

# 微阵列比较基因组杂交技术在羊水产前诊断中应用进展

周桂

(柳州市工人医院医学检验科 545005)

**摘要:** 微阵列比较基因组杂交 (array-comparative ge-nomic hybridization, Array-CGH) 技术将传统 CGH 方法中的 DNA 克隆或 cDNAs 制成微阵列, 代替中期染色体作为杂交靶点, 很大程度上提高了检测分辨率, 而且可以对异常基因进行准确的定位。

**关键词:** 微阵列比较基因组杂交技术; 羊水产前诊断; 临床应用

## 前言

在遗传和环境因素的共同影响下, 大约3%的新生婴儿有严重的出生缺陷, 其中5%~10%甚至可能出现智力障碍等<sup>[1]</sup>, 给社会家庭带来极大负担, 因此现阶段各种产前诊断技术的应用是优生优育的必要保证, 随着新的细胞遗传学和分子遗传学技术的出现, 产前诊断技术发展迅速, array-CGH 技术的应用很大程度上可以早期发现缺陷患儿, 使临床医生能够采取措施, 避免缺陷患儿的出生。array-CGH技术是利用现代基因检测技术结合先进的计算机软件系统来识别遗传物质染色体的异常情况, 其优越性远远基础的检测技术, 可检测到 5~10 kb 碱基的非整倍体, 包括缺失、重复和其他染色体重排。且 array-CGH 已广泛应用于临床细胞遗传学和染色体疾病的诊断中, 可以诊断和定位染色体亚显微结构异常。本文就微阵列比较基因组杂交技术在羊水产前诊断中应用进行探讨。

## 1 Array-CGH 技术

### 1.1 Array-CGH 基本原理

Array-CGH 与 CGH 相似, 使用 DNA 克隆或 cDNA 微阵列代替中间染色体片作为交叉靶标, 即在非多次重复后, 等量的不同荧光标记的测试 DNA 和参考 DNA 被人 Cot-1 DNA 阻断非特异性重复序列后, 同时被传输到由 DNA 克隆或 cDNA 组成的微阵列中。在微阵列的每个靶标上的两个信号的荧光比率用于反映要在相应序列或基因上测试的基因组 DNA 的拷贝数变化<sup>[2]</sup>。

### 1.2 Array-CGH 技术特点

Array-CGH 技术具有两方面明显优势: (1)灵敏度和准确性: Array-CGH 技术避免了复杂的染色体结构, 要杂交的目标序列只是一个短的DNA片段, 包含少量基因, 因此它可以找到传统 CGH 无法检测到的 DNA 序列的拷贝数差异<sup>[3]</sup>。同时它将扩增或缺失的范围恰好位于一个或几个已知或未知基因上。(2)自动化和程序设计: 染色体条带的复杂性和个体差异决定了核型分析不能完全机械化, 必须依靠经验丰富的细胞遗传专家或技术人员来校正由核型分析软件获得的结果后再进行进一步分析。因此传统的 CGH 技术受人力因素的限制, 需要一定的经验以及技术和人工支持, 而 Array-CGH 技术不需要准备和分析染色体核型, 检测表达谱与普通基因芯片相同, 通过机器和计算机的综合分析可以获得结果, 然后可以在样品中获得大量的基因序列和表达信息。

## 2 Array-CGH 与多发畸形

### 2.1 Array-CGH 技术在产前诊断中的应用

有研究采用盲法对 30 例羊膜穿刺术 (AC) 和绒毛膜穿刺术 (CVS) 提取的胎儿 DNA 进行了研究, 在插入和克隆 600 个大片段的靶向诊断芯片的检测中, 29/30 的样本与传统的核型分析结果一致, 而使用了分辨率为 1MB 的全基因组芯片, 结果一致性仅为 22/30, 这表明传统的核型分析方法无法识别其他微小缺陷, 而应根据诊断目的设计不同分辨率的微阵列。胎儿 DNA 直接从样本或培养细胞中提取后, 用 array-CGH 技术对 100 多个样本进行产前诊断

分析, 平均 7 天即可出具检测报告。与以往的核型分析平均耗时 14 天相比大大缩减了检测时间, 且 array

-CGH 技术所有检测结果均能通过 G 显带技术和 fish 技术进行验证, 两者的符合率为 98%, 这说明 array-CGH 技术结果可靠。array-CGH 技术也被可以用来研究自然流产物或死产绒毛组织, 这些流产物或死胎组织采样普通细胞培养方法难以成功, 因此很少能获得常见的核型分析结果, 但可以用 array-CGH 技术进行相关诊断<sup>[4]</sup>。

### 2.2 array-CGH 技术优缺点与局限性

作为比较先进的检测技术, array-CGH 技术的所需检测芯片非常昂贵, 第二, 现有的 CGH 序列在没有 DNA 拷贝数改变的情况下, 很难发现罗伯逊易位、平衡易位、平衡插入和倒位等没有基因缺失重复的染色体畸变。染色体不平衡变异并不意味着它是致病的, 为了能够对患者进行治疗并为遗传咨询提供服务, 需要对带有染色体不平衡的致病性 CNV 进行检测, 即对患者的父母及其他家庭成员进行检测。总之 array-CGH 技术结合传统的染色体分析和分子诊断将大大提高缺陷患儿的检出率<sup>[6]</sup>。

## 3 结束语

与传统的产前诊断方法相比, array-CGH方法的检测分辨率更高, 可以发现染色体基因组的不平衡现象, 获得更准确和可靠的结果, 而不要求事先了解有关患者临床信息, 逐渐成为产前诊断的首选方法。然而array-CGH技术的也存在局限, 无法检出染色体的平衡易位等。随着二代测序技术 (new-generation sequencing, NGS) 日渐成熟和检测费用降低, 逐步成为产前诊断和遗传病诊断的主要关键检测技术之一。

## 参考文献:

- [1]沈鉴东, 吴畏, 舒黎, 等. 基于微阵列比较基因组杂交技术的胚胎植入前遗传学诊断和筛查在不同阶段胚胎中的临床应用结局分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12):828-834.
- [2]冯启启, 胡和平, 毛长青, 等. 微阵列比较基因组杂交技术产前诊断 5q35 缺失综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 37(2):240-243.
- [3]魏彰悦, 朱丽霞, 叶琇锦. 微阵列比较基因组杂交技术及其在成年人急性白血病中的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(1):55-59.
- [4]叶敏南, 李文瑞, 彭琪, 等. PCR-反向斑点杂交膜芯片技术在遗传性非综合征耳聋患儿基因检测中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(23):1811-1814.
- [5]范敬静, 王浩, 常彩芳. 通过比较基因组杂交研究肝癌中非随机染色体畸变[J]. 基因组学与应用生物学, 2019(4):1847-1851.
- [6]Sang Yatong, Shen Dan, Chen Wei, et al. Enhancer trapping nearby rps26 gene in zebrafish mediated by the Tol2 transposon and its annotation[J]. Journal of Biological Engineering, 2018, Vol.34Issue(3):449-458.