

Chin Med J (Engl), 2017, 130 (11): 1269-1275.

[12] Massenburg B B, Himel H N, Blue R C, et al. Magnetic resonance imaging in proximal venous outflow obstruction [J]. Ann Vasc Surg, 2015, 29 (8): 1619-1624.

[13] Ou-Yang L, Lu G M. Underlying anatomy and typing diagnosis of May-Thurner syndrome and clinical significance; an observa-

tion based on CT [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41 (21): 1284-1291.

[14] Harbin M M, Lutsey P L. May-Thurner syndrome: history of understanding and need for defining population prevalence [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18 (3): 534-542.

## • 临床研究 •

# 染色体微阵列分析技术在超声异常胎儿产前遗传学诊断中的应用价值

福建医科大学附属南平第一医院妇产科 (南平 353000) 黄洁 王翠兰

**【摘要】 目的** 探究染色体微阵列分析 (CMA) 技术在超声异常胎儿产前遗传学诊断中的应用价值。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2019 年 12 月就诊于我院的 145 例超声检测发现胎儿异常的孕妇, 均进行常规染色体核型分析和 CMA 检测, 分析单核苷酸多态性微阵列 (SNP array) 检测结果, 并对致病 CMA 结果进行分析。**结果** 145 例超声异常的胎儿中, 检出非整倍体 8 例, 检出率 5.52%;  $\geq 10$  Mb 染色体重复/缺失 5 例, 检出率 3.45%;  $< 10$  Mb 染色体微重复/缺失 11 例, 检出率 7.59%。121 例核型正常的胎儿中, 致病性基因拷贝数变异 (CNV)、临床意义不明确 CNV (VOUS)、良性 CNV 分别占 7.44%、88.43%、4.13%。9 例致病 CNV 经 CMA 检测出心脏畸形伴变异型 Dandy-Walker 畸形 1 例、心脏畸形伴 DiGeorge 综合征 2 例、心脏畸形 1 例、肺发育畸形 1 例、双侧侧脑室扩张伴小脑横径小于正常预测值  $M-2.8$  SD 1 例、双侧侧脑室增宽伴小脑横径小于正常预测值  $M-3$  SD 1 例、胎儿生长受限伴鼻骨缺失 1 例, 胎儿生长受限 1 例。**结论** CMA 技术可有效发现超声异常胎儿的染色体微重复/微缺失, 对产前遗传学诊断具有重要价值。

**【关键词】** 异常胎儿; 染色体微阵列分析; 超声; 产前诊断; 遗传学技术

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)04-0005-04

**Application value of chromosome microarray analysis in prenatal genetic diagnosis of abnormal fetus detected by ultrasound** HUANG Jie, WANG Cuilan. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanping First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Nanping, Fujian 350000, China

**【Abstract】 Objective** To explore the application value of chromosome microarray analysis (CMA) in prenatal genetic diagnosis of abnormal fetus detected by ultrasound. **Methods** A total of 145 cases of pregnant women with fetal abnormalities detected by ultrasound in our hospital from March 2017 to December 2019 were selected and all underwent routine chromosome karyotype analysis and CMA detection. The results of single nucleotide polymorphism microarray (SNP array) and the results of pathogenic CMA were analyzed. **Results** Among the 145 abnormal fetuses detected by ultrasound, 8 cases of aneuploidy were detected, with a detection rate of 5.52%; 5 cases of chromosome duplication/deletion  $\geq 10$  Mb were detected, with a detection rate of 3.45%. There were 11 cases of  $< 10$  Mb chromosome microduplication/deletion, and the detection rate was 7.59%. Among the 121 fetuses with normal karyotype, pathogenic gene copy number variation (CNV), clinically ambiguous CNV (vous) and benign CNV accounted for 7.44%, 88.43% and 4.13% respectively. Nine cases of pathogenic CNV were detected by CMA, including one case of cardiac malformation with variant Dandy Walker malformation, two cases of cardiac malformation with DiGeorge syndrome, one case of cardiac malformation, one case of pulmonary developmental malformation, one case of bilateral lateral ventricular dilatation with cerebellar transverse diameter less than the normal prediction value  $M-2.8$  SD, one case of bilateral lateral ventricular widening with cerebellar measurement value less than the normal prediction value  $M-3$  SD, and one case of fetal growth restriction with nasal bone loss, and one case of fetal growth restriction. **Conclusion** The CMA technology can effectively detect chromosome microduplication/microdeletion of abnormal fetus detected by ultrasound, and it is of great value for prenatal genetic diagnosis.

**【Key words】** abnormal fetus; chromosome microarray analysis; ultrasound; prenatal diagnosis; genetic technology

产前诊断是指对可疑出生缺陷的胎儿在出生前应用如影像学、生物化学、细胞遗传学及分子生物学技术等各种检测手段全面评估胎儿在宫内的发育状况,对先天性和遗传性疾病做出诊断,为胎儿宫内治疗及选择性终止妊娠提供依据。随着医学技术的发展,超声检测因简单、方便、快捷等优势广泛应用于产前诊断中。早期超声检测可以筛查出大多数的胎儿结构异常,对于致死性、致残性结构异常,孕妇可选择终止妊娠,从而减少缺陷儿的出生。但对于脑室轻度扩张、心室强光点、肾盂扩张等微小的结构异常和软指标异常,选择妊娠结局较为困难。针对此类胎儿,如能排除染色体异常,则可以减少孕妇及其家属对妊娠结局的选择困难。因此,对超声异常胎儿行产前遗传学诊断十分重要。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术是新兴的染色体分析技术,主要包括单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)技术和基于微阵列比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)技术<sup>[1]</sup>。CMA可以发现传统染色体核型分析无法检测的染色体微缺失/微重复,可有效检测出 20 kb 以上的基因拷贝数变异(copy number variation, CNV)<sup>[2]</sup>。本研究主要探究 CMA 技术在超声异常胎儿产前遗传学诊断中的应用价值。具体内容如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**本研究已获院内医学伦理委员会批准。选取 2017 年 3 月至 2019 年 12 月就诊于我院的 145 例超声检测发现胎儿异常的孕妇,行常规染色体核型分析和 CMA 检测。孕妇年龄 22~43 (29.58±3.50) 岁;孕周 18~25 (21.50±2.65)

周。纳入标准:均行超声检测,且超声提示胎儿软指标或结构异常;患者家属已签知情同意书。排除标准:胎儿父母一方或双方有染色体问题;以往有不良妊娠史者;非侵入性产前筛查风险较高者;沟通障碍者。

**1.2 方法:**采用羊水穿刺针在超声引导下抽取孕妇的羊水 30 mL (10 mL 用于 CMA 检测, 20 mL 用于染色体核型分析)。参照 In-finium HD Assay 标准操作对样本进行 DNA 裂解、连接、扩增、纯片、定量、片段化、标记、杂交、洗涤染色、扫描和分析, CMA 检测所用芯片为 CytoScan 750 k, 根据 DNA 片段拷贝数的散点图对 CNV 情况进行分析。

**1.3 评价指标:** CNV 的判定可参照基因组变异数据库(Database of Genomic Variants, DGV)、孟德尔人类遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)、疾病表型数据库(Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resource, DECIPHER)、基因组浏览器(<http://genome.ucsc.edu/>, UCSC)等数据库进行划分:致病性 CNV、临床意义不明确 CNV (临床意义不明变异 variants of unknown significance, VOUS)、良性 CNV。如 CMA 检测结果为致病性 CNV, 且确定为染色体缺失/重复综合征, 需对胎儿父母行 CMA 检测, 评估其再次生育风险。

## 2 结果

**2.1 SNP array 检测结果:**145 例超声异常的胎儿中, 非整倍体检出 8 例, 检出率 5.52%; ≥10 Mb 染色体重复/缺失检出 5 例, 检出率 3.45%; <10 Mb 染色体微重复/缺失检出 11 例, 检出率 7.59%。详情见表 1。

表 1 超声异常胎儿 SNP array 检测结果 [n (%)]

超声异常类型	非整倍体	≥10 Mb 染色体重复/缺失	<10 Mb 染色体微重复/缺失	正常	合计
多系统结构畸形	2 (1.38)	1 (0.69)	0	4 (2.76)	7 (4.83)
多系统结构畸形 + 非结构畸形异常	1 (0.69)	0	0	2 (1.38)	3 (2.07)
单系统结构畸形	0	0	3 (2.07)	9 (6.21)	12 (8.28)
单系统结构畸形 + 非结构畸形异常	0	1 (0.69)	1 (0.69)	17 (11.72)	19 (13.10)
多发非结构异常	2 (1.38)	3 (2.07)	5 (3.45)	46 (31.72)	56 (38.62)
单发非结构异常	3 (2.07)	0	2 (1.38)	43 (29.66)	48 (33.10)
合计	8 (5.52)	5 (3.45)	11 (7.59)	121 (83.45)	145 (100)

**2.2 CMA 检测结果:**121 例核型正常的胎儿中, 致病性 CNV 9 例、VOUS 107 例、良性 CNV 5 例,

分别占 7.44%、88.43%、4.13%。其中, 9 例致病性 CNV 的 CMA 结果详见表 2。

表 2 9 例致病性 CNV 的 CMA 结果分析

病例	畸形	致病基因	CMA 结果
1	心脏畸形伴变异型 Dandy-Walker 畸形	TBX4 (601719), SEPT9 (604061) 等 169 个 OMIM 基因	17 号染色体 17q23.2q25.3 区段存在 19.8 Mb 片段的重复
2	心脏畸形伴 DiGeorge 综合征	CLTCL1 (601273), HIRA (600237), TBX1 (602054) 等 44 个 OMIM 基因	22 号染色体 22q11.21 区段存在 3.1 Mb 片段的缺失
3	心脏畸形伴 DiGeorge 综合征	CLTCL1 (601273), HIRA (600237), TBX1 (602054) 等 44 个 OMIM 基因	22 号染色体 22q11.21 区段存在 3.1 Mb 片段的缺失
4	心脏畸形	SHOX (312865), STS (300747) 等 128 个 OMIM 基因	X 染色体 Xp22.33p21.1 区段存在 33.4 Mb 片段的缺失
5	肺发育畸形	VPS53 (615850) 等 6 个 OMIM 基因	17 号染色体 17p13.3 区段存在 594.3 kb 片段的重复
6	双侧侧脑室扩张伴小脑横径小于正常 预测值 M-2.8 SD	ERMARD (C6orf70, 615532) 等 28 个 OMIM 基因 ZMYND11 (608668) 等 7 个 OMIM 基因	6 号染色体 6q26q27 区段存在 8.9 Mb 片段的缺失 10 号染色体 10p15.3 区段存在 1.5 Mb 片段的重复
7	双侧侧脑室增宽伴小脑测值小于正常 预测值 M-3 SD	AKT3 (611223) 等 115 个 OMIM 基因 TERT (187270), CTNND2 (604275) 等 55 个 OMIM 基因	1 号染色体 1q41q44 区段存在 27.8 Mb 片段的重复 5 号染色体 5p15.33p14.1 区段存在 27.4 Mb 片段的缺失
8	胎儿生长受限伴鼻骨缺失 1 例	COL4A5 (303630), CHM (300390), POU3F4 (300039), AMMECR1 (300195) 等 309 个 OMIM 基因	X 染色体 Xq11.1q27.3 区段存在 85.1 Mb 片段的嵌合型缺失
9	胎儿生长受限	PMP22 (601097) 等 6 个 OMIM 基因	17 号染色体 17p12 区段存在 1.4 Mb 片段的缺失

注：不含 8 例非整倍体。

### 3 讨论

遗传病是由致病基因控制或遗传物质改变引发的疾病，而产前遗传性疾病包括胎儿基因病、染色体病、线粒体病。其中染色体病是较为严重的遗传病，是因染色体结构或数目异常引发的疾病，临床上多表现为综合征，会导致流产、先天畸形、死胎或新生儿死亡<sup>[3]</sup>。目前，染色体 G 显带核型分析是产前胎儿染色体检查的金标准，可有效检测出染色体较大的结构重排以及非整倍体，但该检测方法耗时较长，对实验室要求较高，需培养细胞 10~14 d，且只能检出 10 Mbp 以上的可见重排，容易漏诊染色体微缺陷/微重复，临床价值有限<sup>[4-5]</sup>。

本研究结果显示，145 例超声异常的胎儿中，非整倍体检出 8 例，检出率 5.52%；≥10 Mb 染色体重复/缺失检出 5 例，检出率 3.45%；<10 Mb 染色体微重复/缺失检出 11 例，检出率 7.59%。121 例核型正常的胎儿中，致病性 CNV、VOUS、良性 CNV 分别占 7.44%、88.43%、4.13%。9 例致病性 CNV 经 CMA 检测出心脏畸形伴变异型 Dandy-Walker 畸形 1 例、心脏畸形伴 DiGeorge 综合征 2 例、心脏畸形 1 例、肺发育畸形 1 例、双侧侧脑室扩张伴小脑横径小于正常预测值 M-2.8 SD

1 例、双侧侧脑室增宽伴小脑测值小于正常预测值 M-3 SD 1 例、胎儿生长受限伴鼻骨缺失 1 例，胎儿生长受限 1 例。说明 CMA 技术可有效发现超声异常胎儿的染色体微重复/缺失，对产前遗传学诊断具有重要价值。原因在于，CMA 技术是利用涵盖大量染色体重要片段的高密度 DNA 探针与经荧光标记的样品 DNA 特异性杂交，检测杂交后的荧光信号强度，并对杂交信号进行分析，从而获得样品分子的序列和数量等信息<sup>[6-7]</sup>。CMA 技术可依据探针的组成成分 SNP array、aCGH 两种技术，均可有效检测 CNV，aCGH 的芯片是靶向微阵列，对 CNV 的分辨率高于 SNP array 技术，而 SNP array 检测范围高于 aCGH，还可以查出单亲二倍体、杂合性缺失、三倍体或多倍体<sup>[8-10]</sup>。产前超声检查出胎儿异常后，建议进行胎儿染色体核型分析以及 CMA 技术联合检查。CMA 检查对微小 DNA 片段扩增或丢失具有极高的敏感性，但其也存在一些缺点，如无法确定扩增或丢失的位置及大小<sup>[11]</sup>。

综上所述，CMA 技术可有效发现超声异常胎儿的染色体微重复/缺失，对产前遗传学诊断具有重要价值。

## 参考文献

- [1] 宋婷婷, 张建芳, 党颖慧, 等. 染色体微阵列分析在超声软指标产前诊断中的应用价值 [J]. 西部医学, 2019, 31 (4): 513-517.
- [2] 郭莉, 何铁群, 黄华梅, 等. 胎儿鼻骨发育异常 109 例的染色体核型和微阵列分析 [J]. 广东医学, 2019, 40 (4): 514-518.
- [3] 田雨, 胡婷, 刘珊玲, 等. 染色体微阵列技术在先天性心脏病胎儿诊断中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (6): 919-920.
- [4] 吴莉, 邓璐莎, 朱晓丹, 等. 染色体微阵列芯片分析技术在产前诊断中的应用 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (1): 139-141.
- [5] 李茹, 邓琼, 廖灿. 染色体微阵列技术在超声异常胎儿预后评估中的应用 [J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34 (11): 803-806.
- [6] 李闪闪, 张艳芳, 谢丰华, 等. CMA 和核型分析在胎儿染色体异常诊断中的临床价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (3): 126-129.
- [7] 王敏, 王昊, 毛爱芬, 等. 染色体微阵列联合核型分析在 NT 增厚胎儿的产前诊断研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29 (4): 465-468.
- [8] 孙丽娟, 吴青青, 姚苓, 等. 结合产前超声诊断评价染色体微阵列分析在 Dandy-Walker 综合征胎儿病因解释及产前咨询中的应用价值 [J]. 中国医药, 2017, 12 (7): 1069-1073.
- [9] 王咏梅, 曹荔, 吴云, 等. 胎儿超声结构畸形与染色体微阵列分析的相关性 [J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25 (12): 919-922.
- [10] 宋婷婷, 万陕宁, 黎昱, 等. 染色体微阵列分析技术在侧脑室增宽胎儿产前诊断中的应用价值 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42 (10): 902-908.
- [11] 胡婷, 王嘉敏, 张竹, 等. 染色体微阵列分析技术在超声异常胎儿产前诊断中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34 (3): 317-320.

## • 临床研究 •

## 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病的关系探讨

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院消化内科 (福州 350001) 许雪峰 陈彦<sup>1</sup> 赵洁馨<sup>2</sup> 郑承超<sup>3</sup> 林雄峰<sup>4</sup> 吴芳梅 黄艳芳 黄雪梅 郑铭<sup>2,5</sup>

**【摘要】 目的** 探讨幽门螺杆菌 (Hp) 感染与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的关系。**方法** 收集我院行快速尿素酶试验同时行腹部超声检查的住院患者共 920 例, 根据有无合并 NAFLD, 分为 NAFLD 组及对照组, 通过二元 logistic 回归分析 Hp 感染与 NAFLD 的关系。**结果** 总研究对象中, NAFLD 组 (387 例) Hp 阳性者为 98 例, 对照组 (533 例) Hp 阳性者为 119 例, NAFLD 组 Hp 感染率较对照组高 (25.3% vs 22.3%), 但两组 Hp 感染率差异无统计学意义 ( $P=0.291$ ); 但在 DM 人群中, NAFLD 组 (94 例) Hp 阳性者 27 例, 对照组 (61 例) Hp 阳性者 9 例, NAFLD 组较对照组 Hp 感染率高 (28.7% vs 14.8%), 且两组差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.048$ ,  $P=0.048$ )。在调整除 TC、LDL-C、HDL-C 等 3 个血脂指标之外的其他因素后, 二元 logistic 回归分析仍显示两组 Hp 感染率差异有统计学意义 ( $P=0.030$ )。而在调整上述 3 个血脂指标后, 两组 Hp 感染率差异无统计学意义 ( $P=0.215$ )。另该 3 个血脂指标中只发现 LDL-C 与 NAFLD 存在关联 ( $P=0.000$ )。**结论** DM 患者 Hp 感染与 NAFLD 存在关联, 且两者之间的关联可能是通过 LDL-C 介导。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 非酒精性脂肪性肝病; 糖尿病; 低密度脂蛋白胆固醇

**【中图分类号】** R575.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2022)04-0008-04

**Relationship between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease** XU Xuefeng, CHEN Yan, ZHAO Jiexin, ZHEN Chenchao, LIN Xiongfeng, WU Fangmei, HUANG Yanfang, HUANG Xuemei, ZHENG Ming. Department of Medical Gastroenterology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between Helicobacter pylori (Hp) infection and Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 920 inpatients who underwent rapid urease test and abdominal ultrasonography were collected. According to the presence or absence of NAFLD, they were divided into NAFLD group and control group. Logistic regression analysis was used to study the relationship between Hp infection and NAFLD. **Results** Among the total study

基金项目: 福建省科技计划社会发展引导性 (重点) 项目 (2019Y0056)

1 福建省立金山医院内科; 2 干部特诊科; 3 福建省老年医院消化内科; 4 福建省立金山医院内镜中心; 5 通信作者, Email: yuan970936@sina.com