

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.007

先天性心脏病胎儿的染色体微阵列分析*

钟艳娟¹, 卢建², 吴佳佳¹, 吴泽珊¹, 陈剑虹¹

1. 广东省惠州市第一妇幼保健院产前诊断中心, 广东惠州 516001;

2. 广东省妇幼保健院胎儿遗传医学中心, 广东广州 510000

摘要:目的 应用染色体微阵列分析(CMA)技术在全基因组水平分析先天性心脏病(CHD)胎儿的遗传学病因,探索 CMA 技术在 CHD 胎儿致病基因检测中的临床应用价值。方法 选取 216 例经胎儿超声心动图确诊为 CHD 胎儿的羊水或者脐血标本进行常规染色体核型分析,所有标本同时增加 CMA 检测,应用相关生物信息学数据库对结果进行分析,并随访胎儿的妊娠结局。结果 在 216 例 CHD 胎儿中,染色体异常检出率为 8.80%(19/216),CMA 检测显示致病性染色体拷贝数变异(CNV)的检出率为 14.35%(31/216)。根据结构畸形情况分成 3 组:单一心脏结构畸形组(I 组 91 例)、多发心脏结构畸形组(II 组 66 例)、心内合并心外结构畸形组(III 组 59 例)。3 组胎儿染色体异常检出率分别为:I 组 6.59%(6/91)、II 组 9.09%(6/66)、III 组 11.86%(7/59),差异无统计学意义($P>0.05$);3 组胎儿 CMA 致病性 CNV 检出率分别为:I 组 8.79%(8/91)、II 组 13.64%(9/66)、III 组 23.73%(14/59),差异无统计学意义($P>0.05$);在 197 例染色体正常的 CHD 胎儿中,CMA 额外检测到 14 例异常,可将 CHD 胎儿的遗传学病因检出率提高 7.11%。结论 在常规染色体核型分析基础上增加 CMA 检测,可以提高 CHD 胎儿的遗传学病因检出率,为评估 CHD 胎儿的远期预后提供科学依据。

关键词:先天性心脏病; 染色体微阵列分析; 染色体核型分析; 染色体拷贝数变异; 产前诊断

中图分类号:R72

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)05-0602-05

Application of chromosome microarray analysis for the fetuses with congenital heart disease*

ZHONG Yanjuan¹, LU Jian², WU Jiajia¹, WU Zeshan¹, CHEN Jianhong¹

1. Prenatal Diagnosis Center, the First Maternal and Children's Health Care Hospital, Huizhou, Guangdong 516001, China; 2. Center for Genetic Medicine, Guangdong Maternal and Children's Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 510000, China

Abstract: **Objective** Chromosomal microarray analysis (CMA) was used to analyze the genetic etiology of fetuses with congenital heart disease (CHD) at the whole genome level, and to explore the clinical application value of CMA in the pathogenic genes of fetuses with CHD. **Methods** The amniotic fluid or cord blood samples of 216 fetuses diagnosed with CHD by fetal echocardiography were selected for routine chromosomal karyotype analysis, and CMA detection was added to all samples at the same time. The results were analyzed using relevant bioinformatics database, and the fetal pregnancy outcomes were followed up. **Results** Among all the cases, CMA revealed 31 fetuses with pathogenic chromosome copy number variations (CNV) was 14.35%, and chromosome karyotype analysis showed 19 fetuses with abnormal karyotype (8.80%). The 216 fetuses were divided into three groups, Group I: isolated CHD ($n=91$); Group II: complicated CHD ($n=66$); Group III: CHD with extra-cardiac structural abnormalities ($n=59$). And the abnormal karyotype rates among the three groups were 6.59%(6/91), 9.09%(6/66), 11.86%(7/59), respectively ($P>0.05$). The pathogenic detection rates by CMA testing among the three groups were 8.79%(8/91), 13.64%(9/66), 23.73%(14/59), respectively ($P>0.05$). Among the 197 CHD fetuses with normal chromosome, CMA detected an additional 14 abnormalities, increasing the detection rate of genetic causes by 7.11%. **Conclusion** Compared with the chromosome karyotype analysis, the application of CMA in CHD fetuses could increase the detection rate of genetic etiology. The CMA testing may benefit evaluation of CHD fetuses in prenatal diagnosis.

Key words: congenital heart disease; chromosome microarray analysis; chromosome karyotype analysis

* 基金项目:广东省惠州市科技专项资金项目(20200403)。

作者简介:钟艳娟,女,副主任医师,主要从事产前诊断遗传咨询相关研究。

本文引用格式:钟艳娟,卢建,吴佳佳,等.先天性心脏病胎儿的染色体微阵列分析[J].检验医学与临床,2022,19(5):602-605.

sis; chromosome copy number variations; prenatal diagnosis

先天性心脏病(CHD)是胎儿时期心血管发育异常而形成的先天畸形,是导致新生儿及婴幼儿死亡的主要原因之一。全世界每年大约有 135 万例先天性心脏病患儿出生^[1],而我国新生儿先天性心脏病发病率为 7%~8%^[2],连续多年位居出生缺陷第一位。研究表明,产前超声发现的 CHD 胎儿中,18%~22%合并染色体异常或致病性染色体拷贝数变异(CNV)^[3]。因此,避免合并染色体异常以及致病性 CNV 的 CHD 患儿出生,成为降低出生缺陷的一项重要举措。目前,染色体核型分析仍是产前诊断的主要检测方法,但是无法检测到 5 Mb 以下染色体片段的重复和缺失。染色体微阵列分析(CMA)是近年发展起来的高分辨率分子技术,能在全基因组水平进行扫描,对于染色体微缺失、微重复等不平衡重排有明显优势。根据芯片设计与检测原理的不同,CMA 技术可分为两大类:基于微阵列的比较基因组杂交(aCGH)技术和单核苷酸多态性微阵列(SNP array)技术。通过 aCGH 技术能够很好地检出 CNV,而 SNP array 技术除了能够检出 CNV 外,还能够检测出大多数的单亲二倍体(UPD)和三倍体,并且可以检测到一定水平的嵌合体。而设计涵盖 aCGH+SNP array 检测探针的芯片,可同时具有 aCGH 和 SNP array 芯片的特点^[4-5]。2013 年,美国妇产科学会(ACOG)及美国母胎医学学会(SMFM)发表临床指南,指出在产前超声检查显示结构异常的胎儿中,推荐用 CMA 替代传统的染色体核型分析技术^[6]。本研究通过应用 CMA,在全基因组水平分析 CHD 胎儿的遗传学病因,探索 CMA 技术在 CHD 胎儿致病基因中的临床应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 2020 年 5 月于广东省惠州市第一妇幼保健院超声科经 2 位有产前诊断资质的超声专家确诊胎儿为 CHD 的病例,由经过专业培训及具备相应资质的临床遗传医师对孕妇及家属进行遗传咨询,充分告知介入性产前诊断手术的感染风险、胎儿丢失率,详细讲解 CMA 技术以及染色体核型分析的优势、局限性和可能的结果等,孕妇及其家属自愿选择进行产前诊断,并签署手术知情同意书。纳入研究的孕妇共 216 例,其中检测羊水标本 211 例,脐血标本 5 例,均同时进行染色体核型分析及 CMA,本研究经过医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 分组 在 216 例 CHD 胎儿中,根据结构畸形情况分成 3 组:单一心脏结构畸形组(I 组)、多发心脏结构畸形组(II 组)、心内合并心外结构畸形组(III 组)。I 组胎儿只有 1 处心血管畸形,II 组胎儿具有 2 处及以上心血管畸形,III 组胎儿心内合并心外结构异

常,包括神经系统、泌尿系统、消化系统以及胎儿宫内生长受限(FGR)、羊水过多、羊水过少等。

1.2.2 染色体核型分析 在无菌操作条件下,将抽取的羊水或脐血装入无菌离心管内离心收集羊水或脐血细胞,采用贴壁细胞培养法培养,收获、制片和 G 显带,全自动扫描仪扫描、拍照。依据人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)标准进行 G 显带染色体核型分析诊断。

1.2.3 CMA 检测 收集的胎儿羊水或脐血标本及时送至广东省妇幼保健院胎儿遗传医学中心进行检测。该中心使用美国 Affymetrix 公司生产的 Cyto-scan 750k 芯片对全基因组已知基因区域进行扫描,数据分析参照 DECIPHER、ISCA、OMIM、DGV、UC-SC 等数据库资料。判断所检出 CNV 的性质,根据相应的标准分为:(1)致病性 CNV;(2)临床意义不明确 CNV(VOUS);(3)良性 CNV。

1.2.4 CMA 结果验证 对 CMA 检出为致病性 CNV 的胎儿标本,采用实时荧光定量 PCR 技术进行验证,当检测结果提示 VOUS 时,应进一步检测胎儿父母的 CNV,排除家族性良性变异,给予家属客观的遗传咨询意见。

1.3 随访 对所有 CHD 胎儿病例进行电话随访,分娩新生儿随访至 1 岁,记录妊娠结局、产后超声复查情况、出生后手术治疗效果以及生长发育情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息 纳入研究的 216 例 CHD 胎儿中,I 组 91 例,占 42.13%;II 组 66 例,占 30.56%;III 组 59 例,占 27.31%。孕妇年龄 19~41 岁、中位年龄 27 岁,孕周 18~30 周、中位孕周为 26 周。夫妻双方无明显遗传病家族史,孕妇不合并严重内外科疾病。

2.2 染色体核型分析结果 216 例 CHD 胎儿中,检测出 19 例染色体异常,检出率为 8.80%,其中,I 组检测出 6 例(6.59%),II 组检测出 6 例(9.09%),III 组检测出 7 例(11.86%),3 组异常检出率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。19 例染色体异常包括:4 例 21-三体综合征;4 例 18-三体综合征;2 例 13-三体综合征;1 例 45,X;1 例 47,XXY;4 例染色体缺失,分别是 46,XN,del(13)(p11.1)、46,XN,del(3)(q24q25)、46,XX,del(X)(q26.3-q28)、46,XN,del(10)(q26.3);1 例染色体重复,46,XN,dup(6)(q23.3-q25.3);1 例染色体平衡易位 46,XN,t(3;7)(p34;q12)mat,1 例 5 号染色体倒位,46,XN,inv(5)(p15.3q13)mat。其余 197 例染色体正常,其中包括 6 例染色体多态性;2 例 46,XN,inv(9);1 例 46,X,inv

(Y); 2 例 46, XN, 1qh+; 1 例 46, XN, 16qh+, 均对父母进行外周血染色体核型分析, 判断来源于正常表型的父母其中一方, 归入正常染色体。

2.3 CMA 检测结果 216 例 CHD 胎儿标本均进行 CMA 检测, 共检测出 31 例致病性 CNV, 检出率为 14.35%, 在 19 例染色体核型分析异常病例中, 12 例为染色体非整倍体, 4 例染色体缺失, 1 例染色体重复, CMA 检测出相同结果; 1 例染色体平衡易位及 1 例染色体 5 号倒位, CMA 未检测出异常。3 组胎儿 CMA 检测提示致病性 CNV 检出率分别为: I 组检测出 8 例(8.79%), II 组检测出 9 例(13.64%), III 组检测出 14 例(23.73%), 3 组差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1、2; 在 197 例染色体正常的 CHD 胎儿中, CMA 额外检测到 14 例异常, 将 CHD 胎儿的遗传学病因检出率提高了 7.11%。此外, CMA 再检测出 13 例 VOUS, VOUS 检出率为 6.02%(13/216), 进一步对父母外周血进行 CMA 检测, 提示其中 9 例来源于正常表型父母其中一方, 最终判断为家族性变异, 归为良性 CNV, 4 例为新发变异, 分别是: 1 例在 5 号染色体 5q11.2 位置发生重复, 片段大小约 2.0 Mb; 1 例在 16 号染色体 16q23.3-q24.1 位置发生缺失, 片段

大小约 647 kb; 1 例在染色体 11q13.2-q13.3 位置发生缺失, 片段大小 1.6 Mb; 1 例在 4 号染色体 4q27 位置发生缺失, 片段大小约 547 Kb, 这些 CNV 临床意义目前无法明确。

2.4 随访 对 216 例 CHD 胎儿的妊娠结局及产后生长发育情况进行随访, 128 例分娩(59.26%), 86 例终止妊娠(39.81%), 失访 2 例(0.93%)。CMA 检测提示 31 例致病性 CNV, 全部终止妊娠, 其中包括 12 例染色体非整倍体。4 例新发的 VOUS 中, 1 例胎儿为单纯室间隔缺损, 1 例胎儿为右位主动脉弓, 孕妇选择保留胎儿, 追踪至出生后 1 岁, 目前生长发育正常; 另外 1 例为法洛四联症、1 例左心发育不良, 孕妇选择终止妊娠。见表 2。

表 1 CHD 胎儿染色体核型分析及 CMA 检测情况比较[n(%)]

组别	n	染色体核型分析异常	CMA 提示致病性 CNV
I 组	91	6(6.59)	8(8.79)
II 组	66	6(9.09)	9(13.64)
III 组	59	7(11.86)	14(23.73)
χ^2		1.25	5.28
P		0.54	0.07

表 2 CHD 胎儿 CMA 检测致病性 CNV 的相关情况及随访结果

序号	超声表现	CNV 染色体区带	CNV 片段大小	染色体异常类型	随访结果
1	室间隔缺损	12q14.3	1.2 Mb	缺失	终止妊娠
2	室间隔缺损	10q22.3-q23.2	7.7 Mb	缺失	终止妊娠
3	室间隔缺损, 肺动脉狭窄	22q11.21	2.2 Mb	缺失	终止妊娠
4	胎儿心脏扩大, 心包积液	10p11.21-per; 10q26.3-qter	36.7 Mb; 113 Kb	缺失; 重复	终止妊娠
5	室间隔缺损, 马蹄肾	Xp22.31	1.68 Mb	半合子缺失	终止妊娠
6	三尖瓣关闭不全	22q11.21	2.8 Mb	缺失	终止妊娠
7	永存左上腔静脉, 羊水过多	6q22.33-q23.2; 6q23.3-q25.3	2.9 Mb; 20.1 Mb	缺失; 重复	终止妊娠
8	室间隔缺损, 侧脑室扩张	3q24-q25.1	8.0 Mb	缺失	终止妊娠
9	室间隔缺损, 肺动脉狭窄	22q11.21	2.9 Mb	缺失	终止妊娠
10	房室间隔缺损, 双侧肱骨短小, 双侧桡骨缺失, 双手呈钩状手	20q13.3-q13.2	4.5 Mb	缺失	终止妊娠
11	室间隔缺损, 主动脉偏细	5p14.1-pter	26.2 Mb	缺失	终止妊娠
12	右位主动脉弓, 血管环形成	22q11.21	3.2 Mb	缺失	终止妊娠
13	右室双出口, 宫内生长受限	16p13.12-p13.11	1.68 Mb	缺失	终止妊娠
14	矫正型大动脉转位	18q11.2	2.2 Mb	缺失	终止妊娠
15	法洛四联症	22q11.21	3.5 Mb	重复	终止妊娠
16	单心室、单心房、唇腭裂	14q32.33	2.8 Mb	缺失	终止妊娠
17	心包积液, 腹腔积液, 主动脉发育不良	17p13.3	4.8 Mb	重复	终止妊娠
18	左心发育不良综合征, 双肾增大、回声增强	Xq11.2	1.05 Mb	重复	终止妊娠
19	法洛四联症, 胼胝体缺如	17p13.3	5.03 Mb	缺失	终止妊娠

注: 该表格不包括 CMA 检测出的 12 例染色体非整倍体。

3 讨 论

本研究 216 例 CHD 胎儿中,检测出 19 例染色体异常,检出率为 8.80%,同时进行 CMA 检测,共检测出 31 例致病性 CNV,检出率为 14.35%,在 197 例染色体正常的 CHD 胎儿中,CMA 额外检测到 14 例异常,将 CHD 胎儿的遗传学病因检出率提高了 7.11%,这与国内外相关报道基本相符。一项国内研究报道,在 CHD 胎儿中染色体异常的检出率为 10.2%(18/176),对 88 例染色体核型分析结果正常的 CHD 胎儿进行 CMA 检测,致病性 CNV 检出率额外增加到 16%(14/88)^[7],国外多项研究表明,在患有 CHD 的新生儿中,应用 CMA 技术可于 10%左右的患儿中检出致病性 CNV^[8-9],另一项回顾性分析显示,580 例染色体核型分析结果正常的 CHD 患儿应用 aCGH 技术检测,显示致病性 CNV 的检出率为 7.9%^[10]。因此,CHD 胎儿的遗传学病因,除了与染色体数目及结构的异常相关,还包括染色体微缺失、微重复,而传统的染色体核型分析只能检出大于 10 Mb 的大片段缺失及重复,增加 CMA 检测可以明显提高 CHD 胎儿遗传学病因的检出率。

在 216 例 CHD 胎儿中,根据结构畸形情况分成 3 组:单一心脏结构畸形组、多发心脏结构畸形组、心内合并心外结构畸形组,这 3 组病例的染色体异常检出率与 CMA 提示致病性 CNV 的检出率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),与国内相关报道相符^[11-12]。因此,无论是单一的心脏结构畸形,还是多发心脏结构畸形,无论是否合并心外畸形,均与染色体异常相关,针对所有心脏结构畸形的胎儿,均应告知孕妇及家属胎儿染色体异常风险,并且建议行介入性产前诊断,为评估 CHD 胎儿的远期预后提供科学依据。

本研究在 216 例 CHD 胎儿中,发现 4 例 22q11.2 微缺失综合征,异常诊断率为 1.85%,据国内一项研究报道,在 204 例心血管异常的产前标本中,检出 6 例 22q11.2 微缺失综合征,诊断率为 2.94%^[13]。该区域缺失可导致心脏畸形、异常面部形态、胸腺发育不全、腭裂和低血钙等临床表现,也称为 DiGeorge 综合征,发病率为 1/4 000^[14-15]。该遗传综合征患儿预后不良,无法根治,因此,CMA 技术从出生后患儿的检测走向胎儿的产前诊断,其临床应用价值更高。

由于 CMA 技术能够快速准确地确定胎儿染色体异常的位置及片段大小,分辨率高,检测效率高,目前多项研究推荐将 CMA 技术作为产前超声结构异常胎儿遗传学病因的一线检测方法^[16-17]。但是,由于 CNV 在人类基因组中的分布非常广泛,约占基因组序列的 12%^[18],导致临床在应用 CMA 技术的过程中,对 CNV 的判断和临床意义的解释面临许多困难。在产前诊断中使用 CMA 检测,经常出现无法判读和解释的 VOUS。一项对 143 例室间隔缺损胎儿标本的研究中,CMA 检测出 17 例 VOUS(11.9%),通过

进一步对父母进行 CMA 检测,显示 12 例遗传自正常表型父母,为良性 CNV,但仍有 5 例(3.5%)为新发,无法判读临床意义^[19]。本研究中,VOUS 检出率为 6.02%(13/216),进一步对父母外周血进行 CMA 检测,提示其中 9 例来源于正常表型父母其中一方,最终判断为家族性变异,归为良性 CNV,4 例为新发变异。因此,即使对父母进行 CMA 检测,仍然无法对所有 VOUS 的临床性质做出确切的判断,应根据胎儿的超声表现,谨慎考虑胎儿去留,避免不必要的终止妊娠。

任何检验技术均有其自身的局限性,CMA 无法检出平衡性染色体重排,如平衡易位、倒位和大多数基因位内点突变^[20]。本研究中,有 1 例染色体平衡易位及 1 例染色体 5 号倒位,CMA 未检测出异常。

综上所述,CMA 技术在 CHD 胎儿产前诊断中的应用,可增加遗传学病因的检出率,在临床应用中,应结合超声表现及染色体核型分析结果,做出全面的结论判读和解释。本研究的不足之处在于部分复杂性心脏畸形以及合并多系统畸形的病例拒绝进行产前诊断,而选择直接终止妊娠,导致病例结构的偏倚,未来需进一步收集多中心病例,可以做出更客观的数据分析。

参考文献

- [1] FAHED A C, GELB B D, SEIDMAN J G, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty[J]. *Circulation Res*, 2013, 112(4): 707-720.
- [2] 董凤群. 超声五切面筛查胎儿心脏结构异常[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2018, 15(12): 881-900.
- [3] JANSEN F A, BLUMENFELD Y J, FISHER A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(1): 27-35.
- [4] 边旭明. 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, 9(8): 570-572.
- [5] BRADY P D, VEMEESCH J R. Genomic microarrays: a technology overview[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(4): 336-343.
- [6] STOSIC M, LEVY B, WAPNER R. The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018, 45(1): 55-68.
- [7] 吴晓丽, 符芳, 李茹, 等. 染色体微阵列分析技术对先天性心脏病胎儿进行遗传病因学诊断的临床价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(12): 893-898.
- [8] EMY D L, LEITE J C, GIUGLIANI R, et al. Microarray-based comparative genomic hybridization analysis in neonates with congenital anomalies: detection of chromosomal imbalances[J]. *J Pediatric*, 2015, 91(1): 59-67.
- [9] BACHMAN K K, DEWARD S J, CHRYSOSTOMOU C, et al. Array CGH as a first-tier test for neonates with congenital heart disease[J]. *Cardiol Young*, 2015, 25(1): 115-122.

(下转第 610 页)

- 239-262.
- [7] BIZZARO N, MAZZANTI G, TONUTTI E, et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis[J]. Clin Chem, 2001, 47(6): 1089-1093.
- [8] BAS S, PERNEGER T V, SEITZ M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors [J]. Rheumatology (Oxford), 2002, 41(7): 809-814.
- [9] 彭吉芳. 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的诊断性能研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(6): 756-758.
- [10] JANSEN A L, VAN DER HORST-BRUIJNSMA I, VAN SCHAARDENBURG D, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis [J]. J Rheumatol, 2002, 29(10): 2074-2076.
- [11] SCHELLEKENS G A, VISSER H, DE JONG B A, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(1): 155-163.
- [12] LEE D M, SCHUR P H. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(9): 870-874.
- [13] MEYER O, LABARRE C, DOUGADOS M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(2): 120-126.
- [14] VASISHTA A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis; the role of anti-CCP antibodies[J]. Am Clin Lab, 2002, 21(7): 34-36.
- [15] YANG H, BIAN S, CHEN H, et al. Clinical characteristics and risk factors for overlapping rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6180.
- [16] HETLAND M L, ØSTERGAARD M, STENGAARD PEDERSEN K, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, 28-joint disease activity score, and magnetic resonance imaging bone oedema at baseline predict 11 years' functional and radiographic outcome in early rheumatoid arthritis [J]. Scand J Rheumatol, 2018, 48(1): 1-8.
- [17] NURMI H M, KETTUNEN H P, SUORANTA S K, et al. Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease [J]. Respir Med, 2018, 134: 24-30.
- [18] MYASOEDOVA E, CROWSON C S, KREMERS H M, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from olmsted county, minnesota, 1955—2007 [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(6): 1576-1582.
- [19] 饶志华, 曾光. 硫酸羟氯喹联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿关节炎临床疗效分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(2): 118-121.
- [20] GADEHOLT O, WECH T, SCHUH S, et al. Anti-CCP status determines the power doppler oscillation pattern in rheumatoid arthritis: a prospective study [J]. Rheumatol Int, 2016, 36(12): 1671-1675.
- (收稿日期: 2021-05-16 修回日期: 2021-10-09)
-
- (上接第 605 页)
- [10] SHAFFER L G, ROSENFELD J A, DABELL M P, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(10): 986-995.
- [11] 杜柳, 何苗, 王晔, 等. 染色体微阵列分析在持续性左上腔静脉胎儿中的临床应用[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(3): 459-466.
- [12] 彭软, 谢红宁, 周祎, 等. 胎儿右位主动脉弓相关异常、异常物资异常及预后[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2017, 9(2): 12-16.
- [13] 谢玉欢, 张慧敏, 李浩贤, 等. CMA 技术在胎儿超声心血管异常及 DiGeorge 综合征的产前诊断应用[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2017, 9(3): 11-19.
- [14] MCDONALD-MCGINN D M, EMANUEL B S, ZACKAI E H. 22q11. 2 deletion syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1(6): 15-28.
- [15] CIRILLO E, GIARDINO G, GALLO V, et al. Intergenerational and intrafamilial phenotypic variability in 22q11. 2 deletion syndrome subjects[J]. BMC Med Genet, 2014, 15(10): 1-5.
- [16] MAYA J, DAVIDOV B, GERSHOVETZ L, et al. Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(12/13): 131-1137.
- [17] 廖灿. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(12): 804-808.
- [18] REDON R, ISHIKAWA S, FITCH K R, et al. Global variation in copy number in the human genome[J]. Nature, 2006, 444(7118): 444-454.
- [19] 邓琼, 付芳, 李茹, 等. 染色体微阵列分析技术在室间隔缺损胎儿中的应用研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(5): 699-704.
- [20] HARPER J C, SENGUPTA S B. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art 2011 [J]. Hum Genet, 2012, 131: 175-186.
- (收稿日期: 2021-08-11 修回日期: 2021-11-23)