DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2022.03.06

·“迈瑞杯”临检发展专栏·

CNV-seq 技术在 1 395 例高龄孕妇产前诊断中的临床应用评价*

冯暄,郝胜菊,张庆华,何静,张钏,蔺鹏武,郭媛媛,周秉博(甘肃省妇幼保健院医学遗传中心,兰州 730050)

摘要:目的　评价低深度全基因组测序技术(CNV-seq)在高龄孕妇产前诊断中的应用价值。**方法**　选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于甘肃省妇幼保健院医学遗传中心单纯因高龄行羊水穿刺的羊水样本 1 395 份,并进行基于高通量测序的 CNV-seq。CNV 数据通过 ClinVar、DECIPHER、OMIM、DGV 数据库进行注释,依据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)评估 CNV 的致病性,通过 PubMed 数据库检索相关报道文献。**结果**　共检出染色体非整倍体异常 30 例,检出率为 2.15%(30/1 395)。其中 21 三体 18 例,18 三体 2 例,性染色体非整倍体异常 8 例(其中有 2 例为嵌合体),其他常染色体非整倍体 2 例。检出致病性染色体拷贝数变异(pCNVs)19 例,检出率为 1.36%(19/1 395);检出临床意义不明的 CNV(VUS CNVs)37 例,检出率为 2.65%(37/1 395);检出良性变异(B CNVs)48 例,检出率为 3.44%(48/1 395)。**结论**　CNV-seq 技术可提高高龄孕妇染色体异常的检出率,CNV-seq 与核型分析技术的联合运用在高龄孕妇的产前诊断中具有重要的临床意义。

关键词:染色体非整倍体异常;染色体拷贝数变异;低深度全基因组测序技术;染色体微缺失/微重复综合征

中图分类号:R446　　**文献标志码:**A

Clinical evaluation of CNV-seq technology in prenatal diagnosis of 1 395 elderly pregnant women

FENG Xuan, HAO Shengju, ZHANG Qinghua, HE Jing, ZHANG Chuan, LIN Pengwu, GUO Yuanyuan, ZHOU Bingbo (Medical Genetics Center of Gansu Maternity and Child Health Hospital, Lanzhou 730050, *Gansu, China*)

Abstract: Objective　To evaluate the application value of chromosome copy number variation sequencing (CNV-seq) technology in prenatal diagnosis of elderly pregnant women. **Methods**　A total of 1 395 amniotic fluid samples were collected from pregnant women who were admitted in the Medical Genetics Center of Gansu Maternity and Child Health Hospital during January 2018 and December 2019 and underwent amniocentesis simply because of elder age, and were performed CNV-seq based on high-throughput sequencing. Then, CNV data were annotated using ClinVar, DECIPHER, OMIM and DGV database, the pathogenicity of CNV was evaluated according to ACMG, and relevant reports were retrieved through PubMed database. **Results**　A total of 30 chromosomal aneuploidy abnormalities, including 18 cases of trisomy 21, 2 cases of trisomy 18, 8 cases of sex chromosome aneuploidy (containing 2 cases of chimerism) and 2 cases of other autosome aneuploidy, were detected, and the detection rate was 2.15%(30/1 395). A total of 19 pathogenic CNVs (pCNVs) were detected, and the detection rate was 1.36%(19/1 395). Thirty-seven copy number variations with unknown clinical significance (VUS CNVs) were detected, and the detection rate was 2.65%(37/1 395). There were 48 benign CNVs (B CNVs), and the detection rate was 3.44%(48/1 395). **Conclusion**　CNV-seq technology can improve the detection rate of chromosomal abnormalities in elderly pregnant women. In addition, the combined application of CNV-Seq and karyotype analysis technology has very important clinical significance in the prenatal diagnosis of elderly pregnant women.

Key words: chromosome aneuploidy; copy number variation; low-depth whole-genome sequencing; microdeletion/microduplication syndrome

近年来,随着国家“二胎政策”的开放,高龄孕妇的生育需求增加。孕妇高龄(advanced maternal age, AMA)是导致胎儿染色体异常的重要因素[1]。高龄可造成卵巢功能衰退,卵子逐渐老化以及环境因素的累积,使生殖细胞或受精卵在减数分裂时期发生染色体不分离的风险增加[2]。经典的染色体核型分析技术作为产前诊断的金标准,其分辨率约为 10 Mb[3]。近年来,作为高分辨率基因组的染色体微阵列(CMA)技术也逐渐被用于遗传疾病的产前诊断,但其成本较高、通量较低,因此,该技术多用于检测产前诊断中超声结构异常的胎儿[4]。随着二代测序技术的快速发展,低深度全基因组测序

* **基金项目:**兰州市科技计划项目(2017-4-50);兰州市人才创新创业项目(2018-RC-95)。

作者简介:冯暄,1983 年生,女,主管技师,硕士,从事医学遗传学相关工作。

通信作者:郝胜菊,主任医师,E-mail:haosj165@ 126.com。

技术(CNV-seq)凭借检测范围广、精准、通量高、成本低、操作简便等诸多优势被迅速应用于产前诊断领域。本研究拟将 CNV-seq 联合染色体核型分析技术应用于高龄孕妇的产前诊断,以期进一步探讨 CNV-seq 技术在高龄孕妇产前诊断中的临床应用价值。

1　对象与方法

1.1　研究对象　选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于甘肃省妇幼保健院医学遗传中心单纯因高龄行羊水穿刺的羊水样本 1 395 份。纳入标准:(1)孕妇年龄≥35 岁;(2)胎儿超声检查结果显示为正常;(3)无临床病历资料缺失;(4)均为单胎妊娠。排除标准:(1)既往有不良孕产史者;(2)产前筛查结果显示为高风险病例;(3)孕期接触过有害因素者;(4)交流沟通能力障碍或伴有精神疾病者。孕妇年龄 35~54 岁,孕周 18^{+4}~28 周。样本均进行 CNV-seq 和染色体 G 显带核型分析技术检测。本研究通过甘肃省妇幼保健院医学伦理委员会审核批准(2018 院伦审研第 30 号),各研究对象及家属均知情同意。

1.2　主要仪器及试剂　T100 PCR 扩增仪(美国 Bio-Rad 公司),StepOne plus 荧光定量 PCR 仪(美国 Life Technologies 公司),NextSeqCN500 高通量测序仪(美国 Illumina 公司),5810R 低速低温离心机、5424 小型高速离心机(德国 Eppendorf 公司),J2A900 超净工作台(苏州净化工程公司),CKX-41 倒置显微镜、CX31-12CO 生物显微镜(日本 Olympus 公司),DM6000 荧光显微镜(德国 Leica 公司),QubitFluorometer 核酸定量仪、Forma i160 CO_2 培养箱(美国 Thermo Fisher 公司)。核酸提取试剂盒(德国 Qiagen 公司),核酸纯化试剂盒(美国 Zymo Research 公司),染色体拷贝数变异检测试剂盒(可逆末端终止测序法)、文库构建纯化试剂、NextSeqCN500 高通量测序试剂盒(北京贝瑞和康公司),荧光定量检测试剂盒(美国 Kapa 公司),Gibico 羊水培养基(美国 Thermo Fisher 公司),秋水仙素、EDTA(美国 Life Technologies 公司),胰蛋白酶(德国 Sigma 公司),Gimsa 染液(美国 Promega 公司)。

1.3　方法

1.3.1　羊膜腔穿刺及羊水染色体 G 显带核型分析　羊膜腔穿刺术由甘肃省妇幼保健院产前诊断中心医师经 B 超引导下进行。每例孕妇抽取 3 管羊水,每管 10 mL,其中 2 管羊水进行细胞培养,供染色体核型分析,剩余 1 管进行 CNV-Seq 检测。羊水样本送至医学遗传中心细胞遗传实验室,按照标准的操作方法进行细胞培养,经 2 000 r/min 离心 10 min,弃上清液,取 1.5~2.0 mL 羊水及沉淀细胞,吸吹打匀后接种于含羊水培养基的培养瓶中,置于 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中培养,6~7 d 后换液 1 次,观察细胞生长情况。8~12 d 收获,当细胞贴壁生长旺盛,镜下见大片克隆且有较多圆型及双核细胞时即可收获。收获前加入浓度为 100 μg/mL 的秋水仙素 100 μL,采用 2.5 g/L 胰蛋白酶和 20 g/L EDTA 1∶1混合消化。再经过低渗、预固定、固定、制片等步骤,制得的标本按照人类细胞遗传学国际命名体制(2013)标准,在光学显微镜下计数 20 个中期分裂相,分析 5 个核型。

1.3.2　羊水细胞 CNV-seq 检测　取 10 mL 羊水,按照染色体拷贝数变异检测试剂盒说明书进行样本基因组 DNA 提取,对获得的 DNA 用核酸纯化试剂盒进行纯化。按照染色体拷贝数变异检测试剂盒(可逆末端终止测序法)说明书构建 DNA 文库。采用 NextSeq CN500 高通量测序试剂盒及 NextSeqCN500 高通量测序仪对纯化、定量后的 DNA 文库进行测序。比对分析:将获取的读长和已知的人类参考基因组进行完全匹配比对。在此过程中需将人类基因组分成若干个连续区域,统计不同区域内的样本完全匹配读长数,按照统计结果完成样本间的 Log_2 比值计算,并通过特定算法判定待测样本的染色体情况。

1.3.3　生物信息学分析　测序所得的读长与人类参考基因组(NCBI GRCh37, UCSC release hgl9)进行比对,分析得到生物信息学结果,通过检索 Decipher 数据库(Database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensemble resource)、在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)、PubMed 数据库和 UCSC Genome Browser(University of California Santa Cruz)、Clinvar 等数据库查询,对检测到的 CNV 的致病性进行评估。最终参照美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南[5],将检测样本中发现的 CNVs 分为以下 5 个级别:明确致病性 CNVs(pCNVs),可能致病 CNVs(LP CNVs),临床意义未明 CNVs(VUS CNVs),良性 CNVs(B CNVs),可能良性 CNVs(LB CNVs)。

1.4　统计学分析　采用 SPSS 20.0 统计学软件进

行分析。应用相关性分析评估 pCNVs 发生的片段大小、疾病种类与孕妇年龄的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 随访　对检测出的 19 例 pCNVs 样本进行随访,12 例选择了终止妊娠,7 例选择继续妊娠,目前均尚未见异常表型,但年龄最大的婴儿目前尚出生后不满 1 年,是否有发育迟缓及智力低下等其他表型目前尚不能充分判断,需继续追踪随访才能明确预后。

2 结果

2.1 染色体 G 显带核型分析结果　1 395 例样本中检出染色体异常 49 例,阳性检出率为 3.51%(49/1 395)。检出染色体非整倍体异常 28 例(嵌合体 2 例),检出率为 2.00%(28/1 395);染色体平衡易位 3 例;染色体多态 18 例,检出率为 1.29%(18/1 395)。

2.2 1 395 例羊水样本 CNV-seq 检测结果　检出染色体非整倍体及 100 Kb 以上的拷贝数变异 134 例,阳性检出率为 9.61%(134/1 395)。检出染色体非整倍体异常 30 例(其中嵌合体 5 例),检出率为 2.15%(30/1 395);pCNVs 19 例,检出率为 1.36%(19/1 395),VUS CNVs 37 例,B CNVs/LB CNVs 48 例。见表 1。

表 1　1 395 例孕妇 CNV-seq 检测结果[n(%)]

年龄	受检例数	染色体非整倍体	pCNVs	VUS CNVs	B CNVs/LB CNVs	未见明显异常
35~39 岁	1 030(73.8)	21(2.04)	12(1.66)	30(2.91)	33(3.01)	934(90.7)
≥40 岁	365(26.2)	9(2.47)	7(1.92)	7(1.92)	15(4.11)	327(89.6)
合计	1 395	30(2.15)	19(1.36)	37(2.65)	48(3.44)	1 261(90.4)

2.3 CNV-seq 与染色体核型结果分析　在嵌合体检测中,两种方法共检出嵌合体 5 例,有 3 例嵌合体用核型分析和 CNV-seq 均检出,有 2 例用CNV-seq检出而核型分析未检出。另外,CNV-seq 检测出的 19 例 pCNVs 用染色体核型分析均未检出。CNV-seq 未能检出核型分析检出的 4 例结构平衡易位。

2.4 CNV-seq 检出样本的 pCNVs 结果分析　在检出的 19 例 pCNVs 样本中,检出微缺失综合征(microdeletion syndrome)7 例,分别为 16p11.2 微缺失综合征、2p16.3 微缺失综合征、1p36 微缺失综合征、6q11-q14 微缺失综合征、1q21.1 复发性微缺失综合征(神经发育障碍的易感位点,2 例)、22q13 微缺失综合征。检出微重复综合征(microduplication syndrome)4 例,分别为 18p 四体综合征、16p11.2 微重复综合征(2 例)、1q21.1 复发性微重复综合征。另外,在检出 8 例其他致病性结果的样本中,检出单基因病 2 例(病例 1、24),均为进行性肌营养不良(DMD)。病例 1 为男胎 DMD 患儿,引产;病例 24 为女胎 DMD 携带者,正常分娩,随访。2 例样本及其母亲均经 MLPA 技术验证,结果一致;另有 5 例为致病性综合征,分别为遗传性压力易感性周围神经病(2 例)、先天性桡骨发育不全综合征、9q 亚端粒缺失综合征、肾囊肿-糖尿病综合征;另外 1 例检测结果为 XXY 综合征。

2.5 19 例 pCNVs 发生的片段大小、疾病类型与孕妇年龄的关系　19 例 pCNVs 发生的片段大小、疾病种类与孕妇年龄的分布情况见表 2。对 pCNVs 发生的片段大小与年龄进行相关性分析结果显示,pCNVs 发生的片段大小与孕妇年龄呈显著负相关性($r=-0.636$, $P<0.01$)。对 pCNVs 发生的疾病类型与年龄进行相关性分析结果显示,pCNVs 发生的疾病种类与孕妇年龄不存在显著相关性($r=0.324$, $P=0.176$)。

表 2　19 例 pCNVs 发生的片段大小、疾病类型与孕妇年龄的分布情况

年龄	pCNVs 大小(Mb)			pCNVs 疾病类型		
	<1	1~10	>10	微缺失综合征	微重复综合征	其他
35~40 岁	1	7	3	6	2	4
>40 岁	6	2	0	1	2	4
总计	7	9	3	7	4	8

3 讨论

随着高龄孕妇增多,其发生染色体异常的风险也增大。因此,对高龄孕妇的产前诊断和遗传咨询非常关键。本研究通过回顾性分析 1 395 例高龄孕妇的产前诊断结果,探讨高龄孕妇胎儿染色体核型异常及拷贝数变异检出情况,为临床咨询提供参考依据。

近年来,CNV-seq 技术在遗传学诊断和产前诊断中的应用不断深入。《低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识》[6]为 CNV-seq 技术在产前诊断中的规范应用提供了指导建议。有研究报道,孕妇的年龄增长会导致出生缺陷发生率的上升[7]。在本研究中,高龄孕妇胎儿染色体异常检出率为 9.61%,较文献[8]报道羊水穿刺指征的检出

率(3.96%)明显升高,亦高于新生儿自然发生率(0.67%~0.83%)。Wang 等[9]报道 CNV-seq 技术相较于核型分析对致病性或可能致病性 CNVs 的检出率由 1.8%提高至 2.8%。Zhu 等[10]对全国各地46 258例高龄孕妇的羊水核型分析结果表明,致病性染色体异常的检出率为 1.53%。Wang 等[11]对 CNV-seq 技术与芯片的临床应用进行比较分析,结果证实与芯片相比,CNV-seq 技术不仅对 DNA 起始量要求更低,拥有更高的检测分辨率,并且对致病、可疑致病性 CNVs 检出率提高了 1.7%,技术重复率从 4.6%降低至 0.5%。在本研究中,染色体异常检出率由 3.51%上升至 9.61%,pCNVs 样本检出率由 2.00%提高至 3.51%。本研究的结果与 Wang 等[11]的研究基本一致,但高于 Zhu 等[10]的研究结果,表明 CNV-seq 技术有较高的可靠性和准确性,特别是在高龄孕妇的产前诊断中可以显著提高染色体异常的检出率,特别是对 pCNVs 的检出有着明显优势。CNV-seq 依然具有局限性,例如该技术为单端测序,无法检测出不涉及基因剂量改变的染色体异常[12]。本研究采用 CNV-seq 技术检测漏诊了 3 例平衡易位。在既往产前诊断中出现胎儿染色体易位时,通过父母核型分析胎儿染色体来源,如果胎儿染色体结果与双亲之一相同,无重复或缺失,则不影响表型和智力发育[13]。

本研究中发现 3 例核型与 CNV-seq 结果不一致的样本,其中 2 例是由于低比例嵌合体导致核型无法被检出。有研究报道,CNV-seq 联合染色体核型分析可弥补单一检测方法诊断嵌合体出现误诊的不足[14]。另有研究报道证实 CNV-seq 技术可检测低至 5%的嵌合体[15]。本研究共检出 5 例嵌合体,其中 2 例为低比例的染色体非整倍体异常的嵌合体(嵌合比例为 15%和 12%),核型均未见异常。染色体核型方法嵌合体检出率为0.22%(3/1 395),CNV-seq 技术的嵌合体检出率为 0.39%(5/1 395)。2 例结果不一致的样本最终通过荧光原位杂交(FISH)检测,确定结果与 CNV-seq 结果一致,这也说明了 CNV-seq 技术在染色体低比例嵌合的检测中具有更高的灵敏度,且能评估整条染色体的拷贝数情况。另 1 例不一致的样本用 CNV-seq 检测结果为 X 染色体p22.33-q28处重复 151.38 Mb 区域,推测核型为 47,XXY;Y 染色体 q11.1-q12 处缺失 15.70 Mb 区域,包含全部无精子因子(AZF)区,该区域缺失与严重的生精障碍密切相关,会导致严重的少弱精症和无精子症。该样本核型结果:46,XX。排除标本误差后,采用多重连接依赖式探针扩增技术(MLPA)方法将剩余羊水样本对 P095 探针和 P360 探针进行检测,P095 结果显示,该样本为 47,XXY,UTY-1 位点缺失(*AZF* 基因位于该区域)*SRY* 基因存在;P360 结果显示,该样本 *AZF* 基因 A、B、C 3 个区域均缺失。根据 3 种方法的结果综合推测,Y 染色体上检测出的缺失片段可能插入到 X 染色体,导致核型结果为 46,XX。经查询,该患者为高龄孕妇,如果不进行 CNV-seq,其染色体异常有可能无法被检测出。此外,当核型与 CNV-seq结果不一致时,须用第 3 种方法进行验证,为临床提供最准确的依据。

研究证实,CNVs 在临床的发生率为 1%~1.7%,其发生与孕妇年龄无关,发生率高于唐氏综合征[16]。本研究结果提示在国内高龄孕妇人群中,pCNVs 发生与疾病类型并不相关,但孕妇年龄却与 pCNVs 的片段大小具有显著相关性。尤其发现对于>40 岁的高龄孕妇,随着年龄的增大,其发生小片段(<1 Mb)pCNVs 的风险越高。这进一步说明了对高龄孕妇使用 CNV-seq 技术联合染色体核型分析,在产前诊断中具有重要的临床意义。

综上所述,CNV-seq 技术不仅能检测出染色体非整倍体异常,还可以发现染色体的微缺失和微重复。因此,在对高龄孕妇实施产前诊断时,将CNV-seq与染色体核型分析技术联合应用,可以为医生提供更详细、全面的胎儿染色体信息,减少误诊、漏诊。该技术将有效提高致病性检出率,降低出生缺陷,为临床的产前咨询提供有效可靠的依据。

4　参考文献

[1] Heffner LJ. Advanced maternal age: how old is too old? [J]. N Engl J Med, 2004, 351(19): 1927-1929.

[2] 张娜, 颜梅珍, 王元白, 等. 高龄孕妇羊水染色体核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.

[3] Smeets DF. Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray[J]. Clin Biochem, 2004, 37(6): 439-446.

[4] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(6): 1374-1377.

[5] Richards S, Aziz N, Bale S, *et al*. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.

(下转第 233 页)

neity in primary gastric adenocarcinoma by single cell RNA sequencing[J]. Gut, 2021, 70(3): 464-475.

[42] Ajani JA, Xu Y, Huo L, *et al*. YAP1 mediates gastric adenocarcinoma peritoneal metastases that are attenuated by YAP1 inhibition [J]. Gut, 2021, 70(1): 55-66.

[43] Zhang P, Yang M, Zhang Y, *et al*. Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and early gastric cancer[J]. Cell Rep, 2019, 27(6): 1934-1947.e5.

[44] Owen RP, White MJ, Severson DT, *et al*. Single cell RNA-seq reveals profound transcriptional similarity between Barrett's oesophagus and oesophageal submucosal glands[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4261.

[45] Erhard F, Baptista MAP, Krammer T, *et al*. scSLAM-seq reveals core features of transcription dynamics in single cells[J]. Nature, 2019, 571(7765): 419-423.

[46] Ma S, Zhang B, LaFave LM, *et al*. Chromatin potential identified by shared single-cell profiling of RNA and chromatin[J]. Cell, 2020, 183(4): 1103-1116.e20.

（收稿日期:2021-07-14）
（本文编辑:许晓蒙）

（上接第 193 页）

[6] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296.

[7] 龙洋, 罗艳梅, 徐聚春, 等. 无创 DNA 检测在诊断高龄孕妇胎儿非整倍体中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(5): 373-375.

[8] 钱飞燕, 许平, 曾艳, 等. 3912 份胎儿羊水细胞染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(3): 393-394.

[9] Wang J, Chen L, Zhou C, *et al*. Prospective chromosome analysis of 3429 amniocentesis samples in China using copy number variation sequencing[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 219(3): 287.e1-287.e18.

[10] Zhu Y, Lu S, Bian X, *et al*. A multicenter study of fetal chromosomal abnormalities in Chinese women of advanced maternal age [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(3): 379-384.

[11] Wang H, Dong Z, Zhang R, *et al*. Low-pass genome sequencing versus chromosomal microarray analysis: implementation in prenatal diagnosis[J]. Genet Med, 2020, 22(3): 500-510.

[12] 罗小金, 郭岩芸, 黄和明, 等. 全基因组拷贝数变异测序检测胎儿生长受限染色体异常的诊断价值[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(12): 886-890.

[13] 刘文, 徐晶晶, 彭亚琴, 等. CNV-Seq 联合核型分析在羊水穿刺胎儿染色体嵌合体诊断中的应用[J]. 安徽医学, 2020, 41(10): 1115-1118.

[14] 邓新娥, 黄杏玲, 王远流, 等. 拷贝数变异测序在胎儿先天性心脏病产前遗传学诊断中的应用[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(2): 137-142.

[15] Wang Y, Chen Y, Tian F, *et al*. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing[J]. Clin Chem, 2014, 60(1): 251-259.

[16] Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B, *et al*. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(3): 332.e1-332.e9.

（收稿日期:2021-07-17）
（本文编辑:许晓蒙）