

# CNV-seq 联合 STR 技术在早期稽留流产遗传学诊断中的应用

曾秋婷<sup>1</sup> 范舒舒<sup>1</sup> 刘玉兰<sup>1</sup> 林震鸣<sup>1</sup> 马占忠<sup>2\*</sup>

1. 汕头大学医学院附属粤北人民医院, 广东 韶关 512026; 2. 暨南大学附属顺德医院检验科, 广东 佛山 528305

**【摘要】 目的** 探讨低深度全基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)联合短串联重复序列(short tandem repeat, STR)分型技术在早期稽留流产组织遗传学分析中的应用价值,明确流产病因,为优生优育提供指导。**方法** 选取2023年9月至2025年4月在汕头大学医学院附属粤北人民医院确诊的155例早期稽留流产患者,采用CNV-seq与STR分型技术对流产组织进行遗传学检测,分析染色体异常类型及其与流产次数的相关性。**结果** 染色体异常检出率:155例样本中检出染色体异常89例(57.4%),其中数目异常67例(75.3%),包括非整倍体58例(以16-三体最常见)、三倍体4例及嵌合体5例;染色体结构异常(>5Mb)致病性1例(1.1%);微缺失/微重复21例(23.6%),其中致病性拷贝数变异(pathogenic copy number variation, pCNV)3例和临床意义不明拷贝数变异(variant of uncertain significance copy number variation, VUS-CNV)18例。流产次数:流产次数 $\geq 2$ 次组与 $< 2$ 次组的胚胎染色体数目异常率(44.9%比43.7%)及拷贝数变异率(25.6%比28.6%)均无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论** 染色体异常是早期稽留流产的主要遗传学病因。CNV-seq联合STR分型技术可全面解析流产组织的遗传学异常,为临床遗传咨询及再生育决策提供精准依据。

**【关键词】** 拷贝数变异测序;短串联重复序列;早期稽留流产;胚胎染色体异常;流产遗传学病因

**【中图分类号】** R715.2

**【文献标识码】** A

## Application of combined CNV-Seq and STR genotyping in genetic diagnosis of early missed abortion

Zeng Qiuting<sup>1</sup>, Fan Shushu<sup>1</sup>, Liu Yulan<sup>1</sup>, Lin Zhenming<sup>1</sup>, Ma Zhanzhong<sup>2\*</sup>

(1. Yuebei People's Hospital Affiliated to Shantou University Medical College, Shaoguan, Guangdong 512026, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The Affiliated Shunde Hospital of Jinan University, Foshan, Guangdong 528305, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the application value of low-coverage whole-genome copy number variation sequencing (CNV-seq) combined with short tandem repeat (STR) genotyping in genetic analysis of early missed abortion tissues, aiming to elucidate the etiology of abortion and provide guidance for better birth outcomes. **Methods** A total of 155 patients with early missed abortion diagnosed at Yuebei People's Hospital Affiliated to Shantou University Medical College from September 2023 to April 2025 were enrolled. Genetic analysis of abortion tissues was performed using CNV-seq and STR genotyping to characterize chromosomal abnormalities and their correlations with abortion history. **Results** The overall detection rate of chromosomal abnormalities was 57.4% (89/155), including 67 cases (75.3%) of numerical abnormalities (58 aneuploidies with trisomy 16 being most prevalent, 4 triploidies, and 5

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.04.007

基金项目:广东省卫生健康适宜技术推广项目(202405201522156640)

\* 通信作者:马占忠, E-mail: mazhanzhong816@163.com

mosaics); One case (1.1%) of pathogenic chromosomal structural abnormality ( $>5$  Mb); 21 cases (23.6%) of microdeletion/microduplication (3 pathogenic CNVs and 18 variants of uncertain significance [VUS]). No significant differences were observed in either numerical (44.9% vs 43.7%) or copy number variation (25.6% vs 28.6%) rates between patients with  $\geq 2$  previous abortions and those with  $< 2$  abortions (both  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Chromosomal abnormalities constitute the primary genetic etiology of early missed abortion. The combined CNV-seq and STR genotyping approach provides comprehensive genetic profiling of abortion tissues, offering precise guidance for clinical genetic counseling and reproductive decision-making.

**【Key words】** Copy number variation sequencing (CNV-seq); Short tandem repeat (STR); Early missed abortion; Embryonic chromosomal abnormalities; Genetic etiology of abortion

稽留流产(missed abortion, MA)是一种特殊类型的自然流产,其特征为胚胎或胎儿死亡后滞留宫腔未能及时自然排出<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示,MA在育龄期妇女中的发病率高达15%~20%,且呈持续上升趋势<sup>[2,3]</sup>。该病症不仅可能引发凝血功能障碍,增加弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)风险,还与复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的发生密切相关<sup>[4]</sup>。值得注意的是,部分患者因继续妊娠意愿而延迟干预,这可能对生殖健康及后续妊娠结局产生不良影响<sup>[5]</sup>。因此,深入探究MA的病因学机制具有重要临床意义。

目前研究表明,MA的致病因素具有高度异质性,涉及胚胎因素、母体因素、环境因素及免疫功能异常等多个方面,其中胚胎染色体异常占比最高( $>50\%$ )<sup>[6-8]</sup>。随着分子诊断技术的发展,基于二代测序的拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)技术因其操作简便、通量高、样本需求量低等优势,已逐步取代传统核型分析成为MA遗传学诊断的主要手段,尤其在微缺失/微重复综合征的检测中展现出卓越的敏感性和特异性<sup>[9]</sup>。然而,该技术对多倍体、特殊嵌合体及单亲二体等遗传异常的检出存在局限性。最新研究证实,短串联重复序列(STR)分型技术联合CNV-seq可有效突破这一技术瓶颈,同时能鉴别母源污染等干扰因素<sup>[10]</sup>。

基于此,本研究拟采用CNV-seq联合STR分型技术,系统分析早期MA流产组织中染色体数目异常(非整倍体、多倍体)及结构变异(CNV),旨在

为临床提供更精准的遗传学诊断依据。该研究不仅有助于完善早期MA的病因学理论体系,更能为患者提供个体化的再生育风险评估,对改善妊娠结局和缓解患者心理压力具有重要价值。

## 1 资料与研究方法

### 1.1 资料

1.1.1 一般资料 收集2023年9月至2025年4月在汕头大学医学院附属粤北人民医院因为胚胎停育而确诊MA并接受清宫术的155例患者。本研究经汕头大学医学院附属粤北人民医院医学伦理委员会审批通过,批件号[YBEC-KY(2024)第(032)号]。

1.1.2 MA诊断标准 超声诊断标准<sup>[11]</sup>:①超声检查提示孕囊未见胎心搏动且头臀长 $\geq 7$ mm;②宫内未见胚胎且孕囊平均直径 $\geq 25$ mm;③宫内未见卵黄囊,14天后仍未见胎心搏动;④宫内可见卵黄囊,11天后仍无胎心搏动。

1.1.3 纳入标准:①经B超显示孕囊种植于宫内且胚胎发育停止符合MA的诊断标准;②年龄18~45岁;③孕周5~21周;④患者签署知情同意书,自愿接受胚胎组织遗传学检测;⑤流产物组织完整,满足检测要求;⑥对于流产次数 $\geq 2$ 次患者仅纳入本次稽留流产组织标本,既往流产次数通过查阅门诊/住院病历系统获取,不要求既往均有组织染色体结果。

1.1.4 排除标准:①合并子宫解剖异常(如子宫肌瘤、子宫内膜异位症等);②存在明确感染或免疫因素导致的流产;③合并严重内分泌代谢疾病(如未控制的糖尿病、甲状腺功能异常等);④样本质量不符合检测标准。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集与处理 清宫术后立即收集流产组织,于无菌条件下用生理盐水反复漂洗 3~5 次以去除母血污染,随后置于无菌冻存管中,-80℃保存备用。

1.2.2 CNV-seq 检测 ①DNA 提取:采用 QIAamp DNA Mini Kit(Qiagen)提取组织 DNA,经 Nanodrop 2000 检测浓度及纯度(A260/280 比值 1.7~2.0);②文库构建:使用华大基因染色体拷贝数变异检测试剂盒(DNBSEQ-G50)进行文库制备;③测序分析:在 MGI SEQ-200 测序平台进行高通量测序(PE50),原始数据经 BWA 比对后,采用 CNVcaller 软件分析染色体 Z 值及 >100kb 的拷贝数变异(CNV)。

1.2.3 STR 分型检测 ①DNA 提取:同 1.2.2 步骤;②PCR 扩增:采用达瑞生物染色体多重 STR 分型试剂盒(21/18/13/X/Y)扩增目标 STR 位点;21、18、13 及性染色体上共 20 个 STR 位点,其中 21 号染色体 6 个 STR 位点(21q11.2、D21s1411、D21S1412、D21S1414、D21S1433、D21S1445),18 号染色体 4 个 STR 位点(D18S1002、D18S386、D18S391、D18S535),13 号染色体 4 个 STR 位点(D13S305、D13S628、D13S634、D13S742),性染色体 2 个基因位点及 4 个 STR 位点(AMXY、SRY、DXS1187、DXS6809、DXS981、DXS8377)。③毛细管电泳:ABI3130xl 平台电泳分离,GeneMapper ID V3.2 软件分析等位基因片段。

1.2.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。计数资料以频数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 染色体异常总体分布 本研究 155 例早期 MA 流产物样本均成功完成 CNV-seq 联合 STR 检测。结果显示,染色体异常检出率为 57.4%(89/155),其中数目异常占 75.3%(67/89),染色体结构异常(>5Mb)致病性占 1.1%(1/89)和微缺失/微

重复占 23.6%(21/89)。染色体正常样本 42.6%(66/155)(见表 1)。

表 1 MA 流产组织染色体异常分布			
类别	例数 (例)	总体占比 (%)	异常组占比 (%)
染色体正常	66	42.6	—
数目异常	67	43.2	75.3
三体	44	28.4	49.4
双重三体	6	3.9	6.8
单体	5	3.2	5.6
三体+单体	2	1.3	2.3
双重三体+单体	1	0.6	1.1
三倍体	4	2.6	4.5
嵌合体	5	3.2	5.6
结构异常(>5Mb)	1	0.6	1.1
微缺失/微重复(<5Mb)	21	13.6	23.6
pCNV	3	2.0	3.4
VUS-CNV	18	11.6	20.2
合计	155	100	100

注:pCNV:致病性 CNV;VUS-CNV:临床意义不明的 CNV。

2.2 染色体数目异常特征 染色体数目异常以非整倍体为主(86.6%,58/67),其中三体最常见(65.7%,44/67)。16-三体(19.4%,13/67)和 22-三体(9.0%,6/67)发生率最高。性染色体异常均为 X 单体(7.5%,5/67)。发现 5 例嵌合体(7.5%,5/67),均为 46,XX/46,XY 型,具体表现为 X 染色体嵌合缺失/重复(嵌合比例为 22%~33%)伴 Y 染色体嵌合缺失/重复(嵌合比例为 23%~34%)(见表 2 和图 1)。

表 2 非整倍体染色体分布			
染色体	例数 (例)	总体占比 (%)	异常组占比 (%)
2-三体	2	1.3	2.2
5-三体	1	0.6	1.1
7-三体	3	1.9	3.4
8-三体	2	1.3	2.2
9-三体	1	0.6	1.1
11-三体	1	0.6	1.1
12-三体	1	0.6	1.1
13-三体	1	0.6	1.1
14-三体	3	1.9	3.4
15-三体	3	1.9	3.4
16-三体	13	8.4	14.6
18-三体	3	1.9	3.4
19-三体	1	0.6	1.1
21-三体	3	1.9	3.4
22-三体	6	3.9	6.8
合计	44	28.0	49.4

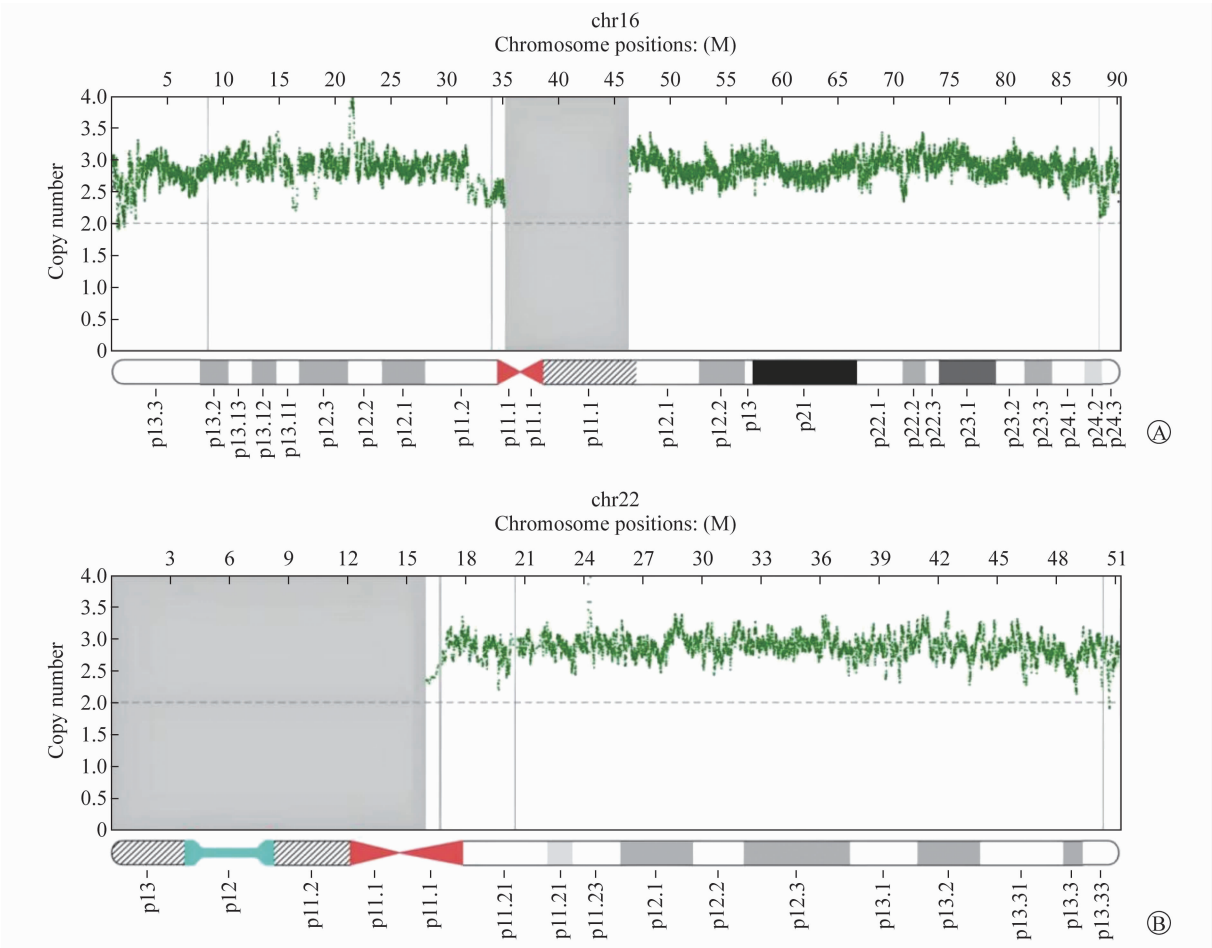


图 1 CNV-seq 测序图 A:16-三体型;B:22-三体型

2.3 染色体结构异常特征 染色体结构异常(> 5Mb)致病性 1 例为 8 号染色体长臂 54.38Mb 和 44.94Mb 两段重复合并短臂 43.83Mb 缺失的复杂重排,该异常由大片段缺失/重复组成,属拷贝数不平衡型结构变异(见表 3)。

表 3 致病性 CNV 检测结果				
染色体	基因组坐标(GRCh37)	类型	大小	
8 号染色体	[GRCh37]8p23.3p11.1 chr8:g.10132_43838887del	缺失	43.83Mb	
	[GRCh37]8q21.3q24.3 chr8:g.91862810_146245914dup	重复	54.38Mb	
	[GRCh37]8q11.1q21.3 chr8:g.46923591_91862810dup	重复	44.94Mb	

2.4 染色体微缺失/微重复特征 21 例微缺失/微重复样本中共检出 32 个 CNV,其中 3 个为致病性 CNV 均位于 15q11.2 区域,片段大小 0.55~3.99Mb,其余 29 个为临床意义不明变异。

2.5.1 流产次数 流产次数≥2 次与<2 次组间,染色体数目异常率(44.9%比 43.7%, $P=0.562$ )和拷贝数变异率(25.6%比 28.6%, $P=0.682$ )均无显著差异(见表 4)。

2.5 临床因素分析

表 4 流产次数与染色体异常的关系[例(%)]						
组别	数目异常	$\chi^2$	$P$ 值	拷贝数变异	$\chi^2$	$P$ 值
流产次数≥2 次(n=78)	35(44.9)	0.337	0.562	20(25.6)	0.168	0.682
流产次数<2 次(n=77)	31(43.7)			22(28.6)		

### 3 讨论

稽留流产(MA)作为临床常见的妊娠并发症,其发病机制与胚胎染色体异常密切相关<sup>[12]</sup>。染色体异常引起的变化可导致胚胎组织的遗传学信息发生或多或少的改变,从而导致正常的细胞增殖出现相应的变化,最终引起胚胎停止发育,它包括染色体数目异常(非整倍体、多倍体、嵌合体等)和结构的异常(包括染色体大片段缺失/重复以及致病基因组拷贝数变异)<sup>[13,14]</sup>。对CNV的致病性评估,可参照美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)最新指南<sup>[15]</sup>,将CNV分为5级:①致病性(pCNV);②可疑致病性(LpCNV);③临床意义不明CNV(VUS-CNV);④可能良性(LB-CNV);⑤良性(B-CNV)。

本研究通过CNV-seq联合STR分型技术检测发现,155例早期MA样本中染色体异常检出率为57.4%(89/155),这一结果与现有研究一致<sup>[16]</sup>,进一步证实了染色体异常在早期MA发病中的重要作用。染色体异常主要通过以下途径导致胚胎发育停滞:①基因剂量失衡影响关键发育通路;②基因组不稳定性引发细胞凋亡;③印记基因表达紊乱<sup>[17-19]</sup>。本研究中发现的染色体异常主要包括数目异常(75.3%)、结构异常(>5Mb)(1.1%)和微缺失/微重复(23.6%)。染色体数目异常中,16-三体(19.4%)和22-三体(9.0%)的高发特征与减数分裂错误导致的常染色体不分离机制相符<sup>[20,21]</sup>。染色体单体有5例,均为性染色体单体,是性染色体丢失导致的非整倍体,相关综合征为“特纳综合征”,可导致胎儿发育迟缓,身体矮小,先天性性腺发育不良等<sup>[22]</sup>,这表明其也是早期MA中常见的因素之一。5例嵌合体均为46,XX/46,XY型,具体表现为X染色体嵌合缺失或重复,以及Y染色体嵌合缺失或重复。X染色体嵌合比例22%~33%,Y染色体嵌合比例23%~34%。这些嵌合体的存在提示了胚胎发育早期染色体分离的复杂性,可能与胚胎停止发育有关<sup>[23]</sup>。

染色体结构异常包括重复、缺失、异位、倒位、插入等,本研究中流产组织染色体结构异常为重复、缺失或重复与缺失并存。值得注意的是,早期MA组织中检出1例8号染色体复杂非平衡重排:8p23.3→p11.1缺失43.83 Mb,合并8q11.1→q24.3重复99.32 Mb,为国内罕见的大片段结构异常(>140 Mb)。8p23.3区域含心脏发育关键基因GATA4,其缺失可影响嵴神经细胞增殖及后续分化<sup>[24]</sup>;8q24.3区段包含MYC基因,其剂量增加表达可能通过促凋亡通路加剧胚胎发育停滞<sup>[25]</sup>;二者协同作用可能是导致本例流产的遗传学基础。建议对该夫妇外周血行CNV检测,以明确是否存在平衡性重排并评估再发风险。

CNV-seq技术准确率、灵敏度均较高,可检测100 kb以上片段大小。在21例微缺失/微重复样本中,检出3例为致病性CNV和18例临床意义不明的CNV,其片段均<5Mb,这是常规染色体核型分析方法不能或不易发现的。另外,对于检出的32个CNV,其与早期MA的因果关系尚未确立。ACMG现行分级主要基于对活产儿或儿童表型的研究,适用于孟德尔遗传病相关基因的变异评估,但尚缺乏针对早期胚胎致死表型(如MA)的特异性标准。例如,本研究检出的3例15q11.2缺失虽判定为“致病”,但现有研究中仅支持其与Prader-Willi/Angelman综合征相关,尚无证据表明该缺失可直接导致胚胎发育停滞或早期流产<sup>[26,27]</sup>。因此,不宜把所有“致病”标签等同于流产病因,尤其对VUS-CNV更需谨慎。

针对早期稽留胚胎组织中检出的VUS-CNV,建议采集父母外周血行CNV检测,以明确变异来源(遗传或新发突变)。Liu Y等<sup>[28]</sup>在产前队列中证实,82.3%的胎儿VUS-CNV经父母来源验证后被降级为可能良性或良性。虽然稽留流产物无法像活产胎儿那样获取详细的宫内影像与生长曲线,但区分遗传与新发仍具重要价值。若VUS-CNV为父母遗传,提示再发风险低;若为新发突变,则需进一步结合CNV片段大小、区域基因剂量敏感性、

家族史等信息进行综合评估。能够建立早期 MA 的 VUS-CNV 随访库并动态重分类,可为后续妊娠的遗传咨询提供循证依据。

CNV-seq 联合 STR 分型相较于传统核型分析技术具有以下优势:①分辨率高;②样本要求降低,无需活细胞培养;③检测周期缩短;④通过 STR 分型有效补充了 CNV-seq 在单亲二体和三倍体检测方面的局限性。值得注意的是,与一次性能检出全基因组 CNV 及三倍体的染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis, CMA)相比, CNV-seq 对 $\geq 100$  kb 片段的 CNV 检出灵敏度与之相当,但无需探针杂交、成本更低;而联合 STR 分型后,可同步确认单亲二体和三倍体,且在微量样本时降解流产组织中仍可成功检测,更适用于常规核型分析失败或标本量极低的情况。

在临床相关因素分析中显示,流产次数与染色体异常率无显著差异( $P>0.05$ )的结果提示,偶发性早期 MA 与复发性流产可能存在不同的病因学基础。

本研究的样本量相对有限,缺乏长期随访数据。未来研究将着重于建立早期 MA 特异性 CNV 临床解读标准;探索表观遗传学改变在 MA 中的作用和开发基于多组学数据的预测模型。

综上所述,本研究证实 CNV-seq 联合 STR 分型技术可作为早期 MA 遗传学诊断的首选方案。可以明确流产病因,为临床遗传咨询和精准诊疗提供科学依据。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 吕若婵,张林爱. 稽留流产病因学的相关研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(10): 10-13.
- [2] 赵蒙. 彩色多普勒超声检测稽留流产患者子宫动脉、螺旋动脉血流动力学的意义分析[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(18): 2220-2223.
- [3] 胡立娜,王松伟,邓瑶,等. 基于实验室指标检测建立预测稽留流产模型的临床价值[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(8): 1021-1026.
- [4] 解雁飞,李红梅,巴凌新,等. CNV-seq 结合 STR 技术在稽留流产遗传学病因分析中的应用[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2024, 22(3): 54-57+62.
- [5] 温水香,林珠妹,潘雨晴,等. 稽留流产患者高危因素分析[J]. 基层医学论坛, 2024, 28(20): 12-15.
- [6] 黄晓珍,刘明星,许培,等. 早期胚胎停育患者中绒毛染色体异常的相关因素分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(21): 2937-2941.
- [7] 闵爱萍,许洪梅,冯欣,等. 100 例稽留流产的病因分析[J]. 广东医科大学学报, 2022, 40(2): 222-225.
- [8] 陈敏,徐素君,雷丽红,等. 569 例稽留流产的流行病学特征及影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(2): 146-149.
- [9] 李金玲,贾若,刘东东,等. CNV-seq 在流产物遗传学检测中的应用及相关基因的富集分析[J]. 海南医学, 2024, 35(4): 537-541.
- [10] 张倩,吴东,肖海,等. 基因组拷贝数变异测序联合短串联重复序列分型在孕早期自然流产病因分析中的应用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(1): 81-85.
- [11] 郑峥,顾向应,刘欣燕,等. 早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 70-73.
- [12] 崔凤姬,张志强,张明杰,等. 自然流产绒毛低深度全基因组测序的遗传学病因分析[J]. 智慧健康, 2021, 7(19): 73-75.
- [13] 李芳,宋丹,丁永慧,等. 高通量测序技术在 60 例孕早期稽留流产绒毛组织染色体基因检测中的应用[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(12): 1162-1164.
- [14] 张羽,刘琰,李兰兰,等. 稽留流产绒毛染色体通量测序技术检测 235 例结果分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 73-76.
- [15] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [16] 张志英. CNV-seq 联合 STR 分型在流产病因染色体异常分析中的应用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [17] ZHANG J, LV J, QIN J, et al. Unraveling the mysteries of early embryonic arrest: genetic factors and molecular mechanisms[J]. J Assist Reprod Genet, 2024, 41(12): 3301-3316.
- [18] CHEN Z, JIANG L, SU M, et al. NLRP7 maintains the genomic stability during early human embryogenesis via mediating alternative splicing[J]. Commun Biol, 2025, 8(1): 125.

- [19] EGGERMANN T, PEREZ DE NANCLARES G, MAHER ER, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci[J]. Clin Epigenetics, 2015, 7: 123.
- [20] HASSOLD T, HALL H, HUNT P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16 (2): R203-R208.
- [21] ZHOU L, LI H, XU C, et al. Characteristics and mechanisms of mosaicism in prenatal diagnosis cases by application of SNP array[J]. MolCytogenet, 2023, 16(1): 13.
- [22] 王珺, 陈书强, 高玲霞, 等. 1317 例早期流产患者绒毛染色体检测结果分析[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(1): 7-11.
- [23] 覃颖, 毛锦江, 钟文富. 拷贝数变异测序在稽留流产遗传学检测中的应用[J]. 海南医学, 2023, 34(8): 1148-1151.
- [24] 郭舒瑜. 转录因子 GATA4 调控神经嵴细胞进而影响相关衍生组织发育的机制研究[D]. 南京医科大学, 2018.
- [25] 邱惠国, 陈波. 8q24. 13q24. 23 微重复病儿 1 例的临床及遗传学分析[J]. 安徽医药, 2023, 27 (12): 2487-2489.
- [26] BUTLER MG. Prader-Willi syndrome and chromosome 15q11.2 BP1-BP2 region: a review[J]. Int J MolSci, 2023, 24(5): 4271.
- [27] SAHOO T, BACINO CA, GERMAN JR, et al. Identification of novel deletions of 15q11q13 in angelman syndrome by array-CGH: molecular characterization and genotype-phenotype correlations [J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15(9): 943-949.
- [28] LIU Y, PENG Y, LIANG Z, et al. Parent-of-origin testing of prenatal copy number variations: a retrospective study of 167 family cases[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 5979.

(收稿日期: 2025-10-17)

编辑: 姚红霞

## 本刊在京东和天猫提供期刊线上订阅服务啦

为了方便广大读者订购本杂志编辑部已发行的过往期刊, 现特许“贝叶图书专营店”在京东及天猫商城提供服务, 可以搜索“产前诊断杂志”获得订购链接。下单购买时请明确注明需要哪一年出版的第几期杂志(每期杂志包括纸质导读本及光盘一套)。