

[出生缺陷预防]

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

陈惠,梅燕,刘百灵,黄杏玲,岑白梅,莫媚媚

(广州市妇女儿童医疗中心柳州医院/广西妇产疾病临床研究中心/
广西科技大学附属妇产医院、儿童医院围生保健科,广西柳州 545001)

[摘要]目的 探讨拷贝数变异测序(CNV-seq)应用在胎儿鼻骨发育结果检测的临床价值。方法 选取2018年8月至2019年12月在广州市妇女儿童医疗中心柳州医院进行产前超声筛查发现胎儿鼻骨发育异常的孕妇160例为研究对象,比较染色体核型分析和CNV-seq技术检测结果差异。结果 染色体核型分析检测出39例染色体异常,其中常染色体数目异常32例,性染色体异常5例,染色体结构异常2例;CNV-seq检测出16例染色体异常,其中多态性9例,明确致病性7例;年龄 ≥ 35 岁孕妇羊水染色体核型异常检出率高于年龄 < 35 岁孕妇,且在年龄 ≥ 35 岁孕妇中,羊水染色体核型异常检出率高于CNV-seq检测(χ^2 值分别为15.856、20.928, $P < 0.05$);胎龄 < 24 周羊水染色体核型异常检出率高于胎龄 ≥ 24 周,且在胎龄 < 24 周中,羊水染色体核型异常检出率高于CNV-seq检测(χ^2 值分别为16.979、16.311, $P < 0.05$);产前诊断指征2项及以上者羊水染色体核型异常检出率高于2项以下者,而CNV-seq异常检出率明显低于2项以下者(χ^2 值分别为9.246、10.338, $P < 0.05$);在产前诊断指征2项及以上者中,羊水染色体核型异常检出率高于CNV-seq检测($\chi^2 = 27.655$, $P < 0.05$)。结论 在产前超声筛查出胎儿鼻骨发育异常的孕妇中,CNV-seq有较好的应用价值,可弥补染色体核型分析的不足,有助于染色体结构异常的检出。

[关键词]拷贝数变异测序;染色体核型分析;胎儿;鼻骨发育不良;应用价值

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.06.011

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)06-0069-06

Application of copy number variation sequencing in detecting fetal nasal bone dysplasia

CHEN Hui, MEI Yan, LIU Bailing, HUANG Xingling, CEN Baimei, MO Meimei

(Department of Perinatal Health Care, Guangzhou Women and Children's Medical Center Liuzhou Hospital/

Guangxi Clinical Research Center for Gynecological and Obstetric Diseases/ Maternity Hospital and

Children's Hospital Affiliated to Guangxi University of Science and Technology, Guangxi Liuzhou 545001, China)

[Abstract] **Objective** To Explore clinical value of copy number variation sequencing (CNV-seq) in detecting fetal nasal bone dysplasia. **Methods** 160 pregnant women who underwent prenatal ultrasound screening and were found to have abnormalities in fetal nasal bone development in Liuzhou Hospital of Guangzhou Women and Children's Medical Center from August 2018 to December 2019 were selected as research subjects. The differences in detection rate of chromosome abnormalities by chromosome karyotype analysis and by CNV-seq were compared. **Results** Chromosome karyotype analysis shown that 39 cases of chromosome abnormalities were found, including 32 cases of abnormal number of autosomes, 5 cases of abnormal sex chromosomes and 2 cases of chromosomal structural abnormalities. CNV-seq shown that 16 cases of chromosome abnormalities were found, including 9 cases of polymorphisms and 7 cases of confirmed pathogenic CNVs. The detection rate of amniotic fluid chromosome abnormalities in the pregnant women aged ≥ 35 years was higher than that in those pregnant women aged < 35 years, and among the pregnant women aged ≥ 35 years, the detection rate of amniotic fluid chromosome abnormalities by chromosome karyotype analysis was higher than that by CNV-seq ($\chi^2 = 15.856$ and 20.928 respectively, both $P < 0.05$). The detection rate of amniotic fluid chromosome abnormalities by chromosome karyotype analysis was higher in the pregnant women with gestational age < 24 weeks than that in those pregnant women with gestational age ≥ 24 weeks, and in those pregnant women with gestational age < 24 weeks, the detection rate of chromosome abnormalities in amniotic fluid by chromosome karyotype analysis was higher than that by CNV-seq ($\chi^2 = 16.979$ and 16.311 respectively, both $P < 0.05$). The detection rate of amniotic fluid chromosome abnormalities by

[收稿日期]2023-06-01

[基金项目]广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(Z20180032);广西科技计划项目(广西妇产疾病临床医学研究中心-桂科 AD22035223)

[作者简介]陈惠(1976—),女,副主任医师,主要从事围生保健与产前诊断研究。

chromosome karyotype analysis in the pregnant women with 2 or more prenatal diagnostic indications was higher than that in those pregnant women with less than 2 prenatal diagnostic indications, while by CNV-seq, the detection rate of chromosome abnormalities in the pregnant women with 2 or more prenatal diagnostic indications was significantly lower than that in those pregnant women with less than 2 prenatal diagnostic indications ($\chi^2 = 9.246$ and 10.338 respectively, both $P < 0.05$). Among the pregnant women with 2 or more indications for prenatal diagnosis, the detection rate of amniotic fluid chromosome abnormalities was higher than that by CNV-seq ($\chi^2 = 27.655$, $P < 0.05$). **Conclusion** CNV-seq has good application value in the pregnant women who were found to have developmental abnormalities of fetal nasal bone found in prenatal ultrasound screening, which can compensate for shortcomings of chromosome karyotype analysis and help to identify those chromosomal structural abnormalities.

[Key words] copy number variation sequencing; chromosome karyotype analysis; fetus; nasal bone dysplasia; application value

随着产前诊断技术的不断发展,胎儿鼻骨测量已经成为孕早期及中期的常规检查项目。研究表明,在核型正常的胎儿中,胎儿鼻骨发育不良的发生率约为 $0.5\% \sim 4.5\%$ ^[1]。众所周知,鼻骨发育不良与胎儿染色体异常有关,例如与 13、18、21 三体综合征和 Turner 综合征有关,尤其与 21 三体综合征的关系密切^[2-4]。此外,胎儿的一些罕见疾病也与鼻骨发育不全有关,例如 Cri du chat (5p-) 综合征、Wolf-Hirschhorn 综合征 (4p-) 和 Fryns 综合征等^[5]。基于细胞遗传学的染色体核型分析技术可以通过直接观察染色体来检测染色体的数目和结构变化,但不能直接检测基因组 DNA 的变化,因其不仅分辨率低、流程复杂、报告周期长,报告结果还受医师经验的影响^[6]。因此,有必要开发新的高效筛查技术,以提高染色体异常的检出率。拷贝数变异测序 (copy number variations sequencing, CNV-seq) 分析是一种对样本进行测序分析的方法,将测序结果与人类参考基因组进行比较,通过生物信息学分析发现拷贝数变异 (copy number variations, CNV)。CNV-seq 不仅可以检测染色体核型分析覆盖的染色体变异,还可以检测芯片探针无法覆盖的染色体微缺失和微重复,检测成本低、通量高、重复性好^[7]。本研究旨在对比染色体核型分析,进一步探索 CNV-seq 应用于鼻骨发育不良检测的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 8 月至 2019 年 12 月在广州市妇女儿童医疗中心柳州医院进行产前超声筛查的 160 例孕妇为研究对象。纳入标准:超声筛查发现鼻骨发育异常;研究对象均了解本研究并签署知情同意书。

排除标准:①产前诊断禁忌症;②近 1 个月内有外源 DNA 的免疫治疗;③近 1 年内有输血史;④接受过移植手术、肝细胞治疗。最终纳入孕妇年龄为 18~43 岁,孕龄为孕 11~30⁺ 周。本研究经过医院伦理委员会批准(批号:20180801)。

1.2 检测方法

1.2.1 染色体核型分析

对入组的孕妇进行遗传咨询,根据孕周采取相应产前诊断方法:孕 11~13⁺ 周行绒毛膜穿刺术,孕 14~26 周者行羊膜腔穿刺术,孕周 ≥ 27 周行脐静脉穿刺术。标本收集后进行培养、制片、消化及染色等,之后进行常规 G 显带分析。利用染色体自动扫描系统扫描玻片,挑选分散良好、条带清晰、至少达到 320 条带水平的中期分裂相进行分析,每个病例计数 25~30 个分裂象、分析 ≥ 5 个核型,如发现异常,则增加计数和分析数量。

1.2.2 CNV-seq 检测

使用 DNA 试剂盒提取基因组 DNA。将提取的基因组 DNA 片段化,用衔接子末端连接,扩增以产生测序文库。测序在 Illumina 测序平台上进行。然后使用基因组变异数据库 (Database of Genomic Variants, DGV) (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/homr>)、集成资源 (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources, DECIPHER) 的人类基因组变异和表型数据库 (<http://decipher.sanger.ac.uk>)、人类在线孟德尔遗传数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 数据库 (<http://www.omim.org>) 和加州大学圣克鲁斯分校数据库 (University of California, Santa Cruz, UCSC) (<https://genome.ucsc.edu>) 进行分析。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (Ameri-

can College of Medical Genetics and Genomics, AC-MG)指南^[8-9], CNV 的临床意义分为 5 个等级:致病性 CNV、可能致病性 CNV、临床意义不明性 CNV、可能良性 CNV、良性 CNV。将所有致病性 CNV、可能致病性 CNV 及大于 1Mb 的重复和大于 500kb 的缺失的临床意义不明性 CNV 列入统计。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 软件。计数资料采用例数(n)和百分比(%)表示,组间差异比较使用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 羊水染色体核型分析结果

160 例羊水细胞经检测发现,39 例染色体异常,见表 1。

2.2 CNV-seq 检测结果

经 CNV-seq 检测,共检出染色体结构异常 16 例,见表 2。其中 7 例明确致病性结果的具体基因见表 3。

表 1 羊水染色体核型分析结果

Table 1 Results of amniotic fluid chromosome karyotype analysis

类型	例数	构成比(%)
染色体异常	39	100.00
染色体数目异常	37	94.87
常染色体数目异常	32	82.05
21 三体	28	71.79
18 三体	3	7.69
13 三体	1	2.56
性染色体数目异常	5	12.82
47,XXY	1	2.56
47,XYY	1	2.56
47,XXX	3	7.69
染色体结构异常	2	5.13

表 2 CNV-seq 检测结果

Table 2 Results of CNV-seq

类型	例数	构成比(%)
染色体结构异常	16	100.00
明确致病性	7	44.00
多态性	9	56.00

表 3 7 例明确致病性结果

Table 3 Detailed results of 7 cases of confirmed pathogenic CNVs

序号	年龄	孕周	B 超结果	CNVs 结果	致病性
1	31 岁	24 ⁺¹ 周	胎儿鼻骨未见显示	seq[hg19]dup(7)(p14.1) chr7:g.40700001_42320000dup	患者主要表现为胎儿宫内发育迟缓、身材矮小、动脉导管未闭、室间隔缺损、短鼻、半椎体、小舌畸形、手足异常、下丘脑错构瘤、垂体功能障碍等。
2	32 岁	23 ⁺² 周	胎儿鼻骨未见显示	seq[hg19]del(17)(p12) chr17:g.14100001_15420000del	HNPP 综合征是一种常染色体显性遗传的周围神经病,又称腊肠样神经病、家族性复发性多神经病。
3	32 岁	23 ⁺² 周	胎儿鼻骨未见显示	seq[hg19]dup(X)(p22.31) chrX:g.6440001_8060000dup	主要的临床表征为发育迟缓、智力障碍、特殊面容、自闭症等。
4	29 岁	16 ⁺³ 周	胎儿鼻骨未见显示, NT 增厚,胎儿心脏异常	seq[hg19]del(13)(q31.1q34) chr13:g.84620001_115100000del	Microcoria, congenital 综合征为常染色体显性遗传,患者主要表现为双侧先天性小瞳孔、虹膜扩张肌发育不全、虹膜透照缺损、小管旁结缔组织增厚、近视等,部分患者还表现为青光眼、前房角发育不全、眼压高等。
5	26 岁	25 ⁺⁵ 周	胎儿鼻骨未见显示	seq[hg19]dup(9)(p24.3) chr9:g.300001_680000 dupseq[hg19]dup(7)(q11.21) chr7:g.62140001_62640000dup	与神经发育疾病(精神分裂症、双相障碍、自闭症谱系障碍、注意力缺陷多动障碍、抑郁等)有关
6	23 岁	27 ⁺¹ 周	胎儿鼻骨未见显示, 室间隔缺损	seq[hg19]del(16)(q24.3) chr16:g.88980001_89440000del	患者主要表现为发育迟缓、智力障碍、小头畸形、特殊面容(鼻孔前翻、鼻翼发育不全、长脸裂等)、巨牙、少牙畸形、隐睾、胸椎后凸、指(趾)内弯、骨成熟延迟等,部分患者还表现为癫痫、身材矮小、脑电图异常等。
7	26 岁	13 ⁺³ 周	胎儿鼻骨未见显示	seq[hg19]del(4)(q34.3q35.1) chr4:g.180740001_185940000del	患者主要表现为张力减退、近端肌肉无力、脊柱侧弯、小头畸形、髋关节发育不良、身材矮小、宫内发育迟缓、精神运动发育迟滞、智力障碍、行走困难、构音障碍、低钾症等。

2.3 不同孕妇染色体异常检出率比较

年龄 ≥ 35 岁孕妇羊水染色体核型异常检出率高于年龄 < 35 岁孕妇,且在年龄 ≥ 35 岁孕妇中,羊水染色体核型异常检出率高于 CNV-seq 检测(χ^2 值分别为 15.856、20.928, $P < 0.05$);胎龄 < 24 周羊水染色体核型异常检出率高于胎龄 ≥ 24 周,且在胎龄 < 24 周中,羊水染色体核型异常检出率高于 CNV-seq

检测(χ^2 值分别为 16.979、16.311, $P < 0.05$);产前诊断指征 2 项及以上者羊水染色体核型异常检出率高于 2 项以下者,而 CNV-seq 异常检出率明显低于 2 项以下者(χ^2 值分别为 9.246、10.338, $P < 0.05$);在产前诊断指征 2 项及以上者中,羊水染色体核型异常检出率高于 CNV-seq 检测($\chi^2 = 27.655$, $P < 0.05$),见表 4。

表 4 不同孕妇染色体异常检出率比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of detection rates of chromosome abnormalities by the two methods among different groups of pregnant women [n(%)]

组别	例数	染色体异常检出率		χ^2	P
		羊水染色体核型分析	CNV-seq 检测		
年龄					
<35 岁	114	18(15.79)	14(12.28)	0.582	0.446
≥35 岁	46	21(45.65)	2(4.35)	20.928	<0.001
χ^2		15.856	1.495		
P		<0.001	0.221		
胎龄					
<24 周	99	35(35.35)	11(11.11)	16.311	<0.001
≥24 周	61	4(6.56)	5(8.20)	<0.001	0.999
χ^2		16.979	0.356		
P		<0.001	0.551		
产前诊断指征					
2 项及以上	81	28(34.57)	2(2.47)	27.655	<0.001
2 项以下	79	11(13.92)	14(17.72)	0.428	0.513
χ^2		9.246	10.338		
P		0.002	0.001		

3 讨论

相关数据统计,我国新生儿出生缺陷发生率高达 5.6%,其中约有 25%的出生缺陷与染色体异常及基因缺陷等遗传因素相关^[10]。因此,预防和发现先天性缺陷的胎儿是产前筛查与诊断的重要任务。目前,产前筛查和诊断可采取的主要方法有妊娠早/中期的血清学检查、超声影像检查和无创 DNA 检查等^[11]。近年来,随着影像学及分子生物学领域的不断进步,用于产前筛查和诊断胎儿结构畸形及染色体异常的技术水平也在不断提高。

3.1 CNV-seq 检测结果与鼻骨发育不良的关系

许多 CNV 在人群中是良性变异,但仍然存在不

少的致病拷贝数变异,并导致基因组疾病^[12]。鼻骨发育不良可能是与临床 CNV 相关的面部畸形的客观标志物^[2]。常规染色体核型分析是目前用于检测胎儿染色体数量和结构异常的金标准。然而,这种方法有一定的局限性,例如分辨率有限,可能导致 $< 5\text{Mb}$ 的染色体结构异常无法辨别诊断^[13]。CNV-seq 主要是通过有效检出遗传物质增减即基因拷贝数量变化而实现对染色体异常情况进行筛查的目的。CNV-seq 技术可对母亲羊水水中的循环游离 DNA 进行测序,并且在筛查具有高灵敏度和特异性的胎儿染色体非整倍性检测领域非常成熟^[14]。与传统的染色体核型分析相比,CNV-seq 提供了更高分辨率分析,可以准确可靠地诊断具有临床意义的

CNV。CNV-seq 还存在许多潜在的优势,包括高通量样品分析、更低的基因组 DNA (genomic DNA, gDNA) 输入检测和更短的周转时间等^[15-16]。另外,有研究显示,CNV-seq 相对于染色体核型分析的 CNV 检出率提高了约 1%,并首次提出 CNV-seq 可被视为检测致病性 CNV 的一级诊断技术^[17]。甚至还有建议提出,可通过受累器官系统和观察到的异常数量将超声检出异常胎儿的致病性 CNV 频率做进一步的细化分析。

3.2 引起胎儿鼻骨发育不良的 CNV 主要因素

我们的研究发现,引起胎儿鼻骨发育不良的 CNV 主要是常染色体数目异常,其中 21 三体占比最高,与前期研究结果一致^[18]。相较于染色体核型分析,CNV-seq 针对引起 CNV 的染色体结构异常的临床检出率更高。表明相较于染色体核型分析,CNV-seq 能够有效降低胎儿染色体结构异常性疾病的漏诊率。随后我们针对该结果进行了不同年龄、胎龄、产前诊断指征的亚组分析,发现年龄 ≥ 35 岁、胎龄 < 24 周及产前诊断指征 2 项及以上羊水染色体核型分析染色体异常检出率显著高于 < 35 岁、 ≥ 24 周和产前诊断指征 2 项以下的羊水染色体核型分析染色体异常检出率。且在年龄 ≥ 35 岁、胎龄 < 24 周及产前诊断指征 2 项及以上的孕妇中,羊水染色体核型分析的染色体异常检出率高于 CNV-seq 检测。而产前诊断指征 2 项以下 CNV-seq 异常检出率明显高于 2 项以上。以上结果表明年龄 ≥ 35 岁、胎龄 < 24 周及产前诊断指征 2 项及以上的孕妇可能更容易发生染色体数目异常,产前诊断指征 2 项以下的孕妇可能更容易发生染色体结构异常。染色体结构异常主要包括染色体易位、倒位、衍生、插入等。当染色体发生变异继而断裂时,会出现不同染色体的易位、重排和重新连接等,从而在修复过程中形成新的衍生染色体^[19-20]。如果衍生染色体在断点处表现出片段缺失或基因损伤,即为不平衡易位和/或倒置。染色体结构异常通常没有基因的增减,但也存在染色体微小片段的重复或缺失,并且其位置效应及一些功能基因的断裂,很有可能影响基因的表达及调控^[21]。虽然特异性微缺失和微重复很少见,但在致病性 CNV 中比全染色体非整倍性中的异常更常见,并且可以具有相同或更严重的表型^[22]。另有研究显示,高龄孕妇、多项产前诊断指

征及胎龄较小者染色体异常发生率较高,并且随着母体年龄增长生成畸形配子的概率增加,易发生染色体不分离导致胎儿染色体“三体”疾病^[23-25]。因此,CNV-seq 针对染色体结构异常的检出率更高,范围更广泛。

综上所述,CNV-seq 具有较好的应用价值,可弥补染色体核型分析的不足,有助于染色体结构异常的检出。

【参考文献】

- [1] Zhang F, Long W, Zhou Q, et al. Is Prenatal diagnosis necessary for fetal isolated nasal bone absence or hypoplasia? [J] Int J Gen Med, 2021, 14(8): 4435-4441.
- [2] Du Y, Ren Y, Yan Y, et al. Absent fetal nasal bone in the second trimester and risk of abnormal karyotype in a prescreened population of Chinese women [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2018, 97(2): 180-186.
- [3] Manegold-Brauer G, Maymon R, Shor S, et al. Down's syndrome screening at 11-14 weeks' gestation using pre-nasal thickness and nasal bone length [J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299(4): 939-945.
- [4] Gu Y Z, Nisbet D L, Reidy K L, et al. Hypoplastic nasal bone: a potential marker for facial dysmorphism associated with pathogenic copy number variants on microarray [J]. Prenat Diagn, 2019, 39(2): 116-123.
- [5] Xing Y, Holder J, L Jr, Liu Y, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(2): 289-295.
- [6] Martinez-Portilla R J, Pauta M. Added value of chromosomal microarray analysis over conventional karyotyping in stillbirth work-up: systematic review and meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 53(5): 590-597.
- [7] Zhao X, Fu L. Efficacy of copy-number variation sequencing technology in prenatal diagnosis [J]. J Perinat Med, 2019, 47(6): 651-655.
- [8] 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.
- [9] Brandt T, Sack L M. Adapting ACMG/AMP sequence

- variant classification guidelines for single-gene copy number variants[J].Genet Med,2020,22(2):336-344.
 - [10]李小敏,陆叶,罗迪美.基因组拷贝数变异测序技术在超声异常胎儿诊断中的应用[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(21):78-80.
 - [11]彭亚琴,徐晶晶,胡月,等.核型分析联合拷贝数测序在颈项透明层增厚胎儿染色体异常中的应用研究[J].中华疾病控制杂志,2020,24(6):706-710.
 - [12]贾广珠.CNV-seq 联合染色体核型分析在产前诊断中的应用研究[D].青岛:青岛大学,2020.
 - [13]Chau M H K,Cao Y,Kwok Y K Y,et al.Characteristics and mode of inheritance of pathogenic copy number variants in prenatal diagnosis[J].Am J Obstet Gynecol,2019,221(5):493.e1-493.e11.
 - [14]Zhang L,Ren M,Song G,et al.Prenatal diagnosis of sex chromosomal inversion,translocation and deletion[J].Mol Med Rep,2018,17(2):2811-2816.
 - [15]范新萍,岳育红,龚丽芸,等.染色体核型分析联合拷贝数变异测序技术在产前诊断中的应用研究[J].中国医刊,2022,57(7):762-767.
 - [16]Zampaglione E,Kinde B,Place E M,et al.Copy-number variation contributes 9% of pathogenicity in the inherited retinal degeneration[J].Genet Med,2020,22(6):1079-1087.
 - [17]Ibrahim Y,Hotaling J.Sperm epigenetics and its impact on male fertility, pregnancy loss, and somatic health of future offsprings[J].Semin Reprod Med,2018,36(3-4):233-239.
 - [18]Lan L,She L,Zhang B,et al.Prenatal diagnosis of 913 fetuses samples using copy number variation sequencing[J].J Gene Med,2021,23(5):e3324.
 - [19]Hollox E J,Zuccherato L W,Tucci S.Genome structural variation in human evolution[J].Trends Genet,2022,38(1):45-58.
 - [20]Spealman P,De T,Chuong J N,et al.Best practices in microbial experimental evolution: using reporters and long-read sequencing to identify copy number variation in experimental evolution[J].J Mol Evol,2023,91(3):356-368.
 - [21]时盼来,侯雅勤,陈铎,等.应用 CNV-seq 技术分析 217 例鼻骨发育不良胎儿的基因组拷贝数变异[J].中华医学遗传学杂志,2022,39(10):1076-1079.
 - [22]孙雪晶,张俊梅,舒静,等.CNV-seq 技术在流产组织遗传病因学中的临床应用价值[J].中国妇幼保健,2023,38(9):1700-1705.
 - [23]岳发贵.产前高频致病 CNVs 基因型-表型关系及复发性流产全基因组测序研究[D].吉林:吉林大学,2023.
 - [24]唐艳,卢守莲,王珏.染色体核型分析联合 CNV-Seq 检测在高龄孕妇产前诊断中的临床应用[J].系统医学,2022,7(15):164-168.
 - [25]王丽,符小艳,洪燕,等.小于胎龄且不伴结构异常胎儿染色体异常的研究[J].新医学,2020,51(7):553-557.
- [专业责任编辑:帖利军]
[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨周岐]