

• 点石成金 •

9p 缺失综合征患儿的遗传学分析^{*}

赵中莹, 蔺朋武, 雷学峰, 冯 暄[△]甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院医学遗传中心/甘肃省出生缺陷与罕见病
临床医学研究中心, 甘肃兰州 730000

关键词: 9p 缺失综合征; 染色体核型分析; 低深度全基因组测序技术; 遗传学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.004 中图法分类号: R749.94; R446.9

文章编号: 1673-4130(2025)21-2582-06 文献标志码: A



点评专家 王 剑



第一作者 赵中莹

9p 缺失综合征,也称为 Alfi 综合征,是一种罕见的染色体病,其发病率约为 1/50 000^[1]。该综合征的主要临床表现为智力低下、发育迟缓、颅面畸形以及多系统先天性异常^[2]。由于缺失片段的大小和位置不同,患者的临床表现和严重程度存在较大的个体差异,给临床诊断和遗传咨询带来挑战。本研究利用染色体核型分析技术和基因组拷贝数变异测序(CNV-seq)技术诊断 2 例 9p 缺失综合征患儿,分析其染色体结构异常与临床表现的关系,以期为临床诊断和遗传咨询提供依据。

1 案例经过

1.1 临床资料 以就诊于甘肃省妇幼保健院的 2 例 9p 缺失综合征患儿作为研究对象。2 例患儿均为男性,分别来自 2 个无亲缘关系的独立家庭。患儿父母身体健康,均为非近亲婚配,且均否认家族遗传病史。本研究已通过甘肃省妇幼保健院伦理委员会的审批:(2021)GSFY 伦审[65]号。患儿父母均签署临床研究知情同意书。

病例 1:男,1岁,系第1胎第1产,足月经剖宫产术娩出。患儿 3 个月后发现发育迟缓,4 个月抬头,8 个月翻身,9 个月独坐,现不能扶站,无法完成拇指、食

指夹取等精细运动。体格检查:身高 66.5 cm,体重 8.1 kg,头围 40.5 cm,神志清楚,反应良好,双肺呼吸音粗,未闻及湿啰音,腹软,肠鸣音正常,脊柱无畸形,尿道下裂。特殊面容:眼距较宽、人中长、低耳位,通贯掌(图 1)。智力发育评估发育商 58。脑电图和头颅核磁共振未见异常。



注:A 为特殊面容,包括眼距较宽、人中长、低耳位;B 为通贯掌。

图 1 病例 1 患儿临床表型图

病例 2:男,出生 2 h,系第 2 胎第 1 产,胎龄 32 周。因“胎盘早剥”经剖宫产术分娩于本院,出生体重 1 400 g, Apgar 评分 1 min 9 分, 给予呼吸道清理, 5 min 10 分, 10 min 10 分, 无脐带绕颈, 无胎膜早破, 羊水清亮, 有胎盘早剥。患儿出生后因生存能力低下, 以“极低出生体重儿”收住新生儿科。体格检查:体温 36.2 °C, 脉搏 143 次/分, 呼吸 52 次/分, 血压 58/26 mmHg, 头围 30 cm, 身长 41 cm。神志清楚, 反应良好, 心肺腹均无异常, 发育幼稚, 呼吸急促, 轻度三凹征, 肌张力略低, 阴茎短小, 双侧阴囊空虚, 内无睾丸(图 2B)。特殊面容:眼距较宽、腭裂、低耳位(图 2A)。胸部正位片提示:双肺透光减低, 布满细颗粒状稍高

^{*} 基金项目: 甘肃省科技计划项目(21JR7RA680)。

点评专家简介:王剑,博士,研究员,博士生导师。现为上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院副院长、上海市胚胎源性疾病重点实验室副主任、上海儿童医学中心特聘教授。上海市优秀学术带头人,上海市曙光学者,上海市卫生系统优秀学科带头人;主要从事出生缺陷与罕见病遗传学基础与致病机制研究及临床分子诊断、遗传咨询等;以课题负责人承担国家级、市局级课题 30 多项,发表 SCI 论文 100 多篇,代表性论文发表于《New Engl J Med》《Mol Cell》《Genet Med》《Nucleic Acids Res》等国际医学期刊;获得上海市十佳医技工作者、银蛇奖等荣誉称号。

作者简介:赵中莹,女,技师,主要从事分子遗传学方面研究。△ 通信作者,E-mail:fengxuan1212@sina.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20250620.1244.002\(2025-06-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20250620.1244.002(2025-06-20))

密度影，双肺中内带可见支气管充气征，多考虑新生儿肺透明膜病(Ⅲ级)。心脏彩超提示：室间隔缺损

(膜周部)，室水平左向右分流；动脉导管未闭，大动脉水平左向右分流(图 2C)。



注：A 为特殊面容，包括眼距较宽、腭裂、低耳位；B 为阴茎短小、双侧阴囊空虚、内无睾丸；C 为室间隔缺损、动脉导管未闭。

图 2 病例 2 患儿临床表型及心脏超声图

1.2 方法

1.2.1 外周血染色体核型分析 无菌采集患儿及其父母外周血 2~3 mL 于肝素钠抗凝管内，充分混匀后，接种 0.3~0.5 mL 至淋巴细胞培养基中，置于 37 °C 培养箱中培养 72 h。收获前 30 min 加入 10 μg/mL 秋水仙素 100 μL，经低渗、预固定、固定、滴片、烤片等步骤制作染色体核型玻片。最后经胰酶消化，G 显带镜检。油镜下观察计数 30 个中期分裂相，分析 5 个核型，命名参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2020)》。

1.2.2 CNV-seq 检测 无菌采集患儿外周血 2~3 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管内，充分混匀后，留取 200 μL 血液用于检测。提取(德国 QIAGEN 公司)并纯化(美国 Zymo Research 公司)DNA，使用 Qubit4.0 测定 DNA 浓度和纯度。使用试剂盒(贝瑞和康公司)将 DNA 片段化处理，经末端修复、加

polyA、加特定接头(adaptor)、纯化等步骤构建文库。质检合格的文库使用 Illumina Next seq 500 测序仪测序，精度为 100 kb，深度为 0.1×。最后将测序数据清洗、比对、分析得到目标染色体的 Z 值以及全部 > 100 kb 的拷贝数变异。通过检索 ClinGen、Clinvar、Decipher、DGV、PubMed 等数据库对检出的 CNVs 进行致病性评估。根据美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)遗传变异分类标准与指南，对检出的 CNVs 进行致病性评级。

1.3 结果

1.3.1 外周血染色体核型分析 病例 1 患儿染色体核型结果为 46,XY,add(9)(p24) 见图 3。病例 2 患儿染色体核型结果为 46,XY,add(9)(p21)，见图 4。2 例患儿父母染色体核型结果均未见异常，即 2 例患儿 add(9) 均为新发突变。

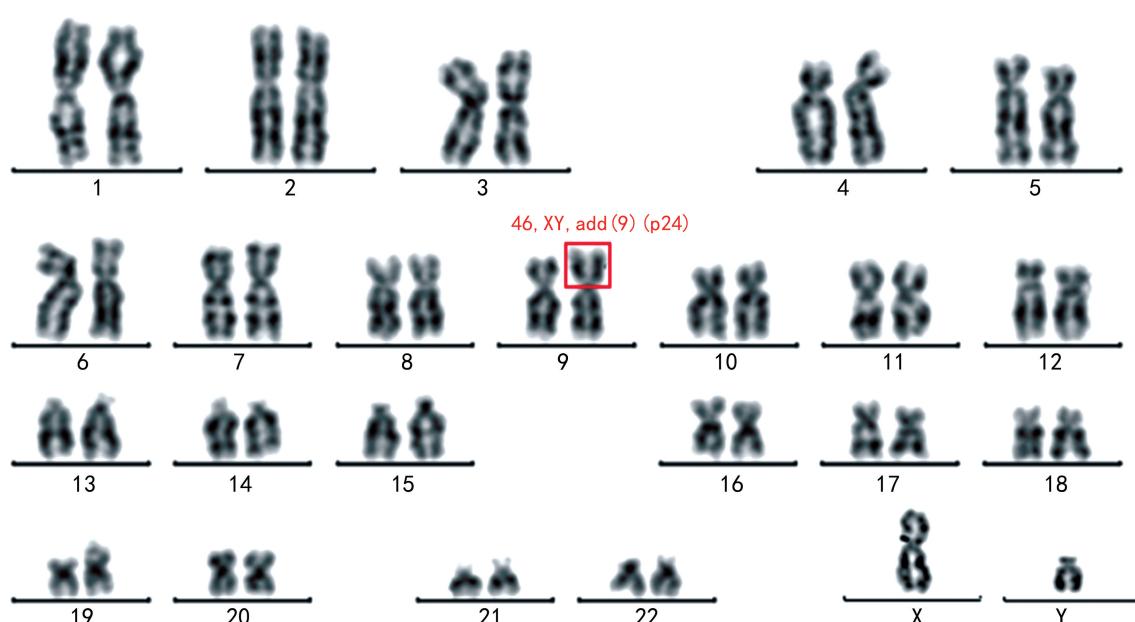


图 3 病例 1 患儿外周血染色体核型结果

1.3.2 CNV-seq 检测 病例 1 患儿外周血 CNV-seq

检测结果为 9 号染色体 p24.3-p23 区域缺失 10.42 Mb(chr9:200000-10620000), 20 号染色体 p13-p12.1

区域重复 13.40 Mb(chr20:60000-13460000) 见图 5。

根据 ACMG 指南,病例 1 患儿携带的 2 个 CNV 片段评级判定均为致病。

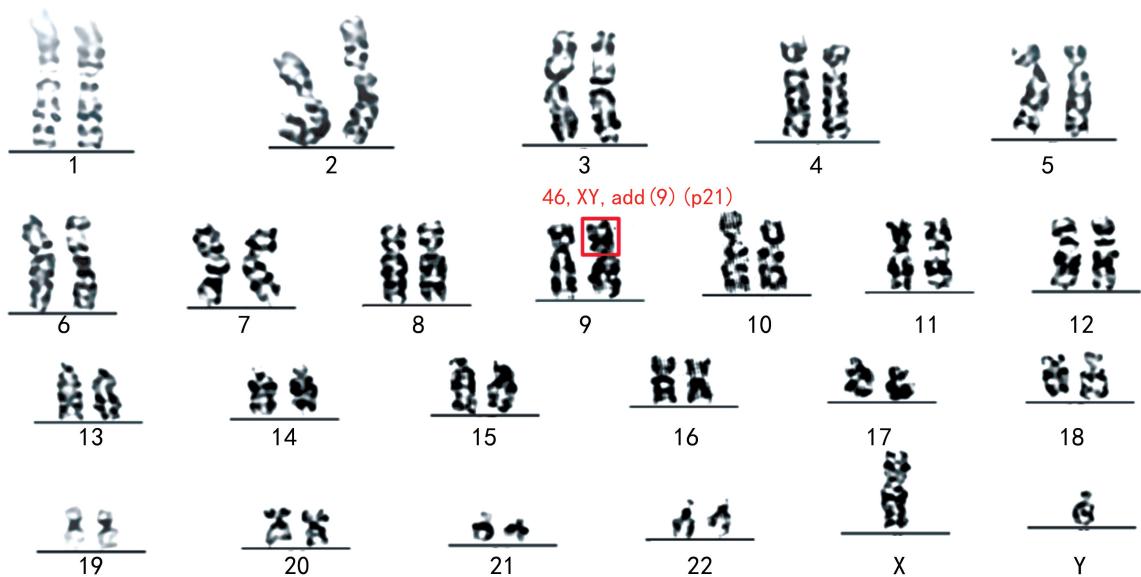
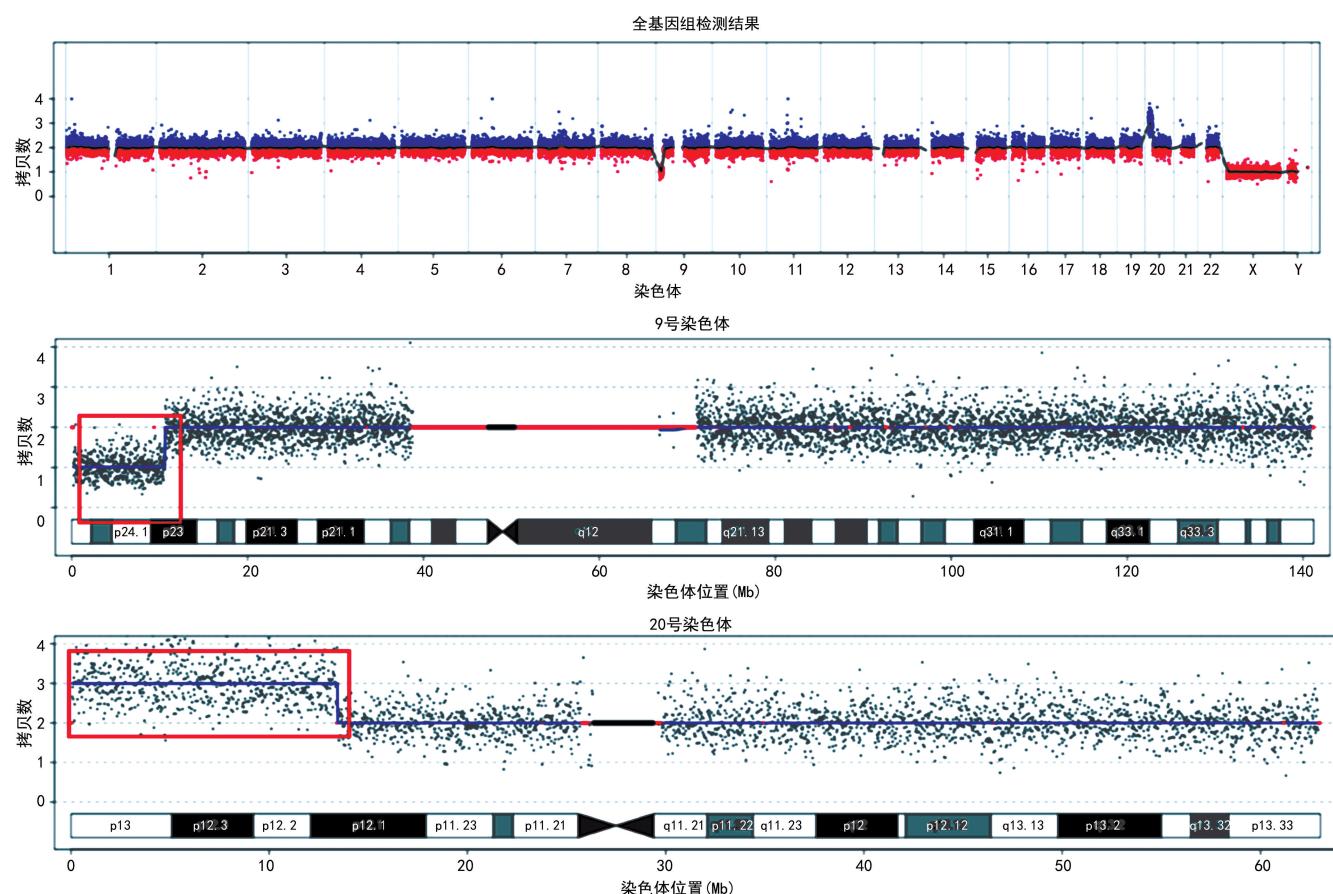


图 4 病例 2 患儿外周血染色体核型结果



注:红色框分别表示 9 号染色体 p24.3-p23 区域缺失,拷贝数为 1;20 号染色体 p13-p12.1 区域重复,拷贝数为 3。

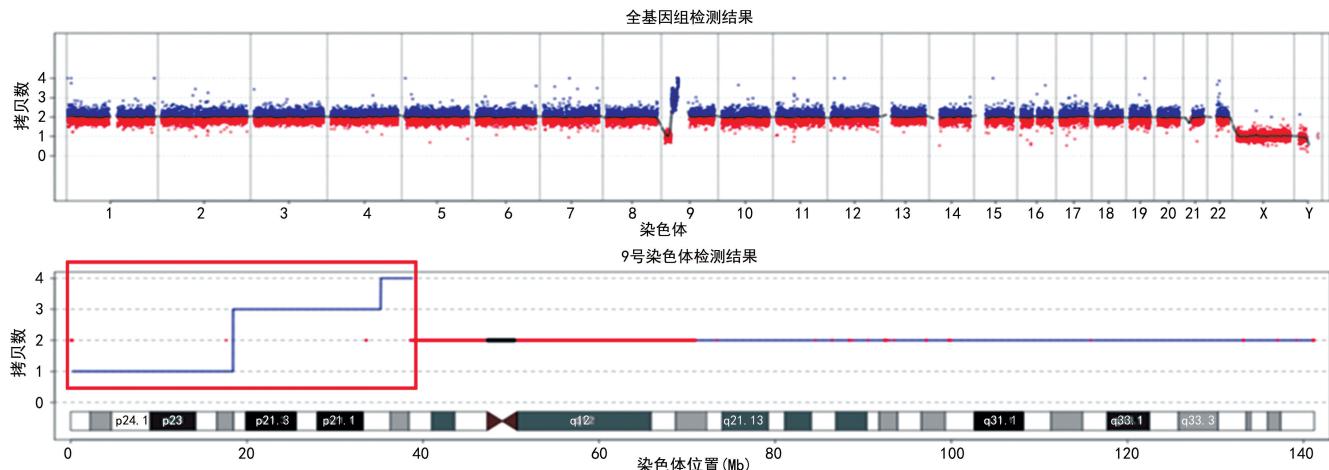
图 5 病例 1 患儿外周血 CNV-seq 检测结果

病例 2 患儿外周血 CNV-seq 检测结果为 9 号染色体 p24.3-p22.2 区域缺失 18.24 Mb(chr9:200000-

18440000), 9 号染色体 p22.2-p13.3 区域重复 16.78 Mb(chr9:18440000-35220000), 9 号染色体 p13.3-

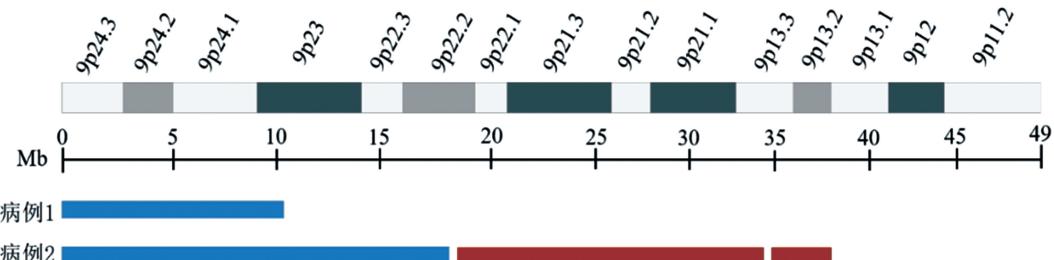
p13. 1 区域重复 3. 56 Mb (chr9: 35220000 – 38780000), 见图 6。根据 ACMG 指南, 病例 2 患儿携带的 3 个 CNV 片段判定为致病、可能致病、可能致病。

2 例患儿均为 9 号染色体 p24. 3 处缺失, 缺失范围略有不同, 见图 7。查询 Decipher 数据库(<https://www.deciphergenomics.org/>), 缺失区域均涉及的关键基因, 包括 DMRT、DOCK8、SMARCA2、SLC1A1、VLDLR 等。此外, 病例 1 患儿 20 号染色体 p13-p12. 1 区域重复 13. 40 Mb, 涉及的关键基因, 包括 SOX12、RBCK1、TBC1D20 等。病例 2 患儿 9 号染色体 p22. 2-p13. 3 区域重复 16. 78 Mb 和 p13. 3-p13. 1 区域重复 3. 56 Mb, 涉及的关键基因, 包括 DENND4C、RPS6、MLLT3、RNF38、PAX5 等。



注: 红色框分别表示 9 号染色体 p24. 3-p22. 2 区域缺失, 拷贝数为 1; 9 号染色体 p22. 2-p13. 3 区域重复, 拷贝数为 3; 9 号染色体 p13. 3-p13. 1 区域重复, 拷贝数为 4。

图 6 病例 2 患儿外周血 CNV-seq 检测结果



注: 病例 1 蓝色条形图表示 9 号染色体 p24. 3-p23 区域缺失; 病例 2 蓝色条形图表示 9 号染色体 p24. 3-p22. 2 区域缺失, 红色条形图表示 9 号染色体 p22. 2-p13. 3 和 p13. 3-p13. 1 区域重复。

图 7 2 例患儿 CNV 片段对比

2 案例分析与讨论

9p 缺失综合征于 1973 年由 ALFI 等^[3]首次报道, 是一种由 9 号染色体短臂缺失导致的染色体病。该综合征的发病原因主要为生殖细胞形成时期或胚胎发育早期的新发突变, 此外, 约三分之一的病例与亲代染色体的平衡易位有关。9p 缺失综合征的主要临床表现为智力低下、发育迟缓、肌张力减退、颅面畸形(如三角头、前额突出、睑裂上斜、鼻梁低、鼻孔前倾、鼻短、人中长、颈短、低耳位等)、腹股沟或脐疝、外生殖器异常、脊柱侧弯等^[4]。其他临床表现包括骨骼异常、神经系统异常(如癫痫、孤独症、精神分裂症等)、行为异常等^[5]。病例 1、2 患儿均表现出 9p 缺失综合征的特征, 包括眼距宽、鼻梁低、鼻孔前倾、人中

长、低耳位、腭裂、通贯掌、肌张力减退、智力障碍、尿道下裂、隐睾。病例 2 患儿还伴有房间隔缺损和动脉导管未闭, 心脏异常也是该综合征的重要表现^[6]。这些临床表现的复杂性和多样性提示 9p 缺失综合征的发病机制可能与特定基因的缺失和功能障碍密切相关。

本研究中, 病例 1 和病例 2 患儿外周血 CNV-seq 检测结果均为 9 号染色体 p24. 3 区域缺失。该缺失区域涉及许多关键基因, 包括 DMRT、DOCK8、SMARCA2、SLC1A1、VLDLR 等。DMRT 基因(DMRT1、DMRT2、DMRT3)是 46, XY 性反转综合征的关键致病区域, 该基因的单倍剂量不足可能导致

性腺发育不良和男性性反转^[7]。病例 1 患儿表现为尿道下裂,病例 2 患儿表现为隐睾,与 DMRT 基因的缺失有关。DOCK8 基因编码鸟苷酸交换因子,参与细胞骨架重组、细胞迁移和免疫调节。其缺失可能导致免疫系统功能障碍和反复感染,提示 2 例患儿可能存在潜在的免疫缺陷风险,需进一步评估其免疫功能。SMARCA2 基因编码染色质重塑因子,在基因表达调控和 DNA 修复中发挥作用,其突变已被证实与 Nicolaides-Baraitser 综合征相关,主要临床表现为智力障碍、癫痫发作、小头畸形、身材矮小和行为问题^[8]。SLC1A1 基因编码谷氨酸转运蛋白,参与神经递质的调控,其缺失与智力障碍、运动发育迟缓和癫痫有关。VLDLR 基因编码极低密度脂蛋白受体,其缺失可能导致小脑共济失调、智力障碍和失衡综合征。病例 1、2 患儿表现的症状也与上述基因功能障碍一致。此外,病例 1 患儿还存在 20 号染色体 p13-p12.1 区域重复 13.40 Mb。该重复区域涉及的关键基因,包括 SOX12、RBCK1、TBC1D20 等。SOX12 基因是转录因子 SOX 家族的成员,参与胚胎发育和细胞分化。其功能异常可能影响胚胎发育和神经系统功能。RBCK1 基因编码 E3 泛素连接酶,在细胞应激反应、免疫调节和炎症信号通路中起重要作用。TBC1D20 基因编码 GTP 酶激活蛋白,其突变与小脑共济失调、智力障碍和代谢紊乱有关^[9]。病例 2 患儿还存在 9 号染色体 p22.2-p13.3 区域重复 16.78Mb 和 p13.3-p13.1 区域重复 3.56Mb,这些区域涉及多个基因,其中 PAX5 基因尤为重要。PAX5 基因功能异常可能导致智力障碍、发育迟缓和孤独症^[10]。这些重复片段涉及的基因可能通过基因剂量效应和功能改变进一步加重 9p 缺失综合征患儿的临床症状。

9p 缺失综合征主要由新发变异导致,少数与亲代染色体平衡易位有关。本研究中,病例 1 和病例 2 患儿的染色体核型结果分别为 46,XY,add(9)(p24) 和 46,XY,add(9)(p21),2 例患儿父母染色体核型结果均未见异常,即 2 例患儿 add(9) 均为新发突变。这与 9p 缺失综合征的主要遗传模式一致,进一步提示生殖细胞嵌合的可能性。患儿一旦确诊为 9p 缺失综合征,建议其父母进行外周血染色体核型/基因检测,明确致病性 CNVs 来源。若父母一方携带患儿的致病性 CNVs,再发风险可能高达 50%;若父母均不携带患儿的致病性 CNVs,再发风险小于 1%,但由于生殖细胞嵌合的可能性,再发风险仍高于普通人群。有 9p 缺失综合征患儿生育史的父母,再次妊娠时仍需进行产前诊断。尚未生育过 9p 缺失综合征患儿的家庭,

可选择扩展性无创产前基因筛查评估患病风险。

综上所述,9p 缺失和 20p 重复同时发生的病例以及 9p 缺失伴重复的病例在临幊上极为罕见。本研究利用染色体核型分析和 CNV-seq 确诊了 2 例 9p 缺失综合征患儿的致病原因,并通过分析基因型与表型的相关性,可为临幊诊断和遗传咨询提供一定依据。

【案例点评】

本文报道了 2 例 9p 缺失综合征患儿,详细呈现了其临幊表现与染色体结构变异之间的对应关系。研究通过染色体核型分析结合基因组拷贝数变异测序(CNV-seq)技术,明确了 2 例患者均存在 9p24.3 区域缺失,并识别出伴随的复杂染色体重复片段。文章进一步结合临幊表型与遗传学数据,深入分析了缺失/重复区域内多个关键基因的剂量变化对患儿表型的潜在影响,并探讨了 9p 缺失综合征的遗传模式与再发风险,为临幊诊断和遗传咨询提供了重要依据。

该案例研究在多个方面表现出较高的临幊和学术价值。首先,病例资料完整,表型描述全面,涵盖特殊面容、神经发育、泌尿生殖系统及心脏畸形等多个方面的记录,体现了严谨的临幊评估流程。其次,诊断流程科学规范,在常规核型分析发现染色体异常的基础上,进一步通过 CNV-seq 精准定位异常区域,提高了检测的分辨率与准确性。在 CNV 致病性解读过程中,作者严格遵循美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)指南,结合 ClinGen、ClinVar、Decipher 等公共数据库进行系统分析,增强了结果的可解释性和权威性。再次,在基因功能分析方面,文章围绕多个关键候选基因展开功能推测与表型关系的探讨,例如:DMRT 基因家族与性腺发育密切相关,其单倍剂量不足可解释患者所见的尿道下裂与隐睾表型;SMARCA2 基因的缺失可能与智力障碍及运动发育迟缓有关。此外,病例中的重复区域涉及 SOX12、RBCK1、PAX5 等基因,提示基因重复所引发的剂量效应亦可能在患儿表型中发挥重要作用。这一分析强调了 9p 缺失综合征复杂的基因-表型关系及潜在的协同致病机制。

该案例进一步对变异来源及再发风险进行了系统评估,2 例患儿的染色体异常均为新发突变,符合 9p 缺失综合征的主要遗传模式,但仍存在生殖细胞嵌合的可能性。本病例报道为患儿家庭提供了针对性的遗传咨询建议和再发风险评估,对于家庭再生育具有重要的决策依据。

综上所述,本文通过 2 例 9p 缺失综合征病例的遗传学分析展示了传统染色体核型分析技术与现代

低深度全基因组测序技术相结合在诊断染色体病方面的优势,可为类似疾病的诊断提供参考。本研究不仅扩充了 9p 缺失综合征的临床及遗传学研究资料,还为该类染色体疾病的分型及发病机制探究提供了重要线索,同时为后续深入解析 9p 缺失关键区域功能基因奠定了基础。此外,本研究成果对推动遗传学、儿科学及产前诊断等学科领域的学术发展,促进精准诊断技术和遗传咨询服务的应用与完善,均具有重要意义。

(点评专家:王剑 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)

参考文献

- [1] GÜNEŞ S, EKINCI Ö, EKINCI N, et al. Coexistence of 9p deletion syndrome and autism spectrum disorder[J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(2): 520-521.
- [2] SAMS E I, NG J K, TATE V, et al. From karyotypes to precision genomics in 9p deletion and duplication syndromes[J]. *HGG Adv*, 2022, 3(1): 100081.
- [3] ALFI O, DONNELL G N, CRANDALL B F, et al. Deletion of the short arm of chromosome No. 9 (46,9p-) : a new deletion syndrome[J]. *Ann Genet*, 1973, 16(1): 17-22.
- [4] SPAZZAPAN P, ARNAUD E, BAUJAT G, et al. Clinical and neuroradiological features of the 9p deletion syndrome[J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(2): 327-335.
- [5] 史晓依,宋春兰,袁二凤,等.9p缺失综合征合并46,XY性反转综合征及孤独症谱系障碍1例报道[J].中国儿童保健杂志,2023,31(3):346-348.
- [6] PUGNALONI F, ONESIMO R, BLANDINO R, et al. Insights into the cardiac phenotype in 9p deletion syndrome:a multicenter Italian experience and literature review[J]. *Genes*, 2023, 14(1): 146.
- [7] BARBARO M, BALSAMO A, ANDERLID B M, et al. Characterization of deletions at 9p affecting the candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MLPA[J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(11): 1439-1447.
- [8] CHATER-DIEHL E, EJAZ R, CYTRYNBAUM C, et al. New insights into DNA methylation signatures: SMARCA2 variants in Nicolaides-Baraitser syndrome[J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12(1): 105.
- [9] LIEGEL R P, HANDLEY M T, RONCHETTI A, et al. Loss-of-function mutations in TBC1D20 cause cataracts and male infertility in blind sterile mice and Warburg micro syndrome in humans[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(6): 1001-1014.
- [10] KAISER F M P, GRUENBACHER S, OYAGA M R, et al. Biallelic PAX5 mutations cause hypogammaglobulinemia, sensorimotor deficits, and autism spectrum disorder[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(9): e20220498.

(收稿日期:2025-03-25 修回日期:2025-04-29)

(本文编辑:宣艳艳 张耀元)

(上接第 2581 页)

- [3] 李叶,刘清,王峰,等.伴 t(3;21)(q26;q22)髓系肿瘤临床分析[J].中华血液学杂志,2019,40(3):195-199.
- [4] HIDALGO-LÓPEZ J E, KANAGAL-SHAMANNA R, MEDEIROS L J, et al. Morphologic and molecular characteristics of de novo AML with JAK2 V617F mutation [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(6): 790-796.
- [5] LUQUE PAZ D, KRALOVICS R, SKODA R C. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2023, 141(16): 1909-1921.
- [6] WANG Z, LIU W, WANG M, et al. Prognostic value of ASXL1 mutations in patients with primary myelofibrosis and its relationship with clinical features:a meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(2): 465-479.
- [7] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [8] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R P, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1200-1228.
- [9] MONTI V, BAGNOLI F, BOLLI N, et al. A new case of myelodysplastic syndrome associated with t(3;3)(q21; q26) and inv(11)(p15q22)[J]. *Tumori*, 2020, 106(6): NP18-NP22.
- [10] YAMAMOTO K, YAKUSHIJIN K, ICHIKAWA H, et al. Coexpression of ETV6/MDS1/EVI1 and ETV6/EVI1 fusion transcripts in acute myeloid leukemia with t(3;12)(q26.2;p13) and thrombocytosis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(5): 1294-1298.
- [11] FORGHIERI F, BIGLIARDI S, MORSELLI M, et al. An unusual case of splenomegaly and increased lactate dehydrogenase heralding acute myeloid leukemia with eosinophilia and RUNX1-MECOM fusion transcripts[J]. *Leuk Res Rep*, 2014, 3(2): 83-85.

(收稿日期:2025-04-18 修回日期:2025-05-29)

(本文编辑:宣艳艳 张耀元)