

不良孕产人群遗传学病因研究*

雷庆华¹, 李九凤¹, 杨秀娥¹, 乔伶俐², 陈亚军², 陈艳³

(广东省韶关市妇幼保健院 1.产前诊断科; 2.遗传实验室; 3.生殖科, 广东 韶关 512026)

摘要: **目的** 通过染色体核型分析及临床外显子测序检测分析不良孕产人群遗传学病因, 更好地指导临床工作。**方法** 收集 2019 年 9 月至 2023 年 9 月因不良孕产史在广东省韶关市妇幼保健院产前诊断门诊就诊的 409 对夫妇为研究对象。分为复发性流产组、异常胎儿组、出生缺陷组。269 对夫妇仅行染色体检查, 52 对夫妇染色体正常进一步临床外显子测序, 88 对夫妇仅行临床外显子测序家系分析。**结果** 染色体检测异常人数 32 例, 总体诊断率 9.97% (32/321), 三组诊断率依次为 12.12%、5.26%、3.03%。外显子测序致病性 (致病性/可能致病性) 检测结果为 38 例, 临床意义不明检测结果 18 例, 总体诊断率 27.14% (38/140), 三组外显子测序异常检出率分别为 13.64% (3/22)、27.16% (22/81)、35.14% (13/37), 出生缺陷组临床意义不明基因变异中 50% (4/8) 经家系分析及重评估后改变了生育决策。**结论** 染色体检查在复发性流产人群临床检测效能最高, 临床外显子测序在出生缺陷儿、不明原因新生儿及婴幼儿死亡人群临床检测效能最高。对基因检测意义不明结果进行家系验证及重分析, 可提高临床外显子检测的阳性率, 使其临床效益最大化。遗传学病因检测可指导不良孕产人群的生育决策, 降低出生缺陷率。

关键词: 染色体核型分析; 临床外显子测序; 不良孕产

中图分类号: R714.2

Genetic etiology of adverse pregnancy and childbirth*

LEI Qinghua¹, LI Jiufeng¹, YANG Xiue¹, QIAO Lingli², CHEN Yajun², CHEN Yan³

(1. Department of Prenatal Diagnosis; 2. Genetic Laboratory; 3. Reproductive Medicine Department, Shaoguan Maternal and Child Health Hospital, Shaoguan, Guangdong 512026, China)

Abstract: **[Objective]** We analyzed the genetic etiology of the populations of adverse pregnancy and childbirth by chromosome karyotype analysis and clinical exome sequencing, for better guide clinical work. **[Methods]** From September 2019 to September 2023, 409 couples who visited the prenatal diagnosis clinic of Shaoguan Maternal and Child Health Hospital due to adverse pregnancy history were collected as research objects. They were divided into recurrent abortion group, abnormal fetal group and birth defect group. Two hundred and sixty-nine couples were performed with chromosome karyotype analysis only, 52 couples were performed with chromosome karyotype analysis and further clinical exome sequencing because of the normal chromosome result, and 88 couples were performed with trio-clinical exome sequencing only. **[Results]** There were 32 cases with abnormal chromosome, the overall detection rate was 9.97% (32/321), and the detection rates of the three groups were 12.12%, 5.26%, 3.03%, respectively. Exome sequencing detected 38 positive cases (pathogenic or likely pathogenic), also detected 18 cases of clinical uncertain significance, the overall detection rate was 27.14% (38/140), the detection rate of exome sequencing in the three groups was 13.64% (3/22), 27.16% (22/81), 35.14% (13/37), respectively. In the birth defect group, 50% (4/8) of the variants of clinical uncertain significance changed reproductive decisions after pedigree analysis and reanalysis. **[Conclusion]** The clinical efficacy of chromosome examination is the highest in recurrent abortion group, and the clinical efficacy of exome sequencing is the highest in birth defect group. To pedigree analysis and reanalysis the cases of uncertain significance can improve the positive rate of clinical exome sequencing and maximize its clinical benefit. Genetic etiology detection can guide the reproductive decision-making of adverse pregnancy and reduce the rate of birth defects.

Keywords: chromosome karyotype analysis; clinical exome sequencing; adverse pregnancy and childbirth

收稿日期: 2024-03-29

* 基金项目: 韶关市科技计划项目 (220601094530487)

目前优生遗传咨询患者中较多见不良孕产史患者夫妇前来进行遗传咨询,越来越多的文献报导不良孕产人群存在一定的遗传学病因^[1-4]。如果能发现遗传相关的病因,就可以精准地指导生育,避免重复不良孕产的悲剧。本研究选取 2019 年 9 月至 2023 年 9 月因不良孕产在广东省韶关市妇幼保健院遗传咨询门诊就诊的 409 对夫妇做为研究对象,分析染色体核型及临床外显子测序结果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 9 月至 2023 年 9 月因不良孕产史在广东省韶关市妇幼保健院产前诊断门诊就诊的 409 对夫妇,其中 269 对夫妇仅行染色体检查,52 对夫妇染色体正常进一步行临床外显子测序,88 对夫妇仅行临床外显子测序家系分析。本研究通过医院伦理委员会审批(YLSC2021032),所有夫妇知情同意。纳入育龄夫妇年龄 18~45 岁,并根据不良孕产史,分为复发性流产组、异常胎儿组、出生缺陷儿组。复发性流产定义为与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周之前的妊娠丢失,包括生化妊娠^[5]。异常胎儿组包括妊娠畸胎、胎儿发育迟缓、死胎异常。出生缺陷儿组纳入的是胎儿期未发现异常的出生缺陷儿包括先天畸形或功能障碍、发育迟缓、不明原因新生儿及婴幼儿死亡等。若同时有早孕复发流产史及胎儿异常史,纳入异常胎儿组。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型检测方法 抽取夫妇外周血,按照 G 显带核型分析技术和细胞遗传学产前诊断管理办法对样本进行培养、收获、滴片、显带以及核型分析^[6]。

1.2.2 临床外显子测序检测方法 委托广州嘉检医学检测有限公司行临床外显子测序。具体实验方法步骤:①通过核酸提取试剂盒(广州嘉检)提取制备外周血、绒毛、羊水基因组 DNA;②基因测序(基因组打断、文库构建及捕获测序),独特定制的探针包含 5 000 个 OMIM 表型相关基因,捕获区域包括全部外显子区,内含子正负 30 bp 以内和已知深度内含子变异,平均测序深度在 200× 以上;③生信分析及数据解读:使用 Burrows-Wheeler Aligner (BWA) 对原始数据进行比对(参考 GRCh37/hg19),call 变异以及注释,变异的注释内容包括人群频率数据库(dbSNP、

ExAC、gnomAD 等),疾病数据库(OMIM、HGMD、ClinVar 等),有害性及保守型预测(SIFT、Polyphen2、MutationTaster、FATHMM 等预测软件),采用内部生物信息学流程(广州嘉检)^[7]提取单核苷酸多态性(SNP)的变异位点进行插入和缺失(InDels)的识别,并进行拷贝数变异(CNVs)分析。根据美国医学遗传学学会(ACMG)指南对变异的致病性进行分类^[8]。该检测分析流程特别适用于解决临床遗传性疾病分析,除外检测单碱基变异、小插入缺失变异还可以检测 CNV(人类基因组 DNA 拷贝数变异:较大片段缺失或重复变异)。

1.2.3 遗传咨询指导优生优育 通过对染色体核型及基因检测结果进行遗传学分析,结合不良生育史情况,给出生育方案支持。

1.3 观察指标

在受检者夫妇受检后 3 个月、半年、1 年、2 年进行追踪随访,确定生育解决情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以百分率(%)表示,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 染色体核型结果分析

共计检出染色体异常 32 例,另有多态 10 例。其中复发性流产组 231 对夫妇,夫妇之一染色体结果异常 28 例,多态 10 例。异常胎儿组 57 对夫妇,夫妇之一染色体异常 3 例。出生缺陷儿组 33 对夫妇,夫妇之一染色体结果异常 1 例。不良孕产夫妇染色体异常诊断率 9.97%(32/321),三组中复发性流产夫妇染色体异常诊断率最高 12.12%(28/231)、其次为异常胎儿组 5.26%(3/57)、出生缺陷儿组 3.03%(1/33)。男女异常携带率相当,最常见异常为平衡易位 21 例,其次为罗氏易位 4 例、平衡易位合并倒位 2 例、性染色体嵌合 2 例、标记染色体嵌合 2 例、嵌合体 1 例。

2.2 染色体检测阳性人数 32 例追踪

平衡易位 21 例:2 例因曾有生育一孩,放弃妊娠。1 例选择三代试管孕助孕未孕,2 例选择自然妊娠未孕。其余 16 例已自然妊娠并顺利分娩,妊娠孕妇有 15 例选择了孕期绒毛或羊水穿刺产前诊断,仅 1 例染色体结果异常,该孕妇曾有死胎引产史,核型为 46,XX,t(9;15)(q34.3;q11.2),绒毛染色体微阵列结果 arr[GRCh37]

9q34.2q34.3(137140847_141018648) × 1, 15q11.2q13.2(22770422_30370018) × 1。该孕妇次年第三次妊娠,绒毛穿刺产前诊断正常,现已生育一健康女婴。余 14 例均结果正常或易位携带顺利分娩。平衡易位合并倒位携带者 2 例选择上级医院三代试管婴助孕,分别为 46, XX, inv(9) (p24.1p22) t(9; 17) (p24.1; p13.1)及 46, X, inv(Y) (P11q11), t(1; 14)(q32; q32), 均成功妊娠顺利分娩。罗氏易位 4 例: 2 例选择自然妊娠未孕, 另 2 例自然妊娠后产前诊断结果正常, 顺利分娩。标记染色体 1 例进一步基因芯片无异常, 已自然妊娠并顺利分娩。标记染色体嵌合 2 例自然妊娠后产前诊断结果无异常顺利分娩。性染色体嵌合异常 2 例尚未孕。

2.3 临床外显子测序结果分析

共检测 140 对夫妇, 52 对仅夫妻联合筛查, 88 对含先证者家系检查。致病性(包括致病/可能致病)检测结果为 38 例, 其中染色体数目及致病性 CNV(拷贝数变异) 10 例, 此 10 例异常均得到 CNV-seq 验证, 致病性基因异常 28 例, 临床意义不明基因异常 18 例。总体诊断率 27.14% (38/140), 三组外显子测序诊断率分别为 13.64% (3/22)、27.16% (22/81)、35.14% (13/37)。

复发性流产组 22 对夫妇均为夫妻联合筛查, 结果异常 3 例, 临床意义不明基因变异 1 例。包括常染色体显性遗传病 1 例(2 类可能致病)、常染色体隐性遗传病 2 例(1 例为 2 类/2 类可能致病、1 例为 2 类可能致病/3 类意义不明), 母源致病性 CNV1 例。异常胎儿组夫妇 81 对, 结果异常 22 例, 14 对夫妇为既往胎儿异常史行夫妻联合筛查, 2 例结果异常, 诊断率 14.29% (2/14); 67 对夫妇为妊娠中胎儿异常行产前诊断家系检查, 20 例结果异常, 诊断率 29.85% (20/67)。胎儿异常

包括胎儿多发畸形 8 例; 唇腭裂 5 例; 神经系统异常 8 例; 骨骼系统畸形 13 例; 泌尿系统畸形 7 例; 循环系统畸形 3 例; 消化系统畸形 3 例; FGR21 例(含头围小于-3SD9 例); 水肿胎 6 例; 淋巴水囊瘤 4 例(其中 1 例孕中期复杂心脏畸形); 死胎 3 例。致病性检测结果 22 例, 包括染色体数目异常 3 例(21 三体嵌合 1 例, 45, X2 例)、致病性 CNV 4 例(母源 1 例、新发 3 例)、16 号染色体母源单亲二体 1 例, 常染色体显性单基因遗传病 10 例(新发 7 例, 母源 2 例, 父源 1 例), 常染色体隐性单基因遗传病 3 例, X 连锁隐性单基因遗传病 1 例。基因变异临床意义不明 8 例。

出生缺陷儿组 37 对夫妇, 结果异常 13 例, 16 对夫妇行夫妻联合筛查, 4 例结果异常, 诊断率 25% (4/16); 21 对夫妇行含患儿在内的家系检查, 9 例结果异常, 诊断率 42.86% (9/21)。患儿包括智力障碍 4 例; 自闭症 1 例; 精神运动发育迟缓 5 例; 脑瘫 7 例; 癫痫 1 例、耳聋 5 例(3 例单纯耳聋、1 例耳聋伴行走障碍、1 例伴身材矮小、漏斗胸、卵圆孔未闭)、小胖威利综合征 1 例、婴幼儿期死亡 13 例。致病性检测结果 13 例, 包括致病性 CNV 2 例(新发), 常染色体显性单基因遗传病 6 例(新发 4 例, 母源 1 例, 父源 1 例), 常染色体隐性单基因遗传病 3 例, X 连锁隐性单基因遗传病 2 例。基因变异临床意义不明 8 例。

三组不良孕产人群外显子测序致病性或可能致病性基因变异结果追踪见表 1。4 例临床意义不明基因变异经家系验证或重评估具有一定临床意义, 见表 2。

表 1 临床外显子测序致病性基因变异结果

序号	异常种类	检查对象	外显子测序结果	遗传方式	致病性	关联疾病	生育指导
1	复发流产	夫妇	女方 <i>TREX1</i> 基因 c.294dupA 杂合变异	AD	2 类	与系统性红斑狼疮易感	指导风湿免疫科就诊, 未孕
2	复发流产	夫妇	双方 <i>FLG</i> 基因 c.12064A>T 杂合变异	AR	2/2 类	异位性皮肤炎易感性 2 型、寻常型鱼鳞病	顺其自然, 未孕
3	唇腭裂	家系	<i>RUNX1</i> 基因 c.948_960del (p.E316Dfs*8) 杂合变异	AD 新发	2 类	该基因缺失的可表现出腭裂 (PMID:22759671, 19000669)	引产
4	淋巴水囊瘤	家系	<i>KMT2D</i> 基因 c.4222T>C 杂合变异	AD 新发	2 类	歌舞伎综合征 I 型	中期彩超复查: 复杂心脏病, 引产
5	脑积水	家系	<i>LICAM</i> 基因 c.1555C>T 变异, 半合子	XL 母源	2 类	先天性侧脑室导水管狭窄引起的脑积水相关。	另外发现女方 <i>DDX3X</i> 基因 c.878_879del 变异, X 连锁, 2 类可能致病。引产

续表 1 临床外显子测序致病性基因变异结果

序号	异常种类	检查对象	外显子测序结果	遗传方式	致病性	关联疾病	生育指导
6	多发畸形	家系	<i>FGFR</i> 基因 c.758C>G 杂合变异	AD 新发	1 类	舟状头-上颌后缩-精神发育迟缓相关	引产
7	股骨粗短、弯曲	家系	<i>COL1A1</i> 基因 c.1821+1G>A 杂合变异	AD 母源	2 类	成骨不全	保留胎儿,已生育
8	长骨短(小于-4SD)	家系	<i>COL2A1</i> 基因 c.1177G>A(p.G393S) 杂合变异	AD 母源	2 类	<i>COL2A1</i> 相关 II 型胶原蛋白病	引产,下一胎产前诊断正常,已生育
9	四肢短肢畸形	家系	<i>FLNB</i> 基因 c.5189C>G(p.P1730R) 杂合变异	AD 新发	2 类	成骨不全 I 型	引产,下一胎自然妊娠,彩超无异常,已生育
10	NT 增厚、长骨弯曲成角	家系	<i>SOX9</i> c.338T>C 杂合变异	AD 新发	2 类	弯曲性躯体发育不良伴常染色体性别发育异常	引产,下一胎自然妊娠,彩超无异常,已生育
11	致死性骨发育不良(2 次)	家系	<i>DYNC2H1</i> 基因 c.5959A>G 母源/ c.2989_2990del 父源,复合杂合变异	AR	2/2 类	短肋骨胸部发育不良 3 型伴或不伴多指	选择三代试管助孕,未孕
12	骨骼多发畸形	家系	<i>COL1A2</i> 基因 c.1774G>A 杂合变异	新发 AD	1 类	成骨不全症 II 型/III 型/IV 型相关。	引产
13	双肾积水引产史	夫妇	双方 <i>SMN1</i> 第 7 号外显子杂合缺失	AR	1/1 类	脊肌萎缩症	未孕,要求自然妊娠产前诊断
14	巨膀胱、双肾积水	家系	<i>ACTG2</i> c.536T>C 杂合变异	AD 新发	2 类	内脏肌病/巨膀胱-微结肠-肠蠕动不足综合征 5 型	引产
15	FGR	家系	<i>GJB2</i> 基因 c.109G>A 纯合变异(母来源(外显不全))	AR	1/1 类	常染色体隐性遗传性耳聋 1A 型/3A 型	告知耳聋风险,出生后听力正常
16	死胎	夫妇	男方 <i>CTNND1</i> 基因 c.2832_2833delinsTT 杂合变异	AD	2 类	Blepharocheilodontic 综合征 2 型相关	男方无症状,考虑与死胎无关,未孕
17	新生儿期死亡	夫妇	<i>MMUT</i> 基因 c.323G>A 及 c.1280G>A 复合杂合变异	AR	2/2 类	甲基丙二酸血症	妊娠后产前诊断,结果异常引产
18	婴幼儿期死亡 3 次	夫妇	女方 <i>CYBB</i> 基因 c.1462-2A>G 杂合变异	XL	2 类	X 连锁慢性肉芽肿病/免疫缺陷 34 型相关	妊娠后产前诊断,生育一健康女婴
19	婴幼儿期死亡	夫妇	<i>SMN1</i> 第 7 号外显子纯合缺失	AR	1 类	脊肌萎缩症	妊娠后产前诊断正常,已生育
20	婴幼儿期死亡	夫妇	<i>HCF1</i> 基因 c.344C>T 杂合变异	XL	2 类	甲基因丙二酸血症合并同型胱氨酸血症 cblX 型	妊娠后产前诊断正常,已生育
21	出生缺陷(耳聋)	家系	<i>SLC26A4</i> 基因 c.1079C>T 母源/ c.1229C>T 父源,复合杂合变异	AR	1/1 类	耳聋	选择妊娠后产前诊断,未孕
22	出生缺陷(耳聋)	家系	<i>GJB2</i> 基因 c.109G>A 杂合变异(外显不全)	AD 母源	1 类	常显遗传耳聋 3A 型	母亲无症状,要求自然妊娠,未孕
23	出生缺陷(耳聋伴身材矮小、鸡胸、卵圆孔未闭)	家系	<i>PTPN11</i> 基因 c.181G>A 杂合变异	AD 新发	1 类	Noonan 综合征	选择妊娠后产前诊断,未孕

表 2 临床外显子测序临床意义不明基因变异

序号	异常种类	检查对象	外显子测序结果	遗传方式	致病性	关联疾病	生育指导
1	唇腭裂	家系	<i>IRF6</i> 基因 c.379+4A>G 杂合变异	AD 母源	3 类意义不明	Van der Woude 综合征 2 型(PMID 18247422)	家系验证共分离,指导三代试管助孕,未孕,现准备再次助孕
2	新生儿期死亡	家系	<i>MTM1</i> 基因 c.583T>C 半合变异	XL 母源	3 类意义不明	肌小管肌病	家系验证共分离,重分析接近可能致病性评分。指导三代试管助孕,未孕
3	出生缺陷(耳聋)	家系	<i>MYO15A</i> 基因复合杂合变异 c.3693-2A>G/母源, c.4538C>T, 父源	AR	2/3 类	耳聋	家系验证共分离。已开始三代试管助孕
4	出生缺陷(智障、特殊面容)	家系	<i>IDS</i> 基因 c.213C>A 半合变异	XL 母源	3 类意义未明	黏多糖贮积症 II 型	家系验证共分离,转上级医院功能试验,结果未出,文献已有致病性病例报道,指导三代试管助孕,未开始备孕

3 讨论

不良孕产史是指发生过孕期流产、死胎死产、出生缺陷、新生儿或婴儿死亡以及先天发育相关疾病的生育史^[9]。超过 50% 早期自然流产是由于染色体异常所致。染色体异常与不良孕产史密切相关^[2]，而在伴发胎儿结构畸形导致的妊娠终止、宫内胎儿死亡或新生儿死亡的妊娠中，第二代测序基因检测诊断率可达到 20%~37%^[10]。不良孕产形式多样，遗传学病因复杂，相关遗传学检测存在不同的临床效价。

本研究夫妇之一染色体异常检出共 32 例，其中复发性流产组染色体异常诊断率最高为 12.12% (28/231)。染色体异常种类中平衡易位携带者最为常见，携带者生殖细胞在减数分裂、同源重组时形成四射体，可形成染色体不平衡配子，生育下一代 1/18 染色体正常，1/18 平衡易位携带，16/18 染色体缺失或重复异常^[11]。袁振亚等^[12]在 42 个平衡易位 PGT 周期中获得 31.45% 整倍体率胚胎，活产率 72.2%。李太旻等^[13]在 247 个平衡易位 PGT 周期中每移植周期活产率为 43.98%，累积活产率为 34.71%。平衡易位妊娠成功率均高于理论值。本研究 21 例平衡易位携带者有 15 例自然妊娠产前诊断结果正常，顺利分娩，另有 1 例产前诊断异常引产，再次妊娠产前诊断结果正常，顺利分娩。此 16 例既往不良生育情况分别为 1 例死胎 2 次，1 例畸胎 1 次，1 例生育一智力障碍患儿，13 例复发性流产。笔者推测平衡易位携带者若能度过早孕流产关，异常风险下降，平衡易位携带者夫妇实际上的正常生育率可能比理论推测高。

目前，有少数研究二代测序应用于生殖领域如复发性流产，发现高达 60% 的夫妻有导致复发性流产或胎儿丢失的候选基因变异^[14]，若复发性流产病人染色体核型检查正常，可进一步提供二代测序检查。笔者追踪 22 例复发性流产患者进一步基因检测，未发现明确与早期流产相关基因变异。由于病例数较少，复发性流产基因异常有待于进一步深入挖掘。

本研究临床外显子测序在出生缺陷儿组诊断率最高 35.14% (13/37)，其次为异常胎儿组诊断率 27.16% (22/81)。这与 QUINLAN-JONES 等^[10]报导的结果相近。王逾男等^[15]在 62 例胎儿肾脏实质回声增强的产前诊断结果与预后分析中发现

完善家系全外显子测序检查，能额外提高 30.8% 的罕见的单基因病检出率。另外，本研究比较了异常胎儿及出生缺陷儿两组人群，含先证者外显子家系测序较夫妻联合外显子测序诊断率明显增高，多为新发病变，病因的明确可缓解不良孕产夫妇的焦虑情绪，并有利于下一胎生育指导。建议尽量完善含先证者在内的外显子家系测序。出生缺陷患儿中 8 例结果意义不明，有 4 例经扩大家系验证分析，结果共分离。其中 1 例新生儿期死亡患儿为 *MTM1* 基因 c.583T>C 半合变异，与肌小管肌病相关，3 类意义不明。其母亲、外婆、大姨均有生育男孩新生儿死亡史，3 人均均为 *MTM1* 基因变异携带者，家族中共 10 人行家系验证结果共分离，实验室重评估接近可能致病性评分。该组意义不明患者中 50% (4/8) 经扩大家系验证分析或重评估后，致病性风险增加，可进一步知情选择三代试管助孕或产前诊断。综上所述，对于既往有异常胎儿史及缺陷儿生育史夫妇，临床外显子测序检测具有较高的临床检测效能。基因变异临床意义未明时，应进一步扩大家系验证重分析，指导夫妻下一胎妊娠优生方案。

综上所述，染色体检查在复发性流产人群临床检测效能最高，临床外显子测序在出生缺陷儿、不明原因新生儿及婴幼儿死亡人群临床检测效能最高。对基因检测意义不明结果进行家系验证及重分析，可提高临床外显子检测的阳性率，使其临床效益最大化。遗传学病因检测可指导不良孕产人群的生育决策，降低出生缺陷率。

参考文献

- [1] SLAVOTINEK A, REGO S, SAHIN-HODOGLUGIL N, et al. Diagnostic yield of pediatric and prenatal exome sequencing in a diverse population[J]. NPJ Genom Med, 2023, 8(1): 10.
- [2] 刘骐源, 孙迪, 王南飞. 698 对孕史不良夫妇外周血染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(9): 1072-1073, 1104.
- [3] GUO W, LAI YC, YAN ZQ, et al. Trio-whole-exome sequencing and preimplantation genetic diagnosis for unexplained recurrent fetal malformations[J]. Hum Mutat, 2020, 41(2): 432-448.
- [4] TOLUSSO LK, HAZELTON P, WONG B, et al. Beyond diagnostic yield: prenatal exome sequencing results in maternal, neonatal, and familial clinical management changes[J]. Genet Med, 2021, 23(5): 909-917.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.
- [6] 易翠兴, 潘敏, 廖灿, 等. 741 例胎儿脐血染色体核型分析[J].

中华医学遗传学杂志, 2004(3): 299-300.

[7] QI QW, JIANG YL, ZHOU XY, et al. Simultaneous detection of CNVs and SNVs improves the diagnostic yield of fetuses with ultrasound anomalies and normal karyotypes[J]. Genes, 2020, 11(12): 1397.

[8] 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.

[9] 侯巧芳, 廖世秀. 不良孕产史的再生育咨询[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3): 164-167.

[10] QUINLAN-JONES E, LORD J, WILLIAMS D, et al. Molecular autopsy by trio exome sequencing (ES) and postmortem examination in fetuses and neonates with prenatally identified structural anomalies[J]. Genet Med, 2019, 21(5): 1065-1073.

[11] DAVIS JR, ROGERS BB, HAGAMAN RM, et al. Balanced reciprocal translocations: risk factors for aneuploid segregant viability[J]. Clin Genet, 1985, 27(1): 1-19.

[12] 袁振亚, 袁牧, 黄晓洁, 等. 平衡易位携带者 61 个胚胎植入前遗传学检测周期的结局分析[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(21): 40-45.

[13] 李太旻, 李蓉, 黄锦, 等. 平衡易位携带者性别对复发性流产夫妇胚胎移植结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(1): 36-42.

[14] RAJCAN-SEPAROVIC E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss-approaches and outcomes[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(2): 103644.

[15] 王逾男, 黄伟伟, 刘畅, 等. 胎儿肾脏实质回声增强的产前诊断结果与预后分析[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(7): 541-546.

(方丽蓉 编辑)