



2024 浙江省医学会 医学遗传学学术会议

论文汇编

主办单位：浙江省医学会医学遗传分会
协办单位：嘉兴市妇幼保健院 嘉兴市医学会 浙江省医学遗传学重点实验室



一例 γ 链 Gly313Glu 变异引起的遗传性异常纤维蛋白原血症导致复发性流产

王晓欧

温州医科大学附属第二医院

目的 对 1 例 FGG 基因变异所致的遗传性异常纤维蛋白原血症 (congenital dysfibrinogenemia, CD) 家系进行临床表型和基因型分析, 探讨基因变异和反复性流产发生的关系。方法 收集先证者及家系成员 (3 代 7 人) 的临床资料, 采集外周血进行常规凝血功能筛查试验; Sanger 测序法筛查纤维蛋白原 (Fg) 三个基因 FGA、FGB 和 FGG 基因变异位点, 以明确表型和基因型诊断。使用 ClinVar、HGMD、ExAC、1000G 和 gnomAD 等数据库针对候选变异进行检索; 用生物信息学软件预测变异致病性和突变 Fg 功能。结果 该家系共检出突变基因 (FGG 基因 c.938G>A) 携带者 4 名, 临床表型和基因型均符合 CD 诊断; 先证者丈夫与其近亲婚配, 携带同样的基因突变位点。三个生物信息学预测软件均提示 c.938G>A 变异有害性变异; 蛋白建模示 γ Gly313Glu 突变改变了 Fg 分子的 α 螺旋结构, 从而影响其所在的 D 区功能。另先证者 FGB 基因存在 c.1472G>A (p.B β Arg478Lys) 杂合多态性改变。结论 p. γ Gly313Glu 变异和 p.B β Arg478Lys 多态性改变与先证者反复流产有关, 为先证者后续不育不孕的诊治、家系遗传咨询和产前诊断提供了依据; c.938G>A (p. γ Gly313Glu) 变异为新变异, 拓宽了 FGG 基因突变谱。

一个线状体肌病家系的产前诊断

范丽红

湖州市妇幼保健院

目的 对孕期超声提示胎儿皮肤软组织增厚及上下肢姿势固定的一个家系进行全外显子组测序，以明确其病因，为该家系遗传咨询提供依据。**方法** 对该家系进行全外显子测序分析以及 Sanger 测序验证，用在线生物信息软件分析氨基酸变异位点的保守性，分析变异对蛋白质功能的影响，并对变异位点进行蛋白模型分析，最终对该家系进行遗传学咨询。**结果** 产前超声提示胎儿胎儿肠腔积液伴颈部及背部皮肤软组织增厚，胎儿上肢及下肢姿势较固定；家系全外显子组测序发现胎儿存在 ACTA1 基因新发杂合变异 c. 355G>A (p. Glu119Lys)，并被判读为可能致病性变异。**结论** 结合临床表现与全外显子组测序的结果，胎儿被诊断为线状体肌病，其病因为 ACTA1 基因杂合变异；上述结果为胎儿的产前诊断及该家系的遗传咨询提供了依据。

对三个患有胎儿运动障碍变形序列家系的 *TTN* 突变鉴定

范丽红

湖州市妇幼保健院

背景: *TTN* 是一个复杂的基因, 具有非常大的基因组和高度重复的基因结构。据报道, *TTN* 的致病变异可引起一系列骨骼和心脏相关疾病。纯合或复合杂合突变往往导致广泛的表型, 表现为先天性或儿童期发病。这些特征的发作和严重程度与 *TTN* 变异的类型和位置相关。

方法: 对三个无亲缘关系的胎儿运动障碍变形序列 (FADS) 家族进行全外显子组测序, FADS 主要表现为胎动减少和肢体挛缩。进行 Sanger 测序以确认变异, 并通过 RT-PCR 进行功能分析。

结果: 在来自三个家庭的五个患病胎儿中共同观察到了 *TTN* 基因的仅元转录突变 c. 38876-2A>G, 并且在反式位置各自有一个截短变异。桑格测序显示, 所有的胎儿变异都遗传自父母。RT-PCR 分析显示 c. 38876-2A>G 导致两种异常剪接, 包括 199 号内含子的延伸和 200 号外显子中 8 个碱基的跳跃。

结论: 在这里, 我们报告了三个表现为 FADS 的由四种 *TTN* 变异引起的中国家庭。此外, 我们的研究表明, 致病性仅元转录的 *TTN* 变异可以隐性方式导致在产前可识别的缺陷。

GPSM2 的敲降在少弱精症的病理机制探究

廖凯

宁波大学附属妇女儿童医院

目的：为了探究 GPSM2 的敲降导致的少弱精症的病理机制。

方法：本项目利用 siRNA 干扰和生精小管注射快速构建 GPSM2 敲降的小鼠模型；并利用 CASA 检测、HE 染色和免疫荧光试验深度鉴定病理表型；利用 GC-2 精母细胞系、IP 和 Pull-down 等技术探究 GPSM2 敲降后对重要染色体分离调控蛋白 NUMA 的机制影响。

结果：本研究通过 GC-2 精母细胞系和睾丸生精小管注射 siRNA 的小鼠为模型，流式细胞术试验证实：相比 NC 对照组，GPSM2 的敲降会导致小鼠睾丸内单倍体精子细胞数比例显著减少 (NC 组：57.8%，GPSM2-siRNA 组：5.49%)，二倍体细胞比例显著增多 (NC 组：10.6%，GPSM2-siRNA 组：53.8%)。CASA 检测小鼠表现少弱精症；小鼠睾丸切片和 GC-2 细胞爬片免疫荧光试验显示：GPSM2 的敲降并没有影响精母细胞第一次减数分裂分裂期之前的生物学事件；体内的 IP 试验证明：GPSM2 蛋白的 N 端可以与 NUMA 蛋白的 C 端在体内互作结合；体外 Pull-down 试验证明：GPSM2 蛋白的 N 端可以与 NUMA 蛋白的 C 端在体外互作结合。GPSM2 的敲降会导致 NUMA 蛋白不能定位在纺锤体两极，GC-2 细胞染色体阻滞在赤道板无法向两极分离，但它的干扰似乎并不影响 Dynactin-Dynein 复合蛋白的定位。

结论：GPSM2 的敲降会影响与染色体分离重要调控蛋白 NUMA 的结合，导致该复合蛋白无法定位在纺锤体两极，造成精母细胞 MI 中期阻滞，引发少弱精症。

肿瘤恶病质个体特异性：源自癌代谢物 D2HG 介导的肿瘤-骨骼肌相互作用

杨全军

上海交通大学医学院附属第六人民医院

背景和目的：肿瘤恶病质的特点是体重减轻和骨骼肌萎缩。基于分解代谢上调和合成代谢下调的骨骼肌萎缩机制，恶病质表现为肿瘤相关代谢产物异常产生和积累。积累的代谢物不仅作为生物标志物预后肿瘤恶病质发生发展，也会通过代谢网络调控影响机体代谢稳态和蛋白合成/分解代谢。本研究通过筛选肿瘤产生的代谢物对骨骼肌组织的影响，研究了肿瘤遗传突变介导的癌代谢物代谢积累促进肿瘤恶病质进展。

方法：我们基于文献搜索肿瘤恶病质相关代谢产物，并使用体外肌管分化模型来筛选干扰肌肉萎缩中的代谢物。在评估代谢产物功能后，我们通过癌基因突变建立了代谢微环境，以揭示代谢产物介导肌肉蛋白水解的机制。此外，我们过表达下游代谢酶基因，并且通过 IDH1 抑制剂调控代谢功能活性研究肿瘤恶病质个体化治疗的可能性。

结果：我们共筛选出 157 种恶病质相关代谢产物和肿瘤代谢产物，并用体外肌管分化模型筛选出 19 种代谢产物。D-2-羟基戊二酸 (D2HG) 和富马酸盐处理导致肌管宽度缩短，并增加 E3 泛素连接酶 Trim63 和 Fbxo32 的 mRNA 表达。RNA 测序显示 D2HG 诱导了明显的转录和代谢变化。然后，我们收集了 149 名肿瘤患者，并在 19 名 D2HG 高于非突变患者的患者中证实了 IDH1 突变 ($p < 0.0001$)。此外，8 名患有 IDH1 突变和恶病质综合征的肿瘤患者具有更高的 D2HG ($p < 0.0002$)。在小鼠癌症恶病质模型中，CT26 癌症细胞中突变的 IDH1 (R132H) 加速了肌肉萎缩并降低了总生存率。在携带共同 IDH1 肿瘤的小鼠中在 DPI 17 处和在携带野生型肿瘤的小鼠的 DPI 22 处观察到恶病质。在分化良好的肌管中过表达的 D-2 羟基戊二酸脱氢酶 (D2hgdh) 可以减轻 $93 \mu\text{M}$ D2HG 诱导的肌管宽度缩短和 E3 连接酶上调。转录组学和代谢组学揭示了 D2HG 诱导的 NADH/NAD⁺ 模式。此外，IDH1 抑制剂伊沃西替尼治疗通过改善肌肉面积、保留腓肠肌质量、降低 E3 连接酶 mRNA 表达和血清 D2HG 浓度，延缓了癌症恶病质的进展。

结论：晚期肿瘤恶病质也具有个体差异的遗传特异性，IDH1 突变的肿瘤患者会导致 D2HG 积累，损伤骨骼肌蛋白合成和降解，引起骨骼肌萎缩和肿瘤恶病质发病进程加快，导致晚期恶病质死亡率升高。本文发现抑制 IDH1 抑制可以延缓肿瘤患者恶病质的发生，提示肿瘤恶病质患者进行个体化治疗的重要性，恶病质不是肿瘤发展的必然阶段。

先天性心脏病胎儿的基因检测结果及预后

刘姣

丽水市妇幼保健院

目的 探讨单核苷酸多态性微阵列分析 (SNP array) 在先天性心脏病 (CHD) 胎儿遗传学诊断中的应用价值及 CHD 胎儿的预后。**方法** 对 2016 年 1 月至 2020 年 6 月期间, 在丽水市妇幼保健院和金华市妇幼保健院产前诊断中心产前超声诊断为 CHD 的胎儿, 分为单纯心脏结构异常组 (76 例) 和合并心外结构异常组 (29 例)。对所有胎儿进行染色体核型及 SNP array 检测, 并对妊娠结局、CHD 转归、娩出后体格、智力发育情况进行回顾性分析。**结果** 105 例 CHD 胎儿共检出染色体核型异常 16 例, 其中染色体数目异常 9 例、染色体结构异常 6 例, SNP array 明确了这 6 例染色体结构异常者精确位点和性质, 其中 1 例包含 1q43-q44 缺失综合征的关键区域。对核型正常的 89 例 CHD 胎儿, SNP array 额外检测出 9 例为致病性 CNV, 其中 7 例为已知的微缺失 / 微重复综合征, 分别为 22q11.2 远端缺失综合征、DiGeorge 综合征、Xq27.3-q28 重复综合征、1p36 缺失综合征、猫叫综合征、16p13.11 微缺失综合征、Miller-Dieker 综合征。合并心外结构异常组染色体核型异常检出率明显高于单纯心脏结构异常组 ($P < 0.05$), 两组致病性 CNV、VOUS、良性 CNV 检出率无统计学差异 ($P > 0.05$)。单纯心脏结构异常组未检出 CNV 概率明显低于合并心外异常组 (69.7% vs. 44.8%, $P < 0.05$)。单纯心脏结构异常组分娩率明显高于合并心外结构异常组 (71.1% vs. 34.5%, $P < 0.05$)。大部分娩出后的 CHD 胎儿预后良好, 随访至 1 岁, 仅 6 例有不同程度的体格或智力发育落后。**结论** SNP array 可增加 CHD 遗传学病因检出率, 明确染色体异常片段位点, 有助于候选基因的筛选, 适用于 CHD 胎儿产前诊断; 单纯心脏结构异常的 CHD 胎儿染色体核型异常及 CNV 检出率低, 预后良好。

一例新生儿期发病的先天性肾上腺皮质增生症

王晶晶

嘉兴市妇幼保健院

一、目的：本文报告一例新生儿期先天性肾上腺皮质增生症，探讨患儿临床特点及基因突变情况。

二、研究对象：

1.1 患儿女，出生 5 天，因“黄疸”入院，患儿系 G1P1，胎龄 38 周+6 天，平产出生，出生体重 3150 克，家族史及母孕史无殊。入科查体：全身皮肤干燥、黄染，双乳晕及外生殖器黑色色素沉着，阴蒂肥大似阴茎，大阴唇融合、黑色色素沉着明显似阴囊，尿道开口下裂。

1.2 入院后完善检查：17-羟孕酮>30ng/mL，睾酮 79.99nmol/L，ACTH288.22ng/L，监测钠钾离子 132mmol/L→127mmol/L，钾离子 4.7mmol/L→6.3mmol/L，盆腔 MR 平扫+DWI 提示双侧阴囊内未见睾丸；盆腔内见子宫和阴道样结构，伴子宫及阴道上端积液；考虑两性畸形。子宫左侧囊性块，性质不明；染色体：女性核型，46XX。

1.3 治疗经过：入院第 4 天 Na⁺:127mmol/L，K⁺ 6.3mmol/L，并伴有胃纳减少，予氢化可的松 10mg/(kg.d)，Q8H 静滴，静脉补液，口服浓钠补钠治疗；入院第 7 天改为醋酸氢化可的松片 28mg/(m².d)，Q8H 口服，氟氢可的松片 0.1mg/d，Q12H 口服，每日口服钠 1.2g；入院第 14 天改为醋酸氢化可的松片 14mg/(m².d)，Q8H 口服，氟氢可的松片 0.05mg/d，Q12H 口服，每日口服钠 1.2g；共住院 22 天后出院。

三、方法：

3.1 CYP21A2 全基因测试，取患儿及父母外周血 3mL，应用 Sanger 测序法检测 CYP21A2 基因的编码序列及其邻近±10bp 内含子区域的变异；应用多重连接依赖探针扩增技术 (MLPA) 检测 CYP21A2 基因（第 1、3、4、6、7 号外显子）的拷贝数变异。

3.2 高通量全外显子测序，取患儿及父母外周血 3mL，应用芯片捕获高通量测序，对 OMIM 数据库收录的明确致病关系基因进行分析。

四、结果：

检测出父母均 CYP21A2 基因 c.293-13C>G 杂合变异，患儿 CYP21A2 基因 c.293-13C>G 纯合变异。

五、结论：

CAH 是一种由肾上腺皮质激素合成过程中必需酶缺陷引起的常染色体隐性遗传病，为目前临床上两性畸形最常见的原因之一。患儿生后可逐渐出现呕吐、腹泻甚至严重的电解质紊乱，重者可危及生命，同时女性患儿因外生殖器酷似男性，极易被判断为男性，且易误诊为尿道下裂，因此生后完善 CAH 的筛查是非常必要的，且需临床医生对此症有敏锐的意识，及早发现及早干预，治疗后需定期随访，及时调整治疗方案，以最低药物剂量达到良好的代谢控制。

48892 例无创产前检测胎儿性染色体非整倍体结果分析

李娜

金华市妇幼保健院

目的 探讨无创产前检测技术(NIPT)在筛查胎儿性染色体非整倍体(SCA)的临床应用价值。**方法** 收集 2019 年 1 月至 2022 年 12 月的 48892 例进行无创产前检测的孕妇, 其中 115 例经 NIPT 筛查为胎儿性染色体非整倍体的孕妇接受侵入性产前诊断行染色体核型分析及染色体微阵列分析(CMA), 并随访妊娠结局。**结果** NIPT 筛查的 48892 例孕妇, 检出 223 例胎儿 SCA, 阳性率为 0.46% (223/48892)。NIPT 提示胎儿 SCA 高风险并接受产前诊断的 115 例孕妇中, 确诊 43 例胎儿 SCA, NIPT 筛查性染色体非整倍体的阳性预测值 (PPV) 为 37.39% (43/115); 包括 18 例 45, X (含嵌合体)、8 例 47, XXX、15 例 47, XXY 和 2 例 47, XYY, PPV 分别为 29.03%(18/62)、34.78%(8/23)、53.57%(15/28)、100%(2/2)。确诊 43 例性染色体核型异常胎儿中 17 例 39.53%(17/43)选择终止妊娠。**结论** 无创产前检测技术在胎儿 SCA 筛查中具有一定的临床检测效能, 筛查 SCA 高风险者需结合产前诊断结果确诊并超声随访。

1 例新生儿瓜氨酸血症 I 型患儿临床特征及 ASS1 基因突变分析

周雯倩

嘉兴市妇幼保健院

目的 研究 1 例新生儿期发病的瓜氨酸血症 I 型患儿临床特征及其家系基因突变情况。方法 总结 1 例新生儿瓜氨酸血症 I 型患儿临床资料，采集患儿及其父母的外周血，并提取每个样本的基因组 DNA，进行高通量测序，并对可能导致疾病的突变位点进行 Sanger 测序验证。结果 患儿 ASS1 基因发生 c. 1168G>A 和 c. 773+1G>A 复合杂合突变，其中 c. 1168G>A 遗传自表型正常的母亲，c. 773+1G>A 遗传自表型正常的父亲。依据美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）指南，c. 1168G>A 为致病变异，c. 773+1G>A 为疑似致病变异。结论 ASS1 基因 c. 1168G>A 和 c. 773+1G>A 复合杂合突变是导致该新生儿瓜氨酸血症 I 型的病因，丰富了中国人新生儿瓜氨酸血症 I 型的基因变异谱。

48892 例无创产前检测胎儿性染色体异常的结果回顾性分析

李娜

金华市妇幼保健院

目的 探讨无创产前检测技术(NIPT)在筛查胎儿性染色体非整倍体(SCA)的临床应用价值。**方法** 收集 2019 年 1 月-2022 年 12 月 48892 例行无创产前检测的孕妇,其中 115 例筛查结果为胎儿 SCA 高风险的孕妇接受产前诊断行染色体核型分析及染色体微阵列分析(CMA),并随访妊娠结局。**结果** NIPT 技术在 48892 例孕妇中检出 223 例胎儿 SCA 高风险,阳性率为 0.46% (223/48892)。115 例接受产前诊断的孕妇中,确诊 43 例性染色体非整倍体,NIPT 对性染色体非整倍体的总体阳性预测值(PPV)为 37.39% (43/115);包括 18 例 45,X(含嵌合体)、8 例 47,XXX、15 例 47,XXY 和 2 例 47,XYY,阳性预测值分别为 29.03%(18/62)、34.78%(8/23)、53.57%(15/28)、100%(2/2)。确诊 43 例性染色体核型异常胎儿中 17 例 39.53%(17/43)选择终止妊娠。**结论** 无创产前检测技术在胎儿 SCA 筛查中具有一定的临床检测效能,筛查 SCA 高风险者需结合产前诊断结果确诊并超声随访。

胎儿肾积水产前遗传学结果的回顾性分析

金克勤

金华市妇幼保健院

目的：探讨染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis, CMA)等技术在肾积水 hydronephrosis Pyelectasis 胎儿中的应用价值。方法：回顾性收集 2020 年 1 月至 2023 年 12 月间 90 例肾积水 hydronephrosi 的胎儿产前诊断资料，检测结果分层统计不同超声异常检出染色体异常的阳性率。结果：90 例孕妇中 69 例接受介入性产前诊断，核型检出 9 例非正常变异核型，变异率 13.04%。染色体数目异常占 88.89%，以 21 三体、13 三体为主。在染色体核型正常变异/未见异常的肾积水异常胎儿中，CMA 额外检出拷贝数变异(copy number variations, CNVs)或 LOH 10 例。另有 26 例无创产前筛查低风险，未进一步产前诊断。按照肾积水胎儿是否合并其他超声异常分 2 组，孤立肾积水与非孤立肾积水组，CMA 检出致病 CNVs 的检出率分别为 3.33%和 12.82%，VUS 的检出率分别为 20.00%和 10.26%，但二组之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，而 CMA 联合 NIPS 检出致病异常的检出率分别为 2.08%和 11.90%，异常合计的检出率分别为 14.58%和 21.43%，但二组之间差异仍无统计学意义 ($P>0.05$)。按照不同类型超声异常分 2 组，中重度肾积水组与轻度肾积水组 CMA 联合 NIPS 检出致病异常的检出率分别为 0 和 11.54%，组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。结论：肾积水异常与染色体异常相关，肾积水胎儿随着分级系统程度增加染色体异常率显著增加。联合 CMA 技术能检出染色体微缺失和（或）微重复引起的异常，对临床产前咨询具有重要价值。

RPL13 基因变异导致身材矮小家系一例并文献复习

吴轲

衢州市妇幼保健院

目的 分析 RPL13 基因变异导致身材矮小家系的临床表型并进行文献复习。**方法** 先证者孕妇, 37 岁, 因身材矮小(身高 135 cm)、双腿“O”型于孕 18 周来我院寻求遗传咨询。孕妇第一孩 12 岁, 身材矮小(身高 126 cm), 双腿“O”型。孕妇行单人全外显子组测序分析(whole-exome sequencing, WES)。因孕妇高龄, 胎儿进行染色体核型、染色体微阵列芯片, Sanger 测序验证胎儿 RPL13 基因变异。以“RPL13 基因”为检索词, 检索中国知网、万方数据库、PubMed、OMIM、ClinVar 数据库(建库至 2023 年 3 月), 选取有 RPL13 基因变异且临床资料完整的文献进行复习并总结该病临床表型。**结果** WES 发现可能致病性变异位点 RPL13 (NM_000977.4):c.548G>C (p.Arg183Pro), 该变异与 Isidor-Toutain 型脊柱骨骺干骺端发育不良(spondyloepimetaphyseal dysplasia, SEMD)相关。胎儿 Sanger 测序验证结果为未携带该变异位点。检索符合条件的英文文献有 3 篇, 共报道 9 例患儿, 无中文文献报道。目前文献共报道了 6 个变异位点, 其中一个为剪切体变异, 三个剪切位点, 三个错义变异。**结论** 报道一个 RPL13 基因变异相关的 Isidor-Toutain 型 SEMD 家系。对文献进行复习, 总结基因型与临床表型, 发现了 RPL13 基因变异的外显率不全和 Isidor-Toutain 型 SEMD 临床表型多样化的特点, 帮助临床医师提高对该类型疾病的鉴别诊断和遗传咨询能力。

Dual genetic diagnoses in a Chinese boy with Prader-Willi syndrome and isovaleric acidemia

吴轲
衢州市妇幼保健院

Background

Genomic or exome sequencing is beneficial to identifying more than one pathogenic variations causing blended atypical and/or severe phenotypes. Herein, we first reported a five-year-old boy with the blended phenotypes of infantile hypotonia, severe neurodevelopmental disorder, patent ductus arteriosus, cryptorchidism, obesity, distinctive facial features and elevated isovaleryl carnitine.

Methods

Trio-based whole-exome sequencing (trio-WES) was performed on genomic DNA (gDNA) of peripheral blood samples from the boy and his patients. Functional analysis of the IVD variant in vitro was performed. Mutant IVD gene pcDNA3.1(+)-MUT-3xFlag and control pcDNA3.1(+)-WT-3xFlag mammalian expression vectors were constructed. Both vectors were transformed into HEK293T cells.

Results

Whole-exome sequencing identified a novel homozygous missense variant in IVD gene (NM_002225.5) c.1006T>C (p.Cys336Arg) due to a region of homozygosity of 15q11.2-q21.3, which is an unreported variant of uncertain significance. Our in vitro functional and computer simulation findings revealed that the variant was associated with haploinsufficiency, which resulted in dramatically reducing the formation of IVD protein due to unstable mutant protein and not lack of mRNA expression.

Conclusion

the boy was diagnosed with dual genetic disorders of Prader-Willi syndrome and isovaleric acidemia. This case provides a useful reference for genetic counseling of complex and diverse clinical phenotypes. It was not “anomalous” phenomenon that the presence of likely pathogenic or pathogenic variations in an individual with neurodevelopmental phenotypes.

1 例父源罗伯逊易位导致 Angelman 综合征患儿的遗传学分析

周丽丽

温州市中心医院

目的 通过对 1 例 Angelman 综合征胎儿进行遗传学分析, 探讨其发生机制, 为产前诊断和遗传咨询提供依据。**方法** 收集 1 例 15 号染色体末端杂合性缺失胎儿的临床资料, 应用染色体核型分析、单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP Array) 技术、多重连接探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 和高通量测序技术对患儿进行检测, 父母外周血染色体核型验证。**结果** 患儿染色体核型分析为 45, X?, rob(13;15)(q10;q10), 父母均为 13 号和 15 号染色体罗伯逊易位携带者; SNP Array 检测结果显示患儿 15 号染色体存在 10Mb 的杂合性缺失, 经 MLPA 方法验证发现胎儿 15 号染色体存在甲基化异常, 为父源性 UPD(15)。高通量测序结果未发现 15 号染色体纯合区域存在致病性纯合变异。**结论** 联合应用多种技术诊断一例 Angelman 综合征产前病例, 由父源罗伯逊易位引起的 mix-UPD(15), 为其家庭提供产前诊断、遗传咨询和再发风险评估提供了理论依据。

维生素 D 通过调控自噬影响支气管肺发育不良鼠 的肺泡及肺血管发育

陈翠娥

义乌市妇幼保健院

目的 探讨不同剂量维生素 D 通过调控自噬对支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)新生鼠肺泡及肺血管发育的影响。

方法 将新生 SD 大鼠随机分为空气组、高氧组、低剂量维生素 D (LVD) 组、中剂量维生素 D (MVD) 组高剂量维生素 D (HVD) 组, 每组 12 只。空气组置于空气中, 其他 4 组置于氧浓度为 90% 的高氧箱 7 天建立 BPD 模型。LVD、MVD、HVD 组于高氧造模期间分别每日腹腔注射 0.5ng/g、1.5 ng/g、3ng /g 1, 25(OH)2D3。分别在出生后第 7、14 天, 每组各取 6 只麻醉并采集肺组织标本, HE 染色观察肺组织形态学并测定肺泡辐射状计数(radial alveolar count, RAC)和平均内衬间隔(mean linear intercept, MLI), 测定肺组织 CD31 评估肺血管发育情况, qPCR、免疫荧光测定自噬水平。

结果 出生后第 7、14 天, 与空气组比较, 高氧组新生鼠 RAC 明显减少, MLI 明显增加, CD31 表达明显减少, 自噬受阻, 自噬因子 LC3B 下降, p62 升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 与高氧组比较, LVD 组 RAC 明显增加, MLI 明显减少, CD31 表达明显增加, 自噬受阻情况好转, 自噬因子 LC3B 升高, p62 降低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); MVD 组不能改善高氧引起的肺泡、肺血管发育受阻, 不能改善自噬受阻; 而 HVD 组加重新生鼠肺泡及肺血管发育受阻, 自噬受阻更明显, 与高氧组相比, RAC 减少, MLI 增加, CD31 表达减少, 自噬因子 LC3B 下降, p62 升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

结论 高氧致 BPD 新生鼠肺组织自噬明显受阻, 肺泡及肺血管发育受阻, 低剂量维生素 D 可促进自噬, 改善高氧引起的肺泡及肺血管发育, 而中剂量维生素 D 不能改善高氧引起的肺泡及肺血管发育受阻, 不能改善自噬受阻, 高剂量维生素 D 加重肺泡及肺血管发育受阻, 加重自噬受阻。

Clinical practice of noninvasive prenatal diagnosis for 21-hydroxylase deficiency in a Chinese family

朱雨英

衢州市妇幼保健院

Objective: noninvasive prenatal diagnosis for 21-hydroxylase deficiency in a Chinese family

Method: One couple with high risk of having a fetus with 21-OHD was recruited and tested by haplotype-based NIPD. At 12 weeks of gestation, targeted capture sequencing-based multi-gene panel (more than 2000 genes) testing was carried out in this couple, their first child (the proband) with 21-OHD and the fetal. The pathogenic haplotype was constructed by the parental haplotype assisted with the proband's genotype. The fetal inheritance of parental haplotype was then deduced based on hidden Markov model. At 16 weeks of gestation, the amniocentesis was performed, and the deduction of NIPD was further verified by Sanger sequencing of the fetal.

Results: Based on haplotype analysis, the result of NIPD suggested that the fetus inherited two pathogenic alleles (c.293-13C>G, c.1069C>T) from its father and mother. The fetus had the same genotype with the proband, which was confirmed by Sanger sequencing. After adequate genetic counselling and informed consent, the pregnant woman chose to terminate the pregnancy at 18 weeks of gestation. The fetal karyotype was 46,XX. Fetal autopsy revealed virilized external genitalia.

Conclusion: We have successfully utilized a combination of target capture sequencing and haplotype-based analysis to determine fetal CYP21A2 genotype through NIPD. Compare with routine prenatal diagnostic procedures, this new method can extremely shorten the time of waiting for pregnancy test results and relieve anxiety, and we build the new prenatal diagnostic workflow for monogenic disorders through NIPD.

一例 X 连锁 WAS 基因半合变异致 Wiskott-Aldrich 综合征的家系遗传学分析

张嵩林、陈小攀
浙江省人民医院

目的：对 1 例血小板计数低患者及其家系进行临床表型和遗传学病因分析，明确可能的致病变异，为 Wiskott-Aldrich 综合征患者的临床诊断提供依据。方法：采用本地化全流程高通量测序平台对患者及其家系外周血进行全外显子组基因测序（WES），检测人类外显子组中 20099 个基因的外显子区域及旁侧内含子区域（20bp），着重分析与血液病、X 连锁相关的基因变异。通过 Sanger 测序对候选基因变异位点进行验证，并根据美国医学遗传学和基因组学院（ACMG）指南对其致病性进行等级评估。结果：患者 10 岁，男性，新生儿时期的血常规检查未提示血小板异常，3 月龄出现腋下淋巴结感染，血常规检查提示血小板计数低。行骨髓穿刺显示粒系比值减低，占 38%，杆状核比值减低，各阶段粒细胞形态大致正常，红系比值正常，淋巴细胞占 39.5%。采用表型驱动策略，通过 WES 检测发现患者 X 染色体携带 *WAS* 基因 c.223G>A 位点半合变异，该突变导致编码蛋白的第 75 位氨基酸由缬氨酸突变成甲硫氨酸，致 WAS 蛋白质表达丧失，进而影响免疫系统的正常功能。*WAS* 基因的 X 连锁隐性变异与 Wiskott-Aldrich 综合征、X 连锁严重先天性中性粒细胞减少症、X 连锁血小板减少症的发生相关，这与患者临床表型相符。根据 ACMG 指南，建议将该变异评为致病。结论：新生儿出生血小板计数低、粒系细胞计数低时应注意与 Wiskott-Aldrich 综合征、X 连锁严重先天性中性粒细胞减少症、X 连锁血小板减少症的发生相关。基因检测有助于明确诊断。X 染色体 *WAS* 基因 c.223G>A 位点半合变异是该患者血小板计数低的遗传学病因。

一例利用高通量测序揭示新发的 3p22.2 拷贝数变导致 Brugada 综合征表现的遗传学诊断

张嵩林、陈小攀
浙江省人民医院

目的：对 1 例射频消融术后出现 Brugada 波的患者进行临床表型和遗传学病因分析，明确可能的致病变异，为 Brugada 综合征患者的临床诊断提供依据。方法：采用本地化全流程高通量测序平台对患者外周血进行临床全外显子组基因测序（cWES），检测人类外显子组中 7099 个基因的外显子区域及旁侧内含子区域（20bp），并着重分析与 Brugada 综合征相关基因。基因变异位点的验证通过 Sanger 测序完成。结果：患者为男性，现年 26 岁。2022 年因阵发性室上速行射频消融术，术后无不适。2023 年体检发现心电图异常。动态心电图提示窦性心律、心室内传导阻滞、Brugada 波等特征。采用表型驱动分析策略，在患者样本中检测出染色体 3p22.2

（Chr3:38648158-38655557）一个新发杂合缺失变异。该缺失区域涉及 Brugada 综合征明确功能丧失致病基因 *SCN5A* 转录本（NM_000455.4）6-9 号外显子非整码缺失（共 28 个外显子）。该变异未被 HGND 数据库、gnomAD 数据库中收录。依据 ACMG 指南，建议将该变异评定为疑似致病变异。

结论：高通量测序可有效用于 Brugada 综合征病因学诊。患者检出的染色体 3p22.2

（Chr3:38648158-38655557）杂合缺失可能是该患者的遗传学病因。这为临床医生及患者提供诊断和治疗指导，帮助评估患者及其家人的遗传风险，并为家庭规划提供依据。

基于 UMI 分子标签的无创产前单基因显性遗传病的研究

金玉霞

义乌市妇幼保健院

目的 评估基于 UMI 分子标签的无创产前单基因显性遗传病检测在临床应用的可能性。方法 抽取孕妇外周血提取游离 DNA，应用二代测序技术，针对 156 种单基因显性疾病相关的 126 个基因进行检测，同时进行父系及羊水样本的验证，以明确新发变异。同时行产前诊断家系全外显子组检测进行验证。结果 共收集产前超声异常的孕妇 16 例，其中无创产前单基因病检测共检出 4 例基因变异，其中包含 1 例致病性变异，3 例可能致病性变异，其余 12 例未检出致病性变异。经验证，1 例胎儿携带变异为父源；，其余 3 例变异均为新发突变。所有样本均经羊水的 trio-WES 和 sanger 测序验证。产前诊断结果与无创产前单基因显性遗传病检测结果相比较，4 例病例为真阳性，12 例为真阴性，两者具有 100% 的一致性。无假阳性与假阴性病例。结论 无创产前单基因显性遗传病检测可以准确识别高风险孕妇的单基因水平的胎儿致病变异，改善严重单基因遗传病的产前风险评估。

无创产前基因检测在特殊人群中的应用研究

叶松道

温州医科大学附属第二医院

目的 无创产前基因检测 (NIPT) 在高龄孕妇、双胎、试管婴儿 (IVF) 等特殊孕妇人群中的检测效果尚不确定, 本研究通过分析近 5 年来在本院进行 NIPT 的孕妇筛查结果, 结合产前诊断及随访结局, 探讨 NIPT 技术在这些人群中应用的临床价值。方法 分析 2019 年 1 月至 2023 年 11 月在本院进行 NIPT 检测的特殊人群的 NIPT 筛查结果, 对提示为高风险的孕妇进行产前诊断 (染色体核型分析+基因芯片) 及产后随访。并计算高风险率、假阳性率、阳性检出率、阳性预测值、检测失败率等参数。结果 共完成 NIPT 样本 23680 例, 检出高风险总数 208 例 (包括染色体数目异常和拷贝数变异)。T21、T18、T13 阳性检出率分别为 96.83%、100%、100%, T21、T18 和 T13 复合假阳性率 (0.15%), T21、T18 和 T13 复合阳性预测值 (83.52%), 检测失败 44 例 (0.19%), 假阴性 2 例 (1 例为易位型 21-三体, 一例为母体胎盘嵌合)。其中高龄孕妇 4380 例 (占 18.16%), T21、T18、T13 阳性检出率分别为 95%、100%、100%, T21、T18 和 T13 复合假阳性率 (0.19%), T21、T18 和 T13 复合阳性预测值 (79.22%), 检测失败 8 例 (0.18%), 各质量指标和总体孕妇人群相比差异无统计学意义。其中双胎妊娠孕妇 1224 例 (占 5.17%), T21、T18、T13 阳性检出率分别为 85.71%、100%、100%, T21、T18 和 T13 复合假阳性率 (0.65%), T21、T18 和 T13 复合阳性预测值 (63.33%), 检测失败 7 例 (0.57%), 其中 21 三体检出率、复合假阳性率、复合阳性预测值和检测失败率和总体孕妇人群比较差异均有统计学意义。其中选择辅助生殖技术孕妇 2980 例 (占 12.58%), T21、T18、T13 阳性检出率分别为 91.67%、100%、100%, T21、T18 和 T13 复合假阳性率 (0.55%), T21、T18 和 T13 复合阳性预测值 (58.06%), 检测失败 11 例 (0.37%), 其中 21 三体检出率、复合假阳性率、复合阳性预测值和检测失败率和总体孕妇人群比较差异均有统计学意义。结论 高龄孕妇在排除其他产前诊断指征之后可以选择 NIPT 进行筛查, 出现高风险结果时再行产前诊断。而对于双胎及 IVF 的孕妇来说, NIPT 检测仍有一定的不确定性, 选择时需要谨慎。

Copy Number Variations Analysis and Candidate Genes Screening in Recurrent Pregnancy Losses

王路明

嘉兴市妇幼保健院

Recurrent pregnancy loss (RPL) is frequently linked to genetic factors. This study aims to systematically investigate the occurrence and distribution of chromosomal abnormalities in RPL, and to analyze copy number variations (CNVs) and single gene mutations related to RPL. The objective is to identify pathogenic (P)/likely pathogenic (LP) candidate genes to provide valuable genetic guidance for individuals at high risk.

A retrospective analysis of 400 RPL cases was conducted, with 393 cases successfully analyzed using CNV-seq and SNP-array after excluding maternal cell contamination (MCC). Additionally, 16 families with normal results underwent whole exome sequencing (WES). P/LP genes were subjected to Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed, and hub genes associated with embryonic development were identified using Cytoscape software.

Among the cases, 187 (47.6%) showed normal results, while 206 (52.4%) exhibited abnormalities. Among the normal results, WES detected 6 P/LP genes. Abnormalities included aneuploidies in 152 cases (73.8%), CNVs in 37 cases (18.0%), and triploidy in 17 cases (8.3%). Statistical analysis indicated a significant increase in chromosomal abnormalities with age ($P=0.032$). However, no statistical difference was observed in abnormal rates before 24 weeks of pregnancy or with two or more miscarriages. A total of 28 P/LP CNV segments containing 909 OMIM-morbid genes were identified. Enrichment analysis of 915 genes and construction of a PPI network highlighted 69 genes in significant pathways, including *IL6*, *TNF*, and *ACTB* as hub genes.

In conclusion, our findings contribute to establishing a genetic marker-based screening approach for RPL in the Chinese population. This approach promises to aid in determining the etiology of miscarriage, assessing recurrence risk, and facilitating prenatal diagnosis.

PIEZ02 Gain-of-Function Disease in a Chinese Family Caused by a Novel Variant

王路明

嘉兴市妇幼保健院

Purpose: Gain-of-function mutations in *PIEZ02* have been identified as causative factors for a group of clinically similar syndromes known as distal arthrogyriposis, including distal arthrogyriposis type 3 (DA3), distal arthrogyriposis type 5 (DA5), and Marden-Walker syndrome. This study reports the discovery of a novel *PIEZ02* variant in a Chinese family.

Methods: The medical history and phenotypes of this family were meticulously documented and analyzed, alongside whole exome sequencing (WES) and Sanger sequencing. Bioinformatics analysis was performed to evaluate the pathogenicity of the detected variant and explore potential pathogenic mechanisms.

Results: The c.7009G>A (p.Gly2337Arg) variant in *PIEZ02* was detected across three generations of affected individuals, including three adults, one child, and one fetus. The adults exhibited phenotypic characteristics such as flexion contractures of the proximal interphalangeal joints, unilateral or bilateral absence of distal phalanges of the thumbs with associated loss of joint skin creases, mild scoliosis, and ptosis, consistent with DA5. The child additionally presented with cleft palate, indicative of DA3. Notably, the fetal phenotype currently only includes Dandy-Walker malformation, potentially associated with Marden-Walker syndrome. This variant was classified by ACMG as likely pathogenic, with its pathogenic mechanism possibly linked to alterations in the transmembrane structure of ion channels.

Conclusion: This study expands the spectrum of mutations and phenotypes associated with *PIEZ02*, validating the pathogenicity of the newly identified variant. Furthermore, it underscores the phenotypic variability of *PIEZ02* gain-of-function disorders, highlighting overlaps observed across three distinct syndromes.

Costello 综合征胎儿 2 例的遗传学分析并文献回顾

李海波

宁波大学附属妇女儿童医院

目的：探讨 2 例 Costello 综合征胎儿的临床特征及致病基因的变异。

方法：收集胎儿及家庭成员的临床资料和家族史，采用全外显子组测序（Whole exome sequencing, WES）分析患儿致病基因，确定可疑变异后对先证者及其父母进行 Sanger 测序验证，并在中国知网，万方数据库以及 PUBMED 数据库中以“Costello 综合征”“Costello syndrome、prenatal diagnosis”“HRAS”为关键词搜索 2000-2023 年相关文献并进行回顾分析。

结果：胎儿 1 超声提示羊水过多，颈部水囊瘤，左心房偏小，肾盂分离，胃泡裂隙状，下颌略后缩。胎儿 2 超声提示羊水过多，心包积液，室壁增厚，左侧胸腔积液，肾盂分离，单脐动脉，下颌略后缩。WES 结果为家系 1 胎儿携带 HRAS 基因的 c. 35G>T (p. G12V) 杂合错义变异，家系 2 胎儿携带 HRAS 基因 c. 34G>T (p. G12C) 杂合错义变异，两个家系父母亲均为野生型，Sanger 测序验证两变异为新发变异。连同 14 篇文献报道 24 例 Costello 综合征胎儿相关病例，大多存在羊水过多（85%）、心血管异常（92%）、早产（83%）、特殊面容（81%）等临床症状，共检出 HRAS 基因变异 7 种，其中 c. 34G>A (p. G12S) 突变占比最高（8/26，31%）。

结论：明确了 HRAS 基因的错义突变为两个 Costello 综合征胎儿的致病原因，Costello 综合征可能存在基因型与表型相关性证据。

Comparison of Genetic, Auditory Features, and Systemic Clinical Phenotype in 14 Families with Syndromic Hearing Loss

李海波

宁波大学附属妇女儿童医院

Syndromic hearing loss (SHL) is characterized by distinctive clinical phenotypes as well as genetic and phenotypic heterogeneity. More than 400 species of SHL have been described, the majority of which are autosomal dominant. 11 forms of SHL were obtained from 14 unrelated families with probands ranging in age from 5 to 78 months. The results of WES, audiological characteristics, middle and inner ear radiological findings, and additional clinical phenotype characteristics were retrospectively analyzed. Fourteen people with SHL were found. Two of them had Waardenburg syndrome, two had Branchio-Oto-Renal syndrome, two had CHARGE syndrome, and one had Treacher Collins syndrome, Kleeftstra syndrome, Muenke syndrome, Ayme-Gripp syndrome, Tatton-Brown-Rahman syndrome, Stickler syndrome, or Stapes Ankylosis with Broad Thumbs and Toes. In this investigation, ten variants were first reported. The combination of a neonatal hearing screening and WES can diagnose syndrome-type hearing loss in infancy and childhood, according to our findings, expansion of the gene variant spectrum and phenotype database for various age groups of SHL is essential and can provide valuable guidelines for clinical intervention decisions. It is imperative for medical practitioners to conduct diligent and prolonged patient monitoring due to the inherent variability in both the auditory impairment and the comprehensive clinical manifestation of SHL.

基于高通量测序技术的无创产前检测在产前筛查中的应用价值

潘澍青

宁波大学附属妇女儿童医院

【摘要】目的 探讨无创产前检测（non-invasive prenatal testing, NIPT）在产前筛查中的应用价值。方法 选取2021年1月至2022年12月于宁波市妇女儿童医院行NIPT检测的55057例孕妇为研究对象，分析NIPT和产前诊断结果，评估NIPT筛查效能。结果 NIPT高风险326例，包括21三体高风险105例，18三体高风险52例，13三体38例，性染色体非整倍体（sex chromosome aneuploidies, SCAs）高风险90例，基因拷贝数变异（copy number variations, CNVs）高风险41例。247例行产前诊断，包括21三体81例、18三体31例、13三体29例、SCAs 71例和CNVs 35例。21三体、18三体、13三体、SCAs和CNVs的PPV（positive predictive value, PPV）分别为80.25%、45.16%、13.79%、50.70%和45.71%，灵敏度分别为98.49%、100%、100%、100%和100%，特异度分别为99.97%、99.97%、99.95%、99.70%和99.84%。结论 NIPT对13、18和21三体综合征，SCAs以及CNVs均具有较好的筛查效能，具有重要的临床应用价值。

1 例嵌合型 2 号环状染色体的产前遗传学诊断并文献复习

周颖

宁波大学附属妇女儿童医院

【摘要】 目的 对 1 例唐氏筛查高风险及超声提示心脏异常的胎儿进行细胞及分子遗传学分析。方法 选择 2023 年 8 月 21 日就诊于宁波大学附属妇女儿童医院的 1 例孕妇作为研究对象，抽取其外周血样进行孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前检测 (Non-invasive Prenatal Testing, NIPT)，对羊水细胞进行 G 显带染色体核型分析，对孕妇及配偶外周血样和羊水细胞同时行家系全外显子组测序 (WES)，同时对夫妻双方外周血进行染色体核型分析。结果 孕 24w 产前诊断超声提示胎儿实际大小约 20w，提示胎儿宫内生长发育迟缓 (IUGR)；胎儿心脏彩超提示室间隔缺损，主动脉骑跨，肺动脉细窄。NIPT 检测提示胎儿 13、18、21 号染色体非整倍体风险测定为低风险。G 显带分析提示胎儿核型为 45, XY, -2[5]/46, XY, r(2)(p25q37)[55]。WES 检测提示胎儿在 2p25.3 区域可能存在约 1614.28kb 的杂合缺失，结果为 Seq[hg38]del(2)(p25.3p25.3)chr2:g.10500_1624775del。胎儿父母均未见异常。结论 本研究胎儿的 2 号环状染色体为新发，同时合并缺失、嵌合等异常。数据库中罕见此病例类似区域的缺失记录。上述发现丰富了 2 号环状染色体的变异类别，为产前诊断和再生育提供了指导。

Diagnostic and predictive biomarkers for Down's syndrome through amniotic fluid metabolomics

张莉超

宁波大学附属妇女儿童医院

Background: Down syndrome (DS) is a congenital disorder caused by the presence of an extra copy of all or part of chromosome 21. It is characterized by significant intellectual disability, distinct facial features, and growth and developmental challenges. Additionally, it can result in alterations in fetal metabolism. The utilization of metabolomics to analyze specific metabolic markers in maternal amniotic fluid may provide innovative tools and screening methods for investigating the early pathophysiology of trisomy 21 at the functional level.

Methods: In this study, targeted metabolomics analysis was used to explore the changes in organic acids, amino acids, and fatty acids in amniotic fluid samples from 57 pregnant women with a Down syndrome fetus and 55 pregnant women with a normal fetus. The lipid metabolites were analyzed using the UPLC-Q-TOF/MS platform.

Results: Fifty differential metabolites (L-glutamine, eight organic acid metabolites, and forty-one lipid metabolites) were identified in DS through metabolomics analysis. Fourteen metabolites were identified to establish the diagnostic model for DS, with an Area Under the Curve (AUC) of 1.00. Nine metabolic pathways were significantly different in terms of metabolism.

Conclusions: Our results underscore the potential of metabolomics approaches in identifying concise and reliable biomarker combinations that demonstrate promising diagnostic performance in Down syndrome. This can assist in developing assays for fetal disease diagnosis and offer additional tools to explore the etiology of fetal disease.

Prenatal chromosomal microarray analysis in 200 fetuses with increased nuchal translucency: single-center prospective cohort study

李素萍

嘉兴市妇幼保健院

Abstract

Objective: To explore the relationship between fetuses with an increased nuchal translucency (NT) and chromosomal abnormalities during pregnancy and the application value of single nucleotide polymorphism-microarray technology (SNP-array) in prenatal diagnosis.

Methods: This study is a retrospective study. The study included 200 pregnant women whose fetuses with increased NT by ultrasound screening. An increased NT combined with other abnormalities in 14 cases, and the analysis of fetal amniotic fluid by conventional karyotype analysis and SNP-array analysis.

Results: Of the 200 NT-increased fetuses, 61(30.5%) were identified with chromosomal abnormalities. Among 61 cases, 28 cases of aneuploidies, 11 cases of pathogenic CNVs, and 22 cases of VOUS were identified by SNP array , indicating a diagnosed rate of 19.5% (39/200).

Conclusion: Fetuses with increased NT were significantly associated with chromosomal abnormalities. For prenatal ultrasound, an increased NT or increased NT combined with other abnormal fetuses, it is recommended to perform conventional karyotype combined with SNP-array detection to improve chromosomal abnormalities detection rate before delivery. The early detection is helpful for early intervention.

全基因组测序在产前遗传性疾病诊断中的临床应用研究

张玉鑫

宁波大学附属妇女儿童医院

【摘要】目的 探讨全基因组测序 (whole-genome sequencing, WGS) 技术对染色体和单基因遗传性疾病的诊断效能。方法 回顾性分析 2019 年 8 月至 2021 年 6 月期间来宁波市妇女儿童医院就诊的羊水和流产胎儿样本, 对 21 例行染色体微阵列分析 (chromosome microarray analysis, CMA)、染色体核型 (karyotype, KT) 和/或全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 检出结果异常的样本进行 WGS。通过对比分析不同技术的检测结果评估 WGS 在染色体结构变异 (chromosomal structure variation, SV) 和单核苷酸变异 (single nucleotide variants, SNV) 的应用效能。结果 在 21 例样本中 WGS 共检出 4 个染色体片段杂合性丢失、6 个拷贝数变异、4 个 SNVs、4 个平衡性结构变异和 1 个嵌合型染色体非整倍体, 检测结果与 KT、CMA 和 WES 一致, 另有 4 个染色体臂间/臂内倒位和 1 个染色体插入未检出。结论 WGS 能够准确诊断染色体杂合性丢失、拷贝数变异和单核苷酸变异相关遗传性疾病, 可在产前遗传病诊断中起到重要作用。

通过一种全新的基于 NGS 的长读方法对新发的染色体重排家系进行断点鉴定和直接 SNP 单倍型分析

解敏

宁波大学附属妇女儿童医院

Background:

Although the third-generation long-read sequencing (LRS) technologies exhibit advantages of at least 10kb readings in direct accurate haplotype for PGT-SR couples without a proband or other relatives, high-cost sequencing still limits its extensive clinical applicability. To date, an efficient and cost-effective NGS-based long read platform that can achieve direct SNP haplotyping, remains unreported in de novo PGT-SR pedigrees yet.

Methods:

In this prospective study, we first proposed a novel NGS-based long read (NGS-LR) method, that can generate long molecule of 200kb~300kb in a single assay, achieve accurate breakpoint mapping and direct carrier's haplotyping. A total of 10 de novo PGT-SR pedigrees (9 balanced translocations and 1 inversion) were enrolled for NGS-LR analysis. Genotype identification of embryos was based on the established carriers' haplotypes. Euploid embryos with normal noncarrier/carrier haplotype were selected to transferred into female uterus. Prenatal genetic diagnosis was further performed by Karyotyping (KT) and chromosomal microarray analysis (CMA) to confirm PGT-SR results.

Results:

By using NGS-LR all-in-one solution, precise breakpoints and informative SNPs were successfully acquired for all 10 chromosomal rearrangement carriers and their 44 embryos. 7 families obtained totally 18 euploid embryos, in which 11 were normal noncarrier, while 6 were carrier embryos. 5 females completed prenatal genetic diagnosis. The outcomes diagnosed by KT+CMA were in 100% concordance with embryo PGT-SR results. One healthy baby has been recently delivered.

Conclusions:

In summary, NGS-LR method was initially demonstrated for its clinical feasibility in breakpoint characterization and direct SNP haplotyping for de novo PGT-SR pedigrees without other familial analysis. The potential of NGS-LR as a novel efficient and cost-effective tool to solve de novo chromosomal anomalies in PGT-SR cycle was further highlighted.

IDAd 亚基 ZMYND12 蛋白对小鼠精子的运动功能至关重要

薛江阳

宁波大学附属妇女儿童医院

【Background】 Inner dynein arms (IDAs) are formed from a protein complex that is essential for appropriate flagellar bending and beating. IDA defects have previously been linked to the incidence of asthenozoospermia (AZS) and male infertility. The testes-enriched ZMYND12 protein is homologous with an IDA component identified in *Chlamydomonas*. ZMYND12 deficiency has previously been tied to infertility in males, yet the underlying mechanism remains uncertain.

【Methods】 A CRISPR/Cas9 approach was employed to generate *Zmynd12* knockout (*Zmynd12*^{-/-}) mice. Sperm motility and fertility were analysed for *Zmynd12*^{-/-} mice. Co-immunoprecipitation and mass spectrometry were performed to identify the potential binding proteins of ZMYND12. Immunofluorescent staining and western blotting were used to detect the localization and amount of PRKACA protein. Whole exome sequencing (WES) analyses were further conducted to identify ZMYND12 variants in patients with AZS.

【Results】 These *Zmynd12*^{-/-} mice exhibited significant male subfertility, reduced sperm motile velocity, and impaired hyperactivation. Through a combination of co-immunoprecipitation and mass spectrometry, ZMYND12 was found to interact with TTC29 and PRKACA. Decreases in the levels of PRKACA were evident in the sperm of these *Zmynd12*^{-/-} mice, suggesting that this change may account for the observed drop in male fertility. Moreover, in a cohort of patients with AZS, one patient carrying a ZMYND12 variant was identified, expanding the known AZS-related variant spectrum.

【Conclusions】 Together, these findings demonstrate that ZMYND12 is essential for flagellar beating, hyperactivation, and male fertility.

Noninvasive Biomarker Panel for Diagnosing and Subtype Differentiation of Pediatric Mitochondrial Diseases Revealed by Integrative Multi-Omics Profiling

楼筱婷

浙江省人民医院

Pediatric mitochondrial disease (PMD) encompasses a spectrum of rare, diverse, and fatal syndromes that manifest in children. Currently, PMD lacks reliable noninvasive diagnostic biomarkers and molecular subtypes for precise medication. Through in-depth multi-omics analyses for the discovery cohort, we identified significant disruptions in multiple energetic pathways in the PMD plasma (proteomics and metabolomics) and blood cells (transcriptomes), validating the efficacy of our working pipelines. Leveraging three machine learning algorithms, we pinpointed a seven-metabolite biomarker panel showcasing the metabolic alterations inherent in PMD. This panel comprises both classic and novel biomarkers, showing promising potential for clinical application. In an independent validation cohort, this panel exhibited exceptional performance with an AUC of 0.960. Additionally, we used this biomarkers panel to categorize PMD into five distinct subtypes strongly correlated with disease severity and future prognosis, partially linked to genotypes. In conclusion, our study has introduced a biomarkers panel not only for diagnosing PMD but also for enabling subtype differentiation, providing valuable insight into disease severity and progression.

宁波地区 19599 例新生儿耳聋基因筛查结果分析

潘婕文

宁波大学附属妇女儿童医院

[摘要]目的 回顾性近年来宁波市新生儿耳聋基因筛查结果，了解宁波地区新生儿常见耳聋基因的突变类型和突变携带率，为宁波地区耳聋防控策略的制定提供参考。为临床耳聋基因检测及病因诊断提供参考依据。方法 选取 2019 年 12 月 03 日~2023 年 12 月 22 日在宁波市妇女儿童医院出生的 19599 例新生儿作为研究对象，采用荧光 PCR 熔解曲线法对 GJB2 (c. 35delG、c. 176-191del116、c. 235delC 和 c. 299-300delAT)、SLC26A4 (c. 919-2A>G、c. 1226G>A、c. 1707+5G>A、c. 2027T>A、c. 1229C>T、c. 2168A>G、c. 1975G>C 和 c. 1174A>T)、GJB3 (c. 538C>T) 和线粒体 12S rRNA (m. 1494C>T 和 m. 1555A>G) 等 4 种基因 15 个突变位点应用荧光 PCR 熔解曲线法进行耳聋基因检测。结果 本研究共检出基因突变 917 例，检出率为 4.68% (917/19599)，GJB2 基因突变 514 例，检出率为 2.62% (514/5563)；SLC26A4 基因突变 320 例，检出率为 1.63% (320/19599)；线粒体 12S rRNA 基因突变 39 例，检出率为 0.20% (39/19599)；GJB3 基因突变 54 例，检出率为 0.28% (54/19299)；同时检出共有 10 例复合杂合变异，分别为 1 例 c. 35delG 杂合变异合并 c. 235delC 杂合变异，2 例 c. 176_191del116 杂合变异合并 c. 235delC 杂合变异，1 例 c. 235delC 杂合变异合并 m. 1555A>G 同质性变异，3 例 c. 235delC 杂合变异合并 (c. 919-2. A>G) 杂合变异，1 例 c. 235delC 杂合变异合并 1 个合并 m. 1494C>T 同质性变异，1 例 c. 235delC 杂合变异合并 m. 1494C>T 异质性变异，1 例 c. 299_300delAT 杂合变异合并 2168A>G 杂合变异。结论 本地区新生儿耳聋基因突变以 GJB2 基因和 SLC26A4 为主，与国内其他地方相似。耳聋基因检测对早期预防和早期治疗耳聋都有重要的意义，建议将耳聋基因检测纳入新生儿常规筛查项目，提高本地区耳聋基因筛查率。

22q11.2 微重复综合征胎儿的产前诊断、家系分析及遗传咨询

吴晓佳

嘉兴市妇幼保健院

目的 分析 22q11.2 微重复胎儿的不同临床表型、亲代验证及妊娠结局，为临床遗传咨询提供依据。**方法** 回顾分析 2019 年-2023 年在嘉兴市妇幼保健院应用传统的染色体核型分析联合单核苷酸多态性微阵列芯片 (single nucleotide polymorphism, SNP-array) 发现的 16 例 22q11.2 微重复的胎儿的产前诊断指征、超声检查情况及妊娠结局进行回顾。**结果** 研究期间，16 例 22q11.2 微重复的胎儿均在染色体 22q11.2 区存在微重复其中母源性 1 例，父源性 2 例，新发 2 例，11 例拒绝父母验证。16 例 22q11.21 微重复，3 例 (77.4%) 伴有先天性心脏病，其中 1 例右位主动脉弓，1 例室间隔缺损，内脏反位，1 例室间隔缺损，预产期后 3~6 个月进行电话随访，16 例 22q11.21 微重复胎儿中，4 例终止妊娠，1 例失访，11 例出生 (10 例随访未见明显异常)。**结论** 对于产前发现的 22q11.2 微重复胎儿，应结合超声检查以及亲代验证综合分析其临床表型及妊娠结局，谨慎处理，对指导患儿出生后的治疗康复具有重要意义。

3 例 Noonan 综合征家系的产前诊断分析

吴晓佳

嘉兴市妇幼保健院

对 3 例 Noonan 综合征 (NS) 家系的胎儿超声表现及相关的遗传学病因分析, 探讨全外显子测序 (WES) 在 NS 产前诊断中的应用价值, 为其遗传咨询提供依据。方法 对 2021 年至 2023 年嘉兴市妇幼保健院收治的 3 个 NS 家系中超声检查分别以颈部水囊瘤、双侧脑外间隙增宽、透明隔间腔增宽、肾盂分离和羊水过多 (或偏多) 为主要表现的胎儿行传统的染色体核型分析联合单核苷酸多态性微阵列芯片 (single nucleotide polymorphism, SNP-array), 并应用全外显子高通量测序技术对胎儿及其父母进行全外显子组测序, Sanger 测序验证变异; 用生物信息学软件对候选变异位点进行致病性分析。结果 3 例胎儿超声检查提示异常, 传统的染色体核型分析+SNP-array 检测提示胎儿染色体均未见异常, WES 分析提示 3 个家系胎儿分别存在 PTPN11 基因 c. 784C>T (p. Leu262Phe) 杂合变异、KRAS 基因 c. 108A>G (p. Ile36Met) 杂合变异及 RAF1 基因 c. 1082G>C (p. Gly361Ala) 杂合变异, 3 个胎儿突变均为新发突变。美国医学遗传学和基因组学学会指南, 变异评级均为致病性变异, 结合胎儿的异常超声表现, 均明确诊断为 NS。结论 颈部水囊瘤、双侧脑外间隙增宽、透明隔间腔增宽、肾盂分离和羊水过多 (或偏多) 等产前超声异常表现在排除染色体疾病后, 应考虑单基因遗传病的可能, 特别是 NS 的可能性。NS 具有较强临床表现异质性及遗传异质性, WES 可能是排查 NS 遗传病因和产前诊断的有效手段, 有利于评估预后, 对遗传咨询具有重要的价值。

1 例 Pitt-Hopkins 综合征患者的临床特征及遗传学分析

闫露露

宁波大学附属妇女儿童医院

目的 探讨 1 例 Pitt-Hopkins 综合征 (PHS) 患儿的临床和遗传学特点。**方法** 收集 Pitt-Hopkins 综合征患者的临床资料。对患者及其父母进行全外显子组测序 (WES)，并通过 Sanger 测序对可疑基因变异进行验证。**结果** 基因检测发现患儿携带 TCF4 基因 c. 990G>A (p. S330S) 杂合变异，Sanger 测序验证父母未携带，提示为新发变异。根据美国医学遗传学和基因组学学会相关指南，c. 990G>A 变异均评判为致病性变异 (PVS1+PM2_Supporting+PS2_Supporting)。**结论** 本研究通过基因检测确诊了 1 例 Pitt-Hopkins 综合征患者，丰富了 PHS 的变异谱和表型谱，为患儿的临床诊断和遗传咨询提供依据。

染色体多态性与复杂性流产关系的探讨

王振宇

宁波大学附属妇女儿童医院

染色体多态性与复发性流产关系的探讨王振宇 徐玲玲 周颖 李海波宁波大学附属妇女儿童医院出生缺陷综合防治实验室, 浙江 315012 宁波大学附属妇女儿童医院宁波市胚胎源性疾病防治重点实验室, 浙江 315012 通信作者: 李海波, Email: lihaibo-775@163.com【摘要】目的 探讨染色体核型多态性与复发性流产关系。方法 选择对就诊于宁波大学附属妇女儿童医院的 538 对 (1076 例) 复发性流产及 271 对 (542 例) 无生殖异常夫妇行染色体核型分析, 抽取外周血样进行 G 显带染色体核型分析。结果 复发性流产组 (RSA 组) 染色体多态性 126 例, 占全部受检者的 11.7%, 明显高于正常组染色体多态性发生率 2.58% ($P < 0.01$)。染色体多态性中 1、9、16 号染色体次缢痕增加检出 49 例, D/G 组染色体短臂和随体区延长 31 例, Y 染色体多态性 25 例, 9 号染色体臂间倒位 21 例, RSA 组各类染色体多态性检出率均高于正常组的发生率 ($P < 0.05$)。随着流产次数增加, 染色体多态性检出率也随之增加。结论 染色体多态性与复发性流产有明显相关性, 为优生优育和产前诊断提供了指导。

MEF2C 基因 1-3 号外显子缺失导致 5q14.3 微缺失综合征的分子遗传学分析

朱心怡

嘉兴市妇幼保健院

目的 探讨 5q14.3 微缺失综合征患儿的临床表型和遗传学机制，为家系遗传咨询和再生育指导提供依据。

方法 采用单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP-array) 技术，对 1 例发育迟缓患儿进行诊断，并结合染色体核型分析和全外显子组测序技术 (whole exome sequencing, WES) 分析，检测到的微小变异通过实时荧光定量 PCR 和 Sanger 测序进行验证。

结果 患儿主要临床表现为运动发育迟缓、背部肌张力增高、角弓反张明显、双侧肢体肌张力稍增高，头颅 MRI 提示左侧颞前间隙较对侧略宽，左侧额部皮下一小结节灶。SNP-array 检测提示患儿 5q14.3 区存在大小为 128kbp 的杂合缺失，涉及 MEF2C 基因 1-4 号外显子。其染色体核型分析结果未见异常。WES 检测显示患儿 chr5:88100416-88119605 区 MEF2C 基因 NM_002397.4:EX2-EX3 De1 变异，ACMG 变异分类标准证据支持为 PVS1+PS2_Supporting+PM2。对缺失区域内的 MEF2C 基因应用实时荧光定量 PCR 验证，结果显示患儿 MEF2C 基因 1-3 号外显子杂合缺失，患儿父母均不携带该变异。

结论 该患儿的 MEF2C 基因 1-3 号外显子杂合缺失可能是导致 5q14.3 微缺失综合征神经发育障碍相关临床表型的主要原因，其临床表现可变性可能部分受到缺失片段大小差异的影响。SNP-array、WES 等多种技术结合应用可为产前诊断提供遗传学依据。对于单个外显子拷贝数变异情况的检出，建议采用第二种方法学确认。

有NICU入院史的早期婴儿遗传学死因调查

庄丹燕

宁波大学附属妇女儿童医院

【Abstract】 Objective: To retrospectively analyze the genetic causes of death using enhanced whole exome sequencing (iWES) and explore its clinical diagnostic significance in critically ill neonates and infants with a history of NICU hospitalization. Methods: From 2017 to 2019, among the 103 neonates who died during or after hospitalization in the neonatal intensive care unit (NICU) of Ningbo Women and Children's Hospital, 29 critically ill children with remaining samples were retrospectively tested using whole exome sequencing technology to analyze their genetic causes. Results: Among the 29 children, there were 19 males and 10 females; the gestational age at birth was 234 (219, 270) days; the birth weight was 1850 (1450, 3050) grams; the age at death was 21 (13, 52) days; there were 18 preterm infants and 11 full-term infants. Among the 29 children, 11 possible genetic causes were identified, including 6 cases of single nucleotide variants (genes: OTC, MTM1, COL1A2, ATP7A, MUT), 3 cases of copy number variations (CNV), and 2 cases of single nucleotide variants (genes: JAG1, POLR1B) combined with CNV, with a total diagnostic rate of 37.9%. The detected related diseases included 2 cases of multi-system abnormalities, 3 cases related to metabolic diseases, 3 cases related to neuromuscular system abnormalities, and 3 cases related to circulatory system abnormalities. At least 4 children could receive early clinical intervention based on genetic causes, mainly including special diets, special drugs, surgery, and liver transplantation. Conclusion: This study reveals specific genetic findings in early infant deaths in the NICU, expanding the mutation spectrum of the neonatal death cohort. Through iWES, obtaining early accurate diagnoses in critically ill neonates and infants, intervening in possible symptoms, and providing genetic counseling to affected families as soon as possible are of great significance.

染色体多态性与复发性流产关系的探讨

王振宇

宁波大学附属妇女儿童医院

染色体多态性与复发性流产关系的探讨王振宇 徐玲玲 周颖 李海波宁波大学附属妇女儿童医院出生缺陷综合防治实验室, 浙江 315012 宁波大学附属妇女儿童医院宁波市胚胎源性疾病防治重点实验室, 浙江 315012 通信作者: 李海波, Email: lihaibo-775@163.com【摘要】目的 探讨染色体核型多态性与复发性流产关系。方法 选择对就诊于宁波大学附属妇女儿童医院的 538 对 (1076 例) 复发性流产及 271 对 (542 例) 无生殖异常夫妇行染色体核型分析, 抽取外周血样进行 G 显带染色体核型分析。结果 复发性流产组 (RSA 组) 染色体多态性 126 例, 占全部受检者的 11.7%, 明显高于正常组染色体多态性发生率 2.58% ($P < 0.01$)。染色体多态性中 1、9、16 号染色体次缢痕增加检出 49 例, D/G 组染色体短臂和随体区延长 31 例, Y 染色体多态性 25 例, 9 号染色体臂间倒位 21 例, RSA 组各类染色体多态性检出率均高于正常组的发生率 ($P < 0.05$)。随着流产次数增加, 染色体多态性检出率也随之增加。结论 染色体多态性与复发性流产有明显相关性, 为优生优育和产前诊断提供了指导。

一例利用高通量测序揭示 SLC3A1 基因单核苷酸序列变异合并外显子拷贝数变异导致胱氨酸结石的遗传学诊断

杨雷香

浙江省人民医院

目的：对 1 例女性肾输尿管结石患者进行临床表型和遗传学病因分析，明确可能的致病变异，为胱氨酸结石的临床诊断提供依据。

方法：采用本地化全流程高通量测序平台对受检者外周血样进行临床外显子组基因测序（cWES），检测人类外显子组中 7099 个基因的外显子区域及旁侧内含子区域（20 bp），并着重分析与结石相关基因。基因变异位点的验证通过 Sanger 测序及荧光定量 PCR 法完成。

结果：受检者（女性，14 岁）无明显诱因下出现左腰部疼痛，绞痛，无恶心呕吐，无肉眼血尿，行泌尿系 CT 检查提示：左侧输尿管上段结石伴其上尿路扩张积水；左肾积水、体积小、皮质变薄；左肾结石较钙化灶可能性大，右肾铸型结石。左侧肾脏输尿管结石术后分析提示：L-胱氨酸。血清同型半胱氨酸升高。在受检者样本中检测到与受检者临床背景（肾输尿管结石，同型半胱氨酸升高）相关的 1 个单核苷酸序列变异（SNV）和 1 个外显子拷贝数变异（CNV）。受检者携带 SLC3A1 基因 NM_000341.3: c.1085G>A/p.Arg362His 位点“半合”变异，该突变导致编码蛋白的第 362 位氨基酸由精氨酸突变成组氨酸。依据 ACMG 指南，将该变异评定为意义未明

（PM2_Supporting + PP3 + PP4 + PM3）。受检者同时携带 SLC3A1 基因 chr2:g.44502674-44541090（hg19）区域杂合缺失变异，包含 SLC3A1 基因 1-9 号外显子（共 10 个外显子）。根据 ACMG 指南，将该变异评定为疑似致病变异（PVS1 + PP4）。上述变异经验证为真实变异，受检者携带的 SLC3A1 基因外显子杂合缺失变异来源于其父亲。

结论：受检者同时携带 SLC3A1 基因 SNV 变异和外显子 CNV 变异，可能是导致其胱氨酸结石的遗传学病因。高通量测序的外显子拷贝数方法可有效检出基因外显子的拷贝数变异，对于 SLC3A1 单等位基因突变或阴性突变，需要考虑该基因的外显子拷贝数变异并使用 MLPA 或 qPCR 进行验证。

两样本孟德尔随机化分析原发性高胆固醇血症与肥厚性心肌病的因果关系

张嵩林、陈小攀
浙江省人民医院

目的：高胆固醇血症被认为是影响心血管疾病的主要因素之一，一些研究报道了高胆固醇血症对心肌肥厚的影响，但其因果关系仍不清楚。我们利用全基因组关联研究的数据，采用双样本孟德尔随机化分析，探讨了原发性高胆固醇血症与肥厚性心肌病之间的因果关系。

方法：研究使用的暴露数据来自公开可用的 GWAS 数据集（GWAS ID: ukb-b-12651）。该数据集是来自 MRC 综合流行病学单位（MRC-IEU）联盟使用英国生物库构建，包含 463010 名欧洲人（22622 例病例和 440388 例对照），具有 9851867 个 SNPs。结局数据则使用公开可用的 GWAS 数据集（GWAS ID: ebi-a-GCST90018861）。在此数据集中，对 489727 名欧洲人（507 例病例和 489220 例对照）进行了分析，并鉴定了 24199797 个 SNPs。选择了 68 个与暴露因素相关的单核苷酸多态性（SNPs）作为工具变量，这些 SNPs 在全基因组范围内具有显著性水平（ $p < 5 \times 10^{-6}$ ），且小于连锁不平衡水平（ $r^2 < 0.001$ ）。去除不相容等位基因的 SNPs、具有中间等位基因频率的回文 SNPs 后，利用剩余 64 个 SNPs，使用 IVW、MR-Egger 和 WM 方法进行因果推断。采用 Cochrane's Q 检验探究了 SNPs 的水平多效性和异质性，留一法用于探究单个 SNP 对孟德尔随机化结果的影响。

结果：IVW 法表明高胆固醇血症与肥厚性心肌病之间呈现负因果关系（ $p < 0.05$ ， $OR < 1$ ），且不存在水平多效性和异质性。

结论：高胆固醇血症和肥厚性心肌病之间存在显著的负因果关系，本研究提供了高胆固醇血症与肥厚性心肌病之间因果关系的证据，为肥厚性心肌病的遗传学研究提供了新的见解。

Compound Heterozygous Variants in SLC45A1 cause syndromic intellectual disability by localization failure and activity attenuation in cells

周赤燕

嘉兴市妇幼保健院

Background: Intellectual disability (ID) is a nervous developmental disorder and affects a great many of people worldwide. Genetic deficiency is a vital cause for ID and the potential regulation has not been clear completely.

Methods: The proband received whole-exome sequencing (WES) to explore the genetic cause and the variant of SLC45A1 was selected as the pathogenic candidate. The tertiary structure of SLC45A1 protein was modeled by I-TASSER server and the alteration of hydrogen bonds was analyzed by UCSF chimera software. Then construct the recombinant pcDNA3.1 plasmids respectively with the gene of wild-type SLC45A1 and its variants. The distribution of targeted protein in cells was observed by confocal microscopes. Moreover, the activity to transport glucose across the plasma membrane was compared between the wild-type SLC45A1 and its variants.

Results: The mutation of c.103G>A (p.V35M) and c.1211T>G (p.F404C) in SLC45A1 was predicted to be hazardous by the software and accorded with the rule of recessive inheritance by family analysis. Responding to the missense mutation, the hydrogen bonds surrounding the 35th and 404th amino acid were changed. The SLC45A1 variants failed to fix on the cytomembrane, their activity to transport glucose was also significantly decreased to contrast with wild-type SLC45A1.

Conclusion: The compound heterozygous variant of SLC45A1 might be the genetic etiology for syndromic ID. The de novo mutations of SLC45A1 c.103G>A and c.1211T>G probably attenuated the activity to transport glucose by the alteration of tertiary structure and misguidance of intracellular location at the level of protein.

一例 CHD7 基因新发致病变异报道

吴俊杰

浙江省人民医院

目的 对一例产前超声提示有室间隔缺损可能的胎儿及其家系进行基因变异分析，以明确其遗传学病因。方法 应用产前临床全外家系基因测序分析，并用 Sanger 测序对临床全外显子测序结果进行验证。结果 发现先证者 CHD7 基因有新发变异 c. 6157C>T/p. Arg2053* (NM_017780.4)。OMIM 数据库显示 CHD7 基因的常染色体显性变异与 CHARGE 综合征 (CHARGE syndrome) 相关 (OMIM: 608892)。CHARGE 综合征 (OMIM: 214800) 是一种先天性畸形疾病，表型包括后鼻孔闭锁，心脏异常 (房间隔缺损、室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄、动脉导管未闭)、耳异常 (感音神经性或混合感音神经性和传导性耳聋)、视网膜畸形和发育迟缓等。先证者表型和 CHARGE 综合征基本相符。根据 ACMG 指南，我们将该变异评为致病变异，具体依据如下：1) 该变异位于外显子 31 (合计 38 个外显子)，预测将在第 2053 位氨基酸处 (全长 2997 个氨基酸) 产生截短变异 (PVS1)；2) 该变异至少在 2 例 CHARGE 综合征患者中检测到 (PMID: 22462537, 33844462) (PS4-moderate)；3) 该变异在 gnomAD 数据库中没有记录 (PM2-supporting)。结论 我们在一例室间隔缺损可能的胎儿中发现一例 CHD7 基因新发致病变异 c. 6157C>T。

SLC25A4 基因变异导致梗阻性肥厚型心肌病家系的临床及遗传学分析

王阳

浙江省人民医院

目的：探讨由 SLC25A4 基因变异导致梗阻性肥厚型心肌病家系的临床特点和基因变异情况，为下一代生育提供产前诊断依据。

方法：采用全外显子高通量基因测序检测相关基因变异，着重分析与肥厚型心肌病相关的基因，通过 Sanger 测序对候选基因变异位点进行验证，并对其致病性进行生物信息学分析预测。

结果：先证者为 57 岁男性，胸闷心悸伴晕厥，心脏超声检查提示梗阻性肥厚型心肌病，以室间隔和左室前壁肥厚为主，有明显家族史，先证者父亲、2 个姐姐、1 个妹妹和 1 个弟弟均有肥厚型心肌病病史，全外显子基因检测发现先证者 4 号染色体 SLC25A4 基因第 2 个外显子 217 和 218 位缺失 G 碱基，即 c.217_218delGG/ (p.Gly73fs)，通过 Sanger 验证证明该位点存在，同时对家中有相似表型患者进行该位点 Sanger 验证，均被检出。该位点变异导致编码蛋白第 73 位氨基酸由甘氨酸突变为终止密码子，氨基酸翻译提前终止，可能影响 SLC25A4 基因蛋白产物功能丧失 (PVS1)，且目前未被 HDMD 数据库和 gnomAD 数据库收录 (PM2_Supporting)，因此，根据美国 ACMG 指南，判断为致病变异 (PVS1+PS2+ PM2_Supporting)。

结论：SLC25A4 基因 c.217_218delGG/ (p.Gly73fs) 变异可能是先证者及其家系成员肥厚型心肌病的病因，同时也可为其下一代的生育提供进一步的遗传咨询和产前诊断方案。

一例家系视网膜发育不良表型的病因学分析

应俊

浙江省人民医院

目的 对一个视网膜发育不良家系的患者进行临床表征及基因变异分析，明确其遗传学病因，为该家系遗传咨询和产前诊断提供依据。**方法** 应用全外显子测序技术对家系进行基因检测，并用 Sanger 测序对高通量测序结果进行验证。**结果** 在患儿及其父亲的基因组 DNA 中检测到 CRX 基因 c.592dupG p.A1a198fs 杂合变异，母亲未携带 CRX 基因 c.592dupG p.A1a198fs 杂合变异。**结论** CRX 基因 c.592dupG p.A1a198fs 杂合变异可能为患儿视网膜发育不良的致病原因，该变异来源于父亲。从基因水平上推测这个变异与视锥视杆细胞营养不良 2 型和 Leber 先天性黑矇 7 型有关，根据遗传模式，这两种疾病都属于常染色体显性遗传。

高通量连接探针扩增与短串联重复序列技术在自然流产遗传诊断中的应用价值研究

王瑞璞

温州市中心医院

背景与目的：自然流产，尤其在孕早期，是一种常见的复杂医疗现象，其背后往往隐藏着多样的成因，其中染色体异常尤为关键。高通量连接探针扩增（HLPA）与短串联重复序列（STR）分析的结合，为自然流产的遗传诊断带来了新的方法。本研究致力于评估 HLPA 和 STR 技术联合应用在自然流产遗传诊断中的效果，旨在提供一种更精确、高效的遗传诊断策略，以弥补传统方法的不足，并为自然流产的遗传因素提供更深入的洞察。

研究方法：本研究纳入了 2022 年 11 月至 2024 年 1 月间在温州市中心医院就诊的 85 例自然流产患者。首先利用 STR 技术对样本进行初筛，排除受重度母体污染、显著染色体数目异常及单亲二倍体（UPD）影响的样本，再对筛查阴性的样本应用 HLPA 技术进行深入分析，检测微小的 CNV 和其他潜在的染色体结构异常。

研究结果：在 85 例样本中，HLPA 和 STR 技术联合检出染色体异常 56 例，检出率为 65.9%。其中异倍体异常最高，占 52.9%，多倍体异常 7.05%，致病性 CNV 为 5.9%，而全基因组 UPD 异常最低，仅 1.17%。剩余 28 例（32.9%）样本未检出明显异常。

结论：HLPA 与 STR 技术的结合提高了检测微小染色体异常的准确性和效率，操作简便且成本低廉，特别适合于初次自然流产的诊断。这一联合技术能迅速提供重要遗传学信息，辅助医生进行精确诊断和治疗决策。

110 例先天性心脏病胎儿遗传学检查结果分析

顾建美

嘉兴市妇幼保健院

目的 探讨先天性心脏病胎儿的遗传学检出率和不同检测技术的检出率，以及产前遗传学诊断在先天性心脏病胎儿诊断中的价值。**方法** 选择2017年6月至2022年12月在嘉兴市妇幼保健院胎儿医学中心就诊的通过超声诊断为先天性心脏病的胎儿110例为研究对象，分为A组：简单型先天性心脏病；B组：复杂型先天性心脏病；C组：孤立性先天性心脏病，D组：先天性心脏病合并心外结构异常。其中102例选择介入性产前诊断，通过羊膜腔穿刺术采集羊水标本行染色体核型及芯片检查，8例超声诊断后直接选择引产，取引产胎儿组织行染色体芯片检查，再对上述中13例行全外显子组测序(WES)。采用回顾性分析方法分析以上检测结果，通过Pearson卡方检验比较各组间阳性检出率。**结果** 110例先天性心脏病胎儿中，检出5例染色体非整倍体，检出率为4.5%，18例染色体微缺失微重复，检出率为16.4%，其中4例致病变异，6例可疑致病变异，8例意义不明变异，通过WES检测，额外发现7例基因变异，检出率为53.8%，其中1例致病变异，1例可疑致病变异，4例意义不明变异，1例与表型不相关的致病变异，总阳性检出率为25.5%。A组85例，阳性检出率为9.4%，B组35例，阳性检出率为51.4%，两组间差异具有统计学意义。C组91例，阳性检出率为19.8%，D组19例，阳性检出率为52.6%，两组间差异具有统计学意义。**结论** 先天性心脏病胎儿的染色体异常风险增加，特别是复杂型先天性心脏病胎儿及合并心外结构异常的先天性心脏病胎儿合并染色体异常的风险大大增加，WES检测虽然能增加额外的基因变异发现，但是多数为意义不明的变异，为报告的解读增加了难度，对于WES在产前诊断中的应用仍需进一步研究。

SLC30A9 基因变异与神经发育异常中锌离子稳态失衡的关联研究

李焕锋

温州市中心医院

目的：在神经发育过程中，Zn²⁺水平在细胞间的动态调节有助于行使正常生理功能。SLC30A9 参与细胞内 Zn²⁺动态平衡的调控，通过研究 SLC30A9 变异在神经发育过程中的作用，初步其在神经发育异常中的调控机制。方法：收集神经发育异常家系，采用高通量测序进行检测，分析临床表型与变异位点相关性，初步判断变异位点的临床致病性。结果：在神经发育异常家系中，先证者临床诊断发育迟缓，智力低下，全身肌无力。全外显子基因检测结果提示该患者为 SLC30A9 基因 c. 598_602dup(p. Y201*) 和 c. 983A>C(p. H328P) 复合杂合变异。同时存在 POLG 基因 c. 158_159insGCA(p. Q53delinsQQ) 和 c. 3024_3025insTTG(p. N1009delinsLN) 复合杂合变异。线粒体功能障碍及拷贝数异常的实验结果表明，先证者线粒体拷贝数在正常范围内。可以排除 POLG 基因的致病性。通过 Pfam 网站预测蛋白功能重要结构域，结果显示 p. Y201* 位于阳离子流出域之前，突变后造成终止密码子提前出现，蛋白的重要功能结构域缺失，而 p. H328P 突变正好位于蛋白功能的关键区域。提示 SLC30A9 基因 p. H328P 突变会影响蛋白功能，导致患者发病。结论：SLC30A9 基因属于 SLC30 家族 (ZnTs)，主要功能是将细胞质中的锌离子转运至细胞外或者细胞器内，降低胞质内的锌离子，从而调控细胞内锌稳态该基因突变可能导致神经系统、肌肉、泌尿系统等功能障碍。SLC30A9 基因复合杂合变异会损害它们的生物学功能，从而导致遗传性疾病。

一个 GABRA1 基因变异所致癫痫合并智力障碍家系的遗传学分析

吕晓晓

温州市中心医院（温州市肿瘤医院、温州市医药科学研究所）

【摘要】 目的 探讨一个家系中 GABRA1 基因变异所致癫痫合并智力障碍患儿的临床表型和遗传学特征。方法 选取 2023 年 7 月于温州市中心医院因“癫痫，智力障碍”就诊的女性先证者、先证者弟弟及其家系成员(4 代共 9 人)作为研究对象，收集先证者及先证者弟弟的临床资料，提取该家系成员外周血样本及胎儿羊水基因组 DNA，利用低深度高通量全基因组拷贝数变异测序（CNV-seq）和全外显子组测序（WES）及 Sanger 测序，寻找先证者候选变异位点，进行家系验证，并对 22 周胎龄的胎儿进行产前诊断。结果 先证者为 20 岁女性，临床表现为癫痫、智力低下、语言发育落后、高度近视、特殊面容。先证者弟弟为 12 岁男性，先证者母亲为 45 岁女性，具有与先证者相似表型。全外显子测序结果筛查到 GABRA1 基因 c. 500C>T(p. Pro167Leu) 与该家系患者表型共分离。Sanger 测序结果与外显子组测序结果一致，母亲为该变异的携带者，该变异位点既往未见报道。根据美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）遗传变异分类标准和指南，GABRA1 基因 c. 500C>T 评级为临床意义未明（PM2-Supporting+PP3）。对胎龄 22 周的胎儿产前诊断发现存在 GABRA1 基因 c. 500C>T 杂合变异。结论 GABRA1 基因 c. 500C>T 杂合变异可能是本家系患儿的致病原因。对于癫痫、智力障碍、伴特殊面容的患儿，应尽早进行基因检测以明确病因。

