

· 论 著 ·

# 胎儿先天性心脏病特点及与染色体异常的关系

汪敏, 赵绍杰, 唐艳, 赵敏

南京医科大学附属无锡市妇幼保健院妇产科, 江苏 无锡 214000

**摘要:** **目的** 探讨胎儿先天性心脏病(CHD)的特点,并分析其与染色体异常的关系。**方法** 回顾性收集2016年1月至2021年1月因存在高危因素就诊无锡市妇幼保健院产前诊断中心行超声心动图提示CHD并行侵入性产前诊断的108例胎儿的临床资料,所有胎儿均行染色体核型分析,其中100例胎儿行染色体微阵列分析(CMA)。**结果** 108例CHD胎儿中,检出染色体异常80例(74.1%),其中染色体非整倍体61例(56.5%),性染色体异常2例(1.9%),染色体结构异常11例(10.2%),致病性拷贝数变异(CNV)6例(5.6%)。简单型CHD43例,复杂型CHD65例,简单型CHD染色体异常检出率明显高于复杂型CHD(93.0% vs 61.5%,  $P < 0.01$ );CHD合并心外畸形73例,无心外畸形35例,合并心外畸形染色体异常检出率明显高于无心外畸形(93.2% vs 34.3%,  $P < 0.01$ );简单型CHD合并心外畸形胎儿染色体异常检出率明显高于复杂型CHD无心外畸形(97.2% vs 37.9%,  $P < 0.01$ )。**结论** 胎儿CHD常伴染色体异常,合并心外畸形时染色体异常率明显升高,其中完全型心内膜垫缺损、室间隔缺损、法洛四联症合并染色体异常较常见,CMA能发现额外的CNV,可提高CHD的遗传病因诊断率,有助于临床医生对CHD的病因和预后进行适当的遗传咨询。

**关键词:** 先天性心脏病; 胎儿; 染色体; 产前诊断; 染色体微阵列分析; 拷贝数变异

**中图分类号:** R714.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1630-05

## Characteristics of fetal congenital heart disease and its relationship with chromosome abnormalities

WANG Min, ZHAO Shao-jie, TANG Yan, ZHAO Min

Department of Obstetrics and Gynecology, Wuxi Maternal and Child Health Hospital

Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Corresponding author: ZHAO Min, E-mail: zmdoc2002@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the characteristics of fetal congenital heart disease (CHD) and analyze its relationship with chromosome abnormalities. **Methods** The clinical data of 108 fetuses with CHD who went to the Wuxi Maternal and Child Health Hospital due to high-risk factors and received invasive prenatal diagnosis were collected from January 2016 to January 2021. All fetuses received karyotype analysis, of which 100 fetuses received chromosome microarray analysis (CMA). **Results** Among 108 CHD fetuses, 80 cases (74.1%) were found to have chromosome abnormalities, including 61 cases (56.5%) of chromosome aneuploidy, 2 cases (1.9%) of sex chromosome abnormalities, 11 cases (10.2%) of chromosome structure abnormalities and 6 cases (5.6%) of pathogenic copy number variation (CNV). There were 43 cases of simple CHD and 65 cases of complex CHD. The detection rate of chromosome abnormalities in simple CHD was significantly higher than that in complex CHD (93.0% vs 61.5%,  $P < 0.01$ ). There were 73 cases of CHD with extracardiac malformations and 35 cases without extracardiac malformations. The detection rate of chromosome abnormalities in CHD with extracardiac malformations was significantly higher than that in CHD without extracardiac malformations (93.2% vs 34.3%,  $P < 0.01$ ). The detection rate of chromosome abnormalities in simple CHD with extracardiac malformation was significantly higher than that in complex CHD without extracardiac malformation (97.2% vs 37.9%,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Fetal CHD is often accompanied by chromosomal abnormalities, and the rate of chromosomal abnormalities increases significantly when combined with extracardiac

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.007

基金项目: 无锡市卫生计生委项目(ZDXKJS0011); 无锡市医学重点人才培养项目(ZDRC023)

通信作者: 赵敏, E-mail: zmdoc2002@163.com

malformations. Complete endocardial cushion defect, ventricular septal defect and tetralogy of Fallot with chromosomal abnormalities are common. CMA can find additional CNV, improve the genetic etiology diagnosis rate of CHD, and help clinicians to carry out appropriate genetic counseling on the etiology and prognosis of CHD.

**Keywords:** Congenital heart disease; Fetus; Chromosome; Prenatal diagnosis; Chromosome microarray analysis; Copy number variation

**Fund program:** National Youth Science Foundation Project (81100437); Wuxi Key Medical Talent Training Project (ZDRC023)

先天性心脏病(CHD)是最常见的出生缺陷,每1 000例活产中约有4~13例,每1 000例死产中约有100例<sup>[1]</sup>。染色体异常、单基因疾病、环境致畸物、母体暴露和感染因素都被认为是CHD的潜在病因<sup>[2-4]</sup>。其中染色体异常约占CHD产前诊断的20%<sup>[5]</sup>。随着先进外科技术的发展,大多数类型的CHD在手术治疗后都可以恢复正常或接近正常的心功能。目前的超声技术能够检测出大部分的CHD,然而,临床医生仅凭产前超声难以对CHD胎儿进行全面评估,也难以对妊娠的进程进行管理。因此,建议对患有CHD的胎儿进行基因检测<sup>[6]</sup>。核型分析已成为诊断CHD染色体异常的主流方法。对于产前诊断CHD的胎儿,染色体异常率高达22%<sup>[7]</sup>。目前,染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis, CMA)已成为检测超声结构异常胎儿的一线技术。CMA技术的出现使全基因组检测染色体亚微观即拷贝数变异(copy number variation, CNV)的缺失或重复得以实现。本研究采用染色体核型分析和CMA技术检测CHD胎儿的染色体,旨在探讨胎儿CHD的特点及其与染色体异常的关系,为产前诊断及临床干预提供帮助。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 回顾性收集2016年1月至2021年1月因存在高危因素就诊于无锡市妇幼保健院产前诊断中心经超声心动图提示CHD的108例胎儿的临床资料,所有胎儿均行染色体核型分析,其中100例胎儿羊水标本送至北京贝康医学检验所采用SNP750k芯片行CMA。资料纳入标准:所有病例均存在以下一项或以上高危因素,唐氏筛查高风险或临界风险、早孕超声提示颈项透明层(NT)增厚(>2.5 mm)或鼻骨缺失、孕妇高龄(>35岁)、既往有畸形儿分娩史等。排除标准:双胎妊娠、无上述高危因素的单胎妊娠。所有胎儿父母均签署知情同意书。本研究通过医院伦理委员会审查。所有病例均行引产终止妊娠,诊断孕周(23.2±2.7)周,孕妇年龄(30.3±4.8)岁。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 胎儿畸形的超声诊断标准** 参考李胜利主编的《胎儿畸形产前超声诊断学》<sup>[8]</sup>,按心内畸形的复杂程度及对血流动力学的影响,将心内畸形分为简单型及复杂型心脏畸形。先天性心脏病分为以下5类:圆锥动脉干畸形(法洛四联症、右心室双出口、永存动脉干、肺动脉闭锁伴室间隔缺损、大动脉转位等)、心室发育不良(左、右心室发育不良综合征)、瓣膜疾病(房、室间隔缺损、完全性心内膜垫缺损等)、脉管疾病(主动脉缩窄或离断、永存左上腔等),单心房单心室。

**1.2.2 染色体核型检测** 孕18~24周采用超声诊断仪(日立EUB-5500),选择穿刺点及穿刺角度,定位后经腹壁穿刺,对于妊娠18~24周者行羊膜腔穿刺抽取羊水20 ml,妊娠24周后行脐血管穿刺取脐血1.5~2.0 ml。对羊水或脐血进行细胞培养后,G显带染色制片,光学显微镜下对染色体核型进行分析,计数20~30个分裂相,对嵌合体则计数50~100个核型。染色体核型按人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)进行描述。

**1.2.3 CMA检测** 按照美国Affymetrix公司生产的CytoScan 750k芯片检测的标准操作流程,进行基因组DNA的消化、连接、扩增、纯化、片段化、标记、杂交、洗涤及扫描,用ChAS软件进行数据分析,结果判读参照DGV、ISCA、OMIM、ECIPHER等公共数据库,对致病性CNV进行荧光定量PCR验证。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 17.0软件。计数资料采用例或例(%)进行统计性描述,比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CHD胎儿的染色体异常结果** 本研究108例CHD胎儿中,检出染色体异常80例(74.1%),染色体非整倍体61例(56.5%),其中18三体31例,21三体27例,13三体3例;性染色体异常2例(1.9%),均为45,XO;染色体结构异常11例(10.2%);致病性CNV 6例(5.6%),其中5例22q11.2微缺失综合征,1例法洛四联症合并眼距增宽,1例法洛四联症合并胸腺发

育不良,1例大动脉转位,1例右室双出口合并唇裂,1例永存动脉干合并小下颌,另1例右室双出口胎儿,在染色体8p23.1存在1.9 Mb微缺失,该区域包含GATA4基因。见表1、表2。

2.2 染色体异常胎儿的心脏畸形情况 108例中21三体心脏畸形以完全心内膜垫缺损、法洛四联症、室间隔缺损为主,18三体心脏畸形以室间隔缺损、主动脉缩窄、完全心内膜垫缺损为主,13三体以室间隔缺损为主,染色体结构异常以室间隔缺损、永存左上腔静脉为主。CHD伴染色体异常胎儿的心脏畸形中,合并染色体异常比例占前三位的是:完全型心内膜垫缺损、室间隔缺损、法洛四联症。见表3。

2.3 不同类型CHD合并心内、心外畸形的情况

108例中瓣膜疾病、圆锥动脉干畸形、心室发育不良、脉管疾病、单心房合并心内其他畸形的比例分别为37.7%、65.6%、100%、65.9%、0。瓣膜疾病、圆锥动脉干畸形、心室发育不良、脉管疾病、单心房合并心外畸形的比例分别为78.3%、43.8%、42.9%、65.9%、100%。见表3。

表1 108例CHD胎儿的染色体结果

病因	例数	分类	例数		
非整倍体	61	18 三体	31		
		21 三体	27		
		13 三体	3		
性染色体异常	2	45,XO	2		
染色体结构异常	11	46XN,del(14)t(10;14)(q11.2;q11.2)	1		
		46XN,der(4)t(3;4)(q26.1;q34)	1		
		46XN,der(14;21)(q10;q10)	1		
		46,XY,t(4;8)(q31.1;q24)	1		
		46,XN,der(14;21)(q10;q10),+21	1		
		46,XX,der(9)t(9;18)(p22;q21)	1		
		46,XX,der(9)t(9;18)(p22;q21)	1		
		46,XN,der(5)t(3;5)(q22;p15)	1		
		46,XN,del(13)(q11;q12)	1		
		46,XX,del(2)(q37)	1		
		46,XY,der(5)t(5;12)(p13;p12)	1		
		CNV	6	arr22q11.21(18648855-21800471)×1	1
				arr22q11.21(18636749-21800471)×1	1
arr22q11.21(18895703-21452237)×1	1				
arr22q11.21(18631364-20729389)×1	1				
arr22q11.21(18648855-21800471)×1	1				
arr8p23.1(35300753-36358102)×1	1				

表2 6例CHD胎儿CNV结果

病例	CHD类型	心外畸形	CNV区带	CNV片段大小(Mb)	致病基因或综合征
1	法洛四联症	眼距增宽	arr22q11.21(18648855-21800471)×1	3.1	22q11.2微缺失
2	法洛四联症	胸腺发育不良	arr22q11.21(18636749-21800471)×1	3.2	22q11.2微缺失
3	大动脉转位	—	arr22q11.21(18895703-21452237)×1	2.6	22q11.2微缺失
4	右室双出口	唇裂	arr22q11.21(18631364-20729389)×1	2.0	22q11.2微缺失
5	永存动脉干	小下颌	arr22q11.21(18648855-21800471)×1	3.1	22q11.2微缺失
6	右室双出口	—	arr8p23.1(35300753-36358102)×1	1.9	GATA4

表3 108例不同类型CHD染色体异常及合并心内外畸形的比例 [例(%)]

分类	例数	合并心内其他畸形	合并心外畸形	合并染色体异常					
				21 三体	18 三体	13 三体	染色体结构异常	合并心内其他畸形	合并心外畸形
瓣膜疾病	69	26(37.7)	54(78.3)	17(24.6)	28(40.6)	3(4.3)	8(11.6)	19(27.5)	48(69.6)
室间隔缺损	49	18(36.7)	38(77.6)	6(12.2)	25(51.0)	3(6.1)	6(12.2)	14(28.6)	35(71.4)
完全心内膜垫缺损	15	6(40.0)	13(86.7)	10(66.7)	3(20.0)	0	0	4(26.7)	11(73.3)
房间隔缺损	2	1(50.0)	2(100.0)	1(50.0)	0	0	0	1(50.0)	1(50.0)
三尖瓣返流	3	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	2(66.7)	0	1(33.3)
圆锥动脉干畸形	32	21(65.6)	14(43.8)	10(31.2)	4(12.5)	0	6(18.8)	13(40.6)	14(43.8)
法洛四联症	15	8(53.3)	10(66.7)	8(53.3)	2(13.3)	0	2(13.3)	8(53.3)	10(83.3)
右室双出口	8	6(75.0)	2(25.0)	1(12.5)	1(12.5)	0	2(25.0)	3(37.5)	2(25.0)
完全性大动脉转位	3	2(66.7)	0	0	0	0	1(33.3)	0	0
永存动脉干	2	2(100.0)	0	0	0	0	0	0	0
肺动脉闭锁伴室缺	4	3(75.0)	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0	1(25.0)	2(50.0)	2(50.0)
心室发育不良	7	7(100.0)	3(42.9)	1(14.3)	1(14.3)	0	2(28.6)	4(57.1)	3(42.9)
左心室	4	4(100.0)	1(25.0)	0	1(25.0)	0	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)
右心室	3	3(100.0)	2(66.7)	1(33.3)	0	0	1(33.3)	2(66.7)	2(66.7)
脉管疾病	41	27(65.9)	27(65.9)	4(9.8)	10(24.4)	0	11(26.8)	14(34.1)	21(51.2)
永存左上腔静脉	19	12(63.2)	15(78.9)	4(21.1)	2(10.5)	0	6(31.6)	7(36.8)	12(63.2)
主动脉缩窄	10	6(60.0)	4(40.0)	0	5(50.0)	0	2(20.0)	4(40.0)	4(40.0)
主动脉离断	3	2(66.7)	2(66.7)	0	1(33.3)	0	1(33.3)	1(33.3)	2(66.7)
主动脉骑跨	3	2(66.7)	3(100.0)	0	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
下腔静脉离断	2	2(100.0)	2(100.0)	0	1(50.0)	0	0	1(50.0)	1(50.0)
肺动脉狭窄	4	3(75.0)	1(25.0)	0	0	0	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
单心房	1	0	1(100.0)	0	0	0	0	0	0

#### 2.4 合并与未合并心外畸形的染色体异常情况

108例CHD胎儿中,合并心外畸形73例(67.6%),检出染色体异常68例(68/73,93.2%);未合并心外畸形35例(32.4%),检出染色体异常12例(12/35,34.3%);合并与未合并心外畸形染色体异常检出率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 42.686, P < 0.01$ )。合并心外畸形胎儿检出染色体异常68例,包括手足畸形29例,大脑发育异常8例,唇腭裂7例,脐膨出5例,小脑发育异常5例,十二指肠梗阻3例,泌尿系畸形3例,胎儿水肿2例,小下颌2例,耳畸形2例,颈部水囊瘤2例,其中手足畸形较常见。

#### 2.5 简单型和复杂型CHD胎儿的染色体异常情况

108例CHD胎儿中,简单型CHD43例(39.8%),检出染色体异常40例(40/43,93.0%);复杂型CHD65例(60.2%),检出染色体异常40例(40/65,61.5%);简单型与复杂型CHD的染色体异常检出率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.359, P < 0.01$ )。然而,简单型CHD合并心外畸形胎儿检出染色体异常36例(36/37,97.2%),复杂型CHD无心外畸形检出染色体异常11例(11/29,37.9%),两者比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 27.949, P < 0.01$ )。

### 3 讨论

近年来的研究表明,CHD除了与染色体非整倍体有关,还与染色体CNV相关,而CMA技术不仅可以检出21三体、18三体等非整倍体异常,还可检出与CHD相关的22q11.2微缺失/重复综合征、1p36微缺失综合征和1q21微缺失/重复综合征等致病性CNV,为15%~20%的胎儿提供额外的诊断信息<sup>[9]</sup>。

本研究108例CHD胎儿中,总的染色体异常检出率74.1%,染色体非整倍体检出率56.5%,染色体结构异常检出率10.2%,性染色体异常检出率1.9%,致病性CNV检出率5.6%。据报道,CHD中,染色体异常的发生率高达18%~22%<sup>[5,10]</sup>。本研究染色体异常检出率明显高于既往研究,其原因可能是所有病例均选自引产病例,且所有病例均为产前检查中存在以下一项或以上高危因素:唐氏筛查高风险或临界风险、早孕超声提示NT增厚(>2.5 mm)或鼻骨缺失、孕妇高龄(>35岁)、既往有畸形儿分娩史等。有这些高危因素的孕妇其染色体异常率往往增高,且相当一部分孕妇当胎儿超声心动图提示CHD时,遂决定放弃胎儿,拒绝行染色体核型分析或CMA检测,故符合纳入条件的样本量较小,故以后需进一步扩大样本

量。其次,本研究108例CHD胎儿,合并心外畸形73例(67.6%),众所周知,当合并心外畸形时,CHD胎儿染色体异常率增高。

最近的研究报道,CMA可检测到CHD,胎儿中致病性CNV占6.6%~15.5%<sup>[1,9]</sup>。本研究检出致病性CNV6例(5.6%),略低于文献报道。本研究检出22q11.2微缺失病例5例,其CHD类型为:法洛四联症2例,大动脉转位1例,右室双出口1例,永存动脉干1例。有文献报道,在出生后被诊断为法洛四联症的患儿中,22q11.2微缺失综合征占16%<sup>[11]</sup>,本研究共15例法洛四联症,2例(13.3%)检出22q11.2微缺失,与文献报道接近。22q11.2微缺失综合征是最常见的染色体微缺失综合征,74%~80%的患儿存在CHD,尤其是圆锥动脉干畸形<sup>[12]</sup>。本研究中5例22q11.2微缺失综合征均为圆锥动脉干畸形。另1例右室双出口胎儿,在染色体8p23.1存在1.9 Mb微缺失,该区域包含GATA4基因。GATA4位于8p23.1-p22,是心脏形成过程中的重要转录因子,存在于心脏形成各个阶段的原始细胞内,参与心肌细胞增殖、心内膜垫形成和流出道分隔<sup>[13]</sup>。

本研究检出染色体异常的CHD胎儿中完全型心内膜垫缺损86.7%,室间隔缺损81.6%,法洛四联症80%。李胜利<sup>[8]</sup>研究认为,心内膜垫缺损常合并染色体异常,50%发生染色体三体,其中21三体占染色体异常的60%,18三体占25%。本研究心内膜垫缺损合并染色体异常均发生在染色体三体中,21三体占66.7%(10/15),18三体占20.0%(3/15),本研究心内膜垫缺损发生染色体异常率较高,原因可能与所有病例均选自引产病例、均存在高危因素及86.7%的心内膜垫缺损合并心外畸形导致染色体异常率增高有关,本研究心内膜垫缺损在21三体及18三体中所占比例与上述研究接近。杜柳等<sup>[14]</sup>研究提示,36.5%的胎儿室间隔缺损合并染色体异常,本研究(81.6%,40/49)显著高于该研究,原因可能是本研究所有病例均选自引产病例、均存在高危因素及77.6%的室间隔缺损合并心外畸形等因素导致染色体异常率增高。有文献报道,约30%的法洛四联症胎儿存在染色体异常<sup>[11]</sup>,本研究(80.0%,12/15)显著高于该研究,原因可能是所有病例均选自引产病例、均存在高危因素及66.7%的法洛四联症合并心外畸形等因素有关。李胜利<sup>[8]</sup>研究认为,法洛四联症可伴发染色体畸形,如21三体、18三体、13三体等。本研究中,法洛四联症检出染色体异常在21三体中占53.3%,18三体占13.3%。

染色体异常是导致 CHD 的主要原因之一。染色体数目和结构异常均可导致 CHD, 即使染色体只有极轻微的畸变也可导致多个邻近基因的异常, 从而影响心脏及心外器官的发育, 导致心脏及心外多个器官畸形<sup>[15-16]</sup>。CHD 胎儿可能同时存在心外畸形。有研究发现, 合并心外畸形胎儿染色体异常率高于无心外畸形的 CHD 胎儿, CHD 胎儿染色体异常率随心外器官异常数目的增加而增加<sup>[17]</sup>。本研究合并心外畸形胎儿染色体异常率明显高于无心外畸形胎儿, 与既往研究相符。

目前简单型与复杂型 CHD 的染色体异常情况尚无一致结论。有研究认为, 心脏畸形的复杂程度与染色体异常与否无关<sup>[18]</sup>, 也有研究认为复杂型 CHD 胎儿染色体异常率高于简单型 CHD<sup>[17]</sup>。本研究中, 简单型 CHD 染色体异常检出率明显高于复杂型 CHD。简单型 CHD 合并心外畸形染色体异常检出率明显高于复杂型 CHD 无心外畸形。

综上所述, 染色体核型分析和 CMA 是一种有效、准确的产前遗传学技术, 可用于诊断 CHD 相关的胎儿染色体异常, CMA 技术能发现额外的 CNV, 提高 CHD 病因诊断率, 有助于临床医生对 CHD 的病因和预后进行适当的遗传咨询, 为孕妇是否继续妊娠提供更客观的依据。

#### 参考文献

- [1] Wang Y, Cao L, Liang D, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(2): 244.
- [2] Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, et al. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance[J]. *Med J Aust*, 2012, 197(3): 155-159.
- [3] Kopf PG, Walker MK. Overview of developmental heart defects by dioxins, PCBs, and pesticides[J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2009, 27(4): 276-285.
- [4] 林忱昭, 齐碧如, 胡建苏, 等. 应用染色体微阵列分析产前诊断 15q13 微重复一例[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(3): 408-410, 413.
- [5] Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(4): 375-382.
- [6] Zhu XY, Li J, Ru T, et al. Identification of copy number variations associated with congenital heart disease by chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing[J]. *Prenat Diagn*, 2016, 36(4): 321-327.
- [7] Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(10): 986-995.
- [8] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 214-223.
- [9] Xia Y, Yang Y, Huang S, et al. Clinical application of chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities and copy number variations in fetuses with congenital heart disease[J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(6): 406-413.
- [10] 李茹, 邓琼, 廖灿. 染色体微阵列技术在超声异常胎儿预后评估中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(11): 803-806.
- [11] Peng R, Zheng J, Xie HN, et al. Genetic anomalies in fetuses with tetralogy of Fallot by using high-definition chromosomal microarray analysis[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2019, 17(1): 1-8.
- [12] Shaheen R, Al Hashem A, Alghamdi MH, et al. Positional mapping of PRKD1, NRP1 and PRDM1 as novel candidate disease genes in truncus arteriosus[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(5): 322-329.
- [13] 王天鹤, 陈笋, 于昱, 等. 圆锥动脉干畸形基因学研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(11): 875-879.
- [14] 杜柳, 谢红宁, 李丽娟, 等. 胎儿室间隔缺损与染色体异常的相关性研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(11): 805-809.
- [15] Nisli K, Oner N, Candan S, et al. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years[J]. *Acta Cardiol*, 2008, 63(5): 585-589.
- [16] 董楠, 孙景巍, 田净忆, 等. 超声心动图和心血管造影在儿童先天性心脏病介入治疗中的应用[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1512-1515.
- [17] 江洪, 何心勤, 林元. 不同类型先天性心脏病胎儿染色体异常特征分析[J]. *山东医药*, 2016, 56(46): 65-68.
- [18] 董艳玲, 张晓航, 胡华, 等. 性染色体异常胎儿畸形形态学特征与临床分析[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(2): 110-112.

收稿日期: 2021-05-12 修回日期: 2021-06-28 编辑: 王娜娜