

· 临床研究 ·

5例1p36微缺失流产胎儿的遗传学诊断及文献回顾

沈 晔,陈圆圆*,钱芳波

南京医科大学附属无锡妇幼保健院计划生育科,江苏 无锡 214002

[摘要] 目的:对5例稽留流产绒毛进行遗传学检测,明确其病因和发生机制,为夫妇再次生育时复发风险评估及产前诊断提供依据。方法:应用Affymetrix CytoScan 750K染色体微阵列芯片(chromosomal microarray analysis, CMA)对5例稽留流产绒毛进行全基因组拷贝数变异(copy number variation, CNV)分析,同时根据检出CNV片段大小及家属意愿,对5对夫妇设计合理的家系验证方案,以明确1p36微缺失的来源。结果:CMA检测结果显示胎儿1在1p36.32p36.31存在1.75 Mb微缺失,胎儿父母常规核型分析和CMA检测均未见异常,但仍不排除父母一方是否为该片段插入易位携带者;胎儿2和3的CMA结果分别为1p36.13p36.12区带存在5.10 Mb微缺失和1p36.33p36.22区带存在9.21 Mb片段缺失,两者父母高分辨核型分析均未见异常,定制荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)探针检测也未发现该位点的缺失、重复或易位重排等异常,应为新发异常。CMA提示胎儿4和5分别在1p36.33p36.22和1p36.33p36.23区带存在9.28 Mb和7.64 Mb微缺失,胎儿4父母高分辨核型正常,胎儿5父母拒绝进一步行家系验证。结论:本文在国内外首次报道了5例1p36缺失综合征引起的早孕期复发及偶发性流产,包括2例中间缺失和3例单纯末端缺失。CMA可发现流产胎儿隐性染色体亚显微结构变异,结合常规/高分辨核型分析、FISH、CMA等技术的优缺点,制定合理的家系验证方案,有助于明确染色体变异发生机制,对夫妻再孕时产前诊断和再发风险评估有重要价值。

[关键词] 稽留流产;染色体微阵列芯片;拷贝数变异;1p36缺失综合征

[中图分类号] R714.21

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-1006-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20190713

临床上15%~25%的妊娠发生自然流产,其中80%为早孕期流产(孕6~12周)。流产的原因众多,涉及胚胎、母体、遗传、环境、免疫、内分泌等因素。胚胎染色体异常是早期流产最常见的发病原因,占50%~60%,其中约86%为染色体数目异常,6%为结构畸变,8%为嵌合体等其他异常^[1-4]。传统的染色体核型分析需要细胞培养,且仅能发现显微水平结构畸变,染色体微阵列芯片(chromosomal microarray analysis, CMA)作为一种新型分子诊断技术,可检测隐性染色体亚显微结构变异,为明确流产病因和再孕风险评估提供科学依据。

1p36缺失综合征(1p36 deletion syndrome)是由1号染色体短臂末端部分区段缺失引起的先天性疾病,是最常见的人类染色体末端缺失综合征之一,其在活产儿中的发病率为1/10 000~1/5 000^[5]。1p36缺失患者的症状包括发育迟缓、智力低下、癫痫、视力障碍、听力损失、身材矮小、肌张力减退、大脑发育异常、先天性心脏缺陷、心肌症、肾功能异

常、独特的颜面部特征(小头畸形、大前凶门、凶门晚闭、前额突出、直眉毛、凹陷的眼睛、短睑裂、宽阔/扁平的鼻梁、面中部发育不良、尖下巴、耳部畸形等)^[6-7]。目前关于1p36缺失导致流产的报道极为少见,我们临床上遇到了5例流产绒毛经CMA检测确诊为1p36微缺失,通过家系验证判断其来源性,并对以往相关的研究报道进行回顾总结。

1 对象和方法

1.1 对象

孕妇1:孕3产0,既往稽留流产2次,此次妊娠70 d B超提示稽留流产,至我院计划生育科就诊后行药流+清宫术,征得患者及家属同意后,对流产绒毛进行CMA检查。孕妇2:孕2产1,此次停经15周(妊娠13周)时B超提示胎儿颅骨光环显示不清,见脑组织向外膨出。因胎儿先天发育异常要求流产,在征得患者及家属同意后,对胎儿绒毛组织进行CMA检测。孕妇3:孕1产0,本次第1胎妊娠,孕70 d,无胎心胎芽,在我院行清宫术,征得患者及家属同意后,对引产绒毛行CMA检查。孕妇4:孕1产0,本

[基金项目] 江苏省妇幼健康重点学科资助项目(FXK2017)
***通信作者**(Corresponding author), E-mail: chen121506@163.com

次妊娠,中孕期血清学筛查提示T18高风险,孕24⁺⁶周超声提示三尖瓣反流,侧脑室增宽(12 mm),脉络丛囊肿,2周后超声随访,持续性恶化,引产。孕妇5:外院转诊咨询病例,孕2产1,孕23⁺⁵周,胎儿因先天性心脏缺陷、小头畸形和肢体短小等多发异常流产。5位孕妇在孕期均未接触任何有毒物质,否认近亲结婚,无遗传家族史。

1.2 方法

1.2.1 标本处理

清宫手术中获取绒毛组织,将绒毛组织放置于无菌的生理盐水中多次漂洗从而去除影响细胞贴壁的相关血液成分。

1.2.2 全基因组染色体芯片检测

采用德国QIAGEN公司生产的组织提取试剂盒提取流产绒毛基因组DNA。采用美国Affymetrix公司生产的全基因组CytoScan 750K芯片,该芯片同时具备拷贝数变异(copy number variation, CNV)探针和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)探针,其中CNV探针平均覆盖全基因组,对于基因组结构变异的检出率高达99%;SNP探针不但能检测基因组的缺失、重复,还能检测多倍体(polyploid)、嵌合体(mosaic)、杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)、单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)。严格按照公司提供的标准操作流程进行CMA实验:样本基因组DNA的消化、扩增、纯化、片段化、标记、芯片杂交、洗涤、扫描,利用ChAS软件及相关生物信息学方法进行数据分析,本实验的报告阈值为200 kb以上的缺失和500 kb以上的重复。

1.2.3 常规及高分辨染色体核型分析

签署知情同意后,抽取胎儿1、2、3和4父母外周血各5 mL进行淋巴细胞培养,胎儿1父母行常规核型分析(400~450条带),胎儿2、3和4父母行高分辨核型分析(550~650条带),经消化处理和制片后,采用莱卡GSL-120高通量全自动染色体扫描平台对玻片进行扫描,并用软件对染色体核型进行分析,核型严格按《2013人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)》描述。

1.2.4 荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)

取胎儿2和3父母外周血培养固定后的细胞悬液0.5 mL,滴片、烤片;经变性、脱水,分别采用1号染色体1p36.13区带定制特异性FISH探针(RP11-145C4,美国Vysis公司)和1p36定制组合探针(1pter、1p58和1q25,美国Vysis公司)进行杂交,洗片、复染

后在荧光显微镜(Olympus公司,日本)下观察,并利用CytoVision Version7.3.1软件进行图像分析。

2 结果

2.1 胎儿及父母CMA检测结果

胎儿1经CMA检测发现1p36.32p36.31区带存在1.75 Mb微缺失,即arr[hg19]1p36.32p36.31(4 466 726~6 223 962)x1(图1A)。胎儿2的CMA检测结果显示1p36.13p36.12区带存在5.10 Mb片段缺失,即arr[hg19]1p36.13p36.12(17 780 133~22 887 434)x1(图1B)。胎儿3的CMA结果提示1p36.33p36.22区带存在9.21 Mb缺失,即arr[hg19]1p36.33p36.22(849 466~10 061 193)x1(图1C)。CMA结果显示,胎儿4和5分别在1p36.33p36.22和1p36.33p36.23区带存在9.28 Mb(chr 1:849 466~10 134 535)(图1D)和7.64 Mb(chr 1:849 466~849 707)微缺失,胎儿1的父母再行CMA验证,均未见异常。

2.2 胎儿父母染色体核型分析结果

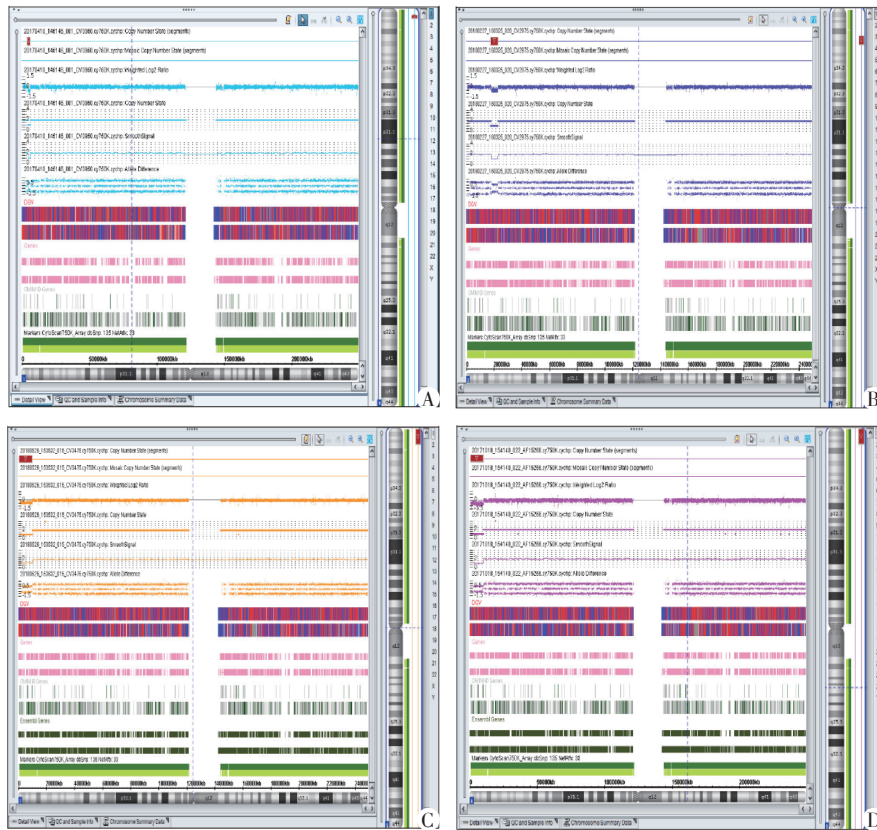
胎儿1父母行常规染色体核型分析验证,分别为46,XY和46,XX,均未见异常,胎儿2、3和4父母行高分辨染色体核型分析,结果均为46,XY和46,XX,均未发现片段缺失、重复、平衡性重排的畸变(图2A~F)。

2.3 胎儿父母FISH检测结果

胎儿2父母再行FISH探针(RP11-145C4)验证,结果均未发现夫妻双方有该探针位点片段的缺失、重复或易位等异常(图3A、B)。同时利用定制FISH探针组(1pter、1p58和1q25)对胎儿3父母进行验证,均未发现患者有以上探针位点的缺失、重复或易位重排等异常(图3C、D)。

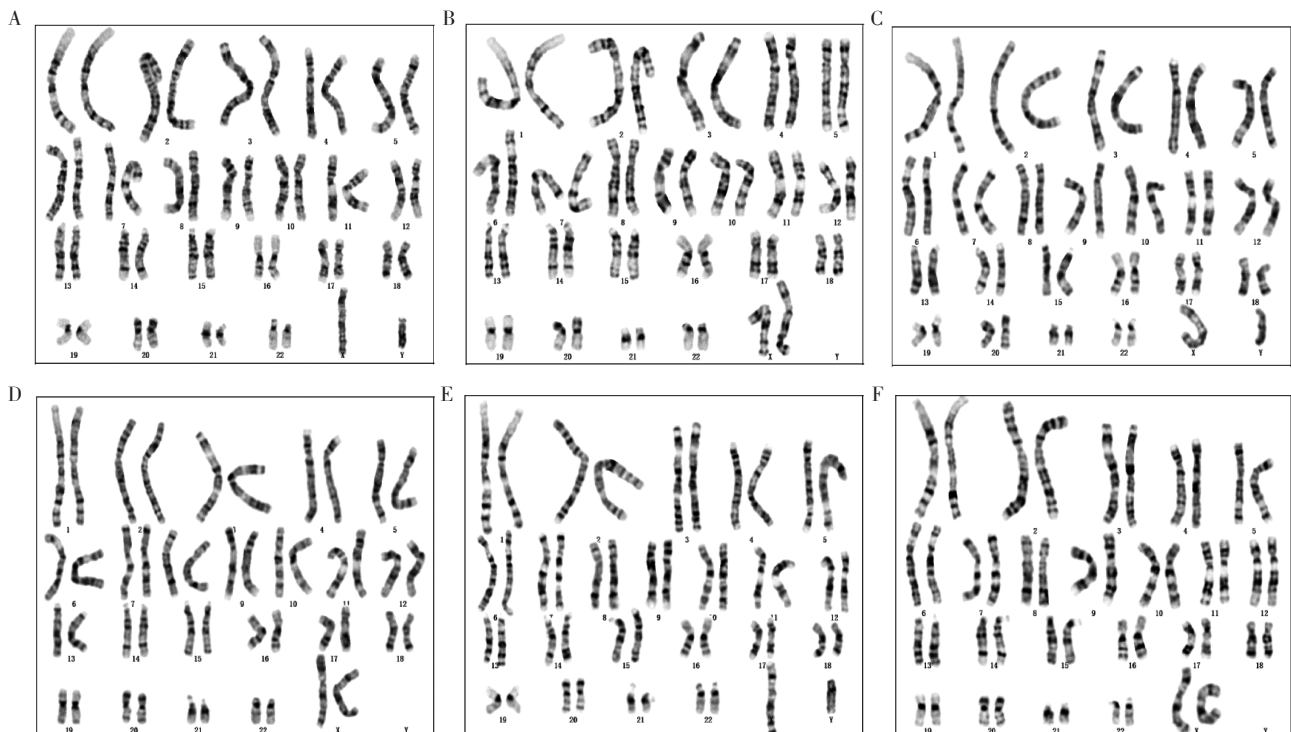
3 讨论

目前,临床上流产物遗传学检测方法包括传统的G-显带核型分析以及新型的FISH、实时荧光定量PCR(QF-PCR)、多重连接依赖探针扩增(MLPA)等快速检测技术。核型分析仍是产前细胞遗传学诊断的“金标准”,但该方法仅能发现10 Mb以上的大片段异常,无法对某些致病性的染色体亚显微结构的变异进行检测。此外,流产样本细胞生物活性较低,核型分析需要对流产组织进行细胞培养,耗时较长且容易污染,极易导致无法出具检测报告。FISH、QF-PCR、MLPA等快速检测技术无需细胞培养,能够快速检出13、16、18、21、22、X、Y等少数



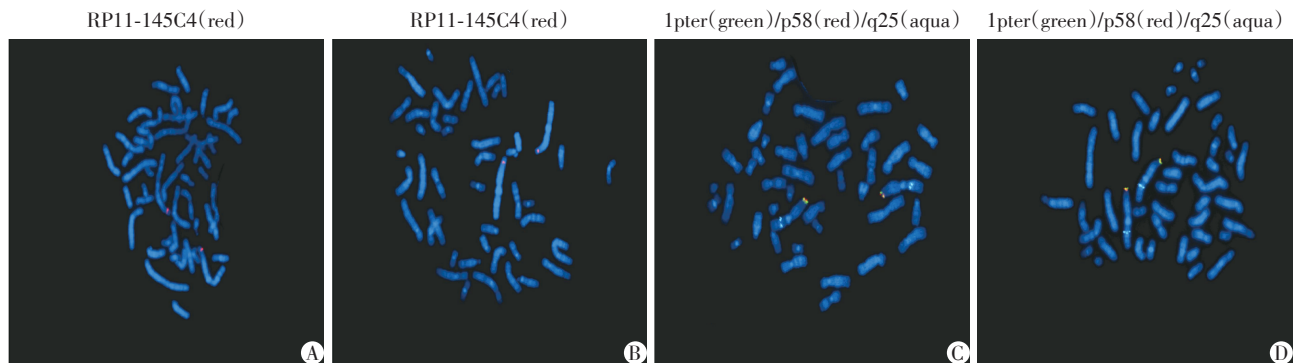
A: 胎儿1的CMA检测结果显示1p36.32p36.31区带存在1.75 Mb缺失;B: 胎儿2的CMA结果提示1p36.13p36.12区带存在5.10 Mb片段缺失;C、D: 胎儿3和4芯片检测结果提示1p36.33p36.22区带分别存在9.21 Mb缺失(C)和9.28 Mb缺失(D)。

图1 部分胎儿CMA检测结果



A、B: 胎儿2父母的外周血高分辨核型分析未见明显异常;C、D: 胎儿3父母的外周血高分辨核型分析未发现染色体结构重排;E、F: 胎儿4父母外周血高分辨核型分析未见异常。

图2 胎儿父母的外周血高分辨核型分析结果



A、B:胎儿2父母亲外周血染色体FISH(RP11-145C4)检测结果,未发现该位点缺失、重复或易位等重排;C、D:胎儿3父母亲外周血染色体FISH探针组(1pter、1p58和1q25)检测结果,未见染色体重排。

图3 胎儿父母亲外周血染色体FISH检测结果

染色体数目异常,无法检测其他染色体数目及结构畸变^[8]。为全面评估流产样本合并染色体异常类型,避免染色体亚显微结构异常漏诊,CMA应运而生,该技术可进行全基因组扫描,不仅可检测染色体整倍体、非整倍体、大片段结构异常、嵌合体等多种染色体异常,还可以检测常规核型分析无法识别的微缺失/微重复以及杂合性缺失(LOH)、单亲二倍体(UPD)等。CMA分辨率比传统的核型分析提高了近1 000倍,可检出50~100 kb的拷贝数变异,具有样本取材少、无需细胞培养、准确性高、报告周期短等特点^[9-10]。

染色体亚端粒区域由复杂多变的DNA序列组成,它与相关蛋白共同作用,对于维持基因组的稳定性和染色体复制的忠实性十分重要。DNA末端介导的关键生物活性功能包括细胞生命周期调控、细胞衰老与永生、染色体细胞核内运动和定位、亚端粒基因转录调控等^[11]。染色体末端亚端粒区域常常发生染色体重排,从而导致智力障碍、先天出生缺陷,而且大多数染色体末端属于G显带浅带,易发生常规核型分析难以发现的隐匿性重排^[12]。1号染色体是人类最大的染色体,其长度几乎是人类最小染色体(21、22和Y)长度的6倍,包含3 141个基因、991个假基因以及许多编码序列重叠区域,约占人类8%左右的DNA信息,与350多种人类疾病相关^[13]。1p36缺失综合征是常见的因染色体短臂亚端粒/末端缺失引起的综合征,缺失片段介于1p36.13~1p36.33,其发生率为1/5 000~1/10 000,此类患者一般具有比较典型的临床特征,包括不同程度的智力低下、颜面部异常(直睫毛、眼睛凹陷、内眦赘皮、尖下巴)以及其他并发症(肌张力减退、癫痫、听力损失、结构性心脏缺陷、心肌病、眼睛异常、行为异常等)^[6-7]。

本研究中5例流产样本经CMA检测均发现1p36区段微缺失,其中家系1,孕3产0,既往稽留流

产2次,本次妊娠70 d B超提示稽留流产,流产绒毛经CMA检测提示在1号染色体1p36.32p36.31区段存在1.75 Mb片段缺失,内含NPHP4(607215)、KCNAB2(601142)、CHD5(610771)等4个OMIM基因,NPHP4基因突变与常染色体隐性遗传的肾消耗病(nephronophthisis 4)相关,临床表型包括生长迟缓、肾间质纤维化、多尿症、贫血等。因妻子出现复发性流产,为判定异常片段的来源,夫妻双方进一步行常规核型分析和CMA检测,均未见异常。因常规核型分析分辨率较低,无法识别胎儿1p36.32p36.31区带1.75 Mb亚显微水平缺失,而CMA因其技术局限性,仅能检测非平衡性CNV,无法识别平衡性改变,尽管夫妻双方外周血核型分析和CMA检测均未见异常,但仍无法排除夫妻一方是1p36.32p36.31区带插入易位的携带者,需要再行FISH验证确认,经咨询后,患者拒绝进一步检查,因此无法对夫妻再孕时再发风险进行有效评估。

家系2,孕2产1,本次妊娠停经15周时B超提示胎儿颅骨光环显示不清,见脑组织向外膨出,引产绒毛行CMA检测,结果显示胎儿在1p36.13p36.12区段存在5.10 Mb缺失,内含ECE1(600423)、HSPG2(142461)、CDC42(116952)、WNT4(603490)等36个OMIM基因,该片段位于1p36缺失综合征疾病区域内部,临床表型包括面容异常、前囟闭合延迟、细发丝、内眦赘皮、短指/先天性指屈曲、短足、不同程度的发育迟缓、智力障碍等^[14]。为判定胎儿1p36.13p36.12微缺失的来源和遗传模式,建议夫妻双方进一步行高分辨核型分析和FISH检测,其中高分辨核型分析结果未见异常,靶向性FISH探针(RP11-145C4)检测显示,夫妻双方均未在该探针位点区域存在缺失、重复或易位等异常。由此可知,流产胎儿1p36.13p36.12微缺失应为新发异常,夫妻双方下一

次妊娠时,再发风险极低。

家系3,孕1产0,本次妊娠,孕70 d,无胎心胎芽,流产绒毛的CMA检测结果显示,胎儿1p36.33p36.22区带存在9.21 Mb缺失,内含GABRD(137163)、PRDM16(605557)、SKI(164780)等95个OMIM基因,该片段涉及1p36缺失综合征疾病区域。胎儿3父母双方再行高分辨核型分析结果未见异常,经定制FISH探针组(1pter、1p58和1q25)检测显示,未发现患者有以上探针位点的缺失、重复或易位重排等异常。由此可见,夫妻双方均非1p36.33p36.22片段插入易位重排的携带者,胎儿3携带的该片段缺失应为新发异常,夫妻再次生育时复发风险极低。

家系4,孕1产0,胎儿中孕期血清学筛查提示18三体高风险,孕24⁺周超声提示三尖瓣反流,侧脑室增宽(12 mm),脉络丛囊肿,2周后超声随访,超声症状未见好转,引产样本行CMA检查,结果提示胎儿在1p36.33p36.22区带存在9.28 Mb缺失,内含GABRD(137163)、PRDM16(605557)、SKI(164780)等96个OMIM基因,该片段涉及1p36缺失综合征疾病区域,胎儿父母行高分辨核型分析验证,未见异常,经咨询后,夫妻拒绝进一步行FISH验证。

家系5为外院转诊咨询病例,孕2产1,孕23⁺周,流产胎儿伴有先天性心脏缺陷、小头畸形、肢体短小等多发畸形,CMA检测发现胎儿在1p36.33p36.23区带存在7.64 Mb片段缺失,涉及SKI(164780)、CAMTA1(611501)等73个OMIM基因,该片段可导致1p36缺失综合征,患者可表现发育迟缓、肌张力低下、先天性心脏病及面容异常等。建议父母先行高分辨核型检查,依据检测结果再决定是否需要进行FISH检测,但夫妻双方均拒绝做进一步检查,无法有效评估其再发风险。

1p36缺失综合征患者涉及4种类型的染色体重排:单纯性末端缺失(67.2%)、不平衡性易位衍生染色体(16.4%)、单纯中间缺失(9.7%)和复杂重排(6.7%)^[15]。由于患者缺失片段大小和位置不同,内部包含的基因种类和数量不同,不同单倍剂量敏感基因可能会产生不同的遗传效应,或发生不同的基因印记效应,或暴露某些隐性突变的等位基因,从而使患者临床表型呈现个体差异性和多样化^[16]。1p36区带包含许多与1p36缺失综合征患者典型症状相关的重要基因,目前研究认为,位于1p36.3区带的KCNAB2和GABRD基因是癫痫候选基因,这两个基因的缺失会导致基因表达的单倍剂量不足,从而引起患者出现癫痫症状。PRKCZ基因编码的

非典型蛋白激酶C(PKC ζ),对通过Wnt信号介导调节轴突分化过程是十分必要的,该基因单倍剂量不足可能会影响脑部生长发育和心肌功能等。MMP23基因表达水平与囟门闭合相关,该基因表达单倍剂量不足时会导致前囟门关闭延迟,过度表达时会导致颅缝早闭。目前研究最多的是位于1p36.33区的SKI基因,该基因是一种促进细胞生成的原癌基因,其单倍剂量不足可能会导致张力减退、智力低下、运动发育迟缓、心脏缺陷、唇裂/腭裂、肢体畸形等^[17-19]。

目前有多篇报道对1p36缺失综合征患者进行了深入研究,Battaglia等^[20]利用染色体核型分析和FISH对60例1p36缺失综合征患者的研究显示,这些患者均伴有发育迟缓、语言迟滞、一字眉、深眼眶、面部发育不全、宽鼻梁、长人中和尖下巴、短屈曲指/短足,其他症状包括先天性心脏缺陷(71%)、小头畸形(65%)、内眦赘皮(50%)、囟门晚闭(77%)、耳部畸形(40%)、眼睛/视觉异常(52%)、神经性耳聋(28%)、骨骼畸形(41%)、外生殖器畸形(25%)、肾脏畸形(22%)、中枢神经系统异常(88%)、癫痫(44%)、肌张力减退(95%)、行为异常(47%)。Shimada等^[6]利用CMA和FISH对50例1p36单体综合征患者研究发现,患者之间缺失片段类型和大小呈现多样性:38例(76%)为单纯末端缺失(包含3例嵌合),不平衡性易位7例(14%)、中间缺失5例(10%)。基因型-表型关联性分析表明,颜面部异常和智力障碍关键基因分别定位于1p36区带的1.8~2.1和1.8~2.2 Mb区域。缺失片段大于6.2 Mb的患者通常无运动能力,表明严重的神经发育落后可能是由位于距端粒6.2 Mb处的KCNAB2和CHD5基因单倍剂量不足引起的。尽管患者的先天心脏缺陷表型与基因型关系尚不明确,但PRDM16、PRKCZ和RERE基因可能是此类并发症的候选基因。

目前关于1p36缺失综合征的产前诊断已有17例^[21-22],其中产诊临床指征主要集中在脑部发育异常或心脏缺陷,其中侧脑室增宽有8例、脑积水4例、胼胝体发育异常4例、小脑蚓部缺失2例、小脑室扩张1例,以及8例以室间隔缺损、房间隔缺损为主的心脏发育异常。从缺失异常片段类型来看,5例为单纯末端缺失型,12例衍生染色体1p36缺失型。本文首次报告了5例涉及1p36微缺失的“准产前”流产样本,其中2例为1p36中间缺失:胎儿1因流产孕周较早,未见明显超声异常,胎儿2出现颅骨光环显示不清,脑组织向外膨出,与1p36缺失综合征典型的脑部发育异常相吻合;3例为1p36末端缺失:胎

儿3孕70 d,无胎心胎芽,可能与1p36微缺失与心脏发育相关,导致其早孕期胚停。胎儿4伴有侧脑室增宽、三尖瓣反流、脉络丛囊肿,与1p36微缺失对应的心脏及中枢神经系统发育异常相关,胎儿5为累及心脏、骨骼多个脏器的多发结构畸形,与经典1p36缺失综合征症状相符。由此可知,1号染色体短臂末端/亚端粒区域易发生染色体重排,且畸变类型较多,本研究5例样本中就涉及了1p36中间缺失和末端缺失两种畸变类型。

综上所述,本文首次报道了5例1p36微缺失引起的流产,包括2例中间缺失和3例单纯末端缺失。1p36缺失综合征的危害性极大,可能远超以往认知,在早孕期即可导致复发性或偶发性流产。CMA具有在全基因组范围内高分辨率分析的优势,可发现流产样本中隐匿性染色体亚显微结构畸变,结合常规/高分辨G-显带核型分析、FISH、CMA等技术的优缺点,据此设计合理的家系验证方案,有助于明确染色体变异的来源和遗传模式,对夫妻下次生育时的再发风险评估和产前诊断方案制定有重要价值。

【参考文献】

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(5):1103-1111
- [2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:47
- [3] Van den Berg MM, Van Maarle MC, Van Wely M, et al. Genetics of early miscarriage [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(12):1951-1959
- [4] 张燕,张凤,周亚东,等. 自然妊娠和ART妊娠早期流产绒毛细胞遗传学检查的临床应用价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(7):937-941
- [5] Seo GH, Kim JH, Cho JH, et al. Identification of 1p36 deletion syndrome in patients with facial dysmorphism and developmental delay [J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(1):16-23
- [6] Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications [J]. *Brain Dev*, 2015, 37(5):515-526
- [7] Greco M, Ferrara P, Farello G, et al. Electroclinical features of epilepsy associated with 1p36 deletion syndrome: A review [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 139:92-101
- [8] 李志毅,刘欣燕. 流产组织的遗传学检测进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2016, 8:17-22
- [9] Dhillon RK, Hillman SC, Morris RK, et al. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis [J]. *BJOG*, 2014, 121(1):11-21
- [10] 钱芳波,沈晔. 全基因组染色体芯片在流产绒毛及死胎遗传学诊断中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(11):106-112
- [11] Riethman H, Ambrosini A, Paul S. Human subtelomere structure and variation [J]. *Chromosome Res*, 2005, 13(5):505-515
- [12] Rudd MK. Structural variation in subtelomeres [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 838:137-149
- [13] Gregory SG, Barlow KF, Mclay KE, et al. The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1 [J]. *Nature*, 2006, 441(7091):315-321
- [14] Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update [J]. *Appl Clin Genet*, 2015, 8(27):189-200
- [15] Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007, 145C(4):346-356
- [16] 吴坚柱,何志明,林少宾,等. 一例心脏缺陷胎儿染色体1p36.3微缺失的产前诊断[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(3):353-356
- [17] Zhu X, Zhang Y, Wang J, et al. 572kb deletion in 1p36.33-p36.32 containing SKI is associated with limb malformation, congenital heart disease and epilepsy [J]. *Gene*, 2013, 28(2):352-355
- [18] Rosenfeld JA, Crolla JA, Tomkins S, et al. Refinement of causative genes in monosomy 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions [J]. *Am J Med Genet Part A*, 2010, 152A(8):1951-1959
- [19] Gajecka M, Yu W, Ballif BC, et al. Delineation of mechanisms and regions of dosage imbalance in complex rearrangements of 1p36 leads to a putative gene for regulation of cranial suture closure [J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(2):139-149
- [20] Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: A recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation [J]. *Pediatrics*, 2008, 121:404-410
- [21] 季修庆,胡焕然,王艳,等. 两例染色体1p36缺失综合征胎儿的产前诊断[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(6):853-856
- [22] 吴东,李涛,侯巧芳,等. 1例1p36微缺失综合征的产前诊断及遗传学分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(1):74-76

【收稿日期】 2018-10-18