

2号染色体三体、嵌合体和单亲二体的临床特征及遗传学检测

杨兴坤^{1*} 肖鹤飞² 朱钧萍³

[1. 佛山市妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 佛山 528000; 2. 珠海市妇幼保健院 检验科 (遗传研究所), 广东 珠海 519001; 3. 广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510000]

【摘要】 2号染色体片段大小约为243.21Mb,共包含1779个基因。2号染色体纯合子在活婴中未见报道,在流产绒毛组织检测中,2号染色体三体(trisomy 2, T2)的发生率为1.07%~1.57%,T2嵌合体的发生率为0.12%。T2嵌合体的临床表现多变,可表现为宫内生长受限、羊水过少、先天性心脏病、脑室扩大、脊柱裂、肾积水、生殖器畸形、小头畸形、唇/腭裂、面部畸形等。针对染色体非整倍体的检测常用实验室方法有以下几种:染色体核型分析、染色体微阵列分析、基因组拷贝数变异测序、DNA短串联重复序列分析、荧光原位杂交。当夫妻双方染色体核型正常时,T2综合症的再发风险约为0.5%~1%,若夫妻一方为嵌合体时,再发风险视嵌合比例而定。2号染色体单亲二体(uniparental disomy, UPD)临床表现具有异质性,10.5%严重影响胚胎生长发育而导致早期流产,3.5%无任何临床异常症状,52.6%继发性单基因纯合突变导致隐性遗传病。UPD常用的诊断技术包括微卫星标记分析、特异性甲基化检测、单核苷酸多态性阵列分析、全外显子测序以及全基因组测序。先证者同胞的发病风险取决于UPD的不同发病机制。

【关键词】 2号染色体;非整倍体;单亲二体

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

1 2号染色体三体和嵌合体

1.1 2号染色体基本特征及概述 2号染色体片段大小约为243.21Mb(hg19版本),包含1779个基因,其中1022个OMIM基因。纯合型三体的2号染色体三体(trisomy 2, T2)细胞一般是由于配子细胞减数分裂时染色体不分离所致,通过单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)、短串联重复序列(short tandem repeats, STR)分析等方法可鉴别三体染色体的来源。

1.2 T2和嵌合体临床特征

1.2.1 T2的临床表现 活婴中未见T2纯合子的报道,目前已报道的文献中,T2病例仅见于流产组

织。代小英等^[1]对深圳市妇幼保健院就诊的7036例胚胎停育或自然流产患者的绒毛或胎儿组织标本进行多重连接探针扩增技术(multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA)分析,检出染色体非整倍体异常共2984份,发生率为42.41%(2984/7036)。其中T2有75例,占有染色体三体的1.07%(75/2305)。

佛山市妇幼保健院和珠海市妇幼保健院细胞遗传实验室分别对实验室流产绒毛行细胞染色体核型分析显示,47,XN,+2病例占1.57%(27/1721),含2号染色体三体细胞的嵌合体病例占0.12%(2/1721),均为孕9~14⁺6(11±2)周时超声发现胚胎停育、稽留流产,孕妇年龄为27~43(30±6)岁,详见表1。

1.2.2 T2嵌合体的临床特征 迄今全球已报道过的T2嵌合体妊娠结果多变,临床表现可有胎儿生

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.001

基金项目:珠海市科技计划项目(ZH2202200063HJL);佛山市科技局科研项目(2020001003953,2020001005606)

*通信作者:杨兴坤,E-mail:185330128@qq.com

长受限(fetal growth restriction, FGR)、羊水过少、先天性心脏病、脑室扩大、脊柱裂、肾积水、生殖器畸

形、小头畸形、唇/腭裂、面部畸形等。

表1 作者单位流产绒毛组织2号染色体三体及嵌合体情况

数据来源单位	总例数(例)	T2例数(例)	T2发生率(%)	T2M例数(例)	T2M发生率(%)
佛山市妇幼保健院	1439	23	1.60	0	0.00
珠海市妇幼保健院	282	4	1.42	2	0.71
合计	1721	27	1.57	2	0.12

注:T2M为2号染色体三体嵌合体

Shaffer等^[2]报道了9例2号染色体限制性胎盘嵌合体病例,9例病例2号染色体父母来源都有,其中6例生后未见异常,2例表现为FGR,1例终止妊娠。其中2例病例绒毛取样显示均为T2细胞,然而,其中1例生后未见异常,并且终末期胎盘T2细胞比例很低。因此,绒毛膜穿刺时检测到的三体水平不能应用于预测生后的表型。局限于胎盘的T2主要发生于有丝分裂期,这也解释了为什么预后较好。2003年,Roberts等^[3]报道了1例可能限制于胎盘的T2,出生后未见异常。该病例绒毛组织核型分析结果:47,XY+2,17周时表现FGR,20周时行羊膜腔穿刺术,结果为T2嵌合体(8/89),单亲二体(uniparental disomy, UPD)检测显示三体来源于父母双方。后续超声发现羊水过少以及舒张末期血流消失。这些表现在26周时仍有表现,家属选择剖宫产。出生后表现为表型正常的男婴,然而生后3天死于早产并发症。该男婴外周血染色体核型为46,XY,胎盘和脐血细胞为T2嵌合体。由于出生后的婴儿表型及染色体核型未见异常,真性胎儿嵌合体可能性不大,但也不能完全排除。局限于胎盘的2号的染色体三体嵌合体多为限制性胎盘嵌合体,胎儿为真性T2的可能性较小。

绒毛组织为T2而胎儿染色体核型正常的报道另外还有几篇。例如,Fryburg等^[4]报道了1例婴儿于孕37周出生,生长和发育未见异常;De Andreis等^[5]报道了2例这种病例,其中1例胎死宫内,1例于20周终止妊娠,终止妊娠的那例胎儿表型未见明显异常;Sago等^[6]报道了1例超声表现为FGR、肾盂积水、心脏异常的活产婴儿,出生后表现为重度生长发育落后,外周血和皮肤染色体核型正常,然而,肝组织活检发现T2细胞。

当羊水细胞发现T2嵌合时,预后不良的风险

增加。Hsu等^[7]总结了11例羊膜腔穿刺发现的T2嵌合体病例,其中,1例生后未见异常,该病例羊水细胞核型分析结果:T2嵌合比例4%,生后血液或胎盘组织均未发现T2嵌合;2例死产;1例胎死宫内;4例选择行终止妊娠(均有异常表现,包括尿道畸形/肢体畸形脊柱裂等);另外3例活产,其中1例孕期仅有FGR表现,出生后14个月时表现为发育落后,另1例活产儿孕期表现为FGR合并多发畸形(先天性心脏病等),还有1例生后有高腭弓、低耳位、乳距宽等表现。1997年Robinson等^[8]报道了1例真性T2嵌合体病例,超声发现左肾异常、心包积液、左肾盂肾盏扩张、单侧马蹄内翻足。孕19周羊水穿刺发现T2嵌合体(50%左右),孕妇及家属选择终止妊娠,引产胎儿外观轻微畸形(包括耳位稍低、鼻周皱褶、右侧轻微足部畸形)、内脏异常(包括胆囊缺失、左肾轻微增大且表面有很多囊肿、肾盏扩张、输尿管细且弯曲)。引产后,不同组织(包括皮肤、脑、睾丸、双肾等)的细胞核型分析结果确认了T2嵌合体,在不同组织中,异常细胞嵌合比例差异很大。

2004年,Sifakis等^[9]报道了1例羊膜腔穿刺发现的T2嵌合体,羊水细胞核型分析结果为47,XY,+2[4]/46,XY[21],超声结构筛查未发现明显结构畸形,孕妇及家属最终选择终止妊娠,尸检未发现明显异常。2011年Prontera等^[10]报道1例T2嵌合体病例,该病例为7岁男孩,临床表现为多发畸形(面部畸形、小头畸形、小眼畸形、腭裂、双侧隐睾、小阴茎、脸和身体不对称、双侧足部畸形、骶骨和部分尾骨缺失、先天性巨结肠等)、双侧耳聋和智力发育异常,外周血染色体培养细胞核型分析及荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)检测均未发现异常,但在皮肤组织细胞中发现T2细胞

(占25%)。中国台湾的Chen等^[11-14]也报道过数例产前诊断胎儿核型为T2嵌合体。其中1例胎儿出生后可见面部畸形和手的前轴多指畸形,该病例的培养羊水细胞和脐血均未发现T2核型,未培养的羊水细胞间期FISH检测到11.1%(13/117)的T2细胞,比较基因组杂交(array based comparative genomic hybridization, aCGH)分析结果为arr[hg19]2p25.3q37.3(0-242,936,883)×2.46。土耳其的Tug等^[15]报道过1例2号染色体三体嵌合体胎儿,核型结果为47,XX,+2[12]/46,XX[73],孕中期查出超声有单脐动脉、心脏右侧扩张、膈疝等,于孕22周终止妊娠。

因此,羊膜腔穿刺发现的T2嵌合体,胎儿一般为真性2号染色体三体嵌合体,常合并胎儿结构异常。

1.2.3 治疗和预后 目前文献中记录的T2纯合体病例均为妊娠早期已停止发育的流产胚胎。

1.2.4 实验室检查 针对染色体非整倍体的检测常用的实验室方法有以下几种:细胞染色体核型分析、aCGH、SNP array、基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)、STR、FISH等。

染色体核型分析被认为是确诊染色体畸变的“金标准”,但其检测周期长、分辨率较低、操作复杂,并且受温、湿度等环境因素、制片者的技术水平等多重因素影响^[16]。aCGH和SNP array均属于染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术对全基因组的检测,具有快速、特异性强的优点,但检测位点受探针密度和位置的影响,通量小且价格昂贵,对异常细胞比例<30%的嵌合体检测结果不可靠^[17]。CNV-seq是基于下一代测序技术(next generation sequencing, NGS)对全基因组的检测,所需样本量很少,对检测标本要求低,无需细胞培养,出报告周期大大缩短,适用于妇产科对自然流产的遗传学因素查找分析^[18]。DNA短串联重复序列荧光定量PCR检测、MLPA都是目前基于STR技术上检测染色体非整倍体常用的方法,具有操作简便快速、所需样本量少、准确率高、检测通量

大等优点,能诊断出99.2%~100.0%目标染色体的非整倍体异常,还能检测出三倍体和母体细胞污染^[19]。但此类方法是一种目标靶向检测手段,仍然存在不能检测出目标范围外的其他染色体异常,无法可靠地检测出<20%的嵌合体^[20],更适合作为细胞染色体核型分析的一种补充检查。FISH技术具有快速、经济、安全、灵敏度高和特异性强的特点。对于非整倍体嵌合体的检测具有良好的稳定性和检出率^[21,22]。但实验所用到的探针具有靶向性和数量限制,检测通量小,因此,更多地用于有方向地对染色体的可疑变异做验证。

1.2.5 再发风险评估及遗传咨询意见 当夫妻双方染色体核型正常时,2号染色体三体综合征的再发风险约为0.5%~1%。如果连续或多次妊娠T2胚胎致流产的夫妻还应注意生殖系统染色体畸变嵌合现象的可能。若夫妻一方为嵌合体时,再发风险视嵌合比例而定。

2 2号染色体单亲二体

2.1 2号染色体单亲二体概述 经检索文献及数据库(<http://upd-tl.com/DB/CA/UPD/0-Start.html>),目前尚未发现2号染色体存在印迹基因,已报道2号染色体单亲二体病例数有57例。按来源统计,母源性单亲二体28例,父源性单亲二体21例,未知来源8例。按累及片段大小统计,整条2号染色体单亲二体有20例(见表2,其中5例为亲子鉴定检出,5例为复发性流产孕前检查时发现,7例为隐性遗传致病基因纯合变异),部分单亲二体有22例,产后患儿隐性遗传纯合致病变异有30例(见表3)。按染色体结构异常统计,存在染色体结构异常有6例(见表4)。

2.2 2号染色体UDP导致疾病的临床特征及诊疗措施 从现有报道病例数可见,2号染色体单亲二体临床表现具有异质性。10.5%(6/57)严重影响胚胎生长发育而导致早期流产,3.5%(2/57)无任何临床异常症状,52.6%(30/57)继发性单基因纯合突变导致隐性遗传病。具体见表2~4。

表2 整条2号染色体单亲二体(不包含隐性遗传致病基因纯合变异)

病例	性别	年龄	临床表现	来源	检测平台	染色体核型分析/嵌合体	参考文献
02-OmU-N/1-2	男	N/A	无(亲子鉴定)	母源性	STR	N/A	[23]
02-OpU-N/1-2	男	N/A	无(亲子鉴定)	母源性	STR	N/A	[24]
02-WU-N/1-1	N/A	N/A	FGR,产后发育迟缓	N/A	SNP array	N/A	[25]病例13
02-WU-seg/1-1	N/A	N/A	FGR,产后发育迟缓	N/A	SNP array	N/A	[26]病例14
02-WmU-N/7-1	女	21岁	KlippelFeil综合征(严重FGR、产后中度发育迟缓、骨骼异常、右肾发育不良、免疫球蛋白低下)	母源性	SNP array、WES	46,XX	[27]
02-WmU-N/9-1	N/A	N/A	尿道下裂、重叠趾、二叶主动脉瓣、发育迟缓、梅克尔憩室、湿疹、胃食管反流。	母源性	外显子测序及UPD-tool	N/A	[28], 病例259010
02-WmU-imb/1-1	N/A	产前	N/A	母源异源性	染色体核型分析及STR	胎盘:47,XX,+2/46,XX羊水:46,XX	[29]
02-WpU-N/4-1	男	新生儿	严重智力障碍、特殊面容、心脏病、小脑发育不良、小头畸形、肺动脉高压	父源性	SNP array	N/A	[30],病例2
02-WU-Nimb/1-1	N/A	流产物	N/A	N/A	SNP array	46,XY	[31],病例C-036

注:N/A 资料未获得;WES 全外显子测序

表3 2号单亲二体已知致病基因纯合变异列表

基因	变异位点	染色体位置	综合征/疾病	发病年龄	来源	治疗	参考文献
<i>TPO</i> (OMIM# 606765)	exon14 2512delT	2p25.3	先天性甲状腺功能减退症	新生儿期	母源	甲状腺素替代治疗	[32,33]
<i>ALS2</i> (OMIM # 205100)	IVS9-2A>T	2q33.1	婴幼儿发作性痉挛性麻痹	6.9岁	母源	左旋多巴治疗无效	[34]
<i>HADHA/ LCHAD</i> (OMIM# 600890)	病例A:exon17, (1793-94delAT, R593ter)病例B: 389T>C, L94P	2p23.3	致死性三功能蛋白缺乏症	均在新生儿期夭折	母源	避免饥饿,左旋肉碱,生玉米淀粉	[35]
<i>SFTPB</i> (OMIM# 178640)	g.1549C> GAA (121ins2)	2p11.2	肺表面活性物质缺乏症	新生儿期夭折	母源	高频通气、肺表面活性物质等	[36]
<i>LHR</i> (OMIM# 152790)	Ala568Val	2p16.3	家族性早熟	N A	母源	醋酸环丙孕酮、GnRHa	[37]
<i>CAMKMT</i> (OMIM# 609559)	83kb 纯和缺失	2p21	低钾-胱氨酸尿症	新生儿期	母源*	限制钠及蛋白质摄入,碱化尿液等对症支持治疗	[38]
<i>DGUOK</i> (OMIM# 601465)	c.352C>T p. Arg 118Cys (exon 3)	2p13.1	肝脑线粒体DNA耗竭综合征	新生儿期,9月龄夭折	母源	控制饮食.预防低血糖,辅酶Q10,左卡尼汀等对症支持治疗。	[39]
<i>STAMBP</i> (OMIM# 606247)	c.1005+358A>G	2p13.1	小头毛细血管畸形综合征	5岁4个月	母源	N/A	[40]
<i>SCN9A</i> (OMIM# 603415)	frameshift	2q24.3	7型全身性癫痫伴高热惊厥	N A	母源	抗癫痫药物	[41], 病例449
<i>TTN</i> (OMIM# 188840)	exon197,c.38661_38665delGAAAA, p.(Lys12887Asnfs*6)	2q31.2	多发性先天性关节炎和肌病不伴心脏受累	5岁	母源	N/A	42
<i>SRD5A2</i> (OMIM# 607306)	exon197,c.591G>T E197D	2p23.1	假阴道会阴尿道下裂	14岁	父源	矫形手术	43
<i>LRP2</i> (OMIM# 600073)	exon60,c.11469_11472delTTTG(p. Cys3823TrpfsX159)	2q31.1	Donnai-Barrow综合征	9岁	父源	N/A	44
<i>UGT1A1</i> (OMIM# 191740)	exon1,c.170_171A (TA)6TAA(启动子)	2q37.1	1型Crigler-Najjar综合征	新生儿起病,1岁夭折	父源	光照疗法,血浆置换,肝移植	45
<i>MERTK</i> (OMIM# 604705)	IVS10-2 A>G	2q13	38型色素性视网膜炎	成人	父源	N/A	46
<i>CYP1B1</i> (OMIM# 601771)	c.783C>A,F261L	2p22.2	原发性先天性青光眼	新生儿	父源	手术干预	47
<i>HADHA/ LCHAD</i> (OMIM# 600890)	c.1526G> C (p. Glu510Gln)	2p23.3	长链3-羟基酰基-CoA脱氢酶(LCHAD)缺陷	1岁 10个月	父源	避免空腹,中链甘油三酯,左旋肉碱	48

续表 3

ABCB11 (OMIM# 603201)	exon21, c. 2494C>T, p. R832C	2q31.1	2 型进行性家族性肝内胆汁淤积症	5 岁 6 个月	父源	肝移植	49,50
CHRNA1 (OMIM# 100730)	frameshift	2q37.1	Escobar 综合征	10 岁	父源	N/A	42, case 432
GGCX (OMIM# 137167)	intron 1, (c. 44-1G>A)	2p11.2	维生素 K 依赖性凝血因子缺乏	1 岁 2 个月	父源	维生素 K	51
NEB (OMIM# 161650)	c. 24681C>G, p. (Tyr8227 *)	2q23.2	杆状体肌病 2 型	2 岁	父源	N/A	52
ABCA12 (OMIM# 607800)	exon7, c. 859C>T, p. R287X	2q35	丑角鱼鳞病	新生儿	父源	NICU 监护, 润肤, 多学科会诊	[53]
DGUOK (OMIM# 601465)	c. 533G4A (p. W178X)	2p13.1	肝脑线粒体 DNA 耗竭综合征	N/A	父源	控制饮食; 预防低血糖, 辅酶 Q10, 左卡尼汀等对症支持治疗	[54,55] patient 1

注: N/A 资料未获得; exon 外显子; frameshift 移码变异; * 1 个家系, 2 个患者, 姐姐 7 岁, 弟弟 5 岁

表 4 2 号染色体单亲二体染色体结构异常病例

病例	性别	年龄	临床表现	来源	检测平台	染色体核型分析/嵌合体	参考文献
02-OmU-bal/1-1	女	36 岁	孕早期复发性流产	N/A	STR	46,XX,i(2)(p10),i(2)(q10)	[56]
02-OmU-seg-q11/1-1	女	36 岁	孕早期复发性流产	部分母源 部分父源	STR、 SNP array	46,XX,i(2)(p10),i(2)(q10)	[57-59]
02-OmU-seg-q11/1-2	男	34 岁	妻子孕早期复发性流产	部分母源 部分父源	STR	46,XY,i(2)(p10),i(2)(q10)	[60]
02-WmU-bal/2-1	男	新生儿	FGR、羊水过少、产后发育迟缓	母源	STR	46,XY,i(2)(p10),i(2)(q10)	[61]
02-OpU-seg-pter/1-1	女	36 岁	孕早期复发性流产	部分母源 部分父源	STR GeneChips Human Mapping 10K Array	46,XX,i(2)(p10), i(2)(q10);2pter to 2p11; 母亲:46,XX;父亲:46,XY	[57-59]
02-OpU-seg-pter/1-2	男	34 岁	妻子孕早期复发性流产	父源	STR	46,XY,i(2)(p10), i(2)(q10);2pter to 2p11	[60]

注: N/A 资料未获得

2.3 再发风险评估及遗传咨询意见 先证者同胞的发病风险取决于 UPD 的不同发病机制: 如果先证者为整条染色体 UPD 型患者, 则其同胞发病概率非常小, 通常小于 1%。对于先证者为隐性遗传纯合变异的情况, 其同胞的再发风险仍较低, 等同于新发突变^[62]。若先证者父母为染色体结构重排的携带者, 那么在此妊娠时, 其后代的再发风险为 50%。目前, 关于 2 号染色体单亲二体患者生育报道不多, 其后代的遗传咨询应视具体情况而定。

参 考 文 献

[1] 代小英, 周璐, 谢建生. 7036 例自然流产患者绒毛染色体异常的 MLPA 分析[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(8): 598-601.

[2] SHAFFER LG, LANGLOIS S, MCCASKILL C, et al. Analysis of nine pregnancies with confined placental mosaicism for trisomy 2[J]. Prenat Diagn, 1996, 16(10): 899-905.

[3] ROBERTS E, DUNLOP J, DAVIS GS, et al. A further case of confined placental mosaicism for trisomy 2 associated with

adverse pregnancy outcome[J]. Prenat Diagn, 2003, 23: 564-565.

[4] FRYBURG JS, DIMAIO MS, MAHONEY MJ. Postnatal placental confirmation of trisomy 2 and trisomy 16 detected at chorionic villus sampling: a possible association with intrauterine growth retardation and elevated maternal serum alpha-fetoprotein[J]. Prenat Diagn, 1992, 12:157-162.

[5] DE ANDREIS D, PARIANI S, MAGGI F, et al. Trisomy 2 confined to the placenta in 2 cases with intrauterine growth delay[J]. Acta Med Auxol, 1992, 24:21-24.

[6] SAGO H, CHEN E, CONTE WJ, et al. True trisomy 2 mosaicism in amniocytes and newborn liver associated with multiple system abnormalities[J]. Am J Med Genet, 1997, 72: 343-346.

[7] 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.

[8] ROBINSON J, STEWART H, MOORE L, et al. A case of mosaic trisomy 2 diagnosed at amniocentesis in an abnormal

- fetus and confirmed in multiple fetal tissues[J]. *Clin Genet*, 1997, 51(6):417-420.
- [9] SIFAKIS S, VELISSARIOU V, PAPAPOULOU E, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 2 mosaicism: a case report [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2004, 19(6):488-490.
- [10] PRONTERA P, STANGONI G, ARDISIA C, et al. Trisomy 2 mosaicism with caudal dysgenesis, Hirschsprung disease, and micro-anophthalmia[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(4): 928-930.
- [11] CHEN CP, CHEN YY, CHERN SR, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 2 associated with abnormal maternal serum screening, oligohydramnios, intrauterine growth restriction, ventricular septal defect, preaxial polydactyly, and facial dysmorphism[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2013, 52(3): 395-400.
- [12] CHEN CP, HUANG JP, CHERN SR, et al. Prenatal diagnosis of mosaicism for trisomy 2 in a single colony at amniocentesis in a pregnancy with a favorable outcome[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(4): 569-570.
- [13] CHEN CP, SU YN, CHERN SR, et al. Mosaic trisomy 2 at amniocentesis: Prenatal diagnosis and molecular genetic analysis[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51(4): 603-611.
- [14] CHEN CP, HUNG FY, CHERN SR, et al. Application of interphase FISH to uncultured amniocytes for rapid confirmation of true trisomy 2 mosaicism in the case of suspected amniocyte mosaicism involving trisomy 2 in a single colony[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2013, 52(2): 300-302.
- [15] TUĞ E, KARCAALTINCABA D, YIRMİBEŞ KARAOĞUZ M, et al. Confirmation of the prenatal mosaic trisomy 2 via fetal USG and cytogenetic analyses[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(13): 1579-1583.
- [16] 马京梅, 张秀慧, 杨慧霞. 染色体微阵列技术非胎儿染色体核型分析的唯一解决之道[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(6): 404-406.
- [17] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 570-572.
- [18] LIANG D, PENG Y, LV W, et al. Copy number variation sequencing for comprehensive diagnosis of chromosome disease syndromes[J]. *J Mol Diagn*, 2014, 16(5): 519-526.
- [19] 荧光定量 PCR 技术在产前诊断中的应用协作组. 荧光定量 PCR 技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(5): 321-324.
- [20] 陈雁, 朱宇宁, 吕时铭. 单管 5 色荧光标记 QF-PCR 在常见染色体数目异常检测中的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(1): 50-54.
- [21] SPEICHER MR, CARTER NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(10): 782-92.
- [22] MAO Y, SU L, LI H, et al. Desirable quality-control materials for the establishment of qualified external quality assessment on prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 80-83.
- [23] GUZMAN-ALBERTO JC, MARTINEZ-CORTES G, RANGEL-VILLALOBOS H. Inference of maternal uniparental disomy of the entire chromosome 2 from a paternity test[J]. *Int J Legal Med*, 2019, 133(1): 71-75.
- [24] OU X, LIU C, CHEN S, et al. Complete paternal uniparental isodisomy for Chromosome 2 revealed in a parentage testing case[J]. *Transfusion*, 2013, 53(6): 1266-1269.
- [25] BRUNO DL, WHITE SM, GANESAMOORTHY D, et al. Pathogenic aberrations revealed exclusively by single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping data in 5000 samples tested by molecular karyotyping[J]. *J Medical Genet*, 2011, 48(12): 831-839.
- [26] CARMICHAEL H, SHEN Y, NGUYEN TT, et al. Whole exome sequencing in a patient with uniparental disomy of chromosome 2 and a complex phenotype[J]. *Clin Genet*, 2013, 84(3): 213-222.
- [27] KING DA, FITZGERALD TW, MILLER R, et al. A novel method for detecting uniparental disomy from trio genotypes identifies a significant excess in children with developmental disorders[J]. *Genome Res*, 2014, 24(4): 673-687.
- [28] HANSEN WF, BERNARD LE, LANGLOIS S, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 2 and confined placental mosaicism for trisomy 2 in a fetus with intrauterine growth restriction, hypospadias, and oligohydramnios[J]. *Prenat Diagn*, 1997, 17(5): 443-450.
- [29] TALSETH-PALMER BA, BOWDEN NA, MELDRUM C, et al. A 1q44 deletion, paternal UPD of chromosome 2 and a deletion due to a complex translocation detected in children with abnormal phenotypes using new SNP array technology [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2009, 124(1): 94-101.
- [30] 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.
- [31] BAKKER B, BIKKER H, HENNEKAM RC, et al. Maternal isodisomy for chromosome 2p causing severe congenital hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1164-1168.

- [32] BAKKER B, BIKKER H, VULSMA T, et al. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands; TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(10): 3708-3712.
- [33] HERZFELD T, WOLF N, WINTER P, et al. Maternal uniparental heterodisomy with partial isodisomy of a chromosome 2 carrying a splice acceptor site mutation (IVS9-2A>T) in ALS2 causes infantile-onset ascending spastic paralysis (IAHSP) [J]. *Neurogenetics*, 2009, 10(1): 59-64.
- [34] SPIEKERKOETTER U, EEDS A, YUE Z, et al. Uniparental disomy of chromosome 2 resulting in lethal trifunctional protein deficiency due to homozygous alpha-subunit mutations [J]. *Hum Mutat*, 2002, 20(6): 447-451.
- [35] HAMVAS A, NOGEE LM, WEGNER DJ, et al. Inherited surfactant deficiency caused by uniparental disomy of rare mutations in the surfactant protein-B and ATP binding cassette, subfamily a, member 3 genes [J]. *J Pediatr*, 2009, 155(6): 854-859.
- [36] LATRONICO AC, BILLERBECK AE, PINTO EM, et al. Maternal isodisomy causing homozygosity for a dominant activating mutation of the luteinizing hormone receptor gene in a boy with familial male-limited precocious puberty [J]. *Clin Endocrinol*, 2003, 59(4): 533-534.
- [37] BARTHOLDI D, ASADOLLAHI R, ONEDA B, et al. Further delineation of genotype-phenotype correlation in homozygous 2p21 deletion syndromes: first description of patients without cystinuria [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(8): 1853-1859.
- [38] HAUDRY C, DE LONLAY P, MALAN V, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 2 in a patient with a DGUOK mutation associated with hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(4): 700-704.
- [39] MCDONELL LM, MIRZAA GM, ALCANTARA D, et al. Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 556-562.
- [40] YANG Y, MUZNY DM, XIA F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing [J]. *JAMA*, 2014, 312(18): 1870-1879.
- [41] FERNANDEZ-MARMIESSE A, CARRASCOSA-ROMERO MC, ALFARO PONCE B, et al. Homozygous truncating mutation in prenatally expressed skeletal isoform of TTN gene results in arthrogryposis multiplex congenita and myopathy without cardiac involvement [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(2): 188-192.
- [42] CHAVEZ B, VALDEZ E, VILCHIS F. Uniparental disomy in steroid 5alpha-reductase 2 deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9): 3147-3150.
- [43] KANTARCI S, RAGGE NK, THOMAS NS, et al. Donnai-Barrow syndrome (DBS/FOAR) in a child with a homozygous LRP2 mutation due to complete chromosome 2 paternal isodisomy [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(14): 1842-1847.
- [44] PETIT FM, GAJDOS V, PARISOT F, et al. Paternal isodisomy for chromosome 2 as the cause of Crigler-Najjar type I syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(3): 278-282.
- [45] THOMPSON DA, MCHENRY CL, LI Y, et al. Retinal dystrophy due to paternal isodisomy for chromosome 1 or chromosome 2, with homoallelism for mutations in RPE65 or MERTK, respectively [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(1): 224-229.
- [46] LOPEZ-GARRIDO MP, CAMPOS-MOLLO E, HARTO MA, et al. Primary congenital glaucoma caused by the homozygous F261L CYP11B1 mutation and paternal isodisomy of chromosome 2 [J]. *Clin Genet*, 2009, 76(6): 552-557.
- [47] BASKIN B, GERAGHTY M, RAY PN. Paternal isodisomy of chromosome 2 as a cause of long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(7): 1808-1811.
- [48] GIOVANNONI I, TERRACCIANO A, GENNARI F, et al. Paternal isodisomy of chromosome 2 in a child with bile salt export pump deficiency [J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(3): 327-331.
- [49] HABERLANDT E, KOTZOT D. Interpretation of molecular results in segmental uniparental disomy [J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(11): 1150-1153.
- [50] GIOVANNONI I, CALLEA F, BELLACCHIO E, et al. Francalanci P. Genetics and Molecular Modeling of New Mutations of Familial Intrahepatic Cholestasis in a Single Italian Center [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145021.
- [51] DASI MA, GONZALEZ-CONEJERO R, IZQUIERDO S, et al. Uniparental disomy causes deficiencies of vitamin K-dependent proteins [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(12): 2410-2418.
- [52] NIIDA Y, OZAKI M, SHIMIZU M, et al. Classification of Uniparental Isodisomy Patterns That Cause Autosomal Recessive Disorders: Proposed Mechanisms of Different Proportions and Parental Origin in Each Pattern [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2018, 154(3): 137-146.

- [53] CASTIGLIA D, CASTORI M, PISANESCHI E, et al. Trisomic rescue causing reduction to homozygosity for a novel ABCA12 mutation in harlequin ichthyosis[J]. Clin Genetics, 2009, 76(4):392-397.
- [54] DOUGLAS GV, WISZNIEWSKA J, LIPSON MH, et al. Detection of uniparental isodisomy in autosomal recessive mitochondrial DNA depletion syndrome by high-density SNP array analysis[J]. J Hum Genet, 2011, 56(12): 834-839.
- [55] LANDSVERK ML, DOUGLAS GV, TANG S, et al. Diagnostic approaches to apparent homozygosity[J]. Genet Med, 2012, 14(10): 877-882.
- [56] BERNASCONI F, KARAGUZEL A, CELEP F, et al. Normal phenotype with maternal isodisomy in a female with two isochromosomes; i(2p) and i(2q) [J]. Am J Human Genet, 1996, 59(5): 1114-1118.
- [57] ALTUG-TEBER O, DUFKE A, POTHS S, et al. A rapid microarray based whole genome analysis for detection of uniparental disomy[J]. Hum Mutat, 2005, 26(2): 153-159.
- [58] ALBRECHT B, MERGENTHALER S, EGGERMANN K, et al. Uniparental isodisomy for paternal 2p and maternal 2q in a phenotypically normal female with two isochromosomes, i(2p) and i(2q) [J]. J Med Genet, 2001, 38(3): 214.
- [59] TING JC, ROBERSON ED, MILLER ND, et al. Visualization of uniparental inheritance, Mendelian inconsistencies, deletions, and parent of origin effects in single nucleotide polymorphism trio data with SNP trio[J]. Hum Mutat, 2007, 28(12): 1225-1235.
- [60] BAUMER A, BASARAN S, TARALCZAK M, et al. Initial maternal meiotic I error leading to the formation of a maternal i(2q) and a paternal i(2p) in a healthy male[J]. Cytogenet Genome Res, 2007, 118(1): 38-41.
- [61] SHAFFER LG, MCCASKILL C, EGLI CA, et al. Is there an abnormal phenotype associated with maternal isodisomy for chromosome 2 in the presence of two isochromosomes[J]. Am J Hum Genet, 1997, 61(2): 461-462.
- [62] YAMAZAWA K, OGATA T, FERGUSON-SMITH AC. Uniparental disomy and human disease: an overview[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2010, 154C(3): 329-334.

(收稿日期:2020-07-20)

编辑:熊诗谐

· 视频导读 ·

从医学伦理学角度看过度医疗

黄尚志

(北京协和医学院基础学院、中国医学科学院基础医学研究所,北京 100730)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.021



作为产前诊断和医学遗传学资深专家,北京协和医院基础学院医学遗传学系黄尚志教授从伦理的视角分析了产前诊断领域的过度医疗现象。他指出,目前由于伦理学监督缺位,存在专业的坚守与社会环境的挤压的矛盾,医患关系的紧张度造成医生“筑高坝,防低水”。为了防止一些蛛丝马迹,医生为防止将来受到患者的诟病,采取把能做的都做了的策略。在没有全国统一的共识下,各个地方设备的

配置、遗传咨询的人配置都不够,伦理学的从业人员基本缺位。如果单纯靠医生个人的判断,也是将医生放在高风险的决断处境,需要把科学装到伦理学的容器里面,设立有度的科学共识,为技术的实践设立保护伞。另外,站在患者的角度,如何保障他们的知情权、胎儿的生命权?罕见病患者是否有生育权?这些公平权力如何在不断快速发展的技术环境中同步推进,也是黄教授提出的命题。