

染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识

染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组

目前，G 显带染色体核型分析技术仍然是细胞遗传学产前诊断的“金标准”，但该技术具有细胞培养耗时长、分辨率低以及耗费人力的局限性。包括荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 技术在内的快速产前诊断技术的引入虽然具有快速及特异性高的优点，但还不能做到对染色体组的全局分析。

染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 技术又被称为“分子核型分析”，能够在全基因组水平进行扫描，可检测染色体不平衡的拷贝数变异(copy number variant,CNV)，尤其是对于检测染色体组微小缺失、重复等不平衡性重排具有突出优势。

根据芯片设计与检测原理的不同，CMA 技术可分为两大类：基于微阵列的比较基因组杂交 (array-based comparative genomic hybridization, aCGH) 技术和单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP array) 技术。

前者需要将待测样本 DNA 与正常对照样本 DNA 分别标记、进行竞争性杂交后获得定量的拷贝数检测结果，而后者则只需将待测样本 DNA 与一整套正常基因组对照资料进行对比即可获得诊断结果。

通过 aCGH 技术能够很好地检出 CNV，而 SNP array 除了能够检出 CNV 外，还能够检测出大多数的单亲二倍体 (uniparental disomy, UPD) 和三倍体，并且可以检测到一定水平的嵌合体。而设计涵盖 CNV+SNP 检测探针的芯片，可同时具有 CNV 和 SNP 芯片的特点。

2010 年，国际细胞基因组芯片标准协作组 (International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium, ISCA Consortium) 在研究了 21698 例具有异常临床表征，包括智力低下、发育迟缓、多种体征畸形以及自闭症的先证者的基础上，发现 aCGH 技术对致病性 CNV 的检出率为 12.2%，比传统 G 显带核型分析技术的检出率提高了 10%。

因此，ISCA Consortium 推荐将 aCGH 作为对原因不明的发育迟缓、智力低下、多种体征畸形以及自闭症患者的首选临床一线检测方法。近年来，CMA 技术在产前诊断领域中的应用越来越广泛，很多研究也证明了该技术具有传统胎儿染色体核型分析方法所无法比拟的优势。

CMA 对非整倍体和不平衡性染色体重排的检出效率与传统核型分析方法相同，并具有更高的分辨率和敏感性，且 CMA 还能发现额外的、有临床意义的基因组 CNV，尤其是对于产前超声检查发现胎儿结构异常者，CMA 是目前最有效的遗传学诊断方法。

基于上述研究结果，不少学者认为，CMA 技术有可能取代传统的核型分析方法，成为产前遗传学诊断的一线技术。但到目前为止，尚缺乏基于人群的大规模应用研究结果。

目前，在国内 CMA 只有少数具有技术条件和资质的医疗机构进行了小规模探索，大致有以下几类临床应用情况：

1. 儿童复杂、罕见遗传病，如：智力障碍、生长发育迟缓、多发畸形、孤独症样临床表现，排除染色体病、代谢病和脆性 X 综合征之后的全基因组 CNV 检测。
2. 对自然流产、胎死宫内、新生儿死亡等妊娠产物 (product of concept, POC) 的遗传学检测。
3. 对产前诊断中核型分析结果异常，但无法确认异常片段的来源和性质者进行 DNA 水平的更精细分析。
4. 对产前超声检查异常而染色体核型分析结果正常的胎儿进一步行遗传学检测。

在产前诊断领域中，CMA 的应用主要在后两种情况中。虽然目前应用研究的范围不广，积累的例数也不多，但却显现出一些问题的存在，主要表现在：

1. 在部分开展应用的医疗机构，对 CMA 检测前和检测后的产前咨询能力存在不足。
2. 对 CMA 检测结果的临床意义的判读能力不足，尤其是对临床意义不明确的 CNV (variants of unknown significance, VOUS) 的判读和解释。
3. 缺乏规范化的对 CNV 检测结果的验证工作。

新技术的发展、成熟和应用，必然会对现有的临床体系产生巨大的影响。随着 CMA 技术逐步进入产前诊断的临床实践，如何统一各级医务人员的认识，正确定位其适宜的临床应用适应证和禁忌证，确定该项技术在临床使用中的技术路线、产前咨询、规范应用等，以及指明下一阶段该领域的临床研究方向，均成为亟须解决的重要课题。

在这种形势下，由中华妇产科杂志编辑委员会主办，北京协和医院产前诊断中心和四川大学华西第二医院产前诊断中心承办的“2013 年产前分子诊断新技术专家研讨会”于 2013 年 12 月 14 日在成都召开，会议就 CMA 技术在产前诊断中临床应用问题的研究进展及其在国内应用存在的具体问题进行了深入而广泛的探讨，并形成了 CMA 技术在产前诊断中应用的专家共识。

一、CMA 技术的临床应用适应证和禁忌证

1. 产前超声检查发现胎儿结构异常是进行 CMA 检查的适应证，建议在胎儿染色体核型分析的基础上进行，如核型分析正常，则建议进一步行 CMA 检查。

2. 对于胎死宫内或死产、需行遗传学分析者，建议对胎儿组织行 CMA 检测，以提高其病因的检出率。

3. 对于胎儿核型分析结果不能确定染色体畸变情况时，建议采用 CMA 技术进行进一步分析以明确诊断。

4. CMA 应用于评估早、中孕期胎儿丢失原因的研究数据积累不足，暂不推荐使用。

5. CMA 技术（特指具有 SNP 探针的平台）对于异常细胞比例 $\geq 30\%$ 的嵌合体检测结果比较可靠，反之，对异常细胞比例 $< 30\%$ 的嵌合体结果不可靠。

二、涉及 CMA 技术的产前诊断技术路线

对于产前超声检查发现有胎儿结构异常的患者，建议先行胎儿染色体核型分析和快速产前诊断，如结果异常，则可直接发放诊断报告。如结果正常，则应进一步行 CMA 技术检测，对重要的 CMA 异常结果，应采用 FISH 技术对其进行验证，并在必要时对父母的外周血进行检测。

三、产前遗传咨询相关问题

虽然有关 CMA 技术在产前诊断中应用的研究结果令人鼓舞，但 CMA 也存在固有的局限性，主要表现在以下几个方面：

- (1) 无法可靠地检出低水平的嵌合体。
- (2) 无法检出平衡性染色体重排和大多数的基因内点突变。
- (3) aCGH 检测平台无法检出三倍体。

(4) CMA 的阳性检出率仍然较低（并非所有病例都能发现具有临床意义的 CNV），对于超声检查发现结构异常但胎儿染色体核型正常的病例，目前 CMA 增加检出致病性 CNV 的比例 <10%。

(5) 最主要的难点是对 VOUS 的判读和解释，其中部分情况是罕见的新生突变，部分与突变基因的外显率有关，即胎儿有罹患某种遗传病的易感性，但并不一定发病，如自闭症。对胎儿父母样本进行检测、综合家系分析对 VOUS 结果的判读和解释有一定帮助。

但在很多情况下，就目前对人类基因组的认识和数据库的积累，仍然无法对全部结果给出确切的临床性质判读。这种情况往往会导致孕妇及其家属的焦虑，甚至是错误的终止妊娠。

(6) 采用不同的 CMA 检测平台以及不同分辨率的芯片，对同一胎儿样本，也可能会得出不同的检测结果。这是 CMA 检测本身的技术特点所决定的，并非医务人员造成的误诊或漏诊。

基于 CMA 在产前诊断应用中存在上述问题，在对患者进行产前 CMA 检测前和检测后，进行恰当的遗传咨询十分重要，内容包括：

1. 产前遗传咨询：在进行产前 CMA 检测之前和检测之后必须进行相关的产前遗传咨询。

2. 咨询资质：产前遗传咨询应由有产前遗传咨询资质的专业医务人员担任。

3. 患者知情：CMA 检测前的咨询应详细解释 CMA 的优点和局限性，并让患者充分地知情同意，明确指出：

(1) CMA 能够检出所有通过染色体核型分析能够检出的染色体不平衡变异，并可能发现其他的特定遗传性疾病，但不能检出所有的遗传性疾病，如低比例嵌合体、平衡性染色体重排、单基因突变等。

(2) 所检出的特定疾病在不同患者间临床表现可能存在很大的变异，原因是与所累及基因的表现度和外显率不同有关。

(3) CMA 检测可能会发现 VOUS，可能需要对父母样本进行检测并辅以家系综合分析，协助对胎儿样本检测结果的判读。但在很多情况下，基于目前对人类基因组的认识和数据库的积累程度，仍然无法对某些检测结果进行判读和解释。

(4) CMA 检测可能会发现一些成人期迟发型疾病，这提示父母之一可能罹患同一疾病但尚

未表现出临床症状。

4. 客观看待差异性结果：检测前的咨询应强调，采用不同的 CMA 检测平台以及不同分辨率的芯片，即使是针对同一胎儿样本分别进行检测，也可能会出现差异性结果。这是 CMA 检测本身的技术特点所决定的，并非医务人员造成的误诊或漏诊。

四、CMA 技术在产前诊断中的规范化应用

1. 产前诊断技术资质：根据 2002 年颁发的《产前诊断技术管理办法》的有关规定，开展产前诊断技术的医疗保健机构，是指经省级卫生行政部门许可开展产前诊断技术的医疗保健机构。强调利用 CMA 技术进行产前诊断，需在具有产前诊断技术资质的医疗机构内、由具有产前诊断技术资质的医务人员进行。

2. 产前遗传咨询资质：在进行产前 CMA 检测前和检测后，必须对患者进行相关的产前遗传咨询，根据 2002 年颁发的《产前诊断技术管理办法》的有关规定，从事产前诊断技术的卫生专业技术人员，必须经过系统的产前诊断技术专业培训，通过省级卫生行政部门的考核并获得从事产前诊断技术的“母婴保健技术考核合格证书”。

3. 签署知情同意书：在进行产前 CMA 检测之前，必须让患者签署有关的知情同意书。知情同意书上需详细说明 CMA 检测的优点和局限性。

4. 发放 CMA 检测报告：在实验室发放 CMA 检测报告时，应在报告上明确说明所使用的 CMA 检测技术平台以及该技术平台的检测内容和优缺点。

5. 规范化操作：应遵循产前 CMA 检测的技术路线进行规范化操作，由于 CMA 技术不足以提供染色体重排类型方面的信息，其结果应得到核型分析和 FISH 等技术的验证。通过核型分析和中期核分裂象的 FISH 获得染色体异常的表述形式，阐明其发生机制，评估再次妊娠时发生染色体异常的风险，给患者提供全面的咨询。

目前，针对 CMA 技术的临床应用，在医务人员层面还缺乏正确客观的知识培训和宣教，导致了该技术在临床应用层面观点不一、流程混乱，不利于该技术在临床应用的长期健康发展。在专家层面，取得较一致意见的基础上应加强对普通医务人员的宣教和培训，规范该技术的临床应用。

五、行政和法律层面的顾虑

产前诊断中存在较高的风险，其检测结果具有不确定性，需要高新技术的支撑。CMA 技术是非常重要的分子诊断技术，需要在临床应用实践中发展完善。但是在法律法规对其应用管理暂时缺位的情况下，应用 CMA 技术会对产前诊断医疗机构和从业人员造成相当大的压力甚至困扰，这不仅不利于这项技术的健康发展，也不利于对复杂遗传病患者和罕见胎儿异常的产前诊断服务。

希望国家相关机构和部门能尽快解决该技术面临的一系列行政许可问题。同时，CMA 技术相关产品的厂商也应遵守中国对临床诊断医疗器械和体外诊断试剂的管理规定，第一时间申报进口注册或产品许可。这样才有利于国内医疗机构规范 CMA 技术的临床应用，保障患者的医疗安全并得到较高质量的产前诊断服务，规避医疗风险，为该项技术的临床应用奠定合理合法的基础。

染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组成员：边旭明（北京协和医院）、王和（四川大学华西第二医院）、邬玲仟（中南大学湘雅医院产前诊断中心）、胡娅莉（南京大学医学院附属鼓楼医院）、廖世秀（河南省人民医院）、刘俊涛（北京协和医院）、廖灿（广州市妇女儿童医疗中心）、方群（中山大学附属第一医院）刘彩霞（中国医科大学附属盛京医院）、朱宝生（云南省第一人民医院）、吕时铭（浙江大学医学院附属妇产科医院）、王华（湖南省妇幼保健院）、许争峰（南京市妇幼保健院）、徐两蒲（福建省妇幼保健院）、周裕林（厦门市妇幼保健院）、尹爱华（广东省妇幼保健院）、潘虹（北京大学第一医院）、戚豫（北京大学第一医院）、徐湘民（南方医科大学基础医学院）、王谢桐（山东大学附属省立医院）、戚庆炜（北京协和医院）

染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识执笔专家：戚庆炜（北京协和医院）、王和（四川大学华西第二医院）

通讯作者：边旭明

文章来源：中华妇产科杂志.2014,49(8):570-572.