·临床研究·

染色体微阵列分析在胎儿鼻骨发育异常遗传学检查中的应用

周颖，张莉超，施丹华，徐玲玲

【摘要】目的 探讨染色体微阵列分析（CMA）在胎儿鼻骨发育异常遗传学检查中的应用价值。**方法** 选取 2022 年 1—12 月在宁波市妇女儿童医院产前诊断门诊就诊，超声检查结果显示胎儿鼻骨发育异常的 111 名孕妇作为研究对象。回顾性分析 111 例胎儿鼻骨发育异常孕妇分别于早、中和晚孕期行介入性产前诊断的临床资料，同时行常规 G 显带染色体核型分析和 CMA 检测。**结果** 染色体异常 30 例，异常检出率为 27.03%（30/111），其中非整倍体 19 例，包括 21 三体 15 例，13 三体 1 例，18 三体 2 例，XYY 1 例。此外，CMA 还检出 11 例染色体拷贝数变异（CNVs），包括 7 例致病性 CNVs，4 例临床意义未明性 CNVs。41 例单纯性鼻骨发育异常（缺失或发育不良），CMA 共检出 6 例异常，异常检出率为 14.63%，其中 4 例致病性变异，2 例临床意义未明性变异。5 例单纯鼻骨缺失病例中发现致病的 CNVs1 例，异常检出率为 20%。36 例单纯性鼻发育不良中，发现 5 例异常，异常检出率为 13.89%。复杂异常 70 例，共检出异常 24 例，异常检出率为 34.29%，其中 21 三体 15 例，13 三体 1 例，18 三体 2 例，XYY 1 例，致病性 CNVs3 例，临床意义未明性 CNVs2 例。**结论** 对超声提示胎儿鼻骨发育异常的胎儿样本，CMA 检测有利于提高其遗传学病因的诊断，并有助于改善妊娠的临床管理，指导受影响家庭的再生育决策。

【关键词】 鼻骨缺失；鼻骨发育不良；CMA 检测

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.011

【中图分类号】 R714.43 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)01-0041-04

鼻骨发育异常包括鼻骨缺失和鼻骨发育不良，已成为许多研究的重点。以往研究表明，在正常核型的胎儿中，胎儿鼻骨缺失或发育不良的发生率为 0.5%～ 4.5% [1-3]。2013 年国际妇产科超声协会（ISUOG）发布了《妊娠早期超声检查指南》[4]，其中指出应将鼻骨发育异常作为妊娠早期胎儿染色体非整倍体筛查的超声指标。美国妇产科医师学会（ACOG）在其 2016 年发布的胎儿染色体非整倍体筛查指南中也提出应将鼻骨缺失或发育不良作为胎儿染色体非整倍体筛查的有效超声软指标[5]，这说明了鼻骨缺失或发育不良对胎儿染色体非整倍体筛查的重要性。然而，迄今为止，关于胎儿鼻骨发育异常与染色体微缺失和微重复之间的关系研究并不是很多。染色体微阵列分析（chromosome microarray analysis，CMA）是一种高分辨率的分子遗传工具，可以有效检测染色体微缺失和微重复，而染色体微缺失和微重复无法通过核型检测[6-7]。本研究回顾性分析 111 例鼻骨发育异常胎儿的产前诊断检测结果，并对 CMA 结果进行统计分析，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2022 年 1—12 月在宁波市妇女儿童医院产前诊断门诊就诊的各种高危孕妇，其中超声提示鼻骨发育异常的 111 例纳入本研究，孕周 12 ～ 29 周。本研究经宁波市妇女儿童医院医学伦理委员会批准，所有孕妇均签署知情同意书后行穿刺术。

1.2 方法

1.2.1 超声检查 采用 VOLUSON730 三维彩色多普勒超声诊断仪，先行腹部常规超声检查，后以胎头正中矢状切面为标准切面进行鼻骨测量。其他软指标包括颈项透明层增厚、侧脑室增宽、脉络膜囊肿、心脏强回声及淋巴水囊瘤等也进行评估。

1.2.2 样本采集 早孕期（孕龄 11 ～ 14 周）行绒毛膜穿刺术，抽取 3 ～ 5 mg 绒毛（DNA 总量≥250 ng）。中孕期（孕龄 18 ～ 24 周）行羊膜腔穿刺术，抽取 40 ml

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2020KY282）；宁波市科技计划项目（2022S035）

作者单位： 315012 宁波，宁波市妇女儿童医院

通信作者： 徐玲玲，Email：474818906@qq.com

羊水，其中 20 ml 用于染色体核型分析，10 ml 用于 CMA 检测，另 10 ml 备用，为后续按需进一步监测。晚孕期（孕龄 24 ～ 32 周）行羊膜腔穿刺术或脐血穿刺术，抽取 20 ml 羊水，10 ml 用于 CMA 检测，10 ml 备用。脐血 5 ml 分别进行核型分析和 CMA 检测。所有穿刺术均在超声引导下进行。

1.2.3　染色体核型分析　按照本院出生缺陷防治实验室建立的常规细胞培养法培养、收获、制片和 G 显带分析核型，必要时进行 C 显带和 N 显带分析。核型描述依据国际人类细胞基因组命名系统（ISCN2016）。

1.2.4　CMA 检测及结果解释　采用 Affymetrix Cytoscan 750K Array 芯片（美国 Affymetrix 公司产品）检测，参照在线公共数据库（DGV 数据库、DECIPHER 数据库、OMIM 数据库、UCSC 数据库等）对染色体拷贝数变异（CNVs）的数据进行分析。参照美国医学遗传学和基因组学学会（ACMG）的标准，将 CMA 检测结果分为致病性（P）、可能致病性（LP）、临床意义未明性（VUS）、可能良性（LB）、和良性（B）5 个级别[8]，并结合上述数据库、相关文献和超声检查结果，系统评价 CNVs 的临床意义。

2　结果

2.1　CMA 检测结果　对 111 例孕妇的绒毛、脐血、羊水标本的 DNA 进行 CMA 检测，结果显示异常 30 例，异常检出率为 27.03%（30/111），其中非整倍体 19 例，包括 21 三体 15 例，13 三体 1 例，18 三体 2 例，XYY 1 例。此外，还检出 11 例染色体微缺失或微重复异常，包括 7 例致病性 CNVs，4 例临床意义未明 CNVs，见表 1。7 例致病性变异，孕妇及家属最终选择终止妊娠。

2.2　鼻骨发育异常　111 例研究对象 41 例单纯性鼻骨发育异常（缺失或发育不良），CMA 共检出 6 例异常，检出率为 14.63%。其中 4 例致病性变异，2 例临床意义未明性变异。其中 5 例单纯鼻骨缺失，发现致病性 CNVs1 例，异常检出率为 20%；单纯鼻骨发育不良 36 例，发现 5 例异常，异常检出率为 13.89%。70 例为复合性异常，共检出 24 例异常，异常检出率为 34.29%，其中 21 三体 15 例，13 三体 1 例，18 三体 2 例，XYY 1 例，致病性变异 3 例，临床意义未明性变异 2 例，见表 2。

3　讨论

胎儿鼻骨，又称鼻中隔，是从妊娠第 6 周开始形成的一块软骨组织，位于胎儿鼻的中间。起初由软骨组成，最终发育成骨质。正常情况下，胎儿鼻骨应呈现为一块薄而均匀的组织，占据鼻腔的正中线。一般在妊娠 20 ～ 24 周时完全形成，并随胎儿的生长而增长。通过产前超声检查胎儿鼻骨的形态学特征，可以评估胎儿鼻部发育是否正常。鼻骨异常包括鼻

表 1　11 例 CMA 提示致病性或临床意义不明确 CNVs 的临床特点

序号	标本类型	孕周	产前诊断指征	核型结果	CMA 结果	变异类型	妊娠结局
1	羊水	18^{+6}	鼻骨缺失	46，XX	arr[hg19]1q21.1q21.2（146，160，180-147，830，830）x3	致病性	终止妊娠
2	羊水	21^{+1}	NT3.0，鼻骨发育不良	46，XY	arr[hg19]9p13.3（34，211，172-34，795，097）x3	临床意义未明	继续妊娠
3	绒毛	13	NT6.0；鼻骨发育不良	未做	arr[hg19] 4q13.3q22.3（75，038，192-96，494，258）x1	致病性	终止妊娠
4	羊水	20^{+5}	高龄孕妇，鼻骨发育不良	46，XX	arr[hg19]1q44（247，575，786-248，780，494）x4	临床意义未明	继续妊娠
5	羊水	20^{+5}	鼻骨发育不良	46，XX	arr[hg19]22q11.21q11.23（21，804，597-24，659，578）x1	致病性	终止妊娠
6	羊水	25^{+2}	鼻骨发育不良	未做	arr[hg19]2p12q13（80，007，503-113，695，341）x2 hmz	临床意义未明	继续妊娠
7	羊水	19	鼻骨缺失	46，XY	arr[hg19]17q21.31（43，018，053-44，214，816）x3	临床意义未明	继续妊娠
8	羊水	19^{+2}	NT4.2，鼻骨发育不良	46，XY	arr[hg19]22q11.21（18，648，856-21，459，713）x3	致病性	终止妊娠
9	羊水	25^{+1}	鼻骨发育不良	未做	arr[hg19]16p12.2（21，841，354-22，442，007）x1；arr[hg19]15q11.2（22，770，422-23，214，655）x1	致病性	终止妊娠
10	羊水	19	高龄，单脐动脉，鼻骨发育不良。	46，XX，der（5）t（4；5）（p15.3；p15.3）	arr[hg19]4p16.3p15.33（68，345-13，578，812）x3；arr[hg19]5p15.33p15.32（113，576-5，380，267）x1；arr[hg19]4q13.1q22.1（60，304，905-91，428，124）x2 hmz；arr[hg19]6q21q22.31（106，352，866-124，307，093）x2 hmz；arr[hg19]8q13.1q21.13（66，299，820-83，808，696）x2 hmz；arr[hg19]14q22.2q24.2（54，407，538-70，690，877）x2 hmz	致病性	终止妊娠
11	羊水	27^{+1}	鼻骨发育不良	未做	arr[hg19] 15q11.2（22，770，422-23，082，237）x1	致病性	终止妊娠

表 2 70 例鼻骨发育异常合并其他高危指征的 CMA 异常结果情况

合并其他异常	例数	异常结果	异常例数	变异类型
颈项透明层增厚	27	47,XN,+21	9	染色体异常
		arr[hg19] 9p13.3(34,211,172-34,795,097)x3	1	临床意义未明
		arr[hg19] 4q13.3q22.3(75,038,192-96,494,258)x1	1	致病性
		arr[hg19] 22q11.21(18,648,856-21,459,713)x3	1	致病性
高龄(＞ 35 岁)	14	arr[hg19] 1q44(247,575,786-248,780,494)x4	1	临床意义未明
		arr[hg19] 4p16.3p15.33(68,345-13,578,812)x3; arr[hg19] 5p15.33p15.32(113,576-5,380,267)x1; arr[hg19] 4q13.1q22.1(60,304,905-91,428,124)x2 hmz; arr[hg19] 6q21q22.31(106,352,866-124,307,093)x2 hmz; arr[hg19] 8q13.1q21.13(66,299,820-83,808,696)x2 hmz; arr[hg19] 14q22.2q24.2(54,407,538-70, 690,877)x2 hmz	1	致病性
超声异常	10	47,XN,+21	2	染色体异常
		47,XN,+18	1	染色体异常
不良生育史	1	/	0	
无创高风险	5	47,XN,+21	3	染色体异常
		47,XN,+18	1	染色体异常
		47,XYY 1 染色体异常		
唐氏综合征高风险	5	/	0	
其他超声软指标异常	8	47,XN,+21	1	染色体异常
		47,XN,+13	1	染色体异常
合计	70		24	

注:除颈项透明层增厚,其他超声软指标异常包括侧脑室增宽、脉络膜囊肿、心脏强回声、淋巴水囊瘤;超声异常包括室间隔缺损、肺囊腺瘤、胎儿生长受限

骨缺失或鼻骨发育不良，即鼻骨长度低于同孕周正常值第 2.5 个百分位数 [9]。胎儿鼻骨作为神经嵴细胞的集合，是早孕期及中孕期超声筛查最重要的软指标之一[10]。

截至目前，胎儿鼻骨发育异常的遗传学病因已被广泛研究 [11]，并已明确胎儿鼻骨发育异常与染色体异常密切相关 [12]，与染色体非整倍体的关系尤为显著[13]。本研究对 111 例鼻骨发育异常胎儿进行常规核型分析联合 CMA 检测，结果显示异常数为 30 例，异常检出率为 27.03%(30/111)，其中非整倍体 19 例，包括 21 三体 15 例，13 三体 1 例，18 三体 2 例，XYY 1 例。这些数据提示鼻骨异常对 21 三体具有很高的预测价值，与文献[14]报道一致。同时，从不同发育异常指征的结果分析得出，单纯性鼻骨缺失的染色体异常发生率高于单纯性鼻骨发育不良，而且，鼻骨异常合并其他高危指征时，异常发生率明显提高，这与文献[15]报道一致。

CMA 是一种高分辨率的分子遗传工具，与传统的 G 显带核型分析相比，可以有效检测染色体微缺失和微重复。在本研究中，CMA 共检出 11 例微缺失/微重复，与传统 G 显带核型分析相比，基因组异常的检出率提高了 9.91%(11/111)。同时，本研究结果显示，CMA 检测除检出染色体核型非整倍体异常外，还检出致病性 CNVs 患者 7 例，临床意义未明性 CNVs 患者 4 例，这提示仅选择常规染色体核型分析可能导致超声检查发现鼻骨发育异常胎儿基因组亚显微结构异常的漏诊或误诊。本研究结果表明 CMA 对于染色体亚显微结构异常的检出具有较高的敏感性，并体现出强大的产前诊断价值。因此，强烈建议鼻骨发育异常的胎儿进一步选择 CMA 检测，以排除因某些微小片段缺失或重复而致病的可能性。最新的 CMA 技术在产前诊断中的应用指南(2023)[16] 也明确指出，中孕期鼻骨缺失或发育不良强烈建议行 CMA 检测。因此，在临床实践中，通常建议在临床咨询后进行产前核型分析联合 CMA 检查，以诊断鼻骨缺失或发育不良的孕妇。

综上所述，产前提示胎儿鼻骨发育异常，不管有没有联合其他症状，选择 CMA 能较大提高异常检出率，且可能有助于改善妊娠的临床管理和改善受影响家庭的再生育决策。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 周颖:实验设计、采集数据、数据分析、论文撰写;张莉超:实施研究、采集数据;施丹华:实验设计、论文修改;徐玲玲:经

费支持、研究指导

参 考 文 献

[1] DU Y, REN Y, YAN Y, et al. Absent fetal nasal bone in the second trimester and risk of abnormal karyotype in a prescreened population of Chinese women[J]. Acta ObstetGynecol Scand,2018,97(2):180-186.

[2] AGATHOKLEOUS M, CHAVEEVA P, POON L C, et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013,41(3):247-261.

[3] MANEGOLD-BRAUER G, MAYMON R, SHOR S, et al. Down's syndrome screening at 11-14 weeks' gestation using prenasal thickness and nasal bone length[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019,299(4):939-945.

[4] SALOMON L J, ALFIREVIC Z, BILARDO C M, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013,41(1):102-113.

[5] Practice bulletin No. 163 summary: screening for fetal aneuploidy[J]. Obstet Gynecol, 2016,127(5):979-981.

[6] LEVY B, WAPNER R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis[J]. Fertil Steril, 2018,109(2):201-212.

[7] GANAPATHI M, NAHUM O, LEVY B. Prenatal diagnosis using chromosomal SNP microarrays[J]. Methods Mol Biol, 2019,1885:187-205.

[8] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M,? et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020,22(2):245-257.

[9] CHEN M, LEE C P, LEUNG K Y, et al. Pilot study on the midsecond trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population[J]. Prenat Diagn, 2004,24(2):87-91.

[10] SINGH C, THAKUR S, ARORA N, et al. Revisiting absent nasal bone In the second trimester[J]. J Clin Ultrasound, 2021,49(1):3-7.

[11] WOJDA K M, MOCZULSKA H, SIEROSZEWSKI P J. The absence of fetal nasal bones in ultrasound examination between 11^{+0} and 13^{+6} weeks of gestation versus the occurrence of trisomies 21, 18, and 13[J]. Ginekol Pol, 2019,90(10):604-606.

[12] RAO R, PLATT L D. Ultrasound screening: status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities[J]. SeminPerinatol, 2016,40(1):67-78.

[13] ODIBO A O, SEHDEV H M, SPROAT L, et al. Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy[J]. Ultrasound Med, 2006,25(4):437-441.

[14] SONEK J D, CICERO S, NEIGER R, et al. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006,195(5):1219-1230.

[15] 吴斯瑶,余勇,郭红梅,等.中孕期胎儿鼻骨缺失与发育不良在筛查染色体异常的应用价值[J].中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(1):16-21.

[16] 中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组,中华医学会医学遗传学分会产前诊断学组.染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023)[J].中华医学遗传学杂志,2023,40(9):1051-1061.

收稿日期:2023-09-15

(本文编辑:陈志翔)