

• 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 致病的患者,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

会增加隐性遗传病的发病风险^[2-6]。UPD 的检测是临床诊断中的一大难题,特别是单亲异二体和节段性 UPD 是检测中的一大挑战,其阳性结果还需要综合考虑其临床后果和伦理问题。现有的分析技术都有其局限性,极易出现漏诊误诊的可能。随着高分辨率和高通量分析技术在临床检测中的应用,越来越多的 UPD 被检测到。其中高通量测序中加入单核苷酸多态性(SNP)分析技术来检测 UPD,弥补了全外显子测序分析软件的一些不足,在不增加患者医疗成本的情况下,极大地提高了 UPD 的诊断效率和准确度。因此,本研究旨在探讨 SNP 分析技术在家系全外显子测序(trio-WES)检测 UPD 中的应用价值,及对 UPD 相关疾病的诊断提供参考和借鉴。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2025 年 4 月在

本院就诊并做过遗传学筛查的患者作为研究对象,患病原因由 UPD 引起,患者年龄、样本类型、临床指征均不限。经过筛查 22 133 例患者样本,收集到 10 例符合 UPD 标准的样本,其中 1 例为新生儿外周血样本,9 例为孕妇产前羊水样本,患者样本的临床信息见表 1。在筛查过程中 6 例孕妇产前羊水样本因染色体微阵列分析(CMA)提示有长片段的纯合区域(ROH)而进一步进行了 trio-WES,3 例孕妇产前羊水样本因超声异常而选择做了 CMA/拷贝数变异测序(CNV-seq)和 trio-WES,新生儿外周血样本因其特殊临床症状而进行了针对性检测,分别做了 CMA、trio-WES、甲基化多重连接依赖探针扩增(MS-MLPA)测序。本研究已通过本院医学伦理审查委员会批准(伦理批号:20240607-251)。患者及其监护人已签署知情同意书。

表 1 患者样本的临床信息

患者 序号	样本 类型	孕妇/ 新生儿年龄	孕周	临床指征	是否 近亲
1	外周血	1 个月	—	新生儿肌张力减低,喂养出现问题,吮吸无力,少哭少动,手掌狭窄且尺侧缘平直,前额突出,杏仁眼	否
2	羊水	36 岁	17 ⁺¹ 周	高龄;芯片结果显示 2 号染色体存在长片段 ROH;重点关注该区域内隐性遗传致病基因	否
3	羊水	28 岁	20 ⁺¹ 周	无创提示 16 号染色体数目偏多;芯片结果提示 ROH:16p13.3 区域 6.14 Mb,16q23.2q24.3 区域有 9.83 Mb;胎儿严重宫内生长受限,胎儿长骨偏短	否
4	羊水	37 岁	22 ⁺¹ 周	高龄;芯片结果提示 7 号染色体胎儿染色体 UPD,胎儿左肾盂分离 1.0 cm;临床诊断:UPD7?	否
5	羊水	36 岁	29 ⁺⁵ 周	高龄;芯片结果提示 9q24.3p21.3,25.28 Mb ROH;鼻骨发育不良;腹围在第 9.5 百分位,体重在第 4.6 百分位	否
6	羊水	32 岁	30 ⁺⁴ 周	胎儿腹腔呈双泡征,考虑高位小肠梗阻,胆囊增大	否
7	羊水	29 岁	21 周	无创提示 4 号染色体三体;芯片结果提示 ROH:4q13.1q22.1,32.95 Mb,4q31.3q32.3,13.81 Mb	否
8	羊水	33 岁	22 周	无创提示 10 号染色体三体;芯片结果提示 10 号染色体为 UPD	否
9	羊水	23 岁	23 ⁺² 周	胎儿主动脉弓狭窄,甲状腺体积大;特殊关注心脏、甲状腺相关基因或疾病	否
10	羊水	32 岁	32 ⁺³ 周	彩超:双顶径在第 1.3 百分位,头围在第 1.9 百分位,腹围在第 2.2 百分位,股骨在第 11 百分位,体重在第 0.9 百分位;特殊关注生长发育相关的基因或疾病	否

注:—表示无数据。

1.2 方法 新生儿采取静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸抗凝管中,使用血液 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取 DNA,羊水样本用 15 mL 离心管储存,离心处理后用羊水 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取 DNA,采用安捷伦 4×180K CGX SNP v1.1 芯片进行染色体微阵列分析(CMA)。具体操作流程如下。(1)严格按照质控标准要求对样本 DNA 提取,质量[浓度大于 50 ng/μL、纯度:吸光度(A)_{260/280}>1.7 且 A_{260/230}>0.8]均合格的样本再进行下列操作:样本 DNA 酶切、加随机引物,DNA 标记、标记后 DNA 的纯化、预杂交(杂交炉和杂交室 67 ℃预热)、上芯片杂交(67 ℃,18~22 h)、

芯片清洗,芯片数据扫描;(2)扫描数据由 CytoGenomics 软件上传,通过 Genoglyphix 软件进行数据分析。查阅 DECIPHER、ClinVar、DGV、OMIM、PubMed 等数据库进行结果判读评估。CNV-seq 采用北京安诺优达试剂盒进行检测,具体检测流程如下:(1)样本采用安诺优达磁珠提取法进行 DNA 提取,Qubit 定量分析仪进行定量测定,DNA 质量合格再进行酶切打断、酶反应 1、纯化、酶反应 2、酶反应 3、纯化、PCR、纯化,Qubit 定量分析仪完成产物定量且结果合格后上机 Pooling;(2)下机后根据查 DECIPHER、ClinVar、DGV、OMIM、PubMed 等数据库进行结果判读评估。Illumina 平台的 trio-WES 和赛福

基因 MS-MLPA 检测。Illumina 平台的 trio-WES 具体操作流程如下：(1)严格按照质控要求进行 DNA 文库构建、流动池吸附、桥式 PCR 扩增、合成测序反应；(2)测序反应数据通过 BWA 工具与参考人基因组比对，SAMtool 进行合并和索引处理，基因组分析工具包进行局部比对和碱基质量分数再校准。结合致病突变数据库（ClinVar，HGMD，LOVD，ClinGen 等）、普通人群基因组数据库（gnomAD，ExAC 等）分析解读报告。MS-MLPA 具体操作流程包括严格按照质控要求进行探针与靶序列 DNA 杂交、连接探针、

扩增、产物电泳及数据分析解读。

2 结 果

2.1 CMA/CNV-seq 检测结果 10 例样本涉及 1、2、4、6、7、9、10、15、16 号染色体，其中有 2 例做了 CNV-seq 检测，其结果显示正常；8 例做了 CMA 检测，其中 5 例结果提示有 ROH 且意义不明，2 例结果提示整条染色体 UPD 且意义不明，1 例结果提示正常。除 4 号样本和 8 号样本为整条染色体 UPD 之外，其余 5 例染色体 ROH 片段长度范围在 6.14～32.95 Mb，均>5 Mb，核型结果显示均正常。见表 2。

表 2 CMA/CNV-seq 检测结果

患者序号	染色体位置	芯片结果	CNV-seq 结果	核型结果	致病性评级
1	15 号染色体	15q26.1q26.3,8.39MbROH	无	46,XX	VUS
2	2 号染色体	2 号染色体多条片段 ROH	无	46,XY	VUS
3	16 号染色体	16p13.3,6.14MbROH;16q23.2q24.3,9.833MbROH	无	46,XX	VUS
4	7 号染色体	整条染色体 UPD	无	46,XY	VUS
5	9 号染色体	9q24.3p21.3,25.28MbROH	无	46,XX	VUS
6	1 号染色体	无	正常	46,XX	正常
7	4 号染色体	4q13.1q22.1,32.95MbROH;4q31.3q32.3,13.18MbROH	无	46,XX	VUS
8	10 号染色体	整条染色体 UPD	无	46,XY	VUS
9	2 号染色体	无	正常	46,XY	正常
10	6 号染色体	正常	无	46,XY	正常

注：VUS 表示意义未明的变异。

2.2 trio-WES 结果 10 例样本均做了 trio-WES，涉及 1、2、4、6、7、9、10、15、16 号染色体，且全部为整条染色体 UPD。其中 4 号和 8 号样本为整条染色体单亲同二体，10 号样本为整条染色体单亲异二体，其余 7 例样本均为混合型 UPD（部分单亲同二体与部分单亲异二体混合）。4 号样本为父源 UPD，其余 9 例样本均为母源 UPD。除 1 号样本为致病性病例之外，其

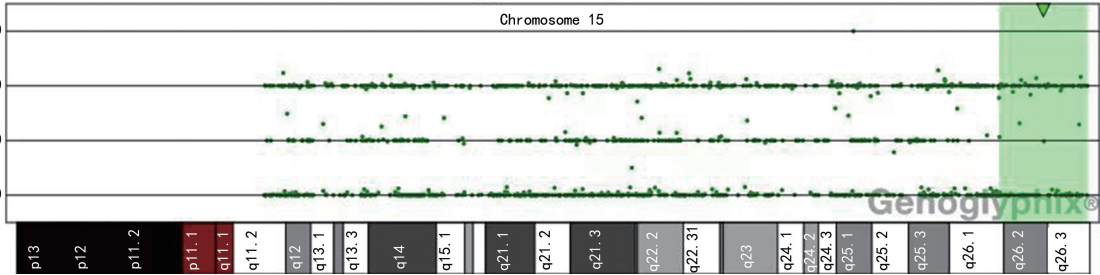
余 9 例样本目前均为意义不明病例。见表 3。

2.3 1 号样本（新生儿样本）检测结果 CMA 结果所示，正常分布为 3 条线，绿色阴影部分为 2 条线，表明染色体分布存在异常，即 15 号染色体末端 15q26.1q26.3 区域存在 ROH。15 号染色体末端 ROH 片段约为 8.39 Mb。见图 1、2。

表 3 trio-WES 结果

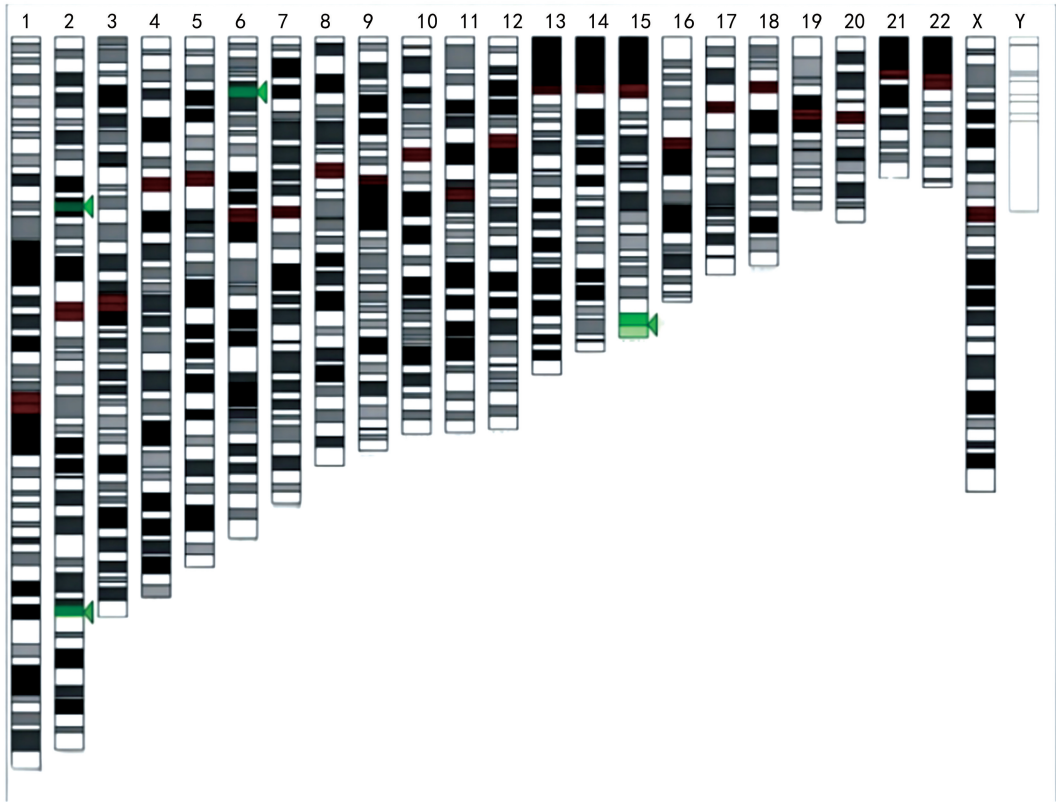
患者序号	染色体位置	同/单亲异二体	父/母源	片段长度(Mb)	片段占比(%)	致病性评级
1	15 号染色体	混合型 UPD	母源	102	100	P
2	2 号染色体	混合型 UPD	母源	243	100	VUS
3	16 号染色体	混合型 UPD	母源	90	100	VUS
4	7 号染色体	单亲同二体	父源	159	100	VUS
5	9 号染色体	混合型 UPD	母源	141	100	VUS
6	1 号染色体	混合型 UPD	母源	249	100	VUS
7	4 号染色体	混合型 UPD	母源	190	100	VUS
8	10 号染色体	单亲同二体	母源	135	100	VUS
9	2 号染色体	混合型 UPD	母源	243	100	VUS
10	6 号染色体	单亲异二体	母源	171	100	VUS

注：P 表示致病性变异，VUS 表示意义未明的变异。



注:绿色小点代表 SNP 位点分布情况,其中 A 代表 1,B 代表 0,AA 代表 A+A=2,AB 代表 A+B=1,BB 代表 B+B=0.绿色阴影部分表示多态性位点异常区域。

图 1 15 号染色体 SNP 位点分布散点图



注:绿色区域表示 ROH 片段。

图 2 ROH 片段示意图

通过 1 号样本 trio-WES 结果分析,未发现导致疾病的隐性致病基因变异。经过进一步 SNP 分析,15 号染色体 SNP 分析散点图全部分布在母亲一方,表明受检者 15 号染色体上存在整条染色体母源 UPD 情况。1 号样本 15 号染色体长臂末端显示只有两条线,为单亲同二体,15 号染色体其他部分散点图分布

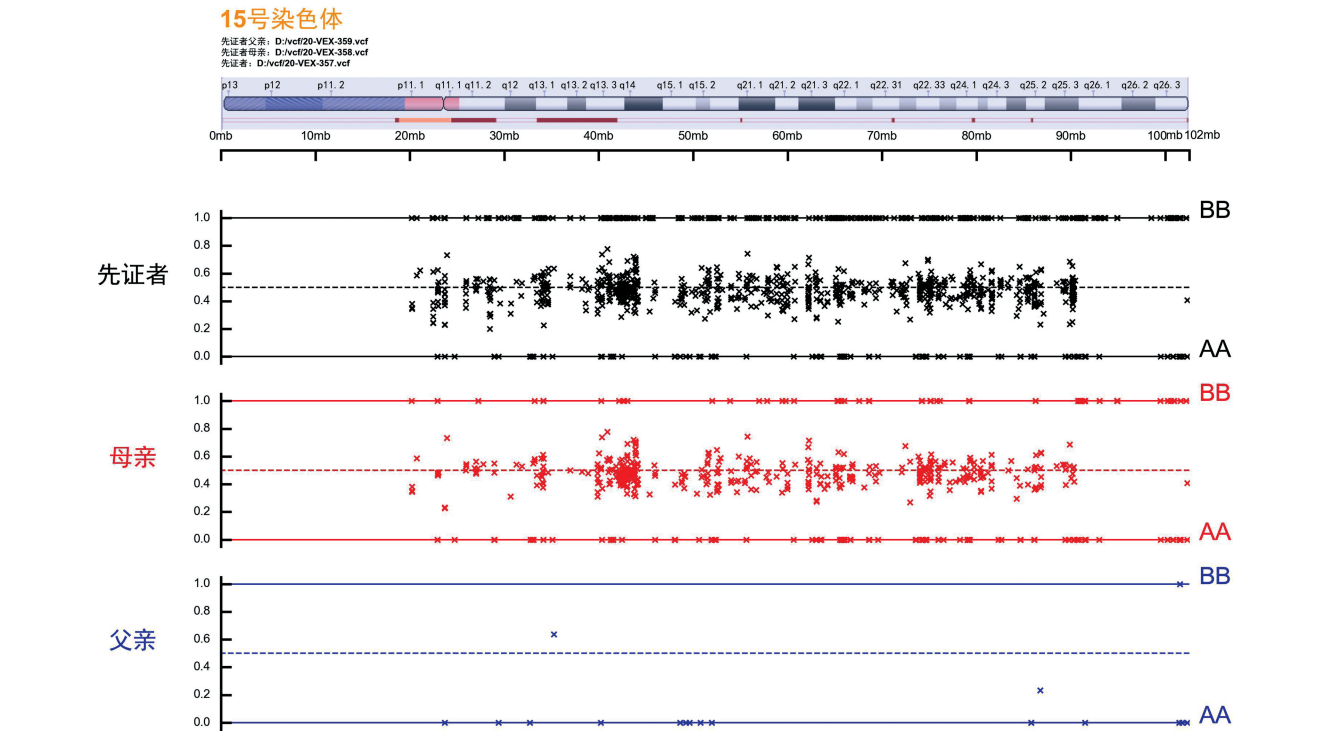
较均匀,呈现单亲异二体的情况。见表 4、图 3。

MS-MLPA 检测结果显示,1 号样本染色体拷贝数未见异常,其染色体 15q11-q13 区域存在甲基化异常状态。由于基因印记的影响该区域父源印记基因被抑制,与缺失型 PWS 阳性对照结果一致。见图 4。

表 4 1 号样本家系 SNP 位点突变情况

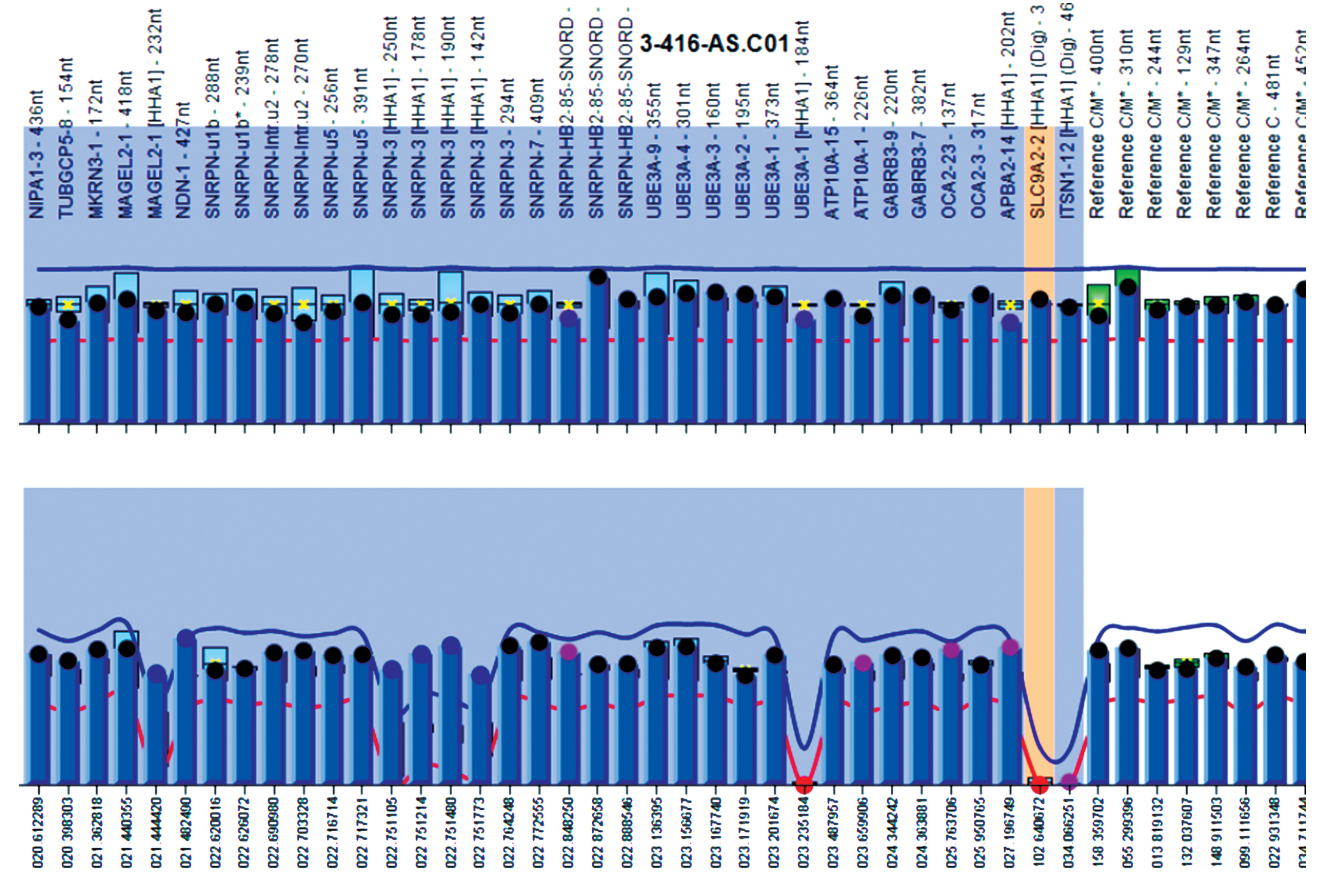
SNP 位点突变基因型数量	母亲 SNP 位点基因型	父亲 SNP 位点基因型	SNP 位点亲代来源
377AB、25BB	AB	AB	突变来自父母一方
182BB	BB	AB	突变全部来自于母亲
102BB、1AB	BB	AA	母源 UPD
625AB、33BB	AB	AA	突变来自母亲,连续 33 个纯合位点为单亲同二体,其余位置为单亲异二体

注:AA 无突变、AB 杂合突变、BB 纯合突变。



注：上方黑色圆点表示先证者 SNP 分布情况，中间红色圆点表示先证者 SNP 位点分布来自于母亲的情况，下方蓝色圆点表示先证者 SNP 位点分布来自于父亲的情况。AA、BB 代表纯合情况。

图 3 trio-WES 测序 SNP 分析散点图



注：上方为拷贝数变异结果，下方为甲基化异常结果。

图 4 MS-MLPA 检测分析图

3 讨 论

UPD 是一种特殊的遗传现象，是指细胞中的某

一对染色体全部或者部分来自于双亲中的一方，这种遗传现象主要是由于减数分裂和有丝分裂异常所导

致的。胚胎早期有丝分裂重组导致同源染色体之间发生交叉互换,产生节段性 UPD^[7-8]。UPD 不存在染色体数目和结构异常,不能通过细胞遗传学进行检测。高达 65% 的 UPD 患者都有正常的核型,其他与染色体重排有关,几乎每一种类型的重排都会导致 UPD 的发生^[9]。新生儿 UPD 的发生率相当罕见,约 3 500 例新生儿中有 1 例(0. 029%),UPD 的临床结果主要受印记基因的影响^[10]。大部分染色体 UPD 并不会导致临床相关的疾病,但是涉及 6、7、11、14、15 和 20 号染色体时需要注意相关印记基因的影响。如 15 号染色体的 UPD 可能导致 PWS 或 AS、11 号染色体的 UPD 导致 SRS 或 BWS、20 号染色体的 UPD(父源)导致假性甲状旁腺功能减退症、6 号染色体的 UPD(父源)导致短暂性新生儿糖尿病、14 号染色体的 UPD 导致坦普尔综合征等^[11]。

UPD 的检测基于遗传多态性,随着基因检测技术的发展应用,UPD 相关检测逐步成为临床常规。现有的检测方法有短串联重复序列分析(STR)、CMA、全外显子测序技术(WES)、MS-MLPA 等^[12-14]。然而每一种检测方式都有其局限性,所以导致临床漏诊误诊的概率就有所增加,特别是单亲异二体和节段性 UPD 是检测中的一大难题。如 STR 检测会漏掉节段性的 UPD,父母同源性较高时会出现假阴性结果,无法区分单亲同二体和单亲异二体;CMA 检测只能区分单亲同二体,无法区分单亲异二体;WES 检测探针覆盖区域受限,对节段性或嵌合性 UPD 灵敏度低,需要其他方法佐证;MS-MLPA 只能检测特定甲基化区域的 UPD,无法检测非甲基化相关的 UPD。Trio-WES 技术数据采用 SNP 分析检测,通过比对先证者与其父母的基因型重合特性,基于所设计的 B 等位基因的频率判断先证者每一个 SNP 位点的突变频率进而分析其亲代来源,能快速分析出单亲同二体,单亲异二体和节段性 UPD^[15]。极大地推动了 UPD 的检测,缩短了诊断历程,让患者能够及时准确地得到结果及治疗。

本研究结果显示,1 例样本 CMA 检测正常,而 trio-WES 中 SNP 位点分析显示为整条染色体单亲异二体;2 例样本 CNV-seq 检测结果正常,而 trio-WES 中 SNP 位点分析显示为整条染色体 UPD(混合型);2 例样本 CMA 检测和 trio-WES 中 SNP 位点分析显示均为整条染色体单亲同二体;剩余 5 例样本 CMA 检测为 ROH,而 trio-WES 中 SNP 位点分析显示均为整条染色体 UPD(混合型)。综合考虑,除 2 例样本检测一致外,其余样本检测结果均存在较大差异,显示出了现有检测技术的局限性,也充分说明了 trio-WES 中 SNP 位点分析技术在临床检测中的必要性。本文

中 1 号样本就是由于 15 号染色体上印记基因影响所导致的 PWS。PWS 是一种罕见的遗传学疾病,累及人体多个系统,其临床表现随患者年龄增长而呈现出不同的特征,诊断率较低^[16]。及时准确的诊断治疗对于 PWS 患者的生长发育意义重大。该例 1 号样本,在就诊过程中根据其临床症状首先进行了 CMA,发现其 15 号染色体末端存在 ROH 情况,片段大小约为 8. 39 Mb。此区域 ROH 片段较大,存在隐性基因疾病和印记基因相关疾病的发病风险。经 DECIPHER、ClinVar、DGV、OMIM、Pubmed 等多个数据库查询此区域不包含已知致病综合征的相关印记基因,但包含 ADAMTS17、LINS1 和 ALDH1A3 等隐性遗传病基因,且 ADAMTS17 基因涉及短指-球状晶体综合征(OMIM 613195),LINS1 基因涉及相关智力障碍疾病(OMIM 614340),ALDH1A3 基因涉及小眼畸形(OMIM 615113),可能会增加隐性遗传病的发病风险^[17-19]。同时不排除该样本为 15 号染色体 UPD,进而导致 PWS 或 AS 的可能性。鉴于 CMA 检测单亲异二体的局限性,建议 1 号样本做 trio-WES 来验证该 ROH 区域是否存在常染色体隐性疾病的相关基因,或者进行 MS-MLPA 检测验证其是否存在基因甲基化异常情况。为排除其隐性遗传基因影响,又做了 trio-WES,测序结果未发现隐性疾病相关致病基因变异。随后对 trio-WES 数据进行 SNP 分析,发现 1 号样本 15 号染色体为母源 UPD(混合型)。MS-MLPA 确认其是母源 UPD(混合型)甲基化异常所导致的 PWS 新生儿。

SNP 分析技术在 trio-WES 分析中的应用,极大地推动了 UPD 的检测,其局限性在于需要生物学父母双方的检测结果进行比对,未来有望在技术上做出进一步的改进。由于 UPD 涉及每一条染色体,除了相关印记基因的影响,隐性遗传基因也会导致相关疾病的产生,因此对 UPD 的检测很有必要。该方法弥补了现有测序分析的不足,能快速区分单亲同二体和单亲异二体及节段性 UPD,能够诊断由于 UPD 所导致的 AS 及 BWS 等疾病,具备较高的检出率,便捷的操作性及良好的实用性,有效辅助临床决策^[20]。

参考文献

[1] DEL GAUDIO D,SHINAWI M,ASTBURY C,et al. Diagnostic testing for uniparental disomy: a points to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genet Med, 2020, 22(7):1133-1141.

[2] SU H,SUN T,CHEN M,et al. Multiple methods used for type detection of uniparental disomy in paternity testing[J]. Int J Legal Med, 2020, 134(3):885-893.

- [3] BUTLER M G, MILLER J L, FORSTER J L. Prader-Willi syndrome — clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2019, 15(4):207-244.
- [4] SADHWANI A, POWER S, WHEELER A, et al. Developmental milestones and daily living skills in individuals with Angelman syndrome[J]. *J Neurodev Disord*, 2024, 16(1):32.
- [5] ANDERSON S, BRILL J, KUCHINSKI K. Russell-Silver syndrome and associated feeding challenges[J]. *J Pediatr Health Care*, 2021, 35(6):630-638.
- [6] SATO Y, WATANABE Y, MORISAKI T, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome with juvenile fibrous nodules and lobular breast tumors: a case report and review of the literature[J]. *Surg Case Rep*, 2024, 10(1):69.
- [7] WU C, ZHOU Y, YIN X, et al. Prenatal ultrasound findings and clinical outcomes of uniparental disomy: a retrospective study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1):288.
- [8] LEDBETTER D H, ENGEL E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis[J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(1):1757-1764.
- [9] EGGERMANN T. Prenatal detection of uniparental disomies (UPD): intended and incidental finding in the era of next generation genomics[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(12):1454.
- [10] GONZALES P R, ANDERSEN E F, Brown T R, et al. Interpretation and reporting of large regions of homozygosity and suspected consanguinity/uniparental disomy, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2022, 24(2):255-261.
- [11] BENN P. Uniparental disomy: origin, frequency, and clinical significance[J]. *Prenat Diagn*, 2021, 41(5):564-572.
- [12] LIU C, ZHANG X, WANG J, et al. Genetic testing for Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome in the clinical practice of Guangdong Province, China[J]. *Mol Cytogenet*, 2019, 12(1):7.
- [13] CHIEN S C, CHEN C P, LIOU J D. Prenatal diagnosis and genetic counseling of uniparental disomy[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(2):210-215.
- [14] HARTIN S N, HOSSAIN W A, FRANCIS D, et al. Analysis of the Prader-Willi syndrome imprinting center using droplet digital PCR and next-generation whole-exome sequencing[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(4):e00575.
- [15] 伍志灵, 王锦, 秦胜芳. 家系高通量测序数据的单亲二倍体分析方法及其系统[P]. 中国:CN114566213A, 2022-05-31.
- [16] 胡慧峥, 史晓光, 李静, 等. 成人期确诊的 Prader-Willi 综合征一例病例报告[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(1):60-65.
- [17] YU X, KLINE B, HAN Y, et al. Weill-Marchesani syndrome 4 caused by compound heterozygosity of a maternal submicroscopic deletion and a paternal nonsense variant in the ADAMTS17 gene: a case report[J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 26(1):101541.
- [18] MUTHUSAMY B, BELLAD A, PRASAD P, et al. A novel LINS1 truncating mutation in autosomal recessive nonsyndromic intellectual disability[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11(1):354.
- [19] PIRYAEI F, PAKMANESH R, SALEHIRAD M, et al. ALDH1A3-related congenital microphthalmia-8 due to a novel frameshift variant[J]. *Eur J Med Genet*, 2023, 66(8):104801.
- [20] 马素平. 高通量测序技术简述[J]. *科学与信息化*, 2020, 17(11):137-140.

(收稿日期:2025-04-22 修回日期:2025-08-26)

(上接第 3040 页)

- [18] ZHANG D, WANG T, DONG X, et al. Systemic inflammation index for predicting the prognosis of critically ill patients with acute pancreatitis[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14(1):4491-4498.
- [19] RAY N, PARK S J, JUNG H, et al. Stress-responsive Gdf15 counteracts renointestinal toxicity via autophagic and microbiota reprogramming[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1):602-605.
- [20] 王鹤臻, 何芳, 王芳, 等. 生长分化因子 15 在高脂血症性急性胰腺炎中的临床应用[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(12):1257-1260.
- [21] 谭清元. 转化生长因子 15 在急性胰腺炎中的作用机制, 临床应用及中药成分-靶点筛选与验证[D]. 成都:四川大学, 2021.
- [22] TAN Q, HU C, CHEN Z, et al. Growth differentiation factor 15 is an early predictor for persistent organ failure and mortality in acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2022, 22(2):200-209.
- [23] 蒋欢, 杨兴平, 陈建霖, 等. 急性胰腺炎患者血清 GRP78、MAP1-LC3 水平对预后不良的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(18):2273-2277.

(收稿日期:2025-03-02 修回日期:2025-07-20)