

• 论 著 •

血清 PCSK9、ATG7、GDF15 对急性胰腺炎患者预后的预测价值

平雪蕾¹,艾庆巍²,张志忠²

首都医科大学附属北京友谊医院:1. 急诊科;2. 急诊医学科,北京 100050

摘 要:**目的** 探讨血清前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9(PCSK9)、自噬相关基因 7(ATG7)、生长分化因子-15(GDF15)对急性胰腺炎(AP)患者预后的预测价值。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2024 年 12 月该院收治的 AP 患者 287 例作为疾病组。另选取该院同期体检的健康志愿者 142 例作为健康组。采用酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平。急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分用于评价 AP 患者病情。使用多因素 Logistic 回归分析影响 AP 患者预后不良的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平对 AP 患者预后的预测价值。**结果** 疾病组血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与血清 PCSK9、ATG7、GDF15 低水平患者 APACHE II 评分相比,血清 PCSK9、ATG7、GDF15 高水平患者 APACHE II 评分较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组白细胞计数、APACHE II 评分、血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平均大于或高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,APACHE II 评分、血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平是 AP 患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平三者联合预测 AP 患者预后的曲线下面积优于单独预测($Z_{三者联合-PCSK9}=5.125$ 、 $Z_{三者联合-ATG7}=4.845$ 、 $Z_{三者联合-GDF15}=4.534$, $P<0.001$)。**结论** AP 患者血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平升高,三者联合预测 AP 患者预后具有较高的临床价值。

关键词:急性胰腺炎; 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9; 自噬相关基因 7; 生长分化因子-15; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.24.016 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2025)24-3036-06 **文献标志码:**A

The predictive value of serum PCSK9,ATG7 and GDF15 for the prognosis of patients with acute pancreatitis

PING Xuelei¹,AI Qingwei²,ZHANG Zhizhong²

1. Department of Emergency;2. Department of Emergency Medicine,Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University,Beijing 100050,China

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9),autophagy-related gene 7 (ATG7),and growth differentiation factor-15 (GDF15) for the prognosis of patients with acute pancreatitis (AP). **Methods** A total of 287 patients with AP admitted to the hospital from December 2021 to December 2024 were selected as the disease group. Another 142 healthy volunteers who underwent physical examinations in our hospital during the same period were selected as the healthy group. The levels of serum PCSK9,ATG7 and GDF15 were detected by using the enzyme-linked immunosorbent assay kit. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score was used to evaluate the condition of patients with AP. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the poor prognosis of AP patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum PCSK9,ATG7 and GDF15 levels for the prognosis of patients with AP. **Results** The levels of serum PCSK9,ATG7 and GDF15 in the disease group were higher than those in the healthy group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the APACHE II scores of patients with low levels of serum PCSK9,ATG7 and GDF15,the APACHE II scores of patients with high levels of serum PCSK9,ATG7 and GDF15 were higher,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The white blood cell count,APACHE II score,serum PCSK9,ATG7 and GDF15 levels in the poor prognosis group were all greater than or higher than those in the good prognosis group,and the differ-

作者简介:平雪蕾,女,护士,主要从事急诊研究。

ences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that APACHE II score, serum PCSK9, ATG7, and GDF15 levels were the influencing factors for poor prognosis in AP patients ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined prediction of serum PCSK9, ATG7, and GDF15 levels for the prognosis of AP patients was better than that of the individual prediction ($Z_{\text{three combined-PCSK9}} = 5.125$, $Z_{\text{Three combined-ATG7}} = 4.845$, $Z_{\text{three combined-GDF15}} = 4.534$, $P < 0.001$). **Conclusion** The levels of serum PCSK9, ATG7 and GDF15 in patients with AP increase. The combination of the three has a high clinical value in predicting the prognosis of patients with AP.

Key words: acute pancreatitis; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; autophagy-related gene 7; growth differentiation factor-15; prognosis

急性胰腺炎(AP)是一种临床病程多变且复杂的胰腺急性炎症性疾病,其发作迅猛,给患者带来极大的痛苦与风险。患者最典型且普遍的症状是严重腹痛,这种疼痛往往突如其来,剧烈难忍,通常位于上腹部或中腹部,有时可放射至背部^[1]。虽然大多数 AP 病例的病症较轻可采用保守治疗,但仍有部分重症 AP 患者出现严重的局部和全身并发症器官衰竭,导致预后不良^[2]。因此,寻找能够早期预测 AP 患者预后的生物标志物,对于临床治疗方案的优化、患者预后的改善及医疗资源的合理分配极为重要。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9(PCSK9)除在分离自人胰腺的 β 细胞及人胰岛 β 细胞系 EndoC- β H1 中均有表达和分泌外,其还与败血症、类风湿性关节炎等多种炎症性疾病的发生和发展相关^[3-4]。猜测 PCSK9 水平变化可能与 AP 的发生有一定联系。MAINZ 等^[5]研究指出自噬相关基因 7(ATG7)的表达降低会导致 shRNA 转基因小鼠的胰腺破坏,甚至死亡。这表明 ATG7 水平的变化会对胰腺健康造成影响。此外,生长分化因子-15(GDF15)可以通过 GDF15/胶质源性神经营养因子家族受体 α 样蛋白信号通路促进胰腺癌细胞生长和转移^[6]。提示 GDF15 水平升高可能是胰腺病变损伤的因素。因此,本研究探讨血清 PCSK9、ATG7、GDF15 对 AP 患者预后的预测价值,为临床评估患者预后提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 12 月至 2024 年 12 月本院收治的 AP 患者 287 例作为疾病组。其中男性 159 例,女性 128 例,年龄 30~80 岁。入组标准:(1)符合 AP 诊断标准^[7];(2)发病 2 d 内入院;(3)在本院首次就诊;(4)依从性良好,服从本研究安排;(5)入组前未使用可能影响 PCSK9、ATG7 或 GDF15 表达的药物(如他汀类药物、自噬调节剂、免疫抑制剂等)。剔除标准:(1)合并凝血功能障碍史;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)重大脏器(如心、肝、肾)损伤;(4)入组前 1 个月内使用过 PCSK9 抑制剂(如阿利西尤单抗)或自噬调节药物(如雷帕霉素、氯喹);(5)合并严重脂代谢

紊乱(如家族性高胆固醇血症);(6)合并慢性炎症性疾病(如类风湿关节炎、炎症性肠病)。(7)临床资料不完整。另选取本院同期体检的健康志愿者 142 例作为健康组。本研究已通过本院医学伦理委员会批准(2021-0206),所有患者及其家属均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 入组后立即采集所有受试对象空腹肘静脉血 3 mL,在常规条件下离心处理后,保留上清液复离心,采用酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平,试剂盒购于翌圣生物科技(上海)股份有限公司(97045E)、艾博抗(上海)贸易有限公司(ab288169)、华美生物工程有限公司(CSB-E12009h);通过全自动血细胞分析仪检测白细胞计数、血小板计数。

1.2.2 病情评价 急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分^[8]用于评价 AP 患者病情,该评分分为急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分共 12 项,满分为 72 分,评分越高代表病情越重。

1.2.3 预后 对所有患者进行 30 d 的随访,将出院后生存的 AP 患者记为预后良好组(215 例)、住院期间及出院随访期间死亡的患者记为预后不良组(72 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 及 MedCalc 统计软件处理进行数据处理。计数资料以例数和百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。使用多因素 Logistic 回归分析影响 AP 患者预后不良的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平对 AP 患者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组与疾病组血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平比较 疾病组血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平患者 APACHE II 评分比较 以疾病组血清 PCSK9、ATG7、

GDF15 水平均值为分界线,将其分为血清 PCSK9、ATG7、GDF15 高水平、低水平患者。与血清 PCSK9、ATG7、GDF15 低水平患者 APACHE II 评分[依次为(6.43±1.32)、(6.95±1.35)、(6.52±1.29)分]相比,血清 PCSK9、ATG7、GDF15 高水平患者 A-PACHE II 评分[依次为(11.15±2.06)、(10.47±2.01)、(10.95±2.04)分]较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 影响 AP 患者预后不良的单因素分析 预后不良组白细胞计数、APACHE II 评分、血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平均大于或高于预后良好组,差异

有统计学意义($P<0.05$)。两组年龄、性别、体重指数(BMI)、疾病类型、生活习惯、胰腺炎家族史、血小板计数、合并症占比比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)				
组别	<i>n</i>	PCSK9	ATG7	GDF15
健康组	142	354.18±62.92	652.53±115.28	22.31±5.04
疾病组	287	429.36±63.95	742.92±116.42	26.60±5.37
<i>t</i>		11.519	9.860	7.944
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 影响 AP 患者预后不良的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组($n=215$)	预后不良组($n=72$)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	45.82±6.76	46.13±6.28	0.343	0.732
性别			1.793	0.181
男	124(57.67)	35(48.61)		
女	91(42.33)	37(51.39)		
BMI(kg/m ²)	23.24±0.22	23.30±0.24	1.957	0.051
疾病类型			2.872	0.412
酒精性	97(45.12)	35(48.61)		
胆源性	45(20.93)	17(23.61)		
血脂性	34(15.81)	13(18.06)		
其他	39(18.14)	7(9.72)		
生活习惯				
抽烟	95(44.19)	40(55.56)	2.799	0.094
饮酒	87(40.47)	25(34.72)	0.748	0.387
熬夜	59(27.44)	26(36.11)	1.945	0.163
胰腺炎家族史			0.410	0.522
是	32(14.88)	13(18.06)		
否	183(85.12)	59(81.94)		
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	11.18±3.62	14.57±3.57	6.901	<0.001
血小板计数($\times 10^9$ /L)	234.25±25.61	239.85±23.34	1.641	0.102
合并症				
心律失常	45(20.93)	18(25.00)	0.521	0.470
高血压病	35(16.28)	19(26.39)	3.609	0.057
冠心病	41(19.07)	21(29.17)	3.247	0.072
糖尿病	55(25.58)	27(37.50)	3.754	0.053
APACHE II 评分(分)	6.82±1.45	10.36±2.03	16.107	<0.001
PCSK9(pg/mL)	411.59±63.97	482.43±58.02	8.319	<0.001
ATG7(pg/mL)	703.81±115.97	859.71±145.00	9.245	<0.001
GDF15(pg/mL)	25.02±5.14	31.32±4.79	9.153	<0.001

2.4 影响 AP 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以 AP 患者预后不良为因变量(不发生=0,发生=1),白细胞计数、APACHE II 评分、血清 PCSK9、

ATG7、GDF15 水平(连续变量)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,APACHE II 评分、血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平是 AP 患者预后不良的

影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平预测 AP 患者预后的价值
ROC 曲线分析结果显示,血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平单独预测 AP 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.799(95%CI:0.748~0.844)、0.805

(95%CI:0.754~0.849)、0.823(95%CI:0.774~0.865),三者联合预测 AP 患者预后的 AUC 为 0.939(95%CI:0.904~0.964),优于单独预测($Z_{\text{三者联合-PCSK9}}=5.125$ 、 $Z_{\text{三者联合-ATG7}}=4.845$ 、 $Z_{\text{三者联合-GDF15}}=4.534$, $P<0.001$)。见表 4、图 1。

表 3 影响 AP 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

项目	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
白细胞计数	实测值	0.614	0.317	3.753	0.053	1.848	0.993~3.440
APACHE II 评分	实测值	0.936	0.305	9.412	0.002	2.549	1.402~4.634
PCSK9	实测值	0.969	0.292	11.010	0.001	2.635	1.487~4.670
ATG7	实测值	0.995	0.242	16.908	<0.001	2.705	1.683~4.347
GDF15	实测值	0.972	0.274	12.572	<0.001	2.642	1.544~4.520

表 4 血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平对 AP 患者预后的预测价值

项目	截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PCSK9	442.12 pg/mL	0.799	0.748~0.844	83.33	65.58	0.489
ATG7	767.56 pg/mL	0.805	0.754~0.849	77.78	75.35	0.531
GDF15	28.16 pg/mL	0.823	0.774~0.865	80.56	73.49	0.540
三者联合	—	0.939	0.904~0.964	93.06	80.93	0.740

注:—表示无数据。

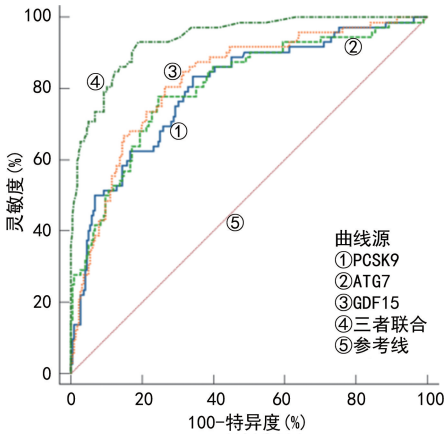


图 1 血清 PCSK9、ATG7、GDF15 预测 AP 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

PCSK9 是一种分泌蛋白,可促进低密度脂蛋白受体降解,从而调节血浆中低密度脂蛋白胆固醇的水平。多在肝脏合成和分泌,但其在胰腺等组织中也有一定程度的表达,由胰岛细胞等产生^[9]。本研究结果显示,疾病组血清 PCSK9 水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);与血清 PCSK9 低水平患者 APACHE II 评分相比,血清 PCSK9 高水平患者 APACHE II 评分较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与杨小妹^[10]研究结果一致。提示 PCSK9 水平升高可能与 AP 患者病情的发展密切相关。TOMLINSON

等^[11]研究表明,抑制 2 型糖尿病患者 PCSK9 水平,能够抑制 AP 发生。这提示 PCSK9 与 AP 发生存在一定联系。最新研究指出,高脂蛋白血症是 AP 发生的关键,而 PCSK9 抑制剂可通过显著降低低密度脂蛋白胆固醇水平和主要心血管事件,有助于对高胆固醇血症的治疗,PCSK9 可能是此类疾病的靶点^[12]。这验证了 PCSK9 与 AP 发生、发展的关系,猜测 PCSK9 可能是通过升高低密度脂蛋白胆固醇,引发心血管疾病进而诱导 AP 的发生、发展。此外,本研究结果发现,预后不良组血清 PCSK9 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 PCSK9 水平是 AP 患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。与张志梅等^[13]研究结果一致。猜测可能高水平 PCSK9,加重了 AP 患者病情,降低了患者治疗与恢复效果,因此高水平 PCSK9 患者预后较差。

ATG7 是一种有助于远超自噬的多种生物过程的核心 ATG 蛋白。本研究结果发现,疾病组血清 ATG7 水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);与血清 ATG7 低水平患者 APACHE II 评分相比,血清 ATG7 高水平患者 APACHE II 评分较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与文献^[14]结果相似。近年来有研究表明,ATG7 通过 ATG8 脂质化驱动经典自噬,且调控 LC3 相关的吞噬作用、非常规蛋白质

分泌、受体回收、分泌颗粒胞吐及 p53 依赖的细胞周期停滞和细胞凋亡,这些过程与先天免疫密切相关^[15]。随着 AP 发展,会诱导线粒体吞噬和噬菌体吞噬途径损害线粒体功能并降低胰蛋白酶原水平,导致胰腺腺泡积聚,从而破坏胰腺组织并加剧炎症级联反应,进而影响患者的病情^[16-17]。结合以上研究推测,ATG7 可能通过调节吞噬作用,影响胰腺的健康状况及炎症小体的激活,从而影响 AP 患者预后,与 ZHANG 等^[18]研究结果相似。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 ATG7 水平是 AP 患者预后不良的影响因素,提示 ATG7 可能是 AP 的生物标志物。

GDF15 是一种分泌蛋白也被称为巨噬细胞抑制细胞因子 1,是转化生长因子 β 超家族的成员之一在炎症反应、细胞应激和代谢调节中起着重要作用^[19]。本研究结果发现,疾病组血清 GDF15 水平高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与血清 GDF15 低水平患者 APACHE II 评分相比,血清 GDF15 高水平患者 APACHE II 评分较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与王鹄臻等^[20]研究结果相似。谭清元^[21]研究发现,AP 炎症能够诱导 GDF15 表达升高,与胰腺腺泡细胞中 GDF15 的转录活化机制有关。TAN 等^[22]研究指出在 AP 早期检测血浆中 GDF15 水平有助于预测 AP 患者的器官衰竭和病死率。提示 GDF15 可能是 AP 患者预后的生物标志物。此外,GDF15 还可能影响 AP 患者胰腺健康,对其预后产生影响。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 PCSK9、ATG7、GDF15 三者联合预测 AP 患者预后的 AUC 优于单独预测($Z_{三者联合-PCSK9} = 5.125$ 、 $Z_{三者联合-ATG7} = 4.845$ 、 $Z_{三者联合-GDF15} = 4.534$)。与以往研究双因子预测的价值($AUC = 0.909$,灵敏度 = 75.68%,特异度 = 97.06%)相比,本研究灵敏度更高^[23]。表明血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平联合预测在 AP 患者预后的预测中有一定优势,可辅助预测 AP 患者预后的情况。

综上所述,AP 患者血清 PCSK9、ATG7、GDF15 水平升高,三者联合预测 AP 患者预后具有较高的临床价值,能够为临床决策提供有力支持。

参考文献

[1] YANG A L. Nutrition and acute pancreatitis[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 836-842.

[2] TIAN Y, HUANG Q, REN Y T, et al. Visceral adipose tissue predicts severity and prognosis of acute pancreatitis in obese patients[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2024, 23(5): 458-462.

[3] RAMIN-MANGATA S, THEDREZ A, NATIVEL B, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin kexin type 9

modulation in human pancreatic beta cells function[J]. Atherosclerosis, 2021, 326(1): 47-55.

[4] BROWN M, AHMED S. Emerging role of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK-9) in inflammation and diseases[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 370(1): 170-177.

[5] MAINZ L, SARHAN M, ROTH S, et al. Acute systemic knockdown of Atg7 is lethal and causes pancreatic destruction in shRNA transgenic mice[J]. Autophagy, 2022, 18(12): 2880-2893.

[6] ZHAO Z, ZHANG J, YIN L, et al. Upregulated GDF-15 expression facilitates pancreatic ductal adenocarcinoma progression through orphan receptor GFRAL[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(22): 22564-22581.

[7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年, 沈阳)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(11): 721-730.

[8] 刘娜, 邹爱民, 韩双, 等. 血清 SAA、CRP、PCT、IL-6 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(3): 379-382.

[9] PÄTH G, PERAKAKIS N, MANTZOROS C S, et al. PCSK9 inhibition and cholesterol homeostasis in insulin producing β -cells[J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 138-141.

[10] 杨小妹. PCSK9 联合 IL-6 对高三酰甘油血症性急性胰腺炎病情严重程度预测的研究[D]. 张家口: 河北北方学院, 2023.

[11] TOMLINSON B, PATIL N G, FOK M, et al. Managing dyslipidemia in patients with type 2 diabetes[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(16): 2221-2234.

[12] AHMAD M, HEGELE R A. Molecular therapeutics in development to treat hyperlipoproteinemia[J]. Mol Diagn Ther, 2025, 29(1): 9-24.

[13] 张志梅, 宁琳洪, 宋福生, 等. 血清微小 RNA-7 a-5 p 及前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的关系[J]. 中国医药, 2023, 18(1): 66-70.

[14] 荣会蓉, 周金成, 夏思, 等. 急性胰腺炎患儿血清中 ATG7 的表达及疾病进展的相关性研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(5): 564-567.

[15] COLLIER J J, SUOMI F, OLÁHOVÁ M, et al. Emerging roles of ATG7 in human health and disease[J]. EMBO Mol Med, 2021, 13(12): e14824-e14831.

[16] VANASCO V, ROPOLO A, GRASSO D, et al. Mitochondrial dynamics and VMP1-related selective mitophagy in experimental acute pancreatitis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(1): 640094-640098.

[17] ZHANG T, GAN Y, ZHU S. Association between autophagy and acute pancreatitis[J]. Front Genet, 2023, 14(1): 998035-998036.

• 论 著 •

SNP 分析技术在 trio-WES 检测 UPD 中的应用价值

张 卓,严梦珈,韩彦青,秦胜芳,伍志灵,何玉霞,王 锦,汪雪雁[△],张 勇

四川省妇女儿童医院/成都医学院附属妇女儿童医院医学遗传与产前诊断科,四川成都 610031

摘 要:**目的** 探讨单核苷酸多态性(SNP)分析技术在家系全外显子测序(trio-WES)检测单亲二体(UPD)中的应用价值。**方法** 筛选 2020 年 10 月至 2025 年 4 月在该院就诊因 UPD 致病患者,明确其致病机制,回顾其检测方法的合理性。**结果** 经过筛查 22 133 例患者样本,收集到 10 例符合 UPD 标准的样本,1 例因 15 号染色体母源 UPD 导致的普拉德-威利综合征(PWS)新生儿,其余 9 例为产前羊水样本,检测结果显示意义未明。PWS 新生儿甲基化特异性多重连接依赖探针扩增验证结果为母源 UPD 甲基化异常导致的 PWS。其余 9 例样本中,4 例染色体微阵列分析(CMA)为长片段的纯合区域;3 例 CMA/拷贝数变异测序为正常, trio-WES 中 SNP 位点分析为整条染色体 UPD;2 例 CMA 与 trio-WES 中 SNP 位点分析结果一致,均为整条染色体 UPD。**结论** trio-WES 数据采用 SNP 位点分析技术可以诊断单亲同二体,单亲异二体,弥补了现有测序技术的不足,有助于相关疾病的早期遗传咨询及治疗,同时也丰富了 UPD 相关疾病的数据库。

关键词:单核苷酸多态性; 家系全外显子测序; 单亲二体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.24.017

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2025)24-3041-07

文献标志码:A

Application value of SNP analysis technology in trio-WES detection of UPD

ZHANG Zhuo, YAN Mengjia, HAN Yanqing, QIN Shengfang, WU Zhiling,

HE Yuxia, WANG Jin, WANG Xueyan[△], ZHANG Yong

Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Sichuan Provincial Women's and Children's Hospital/The Affiliated Women's and Children's Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610031, China

Abstract:**Objective** To explore the application value of single nucleotide polymorphism (SNP) analysis technology in the detection of uniparental disomy (UPD) by trio whole exome sequencing (trio-WES). **Methods** Patients who were diagnosed with UPD in this hospital from October 2020 to April 2025 were screened to clarify the pathogenic mechanism and review the rationality of the detection methods. **Results** A total of 22 133 samples were screened, and 10 samples meeting the criteria of UPD were collected. A newborn with Prader-Willi syndrome (PWS) caused by maternal UPD of chromosome 15. The remaining 9 samples were prenatal samples of amniotic fluid, and the test results showed uncertain of significance. The methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification verification results for the newborn with PWS confirmed that the condition is due to maternal UPD with aberrant methylation. The remaining 9 samples, 4 samples showed regions of homozygosity by microarray analysis (CMA); 3 samples showed normal CMA/copy number variation sequencing results, but trio-WES combined with SNP revealed whole-chromosome UPD; 2 samples showed whole-chromosome UPD both CMA and trio-WES combined with SNP. **Conclusion** Trio-WES combined with SNP, which can diagnose homologous UPD and heterologous UPD, which addressing the limitations of existing technologies, and contributes to early genetic counseling and management of pertinent diseases, and also enriching the database of UPD-related disease.

Key words: single nucleotide polymorphism; trio whole exome sequencing; uniparental disomy

单亲二体(UPD)是指个体中的两条染色体完全或者部分来自双亲中的一方,另外一方的染色体完全没有或者只有一部分,所以 UPD 分为完全性 UPD 和节段性 UPD。此外配子在形成过程中由于减数分裂和有丝分裂的不均衡会形成单亲同二体和单亲异二

体^[1]。对于大部分染色体 UPD 没有临床症状,但是在 6、7、11、14、15 和 20 号染色体上,由于印记基因的存在会导致严重的疾病如普拉德-威利综合征(PWS),安格尔曼综合征(AS),拉塞尔-西尔弗综合征(SRS),贝-威综合征(BWS)等,此外 UPD 的存在还