

·临床研究·

## 罕见完全性易位型18-三体的产前遗传学诊断及溯源分析

叶燕绸<sup>1</sup>, 陈武斌<sup>2</sup>, 黄秀静<sup>1</sup>, 黄容<sup>1</sup>, 郝颖<sup>2</sup>, 方群<sup>1,3</sup>, 陈争<sup>1</sup>, 郝秀兰<sup>1</sup>  
(1. 中山大学附属第七医院妇产科, 广东深圳 518107; 2. 南方医科大学附属深圳市妇幼保健院中心实验室, 广东深圳 518028; 3. 中山大学附属第一医院产前诊断中心, 广东广州 510089)

**摘要:**【目的】探讨无创产前检测(NIPT)提示18-三体高风险胎儿的罕见异常核型起源及对生育的影响。【方法】产前诊断一例罕见完全性易位型18-三体病例,结合细胞及分子遗传学分析对胎儿染色体异常进行溯源。以“易位型18-三体”、“18-三体易位型”(包括中、英文)为检索词,对PubMed、CNKI、SinoMed文献服务系统、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库及中华医学期刊全文数据库进行检索,收集并分析检索到的病例资料。【结果】胎儿SNP array提示18-三体,经父母G-显带核型分析验证,孕妇外周血染色体核型为46,XX,t(9;18)(q31.2;q23),胎儿最终确认核型为47,XN,t(9;18)(q31.2;q23)mat,+18,为罕见的完全性易位型18-三体;与父母SNP array溯源分析显示胎儿有2份完整18号染色体遗传物质来自染色体平衡易位的母亲。文献检索发现国外报道2例完全性易位型18-三体患儿,均有18-三体表型且都来源于亲本18号染色体与其他染色体的平衡易位。【结论】NIPT能有效提前预警或预诊18-三体;SNP array技术不仅能提高染色体异常的检出率,还可以对异常染色体进行溯源;胎儿细胞染色体核型分析仍是产前诊断染色体异常的金标准。

**关键词:**易位型18-三体;产前诊断;G-显带核型;平衡易位;溯源分析

中图分类号:R741 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)05-0830-05  
DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0515

## Prenatal Genetic Diagnosis and Origin Analysis of Rare Complete Translocation Trisomy 18

YE Yan-chou<sup>1</sup>, CHEN Wu-bin<sup>2</sup>, HUANG Xiu-jing<sup>1</sup>, HUANG Rong<sup>1</sup>,  
HAO Ying<sup>2</sup>, FANG Qun<sup>1,3</sup>, CHEN Zheng<sup>1</sup>, HAO Xiu-lan<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The Affiliated Shenzhen Maternity and Child Health care Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518028, China; 3. Fetal Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China)

Correspondence to: HAO Xiu-lan; E-mail: haoxiul@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】To discuss the origin of rare abnormal karyotypes of fetuses with high risk of trisomy 18 revealed by non-invasive prenatal testing (NIPT) and its impact on fertility.【Methods】The cytogenetic and molecular genetic analyses were performed on the abnormal chromosomes of a prenatally diagnosed fetus with rare complete translocation trisomy 18. Using the keywords “translocation trisomy 18” or “trisomy 18 translocation” in both Chinese and English, we searched PubMed, CNKI, SinoMed, WanFang Data, CQ VIP and the Chinese Medicine database. The relevant case series were retrieved and critically appraised.【Results】G-banded karyotype analysis showed that the maternal karyotype was 46,XX,t(9;18)(q31.2;q23) and the fetal karyotype was 47,XN,t(9;18)(q31.2;q23)mat,+18, which was a rare complete translocation type of trisomy 18. The SNP array revealed the fetus had increased copy number of chromosome 18

收稿日期:2023-03-14

基金项目:国家自然科学基金(30971601)

作者简介:叶燕绸,第一作者,医学硕士,研究方向:细胞遗传及分子遗传,E-mail:yeyanchou@sysush.com;郝秀兰,通信作者,  
E-mail:haoxiul@mail.sysu.edu.cn

and two complete chromosome 18 inherited from the mother with balanced chromosomal translocation. Literature search found two children with complete translocation trisomy 18 reported abroad. Both of them had trisomy 18 phenotype and originated from the balanced translocation between parental chromosome 18 and other chromosomes.【Conclusion】NIPT gives an effective advance warning of trisomy 18. SNP array not only improves the detection rate of chromosomal abnormalities, but also helps identify the origin. The karyotype is still the gold standard for prenatal diagnosis.

**Key words:** translocation trisomy 18; prenatal diagnosis; G-banded karyotype; balanced translocation; origin analysis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44 (5): 830-834]

18-三体综合征是仅次于21-三体综合征的染色体畸变类型,由Edward于1960年首次发现,亦称爱德华兹综合征(edward syndrome)<sup>[1]</sup>,18-三体综合征的发病率为1/6 000~8 000,但由于各种原因的胎儿丢失,实际发生率可达到1/2 500~1/2 600,男女比率为1:3,活产女婴率高于男婴<sup>[2]</sup>。18-三体可致患儿发育迟缓、多发畸形及严重智力低下,大多数在胚胎和胎儿时期死亡,少部分能出生,但出生不久夭折。血清学筛查联合无创产前检测能有效提前预警或预诊18-三体;传统的细胞遗传学方法如G-显带核型分析可以判断染色体数目异常、大片段缺失/重复等结构改变,其结果稳定,是一种准确可靠的方法,但难以辨别染色体的小片段缺失/重复及微小结构异常<sup>[3]</sup>;而SNP array能够分析全基因组范围 $\geq 200$  kb的缺失/重复、杂合性缺失(absence of heterozygosity, AOH)、同源单亲二体(uniparental disomy, UPD)以及亲缘鉴定等<sup>[4-5]</sup>,目前已被广泛应用于胎儿结构畸形、多发畸形、生长发育受限、原发性智力低下等遗传学诊断,但它不能识别染色体平衡型改变<sup>[6]</sup>。我们对1例血清学筛查及NIPT提示18号三体高风险的胎儿进行了细胞-分子遗传学方法的产前诊断及异常染色体溯源,综合分析确定胎儿为罕见的完全性易位型18-三体,并对检索到的病例资料进行了分析,现报告如下:

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

孕妇28周岁,孕1产0,早孕期超声检查提示胎儿颈后透明带(NT)1.9 mm,属于正常范围;血清学筛查18-三体高风险,孕妇拒绝行介入性产前诊断,16周要求无创产前检测,提示18-三体高风险( $Z$ 值=6.057);经夫妻签署知情同意后行经腹壁羊膜腔穿刺术;中孕期超声检查提示胎儿多发异常

声像:“草莓头”、特殊面容、待排小脑蚓部发育不良及胼胝体发育不良、室间隔上段欠清、重叠指、摇椅状足,待排右肾双肾盂,羊水偏多。引产儿外观:多发畸形,面容丑陋,吐舌,下颌稍后缩,耳低位,脖子短,轴前多指,叠指,足长增加、足跟增大、足弓消失、不典型摇椅足,双足外翻、二三足趾长,人字拖足。家属拒绝尸检。孕妇否认近亲结婚,孕期无放射性物质接触史,否认有家族史,否认孕期药物服用史。孕妇夫妻无临床表型异常,智力均正常。本研究经院内伦理委员会审核通过(伦理批号:KY-2022-041-01)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 羊水细胞核型分析 孕妇经腹壁羊膜腔穿刺术抽取30 mL羊水,其中20 mL经离心接种羊水培养基(BI)培养。传代培养后羊水细胞按染色体核型分析方法常规操作及分析。另外10 mL羊水用于分子遗传检测及分析。

1.2.2 外周血细胞核型分析 抽取孕妇夫妻外周血各2份,分别用肝素钠、EDTA抗凝剂抗凝,肝素钠抗凝血液按染色体核型分析要求常规培养、收获、制片和G-显带,显微镜下计数20个中期细胞,分析5个中期细胞染色体核型,如有嵌合型计数50~100个中期细胞,按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)2016》书写诊断报告。另一份EDTA抗凝血液用作分子遗传检测及分析。

1.2.3 羊水SNP array检测和父母外周血溯源分析 使用商品化Qiagen试剂盒提取基因组DNA,测定DNA浓度及纯度,要求A260/A280数值达到1.8~2.0。羊水全基因组DNA采用美国Affymetrix公司生产的全基因组CytoScan HD芯片进行检测,实验的标准操作流程包括基因组芯片杂交、芯片扫描以及数据分析。CytoScan HD芯片探针覆盖人类全基因组,共有270万个探针,其中拷贝数变异探针195万个,单核苷酸多态性探针75万个,能同时

检测基因组缺失、重复、杂合性丢失和同源单亲二体。数据分析时以100 kb,50条探针或连续3个探针信号为阈值进行芯片结果的初步过滤,检测数据与多个国际基因组数据库比对,按照《美国医学遗传学与基因组学学会序列变异分类标准与指南2019》进行致病性分析及描述诊断。父母外周血采用同样的CytoScan HD芯片进行检测及溯源分析。

1.2.4 文献检索 以“易位型18-三体”、“18-三体易位型”(包括中文、英文)为检索词,对PubMed、CNKI、SinoMed文献服务系统、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库及中华医学期刊全文数据库进行截止至2023年2月收录的文献检索,收集并分析检索到的易位型18-三体病例的临床及遗传学特点。

## 2 结果

### 2.1 羊水及外周血染色体核型结果

胎儿羊水细胞染色体核型为47,XN,t(9;18)(q31.2;q23)mat,+18(附图1),孕妇外周血染色体核型为46,XX,t(9;18)(q31.2;q23)(附图2),丈夫外周血染色体核型正常,确定为完全性易位型18-三体,多了一整套18号染色体的遗传物质。

### 2.2 胎儿+父母核心家系SNP array分析结果

胎儿羊水SNP array检测结果为arr(18)×3,18号染色体拷贝数增加,考虑18-三体(附图3)。使用核心家系SNP位点基因型分析羊水额外18号染色体的来源,统计孕妇AA(BB)、丈夫BB(AA)基因型的SNP位点共269个,胎儿的AAB(ABB)型位点266个,杂合的三体基因型中,提示额外18号染色体遗传物质来源于胎儿母亲(表1)。

### 2.3 易位型18-三体病例的相关文献检索结果

收集到国内外文献报道的易位型18-三体患儿共15例,见附表1<sup>[7-21]</sup>。2例为完全性易位型18-三体,其余均为部分性18-三体,完全性易位型18-三体均来源于18号染色体与其他染色体平衡易位

的亲本。目前未发现本研究的47,XN,t(9;18)(q31.2;q23),+18的易位型18-三体报道。

## 3 讨论

### 3.1 胎儿染色体三体的来源分析

对于血清学筛查、超声或NIPT提示异常的胎儿,应该尽早进行介入性产前诊断。本例孕妇因血清学筛查及NIPT提示18-三体高风险,孕早期超声检查未提及异常声像,胎儿羊水SNP array分子检测结果显示胎儿18号染色体拷贝数增加,提示18-三体综合征,但无法确认18-三体的类型<sup>[22]</sup>。通过羊水细胞核型分析及对比胎儿父母核型,确定胎儿染色体异常来源于母亲9号染色体和18号染色体的相互易位,在配子形成过程中染色体不等(3:1)分离产生携带了完整2份18号染色体遗传物质的不平衡配子,与正常配子结合而形成完全性易位型18-三体,核心家系SNP位点基因型分析也证实胎儿18号染色体AAB、ABB杂合基因型的中2个相同等位基因来源于母亲。再次证明应用染色体核型联合SNP array等多种检验方法是诊断胎儿染色体病的有力工具,染色体核型分析仍是产前诊断胎儿染色体异常的金标准。

### 3.2 18-三体分型及临床效应

18-三体综合征可分为3种核型:标准型、易位型和嵌合型,其中94%为标准型,2%~5%为嵌合型,约2%为部分三体型或多重三体,完全性易位型少见<sup>[23]</sup>。标准型18-三体是指个体所有细胞都包含三条18号染色体,多数因为母亲卵子生成过程中减数分裂Ⅱ期染色体不分离。嵌合型18-三体是指同一个体同时存在两种不同的细胞系,一种细胞系有两条18号染色体,另一种细胞系有三条18号染色体,多数为受精卵的有丝分裂不分离导致,临床表现差异非常大。18-部分三体型多数是由亲本之一所携带的平衡易位或倒位造成,而完全性易位型18-三体很罕见,检索国内外数据库仅发

表1 家系基因型分析羊水98.9%的SNP位点信息提示额外18号染色体来源母亲

Table 1 Analysis of the genotypes in pedigree 98.9% SNP information confirmed the fetus additional chromosome 18 derived from mother

Chr	Total SNPs	AB SNPs	Dup Allele		Dup Allele		Dup Ratio	Dup Allele		Dup Ratio
			Mother	Father	Mother	Mother		Father	Mother	
18	18 995	1 775	266	3	266	98.9%	3		1.1%	

现2例完全性易位型18-三体,其余为部分性易位型18-三体。Markovi<sup>[7]</sup>报道的18-三体患儿是47,XY,t(13;18)(q34;q11)dm, +18,患儿母亲是46,XX,t(13;18)(q34;q11)平衡易位携带者。Jadhav<sup>[8]</sup>报道的18-三体患儿是47,XN,t(7;18)(p13;q21)mat, +18,患儿母亲为平衡易位携带46,XX,t(7;18)(p13;q21),两例报道的患儿都是遗传了母亲的两条平衡易位染色体及额外增加了一条18号染色体,具有18-三体综合征表型,国内外尚无47,XN,t(9;18)(q31.2;q23)mat, +18的染色体核型报道。

18-三体综合征多由化学因素、感染因素、辐射因素、孕妇年龄以及遗传因素造成。18号染色体属于短的着丝粒和亚中着丝粒染色体,总长80,373,285bp(hg38),包含644个基因,其中OMIM基因236个。OMIM数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)显示共有上百个表型与18号染色体相关,包括18p缺失综合征(OMIM#146390)、18q缺失综合征(OMIM#601808)、18p四体综合征(OMIM#614290)<sup>[24]</sup>。18-三体综合征的表型与18号染色体长臂18q12.1-18q21.2和18q22.3-18qter两个关键区域的拷贝增加有关<sup>[25]</sup>,而短臂18p三体并不会引起18-三体综合征的表现,Takeda<sup>[26]</sup>报道18p三体的女性:47,XX,del(18)(pter→p11.21),+i(18p)无特殊临床表现且能正常生育。18号染色体上的基因与生长发育密切相关,18-三体综合征细胞内含有三条18号染色体,从剂量上破坏了体内遗传物质的平衡,导致骨骼、泌尿生殖系统、心脏、皮肤皱褶、毛发、肺脏和肾脏等多脏器的畸形和异常,几乎涉及人体所有的器官和系统,主要有严重智力障碍、生长发育迟缓、颜面畸形、头颅形态异常(如草莓头)、小下颌畸形、内脏器官畸形、手足异常(如呈特征性握拳状、手指屈曲重叠且姿势固定、摇椅状足底)等,迄今为止,已报道超过130种异常症状。18-三体综合征在胎儿期可检出各种各样异常超声征象,如胎儿结构畸形、胎儿水肿、胎儿生长受限、羊水量异常或超声软指标异常等<sup>[27]</sup>,由于本例在胎

儿发育的中早期这些症状不明显,导致孕妇在做决定时的迟疑,因此产前诊断过程中尽早应用细胞-分子遗传学方法在诊断罕见染色体异常时非常重要。18-三体综合征尚无有效的治疗方法,预后不良,患儿多于新生儿期夭折,胎儿核型异常时应向家属清楚解释疾病的严重性及预后,及时终止妊娠,防止缺陷儿的出生。

### 3.3 结论

大多数情况下,孕育18-三体、21-三体、13-三体患儿是偶然发生事件,再发概率很低,标准型18-三体胎儿的父母再发风险低于1%,加上母亲年龄背景可能会超过1%,对于有胎儿染色体异常孕育史的夫妇应进行染色体核型分析。易位型18-三体多源于亲本涉及18号染色体的平衡易位,理论上认为相互易位携带者可产生18种不同类型的配子,其中正常配子与平衡易位配子各1种,16种为不平衡配子,这些配子与正常配子结合后,有1/18的机会分娩正常后代或者1/18的机会分娩平衡易位后代,其余均因遗传物质不平衡,可导致自然流产、死胎、畸胎等妊娠结局<sup>[28]</sup>。本例孕妇为涉及18号染色体的平衡易位携带者,导致怀上罕见的完全性易位型18-三体胎儿,该孕妇再次妊娠染色体异常胎儿的风险大大增加,必须进行产前诊断,也可以考虑借助辅助生殖技术进行植入前诊断<sup>[29]</sup>。

在遗传咨询过程中,应注意胎儿的宫内结构、发育状况,家族史,结合多种遗传诊断技术的支撑进行客观全面的分析,进行个体化解读,为患者作出最准确的诊断和生育咨询,由于孕妇不能接受孕期的筛查结果,辗转了多家医院,迟迟不能作出最后选择,导致检查增多和处理延后。因此,详细、准确的遗传咨询对孕妇的正确决策至关重要。



附图表

Appendix figure and table

### 参考文献

- [1] Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, et al. A new trisomic syndrome[J]. Lancet, 1960, 1(7128): 787-790.
- [2] Goel N, Morris JK, Tucker D, et al. Trisomy 13 and 18-Prevalence and mortality-A multi-registry population based analysis[J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(12): 2382-2392.
- [3] Berisha SZ, Shetty S, Prior TW, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic testing associated with prenatal and postnatal birth defects[J]. Birth Defects Res, 2020, 112(4): 293-306.
- [4] Villella D, Mazzone PC, Migliavacca MP, et al. Congenital chromoanagenesis in the routine postnatal chromosomal micro-

- array analyses [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(8): 2335–2344.
- [5] Sharma A, Jain M, Halder A, et al. Identification of genomic imbalances (CNVs as well as LOH) in sertoli cell only syndrome cases through cytoscanner microarray [J]. *Gene*, 2021, 17(4): 145851.
- [6] Leite A, Pinto IP, Leijsten N, et al. Diagnostic yield of patients with undiagnosed intellectual disability, global developmental delay and multiples congenital anomalies using karyotype, microarray analysis, whole exome sequencing from Central Brazil [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e266493.
- [7] Markovic S, Boue J, Krstic M, et al. Maternal translocation t(13:18)(q34;q11) and Edward's syndrome in a fetus: 47, xy, t(13:18)(q34;q11)+18 [J]. *Clin Genet*, 1984, 26(5): 481–484.
- [8] Jadhav Y, James J, Jadhav A, et al. Prenatal diagnosis of a fetus with trisomy 18 and inherited reciprocal translocation between chromosomes 7 and 18 [J]. *J Fetal Med*, 2021, 8(4): 311–314.
- [9] 贾政军, 黄定梅, 彭向京, 等. 一例易位型18-三体病例报道: 第八次全国医学遗传学学术会议(中华医学会2009年医学遗传学年会) [C]. 哈尔滨, 2009: 1.  
Jia ZJ, Huang DM, Peng XJ, et al. A case report of translocation Trisomy 18: The Eighth National Conference on Medical Genetics (2009 Annual Conference of Medical Genetics, Chinese Medical Association) [C]. Harbin, 2009: 1.
- [10] 沙艳伟, 宋岳强, 韩斌, 等. 1例易位型18-三体综合征临床报告 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010(11): 2.  
Sha YW, Song YQ, Han Bin, et al. Clinical report of one case of Translocation Trisomy 18 syndrome [J]. *Chin J Birth Health & Hered*, 2010(11): 2.
- [11] 赵欣荣, 韩旭, 沈颖华, 等. 易位型18-三体1例 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(7): 1.  
Zhao XR, Han X, Shen YH, et al. One case of translocation trisomy 18 [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2014, 30(7): 1.
- [12] Fryns JP, Detavernier F, van Fleteren A, et al. Partial trisomy 18q in a newborn with typical 18 trisomy phenotype [J]. *Hum Genet*, 1978, 44(2): 201–205.
- [13] Murthy DS, Patel ZM, Ambani LM. Trisomy 18q: 46, XX, 13q+, t(13;18)(q32;q11) in a newborn associated with multiple congenital anomalies due to paternal reciprocal translocation, 46, XY, -13, +der(13), t(13;18)(q32;q11) [J]. *Clin Genet*, 1980, 18(4): 233–238.
- [14] De Torres L, Sánchez FA, Abrisqueta JA. Partial trisomy 18 due to a maternal translocation t(9;18) [J]. *Hum Genet*, 1984, 68(3): 272.
- [15] Razavi-Encha F, Raoul O, Lescs MC, et al. Phenotype-karyotype correlations in dup(18q): report of a case and review [J]. *Am J Med Genet*, 1985, 21(3): 591–595.
- [16] Pluchon E, Giovannardi Y, Labbe F, et al. Prenatal diagnosis of a fetus with partial monosomy 7(q34-->qter) and partial trisomy 18 (q21-->qter) [J]. *Prenat Diagn*, 1993, 13(10): 983–988.
- [17] Kohlschmidt N, Zielinski J, Brude E, et al. Prenatal diagnosis of a fetus with a cryptic translocation 4p;18p and Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) [J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20(2): 152–155.
- [18] Feenstra H, Dunn T, Lewis D, et al. Complexity of noninvasive prenatal screening and diagnostic testing for an unbalanced translocation involving chromosomes 5 and 18 [J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34(2): 195–198.
- [19] Huang S, Xia Y, Ding H, et al. A case of a derivative chromosome: der(Y)t(Y;18)pat with congenital abnormalities [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2019: 1–6.
- [20] Yu Y, Jiang Y, Hu X, et al. Two-generation transmission of trisomy 18p: prenatal diagnosis in a woman with mild intellectual disability [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2019, 157(4): 220–226.
- [21] 章波, 孔京慧, 梅世月, 等. 一例10p15.3缺失及18短臂部分三体患儿的临床表型与遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020(7): 785–788.  
Zhang B, Kong JH, Mei SY, et al. Phenotypic and genetic analysis of a boy with a 10p15.3 deletion and partial trisomy 18p syndrome [J]. *Chin J Med Genet*, 2020(7): 785–788.
- [22] Guo Q, Zhou Y, Wang X, et al. Simultaneous detection of trisomies 13, 18, and 21 with multiplex ligation-dependent probe amplification - based real-time PCR [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(9): 1451–1459.
- [23] Balasundaram P, Avulakunta ID. Edwards Syndrome [M]. 2022: 1–7.
- [24] Sebold C, Roeder E, Zimmerman M, et al. Tetrasomy 18p: Report of the molecular and clinical findings of 43 individuals [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(9): 2164–2172.
- [25] Boghosian-Sell L, Mewar R, Harrison W, et al. Molecular mapping of the edwards syndrome phenotype to two noncontiguous regions on chromosome [J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 55(3): 476–483.
- [26] Takeda K, Okamura T, Hasegawa T. Sibs with tetrasomy 18p born to a mother with trisomy 18p [J]. *J Med Genet*, 1989, 26(3): 195–197.
- [27] Rao H, Liu Y, Lu Q, et al. The value of combined use of chromosomal karyotyping and chromosome microarray analysis for prenatal diagnosis [J]. *Chin J Med Genet*, 2020, 37(4): 392–396.
- [28] 陈争, 李洪义, 黄春浓, 等. 染色体相互易位携带者的性别和易位片段长度对生育的影响 [J]. *中华围产医学杂志*, 2000, 3(2): 3.  
Chen Z, Li HY, Huang CN, et al. The effect of sex and the segment size of the chromosome translocation carriers on the pregnancy outcome [J]. *Chin J Perinat Med*, 2000, 3(2): 3.
- [29] Nakaoka Y, Ammae M, Nakano T, et al. Association between chromosomal translocation imbalances and aneuploidies in PGT-SR in reciprocal translocation carriers [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 38(1): e40.