

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.023

无创产前检测 9 号染色体异常病例的产前诊断和遗传学分析*

李珊珊, 张 萌, 吕 巍, 陈玉娇, 曹 博, 王一鹏, 闫有圣[△]

首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院产前诊断中心, 北京 100026

摘 要:目的 探讨无创产前检测(NIPT)提示 9 号染色体异常病例的产前诊断和遗传学分析。方法 选取 2019 年 8 月至 2023 年 12 月就诊于首都医科大学附属北京妇产医院产前诊断中心且 NIPT 提示为 9 号染色体异常的 16 例孕妇作为研究对象,均接受产前遗传咨询,其中 14 例孕妇接受介入性产前诊断,进行羊水细胞染色体核型分析和(或)染色体基因组拷贝数变异分析。回顾性整理入组孕妇的临床资料、产前诊断结果和妊娠结局,随访活产儿情况。结果 16 例孕妇中 14 例孕妇接受介入性产前诊断,5 例确诊为 9 号染色体异常,阳性预测值为 35.71%(5/14),包括 3 例诊断为嵌合型 9-三体综合征引产终止妊娠,1 例诊断为致病性基因组拷贝数变异(CNV)引产终止妊娠,1 例为临床意义未明 CNV,足月分娩,新生儿未见异常;其余 9 例诊断正常,足月分娩,随诊新生儿未见异常。另外 2 例拒绝产前诊断,其中 1 例失访,1 例产后拒绝随访。结论 NIPT 筛查胎儿 9 号染色体异常有一定价值,但需要联合染色体核型分析和 CNV 分析对其检测结果进行产前诊断的验证,以满足临床诊断的需求。

关键词:无创产前检测; 9 号染色体; 产前诊断; 染色体核型分析; 染色体基因组拷贝数变异; 遗传学分析

中图法分类号:R715.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3380-08

Prenatal diagnosis and genetic analysis of cases with chromosome 9 abnormality detected by non-invasive prenatal testing*

LI Shanshan, ZHANG Meng, LYU Wei, CHEN Yujiao, CAO Bo, WANG Yipeng, YAN Yousheng[△]

Prenatal Diagnosis Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University
Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China

Abstract: Objective To investigate the prenatal diagnosis and genetic analysis of patients with chromosome 9 abnormality detected by non-invasive prenatal testing (NIPT). **Methods** A total of 16 pregnant women who were diagnosed with chromosome 9 abnormality by NIPT in the Prenatal Diagnosis Center of Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital from August 2019 to December 2023 were selected as the research objects. All of them received prenatal genetic counseling, and 14 of them received invasive prenatal diagnosis, including karyotyping and/or copy number variation analysis of amniotic fluid cells. The clinical data, prenatal diagnosis results and pregnancy outcomes of the enrolled pregnant women were retrospectively collected, and the live births were followed up. **Results** Among the 16 pregnant women, 14 pregnant women received invasive prenatal diagnosis, and 5 cases were diagnosed with chromosome 9 abnormality, with a positive predictive value of 35.71%(5/14). Three cases of Mosaic trisomy 9 syndrome were induced to terminate pregnancy, 1 case of pathogenic copy number variations (CNV) was induced to terminate pregnancy, and 1 case of CNV of unknown significance was full-term delivered with no abnormalities in the newborn. The remaining 9 cases were diagnosed as normal and delivered at term, and no abnormality was found in the follow-up newborns. The other two cases refused prenatal diagnosis, one of them was lost to follow-up, and the other refused to be followed up after delivery. **Conclusion** NIPT screening for fetal chromosome 9 abnormalities has certain value, but it needs to be combined with karyotype analysis and CNV analysis to verify the results of prenatal diagnosis to meet the needs of clinical diagnosis.

Key words: non-invasive prenatal testing; chromosome 9; prenatal diagnosis; chromosome karyotype analysis; copy number variation of chromosome genome; genetic analysis

* 基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2705605);首都临床特色诊疗技术研究及转化应用项目(Z221100007422012)。

作者简介:李珊珊,女,主管技师,主要从事分子遗传和细胞遗传方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yys_521@ccmu.edu.cn。

无创产前检测(NIPT)通过在妊娠早期对母体外周血游离的胎儿 DNA 进行全基因组平行测序,筛查胎儿常见染色体非整倍体 21、18、13-三体综合征为目标疾病,其特异度和灵敏度均高达 99%,目前作为一线的产前筛查技术已广泛应用于临床^[1-2]。临床上对于 NIPT 提示高风险的孕妇一般采取介入性产前诊断染色体核型分析和基因拷贝数变异(CNV)分析进行验证,但是常规 G 显带核型分析检测水平有限,不能检测小于 10 Mb 的染色体异常,而 CNV 分析可以对 CNV 进行高分辨率检测,但不能有效检测出基因组平衡的染色体易位及倒位等异常,故临床上多采用不同基因检测方法进行联合诊断,以提高检测的准确性^[3]。目前,除目标疾病外,NIPT 还可以发现性染色体非整倍体、其他罕见染色体非整倍体(RAT)和微缺失/重复,部分研究数据表明其也具有较高的特异度和灵敏度,但需要积累足够的临床数据及进一步的产前诊断验证^[4-5]。9 号染色体异常是 NIPT 筛查出 RAT 和微缺失/重复中比较常见的类型之一,9 号染色体异常可能会导致胎儿多系统发育迟滞、特殊面容等,其产前筛查和产前诊断报道较少。本研究回顾性分析 16 例经 NIPT 提示为 9 号染色体异常孕妇的资料,以探讨 NIPT 在筛查胎儿 9 号染色体非整倍体异常和微缺失/重复中的临床价值,为遗传咨询和临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月至 2023 年 12 月就诊于首都医科大学附属北京妇产医院产前诊断中心且 NIPT 提示为 9 号染色体异常的 16 例孕妇作为研究对象,年龄 27~41 岁,平均(32.79±4.27)岁,孕周 13⁺⁵~19⁺² 周,平均(16.42±1.81)周,单胎,初产妇,均为自然受孕。参照中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》^[6],其筛查指征分别为:高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)9 例,血清学筛查临界风险 1 例,B 超软指标异常/结构异常 1 例,自愿要求 4 例,其他不良孕产史 1 例。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究通过首都医科大学附属北京妇产医院医学伦理学委员会审核批准(2019-KY-046-01)。

1.2 方法

1.2.1 NIPT 采用乙二胺四乙酸二钾抗凝试管采集所有孕妇外周静脉血 5 mL,4℃ 2 820 r/min 离心 10 min 后分离血浆;再 4℃ 13 053 r/min 离心 10 min,取上清液为血浆标本置于一 80℃ 冰箱中保存备检。采用 BGISEQ-500 高通量测序仪及武汉华大智造科技有限公司提供的配套试剂进行测序。将测序获得的原始数据与人类参考基因组 GRCh37/hg19

版本进行比对和生物信息学分析。

1.2.2 G 显带染色体核型分析 在超声连续引导定位无菌条件下,通过羊膜腔穿刺抽取孕妇 20 mL 羊水标本进行双线细胞接种、双线培养,收获细胞并制备染色体玻片,进行 G 显带染色,在 400 条带水平分析染色体核型。每例至少计数 20 个染色体核型,分析 5 个核型,如遇异常加大计数。根据人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2020)分析染色体核型。

1.2.3 CNV 分析 提取羊水细胞基因组 DNA,取 10 ng DNA 采用“快速 PCR-free 文库构建技术”,经过酶切、修复等进行文库构建,采用 NextSeq CN500 基因测序仪进行测序。参考人类基因组 GRCh37/hg19 版本,测序结果利用科诺安数据分析软件(杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司)进行分析比对,根据检测值判断对应染色体检测区域的检测结果为单倍体、二倍体、多倍体或嵌合等。参考 DGV、DECIPHER、OMIM、UCSC 和 PubMed 等国际公共数据库及美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)相关建议^[7]对 CNV 结果解读和评判。

1.3 病例资料收集 回顾性整理入组孕妇的一般信息资料,收集孕妇 NIPT 结果、染色体核型分析结果、CNV 结果及其异常片段情况和妊娠结局,随访活产儿情况。

2 结果

2.1 NIPT、染色体核型分析和 CNV 分析结果 本研究纳入的 16 例 NIPT 提示 9 号染色体异常的孕妇中,其中 2 例孕妇拒绝产前诊断随访观察,14 例孕妇知情同意后接受进一步介入性产前诊断,产前诊断结果中有 5 例 9 号染色体核型分析和(或)CNV 分析结果异常,包括 3 例嵌合型 9-三体综合征,1 例致病性 CNV,1 例临床意义未明 CNV,NIPT 阳性预测值为 35.71%(5/14),见表 1。其中病例 2、6 和 7 进行 NIPT 均提示为 9 号染色体数目增多,经介入性产前诊断均为嵌合型 9-三体综合征,其嵌合比例为 9%~60%;病例 11 经 NIPT 提示为 9 号染色体 p21.3-p24.3 区域重复 22.7 Mb,经 CNV 分析诊断为 9 号染色体 p21.3-p24.3 区域重复 23.22 Mb,14 号染色体 q11.2 区域重复 4.56 Mb,均为致病性 CNV,同时胎儿染色体核型分析结果为 47,XN,+der(14)t(9;14)(p22;q11.2),并对其父母进行染色体核型分析,发现其父母一方正常,另一方外周血染色体核型 G 显带结果为 46,XN,t(9;14)(p22;q11.2);病例 10 经 NIPT 提示为 9 号染色体 q12-q21.13 重复 9.82 Mb,经介入性产前诊断羊水细胞染色体核型为未见异常,CNV 结果为 9 号染色体 q21.11-q21.13 重复 3.82 Mb,经判断为临床意义未明 CNV;病例 4 诊断为其他染色体平衡易位;病例 7、11 结果见图 1、2。病例 3、4、8、9、

12、13、14 和 15 经 NIPT 均提示为 9 号染色体数目增多或微缺失/重复,染色体核型分析和(或)CNV 分析结果均为未见异常。

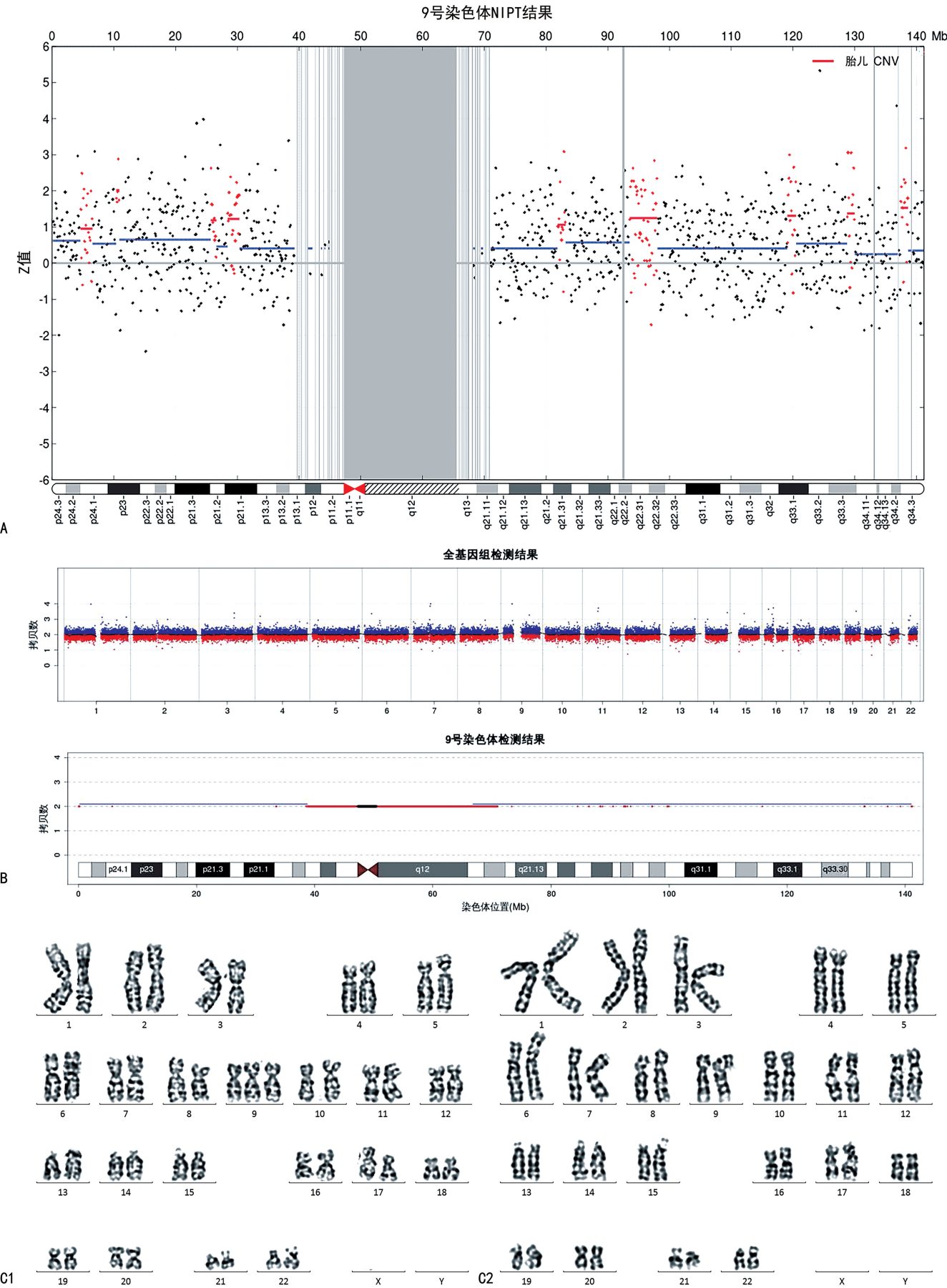
2.2 NIPT 提示异常病例的妊娠结局 14 例接受介入性产前诊断孕妇中 6 例 NIPT 提示异常孕妇均进行产前诊断,其中 3 例产前诊断结果为嵌合型 9-三体综合征,其嵌合比例为 9%~60%,孕妇随诊 B 超均提示胎儿出现不同程度的异常,均选择终止妊娠;1 例结果为致病性 CNV,孕妇经遗传咨询后选择终止妊娠;

1 例结果为临床意义未明 CNV,孕妇遗传咨询后建议随诊,并足月分娩,新生儿未见异常;1 例诊断为其他染色体的平衡易位,孕妇足月分娩,新生儿未见异常;其余 8 例 NIPT 提示异常孕妇产前诊断结果均未见异常,正常足月分娩,其新生儿生长发育未见异常。另外 2 例 NIPT 提示异常孕妇拒绝产前诊断后随诊观察,1 例于孕 16 周胎死宫内;1 例足月分娩,新生儿多发畸形,表现为腭裂、尿道下裂及双侧隐睾等症状。见表 1。

表 1 16 例 NIPT 提示 9 号染色体异常的相关检测结果

序号	NIPT 筛查指征	NIPT 结果	染色体核型分析结果	CNV 分析结果 (片段大小)	ACMG 致病性评级	妊娠结局
1	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	T9:6.672	N/A	N/A	N/A	孕 16 周胎死宫内
2	自愿要求	T9:10.994	47,XN,+9[60]/46,XN[40]	N/A	N/A	引产
3	自愿要求	T9:9.18	46,XN	N/A	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
4	自愿要求	T9:11.01	46,XN	46,XN	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
5	其他不良孕产史	T9:6.067	46,XN,t(11;22)(q23.3;q11.2)	N/A	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
6	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	T9:6.105	47,XN,+9[14]/46,XN[86]	seq[hg19]dup(9)(p24.3q34.3)(mos),47,XN+9[15%]/46,XN[85%]	致病性 CNV	引产
7	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	T9:9.81	47,XN+9[9]/46,XN[91]	seq[hg19]dup(9)(p24.3q34.3)(mos),47,XN,+9[10%]/46,XN[90%]	致病性 CNV	引产
8	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	T9:8.145	46,XN	N/A	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
9	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	7、9 号染色体数目增多	46,XN	N/A	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
10	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	dup(9q12-q21.13,9.82 Mb)	46,XN	seq[hg19]dup(9)(q21.11q21.13)(3.82 Mb)	临床意义未明 CNV	足月分娩,生长发育未见异常
11	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	dup(9p21.3-p24.3,22.7 Mb)	47,XN,+der(14)t(9;14)(p22;q11.2)	seq[hg19]dup(9)(p24.3p21.3)(23.22 Mb),seq[hg19]dup(14)(q11.2q11.2)(4.56 Mb)	致病性 CNV	引产
12	自愿要求	del(9p21.1-q22.33,7.69 Mb)	N/A	46,XN	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
13	血清学筛查临界风险	del(9p11.2-q13.3,10.46 Mb)	46,XN	46,XN	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
14	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	del(9p13.2-p21.3,15.98 Mb)	46,XN	N/A	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
15	高龄妊娠(预产期年龄≥35 岁)	del(9p11.2-p21.1,16.87 Mb)	46,XN	46,XN	N/A	足月分娩,生长发育未见异常
16	B 超软指标异常/结构异常	del(9p22.3-p24.2,11.64 Mb);dup(9p11.2-p22.3,31.39 Mb)	N/A	N/A	N/A	足月分娩,新生儿多发畸形(腭裂、尿道下裂及双侧隐睾)

注:del 为缺失,dup 为重复,N/A 为未进行检测。



注: A 为 NIPT 结果, T9: 9.81; B 为 CNV 分析结果, seq[hg19]dup(9)(p24.3q34.3)(mos), 47, XN+9[10%]/46, XN[90%]; C1、C2 为羊水细胞核型 G 显带结果, 47, XN, +9[9]/46, XN[91]。

图 1 病例 7 的 NIPT、CNV 及染色体核型分析检测结果

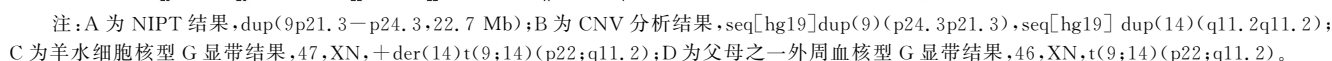


图 2 病例 11 的 NIPT、CNV 分析及染色体核型分析检测结果

3 讨 论

胎儿染色体缺失或重复类型多而复杂,且多为新发突变,检测和分析难度较大,一直是产前诊断研究的难点和热点。NIPT 技术可通过母血中胎儿游离 DNA 对胎儿染色体进行检测,常见非整倍体检测已应用于临床,但在胎儿其他罕见染色体非整倍体和微缺失/重复的检测方面尚处于研究阶段。近年来有研究者通过改善测序方法或加深测序深度来提高 NIPT 染色体缺失或重复的灵敏度,而且发现应用 NIPS-Plus 技术对性染色体非整倍体和 22q11.2 微缺失的检测有较高的检测效能^[8]。

9 号染色体包含约 1.41 亿个 DNA 碱基对,约占细胞 DNA 总数的 4.5%。9 号染色体包含 2 466 个基因,包括 605 个 OMIM 基因,其中有 160 余个已被证明与疾病有关^[9]。其中 9 号染色体三体综合征及其片段微缺失/重复,因其具有低患病率和高早期致死率的特点,在临床上产前筛查和产后诊断均相对困难。许多患儿在妊娠早期超声筛查结果正常,或仅发现 NT 增厚等软指标异常,或母体血清筛查存在风险,而在妊娠中、晚期或出生后才会被发现严重的胎儿/新生儿畸形。随着 NIPT 技术在检测其他罕见染色体非整倍体和微缺失/重复中的研究进展,近年来也有对 9 号染色体三体综合征及其片段微缺失/重复的产前筛查病例报道^[9-10]。目前 NIPT 的适宜孕周为 12⁺⁰~22⁺⁶ 周,检测结果提示为 9 号染色体异常时,较早提供遗传咨询并及时进行介入性产前诊断,对后续的遗传咨询和临床诊断尤其重要。

9-三体综合征是继 21、18、13-三体综合征之后发生在新生儿中的第 4 种常染色体异常,新生儿病死率较高。完全型 9-三体综合征患者多数在孕早期胚胎停育或流产,约占自然流产的 2.4%,而文献^[10-11]报道的病例多为嵌合型 9-三体综合征。嵌合型 9-三体综合征临床表型与完全型 9-三体综合征相似,而临床症状比完全型 9-三体综合征更轻,表现为多发畸形,包括生长发育迟缓,球鼻、小眼球等特殊面容,关节畸形,以及关节位置异常和(或)功能异常及其他骨骼发育不良,先天性心脏缺陷,肾脏系统异常,还伴有严重的精神发育障碍^[12-14]。而且嵌合体患者生存期比非嵌合体患者长,低比例嵌合型 9-三体综合征的个体可存活到青少年期^[13]。嵌合型 9-三体综合征患者临床表现随着异常细胞所占比例不同而有所变化,嵌合比例越高,异常表现越明显。当怀疑嵌合型 9-三体综合征时,需要使用未培养细胞进行基因检测,以便更准确地反映嵌合型 9-三体综合征比例。本研究中 8 例孕妇经 NIPT 提示为 9 号染色体数目增多,经介入性产前诊断,结果未发现完全型 9-三体综合征,病例

2、6 和 7 经产前诊断均为嵌合型 9-三体综合征,其嵌合比例为 9%~60%,孕妇 B 超检查均出现不同程度异常,均选择终止妊娠;1 例孕妇产前诊断结果为其他染色体平衡易位,结果不相符;其余 4 例孕妇产前诊断均为未见异常,结果不相符。NIPT 9-三体综合征的阳性预测值为 37.50%(3/8),与文献^[9,15]报道结果一致。但本研究中 NIPT 对于 9-三体综合征的检测仍存在较高比例的假阳性,分析其原因为 NIPT 技术通过检测母血中胎儿游离 DNA,其结果的灵敏度受限制性胎盘嵌合、母血中胎儿游离 DNA 水平、胎儿游离 DNA 片段的大小及测序深度等因素影响。而常规染色体核型分析技术可以检测染色体数目和结构异常,但不能检测小于 10 Mb 的染色体异常,也不能检测单亲二倍体。CNV 分析可以检测出微缺失/重复和低水平嵌合,但不能有效检测出基因组平衡的染色体易位及倒位等异常,目前尚不能完全代替染色体核型分析。因此,对于 NIPT 提示 9 号染色体数目增多的病例,仍需要考虑同时进行染色体核型分析及 CNV 分析检测以明确临床诊断。

9p 三体综合征是新生儿中异常最多的染色体病之一,全球目前已有约 200 例 9p 三体或 9p 部分三体综合征的病例被报道^[16],其临床表现多为生长发育迟缓、不同程度的智力障碍及头面部异常等^[17-19]。而且,其临床症状的严重程度与异常染色体片段中的重要功能基因有关。有研究表明,9p22-9p24 区域是 9p 三体综合征的最小关键区域^[19-20]。本研究中病例 11 经 NIPT 提示为 9 号染色体 p21.3-p24.3 区域重复 22.7 Mb,经 CNV 分析诊断为 9 号染色体 p21.3-p24.3 区域重复 23.22 Mb,14 号染色体 q11.2 区域重复 4.56 Mb。其中 9p21.3-p24.3 重复区域包含 66 个编码蛋白,临床表型为产后生长迟缓,智力障碍,发育迟缓,身材矮小,特殊面容和骨骼系统异常等^[21];14 号染色体 q11.2 处重复区域,包含 57 个蛋白编码基因,临床表型为重度黄疸、呕吐、脑室内出血、精细动作发育迟缓、认知功能损害、语言发育迟缓、注意缺陷多动障碍、特殊面容及内分泌异常等^[22],同时该病例羊水细胞染色体核型诊断为 47,XN,+der(14)t(9;14)(p22;q11.2)。9p 三体综合征中少数病例是由早期胚胎发育过程中出现新发的基因改变引起,多数病例是由于父母之一携带 9 号染色体和其他常染色体相互易位的遗传造成的^[16,23],因此其表型异质性由 9 号染色体短臂重复片段和其他常染色体的片段造成。故对本病例父母双方均进行外周血染色体核型分析,结果为一方正常,一方染色体 9p22 和 14q11.2 的平衡易位,分析原因为亲代生殖细胞在分裂过程中染色体的异常分离导致胎儿 9 号染色体 p22 和 14 号

染色体 q11.2 的重复。因以上片段重复均为致病性变异,故本病例经充分遗传咨询后自愿选择终止妊娠。

病例 10 经 NIPT 提示为 9 号染色体 q12—q21.13 重复 9.82 Mb,经介入性产前诊断羊水细胞染色体核型为正常,CNV 分析结果为 9 号染色体 q21.11—q21.13 重复 3.82 Mb,此区域包含 FXN 基因,该基因的突变与遗传性小脑性共济失调(FRDA)相关^[24],但未发现 FXN 基因重复导致 FRDA 的病例报道,此片段重复判断为临床意义未明 CNV,故建议孕妇随诊,最终此病例足月分娩,新生儿生长发育未见异常。

9p 缺失综合征的临床表现为头及面部畸形,中至重度智力障碍,房间隔缺损,孤独症谱系障碍等,多数病例断裂点位于 9p22,关键区域在 9p22.2p24.1^[25];另一类表现为染色体核型为 46,XY 的个体外生殖器发育异常,关键区域在短臂最远端 9p24.3^[26-27]。本研究中病例 16 经 NIPT 提示为 9 号染色体 p22.3—p24.2 区域缺失 11.64 Mb 和 9 号染色体 p11.2—p22.3 区域重复 31.39 Mb,同时 NIPT 结果提示胎儿性别为男性。经充分遗传咨询后,孕妇拒绝介入性产前诊断,后经随诊观察发现,其孕 30 周的 B 超检查结果提示胎儿外生殖器形态异常,胎儿尿道下裂等,于孕 39 周足月分娩,新生儿表现为多发畸形,包括腭裂、尿道下裂及双侧隐睾,该孕妇拒绝后续基因诊断和随访。病例 16 临床表现与文献^[26-27]9p24.3 缺失导致男性性反转的临床表现相似,但由于此病例拒绝介入性产前诊断和后续随访,无法诊断其是否为 9p 缺失综合征。

本研究对 9 号染色体三体综合征及其片段微缺失/重复结果进行分析,其总体阳性预测值为 35.71%。对于 NIPT 假阳性的病例,应常规对胎盘进行检测,以明确 NIPT 假阳性是否由于限制性胎盘嵌合所致。但在本研究中,所有 NIPT 假阳性病例都未对胎盘进行检测,从而无法对 NIPT 结果与产前诊断结果不一致的发生机制进行解释,这是本研究的不足之处。NIPT 的孕妇外周血胎儿游离 DNA 来源于胎盘滋养细胞,染色体核型分析和 CNV 分析均检测的是羊水细胞,是胎儿脱落细胞。传统细胞遗传学技术选择性刺激中期细胞,而 CNV 分析使用从未培养的细胞(羊水或脐带血)中提取的基因组 DNA,避免了培养引起的不同细胞优先生长造成的假阳性,并且能更准确地识别嵌合的真实水平。同时 CNV 分析具有检测微缺失/重复和低水平嵌合的优势,是传统细胞遗传学技术的有力补充^[3]。因此,在产前诊断中,使用不同诊断方法的组合来提高检测的准确性是十分必要的。

目前 NIPT 技术主要用于分析 21、18、13 号染色体非整倍体异常,对于其他染色体检测尚无统一指导意见,仅用于临床研究,其临床应用价值尚需进一步数据积累。美国妇产科医师学会关于 NIPT 的临床指南指出,不推荐将 NIPT 作为其他染色体微缺失的筛查方法。2023 年 ACMG 明确推荐应用 NIPT 筛查性染色体非整倍体异常,但对于 RAT 则不建议采用 NIPT^[28]。2016 年全国产前诊断专家组编写并发布的《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》^[6]明确提出,对于 NIPT 所检出的常见染色体非整倍体之外的其他染色体异常,应告知孕妇并予以进一步咨询和诊断。

综上所述,NIPT 有助于识别孕期其他罕见 RAT 和微缺失/重复的高风险,但仍然存在一定的局限性。NIPT 高风险孕妇必须进行充分的遗传咨询并考虑介入性产前诊断^[29]。但本研究入组病例有限,其检测的阳性预测值可能存在一定偏差,同时,限制性胎盘嵌合、母血中胎儿游离 DNA 的复杂性及测序覆盖深度等因素也可造成较高的假阳性,所以仍需进行大量的研究和数据积累以进一步确认 NIPT 其他罕见染色体异常的效能,并且需要联合不同的基因诊断方法对其检测结果进行验证,提高对罕见染色体异常的检测效能,以满足临床诊断的需求。

参考文献

- [1] XU L, HUANG H, LIN N, et al. Non-invasive cell-free fetal DNA testing for aneuploidy: multicenter study of 31 515 singleton pregnancies in southeastern China[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55(2): 242-247.
- [2] 谢清华, 黎照环, 谢锦慧. 无创产前基因检测技术对产前筛查指标异常孕妇的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(19): 2915-2917.
- [3] 刘洪倩, 刘俊涛, 邬玲仟. 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.
- [4] XUE Y, ZHAO G D, LI H, et al. Non-invasive prenatal testing to detect chromosome aneuploidies in 57, 204 pregnancies[J]. Mol Cytogenet, 2019, 12: 29.
- [5] 吴莉, 陈敏, 钟进, 等. 无创产前检测进行染色体缺失或重复检测的临床应用价值[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(8): 622-625.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范[EB/OL]. (2016-11-09) [2024-02-09]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/201611/0e6fe5bac1664ebda8bc28ad0ed68389.shtml>.
- [7] 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.
- [8] LIANG D S, CRAM D S, TAN H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes [J]. *Genet Med*, 2019, 21 (9): 1998-2006.
- [9] LI H, LU L, YAO Y Y, et al. Perinatal outcomes of prenatal cases testing positive for trisomy 9 by noninvasive prenatal testing [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61 (6): 965-970.
- [10] CHEN C P, KO T M, CHEN S W, et al. Low-level mosaic trisomy 9 at amniocentesis associated with a positive non-invasive prenatal testing for trisomy 9, maternal uniparental disomy 9, intrauterine growth restriction and a favorable fetal outcome in a pregnancy [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2023, 62 (3): 457-460.
- [11] XU C X, LI M Y, PENG J M, et al. Case report: a case report and literature review of complete trisomy 9 [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1241245.
- [12] PEJCIC L, STANKOVIC T, RATKOVIC-JANKOVIC M, et al. Clinical manifestations in trisomy 9 mosaicism [J]. *Turk J Pediatr*, 2018, 60 (6): 729-734.
- [13] LEONE P E, PÉREZ-VILLA A, YUMICEBA V, et al. De Novo duplication of chromosome 9p in a female infant; phenotype and genotype correlation [J]. *J Pediatr Genet*, 2020, 9 (1): 69-75.
- [14] LI M, GLASS J, DU X L, et al. Trisomy 9 mosaic syndrome; sixteen additional patients with new and/or less commonly reported features, literature review, and suggested clinical guidelines [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185 (8): 2374-2383.
- [15] SHI P L, WANG Y, LIANG H B, et al. The potential of expanded noninvasive prenatal screening for detection of microdeletion and microduplication syndromes [J]. *Prenat Diagn*, 2021, 41 (10): 1332-1342.
- [16] 沙艳伟, 梅利斌, 纪智勇, 等. 母源性平衡易位 t(9;13) 致 9 号染色体部分三体合并 13 号染色体部分单体一家系的分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36 (4): 336-339.
- [17] BOXILL M, BECHER N, SUNDE L, et al. Choroid plexus hyperplasia and chromosome 9p gains [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (6): 1416-1422.
- [18] HENNINGSSEN M B, GULISANO H A, BJARKAM C R. Congenital hydrocephalus in a trisomy 9p gained child; a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2022, 16 (1): 206.
- [19] CAMMARATA-SCALISI F. Trisomy 9p. a brief clinical, diagnostic and therapeutic description [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2019, 117 (5): e473-e476.
- [20] DHANGAR S, KORGAKONKAR S, VUNDINTI B R. Partial trisomy 9 (9pter-9q22. 1) and partial monosomy 14 (14pter-14q11. 2) due to paternal translocation t(9;14) (q22. 1; q11. 2) in a case of dysmorphic features [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2019, 8 (1): 72-77.
- [21] AJAMI N, KERACHIAN M A, TOOSI M B, et al. Inherited deletion of 9p22. 3-p24. 3 and duplication of 18p11. 31-p11. 32 associated with neurodevelopmental delay; Phenotypic matching of involved genes [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27 (4): 496-505.
- [22] FAN J, ZHOU J, LIN D Z, et al. Partial trisomy 9p and 14q microduplication in a patient with growth retardation; a case report and review of the literature [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33 (3): 431-436.
- [23] CHEN C P, LIN C J, CHERN S R, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a de novo unbalanced reciprocal translocation of der(9)t(9;14) (p24. 2; q32. 11) associated with 9p terminal deletion and 14q distal duplication [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55 (4): 596-601.
- [24] LAM C, GILLIAM K M, RODDEN L N, et al. FXN gene methylation determines carrier status in Friedreich ataxia [J]. *J Med Genet*, 2023, 60 (8): 797-800.
- [25] KOWALCZYK M, TOMASZEWSKA A, PODBIOLPAL-ENTA A, et al. Another rare case of a child with de novo terminal 9p deletion and co-existing interstitial 9p duplication; clinical findings and molecular cytogenetic study by array-CGH [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2013, 139 (1): 9-16.
- [26] BRUNI V, ROPPA K, SCIONTI F, et al. A 46, XY female with a 9p24. 3p24. 1 deletion and a 8q24. 11q24. 3 duplication; a case report and review of the literature [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2019, 158 (2): 74-82.
- [27] WITTERS I, VERMEESCH J R, MOERMAN P H, et al. Partial trisomy 3p/monosomy 9p with sex reversal [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 23 (4): 418-419.
- [28] DUNGAN J S, KLUGMAN S, DARILEK S, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2023, 25 (2): 100336.
- [29] 李华锋, 徐从红, 冯桐, 等. 无创产前基因检测筛查胎儿染色体异常的临床应用价值 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21 (8): 1087-1091.