

CNV-seq 联合细胞检测技术对额外小标记染色体的 产前诊断和遗传学分析

李亚星^{1,2}, 王文丹³, 徐玉婵², 陆碧玉², 韦德宁³, 罗颖花², 韦小妮³, 唐 宁³, 黄李霜³, 林发全¹

(1. 广西医科大学第一附属医院检验科/广西高校临床检验诊断学重点实验室, 广西南宁 530000; 2. 柳州市妇幼保健院
医学遗传科, 广西柳州 545001; 3. 广州市妇女儿童医疗中心柳州医院医学遗传科, 广西柳州 545001)

[摘要]目的 探讨采用分子和多种细胞遗传学检测技术对携带额外小标记染色体(sSMC)的胎儿进行产前诊断的价值及临床意义。方法 回顾性分析2018年1月至2024年12月在柳州市妇幼保健院和广州市妇女儿童医疗中心柳州医院行产前诊断的32 876例孕妇,对胎儿产前诊断样本(绒毛、羊水和脐血)进行细胞培养和染色体G显带核型分析,对携带有sSMC的样本进一步行低深度全基因组拷贝数变异测序技术(CNV-seq)检测其来源及致病性,必要时结合C和N显带技术分析sSMC的组成。结果 在32 876例产前诊断样本中共检出35例携带sSMC核型的胎儿,总检出率为1.1‰,其中纯合型的sSMC有21例,占总数的60%(21/35);嵌合型的sSMC有14例,占总数的40%(14/35)。对携带sSMC的35例胎儿进一步行CNV-seq检测,发现16例含致病性拷贝数变异,分别涉及到1、4、9、10、11、12、15、18、22、X、Y等染色体,其中只有1例妊娠到足月分娩,剩余15例均终止妊娠;19例非致病性的sSMC中,2例引产,1例死胎,16例妊娠至足月分娩,后期电话随访未见异常。结论 将细胞和分子遗传学检测技术结合起来对sSMC的大小、来源进行分析,可明确其致病性,为携带sSMC胎儿的产前诊断和遗传咨询提供理论依据。

[关键词]胎儿;额外小标记染色体;低深度全基因组拷贝数变异测序技术;产前诊断

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.04.010

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)04-0069-07

Prenatal diagnosis and genetic analysis of small supernumerary marker chromosome using CNV-seq combined with cytogenetic techniques

LI Yaxing^{1,2}, WANG Wendan³, XU Yuchan², LU Biyu², WEI Dening³,
LUO Yinghua², TANG Ning³, HUANG Lishuang³, LIN Faquan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/
Key Laboratory of Clinical Laboratory Medicine of Guangxi Department of Education, Guangxi
Nanning 530000, China; 2. Department of Genetics, Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital,
Guangxi Liuzhou 545001, China; 3. Department of Medical Genetics, Guangzhou Women and Children's
Medical Center Liuzhou Hospital, Guangxi Liuzhou 545001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value and clinical significance of applying molecular and cytogenetic techniques in the prenatal diagnosis of fetuses carrying a small supernumerary marker chromosome (sSMC). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 32 876 pregnant women who underwent prenatal diagnosis at Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital and Guangzhou Women and Children's Medical Center Liuzhou Hospital from January 2018 to December 2024. Prenatal samples, including chorionic villi, amniotic fluid, and umbilical cord blood, were subjected to cell culture and G-banded karyotype analysis. Samples identified with sSMC were further analyzed using copy number variation sequencing (CNV-seq) to determine their chromosomal origin and pathogenicity. When necessary, C-banding and N-banding techniques were used to further characterize the composition of the sSMC. **Results** Among the 32 876 prenatal diagnostic samples, 35 fetuses with sSMC karyotypes were identified, with an overall detection rate of 1.1‰. Of these, 21 cases (60%, 21/35) were non-mosaic sSMC, and 14 cases (40%, 14/35) were mosaic sSMC. CNV-seq analysis of the 35 fetuses revealed pathogenic copy number variations in 16 cases, involving chromosomes 1, 4, 9, 10, 11, 12, 15, 18, 22, X, and Y. Among these cases, only one pregnancy resulted in a full-term live birth, while the remaining 15 pregnancies were terminated. Among the 19 cases with non-pathogenic sSMC, two pregnancies were terminated, one resulted in stillbirth, and 16 continued to full-term delivery. Follow-up by telephone revealed no abnormalities in these infants. **Conclusion** The combination of

[收稿日期]2025-10-15

[基金项目]广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(Z-B20231522, Z20210767, Z-B20251182, Z-B20251178)

[作者简介]李亚星(1990—),女,副主任技师,主要从事细胞遗传学相关的产前诊断研究;王文丹(1982—),女,副主任技师,主要从事细胞遗传学相关的产前诊断研究,系共同第一作者。

[通讯作者]林发全,教授。

cytogenetic and molecular genetic techniques enables accurate determination of the size and origin of sSMCs and facilitates the assessment of their pathogenicity. This approach provides an important theoretical basis for the prenatal diagnosis and genetic counseling of fetuses carrying sSMCs.

[Key words] fetus; small supernumerary marker chromosome; copy number variation sequencing; prenatal diagnosis

额外小标记染色体 (small supernumerary marker chromosome, sSMC) 是一类用经典细胞遗传学 G 显带技术在外观形态上能够识别, 但不能明确其来源和组成特点的染色体, 它可以来源于人类 24 条染色体中的任何一条染色体, 其大小等于或小于相同分裂中期的 G 组染色体^[1]。sSMC 发生变异的结构多而复杂, 可以是某条染色体着丝粒附近上下区域, 也可以是某一染色体发生倒位重复、环状或其他异常结构衍生出来的小染色体片段, 其中以倒位重复最多见, 且 sSMC 的个体存在形式有纯合型和嵌合型^[2]。目前国内外很多研究发现 sSMC 跟多种疾病相关, 如不孕不育、智力低下、肿瘤或者反复流产等, sSMC 的携带者有无临床表型、症状轻重程度与 sSMC 来源、基因含量大小、嵌合比例、是否含有常染色质及是否存在单亲二体效应密切相关^[3]。由于产前诊断各种遗传检测方法的特殊性和局限性, 携带 sSMC 的胎儿的临床表型不一定能够完全被检测出来, 因此, 联合运用细胞和分子遗传学诊断技术在产前诊断中诊断携带 sSMC 的胎儿, 为准确判断胎儿临床表型的轻重及预后提供了重要依据。本研究回顾性总结了柳州市妇幼保健院和广州市妇女儿童医疗中心柳州医院近 7 年 3 万多例产前诊断病例发现的 35 例携带 sSMC 核型的胎儿, 探讨 sSMC 在产前诊断的检出率及携带不同类型的 sSMC 胎儿的临床特征与其遗传学分析的关系, 对个体化的遗传咨询和生育指导具有重要意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 2024 年 12 月来柳州市妇幼保健院和广州市妇女儿童医疗中心柳州医院两院区进行产前诊断的 32 876 名孕妇, 分别是绒毛活检 3 288 例、羊膜腔穿刺 27 858 例和脐带血穿刺 1 730 例。孕妇年龄为 20~49 岁, 产前诊断纳入指征包括孕妇高龄(≥ 35 岁)、不良孕产史、胎儿超声检查结果异常、血清学产前筛查高风险、无创高风险等。本研究通过柳州市妇幼保健院 (伦理批号: 快审-科研-2023-058) 及广州市妇女儿童医疗中心柳州医院 (伦

理批号: 快审-科研-2022-033) 两院区医学伦理委员会的审查, 研究者均签署了临床研究的知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 染色体 G 显带核型分析

将绒毛、羊水和脐血标本分两线进行接种、培养、收获、制片和显带。用德国 Zeiss (蔡司) 公司染色体扫描分析系统和德适全自动染色体图像分析系统扫描后对核型进行分析, 两线计数 20 个中期分裂相, 分析 6 个核型, 如遇到异常病例或嵌合体按照行业标准及规范增加计数和分析数目, 详细参照人类细胞基因组学国际命名体系 (ISCN2024) 对染色体核型进行分析和描述。

1.2.2 低深度全基因组拷贝数变异测序技术 (copy number variation sequencing, CNV-seq)

提取本次实验收集的产前诊断样本的双链 DNA, 用限制性内切酶将 DNA 水解成 200 bp 左右大小的片段, 运用 PCR-free 的方法构建及制备文库 (来自北京贝瑞和康生物技术有限公司), 并连接水解后 DNA 片段的接头, 利用 NextSeqCN500 高通量测序平台以 0.1X 的测序深度对 DNA 进行 36 bp 单端测序。测定的序列用平行比对软件与 hg19 人类基因组序列进行比对分析, 并以 100 kb 为单元进行分析, 同时采用专业的算法对标本的 CNV 进行判读。然后通过人工检索 UCSC、DECIPHER、OMIM、clinVar、DGV、PUBMED 等多个数据库平台进行 CNV 临床意义的判断和确定。

1.2.3 C 显带

将制好的玻片 80 °C 下烤 3 h, 放入 0.2 mol/L HCL 中 5 min, 用 60 °C 水冲洗, 再置于 5% Ba(OH)₂ 中, 2 min 后拿出来再用 60 °C 水反复冲洗干净后放入 2×SSC 液中反应 10 min, 继续用 60 °C 水进行冲洗, 晾干后用吉姆萨染液 (A : B 液配比为 1 : 4) 染色 10 min 以上冲洗再进行镜检。

1.2.4 N 显带

将制好的玻片置于干燥培养皿漂于 60 °C 度水浴箱中, 取 4~5 层擦镜纸覆盖于玻片上, 加 4~5 滴新鲜配制的 AgNO₃ 溶液避光放置 13 min 后自来水

冲洗,沥干后用吉姆萨染液染色 3~5 min 镜检。

2 结果

2.1 染色体核型分析结果

在 32 876 例行产前诊断的样本中共检测出 35 例携带 sSMC 的胎儿,总检出率为 1.1‰,其中纯合型的 sSMC 有 21 例,占总数的 60%(21/35);嵌合型的 sSMC 有 14 例,占总数的 40%(14/35)。

2.2 CNV-seq 检测结果

2.2.1 CNV-seq 检测结果异常的 sSMC

本研究中确诊的 35 例携带有 sSMC 的胎儿均

进一步行 CNV-seq 检测,16 例检出致病性相关的拷贝数变异,其中 15 例终止妊娠,1 例(病例 16)低比例嵌合妊娠至足月分娩,目前小孩生长发育未见明显异常。CNV-seq 检测结果提示 16 例 sSMC 分别来源于 1、4、9、10、11、12、15、18、22、X、Y 等染色体,其中涉及到 1p21.1-p11.2 区域的 2 例,4p12-q13.1 区域的 1 例,涉及到 9、10 号染色体各 1 例,同时涉及到 11 和 22 号两条染色体的共 1 例,在 12p13.33-p11.1 区域异常的 2 例,15q11.2-q13.1 区域的 2 例,18p11.32-p11.21 区域的 3 例,涉及到性染色体 X 染色体的 2 例及 Y 染色体 1 例。详情见表 1。

表 1 16 例胎儿携带 sSMC 且 CNV-seq 异常的检测结果与妊娠结局

Table 1 Detection results and pregnancy outcomes of 16 fetuses carrying sSMCs with abnormal CNV-seq results

病例	年龄	孕产史	标本类型	产前诊断指征	胎儿核型(G 显带)	CNV-seq 结果	超声结果	妊娠结局
1	26	G2P0	羊水	胎儿性染色体异常	47,XN,+mar dn [23]/46,XN[27]	seq[hg19] dup(1)(p21.1p11.2)(mos) chr1:g.106720000_121360000dup	AFV:36 mm,宫颈长 30 mm,呈“T”型	引产
2	26	G2P0	绒毛	夫妻双 SERPINB7 基因携带	47,XN,+mar [68]/46,XN,[22]	seq[hg19]dup(1)(p21.1p11.2) chr1:g.111772409_113005539dup	宫颈长 39 mm,呈“T”型	引产
3	23	G2P1	羊水	产筛 18 三体高危	47,XN,+mar [79]/46,XN[12]	seq[hg19] dup(4)(p12q13.1) chr4:g.48100000_60840000dup	宫颈长 35 mm,呈“T”型	引产
4	36	G3P1	羊水	高龄,胎儿超声异常	47,XN,+9[58]/47,XN,+mar [25]/46,XN[17]	seq[hg19] dup(9)(p24.3p21.1) chr9:g.200000_28780000dup seq[hg19] dup(9)(p21.1p13.1) chr9:g.28780000_38780000dup seq[hg19]dup(9)(q21.1lq34.3) chr9:g.71020000_141020000dup	胎儿宫内发育迟缓,引产 胆囊未见显示,心胸比值增大	引产
5	32	G3P2	羊水	胎儿母亲 10 号染色体部分重复	47,XN,+mar	seq[hg19]dup(10)(p11.22p11.21) chr10:g.33380001_35400000dup seq[hg19] dup(10)(p11.21) chr10:g.35400001_36300000dup seq[hg19] dup(10)(p11.21p11.1) chr10:g.36300001_39160000dup seq[hg19] dup(10)(q11.21) chr10:g.42400001_43800000dup	宫颈长度 35 mm,形态呈“T”型	引产
6	32	G1P0	羊水	NT 增厚	47,XN,+mar	seq[hg19] dup(11)(q23.3q25) chr11:g.116680000_134960000dup seq[hg19]dup(22)(q11.1q11.21) chr22:g.16840000_20320000dup	宫颈长度 32 mm,胎儿鼻骨未见	引产
7	28	G3P2	羊水	NT 增厚	47,XN,+mar	seq[hg19]dup(12)(p13.33p11.1) chr12:g.160000_34860000dup	AFV:52 mm,宫颈长 48 mm,呈“T”型	引产
8	27	G3P1	绒毛	NT 增厚	47,XN,+mar [10]/46,XN,[93]	seq[hg19]dup(12)(p13.33p11.1)(mos) chr12:g.160000_34860000dup	AFV:38 mm,宫颈长 27 mm	引产
9	36	G4P2	羊水	高龄,胎儿染色体异常	47,XN,+mar	seq[hg19]dup(15)(q11.2q13.3) chr15:g.22740000_32460000dup	宫颈长度 47 mm,形态呈“T”型	引产
10	42	G4P0	羊水	高龄	47,XN,+mar	seq[hg19]dup(15)(q11.2q13.1) chr15:g.22740000_28520000dup	AFV:45 mm,宫颈长 38 mm	引产
11	41	G3P1	绒毛	高龄,NT 增厚	46,XN,del(18)(p11.2)[79]/46,XN,-18,+mar[17]/46,XN[4]	seq[hg19]del(18)(p11.32p11.21)(mos) chr18:g.120000_14980000del	AFV:30 mm,宫颈长 34 mm	引产

(转下表)

(续上表)

病例	年龄	孕产史	标本类型	产前诊断指征	胎儿核型(G 显带)	CNV-seq 结果	超声结果	妊娠结局
12	28	G1P0	羊水	产筛 HCG 偏低, 无创 18 三体高风险	47, XN, del (18) (p11. 2) dn, mar	seq[hg19]dup(18)(p11. 32p11. 21) chr18:g. 120000_14980000dup	宫颈长度 37 mm, 胎儿鼻骨未见	引产
13	32	G3P1	脐血	无创 18 三体高风险	47, XN, +mar	seq[hg19]dup(18)(p11. 32p11. 21) chr18:g. 120001_14980000dup	宫颈长 37 mm, 呈“T”型, 胎儿融合肾	引产
14	29	G2P1	羊水	胎儿超声异常	46, X, +mar	seq[hg19]dup(X)(q27. 3q28) chrX:g. 144840000_154940000dup	宫颈长 37 mm, 呈“T”型, 胎儿门静脉分支变异, 股骨长位于-1. 8 倍 SD, 肱骨长位于 2 倍 SD	引产
15	34	G3P1	绒毛	胎儿单脐动脉	46, X, +mar[55]/45, X[3]	seq[hg19]del(X)(p22. 33q28) chrX:g. 1_155270560del	胎儿水囊状淋巴管瘤	流产
16	28	G7P2	羊水	胎儿染色体异常, 胎儿左侧脉络丛囊肿	45, [X][3]/46, X, +mar[3]/46, XY[99]	seq[hg19]dup(Y)(p11. 31p11. 2) chrY:g. 2640000_10080000dup	宫颈长度 9 5mm, 形态呈“T”型	剖宫产

注:mar 为额外小标记染色体,del 为缺失,dup 为重复,mos 为嵌合,dn 为新发突变。

2.2.2 CNV-seq 检测结果正常的 sSMC

本研究中确诊的 35 例携带有 sSMC 的胎儿中有 19 例未检出致病性相关的拷贝数变异,其中 2 例

引产(均因胎儿为地贫携带者),1 例死胎(胚胎停育),其余 16 例妊娠至足月分娩,后期电话随访未见异常,结果详见表 2。

表 2 19 例胎儿携带 sSMC 且 CNV-seq 正常的检测结果与妊娠结局

Table 2 Detection results and pregnancy outcomes of 19 fetuses carrying sSMC with normal CNV-seq results

病例	年龄	孕产史	标本类型	产前诊断指征	胎儿核型(G 显带)	CNV-seq	超声结果	妊娠结局
17	42	G8P1	羊水	高龄,不良妊娠史	47, XN, +mar[37]/46, XN[63]	正常	宫颈长 36 mm, 呈“T”型	顺产
18	27	G2P0	羊水	产筛 21 三体临界	46, X, +mar[7]/46, XX[93]	正常	宫颈长 39 mm, 呈“T”型	剖宫产
19	27	G2P0	绒毛	双方 α 地贫	47, XN, +mar[44]/46, XN[56]	正常	AFV: 37 mm, 宫颈长 35 mm	引产
20	31	G1P1	绒毛	NT 增厚	47, XN, +mar[84]/46, XN[21]	正常	胎儿水囊状淋巴管瘤	引产
21	39	G3P0	羊水	高龄, IVF-ET 术后	47, XN, +mar[104]/46, XN[11]	正常	AFV: 31 mm, 宫颈长 35 mm, 呈“T”型	剖宫产
22	32	G2P0	羊水	不良妊娠史	47, XN, +mar1[52]/48, XN, +mar1, +mar2[50]	正常	AFV: 39 mm, 宫颈长 33 mm, 呈“T”型	顺产
23	29	G3P1	羊水	产筛 21 三体高危	47, XN, +mar	正常	AFV: 49 mm, 宫颈长 31 mm, 呈“T”型	顺产
24	38	G4P1	羊水	高龄	47, XN, +mar	正常	AFV: 55 mm, 宫颈长 43 mm, 呈“T”型	剖宫产
25	24	G4P1	羊水	产筛 21 三体临界无创 21 三体高危	47, XN, +mar	正常	宫颈长 39 mm, 呈“T”型	剖宫产
26	30	G3P1	羊水	产筛 ONTD 高危	47, XN, +mar	正常	宫颈长 55 mm, 呈“T”型	顺产
27	40	G4P2	羊水	高龄	47, XN, +mar	正常	宫颈长 41 mm, 呈“T”型	剖宫产
28	38	G5P1	羊水	高龄	47, XN, +mar	正常	AFV: 48 mm, 宫颈长 41 mm, 呈“T”型, 胎儿肠管回声增强	剖宫产
29	35	G2P1	羊水	高龄	47, XN, +mar	正常	AFV: 48 mm, 宫颈长 30 mm, 呈“T”型	顺产
30	23	G1P0	羊水	无创 18 三体高风险, 孕妇智力障碍	47, XN, +mar	正常	宫颈长 41 mm, 呈“T”型	死胎
31	28	G1P0	绒毛	双方 α 地贫	47, XN, +mar	正常	宫颈长 46 mm	顺产
32	41	G5P1	绒毛	高龄	47, XN, +mar	正常	宫颈长 31 mm	顺产
33	36	G2P1	羊水	高龄	47, XN, +mar	正常	宫颈长 38 mm, 呈“T”型	剖宫产
34	29	G5P1	脐血	不良妊娠史	47, XN, +mar	正常	宫颈长 30 mm, 呈“T”型	顺产
35	38	G2P1	脐血	高龄	47, XN, +mar dn	正常	宫颈长 31 mm, 呈“T”型	剖宫产

2.3 C 显带和 N 显带结果

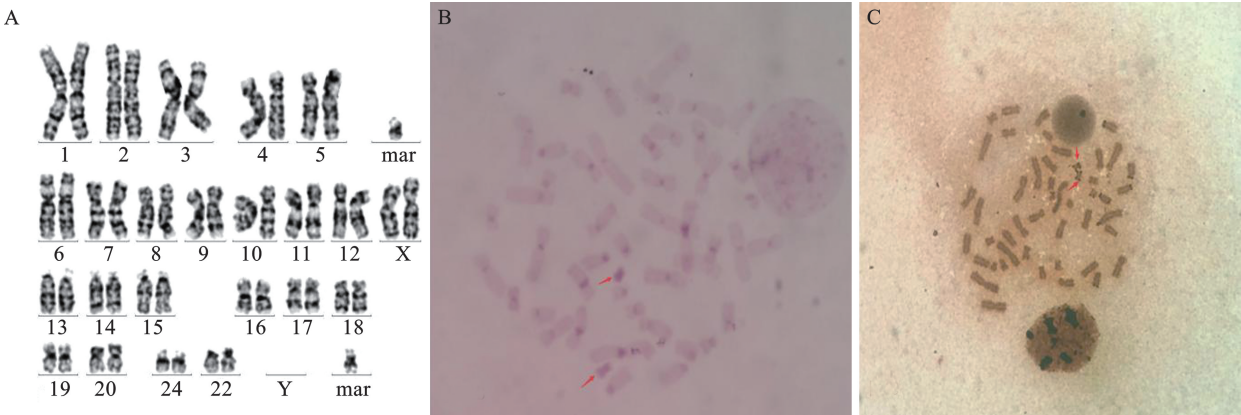
对携带有 sSMC 的 35 例胎儿中的 13 例样本进行 C 显带和 N 显带分析,发现 8 例 CNV-seq 结果正常的 sSMC 其 N 显带显示有单侧随体或两端有双侧随体,C 显带表现为部分深染、中间深染或者整体

深染的异染色质。其中病例 22 中有两个 sSMC,mar1 和 mar2 的 N 显带有双侧随体,C 显带两端深染为异染色质(见下图 1)。5 例 CNV-seq 结果异常病例中的 sSMC 其 N 显带结果未见随体,C 显带未见有深染的异染色质,如下图 2(病例 5)。

表 3 13 例胎儿携带 sSMC 的 C、N 显带及 CNV 结果

Table 3 Results of C-banding,N-banding,and CNV-seq analyses in 13 fetuses carrying sSMC

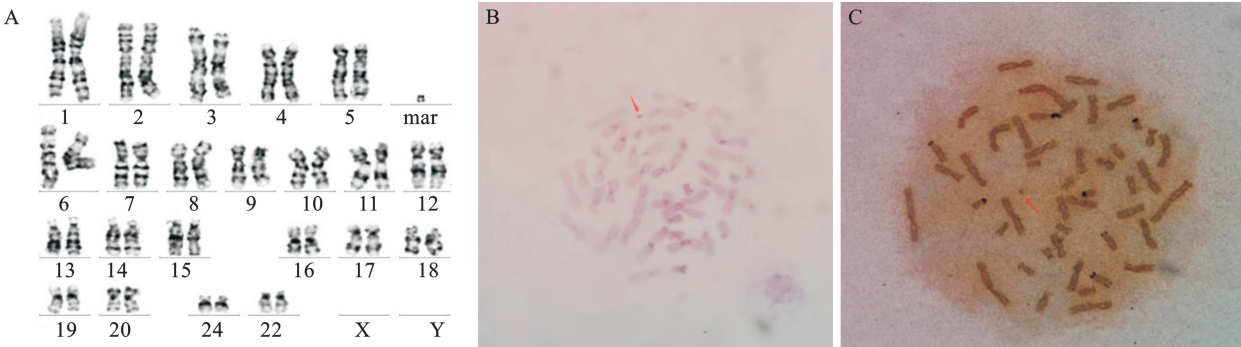
病例	CNV 结果	N 显带	C 显带	病例	CNV 结果	N 显带	C 显带
31	正常	单侧随体	部分深染	27	正常	双侧随体	中间深染
32	正常	双侧随体	中间深染	28	正常	双侧随体	部分深染
35	正常	双侧随体	中间深染	12	异常 dup(18)	无随体	无深染
17	正常	双侧随体	中间深染	13	异常 dup(18)	无随体	无深染
22	正常	mar1 双侧随体, mar2 双侧随体	mar1 整体深染, mar2 整体深染	5	异常 dup(10)	无随体	无深染
30	正常	单侧随体	部分深染	7	异常 dup(12)	无随体	无深染
				8	异常 dup(12)	无随体	无深染



注:图 1A 为病例 22 的 G 显带核型图;图 1B 为其 C 显带图,2 个 mar(箭头所指)整体深染为异染色质;图 1C 为其 N 显带图,可见 2 个 mar(箭头所指)两端均有随体。

图 1 胎儿(病例 22)羊水染色体核型 G 显带、C 显带和 N 显带图

Fig. 1 G-banding,C-banding,and N-banding karyotype images of amniotic fluid chromosomes from a fetus (case 22)



注:图 2A 为病例 5 中的 G 显带核型;图 2B 为其 C 显带图未见深染,图 2C 为其 N 显带未见随体。

图 2 胎儿(病例 5)羊水染色体核型 G 显带、C 显带和 N 显带图

Fig. 2 G-banding,C-banding,and N-banding karyotype images of amniotic fluid chromosomes from a fetus (case 5)

3 讨论

全世界约有 $3\sim 5\times 10^6$ 的普通人携带 sSMC, 发生率较低^[4], 在新生儿、不孕不育患者、发育迟缓患者中的发病率分别为 0.44‰、2.80‰、1.25‰^[5], 约 70% 新发突变导致的 sSMC 和 98% 的遗传性的 sSMC 携带者无临床表型, 其余部分可能与 Pallister-Killian (12p 四体)、Emanuel[der(22)t(11;22)]、猫眼综合征[+i(22)(q11)]、i(15)(q12)、i(18p)、der(8) 或 13/21 等综合征有关^[6], 常表现为各不相同的智力障碍、发育迟缓、不孕不育等临床症状。本研究持续收集了 7 年 32 876 例产前诊断样本, 检出 sSMC 的发生率为 1.1‰, 这个结果与既往文献报道较一致^[5]。sSMC 可以是常染色质也可以是异染色质, 其中常染色质可来源于常染色体也可来源于性染色体。据文献报道, 来源于常染色体的 sSMC 约 80% 来源于 D、G 组染色体, 其中 30%~50% 为 15 号染色体重复片段^[6]。

3.1 来源于常染色质的 sSMC 及其相关的临床综合征

sSMC 的遗传效应主要取决于遗传特性、来源、所含基因剂量、基因组印记、以及是否存在染色体不稳定性等因素的影响。CNV-seq 检测有助于明确 sSMC 的来源和临床意义^[7]。本研究中 16 例检出致病性相关的拷贝数变异的 sSMC 有 13 例来自于常染色体, 3 例来自性染色体。来源于 1 号染色体 p21.1-p11.2 区域的 sSMC(病例 1 和 2)其携带者主要表现为宫内发育迟缓或停滞、特殊面容、短头畸形、并指/趾畸形、动脉导管未闭、房间隔缺损、身材矮小、智力障碍、语言发育迟缓等临床表现。来源于 12 号染色体 p13.33-p11.1 区域的 sSMC(病例 7 和 8)其携带者所患疾病为 pallister-Killian 综合征^[8], 又称 12p 四体或 12p 等臂染色体综合征, 主要临床表征为中度智力障碍、肌张力减退、语言发育迟缓, 行为异常(多动、自残、遗尿、睡眠障碍等), 面容异常等。来源于 15 号染色体 q11.2-q13.1 区域的 sSMC(病例 9 和 10)其携带者部分个体可能有一些轻微的表型, 部分患者可能具有 Prader-Labhart-Willi (PWS) 综合征或 Angelman 综合征特征(AS), 比如重度认知障碍/智力障碍、发育迟缓、语言障碍, 行为问题等表现, 父源性的单亲二体(uniparental disomy,

UPD)(15)可导致 AS 综合征, 母源性的 UPD(15)可导致 PWS 综合征。病例 12 和 13 为 18p11.32-p11.21 区域重复的 sSMC, 其携带者所患疾病为 18p 等臂染色体综合征, 其主要临床症状为: 身材矮小、发育迟缓、智力障碍、特殊面容、小头畸形等。病例 11 为 18p11.32-p11.21 区域缺失的 sSMC, 其携带者主要有发育迟缓、性腺发育不全、特殊面容、身材矮小、隐睾、肌张力障碍等临床表现。同时涉及到 11q23.3-q25 和 22q11.1-q11.21 区域的 sSMC(病例 5)其携带者患有 Emanuel 综合征, 主要有低血压、小头畸形、精神运动发育严重迟缓、先天性心脏病、颅面部畸形和肾发育不全等症状^[9]。病例 15 在 Xp22.33-q28 区域嵌合型缺失, 为 Turner 综合征的 sSMC, 患者有典型的特纳综合征临床表现, 如身材矮小、颈蹼、智力低下、卵巢及子宫发育不良等。相关文献报道, Turner 综合征的 sSMC 通常为嵌合体, 约 99% 以上来源于性染色体, 其中 72.6% 来自 Y, 主要是双着丝粒和环状结构的 sSMC, 偶尔也有小片段的染色体存在, 约 27.0% 来自 X, 主要为环状结构的染色体和小片段染色体, 剩余的 0.4% 则来源于常染色体^[10]。病例 14 在 Xq27.3-q28 区域重复, 该样本 CNV-seq 检测结果为男性, 男性患者主要表现为轻度至中度智力和认知障碍、孤独症、反复呼吸道感染、特殊面容, 若性别为女性携带者则无临床表征或出现较轻的表型。病例 16 为来自 Yp11.31-p11.2 区域嵌合型的 sSMC, 因该区域未找到相关明确的致病信息且嵌合比例低, 孕妇在进行遗传咨询后选择继续妊娠至足月生产, 电话随访孕妇该小孩出生至 3 岁, 据孕妇自述此期间小孩生长发育均正常。

3.2 来源于异染色质的 sSMC 与表型之间的关系

由异染色质形成的 sSMC 一般无异常临床表现, 一般来说家族遗传性、由异染色质组成的标记染色体(marker chromosome, mar)临床表型正常, 新发的、包含常染色质的 mar 常导致异常临床表型^[11]。有文献报道^[12], 近端着丝粒染色体(D、G 组)短臂作为核仁组织区共同形成核仁, 因短臂细长易发生断裂, 断裂后未与原染色体长臂相连, 而是两端着丝粒的短臂连接后形成有双随体的 sSMC, 由于其断裂处临近着丝粒的位置, 具有着丝粒的功能, 可随细胞分裂而稳定地遗传给子代。C 显带和 N 显带

技术是细胞遗传学领域常用的检测技术,多用于随体区的变异、异染色质大小变化等染色体多态的鉴别。相关研究发现^[13]其在 sSMC 的来源及致病性的初步判断上具有一定的意义,如 N 显带见到两端有随体,C 显带见到深染的异染色质,判断其极有可能来源于 D、G 组染色体短臂的断裂重接,一般无临床表型;如 N 显带未见有随体,C 显带未见异染色质,致病的可能性大,需进一步行染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、CNV-seq、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和 UPD 等分子诊断技术鉴别其来源及致病性。本研究对 8 例 sSMC 其 CNV 正常和 5 例 sSMC 其 CNV 异常的样本进行了 C、N 带检测,发现 CNV 正常的 sSMC 其 N 显带结果见单侧或双侧随体,C 显带结果见部分或整体深染;CNV 异常的 sSMC 其 N 显带检测结果未见随体,C 显带检测结果未见深染。

综上所述,对于产前诊断中的 sSMC,首先通过染色体核型对其大小和外观形态进行初步识别,再通过低深度全基因组拷贝数变异测序技术确定其来源及致病性^[14]。此外,C 显带和 N 显带技术在 sSMC 的来源及致病性的初步判断和鉴别上具有一定的临床意义。因此,联合运用细胞和分子遗传学检测技术才能为携带 sSMC 胎儿的产前诊断和遗传咨询提供准确的理论依据。

[参考文献]

- [1]潘虹.额外小标记染色体的特点、产前诊断和遗传咨询[J].中华围产医学杂志,2012,15(10):588-591.
- [2]Huang M H, Lee C, Chang J S, et al. Retrospectively investigating the 12-year experience of prenatal diagnosis of small supernumerary marker chromosomes through array comparative genomic hybridization[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2019,58(1):139-144.
- [3]Karamysheva T, Gayner T A, Zakirdva E G, et al. New sight on assessment of clinical value of human supernumerary marker chromosomes[J]. Russ J Genet,2020,56:530-539.
- [4]Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans[J]. Cytogenet Genome Res,2004,107(1-2):55-67.
- [5]Liehr T, Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics[J]. Int J Mol Med,2007,19(5):719-731.
- [6]Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes-an update[J]. Mol Cytogenet,2014,7(Suppl 1):I11.
- [7]郭利丽,丁建林,王少帅.产前诊断中 CNV-seq 与核型分析联合应用的意义[J].中国产前诊断杂志(电子版),2020,12(4):27-31.
- [8]Wu X, Xie X, Su L, et al. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome and literature review[J]. J Cell Mol Med,2021,25(18):8929-8935.
- [9]Kilijanová D, Hynek M, Prosová B, et al. EP13.02: Prenatal diagnosis of Emanuel syndrome: a case report[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2017,50:312.
- [10]Liehr T, Mrasek K, Hinreiner S, et al. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X,+mar karyotype-17 new cases and a review of the literature[J]. Sex Dev,2007,1(6):353-362.
- [11]郑慧玲,杨雪,郑琳,等.产前诊断中额外标记染色体的遗传学分析[J].中国妇幼健康研究,2025,36(2):89-94.
- [12]席惠,王华,贾政军,等.联合运用多种技术鉴别四例胎儿新发标记染色体[J].中国优生与遗传杂志,2013,21(10):25-27,39.
- [13]徐玉婵,韦德宁,罗颖花,等.C 显带和 N 显带技术在标记染色体和双着丝粒染色体辅助诊断中的应用[J].检验医学与临床,2021,18(6):793-796.
- [14]钟丽娟,陈艳,钟容,等.CNV-seq 结合染色体核型分析技术在产前诊断胎儿染色体异常中的价值观察[J].中国妇幼健康研究,2024,35(8):69-75.

[专业责任编辑:陈倩]

[中文编辑:刘昕田;英文编辑:陈子怡]