

614 例孕中期羊水细胞染色体核型分析*

杜静¹ 唐登燕¹ 赵佳¹ 王娇¹ 张兵¹ 周晓萍²

(1. 川北医学院附属南充市中心医院检验科, 四川 南充 637000; 2. 成都医学院第一附属医院检验科, 四川 成都 610500)

【摘要】 目的 探讨孕中期羊水细胞染色体核型分析结果及不同产前诊断指征下异常核型检出率。方法 纳入 2018 年 12 月—2022 年 3 月在川北医学院附属南充市中心医院行羊膜腔穿刺术的 614 例孕妇染色体核型分析结果进行回顾性分析。对产前诊断指征进行分类总结, 并对不同产前指征下正常、异常核型进行比较, 分析不同产前诊断下羊水细胞培养及染色体核型结果对临床遗传咨询价值。结果 614 例羊水样本中共检出 33 例异常核型, 检出率为 5.37%。异常核型中染色体数目异常(含嵌合体)21 例, 结构异常 11 例, 同时出现数目及结构异常的 1 例。高龄、产筛高风险、B 超异常、NT>2.5 mm、不良孕产史及用药史、无创 DNA 高风险、夫妻一方染色体异常这 7 类产前诊断指征中的异常核型检出率分别为 2.53%、3.89%、2.7%、12.82%、3.03%、42.11%、40%。异常核型检出率在无创 DNA 高风险及夫妻一方染色体异常这两个指征中最高, 二者间差异无统计学意义($P>0.05$); NT>2.5 mm 指征排第三; 其余四种指征异常核型检出率最低, 四种指征间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 羊水细胞培养及染色体核型分析技术对预防缺陷儿出生具有重要意义。产前诊断指征中, 无创高风险与夫妻一方染色体异常指征对羊水异常核型的检出率最高。

【关键词】 产前诊断; 染色体核型分析; 羊水细胞培养; 异常核型检出率

【中图分类号】 R714.55 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.028

Analysis of chromosome karyotype of amniotic fluid in 614 cases of women in the second trimester of pregnancy

DU Jing¹, TANG Dengyan¹, ZHAO Jia¹, WANG Jiao¹, ZHANG Bing¹, ZHOU Xiaoping²

(1. Department of Laboratory, Nanchong Central Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;
2. Department of Laboratory, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical genetic counseling value of amniotic fluid cell culture and chromosome karyotype analysis in the second trimester of pregnancy. **Methods** The karyotype analysis results of 614 pregnant women who underwent amniocentesis in our hospital from December 2018 to March 2022 were analyzed retrospectively. **Results** 33 abnormal karyotypes were detected in 614 amniotic fluid samples, and the detection rate was 5.37%. Among the abnormal karyotypes, there were 21 cases with abnormal number (including chimera), 11 cases with abnormal structure, and 1 case with abnormal number and structure at the same time. The detection rates of abnormal karyotypes in seven types of prenatal diagnostic indications were 2.53%, 3.89%, 2.7%, 12.82%, 3.03%, 42.11% and 40% respectively. The detection rate of abnormal karyotype was the highest in the two indications of high risk of noninvasive DNA and chromosome abnormality of one spouse, and there was no significant difference between them; Indications with NT > 2.5mm ranked third; The detection rate of abnormal karyotype of the other four indications was the lowest, and there was no significant difference among the four indications. **Conclusion** Amniotic fluid cell culture and chromosomal karyotype analysis techniques are of great significance in preventing the birth of defective infants. Among the indications for Prenatal testing, the highest detection rate of amniotic fluid abnormal karyotypes is non-invasive high-risk and spouse chromosome abnormality indications.

【Key words】 Prenatal diagnosis; Karyotype analysis; Amniotic fluid cell culture; Abnormal karyotype detection rate

基金项目:成都市卫健委医学科研课题(2022235)

通讯作者:周晓萍, E-mail:zhouxiaoping1294@cmc.edu.cn

引用本文:杜静,唐登燕,赵佳,等. 614 例孕中期羊水细胞染色体核型分析[J]. 西部医学, 2023, 35(10):1550-1554. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.028

染色体病是指染色体发生数目、结构异常的一类遗传性疾病。此类疾病尚无有效治疗手段,通过产前诊断早期发现胎儿染色体异常是预防染色体病患儿出生的主要方式。染色体病产前诊断技术主要是基于血液、羊水、绒毛膜细胞培养后进行染色体核型分析的细胞遗传学技术。羊水核型分析结果需采用羊膜腔穿刺术获取羊水标本,因其属于有创技术,曾被认为可能存在导致孕妇流产的风险,但有研究^[1]证实进行羊膜腔穿刺术的孕妇流产率与未进行羊膜腔穿刺术的孕妇没有明显差异,表明羊水穿刺进行产前诊断是安全的。本文对 614 例孕中期羊水细胞染色体核型结果进行分析,并对产前诊断指征进行分类总结,为临床遗传咨询提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2018 年 12 月 18 日—2022 年 3 月 22 日在川北医学院附属南充市中心医院产前诊断门诊接受羊膜腔穿刺术并成功进行产前诊断的孕妇 614 例。年龄 17~43 岁,孕周 16~26 周。产前诊断指征包括高龄、产前筛查(甲胎蛋白、绒毛膜促性腺激素、游离雌三醇三联检查)高风险、B 超异常、颈后透明带扫描(Nuchal Translucency, NT) > 2.5 mm、不良孕产史及用药史、无创 DNA 高风险、夫妻一方染色体异常、其他(如孕妇智力障碍等)。所有孕妇在进行羊膜腔穿刺前均签署知情同意书。

1.2 方法 在 B 超辅助定位下,穿刺孕妇羊膜腔,抽取 24 mL 羊水置于 2 支 15 mL 无菌离心管中。1700 rpm × 10 min 弃去上清留 0.5 mL 沉淀。将两管沉淀分别和 2.5 mL 羊水培养基(Biological Industries, BI;

以色列生物科技公司)混匀后加入培养瓶中,分别置于两个 37 °C、5% CO₂ 培养箱中,行双线培养。静置培养 7~10 d 后观察细胞生长情况,并收获、制片、G 显带。每例样本至少计数 20 个分裂相,分析 5 个核型,嵌合体至少增加计数至 50 以上。异常核型按照 2016 年、2020 年《人类细胞遗传学国际命名体系》(ISCN2016, ISCN2020)进行描述。

1.3 统计学分析 采用 GraphPad Prism 8 进行数据的统计分析。本研究使用卡方检验对不同产前指征下正常、异常核型进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 异常核型比例分析及妊娠结局 通过核型分析,614 例羊水样本共检出异常核型 33 例,异常率 5.37%。其中染色体数目异常 21 例,占比 63.64%,包括 47, XN, +21、47, XN, +18、47, XN, +13、47, XXY、47, XYY 等核型;染色体结构异常 11 例,占比 33.33%,包括易位 t、倒位 inv、未知来源附加片段 add;染色体数目及结构同时异常 1 例,占比 3.03%,核型为 46, XX, der(13;21)(q10;q10), +21。21 例数目异常中 19 例选择引产,仅 1 例 47, XYY, 1 例 45, X 低比例嵌合选择继续妊娠至分娩,胎儿存活;11 例结构异常中,1 例罗伯逊易位、1 例 2,3 号染色体平衡易位选择引产,其余 9 例选择继续妊娠至分娩,胎儿存活;1 例数目及结构异常选择引产。各种异常核型发生的异常率、占总异常核型的比例及妊娠结局(见表 1),检出部分异常核型,见图 1。

表 1 33 例异常核型比例分析及妊娠结局

Table 1 Proportion analysis and pregnancy outcome of 33 abnormal karyotypes

异常核型(n=33)	n	异常率($\times 10^{-2}$)	异常比例($\times 10^{-2}$)	妊娠结局
数目异常				
47, XN, +21	12	1.95	36.36	引产
47, XN, +18	1	0.16	3.03	引产
47, XN, +13	1	0.16	3.03	引产
47, XXY	3	0.49	9.09	引产
47, XYY	1	0.16	3.03	存活
数目嵌合	3	0.49	9.09	2 引产 1 存活
数目及结构异常				
46, XX, der(13;21)(q10;q10), +21	1	0.16	3.03	引产
结构异常				
易位 t 包括 rob(13;14)2 例, t(2;3)、t(5;14)、t(9;22)各一例	5	0.81	15.15	2 引产 3 存活
倒位 inv 包括 inv(9)3 例, inv(5)、inv(14)各一例	5	0.81	15.15	存活
未知来源附加片段 add	1	0.16	3.03	存活
合计	33	5.37	100	22 引产 11 存活

注:N 代表 X 或 Y。

2.2 不同产前诊断指征下异常核型比例 614 例孕妇中,产前诊断指征为高龄的有 198 例,检出异常核

型 5 例,其中数目异常 3 例,结构异常 2 例;产筛高风险指征共 180 例,检出异常核型 7 例,其中数目异常 4

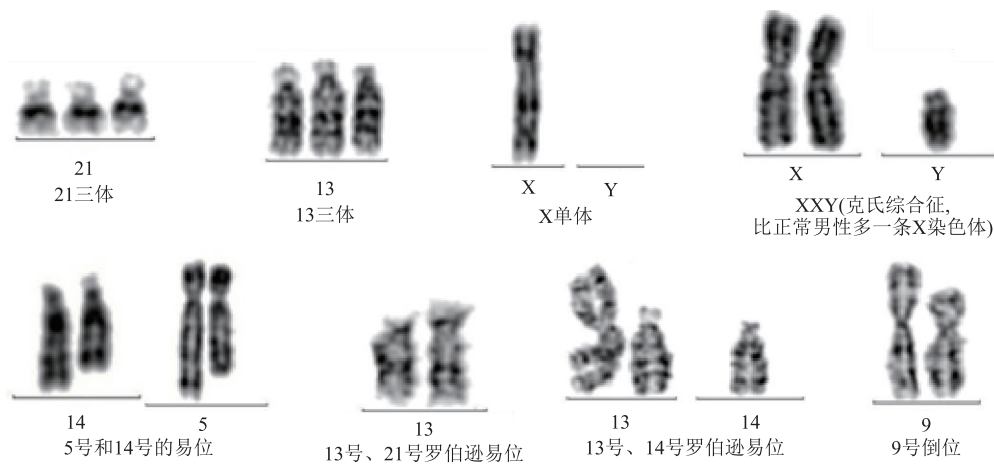


图 1 部分异常核型

Figure 1 Some abnormal karyotypes

例,结构异常 3 例;B 超异常指征有 111 例,检出异常核型 3 例,均为数目异常;NT>2.5 mm 指征有 39 例,检出异常核型 5 例,其中数目异常 4 例,结构异常 1 例;不良孕产史及用药史指征有 33 例,检出异常核型 1 例,为结构异常;无创 DNA 高风险指征有 19 例,检出异常核型 8 例,其中数目异常 7 例,结构异常 1 例;夫妻一方染色体异常指征有 5 例,检出异常 2 例,均为结构异常;其它指征有 29 例,检出异常 2 例。不同产前诊断指征下异常核型比例分析,见表 2。

表 2 614 例不同产前诊断指征下的异常核型比例分析

Table 2 Analysis of the proportion of abnormal karyotypes in 614 cases with different prenatal diagnosis indications

产前诊断指征	n	占比 ($\times 10^{-2}$)	异常 例数	各指征中的 异常核型比 ($\times 10^{-2}$)
年龄 ≥ 35 岁	198	32.25	5	2.53
产筛高风险	180	29.32	7	3.89
B 超异常	111	18.08	3	2.70
NT 值>2.5 mm	39	6.35	5	12.82
不良孕产史及用药史	33	5.37	1	3.03
无创 DNA 高风险	19	3.09	8	42.11
夫妻一方染色体异常	5	0.81	2	40.00
其它	29	4.72	2	6.90

注:其他为孕妇智力障碍等。

2.3 不同产前诊断指征正常、异常核型数两两对比分析 将不同产前诊断指征下正常核型数、异常核型数用卡方检验进行两两比较,结果显示:NT>2.5 mm 指征显著低于无创 DNA 高风险及夫妻一方染色体异常($P < 0.05$),显著高于高龄、产筛高风险、B 超异常、不良孕产史及用药史这四个指征($P < 0.05$);无创 DNA 高风险指征与夫妻一方染色体异常指征均显著高于 NT>2.5 mm、高龄、产筛高风险、B 超异常、不良孕产史及用药史这五个指征($P < 0.05$),但二者之间差异无统计学意义($P > 0.05$);高龄、产筛高风险、B 超异常、不良孕产史及用药史这四个指征均显著低于 NT>2.5 mm、无创 DNA 高风险、夫妻一方染色体异常这 3 个指征($P < 0.05$),但四者之间无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 主要异常核型对应的产前诊断指征分析 各种异常核型中,47,XN,+21 对应的产诊指征中最多的是无创 DNA 高风险,其次为产筛高风险,第三为 NT>2.5 mm;易位 t、倒位 inv、47,XXY 对应的例数最多的产诊指征分别为高龄、产筛高风险、高龄。见表 4。

表 3 不同产前诊断指征正常、异常核型数两两对比统计学差异分析

Table 3 Statistical differences between normal and abnormal karyotypes of different prenatal diagnosis indications

产前诊断指征	年龄 ≥ 35 岁	产筛高风险	B 超异常	NT 值>2.5 mm	不良孕产史及用药史	无创 DNA 高风险	夫妻一方染色体异常
年龄 ≥ 35 岁	—	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$
产筛高风险	$P > 0.05$	—	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$
B 超异常	$P > 0.05$	$P > 0.05$	—	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$
NT 值>2.5 mm	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	—	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$
不良孕产史及用药史	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	—	$P < 0.05$	$P < 0.05$
无创 DNA 高风险	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	—	$P > 0.05$
夫妻一方染色体异常	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	—

表 4 主要异常核型产前诊断指征分析

Table 4 Analysis of prenatal diagnostic indications of main abnormal karyotypes

异常核型	产前诊断指征	n	合计
47,XN,+21	无创 DNA 高风险	6	12
	产筛高风险	3	
	NT>2.5	2	
	高龄	1	
倒位 inv			5
	产筛高风险	2	
	无创 DNA 高风险	1	
	不良孕产史及用药史	1	
	夫妻一方染色体异常	1	
易位 t			5
	高龄	2	
	夫妻一方染色体异常	1	
	产筛高风险	1	
	其它	1	
47,XXY			3
	高龄	2	
	NT>2.5	1	

3 讨论

出生缺陷分三级预防^[2],一级预防指在孕前及孕早期进行综合干预,二级预防指在孕期进行产前筛查及产前诊断,三级预防指及早发现和及时治疗出生缺陷儿。羊水细胞培养及染色体核型分析属于二级预防。本研究发现 614 例孕中期羊水染色体核型检出异常核型 33 例,异常发生率为 5.37%,与国内部分地区医院报道^[3-5]接近。在异常核型中数目异常有 21 例,占 63.64%(21/33),结构异常 11 例,占 33.33%(11/33),两者均异常的 1 例,占 3.03%(1/33)。在所有异常核型中 21 三体检出数量最高,共 12 例,占异常核型的 36.36%(12/33)。21 三体综合征又称唐氏综合征,是导致新生儿先天性智力障碍的主要原因^[6],除智力外还能造成颅面畸形、婴儿早期低眼压、斜眼等表现^[7-8]。唐氏儿的出生将会给家庭、社会造成沉重的负担。性染色体数目异常检出率最高的为 47,XXY,占有性染色体数目异常的 50%(3/6),6 例性染色体数目异常核型中包括嵌合体两例。47,XXY 即克氏综合征。克氏综合征是指男性中存在多余的 X 染色体导致的染色体病,通常核型为 47,XXY。克氏综合征主要临床症状包括小睾丸、高促性腺激素减退症、女性乳房发育症、学习困难和不育^[9]。部分父母会选择终止妊娠,选择继续妊娠的父母可以在早期进行干预,干预措施是有益的,但对以后的影响尚未完全确定^[10]。羊水染色体核型分析作为产前诊断的金标准^[11],能明确胎儿染色体是否异常及异常的类型,从而给临床医生提供更多遗传咨询信息,以帮助患者做

出恰当的抉择。

在所有产前诊断指征中无创 DNA 高风险指征及夫妻一方染色体异常指征异常核型检出率最高,与张文玲等^[12]报道相符。无创 DNA 高风险指征异常核型检出率占比 42.11%(8/19),高于温丹霞等^[13]报道的 24.0%,但低于刘洁等^[14]报道的 68.42%,数据差异性可能与地区差异有关。夫妻一方染色体异常指征异常核型检出率占比 40%(2/5),低于张文玲等^[12]报道的 52.78%及郭芬芬等^[5]报道的 47.06%,数据差异性可能与该指征总体数量较少有关。NT>2.5 mm 指征异常核型检出率占比 12.82%,检出率在所有指征中排第三位,异常核型检出率大于高龄、产筛高风险、B 超异常、不良孕产史及用药史指征这四个指征。高龄、产筛高风险、B 超异常、不良孕产史及用药史指征这四个指征之间的异常核型检出率无显著性差异,属于同一梯度。以上产前诊断指征异常核型检出率可以概况为:(无创 DNA 高风险指征)≈(夫妻一方染色体异常指征)>(NT>2.5 mm 指征)>(高龄≈产筛高风险≈B 超异常指征≈不良孕产史及用药史指征)。把握好各项产诊指征,进行羊水染色体核型分析能筛检出异常核型,将预防出生缺陷的关口前移,降低缺陷儿的出生率。

在主要异常核型对应的产诊指征中我们可见 47,XN,+21 主要是通过无创 DNA 高风险指征、产筛高风险指征、NT>2.5 mm 指征筛查出;易位 t、倒位 inv、47,XXY 对应的例数最多的产诊指征分别为高龄、产筛高风险、高龄。高龄、产筛高风险指征虽然检出率相对无创 DNA 高风险、NT>2.5 mm 指征较低,但由于基数大,仍是筛检异常核型的主要指征。目前我国由于生育政策及婚育观念的改变,高龄孕妇比例呈增加趋势^[15]。高龄孕妇由于卵巢内处于减数分裂前期的初级卵母细胞停留时间增长,且高龄更易受内外环境影响,出现卵子老化,易发生染色体不分离或染色体畸变^[16]。产筛由于价格低廉,简便易行,开展机构较多等因素仍是普筛的主要方式。有研究^[17]证实育龄妇女获取优生知识途径以医务人员为主,临床在进行遗传咨询时,应全面了解就诊者的家族史、疾病史,提高孕妇对各项检查的认知度及接受程度,完善各项检查,以尽早明确指征,减少缺陷儿的诞生。

检出率较高的三种筛查方式为无创 DAN 产前检测(NITP)、夫妻双方外周血染色体核型筛查、NT 检查。NITP 是通过获得孕妇外周血中胎儿游离 DNA,运用高通量测序技术检测染色体非整倍体异常的一项检查^[18]。胎儿游离 DNA 随孕周增加而增加,随母亲体重增加而减少^[19]。NITP 能对 13、18、21 三体及

性染色体非整倍体进行检出,具有较高的准确性及特异性^[20]。作为目前检出率最高的筛查方式,NITP主要是针对非整倍体染色体病。本研究中通过 NITP 筛查出的 8 例异常核型中有 7 例为非整倍体异常,对于其它异常核型检出率不高。夫妻双方进行外周血染色体核型筛查,如果一方染色体相互易位,理论上后代染色体核型有 18 种,其中 1 种正常,1 种相互易位,16 种为染色体非平衡性异常(致死性或致病性);如果一方为倒位,理论上后代有 4 种核型,其中 1 种正常,1 种倒位,2 种为染色体缺失或重复^[21]。因此进行夫妻双方外周血染色体核型筛查能发现夫妻双方是否存在染色体异常,将一方染色体异常的孕妇进行产前诊断,能提高异常核型的检出率。本研究中通过此指征检出的异常核型均为结构异常。染色体核型结构异常,特别是易位是反复自然流产的夫妇中观察到的最常见的异常类型^[22]。对于复发性流产患者,提前检查夫妻双方外周血染色体核型等项目,有助于精准保胎,改善妊娠结局^[23]。NT>2.5 mm 指征异常核型检出率排第三位,其检出的异常核型中有 4 例非整倍体,1 例结构异常,异常核型以数目异常为主,这与吴海燕等^[24]的报道相符。说明 NT>2.5 mm 指征提示非整倍体的风险高于结构异常风险。

4 结论

无创高风险指征针对非整倍体检出率较高,夫妻一方染色体异常指征对结构异常检出率较高,因此,无创及夫妻外周血染色体核型分析两项联合筛查较其它筛查具有更高的临床诊断价值,可以提高异常核型的检出率。其余指征核型异常的风险相对较低。羊水细胞培养及染色体核型分析是产前诊断的重要方式,对于以上任何异常指征均应进行羊水核型分析的应检尽检。

【参考文献】

- [1] EDDLEMAN KEITH A, MALONE FERGAL D, SULLIVAN LISA, *et al.* Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(5): 1067-1072.
- [2] 刘珍,周阳文,李小洪,等. 出生缺陷防控健康教育专家共识[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(5): 775-779.
- [3] 王丽霞,杨艳,刘璇,等. 9133 例孕中期羊水细胞染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(8): 39-40, 43.
- [4] 蓝慧娟,邵聪文,熊礼宽. 2573 例孕妇妊娠中期羊水染色体核型分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5): 608-611.
- [5] 郭芬芬,张建芳,黎昱,等. 7738 例羊水染色体核型分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(3): 330-332, 342.
- [6] ASIM A, KUMAR A, MUTHUSWAMY S, *et al.* Down syndrome: an insight of the disease[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22(1): 41.
- [7] SINET P M, THEOPILE D, RAHMANI Z, *et al.* Mapping of Down syndrome phenotype on chromosome 21 at the molecular level[J]. *Biomed Pharmacother*, 1994, 48(5-6): 247-252.
- [8] ANTONARAKIS S E, LYLE R, DERMITZAKIS E T, *et al.* Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(10): 725-738.
- [9] GROTH K A, SKAKKEBÆK A, HØST C, *et al.* Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 20-30.
- [10] LALATTA F, TINT G S. Counseling parents before prenatal diagnosis: do we need to say more about the sex chromosome aneuploidies? [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(11): 2873-2879.
- [11] 于萍,王和,袁粒星. 产前诊断技术及其临床应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(4): 14-17.
- [12] 张文玲,刘晓婷,汪伟伟,等. 3226 例胎儿染色体核型分析[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(6): 529-532.
- [13] 温丹霞,曾南阳,洪钦明,等. 孕中期羊水细胞培养及染色体核型分析的应用研究[J]. *实用医技杂志*, 2021, 28(2): 144-146.
- [14] 刘洁,左娟,朱瑾,等. 1837 例不同指征产前诊断羊水细胞染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(11): 57-59.
- [15] 张娜,颜梅珍,王元自,等. 高龄孕妇羊水染色体模型分析及拷贝数变异分析[J]. *西南医科大学学报*, 2021, 44(2): 144-149.
- [16] 王丽霞,刘璇,张金花,等. 3753 例高龄孕妇羊水细胞染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(3): 294-296.
- [17] 许厚琴,何丽芸,崔梦晴,等. 436 例育龄妇女遗传咨询与出生缺陷相关知信行调研[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(8): 1487-1491.
- [18] 郑芸芸,万陕宁,宋婷婷,等. 8594 例孕妇无创 DNA 产前检测在胎儿染色体非整倍体疾病筛查中的临床应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(1): 68-71.
- [19] WANG E, BATEY A, STRUBLE C, *et al.* Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma[J]. *Prenat Diagn*, 2013, 33(7): 662-666.
- [20] YU B, LU B Y, ZHANG B, *et al.* Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27): e7114.
- [21] 廖世秀. 复发性流产的遗传因素解析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(12): 1145-1147.
- [22] TUNÇ E, TANRIVERDI N, DEMIRHAN O, *et al.* Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 32(4): 414-419.
- [23] 中国人体健康科技促进会生殖免疫专业委员会复发性流产病因检查专家共识编写组. 复发性流产病因检查专家共识[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(2): 3-9.
- [24] 吴海燕,黄柳萍,罗小芳,等. 134 例颈项透明层增厚胎儿的染色体核型及 CNV 测序结果分析[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(1): 61-64.

(收稿日期:2022-07-18;修回日期:2023-07-30;编辑:王小菊)