化、片段化、标记、杂交洗涤、扫描和分析等步骤,均严格按照标准流程进行操作,检测结果应用 ChAS3.1.0.15 软件(美国 Affymetrix 公司)进行分析。

参照相关文献^[3]将 CMA 检测结果分为五类,致病性、可能致病、临床意义不明、可能良性、良性。产

前诊断 CMA 检测结果一般报:致病性、可能致病、临床意义不明。

2 结果

2.1 CNVs 检测异常的一般情况

成功对 877 例羊水标本进行了染色体核型及 CMA 检测,其中核型正常的羊水标本共有 794 例(包括多态 13 例,9 号倒位 12 例)。在 794 例核型正常的标本中,CMA 检测异常 35 例,产前诊断指征中,胎儿超声异常 13 例,占 37.14%(13/35);血清学筛查高风险 10 例,占 28.57%(10/35);高龄妊娠 6 例,占 17.14%(6/35);NIPT 提示异常 3 例,不良孕产史 3 例。CMA 检测较核型额外检出 4.41%(35/794)的异常标本;其中,17 例致病性 CNVs,检出率为 2.14%(17/794),12 例临床意义不明 CNVs,检出率为 1.51%(12/794),6 例纯合区域(regions of homozygosity, ROH)异常,检出率为 0.76%(6/794)。

2.2 致病性 CNVs 的情况

在 17 例致病性 CNVs 中,产前诊断指征血清学

筛查高风险 7 例,占 41.18%(7/17),胎儿超声异常 6 例,占 35.29%(6/17),不良孕产史 2 例,NIPT 提示异常 1 例,高龄妊娠 1 例。其主要涉及 X、22 号染色体异常,微缺失 12 例,占 70.59%(12/17);微重复 4 例,占 23.53%(4/17);微重复缺失 1 例,占 5.88%(1/17)。检出的 CNVs 片段范围在 147.00kb~4.30Mb,检出 5 种已知微缺失/微重复综合征,分别为 16p11.2 微重复综合征、16p13.11 微缺失综合征、肾囊肿和糖尿病(renal cysts and diabetes,RCAD)综合征、22q11.21 微重复综合征、DiGeorge 综合征。

其它致病性 CNVs 涉及类固醇硫酸酯酶(steroid sulfatase, STS)、矮身材同源盒(short stature homeobox, SHOX)、性别决定基因(sex-determining region Y gene, SRY)、缺口受体 1(notch receptor 1 gene, NOTCH1)、皮肤基底细胞瘤抑制因子(patched 1, PTCH1)等疾病相关基因。对 3 例胎儿的父母进行了外周血 CMA 验证,结果显示,其中 1 例(编号 11)考虑为新发病例,1 例(编号 10)遗传自表型正常的母亲,1 例(编号 17)遗传自有智力低下、先天性语言障碍的母亲,见表 1。

表 1 17 例致病性 CNVs 的 CMA 检测情况
Table 1 CMA detection results of 17cases of pathogenic CNVs

编号	产前诊断指征	CMA 检测					
		片段或结果	大小	类型	分类	相关疾病	妊娠结局
1	血清学筛查高风险	Xp22.31	1.68Mb	缺失	致病性	STS 基因缺失导致 X 连锁鱼鳞病,X 连锁隐性遗传	新生儿未见异常
2	血清学筛查高风险	Xp22.31	1.68Mb	缺失	致病性	STS 基因缺失导致 X 连锁鱼鳞病,X 连锁隐性遗传	新生儿未见异常
3	胎儿超声异常	Xp22.31	1.69Mb	缺失	致病性	STS 基因缺失导致 X 连锁鱼鳞病,X 连锁隐性遗传	“双肾积水、膀胱增大”引产
4	NIPT 提示异常	Xp22.33	2.08Mb	缺失	致病性	SHOX 为明确半剂量不足基因,与身材矮小有关,可伴有 Leri-Weill 软骨生成障碍	新生儿未见异常
5	高龄妊娠	Xp21.1	147.00kb	缺失	致病性	杜氏/贝氏肌营养不良,呈 X-连锁隐性遗传	引产
6	胎儿超声异常	Yp11.31	204.00kb	缺失	致病性	SRY 基因缺失可导致致性发育障碍	引产
7	胎儿超声异常	9q34.3	1.20Mb	缺失	致病性	NOTCH1 基因与“主动脉瓣 1 型”有关	引产
8	胎儿超声异常	9q22.31 q22.33	4.30Mb	缺失	致病性	PTCH1 为明确半剂量不足基因,与“基底细胞痣综合征”有关	引产
9	血清学筛查高风险	16p11.2	602.00kb	重复	致病性	16p11.2 微重复综合征	新生儿未见异常
10	不良孕产史	16p13.11	977.00kb	缺失	致病性	16p13.11 微缺失综合征	新生儿未见异常
11	血清学筛查高风险	17q12	1.48Mb	缺失	致病性	肾囊肿和糖尿病(RCAD)综合征	新生儿未见异常
12	胎儿超声异常	17q12	1.59Mb	缺失	致病性	肾囊肿和糖尿病(RCAD)综合征	“胎儿双肾发育异常”引产
13	血清学筛查高风险	22q11.21	2.80Mb	重复	致病性	22q11.21 微重复综合征	新生儿未见异常
14	血清学筛查高风险	22q11.21	2.80Mb	重复	致病性	22q11.21 微重复综合征	新生儿未见异常
15	血清学筛查高风险	22q11.21	3.00Mb	重复	致病性	22q11.21 微重复综合征	引产
16	胎儿超声异常	22q11.21	3.20Mb	缺失	致病性	DiGeorge 综合征	引产
17	不良孕产史	20p13, 20q13.33	3.60Mb, 1.20Mb	重复、 缺失	致病性	智力低下,发育迟缓,先天性心脏病	引产

2.3 临床意义不明 CNVs 的情况

在 12 例临床意义不明 CNVs 中,产前诊断指征胎儿超声异常 5 例,占 41.67%(5/12);高龄妊娠 4 例,占 33.33%(4/12);血清学筛查高风险 2 例,占 16.67%(2/12);NIPT 提示异常 1 例。其主要涉及 2、4 号染色体异常,检出的 CNVs 片段范围在

369.00kb~5.70Mb。对 7 例胎儿的父母进行了外周血 CMA 验证,结果显示,其中 4 例(编号 18、编号 19、编号 23、编号 29)遗传自表型正常的母亲,2 例(编号 22、编号 28)遗传自表型正常的父亲,1 例(编号 20)考虑为新发病例,见表 2。

表 2 12 例临床意义不明 CNVs 的 CMA 检测情况

Table 2 CMA detection results of 12 cases of clinically uncertain CNVs

编号	产前诊断指征	CMA 检测					
		片段或结果	大小	类型	分类	相关疾病	妊娠结局
18	血清学筛查高风险	1q21.1	369.00kb	重复	临床意义不明	与神经发育症状有关	新生儿未见异常
19	高龄妊娠	2p12	1.40Mb	重复	临床意义不明	提示家族变异	新生儿未见异常
20	胎儿超声异常	2q36.3	1.50Mb	重复	临床意义不明	与智力低下,常染色体显性遗传 49 型有关	新生儿双足外翻
21	胎儿超声异常	3q27.3	818.00kb	缺失	临床意义不明	—	新生儿未见异常
22	血清学筛查高风险	4q22.1	665.00kb	缺失	临床意义不明	—	新生儿未见异常
23	高龄妊娠	4q22.1q22.2	1.60Mb	重复	临床意义不明	—	新生儿未见异常
24	胎儿超声异常	4q12q13.1	4.50Mb	重复	临床意义不明	—	超声示“胎儿水肿”引产
25	胎儿超声异常	7p22.1	1.30Mb	重复	临床意义不明	—	新生儿未见异常
26	高龄妊娠	10q11.22q11.23	5.70Mb	重复	临床意义不明	与智力障碍、发育迟缓、癫痫、自闭症等有关	新生儿未见异常
27	高龄妊娠	11q21	1.10Mb	重复	临床意义不明	—	新生儿未见异常
28	胎儿超声异常	17q11.2	387.00kb	缺失	临床意义不明	Macrocephaly macrosomia facial dysmorphism syndrome	新生儿未见异常
29	NIPT 提示异常	22q11.21q11.23	3.20Mb	重复	临床意义不明	提示家族变异	新生儿未见异常

注:—代表未查到相关疾病。

2.4 ROH 异常的情况

在 6 例 ROH 异常的 CNVs 中,产前诊断指征胎儿超声异常 2 例,占 33.33%(2/6),高龄妊娠 1 例,血清学筛查高风险 1 例、NIPT 提示异常 1 例、不良孕产史 1 例。检出的 CNVs 片段范围在 21.80~

83.00Mb。对 2 例胎儿的父母进行了外周血 CMA 验证,结果显示,其中 1 例(编号 32)排除了 20 号染色体单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)的可能,1 例(编号 33)仅对母亲进行了 CMA 验证,其结果显示正常,考虑为父源性,见表 3。

表 3 6 例 ROH 异常 CNVs 的 CMA 检测情况

Table 3 CMA detection results of 6 cases of ROH abnormal CNVs

编号	产前诊断指征	CMA 检测					
		片段或结果	大小	类型	分类	相关疾病	妊娠结局
30	胎儿超声异常	多条染色体、多区域存在杂合性丢失现象	—	杂合性缺失	ROH	增加隐性遗传病可能	“孕 40 周胎死宫内”引产
31	NIPT 提示异常	4q11q21.1,4q27q33	25.50Mb, 49.10Mb	杂合性缺失	ROH	增加隐性遗传病可能	“胎儿心脏畸形”引产
32	胎儿超声异常	20p11.23q13.11	21.80Mb	杂合性缺失	ROH	父源性 UPD(20)可导致假性甲状旁腺功能减退	新生儿未见异常
33	高龄妊娠	2p25.3q37.3,2 号染色体为完全性纯合区域	—	—	ROH	增加隐性遗传病可能	新生儿未见异常
34	血清学筛查高风险	6p24.3q27 为纯合区域	19.60Mb	—	ROH	父源性 UPD(6)与新生儿一过性糖尿病有关	新生儿未见异常
35	不良孕产史	发现 2,5 染色体存在纯合状态	83.00Mb	—	ROH	增加隐性遗传病可能	孕 31 ⁺ ₆ 周因“子痫前期、肾炎”剖宫产

注:—代表未查到相关资料。

2.5 妊娠结局

在 17 例致病性 CNVs 羊水标本中,9 例引产,8 例继续妊娠,新生儿未见异常。在 12 例临床意义不明 CNVs 羊水标本中,1 例因超声显示“胎儿水肿”引产,11 例继续妊娠中有 1 例新生儿为双足外翻,余新生儿未见异常。在 6 例 ROH 异常 CNVs 羊水标本中,1 例因“孕 40 周胎死宫内”引产,1 例因超声示“胎儿心脏畸形”引产,1 例孕 31⁺₆ 周时因“子痫前期、肾炎”行剖宫产,胎儿出生后进行脑康复治疗,且其 1 岁多有隐睾手术治疗史,余 3 例继续妊娠,新生儿未见异常。

2.6 致病性 CNVs 病例的随访情况

在 17 例致病性 CNVs 病例中,对 9 例进行了引产,8 例新生儿出生,并重点对其进行了随访。编号 1、编号 2 随访至 4 岁,已出现鱼鳞病皮肤症状;编号 4 随访至 4 岁,体检良好;编号 9 的 16p11.2 微重复综合征外显率为 27.20%,随访至 3 个月,体检良好,后失访;编号 10 的 16p13.11 微缺失综合征外显率为 13.10%,随访至 3 岁,体检良好;编号 11 的肾囊肿和糖尿病(RCAD)综合征外显率为 34.40%,随访至 5 岁,体检良好;编号 13、编号 14 的 22q11.21 微重复综合征外显率均为 21.90%,随访至 4 岁,体检良好。

3 讨论

3.1 CMA 检出情况

本研究对 877 例羊水标本均进行了染色体核型及 CMA 检测,在核型正常的 794 例中,CMA 检测异常 35 例,检出率为 4.41%(35/794)。Hillman 等^[4]研究发现,染色体核型检测正常时,CMA 检出率为 3.6%。与该研究相比,本研究中 CMA 检出率相对较高,其可能与国内相关数据库不完善,国内外不同基因芯片平台的 CNVs 报告标准不同有关。

3.2 异常 CMA 与产前诊断指征

本研究显示,在核型正常而 CMA 异常的 35 例产前诊断指征中,胎儿超声异常 13 例,数目最多,占 37.14%(13/35);其次为血清学筛查高风险 10 例(28.57%)、高龄妊娠 6 例(17.14%)。这提示在染色体微缺失微重复中,胎儿超声产前诊断更易检出染

色体异常。本研究显示,在 17 例致病性 CNVs 中,血清学筛查高风险 7 例,占 41.18%(7/17);胎儿超声异常 6 例,占 35.29%(6/17)。这表明在核型正常而 CMA 异常的不同羊水产前诊断指征中,血清学筛查高风险阳性检出率最高。因此,应用血清学筛查高风险时,应尽早建议孕妇行产前诊断,对核型分析的同时行 CMA 检测。

3.3 致病性 CNVs 与相关疾病

本研究显示,在核型正常的 794 例标本中,检出 17 例致病性 CNVs,疾病检出率提高了 2.14%(17/794)。这与谭满胜等^[5]研究致病性 CNVs 疾病检出率提高了 2.22% 基本相符。本研究显示,致病性 CNVs 染色体微缺失 12 例(70.59%),微重复 4 例(23.53%),微重复缺失 1 例(5.88%),可见致病性 CNVs 主要以微缺失致病为主。在致病性 CNVs 中检出 22q11.21 微重复综合征 3 例,Xp22.31 微缺失 3 例,肾囊肿和糖尿病(RCAD)综合征 2 例,DiGeorge 综合征、16p11.2 微重复综合征、16p13.11 微缺失综合征各 1 例,涉及致病基因 6 例。22q11.21 微重复综合征主要表现为智力低下、精神运动发育迟滞、生长缓慢等,外显率为 21.90%^[6]。梅瑾等^[7]研究显示,在 6 例 22q11.21 微重复病例中,有 5 例产前诊断指征为唐氏筛查 21 三体高风险。本研究中有 3 例 22q11.21 微重复病例均为血清学筛查高风险。由此可见,22q11.21 微重复可能在唐氏筛查高风险产前诊断指征中更易检出。Xp22.31 微缺失综合征主要为 X 连锁隐性遗传,涉及 STS,STS 缺乏是导致 X 连锁鱼鳞病的主要原因,患者几乎全部为男性,世界范围内的患病率约为每 2 000~6 000 名男性中有 1 例患者^[8]。本研究中 3 例 X 连锁鱼鳞病中,1 例因胎儿超声异常引产,2 例新生儿已分娩。肾囊肿和糖尿病综合征主要为 17q12 微缺失,且涉及肝细胞核因子 1 β (hepatocyte nuclear factor 1 β , HNF1B)基因,其主要表现为泌尿生殖系统异常,尤其是肾囊肿,肾小球囊性病变和肾发育不良,外显率为 34.4%^[6]。本研究中 2 例肾囊肿和糖尿病综合征,1 例 B 超未见异常,选择继续妊娠,新生儿未见异常;1 例 B 超示胎儿双肾发育异常,与其综合征表现相符,已引产。DiGeorge 综合征为 22q11.21 微缺

失。Agarwal 等^[9]研究发现,先天性心脏病与 DiGeorge 综合征密切相关。本研究中的 1 例 DiGeorge 综合征 B 超提示胎儿室间隔缺损,与上述研究表现相符,已引产。可见对于胎儿超声提示心血管系统结构异常的羊水标本应尽早行 CMA 检测。

3.4 致病性 CNVs 与随访

本研究显示,在 17 例致病性 CNVs 中,有 8 例新生儿出生,编号 1、编号 2 均检出鱼鳞病基因,详细询问病史,其母亲为鱼鳞病基因携带者,且均有家族遗传病史,胎儿均为男胎,出生后随访至 4 岁,均已出现鱼鳞病皮肤症状。编号 4 检出 SHOX 基因,SHOX 基因为明确半剂量不足基因,与身材矮小有关,可伴有 Leri-Weill 软骨生成障碍,出生后随访至 4 岁,其身高、体重、运动、体检均良好。编号 9 检出 16p11.2 微重复综合征,主要表现为发育迟缓、孤独症倾向,外显率为 27.20%,出生后 3 个月时随访体检正常,后失访。编号 10 检出 16p13.11 微缺失综合征,主要表现为智力低下、癫痫,经验证基因缺失源于表型正常的母亲,外显率为 13.10%,出生后随访至 3 岁,无癫痫,智力、体检均良好。编号 11 检出肾囊肿和糖尿病综合征,外显率为 34.40%,出生后随访到 5 岁,其血糖及肾脏 B 超均正常。编号 13、编号 14 检出 22q11.21 微重复综合征,主要表现为智力低下、精神运动发育迟滞、生长缓慢,外显率为 21.90%,出生后随访到 4 岁,智力、身高、体重、运动均正常。由此可见,外显率也是孕妇决定是否引产的重要考虑条件,临床中应做到知情选择,引产不是唯一的途径。

3.5 临床意义不明 CNVs 与验证情况

本研究显示,在核型正常的 794 例羊水标本中,检出 12 例临床意义不明 CNVs,检出率为 1.51% (12/794),与相关研究中 CMA 检测临床意义不明 CNVs 的检出率 1%~2%^[10] 基本相符。本研究显示,CNVs 片段大小范围在 369.00kb~5.70Mb,微重复 9 例,微缺失 3 例,以微重复为主;对 7 例胎儿的父母进行了外周血 CMA 验证,结果显示,其中 4 例遗传自表型正常的母亲,2 例遗传自表型正常的父亲,且新生儿未见异常,判定为良性 CNVs,另外

1 例为新发突变(编号 20),新生儿有双足外翻,考虑临床意义仍不明确。因此,对于胎儿的 CMA 检测结果,应结合父母标本进行验证,有助于降低临床意义不明 CNVs 比例,并完善相关数据库,提高 CMA 检测结果的准确性。

3.6 纯合区域与单亲二倍体

本研究显示,在核型正常的 794 例羊水标本中,检出 6 例 ROH 异常 CNVs。如果仅在 1 条染色体发现 $\geq 10\text{Mb}$ 的 ROH 异常,应优先考虑 UPD。目前已知 6、7、11、14、15 及 20 号染色体含有印记致病基因,当发生 UPD 时认为是具有致病性^[3];其余染色体的 UPD 临床意义均不明确,但有增加隐性遗传病的风险。有研究显示,6、20 号染色体有 UPD 致病性^[11-12]。本研究中 ROH 异常 CNVs 涉及 2、4、5、6、20 号染色体,编号 34 涉及父源性 UPD(6),其与新生儿一过性糖尿病(OMIM 601410)有关,但父母标本未行验证;编号 32 涉及父性源 UPD(20),其可导致假性甲状旁腺功能减退,经对父母标本进行验证可排除 UPD(20)。上述 2 例均选择继续妊娠,新生儿未见异常。

3.7 小结

综上所述,与染色体核型分析相比,CMA 检测可以检出核型难以检出的微缺失、微重复、UPD 及杂合性缺失等基因组失衡现象。CMA 检测较染色体核型分析额外检出率为 4.41%,尤其对血清学筛查高风险及胎儿超声异常的染色体微缺失、微重复的检出,其疾病检出率提高了 2.14%。相对染色体核型分析,CMA 技术是产前诊断核型检查的有效补充。

[参考文献]

- [1]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.
- [2]陈惠,梅燕,刘百灵,等.拷贝数变异测序在检测胎儿鼻骨发育不良结果中的应用研究[J].中国妇幼健康研究,2024,35(6):69-74.
- [3]刘维强,卢建,章钧,等.产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域的数据分析解读及报告规范化共识[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(7):701-708.

- [4] Hillman S C, 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.
- [5] 谭满胜, 李祝坤, 唐玉芬, 等. 染色体核型分析联合染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(15): 2108-2111.
- [6] Rosenfeld J A, Coe B P, Eichler E E, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations[J]. *Genet Med*, 2013, 15(6): 478-481.
- [7] 梅瑾, 刘姣, 王敏, 等. 八例 22q11.2 区微重复胎儿产前诊断和妊娠结局分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2019, 48(4): 429-433.
- [8] Afzal S, Ramzan K, Ullah S, et al. A novel nonsense mutation in the STS gene in a Pakistani family with X-linked recessive ichthyosis; including a very rare case of two homozygous female patients[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 20.
- [9] Agarwal M, Kumar V, Dwivedi A. Diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome in children with congenital heart diseases and facial dysmorphisms[J]. *Med J Armed Forces India*, 2023, 79(Suppl 1): S196-S201.
- [10] Hillman S C, McMullan D J, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(6): 610-620.
- [11] Jiang Y, Xiao Y X, Xiong J J, et al. Maternal uniparental disomy for chromosome 6 in 2 prenatal cases with IUGR: case report and literature review[J]. *Mol Cytogenet*, 2024, 17(1): 1.
- [12] Wen Y, He T, Chen M. Clinical and genetic analysis of a child with maternal uniparental disomy of chromosome 20[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2023, 40(11): 1420-1424.
- [专业责任编辑: 于学文]
[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 刘昕田]