

全基因组染色体芯片在流产绒毛及死胎遗传学诊断中的应用

钱芳波, 沈 晔*

南京医科大学附属无锡妇幼保健院计划生育科, 江苏 无锡 214000

[摘要] **目的:**探讨全基因组染色体微阵列芯片(chromosomal microarray analysis, CMA)在自然流产及死胎组织遗传学诊断中的临床应用价值,分析临床流产与染色体异常的相关性,为流产夫妇的遗传咨询和临床诊治提供指导。**方法:**利用 Affymetrix Cytoscan 750K 芯片对 91 例流产样本进行遗传学检测,利用 ChAS 3.0 软件进行判读分析,并参考 DGV、DECIPHER、OMIM、ISCA、UCSC、ClinVar 等国际公共病理性数据库,同时与既往文献进行比对,分析拷贝数变异的病理性。**结果:**91 例流产绒毛和死胎样本均获得芯片结果,检测成功率为 100%,共检出 61 例(67.03%)异常样本,除 40 例(65.57%)染色体非整倍体异常(30 例三体、10 例单体)外,CMA 还检测出了 10 例(16.39%)染色体结构异常、2 例(3.28%)多倍体、5 例(8.20%)嵌合体、4 例(6.56%)杂合性缺失/单亲二倍体。10 例染色体结构异常涉及 1p36.33p31.1、4p16.3、7q36.2q36.3、22q11.21 等区带,其中 4 例为两条染色体间长短臂末端同时出现缺失和(或)重复,高度提示父母一方为相互易位携带者。**结论:**全基因组染色体微阵列芯片无需细胞培养,具有高通量、高分辨率、准确率高、报告周期短等优点,可为流产遗传学检测提供更全面的信息,为患者的病因诊断和再生育风险评估提供科学理论指导,可作为流产物遗传学诊断的主要检测技术。

[关键词] 自然流产;死胎;染色体微阵列芯片;拷贝数变异;杂合性缺失;嵌合体

[中图分类号] R394

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1586-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20181123

Application of whole-genome chromosomal microarray analysis in genetic diagnosis of spontaneous miscarriages and stillbirths

Qian Fangbo, Shen Ye*

Department of Family Planning, Wuxi Maternity and Children's Hospital Affiliated to NMU, Wuxi 214000, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical value of whole-genome chromosomal microarray analysis (CMA) in the genetic diagnosis of chorionic villi and stillbirths and the relationship between spontaneous miscarriage and chromosomal aberrations, and to provide genetic counseling for couples with spontaneous abortion. **Methods:** A total of 91 abortion samples were tested by Affymetrix Cytoscan 750 K and analyzed with Chromosome Analysis Suite (ChAS) software. The detected copy number variations (CNVs) were aligned with public literatures and known CNVs listed in databases, such as DGV, DECIPHER, OMIM, ISCA, UCSC, and ClinVar. **Results:** All 91 cases (100%) were successfully detected, among which 61 (67.03%) were chromosomal abnormalities. Forty (65.57%) of the 61 specimens were aneuploidy (30 trisomy and 10 monosomy), 10 specimens (16.39%) were structural anomalies, 2 specimens (3.28%) were polyploid, 5 specimens (8.20%) were mosaicisms, and 4 specimens (6.56%) showed loss of heterozygosity or uniparental disomy. The structural anomalies were identified in 10 patients, which involved microdeletions and microduplications on 1p36.33p31.1, 4p16.3, 7q36.2q36.3, 22q11.21, and four cases with small segmental deletion and duplication at the terminal end of the long and short arm of two chromosomes, which highly indicated that one of their parents could be carriers of submicroscopic reciprocal translocation. **Conclusion:** Whole-genome chromosomal microarray analysis could be used as a first-line method for genetic diagnosis of the miscarriages, due to its high-throughput, high resolution, high-accuracy, rapid-analysis and without cell culture. The identification of the cytogenetic cause of spontaneous miscarriage can facilitate estimation of recurrence risks for future pregnancies. It can be used as the main detection technique for genetic diagnosis of abortions.

[Key words] spontaneous miscarriage; stillbirths; chromosomal microarray analysis; copy number variation; loss of heterozygosity; mosaicism

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(11): 1586-1592]

[基金项目] 江苏省妇幼健康重点学科资助项目(T-XK2017)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 539393456@qq.com

自然流产是指妊娠不满28周、胎儿体重不足1 000 g,妊娠自行终止者。临床上自然流产的发生率为15%~25%^[1],其中约80%是发生在妊娠12周之前的早期流产^[1-2]。我国通常将3次或3次以上在妊娠28周之前的胎儿丢失称为复发性流产,但大多数专家认为,连续发生2次流产就应该重视并予评估,因其再次出现流产的风险与3次者相近^[3]。流产病因十分复杂,涉及胚胎、遗传、内分泌、环境、免疫等因素,其中遗传因素占比最高。据报道,约50%~60%早期流产是由于胚胎染色体异常导致的^[4],因此对流产样本进行遗传学分析,有助于发现流产胚胎遗传学方面的问题,明确流产病因,为夫妻下次妊娠提供再发风险评估和生育指导。

染色体核型分析是临床染色体病诊断的“金标准”,但该技术需要细胞培养,用于流产物检测时,存在标本取材要求高、母体细胞污染、易培养失败、检测周期长(3~4周)、染色体条带不佳、分辨率低(>10 Mb)等局限性,常导致检测失败及漏诊,临床应用效果欠佳。染色体微阵列芯片(chromosomal microarray analysis, CMA)是一种新型分子遗传学检测方法,具有无需细胞培养、分辨率高(50~100 kb)、高通量、检测时间短(3 d)、自动化程度高等优势,一次实验即可在全基因组层面检测多种染色体异常,除了可检测染色体数目及大片段结构异常外,还可有效发现常规核型分析难以识别的亚显微拷贝数变异(copy number variations, CNV)、纯合区域(absence of heterozygosity, AOH)、低比例嵌合等。本研究通过对91例流产绒毛或胎儿组织进行CMA检测,探讨临床流产与染色体异常之间的关系,以及CMA技术对流产样本遗传学诊断的可行性和优越性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年10月—2017年9月在无锡市妇幼保健院计划生育门诊就诊,确诊稽留流产行清宫术的患者共91例(87例绒毛,4例流产组织),年龄23~44岁,孕周7~18周。患者的纳入标准:①经阴道彩超提示胚胎停止发育;②孕期无病毒感染及有害物质接触史;③无相关自身免疫性疾病;④无生殖器官器质性病变。采用CMA技术对流产样本进行检测。所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本处理

清宫手术中获取绒毛组织,将流产和绒毛组织

放置无菌生理盐水中漂洗3~4次,除去母血成分。

1.2.2 CMA检测

使用德国QIAGEN公司生产的组织提取试剂盒提取流产物基因组DNA,采用美国Affymetrix公司生产的CytoScan 750K(55万个CNV探针+20万个SNP探针)芯片对样本进行检测,严格按照Affymetrix公司提供的标准实验操作流程进行基因组DNA消化、扩增、纯化、片段化、标记,芯片的杂交、洗涤和扫描以及数据分析^[5]。利用ChAS(Chromosome Analysis Suite)软件对原始数据进行分析。本实验的报告阈值为200 kb以上的缺失和500 kb以上的重复。

1.2.3 CMA结果解读

参考常用国际公共数据库,如OMIM(<https://omim.org>)、DGV(<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)、DECIPHER(<https://decipher.sanger.ac.uk/>)、UCSC(<http://genome.ucsc.edu>)、ClinVar(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、PubMed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)及相关文献报道等进行CNV的判读。根据CNV的性质不同,将其分为致病性CNV、不明确意义CNV(variants of unknown significance, VOUS)以及良性CNV 3类^[6]。

1.3 统计学方法

研究采用SPSS 16.0软件进行数据统计分析,计数资料采用检出率(%)进行统计描述,即各组染色体异常阳性检出率用百分数(%)表示。

2 结果

2.1 染色体异常类型分布

91例流产样本均经CMA检测成功,临床检测成功率为100%(91/91)。共发现61例染色体异常结果,阳性检出率为67.03%(61/91),其中染色体数目异常42例,结构异常10例,嵌合体(mosaic)5例,杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)/单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)4例。根据所检测染色体异常类型进行分类(表1)。

2.2 染色体数目异常

共检出42例染色体数目异常(表2),占比为68.85%(42/61),其中染色体三体30例(71.43%, 30/42),包括16三体9例、21三体4例、22三体4例、18三体2例、14三体2例、染色体4、5、7、8、10、13、15、20三体各1例,以及1例同时合并7号和14号三体的样本;染色体单体为10例(23.81%, 10/42),且均为X单体,即特纳氏综合征(45,X)患者;染色体多倍体2例(4.76%, 2/42),均为三倍体,1例为69,XXX,

表1 61例阳性样本的染色体异常类型

Table 1 Types and frequencies of common chromosomal abnormalities in 61 positive samples

染色体异常类型	具体异常	例数	占比(%)
数目异常	三体	30	32.97
	单体	10	10.99
	多倍体	2	2.20
结构异常	微缺失	1	1.10
	微重复	3	3.30
	微缺失+微重复	5	5.49
	单体+微重复	1	1.10
	嵌合体	2	2.20
嵌合体	多条染色体片段发	2	2.20
	生嵌合型重排		
	嵌合性三体	2	2.20
AOH	嵌合性三倍体	1	1.10
	LOH	1	1.10
UPD	UPD	3	3.30
	总计	61	67.03

1例为69,XXY。

2.3 染色体结构异常

共检出10例染色体结构异常(表3),占16.39%(10/61),其中:①微缺失+微重复5例,分别是1例46,XX,del(4p16.3,3.8 Mb),dup(7p22.3p22.1,6.8Mb);1例46,XY,dup(6p25.3p22.3,15.2 Mb),del(14q31.3q32.33,18.4 Mb);1例46,XX,dup(16p13.3p13.13,10.5 Mb),del(18q22.3q23,7.2 Mb),该流产绒毛的CMA检测结果及父母高分辨核型验证结果分别见图1和图2;1例46,XX,dup(1p36.33p31.1,76.5 Mb),del(18p11.32p11.21,11.5 Mb)和1例46,XX,del(7q36.2q36.3,6.3 Mb),dup(22q11.23,1.3 Mb)。②微重复3例和微缺失1例。③1例单

表2 42例染色体数目异常类型分布

Table 2 Types and frequencies of chromosomal numerical abnormalities in 42 samples

染色体数目异常	例数	占比(%)
染色体三体		
chr4	1	2.38
chr5	1	2.38
chr7	1	2.38
chr8	1	2.38
chr10	1	2.38
chr13	1	2.38
chr14	2	4.76
chr15	1	2.38
chr16	9	21.43
chr18	2	4.76
chr20	1	2.38
chr21	4	9.52
chr22	4	9.52
chr7+14	1	2.38
染色体单体45,X	10	23.81
多倍体三倍体	2	4.76

体+微重复结构异常:45,X+16p13.11部分重复。

2.4 嵌合体

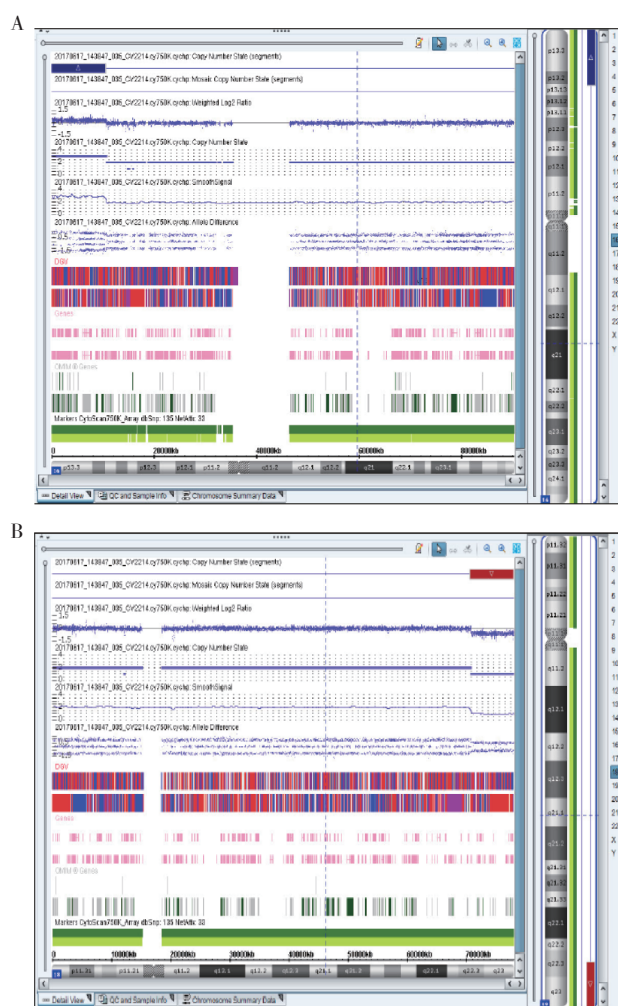
共检出5例嵌合体样本(表4),占8.20%(5/61),其中:①多条染色体片段发生嵌合型重排2例:1例为15q11.2q12和Xp22.33p22.2区带分别存在4.9 Mb和15.5 Mb嵌合型重复,嵌合比例约为23%;1例为2p25.3p16.2和13q12.11q21.32分别存在54.0 Mb和44.6 Mb嵌合型重复,嵌合比例约为50%,同时13q31.1q34区带存在34.7 Mb缺失。②嵌合型三体2例:1例为20号染色体嵌合型三体(47,XY,+20

表3 10例染色体结构异常类型分布

Table 3 Types and frequencies of chromosomal structural abnormalities in 10 samples

结构异常类型	CMA检测结果	例数(n)	CNV致病性
微缺失+微重复	46,XX,del(4p16.3,3.8Mb),dup(7p22.3p22.1,6.8Mb)	1	致病
	46,XY,dup(6p25.3p22.3,15.2 Mb),del(14q31.3q32.33,18.4Mb)	1	致病
	46,XX,dup(16p13.3p13.13,10.5Mb),del(18q22.3q23,7.2Mb)	1	致病
	46,XX,dup(1p36.33p31.1,76.5Mb),del(18p11.32p11.21,11.5Mb)	1	致病
	46,XX,del(7q36.2q36.3,6.3Mb),dup(22q11.23,1.3Mb)	1	致病
微重复	46,XY,dup(15q25.3,1.3 Mb)	1	不明
	46,XX,dup(Xp22.31,1.6Mb)	1	不明
	46,XY,dup(22q11.21,2.9Mb)	1	致病
微缺失	46,XY,del(1p36.32p36.31,1.7Mb)	1	不明
单体+微重复*	45,X,dup(16p13.11,1.2Mb)	1	不明

*本案例为45,X,同时合并16p13.11微重复。

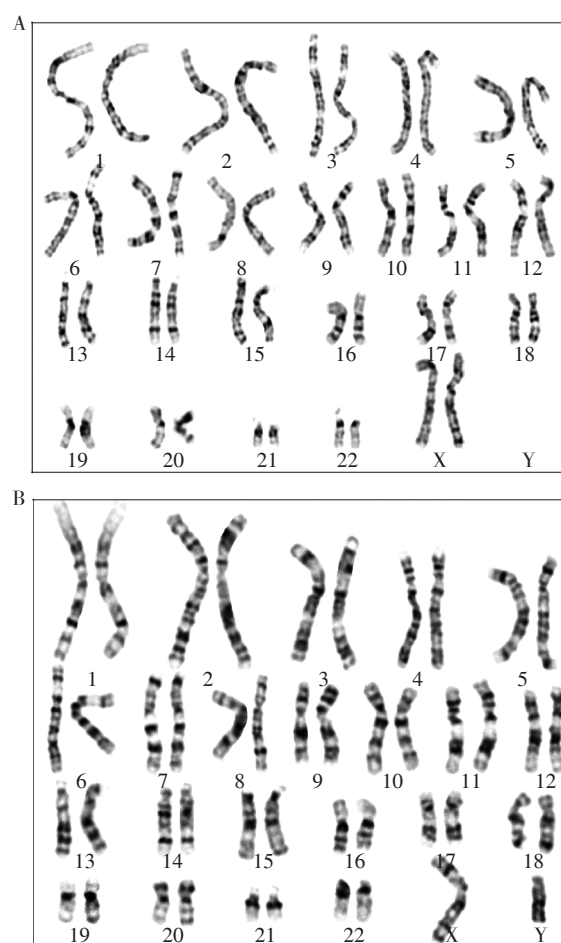


A: 16p13.3p13.13区段存在10.5 Mb片段重复,左上角蓝色粗横杠表示重复;B: 18q22.3q23区段存在7.2 Mb片段缺失,右上角红色粗横杠表示缺失。

图1 流产胎儿全基因组芯片检测结果

Figure 1 SNP array detected in the stillbirth

[24%]/46,XY[76%]);1例为同时涉及5号、8号和13号染色体不同低比例的嵌合三体。③嵌合型多倍体1例:芯片检测结果提示为69,XXY[28%]/68,XX[72%]或68,XY[72%]/68,XX[28%]嵌合三倍体。



A: 母亲核型结果未见异常(46,XX);B: 父亲核型结果46,XY,t(16;18)(p13.1;q23),为16和18号染色体易位携带者。

图2 流产胎儿父母高分辨核型分析结果

Figure 2 High resolution karyotype analysis identified normal maternal karyotype and abnormal paternal karyotype of the stillbirth

2.5 纯合区域

共检出4例涉及染色体纯合区域的样本(表5,图3),占6.56%(4/61),其中1例为22号三体合并11号染色体11p15.1p13区带11.8 Mb的LOH片段,1例

表4 5例染色体嵌合类型

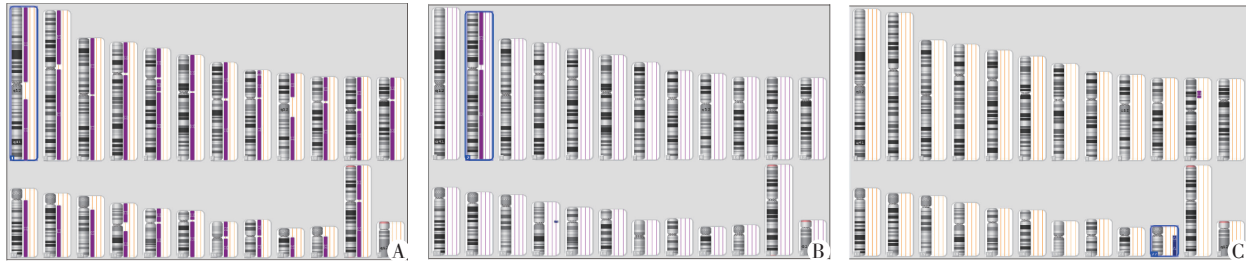
Table 4 Types and frequencies of mosaic chromosomal abnormalities in 5 samples

染色体嵌合类型	例数	具体嵌合类型
多条染色体片段发生嵌合型重排	2	① 约23%细胞在X染色体Xp22.33p22.2区段存在15.5 Mb片段的嵌合重复,约23%细胞在15号染色体15q11.2q12区段存在4.9 Mb片段的嵌合重复 ② 约50%的细胞在2号染色体2p25.3p16.2区段存在54.0 Mb片段的嵌合型重复;约50%的细胞在13号染色体13q12.11q21.32区段存在44.6 Mb片段的嵌合型重复;13号染色体13q31.1q34区段存在34.7 Mb片段的缺失
嵌合型三体 chr 20	1	47,XY,+20[24%]/46,XY[76%],20号染色体嵌合三体
chr 5+8+13	1	不同低比例的5号、8号和13号染色体嵌合三体
嵌合型多倍体(嵌合型三倍体)	1	69,XXY[28%]/68,XX[72%]或68,XY[72%]/68,XX[28%]嵌合三倍体

表5 4例染色体纯合区域异常类型

Table 5 Types and frequencies of heterozygosity absence in 4 samples

纯合区域类型	例数	具体异常类型
三体+LOH	1	22号三体,同时11号染色体11p15.1p13区段存在11.8 Mb LOH片段
单条染色体UPD	1	胎儿两条2号染色体均为来自于父母一方的UPD
整套染色体UPD	2	胎儿染色体组23对染色体均为来自父母一方的UPD



A:全染色体组UPD;B:2号染色体UPD;C:22号染色体三体+11p15.1p13的LOH。

图3 流产胎儿全基因组芯片检测的AOH样本

Figure 3 SNP array identified different types of heterozygosity absence in stillbirth

为2号染色体UPD,2例为全基因组UPD。

3 讨论

自然流产是最常见的妊娠并发症,且呈逐年升高之势,常给患者带来巨大心理焦虑,对再次妊娠充满恐惧。流产的遗传学原因研究发现,50%~60%是由于胚胎染色体异常造成^[4,7-8]。对流产物进行染色体检测十分必要,可首先明确流产发病原因中危害性最大、占比最高的遗传学因素,有助于临床医生向患者提供全面详细的遗传咨询和再发风险评估。目前,染色体核型分析依然是临床遗传病诊断的“金标准”,该技术需要细胞培养、通量较低、报告周期较长、耗时耗力,需要人为判读结果,仅能发现染色体数目和大片段结构异常,无法识别某些致病性的亚显微结构变异,且存在样本污染、培养失败、无法出具报告的风险,核型分析有自身局限性,加上流产样本的细胞生物活性较低,导致很多病例无法获得检测结果,严重限制了其在流产物遗传学检测中的应用。

近年来荧光原位杂交、荧光定量PCR、多重连接依赖探针扩增等快速检测技术逐步用于流产物遗传学检测,尽管这些方法均具有无需细胞培养、检测周期短、通量高、分辨率高等优势,但是其不足之处是检测位点有限,一般仅能靶向性检测13、16、18、21、22、X和Y等染色体数目异常,无法进行全基因组检测,对靶点之外的染色体异常易造成漏诊,

临床应用价值受限。CMA是一种新型的分子诊断技术,根据探针类型不同,可分为2大类芯片平台,一种是基于微阵列的比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)技术,另一种是单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)技术,前者需要将待测样本DNA与正常对照样本DNA分别标记、进行竞争性杂交后获得定量拷贝数检测结果,而后者则只需将待测样本DNA与一整套正常基因组对照资料进行对比即可获得诊断结果。这两类芯片均可检测DNA不平衡性畸变,而SNP array芯片包含了用于基因分型的SNP探针,从而可额外检测aCGH无法识别的AOH、低水平嵌合体、近亲婚配及三倍体等。

SNP array通过1次实验便可对样本进行全基因组扫描,同时检测染色体数目、结构异常、嵌合体,以及核型分析无法识别的微缺失、微重复、单亲二倍体、杂合性缺失等,可以检测出50~100 kb的拷贝数变异,其分辨率比核型分析提高了近1 000倍,具有样本取材少、无需细胞培养、准确性高、报告周期短、检测信息丰富等优点^[9-10]。美国妇产科医师学会(ACOG)、母胎医学会(SMFM)和我国染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组等权威机构先后发布的临床指南和专家共识均推荐^[1,11-13],对于胎死宫内或死产、需行遗传学分析者,建议对胎儿组织行CMA检测,以提高其病因的检出率。

本研究对91例自然流产样本进行了CMA检

测,成功率达100%(91/91),共发现染色体异常61例,阳性率为67.03%(61/91),其中染色体数目异常42例,占68.85%(42/61),为导致胚胎流产的主要原因^[7]。这些染色体非整倍体主要集中在16、21、22三体和X单体,这与Stephenson等^[14]报道基本一致。染色体三体胎儿的形成原因是生殖细胞形成过程中,在减数分裂时同源染色体或姐妹染色单体不分离,而形成染色体数目异常的受精卵。

本研究共检出10例染色体结构异常,占16.39%(10/61),远高于以往多个研究报道约5%的结论^[4,7],这与CMA技术能够检测出基因组微缺失及微重复有关,从而提高了对染色体亚显微结构异常的检出率。在5例同时出现微缺失和微重复样本中,其中4例为染色体长/短臂末端同时发生缺失和(或)重复,片段长度介于3.8~76.5 Mb,均涉及较为重要的功能基因,临床上可导致心脏异常、颅面部异常、骨骼发育异常、长发育迟缓、智力障碍、肌张力减退等,具有胚胎期致死性。根据细胞遗传学理论,当检出子代存在两条染色体末端的微缺失/微重复,高度提示父母一方可能是隐匿性染色体相互易位的携带者。

在1例合并16p13.3p13.13重复和18q22.3q23缺失且行家系验证的样本中,染色体芯片检测结果提示(图1),胎儿在16号染色体16p13.3p13.13区段存在10.5 Mb片段的重复,内含CLCN7、TSC2、CREBBP等140个OMIM基因,该片段涉及16p13.3重复综合征(chromosome 16p13.3 duplication syndrome)疾病区域,临床表型包括面中部发育不全,先天性心脏病、房间隔缺损、室间隔缺损,发育迟缓,智力障碍等。芯片同时显示胎儿在18号染色体18q22.3q23区段存在7.2 Mb片段的缺失,内含CTDP1、TXNL4A等18个OMIM基因,已有相似片段缺失与智力障碍、全身发育迟缓、房间隔缺损、室间隔缺损等临床表型相关的病例报道。为明确胎儿的染色体缺失和重复是否为新发异常,或者遗传自平衡易位携带者的父母一方,进一步采集胎儿父母外周血行高分辨染色体核型分析(图2),核型结果显示母亲未见异常(46,XY),父亲核型为46,XY,t(16;18)(p13.1;q23),即为16和18号染色体易位携带者,表明该流产胎儿染色体异常遗传自父亲。染色体相互易位在复发性流产夫妇中的发生率为2%~5%^[15-16]。相互易位携带者理论上可以形成18种类型的配子,其中16种配子是不平衡的,可导致流产、死胎、死产、畸胎等。隐匿性染色体相互易位通常是指在显

显微镜下不能辨认的细小或带纹相似的染色体片段的易位^[17],但由于以往核型分析等临床检测技术的局限性,小片段相互易位的携带者很难被检出,导致此类复发性流产的患者病因未知,无法选择有效的干预手段。而CMA能够有效地检出因染色体亚显微结构异常导致的流产,并通过夫妻双方相应位点的靶向性验证,明确其遗传学发病机制,从而为夫妇再孕时的再发风险评估提供科学依据。

本研究共检测出5例嵌合体,其中2例涉及多条染色体的嵌合型片段重排,1例20号嵌合型三体,1例涉及3条染色体(5+8+13)不同比例的嵌合三体,1例嵌合型三倍体。除此之外,还检测出4例涉及AOH的样本,正常情况下,子代的2条同源染色体分别来自父亲和母亲,AOH是指子代的2条同源染色体全部或部分来自双亲中的一方,而没有另一方该染色体存在。近3%核型正常的妊娠丢失与全基因组AOH有关^[18]。值得注意的是,本研究检出2例全染色体组单亲二倍体(图3A),这是由孤雌生殖或孤雄生殖导致的。母系UPD将表现为畸胎瘤,而父系UPD则表现为葡萄胎,二者均可以导致流产^[19-20]。常规核型分析、FISH、aCGH等都无法检测AOH,而CMA可同时进行染色体剂量检测和单核苷酸多态性位点的分型检测,故其能检测出AOH,展示了CMA的独特优势。

本研究的不足之处为纳入样本较少,无法从多个维度(如流产次数、孕妇年龄风险等)对样本进行统计分析,CMA检出的一些微缺失和(或)微重复、嵌合体、LOH/UPD等异常,除少量进行父母验证外,多数因患者临床依从性不足,未行父母验证溯源,未能找到流产胎儿与父母之间的遗传学发病机制。CMA除了检出明确致病性的CNV外,还发现了部分临床意义不明的CNV,给临床报告解读及遗传咨询带来了很大压力,一般通过对父母进行验证,评估其来源性、病理性以及与胎儿流产的相关性。此外,CMA也存在固有的局限性,如无法识别平衡易位、倒位、点突变、碱基的插入和缺失等^[21],需要其他遗传学方法予以弥补。

综上所述,胚胎染色体异常是孕妇流产的主要原因之一,对流产样本进行染色体分析不仅可以明确本次流产的发病原因,通过结合流产胎儿及父母的遗传学信息,找到三者染色体异常之间的发病机制,还可为夫妻的再次生育提供再发风险评估和临床指导。CMA作为一种新型分子检测技术,无需细胞培养,能够快速、准确地对流产样本进行全基因

组分析,发现染色体非整倍体、结构异常、微缺失/微重复、多倍体、嵌合体、LOH/UPD等异常,能够提供比常规细胞遗传学分析更多的信息,找到胎儿流产的染色体水平发病原因。因此,CMA能够显著提高染色体异常的检出率,可为流产病因分析、临床遗传咨询、再生育指导提供科学理论依据,可作为对流产样本遗传学诊断的主要检测技术,具有较好的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1103-1111
- [2] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 47
- [3] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 3-9
- [4] Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges[J]. *Genet Med*, 2017, 19(1): 83-89
- [5] Liao C, Li R, Fu F, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array[J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34(9): 858-863
- [6] Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American college of medical genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants[J]. *Genet Med*, 2011, 13(7): 680-685
- [7] Van Den Berg MM, Van Maarle MC, Van Wely M, et al. Genetics of early miscarriage[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(12): 1951-1959
- [8] Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, et al. Cytogenetic abnormalities in 1 162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India: report and review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(2): 145-149
- [9] Dhillon RK, Hillman SC, Morris RK, et al. Additional informative from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG*, 2014, 121(1): 11-21
- [10] Gao J, Liu C, Yao F, et al. Array-based comparative genomic hybridization is more informative than conventional karyotyping and fluorescence in situ hybridization in the analysis of first-trimester spontaneous abortion[J]. *Mol Cytogenet*, 2012, 5(1): 33
- [11] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No.581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(6): 1374-1377
- [12] Dugoff L, Norton ME, Kuller JA, et al. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(4): B2-B9
- [13] 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
- [14] Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(2): 446-451
- [15] Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1 020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1234-1243
- [16] Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10): 3109-3117
- [17] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 102
- [18] Fritz B, Aslan M, Kalscheuer V, et al. Low incidence of UPD in spontaneous abortions beyond the 5th gestational week[J]. *Eur J Hum Genet*, 2001, 9(12): 910-916
- [19] Gogiel M, Begemann M, Spengler S, et al. Genome-wide paternal uniparental disomy mosaicism in a woman with Beckwith-Wiedemann syndrome and ovarian steroid cell tumour[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(7): 788-791
- [20] Inbar-Feigenberg M, Choufani S, Cytrynbaum C, et al. Mosaicism for genome-wide paternal uniparental disomy with features of multiple imprinting disorders: diagnostic and management issues[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161(1): 13-20
- [21] 楚 艳, 吴 东, 侯巧芳, 等. 微阵列比较基因组杂交技术在自然流产遗传学分析中的应用[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(8): 592-596

[收稿日期] 2018-04-03