

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.001

广州地区 6 000 例羊水细胞染色体核型分析及其产前诊断价值探讨*

刘海波,丘文君,郑育红,赖炜强,孙筱放[△]

(广州医科大学附属第三医院妇产科研究所实验室/广东省产科重大疾病实验室,广州 510150)

[摘要] **目的** 分析羊水细胞染色体,比较不同异常核型的发生率及其在产前诊断中的应用价值。**方法** 选择 2010 年 1 月至 2013 年 9 月到该院就诊有产前诊断指征的孕妇 6 000 例,行羊膜腔穿刺术、传代法羊水细胞培养及胎儿染色体核型分析。**结果** 6 000 例羊水培养成功 5 994 例(99.90%),异常核型 193 例(3.22%)。其中,染色体数目异常 108 例,占异常核型的 55.96%,以 21 三体为主,占数目异常的 67.59%(73/108);结构异常 60 例,占异常核型的 31.09%,其中平衡性结构重排 38 例(19.69%),非平衡性结构重排 22 例(11.40%);嵌合体 25 例(12.95%)。将孕妇按进行穿刺的首要指征分为 6 组,血清学筛查高风险组和高龄组分别占受检人数 41.62%和 33.70%,B 超检查示胎儿异常组和夫妇一方染色体异常组的核型异常检出率分别为 5.56%和 20.00%,与其他组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 传代法羊水细胞体外培养对核型分析具有实用性。羊水染色体核型分析是安全、有效的诊断胎儿染色体病的方法。

[关键词] 产前诊断;羊水;细胞培养;核型分析**[中图分类号]** R446**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)15-2017-03

Investigation on 6 000 cases of chromosomal karyotypes of amniotic fluid cells and their prenatal diagnostic values in Guangzhou area*

Liu Haibo, Qiu Wenjun, Zheng Yuhong, Lai Weiqiang, Sun Xiaofang[△]

(Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province/Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the chromosomes of amniotic fluid cells, to compare the occurrence rate of different karyotypes and to investigate their application values in prenatal diagnosis. **Methods** A total of 6 000 pregnant women with the prenatal diagnostic indications came to our hospital from January 2010 to September 2013 were performed the amniocentesis, amniotic fluid cell passage culture and fetal chromosomal karyotypes analysis. **Results** Among 6 000 cases of amniotic fluid cell culture, 5 994 cases (99.90%) were succeeded and 193 cases (3.22%) were abnormal karyotypes, in which 108 cases were the chromosomal numerical abnormality, accounting for 55.96% of abnormal karyotypes, Down's syndrome was predominant and accounted for 67.59% of chromosomal numerical abnormality. There were 60 cases (31.09%) of chromosomal structural abnormality including 38 cases (19.69%) of balanced structural rearrangements and 22 cases (11.40%) of non-balanced structural rearrangements. There were 25 cases (12.95%) of chimera. The pregnant women were divided into 6 groups according to the amniocentesis chief indication, the high risk group and high age group of serological screening accounted for 41.62% and 33.70% of the detected person number. The detection rates of karyotype abnormality in the fetal B ultrasonographic abnormality group and the couple one party chromosomal abnormality group were 5.56% and 20.00%, respectively, which were significantly different from other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The amniocyte subculture in vitro is practicable for the karyotype analysis. The karyotype analysis of amniotic fluid chromosomes is a safe and effective method for diagnosing the fetal chromosomal diseases.

[Key words] prenatal diagnosis; amniotic fluid; cell culture; karyotype analysis

染色体病是一种常见的遗传病,新生儿的染色体异常率为 0.5%~0.7%^[1-2]。产前诊断是早期发现遗传异常胎儿的有效措施之一,其中羊水细胞核型分析是目前国内应用最广泛、结果最直观可靠的方法之一,可以有效减少染色体病胎儿的出生。本文总结了因有产前诊断指征而在本院进行羊膜腔穿刺的广州地区 6 000 例孕妇的羊水细胞培养结果,以探讨传代法在羊水细胞培养中的应用及胎儿染色体异常核型出现的频率和类型与产前诊断指征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2013 年 9 月在本院产前诊断及遗传咨询门诊就诊,并经羊膜腔穿刺行产前诊断的孕妇

6 000 例,年龄 19~47 岁,孕周 16~33 周;在告知孕妇及家属进行羊水细胞染色体分析的产前诊断范围及风险,孕妇及家属签署知情同意后,在 B 超定位下经腹羊膜腔穿刺;取羊水 20 mL。

1.2 仪器与试剂 CO₂ 细胞培养箱购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;染色体分析仪购自德国蔡司公司, Ikaros 核型分析软件购自德国 Metasystems 公司;羊水培养基购自美国 Gibco 公司及美国 Irvine Scientific 公司;秋水仙素及姬姆萨染液购自广州达晖生物技术公司。

1.3 方法

1.3.1 羊水细胞培养 抽取羊水 20 mL 注入 2 个 15 mL 无

菌离心管中,离心弃上清液,留 0.5 mL 制成细胞悬液,接种于 3 mL 羊水培养基中,37 °C、5%CO₂ 培养箱中常规培养,第 7 天换液,第 9 天取出培养瓶在倒置显微镜下观察,见到较多的圆而亮的克隆细胞时进行传代,第 10~13 天当传代细胞长至 70%~80% 满度时收获。

1.3.2 染色体制片与 G 显带 加入秋水仙素至终浓度为 0.25 μg/mL,置于 37 °C、5%CO₂ 培养箱中继续培养 3~4 h 后取出细胞。0.05% 胰酶消化,收集细胞。加入 0.4% 枸橼酸钠与 0.4% KCl 按 1:1 配制的低渗液 1 mL,于 37 °C 水浴中低渗 5 min 之后,进行预固定、固定、滴片。在 65 °C 的烤箱中老化过夜。常规进行胰酶消化,姬姆萨染色。

1.3.3 核型分析 显带后油镜下至少计数 30 个分散良好的中期分裂相,同时分析至少 5 个染色体带纹清晰的细胞,如果发现嵌合体,至少计数 100 个分裂相,并收获第 2 瓶细胞再次进行染色体分析。对于出现染色体结构异常的病例,有必要时进行家系调查及父母染色体核型分析。诊断标准按照人类细胞遗传学国际命名(ISCN2009)标准进行。

1.3.4 分组 将 6 000 例胎儿根据其母亲(孕妇)不同检查指征进行分组:当孕妇年龄大于或等于 35 岁时,无论是否出现其他指征,均列为高龄孕妇组(2 022 例);当孕妇年龄小于 35 岁,血清学筛查提示高危时,无论是否出现其他指征,均列为唐氏筛查高风险组(2 497 例);当孕妇年龄小于 35 岁,血清学筛查提示低危,而超声筛查出现异常征象时,无论是否合并其他指征,均列为 B 超提示异常组(486 例);已知夫妇中有一方为染色体异常并以该指征就诊者,列为夫妇染色体异常组(55 例);曾经生育过或流产过有出生缺陷或者染色体异常胎儿的,列入不良孕产史组(491 例);进行 X 连锁单基因遗传病诊断、辅助生殖技术怀孕后染色体检查、孕期有害物接触史、低智家族史、错过血清学及超声筛查机会且孕妇要求做胎儿染色体检查者,其胎儿均列为其他因素组(449 例)。

1.4 统计学处理 采用 SAS9.0 软件进行数据统计分析,采用 Bootstrap 法进行多组率的重复比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 羊水细胞培养成功率 羊水培养病例最小孕周 16 周,最大孕周 33 周,胎粪样羊水 29 例,血性羊水 103 例。6 000 例羊水有 6 例培养失败,成功率为 99.90%。培养失败的 6 例患者 2 周后再次进行穿刺抽取羊水培养,核型分析结果均为正常。

2.2 各组胎儿异常核型种类、构成及检出率 由表 1 可见,6 000 例受检孕妇中,共检出异常核型 193 例,检出率为 3.22%。高龄组和唐氏筛查高风险组的受检人数分别占 33.70% 和 41.62%。B 超提示异常组和夫妇染色体异常组的异常核型检出率分别为 5.56% 和 20.00%,明显高于其他各组($P < 0.05$)。高龄组检出异常核型 68 例,血清学筛查高风险组检出异常核型 72 例,分别占总异常核型的 35.23% 和 37.31%,占总异常核型的 72.54%。

2.3 异常核型种类及发生率 由表 2 可见,在检出的 193 例异常核型中,染色体数目异常 108 例,占异常核型的 55.96%,非整倍体占绝对优势,共 104 例,占异常核型的 53.89%。其中 21 三体 73 例(37.82%),18 三体 14 例(7.25%),13 三体 3 例(1.55%),性染色体三体 10 例(5.18%),性染色体单体 4 例(2.07%)。三倍体 3 例(1.55%),标记染色体 1 例(0.52%)。结构异常的病例共 60 例,占异常核型的 31.09%。其中平衡性

结构重排 38 例(19.69%),包括常染色体平衡易位 20 例,常染色体倒位 7 例,罗伯逊平衡易位 2 例和 Y 染色体臂间倒位 9 例。非平衡性结构重排 22 例(11.40%),其中包括常染色体增加、缺失或重复等非平衡性结构重排 13 例,罗伯逊易位型三体 5 例,X 染色体非平衡性结构重排 4 例。嵌合体 25 例,占异常核型的 12.95%,其中包括染色体数目异常的嵌合 9 例,结构异常的嵌合 15 例,46,XX/46,XY 嵌合体 1 例。

表 1 6 000 例产前诊断指征的分布构成比及检出率(%)

组别	n	受检比例	异常核型 (n)	异常核型 检出率	异常核型 百分比
高龄组	2 022	33.70	68	3.36	35.23
高风险组	2 497	41.62	72	2.88	37.31
不良孕产史组	491	8.18	10	2.04	5.18
B 超提示异常组	486	8.10	27	5.56*	13.99
夫妇染色体异常组	55	0.92	11	20.00*	5.70
其他因素组	449	7.48	5	1.11	2.59
合计	6 000	100.00	193	3.22	100.00

*: $P < 0.05$, 与其他各组比较。

表 2 193 例异常核型种类和比例及其在 6 000 例胎儿中的发生率

核型种类	n	在异常核型中 所占比例(%)	发生率 (%)
47,XX(XY),+21	73	37.82	12.17
47,XX(XY),+18	14	7.25	2.33
47,XX(XY),+13	3	1.55	0.50
47,XXX	2	1.04	0.33
47,XXY	4	2.07	0.67
47,XYY	4	2.07	0.67
45,X	4	2.07	0.67
三倍体	3	1.55	0.50
47,XY,+mar	1	0.52	0.17
常染色体平衡易位	20	10.36	3.33
常染色体倒位	7	3.63	1.17
常染色体非平衡性结构重排	13	6.74	2.17
罗伯逊平衡易位	2	1.04	0.33
罗伯逊易位型三体	5	2.59	0.83
X 染色体非平衡性结构重排	4	2.07	0.67
嵌合体	25	12.95	4.17
Y 染色体臂间倒位	9	4.66	1.50

2.4 按孕妇分娩年龄分组比较 按照孕妇分娩年龄分为: < 35 岁组,35~40 岁组、 > 40 岁组,比较 3 组异常核型比例,结果见表 3。孕妇随年龄增加,发生染色体异常的比例增加。 > 40 岁组,其胎儿出现异常核型的比例高于其他两组,尤其是三体的发生率明显增加。但采用 Bootstrap 法进行多组率的重复比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。将 35~40、 > 40 岁两组合并为大于或等于 35 岁组,与小于 35 岁组比较,差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 不同年龄组异常核型检出情况比较(n)

组别	n	异常合计	异常比例(%)	21 三体	18 三体	13 三体	性染色体异常	结构异常	三倍体	+mar
<35 岁组	3 909	120	3.07	47	9	2	16	41	3	2
35~40 岁组	1 632	54	3.31	19	3	0	18	14	0	0
>40 岁组	462	19	4.11	7	2	1	4	5	0	0

3 讨 论

本研究中胎儿羊水染色体异常检出率为 3.22%，与汤丽霞等^[3]报道佛山地区的异常检出率 3.4%，李丹等^[4]报道北京地区的异常检出率 2.84%，陈雪等^[5]报道兰州地区的异常检出率 3.89%，孙立宁等^[6]报道山东潍坊地区的异常核型检出率 3.32%，张月萍等^[7]报道上海地区的异常检出率 2.81%，以及文献^[8]报道相似，高出新生儿染色体异常率 5~6 倍。说明以上各地区之间符合产前诊断指征的孕中期羊水的染色体异常率相近。与本院 2 年前报道的 2.75% 的检出率相比较有所提高。说明有针对性的产前诊断可有效地诊断染色体病，减少出生缺陷的发生，严格把控羊膜腔穿刺的指征，可提高染色体异常的检出率，进一步提高产前诊断的效率。

本研究中的 6 种高危因素均与染色体病密切相关。其中血清学筛查高风险的孕妇在受检人群中所占比例最大，检出染色体异常的人数也最多，因此孕早期血清学筛查是产前诊断必不可少的方法。随着中国生育年龄的不断推迟，高龄孕妇越发增多。在本研究中 35 周岁及以上的高龄孕妇与其他具有产前诊断指征的孕妇相比，染色体核型异常的检出率差异无统计学意义。而且，有随年龄增长而异常率上升的趋势。因此，对于超过 35 周岁的孕妇，可以不必经孕早期血清学筛查，直接于孕中期行羊水穿刺检查。B 超是检测胎儿遗传病的重要手段，在本研究中 B 超检测出的胎儿异常包括了颈项透明层增厚、羊水过多、羊水过少、脑积水、肾积水、心包积液、单脐动脉等及各种胎儿畸形，B 超异常组的异常核型检出率为 5.56%，与文献^[4,9]报道的相似，明显高于血清学筛查高风险组与高龄组。因此，B 超检查异常是羊水穿刺检查的一个重要指征。夫妇染色体异常是异常核型检出率最高的一组，虽然大多数检出的异常为来源于父母的平衡性结构异常，可以正常发育并分娩，但羊水穿刺检查仍是检出少数异常胎儿所必需的。不良孕产史组中，异常核型检出率为 2.04%，也较新生儿染色体异常率明显增高，说明不良孕产史也是羊水穿刺检查的指征。

非整倍体，尤其是 21 三体，在异常核型中占绝对优势。通过无创等快速基因检查方法，可以检出一半以上的染色体异常，但是结构异常依旧需要羊水穿刺后的核型分析才能检出^[10]。对于染色体结构异常的胎儿，需要双亲行外周血染色体检查，以确定结构异常染色体的来源。若异常核型来源于双亲之一且双亲表型正常，说明此突变并无遗传物质的增减，应建议妊娠妇女行超声检查，密切观察胎儿生长发育情况，如无异常可继续妊娠；若双亲染色体正常，则染色体结构异常为胎儿新发突变，应建议行基因芯片检查，以确定结构异常有无造成基因的重复或者缺失。

本研究中嵌合体 25 例，发生率 4.17%，略高于张月萍等^[7]报道的 3.48%，主要来自于血清学筛查高风险组、高龄组及 B 超检查异常组。嵌合体是羊水培养中经常出现的现象，虽然原位培养可以排除部分假性嵌合的现象，但由于羊水细胞本身为胎儿脱落细胞，包含淘汰的异常细胞，且经过体外培养，

突变概率增加^[8,11-12]。故当羊水出现嵌合体时，作者建议采集孕妇脐带血复查，再次进行核型分析后再下结论。

高质量的羊水细胞培养及收获技术对于染色体核型分析极为重要。羊水的最佳采集时间为孕 20~22 周，此时羊水中活性细胞较多、细胞易贴壁、生长旺盛。孕周过小，活细胞尚少，不易贴壁形成克隆；孕周过大，羊水中胎脂和上皮细胞增多，形成克隆也较少。但本研究发现，通过个体化的换液与传代操作，晚至 33 周的羊水也可以培养并收集到足够多分裂相细胞，但培养时间明显延长。本研究中 6 000 例羊水标本培养成功率为 99.90%，培养失败的 6 例病例，主要是由于羊水污染所造成。因此，在操作的各个步骤严格执行无菌操作，做好各个环境指标的质控尤为重要。

新近基因芯片检测也成为了产前诊断的一线检验方法，与染色体核型分析相比，其检验标本更为广泛，能够发现更微小的基因片段增加和缺失，但其应用也有一定的限制^[13-14]：(1)不能够检测除相对拷贝数变异之外的事件，如平衡性结构重排。(2)由于敏感度所限，无法检测低水平的嵌合体、不平衡易位和非等倍体。(3)无法检测四倍体或其他的双倍体性异常。(4)无法检测芯片上所未覆盖区域的基因拷贝数变异。(5)无法像核型分析一样阐明基因不平衡性变异产生的机制或来源。因此，进行基因芯片检测的同时，仍需进行染色体核型分析以相互补充。相信随着科技的进步，多种技术相结合，将使产前诊断越来越精确与完善。

参考文献

- [1] Neagos D, Cretu R, Sfetea RC, et al. The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities [J]. *Maedica (Buchar)*, 2011, 6(3): 179-184.
- [2] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 265-292.
- [3] 汤丽霞, 裨洁甜, 梁彩红, 等. 2 054 例中期妊娠产前诊断染色体核型分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(30): 3678-3680.
- [4] 李丹, 张秋芳, 常亮, 等. 5 949 例中期妊娠羊水细胞染色体核型分析结果[J]. *计划生育学杂志*, 2013, 21(2): 120-122.
- [5] 陈雪, 郝胜菊, 闫有圣, 等. 兰州地区 2 411 例孕妇羊水细胞染色体核型产前诊断分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(5): 49-51.
- [6] 孙立宁, 孙明强, 王兰玲, 等. 潍坊地区 5 540 例孕妇胎儿羊水染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(5): 59-60.
- [7] 张月萍, 伍俊萍, 李笑天, 等. 孕中期羊水细胞染色体核型分析及其异常核型发生率的比较[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(9): 644-648.
- [8] Bizzoco D, Gabrielli I, Tamburrino C. (下转第 2023 页)

增并发生急性变。正如 Du 等^[19]发现在胃肠肿瘤形成的早期过程中 SOX17 基因发生表达上调以保护性抑制肿瘤细胞的恶性转化,但在肿瘤形成的晚期阶段则发生表达下调而促进肿瘤进展。当然,这还有待于将来的进一步研究加以证实。

总之,本研究发现 let-7a-3 低甲基化改变是 CML 慢性期的一个常见分子事件,可用于 CML 的分子辅助诊断,并且随 CML 疾病进展 let-7a-3 低甲基化水平进行性下降。

参考文献

- [1] 钱军,姚冬明,林江,等.慢性粒细胞白血病患者死亡相关蛋白激酶基因甲基化[J].中华血液学杂志,2008,29(12):850-851.
- [2] Nelkin BD,Przepiorka D,Burke PJ,et al. Abnormal methylation of the calcitonin gene marks progression of chronic myelogenous leukemia [J]. Blood, 1991, 77(11): 2431-2434.
- [3] Malinen T, Palotie A, Pakkala S, et al. Acceleration of chronic myeloid leukemia correlates with calcitonin gene hypermethylation[J]. Blood, 1991, 77(11): 2435-2440.
- [4] 陈芹,钱军,王翠竹,等.慢性粒细胞白血病患者 HAGE 基因启动子的低甲基化[J].江苏大学学报:医学版,2012,22(1):43-45.
- [5] Sukanya S, Lynn M, Wanhua L, et al. MicroRNAs 130a/b are regulated by BCR-ABL and downregulate expression of CCN3 in CML[J]. J Cell Commun Signal, 2011, 5(3): 183-191.
- [6] Xu C, Fu H, Gao L, et al. BCR-ABL/GATA1/miR-138 mini circuitry contributes to the leukemogenesis of chronic myeloid leukemia[J]. Oncogene, 2014, 33(1): 44-54.
- [7] Liu Y, Zheng W, Song Y, et al. Low expression of miR-196b enhances the expression of BCR-ABL1 and HOXA9 oncogenes in chronic myeloid leukemogenesis [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68442.
- [8] Brueckner B, Stresemann C, Kuner R, et al. The human Let-7a-3 locus contains an epigenetically regulated microRNA gene with oncogenic function [J]. Cancer Res, 2007, 67(4): 1419-1423.
- [9] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科
学出版社,2007:134-138.
- [10] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [11] Png KJ, Yoshida M, Zhang XH, et al. MicroRNA-335 inhibits tumor reinitiation and is silenced through genetic and epigenetic mechanisms in human breast cancer[J]. Genes Dev, 2011, 25(3): 226-231.
- [12] Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease [J]. Development, 2011, 132(21): 4653-4662.
- [13] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family [J]. Cell, 2005, 120(5): 635-647.
- [14] Lyu S, Yu Q, Ying G, et al. Androgen receptor decreases CMYC and KRAS expression by upregulating Let-7a-3 expression in ER-, PR-, AR+ breast cancer [J]. Int J Oncol, 2014, 44(1): 229-237.
- [15] Lu LG, Dionyssios K, Irene A. Rigault de la Longrais, et al. Hypermethylation of let-7a-3 in epithelial ovarian cancer is associated with low insulin-like growth factor- II expression and favorable prognosis [J]. Cancer Res, 2007, 67(21): 10117-10122.
- [16] Li Y, Lin J, Yang J, et al. Overexpressed Let-7a-3 is associated with poor outcome in acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2013, 37(12): 1642-1647.
- [17] Gaiger A, Henn T, Hörth E, et al. Increase of bcr-abl chimeric mRNA expression in tumor cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression [J]. Blood, 1995, 86(6): 2371-2378.
- [18] 杨沛,谢小红,邓少丽. bcr/abl 融合基因在慢性粒细胞白血病中的表达及临床意义 [J]. 重庆医学, 2008, 37(3): 252-253.
- [19] Du YC, Oshima H, Oguma K, et al. Induction and down-regulation of Sox17 and its possible roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis [J]. Gastroenterology, 2009, 137(4): 1346-1357.

(收稿日期:2014-10-18 修回日期:2015-02-25)

(上接第 2019 页)

- et al. Discordance between karyotype from amniotic fluid and postnatal lymphocyte cultures [J]. J Prenat Med, 2012, 6(2): 34-35.
- [9] 高雪峰,邵敏杰,杨丽萍,等.羊水细胞培养染色体核型分析在产前诊断中的意义[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(2):45-46.
- [10] 侯巧芳,吴东,楚艳,等.孕妇外周血中游离胎儿 DNA 检测在无创产前诊断中的临床应用[J].中华妇产科杂志,2012,47(11):813-817.
- [11] Shalev E, Zalel Y, Weiner E, et al. The role of cordocentesis in assessment of mosaicism found in amniotic fluid cell culture [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1994, 73(2): 119-

122.

- [12] 潘小英,钟燕芳,傅文婷,等.3405例产前诊断的指征及其结果评价[J].生殖与避孕,2008,28(5):268-272.
- [13] Breman A, Pursley AN, Hixson P, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory; experience with >1 000 cases and review of the literature [J]. Prenat Diagn, 2012, 32(4): 351-361.
- [14] South ST, Lee C, Lamb AN, et al. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications; revision 2013 [J]. Genet Med, 2013, 15(11): 901-909.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-02-13)