

9 号染色体三体、嵌合体及单亲二体的临床特征及遗传学诊断

李海军¹ 刘思平^{2*} 许育双² 王德刚¹ 吴瑞枫² 王珊珊³ 张俊荣³

(1. 中山博爱医院 产前诊断中心, 广东 中山 528403; 2. 南方医科大学南方医院 产前诊断与遗传病诊断技术中心, 广东 广州 510515; 3. 南通大学附属医院 产前诊断中心, 江苏 南通 226021)

【摘要】 9 号染色体为 C 组中等大小的亚中着丝粒染色体, 由于细胞减数分裂或有丝分裂错误事件的存在, 导致个体产生 9 号染色体三体、嵌合型 9 号染色体三体和单亲二体, 引起相应的遗传效应和临床表型。9 号染色体三体是一种致死性的染色体病, 大都在孕早期发生自然流产。相对于其他染色体嵌合来说, 嵌合型 9 号染色体三体发生率高, 表型谱广。9 号染色体单亲二体没有明确的表观遗传学效应。本综述就既往发表的文献进行汇总, 对 9 号染色体三体、嵌合、单亲二体的产生机制、发生频率、临床特征、预后和治疗、再发风险、实验室检测进行了总结, 意在临床遗传咨询、宫内超声筛查和产前诊断、临床处置提供帮助。

【关键词】 9 号染色体三体; 嵌合型 9 号染色体三体; 单亲二体

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

9 号染色体为人类 23 对染色体中的一对, 正常情况下来源于父母亲本各一个拷贝。其为 C 组中等大小的亚中着丝粒染色体, 全长 141 213 431bp, 约占细胞总 DNA 的 4.5%, 包含 2466 个基因, 605 个为 OMIM 基因, 已证实 162 个 OMIM 基因与疾病关联(数据来源于 <https://ghr.nlm.nih.gov/condition>; <https://www.gena.tech/>), 9 号染色体包含 1 个印记基因 *GLIS3*, 该基因的致病效应尚不明确。(数据来源于 <http://igc.otago.ac.nz>)。除 9 号三体综合征外, 与 9 号染色体相关的综合征有 9p 四体综合征、9p 三体综合征、环状 9 号染色体综合征、9p 缺失综合征(OMIM # 158170)、9p24.3 微缺失综合征(OMIM # 154230)、9q22.3 微缺失综合征。本综述就 9 号染色体完全三体、嵌合三体及单亲二体患者的临床表型、宫内影像学特点、相关治疗、预后和再发风险评估进行综述, 以期对临床的遗传咨询、产前诊断、临床处置提供帮助。

1 9 号染色体三体型及嵌合型

1.1 发生机制及频率 完全型 9 号染色体三体(简称 9-三体)是指个体所有细胞 9 号染色体拷贝数增加一个, 嵌合型 9 号染色体三体(简称嵌合型 9-三体)是指个体中部分细胞为 9-三体, 部分为正常二倍体。9-三体主要是亲本配子形成过程中减数分裂错误所致, 减数分裂 I 期同源染色体不分离或减数分裂 II 期姐妹染色单体不分离形成的二体型配子与正常配子受精后, 形成 9-三体合子发育成 9-三体个体^[1]。嵌合型 9-三体发生于合子后的有丝分裂错误和三体挽救。有丝分裂错误导致染色体不分离事件发生, 单体细胞在发育过程常常丢失, 三体细胞往往存活, 与二倍体细胞系形成嵌合型。三体挽救是三体的部分细胞系通过丢失第三条染色体或分裂后期延来挽救非整倍体。其次, 体细胞新发突变也是形成嵌合型三体的事件之一^[2]。另外, 部分嵌合型 9-三体患者遗传于其同样为嵌合的父母一方^[3]。

9-三体是一种致死性的染色体病, 胚胎常在 20

周前发生自然流产,其占比约为2.4%^[4]。9-三体婴儿在活产婴儿中极为罕见,只有0.1%的9-三体婴儿会出生且预后较差,存活时间从几分钟到9个月不等^[5]。目前尚没有文献报道嵌合型9-三体的发生率^[6],然而,相对于其他染色体,9号染色体发生嵌合三体的概率更高,Hsu等^[7]归纳出151例行羊水培养发现为嵌合体的病例,其中,嵌合型9-三体就有25例,占比为16.6%。

1.2 9-三体患儿的临床特征 绝大部分9-三体的胎儿会在孕早期死亡,但仍然有一小部分胎儿在孕期存活甚至出生。Feingold和Atkins^[8]于1973年报道首例9-三体的患儿,该患儿为男性婴儿,存活了28天,表现为心脑、骨骼、肝脏等多系统异常和颜面部多发畸形。1981年Mantagos等^[9]报道了2例出生后不久就死亡的9-三体新生儿,亦有相似表型,特征性的外观(小眼、球状鼻、低位耳、小颌、腭裂)、神经系统畸形(胼胝体发育不良)、心血管发育异常(持续左上腔静脉、室间隔缺损)、肾脏发育异常(肾积水)、骨骼异常(关节脱位、手指屈指挛缩)、生殖器发育不良等。2009年Kannan等^[10]报道了1例存活了20天的9-三体患儿,表型为先天性的多发异常:小脸、前囟门宽、枕突出、小颌畸形、低位耳、脸裂向上、高腭弓、颈蹼、胸骨短、重叠指、髌外展受限。综上发现,9-三体患儿生存期短,有独特的颅面畸形:低位耳、小颌、球状鼻、小眼或眼睑裂、腭裂,患有严重的先天性多发畸形。

1.3 9-三体胎儿的宫内超声特征与娩出后的表型特征 本文对10篇文献^[11-20]报道的21例通过核型分析、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)确诊为9-三体的病例进行了汇总分析,归纳出了这21例病例的妊娠结局、宫内表现和娩出后的外观特征。66.7%的胎儿终止了妊娠,继续妊娠的7例胎儿出现了不良的妊娠结局(胎死宫内和出生后夭折),生存时间最长的为4天^[12]。11例胎儿收集到了产后的表型数据。

在这21例病例中,81.0%的胎儿在妊娠早期和中期得到了诊断,平均诊断孕周为22.1周。除1例12周诊断为9-三体17周胎死宫内的胎儿超声无特殊外,高达95.2%有超声的特征性表现。85.7%的

有神经系统的异常:Dandy-Walker发生率最高,在28.6%的胎儿中发现该畸形,其次是小脑蚓部缺如或发育不良23.8%,其他还包括胼胝体发育不全、脑室增宽、透明隔腔消失和骶部脊髓脊膜膨出等。71.4%的胎儿在孕期被超声观察到颅面部畸形:头部形态异常(小头、多头、草莓头等)常见,出现在33.3%的胎儿中,其次是小下颌畸形28.6%,其他还包括眼部异常(小眼、眼睑裂等)、耳朵异常(低位耳、外耳耳廓畸形等)、唇腭裂、眼距过窄、额部异常等。生长受限出现在57.1%的胎儿中,2例胎儿(表格1病例3和病例4)16周时就出现生长受限^[12]。61.9%的胎儿有心脏的发育异常,以左心发育不良、房室间隔缺损最为常见。其他畸形还包括骨骼系统(33.3%):大多表现为手足关节异常和手指弯曲,泌尿系统(33.3%):肾积水、多囊肾常见,羊水量异常(28.6%),水肿腹水(14.3%),和单脐动脉(14.3%)。(61.9%)的胎儿合并有超声软指标的异常。这提示我们,当超声发现胎儿宫内发育迟缓合并脑部发育异常、颅面畸形、心脏畸形、骨骼异常、泌尿生殖系异常时应考虑到9-三体的可能,应对胎儿宫内产前诊断行染色体检查。

11例确诊为9-三体胎儿的产后表型由引产后胎儿的外观检查及尸检得到,与产前超声的发现高度一致^[11,13-15,16-18,20]。头颈部畸形在11个病例中均被观察到,排在畸形的首位,小下颌发生率最高达81.8%,其次是低位耳(72.8%),球状鼻、眼部畸形、唇腭裂、头部形态异常也较为常见;排在第二位的畸形是骨骼系统(90.9%),娩出后观察到的畸形和产前超声发现的基本一致,以手足关节异常和手指弯曲最为常见;依次是心脏发育异常(63.6%),房室间隔缺损最为常见,与超声发现的心脏畸形吻合;再次是神经系统(45.5%),Dandy-Walker畸形在3个尸解的胎儿中被证实;其他受影响的系统包括泌尿系统、生殖系统。有尸体解剖的病例增加了消化系统、呼吸系统和内分泌器官畸形的发现。

1.3.1 嵌合型9-三体患者的临床特征 嵌合型9-三体患儿于1973年被Haslam等^[21]首次报道,患者为9岁男孩,有严重的智力低下、特殊面容、身材矮小、肌张力低下、右室室间隔缺损、动脉导管未闭以

及脑部明显异常。嵌合型患者的临床表现多样,包括智力低下、生长发育迟缓、特殊面容、心脏、肺脏、肾脏和骨骼异常等^[22,23]。

本文汇总分析了27篇文献^[21,24-49]报道的通过遗传学技术确诊为嵌合型9-三体的31例病例,总结了嵌合型9-三体的生存期、临床特征、宫内表现和妊娠结局,详细信息请参考表格2。在31例病例中,有13例患者(表格2的病例4、7、16、19、21、24~31)的生存期较长,年龄为1.5~108月,平均为34.3月,有1例存活的患者(表格2的病例23)文献未提供年龄信息^[43],表型数据由体格检查所得^[21,26,29,38,40,41,44-49]。剩下的17例,有11例孕期终止了妊娠,6例出现不良的妊娠结局,如胎死宫内或出生后不久夭折。这17例胎儿的表型数据由引产后检查或尸体解剖所得。

畸形特征上,嵌合型9-三体患者头颈部畸形发生率为100%,与完全型9-三体的相同,低位耳以77.4%的占比位居首位,小下颌畸形以61.3%位居其次,球状鼻/蒜头鼻以38.7%排在第三。其他常见的畸形特征还包括外耳畸形、腭裂、高弓腭、短睑裂(眼睑裂/小眼球)、眼睛深陷、前额异常、小头畸形等,畸形特征上与完全型相似,排序上有所区别。骨骼畸形排在系统畸形的第二位(54.8%),关节异常包括挛缩、脱位最为常见,其次为肢端发育异常、椎骨畸形。35.5%的病例有心脏心血管发育畸形,以房室间隔缺损发生率最高。只有16.1%的病例出现神经系统的发育异常(脑积水占比为60%),这跟9-三体病例高达85.7%的神经系统发育畸形的有实质性的区别。其他系统的畸形还包括生殖系统(32.2%),隐睾、外阴发育不良和尿道下裂常见,泌尿系统(19.4%)包括肾积水、输尿管异常、肾发育异常等畸形,消化系统(16.1%),呼吸系统(12.9%)和掌纹异常(9.7%)。低体重,生长缓慢和身材矮小、精神运动迟缓和深度学习障碍在生存期长的13例患儿中也较为常见。

1.3.2 嵌合型9-三体胎儿的宫内超声特征 在汇总的31例病例中,24例收集到妊娠期超声表型数据。嵌合型9-三体的胎儿宫内超声表现跟9-三体胎儿有所区别,有超声多发畸形特别是脑部发育异

常的胎儿并不常见,只在文献^[27,33,34]报道的3例胎儿(表格2的病例5、11、12)中发现脑部发育异常。75.0%的胎儿生长受限,大部分是在妊娠中晚期被发现的。排在第二位的超声发现为胎儿羊水量异常,37.5%的胎儿妊娠期有羊水过多或过少。其他在中晚孕期发现的异常还包括头颈部(12.5%)、泌尿生殖系统(12.5%)、神经系统(8.3%)。骨骼系统异常和脐动脉舒张期频谱缺失各有1例。

因而,当临床发现胎儿生长受限、羊水量异常且合并其他系统异常时,应对胎儿宫内产前诊断行染色体检查。

1.3.3 嵌合比例与表型异常严重程度的关系 在31例病例中,17例在宫内通过遗传学检测技术发现为嵌合型9-三体,嵌合比例5.6%~100%不等,样本来源于16例羊水、1例绒毛,12例产前为嵌合的病例通过淋巴细胞或其他组织确认为嵌合型9-三体。嵌合比例与产前超声关联分析表明,嵌合比例的高低和胎儿超声表现并没有明确的相关性,尚不能够通过嵌合比例的高低去预测胎儿表型轻重和预后。Chen等^[37]报道的孕16周羊水发现嵌合率为75%的胎儿(表格2病例15)超声表现为侧脑室扩张,Zadeh等^[39]报道的孕15~16周羊水发现嵌合率为85%的胎儿(表格2病例17)宫内无异常的超声表现,引产后两胎儿只观察到头颈部的畸形,并未发现其他系统畸形。而Takahashi等^[40]报道的孕29周羊水发现嵌合比例为10%的胎儿(表格2病例18)宫内却出现严重的非对称性宫内发育迟缓并在妊娠33周时胎死宫内,引产后除发现有头颈部的畸形外,还合并肺的发育异常。

14例出生后确诊为嵌合型9-三体的病例三体的嵌合比例为1.6%~82%,他们具有相似的临床表型,除头颈部畸形特征,均合并有其他系统的异常。Cantú等^[32]报道1例出生后不久即夭折的新生儿,为1.6%的低比例嵌合(表格2病例10),Smoleniec等^[35]报道的1例高比例(82%)嵌合病例,在孕期终止了妊娠(表格2病例13),表型上,两者均有着相似的多发畸形,提示嵌合比例与疾病的严重程度并不明确相关。

1.4 治疗和预后 9-三体患儿往往出生后在短时

间内夭折,文献报道出生后的病例均有多系统的畸形,治疗也是以基础生命支持为主。目前尚没有针对嵌合型9-三体的特效治疗方法,通常只能使用药物和其他措施对症治疗,手术纠正先天缺陷:如合并先天性心脏病、脑积水、颅面骨骼生殖系统畸形的患者,但效果却不尽人意。指导学习生存技能,改善患者生活质量。早期干预对确保受影响儿童发挥其潜力也很重要。嵌合型9-三体长期生存的报道不多,大多因各种并发症很难存活到成年,从Bruns和Campbell^[22]3年6个月(2010年9月1日至2014年2月28日)完成对25例嵌合型9-三体新生儿的出生信息、医疗状况和发育状况调查的文献看,调查完成时存活时间最长的患者是24年,1例患者因疾病而夭折。多数患者在调查期间对器质性病变行了手术纠正:房间隔修补术、室间隔修补术、胃部造瘘术、腺样体切除术等。Bruns等^[23]报道的14例嵌合型9-三体病例年龄为2~239月,1例在4个月时死亡,其余13例均存活。Arnold等^[50]报道的23例嵌合型9-三体患儿中,5例生存时间小于1个月,12例生存时间小于12个月。

1.5 实验室检查 对9号染色体三体及其嵌合体的检测,首先考虑经济适用的核型分析技术和FISH,Chen^[30]认为未经培养羊水间期FISH是一种确认嵌合状态的非常有效方法。随着近年来分子遗传学技术的发展,染色体微阵列技术和下一代测序技术以其检测全面、通量高等特点也在三体及嵌合三体检测方面得到了应用和发展。对区分9-三体来源,荧光PCR技术和单核苷酸多态性微阵列芯片(single nucleotide polymorphism array, SNP array)是一种恰当的方法。Tang等^[43]对1例产前嵌合率差别较大的胎儿出生后采用核型分析和SNP array对外周血和皮肤组织进行检测,经比对应后认为SNP array是一种确诊嵌合型9-三体的适宜技术。

1.6 再发风险评估 染色体非整倍体是导致不孕不育、不良妊娠结局和胎儿畸形的重要原因。人类配子染色体异常很常见,在未受精的配子中,大约有20%的卵母细胞和2%~5%的精子会有染色体的异常,有生育问题的夫妇其配子染色体的异常

率可能更高。对未行移植的胚胎研究发现,有高达50%的胚胎有染色体的异常。早期自然流产胚胎约一半有染色体的异常,三体在异常中的占比约为60%,胚胎三体的发生风险会随着母亲年龄的增加而增加^[51]。9-三体的再发风险与孕妇年龄、夫妻是否为低比例生殖腺嵌合相关,孕妇年龄越大,发生三体的几率就越高,父母一方为生殖腺嵌合时,其发生三体的概率也会同比增高。父母核型正常提示患者为新发,再发风险低。若父母一方为嵌合型9-三体,再发风险较高。Willatt等^[52]总结了一些生育过9-三体嵌合患儿的案列,夫妻一方为9号染色体臂间倒位,再发风险可能会提高,同时指出这并不能完全确定。生育过9-三体或嵌合型9-三体的孕妇,均应行宫内产前诊断。

1.7 作者所在单位9-三体、嵌合型9-三体的检出率 作者汇总了3家单位近年来产前样本与流产组织的检测情况,统计了9-三体、嵌合型9-三体在羊水、绒毛和流产组织中的检出例数,详见表3。从中发现,9-三体在流产组织的检出率为1.31%,比文献报道的2.4%要低,在20 959例羊水样本中,只检出9-三体1例,嵌合型9-三体4例,检出率非常低。

2 9号染色体单亲二体

2.1 发生机制 单亲二体(uniparental disomy, UPD)在活产婴儿的发生率约为1:2000^[53]。9号染色体单亲二体[uniparental disomy 9, UPD(9)]是指个体所有细胞中,2条9号染色体均来源于亲本的一方,按照来源的不同,分为母源性UPD和父源性UPD。UPD通常是由两次不分离事件引起的,第一次发生在减数分裂,第二次发生在有丝分裂。同一亲本的两个同源染色体不分离发生在减数分裂I期,导致单亲异二体的概率增加。减数分裂II期的不分离是指姐妹染色单体不分离,造成单亲同二体的概率增加。因而,形成的配子可能是二体型或零体型,与正常配子受精后,合子后事件发生第二次不分离事件,有丝分裂通过三体挽救、单体挽救来挽救非整倍体。另外,分裂后期延迟也可作为引起三体挽救事件出现。罗氏易位、其它染色体易位、等臂染色体、缺失重复有关的有丝分裂错误,也是UPD事

件发生的原因,其中与UPD(9)关联的为等臂9号染色体^[53-55]。

2.2 临床特征 根据目前的研究,9号染色与印记效应相关性较小,9号染色体只含有1个父源表达的印记基因*GLIS3*,该基因一般在胎盘表达,致病效应尚不明确(数据来源于<http://igc.otago.ac.nz>)。目前,有36例UPD(9)的病例被ChromosOmics数据库收录,母源23例,父源8例,来源未知5例。文献报道有表型的病例(详细信息请参考表格4)主要分成两类,一为9号染色体上隐性基因暴露导致UPD(9)患者出现相应的临床症状,在收集的20例UPD(9)病例中,10例属于这种情况(表格4的病例2~5、7、8、15、16、19、20),涉及到的基因为*RMRP*、*SURF-1*、*SARDH*、*IL11RA*、*B4GALT1*、*SIGMAR1*、*AUH*和*ASS1*,对应的疾病为软骨毛发发育不良(OMIM#250250)、线粒体复合物IV(细胞色素c氧化酶)缺乏症(OMIM#220110)、肌氨酸血症(OMIM:#268900)、颅缝早闭和牙齿异常(OMIM#614188)、IId型先天性糖基化障碍(OMIM#607091)、青少年肌萎缩侧索硬化症16型(OMIM#614373)、3-甲基戊二酰酸尿症,I型(OMIM#250950)和古典型瓜氨酸血症(OMIM#215700)^[57-59,61,62,67,68,70]。其中,*RMRP*和*SURF-1*基因纯合突变引起相应的疾病各有2例^[57,58,68]。另

一类是合并染色体异常或其它类型的基因突变7例^[30,60,63,64,66,69,70],占比35.0%,其中,6例病例合并嵌合型9-三体。这提示临床发现UPD(9)病例时应密切关注患者或胎儿的表型,考虑存在隐性基因暴露或合并三体引起相应疾病的可能。孕期超声无异常发现的病例被Wilkinson等^[54]报道(表格4病例10),胎儿绒毛短期培养核型发现为嵌合型9-三体,长期培养和引产后组织FISH为正常二体,微卫星分析显示母源的UPD(9),终止妊娠后证实为胎盘嵌合型9-三体,这也是首例产前发现的UPD(9)。只发现UPD(9)的病例结局和预后均良好,被报道为UPD(9)的很多病例均与嵌合型9-三体相关,这部分病例三体主要或完全局限于胎盘组织,胎盘为三体胎儿为二体的情况并不少见^[71]。

2.3 遗传咨询与检测方法 Liehr等^[72]提示至少有1/3的UPD病例合并有染色体的异常,这提示我们在发现UPD 9时,应注意是否合并有染色体的异常,特别是要排查嵌合型9-三体的情况。UPD会增加隐性遗传病的发病风险,如临床有明确的表型,应注意9号染色体上100个隐性基因暴露的可能。UPD(9)再发风险与孕妇年龄相关,孕妇年龄越大,发生UPD的几率就越高。检测UPD(9)实验室常采用的手段为细胞遗传学的染色体异质性或重排检测技术,微卫星分析、甲基化检测和SNP array技术。

表1 已报道完全型9-三体病例汇总表

序号	核型		诊断孕周	宫内表现	妊娠结局	产后表型	文献来源
	绒毛/羊水/脐血	产后验证					
1	脐血 47, XX, +9	—	34	FGR、Dandy-walker畸形、单心房、肝钙化、单脐动脉	37周胎死宫内	低位耳、小颌、眼球内陷、眼睑短裂、眼距窄、突鼻;尸检:单心房、左踝关节脱位、大肠旋转不良、包膜内的肝脏钙化	[11]
2	绒毛和羊水 47, XX, +9	—	11	11周超声鼻骨未显示颈部水肿;16周FGR、侧脑室增宽、胸腔积液、心包积液、轻度腹水,双肾轻度积水	16周引产	—	[12]
3	绒毛 47, XY, +9	—	12	12周NT增厚(4.5mm);16周侧脑室增宽、小脑蚓部缺如、颈部水肿、左心发育不良、多指畸形、股骨短	17周引产	—	[12]
4	绒毛 47, XY, +9	—	12	宫内无特殊	17周宫内死胎	—	[12]
5	绒毛 47, XX, +9	—	12	NT增厚(3.0mm),静脉导管反流;24周FGR、小头畸形、膈疝、双肾积水	31周宫内死胎	—	[12]
6	羊水 47, XY, +9	—	19	严重羊水过少、多头畸形、小脑蚓部缺失、肠管回声增强肠、肾发育不良、单侧肾积水、小膀胱、脐动脉舒张末期血流	引产	—	[12]

续表

序号	核型		诊断孕周	宫内表现	妊娠结局	产后表型	文献来源
	绒毛/羊水/脐血	产后验证					
7	羊水 47, XY, +9	—	20	FGR、草莓头、侧脑室增宽、小脑蚓部缺失、面部畸形、小颌畸形、颈部水肿、全身皮下水肿、双肾积水、回声增强、肠回声增强、多指畸形	20周引产	—	[12]
8	脐血 47, XX, +9	—	21	20周 FGR、羊水过少、多囊肾、马蹄肾、膀胱缺如、房间隔缺损; 23周面部畸形、小眼畸形、小脑蚓部缺失、脐静脉曲张	33周胎死宫内	—	[12]
9	脐血 47, XY, +9	47, XY, +der(9)(q32→qter)mat	32	FGR、羊水过少、心室肥大、小脑蚓部缺如、左心发育不良、眼距过窄、脐静脉会舒张期血流消失	36周胎死宫内	—	[12]
10	脐血 47, XY, +9	—	33	FGR、羊水过少、心室肥大、小眼畸形、左心发育不良、手指畸形、单脐动脉	36周分娩后4夭夭折	—	[12]
11	脐血 47, XX, +9	47, XX, +9	27	FGR、羊水过少、头颅畸形、透明隔腔消失、轻度侧脑室增宽、心包积液、房间隔缺损	33周诱导分娩后几分钟死亡	松软儿、无自主呼吸和哭泣、球状鼻、小眼畸形、小颌畸形、前囟门增宽、耳垂低、颈蹼、末节指骨缺失、摇椅足、多指、胼胝体发育不全、房间隔缺损、动脉导管未闭	[13]
12	羊水 47, XY, +9	—	22	腰骶部脊膜膨出、手部异常、小下颌畸形。	22周引产	低体重;尸检多发异常:圆头、低位耳、球状鼻、眼睑裂、小口、小舌、小下颌、短颈、肩关节脱位、脊柱后凸、臀部褶皱消失、小阴茎、攥拳手、手部褶皱、畸形足、三角型发育不良指甲、拇指宽、腰骶部脊膜膨出、胰腺发育不良、双膈肌膨出、双肺发育不良、马蹄肾、肾上腺发育不全、房间隔缺损	[14]
13	羊水 47, XX, +9	—	32	Dandy-Walker 畸形、小脑蚓部发育不全、头颈部异常:眼距过窄、小下颌畸形、双侧眼睑裂、握手征、先天性心脏复杂畸形	37周分娩后死亡	低体重儿、大囟门、球状鼻、眼睑内陷、睑裂短、低位耳、右外耳道闭锁、小下颌、短舌、短颈、宽颈、攥拳手、手部褶皱、先天性指甲发育不良、畸形足、臀部褶皱缺失;先天性心脏病:Ⅱ型动脉干、VSD、三尖瓣发育不良、心肌血管钙化、右位主动脉弓伴食管后左锁骨下动脉;右叶肺、肠旋转不良、管状胃、肝叶对称、胆管发育不全、异常脾门静脉系统、胰腺发育不良、双侧肾盂扩张、肾上腺发育不良、多脾、Dandy-Walker 畸形	[14]
14	羊水 47, XY, +9	—	20	腰骶部脊髓脊膜膨出、双手异常、小颌畸形	21 ⁺⁶ 周引产	左侧唇腭裂、小下颌畸形、低位耳、眼距增宽、尿道下裂、脐膨出、短指畸形、手部褶皱、畸形足、可见退化的尾巴、小脑蚓部发育不全(Dandy-Walker 畸形)、前左侧膈疝、肺发育不全和左侧双叶肺、肠旋转不良、胆囊发育不全、双侧肾水肿和发育不全、囊肿性多脾。	[14]
15	羊水 QF-PCR 为 9-三体	47, XY, +9	22	FGR、Dandy-Walker 畸形、第五脑室、胼胝体发育不全、第三脑室和侧脑室扩张、左心房反位、右位主动脉弓、心室间隔缺损、主动脉导管成环、肾强回声、多囊肾	22周终止妊娠	尸解证实为 Dandy-Walker 畸形	[15]
16	羊水 47, XX, +9	—	22	Dandy-Walker 畸形、心室肥大、唇腭裂、心脏回声异常、肾脏回声异常	引产	面部畸形:头部三角形、额头宽阔、眼睑倾斜、眼眶发育不全、鼻梁宽、低耳位、小耳垂;长骨远端钙化缺失、心脏异常、肾发育不良	[15]
17	羊水 47, XY, +9	肺、肝和胸腺组织 FISH 为 9-三体	22	小头畸形、小脑蚓发育不全、胼胝体发育不全、唇腭裂、耳朵畸形、握拳手、右肾发育不全、骶椎异常、髌关节和膝关节的骨骺斑点	引产	小头畸形、眼睑裂、唇腭裂、小颌、低位耳、突鼻、颈短、握拳手、指甲发育不全、肘关节脱位和髌关节固定屈曲、肛门闭锁、盆骨发育不全、右肾发育不全、左肾输尿管重复、房室瓣缺损、胸腺发育不全、肾上腺发育不全	[16]

续表

序号	核型		诊断孕周	宫内表现	妊娠结局	产后表型	文献来源
	绒毛/羊水/脐血	产后验证					
18	脐血 47, XX, +9	47, XX, +9	21	草莓头、肠回声增强、重叠指、单脐动脉、心脏钙化点	引产	宽鼻、斜视、小颌畸形、低位耳、握拳手、单脐动脉、肛门闭锁、双心室钙化	[17]
19	脐血 47, XX, +9	47, XX, +9	21	小于相应孕周;心脏复杂畸形:室间隔缺损、永存动脉干、三房心;头型不规则:前额窄小平直、下颌相对较小、耳外形呈“C”字、内耳廓轮廓不清;NF增厚。	引产	引产儿头面部与产前超声观察一致	[18]
20	羊水为 9-三体	—	21	草莓头、Dandy-Walker 畸形、侧脑室增宽、低位耳、前额倾斜、扁平、小颌、单侧唇裂、重叠指、心脏异常、长骨短、足部畸形	引产	—	[19]
21	羊水 47, XY, +9	—	25	羊水过多、左颌发育不良	30 周引产	前额倾斜、球状鼻、低位耳、小睑裂、小颌、右侧唇腭裂、左边腭裂、右手是通贯手、小阴茎、阴囊发育不全、胎盘水肿、单脐动脉、肝脏钙化、外观异常	[20]

注:FGR 胎儿生长受限, fetal growth restriction; FISH 荧光原位杂交, fluorescence in situ hybridization; NT 颈项透明层宽度, nuchal translucency thickness; NF 颈部皮肤皱褶, nuchal fold; QF-PCR 荧光定量聚合酶链反应, quantitative fluorescent polymerase chain reaction.

表 2 文献报道的嵌合型 9-三体病例汇总表

序号	核型分析		嵌合 %	诊断孕周	宫内表现	妊娠结局	产后表型	文献
	绒毛/羊水/脐血	产后验证						
1	羊水 65% 9-三体	—	65	23	FGR、腹径、股骨均小于两个标准差、小下颌、球状胃、脚后跟突出且足部位置异常、左手握手征、胎动缓慢减少	引产	小下颌、低位耳、左腿弯曲、腹腔内黄色分泌物、胃扩张伴十二指肠扭转、肾上腺充血、4 个小副脾、双叶右肺	[24]
2	羊水:47, XY, +9[12]/46, XY[88]; 脐血:46, XY	皮肤:17% 9-三体; 肺组织 14% 9-三体	12~17	23	FGR、超声提示各径线均小、腹部超声提示囊性纤维化可能、腹部和四肢的测量值相当于孕 18 周	引产	胎儿偏小、长头畸形、低位耳、球状鼻、单侧输尿管扩张、双侧肾积水和肾小球囊性病变	[24]
3	—	外周血:47, XY, +9[10]/46, XY[56]	17	37	羊水过多、严重的 FGR、肝脏体的正常轮廓显示不清	37 周剖产后数小时死亡	单鼻孔、肌张力低、肛门前位、双手紧握、拇指内收;面部呈三角形、眼睛深陷、眼睑短裂、面部扁平、上颌骨发育不全、嘴巴小、人中短、小颚、耳低位耳;病理解剖:心脏畸形(室间隔缺损、房间隔缺损、主动脉瓣畸形)、叶状全前脑、伴有额叶严重发育不全	[25]
4	—	淋巴细胞:47, XY, +9[3]/46, XY[27]	10	37	晚孕期超声发现胎儿羊水过少、FGR	37 周剖宫产, 存活, 6 个月	身材矮小和发育迟缓、骨骼和额面部多发畸形, 与 13-三体的畸形特征相似;眼窝深陷、短脸裂、球状鼻、突鼻、短鼻根、小颚、高弓腭、低位耳、前额倾斜、面部狭窄、唇部异常、单掌纹、隐睾和尿道下裂;髋关节活动受限、跟骨后外翻;收缩期杂音、房间隔缺损	[26]
5	羊水 50% 9-三体	淋巴细胞:30~50 34 ⁺⁶ 30% 为 9-三体	34 ⁺⁶	34 ⁺⁶	34 ⁺⁶ 周超声显示后颅窝池囊肿、小脑蚓部发育不全、典型的 Dandy-Walker 综合征、胎儿呼吸运动缺失	38 ⁺⁵ 周活产一男婴, 出生 2 周死于呼吸性疾病	阿斯评分低;颜面部畸形:低位耳、小下颌畸形、牙龈增生、高腭弓、中间硬腭、眼距增宽、长鼻子且鼻梁发育不全;MRI 成像显示小脑蚓部发育不良、侧脑室和第三脑室增宽、轻度脑积水、以及后颅窝囊肿	[27]
6	羊水:47, XX, +9, t(1;20)(q42; p11.2)	淋巴细胞、肺组织未见三体、肾、皮肤、卵巢 10% 9-三体	0~100	32	32 周超声示 FGR、羊水过少、右肾中度积水	40 周顺产活产一女婴, 分娩 6 周死亡	低位耳、耳后赘肉、小颌畸形、球状鼻、锤状趾及趾甲发育不良;主动脉、二尖瓣狭窄、左心室发育不全、房间隔缺损、动脉导管未闭;右肾积水	[28]

续表

序号	核型分析		嵌合 %	诊断 孕周	宫内表现	妊娠结局	产后表型	文献
	绒毛/羊水/脐血	产后验证						
7	—	淋巴细胞 47,XY, +9[22]/46,XY [28]	44	36	FGR 和间歇性心动 过缓	36 周剖宫 存活 2.5 岁	3 个月大时心脏增大、肺血管突 出、房室间隔缺损;腹股沟疝、隐 睾、身材矮小、耳朵异常、眼睛深 陷、小眼睑裂、小颌畸形、发育迟 缓、视神经发育不全	[29]
8	羊水 47,XX,+9 [6]/46,XX [19] 47,XX,+9[2]/ 46,XX [22]	脐血 11%、皮肤 5%、肺 2.5%、肝 22.5%、脐带 10%、羊膜 17.5%	2.5~ 22.5	24	双侧脑室扩大	终止妊娠	握手征、眼距增宽、大前额、低位 后旋转耳、双侧内眦赘皮、宽鼻 梁、上唇薄,小颌畸形和短颈	[30]
9	绒毛 31%为 9 三体 脐血:47,XX,+9 [3]/46,XX,[50]	—	5.6~ 31	25	双侧肾盂扩张、股骨 缩短超过正常值的 10%、羊水过少、胎 盘囊肿	终止妊娠	长颈和小颌畸形、心脏呈球形并 位于右侧胸腔、肺叶不全、肝脏 发育不良、3 个肾脏、输尿管扩 张、双角子宫	[31]
10	—	外周血:47,XY,+ 9[5]/46,XY[5]; 皮肤:47,XY,+9 [12]/46,XY [12]	1.6~ 3.7	37	FGR、羊水过多	37 ⁺ 周剖 宫产,出生 后死亡	矢状缝宽、额头隆起、小口、眼睛 深陷、球形鼻、低位耳、双侧隐 睾、小阴囊、肛门发育不良、手指 曲屈挛缩、指甲发育不全、足外 翻、出生后停止人工通气后死 亡;影像学发现颈椎畸形、骶骨 畸形、尸检发现胆囊发育不良、 膜性房间隔缺损、左肾发育不 良、右肾肥大	[32]
11	羊水:47,XX,+9 [38]/46,XX [11] 脐血:47,XX,+9 [9]/46,XX[31]	—	22.5~ 77.5	18	脑干、左肾发育不全、 脱水、肝内囊肿、多普 勒检查显示囊肿内有 双向静脉血流	终止妊娠	面部畸形:包括小头畸形、小颌 畸形、低耳畸形、突出的球状鼻 子;脑积水、左肾发育不全、单脐 动脉、右肾延长	[33]
12	羊水:47,XX,+9 [18]/46,XX [12]	—	60	18	孕期 NIPT 示 9 号染 色体异常,羊膜腔穿 刺示 9 号染色体嵌 合体,胎儿超声提 示:双侧低位耳、小 颌畸形、阴蒂肿大和 膀胱体部分缺失。	终止妊娠	女性胎儿、双侧低耳、小颌畸形 和阴蒂肿大,与先前的超声检查 一致	[34]
13	产后验证:肺:46, XX[8]/47,XX,+ del(9)(q11)[1]/47, XX,+9[41],性 腺:46,XX[44]/47, XX,+del(9)(q11) [2]/47,XX,+9[4]	—	7.5~82	34	FGR、各径线远低于 第三个百分位数、羊 水过少、脐动脉多普 勒超声提示舒张频 率缺失	终止妊娠	颜面部畸形特征(耳低、内眦皱 襞突出、小颌畸形、颧骨突出、胸 窄、小脐疝),两侧各有 13 根肋 骨,肠系膜异常,小胰腺。	[35]
14	羊水 18W:47,XY, +9[6]/46,XY[9]; 20W:47,XY,+9 [6]/46,XY [18]; 间期 FISH:48%为 9 三体。	—	25~48	18	FGR	23 周终止 妊娠	宽鼻梁、低位后旋耳、上唇薄	[36]
15	羊水 47,XX,+9/ 46,XX (75%: 25%)	9-三体嵌合率 35% 肝脏,67.5%肺部, 5%皮肤,20%脐带	5~75	16	侧脑室扩张	21 周引产	大前额、眼距过宽、下斜睑裂、双 侧内眦赘皮、宽鼻梁、薄上唇、高 弓腭、低位后下耳、短颈	[37]
16	羊水 47,XY,+9[6]/ 46,XY[15]	外周血 46,XY,中 期 FISH 三体 2. 0%; 间期 FISH 三体:淋巴细胞 4. 5%,腹壁肌肉 10. 0%;皮肤 0	0~28.5	29	羊水过多、FGR 和 膈疝	37 周分娩, 存活,11 月 大	低体重儿、大头畸形、关节挛缩、 隐睾;特征性面容:低位耳、外耳 畸形、腭裂、高弓腭、小下颌畸形、 蒜头鼻、短睑裂(眼睑裂/小眼 球)、眼睛深陷;掌纹异常、生殖器 发育不良、无心脏发育畸形。	[38]
17	羊水:85% 9-三体	47,XY,+9[5]/ 46,XY[14]	26~85	15~16	超声无异常发现	引产	小下颌畸形、低位耳、颅内增大、 皮质变薄、一个含有两条输尿管 和动脉的融合肾	[39]
18	羊水 47,XX,+9 [3]/46,XX[27]	—	10	29	严重的非对称性 FGR、单脐动脉	33 周宫内 死胎	大前额、小下颌畸形、蒜头鼻、右 肺分叶。	[40]

续表

序号	核型分析		嵌合 %	诊断 孕周	宫内表现	妊娠结局	产后表型	文献
	绒毛/羊水/脐血	产后验证						
19	羊水:29% 9-三体	血液核型正常,腹 壁肌肉组织 FISH 为嵌合三体	0~29	31	左侧先天性膈 疝,轻度的 FGR	37 周分娩, 存活,4岁大	低体重、严重的发育迟缓、大前额、小 眼球、低位耳、蒜头鼻、小下颌畸形	[40]
20	羊水 47,XX,+9 [11]/46,XX[18]	—	38	26	严重的非对称性 FGR、单脐动脉	37 周 宫 内 死胎	小下颌畸形、蒜头鼻、低位耳。	[40]
21	—	FISH 9%三体	9	—	FGR、胃液分泌 过多	足月分娩,存 活,7个月大	小下颌畸形、胸腰椎异常、脊柱后凸、 室间隔缺损、神经功能障碍、全身痉 挛、局灶性气管环异常	[41]
22	羊水 47,XY,+9 [6]/46,XY[9]	产后脐血: 47,12.5~40 XY,+9[5]/46, XY[35];脐带: 47,XY,+9[5]/ 46,XY[35];胎 盘:47,XY,+9	18	18	FGR	23 周引产	大前额、蒜头鼻、宽鼻梁、低位后旋 耳、上唇薄	[42]
23	羊水:47,XY,+9 [25]/46,XY[50]脐 血: 46,XY,+9 [1]/46,XY[99].	外周血核型: 46,33.3~70 XY,+9[1]/46,XY [99],CMA60%~ 70%为9-三体	17	17	FGR、羊水过少	孕 34 周剖 宫产,存活	蒜头鼻、小下颌畸形、短睑裂、低位 耳、左中指弯曲、隐睾	[43]
24	—	47,XY,+9[4]/ 46,XY[46]	8	—	—	—	9岁男孩;身材矮小、低位耳、下颚凹 陷、高弓腭、盾状胸、小头畸形、枕骨 突出、双侧髋关节脱位、双侧隐睾、腹 股沟疝、室间隔缺损、动脉导管未闭、 严重的精神发育迟缓、肌张力减退、 脑积水、颞叶发育不全	[21]
25	—	—	51	—	—	—	9 ^{1/2} 周男婴;特殊面容、眼裂狭窄、眼 球内陷、球状鼻、高弓腭、下颌短、耳 前突畸形、胸廓后凸、双侧 13 根肋 骨、隐睾、手指屈曲、肌张力减退、严 重的精神发育障碍	[44]
26	—	47,XX,+9[42]/ 46,XX[58]	42	—	—	—	5个月大的女婴;小头畸形、枕突出、 窄太阳穴、眼睑裂上斜、斜视、鼻梁突 出、鼻根长、中耳长、上唇突出、小颌 畸形、乳头间距大、重叠指、指甲突 出、躯干长、手常有深深的皱纹、心脏 伴有肺动脉狭窄及房间隔缺损、髋关 节严重脱位	[45]
27	—	外周血: 47,XX, +9[37]/46,XX [57];皮肤: 47, XX,+9[12]/46, XX[35]	34~39	—	—	—	6周大婴儿;眼距宽、双眼上斜、小眼 裂、鼻尖突出、低位后旋耳、小颌后 位、高弓腭、两乳距离宽、心脏杂音、 双手拇指内收、第二及第二指重叠、 肌张力减退、喂养困难	[46]
28	—	47,XX,+9[14]/ 46,XX[56]	20	—	—	—	45天婴儿;头盖骨不对称、右额颞部 隆起、前囟门左倾斜、前额高、眼睑短、 小眼畸形、无鼻及鼻孔、上唇畸形、硬 腭及软腭均发育不全、耳朵畸形	[47]
29	—	46,XX/47,XX, +9	—	34	FGR 和羊水过 少	—	4岁女孩;长头畸形、低眼压、小眼畸 形、短眼睑裂、蒜头鼻、小颌畸形、低 位耳、手脚畸形、严重的精神运动迟缓	[48]
30	—	外周血: 47,XY, +9[4]/46,XY [50];皮肤 46,XY [59]	7.4	—	—	—	6岁5月男孩;生长发育迟缓、精神发 育迟缓、不会说话、走路不稳、前额突 出、面部呈三角形、双侧面部不对称、 嘴唇薄、右耳小耳畸形、直肠纵裂、小 阴茎、小睾丸、心脏杂音	[49]
31	—	47,XX,+9[3]/ 46,XX[69]	4.1	—	—	—	2岁女孩;头发稀疏、小颌畸形、右耳 螺旋和耳前窝过度折叠、拇指长、骶 窝长、脚趾呈锥形、三拇指骨、听力减 退、肌张力减低、精神发育迟缓	[49]

注:FGR 胎儿生长受限,fetal growth restriction;FISH 荧光原位杂交,fluorescence in situ hybridization;CMA 染色体微阵列,chromosome microarray.

表3 23 990例产前及流产组织标本中9-三体及嵌合型9-三体的检出例数(例)*

异常类别	羊水检测例数	产前绒毛检测例数	流产组织检测例数
9-三体	1	0	16
嵌合型9-三体	4	1	0
异常总数	1157	143	644
合计	20 959	1211	1220

* 数据由南方医科大学南方医院、中山市博爱医院、南通大学附属医院3家单位提供。

表4 已经报道的UPD(9)病例汇总

序号	来源	表型或产前超声发现	产前/产后	结局/预后	检测方法及结果	文献
1	母源	生长受限	产前	流产	绒毛核型分析为46,XY,微卫星分析显示为母源UPD(9)	[56]
2	母源	骨骼生长和细胞免疫受损	产后	女婴	基因测序发现位于9p13.3区带上的RMRP基因纯合突变,遗传于母亲,父亲未携带该突变,微卫星分析发现为母源的UPD(9)	[57]
3	母源	骨骼生长和细胞免疫受损	产后	女婴	基因测序发现位于9p13.3区带上的RMRP基因纯合突变,遗传于母亲,父亲未携带该突变,微卫星分析发现为母源的UPD(9)	[57]
4	母源	发育迟缓、运动能力衰弱、肌张力低下、眼瘫、轻度双侧视神经萎缩,共济失调;18个月时,轻度乳酸酸中毒,MRI显示在中脑和脑干中存在对称的中旁病变	产后	出生后第3年死于呼吸衰竭	基因测序发现位于9q34区带上的SURF1基因c.751C>T位点纯合突变,遗传于母亲,父亲未携带该突变,微卫星分析发现为母源的UPD(9)	[58]
5	母源	精神运动和认知迟缓,运动异常	产后	存活	基因测序发现位于9q34区带上的SARDH基因c.211G>T位点纯合突变,遗传于母亲,父亲未携带该突变,多态性标记分析发现为母源的UPD(9)。	[59]
6	母源	严重的发育迟缓、智力低下、学习障碍、心脏畸形、围产期发育异常	产后	15岁患儿	全外测序发现患儿9号染色体为母源的等单亲二体,同时该患儿在MLLT3、LAMC3、HNRNPU、SLC6A8等4个基因存在罕见的功能性突变	[60]
7	母源	颜面异常:宽大的横眉、长人中、薄上唇、多个颅缝早闭、视乳头水肿、下颌切牙活动异常。	产后	2岁孩	捕获测序显示患儿位于9号染色体9p13.3区带上的IL11RA基因c.707T>C p.(Leu236Pro)位点纯合突变,突变来源母亲,SNP array分析显示为母源的iUPD(9)	[61]
8	母源	肌张力减退、凝血因子降低、血清转氨酶升高、皮肤损伤、骨骼异常、生长迟缓、甲状腺功能减退	产后	4岁女孩	9号染色体的B4GALT1基因c.579C>G位点纯合突变,突变来源母亲,微卫星分析发现为母源的UPD(9)	[62]
9	母源	产前超声无异常;低体重儿、喂养和生长障碍、视网膜轻度萎缩、后旋耳、小颌、长脸、指甲突出、骨骼轻微畸形。	产前	1岁女婴	绒毛、脐血核型为46,XX,羊水:47,XX+9[2]/46,XX[69];外周血47,XX+9[4]/46,XX[46],微卫星分析显示为母源UPD(9)	[63]
10	母源	产前超声无异常表型	产前	引产	绒毛培养短期培养47,XX+9[3]/46,XX[9],长期培养为46,XX;引产后胎儿组织FISH为正常的二体;家系微卫星分析,胎儿组织均为母源的UPD(9)	[54]
11	母源	产前超声无异常表型,产后颜面畸形;17岁评估时为智力低下、语言落后、轻度的生长发育迟缓;颜面部畸形:面部不对称、短脖、小颌、低位耳;脊柱后凸弯曲、腿部肌肉异常、T6-9胸椎异常,股股骨半脱位、后侧髌骨长期脱位	产后	17岁存活男孩	外周血淋巴细胞核型为47,XY,+9[7]46,XX[93],患者肌肉、皮肤培养为正常男性核型,微卫星分析显示为母源的UPD(9)(首先报道9号染色体母源的单亲二体)	[64]
12	母源	产前超声发现双侧侧脑室增宽;引产后尸检为握手征、眼距增宽、大前额、低位后旋耳、双侧内眦赘皮、宽鼻梁、上唇薄、小颌畸形和短颈	产前	引产	两次羊水培养核型分别为47,XX,+9[6]/46,XX[19]与47,XX,+9[2]/46,XX[22].产后FISH9三体嵌合比例:脐血11%、皮肤5%、肺2.5%、肝22.5%、脐带10%、羊膜17.5%,微卫星分析显示为母源的UPD(9)	[30]
13	母源	超声未发现异常	产前	NA	产前绒毛显示为9-三体嵌合,羊水SNP array分析显示为母源的UPD(9)	[65]

续表

序号	来源	表型或产前超声发现	产前/产后	结局/预后	检测方法及其结果	文献
14	母源	上眼睑斜裂、细眉、蒜头鼻、球鼻尖、小口、小下颌、低位后旋耳、手指过度弯曲、局部皮肤色素变性、先天性心脏病	产后	2 个月时夭折	细胞培养核型为 47, XX, +9[4]/46, XX [96], 基于短串联重复序列的 PCR 分析显示为母源的 UPD(9)	[66]
15	父源	青少年肌萎缩侧索硬化症 16 型	产后	16 岁女孩	家系全外测序显示先证者 9 号染色体 9p13.3 的 SIGMAR1 基因 5kb 纯合缺失, 突变来源父亲。	[67]
16	父源	出生后发育不良, 精神运动迟滞, 发育迟缓, 脑积水伴有癫痫发作和呕吐, 乳酸增加, 房间隔缺损。	产后	18 个月大女婴	全外显子测序发现先证者 9 号染色体 9q34.2 上的 SURF1 基因 c. 241-1G>C 位点为纯合突变, 突变来源于携带者的父亲, SNP array 家系分析显示 9 号染色体为父源的 UPD(9)。	[68]
17	父源	30 周超声 FGR, 右侧侧脑室增宽; 出生后为先天性脑发育不良、颅内出血、血小板减少、室间隔缺损、动脉导管未闭; 22 月时严重的运动延迟和智力低下、发育迟缓、小头、颅面不对称、长脸、上眼睑斜裂、上唇短小、高腭弓、低位耳、蒜头鼻、鼻孔狭长、脊柱侧凸	产前	22 月大女婴	NIPT 发现为嵌合型 9-三体, 嵌合率约为 30%, 脐血核型分析为 46, XX. 外周血核型分析和培养后细胞 FISH 正常核型, 未经培养的淋巴细胞和口腔细胞间期 FISH 显示为 9-三体嵌合, 嵌合率分别为 17% 和 19%。家系 STR-PCR 分析发现 9 号染色体为父源 UPD(9)	[69]
18	未知	智力低下、发育迟缓、先天性多发异常、颜面畸形	产后	NA	SNP array 为 9-三体 11% 嵌合, 9q21.13q33.1 区域为 ROH	[70]
19	未知	3-甲基戊二酰酸尿症 I 型	产后	18 天女婴	SNP array 分析为 Xq28 和 10q26.11q26.12 重复, 16q23.1 缺失, 9q22.2q31.1 区域为 ROH, 测序发现位于 9q22.31 上的 AUH 基因 c. 373C>T/[p. (Arg125Trp)] 为纯合	[70]
20	未知	古典型瓜氨酸血症	产后	5 岁女婴	SNP array 分析为 9q21.11q21.33 重复和 9q21.33q34.3 区域为 ROH, 测序发现位于 9q34.11 上的 ASS1 基因 c. 571G>A/[p. (Glu191Lys)] 为纯合	[70]

注: MRI 磁共振成像, magnetic resonance imaging; iUPD 单亲同二体, uniparental isodisomy; ROH 杂合性丢失, regions of homozygosity; SNP array 单核苷酸多态性芯片, single nucleotide polymorphism array; NA 未提及。

参 考 文 献

[1] HASSOLD T. Mosaic trisomies in human spontaneous abortions[J]. Hum Genet, 1982, 61(1):31-35.

[2] FIRTH HV, HURST JA, HALL JG. Oxford Desk Reference: Clinical Genetics [M]. Oxford: Oxford University Press, 2005.

[3] DELOACHE KB, BRADSHAW WT. Mosaic trisomy 9 hematopoietic chimera[J]. Adv Neonatal Care, 2014, 14(3): 165-171.

[4] MIRYOUNESI M, DIANATPOUR M, SHADMANI Z, et al. Report of a case with trisomy 9 mosaicism[J]. Iran J Med Sci, 2016, 41(3):249-252.

[5] PEARSON PL. Encyclopedia of genetics[J]. Chromosome Mapping, 2001: 353-367.

[6] PEJICIC L, STANKOVIC T, RATKOVIC-JANKOVIC M, et al. Clinical manifestations in trisomy 9 mosaicism[J]. Turk J Pediatr, 2018, 60(6):729.

[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] FEINGOLD M, ATKINS L. A case of trisomy 9[J]. J Med Genet, 1973, 10:184-187.

[9] MANTAGOS S, MCREYNOLDS JW, Seashore MR, et al. Complete trisomy 9 in two liveborn infants[J]. J Med Genet, 1981, 18(5):377-382.

[10] KANNAN TP, HEMLATHA S, ANKATHIL R, et al. Clinical manifestations in trisomy 9[J]. Turk J Pediatr, 2009, 76(7):745-746.

[11] ALI MM, ABD-ELNAEIM M. Complete trisomy 9: case report with ultrasound findings[J]. Am J Perinatol, 1994, 11(02):80-84.

[12] SEPULVEDA W, WIMALASUNDERA RC, TAYLOR M, et al. Prenatal ultrasound findings in complete trisomy 9[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 22(5):479-483.

[13] MCALLISTER K, CROWTHER J, BAKEY R, et al. Prenatal diagnosis of complete trisomy 9: a case report and review of the literature. [J]. Am J Perinatol, 2006, 16(02):131-136.

[14] FERRERES JC, PLANAS S, MARTINEZSAEZ EA, et al. Pathological findings in the complete trisomy 9 syndrome: three case reports and review of the literature[J]. Pediatr Dev Pathol, 2008, 11(1):23.

[15] TONNI G, LITUANIA M, CHITAYAT D, et al. Complete trisomy 9 with unusual phenotypic associations: Dandy-Walker malformation, cleft lip and cleft palate, cardiovascular ab-

- normalities[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(4):592-597.
- [16] PEREZ MJ, SCHNEIDER A, CHAZE AM, et al. Epiphyseal punctate calcifications (stippling) in complete trisomy 9[J]. Prenat Diagn, 2010, 29(11):1085-1088.
- [17] PRUKSANUSAK N, RUJIRABANJERD S, KANJANA-PRADIT K, et al. Prenatal diagnosis of complete trisomy 9 with a novel sonographic finding of heart calcification[J]. J Ultrasound Med, 2014, 33(10):1871-1873.
- [18] 钱敏, 张丹. 超声产前诊断9号染色体三体畸形一例[J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(2):110-111.
- [19] LIM JE, JEONG YA, CHO GJ, et al. A complete trisomy 9 associated with abnormal triple screening result[J]. J Med Screen, 2006, 13(2):108-108.
- [20] SATGE D, GASSER B, GENEIX A, et al. Hepatic calcifications in a fetus with trisomy 9 that underwent cordocentesis[J]. Prenat Diagn, 2010, 14(4):303-306.
- [21] HASLAM R, BROSKE SP, MOORE CM, et al. Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalies[J]. J Med Genet, 1973, 10(2):180.
- [22] BRUNS DA, CAMPBELL E. Twentyfive additional cases of trisomy 9 mosaic: Birth information, medical conditions, and developmental status[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167(5):997-1007.
- [23] BRUNS D. Presenting physical characteristics, medical conditions, and developmental status of long-term survivors with trisomy 9 mosaicism[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155(5):1033-1039.
- [24] MERINO A, PERDIGO AD, NOMBALAI F, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaicism: Two new cases[J]. Prenat Diagn, 1993, 13(10):1001-1007.
- [25] GÉRARD-BLANLUET M, DANAN C, SINICO M, et al. Mosaic trisomy 9 and lobar holoprosencephaly[J]. Am J Med Genet A, 2002, 111(3):295-300.
- [26] PEJČIĆ L, STANKOVIĆ T, RATKOVIĆ-JANKOVIĆ M, et al. Clinical manifestations in trisomy 9 mosaicism[J]. Turk J Pediatr, 2018, 60(6):729.
- [27] BUREAU YA, FRASER W, FOUQUET B. Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaic presenting as a case of Dandy-Walker malformation[J]. Prenat Diagn, 1993, 13(2):79-85.
- [28] SHERER DM, WANG N, THOMPSON HO, et al. An infant with trisomy 9 mosaicism presenting as a complete trisomy 9 by amniocentesis[J]. Prenat Diagn, 1992, 12(1):31-37.
- [29] MIRYOUNESI M, DIANATPOUR M, SHADMANI Z, et al. Report of a case with trisomy 9 mosaicism[J]. Iran J Med Sci, 2016, 41(3):249-252.
- [30] CHEN C P, LIN H M, SU Y N, et al. Mosaic trisomy 9 at amniocentesis: Prenatal diagnosis and molecular genetic analyses[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2010, 49(3):341-350.
- [31] STIPOLJEV F, KOS M, MISKOVI B, et al. Antenatal detection of mosaic trisomy 9 by ultrasound: a case report and literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003, 14(1):65-69.
- [32] CANTÚES, EICHER DJ, PAI GS, et al. Mosaic vs. non-mosaic trisomy 9: Report of a liveborn infant evaluated by fluorescence in situ hybridization and review of the literature[J]. Am J Med Genet, 1996, 62(4):330-335.
- [33] JENN-JHY T, MIN-MIN C, ESTHER S. Varix of the portal vein: prenatal diagnosis in a fetus with mosaic trisomy 9 syndrome[J]. Prenat Diagn, 2002, 22(6):495-497.
- [34] LEE C Y, SU H J, CHENG Y T, et al. Detection of fetal trisomy 9 mosaicism by noninvasive prenatal testing through maternal plasma DNA sequencing[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(4):594-597.
- [35] SMOLENIEC J S, DAVIES T, LUNT P, et al. Complex mosaicism associated with trisomy 9[J]. Prenat Diagn, 1993, 13(3):211-213.
- [36] KUO SJ, MA G C, CHANG S P, et al. Preimplantation and prenatal genetic diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency with an amplification refractory mutation system-quantitative polymerase chain reaction[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2011, 50(4):468-473.
- [37] CHEN C P, CHERN S R, TOWN D D, et al. Fetoplacental and fetoamniotic chromosomal discrepancies in prenatally detected mosaic trisomy 9[J]. Prenat Diagn, 2003, 23(12):1019-1021.
- [38] KOSAKIR, HANAI S, KAKISHIMA H, et al. Discrepancies in cytogenetic results between amniocytes and postnatally obtained blood: trisomy 9 mosaicism[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2010, 46(2):115-117.
- [39] ZADEH TM, PETERS J, SANDLIN C. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 9[J]. Prenat Diagn, 1987, 7(1).
- [40] TAKAHASHI H, HAYASHI S, MIURA Y, et al. Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero[J]. Obstet Gynecol Int, 2010, 2010:379534.
- [41] GNIADY JP, ISAACSON G, LADDA RL. "Mosaic trachea" in a child with trisomy 9 mosaicism[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74(10):1193-1195.
- [42] CHEN C P, HUNG F Y, SU Y N, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 9[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2011, 50(4):549-553.
- [43] TANG H S, WANG D G, HUANG L Y, et al. Chromosomal microarray analysis detects trisomy 9 mosaicism in a prenatal case not revealed by conventional cytogenetic analysis of cord blood[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(1):123-125.
- [44] SCHINZEL A, HAYASHI K, SCHMID W. Mosaic-trisomy and pericentric inversion of chromosome 9 in a malformed boy[J]. Humangenetik, 1974, 25(3):171-177.
- [45] LEWANDOWSKI RC, YUNIS JJ. Trisomy 9 mosaicism[J]. Clinical Genetics, 1977, 11(3):306-310.
- [46] QAZI QH, MASAKAWA A, MADAHAR C, et al. Triso-

- my 9 syndrome[J]. *Clin Genet*, 1977, 12(4):221-226.
- [47] KAMINKER CP, DAiN L, LAMAS MA, et al. Mosaic trisomy 9 syndrome with unusual phenotype[J]. *Am J Med Genet*, 1985, 22(2):237-241.
- [48] ZAHONERO JS, CELMA MA, GARCÍA MJL. Mosaic trisomy 9; report of a new case with a long-term survival[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2008, 68(3):273-276.
- [49] ZEN P, ROSA R, ROSA R, et al. New report of two patients with mosaic trisomy 9 presenting unusual features and longer survival[J]. *Sao Paulo Med J*, 2011, 129(6):428-432.
- [50] ARNOLD GL, KIRBY RS, STERN TP, et al. Trisomy 9; review and report of two new cases[J]. *Am J Med Genet*, 1995, 56(3):252-257.
- [51] ROBINSON WP, BERNASCONI F, LAU A, et al. Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment[J]. *Am J Med Genet*, 1999, 84(1):34-42.
- [52] WILLATT LR, DAVISON BC, GOUDIE D, et al. A male with trisomy 9 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 9 in the euploid cell line[J]. *J Med Genet*, 1992, 29(10):742.
- [53] GAUDIO DD, SHINAWI M, ASTBURY C, et al. Diagnostic testing for uniparental disomy: a points to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2020, 22(7):1133-1141.
- [54] WILKINSON TA, JAMES RS, CROLLA JA, et al. A case of maternal uniparental disomy of chromosome 9 in association with confined placental mosaicism for trisomy 9[J]. *Prenat Diagn*. 1996, 16(4):371-374.
- [55] GARDNER RJM, SUTHERLAND GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling[M]. Oxford: Oxford University, 2004.
- [56] FRITZ B, ASLAN M, KALSCHEUER V, et al. Low incidence of UPD in spontaneous abortions beyond the 5th gestational week[J]. *Eur J Hum Genet*, 2001, 9(12):910-916.
- [57] SULISALO T, MÄKITIE O, SISTONEN P, et al. Uniparental disomy in cartilage-hair hypoplasia[J]. *Eur J Hum Genet*, 1997, 5(1):35-42.
- [58] TIRANTI V, LAMANTEA E, UZIEL G, et al. Leigh syndrome transmitted by uniparental disomy of chromosome 9[J]. *J Med Genet*, 1999, 36(12):927-928.
- [59] BAR-JOSEPH I, PRAS E, REZNIK-WOLF H, et al. Mutations in the sarcosine dehydrogenase gene in patients with sarcosinemia[J]. *Hum Genet*, 2012, 131(11):1805-1810.
- [60] 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.
- [61] NISHIMURA N, MURAKAMI H, HAYASHI T, et al. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9[J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2020, 60(5):153-155.
- [62] MEDRANO C, VEGA A, NAVARRETE R, et al. Clinical and molecular diagnosis of non - phosphomannomutase 2 N-linked congenital disorders of glycosylation in Spain[J]. *Clin Genet*, 2019, 95(5):615-626.
- [63] SLATER HR, RALPH A, DANIEL A, et al. A case of maternal uniparental disomy of chromosome 9 diagnosed prenatally and the related problem of residual trisomy[J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20(11):930-932.
- [64] WILLATT LR, DAVISON BC, GOUDIE D, et al. A male with trisomy 9 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 9 in the euploid cell line[J]. *J Med Genet*, 1992, 29(10):742-744.
- [65] PAPENHAUSEN P, SCHWARTZ S, RISHEG H, et al. UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155(4):757-768.
- [66] PATIL SJ, PONNALA R, SHAH S, et al. Mosaic trisomy 9 presenting with congenital heart disease, facial dysmorphism and pigmentary skin lesions; intricate issues of genetic counseling[J]. *Indian J Pediatr*, 2012, 79(6):806-809.
- [67] 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.
- [68] XIAO B, WANG L, LIU H, et al. Uniparental isodisomy caused autosomal recessive diseases; NGS - based analysis allows the concurrent detection of homogenous variants and copy -neutral loss of heterozygosity[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(10):e00945.
- [69] MA J, CRAM DS, ZHANG J, et al. Birth of a child with trisomy 9 mosaicism syndrome associated with paternal isodisomy 9: case of a positive noninvasive prenatal test result unconfirmed by invasive prenatal diagnosis[J]. *Mol Cytogenet*, 2015, 8:44.
- [70] 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*, 2014, 23(5):663-671.
- [71] ROBINSON WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences[J]. *Bioessays*, 2000, 22(5):452-459.
- [72] LIEHR T. Cytogenetic contribution to uniparental disomy (UPD)[J]. *Mol Cytogenet*, 2010, 3(1):8.

(收稿日期:2020-11-13)

编辑:熊诗诣