

5号染色体三体、嵌合三体及单亲二体的临床特征综述

袁二凤^{1#} 庞佳伦^{2#} 张巍^{3**} 张华¹ 席惠^{2*} 张琳琳^{1*}

(1. 郑州大学第三附属医院 检验科, 河南 郑州 450052; 2. 湖南省妇幼保健院 医学遗传科, 湖南 长沙 410000; 3. 广州嘉检医学检测有限公司/贝勒医学院, 广东 广州 510320)

【摘要】 5号染色体属于亚中着丝粒染色体,通常可因亲代生殖细胞减数分裂后期同源染色体不分离,或减数分裂末期和有丝分裂后期姐妹染色单体不分离导致三体或嵌合型三体。完全型5号染色体三体、嵌合型三体及单亲二体[uniparental disomy 5, UPD(5)]无论是在产前胎儿还是活产儿中均是极罕见的。在胚胎发育的不同时期及活产儿生长发育过程中,5号染色体异常的发生时间、发生部位、发生率所导致的临床结局存在异质性,表型可从正常到严重异常。本综述结合既往的文献报道及本单位的数据,对完全型5号染色体三体、嵌合型5号染色体三体、5号染色体单亲二体的产生机制、发生率、临床表型、相关治疗、预后及再发风险等进行总结,以期对5号染色体产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

【关键词】 5号染色体; 5号染色体三体; 5号染色体三体嵌合; 5号染色体单亲二体

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

5号染色体属于B组大的亚中着丝粒染色体(ISCN2016),片段大小为181Mb(hg19版本),占细胞总DNA的近6%,含有177 702 766个碱基对,包涵1404个基因,其中847个蛋白编码基因,724个OMIM基因(<https://decipher.sanger.ac.uk>)^[1]。完全型5号染色体三体是极罕见且致命的染色体非整倍体异常,大多数胎儿在妊娠早期会自然流产。嵌合型5号染色体三体活产儿中报道较少,出生后嵌合型5号染色体三体患儿临床表现主要为发育迟缓、心脏结构或功能异常和面容异常等。5号染色体最常见的微缺失、微重复综合征有猫叫综合征(OMIM#123450),经典临床表现为高亢单调哭声、小头畸形、面容畸形、生长不良、严重的发育迟缓和 Learning障碍,该综合征候选致病基因有 *TERT*、*SEMA5A*、*MARCH6*、*CTNND2*、*NPR3* 等^[2]。此外5号染色体上常见的综合征有 Sotos 综合征(小儿巨

脑畸形综合征, OMIM#117550)、5q 微缺失综合征(OMIM#153550)等(<https://mirror.omim.org/>)^[3]。本文对完全型5号染色体三体、嵌合型5号染色体三体、5号染色体单亲二体的产生机制、发生率、临床表型、相关治疗、预后及再发风险等进行总结,以期对5号染色体产前遗传学诊断及遗传咨询提供参考。

1 5号染色体三体(trisomy 5, 15)

1.1 概述 三体的发生机制通常可因亲代生殖细胞减数分裂后期同源染色体不分离,或减数分裂末期姐妹染色单体不分离导致。暂无活婴完全型5号染色体三体报道,早期流产病例约0.2%为5号染色体三体^[4]。本研究统计本实验室2412例早期流产样本,共检出10例5号染色体三体,发生率为0.415%,与文献报道基本一致(见表1)。

1.2 临床特征 完全型5号染色体三体极为罕见,为致死性染色体异常,胎儿一般在孕早期流产,目前尚无新生儿完全型5号染色体三体报道。

1.3 治疗和预后 暂无完全型5号染色体三体治疗和预后报道。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.02.002

为共同第一作者

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020176);湖南省科技创新计划(2017SK50803)

* 通信作者:张琳琳, E-mail: zll7376@zzu.edu.cn; 张巍, E-mail: victor.w.zhang@amcarelab.com.cn; 席惠, E-mail: 54548660@qq.com

表1 2412例早期流产样本5号染色体三体及5号染色体三体嵌合的发生率

数据提供单位	流产组织 总例数(例)	5号染色体三 体例数(例)	5号染色体三体 发生率(%)	5号染色体三体 嵌合例数(例)	5号染色体三体嵌合 发生率(%)
郑州大学第三附属医院	1503	5	0.333	0	0
湖南省妇幼保健院	909	5	0.550	0	0
合计	2412	10	0.415	0	0

1.4 实验室检查 通常在检测正常发育胚胎绒毛标本发现5号染色体三体时应进行羊膜穿刺行染色体核型分析或全基因组拷贝数检测以确认胚胎真实携带状态,不建议在孕晚期进行脐带血穿刺采样检测胎儿5号染色体三体,因为在之前的病例报道中,5号染色体三体在皮肤成纤维细胞中检出而在外周血淋巴细胞中未检出5号染色体三体^[5]。

1.5 鉴别诊断 完全型5号染色体三体可导致早期胚胎停育,需通过流产组织全基因组拷贝数检测(染色体微阵列分析或低深度全基因组测序)进行鉴别诊断。

1.6 再发风险评估及遗传咨询意见 完全型5号染色体三体已报道的均为散发病例,再发风险极低。

2 5号染色体三体嵌合(trisomy 5 mosaicism)

2.1 概况 染色体不分离、三体自救是引起嵌合型5号染色体三体的主要原因^[6,7]。在胚胎发育早期阶段发生的有丝分裂错误更有可能影响胎儿外谱系。异常细胞系在胎儿和胎盘中的分布取决于有丝分裂错误发生的时机、位置和机制。由于在个体发育过程中染色体嵌合的动态变化,染色体嵌合比例在个体发育不同时期和组织存在不稳定性及多样性^[8]。文献报道通过产前检查观察到的真正的常染色体嵌合的总频率在羊膜穿刺术后约为0.2%,在绒毛膜穿刺术(chorionic villus sampling, CVS)后约为1%~2%^[9]。5号染色体三体嵌合现象在产前绒毛膜穿刺、羊膜穿刺或活产儿中非常罕见^[10],涉及5号染色体三体嵌合大多数情况都是个案报告,因此无法获得5号染色体三体嵌合发生频率的无偏差估计。目前染色体嵌合网站(<http://mosaicism.bcchr.ca/specific.htm>等)及PubMed共检索到涉及单条5号染色体嵌合的病例23例,其中产前绒毛膜穿刺报道的12例,产前羊膜穿刺报道的10例,产后发现的1例。

2.2 临床特征 嵌合型染色体畸变与多种异常临床表现有关^[11]。由于异常细胞系分布的多变性和不可预

测性,当在产前诊断的CVS样本中检测到染色体嵌合时,必须对羊膜细胞或脐带血进行确认性核型检查以区分限制性胎盘嵌合体(confined placental mosaicism, CPM)和真性胎儿嵌合体(true fetal mosaicism, TFM)。Fryburg等^[6]报道12例CVS样本中检测到5号染色体三体嵌合的病例:其中7例报道嵌合比例不详或未确认嵌合比例及临床表型,1例引产,3例临床表型确认嵌合比例未确认(CVS嵌合比例:3/61,5/47,1/5),1例嵌合比例确认临床表型确认(CVS,47,XY,+5^[5]),羊膜细胞核型正常^[6,7,12-14]。Fryburg等^[6]报道的1例CVS检出绒毛100%5号染色体三体的病例,孕妇选择终止妊娠,胎儿流产样本中羊膜细胞、肌肉、肺、皮肤染色体核型分析未发现5号染色体三体细胞(0/35),仅在睾丸检测到低比例5号染色体三体嵌合(2/55)。Fryburg等^[6]随访的4例CVS嵌合案例中,1/4产前超声提示羊水过少和2条血管索,其余无提示;3/4出生无畸形且生长发育正常,1/4复发性中耳炎。目前报道的CVS检出5号染色体三体嵌合的病例胎儿大多出生后表型正常。在大多数情况下,CVS检测到嵌合是个错误的警报,因为嵌合经常局限于CPM,而极少在胎儿中出现TFM^[15],这可能是产前CVS检出5号染色体三体嵌合的胎儿大多表型正常的原因。

Hsu等^[5]和Wallerstein等^[16]为了确定染色体13、18、20、21以外的常染色体嵌合三体与临床表型的相关性,回顾了大量羊水中检测到常染色体嵌合三体的产前诊断病例,将常染色体嵌合三体导致异常临床表现的风险归为五等级,其中5号染色体三体嵌合判定为高风险(40%~59%)。Richkind等^[5,10,17-24]研究者先后报道了10例在胎儿羊膜细胞检测到5号染色体三体嵌合的病例,胎儿羊膜细胞染色体核型嵌合比例:4.8%(1/21),6.7%(2/30),10.9%(5/46),14%,23%(14/60),25%(6/24),25%(5/20),40%(18/45),50%,78.9%(30/38)。在羊膜穿刺术发现的10例5号染色体三体嵌合的报告病例中,6/10有结构缺陷或其他异常临

床表型,4/10产前/产后临床表型正常。

6例5号嵌合三体出生后有结构缺陷或其他异常临床表型的患儿中(1例引产),羊膜细胞中5号嵌合比例高可达50%,也可以低至10.9%^[10, 17, 19, 20, 23, 24]。患儿出生后分别做了脐血、外周血、成纤维细胞或胎盘组织的染色体核型验证(1例引产后取样),分析结果显示5/6患儿脐血和(或)外周血核型正常(其中2例胎盘组织提示嵌合,1例成纤维细胞提示嵌合),1/6仅做了成纤维细胞验证提示无嵌合。6例患儿中4例提示产前超声异常:3/4胎儿孕20⁺周显示胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR),2/4心脏发育异常,1/4心室传导减速,1/4胼胝体发育不全。出生后大多数患儿有生长发育落后,4/5心脏结构或功能异常,3/5面容异常,2/5伴有呼吸困难。一半产前/产后临床表型均正常的胎儿羊膜细胞中染色体核型5号染色体三体嵌合比例均小于10%(4.8%,6.7%),其中1例二次羊水穿刺时采用荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)、微阵列比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)方法未检出5号染色体三体,并采用定量荧光聚合酶链反应(quantitative fluorescence polymerase chain reaction, QF-PCR)方法排除了UPD^[18],出生后新生儿均未做其他组织类型核型验证。其中1例孕16.5周羊穿显示5号染色体三体嵌合78.9%(30/38)的胎儿,孕18⁺周时二次羊穿核型依然提示高比例5号染色体三体嵌合(81.25%),出生后脐血、包皮组织、绒毛膜、胎盘等组织中核型均正常,新生儿6月大时生长发育可^[22]。因此,羊穿时羊膜细胞培养核型分析检测到低比例的5号染色体三体嵌合(低至10.9%)并不能排除胎儿发育异常的风险,高比例5号染色体三体嵌合(高至80%)的胎儿出生后也可能发育正常,羊水5号染色体三体嵌合比例与临床表型轻重非正相关。

此外,文献报道1例出生后先后出现先天挛缩、手脚畸形、房间隔缺损(脓肿型)和肺动脉瓣狭窄、身材矮小、小头畸形、面容异常、运动发育迟缓、语言发育迟缓、视力、听力减退的患儿,4岁时行外周血核型检测结果正常,外周血淋巴细胞核型正常,仅成纤

维细胞核型提示25%5号染色体三体嵌合^[25]。因此,鉴于不同组织类型对于5号染色体三体嵌合的检出差异,对于患有多系统异常、智力低下的患儿,具有正常的外周血染色体核型,成纤维细胞染色体核型检测应予以考虑。

2.3 治疗与预后 目前对嵌合型5号染色体三体患儿的治疗主要是对症处理,包括重症监护,机械通气,胃管喂食,心脏结构异常,骨骼畸形,眼部畸形的外科矫正手术,运动、语言发育迟缓的康复支持治疗。文献报道1例产前羊水提示胎儿为嵌合型5号染色体三体(嵌合比例25%),出生后外周血核型未检出5号染色体三体,染色体微阵列分析提示存在UPD(5),患儿出生后多发畸形,长期接受重症监护,1岁时因败血症夭折,其临床表型的严重性可能与UPD(5)相关。若产前诊断提示胎儿为嵌合型5号染色体三体,应注意观察胎儿超声是否存在结构异常^[18],需进一步检测以排除单亲二体可能性。

2.4 实验室检查 目前对5号染色体三体嵌合的实验室检测仍优先考虑采用细胞遗传学核型分析和FISH方法^[8],回顾的病例数据提示在同一病例中,相对于脐血或外周血样本,羊膜细胞、成纤维细胞和胎盘组织进行核型分析时,5号染色体三体嵌合检出率可能会更高。对5号染色体三体嵌合的细胞遗传学确认,血液样本不是好选择。

2.5 再发风险评估及遗传咨询意见 5号染色体嵌合再发风险较低,产前诊断中遗传咨询特别具有挑战性。产前羊膜细胞中检出5号染色体三体嵌合可能提示胎儿临床表型异常的风险,但嵌合比例和临床表型严重程度的关联性不确定,嵌合临床表型的阐述存在困难。由于三体(或单体)拯救机制可能导致嵌合体和单亲二体同时发生,两者表型的分离是一项挑战。不同组织类型对于嵌合的检出差异大,对于患有多系统异常、不明原因发育迟缓、智力低下的患儿,具有正常的外周血染色体核型,应考虑进一步寻找其他标本类型如成纤维细胞是否存在嵌合^[25]。

3 5号染色体单亲二体

3.1 概况 UPD(5)在活产儿中发生率很低,查阅

http://upd-tl.com/upd.html 网站和文献仅发现13例UPD(5)相关报道,其中4例未明确致病基因,1例包含基因SCZD1,但尚未明确临床相关性,8例包含明确致病基因。5号染色体暂无明确疾病印记基因。13例相关的案例报道中8例有明确的致病基因与相关临床疾病表现一致。8例案例的致病基因包括GHR、LIFR、MTRR、SLC26A2、SLC9A3、SMN1/SMN2和SPINK5基因,相关疾病的遗传模式均是常染色体隐性遗传^[26-36],相关致病机制为通过单亲二体把携带者父或母一方遗传的隐性有害等位基因显示出来。目前为止(2019年11月)5号染色体共有约113个已知致病基因与常染色体隐性遗传疾病相关。

3.2 临床特征 文献报道2例母亲或父亲来源的5号染色体UPD的临床案例,但案例中没有观察到与5号染色体UPD相关的表型^[37,38]。该表型正常的案例报告为5号染色体上没有印迹基因提供了有力的支持证据。UPD(5)在活产儿的临床表现主要与5号染色体上存在的近113个已知常染色体隐性遗传基因相关。

3.3 治疗与预后 UPD所致临床表型的治疗及预后与携带者父或母一方遗传的隐性有害等位基因密切相关,其相关治疗与预后与特定的基因所致疾病有关。

3.4 再发风险评估及遗传咨询意见 对于UPD(5)的再发风险评估需要在进行相关实验室检测明确以下几个相关信息,包括:①通过家系(患者-父亲-母亲)的分析可以确定相关染色体UPD的存在依据;②需要明确UPD的大小以及在基因组的区域坐标范围,确定是整条染色体的UPD还是局域性的UPD;③需要明确在UPD的基因组的区域的父或母一方遗传来源;④需要评估在UPD区是否存在与常染色体隐性遗传疾病相关致病基因;⑤需要评估是否存在与常染色体隐性遗传疾病相关致病基因的患者和单亲二体来源的一方的相关致病点突变和indel的突变。排除5号染色体上常染色体隐性遗传疾病相关风险后,没有针对UPD(5)再发风险评估的准确的数据。研究报道,目前群体的UPD整体发生频率风险大约是1/2000~1/3500可作为参考^[38,39]。

综上,本文结合既往的文献报道及本单位的数据,分别对完全型5号染色体三体、嵌合型5号染色体三体、5号染色体单亲二体的产生机制、发生率、

临床表型、相关治疗、预后及再发风险等进行总结,对5号染色体产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

参考文献

- [1] SIDDIQI R, GILBERT F. Chromosome 5 [J]. Genet Test, 2003, 7(2):169-187.
- [2] NGUYEN JM, QUALMANN KJ, OKASHAH R, et al. 5p deletions: Current knowledge and future directions [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2015, 169(3):224-238.
- [3] LIST A, EBERT BL, FENAUX P. A decade of progress in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion [J]. Leukemia, 2018, 32(7):1493-1499.
- [4] HARDY K, HARDY PJ, JACOBS PA, et al. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: Results of 40 years of analysis [J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(10):2671-2680.
- [5] HSU LY, YU MT, NEU RL, et al. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations [J]. Prenat Diagn, 1997, 17(3):201-242.
- [6] FRYBURG JS, DIMAIO MS, YANG-FENG TL, et al. Follow-up of pregnancies complicated by placental mosaicism diagnosed by chorionic villus sampling [J]. Prenat Diagn, 1993, 13(6):481-494.
- [7] MALVESTITI F, AGRATI C, GRIMI B, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis [J]. Prenat Diagn, 2015, 35(11):1117-1127.
- [8] IOUROV IY, VORSANOVA SG, YUROV YB, et al. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism [J]. Genes (Basel), 2019, 10(5): 379.
- [9] JACKSON-COOK C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy [J]. Clin Lab Med, 2011, 31(4):481-511.
- [10] REITTINGER AM, HELM BM, BOLES DJ, et al. A prenatal diagnosis of mosaic trisomy 5 reveals a postnatal complete uniparental disomy of chromosome 5 with multiple congenital anomalies [J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(9): 2528-2533.
- [11] BRANDL J, GRIMM T. A chromosome supplement to the London Dysmorphology Database [J]. J Med Genet, 1987, 24(8):497-498.
- [12] HAHNEMANN JM, VEJERSLEV LO. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)—fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy [J]. Am J Med Genet, 1997, 16;70(2):179-187.
- [13] WANG BB, RUBIN CH, WILLIAMS J 3RD, et al. Mosaicism in chorionic villus sampling: an analysis of incidence and chromosomes involved in 2612 consecutive cases [J]. Prenat Diagn, 1993, 13(3):179-190.

- [14] DANIEL A, WU Z, DARMANIAN A, et al. Issues arising from the prenatal diagnosis of some rare trisomy mosaics—the importance of cryptic fetal mosaicism [J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(7):524-536.
- [15] SIMONI G, FRACCARO M. Does confined placental mosaicism affect the fetus [J]? *Hum Reprod*, 1992, 7:139-140.
- [16] WALLERSTEIN R, MISRA S, DUGAR RB, et al. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations [J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(9):841-847.
- [17] HWANG S, RUDD MK, FINCH L, et al. ACTERL phenotype with mosaic trisomy 5 and uniparental disomy 5 [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(2):502-504.
- [18] CHEN C P, CHANG S J, CHERN S R, et al. Rapid diagnosis of pseudomosaicism in a case of Level II mosaicism for trisomy 5 in a single colony from an in situ culture of amniocytes and a review of mosaic trisomy 5 at amniocentesis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55(4):602-603.
- [19] VILLA N, REDAELLI S, BORRONI C, et al. Fetal trisomy 5 mosaicism: case report and literature review [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(19):2343-2346.
- [20] SCIORRA LJ, HUX C, DAY-SALVADORE D, et al. Trisomy 5 mosaicism detected prenatally with an affected live-born [J]. *Prenat Diagn*, 1992, 12(6):477-482.
- [21] CASAMASSIMA AC, WILMOT PL, MAHONEY MJ, et al. Trisomy 5 mosaicism in amniotic fluid with normal outcome [J]. *Clin Genet*, 1989, 35(4):282-284.
- [22] RICHKIND KE, APOSTOL RA, PUCK SM. Prenatal detection of trisomy 5 mosaicism with normal outcome [J]. *Prenat Diagn*, 1987, 7(2):143.
- [23] PENCHASZADEH VB, MOREJON DP, GERVIS J, et al. Prenatally detected trisomy 5 mosaicism in amniotic fluid confirmed in the newborn [J]. *Am J Hum Genet*, 1988, 43: A64.
- [24] BROWN S, HIGGINS S, HUTCHINSON R, et al. A case of mosaicism for trisomy of chromosome 5 detected at amniocentesis [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2009, 12: 210.
- [25] REED SD, HALL JG, RICCARDI VM, et al. Chromosomal abnormalities associated with congenital contractures (arthrogryposis) [J]. *Clin Genet*, 1985, 27(4):353-372.
- [26] BRZUSTOWICZ, ALLITTO BA, MATSEOANE D, et al. Paternal isodisomy for chromosome 5 in a child with spinal muscular atrophy [J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(3): 482-488.
- [27] SEAL JL, GORNICK MC, GOGTAY N, et al. Segmental uniparental isodisomy on 5q32-qter in a patient with childhood-onset schizophrenia [J]. *J Med Genet*, 2006, 43(11): 887-892.
- [28] LIN SP, HUANG SY, TU ME, et al. Netherton syndrome: mutation analysis of two Taiwanese families [J]. *Arch Dermatol Res*, 2007, 299(3): 145-150.
- [29] PEREZ B, NEVADO J, LAPUNZINA P, et al. Segmental uniparental disomy leading to homozygosity for a pathogenic mutation in three recessive metabolic diseases [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(2): 270-271.
- [30] NUMATA S, HAMADA T, TEYE K, et al. Complete maternal isodisomy of chromosome 5 in a Japanese patient with Netherton syndrome [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(3): 849-852.
- [31] GARCIA MM, VELEZ C, FENOLLAR-CORTÉS M, et al. Paternal isodisomy of chromosome 5 in a patient with recessive multiple epiphyseal dysplasia [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(4): 1075-1078.
- [32] 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.
- [33] MELONE MA, PELLEGRINO MJ, NOLANO M, et al. Unusual Stuve-Wiedemann syndrome with complete maternal chromosome 5 isodisomy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(11): 926-932.
- [34] JANECKE AR, HEINZ-ERIAN P, YIN J, et al. Reduced sodium/proton exchanger NHE3 activity causes congenital sodium diarrhea [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(23): 6614-6623.
- [35] JOSHI RS, GARG P, ZAITLEN N, et al. DNA methylation profiling of uniparental disomy subjects provides a map of parental epigenetic bias in the human genome [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(3): 555-566.
- [36] QU S, WANG L, CAI A, et al. Exploring the cause of early miscarriage with SNP-array analysis and karyotyping [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(1): 1-10.
- [37] KUNWAR F, PABST R, BAKSHI S. Intrauterine growth restriction associated with paternal isodisomy of chromosome 5: a clinical report and literature survey [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(6):1027-1029.
- [38] NUMATA S, HAMADA T, TEYE K, et al. Complete maternal isodisomy of chromosome 5 in a Japanese patient with Netherton syndrome [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(3): 849-852.
- [39] ROBINSON WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences [J]. *Bioessays*, 2000, 22(5): 452-459.

(收稿日期:2020-09-26)

编辑:宋文颖