

• 论 著 •

回顾性分析单核苷酸多态性微阵列分析技术在胎儿先天性心脏病诊断中的应用价值*

林 琴¹, 黄秀琼¹, 毛雅珍¹, 沈玲英¹, 刘欣茹^{2△}

福建医科大学附属福州市第一医院:1. 检验科;2. 产科, 福建福州 350000

摘要:目的 回顾性分析单核苷酸多态性微阵列(SNP array)分析技术在胎儿先天性心脏病(CHD)诊断中的应用价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月因超声心动图提示胎儿 CHD 就诊于该院遗传咨询门诊的妊娠 18~25 周孕妇 140 例为研究对象,入选孕妇均进行染色体核型分析及 SNP array 分析。结果 超声心动图显示,140 例 CHD 胎儿中孤立性心脏畸形、多发性心脏畸形、合并心外畸形分别有 66 例、34 例和 40 例。染色体核型分析检出染色体异常 9 例(6.43%),SNP array 分析检出染色体异常 20 例(14.29%);两种检测技术对 CHD 中微缺失和微重复的总检出率差异有统计学意义($P<0.05$)。SNP array 分析在未合并心外畸形胎儿中检出染色体异常占 8.00%(8/100),在合并心外畸形胎儿中检出染色体异常占 30.00%(12/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。SNP array 分析共检出 14 例染色体拷贝数变异(CNV),其中致病性 CNV 3 例,临床意义不明确 CNV 11 例。结论 相较于传统染色体核型分析,SNP array 分析能提高染色体异常的检出率,胎儿 CHD 采用染色体核型分析联合 SNP array 分析更有助于临床医生分析胎儿的产前遗传学病因。

关键词:先天性心脏病; 单核苷酸多态性微阵列分析; 染色体拷贝数变异; 产前诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.015

中图法分类号:R714.53

文章编号:1673-4130(2022)23-2891-06

文献标志码:A

Retrospective analysis of single nucleotide polymorphism microarray analysis technique in the diagnosis of fetal congenital heart disease*

LIN Qin¹, HUANG Xiuqiong¹, MAO Yazhen¹, SHEN Lingying¹, LIU Xinru^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics, Affiliated Fuzhou First Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350000, China

Abstract: Objective To retrospectively analyze the application value of single nucleotide polymorphism microarray (SNP array) analysis technique in the diagnosis of fetal congenital heart disease (CHD). **Methods** From January 2017 to December 2021, a total of 140 pregnant women at 18–25 weeks of gestation who were admitted to the genetic counseling clinic of the hospital because of fetal CHD indicated by echocardiography were selected as the research objects. Chromosomal karyotype analysis and SNP array analysis were performed on all pregnant women. **Results** Echocardiography showed that there were 66 cases of isolated heart malformation, 34 cases of multiple heart malformation, and 40 cases of combined extracardiac malformation in 140 CHD fetuses. Chromosomal karyotype analysis detected 9 cases (6.43%) of chromosomal abnormalities, and SNP array analysis detected 20 cases (14.29%) of chromosomal abnormalities. There were significant differences in the total detection rate of microdeletions and microduplications between the two detection techniques in CHD ($P<0.05$). SNP array analysis showed that chromosomal abnormalities accounted for 8.00% (8/100) in fetuses without extracardiac malformations, and 30.00% (12/40) in fetuses with extracardiac malformations, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). A total of 14 cases of chromosomal copy number variation (CNV) were detected by SNP array analysis, including 3 cases of pathogenic CNV and 11 cases of unclear clinical significance CNV. **Conclusion** Compared with traditional chromosomal karyotype analysis, SNP array analysis can improve the detection rate of chromosomal abnormalities. Chromosomal karyotype analysis combined with SNP array analysis is more helpful for clinicians to analyze the prenatal genetic causes of fetal CHD.

Key words: congenital heart disease; single nucleotide polymorphism microarray analysis; chromosomal copy number variation; prenatal diagnosis

* 基金项目:福建省福州市市级临床医学中心建设项目(2018080301)。

作者简介:林琴,女,技师,主要从事分子生物学研究。△ 通信作者, E-mail: liuxinrufzsy@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221125.0928.002.html\(2022-11-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221125.0928.002.html(2022-11-26))

先天性心脏病(CHD)是指胚胎时期心脏发育受环境、药物、宫内感染、基因突变或染色体异常等因素影响,引起胎儿心血管发育异常的一组疾病,根据《中国出生缺陷防治报告(2012)》显示,CHD的发病率在出生缺陷中排首位^[1]。有研究表明,在产前诊断为CHD的胎儿中,染色体异常约占30%^[2]。因此,产前筛查时对超声检查提示胎儿CHD的孕妇,建议经超声介导进行侵入性遗传学检测,这对了解CHD的遗传学病因具有重要的临床意义。染色体核型分析是目前最常用的产前细胞遗传学分析技术,也是产前细胞遗传学诊断的“金标准”,但该技术存在操作繁琐、细胞培养周期长、分辨率低(>10 Mb)等缺点。有研究表明,染色体拷贝数变异(CNV)所导致的微缺失或微重复综合征占染色体畸变所致出生缺陷的1/2^[3],与传统染色体核型分析技术相比,染色体微阵列分析技术能在全基因组水平检测不平衡CNV^[4],目前其主要分为单核苷酸多态性微阵列(SNP array)分析技术和微阵列比较基因组杂交(aCGH)分析技术,染色体微阵列分析技术具有高分辨率、高通量、周期短、不需要细胞培养,只需要少量DNA即可检测等优点,在不平衡CNV的检测方面弥补了染色体核型分析的不足,临床医生可根据CNV结果给孕妇提供合理的建议,因而染色体微阵列分析技术被广泛应用于产前遗传学诊断中。本研究对140例超声心动图提示胎儿CHD的孕妇进行羊水染色体核型分析和SNP array分析,以探讨SNP array分析技术在诊断胎儿CHD中的价值,为临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2021年12月因超声心动图提示胎儿CHD就诊于本院遗传咨询门诊的妊娠18~25周孕妇140例,所有孕妇均行羊膜腔穿刺术采集标本,均进行染色体核型分析及SNP array分析。纳入标准:(1)超声心动图提示胎儿CHD,包括房/室间隔缺损、与心脏连接的血管结构异常、心脏瓣膜结构异常、大动脉转位、心脏位置异常、心脏肿瘤等;(2)单胎妊娠;(3)无放射性物质接触史、无宫内感染。排除标准:(1)家属或孕妇不同意参与本研究;(2)超声心动图提示胎儿心脏仅有软指标异常,包括心脏点状强回声、三尖瓣或二尖瓣反流、心律失常、心律不齐等。对符合上述标准的孕妇,由经验丰富的产前遗传咨询医生介绍两种细胞遗传学检测技术,包括技术的局限性及检测可能存在的风险等。所有研究对象及其家属均签署知情同意书,本研究经过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 超声心动图提示胎儿CHD的孕妇在妊娠18~25周由经验丰富的临床医生在超声介导下行无菌羊膜腔穿刺术,抽取羊水30 mL用于染色体核型分析和SNP array分析。

1.2.2 染色体核型分析 将采集的羊水离心后,用贴壁细胞法培养获得羊水细胞制片,G显带后对中期分裂相染色体进行分析。

1.2.3 SNP array 分析 采用美国 Affymetrix 公司生产的 CytoScan 750k 芯片试剂盒,将标本DNA与高密度覆盖单核苷酸多态性(SNP)和CNV探针的基因芯片杂交,在全基因组水平进行检测,参考国际公共基因数据库及相应指南对结果进行判读。判读结果分为致病性CNV(pCNV)、良性CNV、临床意义不明确CNV(VOUS)。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,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

2.1 140例CHD胎儿超声心动图检查结果 在140例CHD胎儿中,孤立性心脏畸形66例(47.14%),其中孤立性房/室间隔缺损36例(25.71%),孤立性大动脉转位15例(10.71%),孤立性瓣膜异常3例(2.14%),孤立性永存左上腔静脉11例(7.86%);多发性心脏畸形34例(24.29%);合并心外畸形40例(28.57%,包括中枢神经系统、消化系统、泌尿系统畸形及鼻骨缺失、唇腭裂、四肢畸形、单脐静脉);最常见的心脏畸形为室间隔缺损,有单独存在,也有合并心脏其他畸形或心外畸形存在,共检出79例(56.43%)。

2.2 不同类型CHD胎儿SNP array分析和染色体核型分析检出的染色体异常结果比较 对140例超声心动图提示CHD的胎儿羊水均进行两种技术的检测,SNP array分析检出染色体异常20例(14.29%),其中孤立性心脏畸形中有3例,多发性心脏畸形中有5例和合并心外畸形中有12例;染色体核型分析检出染色体异常9例(6.43%),其中孤立性心脏畸形中有0例,多发性心脏畸形中有1例,合并心外畸形中有8例;两种检测技术染色体异常检出率比较差异有统计学意义($\chi^2=2.157, P<0.05$),见表1。SNP array分析在室间隔缺损胎儿中检出染色体异常14例。SNP array分析在未合并心外畸形胎儿中检出染色体异常占8.00%(8/100),在合并心外畸形胎儿中检出染色体异常占30.00%(12/40),差异有统计学意义($\chi^2=3.093, P<0.05$)。超声心动图提示合并心外畸形胎儿中,两种检测技术均检出6例染色体非整倍体异常,含有1例13-三体,2例18-三体,3例21-三体。

2.3 两种检测技术检出染色体异常结果的差异 140例CHD胎儿中,SNP array分析检出微缺失5例,微重复9例,嵌合体1例;而染色体核型分析检出嵌合体2例,微缺失1例,微重复1例,9号染色体臂间倒位4例。染色体核型分析漏检微缺失4例,微重复8例,均在染色体核型分析无法常规检测到的大小范围内;比较两种检测技术对微缺失和微重复的总检

出率,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.0211, P < 0.05$)。SNP array 分析漏检 9 号染色体臂间倒位 4 例,低比例嵌合体 1 例(核型结果:45,X[6]/46,XX[75])。

2.4 SNP array 分析检出染色体异常中 CNV 结果
SNP array 分析检出 14 例 CNV,其中 pCNV 3 例,分

别为 3q29 微缺失综合征、8p23.1 缺失综合征、16p11.2 缺失综合征各 1 例,有 2 例进行家系验证:1 例来源于母亲,1 例来源于新发突变;VOUS 11 例,其中 5 例进行家系验证,4 例来源于母亲,1 例来源于父亲,见表 2。

表 1 不同类型 CHD 胎儿 SNP array 分析和染色体核型分析检出的染色体异常结果比较[%(n/n)]

检测技术	孤立性心脏畸形	多发性心脏畸形	合并心外畸形	合计
SNP array 分析	4.55(3/66)	14.71(5/34)	30.00(12/40)	14.29(20/140)
染色体核型分析	0.00(0/66)	2.94(1/34)	20.00(8/40)	6.43(9/140)
χ^2	1.168	1.283	1.033	2.157
P	0.242 8	0.199 6	0.301 7	0.031 0

表 2 SNP array 分析检出的 CNV 及胎儿表型

序号	超声结果	核型结果	CNV 结果(hg19)
1	三尖瓣关闭不全、三尖瓣重度反流、肺动脉狭窄、动脉导管血流双向、双肾增大伴肾实质回声增强	正常	arr3q29(195,678,474-197,340,833)×1
2	室间隔缺损、频发房性早搏、肺动脉内径小于主动脉内径、单脐动脉、肠管回声增强	46,XN,del(8)(p23.1)	arr8p23.3p23.1(158,048-12,507,058)×1
3	室间隔缺损、永存动脉干 I 型、心包积液、双侧脑室重度积水、单脐动脉	正常	arr16p11.2(28,486,805-29,571,495)×1
4	室间隔缺损、三尖瓣轻度反流、左心室点状强回声	正常	arr17p12(14,073,535-15,482,833)×1
5	室间隔缺损、三尖瓣轻度反流、左心室点状强回声	正常	arr2q12.2q12.3(106,873,992-108,598,184)×3
6	室间隔缺损、三尖瓣中度反流	正常	arr3p26.3(887,935-1,448,595)×4
7	法洛四联征	正常	arr4q35.2(188,750,962-190,199,010)×3
8	右位主动脉弓、左锁骨下动脉迷走、左心强回声	正常	arr15q11.2(22,770,421-23,282,798)×1
9	心脏横纹肌瘤、左侧脑室增宽	正常	arr15q13.2q13.3(31,073,668-32,920,694)×3
10	室间隔缺损、二尖瓣及三尖瓣反流	正常	arr15q13.3(32,011,458-32,444,042)×3
11	室间隔缺损、永久右脐静脉	正常	arr18p11.22p11.21(10,594,967-11,914,965)×3
12	法洛四联征、右位主动脉弓、左锁骨下动脉迷走、鼻骨发育不良	正常	arr18q22.1(65,484,935-66,449,681)×3
13	室间隔缺损、三尖瓣轻度反流、双肾窦分离	正常	arrXp22.2(10,630,436-11,171,063)x2,Xp22.13(18,639,794-19,233,821)×2
14	室间隔缺损、永存左上腔静脉	47,XN,+ marmat [60]/46,XN, [43]	arrXp22.31(6,455,151-8,132,899)×3

序号	片段大小	包含基因	相关疾病	CNV 遗传性研究	妊娠结局
1	1.6 Mb	DLG1,FBXO45,PAK2 等 17 个 OMIM 基因	3q29 微缺失综合征	母源性,母亲表型正常	引产
2	12.3 Mb	CLN8,GATA 4 等 42 个 OMIM 基因	8p23.1 缺失综合征	新发	引产
3	1.0 Mb	TUFM,SH2B1 等 20 个 OMIM 基因	16p11.2 缺失综合征	未知	引产
4	1.4 Mb	PMP22 等 5 个 OMIM 基因	不明确	未知	出生正常,早产
5	1.7 Mb	PLGLA,RGPD3 等 4 个 OMIM 基因	不明确	母源性,母亲表型正常	出生 6 个月死亡(原因不明)
6	560.6 kb	CNTN6	不明确	父源性,父亲表型正常	出生正常
7	1.4 Mb	ZFP42	不明确	未知	CHD
8	512.3 kb	NIPA 等 4 个 OMIM 基因	不明确	母源性,母亲表型正常	引产
9	1.8 Mb	TRPM1,CHRNA7 等 7 个 OMIM 基因	不明确	母源性,母亲表型正常	引产
10	432.5 kb	CHRNA7	不明确	未知	出生正常

续表 2 SNP array 分析检出的 CNV 及胎儿表型

序号	片段大小	包含基因	相关疾病	CNV 遗传性研究	妊娠结局
11	1.3 Mb	PIEZO2,GNAL 等 4 个 OMIM 基因	不明确	未知	出生正常,但出生时发绀、缺氧
12	964.7 kb	TMX3	不明确	未知	引产
13	540.6 kb	MID1,HCCS 等 3 个 OMIM 基因	不明确	母源性,母亲表型正常	出生正常
14	1.6 Mb	STS 等 4 个 OMIM 基因	不明确	未知	失访

3 讨 论

CHD 是目前临床常见的出生缺陷疾病之一,随着外科技术的进步,大部分 CHD 患儿可通过手术获得良好的预后,但仍有一部分复杂的 CHD 胎儿由于本身的染色体异常,导致出生后可能同时合并发育迟缓、特殊面容、智力障碍、免疫力低下等问题,使得患儿无法得到有效治疗,给社会、家庭造成巨大的负担。故胎儿期筛查和诊断 CHD 不应只局限于超声影像学检查,还应进行遗传病因层面的检测和分析,从而更有利于对 CHD 患儿预后的判断及降低胎儿出生缺陷率。本研究通过对 140 例超声心动图提示为 CHD 的胎儿染色体核型分析和 SNP array 分析结果进行比较,探讨胎儿 CHD 与染色体异常,尤其是与不平衡 CNV 的关系,以及 SNP array 分析在 CHD 诊断中的应用价值。

室间隔缺损是最常见的 CHD 之一,本研究 CHD 中室间隔缺损共 79 例(56.43%),在心脏畸形中排首位,同时在室间隔缺损胎儿中 SNP array 分析检出染色体异常 14 例(17.72%,14/79)。张璘等^[5]报道室间隔缺损的胎儿染色体异常检出率为 16.67%(10/60),与本研究数据相近,可见室间隔缺损的胎儿染色体异常检出率较高。本研究通过 SNP array 分析发现,合并心外畸形的胎儿染色体异常检出率明显高于未合并心外畸形的胎儿($P<0.05$),与赵颖等^[6]的报道结果一致。上述结果提示在产前超声心动图显示胎儿存在室间隔缺损时应重视遗传学病因分析结果,特别是提示合并多器官畸形时,需联合行 SNP array 分析,有助于查找胎儿发育畸形的根本原因。

本研究中,SNP array 分析染色体异常的检出率为 14.29%,染色体核型分析染色体异常检出率为 6.43%,相较于传统染色体核型分析,SNP array 分析能将染色体异常检出率提高 7.86%。有研究显示,相较于染色体核型分析,SNP array 分析将染色体异常检出率提高了 5.26%^[7],本研究染色体异常检出率提高值略高于上述报道,可能是与入组的 CHD 类型不同、病例总数不同等有关。两种检测技术均检出相同的 6 例染色体非整倍体异常,1 例嵌合体和 1 例微缺失,但 SNP array 分析对微缺失、微重复的总检出率明显高于染色体核型分析($P<0.05$),有 4 例微缺失和 8 例微重复被 SNP array 分析检出而染色体核型分

析均未检出异常。与染色体核型分析相比,SNP array 分析最大的优势在于其可检出 >100 kb 的不平衡 CNV,因其高分辨率的特点,大大提高了染色体异常的检出率,因此近年来其成为产前遗传学诊断的主流技术。另外,本研究还发现 4 例 9 号染色体臂间倒位和 1 例低比例嵌合体,染色体核型分析检出而 SNP array 分析未提示异常,因 SNP array 的方法学特性,其无法检出染色体臂间倒位及小于 25% 的低比例嵌合体,因此在产前推荐使用两种技术联合检测,能有效提高染色体异常的检出率。

本研究共检出 14 例 CNV,包括 pCNV 3 例,VOUS 11 例。其中 1 例 3q29 微缺失属于明确的致病性 CNV。3q29 微缺失/微重复综合征是一种显性遗传的罕见病,DLG1、FBXO45、PAK2 被认为是参与 3q29 微缺失综合征的候选基因^[8],该疾病在个体间可呈现多样的临床表型,累及各个器官、系统,最严重的表现是 CHD,最常见的是胃肠道症状,多有神经、精神发育障碍,包括自闭症谱系障碍和精神分裂症等^[9]。有研究报道,3q29 微缺失综合征以室间隔缺损、唇腭裂等多发畸形为临床表型^[10]。本研究中,经家系验证该片段的缺失来源于母亲。

8p23.1 缺失片段中含有 GATA4 基因,GATA4 是转录因子编码基因,其编码的蛋白在胚胎发育过程中心脏的发育中发挥重要的调节作用。已有研究报道,GATA4 基因缺失会导致室间隔缺损及先天性膈疝,因此 GATA4 被认为是关键致病基因^[11-12];另一项关于 CHD 与 8p23.1 缺失相关性的研究发现,8p23.1 缺失综合征临床表型以不同程度的 CHD 多见,主要有室间隔缺损、肺动脉闭锁、主动脉关闭不全、大动脉转位、持续性左上腔静脉等^[13],本研究与上述报道表型相符。除了发生 CHD 外,8p23.1 缺失还可能引起面部畸形、多指、脑发育障碍、智力障碍等异常,8p23.1 区域缺失片段的位置和大小、包含基因、遗传外显率等因素可能导致不同的临床表型,但目前尚不明确是与 GATA4 外显率有关还是存在其他的致病基因^[14]。本研究该例 8p23.1 缺失综合征胎儿经家系验证,父母均正常,考虑该染色体异常可能来源于新发突变。

据报道,16p11.2 缺失综合征的临床表型存在异质性,16p11.2 遗传位点的 CNV 与神经发育障碍高

度相关,主要表现为自闭症、癫痫、智力障碍^[15];另有研究报道,涉及 SH2B1 基因的 16p11.2 缺失综合征也与严重的早期肥胖和糖尿病有关^[16]。本研究 16p11.2 缺失综合征表现为室间隔缺损等心脏异常、双侧脑室重度积水、单脐动脉,与 LI 等^[17]的研究结果一致。

本研究共检出 11 例 VOUS,其中 1 例为 17p12 缺失,内含 PMP22 等 5 个 OMIM 基因,PMP22 基因的突变与遗传性周围神经疾病和遗传性神经病变伴压力性麻痹有关^[18]。PMP22 基因是一种剂量敏感基因。剂量敏感基因可能与其他基因(例如蛋白质合成基因)以浓度依赖的方式相互作用,可能产生高浓度下易于聚集的蛋白质(例如 SNCA28),或者可能具有实现功能所需的最低浓度(即单倍体不足基因,包括许多转录因子和发育基因)^[19]。当这些基因的剂量被重叠的 CNV 改变时,基因的功能会被破坏,从而引起疾病。目前,含有 PMP22 基因的 17p12 片段缺失以 CHD 为临床表型的相关报道少见,因此 17p12 缺失与 CHD 的相关性还有待研究。

本研究中 3 例检测出 pCNV 的孕妇选择引产。相对于参考基因组,每个个体平均有 1 000 个 > 450 bp 的 CNV^[20]。基因组中的一些区域是 CNV 好发区域,约 10% 的人类基因组经历了反复的 CNV^[21],这种变异通常不会产生表型,因为 CNV 通常是小的、发生在基因间的或包含可以耐受拷贝数变化的基因,有些基因甚至可以被完全删除而没有明显的表型^[22],故当 SNP array 分析结果为 VOUS 时,临床医生需进一步通过家系验证来判断其来源,并且结合父母的表型给予更准确合理的遗传咨询。本研究 11 例 VOUS 中,有 5 例进行家系验证,其中 4 例来源于母亲(妊娠结局:2 例引产,1 例出生 6 个月死亡,1 例出生正常),1 例来源于父亲(妊娠结局:出生正常),其余 6 例拒绝进一步验证(妊娠结局:1 例引产,1 例发生 CHD,3 例出生正常,1 例失访)。

本研究的不足之处:由于本研究为回顾性研究,并非所有的 VOUS 病例均进行了夫妇验证,且 5 例明确遗传来源的病例中有 2 例还是选择引产,这种病例是遗传咨询的难点,遗传咨询医生应通过查找数据库及文献,对 VOUS 的检测结果进行判读和解释,在孕妇和家属充分理解的基础上,尽量减少非必要的引产。

综上所述,SNP array 分析技术比传统染色体核型分析具有更高的分辨率,能更准确地筛查出 CNV,提高染色体异常的检出率,为临床医生的诊断提供更多的遗传学依据。但该技术也有一定的局限性,可能会漏检染色体平衡性结构重排(如易位、倒位、插入)、低比例嵌合体,另外,对于 SNP array 分析结果为 VOUS 者,增加了临床医生遗传咨询的难度,也给患者带来了困扰。因此,本研究认为,染色体核型分析联合 SNP array 分析技术在胎儿 CHD 诊断中更有利

于正确评估胎儿预后,在产前遗传咨询中尤为重要。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012) [EB/OL]. (2012-09-12)[2022-01-05]. http://www.gov.cn/gzdt/2012-09/12/content_2223371.htm.
- [2] 汪敏,肖建平,赵丽,等. 染色体微阵列分析技术在先天性心脏病胎儿遗传病因学诊断中的临床价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2022,38(3):359-362.
- [3] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组,中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 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]. 中华医学遗传学杂志,2019,36(4):293-296.
- [4] 欧阳鲁平,覃秀云,韦慧,等. 单核苷酸多态性微阵列芯片技术在侧脑室增宽胎儿产前诊断中的应用价值[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2020,16(3):322-328.
- [5] 张璘,刘雪霞,耿芳芳,等. 胎儿心脏超声异常与染色体异常分析 178 例[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版),2021,18(8):768-770.
- [6] 赵颖,雷彩霞,李笑天,等. 176 例胎儿心脏超声异常表现与染色体异常的关系[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(6):450-453.
- [7] 马威,魏波,张慧萍. 染色体微阵列分析技术在先天性心脏病胎儿产前遗传学诊断中的应用价值[J]. 陕西医学杂志,2020,49(11):1436-1439.
- [8] EMANDI A C, DOBRESCU A L, DOROS G, et al. A novel 3q29 deletion in association with developmental delay and heart malformation-case report with literature review [J]. Front Pediatr,2019,7:270.
- [9] SANCHEZ R R, GAMBELLO M J, MURPHY M M, et al. Deep phenotyping in 3q29 deletion syndrome: recommendations for clinical care[J]. Genet Med,2021,23(5):872-880.
- [10] 龙伟,顾建东,欧阳俊,等. 两例合并 3q 微缺失的先天性心脏病胎儿的遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(2):240-243.
- [11] 冯晴,谢建生,刘洋,等. 一个染色体 8p23.1 缺失所致先天性心脏病家系的遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2020,37(1):44-47.
- [12] KAMMOUN M, SOUCHE E, BRADY P, et al. Genetic profile of isolated congenital diaphragmatic hernia revealed by targeted next-generation sequencing[J]. Prenat Diagn,2018,38(9):654-663.
- [13] WAT M J, SHCHELOCHKOV O A, HOLDER A M, et al. Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia[J]. Am J Med Genet A,2009,149(8):1661-1677.
- [14] 朱丽娜,王艳,陈佳,等. 微阵列分析技术检测脑发育迟缓患儿基因拷贝数变异[J]. 临床儿科杂志,2015,33(5):473-476.
- [15] REIN B, YAN Z. 16p11.2 copy number variations and neurodevelopmental disorders[J]. Trends Neurosci,2020,43(11):886-901.

(下转第 2901 页)

- [2] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等.脓毒症流行病学及预后的研究进展[J].中华危重病急救医学,2018,30(5):486-489.
- [3] 陈小龙,杜婷婷,魏延虎.心力衰竭患者发生心血管事件的危险因素及脑钠肽的早期诊断价值[J].检验医学与临床,2017,14(3):364-366.
- [4] 李尧炜,李晓峰,梁彦平,等.下腔静脉呼吸变异指数、血清脑钠肽水平对脓毒症休克患者容量反应性的预测效能[J].山东医药,2020,60(15):86-89.
- [5] HUBACEK J A. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: lessons from genetic epidemiology[J]. Gene, 2016, 592(1):193-199.
- [6] 林海洋,何涛,张剑珩. 辛伐他汀对脓毒症早期大鼠血脂代谢及肝脏氧化应激的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(21):3243-3246.
- [7] 尹建永,刘嘉琳,刘召军,等.脓症患者病情严重程度与血浆可溶性 Fas 受体、可溶性 Fas 配体及基质金属蛋白酶 7 水平相关性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(2):133-136.
- [8] GOLDSTEIN B, GIROIR B, RANDOLPH A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(1):2-8.
- [9] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:133-138.
- [10] 王卫凯,徐瑞峰,蔺茹,等. PICU 脓毒血症患者血乳酸水平与小儿危重病例评分及预后相关性[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(1):56-58.
- [11] CHANG C H, CHEN S W, FAN P C, et al. Sequential organ failure assessment score predicts mortality after coronary artery by pass grafting[J]. BMC Surg, 2017, 17(1):22.
- [12] 钟坚,张伟,陈丹,等.脓症患者外周血 T 淋巴细胞 PD-1 表达变化及胸腺肽 α -1 的免疫调节作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(13):2447-2450.
- [13] 王瑜,郑荣秀. 儿童脓毒症诊治研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(14):118-122.
- [14] 姚咏明,张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7):678-683.
- [15] DAI W, ZHANG Z, YAO C, et al. Emerging evidences for the opposite role of apolipoprotein C3 and apolipoprotein A5 in lipid metabolism and coronary artery disease[J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1):220-226.
- [16] HADISISWOYO P, RETNOWATI E, TRIYONO E A. Correlation between level of soluble fas and degree of sepsis severity based on APACHE II score[J]. J Clin Pathol Med Lab, 2018, 24(3):277-280.
- [17] ZAIN N, PUTRA S T, ZEIN U, et al. Soluble Fas ligand as a potential marker of severity of dengue infection[J]. Malays J Med, 2017, 24(2):28-32.
- [18] SINGH H, RAMAI D, PATEL H, et al. B-type natriuretic peptide: a predictor for mortality, intensive care unit length of stay, and hospital length of stay in patients with resolving sepsis[J]. Cardiol Res, 2017, 8(6):271-275.
- [19] 王义,张华,唐小晶,等. 脓毒症患儿预后相关危险因素的回顾性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(6):707-710.
- [20] LORENTE L, MARTIN M M, ORTIZ-LOPEZ R, et al. Association between serum sFasL concentrations and sepsis mortality[J]. Infect Dis (Lond), 2021, 53(1):38-43.
- [21] 许虹,成兴波,臧欢欢,等. 载脂蛋白 A5 与 2 型糖尿病及颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 27(4):282-286.
- [22] TAO Y C, WANG M L, WU D B, et al. Apolipoprotein A5 alleviates LPS/d-GalN-induced fulminant liver failure in mice by inhibiting TLR4-mediated NF- κ B pathway[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):151.
- [23] 李佳,孙海霞,王庆功,等. 心脏彩超联合血浆脑钠肽对高血压心功能不全患者的诊断价值研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(8):1103-1105.

(收稿日期:2022-02-19 修回日期:2022-06-28)

(上接第 2895 页)

- [16] GIANOPOULOU E Z, ZORN S, SCHIRMER M, et al. Genetic obesity in children: overview of possible diagnoses with a focus on SH2B1 deletion[J]. Horm Res Paediatr, 2021, 95(2):340-351.
- [17] LI L, HUANG L, LIN S, et al. Discordant phenotypes in monozygotic twins with 16p11.2 microdeletions including the SH2B1 gene[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(8):2284-2288.
- [18] LEE A J, NAM D E, CHOI Y J, et al. Paternal gender specificity and mild phenotypes in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients with de novo 17p12 rearrangements[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(9):e1380.
- [19] RICE A M, MCLYSAGHT A. Dosage sensitivity is a major determinant of human copy number variant pathogenicity[J]. Nat Commun, 2017, 8:14366.
- [20] CONRAD D F, PINTO D, REDON R, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome[J]. Nature, 2010, 464(7289):704-712.
- [21] MEFFORD H C, EICHLER E E. Duplication hotspots, rare genomic disorders, and common disease[J]. Curr Opin Genet Dev, 2009, 19(3):196-204.
- [22] ZARREI M, MACDONALD J R, MERICO D, et al. A copy number variation map of the human genome[J]. Nat Rev Genet, 2015, 16(3):172-183.

(收稿日期:2022-02-17 修回日期:2022-06-29)