

# 染色体微阵列分析在 580 例胎儿超声异常产前诊断中的应用价值

林堃<sup>1</sup>, 黄洁香<sup>1</sup>, 胡聪颖<sup>2</sup>, 黄敏君<sup>1</sup>, 林荔<sup>1</sup>, 陈明桥<sup>1</sup>

**摘要:** **目的** 探讨染色体微阵列分析技术(CMA)在不同种类胎儿超声异常产前诊断中的应用价值。 **方法** 回顾性分析 2020 年 1 月—2023 年 12 月因胎儿超声检查异常在产前诊断中心同时行 G 显带染色体核型分析和 CMA 检测的 580 例羊水样本的检测结果,随访 CMA 阳性病例的妊娠结局。 **结果** 580 例中,CMA 检测阳性 90 例,阳性率 15.5%,较染色体核型分析的阳性率(34 例,5.9%)提高了 9.6% ( $\chi^2=28.3, P<0.001$ )。580 例中,超声结构异常 167 例,其中 CMA 检测阳性 25 例(阳性率 15.0%),腹部异常以及呼吸、骨骼、神经和心血管等系统异常的阳性率分别为 33.3%、29.4%、16.7%、16.7% 和 14.3%;超声非结构异常 413 例,其中 CMA 检测阳性 65 例(阳性率 15.7%),多发软指标异常、孤立软指标中的脉络丛囊肿和颈项透明层(NT)增厚阳性率依次为 23.9%、20.0% 和 18.6%。随访 90 例 CMA 阳性病例的妊娠结局,其中正常活产 42 例,引产 36 例,胎停 2 例,出生后异常 5 例,未出生 5 例。 **结论** 在胎儿超声异常的产前诊断中,CMA 技术可弥补染色体核型分析技术的局限性;超声检查发现胎儿存在孤立/多发结构异常或超声软指标异常时,推荐行 CMA 检测;临床意义不明的拷贝数变异需要结合本地随访结局数据并查阅最新文献进行遗传咨询。

**关键词:** 染色体微阵列分析; 超声异常; G 显带染色体核型分析

**文献标志码:** A **文章编号:** 1672-4194(2024)03-0206-07

超声检查以其安全、便捷、可重复、无创等优势广泛应用于胎儿解剖结构、生长发育情况的产前筛查和诊断<sup>[1]</sup>。近年来,随着超声仪器分辨率的提高和检查医师临床经验的积累,胎儿超声软指标和结构异常的检出率显著增加。研究证实,胎儿超声异常与染色体异常密切相关<sup>[2]</sup>。G 显带染色体核型分析是目前公认的胎儿染色体产前诊断“金标准”,可检出染色体数目异常和大片段结构异常。但由于方法学限制,G 显带染色体核型分析主要检测 > 10 Mb 的片段异常,且依赖于体外羊水细胞培养,检测周期长,操作程序复杂,影响因素较多<sup>[3]</sup>。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)作为分子水平的全基因组染色体微阵列检测技术,具有检测周期短和分辨率高的优势,既可检测低至 50~100 kb 的基因组拷贝数变异(copy number variation, CNV),也可检测纯合性区域(region of homozygosity, ROH)和不平衡易位等,已成为临床不可或缺的一线遗传学产前诊断方法<sup>[4-5]</sup>。然而,CMA 技术的临床应用诊断指征、数据分析和检测前后遗传咨询等方面仍需进一步规范和提升。因此,探讨不同地区超声异常胎儿的 CMA 检测结果,可使 CMA 技术产前诊断的应用更加符合临床需求。

本研究拟回顾性分析福建省莆田市 580 例因超声异常同时接受 G 显带染色体核型分析及 CMA 检测的羊水产前诊断结果,比较 2 种方法检测胎儿染色体异常的灵敏度和特异度,总结不同超声指征染色体异常的阳性率,探讨 CMA 技术在胎儿超声异常中的应用价值,为 CMA 的检测前和检测后遗传咨询提供参考依据。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月在产前诊断中心因胎儿超声检查异常行介入性产前诊断的 580 例孕妇作为研究对象,孕妇年龄 17~43 岁,孕周 17~24 周。580 例中,莆田市荔城区 148 例、城厢区 116 例、涵江区 77 例、秀屿区 101 例、仙游县 138 例;超声结构异常 167 例,非结构异常 413 例。纳入标准:单胎妊娠,常规超声检查提示胎儿超声异常。排除标准:有穿刺禁忌证或沟通障碍者。本研究经莆田学院附属医院伦理委员会批准([2024]85)。孕妇及家属均选择同时进行 G 显带染色体核型分析和 CMA 检测,术前均签署产前诊断知情同意书,了解手术流程、手术风险、CMA 技术和染色体核型分析技术的适用范围、准确度和局限性等。

胎儿超声异常的诊断标准参考《胎儿畸形产前超声诊断学》及国外相关指南<sup>[6-7]</sup>,包括超声结构异常及非结构异常。前者包括:呼吸、骨骼、神经、泌尿、消化、心血管等系统以及颜面颈部和腹部等的异常;后者包括:羊水量和软指标的异常,其中软指标

收稿日期: 2023-12-15

资助项目: 福建省卫生健康科技计划重大科研专项(2021ZD01002)

作者单位: 1. 莆田学院 附属医院产前诊断中心,莆田 351100;

2. 莆田学院 药学与医学技术学院医学检验系,莆田 351100

作者简介: 林堃,女,副主任技师,医学博士。Email: linkun2017@126.com

异常包括颈项透明层(nuchal translucency thickness, NT)增厚、颈后皮肤及软组织(nuchal fold, NF)增厚、单脐动脉、肠道强回声、脉络丛囊肿、侧脑室增宽、鼻骨发育不全等。

## 1.2 方法

**1.2.1 G显带染色体核型分析** 无菌条件下采用羊膜腔穿刺术取羊水15 mL, 1 500 r/min离心10 min, 弃上清液, 沉淀混匀后, 接种于2个装有4.5 mL培养基的培养瓶中, 于体积分数为0.05的CO<sub>2</sub>培养箱中培养。7~8 d后取出, 视生长情况换液, 继续培养24 h。当出现大量分裂期细胞时, 加入秋水仙碱继续培养1 h, 按标准操作进行收获、制片、G显带。采用自动扫描仪(GSL-120, 德国Leica公司)捕获羊水核型。羊水核型采用核型分析软件(Cytovision, 德国Leica公司)常规分析至少5个细胞, 计数中期染色体细胞至少20个。若发现嵌合体则需加大细胞数至100个。染色体核型的分析结果参照《人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN2020)》进行描述<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 CMA技术检测** 取羊水7 mL行CMA检测, 采用CytoScanDx Assay核酸提取试剂盒(美国Affymetrix公司)提取DNA, 使用CytoSan750K Array芯片(美国Affymetrix公司)进行检测, 实验操作严格按照标准流程进行。芯片包含200 000个SNP探针和550 000个CNV探针, 以1个探针/4 kb的密度分布(未覆盖全染色体基因组的所有位点)。CNV报告阈值为 $\geq 100$  kb的缺失、 $\geq 200$  kb的重复、 $>5$  Mb的ROH以及比例 $>20\%$ 的嵌合。数据分析参考公共数据库, 包括OMIM人类孟德尔遗传数据库(<https://www.omim.org>)、DECIPHER数据库(<https://www.deciphergenomics.org>)、DGV数据库(<http://projects.ca/variation/cgibin/gbrowse/GRCh37>)、ClinGen数据库(<https://www.clinicalgenome.org>)。按照美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南<sup>[9]</sup>赋分规则进行分级, 共分为5个等级: 致病性(pathogenic, P),  $\geq 0.99$ 分; 可能致病性(likely pathogenic, LP), 0.90~0.98分; 临床意义不明(variant of uncertain significance, VOUS),  $-0.89 \sim 0.89$ 分; 可能良性(likely benign, LB),  $-0.90 \sim -0.98$ 分; 良性(benign, B),  $\leq -0.99$ 分。

**1.2.3 妊娠结局追踪** 定期对阳性病例进行电话随访, 记录其妊娠结局, 包括出生体质量、身高、新生儿Apgar评分、新生儿疾病筛查结果等。每6个月

随访儿童运动、认知发育情况, 直至3周岁。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 26.0软件进行统计分析, 采用配对 $\chi^2$ 检验比较2种检测方法的阳性检出率。双侧检验,  $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 超声异常胎儿G显带染色体核型分析结果** 580例中, G显带染色体核型分析检出核型异常34例(5.9%), 其中染色体数目异常24例、结构异常9例、数目合并结构异常1例(表1)。

**表1** 超声异常胎儿的G显带染色体核型结果分析  
**Tab.1** Analysis of G-banded chromosomal karyotype results in fetuses with ultrasound abnormalities

染色体异常类型	染色体核型结果	<i>n</i> <sub>总</sub>	
数目异常	47, XN, +21	14	
	47, XN, +18	1	
	47, XN, +13	3	
	69, XXY	1	
	47, XXX	2	
	47, XXY	1	
	45, X	2	
	结构异常	46, XN, inv(12)(q11.3q22)pat	1
		46, X, inv(Y)(p11q11)pat	1
		46, XN, inv(11)(p13q12), del(21)(q21.1q21.3)mat	1
46, XN, inv(1)(q25.3q42.3)mat		1	
46, XN, t(3;4)(q23;q33)		1	
46, XN, t(5;14)(q11.2;q13)		1	
46, XN, t(13;16)(q22;q23)dn		1	
46, XN, del(3)(p25)		1	
46, XN, del(22)(q13)	1		
数目合并结构异常	45, XN, rob(13;14)(q10;q10)pat	1	

pat: 父系来源; mat: 母系来源; dn: 新发。

**2.2 不同超声指征羊水CMA检测结果** 580例中, CMA检测阳性90例(15.5%)。超声结构异常的167例中, CMA检测阳性25例(15.0%), 其中腹部异常(33.3%, 1/3)和呼吸系统异常(29.4%, 5/17)的阳性率较高, 其次为骨骼系统异常(16.7%, 2/12)、神经系统异常(16.7%, 1/6)、心血管系统异常(14.3%, 11/77)和泌尿系统异常(11.9%, 5/42), 消化系统异常和颜面颈部异常的胎儿羊水样本未发现

阳性病例。超声非结构异常的 413 例中, CMA 检测阳性 65 例(15.7%), 其中多项软指标异常的阳性率(23.9%, 22/92)最高, 其次为脉络丛囊肿(20.0%, 10/50)、NT 增厚(18.6%, 19/102)、心脏

强回声(17.4%, 4/23), 其他软指标(如侧脑室增宽、肠道强回声、鼻骨发育不全、左/右锁骨下动脉迷走等)以及羊水量异常样本的阳性率见表 2。

表 2 超声异常胎儿 CMA 检测结果分析

Tab. 2 Analysis of the results of CMA testing of fetuses with ultrasound abnormalities

分 组	数目异常	pCNV	ROH	嵌合体	VOUS	$n_{\text{CMA阳性}}$
超声结构异常	4(16.0)	4(16.0)	4(16.0)	0(0.0)	13(52.0)	25
呼吸系统异常	1(20.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	5
骨骼系统异常	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	2
神经系统异常	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1
泌尿系统异常	1(20.0)	1(20.0)	1(20.0)	0(0.0)	2(40.0)	5
消化系统异常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0
心血管系统异常	1(9.1)	2(18.2)	1(9.1)	0(0.0)	7(63.6)	11
颜面颈部异常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0
腹部异常	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1
超声非结构异常	20(30.8)	11(16.9)	4(6.2)	1(1.5)	29(44.6)	65
NT 增厚	7(36.8)	3(15.8)	1(5.3)	0(0.0)	8(42.1)	19
NF 增厚	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0
单脐动脉	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0
心脏强回声	0(0.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0.0)	2(50.0)	4
肠道强回声	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	2
脉络丛囊肿	0(0.0)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(90.0)	10
侧脑室增宽	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1
鼻骨发育不良	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	3
左/右锁骨下动脉迷走	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.4)	3
多项软指标异常	11(50.0)	3(13.6)	2(9.1)	1(4.6)	5(22.7)	22
羊水量异常	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1
其他软指标异常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0
$n_{\text{总}}$	24(26.7)	15(16.7)	8(8.9)	1(1.1)	42(46.6)	90(100.0)

表中数据除 CMA 阳性例数, 余为  $n(\%)$ 。CMA: 染色体微阵列分析; pCNV: 致病性拷贝数变异; ROH: 纯合性区域; VOUS: 临床意义不明; NT: 颈项透明层; NF: 颈后皮肤及软组织。

### 2.3 CMA 检测结果和染色体核型分析结果比较

G 显带染色体核型分析与 CMA 检测的阳性检出率比较, 差别有统计学意义(5.9% vs 15.5%,  $\chi^2 = 28.3, P < 0.001$ )。2 种检测方法均检出染色体数目异常 24 例和  $>5$  Mb 的染色体缺失 3 例。另外, 核型分析还检出平衡易位 3 例、倒位 3 例和罗伯逊易位 1 例; CMA 还检出  $\leq 5$  Mb 的染色体缺失 30 例,  $\leq 5$  Mb 的染色体重复 23 例、 $>5$  Mb 的染色体重复 1 例、嵌合体 1 例和 ROH 8 例(表 3)。

2.4 CMA 阳性病例妊娠结局随访结果 随访 90 例阳性病例的妊娠结局, 已出生的病例进行 1~3 a 随访, 记录其生长发育、认知能力等发育情况, 随访日

期截至 2023 年 12 月 31 日。除未出生的 5 例外, 成功随访的 85 例中, 正常活产 42 例, 引产 36 例, 胎停 2 例, 出生后异常 5 例(表 4)。5 例致病性拷贝数变异(pathogenic copy number variation, pCNV)病例正常活产: 1q21.1q21.2(146023923-147898062)  $\times$  3(外显率约 29.1%); 22q11.21(18919478-20312661)  $\times$  3(外显率约 21.9%); 15q11.2(22770422-23615769)  $\times$  1(外显率约 10.4%); 15q11.2q13.1(22770422-29015908)  $\times$  3(外显率未见报道); 15q13.2q13.3(31073668-32915723)  $\times$  1(外显率未见报道)。5 例出生后异常病例的随访情况如表 5 所示。

**表 3** 580 例超声异常胎儿羊水 CMA 检测结果和染色体核型分析结果比较

**Tab.3** Comparison of results of amniotic fluid CMA testing and of chromosomal karyotype analysis in 580 fetuses with ultrasound abnormalities

染色体分类	染色体核型分析异常	CMA 检测异常
染色体数目异常		
47,XN,+21	14(41.2)	14(15.6)
47,XN,+18	1(2.9)	1(1.1)
47,XN,+13	3(8.8)	3(3.3)
47,XXX	2(5.9)	2(2.2)
47,XXY	1(2.9)	1(1.1)
45,X	2(5.9)	2(2.2)
69,XXY	1(2.9)	1(1.1)
染色体缺失		
小片段异常(≤5 Mb)	0(0.0)	30(33.3)
较大片段异常(>5 Mb)	3(8.8)	3(3.3)
染色体重复		
小片段异常(≤5 Mb)	0(0.0)	23(25.6)
较大片段异常(>5 Mb)	0(0.0)	1(1.1)
嵌合体	0(0.0)	1(1.1)
ROH	0(0.0)	8(9.0)
平衡易位	3(8.8)	0(0.0)
倒位	3(8.8)	0(0.0)
罗伯逊易位	1(3.1)	0(0.0)
<i>n</i> <sub>总</sub>	34	90

表中除总例数,余为 *n*(%)。CMA:染色体微阵列分析;ROH:纯合性区域。

**表 4** 85 例 CMA 阳性病例妊娠结局随访结果

**Tab.4** Follow-up results of pregnancy outcomes in 85 CMA-positive cases

致病效应	<i>n</i>	妊娠结局			
		引产	胎停	正常活产	出生后异常
pCNV	15	9	0	5	1
ROH	8	2	0	6	0
染色体数目异常	24	21	0	2	1
VOUS	37	4	2	28	3
嵌合体	1	0	0	1	0
<i>n</i> <sub>总</sub>	85	36	2	42	5

表中数据为 *n*。CMA:染色体微阵列分析;pCNV:致病性拷贝数变异;ROH:纯合性区域;VOUS:临床意义不明。

### 3 讨论

2014 年国内首次发表 CMA 技术专家共识,建议胎儿超声结构异常的孕妇在接受介入性产前诊断染色体核型分析的基础上同时进行 CMA 检测<sup>[10]</sup>。经过 10 a 发展,CMA 技术现已发展成为临床一线产前诊断方法。2023 年修订的《染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023)》进一步更新和细化了 CMA 技术在产前诊断临床应用中适应证、实验室检测和遗传咨询等内容,推动 CMA 技术在产前诊断领域的规范性应用<sup>[11]</sup>。本研究分析了福建省莆田市 580 例胎儿超声异常的羊水 CMA 检测结果,对不同超声指征染色体异常的阳性率进行总结,为 CMA 检测前后遗传咨询提供实验依据。

**表 5** 5 例出生后异常病例的随访情况

**Tab.5** Follow-up of 5 cases of postnatal anomalies

CMA 检测结果	致病评级	出生情况	出生 1 a 后情况
47,XXX	数目异常	身高、体质量<2SD	年龄未滿
7q11.23(72692113-74005279)×1	pCNV	正常	心脏彩超异常,提示主动脉狭窄(重度)、肺动脉狭窄(重度)、肺动脉高压(中度)
4q35.2(187929331-188943890)×3	VOUS	左右肢体缩短,缺趾	左右肢体缩短,缺趾
2q13(110498142-110983418)×1	VOUS	正常	新生儿心脏卵圆孔未闭
2q13(110874327-110980295)×1	VOUS	肺囊腺瘤	肺囊腺瘤已行手术并恢复正常

CMA:染色体微阵列分析;SD:标准差;pCNV:致病性拷贝数变异;VOUS:临床意义不明。

本研究中 CMA 阳性检出率为 15.5%,相较于染色体核型分析阳性率(5.9%)提高了 9.6%,与国内相关文献报道的范围(4%~13%)相符<sup>[12-13]</sup>。在染色体数目异常和大片段缺失的检测中,CMA 与核型分析结果一致。CMA 检出 63 例核型分析无法发现的小片段缺失或重复、ROH 和嵌合情况,但也漏检了染色体倒位、平衡易位和罗伯逊易位共 7 例。可见,CMA 技术高分辨率的优势有效降低了

漏诊的可能性,是传统核型分析技术的有力补充,但在检测染色体平衡性重排方面仍存在局限。

胎儿超声异常包括结构异常和非结构异常,超声异常往往与遗传因素有关,大多数染色体数目异常、pCNV、ROH 等均具有超声异常改变<sup>[14]</sup>。本研究显示,在超声结构异常中,腹部异常阳性率最高,但由于腹部异常的样本量偏少,需进一步积累数据。其他指征的阳性率从高到低依次为呼吸系统异常、

骨骼系统异常、神经系统异常、心血管系统异常和泌尿系统异常,与其他地区的报道相符<sup>[15-18]</sup>。超声软指标异常是指胎儿结构非特异微小改变,与染色体数目异常密切相关。常见的超声软指标异常(如NF/NT增厚)被认为可能与早期淋巴系统发育不完全有关<sup>[19]</sup>。本研究显示,不同单项软指标异常的CMA阳性率不同,在脉络丛囊肿胎儿羊水样本中检出率最高达20.0%,其次是NT增厚18.6%,心脏强回声17.4%,羊水量异常11.1%,侧脑室增宽10.0%。锁骨下动脉迷走、鼻骨发育不良、肠道强回声和单脐动脉指征中的阳性率均较低。IRANI等<sup>[20]</sup>报道,部分单项超声软指标可能是正常变异,可随妊娠的进展逐渐消失,对于染色体异常的提示缺乏特异性。本研究进一步发现,当合并阳性软指标数量越多,胎儿染色体异常的阳性率越高,最高可达23.9%,与国内相关研究结果一致<sup>[21]</sup>。因此,2项以上软指标异常时应引起临床重视,强烈推荐行CMA产前诊断。

CMA的高分辨率增加了CNV的检出率,然而VOUS也给遗传咨询带来困扰和挑战<sup>[22]</sup>。国内外多项研究数据显示,VOUS在所有检测病例中的占比为5%~13%<sup>[23-24]</sup>,其差异与不同检测平台的检测原理、分辨率以及各实验室报告标准不同有关。本研究共检出CMA阳性病例90例,其中VOUS 42例(7.2%)。妊娠结局随访结果显示,染色体数目异常的引产率最高。5例检测结果为pCNV的病例,在随后的跟踪随访中顺利正常分娩,未发现异常表型。这些片段涉及1q21.1q21.2、22q11.21、15q11.2、15q11.2q13.1和15q13.2q13.3。根据报道,这些片段的缺失或重复具有不完全的外显率或表现度差异<sup>[25-26]</sup>。由于低外显率的CNV(<10%)对临床表型的影响难以在产前进行准确预测,因此此类CNV不应被视为致病的决定性因素,也不适合作为表型预测的指标<sup>[27]</sup>。此外,在5例出生后发现异常表型的病例中,1例47,XXX患儿出生时身高和体质量均低于2SD。1例携带pCNV,其7号染色体上缺失了包含弹性蛋白(elastin,ELN)在内的25个OMIM基因的片段,在随后的发育过程中,该病例出现了重度主动脉狭窄、重度肺动脉狭窄及中度肺动脉高压等严重临床症状。已有研究指出,涉及ELN基因等的缺失与心血管系统的异常发育密切相关<sup>[28]</sup>。另外,2例异常均涉及2q13区段的片段缺失,目前为VOUS,可能涉及心脏发育<sup>[29]</sup>,患儿出生后分别发现心脏卵圆孔未闭和肺囊腺瘤。1例VOUS涉及4q35.2区段重复,该片段重复与肌张

力减退存在一定关联,该病例出生后出现左右肢体缩短与脚趾等症。这些VOUS病例的表型和基因型是否存在直接关系,有待进一步科学研究证实。

随着分子技术的发展,CMA技术也面临高通量测序技术的挑战<sup>[30]</sup>。CMA作为一线产前诊断方法,有助于提高超声异常胎儿染色体异常的检出率,是传统核型分析技术的有力补充。在检测前的咨询中,结合最新文献和本地数据,告知不同超声异常指征的染色体异常的阳性检出率,将有助于缓解孕妇焦虑,理解CMA检测的重要性和局限性。对于VOUS病例,妊娠结局随访对表型和基因型数据库、外显率数据的完善具有重要意义,必要时可进行家系验证辅助评估其致病等级。由于本研究样本量有限,部分超声异常指征病例数不足,未来将通过扩大样本量及多中心合作,深入总结和分析CMA数据,进一步规范和提升CMA技术的临床应用。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会超声医学分会妇产超声学组,国家卫生健康委妇幼司全国产前诊断专家组医学影像组. 超声产前筛查指南[J]. 中华超声影像学杂志,2022,31(1):1-12.
- [2] 赵萍,宋勇,崔丽清,等. 超声软指标在胎儿染色体异常筛查中的应用价值[J]. 临床超声医学杂志,2021,23(1):18-22.
- [3] HAY S B, SAHOO T, TRAVIS M K, et al. ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient? [J]. Prenat Diagn, 2018, 38(3):184-189.
- [4] ARMOUR C M, DOUGAN S D, BROCK J A, 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.
- [5] 易凤梅,冯宗辉,黄乙亿,等. 染色体微阵列分析技术(CMA)在产前诊断中的应用研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2020,28(1):25-28.
- [6] 李胜利,罗国阳. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 2版. 北京:科学出版社,2017:175-895.
- [7] SALOMON L J, ALFIREVIC Z, BERGHELLA V, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): Performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2022, 59(6):840-856.
- [8] MCGOWAN-JORDAN J, HASTINGS R J, SARAH M, et al. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) [S]. Basel: Karger, 2020.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023)[J]. 中华妇产科杂志,2023,58(8):565-575.
- [12] 靳倩,令狐克燕,卓召振,等. 1 674例孕妇羊水细胞G显带核型与染色体微阵列结果对比分析[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(5):1046-1049.
- [13] 刘建珍,林铿,许碧秋,等. 核型分析联合染色体微阵列分析在胎儿超声异常中的应用[J]. 中国产前诊断杂志(电子版),2023,15(2):23-28.
- [14] 李洁,胡娅莉. 胎儿结构畸形中遗传学病因的产前诊断[J]. 中华围产医学杂志,2020,23(6):376-379.
- [15] WANG H M, LIN X, LYU G R, et al. Chromosomal abnormalities in fetuses with congenital heart disease: A meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet,2023,308(3):797-811.
- [16] HUANG R B, FU F, ZHOU H, et al. Prenatal diagnosis in the fetal hyperochogenic kidneys: Assessment using chromosomal microarray analysis and exome sequencing[J]. Hum Genet,2023,142(6):835-847.
- [17] PAN L, LIANG H, MENG Z, et al. Assessing the value of second-trimester nasal bone hypoplasia in predicting chromosomal abnormalities: A retrospective chromosomal microarray analysis of 351 fetuses[J]. Arch Gynecol Obstet,2023,308(4):1263-1270.
- [18] TSE K Y, SURYA I U, IRWINDA R, et al. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with sonographic features of skeletal dysplasias but normal karyotype or chromosomal microarray analysis: A systematic review[J]. Genes (Basel),2023,14(6):1203-1214.
- [19] CHO J Y, KIM K W, LEE Y H, et al. Measurement of nuchal skin fold thickness in the second trimester: Influence of imaging angle and fetal presentation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2005,25(3):253-257.
- [20] IRANI S, AHMADI F, JAVAM M, et al. Outcome of isolated fetal choroid plexus cyst detected in prenatal sonography among infertile patients referred to Royan institute: A 3-year study[J]. Iran J Reprod Med,2015,13(9):571-576.
- [21] 施资坚,查庆兵,史珊珊,等. 早孕期超声软指标在产前诊断中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(4):463-465.
- [22] WANG H L, DONG Z R, ZHANG R, et al. Low-pass genome sequencing versus chromosomal microarray analysis: Implementation in prenatal diagnosis[J]. Genet Med,2020,22(3):500-510.
- [23] PAPOULIDIS I, SOTIRIADIS A, SIOMOU E, et al. Routine use of array comparative genomic hybridization (aCGH) as standard approach for prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: Clinical experience of 1 763 prenatal cases[J]. Prenat Diagn,2015,35(13):1269-1277.
- [24] 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.
- [25] ROSENFELD J A, COE B P, EICHLER E E, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations[J]. Genet Med,2013,15(6):478-481.
- [26] JIANG X L, LIANG B, ZHAO W T, et al. Prenatal diagnosis of 15q11.2 microdeletion fetuses in Eastern China: 21 case series and literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2023,36(2):2262700.
- [27] MAYA I, SHARONY R, YACOBSON S, et al. When genotype is not predictive of phenotype: Implications for genetic counseling based on 21 594 chromosomal microarray analysis examinations[J]. Genet Med,2018,20(1):128-131.
- [28] MARKUSH D, SANCHEZ-LARA P A, GRAND K, et al. Sudden cardiac arrest during a sedated cardiac magnetic resonance study in a nonsyndromic child with evolving supra-aortic stenosis due to familial *ELN* mutation[J]. Pediatr Cardiol,2023,44(4):946-950.
- [29] DIGILIO M C, DENTICI M L, LODDO S, et al. Congenital heart defects in the recurrent 2q13 deletion syndrome[J]. Eur J Med Genet,2022,65(1):104381.
- [30] LIU X J, LIU S L, WANG H, et al. Potentials and challenges of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Front Genet,2022,13:938183.

## The Application of Chromosomal Microarray Analysis in the Prenatal Diagnosis of 580 Fetal Ultrasound Abnormalities

LIN Kun<sup>1</sup>, HUANG Jiexiang<sup>1</sup>, HU Congying<sup>2</sup>, HUANG Minjun<sup>1</sup>, LIN Li<sup>1</sup>, CHEN Mingqiao<sup>1</sup>

1. Prenatal Diagnosis Center of the Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, China;

2. Department of Medical Laboratory, School of Pharmacy and Medical Technology, Putian University, Putian 351100, China

**ABSTRACT:** **Objective** It is to evaluate the clinical application value of chromosome microarray analysis (CMA) in the prenatal diagnosis of fetuses with various types of ultrasound abnormalities.

**Methods** The G-banded karyotyping and CMA results of 580 amniotic fluid samples from pregnant women with fetal ultrasound abnormalities from January 2020 to December 2023 were retrospectively analyzed and the pregnancy outcomes of CMA-positive cases were followed up. **Results** Of the 580 cases, 90 amniotic

fluid samples were positive for CMA testing, a positive rate of 15.5%, which was 9.6% higher than the positive rate of chromosomal karyotyping (34 cases, 5.9%) ( $\chi^2 = 28.3$ ,  $P < 0.001$ ). In the 167 ultrasound structural abnormalities, 25 cases were positive for CMA testing (a positive rate of 15.0%), and the positive rates for abdominal, respiratory, skeletal, neurological, and cardiovascular abnormalities were 33.3%, 29.4%, 16.7%, 16.7% and 14.3%, respectively; in the 413 ultrasound structural abnormalities, 65 cases were positive for CMA testing (a positive rate 15.7%), multiple ultrasound soft markers abnormalities, choroid plexus cysts and nuchal translucency (NT) thickening of isolated ultrasound soft marker abnormalities were at 23.9%, 20.0% and 18.6%, respectively. The pregnancy outcomes of 90 CMA-positive cases were followed up, including 42 normal births, 36 induced deliveries, 2 fetal arrests, 5 postnatal abnormalities and 5 unborn cases. **Conclusions** In the prenatal diagnosis of fetuses with ultrasound abnormalities, CMA can compensate for the limitations of chromosome karyotype analysis; CMA testing is recommended when ultrasound examination reveals isolated/multiple structural abnormalities or soft ultrasound markers in the fetus; copy number variants of uncertain significance (VOUS) require genetic counseling in conjunction with local follow-up outcome data and literature review.

**KEY WORDS:** chromosomal microarray analysis; fetal ultrasound abnormality; G-band chromosome karyotype analysis

(编辑:何佳凤)

读者-作者-编者

## 中国医药卫生“核心期刊”标准专家共识(第一版)

1. 没有政治错误,增强“四个意识”,坚定“四个自信”,做到“两个维护”。
2. 具有 CN 和 ISSN(刊登在杂志指定位置)。
3. 具有相关领域专家组成的编辑委员会(名单每年刊登 1~2 次)。
4. 具有明确、固定的编辑部地址,包括联系方式及符合要求的编辑人员和办公条件,具有固定的投稿平台和网站。
5. 发表的论文有 1~2 位同专业评审专家评审且同意发表。同等条件下,发表的论文文末标明评审专家姓名的杂志优先(指同意发表的专家,不同意发表的专家姓名不刊登)。
6. 发表论文的文末标明本文责任编辑的姓名。
7. 具有严格的不端行为检测制度,发表论文整体复制比 $<30\%$ ,单篇复制比 $<15\%$ 。
8. 有完善的编辑部管理制度及论文“三审五定”的操作流程规定。
9. 学术、技术类期刊年发文量小,按 240 页月刊计算,每期不多于 100 篇。
10. 经期刊所在学科领域专家评审认可,或在本学科排序位于前五分之四。
11. 论文相关资料和数据,包括单位介绍信、实验数据、实验图片、专家审稿意见等必须上传期刊投稿平台备查,以防学术造假。
12. 期刊学术质量指数排名在前 80% 范围内,促进学术交流和知识传播。