染色体微阵列分析技术在先天性心脏病产前诊断中的应用

吴茜^{1,2*}, 王璐², 曹冬梅², 张娟², 杨峰平², 贺光², 贺林^{2*}

1. 上海市妇幼保健中心, 上海 200062;

2. 上海交通大学Bio-X研究院, 遗传发育与精神神经疾病教育部重点实验室, 上海 200030

* 联系人, E-mail: wuxi0901@sjtu.edu.cn; helin@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2019-10-12; 接受日期: 2019-11-28; 网络版发表日期: 2020-02-21

上海市卫生和计划生育委员会青年课题(批准号: 20164Y0203)资助

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是最常见的一种出生缺陷类型, 指胎儿期出现的心脏和大血管发育异常。在世界范围内, 活产新生儿中CHD的发生率约为4‰~10‰^[1~3]。根据国家卫生部(现国家卫生健康委员会)公布的《中国出生缺陷防治报告》^[4], 我国2011年围产期CHD的发生率为40.95/万, 是我国排名第一位的出生缺陷类型, 也是新生儿死亡的重要原因之一。引起CHD的原因有环境因素、遗传因素以及两者的相互作用, 单一已知的某种遗传或环境因素可以解释大约20%~30%的CHD, 还有很大一部分CHD病因未明^[5~7]。随着遗传学技术的快速发展, 尤其是染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术的出现, 一系列研究表明, 拷贝数变异(copy number variation, CNV)是引起包括CHD在内的多种重大出生缺陷的主要原因之一。目前, CMA已经成为临床上诊断未知病因的智力障碍(intellectual disability, ID)/发育迟滞(developmental delay, DD)和多发性先天畸形(multiple congenital anomalies, MCA)的一线方法^[8], 其用于CHD的产前诊断也多有报道。本文将围绕CMA在CHD临床产前诊断中的应用进行综述, 旨在为该领域的科研人员提供参考。

1 拷贝数变异与先天性心脏病的关系

CNV是指长度大于1 kb的基因组DNA片段的缺失、重复、插入和复杂多位点的变异。近年来研究表明, CNV可引起一系列基因剂量(gene dosage)的异常, 从而导致CHD的发生, 并可能伴有其他器官的畸形, 及/或不同程度的智力方面或生长发育的异常。22q11.2微缺失综合征(22q11.2 deletion syndrome, 22q11.2DS)是最常见的染色体微缺失综合征之一, 在新生儿中发生率约为1/4000^[9]。22q11.2DS是由人类第22号染色体的长臂近着丝粒端的微小片段22q11.21-q11.23发生缺失而引起的一类临床症候群, 包括多种以往根据临床特征定义的综合征, 如DiGeorge综合征(DiGeorge syndrome, DGS)、腭心面综合征(velocardiofacial syndrome, VCFS)以及圆锥动脉干-面容异常综合征(conotruncal anomaly face syndrome, CTAFS)等。22q11.2DS的临床表现多种多样, 大约有超过180种不同的表现形式^[10], 较为常见的有: 特殊面容、胸腺发育不全(thymic hypoplasia)、腭裂(cleft palate)、低血钙(hypocalcemia)、心脏畸形(cardiac abnormalities)、学习认知障碍、精神异常以及发育

引用格式: 吴茜, 王璐, 曹冬梅, 等. 染色体微阵列分析技术在先天性心脏病产前诊断中的应用. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 349-354, doi: 10.1360/SSV-2019-0220
Wu X, Wang L, Cao D M, et al. Use of prenatal chromosomal microarray analysis in fetal congenital heart disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 349-354, doi: 10.1360/SSV-2019-0220

迟滞等。22q11.2微缺失引起的CHD中最常见的是圆锥动脉干畸形(conotruncal defects), 包括法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)、永存动脉干(persistent truncus arteriosus, PTA)、主动脉弓离断(interrupted aortic arch, IAA)和室间隔缺损(ventricular septal defects, VSD)^[11]。染色体22q11.2区域发生的微小重复也被证实与CHD的发生相关^[10], 有研究报道22q11.2微重复还可以通过表型正常的父母遗传给下一代^[12]。

除了22q11.2微缺失(del)/微重复(dup), 1q21.1del/dup、1p36del、4p16.3del(Wolf-Hirschhorn综合征)、5p15.2del(Cri du Chat综合征)、7q11.23del(Williams-Beuren综合征)、8p23.1del/dup、11q24-25del(Jacobsen综合征)、17p11.2del/dup等多个CNV也被发现与综合征型CHD(syndromic CHD)相关^[13]。此外, 多项基于大样本量的研究也表明, CNV与孤立型CHD(isolated CHD)发病相关。Erdogan等人^[14]对105例孤立型CHD患者进行CNV检测, 发现其中3%的患者携带新发的致病性CNV。Zhao等人^[15]对100例成人孤立型CHD和65名对照进行研究, 找到了45个大片段(>100 kb)的罕见CNV, 这些CNV无论是在DGV(Database of Genomic Variants)数据库中还是对照样本中都没有发现。Soemedi等人^[16]对2256例散发性孤立型CHD的研究结果也表明, CNV与CHD发病相关, 其中在12例CHD患者中检测到15q11.2del, 而在1538个对照中只检测到一例(OR=8.2, P=0.02)。

2 CMA用于CHD的产前诊断

CMA技术是近年来发展起来的高通量、高分辨率的染色体变异检测技术, 又被称为“分子核型”(mole-

cular karyotyping)技术, 主要包括比较基因组杂交芯片(array comparative genomic hybridization, aCGH)技术和单核苷酸多态性芯片(single nucleotide polymorphism array, SNP array)技术。相比传统的G显带核型分析(G-banding karyotype)和荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)技术, CMA具有诸多优势(表1)。此外, CMA可以分析更广泛的样本类型, 适用于未培养的绒毛、羊水、胎儿组织和血液, 检测周期也大大缩短。例如, 染色体核型分析通常要3周才能出结果, 而使用SNP芯片只要3天就可以完成全部实验, 最多1周可以出结果^[17]。该优点在妊娠晚期羊膜穿刺术中尤为明显。

2010年, 国际细胞基因组芯片标准协作组(International Standard Cytogenomic Array Consortium, ISCA Consortium)回顾了33篇将CMA应用于临床的研究, 发现CMA对DD/ID、自闭症(autism spectrum disorders, ASD)或MCA的诊断率为15%~20%, 明显高于传统核型分析, 后者除去唐氏综合征及其他已知染色体综合征, 诊断率仅约为3%^[8]。因此, ISCA推荐将CMA作为对原因不明的DD/ID、ASD以及MCA的首选临床一线检测方法。2016年, 美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)发布的遗传性疾病产前诊断检测指南^[18]指出, 对于产前超声检查显示结构异常但核型正常的胎儿, CMA可以额外检测出6%具有临床意义的染色体异常, 故推荐在超声提示结构异常的胎儿中, 选择CMA替代染色体核型分析作为产前诊断方法。而我国在2014年也发布了《染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识》^[19], 指导CMA技术在我国临床上的推广和应用。

根据美国医学遗传学和基因组学学会(American

表1 三种染色体变异检测技术优缺点的比较^{a)}

Table 1 Comparison of three techniques used for the detection of chromosomal variations^{a)}

技术	分辨率	优点	缺点
G-显带核型分析	5~10 Mb	可以检测整个基因组; 可以检测染色体平衡易位、倒位及插入。	分辨率低; 需要进行细胞培养, 耗时长。
荧光原位杂交(FISH)	50~200 kb	探针稳定性好; 不需要细胞培养; 可以帮助确定复杂基因组重排的形成机制。	无法实现全基因组扫描, 只能检测特定的染色体区域。
CMA	50~100 kb	分辨率高; 可以实现全基因组扫描; 能够准确确定基因组微小缺失或重复的大小及断裂点。SNP芯片还能检测LOH、UPD和一定水平的嵌合体。	无法检测染色体平衡易位、倒位及插入; 不能确定复杂基因组重排的形成机制; 低水平嵌合状态不易被检出(30%以下)。

a) LOH: loss of heterozygosity(杂合缺失); UPD: uniparental disomy(单亲二倍体)

College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)发布的指南^[20], 根据临床意义不同, CNV可以分为3大类: 致病性(pathogenic)、良性(benign)和未知临床意义的CNV(variants of unknown significance, VOUS). VOUS又可分为可能致病(likely pathogenic)、可能良性(likely benign)和尚不明确三种类型. 对芯片结果的解读和将CNV具体归为哪一类, 常规做法是参考实验室内部数据库和公共数据库等, 常用的公共数据库有: UCSC(<https://genome.ucsc.edu/>), DECIPHER(<https://decipher.sanger.ac.uk/>), OMIM(<https://www.omim.org/>), DGV(<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>), ISCA(<https://www.iscaconsortium.org>)以及PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)等.

2015年, Jansen等人^[21]发表的一篇Meta分析, 收集了2007年1月~2014年9月发表的将CMA用于CHD产前诊断的相关报道, 通过研究1131名在产前超声检查中被诊断为CHD的胎儿病例发现, 排除染色体非整倍体病例后, CMA对致病性CNV的分子诊断率为12%, 而进一步排除可以用FISH检测的22q11.2DS后, 分子诊断率为7%. 亚分组分析发现, 在孤立型CHD病例中分子诊断率是3.4%, 而在伴有心外畸形的病例中分子诊断率为9.3%. 此外, VOUS的检测率是3.4%. 2018年, Sukenik-Halevy等人^[22]对192名CHD胎儿进行研究, 在接受CMA检测的72例患者中, 致病性CNV的检测率为9.7%, 相比核型分析额外检出率为4.2%. 2019年, Hureaux等人^[23]发表的一篇回顾性研究显示, 239例孤立型CHD胎儿中, 通过CMA检测发现了33个CNV, 其中19个为致病性, 6个是VOUS, 8个为良性; 去除22q11.2DS后, 分子诊断率为3.1%. 这些结果表明, 对于超声提示心脏结构异常的病例, 即便是在核型正常、FISH结果(检测22q11区域)正常的情况下, CMA可以额外检测出更多致病性CNV, 在CHD的产前诊断中具有显著优势.

3 CMA在我国CHD产前诊断中的应用

近5年来, 中国大陆将CMA用于CHD产前诊断的报道也越来越多(表2). 几乎所有文献研究的都是孤立型CHD和伴有心外畸形的CHD混合的病例, 有一篇文章是仅针对孤立型CHD进行了产前诊断的研究. 大部分研究中, 非孤立型CHD胎儿中致病性CNV的检出率

要高于孤立型CHD胎儿. 而在Wang等人^[26]的研究中, 孤立型CHD胎儿致病性CNV的检出率高于合并心外结构异常的CHD胎儿(12.1% vs. 5.6%). 这可能与样本量大小、CHD类型、研究人群及CMA检测平台不同有关. 此外, 该研究中携带致病性CNV的CHD胎儿合并的心外结构异常为超声软指标, 不同于其他报道中的心外畸形(神经系统、肾脏、胸腺等发育异常).

Xia等人^[33]的研究包括110例超声发现异常的CHD胎儿, 其中, 27例为单纯性CHD(simple CHD), 83例为复杂性CHD(complex CHD). 除去6例染色体非整倍体(其中5例为复杂性CHD), 他们检测到17例患者携带致病性CNV, 诊断率为16.3%(17/104). 同时, 在单纯性CHD和复杂性CHD中, CMA结果异常的检测率具有显著差异, 前者为3.7%, 后者则达到26.5%($P=0.013$). 这一结果和以往的报道略有不同. 在Liao等人^[24]的研究中, 单纯性CHD和复杂性CHD两组之间的检测率没有显著差异(20.7% vs. 16.7%), 但是在他们的研究中所包含的复杂性CHD病例数比较少(6例). 最近, 在Luo等人^[35]发表的研究中, 使用的单一心脏畸形与复杂性CHD(多重心脏畸形)病例均为181例, 而致病性CNV的检出率在两组之间也没有发现显著差异(5.0% vs. 5.5%). 故对于产前发现的未知病因CHD, 无论是单一心脏畸形还是复杂性CHD, 均应该开展CMA进行遗传学诊断.

不同类型的CHD中致病性CNV的检出率不同, 但最常见是22q11.2DS. Fu等人^[29]通过SNP芯片对144例核型正常的室间隔缺损(VSD)胎儿进行产前诊断, 发现12例携带具有临床意义的致病性CNV(8.3%), 其中4例是22q11.2del(2.8%), 其他与已知的微缺失/微重复综合征相关的CNV还有17p11.2del(Smith-Magenis综合征)、17p13.3del(Miller-Dieker综合征)、9q34.3del(9q亚端粒缺失综合征)、1p36del、1q21.1dup以及4q35.1-q35.2(4q末端缺失综合征). 在另一项VSD胎儿的产前诊断研究中, 致病性CNV的检测率为11.5%(6/52), 其中22q11.2del为2例(3.8%)^[28]. Peng等人^[30]在58例核型正常的右主动脉弓(right aortic arch, RAA)胎儿中进行产前诊断, CMA结果显示, 致病性CNV的检测率为5.2%(3/58), 全部为22q11.2del. 22q11.2DS与圆锥动脉干畸形(conotruncal heart defect, CTD)的相关性也早有报道^[38-40]. 最近发表的一篇将CMA用于CTD产前诊断的研究^[36]中, 在排除常见非整倍体后, 致病性

表 2 2014~2019年中国大陆将CMA用于CHD产前诊断的14篇研究汇总^{a)}

Table 2 Summary of 14 published studies using prenatal CMA in fetal CHD between 2014~2019 in China^{a)}

作者	CMA样本数	核型异常数	携带pCNV样本数* (检测率(%))	22q11.2DS (检测率(%))	VOUS (检测率(%))	良性CNV (检测率(%))
Liao等人 ^[24]	99	/	17(17.2)	5(5.1)	5(5.1)	67(67.7)
Yan等人 ^[25]	76	/	5(6.6) ^a	/	4(5.3)	18(23.7)
Wang等人 ^[26]	102	/	10(9.8) ^a	/	3(2.9)	22(21.6)
Zhu等人 ^[27]	115	8	13(12.1)	3(2.8)	6(5.6)	NA
Du等人 ^[28]	52	/	6(11.5)	2(3.8)	3(5.8)	11(21.2)
Fu等人 ^[29]	144	/	12(8.3)	4(2.8)	5(3.5)	127(88.2)
Peng等人 ^[30]	60	2	3(5.2)	3(5.2)	3(5.2)	1(1.7)
Wu等人 ^[31]	72	7	3(4.6)	1(1.5)	2(3.1)	NA
Wang等人 ^[32]	602	85	40(7.7)	19(3.7)	44(8.5)	NA
Xia等人 ^[33]	110	8 ^b	17(16.3)	4(3.8)	6(5.8)	NA
Song等人 ^[34]	190	/	13(6.8)	5(2.6)	19(10)	NA
Luo等人 ^[35]	362	121	17(7.1)	8(3.3)	NA	NA
Lin等人 ^[36]	129	17	6(5.3)	3(2.7)	6(5.3)	5(4.5)
Zhou等人 ^[37]	104	/	10(9.6)	5(4.8)	19(18.3)	3(2.9)

a) pCNV: 致病性CNV; 检测率(%)=携带CNV的样本数/(CMA样本数-核型异常样本数)×100%; NA: not available文中未报道; *: 排除了非整倍体或核型异常; a: 已排除22q11.2DS; b: 包含两例平衡易位

CNV、VOUS以及良性CNV的检测率分别是5.3%, 5.3%和4.5%, 22q11.2del的检测率是2.7%。在其他研究中, 22q11.2del在总的致病性CNV中所占的比例约为1/3~1/2。

此外, 研究人员利用CMA检测还发现一例染色体核型正常但实际为涉及大片段基因组重排的1q末端缺损综合征的胎儿^[26], 虽然常规的核型分析一般可以检测出大于5 Mb的染色体结构异常, 但有时由于发生染色体交换的片段带型相似, 也可能导致漏诊的情况发生。

4 CMA应用于CHD产前诊断的局限性及展望

CMA应用于临床也具有自身的局限性。例如, CMA不能检测出基因组中发生的染色体平衡易位和倒位。在Xia等人^[33]的研究中, 他们利用核型分析发现了两例染色体平衡易位和一例倒位, CMA未能检测出来。此外, CMA在CHD临床产前诊断的应用中面临的巨大挑战是如何正确解读VOUS。根据之前的Meta分析报道, CMA在CHD产前诊断中检测的VOUS在3.4%左右。目前, 没有足够的证据支持这些未知临床意义的

CNV与CHD的发生相关, 也没有数据库或文献报道支持其为良性, 此外, 这些CNV还可能存在不完全外显(incomplete penetrance)和表现度不一致(variable expressivity)的情况^[41]。这些都给临床上正确判读CMA结果带来了极大困难, 也往往会给前来进行检测的孕妇及其家人带去紧张情绪, 甚至可能导致过度的引产处理。而在梳理近5年我国相关的CHD产前诊断报道时, 还发现部分文献中VOUS的报告比例较高^[37], 这可能与研究人群、样本量大小、CHD类型、是否合并心外畸形等因素有关, 还可能与我国本地化数据不完善、缺乏针对中国人群的CMA结果判读标准等相关^[42]。未来, 可以通过以下途径降低VOUS在CHD产前诊断中的干扰: (i) 对CHD胎儿的双亲进行遗传检测, 通过比对双亲的检测结果和表型验证VOUS的致病性; (ii) 具有产前诊断资质的各大妇幼/妇产医院(中心)“联网”合作, 在保证患者隐私的前提下, 搭建共享的中国人群CHD产前诊断数据平台; (iii) 尽快建立适用于中国人群的统一的CMA结果判读标准, 进一步推动CMA在CHD临床产前诊断中的应用。

综上, CMA虽然具有一定的局限性, 但是相较传统的核型分析和FISH技术, 在临床CHD的产前诊断中

还是具有突出的应用优势。CHD目前是我国排名第一位的出生缺陷类型,对在妊娠过程中超声检查发现异常的CHD胎儿进行CMA遗传学检测,能够提高致病性CNV的检出率,明确导致CHD的遗传学病因,有利于

为产妇及其家庭提供更详尽的遗传咨询服务,尽早拟定妊娠及治疗方案,这对于推动我国CHD的防治工作、降低出生缺陷发生率、提高我国人口素质具有重要意义。

参考文献

- Hoffman J I E, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1890–1900
- van der Bom T, Zomer A C, Zwinderman A H, et al. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 50–60
- van der Linde D, Konings E E M, Slager M A, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2241–2247
- Ministry of Health of the People's Republic of China. Report on prevention and treatment of birth defects in China (in Chinese). 2012 [中华人民共和国国家卫生部. 中国出生缺陷防治报告. 2012]
- Ferencz C, Boughman J A, Neill C A, et al. Congenital cardiovascular malformations: Questions on inheritance. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14: 756–763
- Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol*, 1999, 68: 151–156
- Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects—Chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr*, 2007, 96: 1142–1145
- Miller D T, Adam M P, Aradhya S, et al. Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*, 2010, 86: 749–764
- Yamagishi H. The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J Med*, 2002, 51: 77–88
- Portnoi M F. Microduplication 22q11.2: A new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet*, 2009, 52: 88–93
- McDonald-McGinn D M, Sullivan K E, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15071
- Hu P, Ji X, Yang C, et al. 22q11.2 microduplication in a family with recurrent fetal congenital heart disease. *Eur J Med Genet*, 2011, 54: e433–e436
- Lander J, Ware S M. Copy number variation in congenital heart defects. *Curr Genet Med Rep*, 2014, 2: 168–178
- Erdogan F, Larsen L A, Zhang L, et al. High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. *J Med Genet*, 2008, 45: 704–709
- Zhao W, Niu G, Shen B, et al. High-resolution analysis of copy number variants in adults with simple-to-moderate congenital heart disease. *Am J Med Genet*, 2013, 161: 3087–3094
- Soemedi R, Wilson I J, Benthall J, et al. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease. *Am J Hum Genet*, 2012, 91: 489–501
- Chang L, Zhao N, Wei Y, et al. Comparative study of prenatal diagnosis with single nucleotide polymorphism array and karyotype analysis (in Chinese). *J Peking Univ (Health Sci)*, 2014, 46: 676–680 [常亮, 赵楠, 魏媛, 等. 单核苷酸多态性微阵列与染色体核型分析的产前诊断意义比较. 北京大学学报(医学版), 2014, 46: 676–680]
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 162: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Obstet Gynecol*, 2016, 127: e108–e122
- Application of Chromosome Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis Consortium. Expert consensus on the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis (in Chinese). *Chin J Obstet Gynecol*, 2014, 49: 570–572 [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. 中华妇产科杂志, 2014, 49: 570–572]
- Kearney H M, Thorland E C, Brown K K, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*, 2011, 13: 680–685
- Jansen F A R, Blumenfeld Y J, Fisher A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45: 27–35

- 22 Sukenik-Halevy R, Sukenik S, Koifman A, et al. Clinical aspects of prenatally detected congenital heart malformations and the yield of chromosomal microarray analysis. *Prenat Diagn*, 2016, 36: 1185–1191
- 23 Hureaux M, Guterman S, Hervé B, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with an isolated congenital heart defect: A retrospective, nationwide, multicenter study in France. *Prenat Diagn*, 2019, 39: 464–470
- 24 Liao C, Li R, Fu F, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array. *Prenat Diagn*, 2014, 34: 858–863
- 25 Yan Y, Wu Q, Zhang L, et al. Detection of submicroscopic chromosomal aberrations by array-based comparative genomic hybridization in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43: 404–412
- 26 Wang Y, Zhang J J, Liu C Y, et al. Prenatal diagnosis of fetuses with congenital heart disease by SNP array (in Chinese). *Prog Obstet Gynecol*, 2015, 24: 677–680 [王艳, 张菁菁, 刘翠云, 等. SNP array用于先天性心脏病胎儿的产前诊断. *现代妇产科进展*, 2015, 24: 677–680]
- 27 Zhu X, Li J, Ru T, et al. Identification of copy number variations associated with congenital heart disease by chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing. *Prenat Diagn*, 2016, 36: 321–327
- 28 Du L, Xie H N, Huang L H, et al. Prenatal diagnosis of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with ventricular septal defects by chromosomal microarray-based analysis. *Prenat Diagn*, 2016, 36: 1178–1184
- 29 Fu F, Deng Q, Lei T Y, et al. Clinical application of SNP array analysis in fetuses with ventricular septal defects and normal karyotypes. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296: 929–940
- 30 Peng R, Xie H N, Zheng J, et al. Fetal right aortic arch: Associated anomalies, genetic anomalies with chromosomal microarray analysis, and postnatal outcome. *Prenat Diagn*, 2017, 37: 329–335
- 31 Wu L, Zhong J, Suo D M, et al. The application value of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis of congenital heart defects (in Chinese). *Guangdong Med J*, 2017, 38: 3595–3598 [吴莉, 钟进, 索冬梅, 等. 染色体微阵列技术在产前诊断先天性心脏病中的应用价值. *广东医学*, 2017, 38: 3595–3598]
- 32 Wang Y, Cao L, Liang D, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218: 244.e1–244.e17
- 33 Xia Y, Yang Y, Huang S, et al. Clinical application of chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities and copy number variations in fetuses with congenital heart disease. *Prenat Diagn*, 2018, 38: 406–413
- 34 Song T, Wan S, Li Y, et al. Detection of copy number variants using chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of congenital heart defects with normal karyotype. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33: e22630
- 35 Luo S, Meng D, Li Q, et al. Genetic testing and pregnancy outcome analysis of 362 fetuses with congenital heart disease identified by prenatal ultrasound. *Arq Bras de Cardiol*, 2018, 111: 571–577
- 36 Lin M, Zheng J, Peng R, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal aberrations in fetuses with conotruncal heart defects by genome-wide high-resolution SNP array. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33: 1211–1217
- 37 Zhou X Y, Qi Q W, Wu Q Q, et al. The application of chromosomal microarray analysis in the prenatal diagnosis of isolated congenital heart disease (in Chinese). *J Develop Med*, 2019, 7: 121–125 [周希亚, 戚庆伟, 吴青青, 等. 染色体微阵列分析在孤立性先天性心脏病产前诊断中的作用. *发育医学电子杂志*, 2019, 7: 121–125]
- 38 Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 122
- 39 Rauch R, Hofbeck M, Zweier C, et al. Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot. *J Med Genet*, 2010, 47: 321–331
- 40 Gong X, Wu X, Ma X, et al. Microdeletion and microduplication analysis of chinese conotruncal defects patients with targeted array comparative genomic hybridization. *PLoS ONE*, 2013, 8: e76314
- 41 Helm B M, Freeze S L. Genetic evaluation and use of chromosome microarray in patients with isolated heart defects: Benefits and challenges of a new model in cardiovascular care. *Front Cardiovasc Med*, 2016, 3: 19
- 42 Jiang Y L, Qi Q W, Meng H, et al. Analysis of variations with clinically unambiguous significance in prenatal CMA for 308 patients with high-risk pregnancy (in Chinese). *J Reproduct Med*, 2017, 26: 18–23 [蒋宇林, 戚庆伟, 孟华, 等. 308例高危妊娠产前诊断CMA技术发现不明确拷贝数变异的结果分析. *生殖医学杂志*, 2017, 26: 18–23]