

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.008

抗环瓜氨酸肽抗体 IgG 检测试剂(酶联免疫吸附试验)的临床试验*

王思英¹, 杨湘越^{2△}1. 福建医科大学附属第一医院输血科, 福建福州 350005; 2. 中国人民解放军联勤保障部队
第九〇〇医院检验科, 福建福州 350001

摘要:目的 对欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的酶联免疫吸附试验(ELISA)二类体外诊断试剂中抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体 IgG 检测试剂进行临床验证试验,以评价该试剂的临床应用性能。方法 收集中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 67 例类风湿关节炎患者有效血清标本及 15 例有效同源血浆标本为疾病组,19 例其他关节炎等疾病患者有效血清标本及 8 例有效同源血浆标本为易混组,表观健康人血清标本 30 例、血浆标本 30 例为对照组。使用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司拟注册的抗 CCP 抗体 IgG 检测试剂(ELISA)分别与上海荣盛生物药业有限公司(对照试剂)及欧蒙(德国)医学实验诊断有限公司(第三方试剂)生产的抗 CCP 抗体 IgG 检测试剂(ELISA)检测抗 CCP 抗体,通过计算符合率、Kappa 值及回归分析拟注册试剂与其他 2 种试剂的一致性及相关性。结果 待评价试剂与对照试剂的血清定性检测结果总符合率为 88.79%, kappa 值为 0.69。对 20 份定量血清标本结果进行回归分析,回归方程为 $Y=1.629X+0.9689$, $R=0.51$ 。待评价试剂与第三方试剂的血清检测结果总符合率为 92.24%, kappa 值为 0.80。针对 26 份定量结果进行分析,回归方程 $Y=0.9485X-4.6402$, $R=0.97$ 。待评价试剂与对照试剂检测不相符的标本,以第三方试剂的检测结果为准,最终血清检测总符合率为 97.41%, kappa 值为 0.93。待评价试剂检测血清与同源血浆检测总符合率为 92.45%, kappa 值为 0.77。针对 10 份定量结果进行分析,回归方程: $Y=0.835X+15.886$, $R=0.92$ 。结论 待评价试剂经过临床试验验证,与对照试剂/第三方试剂血清及同源血浆检测结果一致性及相关性良好,具备应用性能。

关键词: 抗环瓜氨酸肽抗体; 临床试验; 一致性; 相关性

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)05-0606-05

Clinical test of anti-cyclic citrulline peptide (CCP) antibody IgG detection kit (ELISA)*

WANG Siying¹, YANG Xiangyue^{2△}

1. Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350005, China; 2. Department of Clinical Laboratory, 900th Hospital of Joint Logistics, Fuzhou, Fujian 350001, China

Abstract: Objective Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody IgG detection kit in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) type II in vitro diagnostic kit produced by Oumeng (Hangzhou) Medical Experimental Diagnostic Co., Ltd. was used for clinical verification tests to evaluate the clinical application performance of the kit. **Methods** The effective serum sample of 67 patients with rheumatoid arthritis and 15 effective homologous plasma sample in 900th Hospital of Joint Logistics were collected as the disease group, the effective serum sample of 19 patients with other other diseases such as arthritis and the 8 effective homologous plasma sample were susceptible to the mixed group. 30 cases of serum sample and 30 cases of plasma sample were used as the control group. The anti-CCP antibody IgG detection (ELISA) kit to be registered by Oumeng (Hangzhou) Medical Laboratory Diagnosis Co., Ltd., Shanghai Rongsheng Biopharmaceutical Co., Ltd. (the comparison reagent) and EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (the tripartite reagent) were used to detect anti-CCP antibody, and the consistency and correlation between the proposed registration kit and the other two reagent were analyzed by calculating the coincidence rate, Kappa value and regression analysis. **Results** The total coincidence rate of the qualitative test results of the kit to be evaluated and the comparison reagent was 88.79%, and the kappa value was 0.69. Regression analysis on the results of 20 quan-

* 基金项目: 福建省科技计划项目(2018Y0068)。

作者简介: 王思英, 女, 技师, 主要从事输血相关研究。△通信作者, E-mail: yangxy3737@163.com。

本文引用格式: 王思英, 杨湘越. 抗环瓜氨酸肽抗体 IgG 检测试剂(酶联免疫吸附试验)的临床试验[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(5): 606-

titative serum samples showed a regression equation of $Y=1.629X+0.9689$, $R=0.51$. The total coincidence rate of serum test results of the kit to be evaluated and the tripartite reagent was 92.24%, and the kappa value was 0.80. Regression analysis on the results of 26 quantitative serum samples showed a regression equation of $Y=0.9485X-4.6402$, $R=0.97$. For samples that do not match the evaluation kit and the comparison reagent, the test results of the tripartite reagents shall prevail. The final serum test compliance rate was 97.41%, and the kappa value was 0.93. The total coincidence rate of the serum to be evaluated by the kit and the homologous plasma test was 92.45%, and the kappa value was 0.77. Regression analysis on the results of 10 quantitative serum samples showed a regression equation of $Y=0.835X+15.886$, $R=0.92$. **Conclusion** The kit to be evaluated has been verified by clinical test, and has good consistency and correlation with the serum and homologous plasma detection results of the comparison reagent and the tripartite reagent, and has application performance.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; clinical test; consistency; correlation

类风湿关节炎(RA)是一组以关节滑膜炎为主要表现的慢性全身性自身免疫性疾病,在任何年龄均可发病,发病率随着年龄增长呈现递增趋势。有研究显示 RA 的全球发病率约为 1.0%,在我国为 0.32%~0.36%,致残率高达 15%^[1-2],RA 患者与相同年龄、性别的健康人比较总死亡率增加^[3]。国外较多研究证实,通过对 RA 患者血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体的检测,能够对 RA 患者进行早期病情诊断和预测,对治疗和预后监测均具有重要意义^[4]。丝集蛋白中的稀有氨基酸瓜氨酸是抗 CCP 抗体主要的抗原表位,通过比较研究发现,用环化的瓜氨酸肽代替线性的瓜氨酸肽作为酶联免疫吸附试验(ELISA)的抗原基质,可将灵敏度从 49%提高到 68%,抗 CCP 抗体是 RA 的一个高度特异的新指标^[5-8]。抗 CCP 抗体的出现独立于类风湿因子(RF)。彭吉芳^[9]的研究表明,RF 不仅存在于 RA 患者中,在其他疾病(如干燥综合征、麻风、细菌性心内膜炎等)中也被检出,甚至在健康人中也检出。把 RF 阴性的患者称为“血清反应阴性的 RA”的说法已经过时了,不应再使用。许多研究显示,20%~57% RF 阴性的 RA 患者血清中存在抗 CCP 抗体。因此,平行检测这两种抗体有利于提高 RA 患者的血清学检出率^[10-14]。目前批准上市的抗 CCP 抗体检测试剂很多,并且在临床得到了广泛使用,但大部分基层医院因成本等原因没有开展抗 CCP 抗体检测。为推广国产抗 CCP 抗体 IgG 检测试剂(ELISA)的应用,本研究以上海荣盛生物药业有限公司生产的抗 CCP 抗体检测试剂(ELISA,沪食药监械(准)字 2013 第 2401823 号)为对照试剂,以欧蒙(德国)医学实验诊断有限公司生产的抗 CCP 抗体 IgG 检测试剂(ELISA,国械注进 20162400106)为第三方试剂,对欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司作为申请人申请的抗 CCP 抗体 IgG 检测试剂(ELISA,拟注册)进行临床验证,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本来自 2019 年 1—9 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院常规检测的剩余

标本,在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 的低温条件下长期保存,所有标本的相关信息完整,试剂为欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司作为申请人申请的抗 CCP 抗体 IgG 检测试剂(ELISA,拟注册)。根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》要求,本试验所评价试剂属于二类体外诊断试剂,临床试验的总血清标本数至少为 200 例,同源血浆标本 100 例,分两家医院完成,中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院负责其中的 116 例有效血清标本及 53 例有效同源血浆标本。标本分为疾病组(来自临床怀疑为抗 CCP 抗体阳性的患者)血清 67 例、血浆 15 例,易混组(来自已明确为其他疾病且未送检抗 CCP 抗体的患者)血清 19 例、血浆 8 例,对照组(健康人群)血清 30 例、血浆 30 例。本试验经中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院伦理委员会批准。

1.2 方法 待评价试剂用于体外半定量或定量检测人血清或血浆中抗 CCP IgG 型抗体,适应证为 RA。本试验采用对照试验和双盲法设计,将同一标本用待评价试剂、对照试剂及第三方分别进行检测。将待评价试剂检测结果与对照试剂及第三方试剂检测结果进行比较,评价待评价试剂与对照试剂及第三方试剂检测结果的一致性和相关性。采用待评价试剂对同一人的血清和血浆标本分别进行检测,判断待评价试剂对血清和血浆标本检测结果的一致性和相关性。试剂中每个微孔板条含有 8 个可拆分的包被有合成 CCP 的微孔。在第 1 次温育时,稀释后的标本(血清或肝素、EDTA、柠檬酸抗凝的血浆)在微孔中反应。如果标本阳性,特异性的 IgG(包括 IgA 和 IgM)与抗原结合,为了检测结合的抗体,加入酶标抗人 IgG 抗体(酶结合物)进行第 2 次温育,以发生颜色反应。

1.3 统计学处理 两种诊断试验的一致性比较采用定性检测,以符合率和 Kappa 值进行评价。Kappa 值: ≥ 0.75 为一致性好; $0.40 \sim < 0.75$ 为一致性一般; < 0.40 为一致性较差。相关性分析采用回归分析,将待评价试剂检测结果(Y)分别和对应的对照试剂及第三方试剂检测结果(X)作回归分析布图,建立

回归方程 $Y=a+bX$ 并分析。 $R>0.9$ 时,所得到的回归直线拟合得较好; $R<0.5$ 时,所得到的回归直线很难说明变量之间的依赖关系。

2 结 果

2.1 待评价试剂与对照试剂一致性及相关性分析

2.1.1 待评价试剂与对照试剂一致性分析 一致性分析结果显示,阳性符合率为 70.00%(21/30×100%),阴性符合率为 95.35%(82/86×100%),总符合率为 88.79%(103/116×100%),kappa 值为 0.69。见表 1。

表 1 待评价试剂与对照试剂一致性分析结果(n)

血清标本	对照试剂		合计
	阳性	阴性	
待评价试剂阳性	21	4	25
待评价试剂阴性	9	82	91
合计	30	86	116

2.1.2 待评价试剂与对照试剂相关性分析 最终共有 20 份标本的检测结果显示在待评价试剂与对照试剂检测范围内,对这 20 份血清标本的结果进行了回归分析,回归方程: $Y=1.629X+0.9689$, $R=0.51$ 。见图 1。

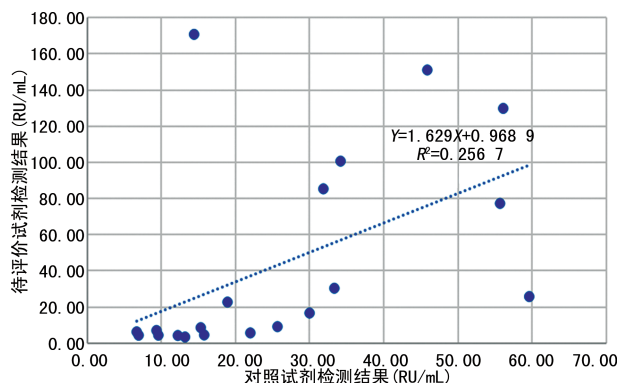


图 1 待评价试剂与对照试剂相关性回归分析图

2.2 待评价试剂与第三方试剂一致性及相关性分析

2.2.1 待评价试剂与第三方试剂一致性分析 一致性分析结果显示,阳性符合率为 73.53%(25/34×100%),阴性符合率为 100.00%(82/82×100%),总符合率为 92.24%(107/116×100%),kappa 值为 0.80。见表 2。

表 2 待评价试剂与第三方试剂一致性分析结果(n)

血清标本	第三方试剂		合计
	阳性	阴性	
待评价试剂阳性	25	0	25
待评价试剂阴性	9	82	91
合计	34	82	116

2.2.2 待评价试剂与第三方试剂相关性分析 最终共有 26 份标本的检测结果显示在待评价试剂与第三方试

剂检测范围内,对于这 26 份血清标本的结果进行了回归分析,回归方程: $Y=0.9485X-4.6402$, $R=0.97$ 。见图 2。

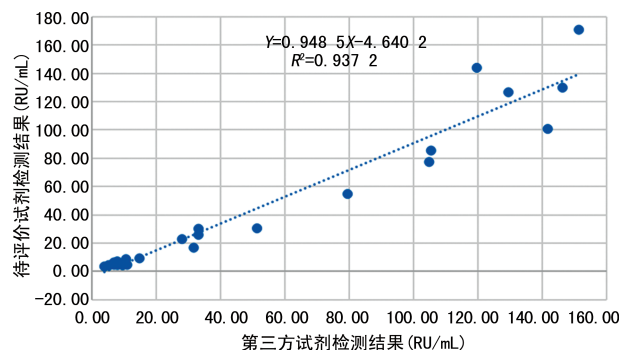


图 2 待评价试剂与第三方试剂回归分析图

2.3 待评价试剂与对照试剂/第三方试剂检测结果综合比较 待评价试剂与对照试剂的检测结果显示,阳性符合率为 89.29%(25/28×100%),阴性符合率为 100.00%(88/88×100%),总符合率为 97.41%(113/116×100%),kappa 值为 0.93。见表 3。

表 3 待评价试剂与对照试剂和第三方试剂检测结果综合比较(n)

血清标本	对照试剂/第三方试剂		合计
	阳性	阴性	
待评价试剂阳性	25	0	25
待评价试剂阴性	3	88	91
合计	28	88	116

2.4 待评价试剂血清与同源血浆标本检测结果一致性及相关性分析

2.4.1 待评价试剂血清与同源血浆标本检测结果一致性分析 总共 53 份与血清标本同源的血浆标本采用待评价试剂进行了检测,一致性分析结果显示,阳性符合率为 81.82%(9/11×100%),阴性符合率为 95.24%(40/42×100%),总符合率为 92.45%(49/53×100%),Kappa 值=0.77。见表 4。

表 4 待评价试剂血清与同源血浆标本检测结果比较(n)

待评价试剂-血清	待评价试剂-血清		合计
	阳性	阴性	
阳性	9	2	11
阴性	2	40	42
合计	11	42	53

2.4.2 待评价试剂血清与同源血浆标本检测结果相关性分析 对同源血清与同源血浆的定量检测结果进行了分析,最终共有 10 份标本的检测结果显示在待评价试剂与第三方试剂检测范围内,对于这 10 份血清

和血浆标本的结果进行了回归分析,回归方程: $Y=0.835X+15.886$, $R=0.92$ 。见图 3。

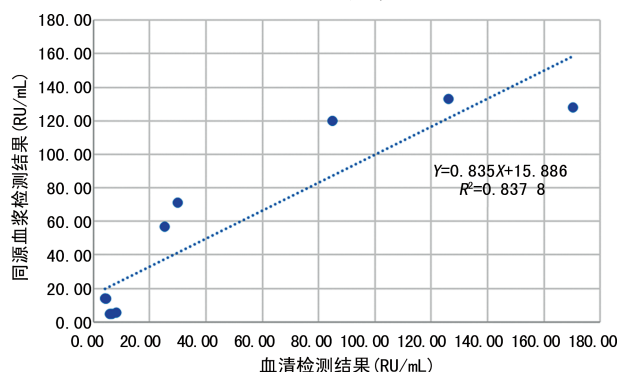


图 3 待评价试剂血清与同源血浆标本检测结果回归分析图

3 讨 论

RA 是一类病因未明、以慢性持续性关节破坏为主要临床表现的系统性自身免疫性疾病,关节受累为其主要而非唯一的临床表现^[15]。近年来有研究发现,抗 CCP 抗体阳性的 RA 患者更易出现严重的关节破坏,且抗 CCP 抗体滴度与 RA 的病情活动度相关,因而也可作为评判病情及预后的重要指标^[16-17]。有研究显示^[18-19],女性发病率为男性的 2~3 倍,在 GA-DEHOLT 等^[20]的研究结果中,抗 CCP 抗体阳性患者的病程较抗 CCP 抗体阴性患者长,可能与抗 CCP 抗体阳性患者的发病更早相关。因此为使疾病能够得到尽早发现、尽早治疗,早期筛查显得尤为重要。抗 CCP 抗体检测试剂大量应用于 RA 患者、健康者,此外,基层医院的筛查费用较昂贵(尤其使用进口试剂时),因此推广国产试剂有利于降低成本费用,这也是本临床试验的意义所在。

待评价试剂用于体外半定量或定量检测人血清或血浆中抗 CCP IgG 型抗体。本临床试验采用了待评价试剂与对照试剂/第三方试剂比较的方法确认了待评价试剂的性能,同时本临床试验增加了待评价试剂与第三方试剂的性能对比作为性能评价的补充评价标准。考虑到目前市场上占有率最高的同类产品为欧蒙(德国)医学实验诊断有限公司生产的抗 CCP 抗体 IgG 测定试剂(ELISA),有必要将待评价试剂的性能与目前最广泛使用的产品进行性能比较,因此本临床试验选择欧蒙(德国)医学实验诊断有限公司生产的产品作为第三方试剂,并且采用第三方试剂对所有待检测标本进行检测。在 116 例有效检测血清标本中,待评价试剂与对照试剂间共出现 13 例不一致结果,经过第三方试剂检测,待评价试剂与对照试剂/第三方试剂间共出现 3 例不一致结果。这 3 例血清标本采用待评价试剂与第三方试剂检测,结果均在临界值左右,第三方试剂检测结果为弱阳性而待评价试剂检测结果为阴性。因此该 3 例标本的检测结果不能说明待评价试剂与第三方试剂检测性能存在重大

差异。

本临床试验单位共检测有效血清标本 116 例,有效同源血浆标本 53 例。待评价试剂与对照试剂的血清检测结果阳性符合率为 70.00%,阴性符合率为 95.35%,总符合率为 88.79%,kappa 值为 0.69。针对定量结果进行分析,回归方程: $Y=1.629X+0.9689$, $R=0.51$ 。表明待评价试剂与对照试剂血清标本检测结果一致性良好,但是相关性不佳。待评价试剂与第三方试剂的血清检测结果阳性符合率为 73.53%,阴性符合率为 100.00%,总符合率为 92.24%,kappa 值为 0.80。针对定量结果进行分析,回归方程: $Y=0.9485X-4.6402$, $R=0.97$,表明待评价试剂与对照试剂血清标本检测结果一致性和相关性良好。待评价试剂与对照试剂检测不相符的标本,以第三方试剂的检测结果为准,最终待评价试剂与对照试剂/第三方试剂的血清检测阳性符合率为 89.29%,阴性符合率为 100.00%,总符合率为 97.41%,kappa 值为 0.93。表明待评价试剂与对照试剂/第三方试剂血清检测结果一致性良好。待评价试剂检测血清与同源血浆标本阳性符合率为 81.82%,阴性符合率为 95.24%,总符合率为 92.45%,kappa 值为 0.77。针对定量结果进行分析,回归方程: $Y=0.835X+15.886$, $R=0.92$ 。表明待评价试剂检测血清与同源血浆标本的符合性和相关性良好。

综上所述,本试验中的待评价试剂与对照试剂/第三方试剂的检测结果显示有良好的一致性和相关性,待评价试剂检测血清与同源血浆标本的一致性及相关性均良好,提示有较好的临床适用性。

参考文献

- [1] KARLSON E W, VAN SCHAARDENBURG D, VAN DER HELM-VAN MIL A H, et al. Strategies to predict rheumatoid arthritis development in at-risk populations [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1): 6-15.
- [2] MYASOEDOVA E, CHANDRAN A, ILHAN B, et al. The role of rheumatoid arthritis(RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3): 560-565.
- [3] TRELEAVEN J, BARRETT. 造血干细胞移植的临床实践[M]. 陈虎,译. 北京:北京大学医学出版社,2016:232.
- [4] LIN Y T, TSAI T H. Anti-CCP antibody in a patient with generalized discoid lupus erythematosus, vasculitis and acute interstitial lung disease but not rheumatoid arthritis [J]. *JEADV*, 2014, 28(6): 826-828.
- [5] 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.
- [6] VOSSENAAR E R, VAN VENROOIJ W J. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis[J]. *Clin Appl Immunol Rev*, 2004, 4(4):

- 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)