

单核苷酸微阵列芯片技术联合染色体核型分析在产前诊断中的应用

黄霜¹, 陈素琴²

(1. 广州市番禺区何贤纪念医院检验科, 广东 广州 511400; 2. 中山大学中山医学院医学遗传学教研室, 广东 广州 510089)

摘要 **目的:** 评估G显带染色体核型分析与单核苷酸多态性微阵列芯片(single nucleotide polymorphism array, SNP-array)同时检测在羊水产前诊断中的应用, 为临床诊断与遗传咨询提供依据。**方法:** 选取837例具有产前诊断指征而行产前诊断的孕妇, 知情同意后采集羊水行染色体G显带核型分析和SNP-array检测, 分析检测结果。**结果:** 核型分析、SNP-array技术和联合应用的异常检出率分别为11.11%、13.14%和14.70%。依据不同的指征分组, 染色体核型分析和SNP-array的异常率, 无创产前检测(NIPT)高危组最高, 胎儿超声异常组次之。SNP-array全部检出核型分析发现的59例胎儿染色体数目异常; SNP-array在30例核型分析漏诊的胎儿中检测出拷贝数异常(CNV); 此外, SNP-array能够识别未知片段的来源。SNP-array检出的10例嵌合体, 全部与核型分析结果一致。核型分析异常而SNP-array漏检的有10例, 其中8例为平衡异位或倒位, 2例为嵌合体。联合分析检出异常的123例胎儿中, 经过遗传咨询, 79例家属选择终止妊娠, 44例家属选择继续妊娠; 选择继续妊娠的, 44例顺利出生; 这些出生的病例均随访至婴儿出生后1年, 暂未发现与产前诊断结果不符的病例。**结论:** G显带染色体核型分析与SNP-array技术各有优缺点, 联合应用可明显提高产前诊断中染色体异常的检出率, 从而为临床诊断与遗传咨询提供更好的指导。

关键词 产前诊断; G显带染色体核型分析; 单核苷酸微阵列芯片技术; 羊水

中图分类号: R715.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-9664(2024)02-0030-06

Application of single nucleotide polymorphism microarray combined with chromosomal karyotype analysis in prenatal diagnosis

Huang Shuang¹, Chen Suqin²

(1. Department of Laboratory, Panyu Hexian Memorial Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China; 2. Department of Medical Genetics, Zhongshan Medical College, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China)

Corresponding author: Chen Suqin, Email: chensq@mail.sysu.edu.cn

Abstract **Objective:** To evaluate the application of G-banding karyotype analysis combined with single nucleotide polymorphism microarray (SNP array) technology in prenatal diagnosis of amniotic fluid, and provide evidence for clinical diagnosis and genetic counseling. **Methods:** A total of 837 pregnant women with prenatal diagnosis indications were selected. After obtaining informed consent, amniotic fluid was collected for G-banding karyotype analysis and SNP-array detection, and the test results were analyzed. **Results:** The abnormal detection rates of karyotyping, SNP-array, and the combined application were 11.11%, 13.14%, and 14.70%, respectively. According to different prenatal diagnostic indications, the abnormal detection rates of karyotyping and SNP-array were the highest in the high-risk group of NIPT (non-invasive prenatal testing). The second highest was the fetal ultrasound abnormality group. SNP-array detected all 59 cases of fetal chromosomal number abnormalities found by karyotype analysis. SNP-array detected copy number variations (CNVs) in 30 fetuses missed by karyotype analysis. In addition, SNP-array could identify the source of unknown fragments. There were 10 cases of abnormal karyotype analysis but missed by SNP-array, including 8 cases of balanced translocation or inversion, and 2 cases of mosaicism. The 10 cases of mosaicism

detected by SNP-array were all consistent with the result of karyotype analysis. There were 10 cases of abnormal karyotype analysis but missed by SNP-array, including 8 cases of balanced chromosomal translocation or inversion, and 2 cases of mosaicism. Among the 123 cases with abnormal karyotype analysis detected by combined analysis, 79 cases were selected for termination of pregnancy by genetic counseling, 44 cases were selected for continuation of pregnancy, and 44 cases were successfully born. These cases were followed up to 1 year after birth, and no cases inconsistent with the prenatal diagnosis results were found. **Conclusions:** Both G-banding karyotype analysis and SNP array technology have their own advantages and disadvantages. The combined application can significantly improve the detection rate of chromosome abnormalities in prenatal diagnosis, thus providing better evidence for clinical diagnosis and genetic counseling.

Key words Prenatal diagnosis; G - banded chromosome karyotyping; single nucleotide polymorphism microarray; amniotic fluid

染色体病是产前诊断中最常见的疾病,可致多发畸形、智力发育障碍、生长发育障碍等临床症状。侵入性产前诊断中最常用的是羊水染色体核型分析。羊水细胞来源于外胚层、中胚层、内胚层三个胚层,相比脐带血,能更真实地反映胎儿的遗传构成。G显带染色体检测可以识别染色体的结构和拷贝数(copy number variation, CNV)的异常,一直是产前诊断的“金标准”。但该技术无法识别小于10 Mb的CNVs,而且存在培养周期长、培养可能失败等风险^[1]。SNP-array技术是一种较新的染色体芯片技术(chromosomal microarray, CMA),不仅能检出微小的CNVs、大多数的单亲二体(UPD)和嵌合体,而且适用于多种来源的标本,但无法识别染色体的平衡易位、倒位等结构异常^[2-3]。染色体检测与SNP-array结合可取长补短,避免漏诊。我们对837例进行产前诊断的高危孕妇同时进行了染色体核型分析及SNP-array检测,以评价联合使用上述技术对于产前诊断的价值。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析2019年1月至2022年12月期间在本院接受孕中期侵入性产前诊断的孕妇,共837例。入选的孕妇符合产前诊断指征,同时进行了染色体核型分析和SNP-array检测。孕妇均无糖尿病、无妊娠高血压等基础疾病,按产前诊断的指征,共分为七大类别:(1)胎儿超声异常;(2)NIPT提示异常;(3)唐氏筛查高风险或临界风险;(4)不良孕产史;(5)夫妇一方染色体异常;(6)高龄(≥ 35 岁);(7)其他,如试管婴儿等。患者的年龄段为21~50岁,中位年龄为34岁,孕周介于18~24周之间。标本采集及

各项检查均经患者及家属知情同意并签署知情同意书、伦理学委员会审查通过,伦理号为20231114123。

1.2 方法

1.2.1 羊膜腔穿刺术 采用超声引导下羊膜腔穿刺术,抽取24 ml羊水。其中16 ml用于细胞培养行染色体核型分析,8 ml用于提取DNA行QF-PCR分析和SNP array检测。

1.2.2 脐血穿刺术 采用超声引导下脐血管穿刺技术,抽取1.5 ml脐带血。其中1 ml用于细胞培养行染色体核型分析,0.5 ml用于提取DNA行QF-PCR分析和SNP array检测。

1.2.3 细胞培养及染色体核型分析 取羊水样本8 ml、脐带血0.3 ml,双线培养、收获、固定、核型制备和G显带。染色体的命名依据《人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN2020)》。

1.2.4 多重QF-PCR 应用多重QF-PCR对13、18、21及X/Y染色体上的常见STR位点进行基因拷贝数分析,排除母体组织的污染。

1.2.5 SNP-array检测 SNP-array采用美国Affymetrix CytoSan 750K array芯片,通过ChASS2.0软件进行数据分析。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件包处理数据。染色体核型分析、SNP-array技术以及两者联合检测的检出率间的两两比较使用 χ^2 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SNP-array检测及染色体核型分析的结果

SNP-array联合核型分析共检出异常123例

(14.7%), SNP-array 检出异常结果 110 例(13.1%), 核型分析检出异常结果 93 例(11.1%)。与单独染色体核型分析相比, 两者联合检测的异常检出率提高了 3.6%, 差别具有统计学意义($P < 0.05$)。染色体核型分析与 SNP-array 技术的检出率、SNP-array 技术与二者联合检测的检出率间的差异均无统计学意义。不同产前诊断指征组的异常率, 以 NIPT 异常率最高、胎儿超声异常组次之。不同产前诊断指征两种方法的检出情况见表 1。

2.2 SNP-array 检测结果

SNP-array 共检出异常结果 110 例, 包括染色体数目异常 62 例、嵌合体 11 例和 CNVs 37 例, 异常率为 13.14%(110/837)。10 例 SNP-array 漏检但核型分析发现染色体异常, 分别是 8 例平衡异位或倒位和 2 例嵌合体。见表 2。

2.3 核型分析结果

核型培养的成功率为 100%, 核型分析的成功率为 100%(837/837), 共检出异常结果 93 例, 包括染色体数目异常 59 例、结构异常 17 例和嵌合体 17

例, 异常率为 11.11%(93/837)。1 例染色体核型分析为 47, XN, +mar[15]/46, XN[35], 经 SNP-array 证实为 9p21.1p13.1 区域 7.23Mb 重复。另 1 例染色体核型分析为 47, XN, +mar1[84]/48, XN, +mar1, +mar2[16], 经 SNP-array 证实为 21 号染色体的嵌合重复。30 例染色体核型分析漏检而 SNP-array 检测提示拷贝数变异, 其中 24 例为已知致病变异, 6 例为可能致病变异, 变异大小范围为 124 kb-26.4 Mb, 见表 3。SNP-array 联合核型分析, 产前诊断标本的异常染色体的检出率为 14.70%(123/837)。

2.4 异常胎儿的妊娠结局

联合分析检出异常的 123 例胎儿中, 经过遗传咨询, 79 例家属选择终止妊娠, 44 例家属选择继续妊娠, 其中 15 例为微缺失微重复, 17 例相互异位或倒位的患者, 9 例性染色数目增加, 2 例标记染色体嵌合, 1 例 20 号染色体嵌合; 选择继续妊娠的, 44 例顺利出生; 这些出生的病例均随访至婴儿出生后 1 年, 暂未发现与产前诊断结果不符的病例。

表 1 不同指征的染色体核型分析与 SNP-array 检测结果

指征	例数	SNP-array 结果				染色体结果	
		已知致病变异	可能致病变异	临床意义不明变异	未发现异常	异常	未发现异常或多态
胎儿超声异常	353	42	0	21	290	31	322
NIPT 提示异常	85	39	0	2	44	41	44
唐氏筛查高风险或临界风险	18	2	0	1	15	2	16
不良孕产史	118	6	1	7	104	3	115
夫妇一方染色体异常	11	1	0	0	10	4	7
高龄(≥35 岁)	239	16	2	11	210	11	228
其他	13	1	0	1	11	1	12
合计	837	107	3	43	684	93	744

表 2 10 例 SNP-array 漏检的染色体核型分析结果

序号	染色体核型结果	产前诊断指征	妊娠结局
1	45, XN, der(14;21)(q10;q10)	高龄	继续妊娠
2	46, XN, t(3;13)(p11.2;q12.1)	NT4.0mm, 颈部水囊瘤	继续妊娠
3	46, XN, inv(7)(p21q35)	男方染色体倒位	继续妊娠
4	46, XN, t(3;15)(p12;q21)	女方染色体平衡易位	继续妊娠
5	46, XN, der(2)inv(2)(p23q31)t(2;11)(q33;q14), der(11)t(2;11)	唐氏筛查高风险 DOWN 1:55	继续妊娠
6	46, XN, t(3;13)(p11.2;q12.1)mat	孕妇染色体平衡易位	继续妊娠
7	46, XN, inv(17)(q11.2q23)	高龄	继续妊娠
8	46, XN, t(6;21)(q23;q22.3)pat	南方染色体平衡易位	继续妊娠
9	47, XN, +20[10]/46, XN[40]	NIPT 提示 20 号染色体数目偏多	继续妊娠
10	45, X[21]/47, XXX[29]	NIPT 提示性染色体减少	终止妊娠

表3 30例染色体核型漏检的SNP-array拷贝数变异检测结果

序号	临床诊断	SNP-array 检测结果	片段长度	变异类型	妊娠结局
1	胎儿发育异常	22q11.21 缺失	3.2 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
2	高龄	1q21.1-q21.2 重复	1.3 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
3	胎儿先天性心脏病	22q11.21 缺失	3.2 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
4	NT 增厚	Xp11.3 缺失	1.18 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
5	NT 增厚	①22q11.21 重复 ②22q11.21-q11.23 缺失	2.8 Mb 2.8 Mb	致病性 CNV 致病性 CNV	终止妊娠
6	高龄	Xq28 杂合性缺失	50 kb	致病性 CNV	继续妊娠
7	不良孕产史	Xp22.33 或 Yp11.32 缺失	1.3 Mb	致病性 CNV	继续妊娠
8	高龄	17p12 重复	1.3 Mb	致病性 CNV	继续妊娠
9	高龄	16p13.11 重复	1.38 Mb	致病性 CNV	继续妊娠
10	高龄	15q11.2 微缺失	312 kb	致病性 CNV	继续妊娠
11	NIPT 提示染色体异常	22q11.21 微缺失	3.15 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
12	唐氏筛查 18 三体高风险	22q11.21q11.2 微缺失	1.50 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
13	胎儿 NT 增厚	2p16.3 微缺失	124 kb	致病性 CNV	继续妊娠
14	高龄	Xp21.1 微重复	139 kb	可能致病 CNV	继续妊娠
15	胎儿 NT 增厚	Xp1.1 微缺失	194 kb	致病性 CNV	终止妊娠
16	脑积水, NT 增厚, 右侧脉络膜囊肿	Xp21.1 微缺失	227 kb	致病性 CNV	终止妊娠
17	胎儿异常(双肾增大, 肾实质回声增强)	16p13.11 微重复	1.34 Mb	可能致病 CNV	继续妊娠
18	胎儿生长发育迟缓	Xp21.1 微缺失	274 kb	致病性 CNV	继续妊娠
19	超声波异常	①9p24.3p23 缺失 ②9p23p13.2 重复	11.14 Mb 26.40 Mb	致病性 CNV 致病性 CNV	继续妊娠
20	NT 增厚, 3.1 mm	Xq28 重复	516 kb	致病性 CNV	继续妊娠
21	超声异常	16p13.11 微重复	1.41 Mb	可能致病 CNV	终止妊娠
22	高龄	Xq26.3 重复	512 kb	致病性 CNV	继续妊娠
23	不良孕产史	7q11.23 微重复	1.40 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
24	NIPT 提示染色体异常	17p12 微重复	1.40 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
25	胎儿生长缓慢, 羊水过少	4p16.3 缺失	175 kb	可能致病 CNV	终止妊娠
26	高龄	17p12 微重复	1.43 Mb	致病性 CNV	继续妊娠
27	胎儿心脏异常	22q11.11 缺失	3.15 Mb	致病性 CNV	终止妊娠
28	不良孕产史	15q11.2 微缺失	855 kb	致病性 CNV	继续妊娠
29	高龄	16p13.11 微重复	1.25 Mb	可能致病 CNV	继续妊娠
30	不良孕产史	16p12.2 微缺失	702 kb	可能致病 CNV	终止妊娠

3 讨论

SNP-array 为今年发展起来的分子细胞遗传学技术,分辨率高,可达 50 kb~1 Mb,对于传统细胞遗传学难以发现的染色体微缺失微重复等基因拷贝数的改变具有敏感、高效的检测能力^[3-4]。

侵入性产前诊断中最常用的是羊水染色体核型分析。中孕期羊水细胞的来源多样,其中来源于内细胞群的上胚层细胞占羊水培养细胞的大多数,这些细胞相对真实地反映胎儿的遗传构成,可以识

别染色体结构和 CNV 的异常,因此羊水染色体核型分析一直是产前诊断的“金标准”^[5]。但是羊水染色体核型分析所用的羊水细胞需要经过体外贴壁培养,在培养基中,羊水中具有活力的细胞会贴壁生长,细胞克隆的数量及大小长到一定程度,经过传代使细胞数量倍增;从接种到收获约 10 d,可能会出现选择性的生长偏倚,正常细胞或异常细胞都有可能选择性生长^[6-9]。

脐血检测时所用的血液培养基需添加植物血凝素作为丝裂原,据文献报道^[10],部分异常细胞对

植物血凝素反应低或无反应,会导致生长偏倚而漏诊嵌合体或改变嵌合体的比例。

本研究对存在产前诊断指征的837份产前诊断标本进行检测,共检出14.7%异常结果。在本研究中,59例核型分析为胎儿染色体数目异常,SNP-array全部检出;SNP-array在30例染色体核型分析漏诊的胎儿中检测出CNV,其中24例为已知致病CNV,6例为可能致病CNV。30例CNV异常的胎儿,经遗传咨询后,15例选择终止妊娠,15例选择继续妊娠。此外,SNP-array能够识别未知片段(mar)的来源。1例染色体核型分析为47,XN,+mar[15]/46,XN[35],经SNP-array检测证实9p21.1p13.1存在7.23Mb重复,提示胎儿为9p部分三体综合征,为致病性CNV,经遗传咨询,患者决定终止妊娠。另1例,染色体核型分析为47,XN,+mar1[84]/48,XN,+mar1,+mar2[16],经SNP-array证实为21号染色体的嵌合重复,本课题组曾撰文报道^[11]。综上,本研究中,SNP-array能识别所有的非整倍体,比染色体核型分析多发现了30例致病性或可能致病性CNV,确定标记染色体的来源,有助于进一步的遗传咨询及临床决策。

在本研究中,SNP-array检测与核型分析的异常率分别为13.14%和11.11%,二者相近。饶慧华等^[12]曾发表过类似研究,该团队对546例产前诊断的孕妇同时进行了羊水SNP-array检测与核型分析,SNP-array检测、核型分析、SNP-array联合核型分析的异常率分别为12.09%、11.76%和15.02%,与本次研究结果相似。SNP-array虽未能发现8例平衡性重排的相互异位、倒位携带者,但进一步分析确定了患者为平衡性重排,全部孕妇继续妊娠;Schluth-Bolard等^[13]发现,对于临床表型异常的染色体平衡异位、倒位患者,近40%通过SNP-array证实遗传物质是不平衡的。因此,对于平衡异位或倒位等结构异常,建议进行进一步的SNP-array检测,排除无法通过核型分析发现的微缺失或微重复、相互异位或倒位等可能存在的非平衡性重排,有助于进行临床决策。

SNP-array漏检了两例染色体数目嵌合体,分别为47,XN,+20[10]/46,XN[40]和45,X[21]/47,XXX[29],均为NIPT发现异常,进行羊膜腔穿刺,送检羊水,仅核型发现异常,SNP-array未发现嵌合。第一例是20号染色体的嵌合体,核型分析嵌合比例为20%,SNP-array漏检有以下可能:①嵌合比例较

低(嵌合率为20%),而SNP-array仅能发现>30%的嵌合体。②羊水培养周期长,培养过程中47,XN,+20细胞可能存在优势生长,导致嵌合比例增加^[14-16]。另外一例核型为45,X[21]/47,XXX[29],两种核型的嵌合比例比较接近(分别为42%和58%),SNP-array分析易误诊为二倍体,故性染色体的嵌合体应以核型的分析为准^[17-20]。综上,SNP-array虽然可能漏检低比例的嵌合体,但相对于染色体核型分析的优势是没有选择偏倚,除了性染色体的嵌合体外,一般由SNP-array识别的嵌合体,能够比较真实地反映了标本的真实嵌合状态。

SNP-array、染色体核型分析均能检出染色体数目异常及大片段的不平衡重排,SNP-array在检测染色体微重复、微缺失方面更有优势。SNP-array检测无需进行细胞培养及显微镜镜检,避免了培养过程的生长偏倚、分析过程的选择偏倚,同时报告周期约为2周,相对于报告周期为3周的核型分析,有利于减少患者及其家属的焦虑时间。其劣势在于无法检出低比例的嵌合、遗传物质处于平衡的相互异位、倒位等。

综上所述,本研究通过对既往数据的回顾性分析证明了染色体核型与SNP-array的联合检测优于单独的染色体核型分析或SNP-array分析。

参考文献

- [1] 黄霜,陈秋霞,丁园园,等. 染色体微阵列芯片检测22号染色体微缺失微重复并文献回顾[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(10):53-54.
- [2] 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.
- [3] 林琴,黄秀琼,毛雅珍,等. 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[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(23):2891-2895+2901.
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal - Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226[J]. Obstet Gynecol,2020,136(4):e48-e69.
- [5] Kievskaya JK, Shilova NV, Kanivets IV, et al. SNP-Based Chromosomal Microarray Analysis for Detecting DNA Copy Number Variations in Fetuses with a Thickened Nuchal Fold[J]. Sovrem Tekhnologii Med,2021,13(6):

- 72-76.
- [6] Liu X, Zhang W, Zhang L, et al. The Relationship between Prenatal Diagnosis Indications and Abnormal Chromosomal Karyotypes: A retrospective cohort of 4646 cases in Beijing from 2012 - 2019 [J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(14): 1301-1306.
- [7] 黄如纯,皮回春,高玉山,等.染色体核型分析与单核苷酸多态性微阵列检测在高危孕妇产前诊断的应用[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(4): 397-400.
- [8] 余宏盛,郭红,沈双双,等.染色体核型分析联合 SNP-array 技术在不良妊娠史孕妇产前诊断中的应用[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(3): 155-159.
- [9] Liehr T, Al - Rikabi A. Mosaicism: Reason for Normal Phenotypes in Carriers of Small Supernumerary Marker Chromosomes With Known Adverse Outcome. A Systematic Review[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1131.
- [10] Arghir A, Popescu R, Resmerita I, et al. Pallister-Killian Syndrome versus Trisomy 12p-A Clinical Study of 5 New Cases and a Literature Review [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(6): 811.
- [11] 黄霜,陈芳,陈素琴.应用细胞和分子遗传学技术检测一例嵌合型 21q 部分三体[J]. *广州医科大学学报*, 2021, 49(6): 26-30.
- [12] 饶慧华,刘艳秋,陆清,等.染色体核型分析联合染色体微阵列分析对于产前诊断的价值[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(4): 392-396.
- [13] Schluth-Bolard C, Delobel B, Sanlaville D, et al. Cryptic genomic imbalances in de novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: array CGH study of 47 unrelated cases [J]. *Eur J Med Genet*, 2009, 52(5): 291-296.
- [14] 周静,周冉,王玉国,等.不同检测方法在羊水细胞性染色体嵌合产前诊断中的应用比较[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(2): 4.
- [15] 戚庆伟,郝娜,周京,等.妊娠中期产前诊断羊水 20-三体假性嵌合体一例[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(12): 822-825.
- [16] 金春燕,徐天慧,陈姣,等. 20 三体嵌合体:细胞和分子遗传学产前诊断技术的差异[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(7): 773-776.
- [17] Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 226 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(4): 859-867.
- [18] Fiorentino DG, Hughes F. Fetal Screening for Chromosomal Abnormalities[J]. *Neoreviews*, 2021, 22(12): e805-e818.
- [19] 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.
- [20] Kievskaya JK, Shilova NV, Kanivets IV, et al. SNP-Based Chromosomal Microarray Analysis for Detecting DNA Copy Number Variations in Fetuses with a Thickened Nuchal Fold [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(6): 72-76.

(收稿日期:(2023-07-01)
(本文编辑:欧阳菁)