

[出生缺陷预防]

胎儿室间隔缺损的产前遗传学检测策略:染色体核型分析、微阵列与外显子组测序的诊断效能比较

夏诗雨^{1,2}, 杜存宝^{1,2}, 钱警语², 卢晓倩², 陈先侠^{1,2}(1. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230032; 2. 安徽医科大学妇幼医学中心/
安徽省妇女儿童医学中心/合肥市妇幼保健院, 安徽 合肥 230001)

[摘要]目的 探讨染色体核型分析、染色体微阵列分析(CMA)与全外显子组测序(WES)在产前诊断胎儿室间隔缺损(VSD)中的遗传学诊断价值。方法 选取2020年3月至2024年12月于安徽省妇女儿童医学中心行产前超声检查发现VSD的胎儿共204例,分为孤立性VSD组(I组)69例;VSD合并其他心内畸形组(II组)39例;VSD合并心外畸形组(III组)29例;VSD合并软指标和/或高危因素组(IV组)67例。所有病例均行核型分析和CMA检测,经过充分的遗传咨询,最终14例核型及CMA检测结果阴性的胎儿及其父母选择进一步行WES检测。结果 204例产前超声发现室间隔缺损的胎儿样本中,核型分析共检出致病性遗传学异常13例,阳性检出率为6.37%(13/204),其中染色体非整倍体异常10例(76.92%)。亚组分析显示,VSD合并心外畸形组(III组)核型分析阳性检出率为20.69%(6/29),高于孤立性VSD组(I组)的1.45%(1/69),差异有统计学意义(Fisher确切概率法, $P<0.05$);且III组中非整倍体异常占17.24%(5/29),而I组未检出非整倍体异常。在核型分析阴性的基础上CMA的额外检出率为3.14%(6/191),I、II、III、IV组额外检出率分别为2.94%(2/68)、2.63%(1/38)、8.70%(2/23)、1.61%(1/62)。WES的额外检出率为21.43%(3/14)。结论 VSD合并心外畸形时,染色体异常风险显著增加,以染色体非整倍体异常最为常见。产前发现的所有VSD均建议进行以染色体核型分析联合CMA为基础的遗传学检测,必要时进一步行WES,若合并其他畸形推荐将CMA作为一线检测方法。

[关键词]胎儿;室间隔缺损;染色体微阵列分析;全外显子组测序;染色体核型分析;产前诊断

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.04.009

[中图分类号]R174**[文献标识码]**A**[文章编号]**1673-5293(2026)04-0062-07

Prenatal genetic testing strategies for fetal ventricular septal defects: comparison of diagnostic efficacy among chromosome karyotyping, chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing

XIA Shiyu^{1,2}, DU Cunbao^{1,2}, QIAN Jingyu², LU Xiaoqian², CHEN Xianxia^{1,2}(1. *Anhui Medical University, Anhui Hefei 230032, China*; 2. *Maternal and Child Medical Center of Anhui Medical University/Anhui Women and Children's Medical Center/Hefei Maternity and Child Health Hospital, Anhui Hefei 230001, China*)

[Abstract] **Objective** To evaluate genetic diagnostic value of chromosome karyotyping, chromosomal microarray analysis (CMA), and whole-exome sequencing (WES) for prenatally diagnosed fetal ventricular septal defects (VSD). **Methods** A total of 204 fetuses who were prenatally diagnosed as VSD by ultrasound at Anhui Women and Children's Medical Center from March 2020 to December 2024 were selected as study subjects and were categorized as follow four groups: isolated VSD group (Group I, $n=69$), VSD accompanied with other intracardiac malformation group (Group II, $n=39$), VSD accompanied with extracardiac malformation group (Group III, $n=29$), and VSD accompanied with soft markers and/or high-risk factors group (Group IV, $n=67$). All fetuses were examined for karyotyping and CMA. After comprehensive genetic counseling, WES was performed on 14 fetuses with negative karyotyping and CMA results were screened, and they and their parents were examined for WES further. **Results** Karyotyping identified 13 cases of pathogenic genetic abnormalities, the positive detection rate was 6.37% (13/204), including 10 cases of aneuploidies (76.92%). Subgroup analysis revealed that the positive detection rate of pathogenic genetic abnormalities by karyotyping in the VSD accompanied with extracardiac malformations group (Group III) was 20.69% (6/29), which was significantly higher than 1.45% (1/69) in the isolated VSD group (Group I) and showed a significant difference between the two

[收稿日期]2025-09-07**[基金项目]**安徽省高校自然科学基金重点项目(2023AH050575)**[作者简介]**夏诗雨(1999—),女,安徽医科大学硕士研究生在读,主要从事产前诊断的研究。**[通讯作者]**陈先侠,主任医师。

groups (Fisher's exact probability method, $P < 0.05$). And aneuploidy abnormalities accounted for 17.24% (5/29) of the cases in Group III, whereas no aneuploidy abnormalities was detected in Group I. CMA provided an incremental yield of 3.14% (6/191) of detection rate of pathogenic genetic abnormalities in those cases with negative karyotyping results, in detail, in groups I, II, III and IV, the incremental detection rates were 2.94% (2/68), 2.63% (1/38), 8.70% (2/23) and 1.61% (1/62) respectively. WES demonstrated 21.43% (3/14) of incremental detection rate of pathogenic genetic chromosomal abnormalities. **Conclusion** Fetuses with VSD and extracardiac malformation exhibit a significantly increased risk of chromosomal abnormalities, predominantly aneuploidy. It is recommended that genetic testing based on chromosomal karyotyping combined with CMA should be done for all fetuses prenatally diagnosed as VSD, if necessary, WES should be conducted further. CMA should be prioritized as a first-tier test for VSD when other structural anomalies coexist.

[Key words] fetus; ventricular septal defect; chromosome microarray analysis; whole-exome sequencing; chromosomal karyotyping; prenatal diagnosis

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是新生儿出生缺陷中最常见的疾病, 其发病率为 3~6/1 000^[1-3]。其中室间隔缺损 (ventricular septal defect, VSD) 最为常见, 约占所有心脏畸形的 40%, 在活产儿中发病率超过 1/300^[4]。近年来, 由于影像技术的快速发展, 胎儿室间隔缺损在产前诊断的检出率明显提高。随着小儿心脏外科手术技术的进步, 大部分单纯 VSD 患儿通过手术/介入治疗即可获得良好的长期预后, 但仍有一部分 VSD 患儿面临着更为复杂的心血管畸形, 或者合并有染色体异常、微缺失/微重复综合征, 甚至单基因疾病等问题^[5]。这些因素均可能导致其在进行相应治疗后, 预后仍然很差, 因此明确其遗传病因成为优化临床管理的关键环节。

胎儿室间隔缺损发病机制复杂, 除难以控制和改变的环境因素外, 遗传因素在 VSD 发病中也发挥重要作用, 且可通过现代遗传学技术进行识别。随着分子遗传学的发展, 遗传学诊断已成为 VSD 诊断的重要方法。对于 VSD 的筛查和诊断, 我们的视野不能仅局限于影像学检查, 还应包括对遗传病因的深入检测与分析。因此, 本研究旨在评估染色体核型分析、染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 和全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES) 在 VSD 胎儿产前诊断中的应用价值, 并比较各 VSD 亚组与染色体异常的关系, 为建立规范的 VSD 产前诊断临床操作流程及遗传咨询提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集了 2020 年 3 月至 2024 年 12 月于安徽省妇女儿童医学中心行产前检查, 且超声

诊断发现室间隔缺损的胎儿共 204 例。根据是否合并其他异常将胎儿样本分为 4 组: 孤立性 VSD 组 (I 组) 69 例; VSD 合并其他心内畸形组 (II 组) 39 例; VSD 合并心外畸形组 (III 组) 29 例; VSD 合并软指标和/或高危因素组 (IV 组) 67 例。若某病例同时满足多组条件, 则归入更高优先级组 (优先顺序: 合并心外畸形组 > 合并其他心内畸形组 > 软指标/高危因素组 > 孤立组)。纳入标准: 产前超声诊断胎儿为 VSD 且合并/不合并其他结构异常的孕妇。排除标准: ①母体暴露于致畸环境或药物; ②样本质量不达标 (如 DNA 降解、测序覆盖度不足); ③临床资料不完整。本研究经安徽医科大学生物医学伦理委员会批准 (批准文号: 83230473), 全体受试者均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

对超声发现胎儿 VSD 的孕妇进行产前遗传咨询, 经孕妇及家属知情同意后于孕 16~32 周进行羊膜腔穿刺抽取羊水, 必要时抽取胎儿父母外周血 2 mL 备用。

1.2.1 染色体核型分析

对收集到的羊水样本按照标准的实验室操作流程进行细胞培养, 通过秋水仙素处理、低渗处理以及两次固定制备载玻片标本。标本经胰蛋白酶处理后, 应用 Giemsa 染色、镜检、分析, 通过观察染色体的条带和特征带, 判读染色体的结构和异常情况, 进行 G-显带染色体核型分析。

1.2.2 染色体微阵列分析

采用 CytoScan HD/750 k 芯片试剂盒 (Affymetrix, 美国), 按照标准操作流程对羊水样本进行全基因组高分辨率微阵列分析。选取芯片所识别的拷

贝数变异(copy number variants,CNVs)中 ≥ 100 kb且可信度 $\geq 90\%$ 的片段,使用相配套判读软件CHAS(Chromosome Analysis Suite),结合 OMIM、ClinVar、DECIPHER 以及 DGV 等国际在线公共数据库进行对比分析,判断 CNVs 性质。依据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)标准及其拷贝数变异解释指南,染色体微缺失/微重复分为五类^[6]:致病性(pathogenic CNVs,pCNVs)、可能致病性(likely pathogenic CNVs,lpCNVs)、意义未明的变异(variants of unknown significance,VOUS)、可能良性及良性 CNVs,其中致病性和可能致病性的变异被归类为“具有临床意义”。本研究主要聚焦于报告有明确临床意义的发现(pCNVs/lpCNVs)。

1.2.3 全外显子组测序

本方法以羊水和/或父母外周血样本来源的基因组 DNA 为检测材料,对样本提取 DNA 并制备文库后,使用 Roche KAPA HyperExome 芯片捕获并富集目标基因的外显子及毗邻剪切区序列,在 MGISEQ-2000 或 DNBSEQ-T7 测序平台进行测序。所得测序数据经 BWA 比对至 UCSC hg19 人类参考基因组,并去除重复序列。应用 GATK 进行碱基质量值校正、单核苷酸变异(single nucleotide variation,SNV)、插入缺失(insertion-deletion,INDEL)检测及基因分型。检测到的变异基于人群数据库、疾病数据库、受检者临床信息及生物信息学预测工具进行注释与筛选。依据 ACMG 及美国分子病理学会(Association for Molecular Pathology,AMP)^[7]的序列变异解读指南,将突变位点划分为五类:致病性(pathogenic,P)、可能致病性(likely pathogenic,LP)、临床意义不明(variant of uncertain signifi-

cance,VUS)、可能良性及良性。最终,对携带致病性或可能致病性突变的胎儿及其父母样本,采用 Sanger 测序进行验证。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以例(n)和百分比(%)表示,应用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法对不同组间的差异进行比较,组间多重比较采用 Bonferroni 法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,其中 Bonferroni 法根据调整后的检验水准 $\alpha' = \alpha / \text{比较的次数}$,以 $P < \alpha'$ 为差异有统计学意义。

2 结果

204 例产前超声诊断为室间隔缺损的胎儿均接受染色体核型分析及 CMA 检测,其中 14 例胎儿样本进一步行 WES 检测。将具有临床意义的致病性遗传学异常病例定义为阳性病例,本研究总致病性遗传学异常检出率即阳性检出率为 10.78%(22/204)。

2.1 染色体核型异常结果分析

通过染色体核型分析共检出 13 例致病性遗传学异常,阳性检出率为 6.37%(13/204),其中染色体数目异常共 10 例(76.92%,10/13),包括 18-三体综合征 6 例、21-三体综合征 2 例、13-三体综合征 2 例。I、II、III、IV 组的染色体非整倍体检出率分别为 0.00%(0/69)、2.56%(1/39)、17.24%(5/29)、5.97%(4/67),其中 III 组与 I 组比较差异有统计学意义(Fisher 确切概率法, $P = 0.002$)。染色体结构异常共 3 例(23.08%,3/13),包括复杂染色体易位 1 例、11 号染色体存在来源不明的额外物质 1 例以及 4 号与 11 号染色体之间的平衡易位 1 例,见表 1。

表 1 204 例 VSD 胎儿的染色体核型分析异常结果

Table 1 13 cases of abnormal karyotyping results among 204 fetuses with ventricular septal defect

染色体异常分类	类型	核型	例数
染色体数目异常	13-三体	47,XN,+13	2
	18-三体	47,XN,+18	6
	21-三体	47,XN,+21	2
染色体结构异常	复杂染色体易位	46,XY,t(? 5;9;14;19)(p14;q12;p12;p12)	1
	11 号染色体存在来源不明的额外物质	46,XY,add(11)(q24)	1
	4 号与 11 号染色体之间的平衡易位	46,XY,t(4;11)(p15.3;q21)	1
总数			13

2.2 核型分析阴性病例 CMA 检出结果分析

在 13 例核型阳性胎儿中,CMA 验证了全部 10 例数目异常,并在 1 例结构异常(46,XY,add(11)(q24))中检出了致病性 CNVs,其余 2 例结构异常 CMA 均为阴性。核型分析阴性病例共计 191 例均

行 CMA 检测,共检测出具有临床意义的遗传学变异 6 例,CMA 总额外检出率为 3.14%(6/191),I、II、III、IV 组额外检出率分别为 2.94%(2/68)、2.63%(1/38)、8.70%(2/23)、1.61%(1/62),见表 2。

表 2 染色体核型分析阴性病例 CMA 检出结果分析[n(%)]

Table 2 Incremental detection rate of clinically significant genetic variants in cases with negative karyotyping results by CMA [n(%)]

分组	例数	pCNVs	lpCNVs	CMA 额外检出率
孤立性 VSD 组	68	2	0	2(2.94)
VSD 合并其他内心畸形组	38	1	0	1(2.63)
VSD 合并心外畸形组	23	2	0	2(8.70)
VSD 合并软指标和/或高危因素组	62	0	1	1(1.61)
合计	191	5	1	6(3.14)

2.3 各组间阳性检出率比较

本研究通过染色体核型分析联合 CMA 共检出 19 例致病性遗传学异常,阳性检出率达 9.31%(19/204),其中 I、II、III、IV 组联合阳性检出率分别为 4.35%(3/69)、5.13%(2/39)、27.59%(8/29)和 8.96%(6/67)。结果发现,四组间联合阳性检出率具有统计学差异(Fisher 确切概率法, $P=0.007$),为进一步明确差异来源,采用 Bonferroni 校正法进行事后两两比较(共 6 次比较,调整后的检验水准

$\alpha'=\alpha=0.05/6=0.0083$,以 $P<0.0083$ 为差异有统计学意义)。结果显示,III 组的联合阳性检出率高于 I 组(27.59% vs. 4.35%, $\chi^2=8.856$, $P=0.003$)。III 组的核型分析阳性检出率高于 I 组(20.69% vs. 1.45%,Fisher 确切概率法, $P=0.002$),III 组的 CMA 阳性检出率高于 I 组(27.59% vs. 2.90%, $\chi^2=11.021$, $P=0.001$),其余各组之间两两比较均无统计学差异($P>0.0083$),见表 3。

表 3 各组间致病性遗传学异常阳性检出率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of positive detection rates of pathogenic genetic abnormalities among the four groups [n(%)]

分组	例数	核型分析阳性检出率	CMA 阳性检出率	两种方法联合阳性检出率
孤立性 VSD 组	69	1(1.45)	2(2.90)	3(4.35)
VSD 合并其他内心畸形组	39	1(2.56)	2(5.13)	2(5.13)
VSD 合并心外畸形组	29	6(20.69)	8(27.59)	8(27.59)
VSD 合并软指标和/或高危因素组	67	5(7.46)	5(7.46)	6(8.96)
P		0.006*	0.003*	0.007*

注:* 为采用 Fisher 确切概率法。

2.4 WES 结果分析

本研究共 14 例核型及 CMA 检测结果均阴性的胎儿进一步行 WES 检测,共检出可能致病性遗传学异常病例 3 例、VUS 病例 6 例,额外阳性检出率为 21.43%(3/14),见表 4。

对本研究 3 例经 WES 检出可能致病性变异的

胎儿进行了产后随访,随访期为 2~24 个月,内容包括分娩结局、心脏结构与功能、生长发育情况。结果显示:病例 2 选择引产;病例 1 与病例 3 均足月分娩,出生情况良好,截至目前,两例婴幼儿体格生长与心功能均未见异常,总体健康状况良好,后续仍需对其神经与生长发育进行长期监测。

表 4 3 例可能致病性遗传学异常的 WES 检测结果分析

Table 4 Analysis of 3 cases of likely pathogenic genetic abnormalities by WES

病例	临床诊断	基因	遗传方式	染色体位置	核苷酸与氨基酸改变	合子状态	相关疾病	来源	变异分类
1	胎儿室间隔缺损, 右位主动脉弓、左位动脉异常, 迷走左锁骨下动脉、肺动脉狭窄	GNPTAB	AR	chr12: 102158130	NM_024312.4:c. 2565delA (p. Glu856Lysfs*15)	杂合	粘脂质贮积症 2α 或 2β 型、粘脂质贮积症 3α 或 3β 型	新发	LP
2	胎儿室间隔缺损, 主动脉缩窄, 房间隔膨出瘤	KIDINS 220	AD, AR	chr2: 8934033	NM_020738.2:c. 1183C > T (p. Arg395*)	杂合	痉挛性截瘫、智力障碍、眼球震颤和肥胖; 巨脑室和关节挛缩症	父亲	LP
3	胎儿室间隔缺损, 牛型主动脉弓, 三尖瓣反流	CEP290	AR	chr12: 88487689	NM_025114.3:c. 3167C > A (p. Ser1056*)	杂合	Bardet-Biedl 综合征 14 型、Joubert 综合征 5 型、Leber 先天性黑矇 10 型、Meckel 综合征 4 型、Senior-Loken 综合征 6 型	母亲	LP

注: LP 为可能致病性(likely pathogenic), AD 为常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance), AR 为常染色体隐性遗传(autosomal recessive inheritance)。

3 讨论

3.1 胎儿 VSD 的遗传学病因及传统检测方法的局限性

近年来,随着产前诊断技术的进步以及产前筛查覆盖率的提升,胎儿产检异常的检出率呈现上升趋势,其中室间隔缺损的检出例数也随之增多^[8]。本研究发现,染色体非整倍体、CNVs 和单基因突变仅能解释 10.78%(22/204)的胎儿 VSD,提示胎儿 VSD 的发生可能涉及多基因-多环境交互作用、表观遗传调控异常或尚未明确的罕见遗传变异^[9]。

染色体核型分析和 CMA 是产前遗传诊断的基石,二者检测出的异常共同占散发性先天性心脏病的近 25%^[10]。其中,染色体核型分析主要针对染色体数目异常(如三体)或大片段结构异常(如易位),无法检测微缺失/微重复及单核苷酸变异(SNV),对 VSD 尤其是孤立性 VSD 的检出率较低。Shan 等^[11]研究评估了 220 例产前诊断 VSD 的胎儿,其核型分析的异常检出率约为 5.9%,主要涉及 21-三体、18-三体等常见的染色体非整倍体。本研究对 204 例 VSD 胎儿进行核型分析,共发现致病性遗传学异常 13 例(6.37%,13/204),染色体数目异常占 10 例(76.92%,10/13),以 18-三体、21-三体及 13-三体为主,结果与既往报道相符。进一步的亚组分析发现:VSD 合并心外畸形组的核型分析的阳性检出率高达 20.69%(6/29),且其主要体现为非整倍体异常(17.24%,5/29);相比之下,孤立性 VSD 组核型分析阳性检出率仅 1.45%(1/69),未检出任何非整倍体异常(0/69),组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。上述结果提示,当 VSD 合并心外畸形时,应高度警惕胎儿染色体异常,尤其是染色体数目异常

的风险。

3.2 CMA 在 VSD 遗传学诊断中的增量价值

CMA 提高了大多数先天性心脏病包括室间隔缺损的遗传病因诊断率^[12],近年来已逐渐取代传统核型分析,成为评估胎儿结构畸形和生长发育迟缓的主要诊断工具^[13]。既往研究发现,孤立性 VSD 的 CMA 检出率较低(约 5%~10%)^[14-15],而合并其他畸形时 CMA 异常检出率显著升高^[16-18]。本研究 204 例接受了 CMA 检测的 VSD 胎儿中,共检出致病性遗传学异常 17 例(8.33%,17/204),其中孤立性 VSD 组的阳性检出率为 2.90%(2/69)。VSD 合并心外畸形组的 CMA 阳性检出率远高于孤立性 VSD 组,与既往研究相仿。此外,本研究还发现对于 VSD 合并其他心内畸形组及 VSD 合并心外畸形组,其核型联合 CMA 的阳性检出率与其仅行 CMA 的阳性检出率相同。由此,我们可以得出,当 VSD 合并有其他畸形时推荐 CMA 作为一线检测方法。

既往研究发现,在核型正常的产前诊断群体中,CMA 能够检出常规核型分析无法识别的致病性变异,为遗传学诊断提供了显著的增量信息^[19]。本研究在核型分析为阴性的基础上 CMA 的额外检出率为 3.14%(6/191),其中 I、II、III、IV 组额外检出率分别为 2.94%(2/68)、2.63%(1/38)、8.70%(2/23)、1.61%(1/62),提示对于 VSD,无论是单一的还是复杂的心血管畸形,无论是否合并有其他异常,CMA 均可提高遗传学病因的检出率。

3.3 WES 在 VSD 单基因病诊断中的应用与挑战

近年来,随着 WES 技术的不断发展,其在产前诊断中的应用越来越广泛,填补了染色体核型分析和 CMA 在单基因病诊断中的技术空白。国际产前诊断学会在 2022 年发布的最新立场声明表示,当产

前超声发现胎儿存在重大单一畸形或多系统多器官畸形时,强烈提示存在单基因疾病时,推荐进行 WES 检测,且应在进行 WES 之前或同时进行 CMA^[20]。Li 等^[21]对 260 例核型分析和 CMA 检测均阴性的先天性心脏病病例进行 WES 检测,额外检出了 26 例异常病例,额外检出率为 10%。Wang 等^[22]发现通过 WES 对室间隔缺损的增加诊断率为 13.7%(7/51)。本研究对 14 例染色体核型及 CMA 检测均为阴性的 VSD 胎儿行 WES 检测,共检出 3 例可能致病性(LP)变异,额外检出率为 21.43%(3/14)。其中,病例 1 为 GNPTAB 基因新发杂合突变,病例 3 为 CEP290 基因母源杂合突变(母亲表型正常),两种变异所涉疾病均符合常染色体隐性(autosomal recessive inheritance, AR)遗传模式,且与其超声表型不相关。值得注意的是,这两例胎儿出生后短期随访显示体格发育及心功能均处于正常范围。依据 AR 遗传规律,单一杂合变异通常不足以引起典型临床表现,这进一步支持上述变异与胎儿 VSD 及其他超声异常之间缺乏直接因果关联。然而近年来有研究提示,某些 AR 疾病相关基因的杂合携带状态可能与复杂疾病(包括某些先天性心脏病)的易感性或轻微表型相关,但其外显率低且机制复杂^[23-24]。因此,在遗传咨询中,必须严格依据 ACMG 指南审慎评估此类杂合 LP 变异的临床意义,并向父母充分说明其表型关联的不确定性、再发风险及潜在轻微表型谱,避免过度解读导致临床决策偏差。

值得关注的是病例 2,该胎儿携带父源性的 KIDINS220 基因杂合变异。KIDINS220 基因定位于染色体 2p25.1 区域,编码一种关键的支架蛋白。该蛋白并不直接参与信号传导,而是作为神经营养因子、血管内皮生长因子等多种核心信号通路的整合平台,发挥协调作用。当其发生功能丧失型变异时,可破坏神经营养因子信号复合物的正常组装与功能,进而干扰心脏神经嵴细胞的发育过程,最终导致神经及心室结构异常的发生^[25]。该基因致病机制复杂,既可导致 AR 遗传的“巨脑室和关节挛缩症”(ventriculomegaly and arthrogryposis, “VENARG”)^[25],亦可引起常染色体显性遗传的“痉挛性截瘫、智力障碍、眼球震颤和肥胖”(spastic paraplegia, intellectual disability, nystagmus, and obesity, “SINO”)^[26],且后者多伴有严重神经系统预后。本案例中父亲为无症状携带者,其表型正常可能与常染色体显性遗传方式的不完全外显或表观遗传修饰有关^[27],这也

使得产前预后评估更为困难。尽管该胎儿以 VSD 合并主动脉缩窄为主要表型,未完全符合 VENARG 或 SINO 的典型综合征特征,但 WES 检测仍揭示了潜在的神经系统单基因病风险。此外,已有文献报道提示 VENARG 可伴发先天性心脏病^[25],提示该基因在心脏发育中或具潜在作用。最终基于多学科团队对潜在不良预后的充分评估,该家庭在充分知情后选择终止妊娠,这一决策凸显了此类变异在产前预后判断中的特殊复杂性,强调了个体化风险评估在遗传咨询中的核心地位。

尽管本研究中检出的 LP 变异与胎儿 VSD 表型之间尚未建立明确因果关系,且受限于小样本量和选择偏倚,难以精确量化 WES 在全体 VSD 人群中的诊断贡献,但结合既往研究,这仍提示我们,对于核型及 CMA 检测为阴性或临床意义不明的 VSD 病例,尤其是 VSD 合并其他心脏畸形的情况,建议必要时可进一步行 WES 检测,以排除可能存在的单基因疾病。

3.4 结论

本研究结果为胎儿 VSD 的遗传咨询提供了重要依据:VSD 合并心外畸形时,染色体异常风险显著增加,以染色体非整倍体异常最为常见。产前发现的所有 VSD 均建议进行以染色体核型分析联合 CMA 为基础的遗传学检测,必要时进一步行 WES,若合并其他畸形推荐将 CMA 作为一线检测方法。后续研究需扩大样本量并进一步深入探讨 WES 的检测结果,以探索复杂遗传背景下 VSD 的发病机制,同时整合孕期环境暴露数据,构建多维度风险评估模型,为精准产前干预提供理论支撑。

〔参考文献〕

- [1]Cruz-Lemini M, Nieto-Castro B, Luna-Garcia J, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: experience of the first Fetal Cardiology Unit in Mexico[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(10):1529-1534.
- [2]赵华俊,裴磊磊,高显舜,等.安康市 2017—2021 年围产儿出生缺陷监测及先天性心脏病影响因素分析[J].中国妇幼健康研究, 2024, 35(5):36-41.
- [3]Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(2):455-463.
- [4]Penny D J, Vick G W 3rd. Ventricular septal defect[J]. Lancet, 2011, 377(9771):1103-1112.
- [5]Adan A, Eleyan L, Zaidi M, et al. Ventricular septal de-

- fect;Diagnosis and treatments in the neonates;a systematic review[J]. *Cardiol Young*,2021,31(5):756-761.
- [6]Riggs E R,Andersen E F,Cherry A M,et al. Correction: 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*,2021,23(11):2230.
- [7]Biesecker L G,Harrison S M. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants[J]. *Genet Med*,2018,20(12):1687-1688.
- [8]Zhang Y, Zhang W, Xu H, et al. Epidemiological Aspects,Prenatal Screening and Diagnosis of Congenital Heart Defects in Beijing [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:777899.
- [9]Zheng S Q,Chen H X,Liu X C,et al. Identification of variants of ISL1 gene promoter and cellular functions in isolated ventricular septal defects[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2021,321(3):C443-C452.
- [10]Mone F,Eberhardt R Y,Morris R K,et al. Congenital heart disease and the Diagnostic yield with Exome sequencing (CODE) study:prospective cohort study and systematic review [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021,57(1):43-51.
- [11]Shan W,Yuanqing X,Jing Z,et al. Risk factor analysis for adverse prognosis of the fetal ventricular septal defect (VSD)[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*,2023,23(1):683.
- [12]Qiao F,Wang Y,Zhang C,et al. Comprehensive evaluation of genetic variants using chromosomal microarray analysis and exome sequencing in fetuses with congenital heart defect[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2021, 58(3):377-387.
- [13]Hailong H, Yan W, Min Z, et al. Diagnostic accuracy and value of chromosomal microarray analysis for chromosomal abnormalities in prenatal detection: A prospective clinical study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2021, 100(20):e25999.
- [14]Cheng K,Zhou H,Fu F,et al. Should prenatal chromosomal microarray analysis be offered for isolated ventricular septal defect? A single-center retrospective study from China[J]. *Front Cardiovasc Med*,2022,9: 988438.
- [15]Zhao X, Shen Y, Kong D, et al. Correlation between types of ventricular septal defect and chromosomal abnormalities in low-risk non-invasive prenatal testing [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2024,310(3):1517-1523.
- [16]Lu Q, Luo L, Zeng B, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a large Chinese cohort of fetuses with congenital heart defects:a single center study[J]. *Orphanet J Rare Dis*,2024,19(1):307.
- [17]Hu H, Zhou B, Shan Q, et al. Genetic test results and one-year developmental outcomes of fetuses with congenital heart disease [J]. *Front Pediatr*, 2025, 13: 1518784.
- [18]Zhang S,Wang J,Pei Y,et al. Diagnostic value of chromosomal microarray analysis for fetal congenital heart defects with different cardiac phenotypes and extracardiac abnormalities [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(8):1493.
- [19]曾丹,范舒舒,徐静,等.核型正常产前诊断中染色体微阵列的应用分析[J]. *中国妇幼健康研究*,2024,35(11): 85-91.
- [20]Van den Veyver I B,Chandler N,Wilkins-Haug L E,et al. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis[J]. *Prenat Diagn*,2022,42(6):796-803.
- [21]Li R, Fu F, Yu Q, et al. Prenatal exome sequencing in fetuses with congenital heart defects[J]. *Clinical genetics*,2020,98(3):215-230.
- [22]Wang Y,Li R,Fu F,et al. Prenatal genetic diagnosis associated with fetal ventricular septal defect:an assessment based on chromosomal microarray analysis and exome sequencing[J]. *Front Genet*,2023,14:1260995.
- [23]Jin S C,Homsy J,Zaidi S,et al. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2 871 congenital heart disease probands[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(11):1593-1601.
- [24]Yi K,He S E,Guo T,et al. Association of MTHFD1 G1958A (rs2236225) gene polymorphism with the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med Genomics*,2025,18(1):20.
- [25]El-Dessouky S H,Issa M Y,Aboulghar M M,et al. Prenatal delineation of a distinct lethal fetal syndrome caused by a homozygous truncating KIDINS220 variant [J]. *Am J Med Genet A*,2020,182(12):2867-2876.
- [26]Josifova D J,Monroe G R,Tessadori F,et al. Heterozygous KIDINS220/ARMS nonsense variants cause spastic paraplegia,intellectual disability,nystagmus,and obesity [J]. *Hum Mol Genet*,2016,25(11):2158-2167.
- [27]Sierant M C,Jin S C,Bilguvar K,et al. Genomic analysis of 11 555 probands identifies 60 dominant congenital heart disease genes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2025, 122(13):e2420343122.

[专业责任编辑:于学文]

[中文编辑:刘昕田;英文编辑:杨周岐]