

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.016

核型分析联合 CNV-seq 技术在羊水染色体嵌合体检测中的应用

高明雅, 柴玉琼, 王亚男[△]

洛阳市妇幼保健院医学遗传与产前诊断科, 河南洛阳 471000

摘要:目的 探讨羊水染色体核型分析联合基因组拷贝数变异测序(CNV-seq)技术在羊水染色体嵌合体检测中的应用。方法 通过常规染色体核型分析和 CNV-seq 技术对该院 3 920 例羊水标本进行检测,将结果为嵌合体的病例进行回顾性分析。结果 (1)3 920 例羊水标本中,核型分析联合 CNV-seq 技术共检出嵌合体 21 例,检出率为 0.53%。其中,核型分析检出嵌合体共 19 例,检出率为 0.48%,CNV-seq 技术检出嵌合体共 12 例,检出率为 0.33%。(2)血清学筛查高风险标本检出嵌合体 10 例,无创产前检测结果异常标本检出嵌合体 6 例,高龄标本检出嵌合体 3 例,超声结果异常标本检出嵌合体 2 例。(3)两种检测方法联合检出的嵌合体中,性染色体数目或结构异常占比最高,其次为常染色体数目异常。结论 羊水染色体核型分析联合 CNV-seq 技术检测可提高羊水染色体嵌合体的检出率。

关键词:染色体核型分析; 基因组拷贝数变异测序; 嵌合体; 产前诊断

中图分类号:R715.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)15-2082-05

Application of karyotype analysis combined with CNV-seq technology in detection of chimera in amniotic fluid chromosome

GAO Mingya, CHAI Yuqiong, WANG Yanan[△]*Department of Medical Genetic and Prenatal Diagnosis, Luoyang Maternal and Child Health Hospital, Luoyang, Henan 471000, China*

Abstract: Objective To explore the application of karyotype analysis combined with genome copy number variation sequencing (CNV-seq) technology in detection of chimera in amniotic fluid chromosome. **Methods** Through karyotype analysis and CNV-seq technology, 3 920 amniotic fluid specimens in the hospital were detected at the same time, and the cases with chimera results were retrospectively analyzed. **Results** Among the 3 920 amniotic fluid specimens, 21 chimera cases were detected by karyotype analysis combined with CNV-seq technology, and the positive rate was 0.53%. Among them, 19 chimera cases were detected by karyotype analysis, and the positive rate was 0.48%, while 12 chimera cases were detected by CNV-seq technology detection, and the positive rate was 0.33%. A total of 10 chimera cases were detected from pregnant women with high-risk in serological screening. A total of 6 chimera cases were detected from pregnant women with abnormal noninvasive prenatal testing results. A total of 3 chimera cases were detected from pregnant women with advanced age. 2 chimera cases were detected from pregnant women with abnormal ultrasound results. In the chimeras detected by the combination of the two methods, abnormal sex chromosome number or structure accounted for the highest proportion. **Conclusion** The application of karyotype analysis combined with CNV-seq technology detection could greatly improve the detection rate of chimera in amniotic fluid.

Key words: karyotype analysis; genome copy number variation sequencing; chimera; prenatal diagnosis

羊水染色体嵌合体是产前诊断中发现的一类常见核型异常,但嵌合体形成机制复杂,存在真假性嵌合,因此给临床咨询工作带来很大难度和挑战。传统观点认为,在染色体异常的诊断中,常规染色体核型分析是确诊的重要手段,也是临床首选的方法^[1]。但羊水染色体核型分析受取样、体外培养、制片等多种因素影响,也存在一定的漏诊和误诊。因此,有研究认为,羊水染色体核型分析结果提示嵌合的孕妇应使用其他检测技术进一步验证^[2]。近年来,随着分子生

物学技术的飞速发展及检测成本的降低,越来越多的产前诊断中心把染色体核型分析联合基因组拷贝数变异测序(CNV-seq)技术作为产前诊断的有效策略^[3],二者联合检测,可极大提高染色体嵌合体检测的灵敏度。本研究拟就本院行羊水穿刺后进行两种方法联合检测的羊水标本进行回顾性分析,探讨两种方法羊水染色体嵌合体诊断中的准确性,并进一步分析不同产前诊断指征孕妇在羊水染色体核型的嵌合情况,期望能为临床正确处理和解释羊水染色体嵌合

体提供一定的理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 8 月至 2020 年 12 月在本院医学遗传与产前诊断科进行羊水穿刺的孕妇 3 920 例为研究对象,按照产前诊断指征分为 4 类,

(1)高龄:预产期年龄 ≥ 35 岁;(2)血清学筛查高风险:本实验室采用四联筛查方案进行筛查,即游离绒毛膜促性腺激素(free- β -HCG)+甲胎蛋白(AFP)+游离雌三醇(uE3)+抑制素 A(InhA),按照丰华血清学筛查试剂盒说明书界定 21-三体综合征高危值为 1/270,18-三体综合征高危值为 1/350;(3)无创产前检测(NIPT)结果异常;(4)超声结果异常:包括胎儿颈部透明带厚度(NT)增厚、结构异常等因素。纳入者孕周控制在 18~24 周,无羊水穿刺禁忌证,孕妇均签署羊水穿刺核型分析与 CNV-seq 技术检测知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 超声引导下经腹羊膜腔穿刺术 超声引导下采用 21G 穿刺针对孕妇行穿刺手术,为避免母细胞污染,先抽取羊水 2 mL 丢弃,改换注射器后继续抽取羊水 3 管,每管约 10 mL,两管用于细胞培养,剩余 1 管提取 DNA 行 CNV-seq 技术检测。

1.2.2 羊水染色体核型分析 两管羊水分别按两线独立操作,Ⅰ线采用德国 cytogen 培养基,Ⅱ线采用广州白云山培养基,分别置于两台培养箱独立培养。

9~10 d 后使用消化法收获细胞并制片。G 显带染色后莱卡自动扫描仪扫片分析,计数不少于来自于两线培养的 20 个细胞,分析不少于 5 个完整细胞。按照《胎儿染色体核型分析判读指南》^[4]对羊水染色体嵌合体情况进行评估,必要时加大计数和分析数量。

1.2.3 CNV-seq 技术检测方法 取剩余羊水标本 5 mL 离心,根据 TIANGEN DNA 提取试剂盒说明书操作,提取终浓度 ≥ 5 ng/L DNA 作为模板构建测序文库,550AR 测序仪进行低深度测序,分析并记录 23 对染色体非整倍体改变及 100 kb 以上的缺失及重复。CNV 改变按照国际系统标准进行命名。

1.3 统计学处理 采用 Excel 对数据进行整理。

2 结果

2.1 胎儿染色体嵌合体检出情况 在 3 920 例羊水标本中,核型分析检出嵌合体共 19 例,检出率为 0.48%,CNV-seq 技术检出嵌合体共 12 例,检出率为 0.33%,二者联合检测检出嵌合体共 21 例,检出率为 0.53%。其中有两例核型分析结果正常而 CNV-seq 技术检测结果提示异常的标本,后经 FISH 检测验证后为真性嵌合体;1 例核型分析结果提示为 2 号染色体三体低比例嵌合(嵌合比例 9%)的病例,CNV-seq 技术检测检出嵌合体比例高达 33%;两例特纳与超雌的嵌合体,因嵌合比例基本为 1:1,而造成性染色体的 DNA 总量变化不大,因此 CNV-seq 技术检测结果显示均为正常。见表 1。

表 1 核型分析与 CNV-seq 技术检测羊水嵌合体结果统计

编号	产前诊断指征	核型分析结果	CNV-seq 技术检测结果	两种方法结果是否一致	随访结果
1	血清学筛查高风险*	45,X[36]/47,XXX[37]/46,XX[2]	正常	否	引产
2	高龄	45,X[48]/47,XXX[44]	正常	否	引产
3	NIPT 示性染色体异常	47,XXY[59]/46,XY[45]	X 染色体整条嵌合重复,比例为 60%	是	引产
4	血清学筛查高风险*	46,XX[20]/47,XX,+mar[26]	1 号染色体短臂嵌合重复,比例为 56%	是	引产
5	NT 增厚	45,X[9]/46,XY[48]	正常	否	活产男婴
6	超声颈部水囊瘤可能	46,XY,t(11;17)(q24;q21)[19]/46,XY[83]	正常	否	引产
7	NIPT 示 15 号偏多	47,XY,+15[11]/46,XY[34]	15 号染色体嵌合重复,比例为 31%	是	引产
8	高龄妊娠	45,X[13]/46,XY[77]	正常	否	活产男婴
9	NIPT 示 9 号偏多	47,XY,+9[10]/46,XY[40]	正常	否	活产男婴
10	血清学筛查高风险*	46,X,+mar[45]/45,X[27]	X 染色体大片段缺失,嵌合比例为 77%	是	引产
11	NIPT 示性染色体异常	45,X[42]/46,XX[25]	X 染色体整条嵌合缺失,比例为 60%	是	引产
12	NIPT 示性染色体异常	45,X[83]/47,XXX[17]	X 染色体拷贝数为 1.7,可能存在嵌合缺失	是	引产

续表 1 核型分析与 CNV-seq 技术检测羊水嵌合体结果统计

编号	产前诊断指征	核型分析结果	CNV-seq 技术检测结果	两种方法结果是否一致	随访结果
13	血清学筛查高风险*	47,XY,+8[4]/46,XY[71]	正常	否	失访
14	血清学筛查高风险*	46,XX	21 号染色体嵌合重复,比例为 6%	否	活产女婴
15	NIPT 示性染色体异常	45,X[20]/46,X,I(X)(q10)[31]	X 染色体短臂嵌合缺失	是	引产
16	血清学筛查高风险*	46,XX	9 号染色体部分嵌合重复,比例为 36%	否	活产女婴
17	血清学筛查高风险*	45,X[50]/46,X,I(X)(q10)[6]	X 染色体大片段嵌合缺失	是	引产
18	血清学筛查高风险*	47,XY[15]/46,XY[40]	Y 染色体嵌合重复,比例为 26%	是	活产男婴
19	高龄妊娠	46,XX,t(1;3)(p36.3;p13)[14]/46,XX[54]	正常	否	活产女婴
20	血清学筛查高风险*	46,X,I(X)(q10)[40]/45,X[6]	X 染色体大片段嵌合缺失	是	引产
21	血清学筛查高风险*	47,XX,+2[4]/46,XX[40]	2 号染色体嵌合重复,比例为 33%	是	引产

注:* 为提示 21-三体综合征高危。

2.2 不同产前诊断指征孕妇羊水染色体嵌合体检出情况比较 按照产前诊断指征不同将接受羊水穿刺的孕妇分为 4 组,最终,在检出的 21 例羊水染色体嵌合体病例中,血清学筛查高风险有 10 例,占比最高,其次为 NIPT 结果异常,共检出 6 例嵌合体,高龄 3 例,超声结果异常 2 例,见表 2。

表 2 不同产前诊断指征孕妇嵌合体检出情况(n)

组别	嵌合体	不同方法检出嵌合体	
		核型分析	CNV-seq 技术检测
血清学筛查高风险组	10	8	8
高龄组	3	3	0
NIPT 结果异常组	6	6	4
超声结果异常组	2	2	0

2.3 羊水染色体嵌合体类型 在羊水标本检出的 21 例染色体嵌合体中,性染色体数目或结构异常嵌合体最多,共 12 例,其次为常染色体数目异常,共 7 例。1 例核型分析结果中出现标记染色体嵌合体,但不能明确来源,进一步 CNV-seq 技术检测明确该标记染色体为 1 号染色体部分短臂嵌合重复。见表 3。

表 3 羊水染色体嵌合体类型(n)

染色体异常嵌合类型	嵌合体	不同方法检出嵌合体	
		核型分析	CNV-seq 技术检测
常染色体数目异常	7	4*	4
常染色体结构异常	2	2	0
性染色体数目或结构异常	12	12	8
总计	21	18	12

注:* 1 例核型分析为 mar 嵌合,不能确定为常染色体,故该例未计数在内。

3 讨 论

羊水染色体嵌合体,是指受精卵在早期卵裂过程

中,由于染色体核内复制、染色体不分离、丢失、断裂重接等多种因素造成染色体数目或结构异常,而出现两种或两种以上核型的个体^[5]。羊水染色体嵌合体是产前诊断工作中常见的异常结果,其形成机制复杂。除了真性嵌合体外,特定情况下,如体外培养过程中的异常增殖,也会导致羊水假性嵌合体现象^[6]。因此,准确鉴别胎儿是否存在染色体嵌合体及嵌合体的性质,对决定孕妇的妊娠结局尤为重要。

染色体核型分析早在 20 世纪 60 年代就已被作为临床诊断染色体异常的“金标准”。但是,羊水染色体核型分析技术受到取材、体外培养、制片等多种因素的影响,在诊断低比例嵌合体及判断真假性嵌合体方面存在明显不足。有研究认为,当羊水核型分析发现嵌合体,需进一步加做细胞分裂间期的 FISH 检测,若嵌合体比例超过 20%,也可采用拷贝数变异检测技术进行确认^[7]。CNV-seq 技术是近年发展起来的分子细胞学技术,可对未培养的分裂间期细胞进行检测,且分辨率高,检测周期短,检测范围广,很好地弥补了单一羊水核型分析检测的不足,能够更加准确地辅助诊断羊水染色体嵌合体,提高检测的灵敏度和准确度^[8-9]。

本研究对本院 3 920 例经羊水穿刺取材的标本行染色体核型分析和 CNV-seq 技术检测,结果显示核型分析检出的嵌合体共 19 例,检出率为 0.48%,CNV-seq 技术检测检出嵌合体共 12 例,检出率为 0.33%,二者联合检出嵌合体共 21 例,检出率为 0.53%,与文献报道的羊水染色体嵌合体检出率基本一致^[10-11]。值得注意的是,两例羊水核型分析结果未见明显异常的病例,CNV-seq 技术检测检出嵌合体,后经 FISH 检测证实为真性嵌合体。1 例核型分析结果提示为 2 号染色体三体低比例嵌合(嵌合比例 9%)

的病例, CNV-seq 技术检测检出嵌合体比例高达 33%, 后期超声结果发现多项畸形而引产。由此可见, 羊水染色体核型分析因为经过长时间的体外培养, 其结果仅代表成功贴壁并形成克隆的细胞结果。在这一过程中, 一些未能贴壁的死细胞被淘汰, 且培养过程中正常细胞可能因为优势生长而使异常细胞的嵌合体比例降低, 最终导致核型分析出现漏检或结果偏差的情况。而 CNV-seq 技术检测是直接对未培养的细胞进行检测, 包括羊水水中的活细胞和死细胞, 较好地避开了核型分析的劣势^[12-13]。此外, 由于常规 G 显带核型分析只能检出 5 Mb 以上的缺失重复, 因此, 该方法无法检出小片段微缺失微重复的嵌合体, 对于核型分析结果中出现的一些标记染色体也不能明确性质, 而 CNV-seq 技术检测的分辨率可以达到 100 kb, 在对微缺失微重复的嵌合体检测中发挥重要作用, 对于核型分析结果不能明确的标记染色体也能明确其性质。在本研究中, 1 例核型分析结果提示出现小的标记染色体嵌合体, CNV-seq 技术检测明确其为 1 号染色体部分短臂嵌合重复, 因该片段包含明确致病基因, 孕妇及家属慎重考虑后决定及时终止妊娠。对于类似病例, 两种检测方法联合应用, 互为补充, 很大程度地缩短了孕妇的产诊周期, 避免后期追加分子检测造成长时间等待, 不仅可以减轻孕妇心理压力, 当出现不可避免终止妊娠时也可以避免因孕周过大引产困难而造成孕妇身体损伤。

CNV-seq 技术检测虽然在羊水染色体嵌合体的诊断中可以很好地弥补核型分析的不足, 但是, 由于该技术是基于二代测序技术对 DNA 总量的检测, 因此, 对于一些遗传物质总量不变, 仅有结构异常的变异还不能有效检出。如本研究中, 有几例平衡易位嵌合, CNV-seq 技术检测均未能分辨出。除此之外, 在性染色体的检测中, CNV-seq 技术检测也存在不足, 如本研究中的两例特纳与超雌的嵌合体, 因嵌合比例基本为 1:1, 而造成性染色体的 DNA 总量变化不大, 因此 CNV-seq 技术检测结果显示均为正常。另外, 对于不平衡的性染色体嵌合体, CNV-seq 技术检测也仅能检测出性染色体含量变化, 但对具体的核型表现形式无法准确判断, 尚需结合核型分析精准解读。

在本研究的 3 920 例羊水标本中, 诊断出嵌合体的产前诊断指征包括唐氏筛查高风险、NIPT 结果异常、超声结果异常、高龄等。本研究中血清学筛查采用的是四联筛查方案, 早有研究证实了 free- β -HCG、AFP、uE3、InhA 结合孕妇年龄、孕周及体质量等参数对产前筛查染色体异常及神经管缺陷的有效性^[14-15]。在本研究中, 血清学筛查高风险组检出的嵌合体最多, 这也从侧面证实了王莉芬等^[16]、叶盛等^[17]提出的观点, 即血清学筛查结果的意义不应该仅仅局限于提

示 21-三体综合征、18-三体综合征两类常见的染色体异常, 其他染色体异常可能也会导致血清中激素水平异常, 从而导致筛查结果提示高风险。另外, 对于高龄孕妇来说, 由于生殖细胞老化、体内各种毒素的堆积, 都将导致胎儿染色体出现异常的风险升高^[18]。在本研究中, 也有多例高龄孕妇出现染色体嵌合体的情况。这说明年龄风险可能体现在细胞分裂周期的各个阶段, 高龄妊娠不仅增加了 21-三体综合征的风险, 其他染色体异常风险也随之增加。

综上所述, 随着生化免疫学、超声诊断学的发展, 常规的产前筛查手段在一定程度上提高了胎儿染色体异常的检出率。因此, 对于常规产前筛查高风险的孕妇, 应纳入高危妊娠管理, 进一步转诊至有产前诊断资质的诊断中心进行产前诊断与检测。在产前诊断方法的选择上, 推荐常规核型分析联合 CNV-seq 技术检测, 这不仅可以弥补单一检测方法带来的漏诊和误诊, 也在很大程度上缩短了产诊周期, 减轻孕产妇的心理压力, 同时可为临床产前遗传咨询提供更加全面的实验室依据。

参考文献

- [1] 邹玲仟, 张学. 医学遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 73-74.
- [2] LIAO J, MALINI S, SVETLANA A Y, et al. Prenatal detection of del(10)(q11.2) mosaicism in chromosomal fragile site FRA10G is associated with a normal phenotype[J]. Prenatal Diagnosis, 2012, 32: 1166-1169.
- [3] 李闪闪, 张艳芳, 谢丰华, 等. CMA 和核型分析在胎儿染色体异常诊断中的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 126-129.
- [4] 张雪梅, 戚庆炜. 胎儿染色体核型分析判读指南[J]. 中华医学遗传杂志, 2021, 38(5): 409-412.
- [5] 苏林涓, 吴小青, 李英, 等. 56 例羊水细胞嵌合体产前诊断及妊娠结局分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(1): 122-124.
- [6] 张玲玲, 黄和明, 罗小金, 等. 孕中期羊水染色体嵌合体在产前诊断中的临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(3): 45-46.
- [7] 邓国生. G 显带核型联合染色体微阵列分析在超声异常胎儿产前诊断中的应用进[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(7): 783-785.
- [8] 刘洪清, 刘俊涛, 邹玲仟, 等. 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]. 中华遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296.
- [9] 李闪闪, 张艳芳, 谢丰华, 等. CMA 和核型分析在胎儿染色体异常诊断中的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 809-837.
- [10] 刘文, 徐晶晶, 彭亚琴, 等. CNV-seq 联合核型分析在羊水穿刺胎儿染色体嵌合体诊断中的应用[J]. 安徽医学, 2020, 41(10): 1115-1118. (下转第 2090 页)

- 发性中枢神经系统淋巴瘤疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(9):914-916.
- [3] 单欣. 大剂量甲氨喋呤与利妥昔单抗联合治疗 PCNSL 患者的临床疗效[J]. 黑龙江医药, 2019, 48(6): 1364-1366.
- [4] 李俊. 利妥昔单抗联合化疗方案治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(23):3823-3824.
- [5] FERRERI A J, CWYNARSKI K, PULCZYNSKI E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(5):e217-227.
- [6] 刘登辉, 孙莹, 邱立丹, 等. 利妥昔单抗联合大剂量甲氨喋呤在原发性中枢神经系统淋巴瘤患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2021, 19(1):65-67.
- [7] ABREY L E, BATCHELOR T T, FERRERI A J, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5034-5043.
- [8] SCHROERS R, BARANISKIN A, HEUTE C, et al. Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(6): 520-528.
- [9] MORELL A A, SHAH A H, CAVALLO C, et al. Diagnosis of primary central nervous system lymphoma: a systematic review of the utility of CSF screening and the role of early brain biopsy[J]. *Neurooncol Pract*, 2019, 6(6): 415-423.
- [10] KORIYAMA S, NITTA M, SHIOYAMA T, et al. Intraoperative flow cytometry enables the differentiation of primary central nervous system lymphoma from Glioblastoma[J]. *World Neurosurg*, 2018, 112:e261-e268.
- [11] LANGERAK A W, GROENEN P J, BRÜGGEMANN M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations [J]. *Leukemia*, 2012, 26(10):2159-2171.
- [12] CHAN C C, SEN H N. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma[J]. *Discov Med*, 2013, 15(81):93-100.
- [13] COUPLAND S E, HEIMANN H, BECHRAKIS N E. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 42(11):901-13.
- [14] MOHILE N A, DEANGELIS L M, ABREY L E. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma [J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(2): 223-228.
- [15] BATCHELOR T T. Primary central nervous system lymphoma: a curable disease [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(S1):15-18.
- [16] HOTTINGER A F, DEANGELIS L M, YAHALOM J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma [J]. *Neurology*, 2007, 69(11):1178-1182.
- [17] 时杰, 代荣钦, 臧玉柱, 等. 中剂量阿糖胞苷联合甲氨喋呤方案治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(5):848.
- [18] RENI M, MASON W, ZAJA F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(11):1682-1688.
- [19] GROMMES C, YOUNES A. Ibrutinib in PCNSL: the curious cases of clinical responses and aspergillosis [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6):731-733.

(收稿日期:2021-11-19 修回日期:2022-03-25)

(上接第 2085 页)

- [11] LEON E, ZOU Y S, MILUNSKY J M. Mosaic down syndrome in a patient with low-level mosaicism detected by microarray [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152(12):3154-3156.
- [12] 汪菁, 徐晶晶, 陈玲, 等. CNV-seq 在高龄孕妇产前诊断中的应用 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(10):1659-1662.
- [13] 曾书红, 江橘颖, 王元白, 等. SNP array 技术与染色体核型分析在高危孕妇产前诊断的应用 [J]. 国际生殖健康计划生育杂志, 2019, 38(6):445-449
- [14] 吴远桥, 蒋群芳, 金克勤. 孕中期产前新生儿出生缺陷筛查的效果评价 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1):79-81.
- [15] 杨岚, 赵丽, 江静颖, 等. 孕中期血清学筛查在产前诊断及妊娠结局预测中的应用 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(7):1059-1062.
- [16] 王莉芬, 张建宏. 32 097 例孕中期血清学筛查胎儿先天异常结果分析 [J]. 中国优生与遗传, 2016, 24(11):46-48.
- [17] 叶盛, 张华. 孕中期产前血清学筛查在产前诊断及指导妊娠结局中的应用效果观察 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(14):68-70.
- [18] 陈益明, 褚雪莲, 卢莎, 等. 早孕期母血清 PAPP-A 联合孕中期二连产前筛查唐氏综合征和开放性神经管缺陷效率 [J]. 中国公共卫生, 2018, 34(7):33-36.

(收稿日期:2021-11-19 修回日期:2022-03-21)