

无创产前检测技术在胎儿脉络丛囊肿筛查染色体异常的应用*

代鹏, 孔祥东

(郑州大学第一附属医院 遗传与产前诊断中心, 河南 郑州 450052)

摘要: **目的** 探讨无创产前检测技术 (NIPT) 应用于胎儿脉络丛囊肿 (CPC) 筛查染色体异常的临床价值。**方法** 回顾性分析因胎儿 CPC 或 CPC 合并其他超声软指标异常孕妇选择 NIPT 的临床资料, 总结 NIPT 的检出率、阳性预测值等指标。**结果** 608 例胎儿 CPC 或 CPC 合并其他超声软指标异常孕妇中, 16 例胎儿为高风险, 检出率为 2.6% (16/608), 9 例为染色体非整倍体, 7 例为染色体拷贝数变异 (CNV)。15 例孕妇选择了浸入性产前诊断, 确诊 8 例, 阳性预测值 (PPV) 为 53.3% (8/15)。≥35 岁和 <35 岁的胎儿 CPC 检出率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)。iCPC 和 cCPC 的检出率差异有统计学意义 ($\chi^2=8.988$, $P=0.003$)。双侧、左侧和右侧胎儿 CPC 的检出率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** CPC 与胎儿染色体异常存在相关性。NIPT 可应用于超声提示胎儿 CPC 孕妇的可选筛查技术, 且筛查准确性较高, 避免侵入性检查, 有助于提高产前诊断的检出率, 降低产前诊断压力。

关键词: 无创产前检测技术; 脉络丛囊肿; 染色体异常

中图分类号: R714.5

Application of NIPT in screening for chromosomal abnormalities in fetal chorioplexus cysts*

DAI Peng, KONG Xiangdong

(The Genetics and Prenatal Diagnosis Center, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the clinical value of noninvasive prenatal testing (NIPT) in screening for chromosomal abnormalities in fetal choroid plexus cyst (CPC). **[Methods]** The clinical data of NIPT selected by pregnant women with abnormal fetal CPC or CPC combined with other soft ultrasound indicators were analyzed, and the detection rate and positive predictive value of NIPT were summarized. **[Results]** Among 608 pregnant women with fetal CPC or CPC combined with other ultrasound soft indicators, 16 fetuses were at high risk, the detection rate was 2.6% (16/608), 9 fetuses were aneuploidy, and 7 fetuses were copy number variants. Fifteen pregnant women chose immersion prenatal diagnosis, and 8 cases were diagnosed, with PPV of 53.3% (8/15). There was no significant difference in detection rate of CPC between ≥35 years old and <35 years old ($\chi^2=0.000$, $P=1.000$). There was a statistical difference in the detection rate between iCPC and cCPC ($\chi^2=8.988$, $P=0.003$). Bilateral, left and right fetal CPC detection rate was not statistically different. **[Conclusion]** CPC is correlated with fetal chromosome abnormality. NIPT can be used as an optional screening technique for pregnant women whose fetal CPC is indicated by ultrasound, and the screening accuracy is high. It can avoid the invasive examination, help improve the detection rate of prenatal diagnosis and reduce the pressure of prenatal diagnosis.

Keywords: noninvasive prenatal testing; choroid plexus cyst; chromosomal abnormality

脉络丛囊肿 (choroid plexus cyst, CPC) 是指发生在颅内脉络丛内的无回声囊性结构, 是胎儿较常见的超声软指标之一^[1]。根据是否合并其他超声异常, CPC 分为孤立性脉络丛囊肿 (isolated CPC, iCPC) 和复杂性脉络丛囊肿 (complicated CPC, cCPC)。研究发现, CPC 与胎儿染色体异常有一定关系, 如 18-三体 和 21-三体^[2]。低风险人群中, CPC 胎儿发生非整倍体的风险约为 1%^[3]。无创产前检测技术 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 的出现为胎儿染色体非整倍体、染色体微缺失/重复综合征以及单基因遗传病的检测提供了可选方案^[4], 减轻了产前诊断的压力。目前, 相关研究报道了 NIPT 应用于临床孕妇因血清学异常、高龄妊娠、超声异常等筛查胎儿染色体异常的检出率、阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 等^[5], 但未见 NIPT 应用于孕妇因胎儿 CPC 筛查染色体异常的详细报道。因此, 本研究将回顾性分析孕妇因胎儿 CPC 进行 NIPT 的临床资料, 总结 NIPT 应用于 CPC 的临床价值, 为 CPC 的遗传咨询提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2020 年 1 月至 2022 年 5 月来郑州大学第一附属医院因 CPC 或 CPC 合并其他超声异常行 NIPT 的 608 例孕妇。纳入标准: ①超声提示胎儿 CPC 的孕妇; ②超声提示 CPC 合并其他超声软指标异常的孕妇。排除标准: ①CPC 合并血清学筛查异常者; ②接受细胞治疗者; ③体重指数 >40 kg/m² 者; ④肿瘤患者; ⑤移植手术或 1 年内异体输血者。本研究经郑州大学第一附属医院医学伦理委员会批准通过 (批准号: 2018-YB-08), 研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 NIPT 检测 采集孕妇外周血 10 mL, 提取血浆游离 DNA, 使用 10 ng 血浆游离 DNA 构建文库和定量。文库定量后, 应用 NextSeq 500 基因测序仪 (美国 Illumina 公司) 进行高通量测序, 生成约 20 Mb reads (37 bp+8 bp index), 修订后生成 36 bp 的基因组 reads。染色体非整倍体采用 Z 值评分: 首先使用比对到目标染色体上的唯一测序片段与所有染色体测序片段的比值计算目标染色

体占全基因组的百分比 (%ChrN), 然后计算 Z 值,

$$Z = \frac{(\%ChrN_{sample} - mean\%ChrN_{reference})}{S.D.\%ChrN_{reference}}$$

其中 $mean\%ChrN_{reference}$ 为对照正常目标染色体占全基因组百分比的平均值, $S.D.\%ChrN_{reference}$ 为对照正常目标染色体占全基因组百分比的标准差。Z 值 -3~3 为正常, $Z > 3$ 或 $Z < -3$ 提示为高风险。拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 分析: 使用 RUPA 算法将原始 reads (15~30 Mb) 比对至 hg19 参考基因组, 然后分析唯一 reads (10~19 Mb)。将 reads 分配至连续非重叠 100 kb bins, 并进一步过滤以剔除 GC 含量异常 (<30% 或 >70%) 和覆盖率较低的 bins。利用主成分分析方法解决不同区段以及不同样本之间波动产生的“信噪比”, 应用隐马尔可夫模型分析 CNV, 提高 CNV 的准确性。

1.2.2 CNV-seq 检测 腹部碘酒消毒后, 超声辅助引导下, 孕 11~13⁺ 周行绒毛膜穿刺绒毛或 18~24⁺ 周行羊膜腔穿刺抽取羊水。提取绒毛或羊水样本 DNA 1.0~1.5 μg; DNA 打断、扩增, 构建基因组文库; 应用 NextSeq 500 基因测序仪 (美国 Illumina 公司) 进行染色体高通量测序。单端测序, 读长为 37 bp+8 bp, 平均深度为 0.1×, 检测 CNV 分辨率为 100 kb 以上。测序数据通过 OMIM、DECIPHER、DGV、ClinGen 等数据库进行变异综合分析, 判定染色体 CNV 的致病性。染色体核型分析: 羊水细胞 1 600 g 离心 10 min, 将沉淀物加入羊水培养基转移到羊水细胞培养瓶中, 置 37℃、体积分数 5% CO₂ 培养箱培养 7 d, 更换培养液后继续培养至 9~10 d 观察羊水细胞生长状态。生长良好的细胞加入秋水仙素, G 显带, 应用 GSL-120 全自动核型扫描分析系统 (德国 Leica) 采集染色体中期分裂相, 挑选长短适中、分散良好的核型计数 20 个, 分析 5 个, 嵌合体及异常核型加倍计数至 100 个。核型分析标准按照人类细胞基因组学国际命名体系 (ISCN2020) 进行描述与诊断。

1.3 观察指标

①统计因胎儿 CPC 进行 NIPT 筛查的孕妇年龄, 检测孕周及妊娠结局。②以侵入性产前诊断结果为金标准, 探讨 NIPT 应用于 CPC 高风险孕妇筛查的临床价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20 软件分析数据，计数资料以百分率 (%) 表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胎儿 CPC 高风险孕妇的临床指征

608 例孕妇的平均年龄为 29.3 岁，平均孕周为 (19.3 ± 2.8) 周，其中 ≥ 35 岁孕妇 44 例，平均年龄 36.4 岁，平均孕周 (17.9 ± 2.8) 周， < 35 岁 564 例，平均年龄 28.8 岁，平均孕周 (19.4 ± 2.8) 周。根据 CPC 合并其他超声异常，530 例为 iCPC，平均年龄为 29.3 岁，平均孕周为 (19.3 ± 2.8) 周；78 例为 cCPC，平均年龄为 29.4 岁，平均孕周为 (20.0 ± 3.2) 周。cCPC 合并其他常见超声异常是心室强光点 (46 例)、肾盂分离 (8 例)、NT 增厚 (6 例)、肠管回声增强 (5 例)、侧脑室增宽 (3 例)、鼻骨发育不良 (3 例) 等。根据 CPC 的位置，608 例超声异常孕妇分为三类：双侧 CPC 有 304 例，平均年龄为 29.1 岁，平均孕周为 (19.1 ± 2.8) 周；左侧 CPC 有 121 例，平均年龄为 29.7 岁，平均孕周为 (19.3 ± 2.8) 周；右侧 CPC 有 183 例，平均年龄为 29.4 岁，平均孕周为 (19.7 ± 2.8) 周。

2.2 胎儿 CPC 高风险孕妇的产前诊断结果

608 例孕妇进行 NIPT 筛查，共有 16 例胎儿为高风险，检出率为 2.6% (16/608)，9 例为染色体非整倍体，7 例为染色体 CNV。16 例高风险孕妇中，15 例孕妇选择了侵入性产前诊断，确诊 8 例，PPV 为 53.3% (8/15)。确诊病例中，2 例为 21-三体，2 例为 18-三体，1 例为嵌合型 21-三体 (嵌合比例为 12%)，1 例为 47, XXY，2 例为临床意义未明的 CNV，倾向良性变异，见表 1。

564 例 < 35 岁的孕妇中，15 例为 NIPT 高风险，检出率为 2.7%，14 例进行侵入性诊断，确诊 7 例，PPV 为 50.0%。44 例 ≥ 35 岁的孕妇中，1 例为 NIPT 高风险，检出率为 2.3%，确诊 1 例，PPV 为 100%。 ≥ 35 岁和 < 35 岁的胎儿 CPC 检出率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$)，PPV 的统计学差异不满足计算要求。530 例 iCPC 孕妇中，10 例为 NIPT 高风险，检出率为 1.9%，

确诊 4 例，PPV 为 40.0%。78 例 cCPC 孕妇中，6 例为 NIPT 高风险，检出率为 7.7%，5 例进行侵入性诊断，确诊 4 例，PPV 为 80.0%。iCPC 和 cCPC 的检出率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.988$, $P = 0.003$)，而 iCPC 和 cCPC 的 PPV 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.853$, $P = 0.182$)。

304 例双侧 CPC 中，9 例为高风险，检出率为 3.0% (9/304)。根据年龄， ≥ 35 岁的孕妇中未检出； < 35 岁的孕妇中 9 例高风险，8 例进行侵入性诊断，确诊 5 例，PPV 为 62.5%。根据合并其他超声异常，iCPC 的孕妇中 6 例为高风险，全部进行侵入性诊断，确诊 3 例，PPV 为 50.0% (3/6)；cCPC 的孕妇中 3 例为高风险，2 例进行侵入性诊断，确诊 2 例，PPV 为 100%，双侧 CPC 孕妇在整体 PPV 为 62.5% (5/8)。

121 例左侧 CPC 中，4 例为高风险，检出率为 3.3% (4/121)。根据年龄， ≥ 35 岁的孕妇中 1 例为高风险，且进行侵入性诊断，确诊 1 例，PPV 为 100%； < 35 岁的孕妇中 3 例高风险，全部进行侵入性诊断，确诊 2 例，PPV 为 66.7% (2/3)。根据合并其他超声异常，iCPC 的孕妇中 2 例为高风险，全部进行侵入性诊断，确诊 1 例，PPV 为 50.0% (1/2)；cCPC 的孕妇中 2 例为高风险，全部进行侵入性诊断，确诊 2 例，PPV 为 100%，左侧 CPC 孕妇在整体 PPV 为 75.0% (3/4)。

183 例右侧 CPC 中，3 例为高风险，检出率为 1.6% (3/183)。根据年龄， ≥ 35 岁的孕妇中未检出； < 35 岁的孕妇中 3 例高风险，3 例进行侵入性诊断，确诊 0 例，PPV 为 0。根据合并其他超声异常，iCPC 的孕妇中 2 例为高风险，全部进行侵入性诊断，确诊 0 例，PPV 为 0；cCPC 的孕妇中 1 例为高风险，1 例进行侵入性诊断，确诊 0 例，PPV 为 0。右侧 CPC 孕妇在整体 PPV 为 0。通过比较双侧 CPC、左侧 CPC 和右侧 CPC 的检出率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.965$, $P = 0.160$)。

2.3 胎儿 CPC 高风险孕妇的妊娠结局和随访结果

16 例 NIPT 高风险孕妇中，15 例进行了产前诊断，确诊 8 例，其中 3 例为 21-三体综合征 (含 1 例嵌合体)，2 例为 18-三体综合征，1 例为 47, XXY，孕妇均选择终止妊娠；2 例为临床意义不明

确的 CNV (variants of unknown significance, VOUS), 可能为良性变异, 孕妇选择继续妊娠, 胎儿出生指标正常。7 例为假阳性, 孕妇继续妊娠并监测胎儿的发育情况, 胎儿出生指标正常。1 例未行侵入性诊断, 孕妇定期超声检测胎儿的发育情况, 胎儿脉络丛囊肿大约在孕 28 周左右消失, 胎儿出生后指标正常, 后期是否出现表型还需要长时间随访。

592 例 NIPT 低风险孕妇中, 561 例孕妇选择继续妊娠, 并定期超声监测胎儿 CPC 及其他超声指标, 胎儿 CPC 大约于孕 32 周前消失, 截止随访时间, 已出生胎儿未见明显异常; 12 例胎儿因孕中晚期出现其他超声异常如心脏存在缺陷、骨骼系统异常等引产; 19 例因失访未获得孕晚期检查结果和胎儿出生情况。

表 1 NIPT 提示高风险孕妇的临床指征、产前诊断结果和妊娠结局

编号	年龄/孕周/试管婴儿	超声结果	无创结果	核型结果	CNV-seq 结果	真/假阳性	妊娠结果
1	30 16 ⁺² 否	双侧 CPC, 室间隔缺损	Chr18+, Z=6.73	47, XN, +18	47, XN, +18	真	终止妊娠
2	41 12 ⁺⁶ 否	左侧 CPC, NT=3.2 mm	Chr21+, Z=9.04	47, XN, +21	47, XN, +21	真	终止妊娠
3	30 27 ⁺³ 否	左侧 CPC	10q11.22-q11.23 缺失 3.0 Mb	46, XN	10q11.2q11.23 杂合缺失 1.64 Mb, 临床意义未明, 良性变异可能大	真	出生正常
4	29 18 ⁺⁶ 否	双侧 CPC	ChrX+(Y), Z=4.08	46, XN	46, XN	假	出生正常
5	30 16 ⁺⁵ 否	左侧 CPC	1p36.33-p36.32 重复 2.5 Mb, 19p13.3 缺失 3.1 Mb	46, XN	46, XN	假	出生正常
6	28 18 ⁺⁰ 否	右侧 CPC	6q25.3-q26 重复 6.3 Mb	46, XN	46, XN	假	出生正常
7	31 16 ⁺⁵ 否	双侧 CPC	Chr18+, Z=7.16	47, XN, +18	47, XN, +18	真	终止妊娠
8	33 24 ⁺² 否	双侧 CPC	Chr21+, Z=5.47	46, XN, inv(9) (p11q12)	T21 嵌合体, 嵌合比例为 12%	真	终止妊娠
9	33 18 ⁺² 否	双侧 CPC	4p16.3-p16.1 重复 7.4 Mb	46, XN	46, XN	假	出生正常
10	29 24 ⁺¹ 否	双侧 CPC, 双肾盂分离, 心室强光点	3p26.3-p26.2 重复 2.6 Mb	46, XN	3p26.3 重复 1.16 Mb, 临床意义未明, 良性变异可能性大	真	出生正常
11	22 17 ⁺⁵ 是	双侧 CPC	ChrX-, Z=-3.16	46, XN	46, XN	假	出生正常
12	32 20 ⁺² 否	右侧 CPC, 左心室强光点	8q22.3-q23.2 缺失 7.2 Mb	46, XN	46, XN	假	出生正常
13	20 18 ⁺⁰ 否	双侧 CPC, NT=5.0 mm	6q27 重复 5.3 Mb	未做	未做	未知	出生正常
14	34 23 ⁺⁵ 否	右侧 CPC	ChrX+(Y), Z=3.32	46, XN	46, XN	假	出生正常
15	31 24 ⁺⁴ 否	左侧 CPC, 鼻骨发育不良	Chr21+, Z=11.56	47, XN, +21	47, XN, +21	真	终止妊娠
16	30 19 ⁺⁴ 否	双侧 CPC	ChrX+(Y), Z=3.19	47, XXY	47, XXY	真	终止妊娠

注: NT 为颈后透明层; XN 中的 N 为 X 或 Y 染色体。

3 讨论

孕妇妊娠第 6 周后, 由血管增生形成原始的脉络丛。在妊娠 10~12 周时脉络丛几乎占据整个侧脑室, 12 周后随孕周增长其迅速缩小。CPC 是在脉络丛局部血管部分扩张包裹脑脊液, 是一项重要的超声软指标, 主要表现为侧脑室内边界清晰的无回声区, 多以单侧单个囊肿出现, 也可以双侧或单侧多个囊肿形式出现。由于 CPC 并不是由上皮细胞组织构成的, 因此一般认为 CPC 为假性囊肿, 大多在孕 24~26 周前消失。关于胎儿 CPC 与染色体异常存在不同的说法, 如胎儿 iCPC 多无明确的病理意义; CPC 胎儿的染色体异常率为 1%~2%, 最主要的染色体异常为 18-三体、21-三体^[6]。本研究中, 笔者对因胎儿 CPC 选择 NIPT 的 608 例孕妇的临床资料和产诊结果进行了回顾性分析, 结果显示 608 例胎儿 CPC 中, NIPT 提示 16 例胎儿为高风险, 检出率为 2.6% (16/608), 确诊 8 例, 含 3 例 21-三体 (含 1 例嵌合体), 2 例 18-三体, 1 例 47, XXY, 2 例 VOUS, 总异常率为 1.3% (8/608), 与相关研究结果一致^[7], 且提示 CPC 不仅与 18-三体和 21-三体相关, 也与其他染色体异常相关, 说明 CPC 与胎儿染色体异常存在相关性, 但本研究样本量相对较小, 需进行大样本量研究。

研究显示, CPC 合并其他超声异常时患染色体异常的可能性增加^[8]。笔者通过比较 iCPC 和 cCPC 的检出率和 PPV, 发现 NIPT 应用于二者在胎儿染色体异常的检出率存在统计学差异, 可能由于样本量的原因, NIPT 在二者的 PPV 不存在统计学差异, 但 iCPC 有 10 例 NIPT 高风险胎儿确诊 4 例, cCPC 有 6 例 NIPT 高风险胎儿确诊 4 例, 说明 cCPC 检出高风险胎儿确诊为染色体异常的概率大于 iCPC, 与相关研究结果一致。此外, 双侧、左侧和右侧胎儿 CPC 检出率差异无统计学意义 ($\chi^2=3.965, P>0.05$), 可见 CPC 位置与染色体异常不存在相关性, 但因样本量相对较小, 该结论需要进一步验证。

脉络丛囊肿合并结构畸形是胎儿染色体异常的信号^[9]。研究表明 cCPC 染色体异常比例为 11.02%, 当 CPC 合并超声结构异常时染色体异常比例可增至 33.33%^[10]。本研究是回顾性分析

NIPT 应用于 CPC 的临床价值, CPC 合并超声结构异常应用侵入性产前诊断排除, 而不是筛查技术, 因此本研究尚未阐述 CPC 合并超声结构异常的结果。

IRANI 等^[11]认为 iCPC 且孕妇血清学筛查阴性临床意义不大, 张燕妮等^[12]认为 iCPC 一般不建议行染色体核型检查, 因此 CPC 胎儿是否行侵入性产前诊断确定染色体异常存在争议。宋丽娜等^[13]报道核型分析和染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 可应用于胎儿 CPC 的产前诊断, 结果指出 CMA 检测 CPC 胎儿染色体异常更加敏感, 是传统染色体 G 显带核型分析的补充。本研究回顾性分析了 NIPT 应用于 608 例超声提示 CPC 或 CPC 合并其他超声异常孕妇的临床资料和 NIPT 结果, 说明 NIPT 可应用于超声提示胎儿 CPC 的筛查, 且筛查结果的可靠性较高 (PPV 为 53.3%)。超声提示 CPC 胎儿的孕妇担心胎儿可选择 NIPT 筛查, 进而替代侵入性产前诊断, 提高侵入性检查的检出率, 降低阴性率, 减轻产前诊断压力和孕妇的心理负担。

综上所述, CPC 与胎儿染色体异常存在相关性, 包括常见三体、性染色体非整倍体和染色体微缺失/微重复。NIPT 可应用于超声提示胎儿 CPC 的可选筛查技术, 且筛查结果的准确性较高, 有助于提高侵入性产前诊断的检出率, 降低产前诊断压力。

参考文献

- [1] SHAH N. Prenatal diagnosis of choroid plexus cyst: what next?[J]. J Obstet Gynaecol India, 2018, 68(5): 366-368.
- [2] 南钰, 刘宗谕, 张剑, 等. 胎儿脉络丛囊肿与单倍体发生的内在关系[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(37): 2987-2990.
- [3] TWINING P, ZUCCOLLO J, CLEWES J, et al. Fetal choroid plexus cysts: a prospective study and review of the literature[J]. Br J Radiol, 1991, 64(758): 98-102.
- [4] LUO YQ, JIA B, YAN K, et al. Pilot study of a novel multi-functional noninvasive prenatal test on fetus aneuploidy, copy number variation, and single-gene disorder screening[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(4): e00597.
- [5] LIANG DS, CRAM DS, TAN H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes[J]. Genet Med, 2019, 21(9): 1998-2006.
- [6] DAKKALI MS, KARIMI BEHNAGH A, GHASEMI ASSL S, et al. Evaluation of the association between fetal cardiac disorders

- with choroid plexus cyst in fetuses[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(2): 60.
- [7] 王森林, 王朝红, 李景然, 等. 染色体微阵列分析在脉络丛囊肿胎儿产前诊断中的应用[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(6): 430-433.
- [8] OUZOUNIAN JG, LUDINGTON C, CHAN S. Isolated choroid plexus cyst or echogenic cardiac focus on prenatal ultrasound: is genetic amniocentesis indicated?[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(6): 595. e1-595. e3;discussion595. e3.
- [9] 宋婷婷, 徐盈, 黎昱, 等. 胎儿脉络丛囊肿的产前诊断及预后评估[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(8): 619-622.
- [10] 梁萍, 庞丽红, 张柳娟. 胎儿脉络丛囊肿的产前诊断与临床评估[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(3): 213-215.
- [11] IRANI S, AHMADI F, JAVAM M, et al. Outcome of isolated fetal choroid plexus cyst detected in prenatal sonography among infertile patients referred to Royan Institute: a 3-year study[J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(9): 571-576.
- [12] 张燕妮, 梁馨月. 孕中期脉络丛囊肿与染色体异常的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(7): 1067-1069.
- [13] 宋丽娜, 金华, 赵燕, 等. 染色体微阵列分析技术在脉络丛囊肿胎儿产前诊断中的应用分析[J]. *山东医药*, 2018, 58(36): 60-62.

(张咏 编辑)