

# 22q11 微缺失综合征的产前诊断

杨月华<sup>1</sup> 综述 胡娅莉<sup>2\*</sup> 审校

(1. 南京医科大学鼓楼临床医学院; 2. 南京大学附属鼓楼医院, 江苏 南京 210008)

**【摘要】** 22q11 微缺失综合征(22q11 deletion syndrome, 22q11DS)是人类最常见的遗传综合征之一,预后不良。随着分子生物学检测方法的进步,使该综合征的产前诊断成为可能。由于近 80% 的 22q11 微缺失综合征表现为先天性心脏病,而其他的异常表现如胸腺、甲状旁腺发育不良、细胞免疫异常、后鼻孔堵塞等在胎儿期难以发现,所以从心脏异常的表型着手去排除 22q11 微缺失综合征,是产前诊断的新课题。

**【关键词】** 产前诊断; 22q11 微缺失; 先天性心脏病; 发病机制

22q11 微缺失综合征是最常见的遗传综合征之一,在新生活产儿中的发生率约为 1/9804 ~ 1/5950<sup>[1-3]</sup>,其发生是由于 22 号染色体长臂近着丝粒段 q11.21 ~ q11.23 杂合性缺失所致。主要包括以临床表型特征定义的 DiGeorge 综合征(DiGeorge syndrome, DGS)、腭-心-面综合征(velocardiofacial syndrome, VCFS)、圆锥动脉干异常面容综合征(conotruncal anomaly face syndrome, CAFS)、Opitz G/BBB 综合征、Cayler 心面综合征和部分单纯性先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)<sup>[4]</sup>。近年来,随着对 22q11DS 认识的增加,诊断方法的进步和患者生存条件的改善,报道的 22q11DS 发病率趋于增高。尽管 22q11DS 表型广泛且多样,但大多数患有 CHD,由于他们经常合并低钙血症、免疫功能低下、后鼻孔堵塞等异常,手术成功率及预后远不如非综合征型 CHD 患者,所以产前诊断、二级干预将成为预防严重出生缺陷的主要手段<sup>[5,6]</sup>。本文就 22q11 微缺失的临床表现、发病机制及产前诊断进展作一综述。

## 1 22q11DS 的临床表现

1.1 先天性心脏病 CHD 是 22q11DS 最常见的表型,大约 75% ~ 85% 的 22q11DS 患者都会发生

CHD,传统认为以心脏圆锥干异常(如法洛四联症、主动脉弓离断、永存动脉干)的 CHD 为主,但从一些大规模研究来看并非如此。2003 年,Botto 等<sup>[1]</sup>对亚特兰大地区 1994 年初至 1999 年末之间出生的 255 849 例活产儿中进行检测,共发现 43 例 22q11 微缺失,缺失者中 81% 患有 CHD,包括 B 型主动脉弓离断、永存动脉干、法洛四联症(单纯性和复杂性)、室间隔缺损、右位主动脉弓、镜面心、异常起源的锁骨下动脉、持续性左上腔静脉等。同年, Tan K B L 等<sup>[3]</sup>通过国家出生缺陷登记系统对新加坡 2000 年 ~ 2003 年之间多医疗中心的出生情况进行统计,166 693 例活产儿中发现 22q11 微缺失 17 例,其中 16 例有 CHD,包括房间隔缺损、室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄、主动脉缩窄、法洛四联征、肺动脉闭锁、主动脉弓离断、永存动脉干、全心发育不良等。2007 年, In-Sook Park 等<sup>[2]</sup>对韩国 10 家医疗机构中 7 年内(1997 年 ~ 2004 年)用 FISH 方法证实的 222 名 22q11DS 患者进行了回顾性的研究,发现心血管异常在 22q11DS 患者中的发生率为 85.6%,包括法洛四联征、单纯室间隔缺损、B 型主动脉弓离断、右室双出口、房间隔缺损、永存动脉干,而且还发现了一些既往未报道的类型,如完全性房室间隔缺损 1 例、全肺静脉回流异常 2 例、部分肺静脉回流异常 1 例、主肺动脉窗 1 例、心包缺损 3 例、无顶冠状静脉窦 2 例。由此可见,22q11DS 所涉及的 CHD 表型并不

\* 通讯作者: 南京大学附属鼓楼医院, 南京市中山路 321 号。

E-mail: yali-hu@hotmail.com, 电话: 025-83321980

特异,而是多种多样的,也就是说几乎所有CHD类型的患者都有可能存在22q11微缺失。

1.2 心外表现 除CHD外,22q11DS患者还可能

存在多个系统的异常,文献报道的有180多种,比较常见的有典型的面容(脸裂狭小、盃状眼脸、鼻根部凸出、鼻尖肥大、方形外耳郭、口及下巴较小)、细胞免疫缺陷、低钙血症、腭裂、胃肠道功能紊乱和喂养困难、生殖泌尿器官畸形、骨骼异常、内分泌紊乱、语言和学习障碍、行为和精神异常等。婴儿常常由于显著的喂养困难而导致生长发育停滞;较大的儿童则往往会因一系列行为问题如注意力不集中、多动症、孤独症而在学校中经历困难;成人则会出现反复性的呼吸道感染、自身免疫紊乱、心理异常、精神分裂症。婴儿期持续的低钙血症是由于甲状旁腺功能低下所致,通常在1岁时恢复正常,但儿童期和成人期容易复发。

但是,这些异常往往在出生后才能被发现,而CHD在出生前一般可通过无创性超声检测发现,因而,对CHD胎儿进行22q11微缺失产前诊断,及早进行出生缺陷干预及再发生育风险评估,将成为产前诊断的重要课题。

## 2 发病机制

2.1 缺失发生的机制 尽管22q11DS有各种各样的临床表型,但基因型上大多存在22q11微缺失,其中,大约90%的患者有3Mb大小的典型缺失区域(typical deletion region, TDR),8%的患者有1.5Mb的小缺失,另外还有一些不典型的小片段缺失和远端缺失。Saitta等<sup>[7]</sup>对20个DGS/VCFS家系22q11区域3Mb缺失片段进行了研究,发现19个家系在单倍体重组时发生同源染色体近端内部交换,因而认为同源染色体近端区域的内部交换是导致22q11微缺失的主要原因。进一步研究发现在22q11.2典型3Mb缺失区域有四个易断裂位点,不同断裂点附近含有不同长度的低拷贝重复序列(low copy repetitives, LCR22s),根据其着丝粒的距离,由远至近依次命名为LCR<sub>A-D</sub>。LCRs仅在灵长类动物中可见,提示是生物进化的标志。这些LCRs之间具有高度同源性,在配子形成过程中,同

源染色体重组导致父源和母源的染色体物质进行交换,LCRs间错误结合使得其中一条发生缺失<sup>[8]</sup>。随着诊断技术的进步,新发现了一些3Mb区域外的远端缺失,2007年,Tamim H. Shaikh等<sup>[9]</sup>对2例患者研究指出在3Mb缺失区域以外还有4个LCRs,即LCR<sub>E-G</sub>,尽管它们较小,但在远端缺失中起介导作用。

2.2 Tbx1(TBX1)基因的作用机制 22q11典型3Mb缺失区域含有35个以上基因,随着遗传学和发育生物学的发展,特别是靶向基因定位突变技术及转基因动物实验,提示Tbx1最可能是导致22q11DS的致病基因。

Lindsay EA<sup>[10]</sup>运用Cre-loxP基因打靶技术制成Tbx1基因缺失小鼠模型,发现Tbx1<sup>+/-</sup>可导致主动脉弓畸形,而Tbx1<sup>-/-</sup>引起的颅面和心血管异常与人类22q11DS表型相似。对斑马鱼的研究也发现,Tbx1基因缺失的斑马鱼出现咽弓、耳和胸腺等异常的22q11DS的表型<sup>[11]</sup>。Yagi H等<sup>[12]</sup>的人群研究发现3个TBX1基因突变,对阳性患者的表型分析提示TBX1基因至少与人类22q11DS的5个表型(面部异常、心脏缺陷、胸腺发育不全、腭咽关闭不全和腭裂、甲状旁腺功能失调并低钙血症)有关。这些研究均证实了Tbx1(TBX1)在22q11DS的发病中起着重要作用。

Tbx1基因是T-box基因家族成员,结构保守,作为转录因子调控着胚胎的生长发育过程。在小鼠胚胎早期,Tbx1基因在咽部间充质和咽囊内胚层中就开始表达。咽囊是面部和上胸部结构的起源部位,属于一过性结构,其中第三咽囊内胚层产生甲状腺和胸腺。Tbx1单倍剂量不足会引起内胚层细胞增殖下降从而导致先驱结构鳃弓发育不良,继而导致面部结构、甲状旁腺和胸腺的发育不良<sup>[13]</sup>。但Tbx1的调节作用并不直接,而是通过一系列转录因子的级联反应来实现的,Tbx1直接激活成纤维细胞生长因子8(fibroblast growth factor 8, Fgf8)、纤维细胞生长因子10(Fgf10)、肌源性因子5(myogenic factor 5, Myf5)和肌源性分化因子1(myogenic differentiation factor 1, Myod1)<sup>[14-16]</sup>。Fgf8和Fgf10促进外周细胞生长,并在神经嵴细胞(neural

crest cell, NCC) 迁移过程中起作用; Myf5 和 MyoD1 调节鳃节肌的发育, 这些肌肉的发育异常可以解释婴儿期常见的吞咽和喂养困难。

Tbx1 在第二生心区 (secondary heart field, SHF) 也有表达。SHF 的细胞来自咽弓中胚层, 主要形成心脏流出道、右心室和脑间充质。但第一生心区形成原始型心管并不依赖于 Tbx1。一些研究表明 Tbx1 基因在心前区一小部分细胞中表达并使其演变为流出道心肌细胞, 为随后的 NCC 迁移标记通路<sup>[17]</sup>。NCC 从后脑迁移至咽弓动脉周围形成间充质, 对流出道的分隔、旋转和连接起着重要作用, 因此, Tbx1 的缺失将导致 NCC 的分化、迁移缺陷而引起流出道的发育异常。Tbx1 在心脏中的级联反应与头颈部相似, 但不如在甲状旁腺和胸腺中很好地反映。目前研究提示存在以下调节路线 Shh Foxc1、Foxc2、Foxa2 Tbx1 Fgf10、Fgf8 (或 Pitx2)。Shh 是一种与生长发育密切相关的信号传导因子, 存在于脊椎动物体内, 与果蝇体节基因 hedgehog 类似。Shh 在咽弓的内胚层和内-外胚层边界表达并且参与了 NCC 向间充质细胞的正常转化, 对咽弓的发育有重要作用, 而且能够顺序激活一些 FOX 家族的成员: 头颈部间充质中 Foxa2, 第二心区中胚层中 Foxa2、Foxc1、Foxc2。FOX 家族成员与 Tbx1 的上游顺式作用元件结合并激活转录, 产生两种进程: Tbx1 促使 Fgf8 和 Fgf10 的表达, 影响 NCC 的生存、增殖和迁移, 并调节形成流出道的肌细胞前体的增殖<sup>[18]</sup>; Tbx1 也调节着 Pitx2 的表达, Pitx2 是类似 Tbx1 表达在咽弓中胚层的同源基因, 作为转录因子对躯干闭合、颅面发育和心脏左右侧不对称发育很重要<sup>[19]</sup>。

此外, 22q11DS 患者还有多种咽弓结构以外的异常, 如精神分裂症、脊柱侧弯等。研究发现, Tbx1 在发育中脑的中胚层和生骨节也有所表达, 形成脊柱中各种各样的结构<sup>[20]</sup>。尽管 Tbx1 在这些区域的作用机制尚不明确, 但它的存在为进一步的研究提供了依据。

如今, 学者们对 Tbx1 作用机制的广泛关注, 和寻找改善 Tbx1 基因单体型不足作用的干预手段有关。研究发现, 通过维 A 酸 (retinoic acid, RA) 途径

的调节很可能控制它的表达。RA 是 Tbx1 表达的抑制剂, 长期认为, 胎儿接触 RA 可导致和 22q11DS 综合征相似的表型<sup>[21]</sup>。如果足够早期发现 Tbx1 表达基因单体型不足, 对这条通路进行干预可使胎儿恢复到正常水平。

尽管 TBX1 在 22q11.2DS 中的致病作用显著, 但缺失区域其他基因也发挥着重要作用, 如糖蛋白 Ib 单倍剂量不足导致患者轻度血小板减少症, 儿茶酚氧位甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 单倍剂量不足在行为和精神紊乱中起作用<sup>[22,23]</sup>。

2.3 背景修饰效应 目前, 有关基因型和表现型之间关系的研究还比较少见。有相同缺失的区域的同一家系患者甚至是同卵双生的双胞胎, 也有不同的表型。这种表型差异可能与胎儿形成期间一些随机因素 (如环境) 引起修饰因子的改变 (如血管内皮生长因子) 或外显率的改变有相关, 这些随机因素即为背景修饰效应<sup>[24]</sup>。Stalmans 等<sup>[25]</sup>对 58 例有心血管异常和 33 例无心血管异常的 22q11DS 患者进行 VEGF 三个单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) (2578C A、1154G A 和 634G C) 进行研究分析, 发现基因型 1154A 和基因单体型 2578A/1154A/634G 在有心血管异常的患者中出现频率更为显著, 具有统计学意义 (基因型 1154A:  $\chi^2 = 5.48$ ,  $P = 0.019$ ; 基因单体型 2578A/1154A/634G:  $P = 0.037$ )。因而, 22q11DS 表型的多样性是遗传和环境因素共同作用的结果。

### 3 产前诊断的对象和方法

由于 CHD 是 22q11DS 常见的表型, 涉及类型多种多样, 且随着国际妇产科超声协会“胎儿心脏筛查指南”的颁布, 对妊娠中晚期胎儿心脏筛查进行指导, 规范了筛查切面, 提高了筛查效率, 使得大部分复杂先心病在产前得以诊断<sup>[26]</sup>。因而, 对超声筛查发现的 CHD 胎儿进行 22q11 微缺失产前诊断, 及早进行出生缺陷干预及再发生育风险评估, 将成为产前诊断的重要课题; 此外, 由于 10%-15% 的 22q11 微缺失来自遗传, 有 22q11 微缺失生育史和夫妇双方中有 22q11 微缺失者再次妊娠时 also 需进行产前诊断。目前, 胎儿标本的采集主要依靠绒毛取样、羊水

穿刺或脐血管穿刺等有创性技术,进而对 22q11 微缺失的检测则有以下几种方法。

3.1 染色体核型分析 染色体核型分析包括普通带型分析(320~550条带)和高分辨技术(750~850条带)。尽管其很难检测出 22q11 微缺失,但因它能排除有无其他染色体异常(如 21-三体),且技术成熟、操作简单、费用经济,一般可用作检测 22q11 微缺失的初筛手段。

3.2 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) FISH 技术的原理是以荧光标记取代同位素标记 DNA 制备探针,与靶细胞进行原位杂交,杂交信号以荧光显示,如有结合位点缺失,则荧光缺失。此方法既有分子杂交的高度特异性和敏感性,又能在染色体原位显色,因而定位准确,结果稳定,且检测结果直观,所需标本少,已成为当前 22q11 微缺失检测的金标准。目前主要采用的探针有 TUPLE1 探针和 N25 探针,但这些探针主要分布 22q11 LCRA、LCRB 区域,对不经过探针位点的远端缺失和小片段缺失缺乏检测能力。另外, FISH 需要进行细胞培养和杂交,因而检测时间较长、操作复杂、成本较高。

3.3 多重 PCR 2006 年,国内学者易龙等<sup>[27]</sup>采用 22q11 TDR 区域 5 个四核苷酸重复的短串联重复序列多态性 (short tandem repeat polymorphisms, STRs) 位点为模板对 163 例 CHD 患者及其双亲进行多重 PCR 反应,来检测 22q11 微缺失,明确 5 个 STR 位点均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,可用于汉族人群多态性分析,其中 30 例患者经 FISH 和 STR-PCR 双盲检测结果一致,另 133 例中 STRs 检测发现 10 例 22q11 微缺失,7 例经 FISH 证实,1 例远端缺失和 2 例小片段缺失 FISH 未能检出,因而认为 STR-PCR 是一种比较可靠的检测技术。同年,巴西学者 L. Gioli-Pereira 等<sup>[28]</sup>通过 22q11 区域 4 个 SNPs 标记对 209 例正常人群进行检测,依据各个标记的杂合度计算其在巴西人群中 22q11 微缺失检测的特异性达 92.86%,并且其 PCR 产物经琼脂糖电泳即可区分,更为方便经济。总之,多重 PCR 技术随着遗传标记 (STRs、SNPs) 的认识进步而不断改进,克服了细胞培养的花费多、耗时长

的缺点。但是,该方法必须要有父母的 DNA 样品做对照才能出结果,而且对纯合子扩增产物为单一条带者,难于判别是否存在 22q11 微缺失。

3.4 实时荧光定量 PCR (real-time fluorescent quantitative PCR, FQ-PCR) 所谓 FQ-PCR,是指在 PCR 反应体系中加入荧光基团,利用荧光信号积累实时监测整个 PCR 进程,由于荧光信号强弱对应 DNA 扩增的量,从而可以计算出初始模板 DNA 的含量。2006 年,国内学者张晓青等<sup>[29]</sup>选用 22 号染色体上 UFDIL 为目的基因,以管家基因 S100 为内参照对 140 例 CHD 患者进行 22q11 微缺失的检测,发现 10 例 22q11 微缺失,有新鲜血液的 9 例均经 FISH 证实。因此,与多重 PCR 相比, FQ-PCR 有其独特的优越性,既弥补了多态性扩增不适用于全部人群的缺点,又很少受多重 PCR 各引物扩增效率不一的影响,且具有快速、简单、结果可靠(不受 PCR 污染影响)等明显优势。但它的应用仍有一定的局限性,如不能检测出染色体平衡易位和嵌合;实验中所需要的仪器设备比较昂贵,不易普及等。

3.5 比较基因组杂交 (comparative genomic hybridization, CGH) CGH 是一种全方位检测法,可以快速、系统地检测整个基因组内染色体的获得与丢失。其原理是用不同的荧光染料标记正常的基因组 DNA 和待测细胞的 DNA,再和正常中期染色体进行杂交,通过比较两种荧光信号的相对强弱对比率,了解待测组织 DNA 拷贝数的改变,同时在染色体上定位。由于普通 CGH 中期染色体的应用限制了基因组小片段 (<20 Mb) 的检出,用 cDNA 微阵列代替中期染色体后,其分辨率大大提高,产生了 array-CGH。Mantripragada 等<sup>[30]</sup>用 array-CGH 技术用于检测 22q11DS,以无重复序列的 PCR 池作为杂交目标,可以检测出 25kb 大小的缺失。Tokuyasu 等<sup>[31]</sup>采用了 2464 个分布在人类基因组上、平均间隔约为 1.4Mb 的探针对 44 例有 22q11 微缺失面容的患者进行了检测,发现有 TUPLE1 探针缺失的患者共 10 例,与 FISH (TUPLE1 探针) 结果完全一致, TUPLE1 探针的敏感性和特异性可达 100%,此外,还发现四名患者存在新的基因位点的缺失或获得,为 22q11 DS 候选基因的筛选提供了方

向。但由于 array-CGH 费用昂贵,尚不能应用到 22q11 微缺失的大规模筛查中;且对染色体的倒位和易位缺乏检测能力。

3.6 多重连接探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) MLPA 是 2002 年由荷兰的 Schouten 等<sup>[32]</sup>建立的一种灵敏度极高的相对定量技术,其原理是针对不同的目的基因序列分别设计一对上下游探针,若待测 DNA 样本中含有正常序列,上下游探针则可与其互补结合并通过连接酶连接成一条完整的探针,作为模板进行 PCR 反应;若目的基因有缺失,两条探针则不能连接,因而形成的模板减少,相应的,终产物的毛细管电泳峰高降低或峰面积减小;反之,目的基因有扩增时则导致毛细管电泳峰高升高或峰面积增大。所以,通过终产物电泳峰高或峰面积可判定是否存在基因缺失或扩增,如连续多个基因发生缺失或扩增,则可判定为基因片段的缺失或扩增。在 MLPA 中,被扩增的不是 DNA,而是连接后的探针,由于上游探针的 5 端和下游探针的 3 端含有共同的引物序列,所以采用一对引物即可同时对多个连接探针进行扩增,通量可达 40 个以上。目前,该技术已广泛应用于 DMD、家族性非息肉型结肠癌等多种遗传病的诊断中。

2005 年, Fernández L 等<sup>[33]</sup>对 30 例先前诊断有 22q11 微缺失的患者分别采用了 FISH、STRs、MLPA 三种方法(在 22q11 典型 3Mb 缺失区域的探针数分别为 1 个、8 个和 7 个)进行检测,比较发现 FISH 只能判定有无缺失,而 STRs 和 MLPA 还具有确定缺失片段大小的能力;STRs 检测时,7 例患者样本因缺少父母 DNA 样本作对照或多重 PCR 扩增失败而未能明确缺失大小,MLPA 则全部成功检出。2006 年,费城儿童医院的 Vorstman、Jalali 等<sup>[34]</sup>对 62 例经 FISH 证实的 22q11 区域基因拷贝数异常者采用 MLPA P023 试剂盒进行检测,通过 ROC 曲线分析示,以各探针位点基因拷贝数比值为 1、0.7(1 - 0.3)、1.3(1 + 0.3)分别来判定正常、缺失或扩增,敏感性和特异性分别为 0.95、0.99,且大多数探针比较稳定,因而认为 MLPA 是一种敏感性高、准确性高、快速经济的诊断方法。2007 年,

Andrea C. Stachon 等<sup>[35]</sup>对 51 例经 FISH(N25 或 TUPLE1 探针)证实的 22q11 微缺失和 12 例 FISH 阴性但有明显 22q11DS 表型的患者进行了 MLPA (P023 试剂盒)检测,发现 MLPA 的 22q11 微缺失结果与 FISH 一致,并分辨出四种大小的缺失片段,而 12 例 FISH 阴性的患者中也检测出 2 例 22q11 远端片段缺失。2008 年, Jalali 等<sup>[36]</sup>考虑仍有部分 22q11 微小缺失或扩增不能被现有的 FISH 探针或 MLPA P023 试剂盒检出,因而 MRC-Holland 公司设计了探针分布较密的 HD (high density)-MLPA22 试剂盒,共 45 个探针,与 MLPA P023 试剂盒相比,增加了 22q11 LCR E-H 区域的探针分布和 LCR A-D 区域的探针密度。他们对 363 例曾被 FISH、M-FISH、array-CGH 证实有 22q11 拷贝数目异常(包括缺失、扩增、易位等)的患者进行了 MLPA 检测,以各探针位点基因拷贝数比值为 1、0.7(1 - 0.3)、1.3(1 + 0.3)分别来判定正常、缺失或扩增,敏感性和特异性分别为 0.992、0.995,并且成功检出全部异常。因此, Jalali 等认为在病因不明需要筛选有无基因拷贝数异常时, array-CGH 是最好的选择,但由于它价格昂贵并不能广泛应用到日常的筛选中;而在有明确筛选方向时,如对 CHD 患者筛选有无 22q11 微缺失, HD-MLPA 则是性价比最高的方法,因它能检测出经典 FISH 探针以外的不典型缺失或扩增,且有快速、价廉、自动化等特点,不久有取代 FISH 的可能。由此可见, MLPA 尤其是 HD-MLPA 技术在较大基因多位点的定量研究中有着广泛的应用前景。

#### 4 展望

目前,国内外对 22q11 微缺失的研究主要着眼于出生以后的人群,而在产前诊断方面的报道鲜见;但从优生优育和节约社会资源的角度来看, 22q11DS 的产前诊断和二级干预已是当务之急。尽管其表型多种多样,尚缺乏统一的筛查标准,但如能从其常见、早见的 CHD 表型入手,采用合理的方法进行 22q11 微缺失检测,不但能够及早发现、干预阳性病例,而且也为人 22q11 微缺失的进一步研究提供更充分的依据。

## 参 考 文 献

- [1] Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A Population-Based Study of the 22q11.2 Deletion: Phenotype, Incidence, and Contribution to Major Birth Defects in the Population [J]. Pediatrics, 2003, 112(1):101-107.
- [2] Park IS, Ko JK, Kim YH, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: a Korean multicenter study [J]. Int J Cardiol, 2007, 114(2):147-149.
- [3] Tan KB L, Chew S K, Yeo G S H. 22q11.2 deletion syndrome in Singapore (2000-2003): a case for active ascertainment [J]. Singapore Med J, 2008, 49(4):286-289.
- [4] Gawde H, Patel ZM, Khatkhatey MI, et al. Chromosome 22 microdeletion by F. I. S. H. in isolated congenital heart disease [J]. Indian J Pediatr, 2006, 73(10):885-888.
- [5] Kapadia CR, Kim YE, McDonald-McGinn DM, et al. Parathyroid hormone reserve in 22q11.2 deletion syndrome [J]. Genet Med, 2008, 10(3):224-228.
- [6] McLearn-Tooke A, Barge D, Spickett GP, et al. Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(2):362-367.
- [7] Saitta SC, Harris SE, Gaeth AP, et al. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion [J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(4):417-428.
- [8] Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis [J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(4):489-501.
- [9] Shaikh TH, O'Connor RJ, Pierpont ME, et al. Low copy repeats mediate distal chromosome 22q11.2 deletions: sequence analysis predicts breakpoint mechanisms [J]. Genome Res, 2007, 17(4):482-491.
- [10] Lindsay EA, Botta A, Jurecic V, et al. Congenital heart disease in mice deficient for the DiGeorge syndrome region [J]. Nature, 1999, 401(6751):379-383.
- [11] Piotrowski T, Ahn DG, Schilling TF, et al. The zebrafish van gogh mutation disrupts Tbx1, which is involved in the DiGeorge deletion syndrome [J]. Development, 2003, 130(20):5043-5052.
- [12] Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome [J]. Lancet, 2003, 362(9393):1366-1373.
- [13] Zhang Z, Cerrato F, Xu H, et al. Tbx1 expression in pharyngeal epithelia is necessary for pharyngeal arch artery development [J]. Development, 2005, 1(23):5307-5315.
- [14] Ivins S, Lammerts van Beuren K, Roberts C, et al. Microarray analysis detects differentially expressed genes in the pharyngeal region of mice lacking Tbx1 [J]. Dev Biol, 2005, 285(2):554-569.
- [15] Yang L, Cai CL, Lin L, et al. Isl1Cre reveals a common Bmp pathway in heart and limb development [J]. Development, 2006, 133(8):1575-1585.
- [16] Zou D, Silviu D, Rodrigo-Blomqvist S, et al. Eya1 regulates the growth of otic epithelium and interacts with Pax2 during the development of all sensory areas in the inner ear [J]. Dev Biol, 2006, 298(2):430-441.
- [17] Maeda J, Yamagishi H, McAnally J, et al. Tbx1 is regulated by forkhead proteins in the secondary heart field [J]. Dev Dyn, 2006, 235(3):701-710.
- [18] Ilagan R, Abu-Issa R, Brown D, et al. Fgf8 is required for anterior heart field development [J]. Development, 2006, 133(12):2435-2445.
- [19] Nowotschin S, Liao J, Gage PJ, et al. Tbx1 affects asymmetric cardiac morphogenesis by regulating Pitx2 in the secondary heart field [J]. Development, 2006, 133(8):1565-1573.
- [20] Mahadevan NR, Horton AC, Gibson-Brown JJ. Developmental expression of the amphioxus Tbx1/10 gene illuminates the evolution of vertebrate branchial arches and sclerotome [J]. Dev Genes Evol, 2004, 214(11):559-566.
- [21] Cipollone D, Amati F, Carsetti R, et al. A multiple retinoic acid antagonist induces conotruncal anomalies, including transposition of the great arteries, in mice [J]. Cardiovasc Pathol, 2006, 15(4):194-202.
- [22] Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, et al. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome [J]. J Pediatr, 2003, 143(2):277-278.
- [23] Gothelf D, Michaelovsky E, Frisch A, et al. Association of the low-activity COMT 158Met allele with ADHD and OCD in subjects with velocardiofacial syndrome [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10(3):301-308.
- [24] Yamagishi H, Srivastava D. Unraveling the genetic and developmental mysteries of 22q11 deletion syndrome [J]. Trends Mol Med, 2003, 9(9):383-389.
- [25] Stalmans I, Lambrechts D, De Smet F, et al. VEGF: a modifier of the del22q11 (DiGeorge) syndrome [J]. Nat Med, 2003, 9(2):173-182.
- [26] 徐燕, 胡娅莉, 茹彤, 等. "胎儿心脏筛查指南"在妊娠中晚期胎儿筛查中的应用 [J]. 中华妇产科杂志, 2009, 2(44):103-107.

- [27] 许争峰, 易龙, 莫绪明, 等. 先天性心脏病患者 22q11 微缺失检测及相关分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(3): 250-255.
- [28] Goli-Pereira L, Pereira AC, Mesquita SM, et al. PCR screening for 22q11. 2 microdeletion: Development of a new cost-effective diagnostic tool[J]. Clin Chim Acta, 2006, 369(1): 78-81.
- [29] 张晓青, 许争峰, 易龙, 等. 实时荧光定量聚合酶链反应快速诊断 22q11 微缺失[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(20): 1409-1410.
- [30] Mantripragada KK, Tapia-Pérez I, Blennow E, et al. DNA copy-number analysis of the 22q11 deletion-syndrome region using array-CGH with genomic and PCR-based targets[J]. Int J Mol Med, 2004, 13(2): 273-279.
- [31] Tokuyasu TA, Cotter PD, Segraves R, et al. Detection of Single Clone Deletions Using Array CGH: Identification of Submicroscopic Deletions in the 22q11. 2 Deletion Syndrome as a Model System[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(9): 925-932.
- [32] Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification[J]. Nucleic Acids Res, 2002, 30(12): e57.
- [33] Fernández L, Lapunzina P, Arjona D, et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11. 2 deletion syndrome[J]. Clin Genet, 2005, 68(4): 373-378.
- [34] Vorstman JA, Jalali GR, Rappaport EF, et al. MLPA: A Rapid, Reliable, and Sensitive Method for Detection and Analysis of Abnormalities of 22q[J]. Hum Mutat, 2006, 27(8): 814-821.
- [35] Stachon AC, Baskin B, Smith AC, et al. Molecular Diagnosis of 22q11. 2 Deletion and Duplication by Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification [J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(24): 2924-2930.
- [36] Jalali GR, Vorstman JA, Errami A, et al. Detailed Analysis of 22q11. 2 With a High Density MLPA Probe Set[J]. Hum Mutat, 2008, 29(3): 433-440.

(收稿日期: 2009-05-04)

## 读者 · 作者 · 编者

## 本刊对于稿件规范用语的要求

1. 摘要: 论著性文章需附中、英文摘要, 均为 500 字(词)以上。摘要必须包括目的、方法、结果(列出主要数据)、结论 4 部分, 各部分冠以相应的标题。英文摘要应包括文题、文中所有作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市及邮政编码, 其后加列国名。

2. 关键词: 论著需分别在中、英文摘要后标引 2~5 个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。若无相应的词, 可按下列方法处理: 可选用直接相关的几个主题词进行组配; 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词; 必要时, 可采用习用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按 MeSH 表还原为全称, 如“HbsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。关键词之间用“;”分隔, 每个英文关键词首字母大写。

3. 医学名词和药物名称: 医学名词以 1989 年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定并公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准, 尚未公布者以人民卫生出版社所编《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用化学工业出版社 1995 年出版的《中华人民共和国药典》或卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》中的名称, 英文药物名称则采用国际非专利药名, 不用商品名。

4. 缩略语: 文中尽量少用。必须使用时于首次出现处先列出其全称, 然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语, 后两者间用“;”分开。

5. 计量单位: 执行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》, 并以单位符号表示, 具体使用参照中华医学杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用(第 3 版)》一书。首次出现不常用法定计量单位时在括号内注明与旧制单位的换算关系。量的符号一律用斜体字母, 如吸光度(旧称光密度)的符号为 A。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部