

• 论 著 •

全基因组 SNP-array 联合染色体核型分析在
胎儿中枢神经系统异常产前诊断中的价值*

张 颖¹, 金艳文^{2△}, 温 艳¹, 李伟伟³

河北省承德市妇幼保健院:1. 检验科;2. 产科, 河北承德 067000;
3. 河北省秦皇岛市妇幼保健院遗传优生科, 河北秦皇岛 066000

摘 要:目的 探讨全基因组单核苷酸多态性微阵列芯片(SNP-array)联合染色体核型分析在胎儿中枢神经系统(CNS)异常产前诊断中的价值。**方法** 选择 2018—2020 年到河北省承德市妇幼保健院和秦皇岛市妇幼保健院就诊并进行胎儿 CNS 异常产前诊断的患者 275 例作为研究对象,其中单纯性 CNS 异常组 163 例,CNS 异常合并其他异常组 112 例。对 275 例 CNS 异常胎儿的绒毛、羊水、脐带血标本进行培养、收集、制备、G 显带,进行染色体核型分析和 SNP-array 检测。**结果** 275 例 CNS 异常胎儿中,22 例胎儿有致病性染色体异常,异常率为 8.00%,单纯性 CNS 异常组的染色体异常率为 4.91%(8/163),CNS 异常合并其他异常组的染色体异常率为 12.50%(14/112)。采用 SNP-array 检测出 23 例拷贝数变异(CNV)异常胎儿,检出率为 8.36%(23/275)。CNS 异常合并其他异常组的致病性 CNVs 检出率(7.14%)高于单纯性 CNS 异常组(4.29%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。单纯性 CNS 异常组胎儿中染色体异常和致病性 CNVs 的检出率为 9.20%(15/163)。**结论** 全基因组 SNP-array 联合染色体核型分析应用于 CNS 异常胎儿的产前诊断,可实现更好的产前评估和遗传咨询,并影响胎儿结局。

关键词:单核苷酸多态性微阵列芯片; 染色体核型分析; 中枢神经系统异常; 产前诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.021 **中图法分类号:**R714.55

文章编号:1673-4130(2022)19-2414-07 **文献标志码:**A

Value of genome-wide SNP-array combined with chromosome karyotype analysis in the
prenatal diagnosis of abnormal fetal central nervous system*

ZHANG Ying¹, JIN Yanwen^{2△}, WEN Yan¹

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics, Maternal and Child Health
Care in Chengde, Chengde, Hebei 067000, China; Department of Genetic Eugenics,
Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital of Hebei Province, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: Objective To investigate the value of whole genome single nucleotide polymorphism array (SNP-array) combined with chromosome karyotype analysis in prenatal diagnosis of fetus with abnormal central nervous system(CNS). **Methods** From January 2018 to 2020, 275 pregnant women who went to Maternal and Child Health Care in Chengde and Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital of Hebei Province for prenatal diagnosis of fetal CNS were selected as the research object, there were 163 cases in the CNS abnormalities alone group, and 112 cases in the CNS abnormalities combined with other abnormalities group. The villus, amniotic fluid and umbilical cord blood samples of 275 fetuses with CNS abnormalities were cultured, collected, prepared, G-banding and karyotype analysis, and SNP-array detection were conducted. **Results** Among 275 fetuses with abnormal CNS, 22 fetuses had pathogenic chromosomal abnormalities, the chromosomal abnormality rate was 8.00%(22/275), the chromosomal abnormality rate of CNS abnormalities alone group was 4.91%(8/163), and the chromosomal abnormality rate of CNS abnormalities combined with other abnormalities group was 12.50%(14/112). 23 fetuses with abnormal copy number variation(CNVs) were detected by SNP-array, and the detection rate was 8.36%(23/275). The incidence of pathogenic CNVs in CNS abnormalities combined with other abnormalities group(7.14%) was higher than that in CNS abnormalities alone group(4.29%), but the difference was not statistically significant($P>0.05$). The incidence of chromosomal abnormalities and pathogenic CNVs in CNS abnormalities alone group was 9.20%(15/163). **Conclusion** Ge-

* 基金项目:无创 DNA 检测在产前诊断中的应用价值(201904A005)。

作者简介:张颖,女,副主任技师,主要从事产前诊断方面的研究。△ 通信作者,E-mail:Jyanwen@126.com。

nome-wide SNP-array combined with chromosome karyotype analysis could be used in prenatal diagnosis of fetus with CNS abnormality, which can achieve better prenatal evaluation and genetic counseling, and affect the fetal outcome.

Key words: single nucleotide polymorphism array; chromosome karyotype analysis; central nervous system abnormalities; prenatal diagnosis

胎儿中枢神经系统(CNS)异常是最常见的胎儿先天畸形之一,其检出率约为 1%^[1]。胎儿 CNS 异常的病因和机制尚不清楚。相关研究显示,大约 40% 的致病因素可能是环境和遗传因素^[2]。胎儿 CNS 异常的临床表现包括:轻度脑室扩大、后颅窝增宽、脑积水、胼胝体发育不全(ACC)和前脑无裂畸形等。随着产前超声的发展,大多数胎儿 CNS 异常均可经产前超声检查发现^[3]。通常建议超声异常的胎儿进行侵入性产前诊断,以确定其是否存在遗传异常,确定可能的病因,并评估胎儿的预后。传统的核型分析是诊断染色体异常的金标准,然而却很难确定染色体微缺失和使用核型分析进行微重复,且需要长时间的细胞培养。染色体微阵列分析(CMA)因其提供的高分辨率而越来越多地被用于医学领域的基因诊断,例如自闭症、智力障碍、发育迟缓、流产或产前诊断。目前国外指南建议当超声检测到胎儿存在一个或多个结构异常时,用 CMA 代替传统的核型分析^[4-5]。CMA 技术分为比较基因组杂交芯片和单核苷酸多态性微阵列芯片(SNP-array)两种类型,均可以检测染色体微缺失和微重复。SNP-array 不仅可以检测基因组拷贝数变异(CNV),还可以检测单亲二倍体和嵌合体^[6-7]。本研究应用全基因组 SNP-array 联合染色体核型分析,探讨二者联合应用在胎儿 CNS 异常产前诊断中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018—2020 年到河北省承德市妇幼保健院和秦皇岛市妇幼保健院进行胎儿 CNS 异常产前诊断的患者 275 例。入组患者的孕周为 13~39 周,平均(26.21±7.84)周;年龄 20~45 岁,平均(32.44±7.83)岁;单纯性 CNS 异常组 163 例,CNS 异常合并其他异常组 112 例。单纯性 CNS 异常指超声异常仅局限于 CNS;CNS 异常合并其他异常意味着胎儿除 CNS 异常外,心脏、泌尿、消化和其他系统也存在异常。单纯 CNS 异常 163 例,其中轻度脑室扩大 62 例,脑积水 19 例,后颅窝增宽 10 例,ACC 15 例,蛛网膜囊肿 16 例,脉络丛囊肿 15 例,小头畸形 3 例,室管膜下囊肿 17 例,小脑发育不全 2 例,脊柱畸形 2 例,沃二氏综合征 1 例、脑膨出 1 例。所有入组患者均为单胎妊娠,本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

1.2 染色体核型分析 根据两个医院建立的常规方

法,对 275 例 CNS 异常胎儿的绒毛、羊水、脐带血标本进行培养、收集、制备、G 显带。采用 GSL-120 自动染色体扫描平台(Applied Imaging 公司)对制备的样品进行采集分析。如疑为嵌合体或异常核型,则加倍计数,不少于 50 个分裂相。

1.3 SNP 基因分型芯片 使用 Affymetrix 公司的 CytoScan 750k 芯片和 Illumina 试剂盒按照标准操作程序进行基因组 DNA 扩增、杂交、扫描和数据分析。结果参考 DGV(<http://projects.tcag.ca/variation>)、ISCA(<https://www.iscaconsortium.org/>)、OMIM(<http://www.omim.org>)、DECIPHER(<https://decipher.sanger.ac.uk/>)等数据库。根据相应标准将结果分为 CNVs 异常、临床意义不明 CNVs(VUS)和致病性 CNVs。在 CNVs 异常的情况下,还对亲代样本进行检测,以确定变异的遗传性质及其临床意义。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 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 染色体核型分析结果 275 例 CNS 异常胎儿中,有 22 例胎儿有致病性染色体异常,异常率为 8.00%(22/275),包括 13-三体(3 例)、18-三体(7 例)、21-三体(5 例)、其他染色体数目异常(1 例)、染色体结构异常(6 例)。单纯性 CNS 异常的染色体异常率为 4.91%(8/163),CNS 异常合并其他异常的染色体异常率为 12.50%(14/112),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1~2。

2.2 SNP-array 分析 275 例 CNS 异常胎儿采用 SNP-array 分析,除了染色体核型异常的 22 例胎儿之外(CNVs 的结果与核型一致),另检测出 23 例 CNVs 异常胎儿,检出率为 8.36%(23/275),其中致病性 CNVs 15 例,VUS 9 例。163 例单纯性 CNS 异常胎儿中,CNVs 异常 10 例,其中致病性 CNVs 7 例,VUS 3 例。112 例 CNS 异常合并其他异常胎儿中 CNVs 异常 13 例,其中致病性 CNVs 8 例,VUS 5 例。单纯性 CNS 异常组与 CNS 异常合并其他异常组致病性 CNVs 检出率分别为 4.29%(7/163)和 7.14%(8/112),差异无统计学意义($P>0.05$)。CNS 异常合并其他异常组的 CNVs 异常检出率为 11.61%(13/112),高于单纯性 CNS 异常组的 6.13%(10/163),但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3~6。

表 1 胎儿 CNS 异常中的致病性染色体异常分析

序号	核型	单纯性 CNS 异常	CNS 异常合并其他异常
1	47,XX,+13	脉络丛囊肿	—
2	47,XY,+18	轻度脑室扩大	—
3	47,XY,+18	脉络丛囊肿	—
4	45,Y	后颅窝增宽	—
5	47,XY,+21	轻度脑室扩大	—
6	47,XX,+21	室管膜下囊肿	—
7	47,XX,+18	轻度脑室扩大	—
8	47,XX,+18	脉络丛囊肿	—
9	47,XX,+13	全脑畸形	先天性心脏病
10	47,XX,+21	前脑裂畸形	唇腭裂;先天性心脏病
11	47,XX,+18	脉络丛囊肿	先天性心脏病;足内翻
12	47,XY,+18	小头畸形	肾盂扩张;心室中膈缺损
13	47,XY,+21	轻度脑室扩大	颈项透明层增厚
14	47,XX,+13	后颅窝增宽	唇腭裂;回声性包膜
15	47,XY,+18	脉络丛囊肿	先天性心脏病
16	47,XY,+21	脉络丛囊肿	囊性淋巴管瘤
17	46,XX,del(5)(p15p13)	小脑发育不全	颈项透明层增厚
18	46,XX,del(5)(p14.3)	小脑发育不全	右位主动脉弓发育不全
19	46,XX,add(21)(q11.2)	轻度脑室扩大	肠管回声增强
20	46,XY,del(13)(q31q34)	脊柱畸形	胎儿生长受限
21	46,X,add(X)(q28)	ACC	股骨短小
22	46,XY,del(5)(q21q31),del(11)(q14q22)	小脑发育不全	右位主动脉弓

注:—表示无数据。

表 2 单纯性 CNS 异常组与 CNS 异常合并其他异常组中染色体异常情况(*n*)

组别	<i>n</i>	染色体异常例数	13-三体	18-三体	21-三体	其他染色体数目异常	染色体结构异常
单纯性 CNS 异常组	163	8	1	2	2	1	2
CNS 异常合并其他异常组	112	14	2	5	3	0	4
合计	275	22	3	7	5	1	6

表 3 染色体异常胎儿 SNP-array 结果

序号	核型	SNP-array 结果
1	47,XX,+13	47,XX,+13
2	47,XY,+18	47,XY,+18
3	47,XY,+18	47,XY,+18
4	45,Y	45,Y
5	47,XY,+21	47,XY,+21
6	47,XX,+21	47,XX,+21
7	47,XX,+18	47,XX,+18
8	47,XX,+18	47,XX,+18
9	47,XX,+13	47,XX,+13
10	47,XX,+21	47,XX,+21
11	47,XX,+18	47,XX,+18
12	47,XY,+18	47,XY,+18

续表 3 染色体异常胎儿 SNP-array 结果

序号	核型	SNP-array 结果
13	47,XY,+21	47,XY,+21
14	47,XX,+13	47,XX,+13
15	47,XY,+18	47,XY,+18
16	47,XY,+21	47,XY,+21
17	46,XX,del(5)(p15p13)	seq[GRCh37/hg19]dup(5)(p15p13)chr5:g. 1-42,500,000del-42. 5M 缺失
18	46,XX,del(5)(p14. 3)	seq[GRCh37/hg19]dup(5)(p14. 3)chr5:g. 18,400,001-23,300,000del-4. 9M 缺失
19	46,XX,add(21)(q11. 2)	seq[GRCh37/hg19]dup(21)(q11. 2)chr21:g. 14,300,001-16,400,000dup, 21M 重复
20	46,XY,del(13)(q31q34)	seq[GRCh37/hg19]del(13)(q31q34)chr13:g. 79,000,001-115,169,878del, 32. 2M 缺失
21	46,X,add(X)(q28)	seq[GRCh37/hg19]dup(X)(q28)chrX:g. 147,100,001-155,270,560dup, 8. 1M 重复
22	46,XY,del(5)(q21q31),del(11)(q14q22)	seq[GRCh37/hg19]del(5)(q21q31)chr5:g. 98,200,0010-144,500,000delDel (11)(q14q22)chr11:g. 77,100,00-110,400,000del, 5 号染色体 36. 4M 缺失, 11 号染色体 102. 7M 缺失

表 4 单纯性 CNS 异常组与 CNS 异常合并其他异常组 CNVs 检出情况[n(%)]

组别	<i>n</i>	CNVs 异常	致病性 CNVs	VUS
单纯性 CNS 异常组	163	10(6. 13)	7(4. 29)	3(1. 84)
CNS 异常合并其他异常组	112	13(11. 61)	8(7. 14)	5(4. 46)
合计	275	23(8. 36)	15(5. 45)	8(2. 91)

2.3 染色体异常和致病性 CNVs 在单纯性 CNS 异常组中的检出率 单纯性 CNS 异常组胎儿中染色体异常(8 例)和致病性 CNVs(7 例)的检出率为 9. 20%(15/163)。脉络丛囊肿(16. 00%)、室管膜下囊肿

(17. 67%)和脊柱畸形(50. 00%)的染色体异常和致病性 CNVs 检出率高于其他类型,但差异无统计学意义($P>0. 05$)。单纯性 CNS 异常组胎儿中以轻度脑室扩大最多,占 38. 04%(62/163),其中染色体异常和致病性 CNVs 占 6. 45%(4/62),见表 7。

2.4 临床结局 在 275 例 CNS 异常胎儿中,245 例成功随访,剩余病例未能随访成功的原因包括患者拒绝随访、失联等。除染色体异常(22 例)、致病性 CNVs(15 例)和 VUS(8 例)的胎儿被终止妊娠,另外有 28 例胎儿其核型分析和 SNP-array 结果显示正常,但仍然终止妊娠。

表 5 CNS 异常胎儿中致病性 CNVs 的 SNP-array 结果

序号	临床诊断结果	SNP-array 结果
1	轻度脑室扩大	arr[hg19]16p11. 2(29,567,296-30,190,029) × 1,0. 6 Mb 缺失
2	脑积水	arr[hg19]7q36. 3(155,347,675-156,348,660) × 3,1. 0 Mb 重复
3	脑积水	arr[hg19]16p11. 2(29,591,326-30,176,508) × 1,0. 6 Mb 缺失
4	脊柱畸形	arr[hg19]16p11. 2(28,819,028-29,051,191) × 1,0. 6 Mb 缺失
5	脑膨出	arr[hg19]16p11. 2(28,819,028-29,051,191) × 1,0. 2 Mb 缺失
6	后颅窝增宽	arr[hg19]17p12(14,099,504-15,491,533) × 1,1. 3 Mb 缺失
7	脉络丛囊肿	arr[hg19]22q11. 2(18,648,855-21,800,471) × 1,3. 1 Mb 缺失
8	轻度脑室扩大;羊水过多	arr[hg19]5q35. 2q35. 3(175,416,095-177,482,506) × 1,2. 0 Mb 缺失
9	沃二氏综合征;室间隔缺损	arr[hg19]15q11. 2(22,770,421-23,277,436) × 1,0. 5 Mb 缺失
10	轻度脑室扩大;胎儿生长受限;室间隔缺损	arr[hg19]16p13. 3(85,880-536,631) × 1,17q24. 2q25. 3(64,966,574-81,041,823) × 3,0. 4 Mb 重复
11	轻度脑室扩大;小脑发育不全	arr[hg19]]17p13. 3p13. 2(525-5,204,373) × 1,5. 2 Mb 缺失

续表 5 CNS 异常胎儿中致病性 CNVs 的 SNP-array 结果

序号	临床诊断结果	SNP-array 结果
12	脉络丛囊肿;足内翻;羊水过多	arr[hg19]22q11.2(20,730,143-21,800,471) × 1,1.0 Mb 缺失
13	轻度脑室扩大;肠管强回声;左心室强回声	arr[hg19]16p11.2(28,810,324-29,032,280) × 1,0.2 Mb 缺失
14	室管膜下囊肿;室间隔缺损	arr[hg19]2q13(111,397,196-113,111,856) × 1,1.7 Mb 缺失
15	轻度脑室扩大;肾囊肿	arr[hg19]1p36.33p36.32(849,466-4,894,800) × 1,4.0 Mb 缺失

表 6 CNS 异常胎儿中 VUS 的 SNP-array 结果

序号	临床诊断结果	SNP-array 结果
1	轻度脑室扩大	arr[hg19]1q21.1(145,375,770-145,770,627) × 1,0.7 Mb 缺失
2	轻度脑室扩大	arr[hg19]16p13.11(15,058,820-16,309,046) × 3,1.3 Mb 重复
3	轻度脑室扩大	arr[hg19]3p22.1(42,875,130-43,309,436) × 1,0.4 Mb 缺失
4	脉络丛囊肿	arr[hg19]1q21.1q21.2(145,958,361-147,830,830) × 3,1.8 Mb 重复
5	轻度脑室扩大	arr[hg19]11p15.1p14.3(20,745,930-21,780,075) × 3,1.0 Mb 重复
6	脑积水	arr[hg19]18q11.2(19,620,590-21,572,153) × 3,1.9 Mb 重复
7	轻度脑室扩大;左心室强回声	arr[hg19]15q13.3(32,021,609-32,444,043) × 3,0.4 Mb 重复
8	脊柱畸形;后颅窝增宽	arr[hg19]1p31.3(61,886,890-63,701,576) × 1,1.8 Mb 缺失

表 7 163 例单纯性 CNS 胎儿的表型特征

分类	<i>n</i>	染色体异常 (<i>n</i>)	致病性 CNVs(<i>n</i>)	异常总例数 (<i>n</i>)	检出率 (%)
轻度脑室扩大	62	3	1	4	6.45
脑积水	19	0	2	2	10.52
ACC	14	0	0	0	0.00
小脑发育不全	2	0	0	0	0.00
沃二氏综合征	1	0	0	0	0.00
脊柱畸形	2	0	1	1	50.00
脑膨出	1	0	0	0	0.00
小头畸形	3	0	0	0	0.00
脉络丛囊肿	25	3	1	4	16.0
蛛网膜囊肿	12	0	1	1	8.33
室管膜下囊肿	12	1	1	2	17.67
后颅窝增宽	10	1	0	1	10.00
合计	163	8	7	15	9.20

3 讨 论

遗传是导致胎儿发生 CNS 异常最主要的因素^[8],CNS 异常可导致胎儿脑脊液紊乱、左心室变形或者扩张,并且有极大概率导致胎儿多个脑室的异常改变^[5]。胎儿 CNS 异常多数预后不良,且致残性高。目前通过产前超声筛查、遗传分析和临床咨询,可以评估 CNS 异常胎儿的预后^[9]。严重畸形和染色体异常的胎儿可以及时终止妊娠,有效控制严重畸形胎儿的出生率,对指导优生优育、减少出生缺陷、提高新生儿人口素质具有重要的临床意义。本研究对伴或不伴其他超声异常的 CNS 异常胎儿进行染色体核型分

析和 SNP-array 联合检测。染色体核型分析检出 22 例异常核型,染色体异常检出率为 8.00%,这说明非整倍体和大片段染色体的异常会引起遗传的改变,扰乱基因间的平衡,从而导致胎儿多系统畸形。除了 22 例染色体核型异常(CNVs 的结果与核型一致),SNP-array 另检测到 23 例异常 CNVs,其检出率为 16.36%(45/275)。本次研究中的 23 例异常 CNV 片段的缺失或者微重复大小不同,传统的核型分析无法识别。研究表明,胎儿 CNS 异常的病因除了与染色体异常有关外,还与染色体微缺失和/或微重复有关^[10]。SNP-array 的使用可以弥补传统核型分析的不足,对于核型分析正常的胎儿出现 CNS 异常,应建议采用 SNP-array 进行进一步检测。染色体核型分析需要进行细胞培养,耗时长,另外需要具有经验的分析人员对染色后的标本进行计数,检测的周期较长,而且由于培养失败等问题易导致无法检测。SNP-array 是一种基因芯片技术,属于 CMA,与传统的核型技术相比具有更高的分辨率,可识别 Kb 水平的微缺失和微重复。SNP-array 技术可额外发现 6%~15%的染色体结构异常^[11]。由于 SNP-array 技术不需要进行细胞培养,在临床的应用越来越广泛,尤其对于一些传统产前诊断染色体核型分析无法检测到的亚微结构 CNVs 的诊断很有价值^[12]。

CNS 异常合并其他异常组的 CNVs 异常检出率高于单纯性 CNS 异常组(11.61%和 6.13%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,对于有 CNS 异常表现的胎儿,特别是有多种 CNS 异常表现的胎儿,建议使用染色体核型和 SNP 阵列联合检测进行最终诊断。单纯性 CNS 异常组的染色体异常和致病性

CNVs 的检出率为 9.20%。脉络丛囊肿、室管膜下囊肿和脊柱畸形的染色体异常和致病性 CNVs 检出率高于其他单纯性 CNS 异常胎儿。既往研究也表明,在通过 CMA 检测致病性 CNVs 的情况下,单纯性 CNS 异常胎儿的额外检出率为 6.5%~8.3%,而这是传统的核型分析所不能检测的^[13-14]。SNP-array 检测技术发现的 23 例 CNVs 异常患者中,15 例为致病性 CNVs,其中有 7 例是大众熟知的微缺失/微重复综合征,5 例 16p11.2 和 2 例 22q11.2 微缺失综合征。本研究中经 SNP-array 发现的 5 例 16p11.2 微缺失综合征有着不同的超声异常表现,轻度脑室扩大 1 例,脑积水、脊柱畸形、脑膨出各 1 例,其余 1 例除轻度脑室扩大外还有其他的超声异常。16p11.2 微缺失综合征的发病率约为 0.3%^[15],主要临床症状包括智力障碍和自闭症谱系障碍。T-box 转录因子 6 是导致 16p11.2 微缺失综合征患者椎体畸形的关键基因^[1]。目前,关于 16p11.2 微缺失综合征胎儿的报道很少,只有少数研究报道了与 16p11.2 微缺失综合征相关的超声异常,包括心脏畸形、多囊肾、鼻骨缺失、单脐动脉、宫内发育迟缓等^[16]。本研究经 SNP-array 发现的 2 例 22q11.2 微缺失综合征均为脉络丛囊肿,只是其中 1 例除此之外表现了其他的超声异常。22q11.2 微缺失综合征的发病率约为 1/4 000,临床症状表现不一。本研究经 SNP-array 还检测到 1 例 17 号染色体的 p13.3p13.2 5.2M 的缺失,这个缺失可导致 Miller-Dieker 综合征即无脑回畸形综合征,其发病率为 1.2/100 000,通常的临床特征为 ACC、小头畸形等。本研究中该病例的超声显示轻度脑室扩大、小脑发育不全和其他超声异常。

虽然 SNP-array 技术能够提高 CNS 异常胎儿的致病性遗传性变异的检出率,但是这种检测技术即 CMA 有其自身的不足,例如检测出的 VUS 病例使遗传咨询变得困难。根据文献报道^[17],CMA 对 VUS 的检出率为 1.1%~6.0%。本研究中的 275 例 CNS 异常病例中,共有 8 例 VUS 病例,包括单纯性 CNS 异常以及 CNS 异常合并其他异常,VUS 在 CNS 异常中的检出率为 2.91%,与以往报道检出率呈一致性。本研究中检测到的 VUS 病例中,有 4 例含有神经发育相关的易感基因,包括 1 例 15q13.3 重复、1 例 16p13.11 重复、1 例 1q21.1q21.1 重复、1 例 1q21.1 缺失。神经发育的易感位点外显不全,可能表现为心血管疾病、认知障碍、行为障碍和智力障碍等^[18]。神经发育的易感位点外显率不完全使产前遗传咨询面临极大挑战。而 3p22.1 缺失则仅包含 1~3 个 OMIM 基因,这些变异与神经系统发育无关,但超过了报告阈值。而 18q11.2 重复则包含了 PIGN 基因的 16-31 外显子,纯合突变导致多发性先天性 abnormalities-hypokalemia-epilepsy 综合征,临床表现为运

动发育障碍、癫痫、多种畸形和各种先天性异常包括心脏、泌尿系统和胃肠系统^[19-20]。因此近年来,下一代测序重点研究单基因突变检测^[21],以为更好地评估胎儿预后提供更全面的方法。

本研究将核型分析与 SNP-array 相结合,可以帮助 CNS 异常胎儿的父母做出是否终止妊娠的决定。例如,在轻度脑室扩大的胎儿中,来自 SNP-array 阵列的正常结果表明胎儿可能有更好的预后,父母可以选择继续妊娠。在本研究成功随访的 245 例患有 CNS 异常的胎儿中,除外染色体异常和致病性 CNVs 的胎儿之外,另有 28 例患儿其核型和 SNP-array 结果显示正常,但仍然终止妊娠。所以即使核型和 SNP-array 结果正常,大多数胎儿 CNS 异常和多种畸形的父母仍然决定终止妊娠,因为他们认为这些异常的畸形或者疾病在产后得不到较好的治疗,出生后胎儿会具有严重的临床表现,如严重畸形、智力障碍等。与传统的核型分析相比,单核苷酸多态性阵列可以在 CNS 异常的胎儿中发现更多的 CNVs 异常^[22]。

综上所述,染色体核型分析为是否存在染色体数目和结构变异提供重要的实验依据,但其最大的不足在于细胞培养失败与母体细胞污染等问题出现的概率较高,再加上无法检测染色体的微缺失/微重复,需要联合 SNP-array 检测进一步确定。SNP-array 检测结果包括拷贝数变异、微缺失/微重复、染色体非整倍体数目异常、三倍体、单亲二倍体、杂合性丢失、嵌合体等,可以获得更精准的遗传信息,利于产前咨询,但是其劣势则是该检测方法价格昂贵,提高了临床推广的难度,希望后期可以降低价格以发挥其更大的优势。尽管如此,仍建议将 SNP-array 用于 CNS 异常胎儿的产前诊断,可以更好地进行产前评估和遗传咨询,并发挥联合检测的优势。

参考文献

- [1] AL-KATEB H, KHANNA G, FILGES I, et al. Scoliosis and vertebral anomalies: additional abnormal phenotypes associated with chromosome 16p11.2 rearrangement[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(5): 1118-1126.
- [2] LO J O, SHAFFER B L, FEIST C D, et al. Chromosomal microarray analysis and prenatal diagnosis. [J]. Obstet and Gynecol Surv, 2014, 69(10): 613-621.
- [3] 李燕青, 刘夏莹, 谢俊杰, 等. 超声异常胎儿的染色体核型分析及单核苷酸多态性芯片检测应用分析[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(3): 48-52.
- [4] 李胜利. 胎儿染色体异常的超声诊断线索[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2004, 1(6): 241-242.
- [5] 杨帆, 李胜利, 罗红, 等. 胎儿中枢神经系统产前超声检查专家共识(2020)[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2021, 18(5): 433-443.
- [6] 欧阳鲁平, 刘文慧, 覃秀云, 等. SNP-array 分析在超声波检测颈项透明层增厚胎儿的遗传学诊断中的应用[J]. 现

代检验医学杂志, 2019, 34(5): 4-8.

[7] 詹福寿, 万艳, 宋旭梅, 等. SNP-array 技术联合染色体核型分析在胎儿超声异常产前诊断中的应用[J]. 宁夏医学杂志, 2020, 42(3): 200-203.

[8] 王华铭, 刘新秀, 王文华, 等. 超声联合遗传学检测在胎儿中枢神经系统畸形诊断中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(7): 520-523.

[9] 伊江燕. 产前超声异常胎儿 CNV 检测的临床意义及咨询[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(14): 238-239.

[10] 赵淑慧, 高云鸽, 钱罗蒙, 等. 染色体核型分析联合 BACs-on-Beads 技术在产前诊断中的应用[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(6): 785-788.

[11] GAGLIOTI P, OBERTO M, TODROS T. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes. [J]. Prenatal Diag, 2010, 29(4): 381-388.

[12] BULLEN P J, RANKIN J M, ROBSON S C. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(6): 1256-1262.

[13] SUN L, WU Q, JIANG S W. Prenatal diagnosis of central nervous system anomalies by high-resolution chromosomal microarray analysis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 426379.

[14] SCHUMANN M, HOFMANN A, KRUTZKE S K, et al. Array-based molecular karyotyping in fetuses with isolated brain malformations identifies disease-causing CNVs [J]. J Neurodev Disord, 2016, 8(1): 11.

[15] 陈铎, 侯雅勤, 时盼来, 等. 22q11. 2 微缺失综合征胎儿的产前诊断及家系分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(7): 659-662.

[16] BEATRI C E, ONEDA, ANITA, et al. Microarrays in prenatal diagnosis[J]. Best Pract Res Cl Ob, 2017, 42: 53-63.

[17] REDDY U M, PAGE G P, SAADE G R, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth[J]. N Engl J Med, 2012, 367(23): 2185-2193.

[18] 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.

[19] 杨志亮. 孤独症谱系障碍易感基因相关研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 282-286.

[20] 沈男, 郭锐, 刘毅, 等. 一例 7p22. 3 缺失伴 7p22. 3 及 7q33q36. 3 重复患儿的临床与遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(7): 708-711.

[21] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国医师协会医学遗传医师分会. 单基因病胚胎着床前遗传学检测专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(6): 477-485.

[22] 沈学萍, 何平亚, 方嵘, 等. 染色体微阵列分析在中枢神经系统异常胎儿产前诊断中的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(2): 170-173.

(收稿日期: 2022-01-12 修回日期: 2022-05-21)

(上接第 2413 页)

[6] PUN V C, MANJOURIDES J, SUH H H. Association of neighborhood greenness with self-perceived stress, depression and anxiety symptoms in older U. S adults[J]. Environ Health, 2018, 17(1): 39.

[7] 张色, 白洁. 小胶质细胞在帕金森病发生发展中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(4): 379-382.

[8] RAHMANI J, MILAJERDI A, DOROSTY-MOTLAGH A. Association of the alternative healthy eating index (AHEI-2010) with depression, stress and anxiety among iranian military personnel [J]. J R Army Med Corps, 2018, 164(2): 87-91.

[9] DEAN D C, PLANALP E M, WOOTEN W, et al. Association of prenatal maternal depression and anxiety symptoms with infant white matter microstructure[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(10): 973-981.

[10] YOHANNES A M, KAPLAN A, HANANIA N. Anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease: recognition and management[J]. Cleve Clin J Med, 2018, 85(2 Suppl 1): S11-S18.

[11] 黄星星, 韩彦青, 马久红, 等. 脑深部电刺激治疗对帕金森

病患者认知功能、抑郁和焦虑的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(3): 261-265.

[12] IVANOV S R, KIVITE A, ZIEDONIS D, et al. Association of depression and anxiety with cardiovascular comorbidity in a primary care population in Latvia: a cross-sectional study [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 328.

[13] MAGDALENA P J, MARIA J, BEATA M K, et al. Mo1822-increased anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease are not correlated with markers of systemic or mucosal inflammation[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 815.

[14] 赵刚, 张丹昱, 刘晓莉, 等. 多巴胺 D2 型受体可能参与运动对帕金森病小鼠皮层-纹状体突触传递及自主活动的调节[J]. 生理学报, 2019, 71(4): 547-554.

[15] DESCHÈNES S S, BURNS R J, SCHMITZ N. Anxiety and depression symptom comorbidity and the risk of heart disease: a prospective community-based cohort study[J]. Psychosom Med, 2020, 82(3): 296-304.

(收稿日期: 2022-01-18 修回日期: 2022-05-29)