· 指南与共识 ·

染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023)*

中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组
中华医学会医学遗传学分会产前诊断学组
通信作者:刘俊涛,Email:liujt@pumch.cn
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科 国家妇产疾病临床医学研究中心,北京 100730

【摘要】 2014 年我国第 1 版关于染色体微阵列分析(CMA)技术应用于产前诊断的专家共识发布后,经过 8 年余临床和技术发展的推动,CMA 技术目前已经成为针对胎儿的染色体拷贝数缺失或重复异常的一线产前诊断技术,广泛应用于我国产前诊断领域。但随着行业的发展和诊断经验的积累,CMA 技术临床应用的许多重要方面,如临床诊断指征、数据分析和检测前后遗传咨询等亟须进一步规范和提升,以使 CMA 技术的产前诊断应用更加符合临床的需求。本次修订工作由国家卫生健康委员会妇幼健康司批准成立的全国产前诊断专家组牵头,委托北京协和医院等数家产前诊断机构进行初稿的撰写和讨论修订,并经全国产前诊断专家组全体专家进行研讨和审查反馈,以及广泛函审修改后最终形成本指南。本指南针对 CMA 技术在产前诊断临床应用的重要方面,包括临床应用指征、检测的质量控制、数据的分析解读、诊断报告撰写、检测前后遗传咨询等工作的规范开展进行了详细的阐述和介绍,完整体现了当前中国专家团队对于 CMA 技术产前诊断应用的经验集成、专业思考和指导意见。本指南的编制将推动全国胎儿染色体及基因组疾病产前诊断工作的规范性和先进性得到进一步的提升。

【关键词】 染色体微阵列分析;产前诊断;指南
基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-076、2002-PUMCH-D-002)
DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230327-00146

Guidelines for the application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis (2023)

Prenatal Screening and Diagnosis Group, Birth Defect Prevention and Control Professional Committee, Chinese Preventive Medical Association
Prenatal Diagnosis Group, Society of Medical Genetics, Chinese Medical Association
Corresponding author: Liu Juntao, Email: liujt@pumch.cn
Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, National Clinical Research Center for Obstetric and Gynecologic Diseases, Beijing 100730, *China*

【Abstract】 After the promulgation of the first edition of expert consensus on the application of chromosomal microarray analysis (CMA) technology in prenatal diagnosis in 2014, after 8 years of clinical and technical development, CMA technology has become a first-line diagnosis technology for fetal chromosome copy number deletion or duplication abnormalities, and is widely used in the field of prenatal diagnosis in China. However, with the development of the industry and the accumulation of experience in case diagnosis, the application of CMA technology in many important aspects of prenatal diagnosis, such as clinical diagnosis testimony, data analysis and genetic counseling before and after testing, needs to be further standardized and improved, so as to make the application of CMA technology more in line with clinical needs. The revision of the guideline was led by the National Prenatal Diagnostic Technical Expert Group, and several prenatal diagnostic institutions such as Peking Union Medical College Hospital were commissioned to write, discuss and revise the first draft, which was discussed and reviewed by all the

* 本文同时发表于《中华妇产科杂志》2023 年第 58 卷第 8 期 565-575 页

experts of the National Prenatal Diagnostic Technical Expert Group, and was finally formed after extensive review and revision. This guideline is aimed at the important aspects of the application of CMA technology in prenatal diagnosis and clinical diagnosis, from the clinical application of evidence, test quality control, data analysis and interpretation, diagnosis report writing, genetic counseling before and after testing and other work specifications are elaborated and introduced in detail. It fully reflects the integrated experience, professional thinking and guidance of the current Chinese expert team on the prenatal diagnosis application of CMA technology. The compilation of the guideline for the application of CMA technology in prenatal diagnosis will strive to promote the standardization and advancement of prenatal diagnosis of fetal chromosome diseases in China.

【Key words】 Chromosomal microarray analysis; Prenatal diagnosis; Guideline

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Project of Beijing Union Medical College Hospital (2022-PUMCH-B-076, 2002-PUMCH-D-002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230327-00146

基因组拷贝数变异(copy number variation, CNV)包括基因组片段的缺失和重复,是遗传病和出生缺陷的重要原因[1]。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)技术,也称染色体芯片,以微阵列比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization,aCGH)和单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array,SNP array)技术为基础,能够同时检测基因组中几乎所有的显微和亚显微水平的 CNV。其中,SNP array 技术既可以基于 CNV 诊断基因组缺失或重复导致的遗传综合征和染色体疾病,也可以通过 SNP 分析诊断纯合性区域(region of homozygosity,ROH)、不平衡易位等,在诊断基因组疾病方面较传统染色体核型分析技术有更多优势,是当前临床不可或缺的一线遗传学诊断技术。

CMA 技术在 2010 年被国际细胞基因组芯片标准(International Standards for Cytogenomic Arrays, ISCA)协作组推荐,首选应用于原因不明的发育迟缓、智力低下、多发畸形、自闭症等出生后人群的病因学检测[2]。2012 年的多中心产前 CMA 研究显示,在超声检查发现的胎儿结构异常但染色体核型正常患儿中,CMA 能额外增加 6%的诊断率[3]。为规范产前 CMA 技术的临床应用,国内外陆续出台了相关指南及专家共识[4-7]。2014 年,国家卫生健康委员会妇幼健康司批准成立的全国产前诊断专家组牵头制定了国内第一个 CMA 技术产前诊断专家共识[5],将产前超声检查发现的胎儿结构异常作为 CMA 检查的适应证,并在 CMA 技术的产前诊断技术路线、遗传咨询等方面给出了专家共识性意见,引领了 CMA 技术在国内产前诊断领域的规范性应用。

近年来,随着国内产前临床应用 CMA 经验的不断积累,对 CNV 与人类疾病相关性的认识也在不断深入。与此同时,在临床一线具体操作层面还存在较多困惑有待进一步明确:CMA 技术能够检测出更多致病性 CNV,产前 CMA 技术的应用指征是否可以扩展?不同实验室对 CNV 致病性的评估存在不一致,如何规范实验室评估方法以确保不同实验室间判读结果的一致性?临床意义不明确的 CNV 给临床遗传咨询带来较多困扰,应如何报告?此外,还存在外显不全的 CNV 报告、CMA 延伸检测应该如何进行等争议性问题。鉴于此,2020 年以来,全国产前诊断专家组协同中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组以及中华医学会医学遗传学分会产前诊断学组,共同组织国内产前 CMA 技术临床应用具有优势的专家团队,基于国情与临床实践,围绕 CMA 技术产前诊断适应证、实验室质量控制、数据分析与致病性判读、CMA 报告撰写、CMA 检测前后咨询、特殊情况的验证及延伸检测等重要问题展开多轮讨论,形成了以下指南性意见。

1 产前诊断中 CMA 技术的临床适用范围

当前,CMA 技术已经成为产前诊断胎儿遗传性疾病的重要平台技术,特别是针对超声检查诊断的结构异常胎儿进行遗传学检测,及针对性检测胎儿是否存在染色体微缺失或微重复异常,其已成为产前诊断的一线检测技术。CMA 技术应用于产前诊断的具体临床适应证包括:

(1)超声检查提示胎儿存在孤立或多发结构异常[3-5,8-12],常见的胎儿超声结构异常包括:心脏大血管异常,中枢神经系统异常,唇腭裂等先天性颅面部畸形,胎儿水肿,胎儿生长受限等。(推荐等级:强)

(2)早中孕期超声检查发现胎儿存在孤立或多发超声软指标异常或其他与 CNV 相关性较高的超声异常表现,如颈部透明层(nuchal translucency, NT)增

厚、颈部水囊瘤[13-16]、颈后皱褶(nuchal fold, NF)增厚[16-17]、肾脏回声增强[18]、中孕期鼻骨缺失或发育不良、侧脑室增宽、脉络丛囊肿、肠管回声增强等。(推荐等级:强)

(3)孕妇外周血游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)筛查提示除 21、18、13 号染色体以外的其他染色体及基因组异常高风险孕妇的产前诊断,尤其是涉及 6、7、11、14、15 及 20 号染色体异常时,推荐采用 SNP array 技术以排除单亲二体(uniparental disomy, UPD)的可能[7]。(推荐等级:强)

(4)胎儿染色体核型分析发现染色体非多态性的结构重排,包括检出标记染色体、衍生染色体、罗氏易位等。(推荐等级:强)

(5)夫妇一方存在染色体非多态性的结构重排,致病性或可疑致病性的微缺失或微重复异常,或有染色体致病性的微缺失或微重复异常妊娠史或生育史。(推荐等级:强)

(6)在知情同意的情况下,对所有接受介入性产前诊断的孕妇均可推荐进行 CMA 检测[6,13,19]。(推荐等级:强)

(7)既往有原因不明的胎儿畸形、中晚孕期胎死宫内、新生儿或幼年期出现先天性异常等不良孕产史。(推荐等级:弱)

(8)临床医师认为应该进行产前 CMA 检测的其他情况。(推荐等级:弱)

2　CMA 技术的实验室检测

产前诊断中应用 CMA 技术的检测流程包括以下 5 个环节:样本获取及处理、样本检测前评估、样本检测、数据分析、数据解读,每个环节都应包含相应的质量控制步骤。数据分析和数据解读本指南单独叙述,其他环节的主要流程及质量控制内容为:

2.1　样本获取及处理

产前诊断样本的获取可通过绒毛取样术、羊膜腔穿刺术或经皮脐血管穿刺术分别获取绒毛、羊水或脐血样本,一般以羊水样本为主[20]。对样本的具体要求如下:(1)绒毛样本:抽取绒毛3～5 mg(DNA 总量不低于 250 ng),立即予无菌生理盐水洗涤,24 h 内于体视显微镜下分离,若暂不做检测,4 ℃保存不超过2 周。(2)羊水样本:抽取10～15 mL羊水,24 h 之内离心,若暂不做检测,4 ℃保存不超过 2 周。(3)脐血样本:抽取 0.5～1.0 mL 脐血后立即置于乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝采血管,若暂不做检测,4 ℃保存不超过 2 周。建议获取产前诊断样本的同时,抽取孕妇外周血 2～4 mL 置于 EDTA 抗凝采血管,用于胎源性鉴定及排除母体细胞污染(maternal cell contamination, MCC)。为避免培养过程可能对细胞产生偏好性选择的影响,建议以未培养的细胞提取 DNA 后直接检测。

2.2　样本检测前评估

针对不同类型产前诊断样本,需选用不同的 DNA 提取方法和试剂。原则上优先使用由国家食品药品监督管理部门批准上市的试剂盒进行基因组 DNA 提取。需对 DNA 纯度、浓度以及片段完整性进行评估。若存在严重的 MCC 或非胎源性标本或提取的 DNA 质量不合格,则不予后续检测,建议重新取样。

绒毛样本提取 DNA 后,检测前均需通过检测证实胎源性及排除 MCC。羊水或脐血样本当怀疑样本存在 MCC 时,检测前需排除 MCC 并证实胎源性。对于存在 MCC 的羊水样本,应先进行细胞培养,培养成功后再次提取 DNA 排除 MCC 并证实胎源性后,方可进行检测。

2.3　实验室检测及质量控制

采用不同芯片平台进行 CMA 检测,应当严格按照标准操作流程及试剂说明书要求进行。参照 PCR 实验室工作的独立分区要求,防止污染,实验室分区的温度和湿度应当符合设备说明书要求。检测机构应具有规范的标本接收记录、实验记录、结果分析记录及报告发放记录等。剩余的标本 DNA 应当保存不少于 3 年;相关资料建议长期保存,应至少保存 5 年;实验室检测核心数据信息保存不应少于 5 年。建议绒毛、羊水或脐血样本进行备份并于 4 ℃保存直至报告出具,用于 CMA 的结果验证或进一步检测。

采用不同平台进行 CMA 检测,各个实验室需对实验检测流程质量控制值(QC 值)做明确规定,对于 QC 值低于规定的样本,需重做处理。各实验室应根据不同平台确定检测分辨率,一般要求对于 CNV 片段的检测分辨率不低于 400 Kb[2,21]。

实验室质量控制包括:(1)室内质量控制:对检测仪器需进行定期保养、维护、校准,实验人员进行定期培训、考核,试剂有出入库记录及有效期核对等。实验室需根据不同平台要求及产前诊断特点制定相应的室内质量控制体系,对检测进行质量控制。(2)室间质量评价:建议实验室每年参加国家卫生健康委员会临床检验中心的室间质量评价,有条件的地区可开展不同单位或机构的实验室比对。

2.4　实验室及人员资质

开展 CMA 技术产前诊断的医疗机构应当获得产前诊断技术类《母婴保健技术服务执业许可证》,应当具备临床基因扩增检验实验室资质,严格遵守《医疗机

构临床实验室管理办法》[22]、《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》[23]等相关规定。

从事 CMA 技术产前诊断的临床遗传咨询的医务人员应当按照《产前诊断技术管理办法》[24]要求取得相应资质，实验室人员应当经过省级及以上卫生健康行政部门组织的临床基因扩增检验技术培训，并获得培训合格证书。

3　CNV 致病性的判读

3.1　CNV 分类建议

推荐按照 2019 年美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）指南对 CNV 进行 5 级分类：致病性（pathogenic，检测报告中缩写为“P”）、可能致病性（likely pathogenic，检测报告中缩写为“LP”）、临床意义未明（variants of uncertain significance，检测报告中缩写为“VUS”）、可能良性（likely benign，检测报告中缩写为“LB”）、良性（benign，检测报告中缩写为“B”）[25]。对 CNV 分类主要依据 CNV 所涵盖蛋白质编码基因数量及其剂量敏感性、国际公共数据库[包括临床基因组资源中心（Clinical Genome Resource，ClinGen）、人类基因组变异数据库（ClinVar）、利用染色体组分资源建立人类染色体不平衡和表型数据库（Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensemble Resources，DECIPHER）、加利福尼亚大学圣克鲁兹分校（University of California Santa Cruz，UCSC）数据库等]、文献报道、普通人群携带情况[基因组变异数据库（Database of Genomic Variants，DGV）]、疾病遗传方式（显性或隐性遗传）、亲本来源（新发或遗传自父母）及实验室内部数据库等进行综合评估[25-27]。此外，要注意区分变异致病性和临床致病的概念，变异分类为致病性或可能致病性时，对于当前病例可能是导致患者临床表现的病因，也可能是意外发现或提示携带者状态，或者存在较大的外显不全及表现度差异的情况。致病性评分标准及评分说明参见附录 1～3。

3.1.1　致病性：(1)多篇文献报道为致病性，且具有一致的临床表型；(2)与已知剂量敏感性 CNV 区域完全重叠；(3)包含至少 1 个明确剂量敏感基因，ClinGen 数据库剂量敏感评分为 3 分[其中缺失片段包含单倍剂量不足敏感（haploinsufficiency，HI）基因，重复片段包含三倍剂量敏感（triposensitivity，TS）基因]；(4)依照 CNV 分类评分标准，得分≥0.99 分。需注意：即使该 CNV 外显率与表现度存在差异，也应判定为致病性。

3.1.2　可能致病性：(1)与已知致病性 CNV 部分重叠，累及 HI 基因 5′端（包含编码序列，且无可变转录起始位点）的缺失，或累及 HI 基因的多个外显子（涉及 3′端）的缺失；(2)缺失或重复累及的基因在多篇病例报告中一致，且表型高度特异但并未在疾病致病机制中证实；(3)依照 CNV 分类评分标准，得分介于 0.90～0.98 分。

3.1.3　良性：(1)CNV 为常见多态，在普通人群[DGV Gold 数据库或基因组聚合数据库（Genome Aggregation Database，gnomAD）]中频率＞1%；(2)CNV在多篇文献报道或数据库中注释为良性；(3)依照 CNV 分类评分标准，得分≤-0.99 分。需注意：某些 CNV 重复为良性，但相同区段的缺失可能具有临床意义。

3.1.4　可能良性：(1)CNV 在普通人群中（DGV 数据库或实验室内部数据库）频繁出现，但频率未达 1%；(2)CNV 在病例与对照组间的差异无统计学意义；(3)依照 CNV 分类评分标准，得分介于-0.90～-0.98 分。

3.1.5　临床意义未明：不符合上述任一类判定标准，这类 CNV 在报告时尚无充足证据可以明确其临床意义，但达到实验室报告标准，包括但不限于：(1)CNV 超过实验室报告阈值，但未包含任何蛋白编码相关基因；(2)CNV包含少量蛋白编码相关基因，但是否剂量敏感未知；(3)CNV 致病性在多个文献或数据库中的报道结果相互矛盾，尚无明确结论；(4)单个基因内的 CNV，尚不清楚对转录阅读框的影响；(5)依照 CNV 分类评分标准，得分介于-0.89～0.89 分。

3.2　ROH 分类建议

ROH 描述的是基因组一段区域内 SNP 只有纯合子而没有杂合子的状态。ROH 的产生涉及血系同源（identity by descent，IBD）、近亲婚配状态（identical by state，IBS）以及 UPD 等原因[28]。除 UPD 之外的其他情况产生的 ROH 并不会导致印记基因异常，因此，在临床中需要与 UPD 进行区分。UPD 按其来源可分为单亲同二体（isodisomy，isoUPD）和单亲异二体（heterodisomy，heteroUPD）。上述两种情况中，若仅检测胎儿，CMA 技术仅能检出 isoUPD。CMA 检出 ROH 时，提示可能存在印记疾病或隐性遗传病的风险增高。通过甲基化特异性多重连接探针扩增技术（methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification，MS-MLPA）、家系 CMA 或短串联重复序列（short tandem repeat，STR）分析可验证 ROH 是否为 UPD 及其亲源性，并区分同源及异源 UPD[29]。

3.2.1　多条染色体检出大片段 ROH：临床意义未明；提示父母可能为近亲（三代以内）或亲缘婚配（三代及以上），隐性遗传病的发病风险增高。通过计算常染色体 ROH 片段长度在全基因组常染色体总长度中所占比例[ROH＝常染色体 ROH（长度≥3～5 Mb）总长度/2 781.532 Mb（hg19）×100％]，可以推测亲缘关系程度：比例为 25.00％左右提示一级亲缘关系，12.50％左右提示二级亲缘关系，6.25％左右提示三级亲缘关系。三代以内亲缘关系建议报告，三代以外亲缘关系可酌情报告[30]。

3.2.2　单条染色体检出大片段 ROH

（1）非印记疾病染色体仅单条染色体上检出≥10 Mb ROH：分类为临床意义未明，提示存在隐性遗传病风险。若 ROH 区域所包含隐性疾病基因与胎儿异常指征相关，可考虑进一步测序分析排查纯合突变。

（2）印记疾病染色体（6、7、11、14、15、20）仅其中一条染色体上检出≥5 Mb（染色体末端）或≥10 Mb（非染色体末端）的 ROH，提示可能存在 UPD[7,31-32]。

①若整条染色体为 ROH，即提示为 UPD；对于 11、14、15、20 号染色体可直接分类为致病性；对于 6、7 号染色体分类为临床意义未明，需进行 UPD 验证以明确其亲源性，6 号父源 UPD 及 7 号母源 UPD 则为致病性。

②若为片段性 ROH（segmental ROH），应进行 UPD 验证（无论所检出 ROH 是否包含印记疾病基因区域），以排除 UPD 的可能性。若验证为 UPD 且包含印记疾病基因，分类为致病性；若验证结果排除 UPD，或 UPD 不包含印记基因，分类为临床意义未明。

3.3　涉及常染色体隐性基因的 CNV

涉及常染色体隐性（autosomal recessive，AR）基因的 CNV（特别是仅包含具有功能丧失致病特点的隐性基因的 CNV），首先不能因为仅包含 AR 基因而判断该区域为致病性，而需要按照指南对拷贝数缺失进行评估，从而确定引起疾病的致病原因（某些 AR 基因也可能为 HI 基因）。当检测到某些 CNV，特别是缺失时，通常会提示 CNV 区间内常染色体隐性遗传或 X 连锁疾病的携带者状态。

CNV 致病性分析常用数据库列表参见附录 4。

4　CMA 产前检测报告的格式及内容

4.1　CMA 产前检测报告内容及撰写建议

不同 CMA 产品可能有着各自不同的检测技术原理、探针位点选择和探针密度设计，但是检测报告的科学性、完整性原则上应保证一致。CMA 产前检测报告内容和撰写建议如下。

4.1.1　检测报告正文

（1）受检者及样本基本信息：孕妇姓名、年龄、唯一编号、样本类型、采样日期、收样日期、送检单位、送检医师。

（2）产前诊断送检指征：主要症状、临床诊断或拟诊。

（3）检测项目名称。

（4）检测结果：报告书写规则建议参照人类细胞遗传学国际命名体制（International System for Human Cytogenomic Nomenclature，ISCN）2020 或 ISCN 的最新颁布版本。内容应包含变异类型、细胞遗传学位置（染色体号和区带）、CNV 或 ROH 的大小和基因组线性坐标（至少标注最小坐标位置，当 CNV 两端确切边界或者断裂点不明确时，应同时标注最大坐标位置）、CNV 剂量状态、变异致病性分类情况，注明参考基因组版本号。

（5）结果解读：解释说明结果中的内容和意义。应清晰描述 CNV 的分类，并提供 CNV 致病性判断的主要证据信息，提供该 CNV 对应的疾病信息，如主要临床症状、遗传方式、发病率、外显率、发病年龄等，以及相关的支持证据如参考文献、数据库等。

①对于临床意义较明确的致病性或可能致病性染色体异常和 CNV，直接报告所对应的疾病或者综合征。对于外显不全、表现度差异的致病性 CNV，还应特别注明并提示其存在外显不全、表现度差异，提供外显率等信息和证据来源。

②对于临床意义未明的 CNV，应注明区域内所有已知的参考基因，以便于文献定期跟踪检索；如果 CNV 包含的基因数目较多、无法列出所有基因时，可仅列出基因总数；应提供基因或 CNV 区域的剂量敏感性评分证据，列出所参考的主要数据库。

（6）报告结论：三体、非整倍体以及明确的微缺失或微重复综合征，直接报告综合征名称；对检出的 CNV、ROH 等其他结果，根据其致病性、可能致病性、临床意义未明报告。

（7）遗传咨询建议：遗传咨询、家系内验证、其他辅助检测等。

（8）染色体变异详图：CMA 产前检测结果异常的报告，推荐提供染色体变异的详图。

（9）报告签章：包含检测者、审核者、检测机构名称和报告日期，审核者应为具有副高级及以上职称并具备产前诊断资质的执业医师。

4.1.2　检测报告附录

（1）本次检测、分析和报告中主要参考的文献及数

据库列表。

(2)检测方法说明:CMA 平台、芯片型号、分析软件及版本号、参考基因组序列版本,检测范围(阈值)和局限性描述。

(3)报告规则声明:本报告所限定的 CNV 大小、ROH 和嵌合体等的报告阈值,隐性基因携带者、额外发现、亲缘关系、良性 CNV 是否报告等;声明本次结果分析、判定所使用的证据时效性是以样本收取日期为准,由于数据库、文献不断更新,未来致病性判定等级可能有变化。

4.2 CMA 产前检测报告建议

4.2.1 CNV 分类和大小的报告规则

建议仅报告 3 类 CNV,即致病性、可能致病性、临床意义未明,对于评级为可能良性和良性 CNV 不建议报告[7]。

符合芯片平台检测性能要求,评级为致病性或可能致病性的 CNV,不论片段大小均应报告。

若所检出的 CNV 考虑为临床意义未明时,建议报告≥500 Kb 的缺失、≥1 Mb 的重复,小于此阈值标准的临床意义未明常规不报告[7]。

4.2.2 神经发育障碍类疾病易感性 CNV

此类 CNV 主要与神经发育障碍类疾病相关,存在明显的外显不全和遗传表现度差异,除根据前述 ACMG 指南规则报告致病性外,并在报告中注释外显率[33-34]及证据来源。

实验室可以根据外显率差异考虑分级别报告,外显率较低(推荐<10%)的可考虑不报告。

4.2.3 ROH 的报告建议

(1)CMA 可通过 ROH 检测发现亲缘关系。如果是已知的血缘关系,常规不报告;如果是芯片检测意外发现的血缘关系,三代之内(亲缘系数≥1/16,即 ROH 占比 6.25%以上)的建议报告,亲缘系数<1/16 的酌情报告,并提示隐性遗传病患病风险增加。

(2)CMA 可通过检测印记基因染色体(6、7、11、14、15、20)的 ROH 从而发现印记基因相关疾病。如果是导致印记基因相关疾病的 ROH,应该报告其染色体编号、涉及片段的大小、位置,并报告父源或母源相对应的疾病名称以及片段内涉及的致病性印记基因名称。如果 ROH 区域所包含隐性疾病基因与胎儿超声表现相关时,建议报告基因名称。

4.2.4 其他额外发现的 CNV

可根据 CNV 引起的患病风险、疾病严重性、患者家族史等,考虑是否报告。

(1)成人期发病的 CNV 常规不建议报告。如果胎儿父母特别要求、特殊疾病家族史或报告该信息可以帮助家庭成员预防严重健康损害(如高风险肿瘤易感基因)[7],知情选择后可考虑报告。

(2)包含严重 X 连锁遗传病基因的 CNV 应该报告,有需要时可报告胎儿性别,对于该孕妇和家族女性预防该疾病有重要价值[25]。

(3)CNV 中包含的 AR 基因与胎儿的临床特征高度一致时,可考虑报告并建议针对此基因进行进一步的测序分析[25]。

4.2.5 嵌合体的报告

嵌合体是指 1 个个体含有 2 种或以上细胞系的现象。绝大多数 CMA 检测平台能稳定报告 30%以上的嵌合情况,依据平台的性能和数据质量、分析人员经验的不同,低至 10%的低比例嵌合有被检测发现的可能性。但多种嵌合同时存在的情形会相应降低检出能力。建议检测发现的符合平台性能的所有染色体嵌合体均应报告。低比例嵌合建议其他技术[如荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)]进行进一步验证。

5 CMA 产前检测相关的临床咨询

围绕 CMA 检测的产前咨询包括检测前遗传咨询、知情同意及信息采集、检测后遗传咨询几个方面。

5.1 检测前遗传咨询、知情同意及信息采集

(1)应重视检测前的遗传咨询,对符合检测指征并自愿接受检测的孕妇,应告知孕妇及其家属 CMA 技术的适用范围、检测范围(不低于 400 Kb 的 CNV)、准确率、局限性、检测周期、检测费用等,使孕妇及其家属在充分知情的情况下进行自主选择,并签署知情同意书。

(2)CMA 检测可检出并出具报告的结果可分为致病性、可能致病性、临床意义未明的 CNV 3 种情况,可能良性及良性 CNV 一般不予报告。

(3)告知检测提示的 CNV 变异存在无法明确预测表型的可能性,如检测结果为嵌合体或致病性 CNV 外显不全等情况,无法清晰指向疾病的严重程度;如检测结果为临床意义未明的 CNV,由于与疾病的相关性不明确,需要在后期的产前检查和出生后进行长期关注,有可能对于孕妇及家属造成焦虑等心理压力。

(4)对于 CMA 检测报告中发现的 CNV,应告知可能需要进一步进行的其他检测,包括延伸至双亲及必要的家系成员进行 CMA 或相关检测,以有利于及时确定 CNV 的来源、判断 ROH 的性质、判断胎儿 CNV 的致病性等。

(5)应强调 CMA 检测的局限性,对于染色体平衡性结构异常、低比例嵌合体、多个细胞系存在等比例的

嵌合(如 45, X 与 47, XXX 嵌合导致 CNV 含量平衡)、人类基因组高度重复区域的染色体微缺失或微重复综合征或探针未覆盖区域、单基因病、多基因病等存在未能准确报告的可能性。

(6)CMA 检测中可能发现胎儿或其双亲存在成人期迟发性疾病或肿瘤易感性疾病,建议检测前针对孕妇及家属进行上述情况的咨询,根据疾病的严重程度及发病情况等信息,知情选择是否报告相关的检测结果。

5.2　签署知情同意

(1)知情同意书需包含以下内容:CMA 技术的检测分辨率,检测平台及报告阈值,CMA 技术的局限性,该检测可能存在的后续检测、流程及费用,可能影响该检测准确率的相关因素,检测失败需再次行介入性产前诊断的风险,以及其他可替代的检测技术和方法,其他个性化的风险告知等问题。

(2)由医务人员、受检者和(或)亲属或法定监护人签字。知情同意书模板参见附录 5。

5.3　检测信息采集和申请单填写

临床医师应详细询问并记录孕妇的基本信息、送检指征、本次妊娠的产前检查情况、辅助检查、既往史、生育史、家族史等。并指导孕妇真实、准确地填写相关的知情同意书及检测申请单。

5.4　检测后遗传咨询及处理原则

遗传咨询医师应重视实验室检测报告的解读,需与临床信息相结合。在充分分析胎儿及其家系的临床信息与 CMA 检测结果后,为咨询对象提供检测结果的解读、胎儿的预后判断、后续处理意见及再发风险评估等。

5.4.1　一般性的结果解读和咨询

(1) 染色体非整倍体疾病:针对染色体病,应充分告知所对应疾病的临床表型及预后情况,在孕妇及家属充分知情后自主选择胎儿的取舍。对于常染色体非整倍体,可考虑终止妊娠。对于特纳综合征、克氏综合征及两性畸形应告知胎儿出生后可能存在性发育障碍、行为异常等,在孕妇及家属充分知情后自主选择是否继续妊娠;对于 47, XYY 或 47, XXX 胎儿,在充分尊重孕妇及家属自主选择的前提下可建议定期产前检查,继续妊娠。对于 D 组染色体(13、14、15 号)及 G 组染色体(21、22 号)非整倍体,应排除父母存在罗氏易位的可能性。

(2)染色体致病性及可能致病性缺失或重复异常:针对致病性及可能致病性 CNV,应充分告知所对应疾病的临床表型及预后情况,提示相关风险,在孕妇及家属充分知情后慎重选择是否继续妊娠。并建议对双亲进行延伸检测,以协助判断胎儿 CNV 的来源及指导再次妊娠。

(3)临床意义未明的 CNV:告知临床意义未明表示受限于当前医学领域对疾病的认知,目前尚无法对所有的致病性未知结果给出准确的判断。可建议加强监测胎儿的宫内发育及出生后情况,并长期随访,同时建议对双亲进行延伸检测。若胎儿的 CNV 遗传自双亲,可参考其双亲的表型进行遗传咨询;若胎儿的 CNV 为新发突变,建议结合超声检查的结果进行综合判断。携带有临床意义未明的染色体 CNV 且超声等影像学评估均未见异常的胎儿,可在告知可能的风险基础上建议严密监测下继续妊娠和出生后随访。

(4)阴性结果:阴性结果提示胎儿无 CNV 的异常或仅存在可能良性或良性 CNV 改变。胎儿发生染色体 CNV 相关疾病的可能性较小,告知 CMA 检测的相关局限性。若胎儿超声检查及其他临床检测结果未发现明显异常,可建议继续妊娠,并进行常规产前检查;若胎儿超声检查或其他临床检测提示异常结果,建议进一步临床评估,必要时进行其他进一步的遗传学检查。

5.4.2　特殊情况的结果解读和咨询

(1)神经发育障碍类疾病易感性 CNV:此类 CNV 主要与神经发育障碍类疾病相关,较多属于致病性 CNV,但存在较大的外显不全和表现度差异,在不同患者中可出现轻重不同的表型。即使夫妇之一携带相关 CNV 异常但无明确表型,也无法准确预测胎儿出生后的表型。若选择继续妊娠,建议加强监测,出生后定期随访。并根据夫妇双方的 CMA 检测结果评估遗传概率。常见的外显不全及表现度差异 CNV 参见附录 6[21]。

(2)ROH:CMA 芯片检测所报告的 ROH 可由 isoUPD 或近亲关系所致。如为 UPD,尤其是涉及 6、7、11、14、15、20 号染色体,需要关注区域内是否涉及与疾病明确相关的印记基因,完善 CNV 亲本来源情况,并告知相关预后,是否继续妊娠由孕妇及家属自主知情选择。如不涉及致病性印记基因,一般预后较好,但区域内常染色体隐性遗传病的风险增加。ROH 若为近亲关系导致,不引起印记基因的相关疾病,可进一步选择二代测序等检测以评估胎儿预后。需要注意的是,胎儿 ROH 的形成可能与胚胎染色体三体或单体自救有关,不排除合并限制性胎盘嵌合的可能,应密切监测胎儿生长发育情况及胎盘情况,判断胎儿预后。

(3)其他额外发现的致病性 CNV:

①可能发现包含严重 X 连锁隐性遗传病基因的 CNV,应告知 X 连锁隐性遗传病女性携带者也可能会

有临床表型及其潜在的生育风险。

②可能报告涉及隐性基因疾病表型与患者临床特征相关的 CNV,可能需要对此基因进行进一步的测序分析。

③可能发现胎儿以及双亲存在成人期迟发性疾病或肿瘤易感性,应根据检测前知情同意的选择决定是否报告和检测后咨询。

④嵌合体:对于 CMA 检测发现胎儿嵌合体的情况,应提示检测结果中的嵌合比例并不能代表不同器官或组织中异常细胞所占比例,与胎儿出生后表型无明确的对应关系,出生后表型和预后无法准确预测。建议结合其他遗传学检测及影像学检查的结果进行综合判断,充分告知父母胎儿出生后可能出现的问题。在孕妇及家属充分知情后自主选择是否继续妊娠。若选择继续妊娠,建议妊娠期动态监测,胎儿出生后密切随访。

6　针对 CMA 结果的验证和进一步的检测

CMA 提示的 CNV 如在检测平台性能范围内,通常是真实可靠的,可依据结果发放独立报告。对于检测平台性能范围以外的 CNV,因其可靠性存在不足,如需作为报告内容,为确保报告的准确性,需进行验证。进一步的检测是 CMA 报告的延伸内容,不影响报告发放,此处提出一些检测方法和方案建议,以供参考。

对于 CMA 检测结果的验证遵循以下原则:

6.1　在检测平台性能范围内的结果,无需进一步验证即可发放报告。

(1)≥400 Kb 非异染色质区的重复、缺失可不验证。

(2)≥400 Kb 非异染色质区的重复、缺失片段 30%以上的嵌合性变异可不验证。

6.2　如结果提示可能存在检测平台性能范围以外的 CNV,但报告者认为有报告的必要性,建议两组独立实验进行验证明确后决定是否报告,具体包括以下情况:

(1)CNV 缺失涉及明确 HI 基因蛋白编码序列(包括完全覆盖或部分覆盖),或者 CNV 重复完全覆盖 TS 基因,可根据缺失大小进行荧光定量 PCR、Sanger 测序或多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)技术检测。

(2)CNV 重复的两个断裂点均位于明确 HI 基因内部并且含有蛋白编码序列,可能导致该基因功能丧失。可根据缺失大小进行荧光定量 PCR、Sanger 测序或 MLPA 检测。

6.3　对于变异本身为临床意义未明的 CNV,如临床医师认为进一步检测或家系验证有助于判断其临床重要性的,可根据实验室检测能力以及患方的知情选择情况,提出进一步检测或验证的建议,具体包括以下情况:

(1)由于数据库资料有限,根据 CNV 评分原则定义为临床意义未明,但家系验证结果可能改变 CNV 致病性时,可根据片段大小及实验室平台,对家系成员进行 CMA、荧光定量 PCR、FISH 等技术验证,同时对家系成员进行基因型-表型分析。

(2)CNV 所含基因或区域(通常为非 HI 基因或区域,如包含 AR 基因的片段)导致的疾病(表型异常)与胎儿的送检指征或临床表型相关,应注意是否存在另一等位基因变异的可能,可建议进行针对性基因序列检测,如 Sanger 测序或包含目标基因的靶向基因包测序(panel 测序)。

(3)超出分析软件阈值范围的低比例嵌合型染色体数目异常,根据其可能造成的临床效应,经实验室与临床医师共同讨论,是否需要进行验证。如需进行验证,应在充分告知检测结果与真实情况的差异、取得患方再次知情同意后,在技术条件具备的情况下可通过经培养的细胞行间期 FISH 等技术进行验证。

(4)如果仅在 1 条染色体发现≥10 Mb 的 ROH,需优先考虑 UPD。如果仅在 6、7、11、14、15、20 号染色体检出大片段 ROH 时,即使印记基因不在 ROH 区域内,也应建议进行 UPD 分析或亲本来源检测(MS-MLPA、家系 CMA 或 STR 分型)。

(5)如果多条染色体均存在大片段的 ROH,且胎儿无明显表型,应优先考虑胎儿父母可能具有一定的亲缘关系。如果胎儿表型与 ROH 片段内所涉及的隐性遗传基因可能具有相关性,建议通过相关基因区域测序分析或全外显子组测序分析进行进一步检测,确认该基因是否存在致病性纯合变异。

7　总结

毋庸置疑,CMA 技术具有诊断绝大部分基因组不平衡的显著优势,并可通过 SNP array 技术检测 ROH,是临床不可或缺的一线遗传学诊断技术。本指南在已有的国内外专家共识和指南的基础上,进一步更新和细化了 CMA 技术在产前诊断应用中的适应证、实验室检测流程、检测报告格式、检测后验证以及遗传咨询等内容,对有争议的问题提出了专家建议,总结如下:

(1)扩展了 CMA 技术应用于产前诊断的适用范围:不局限于胎儿结构畸形,增加部分超声软指标异

常，需要排除胎儿致病性 CNV 或 UPD 的情形，以及医师认为有必要的其他情况。指南提出在知情同意的情况下，CMA 技术可适用于所有接受产前诊断的胎儿。

(2)指南强调严格的实验室质量控制是确保结果准确的关键。同时强调了确定检测样本胎源性的重要性。所有绒毛样本或者怀疑有母血污染的脐血及羊水样本检测前需要对胎儿样本进行 STR 分析以排除 MCC。

(3)指南建议按 2019 年 ACMG 指南对 CNV 进行致病性评分及 5 级分类判读，分为致病性、可能致病性、临床意义未明、可能良性、良性。

(4)指南建议 CMA 技术的检测结果中应报告符合检测平台性能范围的致病性或可能致病性 CNV，以及≥500 Kb 微缺失和≥1 Mb 微重复的临床意义未明片段，染色体嵌合体，和符合报告要求的 ROH 片段等。

(5)指南对于 CMA 检测发现的涉及多条染色体、单独整条染色体或大片段区域性的 ROH 片段的延伸检测、致病性分析、报告原则以及遗传咨询，均提供了参考意见和原则。

(6)指南对于神经发育障碍类疾病易感性 CNV 建议采用分级报告的原则并提出了遗传咨询的要点。对于涉及隐性基因的 CNV 以及其他意外发现的情形，提出了必要的验证检测建议、报告原则和咨询要点。并提出在有医学诊疗指征的情况下可报告胎儿性染色体拷贝数状态信息。

(7)指南提出了基于 CMA 检测开展验证性或进一步检测的必要性，提出对于检测平台性能范围外但可能存在重要临床意义的 CNV，为保证报告结果的全面性和可靠性，鼓励完善验证后再发放报告。

【附录】

附录 1　拷贝数缺失分类评分标准

附录 2　拷贝数重复分类评分标准

附录 3　CNV 致病性评分标准使用说明

附录 4　CNV 致病性分析常用数据库列表

附录 5　产前 CMA 检测知情同意书模板

附录 6　常见外显不全及表现度差异的 CNV 列表

全部附录已上传至《中华妇产科杂志》官方网站(https://zhfckzz.yiigle.com/)。**阅读附录的详细内容，请扫描本文提供的二维码、或登录其官方网站检索本指南。**

亦可扫描以下二维码，在《中华妇产科杂志》的微信公众号阅读附录的详细内容：

参与本指南编写和审阅的专家：

执笔人：蒋宇林(中国医学科学院北京协和医学院/北京协和医院)、戚庆炜(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、胡婷(四川大学华西第二医院)、李茹(广州市妇女儿童医疗中心)、韩瑾(广州市妇女儿童医疗中心)、胡平(南京市妇幼保健院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、朱湘玉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、章锦曼(云南省第一人民医院)

编写组专家：刘俊涛(中国医学科学院北京协和医学院/北京协和医院)、王和(四川大学华西第二医院)、王华(湖南省妇幼保健院)、许争峰(南京市妇幼保健院)、廖灿(广州市妇女儿童医疗中心)、吕时铭(浙江大学医学院附属妇产科医院)、朱宝生(云南省第一人民医院)、刘珊玲(四川大学华西第二医院)、朱宇宁(浙江大学医学院附属妇产科医院)、李洁(南京大学医学院附属鼓楼医院)、郝娜(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

函审专家(按姓氏拼音排序)：蔡艳(济南市妇幼保健院)、陈叙(天津市中心妇产科医院)、郝胜菊(甘肃省妇幼保健院)、孔祥东(郑州大学第一附属医院)、刘艳秋(江西省妇幼保健院)、刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)、廖世秀(河南省人民医院)、卢彦平(解放军总医院第一医学中心)、潘丽华(宁夏医科大学总医院)、强荣(西北妇女儿童医院)、宋婕萍(湖北省妇幼保健院)、孙路明(上海市第一妇婴保健院)、孙庆梅(甘肃省妇幼保健院)、唐少华(温州市中心医院)、王彦林(中国福利会国际和平妇幼保健院)、王晓华(内蒙古自治区妇幼保健院)、邬玲仟(中南大学生命科学学院)、徐两蒲(福建省妇幼保健院)、俞冬熠(山东省妇幼保健院)、姚宏(陆军军医大学第一附属医院)、杨芳(南方医科大学南方医院)、尹爱华(广东省妇幼保健院)、虞斌(常州市妇幼保健院)、周裕林(厦门市妇幼保健院)、周祎(中山大学附属第一医院)、赵扬玉(北京大学第三医院)

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Evans MI，Wapner RJ，Berkowitz RL. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing：caveat emptor[J]. Am J Obstet Gynecol，2016，215(3)：298-305. DOI：10.1016/j.ajog.2016.04.029.

[2] Miller DT，Adam MP，Aradhya S，et al. Consensus statement：chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. Am J Hum Genet，2010，86(5)：749-764. DOI：10.1016/j.ajhg.2010.04.006.

[3] Wapner RJ，Martin CL，Levy B，et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. N Engl J Med，2012，367(23)：2175-2184. DOI：10.1056/NEJMoa1203382.

[4] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581：the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol，2013，122(6)：1374-1377. DOI：10.1097/01.AOG.0000438962.16108.d1.

[5] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志，2014，49(8)：570-572. DOI：10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.002.
Group of consensus of the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. Consensus of the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Chin J Obstet Gynecol，2014，49(8)：570-572. DOI：10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.002.

[6] Practice Bulletin No. 162 Summary：prenatal diagnostic testing for genetic disorders[J]. Obstet Gynecol，2016，127(5)：976-978. DOI：10.1097/AOG.0000000000001438.

[7] Armour CM，Dougan SD，Brock JA，et al. Practice guideline：joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada[J]. J Med Genet，2018，55(4)：215-221. DOI：10.1136/jmedgenet-2017-105013.

[8] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)，Dugoff L，Norton ME，et al. 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.

[9] Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 682：microarrays and next-generation sequencing technology：the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology [J]. Obstet Gynecol，2016，128(6)：e262-e268. DOI：10.1097/AOG.0000000000001817.

[10] International Society for Prenatal Diagnosis；Society for Maternal and Fetal Medicine；Perinatal Quality Foundation. Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD)，the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM)，and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis [J]. Prenat Diagn，2018，38(1)：6-9. DOI：10.1002/pd.5195.

[11] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204：fetal growth restriction[J]. Obstet Gynecol，2019，133(2)：e97-e109. DOI：10.1097/AOG.0000000000003070.

[12] Nowakowska BA，Pankiewicz K，Nowacka U，et al. Genetic background of fetal growth restriction[J]. Int J Mol Sci，2021，23(1)：36. DOI：10.3390/ijms23010036.

[13] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins -Obstetrics；Committee on Genetics；Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal chromosomal abnormalities：ACOG Practice Bulletin，Number 226[J]. Obstet Gynecol，2020，136(4)：e48-e69. DOI：10.1097/AOG.0000000000004084.

[14] Sinajon P，Chitayat D，Roifman M，et al. Microarray and RASopathy-disorder testing in fetuses with increased nuchal translucency[J]. Ultrasound Obstet Gynecol，2020，55(3)：383-390. DOI：10.1002/uog.20352.

[15] Grande M，Jansen FA，Blumenfeld YJ，et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype：a systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol，2015，46(6)：650-658. DOI：10.1002/uog.14880.

[16] Hu T，Tian T，Zhang Z，et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in 2466 fetuses with ultrasonographic soft markers：a prospective cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol，2021，224(5)：516.e1. DOI：10.1016/j.ajog.2020.10.039.

[17] Li L，Fu F，Li R，et al. Prenatal diagnosis and pregnancy outcome analysis of thickened nuchal fold in the second trimester [J]. Medicine (Baltimore)，2018，97(46)：e13334. DOI：10.1097/MD.0000000000013334.

[18] Jing XY，Huang LY，Zhen L，et al. Prenatal diagnosis of 17q12 deletion syndrome：a retrospective case series[J]. J Obstet Gynaecol，2019，39(3)：323-327. DOI：10.1080/01443615.2018.1519693.

[19] Srebniak MI，Joosten M，Knapen M，et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations：systematic review and meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol，2018，51(4)：445-452. DOI：10.1002/uog.17533.

[20] 中华人民共和国卫生部. 胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准. 第 2 部分：胎儿染色体异常的细胞遗传学产前诊断技术标准[J]. 中国产前诊断杂志(电子版)，2011，3(4)：46-59. DOI：10.13470/j.cnki.cjpd.2011.04.021.
Ministry of Health，People's Republic of China. Technical standards of prenatal screening and diagnosis for fetal common chromosomal abnormalities and open neural tube defects. Part 2：Cytogenetic prenatal diagnosis for fetal chromosomal abnormalities[S]. Chin J Prenat Diag (Ele Ver)，2011，3(4)：46-59. DOI：10.13470/j.cnki.cjpd.2011.04.021.

[21] Hollenbeck D，Williams CL，Drazba K，et al. Clinical relevance of small copy-number variants in chromosomal microarray clinical testing[J]. Genet Med，2017，19(4)：377-385. DOI：10.1038/gim.2016.132.

[22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 医疗机构临床实验室管理办法[S]. 2006-02-27.
National Health Commission of the People's Republic of China. Measures for the Management of Clinical Laboratories in Medical Institutions[S]. 2006-02-27.

[23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床基因扩增检验实验室管理暂行办法[S]. 2002-09-11.
National Health Commission of the People's Republic of China. Interim Measures for the Management of Clinical Gene Amplification Testing Laboratories[S]. 2002-09-11.

[24] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 产前诊断技术管理办法[S]. 2002-12-13.
National Health Commission of the People's Republic of China. Management Measures for Prenatal Diagnosis Technology[S]. 2002-12-13.

[25] Riggs ER，Andersen EF，Cherry AM，et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-

number variants：a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）and the Clinical Genome Resource（ClinGen）[J]. Genet Med，2020，22(2)：245-257. DOI：10.1038/s41436-019-0686-8.

[26] Firth HV，Richards SM，Bevan AP，et al. DECIPHER：database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ENSEMBL resources[J]. Am J Hum Genet，2009，84(4)：524-533. DOI：10.1016/j.ajhg.2009.03.010.

[27] Rehm HL，Berg JS，Brooks LD，et al. ClinGen：the Clinical Genome Resource[J]. N Engl J Med，2015，372(23)：2235-2242. DOI：10.1056/NEJMsr1406261.

[28] Wang JC，Ross L，Mahon LW，et al. Regions of homozygosity identified by oligonucleotide SNP arrays：evaluating the incidence and clinical utility[J]. Eur J Hum Genet，2015，23(5)：663-671. DOI：10.1038/ejhg.2014.153.

[29] Dawson AJ，Chernos J，McGowan-Jordan J，et al. CCMG guidelines：prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy[J]. Clin Genet，2011，79(2)：118-124. DOI：10.1111/j.1399-0004.2010.01547.x.

[30] Gonzales PR，Andersen EF，Brown TR，et al. Interpretation and reporting of large regions of homozygosity and suspected consanguinity/uniparental disomy，2021 revision：a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）[J]. Genet Med，2022，24(2)：255-261. DOI：10.1016/j.gim.2021.10.004.

[31] Papenhausen P，Schwartz S，Risheg H，et al. UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray [J]. Am J Med Genet A，2011，155A(4)：757-768. DOI：10.1002/ajmg.a.33939.

[32] Soellner L，Begemann M，Mackay DJ，et al. Recent advances in imprinting disorders[J]. Clin Genet，2017，91(1)：3-13. DOI：10.1111/cge.12827.

[33] Rosenfeld JA，Coe BP，Eichler EE，et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations[J]. Genet Med，2013，15(6)：478-481. DOI：10.1038/gim.2012.164.

[34] Maya I，Sharony R，Yacobson S，et al. When genotype is not predictive of phenotype：implications for genetic counseling based on 21，594 chromosomal microarray analysis examinations [J]. Genet Med，2018，20(1)：128-131. DOI：10.1038/gim.2017.89.

（收稿日期：2023-03-27）

（本文编辑　张楠　李岭）

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对于单一病例或单个家系报道类型稿件的筛选要求

随着基因测序的不断普及，本刊近年来收到的单一病例或单个家系的测序报道不断增多。与临床指南、专家共识、规范标准、临床队列、病例-对照研究以及基础研究等类型的稿件相比，个案研究写作相对容易，但若在收稿后不加甄别地送审，则不仅会耽误审稿专家宝贵的时间和精力，还可能因为在发表后引用率不高，对杂志的质量产生较大的影响。

目前大量的基因检测都是第三方公司做的，存在表型信息收集不全、临床与实验室沟通不充分、对结果的分析有失偏颇等问题。做得对不对不清楚，缺乏对所有环节的参与者的知情告知，送检者也可能是其他医院的，作者中间接手，直接写测序结果，因此存在不少的问题。

针对上述问题，结合专家的建议，本刊拟试行以下质控标准，达不到者将在初筛时直接拒稿。

从整体上，报道的内容必须有足够的新意——如果是相对常见的遗传病，仅仅是发现了已知基因的一两种新变异，则发表价值不大。

对于相对罕见的遗传病，在临床表型和/或遗传变异方面确有新的发现，可能为临床诊断提供新的线索，则建议按以下模板准备稿件：

图一：临床表型图——患者的异常面容、手脚畸形、影像学发现、治疗效果随访等，4 ～ 6 个图合成一张图；

表一：按照所拟的诊断将所有的异常表型归纳列表，并参照文献报道比较本例患者表型的异同；

图二：相关基因的二代测序和 Sanger 测序图；

表二：相关的基因型已有的文献与本例的异同；

图三：野生型蛋白的结构、变异对蛋白质结构的影响及其可能的机制、保守性分析、表达验证等，4 ～ 6 张图合成一张图；

表三：ACMG 评分等。

诚然，有别于其他临床专科，遗传病的种类繁多，其中很多都是罕见病。病例可以少，但必须能够提供明确的表型与基因型信息。我们期待通过提高这类稿件的质量，提升报道的档次，同时继续为罕见病的病例报道提供出口。

《中华医学遗传学杂志》编辑部