

单核苷酸多态性微阵列芯片在分析流产或死胎染色体中的应用*

沈 晔¹, 钱芳波¹, 司雯森¹, 袁文博², 张 怡³, 徐 晔^{1**}

(1. 南京医科大学附属无锡妇幼保健院计划生育科, 无锡 214000; 2. 浙江博圣生物技术股份有限公司, 杭州 310012; 3. 新西兰奥克兰大学, 奥克兰 1142)

【摘要】 目的:探讨单核苷酸多态性微阵列芯片在流产或死胎染色体中的应用价值,同时研究流产频率与母体年龄和流产物染色体异常的关系。**方法:**采用单核苷酸多态性微阵列芯片对流产绒毛、死胎组织和引产羊水进行遗传学检测。**结果:**673 例样本检测失败 9 例,检测成功率 98.7%,664 例样本中共检出 388 例(58.4%)染色体异常,其中非整倍体异常 271 例(40.8%),占比最大,以 16-三体 and Turner 综合征最为多见,均为 56 例,各占染色体数目异常的 20.7% (56/271);多倍体异常 48 例(7.2%),均为三倍体异常;结构异常 75 例(11.3%),其中 31 例 CNVs 偏致病性,24 例病例做了相应的父母验证,7 例被确认遗传自父母,同时 1p36 区段缺失发生了 5 次;单亲二倍体 11 例(1.7%)。流产频率与染色体异常发生频率无显著差异,但非整倍体发生的频率在高龄(≥ 35 岁)产妇组明显高于年轻(< 35 岁)产妇组。**结论:**单核苷酸多态性微阵列芯片可以同时检测染色体数目异常、结构异常及单亲二倍体等,是诊断流产或死胎染色体的一种可靠、高分辨率、全基因组水平的技术,为流产遗传学诊断提供更完善、更准确的信息。

【关键词】 流产;死胎;单核苷酸多态性微阵列芯片;非整倍体变异;拷贝数变异;单亲二倍体

中图分类号:R394 文献标志码:A 文章编号:1004-7379(2022)02-0131-06

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2022.02.009

研究报道,女性发生 1 次自然流产的风险约为 10%,复发性流产的发生率为 1%~5%^[1]。流产与染色体异常、免疫、易栓症(血栓前状态)、内分泌、感染、母体及环境等因素相关,其中约 50% 流产与染色体异常有关^[2-3]。染色体异常主要包括数目异常(非整倍体、多倍体异常)、结构畸变、嵌合体以及杂合性缺失等。拷贝数变异(copy number variations, CNVs)是指染色体上大于 1kb 的 DNA 片段的增加或减少^[4],致病性 CNVs 可导致基因组病,从而引起流产、死胎、发育滞后、多发畸形等^[5]。染色体

微阵列分析技术(chromosomal microarray analysis, CMA)在全基因组水平检测染色体数目异常、CNVs、大多数的杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)和一定水平的嵌合体,检测范围较广。本研究对 673 例流产样本进行 CMA 检测,探讨 CMA 技术在流产或死胎遗传学诊断的应用价值及流产或死胎频率和母体年龄与染色体异常的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2016 年 10 月至 2020 年 5 月无锡市妇幼保健院就诊的 673 例患者的流产样本(568 例流产绒毛、55 例

* 无锡市卫健委面上科研项目(No: M202057)

** 通信作者 Email:812394585@qq.com

流产组织,49 例引产羊水和 1 例引产脐血),患者年龄 22 ~ 45 岁,孕周 6 ~ 28 周。本研究经无锡市妇幼保健院伦理委员会审批通过,患者全部知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 采用组织提取试剂盒(德国 QIAGEN 公司)提取流产标本基因组 DNA,用 CytoScan 750k(美国 Affymetrix 公司)单核苷酸多态性微阵列芯片(single nucleotide polymorphism array, SNP array)进行检测,通过对基因组 DNA 酶切消化、PCR 扩增、磁珠纯化、片段化、添加生物素标记、芯片杂交、洗脱、染色和扫描,利用 Chromosome Analysis Suite 软件及相关生物信息学方法比对 GRCH37(hg19)分析原始数据,报告阈值为 200kb 以上的重复和 100kb 以上的缺失,不报告已知属于正常多态的拷贝数变化。

2 结果

2.1 染色体异常类型分布 673 例样本中有 9 例样本存在严重的母血污染或 DNA 降解导致质控不达标,其余 664 例样本检测成功,检测成功率为 98.7% (664/673)。染色体正常 276 例(41.6%, 276/664),其中男性占 53.6% (148/276),女性占 46.4% (128/276),男女比例为 1.16。染色体异常 388 例(41.6%, 388/664),包括非整倍体变异、整倍体变异、结构异常、杂合性缺失(LOH)。非整倍体变异(含嵌合体)占比最大,共 271 例(40.8%, 271/664);整倍体变异 48 例(7.2%, 48/664);结构变异 75 例(11.3%, 75/664);LOH 共 11 例(1.7%, 11/664)。详细的 CMA 结果汇总如图 1。

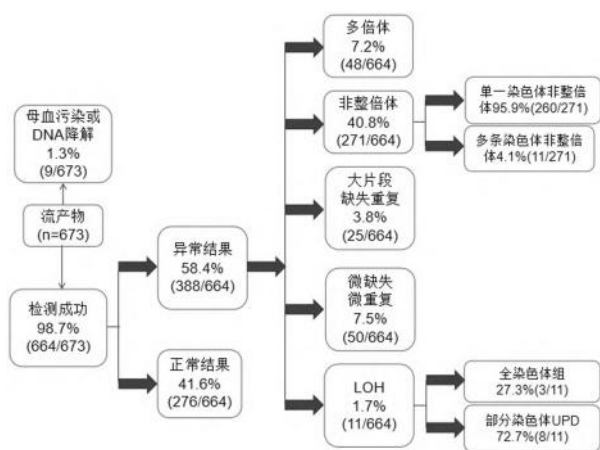


图 1 染色体微阵列分析的结果汇总

2.2 染色体数目异常 本研究共发现 271 例(40.8%, 271/664)非整倍体,包括 260 例单一染色体非整倍体和 11 例合并多个染色体的非整倍体。除染色体 1、Y 外,所有染色体都鉴定出了非整倍体。单一染色体非整倍体多为染色体三体

(77.7%, 202/260),其余为染色体单体(22.3%, 58/260),其中 1 例 21 号染色体单体,1 例嵌合型 14 号染色体单体,其余全部为 X 单体,即特纳综合症(45,X)患者。在 11 例多重非整倍体的病例中,包括 5 例(2.2%)发生了两个染色体三体,5 例(1.8%)发生了三个染色体三体和 1 例 49,XXXXY。染色体非整倍体异常分布见图 2。整倍体变异共检出 48 例(7.2%, 48/664),全部为三倍体。2.3 染色体结构异常 本研究共检出染色体结构异常 75 例(11.3%, 75/664),片段大小在 106.4kb 至 105.2Mb 之间,其中 25 例(3.8%, 25/664)存在 ≥ 10 Mb 的缺失或重复,50 例(7.5%, 50/664)存在 < 10 Mb 的微缺失或微重复。在染色体结构异常的病例中,有 31 例 CNV 偏致病性的可能性大,占结构异常的 41.3% (31/75)。根据 CNVs 的大小和位置,建议对夫妇进行进一步相应的遗传学检查。其中有 24 例病例做了相应的父母验证(表 1),其中病例 199 的父亲被确认为相互平衡易位携带者,FISH 验证见图 3,该患者为 1 号染色体长臂末端片段与 19 号染色体短臂末端片段易位的携带者,另外 6 例 CNV 被确定遗传自父母一人,其余病例的 CNV 来源均被认为是新发。

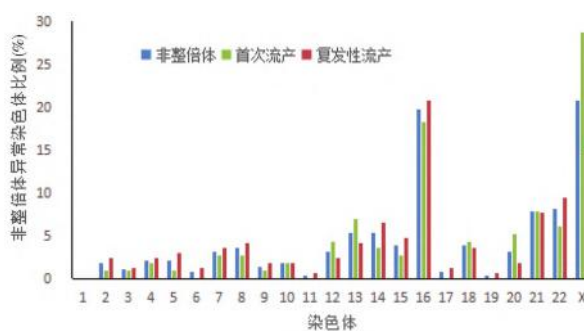


图 2 首次流产和复发性(≥ 2)流产患者非整倍体中各染色体占比

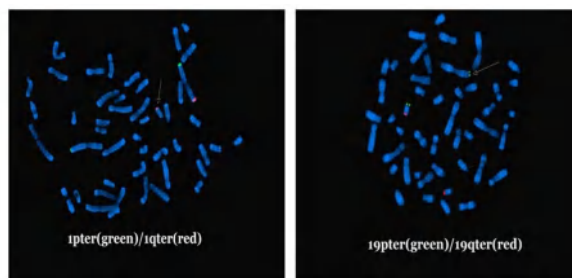


图 3 病例 199 父源的 FISH 验证结果

表 1 染色体结构异常做父母验证的结果

病例	流产频率	CNVs 位置	大小	病理性分类	遗传来源
P14	3	6p25.3p22.3(381,117-15,606,808)x3, 14q31.3q32.33(88,843,652-107,284,437)x1	15.2Mb 18.4Mb	致病	新发
P26	3	1p36.32p36.31(4466726-6223962)x1	1.7Mb	可疑 致病	新发
P34	2	16p13.3p13.13(85,880-10,637,608)x3, 18q22.3q23(70,762,340-78,013,728)x1	10.5Mb 7.2Mb	致病	新发
P55	1	1p36.33p36.22(849466-10134535)x1	9.28Mb	致病	新发
P58	1	22q11.21(18,919,477-21,917,140)x3	2.9Mb	VOUS	母源
P67	1	7q36.2q36.3(152,739,444-159,119,707)x1 22q11.23(23,692,737-25,002,659)x3	6.3Mb 1.3Mb	疑似致病/VOUS	新发 母源
P98	2	20q13.33(60,772,582-61,574,511)x1	801.9Kb	致病	新发
P162	1	1p36.13p36.12(17,780,133-22,887,434)x1	5.1Mb	致病	新发
P186	1	1p36.33p36.22(849,466-10,061,193)x1	9.2Mb	致病	新发
P199	4	1q44(245,960,375-249,224,684)x1, 19p13.3(260,911-5,118,776)x3	3.2Mb 4.8Mb	疑似致病	父源
P211	1	13q12.12(23,519,916-24,947,328)x3	1.4Mb	VOUS	父源
P308	2	4p16.3(68,345-3,916,139)x1, 7p22.3p22.1(43,376-6,932,776)x3	3.8Mb 6.8Mb	致病	新发
P323	2	4p16.3p15.2(68,345-24,265,231)x1	24.1Mb	致病	新发
P341	1	4p16.3p15.2(68,345-24,265,231)x1	7.0Mb	致病	新发
P349	3	2q13(110,873,834-110,980,295)x1	106.4Kb	VOUS	新发
P354	1	15q13.2q13.3(30,386,398-31,595,399)x3	1.2Mb	疑似致病	父源
P368	2	16p13.11(14,892,975-16,390,970)x1	1.4Mb	VOUS	母源
P399	2	17p13.3(525-2,949,035)x1, 19q13.33q13.43(48,206,212-58,956,816)x3	2.9Mb 10.7Mb	疑似致病/致病	新发
P432	1	Xp22.31(6,455,151-7,218,608)x2	763.4Kb	VOUS	母源
P486	1	10q21.1(53,524,349-53,780,170)x1,	255.8Kb	VOUS	新发
P495	1	13q12.12(23,519,916-24,936,796)x3, 21q22.3(47,529,298-48,093,361)x1	1.4Mb 564.0Kb	VOUS	新发
P546	3	Xp22.31(6,455,151-8,135,568)x3	1.6Mb	可能良性	新发
P596	2	5p15.32p15.31(4,671,382-8,433,375)x3-4	3.7Mb	VOUS	新发
P631	1	16p11.2(29,580,020-30,190,029)x3	610.0Kb	疑似致病	新发

注:VOUS 为 variant of unknown significance,临床意义不明变异

2.4 纯合区域 664 例样本中有 11 例(1.7%, 11/664)出现了 LOH(表 2),其中 3 例为全基因组 UPD(uniparental disomy),3 例为单条染色体 UPD,5 例为区域性 UPD。

2.5 流产次数和年龄与染色体异常的关系 将单核苷酸多态性微阵列芯片结果分为首次流产(spontaneous abortion, SA)和复发性流产(recurrent miscarriage, RM)。本研究的复发性流产定义为两次或两次以上的流产或胎停。SA 组和 RM 组微阵列芯片的检出率比较见表 3。根据母亲的年龄对结果进行分析,染色体异常在高龄产妇(≥ 35 岁)与低龄产妇(< 35 岁)的分布情况见表 4。

表 2 11 例涉及杂合性缺失的结果

病历	流产频率	LOH 位置	大小
P2	1	11p15.1p13(20,740,263-32,597,750)x2 hmz	11.8Mb
P9	2	arr(1-22,X)x2 hmz	-
P38	1	2p25.3p11.2(50,813-87,053,152)x2hmz, 2q11.1q37.3(95,550,957-242,773,583)x2 hmz	-
P48	3	arr(1-22,X)x2 hmz	-
P112	4	3p21.1p13(53,235,248-72,033,035)x2 hmz	18.7Mb
P205	2	14q11.2q12(21,051,026-31,487,622)x2 hmz	10.4Mb
P206	1	1p36.33p36.22(888,658-10,933,620)x2 hmz	10.0Mb
P219	1	11p15.4p15.1(5,954,808-17,545,704)x2 hmz	11.5Mb
P437	3	arr(1-22,X)x2 hmz	-
P516	2	arr(X)x1-2 hmz	-
P585	2	arr(22)x2 hmz	-

表 3 流产次数与流产物染色体异常的关系

分组	n	阴性结果	阳性结果[n(%)]					合计
			非整倍体	多倍体	CNVs(≥10Mb)	CNVs(<10Mb)	UPD	
SA	258	110(42.6)	109(42.2)	17(6.6)	6(2.3)	18(7.0)	4(1.6)	148(57.4)
RM	406	166(40.9)	162(39.9)	31(7.6)	19(4.7)	32(7.9)	7(1.7)	240(59.1)
P	-	0.715	0.999	0.674	0.179	0.722	0.999	0.715

表 4 母亲年龄与流产物染色体异常的关系

分组	n	阴性结果	阳性结果[n(%)]					合计
			非整倍体	多倍体	CNVs(≥10Mb)	CNVs(<10Mb)	UPD	
<35 岁	528	236(44.7)	192(36.4)	42(8.0)	20(3.8)	41(7.8)	9(1.7)	292(55.3)
≥35 岁	136	40(29.4)	79(58.1)	6(4.4)	5(3.7)	9(6.6)	2(1.5)	96(70.6)
P	-	0.002*	0.000*	0.888	0.655	0.672	0.999	0.002*

* P<0.01

3 讨论

本研究检测成功的 664 例标本中,染色体异常总检出率为 58.4% (388/664),与之前研究报道的 57.9% 基本相符^[6]。本研究发现,染色体异常占比最大的是非整倍体(40.8%),证实了染色体非整倍体变异是引起临床流产或死胎的最主要遗传因素^[7]。其次是染色体结构异常(11.3%,75/664),多倍体异常(7.2%,48/664)占染色体异常的第三大比例,染色体异常比例最小的为杂合性缺失(1.7%,11/664)。

本次研究的非整倍体和多倍体的频率(40.8%和7.2%)与其他大规模研究的频率(40%和7.5%)^[6]相似。非整倍体异常中,16 号染色体三体和特纳综合征(45,X)数量最多,均为 56 例,分别占染色体数目异常的 20.7% (56/271),是最常见的非整倍体数目异常。其余异常主要集中在 13、14、21、22 三体,这与肖艳华等^[8]报道基本一致。除染色体 1、Y 外,所有染色体都鉴定出了非整倍体。其中 1 号染色体占人类基因组全长的 8%,发生数目异常将导致严重的胚胎畸形,基本在妊娠 4 周内流产,故很难在流产物遗传学检测中发现^[9]。染色体非整倍体胎儿形成主要原因是精子或卵子在减数分裂时,同源染色体或姐妹染色单体不分离,当这种异常的配子形成受精卵就会导致非整倍体异常的发生。对于流产物遗传学检测报告结果为 13、14、15、21、22 号染色体三体或单体时,一般建议其父母进行染色体核型分析,以排除亲本存在染色体罗氏易位的可能性^[10]。据报道罗氏易位的人群携带率为 1.23%^[11],本次研究暂未发现罗氏易位的携带者。

CNVs 是产前超声异常、多发畸形、智力落后、发育迟缓的重要原因^[12],现也被认为可能导致流产、死胎。CNVs 常表现为染色体的缺失和重复,通过基因剂量改变、染色体断裂等方式影响基因的表达,从而产生致病性变异,严重可导致流产或胎停。对于 CNVs 致病性的判读,常需考虑 CNVs 所包含基因的

数目、功能及非编码区重要的调控元件等来判断致病性等级,同时还需参考数据库、正常人群中出现类似 CNVs 的频率、变异来源等进行综合分析。根据 2019 年 ClinGen/ACMG 拷贝数变异解读标准,将 CNVs 按五级分类系统进行分类,分别为致病变异、疑似致病变异、临床意义未明变异、疑似良性变异、良性变异。

本研究共检出 75 例 CNVs,片段大小 106.4kb~105.2Mb,通过致病性判读发现 31 例(4.7%,31/664) CNVs 涉及大量功能基因,致病性可能性较高,19 例(2.9%,19/664)疑似致病变异,23 例(3.5%,23/664)临床意义不明变异,2 例(0.3%,2/664)疑似良性变异。不平衡易位被定义为一个染色体的末端存在缺失,同时另一个染色体的末端存在重复,本研究中有 4 例发生了不平衡易位。本研究中,可能来源于亲本染色体平衡重排的染色体不平衡重排的频率(0.6%,4/664)与之前的研究(0.6%,12/1861)^[13]相似,其中 1 例经 FISH 验证明确来源于父源的平衡易位。因此 CNVs 发生在染色体末端时,父母之一可能是该变异片段平衡易位的携带者,建议对夫妇进行核型或 FISH 等相应的遗传学检查;而对于非染色体末端的微缺失微重复,大多数为新发变异,少数遗传自父母。

在这些 CNVs 中值得注意的是,1p36 微缺失出现了 5 次(0.75%,5/664),大小 1.75Mb~9.21Mb,4 例确定为新发变异,1 例未知。1p36 缺失综合征缺失片段介于 1p36.13~1p36.33,其发生率为 1/5000~1/10000,此类患者一般具有不同程度的智力障碍、结构性心脏缺陷、颜面部异常(如眼睛凹陷)及其他并发症^[14-15]。已有多篇文章对于产前和产后的 1p36 缺失进行了报道^[14,16],但对于流产物遗传学检测发现 1p36 缺失的报道不多。本研究流产物遗传学研究中 1p36 缺失出现了 5 次,因此,1p36 缺失可能与流产或胎停有关。导致胚胎早期死亡的可能潜在机制是由 1p36 缺失导致的畸形胎儿心脏异

常、脑发育异常有关,具体致病机理有待进一步研究。

此外,本次研究还检测出 11 例(1.7%,11/664) LOH,与 Wang 等^[6]研究的 1.9% 基本一致,高于用其他平台检测 LOH 检出率为 0.7%^[17],表明 SNP-array 可更好地检出 LOH。研究表明,接近 3% 染色体核型无异常的妊娠失败与全基因组 UPD 相关^[18]。由于技术的局限性,CMA 只能检测出等单亲二倍体。目前已知母源的 7、14 和 15 号染色体及父源的 6、11、14 和 15 号染色体的 UPD 可导致临床的异常表型,也有少数涉及母源的 2、16 和 20 号染色体及父源的 20 号染色体 UPD 表征异常的病例报道^[19],CMA 可以通过父母的 SNP 微阵列结果对比确定亲本起源。本研究中单一染色体 UPD 与区域性 UPD 是否携带有与遗传印记(imprinting)相关的基因尚不完全清楚。该区域相关隐性致病基因变异的检测有助于确认是否有导致胎儿严重结构畸形甚至致死性基因。

对于 LOH 的解读原则大致有四种:(1)血源同一,这是由于父母是远亲关系,在基因组中常表现为小的 LOH 分散在少数几条染色体上面;(2)近亲关系,这是由于父母亲缘关系较近,在基因组中表现为许多染色体上面有较大的 LOH 片段,这样会增加隐性遗传病的发生风险^[20];(3)LOH 发生在整条染色体或某一染色体部分区域,主要产生机制有受精后分裂错误、配子互补、三体拯救及单体拯救等。依据不同的产生机制,可以形成完全性或嵌合性的整条或区段单亲二倍体;(4)全基因组 UPD,一般是由孤雌生殖或孤雄生殖引起的,全基因组 UPD 是无法正常发育,在早孕期自然流产,本研究检出 3 例全基因组单亲二倍体。

常规核型分析、基于微阵列的比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)^[21]、低深度高通量测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)^[10] 等都无法检测单亲二倍体,而单核苷酸多态性微阵列芯片不但可进行染色体剂量的检测,还能对单核苷酸多态性位点进行分型检测,故其能检出单亲二倍体,体现了单核苷酸多态性微阵列芯片的独特优势。

目前,在国内复发性流产仍定义为同一夫妻发生 3 次或 3 次以上在妊娠 28 周之前的流产或胎停^[22]。由于我国现阶段生育年龄延迟、计划生育政策改变,高龄孕妇越来越多,流产再发风险也相应增加。同时有研究发现自然流产 2 次和 3 次者的病因构成比相似^[23]。近年来大多数专家认为将连续两次的自然流产定义为复发性流产。本研究中,比较了首次流产和 2 次及 2 次以上流产者的染色体异常发生频率和分布,发现两组间没有显著差异,这与 Wang 等^[6]研究结果一致,提示染色体异常的频率和

分布与流产的频率无关。因此,建议在临床实践中,无论是首次还是复发性流产,如需要查明流产原因,应对妊娠产物标本做 CMA 分析。

此外,本结果还显示,高龄(≥ 35 岁)产妇组染色体总异常的频率明显高于低龄(< 35 岁)产妇组,这与 Wang 等^[6]研究结果一致。非整倍体发生频率在高龄产妇组明显高于年轻产妇组,而其他染色体异常的频率在两组间无显著差异。表明胚胎非整倍体的发生率随母体年龄的增加而增加,而多倍体、染色体结构异常和 UPD 的发生率似乎与母体年龄无关。

综上所述,SNP 微阵列芯片是一种可靠、快速、高分辨率、全基因组水平的临床妊娠流产的染色体检测方法。SNP 微阵列芯片可以同时检测非整倍体、多倍体、亚显微结构的染色体拷贝数变异以及 LOH,提高了流产物遗传学检测中染色体异常的检出率。总之,SNP 微阵列分析是确定流产遗传病因的一种有价值的方法。

参 考 文 献

- [1] Green DM, Odonoghue K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child [J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(6): 816-821
- [2] 吴小青,李英,安刚,等. 88 例稽留流产组织的 SNP-array 检测结果分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(6): 923-925
- [3] Nikitina TV, Sazhenova EA, Zhigalina DI, et al. Karyotype evaluation of repeated abortions in primary and secondary recurrent pregnancy loss [J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(3): 517-525
- [4] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会, 中国优生科学协会基因诊断与精准医学分会, 胡婷, 等. 拷贝数变异检测在产前诊断中的应用指南 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(9): 909-917
- [5] Rajcan-Separovic E, Diego-Alvarez D, Robinson WP, et al. Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss [J]. Hum Reprod, 2010, 25(11): 2913-2922
- [6] Wang Y, Cheng Q, Meng L, et al. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study [J]. Clin Genet, 2017, 91(6): 849-858
- [7] 顾惠凤,唐克峰,姜慧萍. 染色体微阵列分析技术在 411 例自然流产原因分析中的应用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(7): 20-21+82
- [8] 肖艳华,时盼来,李鼎,等. 染色体微阵列分析技术在流产或死胎原因分析中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(4): 389-391
- [9] 陈俊坤,胡莉琴,杨晶珍,等. 用高通量测序技术检测流产物染色体数目和拷贝数变异的研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(4): 591-594
- [10] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296

(下转第 139 页)

- erative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(4):233-243
- [11] Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(6):605-627
- [12] Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: blood glucose management during adult cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(2):663-669
- [13] Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1):16-38
- [14] Darouiche RO, Wall MJ, Itani KM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(1):18-26
- [15] Rowley B, Kerr M, Van Poperin J, et al. Perioperative warming in surgical patients: a comparison of interventions [J]. *Clin Nurs Res*, 2015, 24(4):432-441
- [16] Chelmos D, Rodriguez EJ, Sabatini MM. Suture closure of subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(5 Pt 1):974-980
- [17] Cardosi RJ, Drake J, Holmes S, et al. Subcutaneous management of vertical incisions with 3 or more centimeters of subcutaneous fat [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(2):607-614, 614-616
- [18] 洪澜, 贺国丽, 杨舒盈. 腹壁切口缝合中皮下放置引流管在肥胖妇科肿瘤患者手术中的临床应用 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(11):865-867
- [19] Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017 [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(8):784
- [20] Pereira N, Hutchinson AP, Lekovich JP, et al. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures prior to and during the utilization of assisted reproductive technologies: a systematic review [J]. *J Pathog*, 2016, 2016:4698314
- [21] Achilles SL, Reeves MF. Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010; SFP guideline 20102 [J]. *Contraception*, 2011, 83(4):295-309
- [22] Morrill MY, Schimpf MO, Abed H, et al. Antibiotic prophylaxis for selected gynecologic surgeries [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 120(1):10-15
- [23] Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the trial to reduce antimicrobial Prophylaxis Errors [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(1):10-16
- [24] Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(12):1706-1715
- [25] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2013, 14(1):73-156
- [26] Swoboda SM, Merz C, Kostuik J, et al. Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations? [J]. *Arch Surg*, 1996, 131(11):1165-1172

(收稿日期 2021-07-07)

(上接第 135 页)

- [11] Xie Y, Xu Y, Wang J, et al. Preliminary analysis of numerical chromosome abnormalities in reciprocal and robertsonian translocation preimplantation genetic diagnosis cases with 24-chromosomal analysis with an aCGH/SNP microarray [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 35(1):177-186
- [12] Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, et al. Copy number variations in neurodevelopmental disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 99:81-91
- [13] Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124:202-209
- [14] Greco M, Ferrara P, Farello G, et al. Electroclinical features of epilepsy associated with 1p36 deletion syndrome: A review [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 139:92-101
- [15] 沈晔, 陈圆圆, 钱芳波. 5 例 1p36 微缺失流产胎儿的遗传学诊断及文献回顾 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2019, 39(7):1006-1011
- [16] 季修庆, 胡焕然, 王艳, 等. 两例染色体 1p36 缺失综合征胎儿的产前诊断 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(6):853-856
- [17] Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges [J]. *Genet Med*, 2016, 19(1):83-89
- [18] Fritz B, Aslan M, Kalscheuer V, et al. Low incidence of UPD in spontaneous abortions beyond the 5th gestational week [J]. *Eur J Hum Genet*, 2001, 9(12):910-916
- [19] Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview [J]. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 2010, 154C(3):329-334
- [20] 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
- [21] 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
- [22] 自然流产诊治中国专家共识编写组, 赵爱民. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(11):1082-1090
- [23] 张丽梅, 杨燕宁, 张瑞晓, 等. 自然流产两次与三次及以上的早期复发性流产患者病因构成的比较 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(12):855-859

(收稿日期 2021-08-04)

第一作者简介: 沈晔 (1975-), 女, 无锡市妇幼保健院妇产科副主任医师、硕士。主要研究方向: 计划生育, 优生优育。