临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003573

回顾性分析染色体核型分析和CMA在产前诊断中的应用价值

沈梦婕，陈　科，童珂雅，陈宏蕊，杨松玲，张孝东
（重庆医科大学附属妇女儿童医院生殖医学中心、人类胚胎工程重庆市重点实验室，重庆　400013）

【摘　要】目的：探讨羊水细胞染色体核型分析和染色体微阵列分析（chromosomal microarray analysis，CMA）在产前诊断中的应用价值。**方法：**回顾性分析1 575例羊水染色体核型分析结果和CMA结果。**结果：**①染色体核型分析和CMA异常检出率分别为5.84%和11.68%，联合应用2种方法异常检出率为13.65%；②核型分析正常样本中，超声结构异常、超声软指标（ultrasound soft markers，USM）提示和超声未见异常病例，致病性和可能致病性拷贝数变异（copy number variations，CNVs）检出率分别为3.03%、1.54%和1.10%。**结论：**在产前诊断中联合应用染色体核型分析和CMA可有效提高染色体异常检出率，尤其是超声结构异常人群。嵌合体病例需根据具体情况选择适宜的检测技术和样本。特殊微结构变异位点应当进行长期有效的病例随访。

【关键词】染色体核型分析；染色体微阵列分析；产前诊断；基因组拷贝数变异
【中图分类号】R714.15　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-08-31

A retrospective analysis of the application value of chromosome karyotyping and chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis

Shen Mengjie，Chen Ke，Tong Keya，Chen Hongrui，Yang Songling，Zhang Xiaodong
（*Chongqing Key Laboratory of Human Embryo Engineering，Center for Reproductive Medicine，Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the application value of chromosome karyotyping and chromosomal microarray analysis（CMA）in prenatal diagnosis. ***Methods*：** We retrospectively analyzed the karyotyping and CMA results of 1 575 amniotic fluid samples. ***Results*：** The detection rates of abnormalities by karyotyping，CMA，and their combination were 5.84%，11.68%，and 13.65%，respectively. In the samples of normal karyotypes，for cases of sonographic structural anomalies，ultrasound soft markers，and normal structure on ultrasonography，the detection rates of pathogenic/likely pathogenic copy number variations were 3.03%，1.54%，and 1.10%，respectively. ***Conclusion*：** Prenatal abnormality detection rate can be improved effectively by combining karyotyping and CMA，especially for cases of sonographic structural anomalies. The detection of chimerism should select appropriate technologies and samples. Special microstructural variations should be monitored for a long term.

【Key words】chromosomal karyotyping；chromosomal microarray analysis；prenatal diagnosis；copy number variation

据2012年我国出生缺陷防治报告，我国出生缺陷的发生率约为5.6%[1]，其中染色体畸变约占出生缺陷遗传学病因的80%以上[2]，主要包括染色体数目异常和结构异常。羊水细胞染色体核型分析能够检出染色数目异常和易位、倒位、插入及较大片段缺失/重复等结构异常。随着产前诊断技术的发展及对人类全基因组拷贝数变异（copy number variations，CNVs）的分析，由CNVs所致的染色体微缺失/微重复综合征（microdeletion/microduplication syndromes，MMS）已明确300余种，综合发病率近1/600，占染色体畸变所致出生缺陷的一半[2-5]。染色体微阵列分析（chromosomal microarray analysis，CMA）基于固态芯片平台，能对微量DNA样本进行分析，检出>100 kb的CNVs。本研究联合应用羊水细胞染色体核型分析和CMA对1 575例高危单胎孕妇羊膜腔穿刺羊水标本进行检测，并对检测结果进行回顾性分析，以评估两者在产前诊断中的应用价值。

作者介绍：沈梦婕，Email：shenmj_635@126.com，研究方向：细胞遗传学。
通信作者：张孝东，Email：zhangxd207@163.com。
基金项目：重庆市科技局面上资助项目（编号：cstc2016shmszx130026）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240925.1740.002（2024-09-27）

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017年1月至2018年10月在重庆市妇幼保健院产前诊断中心就诊的高危单胎孕妇1 575例，年龄（33±5）岁（范围19~47岁），孕周（19.6±2.6）周（范围15~33周）。病史资料记录完整，符合卫生部产前诊断指征，至少满足以下1项：①高龄妊娠（妊娠年龄≥35岁）；②唐氏综合征血清学筛查高风险；③无创产前筛查（noninvasive prenatal testing，NIPT）高风险；④超声筛查异常；⑤不良孕产史或遗传性疾病家族史（图1）。

1.2 方法

1.2.1 羊水标本采集 孕妇和家属均签署《羊膜腔穿刺术及羊水染色体产前诊断知情同意书》和《经腹羊膜腔穿刺术后注意事项知情同意书》，经重庆市妇幼保健院医学伦理委员会批准，1 575例入选孕妇在B超引导下经腹行羊膜腔穿刺术，抽取30 mL羊水。

1.2.2 染色体核型分析 按细胞遗传实验室羊水细胞培养及染色体核型分析标准操 作程序：20 mL羊水离心，弃上清，双线培养7~9 d（37 ℃，5%二氧化碳），收获细胞、制片、G显带。至少计数20个中期分裂相，分析5个核型，参考《人类细胞遗传学国际命名体制》（ISCN2013）描述核型分析结果。

1.2.3 CMA 按照Illumina Human CytoSNP-12芯片操作手册10 mL羊水离心，弃上清，DNeasy核酸提取试剂盒（DNeasy Blood & Tissue Kit，Qiagen）提取羊水细胞DNA，美国Illumina CytoSNP-12芯片，ISCAN扫描系统采集数据，应用Karyostudio软件，结合国际常用基因组与表型公共数据库，包括OMIM（https://www.omim.org/）、ClinGen（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/index.shtml/）、DGV（http://dgv.tcag.ca/dgv/app/）、DECIPHER（http://dgv.tcag.ca/dgv/app/）等分析结果。按照CNVs临床意义界定指南[6]对>100 kb的CNVs进行分类：①致病性（pathogenic，P）；②可能致病性（likely pathogenic，LP）；③临床意义不明确（variants of unknown significance，VOUS）；④可能良性（likely benign，LB）；⑤良性（benign，B）。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行配对卡方检验，比较2种方法在不同指征分组中的差异。统计输出Kappa值，Kappa≥0.75，说明2种方法诊断结果一致性较好；0.4≤kappa<0.75，说明2种方法诊断结果一致性一般；Kappa<0.4，说明2种方法诊断结果一致性较差。检验水准α=0.05。

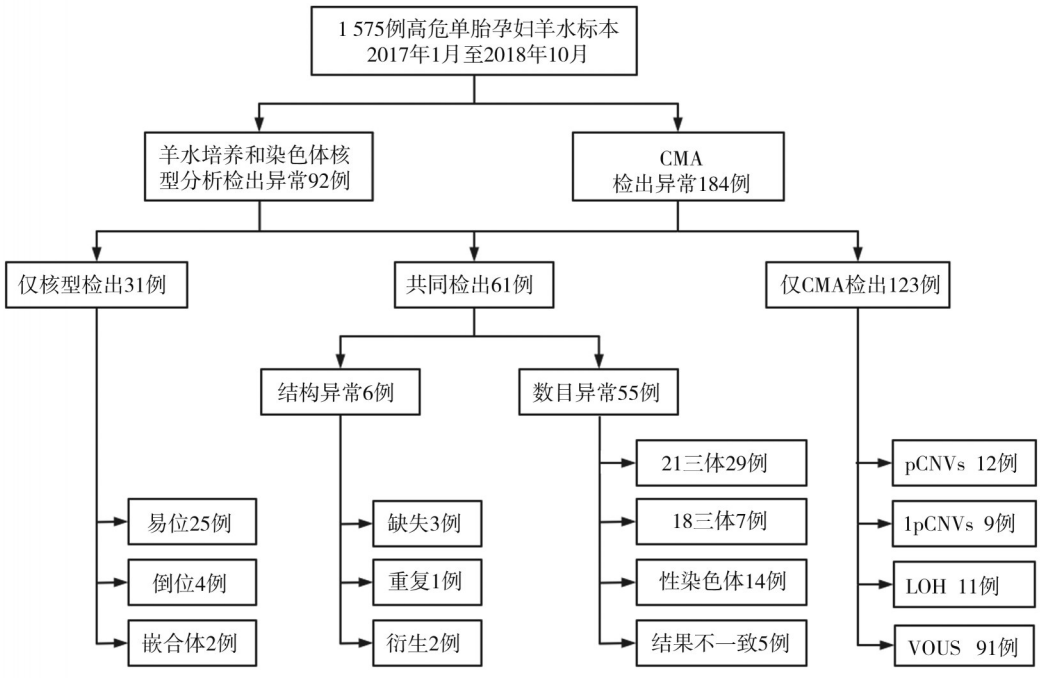
2 结 果

2.1 染色体核型分析结果

针对所有样本染色体核型分析检出染色体多态性变异68例，染色体异常92例，异常检出率5.84%（92/1 575），其中染色体数目异常51例，包括21三体29例、18三体7例、性染色数目异常15例；染色体结构异常35例，包括平衡易位25例、倒位4例、缺失3例、重复1例、衍生染色体2例；嵌合体6例，包括2例性染色体嵌合，2例平衡易位嵌合，1例21三体嵌合和1例标记染色体嵌合（表1）。

2.2 CMA结果

针对所有样本CMA检出异常184例，异常检出率11.68%（184/1 575），其中非整倍体51例，嵌合体4例，杂合性缺失（loss of heterozygosity，LOH）11例，CNVs 118例，包括致病性CNVs（pCNVs）18例，可能致病性CNVs（lpCNVs）9例，VOUS 91例（表2）。



注：pCNVs致病性拷贝数数据；1pCNVs可能致病性拷贝数变异；LOH杂合性缺失；VOUS临床意义不明

图1 1 575例羊水标本检测结果流程图

表1 1575例羊水细胞染色体核型分析结果

类别	例数(例)	异常率(%)
染色体数目异常	51	3.24
性染色体	15	0.95
18三体	7	0.44
21三体	29	1.84
染色体结构异常	35	2.22
易位	25	1.59
倒位	4	0.25
缺失	3	0.19
重复	1	0.06
衍生染色体	2	0.13
嵌合体	6	0.38
标记染色体	1	0.06
21三体	1	0.06
性染色体	2	0.13
易位	2	0.13
合计	92	5.84

表2 1 575例羊水CMA结果

类别	例数(例)	异常率(%)
非整倍体	51	3.24
嵌合体	4	0.25
LOH	11	0.70
部分CNVs	118	7.49
pCNVs	18	1.14
lpCNVs	9	0.57
VOUS	91	5.78
合计	184	11.68

2.3 联合应用核型分析和CMA结果分析

针对所有样本联合2项技术共检出异常215例，异常检出率13.65%。其中核型分析和CMA均异常61例，核型异常而CMA正常31例，核型分析额外检出率1.97%；核型分析正常而CMA异常123例，CMA额外检出率7.81%，其中pCNVs和lpCNVs共21例，检出率为1.33%（表3）。

2.4 染色体核型分析未见异常病例CMA检出结果分析

染色体核型分析正常病例共计1 483例，其中超声检查结构异常132例，软指标（ultrasound soft markers，USM）提示259例，超声检查未见异常1 092例。核型分析正常样本中共检出pCNVs和lpCNVs 20例，检出率1.35%，其中超声检查结构异常病例pCNVs和lpCNVs共4例，检出率3.03%，USM提示病例pCNVs和lpCNVs共4例，检出率1.54%，超声检查未见异常病例pCNVs和lpCNVs共12例，检出率1.10%（表4）。

表3 联合应用核型分析和CMA结果分析

类别	例数(例)	异常率(%)
核型分析和CMA均异常	61	3.87
非整倍体	55	3.49
结构异常	6	0.38
核型异常而CMA正常	31	1.97
易位	27	1.71
倒位	4	0.25
核型分析正常而CMA异常	123	7.81
LOH	11	0.70
pCNVs	12	0.76
lpCNVs	9	0.57
VOUS	91	5.78
合计	215	13.65

2.5 不同临床指征组间核型分析与CMA检出结果分析

根据产前诊断指征不同1 575例样本可分为6组：高龄组、唐筛高风险组、NIPT高风险组、超声异常组、USM提示组（包括NT增厚、单脐动脉、鼻骨发育不良等）和不良孕产史及遗传性疾病家族史组（包括夫妇染色体异常）。通过对各组核型分析和CMA检出结果分析，除NIPT高风险组和不良孕产史及遗传性疾病家族史组外，核型分析与CMA检出率均有明显差别。NIPT高风险组两种方法检出结果一致性好（Kappa=0.828，P<0.001）；不良孕产史及遗传性疾病家族史组2种方法检出结果一致性较差（Kappa=0.102，P>0.05）；其他各组2种方法检出结果一致性较好（表5）。

2.6 妊娠结局

2.6.1 染色体数目异常 羊水细胞染色体核型分析染色体数目异常55例，54例涉及18、21和性染色体数目异常，均终止妊娠；1例标记染色体嵌合体（母亲轻微智力障碍，外院外周血染色体检查异常，拒绝提供报告）顺产未见明显异常，随访至4^{+}岁，监护人述语言和智力发育迟缓（表6 case 1）。

2.6.2 染色体结构异常 羊水细胞染色体核型分析染色体结构异常37例，6例非平衡性结构异常与CMA检出结果一致，终止妊娠（表6 case 2~7）。染色体易位或倒位31例继续妊娠，其中17例染色体结构异常遗传自表型正常的亲本。

表4 染色体核型分析未见异常病例CMA检出结果分析（n；n，%）

类别	例数	VOUS	pCNVs	lpCNVs	pCNVs和lpCNVs检出率
超声检查结构异常	132	10	3	1	4(3.03)
USM提示	259	18	4	0	4(1.54)
超声检查未见异常	1 092	70	5	7	12(1.10)
合计	1 483	98	12	8	20(1.35)

2.6.3 部分CNVs CMA检出pCNVs 18例，6例染色体部分缺失或重复，包含较多基因，与核型分析结果一致，均终止妊娠。12例MMS，分别为DiGeorge综合征3例，16p11.2微重复综合征2例和微缺失综合征2例，16p13.11微缺失综合征1例，Potocki-Lupski综合征1例（17p11.2微重复），腓骨肌萎缩综合征（charcot-marie-tooth syndrome type 1A，CMT1A）1例（17p12微重复），肾囊肿与糖尿病综合征（Renalcysts and Diabetes syndrome，RCAD）1例（17q12微缺失），血小板减少伴桡骨缺失综合征（Thrombocytopenia with Absent Radii syndrome，TAR）1例（1q21.1q21.2微重复）（详见表7）。

表5 不同临床指征组间核型分析与CMA的检出结果分析

产前诊断指征	例数（例）	核型分析异常检出率	CMA异常检出率	P（Mc）	Kappa（P）
高龄	641	2.50（16）	9.05（58）	<0.001	0.269（P<0.001）
唐筛高风险	215	1.86（4）	6.98（15）	0.001	0.404（P<0.001）
NIPT高风险	53	28.30（15）	35.85（19）	0.125	0.828（P<0.001）
超声异常	139	5.04（7）	14.39（20）	0.001	0.400（P<0.001）
USM提示	284	8.80（25）	15.85（45）	<0.001	0.613（P<0.001）
不良或遗传	243	10.29（25）	10.70（26）	1	0.102（P=0.161）
合计	1 575	5.84（92）	11.62（183）	<0.001	0.420（P<0.001）

表6 7例染色体核型分析异常病例的结果分析及妊娠结局

病例	产前诊断指征	核型分析结果	CMA结果（参考基因组GRCh37/hg19）	妊娠结局
case 1	NIPT示dup（15）（q11.2-q13.1）（6.13M）	mos 47，XY，+mar[11]/46，XY[16]	15q11.1q13.1（20161372-28939335）×3 mat	顺产，语言和智力发育迟缓
case 2	超声示半叶全前脑	46，XX，del（13）（q32.1）	13q32.1（95680285-115106996）×1	终止妊娠
case 3	NIPT示13三体（4.63M）	46，XX，del（13）（q33.2）	13q32.1（105369014-115106996）×1	终止妊娠
case 4	超声示部分肠管回声稍增强	46，XX，del（4）（p15.32）	4p15.32（48283-16642464）×1	终止妊娠
case 5	超声示鼻骨不全	46，XX，der（2）（2pter→2q37::11q13.3→qter）	11q13.3q25（69442963-134944006）×3	终止妊娠
case 6	超声示鼻骨未显示	46，XX，der（9）（9pter→9p11::9p24→9qter）	9p11.1p24（457305-35610912）×3	终止妊娠
case 7	自然流产2次，丈夫46，XY，t（3；4）（p26；p13），NIPT示dup（4）（p16.3-p15.1）（27.44M）	46，XY，dup（4）（p16.4p15.1）	4p15.1p16.3（48283-31754447）×3，3p26.2p26.3（66894-3326866）×1	终止妊娠

表7 12例MMS病例的结果分析及妊娠结局

病例	产前诊断指征	CMA结果（参考基因组GRCh37/hg19）	妊娠结局	随访情况
case 8	高龄	22q11.21（18877787-21462353）×1（2.58Mb）	终止妊娠	/
case 9	NT 3.7	22q11.21（18877787-21462353）×1（2.58Mb）	顺产	先天性心脏病，已手术治疗
case 10	高龄	22q11.21（18895227-21462353）×1 dn（2.57Mb）	终止妊娠	/
case 11	高龄	16p11.2（29647342-30439309 ）×3（792Kb）	剖宫产	生长发育正常
case 12	NT 2.7	16p11.2p12.1（26746283-32137965）×3 dn（5.14Mb）	终止妊娠	/
case 13	超声示重度脑积水，脑实质发育不良，胼胝体、透明隔缺如	16p11.2（29614976-30328317）×1 pat（713Kb）	终止妊娠	/
case 14	高龄	16p11.2（29661217-30328317）×1 pat（667Kb） 16p12.2（21951415-22424794）×3 pat（473Kb）	剖宫产	生长发育正常
case 15	高龄	16p13.11p13.12（14771789-16303388）×1（1.53Mb）	剖宫产	生长发育正常
case 16	单纯腭裂	17p11.2（16568122-20462758）×3 mat（3.9Mb）	顺产	监护人述语言发育迟缓
case 17	NT 3.3	17p12（14101029-15449627）×3 mat（1.29Mb）	终止妊娠	/
case 18	超声示右侧多囊性发育不良肾	17q12（34815551-36249565）×1 pat（1.43Mb）	终止妊娠	/
case 19	超声示右侧鼻骨发育不良	1q21.1q21.2（146516199-148343412）×3 pat（1.8Mb）	顺产	生长发育正常

另 case 2、case 10、case 16、case 18 同时进行了全外显子组高通量测序（whole exome wequencing，WES）检测，结果均与 CMA 一致，临床表型相符。

CMA 检出 lpCNVs 9 例，携带剂量敏感基因，或公共数据库中有相关片段的致病性报道等。6 例孕妇及家属行外周血 CMA 验证，其中 1 例遗传自轻微智力障碍的母亲（表 6 case 1），5 例遗传自无表型的亲本，继续妊娠，随访至出生，新生儿外观无异常；3 例未验证选择继续妊娠，随访至 3⁺岁，生长发育正常。

CMA 检出 VOUS 91 例，40 例孕妇及家属行外周血 CMA 验证，其中 38 例遗传自无表型的亲本，继续妊娠，随访至出生，新生儿外观无异常；2 例为新发突变，1 例终止妊娠，1 例继续妊娠，随访至 3⁺岁，生长发育正常。

3 讨 论

传统的染色体核型分析技术从 20 世纪 70 年代早期发展以来，目前普遍应用分裂中期细胞染色体 G 显带 400~500 条带，可明确检出>10 Mb 的缺失、重复、易位、倒位等较大片段的结构重排和染色体数目异常，但核型分析有赖于工作人员的经验，细胞培养时间和检测周期长且存在细胞培养失败的风险。CMA 分为比较基因组杂交微阵列（array-based comparative genomic hybridization，aCGH）和单核苷酸多态性微阵列（single nucleotide polymorphism array，SNP array），具备高分辨率、高通量、高灵敏度、高自动化等优势，可精确定位异常片段，显示受累基因，利于识别并鉴定疾病相关基因[7]，但 CMA 不能检出平衡性结构重排和芯片探针未覆盖的染色体区域异常如异染色质区和随体区域，不能分辨易位型三体，还有可能检出大量 VOUS[8-9]，导致孕妇及家属焦虑担忧，甚至错误终止妊娠。

本研究以 1 575 例高危单胎孕妇羊膜腔穿刺羊水标本为研究对象，同时应用核型分析和 CMA 进行检测，结果显示在染色体数目异常方面，核型分析与 CMA 检出结果一致性高。其中核型分析 48,X?,+21,+mar 1 例，CMA 结果仅显示 21 三体，未显示其他染色体片段重复，提示该标记染色体可能位于芯片探针覆盖区域以外而漏检。核型分析 46,X?,t(13;21)(p10;q10)mat 1 例，经验证遗传自罗伯逊易位的母亲，但 CMA 无法区分易位型 21 三体也不能验证亲本的罗伯逊易位。提示对于胎儿 21 三体的孕妇及家属建议行外周血染色体核型分析，为再次妊娠提供临床指导。

在嵌合体方面核型分析与 CMA 检出结果一致性差。有研究表明[10-11]羊水细胞体外培养过程中染色体单体细胞增值率和存活率高于三体细胞，因此羊水染色体核型分析基于培养后的羊水标本无法反映其真实嵌合比例；而 CMA 检测的基因拷贝数会被同一染色体拷贝数的增加或减少所平衡，因而不能精确地描述单体和三体并存的嵌合水平[12]。核型分析 mos 47,XXX[21]/45,X[6] 1 例，CMA 结果显示性染色体三体，并未提示嵌合现象，可能与体外培养过程中单体细胞优势生长以及 CMA 检测 X 染色体单体拷贝数被三体平衡相关[12-13]。提示对于染色体单体和三体同时存在的嵌合体，建议采用未培养的羊水标本行荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH），以明确嵌合比例。核型分析 45,X 2 例 CMA 结果显示为嵌合体，可能与母体细胞污染相关，羊水细胞培养贴壁生长，可在一定程度上排除母体细胞干扰。核型分析 mos 46,X?,t(7;8)(q21;q23)[5]/46,X?[45] 1 例和 mos 46,X?,t(4;5)(q12;q35)[8]/46,X?[22] 1 例，为平衡性结构重排且嵌合比例低，CMA 不能检出，孕妇及家属验证外周血染色体核型，均正常，推断该嵌合体为假性嵌合，异常核型由胎儿脱落细胞或非胚胎细胞体外培养发生畸变并继续增殖产生。据文献报道[14]，产前羊水细胞诊断中嵌合体发生概率为 3.4%~8.6%，但大部分属于假性嵌合。提示当羊水核型分析发现结构异常嵌合体时应首先进行胎儿脐带血染色体复查以验证结果，同时采用其他检测手段如 FISH 等辅助验证，但应警惕在某些特殊情况下脐血染色体不能完全代表胎儿的真实核型。核型分析 mos 47,X?,+mar[11]/46,X?[16] 1 例，结合 CMA 检测结果分析该标记染色体为 15 号染色体部分片段，遗传自有轻微智力障碍的母亲，随访至 4⁺岁，患儿语言和智力发育迟缓。提示对于核型分析无法确定来源和性质的片段，CMA 可准确提示亚显微水平的信息，对遗传咨询和产前诊断具有指导意义。由此可见，产前诊断嵌合体病例建议结合染色体核型分析、CMA、FISH、临床超声检查等多种检测手段，采用培养和未培养羊水、脐血、绒毛等多种检测样本，综合分析检测结果，为产前诊断提供科学准确的信息。

针对所有样本联合 2 项技术共检出异常 215 例，异常检出率 13.65%，高于核型分析的异常检出率 5.84% 和 CMA 的异常检出率 11.68%。核型分析额外检出率 1.97%；CMA 额外检出率 7.81%，其中 pCNVs 和 lpCNVs 检出率 1.33%。由此可见，核型分析在可及的分辨率范围内可发现染色体数目异常和结构异常，而 CMA 能够实现全基因组水平扫描，准确反映变异区带、变异类型、基因数目，在染色体

微结构变异方面具有突出优势[15]。有报道核型分析未见异常但超声提示结构异常的胎儿中有3.1%～7.9%存在pCNVs或lpCNVs[4,8,16-17]；核型分析和超声均未发现异常的胎儿中，有1.0%~1.7%存在pCNVs或lpCNVs[4][8]。本研究核型分析未见异常病例中，超声检查异常者共检出pCNVs和lpCNVs 4例，检出率3.03%，超声检查未发现异常者共检出pCNVs和lpCNVs 12例，检出率为1.10%，与文献报道基本一致。2014年我国专家共识即提出，产前超声检查异常而染色体核型分析正常是CMA的主要临床应用指征之一[18]。2016年美国妇产科医师学院（american college of obstetricians and gynecologists，ACOG）及母胎医学会society for maternal-fetal medicine，SMFM）发布的指南明确提出，超声发现胎儿结构异常时，CMA可作为一线产前诊断方法[19][20]。目前比较明确，可直接进行CMA检测的超声结构异常包括心脏、泌尿系统、中枢神经系统、胃肠道畸形等[21-25]。本研究核型分析正常病例中检出pCNVs和lpCNVs共20例，其中5例有USM，3例超声结构异常，包括1例室间隔缺损、1例肾发育不良和1例重度脑积水，涉及心脏、泌尿系统和中枢神经系统。提示将染色体核型分析未发现异常病例进一步行CMA检测可明确染色体微结构变异的致病风险，尤其是对于超声检查结构异常者，pCNVs和lpCNVs检出对精准产前诊断具有重要意义。另有研究提示[26]，鉴于非整倍体基础风险高，高龄孕妇不论超声检查是否提示异常，建议同时行羊水核型分析和CMA检测，避免浪费时间造成孕晚期脐穿验证。

不同临床指征组间结果分析显示在高龄、NIPT高风险、超声异常、USM提示等分组中CMA均显著提高了异常检出率。NIPT高风险组2种方法结果一致性好且具有统计学意义，这与NIPT的实验性质相关，NIPT以筛查非整倍体为主，2种方法在染色体非整倍体方面检出结果一致好，提示在NIPT高风险的人群中，2种方法具有同等优势，可综合考虑时间、花费等多方面因素选择合适的检测方法。在不良孕产史及遗传性疾病家族史组中，2种方法检出结果一致性较差，与该组包含较多夫妇染色体结构异常人群的分组依据相关，平衡性结构重排是核型分析的优势和CMA的盲点，但CMA可以检出核型分析无法发现的染色体微缺失和微重复，提示对于该组人群建议同时行羊水染色体核型分析和CMA检测，确认染色体结构异常的同时进一步明确微结构变异的致病风险。

本研究中CMA检出12例MMS，其中3例DiGeorge综合征，该综合征是智力发育迟滞最常见的病因之一，仅次于唐氏综合征，也是先天性心脏病的第二大遗传学病因，其症状差异大，常累及全身多个脏器[27]。5例MMS累及16号染色体，16号染色体富含低拷贝重复序列（low copy repeats，LCRs），LCRs易发生非等位基因同源重组，从而造成拷贝数的重复或缺失[26]。16p11.2区域包含TBX6基因，16p13.11区域包含NDE1基因，均涉及神经发育表型，临床表现多样，主要为孤独症、智力障碍、语言障碍、发育迟缓、脊柱畸形等，且存在临床外显不全的情况[28-29]。提示对于明确致病的MMS，建议行亲本CMA验证，但应当明确告知致病性及外显率和表现度等情况，为再次生育作遗传风险评估。

本研究中CMA检出11例LOH和91例VOUS，经验证38例VOUS遗传自无表型的亲本，初步判读为家族性良性CNVs，随访至出生，新生儿外观无异常；1例新发突变随访至3⁺岁，生长发育正常。提示对于VOUS应该向孕妇及家属充分告知该检测结果的局限性，建议夫妇行外周血CMA检测以明确是否新发突变，结合超声检查及家族谱系综合分析，更合理的遗传咨询指导胎儿预后的判断。

4 结 论

在产前诊断中联合应用染色体核型分析和CMA可有效提高染色体异常检出率，尤其是超声结构异常人群。嵌合体病例需根据具体情况选择适宜的检测技术和样本，综合分析检测结果。特殊微结构变异位点应当进行有效的病例随访，指导临床咨询，完善染色体疾病谱，最终为遗传咨询和生育指导提供临床依据。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告[S]. 2012.
Ministry of Health，People's Republic of China. Report on prevention and treatment of birth defects[S]. 2012.

[2] Evans MI，Wapner RJ，Berkowitz RL.Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing：caveat emptor[J].Am J Obstet Gynecol，2016，215(3)：298-305.

[3] Nevado J，Mergener R，Palomares-Bralo M，et al.New microdeletion and microduplication syndromes：a comprehensive review[J].Genet Mol Biol，2014，37(1 Suppl)：210-219.

[4] Hillman SC，McMullan DJ，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.

[5] 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，2019，29（4）：470-473.

Clinical Genetics Group，Medical Genetics Branch，Chinese Medical Association（CMA），Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases Professional Committee，Medical Geneticists Branch，Chinese Medical Doctors Association（CMDA），Genetic Disease Prevention and Control Group，Birth Defect Prevention and Control Professional Committee，Chinese Preventive Medicine Association（CPMA）. Expert consensus on the application of low-depth whole genome sequencing technology in prenatal diagnosis[J]. Chin J Med Genet，2019，29（4）：470-473.

[6] Armour CM，Dougan SD，Brock JA，et al. Practice guideline：joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada[J]. J Med Genet，2018，55（4）：215-221.

[7] 孟雁欣，于 湄，张 静，等. 染色体核型联合微阵列分析应用于胎儿超声异常[J]. 实用医学杂志，2020，36（5）：667-671.

Meng YX，Yu M，Zhang J，et al. Application of chromosome karyotype combined with microarray analysis in fetal ultrasound abnormalities[J]. J Pract Med，2020，36（5）：667-671.

[8] Wapner RJ，Martin CL，Levy B，et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. N Engl J Med，2012，367（23）：2175-2184.

[9] 中国医师协会医学遗传学分会，中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组，中华医学会儿科学会内分泌遗传代谢学组. 染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志，2016，54（6）：410-413.

Medical Genetics Branch，Chinese Medical Doctors Association（CMDA），Clinical Genetics Group，Adolescent Medicine Professional Committee，Chinese Medical Doctors Association（CMDA），Endocrine Genetic Metabonomics Group，Paediatrics Society，Chinese Medical Association（CMA）. Expert consensus on the clinical application of chromosome genome microarray in pediatric genetic diseases[J]. Chin J Pediatr，2016，54（6）：410-413.

[10] Chen CP，Su YN，Hsu CY，et al. Mosaic deletion-duplication syndrome of chromosome 3：prenatal molecular cytogenetic diagnosis using cultured and uncultured amniocytes and association with fetoplacental discrepancy[J]. J Obstet Gynecol，2011，50（4）：485-491.

[11] Lallar M，Srivastava P，Rai A，et al. Cytogenetic microarray in structurally normal and abnormal foetuses：a five year experience elucidating increasing acceptance and clinical utility[J]. J Genet，2019，98：6.

[12] Markus-Bustani K，Yaron Y，Goldstein M，et al. Undetected sex chromosome aneuploidy by chromosomal microarray[J]. Prenat Diagn，2012，32（11）：1117-1118.

[13] Hao MZ，Li LL，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.

[14] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州：广东科技出版社，2002.

Lu GH. Prenatal genetic disease diagnosis[M]. Guangzhou：Guangdong Science & Technology Press，2002.

[15] 赵 珏，孙 娟，袁武锋，等. 羊水细胞染色体检测结果与产前诊断指征的关系研究[J]. 浙江医学，2019，41（12）：1273-1277，1282.

Zhao J，Sun J，Yuan WF，et al. Relationship between chromosomal test results and different prenatal diagnostic indications[J]. Zhejiang Med J，2019，41（12）：1273-1277，1282.

[16] Callaway JLA，Shaffer LG，Chitty LS，et al. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype：a review of the literature[J]. Prenat Diagn，2013，33（12）：1119-1123.

[17] 王淑娴，马京梅. 染色体微阵列分析技术的适宜产前诊断应用策略[J]. 中华围产医学杂志，2019，22（1）：26-29.

Wang SX，Ma JM. Clinical pathway selection based on chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Chin J Perinat Med，2019，22（1）：26-29.

[18] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 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.

The application of chromosome microarray analysis in prenatal diagnosis collaborative group. Expert consensus on the application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Chin J Obstet Gynecol，2014，49（8）：570-572.

[19] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No.581：the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol，2013，122（6）：1374-1377.

[20] Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No.682：microarrays and next-generation sequencing technology：the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology[J]. Obstet Gynecol，2016，128（6）：e262-e268.

[21] Donnelly JC，Platt LD，Rebarber A，et al. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies[J]. Obstet Gynecol，2014，124（1）：83-90.

[22] Hay SB，Sahoo T，Travis MK，et al. ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis：is karyotyping really sufficient?[J]. Prenat Diagn，2018，38（3）：184-189.

[23] Zou ZY，Huang LH，Lin SB，et al. Prenatal diagnosis of posterior fossa anomalies：additional value of chromosomal microarray analysis in fetuses with cerebellar hypoplasia[J]. Prenat Diagn，2018，38（2）：91-98.

[24] Lei T，Feng JL，Xie YJ，et al. Chromosomal aneuploidies and copy number variations in posterior fossa abnormalities diagnosed by prenatal ultrasonography[J]. Prenat Diagn，2017，37（11）：1160-1168.

[25] de Wit MC，Boekhorst F，Mancini GM，et al. Advanced genomic testing may aid in counseling of isolated agenesis of the corpus callosum on prenatal ultrasound[J]. Prenat Diagn，2017，37（12）：1191-1197.

[26] Wu XQ，An G，Xie XR，et al. Chromosomal microarray analysis for pregnancies with or without ultrasound abnormalities in women of advanced maternal age[J]. J Clin Lab Anal，2020，34（4）：e23117.

[27] Li DL，Tekin M，Buch M，et al. Co-existence of other copy number variations with 22q11.2 deletion or duplication：a modifier for variable phenotypes of the syndrome?[J]. Mol Cytogenet，2012，5（1）：18.

[28] Matsuzaki J，Berman JI，Blaskey L，et al. Abnormal auditory mismatch fields in children and adolescents with 16p11.2 deletion and 16p11.2 duplication[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging，2020，5（10）：942-950.

[29] Weiss LA，Shen YP，Korn JM，et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism[J]. N Engl J Med，2008，358（7）：667-675.

（责任编辑：周一青）