

# 双胎妊娠合并胎儿染色体异常的产前诊断方法\*

郑娇 宋婷婷 徐盈 李佳 杨红

(空军军医大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710032)

**【摘要】** 目的 探讨双胎妊娠合并胎儿染色体异常的产前诊断方法。方法 选取 2014 年 1 月~2020 年 7 月来我院进行遗传咨询后行羊水穿刺的 22466 例患者的产前诊断病历资料, 采用回顾性研究方法对其产前诊断方法、染色体结果及妊娠结局进行分析。结果 在成功培养的 22466 例产前诊断样本中, 其中双胎孕妇 353 例, 检出染色体异常 15 例, 异常检出率是 4.25%。其中 21 三体及其嵌合体 10 例, 性染色体异常 3 例, 结构异常 4 例, 标记染色体 1 例。在染色体核型正常的 338 个胎儿中, 染色体微阵列分析(CMA)结果异常 40 例, 其中可能致病 2 例, 意义不明确 3 例。联合两种检测方法结果 353 例双胎共检测出异常胎儿 22 个, 总异常率为 6.23%。结论 对于双胎妊娠, 介入性产前诊断是检测胎儿染色体异常及遗传病的有效手段, 能有效避免出生缺陷发生, 具有重要的临床应用价值。

**【关键词】** 双胎妊娠; 介入性产前诊断; 染色体核型; 染色体畸变

**【中图分类号】** R714.23 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.019

## Prenatal diagnosis of twin pregnancy with fetal chromosome abnormalities

ZHENG Jiao, SONG Tingting, XU Ying, LI Jia, YANG Hong

(Department of Gynecology and Obstetrics, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the prenatal diagnosis of twin pregnancy with fetal chromosome abnormality. **Methods** The prenatal diagnostic medical records of 22,466 patients who came to our hospital for genetic consultation and underwent amniocentesis were selected from January 2014 to August 2020, and the prenatal diagnostic methods, chromosome results and pregnancy outcomes were analyzed by retrospective study. **Results** Among the 22466 prenatal diagnosis samples successfully cultured, 353 cases of twin pregnant women were detected, 15 cases of chromosomal abnormalities were detected, and the abnormal detection rate was 4.25%. Among them, there were 10 cases of trisomy 21 include mosaicism, 3 cases of sex chromosome abnormalities, 4 cases of structural abnormalities, and 1 case of marked chromosomes. Among the 338 fetuses with normal karyotypes, 40 cases of chromosome microarray analysis (CMA) were abnormal, including 2 cases of possible disease and 3 cases of unclear significance. Combining the two detection methods of CMA and karyotype, a total of 22 abnormal fetuses were detected in 353 twins, with a total abnormality rate of 6.23%. **Conclusion** For twin pregnancy, interventional prenatal diagnosis is an effective method for detecting fetal chromosomal abnormalities and genetic diseases. It is can effectively avoid birth defects, and has important clinical application value.

**【Key words】** Twin pregnancy; Interventional prenatal diagnosis; Chromosomal karyotype; Chromosomal aberration

双胎妊娠属于高危妊娠, 双胎围产期并发症较单胎明显增加, 在为双胞胎异常妊娠的父母提供咨询

时, 相关的早产风险是一个重要因素, 因为双胞胎异常分娩时的平均孕周为 35.7 周<sup>[1]</sup>。双胞胎的先天性异常差异很大, 可能影响一个或多个器官系统, 且双胎尤其是异卵双胎的血清学筛查及无创检查结果不能准确表明胎儿的体征情况, 故双胎介入性产前诊断的需求日益增加。本研究回顾性分析来我院进行遗传咨询的 353 例双胎妊娠孕妇, 分析其介入性产前诊断指征和染色体结果以及染色体异常胎儿的妊娠结局。

**基金项目:** 国家重点研发计划重大科学仪器设备开发重点专项子课题(2018YFF01012100); 陕西省高校联合项目(2020GXHLH-Y-009); 西京医院学科助推科技成果孵育后补助自助(XJZT19H03)

**通信作者:** 杨红, E-mail: yanghongfck@163.com

**引用本文:** 郑娇, 宋婷婷, 徐盈, 等. 双胎妊娠合并胎儿染色体异常的产前诊断方法[J]. 西部医学, 2022, 34(1): 100-103, 108. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.019

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究选取 2014 年 1 月~2020 年 8 月来我院进行产前诊断的双胎孕妇共 353 例, 产前诊断孕周为 18~33 周。经产前遗传咨询, 孕妇及家属签署知情同意后, 进行羊水穿刺术及胎儿染色体核型分析。

1.2 羊膜腔穿刺 羊水样本采集经 B 超引导定位, 在无菌条件下, 采用羊水专用穿刺针经腹部穿刺, 抽取 30 mL 羊水, 其中 15 mL 用于羊水细胞培养进行后续染色体 G 显带分析, 另外 15 mL 进行染色体微阵列芯片检查。

1.3 染色体 G 显带核型分析 将新鲜抽取的羊水转入 15 mL 无菌离心管 1500 r/min 离心 5 min, 去上清留沉淀, 分别接种于两个培养瓶中, 加入羊水细胞培养基, 于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中进行培养。由于羊水细胞生长方式为贴壁生长, 5~7 天后换液一次, 一般培养 8~10 天后, 待形成密集的细胞克隆 6 个以上后收获细胞。弃上清, 用 0.25% 胰酶消化细胞 5 min, 终止消化后将细胞移入离心管中 2000 r/min 离心, 用含 1% 柠檬酸钠和 0.075 氯化钾(1:1)的低渗液低渗 10 min, 用 3:1 的固定液(甲醇:冰醋酸)预固定, 1500 r/min 离心弃上清, 再以 3:2 的固定液(甲醇:冰醋酸)固定两次后, 于染色体分散室中常规制片, G 显带, 然后进行羊水细胞染色体核型分析。每份标本至少计数 30 个分裂相, 分析 8~10 个分裂相并保存图片, 核型描述按照人类细胞遗传学命名国际体系 ISCN 2016。

1.4 染色体微阵列分析(CMA) 按照 Qiagen 试剂盒(QIAamp DNA blood mini kit)操作说明提取基因组 DNA。按照 AffymetrixCytoScan™750K 芯片检测标准操作流程对基因组进行酶切、连接、PCR 扩增、纯化、片段化、标记、杂交及扫描, 通过 ChAS(Chromosome analysis suite)软件进行结果分析。对包含的连续探针数目≥50、片段长度≥100 kb 的缺失和重复以及片段长度≥10 Mb 的杂合性缺失进行分析, 通过与 NCBI、OMIM、DECIPHER Database、ISCA 等公共数据库进行对比分析所检出 CNV 的性质。

## 2 结果

2.1 异常核型统计结果 353 例双胎胎儿中, 核型正常胎儿 338 例(95.75%), 异常核型 15 例(4.25%), 见表 1。结构异常见表 2, 标记染色体见表 4 序号 14。

2.2 双胎孕妇合并不同产前指征与染色体结果 通过总结 353 例双胎孕妇中, 双胎合并超声异常、无创 DNA 检测结果异常、不良孕产史等检查指征进行分类统计分析, 并对各类胎儿羊水染色体核型结果进行统计, 分析各组中出现的染色体异常例数及在异常总

表 1 染色体异常核型检查结果

Table 1 Results of abnormal karyotype

类别	n	构成比(×10 <sup>-2</sup> )
21 三体	10	66.67
性染色体异常	3	20.00
结构异常	4	26.67
标记染色体	1	6.67

表 2 检出异常核型中结构异常核型表

Table 2 Structural abnormality karyotype table in abnormal karyotype results

结构异常核型列表	数目
46, XN, +21, rob(21;21)(q10;q10)	1
46, XN, +21, dic(14;21)(p11.1;p11.2)	1
46, XN, t(8;12)(p23.1;q13.1)	1
Mos47, XN, dup(1)(p31.1p31.1)+21/46, XN, dup(1)(p31.1p31.1)	1

数中所占比例, 见表 3。单纯双胎查体中异常核型, 见表 4。患者 12。双胎合并血清学异常中的结果异常, 见表 4。患者 5。双胎合并神经系统异常中核型异常, 见表 4。患者 13、15。双胎合并心脏异常中染色体异常, 见表 4。患者 1, 患者 14。双胎合并肠管发育异常中异常结果, 见表 4。患者 6。双胎合并无创 DNA 检测结果异常, 见表 4。患者 3、4、7、8、9、10。双胎合并其他异常中核型结果异常, 见表 4。患者 2、11。

表 3 不同产前诊断指征异常核型检出情况

Table 3 Abnormal karyotypes detected according to different prenatal diagnosis indications

检查指征	n	异常核型 (n)	异常检出率 (×10 <sup>-2</sup> )
单纯双胎	134	1	0.75
双胎合并孕妇高龄	45	0	0.00
双胎合并血清学异常	2	1	50.00
双胎合并羊水量异常	14	0	0.00
双胎合并神经系统异常	19	2	10.53
双胎合并心脏发育异常	56	2	3.57
双胎合并肠管发育异常	5	1	20.00
双胎合并肾发育异常	10	0	0.00
双胎合并骨骼发育异常	6	0	0.00
双胎合并颅面部异常	8	0	0.00
双胎无创异常	15	6	40.00
双胎合并不良孕产史	5	0	0.00
双胎合并其他异常	34	2	5.88

2.3 核型异常患者结合 CMA 结果及其妊娠结局 本研究 15 例异常核型中, 患者 1~13(表 4)核型结果与 CMA 结果一致为致病性, 妊娠结局都是引产。患者 14(表 4)CMA 结果为意义不明确 CNV, 经遗传咨询后, 孕妇选择继续妊娠, 于孕 36 周剖腹产下一 4.4 斤健康男婴。患者 15(表 4)CMA 结果正常, 证明在染色体易位过程中没有基因的缺失或重复, 核型为平衡易位, 37 周剖腹产一健康 4.6 斤男婴。

2.4 核型正常 CMA 异常结果分析及妊娠结局 本研究中患者 16~22(表 4)核型结果正常,其中患者 17、18 CMA 结果良性变异,但患者 17 因其超声严重异常为腹裂,孕妇决定引产;患者 18 为先心病,经遗传咨询后继续怀孕,后行剖宫产,胎儿于出生 15 天后夭折。

3 例 CMA 结果意义不明确,患者 16 选择引产;

患者 20 也选择继续妊娠,足月顺产后超声显示其脉络膜囊肿消失,孩子健康;患者 22 继续妊娠后行剖宫产,胎儿于出生后由于心脏异常夭折。

2 例 CMA 结果可能致病,患者 19 孕妇经遗传咨询后决定继续妊娠,后行剖宫产,生下一男孩有脐疝、腹股沟疝,后续情况我们会继续随访;患者 21 失访。

表 4 CMA 检测结果为致病、意义不明确及随访结果异常的胎儿具体情况

Table 4 CMA results show specific conditions of fetuses with pathogenicity, variants of unknown significance and follow-up results of the abnormal fetus

序号	检查指征	核型结果	CMA 结果	致病性	妊娠结局
1	胎儿先心病,完全型心内膜垫缺损;主动脉峡部内径略细;左心室强光点	47,XN,+21	arr(21)×3	致病	引产
2	持续性右脐静脉,单脐动脉	46,XY/45,X	arr[hg19] Yp11. 2q11. 23 (2650425-28799654)x0.7	致病	引产
3	无创提示 21 三体,羊水过多	47,XN,+21	arr(21)×3	致病	引产
4	无创提示 21 三体,羊水过多	47,XN,+21	arr(21)×3	致病	引产
5	唐氏高危	47,XN,+21	arr(21)×3	致病	引产
6	鼻骨显示不清;肠管回声增强	46, XN, + 21, rob (21; 21)(q10;q10)	arr(21)×3	致病	引产
7	无创提示 21 三体	47,XN,+21	arr(21)×3	无创提示 21 三体,羊水过多	引产
8	无创提示 21 三体	47,XN,+21	arr(21)×3	无创提示 21 三体,羊水过多	引产
9	胎儿鼻骨未显示, NT 值: 16mm/2.0mm,无创 Plus 提示 21 三体高风险	46, XN, + 21, dic(14; 21)(p11.1;p11.2)	arr(21)×3	唐氏高危	引产
10	无创 21 三体高危;鼻骨缺失	47, XN, + 21	arr(21)×3	致病	引产
11	胎儿颈部水囊瘤伴水肿	45, X	arr(X)×1	致病	引产
12	单纯双胎	47, XXY	arr(X)×2, (Y)×1	致病	引产
13	胎儿少量积液,双侧脉络丛囊肿	mos47, XN, dup(1)(p31.1p31.1) + 21/46, XN, dup(1)(p31.1p31.1)	arr[GRCh37]1p31.1(71,600,904_80,066,236)x3; arr[GRCh37]21q11.2q22.3(15,016,486_48,093,361)x2-3	致病	减胎
14	胎儿心室强光点	46, XN/46, XN, -11, + mar	arr[hg19] 21q21.1(19,238,427-21,310,457)x3	意义不明确	出生、健康
15	脉络膜囊肿、单脐动脉、脐带胎盘边缘性插入	46, XN, t(8; 12)(p23.1; q13.1)	arr(1-22)×2, (XX) ×1	平衡异位	出生、健康
16	唇腭裂	46, XN	arr[hg19]Xq22.2(103,253,496-103,454,702)x2	意义不明确	引产
17	腹裂	46, XN	arr[hg19] 16p11.2(31,960,137-34,339,558)x3	良性	引产
18	先天性心脏病;完全型肺静脉异位引流;左侧胎儿:永存左上腔静脉	46, XN	arr[hg19] 15q13.3(32,011,458-32,444,043)x3	良性	剖宫产; 15d 夭折
19	胎儿右锁骨下动脉迷走,无创低风险	46, XN	arr[hg19]5q21.3q22.1(108,784,736-109,902,816)x3; arr[hg19] 8q12.2(61,667,339-62,106,911)x3	可能致病	剖宫产,脐疝、腹股沟疝
20	双侧脉络丛囊肿;双肾肾盂分离	46, XN	arr[hg19] 11p15.5(579,795-1,460,204)x3	意义不明确	足月顺产,脉络膜囊肿消失,正常
21	NT:4.0 mm	46, XX	arr[hg19] 15q11.2(22,770,421-23,288,350)x3	可能致病	失访
22	胎儿左房左室变小,主动脉内径变窄,左心发育不良	46, XN	arr[hg19] 4q26(118,622,640-119,068,822)x1	意义不明确	剖宫产,心脏异常,夭折

### 3 讨论

近年来,随着辅助生殖技术的广泛应用及高龄孕妇比例增加,双胎妊娠的比例逐步上升<sup>[2-3]</sup>。双胎妊娠的死亡率、患病率、流产率、胎儿畸形率、染色体异

常风险明显较单胎高<sup>[4-5]</sup>。据统计,双胎出生缺陷的发生率为 6.3%,远高于单胎,且双胎妊娠的产前筛查和产前诊断复杂,准确性差并且咨询难度更大<sup>[6]</sup>。双胎妊娠的合子性决定了双胎妊娠染色体风险是否相同,

单卵双胎遗传物质完全一致,而异卵双胎发生染色体异常风险相互独立。双胎产前筛查推荐早孕期多项指标及多种筛查手段的联合应用,以提高检出率,因此,所有双胎都应接受产前筛查,超声筛查是早孕期筛查的重要手段,可直观监测胎儿生长状态,明确其绒毛膜性<sup>[7-8]</sup>。目前并不推荐双胎妊娠单独进行血清学筛查,其准确性受到胎盘、胎儿镶嵌、孕早期一胎死亡、单绒双胎遗传物质不一致等原因影响准确性<sup>[6,9-13]</sup>。而对于无创 DNA 检测,其检测效率虽优于传统筛查方法<sup>[14]</sup>,但是对于异卵双胎及双胎中一胎消失的情况会影响无创 DNA 检测的准确性。当无创 DNA 检测结果为高风险时并不能依此诊断异常胎儿,必须通过介入性产前诊断进行确诊。

双胎妊娠的介入性产前诊断应用最广泛的是绒毛膜取样术和羊膜腔穿刺术<sup>[15]</sup>。对于双绒双羊双胎需分别对两个胎儿取样,单绒双胎只需取一个胎儿样本,单绒双胎其中之一或两者都出现血清学和超声异常尤其是结构异常时需分别对两个胎儿都取样<sup>[16-17]</sup>。介入性产前诊断取样的准确性直接影响双胎染色体异常的精准诊断。近年来染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用尤其是在超声检查指标异常胎儿中应用广泛,对于染色体的微重复微缺失等细微结构异常及单亲二倍体或局部单亲二倍体可通过染色体微阵列分析来检测。而染色体 G 显带核型分析依旧是产前诊断的金标准<sup>[18]</sup>,可以直观地发现其他基因检测技术无法发现的易位、倒位等染色体异常。因此,产前诊断需要将核型分析与其他诊断技术结合起来,才能做到不漏检。

从本研究患者检查指征分类情况进行分析,双胎合并高龄孕妇和双胎合并心脏异常的归类占比较高。多胎妊娠发生率会随着高龄妊娠人群的增加而增加,其围产期并发症的发生率也随之增高,但高龄是否是双胎的不良妊娠结局的独立危险因素以及影响大小还需要更多的病例总结研究来证明。但高龄可直接或者间接通过表观遗传、DNA 甲基化、染色质重构等遗传因素以及生化和代谢过程影响机体,从而影响胎儿尤其是高龄双胎疾病的发生、发展<sup>[19]</sup>。胎儿先天性心脏异常是先天性异常中致死率最高的疾病之一,近年来呈逐渐上升趋势<sup>[20-22]</sup>。先天性心脏病多由单基因、多基因、染色体畸变引起。染色体数目及结构的异常均可导致先天性心脏病或是合并其他异常共同发生。本研究中患者 2 检查指征为心脏异常,其核型结果为 21 三体综合征,而先天性心脏畸形是该综合征的常见临床表现之一,常染色体综合征如 21 三体综合征、13 三体综合征、18 三体综合征、及性染色体

异常的 Turner 综合征、69,XXY、69,XXX、69,XYY 三倍体综合征以及 DiGeorge 综合征、22q11 微重复综合征等微缺失综合征也常伴随心脏异常。

本研究患者 15 染色体微阵列分析结果正常,证明该染色体易位为平衡易位。该患者是非同源染色体间的相互易位的携带者,染色体平衡易位因其无遗传物质丢失<sup>[22]</sup>,故表型正常,根据后期随访也表明该胎儿出生后表型正常。而患者 14 中的标志染色体经 CMA 分析表明其为一无明确临床意义的 21q21.1 区域 2.1 M 的重复。患者 19、21 皆核型结果正常,CMA 结果为可能致病,其中患者 19 包含 5q21.3q22.1 约 1.12 Mb 的重复及 8q12.2 约 440 kb 的重复,包含部分 *CHD7* OMIM 基因,该基因突变与显性 CHARGE 综合征相关;患者 21 检出 15q11.2 区域有约 518 kb 的重复,该区域包含 *TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPA2*, *NIPA1* 4 个 OMIM 基因,该区域的重复与神经系统相关疾病有关,但具有不完全外显率,外显率相对较低,患者临床表现不一致<sup>[23]</sup>。以上患者皆体现了 CMA 在染色体微缺失微重复检测的优势。这 4 个患者进一步体现了在介入性产前诊断中羊水核型染色体分析与染色体微阵列分析技术相结合的重要性。

#### 4 结论

双胎妊娠一直都是围产医学和胎儿医学研究的重点,多胎妊娠染色体和胎儿结构异常等风险均高于单胎妊娠,应加强产前筛查,对于有高危指征的双胎,介入性产前诊断的广泛应用可有效降低双胎妊娠的出生缺陷。

#### 【参考文献】

- [1] EVANS M. I., J. D. GOLDBERG, J. HORENSTEIN, *et al.* Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181(4): 893-897.
- [2] 杨远强. 无创产前检测在双胎妊娠染色体非整倍体异常中的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(33): 60-62.
- [3] 白艳玲, 郑梅玲. 双胎妊娠胎儿染色体异常产前筛查与诊断流程探讨[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(10): 1355-1358.
- [4] JUNG Y. M., S. M. LEE, S. OH, *et al.* The concordance rate of non-chromosomal congenital malformations in twins based on zygosity: a retrospective cohort study[J]. *BJOG*, 2020. doi:10.1111/1471-0528.16463
- [5] WEI J., Q. J. WU, T. N. ZHANG, *et al.* Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30797-30803.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项《常见高危胎儿诊治技术标准及规范的建立与优化》项目组, 栗娜, 吕远, 等. 双胎妊娠产前筛查与诊断技术规范(2017)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(8): 810-814.

The Journal of clinical investigation, 1988, 81: 1804-1809.

[4] KANIS JA, JOHNNELL O, ODEN A, *et al.* Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds[J]. *Osteoporosis international*, 2001, 12: 989-995.

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.

[6] ADLER RA, EL-HAJJ FULEIHAN G, BAUER DC, *et al.* Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31: 1910.

[7] 杨立进, 陈博来, 胡伟雄, 等. 广州市多社区 1529 名中老年人骨质疏松患病率及骨质疏松性骨折发生率分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(10): 1341-1345.

[8] HARVEY N, DENNISON E, COOPER C. Osteoporosis: impact on health and economics [J]. *Nature reviews Rheumatology*, 2010, 6: 99-105.

[9] ULIVIERI FM, CAUDARELLA R, CAMISASCA M, *et al.* Assessment of Bone Quality in Osteoporosis Treatment with Bone Anabolic Agents: Really Something New [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2018, 14: 53-61.

[10] RAMCHAND SK, SEEMAN E. The Influence of Cortical Porosity on the Strength of Bone During Growth and Advancing Age [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2018, 16: 561-572.

[11] GHAYOR C, WEBER FE. Epigenetic Regulation of Bone Remodeling and Its Impacts in Osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 9(17), 1-14.

[12] ANDREOPOULOU P, BOCKMAN RS. Management of postmenopausal osteoporosis [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 329-342.

[13] 罗薇, 刘珍, 刘海丹, 等. 北京地区 3859 名体检人群骨密度调查及骨量异常患病率分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5): 719-722.

[14] 孙志明, 靳平燕, 林明, 等. 中老年男性不同部位骨密度和骨质疏松检出率的对比分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 203-205.

[15] 马健雄, 陈望强, 王彬, 等. 李曰庆治疗男性迟发性性腺功能减退药对浅析[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10): 5015-5019.

[16] ORWOLL ES, KLEIN RF. Osteoporosis in men [J]. *Endocrine reviews*, 1995, 16: 87-116.

[17] CAWTHON PM, SHAHNAZARI M, ORWOLL ES, *et al.* Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016, 8: 15-27.

[18] REID DM, MALLARKEY G. Latest therapeutic advances in musculoskeletal disease from the ACR 2015 annual conference [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016, 8: 8-14.

[19] DING M, HVID I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone [J]. *Bone*, 2000, 26: 291-295.

(收稿日期: 2020-07-07; 编辑: 郭翠)

(上接第 103 页)

[7] 刘芳, 高建丽. 产前超声检查在双胎妊娠并发症诊断及治疗中的价值探讨[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(16): 2125-2126.

[8] 李莹, 唐佳松. 超声诊断早孕期胎儿畸形产前价值分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(12): 2329-2331.

[9] BEN-AMI I, R. MAYMON, R. SVIRSKY, *et al.* Down syndrome screening in assisted conception twins: an iatrogenic medical challenge[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68(11): 764-773.

[10] GRATI F. R. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis[J]. *J Clin Med*, 2014, 3(3): 809-837.

[11] CZYZ W., J. M. MORAHAN, G. C. EBERS, *et al.* Genetic, environmental and stochastic factors in monozygotic twin discordance with a focus on epigenetic differences[J]. *BMC Med*, 2012, 10: 93.

[12] 邹刚, 孙路明. 双胎妊娠的产前筛查、诊断与干预: 转诊是关键[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(9): 814-817.

[13] SAMURA O., A. OKAMOTO. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1): 16-20.

[14] YU W., Y. LV, S. YIN, *et al.* Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2): 189-196.

[15] CHEN J., L. LIU, D. XIA, *et al.* Comparison of spontaneous fetal loss rates between women with singleton and twin pregnancies after mid-trimester amniocentesis - A historical cohort study [J]. *Prenat Diagn*, 2020, 40(10): 1315-1320.

[16] 蔡璐瑶, 孙路明. 双胎妊娠产前诊断取样技术评估[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(2): 101-104.

[17] LI L., Z. HE, X. HUANG, *et al.* Chromosomal abnormalities detected by karyotyping and microarray analysis in twins with structural anomalies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(4): 502-509.

[18] 韦世录, 余奇松, 侯伟, 等. 611 例双胎孕妇羊水染色体核型结果分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(8): 1202-1205.

[19] 段巍芳, 张卫社. 高龄对妊娠特有疾病的影响及影响机制的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(1): 65-70.

[20] SONG T., S. WAN, Y. LI, *et al.* Detection of copy number variants using chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of congenital heart defects with normal karyotype[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1): e22630.

[21] WU X. L., R. LI, F. FU, *et al.* Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1): 117.

[22] ZHANG J., B. ZHANG, T. LIU, *et al.* Partial trisomy 4q and monosomy 5p inherited from a maternal translocation(4;5)(q33; p15) in three adverse pregnancies[J]. *Mol Cytogenet*, 2020, 13: 26.

[23] 庄建龙, 王元白, 曾书红, 等. 一例 15q11.2 微重复患儿的临床及遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(1): 64-66.

(收稿日期: 2020-12-25; 修回日期: 2021-10-26; 编辑: 郭翠)