●临床研究

280例孕晚期胎儿异常的羊膜腔穿刺情况、遗传学检测结果及妊娠结局分析

鲁建央　鲁才娟　詹欣　吴雅枫　翟洪波

【摘要】 **目的**　分析孕晚期(≥孕28周)羊膜腔穿刺的指征、穿刺并发症、遗传学结果及妊娠结局。**方法**　收集2017年1月至2021年1月孕28周之后超声发现胎儿异常，至浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院产科，经遗传咨询后行羊膜腔穿刺的280例胎儿资料，根据穿刺指征选择羊水染色体微阵列分析(CMA)检测，成纤维细胞生长因子受体3基因或家系全外显子组测序(WES)。**结果**　最常见的穿刺指征是超声异常266例(95.0%)，其中位于前3位的是神经系统异常73例(27.4%)、泌尿系统异常57例(21.4%)、股骨短小32例(12.0%)。术后胎死宫内2例(0.7%)、早产3例(1.1%)。CMA检出染色体畸变18例，检出率为6.4%，其中17例(94.4%)孕妇选择优生引产。检出临床意义不明的拷贝数变异(VUS)19例，检出率为6.8%，其中13例(68.4%)选择验证来源，12例遗传自父亲或母亲，1例新发变异。18例VUS妊娠结局包括胎死宫内1例、早产1例、因结构畸形选择引产4例、活产儿13例。WES和成纤维细胞生长因子受体3基因检测检出单基因遗传病胎儿7例，检出率为2.5%，选择引产6例，行双胎减胎术1例。**结论**　孕晚期超声结构异常是羊膜腔穿刺的主要指征。在CMA基础上应用WES有助于提高阳性检出率。VUS的亲代验证与出生后随访至关重要。

【关键词】 产前诊断　超声检查　妊娠晚期

Indications, complications, genetic testing results and pregnancy outcomes of amniocentesis: an analysis of 280 cases

LU Jianyang, LU Caijuan, ZHAN Xin, WU Yafeng, ZHAI Hongbo

Authors' address: Department of Obstetrics, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: LU Jianyang, E-mail: chouyang.03@163.com

【Abstract】 **Objective**　To assess the indications, complications, genetic testing results and pregnancy outcomes of amniocentesis in the third trimester(≥28 weeks of gestation) using chromosomal microarray analysis(CMA). **Methods**　The clinical data of 280 pregnant women who underwent amniocentesis in the third trimester in the Department of Obstetrics of Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, from January 2017 to January 2021 were analyzed retrospectively. **Results**　The most common indication was abnormal sonographic findings(95.0%, 266/280) involving the nervous system(27.4%, 73/266), the urinary system(21.4%, 57/266), and the skeletal system(12.0%, 32/266). The complications of amniocentesis included fetal death in utero in 2 cases(0.7%) and pre-term delivery in 3 cases(1.1%). CMA detected 18 cases(6.4%) of chromosomal aberrations, of which the pregnancy was termination in 17 cases(94.4%). Variants of uncertain clinical significance(VUS) were found in 19 fetuses(6.8%), of which 68.4%(13/19) detected the parent-of-origin. The pregnancy outcomes of 19 fetuses with VUS included 1 case of fetal death in utero, 1 case of premature delivery, 4 cases of induced labor due to structural abnormalities, and 13 cases of live births. With application of whole exome sequencing and fibroblast growth factor receptor 3 gene detection techniques, 7 cases(2.5%) of monogenic diseases

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.14.2021-2032

基金项目:杭州市卫生科技计划一般项目(A20210214)

作者单位:310006　浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院产科

通信作者:鲁建央,E-mail:chouyang.03@163.com

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzz.com

were detected, of which 6 cases of pregnant women chose termination of pregnancy and 1 case underwent feticide. **Conclusion** Fetuses with abnormal ultrasound findings in the third trimester are the most common indication for amniotic fluid CMA test. Trio whole exome sequencing helps to increase the positive detection rate. The detection of parental origin of VUS and follow-up after birth are crucial.

【Key words】 Prenatal diagnosis Ultrasonography Third trimester of pregnancy

羊膜腔穿刺术是最常用的有创性胎儿取材技术，通过获取羊水细胞行细胞或分子遗传学检测，通常在孕16~24周进行，便于孕妇28周之前作出是否继续妊娠的决定。新基因组时代，染色体微阵列分析（chromosomal microarray analysis, CMA）是胎儿结构异常的首选分子遗传学检测方法，对比传统的核型分析，CMA额外增加6%的拷贝数变异（copy number variants, CNVs）检出率[1]。鉴于CMA的高分辨率，临床意义不明的拷贝数变异（variants of uncertain clinical significance, VUS）检出率也随之增加[2]，给产前遗传咨询增添不少难度。本研究回顾性分析孕晚期选择羊膜腔穿刺的280例胎儿资料，探讨其指征、穿刺并发症、遗传学结果及妊娠结局，为孕晚期超声检查发现胎儿异常患者的咨询及产前诊断方法的选择提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2017年1月至2021年1月孕28周之后超声发现胎儿异常，至浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院产科，经遗传咨询后行羊膜腔穿刺的280例胎儿资料。孕妇年龄18~43（29.43±4.50）岁，孕周28~34（29.14±2.52）周。对高度怀疑单基因遗传病的胎儿行家系全外显子组测序（whole exome sequencing, WES）。纳入标准：（1）孕周$28\sim33^{+6}$周；（2）符合介入性产前诊断指征，且获得孕妇知情同意；（3）夫妻双方年龄≥18周岁。排除标准：（1）孕周＜28周；（2）符合介入性产前诊断指征，但孕妇选择脐血穿刺。产前超声异常包括超声结构畸形及非结构异常[3]。超声结构畸形包括：（1）神经系统畸形；（2）头面部畸形；（3）呼吸系统畸形；（4）心血管系统畸形；（5）腹壁畸形；（6）消化系统畸形；（7）泌尿系统畸形；（8）骨骼系统畸形；（9）其他畸形（胎儿水肿及肿瘤）。非结构异常包括：（1）软指标阳性；（2）胎儿生长发育受限；（3）羊水量异常。所有胎儿父母均接受产前遗传咨询、签署知情同意书，并同意将所得数据用于本研究。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 在超声实时引导下行羊膜腔穿刺术，抽取羊水10 ml，4 ℃保存备用。

1.2.2 基因组DNA提取及CMA分析 按照德国凯杰QIAamp DNA Blood mini kit（Qiagen）说明书提取羊水基因组DNA。采用单核苷酸多态性微阵列（SNP array）检测平台（Affymetrix），基于CytoScan750K Array芯片进行全基因组CNVs检测。Chas 3.0软件进行芯片数据的分析，以≥50个探针标记，≥100 kb的分辨率用于分析基因组CNVs。

1.2.3 成纤维细胞生长因子受体3（fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3）基因检测 采用Sanger测序技术对胎儿FGFR3基因c.1138G＞A/C位点进行检测，明确胎儿是否携带该热点致病突变，阳性结果重复验证。

1.2.4 家系WES检测 对高度怀疑单基因遗传病的胎儿，通过高通量测序技术检测22 000个基因的外显子，对发现的突变采用Sanger测序进行位点验证及家系验证。

2 结果

2.1 孕晚期羊膜腔穿刺的指征分析 孕晚期羊膜腔穿刺的主要指征是超声异常266例（95.0%），其中位于前3位的是神经系统异常73例（27.4%）、泌尿系统异常57例（21.4%）、股骨短小32例（12.0%）。除超声异常外的指征有14例（5.0%），详见表1。

表1 孕晚期羊膜腔穿刺的指征分析

指征	*n*	指征	*n*
超声异常	266	肺部畸形	7
神经系统异常	73	膈疝	6
泌尿系统畸形	57	脐带囊肿	4
骨骼短小	32	其他	6
心血管系统畸形	23	除超声异常外的指征	14
胃肠道畸形	18	无创DNA检测异常	3
≥2个系统异常	13	可疑单基因病	7
羊水过多/过少	19	可疑宫内感染	3
胎儿生长受限	8	母胎Rh血型不合	1

注：CMA为染色体微阵列分析

2.2 孕晚期羊膜腔穿刺的并发症分析 孕晚期羊膜腔穿刺后发现胎死宫内2例（0.7%）；早产3例（1.1%），其中1例穿刺操作后11 d早产，分娩前未得到CMA结

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyzzs.com

果，详见表2。

2.3 分子遗传学检测结果与妊娠结局

2.3.1 染色体畸变与妊娠结局 共检出18例染色体畸变，检出率为6.4%。其中致病性或可疑致病CNVs 14例，其他染色体异常4例（包括18三体1例、单亲二倍体2例、46，XY/47，XYY嵌合体1例）。除外1例性染色体嵌合，17例（94.4%）染色体畸变胎儿的孕妇选择优生引产，见表3。

2.3.2 VUS与妊娠结局 共检出19例VUS，检出率为6.8%，其中杂合性缺失2例。13例（68.4%）选择验证亲代来源，其中12例遗传自父亲或母亲，仅1例为新发变异。最终胎死宫内及早产各1例；因胎儿结构畸形选择优生引产4例；活产13例，其中1例产前提示侧脑室增宽，产后因特殊面容、多毛、连眉、发育迟缓，基因检测确诊“德朗热综合征”，余12例活产儿随访情况见表4。

2.3.3 单基因遗传病 共检出单基因遗传病胎儿7例，检出率为2.5%，选择优生引产6例，双胎减胎术1例。5例因股骨短小行CMA+FGFR3基因c.1138G＞A/C位点检测，均为FGFR3基因c.1138G>A杂合突变，诊断“软骨发育不全”。1例孕29^{+3}周超声提示心脏多发

表2 孕晚期羊膜腔穿刺的并发症分析

例号	穿刺指征	穿刺孕周（周）	CMA结果	类型	并发症	穿刺-并发症间隔时间（d）	分娩前得到CMA结果（是/否）
1	双肾积水、羊水过多、心室强光斑	28	15q22.2q24.1区段12.7 Mb杂合性缺失	VUS	胎死宫内	36	是
2	双泡征、消化道闭锁	28^{+5}	未见CNVs	–	胎死宫内	21	是
3	侧脑室增宽	29^{+5}	未见CNVs	–	早产	28	是
4	股骨短小	32^{+1}	1q21.2q23.1区段7.1 Mb重复	VUS	早产	11	否
5	胎儿生长受限	28^{+6}	未见CNVs	VUS	早产	20	是

注：CMA为染色体微阵列分析；CNVs为拷贝数变异；VUS为临床意义不明的拷贝数变异

表3 18例染色体畸变结果与妊娠结局

例号	超声表现	穿刺孕周（周）	CMA结果	来源	妊娠结局
1	双侧脉络丛囊肿、室间隔缺损、透明隔腔显示不满意、左手叠指	28^{+6}	18三体	新发	引产
2	胎儿生长受限	33^{+1}	6号染色体为来自父母一方的单亲二倍体	拒绝验证	引产
3	胎儿生长受限	33	7号染色体为来自父母一方的单亲二倍体	拒绝验证	引产
4	无创DNA检测性染色体非整倍体高风险	33	CMA未见CNVs，羊水FISH约11%的细胞为含有XYY性染色体的细胞，其余为含有XY性染色体的细胞	–	足月分娩
5	右位主动脉弓	28^{+5}	22q11.21区段2.4 Mb缺失	拒绝验证	引产
6	NT增厚、胎儿生长受限、双侧侧脑室增宽	33^{+6}	7q31.2q33区段18.6 Mb缺失	拒绝验证	引产
7	股骨短小	35	7q11.23区段4.3 Mb缺失	新发	引产
8	羊水过少	28^{+5}	1q21.1q21.2区段1.9 Mb缺失	拒绝验证	引产
9	无创DNA提示拷贝数异常高风险	28^{+4}	1q21.1q21.2区段2.0 Mb缺失	拒绝验证	引产
10	双泡征	28	16p11.2区段761.4 Kb缺失	拒绝验证	引产
11	左心偏小、主动脉缩窄	29^{+4}	16p13.3区段620.9 Kb缺失	新发	引产
12	支气管肺隔离症	28^{+2}	16p11.2区段380.4 Kb缺失	母源	引产
13	右侧侧脑室增宽	28^{+3}	16p11.2区段922.2 Kb缺失	新发	引产
14	半椎体	28^{+2}	16p11.2区段761.4 Kb缺失	新发	引产
15	室间隔缺损、右位主动脉弓、血管环形成、胎儿生长受限	32^{+6}	7p22.1区段1.2 Mb片段缺失，8p23.2区段2.2 Mb重复	新发	引产
16	双肾回声增强	30^{+6}	7q12区段1.5 Mb缺失	新发	引产
17	双侧脑室增宽	31	17p13.3区段362.4 Kb缺失	新发	引产
18	室间隔缺损	28^{+3}	22q11.21区段2.5 Mb缺失	新发	引产

注：CMA为染色体微阵列分析；CNVs为拷贝数变异；FISH为荧光原位杂交技术；NT为胎儿颈项透明层

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzzs.com

表4　19例VUS与妊娠结局

例号	超声表现	穿刺孕周(周)	CMA结果	来源	妊娠结局	活产儿随访情况
1	双肾积水、心室强光斑、羊水过多	28	15q22.2q24.1区段存在12.7 Mb杂合性缺失	拒绝验证	胎死宫内	–
2	双肾盂	28^{+1}	4q28.1区段613.7 Kb缺失	母源	足月分娩	出生后1周超声确诊双肾盂畸形,不伴积水。出生后9个月电话随访,婴儿动态超声复查,无需手术
3	股骨短小	32^{+1}	1q21.2q23.1区段7.1 Mb重复	拒绝验证	早产	出生后6个月电话随访,头围、身高、体重、神经行为发育正常
4	左肾重复肾	28^{+5}	8p23.3p23.2区段2.2 Mb重复	父源	引产	–
5	中度侧脑室增宽	29^{+1}	Xp22.33区段710.1 Kb重复	母源	足月分娩	新生儿特殊面容、一字眉、长睫毛、发育迟缓,产后确诊单基因病“德朗热综合征”,出生后2年电话随访智力发育落后
6	持续性右脐静脉、心室强光斑	28^{+1}	4q35.2区段1.3 Mb重复	拒绝验证	足月分娩	出生后2年电话随访正常
7	单脐动脉、肾积水	28^{+3}	15q13.3区段920.4 Kb重复	母源	引产	–
8	鼻骨未见	28^{+3}	2q13区段103.5 Kb缺失	父源	足月分娩	出生后2年电话随访正常
9	右位主动脉弓	28^{+1}	14q32.11区段1.2 Mb重复	新发	足月分娩	出生后18个月电话随访正常
10	静脉导管缺如	32^{+5}	Xp22.31区段1.6 Mb重复	拒绝验证	足月分娩	出生后1年电话随访正常
11	心脏室壁瘤	28^{+4}	19q13.42q13.43区段1.3 Mb重复	父源	引产	–
12	肠重复畸形	29^{+2}	2q13区段482.1 Kb缺失	母源	足月分娩	出生后转至浙江大学医学院附属儿童医院手术,术后6个月电话随访恢复良好
13	室间隔缺损	28^{+6}	8q24.13区段161.3 Kb缺失 22q11.22q11.23区段654.5 Kb重复	父源	足月分娩	出生后3 d心脏超声确诊膜部室间隔缺损3 mm,出生后12个月电话随访已经自然闭合
14	侧脑室增宽	33^{+1}	3p26.3区段1.0 Mb片段的2次重复	父源	足月分娩	出生后2年电话随访正常
15	先天性膈疝	29^{+6}	6q23.1区段665.6 Kb缺失	拒绝验证	引产	–
16	羊水过多	29^{+4}	4q28.3q32.2区段23.9 Mb杂合性缺失	拒绝验证	足月分娩	出生后18个月电话随访正常
17	双肾积水	29^{+3}	9p24.1区段575.8 Kb缺失	父源	足月分娩	出生后3个月电话随访左侧肾积水自然消退,右侧轻度肾积水动态观察
18	室间隔缺损	29^{+5}	3q29区段1.5 Mb重复	父源	足月分娩	出生后3 d心脏超声确诊肌部室间隔缺损,出生后9个月电话随访自然愈合
19	侧脑室增宽	28^{+1}	Xp22.31区段1.6 Mb重复	母源	足月分娩	出生后2年电话随访正常

注:VUS为临床意义不明的拷贝数变异;CMA为染色体微阵列分析

横纹肌瘤,羊水CMA+WES检测提示TSC2基因错义突变。1例孕28周超声提示侧脑室前角增宽0.6 cm,侧脑室后角1.0 cm,MRI提示侧脑室陈旧性出血,孕妇2014年因“胎儿宫内窘迫”剖宫产一女婴(夭折),诉有脑室增宽,2016年因“胎儿水肿”引产,结合病史,行CMA+WES检测,结果提示JAM3基因c.712+2T>A与c.813C>G复合杂合致病性突变,分别遗传自父亲与母亲。

3　讨论

本研究显示超声结构异常是孕晚期羊膜腔穿刺最主要的指征,占95.0%,前3位的分别是神经系统异常(27.4%)、泌尿系统异常(21.4%)及股骨短小(12.0%)。胎儿发育是一个动态发展的过程,部分迟发畸形在妊娠晚期才表现出来[4]。Yinon等[5]报道47例<孕24周大排畸超声正常、但孕晚期诊断神经系统异常的胎儿,诊断

浙江医学杂志社官方网站网址:www.zjyxzzs.com

孕龄中位数31.1周。Melcer等[6]研究57例>24周因神经系统异常引产的胎儿资料后得出结论：即使常规产检，39%的神经系统异常胎儿在妊娠晚期才可能被检出。本研究中最常见的胎儿结构异常是神经系统异常，与胎儿发育的特点以及文献报道的结果一致。Yi等[7]报道了943例侧脑室增宽的胎儿诊断孕周为(23.8±8.2)周。除超声结构异常外，部分孕妇因害怕恐惧流产风险而主动选择孕晚期介入性产前诊断[8]。对错过羊膜腔最佳穿刺孕周的孕妇，一般建议脐静脉穿刺，但该操作母胎损伤风险较大，技术要求高，存在胎儿丢失、穿刺失败、胎盘出血、胎心过缓、脐带血肿等[9]。国内关于晚期羊膜腔穿刺的研究较少提到相关并发症的发生率[10-12]。本研究280例晚期羊膜腔穿刺后早产3例，发生率1.1%，低于国外文献报道(5.7%~6.6%)[13-14]。为降低早产儿呼吸窘迫综合征的发病率，晚期羊膜腔穿刺前是否使用糖皮质激素仍未有定论[15]。多数研究认为中孕期单胎羊膜腔穿刺后胎儿丢失率<0.5%[14,16]。本研究中胎死宫内2例，发生率0.7%，略高于Daum等[13]报道的0.6%。孕晚期羊膜腔穿刺与中孕期相比是否增加胎儿丢失率，仍需更多高质量的研究探讨。

本研究应用CMA检出14例致病或可疑致病CNVs，4例其他染色体异常，染色体畸变检出率为6.4%。笔者还通过WES和FGFR3基因热点突变检测检出了7例单基因遗传病，检出率为2.5%。对孕晚期超声提示胎儿股骨生长停滞或弯曲的患者，选择FGFR3基因热点突变检测有助于提高软骨发育不全的基因诊断率[17]，且报告周期较短，可减少孕妇及家属等待报告的时间。研究报道即使应用CMA技术，超过60%结构畸形胎儿的病因仍不明确[18]。WES技术用于胎儿结构畸形的病因学研究是目前的热点，在核型和CMA检测阴性时，WES增加8.5%~19.0%的致病性基因变异检出率[18-20]。这些致病性基因变异更常见于胎儿心脏畸形、骨骼系统畸形、淋巴水囊瘤、中枢神经系统畸形和肾脏畸形。2020年美国医学遗传学与基因组学学会建议，对产前超声结构异常胎儿，核型和CMA检测阴性时，可考虑WES检测[21]。本研究2例应用WES技术案例，均在发现胎儿畸形后数天选择优生引产，因此报告周期的压力较小。1例WES结果提示结节性硬化，这是一种常染色体显性遗传的神经皮肤综合征，临床表型包括：癫痫发作和智力减退、面部皮脂腺瘤等，胎儿期主要表现为心脏横纹肌瘤[22]。1例WES结果提示JAM3基因复合杂合致病性变异，可导致出血性脑损伤、室管膜下钙化和白内障，是一种严重的常染色体隐性遗传疾病[23]。临床上，由于WES检测费用高昂，报告周期较长，胎儿宫内表型的限制性及结果解释的复杂性，产前诊断领域尚未全面推广，仍需更多高质量的临床研究。

VUS是指人群中不常见的CNVs，没有或很少量的证据可用来评估临床致病性。VUS因临床表型的不确定性，可能增加孕妇的焦虑压力，难以作出是否继续妊娠的抉择。VUS的检出受检测平台、检测指征、报告标准等因素影响，文献报道检出率为1.4%~12.3%[24-27]。本研究VUS检出率为6.8%，与既往研究基本一致。产前咨询中，建议孕妇验证VUS来源非常重要，这影响着孕妇是否继续妊娠的决定。Chen等[28]发现拒绝验证VUS来源的孕妇与验证组相比，更倾向选择引产，差异有统计学意义，但两组不良妊娠结局发生率比较差异无统计学意义。由于胎儿表型限制性，VUS的产前咨询是个巨大的挑战。通常遗传自表型正常父母的CNVs笔者认为胎儿出现临床表型的概率较小，属于家族性良性变异可能性较大。CNVs的大小、内含的基因、遗传模式等有助于辨别更偏向良性还是致病性。然而一些CNVs具有表现度及外显率差异，即使父母表型正常，也不能预测胎儿的临床结局[27]。建议由经验丰富的专家针对VUS进行咨询，并能提前查阅数据库，跟胎儿父母详细解释数据库中基因型表型的相关性[1]，避免盲目引产。VUS胎儿分娩后，仍需儿科随访，观察是否出现相应疾病症状以便及时诊治。

本研究回顾分析了280例孕晚期因胎儿异常行羊膜腔穿刺的资料，发现超声结构异常是最主要的穿刺指征；晚期羊膜腔穿刺术后早产发生率1.1%，胎死宫内发生率0.7%，染色体畸变检出率6.4%，VUS检出率6.8%，CMA基础上应用WES技术有助于提高阳性检出率。本研究结果为孕晚期超声结构异常胎儿的产前诊断提供了一定的临床参考价值，对害怕脐血穿刺的孕妇，可考虑晚期羊膜腔穿刺。本研究的不足之处在于，研究对象进行了羊水CMA检测，未做羊水细胞培养，将在后续的工作中探索孕晚期羊水细胞培养的条件及成功率。

4 参考文献

[1] Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(4): B2-B9. DOI:10.1016/j.ajog.2016.07.016.

[2] Cai M, Lin N, Su L, et al. Copy number variations in ultrasonically abnormal late pregnancy fetuses with normal karyotypes[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):15094. DOI:10.1038/s41598-020-72157-6.

[3] 李胜利, 朱军. 简明胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出

版社, 2015:15.

[4] 王健, 周晓, 朱青霞, 等. 妊娠中、晚期系统超声筛查胎儿畸形的评价[J]. 重庆医学, 2016, 45(4):472-474, 477. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.04.014.

[5] Yinon Y, Katorza E, Nassie DI, et al. Late diagnosis of fetal central nervous system anomalies following a normal second trimester anatomy scan[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(10):929-934. DOI:10.1002/pd.4163.

[6] Melcer Y, Maymon R, Krajden Haratz K, et al. Termination of pregnancy due to fetal central nervous system abnormalities performed after 24 weeks' gestation: survey of 57 fetuses from a single medical center[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(3):551-559. DOI:10.1007/s00404-018-4836-z.

[7] Yi JL, Zhang W, Meng DH, et al. Epidemiology of fetal cerebral ventriculomegaly and evaluation of chromosomal microarray analysis versus karyotyping for prenatal diagnosis in a Chinese hospital[J]. J Int Med Res, 2019, 47(11):5508-5517. DOI:10.1177/0300060519853405.

[8] Toutain J, Lemaire-Coustel MA, Begorre M, et al. Proportion of parents agreeing to delay fetal karyotyping until the third trimester of pregnancy in cases with an indication[J]. Fetal Diagn Ther, 2012, 31(2):115-121. DOI:10.1159/000334067.

[9] Tanvisut R, Wanapirak C, Piyamongkol W, et al. Cordocentesis-associated fetal loss and risk factors: single-center experience with 6650 cases[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 56(5):664-671. DOI:10.1002/uog.21980.

[10] 张蔼, 孙越, 孙芳, 等. 荧光原位杂交技术在妊娠晚期应用价值探讨[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(8):613-615. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.08.012.

[11] 曾兰, 邓光明, 邓艺, 等. 15156例孕中期和孕晚期高危孕妇羊水细胞染色体核型分析[J]. 四川医学, 2020, 41(1):62-65. DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.01.014.

[12] 吴玥丽, 吕虹, 赵玲, 等. 孕中晚期羊水细胞培养联合FISH诊断胎儿染色体异常的临床价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(4):583-586. DOI:10.3969/j.issn.1004-8189.2020.04.030.

[13] Daum H, Ben David A, Nadjari M, et al. Role of late amniocentesis in the era of modern genomic technologies[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 53(5):676-685. DOI:10.1002/uog.20113.

[14] Geffen KT, Ben-Zvi O, Weitzner O, et al. The yield and complications of amniocentesis performed after 24 weeks of gestation[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(1):69-75. DOI:10.1007/s00404-017-4408-7.

[15] Leytes S, Haratz KK, Grin L, et al. Procedure-to-delivery interval after late amniocentesis and the need for routine antenatal corticosteroids[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 22:1-8. DOI:10.1080/14767058.2020.1849115.

[16] Chen J, Liu L, Xia D, et al. Comparison of spontaneous fetal loss rates between women with singleton and twin pregnancies after mid-trimester amniocentesis - A historical cohort study[J]. Prenat Diagn,2020,40(10):1315-1320. DOI:10.1002/pd.5774.

[17] 鲁建央, 怀磊, 鲁才娟, 等. 17例骨骼发育异常胎儿的产前诊断与遗传分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(11):1217-1221. DOI:10.3760/cma.j.cn511374-20191216-00639.

[18] Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study[J]. Lancet, 2019, 393(10173):758-767. DOI:10.1002/pd.5774.

[19] Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE):a cohort study[J]. Lancet, 2019, 393(10173):747-757. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31940-8.

[20] Chen M, Chen J, Wang C, et al. Clinical application of medical exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 251:119-124. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.04.033.

[21] Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, et al. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genet Med, 2020, 22(4):675-680. DOI:10.1038/s41436-019-0731-7.

[22] 鲁才娟, 鲁建央, 詹欣, 等. 心脏横纹肌瘤胎儿基因检测对诊断结节性硬化症的价值[J]. 浙江医学, 2020, 42(6):583-586. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.6.2020-94.

[23] Akawi NA, Canpolat FE, White SM, et al. Delineation of the clinical, molecular and cellular aspects of novel JAM3 mutations underlying the autosomal recessive hemorrhagic destruction of the brain, subependymal calcification, and congenital cataracts[J]. Hum Mutat, 2013, 34(3):498-505. DOI:10.1002/humu.22263.

[24] Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(6):610-620. DOI:10.1002/uog.12464.

[25] 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. DOI:10.1002/pd.3861.

[26] Bardin R, Hadar E, Haizler-Cohen L, et al. Cytogenetic analysis in fetuses with late onset abnormal sonographic findings[J]. J Perinat Med, 2018, 46(9):975-982. DOI:10.1515/jpm-2017-0071.

[27] Mardy AH, Wiita AP, Wayman BV, et al. Variants of uncertain significance in prenatal microarrays: a retrospective cohort study[J]. BJOG, 2021, 128(2):431-438. DOI:10.1111/1471-0528.16427.

[28] Chen L, Wang L, Yin D, et al. Influence of the detection of parent-of-origin on the pregnancy outcomes of fetuses with copy number variation of unknown significance[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):8864. DOI:10.1038/s41598-020-65904-2.

（收稿日期：2021-06-28）

（本文编辑：陈丽）

浙江医学杂志官方网站网址：www.zjyyzz.com