



第十八次全国医学遗传学学术年会 暨2019年广东省医学会医学遗传学学术年会

大会主题：创新与规范

论文汇编

2019年5月17日—19日

中国·广州



目 录

大会发言

OR-001 利用小鼠模型分析 TMEM132E 导致 DFNB99 的分子病理机制-----高尚,刘奇迹,李江夏等	1
OR-002 Zebrafish Prom 1b knockout disrupts outer segment morphogenesis and causes photoreceptor degeneration-----Mugen Liu,uebinHu X,annaJiang D etc.	1
OR-003 Germline gain-of-function mutation in PL causes autosomal dominant multiple pilomatricomas -----Jingyu Liu,Kai Liu,Yanjie Cao etc.	2
OR-004 X 连锁智力低下综合征致病基因 CUL4B 对神经元发育的影响 -----蒋百春,张健,龚瑶琴	2
OR-005 WDR62 Contributes to Mitotic Spindle Assembling of Cardiomyocytes through Interacting with SMC3-----Lili Hao,Deyong Xiao,Yanyan Qian etc.	3
OR-006 应用 CRISPR/Cas9 系统修复 β 珠蛋白 mRNA 异常剪切治疗 β 654 地中海贫血 鲁丹,方戡聃,龚秀丽等	4
OR-007 成骨不全症罕见剪接变异的致病性研究 -----李璐璐,曹一璇,赵飞跃等	4
OR-008 Region based integrative analysis identified schizophrenia-associated GWAS loci containing variants with large effect -----Zhongju Wang,Cunyou Zhao	5
OR-009 Analyzing False Negative Results in Noninvasive Prenatal Screening -----Ying Lin,Dong Liang,Hang Li etc.	5
OR-010 Whole exome sequencing revealed HKDC1 as a candidate gene for autosomal-recessive retinitis pigmentosa-----Xianjun Zhu	6
OR-011 建立一种检测慢病毒载体病毒在感染并整合入染色体后的转录通读率的方法的研究 -----宋力,陈媛,刘亚楠等	6
OR-012 SMN1 基因外显子 7 中心序列 (+11~+40) 不同区域对外显子 7 选择性剪接的影响效应 -----瞿宇晋,曹延延,白晋丽等	7
OR-013 表观遗传分子 LINC00460 调控口腔鳞癌 EMT 的研究-----蒋英英,张建军,陈万涛	8
OR-014 Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes -----Desheng Liang,avidScram D,Hu Tan etc.	8
OR-015 基于下一代测序的基因组拷贝数分析技术在高龄孕妇产前诊断中的应用 -----王婧,刘洪倩	9
OR-016 Novel compound heterozygous variants in the noncoding RNU4ATAC gene as a cause of severe microcephaly in a Chinese family with two successive fetuses -----Ye Wang,anminLuo Y,unFang Q etc.	9
OR-017 Genetic modifications of Notch signaling in endothelial cells modulate hepatic ischemia-reperfusion injury via altered Endomucin expression that controls neutrophil transmigration -----Peiran Zhang,Hua Han,Liang Liang	10
OR-018 ssODN-mediated in-frame deletion with CRISPR/Cas9 to restore the FVIII function in hemophilia A patient-derived iPSCs and ECs -----Zhiqing Hu,Miaojin Zhou,Xionghao Liu etc.	11
OR-019 多例胎儿心脏多发横纹肌瘤表型基因型研究 -----李浩贤,王华	11
OR-020 产前超声在 Hb Barts 胎儿水肿综合征中的预测价值 -----丁丽娜,李志华,袁婷婷等	12
OR-021 Mitochondrial DNA haplogroup N9a negatively correlates with incidence and progression of hepatocellular carcinoma in northern China-----Hezhi Fang,Jianxin Lv	12
OR-022 1 例先天性慢通道肌无力综合征 3A 型 CHRND 基因的突变分析 -----张海燕,刘毅,黄艳等	13

OR-023	Effect of low dose imiglucerase on Gaucher disease in China: a long-term observation study ----- Yuting Wu,Mengqi Zhang,Hongbing Zhang etc.	13
OR-024	Thalassaemia intermedia caused by coinheritance of a β -thalassemia mutation and a de novo duplication of α -globin genes in the paternal allele -----Dejian Pang,Xuan Shang,Xiangmin Xu	14
OR-025	Prader-willi 综合征 265 例围产期特点分析 ----- 马明圣,邱正庆	14
OR-026	智力障碍患者的染色体结构变异研究 -----谭虎,林彭思远,李卓等	15
OR-027	Genotype-phenotype of RPE65 mutations: A reference guide for gene testing and its clinical application----- Zhen Yi,Zeitz Christina,Iwata Takeshi etc.	15
OR-028	Vacuolar protein sorting 4B inhibits proliferation and differentiation of dental pulp stem cells via Wnt/ β -Catenin Signaling----- Yuhua Pan,Buling Wu,Fu Xiong	16
OR-029	亲子鉴定中 D5S818 基因座等位基因丢失 4 例-----马迪,林玉梅,胡玉华等	16
OR-030	Trio-based whole exome sequencing of unexplained hypomyelinating leukodystrophies identifies de novo variants and four novel candidate genes ----- Huifang Yan,Jingmin Wang	17
OR-031	LncRNA-HBBP1 Is A Modifier Gene In β -thalassemia Associated With α And β Globin ----- Jing Ma,Qiaoxia Zhang,Nan Jiang etc.	18
OR-032	MECP2 mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in a Chinese Rett Syndrome cohort----- Yongxin Wen,Xinhua Bao, Jiaping Wang etc.	19
OR-033	通过全外显子组测序分析拷贝数变异进行发育障碍分子诊断 -----刘博,周文浩,董欣然等	19
OR-034	Description of the molecular and phenotypic spectrum of Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Twelve Chinese Mainland patients.----- Weiqian Dai,Yongguo Yu	20
OR-035	歌舞伎综合征: 中国患者基因突变谱与表型谱的研究 ----- 胥雨菲,王依柔,李牛等	20
OR-036	新疆维吾尔族 11- β 羟化酶缺乏症 4 个家系基因与临床表型对比分析 ----- 罗燕飞,米热古丽·买买提	21
OR-037	Mitochondrial Diseases with Novel Mutations in the GTPBP3 Gene: a case report and brief literature review ----- Huiming Yan,Hua Wang,Bei Cao etc.	21
OR-038	对病因不明的智力发育不全患者的基因诊断研究 -----杨帆,王娟,任兆瑞等	22
OR-039	染色体微阵列分析技术在 1209 例儿科患者中的应用 -----吴海荣,潘虹,李琳等	22
OR-040	川崎病 IL-4 基因组蛋白乙酰化修饰改变及意义 -----王国兵,赖恒,温鹏强等	23
OR-041	34 例中国人 MPS III 型患者的自然病史、临床和分子特征分析 -----孔玮晶,孟岩,邹丽萍	23
OR-042	桂中地区 66471 例遗传代谢疾病筛查结果分析 -----陈大字,谭建强,潘莉珍等	24
OR-043	Simultaneous quantification of 48 plasma amino acids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry to investigate urea cycle disorders----- Minzhi Peng,Li Liu,Yanna Cai etc.	25
OR-044	不依赖家系的胚胎植入前遗传学检测案例分析 -----李少英,黎青,何文智等	25
OR-045	遗传性肌病人群的病因学分析与诊断思路 -----郭洪,戴礼猛,白云	26
OR-046	云南西部地中海贫血高发区 α 和 β 珠蛋白基因突变分析 -----郭薇霞,易薇,葛世军等	26
OR-047	中国隐性成骨不全症家系致病基因突变的鉴定 ----- 李闪,赵秀丽	27
OR-048	27 个地中海贫血家系的胚胎植入前遗传学诊断 -----王志红,李晓丽,余秀蓉等	27
OR-049	Recessive inherited progeria in families from Southern China may be caused by a founder LMNA R527C mutation -----Wei Shu,Youkun Lin,Lanyu Zhu etc.	28
OR-050	江门地区 9370 例孕妇脊髓性肌萎缩症 SMN1 基因筛查研究 -----唐佳,李秋丽,谭淑明等	28
OR-051	A rare mosaic 22q11.2 microdeletion identified in a Chinese family with recurrent foetal conotruncal defects ----- Xiaodi Li,Guoying Huang,Wei Sheng etc.	29

OR-052 Ablation of Zfhx4 Results in Early Postnatal Lethality by Disrupting the Respiratory Center in Mice ----- Mei qin Zhang, Sichen Du, Huayuan Ou etc.	29
OR-053 一个中国 BHD 综合征家系 FLCN 基因的突变分析 ----- 肖萌, 刘克强, 田欣伦等	30
OR-054 运用 CRISPR/Case9 和 ssODN 修复 HBB 基因 IVS2-654 突变型病人来源 iPSCs ----- 熊泽宇, 谢英俊, 杨翌等	31
OR-055 Rs11191454 SNP in AS3MT gene might be associated with flow in 870 Chinese freshmen: A genetic study on flow experience ----- Zhixuan Chen, Guang He	31
OR-056 Transcription factor KLF6 promotes hemoglobin switching and is regulated by miR-2355-5p during hematopoietic progenitor cells differentiation. ----- Yi Cheng, Xiangmin Xu	32
OR-057 全基因组高甲基化对唐氏综合征模型小鼠早期神经发育的影响 ----- 席姣姣, 杨冠恒, 邱家俊等	32
OR-058 Identification in Chinese patients with GlialCAM mutations of Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts and brain pathological study on Glialcam Knock-in mouse models ----- Zhen Shi, Binbin Cao, Huifang Yan etc.	33
OR-059 跨膜蛋白 Ttyh1 通过维持神经干细胞调控神经发育 ----- 吴海宁, 韩骅, 曹秀丽等	33
OR-060 利用全外显子测序技术诊断 SHANK3 突变致 Phelan-McDermid 综合征 2 例并文献复习 ----- 林丽灵, 马祎楠, 张英等	34
OR-061 321 例尿道下裂患儿细胞遗传学特点分析 ----- 刘楠, 佟彤, 陈悦等	34

壁报交流

●基础遗传学●

PO-001 RET 基因新突变的功能学研究及其参与先天性巨结肠发病机制的探索 ----- 王慧, 姜茜	36
PO-002 A powerful method for the estimation of cancer-driver genes using a weighted iterative regression accurately modelling background mutation rate ----- Miao Xin Li	36
PO-003 A c.544_618del75bp mutation in the splicing factor gene PRPF31 is involved in non-syndromic retinitis pigmentosa by reducing the level of mRNA expression ----- Qihui Yao, Ying He	37
PO-004 生殖支原体和沙眼衣原体与男性非淋菌性尿道炎的相关性研究 ----- 袁晓文, 赵学峰, 邱铨等	37
PO-005 Epigenetic Regulation Mechanism of DNA Methylation and miRNAs on the Expression of ALOX5AP gene of Patients with Ischemic Stroke ----- Zhaojing Zhang, Ying He	37
PO-006 GINS2 在非小细胞肺癌中的基因功能研究 ----- 穆登彩, 肖春杰, 杨春艳等	38
PO-007 SPINK5 在非小细胞肺癌发生发展过程中的表达与功能研究 ----- 李芳芳, 王磊, 杨春艳等	38
PO-008 强直性脊柱炎患者肠道菌群与膳食因素和疾病活动度之间的关联性研究 ----- 张立, 韩仁芳, 张旭等	39
PO-009 A functional polymorphism in the promoter of α A-crystallin increases the risk of nAMD ----- Hui Xu, Lvzhen Huang	39
PO-010 The schizophrenia GWAS predisposition allele at 16p11.2 exerts function through long-range chromatin looping regulation ----- Hong Chang, Xin Cai, Lijuan Zhao etc.	40
PO-011 Differentially DNA methylation of the AluY subfamily in schizophrenia and bipolar disorder ----- Shufen Li, uZong L, unyouZhao C etc.	40
PO-012 在乳腺癌中 ERK 信号通路调节 DNA 损伤反应的研究进展 ----- 宿进江, 魏凤香	41
PO-013 Tmem30a Deficiency in endothelial cells impairs cell proliferation and angiogenesis via VEGF/VEGFR2 signaling ----- Xianjun Zhu	41

PO-014	Elevation in FAM84B expression facilitates prostate cancer metastasis and activates a network predicting prostate cancer recurrence -----	Fengxiang Wei,Damu Tang,Yuanyuan Pei etc.	42
PO-015	RNA-seq Expression Features Reveal Histologic Origin and Prognosis Characterization across 33 TCGA Tumor Types-----	Liang Hu,Xiaojin Luo,Yuanyuan Pei etc.	42
PO-016	宁夏回、汉族群体 MTHFR 基因 C677T 多态性研究-----	詹福寿	43
PO-017	Paternal exposure to cigarette smoke alters offspring metabolism via DLK1 imprinting -----	Guili Zhao,Bolan Yu	43
PO-018	Protein Kinase C β 1 regulates meiotic cell cycle in mouse oocyte -----	Ziyun Yi,Weiping Qian	44
PO-019	Pathogenicity analysis of novel variants and prenatal genetic diagnosis for SEDT in three large Chinese pedigrees -----	Yibin Guo,Jie Xie,Jingxin Pan etc.	45
PO-020	Genome-wide screening identifies oncofetal lncRNA Ptn-dt promoting the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by regulating the Ptn receptor -----	Jinfeng Huang,Yiqing Zhu,Bang Xiao etc.	46
PO-021	Genotype-dependent Epigenetic Regulation of DLGAP2 in Alcohol Use and Dependence ---	Yun Liu	46
PO-022	mtDNA3010A/G 基因型变异在高原肺水肿发病中的作用研究 -----	陈郁,龚亮,陈兴书等	47
PO-023	Covalent CDK7 Inhibitor THZ1 Inhibits Myogenic Differentiation -----	Xinqi Ma,Chongde Long	47
PO-024	藏族 HBsAg 阳性者血清标志物与 HBV-DNA 及 ALT 的检测结果分析 -----	卢习伟,央拉,柯贤伟等	48
PO-025	HBx 基因 EHBH2 基因型影响肝癌进程的分子机制及临床意义研究 -----	杨富,徐庆国,袁声贤等	48
PO-026	广西 1122 例医学应用放射人员外周血淋巴细胞微核率分析 -----	徐玉婵,蔡稔,时宇花等	49
PO-027	CRISPR/Cas9 不同运载形式对造血干细胞基因编辑效率的影响 -----	何丽娜,孙筱放	49
PO-028	Insm1 regulates the expression of Aire, Fezf2 and a subset of tissue-restricted antigens in the developmental thymus -----	Shiqi Jia,Weihua Tao,Jieyi Xiong etc.	50
PO-029	missense mutation in POU4F3 causes mid-frequency hearing loss in a Chinese ADNSHL family -----	Xue Gao,Yongyi Yuan,Pu Dai	50
PO-030	Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the CareStart G6PD Deficiency Rapid Diagnostic Test (RDT) among the newborn infants in Chinese malaria Endemic Area --	Sufen Zhang,Qizhi Xiao	50
PO-031	The E3 ubiquitin ligase CRL4BAhR regulates adipocyte differentiation via targeting PPAR γ for proteasomal degradation-----	Hao Dou	51
PO-032	A novel mutation c.1210-3C>G in cis with poly-T tract of 5T affects CFTR mRNA splicing in a Chinese patient with cystic fibrosis-----	Xinyue Zhao,Yaping Liu,Keqiang Liu etc.	52
PO-033	RNA 结合蛋白 SPEN 在血管发育中的作用和机制研究 -----	杨子岩,韩骅,晏贤春等	52
PO-034	The study of cell types and related diseases of eyeball in mice by single cell sequencing -----	Yi Yin,Yong Cao,Haixin Wang etc.	53
PO-035	湖南地区 3902 例地中海贫血基因突变类型的分析 -----	刘沁,贾政军,席惠等	53
PO-036	基于医院水平的亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性特征分析 -----	钟泽艳	54
PO-037	Neuronal mitochondrial defects in C1orf194-deficient mouse, a novel animal model for Charcot-Marie-Tooth disease-----	Cheng Huang,Fu Xiong,Zongrui Shen etc.	54
PO-038	Relationships between p14ARF Gene Methylation and the Risk of Cerebral Arteriovenous Malformations -----	Yi Huang,Xiaosheng Chen,Xiang Gao	55
PO-039	MUTYH dysfunction exerts an effect on mitochondrial stress response under normal and oxidative stress conditions and this action is tissue-dependent -----	Yimei Fan,ing-WenChen J,hen-QianHuang Z etc.	55

PO-040	FLCN 基因非截短突变的剪接功能研究	刘克强,刘雅萍,田欣伦等	56
PO-041	Association of 5-HTT Gene Polymorphisms with Alcohol Dependence in Yunnan Han Population	Ning Zhang,Shuo Yang,Ye Ruan etc.	56
PO-042	Function and mechanism of CUL4B in Bladder Cancer	Xiaochen Liu,Yaoqin Gong,Fei Tian etc.	57
PO-043	全基因组范围的 CRISPR/Cas9 筛选所鉴定的 Ermap 抑制肿瘤肝转移的作用和机制研究	尹煜鹏,袁继行	58
PO-044	SHARPIN 上调 TAK1 的表达并激活 JNKs 通路促进蕈样肉芽肿疾病进展	梁燕华	58
PO-045	东莞地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的基因突变筛查	赵颖,巫静帆,李见群等	59
PO-046	BRCA2 相关蛋白复合物在小鼠胚胎干细胞中抑制 R-loop 的积累的分子机制	王艳,罗卓娟,赵西茹等	59
PO-047	Association study of GRIA1 polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population	Weibo Niu,Zhenming Guo,Decheng Ren etc.	60
PO-048	建立脊髓小脑性共济失调 3 型患者尿液细胞来源的诱导多能干细胞	江泓,何浪	60
PO-049	Functional analysis of GATA4 H436Y mutation in Han ancestry Patients with Congenital Heart Defects	Yanjie Zhu	61
PO-050	GUF1 基因突变致癫痫脑病 1 例	米热古丽·买买提,罗燕飞,阿依古丽·赛麦尔	61
PO-051	高原红细胞增多症患者全基因组关联分析	巴桑卓玛,张诗璇,巴珠等	62
PO-052	长链非编码 RNA-H19 特异性吸附 miR-760 促进非小细胞肺癌增殖和转移	朱怡卿,商艳	62
PO-053	Preliminary Construction of DNA Methylation Profiles of Congenital Cleft Lip and Palate	Bowen Zhang,Jing Ma,Lili Hao etc.	63
PO-054	单细胞测序促进个体内肿瘤异质性的认识及精准治疗	潘星华	64
PO-055	单分子长序列测序技术数据分析方法及医学遗传学应用	谢志,吴志坤,梁鹏	64
PO-056	CiRs-126 inhibits proliferation of ovarian granulosa cells through targeting the miR-21-PDCD4-ROS axis in a polycystic ovarian syndrome model	Jiafeng Lu,Ting Wang,Hong Li	65
PO-057	NR3C2 Polymorphism is associated with venlafaxine treatment outcome and the increase of thyroid-stimulating hormone concentration could improve venlafaxine treatment outcome in Chinese Han MDD patients.	Fan Yuan	65
PO-058	Paired CRISPR/Cas9 Nickases Mediate Efficient Site-Specific Integration of F9 into rDNA Locus of Mouse ESCs	Junya Zhao,Yanchi Wang,Zhuo Li etc.	66
PO-059	腐胺提高高龄卵母细胞质量的研究	胡梦婷,崔毓桂	67
PO-060	A three-tiered integrative analysis of transcriptional data reveals the shared pathways related to heart failure from different etiologies	Zhenhong Jiang,Zhen Xu,Kui Hong	67
PO-061	MYCT1 通过 ESRP2 参与喉癌细胞迁移侵袭的机制研究	岳鹏杰,富伟能,孙媛媛等	68
PO-062	TET1 functions as a coactivator of SIRT1 to affect the hepatic glucose metabolism via modulating PGC-1 α /FOXO1 acetylation.	Jianing Zhong	68
PO-063	Functional characterization of CEP250 variant identified in non-syndromic retinitis pigmentosa	Xiufeng Huang,Zibing Jin	69
PO-064	Genetic analyses of Primary Carnitine Deficiency in Guangxi China with two novel mutations	Qi Yang,insiluo J,engtingLi M etc.	69
PO-065	Functional characterization of argininosuccinate lyase gene variants by mini-gene splicing assay	Yanyun Wang	70
PO-066	Systematic and Target Proteomics Revealed the Protective Impact of Long-term Meditation on Cardiovascular System	Ting Xue,ianjiaoXu T,anLi H etc.	70

PO-067 非编码区的神经精神疾病新发突变功能注释研究 -----	王卫娣,方钰,崔东红等	71
PO-068 Genetic analysis of 10 patients with tuberous sclerosis complex -----	Kaili Yin,Qing Liu,Xue Zhang	71
PO-069 应用 CRISPR/Cas9 系统建立 CAPN3 基因定点突变的肢带型肌营养不良症 2A 型小鼠模型 -----	蔡勤,龚秀丽,郭歆冰等	72
PO-070 高原地区生殖道 PCR 病原体结果分析 -----	马晓燕	72
PO-071 Genetic Association Study of ZC3H11B, SEMA4F, SPTBN1 and PARP8 genes Polymorphisms with High Myopia -----	Lingxi Jiang	73
●临床遗传学●		
PO-072 Erythropoietin gene polymorphisms are associated with increased susceptibility to brain injury in preterm infants -----	徐迹,刘文兰,揭深秋等.	73
PO-073 利用全外显子组测序发现 KIF1A 基因突变导致一常染色体显性遗传性痉挛性截瘫 -----	段若楠,李江夏,高菲等	74
PO-074 MiR-4497 靶向 SP1 抑制 HTR-8/SVneo 细胞的增殖和侵袭 -----	汤丽莎	74
PO-075 De novo compound heterozygous variants in MYH11 gene underlie autosomal recessive Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome in a Chinese Family -----	Qin Wang	75
PO-076 利用 trio 全外显子测序技术对胎儿骨骼发育不良进行遗传学分析 -----	杨锴,沈鸣,闫有圣等.	75
PO-077 A Chinese family with factor X deficiency was caused by a compound heterozygosis of two novel mutations Ala274Glu and Gly244Arg in factor X -----	Yihong Li,Wangjie Jin,Fang Yang etc.	76
PO-078 海南省新生儿 G6PD 缺乏症筛查十年回顾分析 -----	赵振东,黄慈丹,杨夕等	76
PO-079 20307 例黎族新生儿多种遗传代谢病筛查研究 -----	赵振东,王洁,杨夕	77
PO-080 新疆地区三个主要占比民族 437 例不育男性患者染色体核型研究分析 -----	钱芳,王志勇	77
PO-081 Mechanism research of neural crest cell migration involved in the pathogenesis of neural tube defects using 3D organoids -----	Haiqin Huo,Zhengfeng Xu	78
PO-082 Impact of UGT2B7 and ABCC2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid metabolism in Chinese renal transplant recipients -----	Liqing Li,Dina Chen,Chuanjiang Li etc.	78
PO-083 X 连锁遗传性视网膜劈裂症家系的分子诊断与产前诊断 -----	余秀蓉,刘伊楚,曾健等	79
PO-084 4322 对夫妇孕期地中海贫血筛查与诊断分析 -----	裴元元	79
PO-085 NOS1 基因多态与氯胺酮所致精神病性障碍的关联分析 -----	陈建松,何红波	79
PO-086 Identification of KISS1R gene mutations in disorders of non-obstructive azoospermia in the northeast population of China -----	Dongfeng Geng,Zhihong Zhang,Ruizhi Liu	80
PO-087 GRIN1 Variants Associated with Rolandic Epilepsy and Sub-regional Implications -----	Xiaorong Liu,in-XingLai J,ieWang J	81
PO-088 赣州地区耳聋分子流行病学调查 -----	王伟华,钟田雨	81
PO-089 使用目标区域靶向测序对胰岛自身抗体阴性糖尿病儿童进行糖代谢相关基因的检测与分析 -----	王晓艳	82
PO-090 Aberrantly expressed chromosome instability genes are pan-cancer diagnostic and prognostic markers -----	Taobo Hu,Mengping Long,Jiankang Pan etc.	82
PO-091 广东地区汉族育龄妇女 MTHFR 基因多态性调查分析 -----	何天文,黄演林,丁红珂等	83
PO-092 Molecular genetics analysis of 70 Chinese families with muscular dystrophy using MLPA and next-generation sequencing -----	Min Gao,Dong Wang,Kaihui Zhang etc.	83
PO-093 Microdeletion and microduplication of 1p36.11p35.3 involving AHDC1 contribute to neurodevelopmental disorder -----	Haiming Yuan	84

PO-094	Xp11.22 microduplications in four unrelated Chinese families: delineate the genotype-phenotype relationship for HSD17B10 and FGD1 -----	Haiming Yuan,engliangChen P,iHe Y etc.	85
PO-095	小于胎龄儿的病因学诊断及治疗 -----	麻宏伟	85
PO-096	RELN 基因多态性与抗精神病药物疗效的关联研究 -----	徐青青,宁爱玲,傅迎美等	86
PO-097	遗传病高通量测序致病突变筛选的核心家系分析方法 -----	杨永臣,汤晓君,张泓等	86
PO-098	合并 CYP4V2 和 PRPF3 致病基因突变的代遗传性视网膜变性家系患者的分子诊断和临床特征 -----	孟晓红,徐海伟,金鑫等	87
PO-099	X 染色体长臂异常原发性不孕女性患者的遗传学分析 -----	吕园园,连晓惠,林娟等	88
PO-100	Characterization of a small supernumeraryring-shaped chromosome derived from an inverted duplication of the most proximal region 13q11.2q14 in a fetus with coarctation of the aorta -----	Jian Ceng,Mingyan Huang,Juan Lin etc.	88
PO-101	Value of Noninvasive Cell-free Fetal DNA Testing: A Multicenter Follow-up Study of 32267 Pregnancies In Southeastern China -----	Liangpu Xu,Hailong Huang,Yan Wang etc.	89
PO-102	338 例孕早中期流产物染色体核型结果分析 -----	张维轩	89
PO-103	一个肌营养不良症家系分子致病机制研究 -----	陈见凡,郑卉,王忠局等	90
PO-104	Biallelic mutations in USP45, encoding a deubiquitinating enzyme, are associated with Leber congenital amaurosis -----	Zhen Yi,Yangjiamin Ou,Wenmin Sun etc.	90
PO-105	Identification of Seven Novel NR5A1 Mutations in a Cohort of 62 Chinese Patients with 46 XY Disorders of Sex Development -----	Xiaoxue Na	91
PO-106	Two bariatric surgical procedures differentially alter the intestinal microbiota in obesity patients -----	Shiqi Jia,Guolin Chen	91
PO-107	SMN1 基因新错义变异 (c.835G>C,p.Gly279Arg) 的双重分子致病机制研究 ---	白晋丽,瞿宇晋,宋昉等	92
PO-108	Whole-Exome Sequencing Analysis Identifies Novel Mutations in TSPAN12 in Chinese Families with Familial Exudative Vitreoretinopathy -----	Ye Yuan	92
PO-109	2 号染色体父源单亲二倍体亲子鉴定遗传分析 -----	谢建红,龙若庭,李桦等	93
PO-110	Functional variants affecting tacrolimus blood concentration and side effects in Chinese renal transplant recipients -----	Dina Chen,Chuanjiang Li,Huijie Lu etc.	94
PO-111	苏南地区叶酸代谢酶 MTHFR 基因多态性与不明原因复发性流产的相关性研究 -----	刘英华,刘敏娟,向菁菁等	94
PO-112	420 例神经发育障碍患儿的遗传病因学分析 -----	张亚南	95
PO-113	Identification of the causative gene mutations in 8 Chinese families with hereditary spherocytosis -----	Dong Wang,Yi Liu	95
PO-114	Two Infants with Beta-Ketothiolase Deficiency Identified by Newborn Screening in China -	Yuqi Yang	96
PO-115	Immunohistochemical evaluation of histological change with D2-40 in a Chinese Milroy Disease family with venous and skin abnormalities -----	Sijia Zhang,Xihui Chen,Lijuan Yuan etc.	96
PO-116	Targeted next-generation sequencing reveals a novel splicing mutation in aryl hydrocarbon receptor in a Indian family with retinitis pigmentosa -----	Shujin Li,ianjunZhu X,henglinYang Z	97
PO-117	通过 Nanopore 测序分析发现 FBN1 大片段缺失突变可导致 Weill-Marchesani 综合征 -----	黎仕强,肖学珊,孙文敏等	98
PO-118	RPE65 mutation frequency and phenotypic variation according to exome sequencing in a tertiary centre for genetic eye diseases in China -----	Xueshan Xiao,Qingjiong Zhang,Shiqiang Li etc.	98
PO-119	韶关地区 5803 例新生儿常见遗传性耳聋基因突变筛查结果分析 -----	曾宪琪,陈亚军,乔伶俐等	99

PO-120	PRRT2 纯合突变 2 例: 罕见的临床表型和未报道过的遗传方式	张含滋,陈倩	99
PO-121	Increased sperm DNA fragmentation is associated with the poor sperm motility and advanced age of infertile Chinese males	Liyuan Guo,Hua Zhou,Min Liu etc.	100
PO-122	甲基化荧光定量 PCR 技术快速检测自闭症男童中脆性 X 综合征的临床应用	陈剑虹,张亮	100
PO-123	The relationship between mutations of SATB2 gene destroying the Homeodomain and cleft palate	Hu Tan,iYu L,inChen X etc.	101
PO-124	A Novel Mutation (c.905G>C) in Bruton's Tyrosine Kinase Associated with X-linked Agammaglobulinemia	Jiale Liu,Jianfeng Chen,Zengzheng Ge	101
PO-125	Whole-exome sequencing identifies a compound heterozygous mutation of NPHP4 in a Chinese family with chronic kidney disease	Ran Du,Jishi Liu,Liangliang Fan etc.	102
PO-126	Nager 综合征患儿双侧下颌支牵引成骨术后反复关节强直病例报道及原因分析	张剑飞	102
PO-127	Detecting novel genetic mutations in Chinese Usher syndrome families using next-generation sequencing technology	Shiying Li,ing-HuiQu L,inXin J etc.	103
PO-128	FBN1 基因突变导致 Geleophysic 发育不全 2 型一例及文献复习	朱宁,孙光辉,罗燕飞等	103
PO-129	Alterations of the gut microbiota in multiple system atrophy patients of mainland China	Hong Jiang,Linlin Wan,Xin Zhou	104
PO-130	Three additional de novo CTCF mutations in Chinese patients help to define an emerging neurodevelopmental disorder	Fei Chen,aimingYuan H,enyongWu W etc.	104
PO-131	The associations between genetic variants in genes CACNB2 and clinical characters of bipolar disorder in Chinese Han population	Xiaofei Zhang,Liping Cao,Jianshan Chen etc.	105
PO-132	江门地区 21348 例新生儿遗传性耳聋基因筛查结果分析	谭淑明,唐佳,李秋丽等	106
PO-133	儿童肝豆状核变性相关肾脏损害 79 例的临床特点及预后分析	简珊,王伟,邱正庆等	106
PO-134	X-linked deafness-2 (DFNX2) phenotype associated with a paracentric inversion upstream of POU3F4	Tizhen Yan,Xiangrong Tang,Wugao Li etc.	107
PO-135	CHD2 基因相关新生儿期癫痫性脑病 1 例并文献复习	叶畅,周文浩	107
PO-136	CYP2 基因家族多态性与中国汉族人群脂分布间的关系	金力,胡承	108
PO-137	A novel nonsense mutation in MYO15A is associated with non-syndromic hearing loss	Di Ma,Shanshan Shen,Hui Gao etc.	108
PO-138	Genetic Analysis of Hyperphenylalaninemia in the City of Wuhan.	Wenqian Cai,Xijiang Hu,Xiang Dai etc.	109
PO-139	NEDD4L 基因突变引起脑室旁结节状灰质异位 7 型一例临床与遗传学分析	马健	109
PO-140	多重荧光定量 PCR 联合染色体微阵列分析在 SRY 基因异常产前诊断的应用价值	袁腾龙,卢建	110
PO-141	SWI/SNF 染色质重塑复合物相关基因突变导致的智力障碍疾病	钱琰琰,王慧君,吴冰冰等	110
PO-142	LncRNA-MEG3 affects neuroblastoma genesis through mTOR mediated autophagy and may participate in neuron cell differentiation	Mujie Ye,Weitao Tang,Baihui Liu etc.	111
PO-143	Long-term Use of Opioids Promotes Proliferation and Resistance of Cetuximab in Human Colorectal Cancer via Inducing EGFR Transactivation	Hong Lu,Meilin Weng,Wankun Chen etc.	112
PO-144	Identifying SMN1 intragenic mutations using a newly-developed allelic-specific RT-PCR (AS-RT-PCR) method	Yan Xu,Yu Liu,Mengyao Dai etc.	113
PO-145	Notch4 基因多态性与中国汉族人群肾脏功能及脂代谢的关联研究	汤梦阳	113
PO-146	儿童单纯性肥胖症肠道菌群构成分析	艾转转,陈瑞敏,袁欣	114
PO-147	200 例原发性闭经患者的细胞遗传学分析	王涛	114

PO-148	New ratios for performance improvement for identifying acyl-CoA dehydrogenase deficiencies in expanded newborn screening: a retrospective study -----	Benjing Wang, Qin Zhang, Ting Wang	115
PO-149	可变剪接增加单基因转录组和蛋白质组的复杂性和多样性: 以 FMR1 基因为例 -----	兰风华, 邱萍, 严爱贞等	115
PO-150	46,XY 性发育异常与单基因变异的相关性 -----	吴鼎文	116
PO-151	Two patients with PRRT2 homozygous variants : Progress of rare clinical phenotypes and novel genetic variants -----	Hanzi Zhang, Qian Chen	116
PO-152	BRAF 基因突变以局灶性肌阵挛发作为特征的多发性黑子综合征一例 -----	樊超, 杨莉, 赵娟等	117
PO-153	MMACHC 基因 5'-UTR 区缺失变异的致病性分析 -----	杨俊, 王永清, 杨永飞等	117
PO-154	安徽地区 521 例不育不孕人群细胞遗传学分析 -----	余娟平, 任远亮, 袁金萍等	118
PO-155	广东地区不同孕周胎儿颈项透明层厚度的分析 -----	唐斌, 黄演林, 陈柯艺等	118
PO-156	MIF 基因与社会因素相互作用对精神分裂症的影响 -----	方钰, 崔东红	119
PO-157	Genetic analysis of a case of mosaic trisomy 21 associated with autism spectrum disorder -----	Leilei Wang, Dongmei Yan, Yali Zhao etc.	119
PO-158	卵泡液中激素和血管内皮因子浓度与染色体三体妊娠相关性研究 -----	赵晓曦, 梁琳, 武艾宁等	120
PO-159	1183 例不孕不育地中海贫血患者地贫基因分型及筛查漏筛分析 -----	林琪茵, 孔舒, 孙筱放	120
PO-160	免疫球蛋白 Fc 段受体基因多态性与川崎病的相关性分析 -----	王国兵, 温鹏强, 梅洁花等	121
PO-161	骨髓移植对 Y 染色体 AZF 微缺失检测及男性不育的影响 -----	高慧, 郭辉, 王沙燕等	121
PO-162	31 例克氏综合征患者核型、睾丸体积及生殖激素水平分析 -----	马一婧	122
PO-163	努南综合征基因型与临床表型的相关性研究 -----	江转南	122
PO-164	Analysis of genotype and phenotype in a cohort of Chinese familial adenomatous polyposis (FAP) patients -----	Ziye Zhao, Bairong Li, Xiaoshuang Liu etc.	123
PO-165	2017-2018 年单中心 206 例疑似神经系统遗传病患者的基因分析 -----	胡亚芳, 管玉青, 蒋海山等	123
PO-166	大前庭水管综合征耳聋患儿 SLC26A4 基因突变分析 -----	戴翔	124
PO-167	管聚集肌病的临床表型及遗传学研究 -----	刚蕾, 刘秀娟, 徐春晓等	124
PO-168	以高尿酸血症为首发症状的 Ia 型儿童糖原累积症 (GSD) 病例报道并文献复习 -----	李濛, 李弢	125
 ●产前诊断●			
PO-169	2463 例 Y 染色体 AZF 基因检测结果分析 -----	靳旺杰, 黎倚红, 杨芳等	125
PO-170	8629 例羊水染色体非整倍体异常核型和产前诊断指征分析 -----	李亚星	126
PO-171	Copy-Number Disorders Associated with Fetal Congenital Kidney Malformations: Update for Prenatal Diagnosis and Genetic Counseling -----	Meiying Cai, Liangpu Xu, Na Lin etc.	126
PO-172	232 例孕妇孕中晚期产前诊断基因芯片结果分析 -----	曹娟, 田丽蕴, 陈安儿等	127
PO-173	宝鸡地区孕妇 TORCH 检测分析 -----	李伟	127
PO-174	24804 例孕 11~13+6 周正常胎儿颈项透明层厚度分析 -----	黄演林, 骆明勇, 唐斌等	128
PO-175	Prenatal diagnosis of fragment duplication or deletion by high-resolution chromosome preparation in prenatal diagnosis -----	Jian Sun, iuYilin L, uanChengying D etc.	128
PO-176	Application of Quantitative Fluorescent PCR in Standardizing Prenatal Diagnosis of Twin Pregnancies -----	Chen Li, Aihua Yin	129
PO-177	549 例颈部透明层增厚胎儿的遗传学病因及妊娠结局分析 -----	王宏, 赵光临, 袁晖等	129
PO-178	NIPT 检测 CNV 准确性及影响因素 -----	刘维强, 张慧敏, 李志华等	130
PO-179	脆性 X 综合征女性携带者不同类型的 30 例产前诊断 -----	黄文, 邬玲仟, 段然慧	130

PO-180 High false-positive non-invasive prenatal screening results for sex chromosome abnormalities: Are maternal factors the culprit? ----- Bin Zhang, in Zhou Q, ingping Chen Y etc.	131
PO-181 采用 Trio-WES 高通量测序技术对一综合征型唇腭裂家系遗传学病因研究 ----- 彭莹, 王华, 贾政军等	131
PO-182 天津地区 1049 例羊膜腔穿刺结果分析 ----- 史云芳, 李晓洲, 琚端等	132
PO-183 10 年单中心出生缺陷产前诊断分析 ----- 俞舒舒	132
PO-184 17q12 缺失综合征的产前诊断: 回顾性病例分析 ----- 李东至, 景象一, 韩瑾等	133
PO-185 中国人群的 α -地中海贫血者中胎儿血红蛋白升高的 KLF1 基因变异体 ----- 李东至, 江帆, 陈桂兰等	133
PO-186 Systematic management of twins to reduce pregnancy complications ----- Li Gao, Yanlin Wang	133
PO-187 822 例产前超声肾脏异常胎儿的基因组拷贝数变异分析 ----- 苏家荪, 谢波波, 张月等	134
PO-188 6 个假肥大型肌营养不良家系的产前诊断 ----- 徐晨阳, 项延包, 李焕铮等	135
PO-189 SNP array 对胎儿产前超声异常的遗传学检测分析 ----- 毛君, 王挺, 宋小艳等	135
PO-190 广州地区 2503 例孕妇脐血 TORCH 感染情况分析 ----- 詹文丽, 黄滨梅, 杨笑涵等	135
PO-191 224 例颈项透明层增厚胎儿的遗传学检测及预后分析 ----- 赵登职, 廖世秀, 吴东等	136
PO-192 细菌人工染色体微珠标记技术快速诊断 1 例 22 三体局限性胎盘嵌合体 ----- 钟国兴	136
PO-193 A Maternal hetero-Uniparental Disomy 14 in a prenatal case with small abdomen circumference and mild prenatal growth retardation ----- Yangyang Lin, iwu Lou J, iumei Zeng X etc.	137
PO-194 外显子缺失 DMD 家系胎儿携带者的基因诊断 ----- 刘妮, 周舒香, 张小敏等	137
PO-195 The Schwartz-Jampel syndrome type I: a prenatal case report ----- Yonghui Miao, Jingsi Chen, Yinong Xie etc.	138
PO-196 Prenatal Diagnosis through amniocentesis of 4953 cases with positive result of prenatal screening in Northeast China ----- Rulin Dai, Ruizhi Liu	138
PO-197 Hb Barts 胎儿水肿综合征合并骨发育异常的回顾性分析 ----- 丁丽娜, 李志华, 袁婷婷等	138
PO-198 染色体微阵列分析技术在高龄孕妇产前诊断中的应用研究 ----- 汤欣欣, 杨舒婷, 王志伟等	139

书面交流

●基础遗传学●

PU-001 Mutation screening and molecular diagnosis in 49 cases with uncertain diagnosis ----- Xiaolou Meng, Nuo Si, Xue Zhang	140
PU-002 KIR 基因家族中 14 个功能性 KIR 基因同步测序分型技术的建立* ----- 邓志辉, 甄建新, 张国彬	140
PU-003 Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among 9945 women from the Nanhai area of Foshan ----- Xiaowen Yuan, Yijian Li, Quan Qiu etc.	141
PU-004 CDCA7 在非小细胞肺癌中基因功能研究 ----- 杨春艳, 郑尚永, 穆登彩等	141
PU-005 HKDC1 在非小细胞肺癌中基因功能研究 ----- 王磊, 李芳芳, 穆登彩等	142
PU-006 Linc-WMU001 调控 SIRT1 促进线粒体生物合成及细胞增殖 ----- 章华颖, 李伟	142
PU-007 中国人 Leber 先天性黑朦及及早发型视网膜色素变性患者基因突变分析 ----- 许可, 谢玥, 孙腾洋等	143
PU-008 一例存活 Hb Bart' s 水肿胎儿案例的原因分析 ----- 梁敏, 商璇, 庞德剑等	143
PU-009 IL-6 induced M1 type macrophage polarization increases radiosensitivity in HPV positive head and neck cancer ----- Xiaohang Chen	144
PU-010 Altered DNA methylation level of LINE-1 elements in schizophrenia and bipolar disorder ----- Shufen Li, iong Yang, Q, unyou Zhao C	144

PU-011 基于多色探针熔解曲线技术的 2926 例新生儿 Citrin 缺陷症致病基因 SLC25A13 突变携带率的研究	曾钦龙,罗家宏,杨应松等	145
PU-012 MAPRs 家族蛋白在肿瘤中的研究进展	李冬雪	145
PU-013 The ultrafast and accurate mapping algorithm FANSe3: mapping a human whole genome sequencing dataset within one hour	Jingjie Jin,Yongjian Zhang,Gong Zhang	146
PU-014 Wnt/PCP signaling in ocular adnexa and pathogenesis-implication of genetic etiology in congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO)	Chunqiao Liu	146
PU-015 Adolescent diabetes induced by multiple parental exposures to cigarette smoke condensate	Xunwei Wu,Bolan Yu,juanDai L etc.	147
PU-016 两个双眼先天性眼外肌纤维化家系的基因突变鉴定	罗冬燕	147
PU-017 秋水仙素诱导产前细胞产生多倍体	王鼎,孙筱放	147
PU-018 增塑剂 DBP 暴露通过干扰同源重组抑制小鼠卵母细胞第一次减数分裂前期进程	涂芷菡,穆欣艺,高茹菲等	148
PU-019 2 例因 OL 等位基因导致相邻基因座假三带型的分析	马晓燕,黎青,王燕超等	148
PU-020 Low expression of PAX7 and SIX1 in patients with primary inferior oblique overaction	Xiangtian Ling,Jianhua Yan	149
PU-021 PAX2 Plays a Role in the Growth and Epithelial to Mesenchymal Transition of Retinoblastoma.	Jie Ning,Huangxuan Shen	149
PU-022 THZ1 Attenuates Epithelial-mesenchymal Transition in Lens Epithelial Cells	Hao Huang,Huangxuan Shen	150
PU-023 eHPO: enhanced Human Phenotype Ontology based on text-mining and molecular functions	Tielu Shi,Jinmeng Jia,Jingru Shi etc.	150
PU-024 1 例中国塔吉克族人全基因组重测序分析及其与高原适应关联的初步研究	龚亮	151
PU-025 利用靶向第二代测序技术在中国视网膜色素变性家系中发现 TOPORS 的新变体	孙宽祥,朱献军	151
PU-026 scCAT-seq: 单细胞水平定性及定量地分析基因转录异构体	钟嘉伟,胡友金	152
PU-027 Ablation of Tmem30a causes cerebellar ataxia and degeneration of Purkinje cells	Yeming Yang	152
PU-028 The microbiota in human glioma and its association with immune microenvironment	Cong Li,Qiaoxing Liang,Lai Wei etc.	153
PU-029 广东汉族人群 Penta E 基因座 off-ladder 稀有等位基因分析	兰菲菲,陈延冰,杜丽等	153
PU-030 睾丸特异性转录因子 CREM 在精子发育过程中的功能及机制研究	王田田,刘梦,王芳	154
PU-031 Deletion of Tmem30a in endothelial cells impairs mouse retinal angiogenesis	Shanshan Zhang,Lin Zhang	154
PU-032 逆遗传方向研究男性 G6PD 缺乏症及其母亲的表型与基因型	李磊	155
PU-033 一例 β 珠蛋白基因簇大片段缺失导致 $\delta\beta$ -地中海贫血的家系鉴定	朱非,魏小凤,梁敏等	155
PU-034 Mechanisms of IGF-1 reversed the neurodevelopmental toxicity of PBDE209 by PI3K / AKT / ERK1 / 2	Yuanxiang Yang,Zhihua Li	155
PU-035 河南汉族人群 21 个常染色体短串联重复位点的遗传多态性研究	康冰,王鑫,吴东等	156
PU-036 Tmem30a Plays Vital Roles in Ensuring the Survival and Function of Retinal Rod Bipolar Cells in Mice	Wenjing Liu	157
PU-037 A Novel EXT-1 Mutation is responsible for a Chinese Family with Multiple Osteochondromas	Chenyu Wang,Rong Xiang,Juyu Tang	157
PU-038 Turner 综合征男性一例报告	许继群	158

PU-039	细胞间连接蛋白GJA1 介导的肿瘤细胞与肝血窦内皮细胞的相互作用在肿瘤肝转移过程中的作用和机制研究	李溟涵,袁继行	158
PU-040	Th17/Treg 细胞在反复自然流产中的研究进展	周心怡,周玉琰	159
PU-041	CPSF1 mutations are associated with early-onset high myopia and involved in retinal ganglion cell axon projection	Yangjiamin Ou,unWenmin S,iaoXueshan X etc.	159
PU-042	Mutations in Novel Genes FAM45A and EX*** are Associated with Inherited Retinal Dystrophies	Yangjiamin Ou,iZhen Y,iaoXueshan X etc.	160
PU-043	46 个耳聋患儿家庭基因检测及产前诊断结果分析	钟泽艳	160
PU-044	探究 METTL3 在视网膜母细胞瘤发生发展中的作用	申煌煌,申煌煌	161
PU-045	The Function of METTL3 in Retinoblastoma	Han Zhang,Huangxuan Shen	161
PU-046	全外显子组测序鉴定多发性骨软骨瘤家系中的致病性基因突变	Wan Peng,Jinxin Bei,Shibai Yi etc.	161
PU-047	AFF3 通过与 DNA 甲基化间的相互作用来维持终末分化细胞中 XIST 单等位基因的表达	张悦	162
PU-048	Correlation between alcohol dependence syndrome and ALDH2, OPRM1 and other genes of the Yi nationality in Yunnan Province	Xiaoxiao Lu,angShuo Y,uanYe R etc.	162
PU-049	单细胞转录组测序解析人类精子发生过程的细胞命运转变	赵小阳,乔杰,汤富酬等	163
PU-050	白纹伊蚊体内人血源 DNA 的 STR 分型检验	杨朔	164
PU-051	X 染色体遗传变异对鼻咽癌易患性的贡献	左晓宇,贝锦新	164
PU-052	中国大陆脊髓小脑性共济失调患者 RNA 表达谱及潜在生物标志物的研究	江泓,李天娇	165
PU-053	鼻咽癌预后相关遗传变异的鉴定	冯燕纯,郭允苗,曾燕妮等	165
PU-054	多重 STR 基因座的联合检测在唐氏综合征中的应用研究	赖力,葛非凡,刘玮棋等	166
PU-055	SHARPIN 沉默后激活 IL-33/ST2 信号通路进而促进特应性皮炎发展	梁燕华	166
PU-056	SHARPIN 在不同胚层来源恶性肿瘤中的表达与细胞定位	梁燕华	167
PU-057	No association between CYP2C19 genetic polymorphism with treatment remission to antidepressant venlafaxine in Han Chinese population	Naixin Zhang,Guang He	167
PU-058	基因治疗先天性巨结肠的基础实验研究进展	宋辉,李龙,姜茜等	168
PU-059	男性个体 Amelogenin 基因座 X 片段缺失 1 例	杨小倩	168
PU-060	Kcnh2 在大鼠胚胎发育早期过程中的作用机制研究	栗志刚,李丽,彭鲁英	169
PU-061	回输不同极化类型巨噬细胞对小鼠肝脏肿瘤的治疗作用	卢羿同,秦鸿雁	169
PU-062	ABCA13 variants are identified in patients with Congenital Heart Disease	Guixiang Tian	170
PU-063	Association study between gene polymorphisms, gene-gene interaction and overweight in Chinese Han adolescents	Decheng Ren	170
PU-064	Mesenchymal stem cells derived from iPSCs expressing interleukin-24 inhibit the growth of melanoma in the tumor-bearing mouse model	Zheng Wu,Zujia Wang,Xionghao Liu etc.	171
PU-065	Mechanisms of IGF-1 antagonized the neurodevelopmental toxicity of PBDE209 by PI3K / AKT / ERK1 / 2 pathway	Yuanxiang Yang,Qianyun He,Zhengyu Zhang etc.	171
PU-066	单细胞 RNA 测序研究人类早期胚胎发育阻滞及糖代谢基因表达	赵迪诚,姚仲元,李欣凝等	172
PU-067	基于 GEO 数据库及生物信息学方法筛选 M2、GV 的颗粒细胞差异表达基因及通路	谢舜	173
PU-068	IL-25 调控巨噬细胞促进甘油三酯分解代谢的研究	冯娟,唐冬生	173
PU-069	四个视网膜色素变性家系的基因诊断	曹莉,杨季云	174
PU-070	High-level expression of BDD-FVIII in gene-targeted human hemophilia A iPSC-derived platelets	Junya Zhao,Xionghao Liu,Desheng Liang	174
PU-071	CACNA1A 变异相关共济失调基因型-表型分析	商靛,柳青,张学	175

PU-072 一个家族性颞叶癫痫家系致病基因筛查 -----	雷星星,柳青,张学	175
PU-073 Truncating Mutations Located within the N-terminal of PARD3 Causes Cleft Palate ----- Renjie Cui,Dingli Chen,Meiqin Zhang etc.		176
PU-074 Upregulation of circular RNA PVT1 contributes to the initiation and progression of hepatocellular carcinoma through miR-203/HOXD3 pathway -----	Yiqing Zhu,Fang Wang	176
PU-075 Mutation screening in the FBN1 gene responsible for Marfan syndrome in Chinese families Bo Gong		177
PU-076 KIR3DL1 基因功能性亚型与类风湿关节炎和系统性红斑狼疮的关联性研究 -----	杨昭庆,贾杰,吴文娟等	177
PU-077 The Function and Molecular Mechanism of A Novel LncRNA-ABT1P1 in Acute Myeloid Leukemia -----	Qing Chen,Jing Ma,Nan Jiang etc.	178
PU-078 Runx2 对牙釉质影响的条件敲除小鼠模型的构建 -----	李鸣宇,赖光云,陈刚等	179
PU-079 Role of the ADCY9 gene in cardiac abnormalities of the Rubinstein-Taybi syndrome----	Yueheng Wu	179
PU-080 数字 PCR 在子宫内膜异位症 HOXA10 基因甲基化率检测中的应用 -----	全庆丽	180
PU-081 PGS Scaffolds Promote the In Vivo Survival and Directional Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Restoring the Morphology and Function of Wounded Rat Uterus -----	Bang Xiao,Wenjun Yang,Jinfeng Huang etc.	180
PU-082 RPE65 相关先天性黑朦患者特异诱导多能干细胞系的构建及类视网膜分化 ---	钟秀凤,李桂兰,高冠杰等	181
PU-083 Exosomal transfer of bone marrow mesenchymal stem cells-derived miR340 attenuates endometrial fibrosis -----	Bang Xiao,Yiqing Zhu,Jinfeng Huang etc.	181
PU-084 利用二代测序对台湾地区 60 例遗传性视网膜变性致病基因的筛查研究 -----	陈珍姬,金子兵	182
PU-085 HBx 上调 lncRNA TRERNA1 促进肝癌的增殖和索拉菲尼的抗药性的研究 -----	宋伟,樊红,公丕海等	183
PU-086 研究 CRL4BAhR 介导 PPAR γ 泛素化修饰及其对脂肪分化的影响 -----	段禹尧	183
PU-087 The Role of MAST1 In Regulating Cell Cycle Exit And Neuronal Differentiation -----	Tianrui Jing,Jing Ma,Nan Jiang etc.	184
PU-088 Decreased expression level of PITX1 is related to poor prognosis of patients, and enhances chemotherapy resistance to 5-fluorocytosine and cisplatin in gastric cancer -----	Xiaohui Shen,Hong Fan,Shenling Yu etc.	185
PU-089 武汉地区新生儿 β -地中海贫血筛查及影响因素分析 -----	周斌	185
PU-090 Ankyrin-B and arrhythmias -----	Kui Hong	186
PU-091 Association between ABC family polymorphisms and antidepressant response to SNRIs in Chinese Han population with major depressive disorder -----	Gaini Ma,Guang He	186
PU-092 Ectopic expression of factor VIII in MSCs and hepatocytes derived from rDNA targeted hESCs -----	Zhuo Li,Qianru Sun,Xionghao Liu etc.	187
PU-093 MEF2C gene might affect individual's flow in 870 Chinese freshmen -----	Zhixuan Chen,Guang He	187
PU-094 高雄激素对男性生殖细胞发育的影响 -----	曹孟	188
PU-095 Protective Effects of Prdx4 on Spermatogenesis by endoplasmic reticulum stress -----	Weiwei Ma,anMeng Y,hengjieYan Z etc.	188
PU-096 Identification of a novel mutation in Hes1 enhancer and study on their mechanisms in the Tetralogy of Fallot -----	Yangliu Song	189
PU-097 Notch4 在小鼠玻璃体血管发育中的作用探讨 -----	廉庆,赵鸣雷,吴克玲等	189
PU-098 A novel de novo PDE4D gene mutation identified in a Chinese patient with congenital cardiovascular disease and acrodysostosis -----	Yongkun Zhan	190

PU-099 Citrin 缺陷症致病基因 SLC25A13 高频起始密码子 c.2T>C 变异体表达产物及其细胞活性研究	陈君霖	190
PU-100 A Single CRISPR/Cas9 Deletion Strategy Restores SMN Expression in Spinal Muscular Atrophy Patient-Specific iPSCs	Miaojin Zhou,Lingqian Wu,Xionghao Liu etc.	191
PU-101 血清 ANA、SMA、PANCA、LKM 及 SLA 联合检测在自身免疫性肝炎诊断中的应用意义	顾建文	192
PU-102 Gene Polymorphisms on Antidepressant Response in Chinese Han MDD patients	Yan Bi,eiXu F,echengRen D etc.	192
PU-103 Upregulation of DGCR8, a Candidate Predisposing to Schizophrenia in Han Chinese, Contributes to Phenotypic Deficits and Neuronal Migration Delay	Yan Bi	193
PU-104 Generation of reporter hESCs by targeting EGFP at the CD144 locus to facilitate the endothelial differentiation	Zhiqing Hu,Yong Wu,Miaojin Zhou etc.	193
PU-105 基于 Pacbio 单分子测序技术研究 SMN 基因选择性剪切模式	戴梦瑶,徐燕,季星	194
PU-106 亲子鉴定发现嵌合体 1 例	林玉梅,王沙燕	194
PU-107 Augmentation of Antitumor Immunity by Human CAR19-T Cells Secreting IL-24	Qian Hu,Di Liao,Yuxuan Zhang etc.	195
PU-108 STXBP6 与巨脑回畸形相关性探究	刘聪,梁德生	195
PU-109 徐州地区 MTHFR 基因 C677T 多态性与男性不育的相关性研究	索峰,张燕,缙灵山等	196
PU-110 应用 CRISPR/Cas9 技术构建 Cav1 敲除的宫颈癌细胞株	张婷	196
PU-111 青少年的成人起病型糖尿病家系葡萄糖激酶基因 R186X 无义突变的发现与功能研究	陈亚婷,刘丽梅,李鸣等	197
PU-112 一例先天高胆红素血症患者致病基因的筛查	任雅琼,黄佳,张明洁等	197
PU-113 通过 CRISPR/Cpf1 改变 SMN2 基因剪切替代 SMN1 实现 SMA 基因治疗	邱力妍,谢咪,周妙金等	198
PU-114 GDF15 受体 GFRAL 在胃癌细胞系中的表达检测	陈亮,乔琳琳,边月等	198
PU-115 巨噬细胞迁移抑制因子在利培酮引起的代谢紊乱中的作用	施凯,崔东红	199
PU-116 The essential role of proline at P2 position of lamprey angiotensinogen's RCL	Yunjie Wang,Qingwen Ma,Fanyi Zeng	199
PU-117 应用 HSV-tk 小鼠研究造血干细胞宫内移植治疗 GCV 诱导的肝损伤	巩芷娟,龚秀丽,王娟等	200
PU-118 应用 HRM 技术快速鉴定 CD45.1/CD45.2 小鼠的基因型	许淼,龚秀丽,杨冠恒等	200
PU-119 脂肪组织中己糖-6-磷酸脱氢酶的表达增强可能导致饮食诱导的内脏肥胖	张荣,刘丽梅,李鸣等	201
PU-120 转基因小鼠乳腺表达人凝血因子 IX-Fc 融合蛋白的研究	严红,龚秀丽,许淼等	202
PU-121 不同品系小鼠卵母细胞及卵丘细胞内参基因的优选	张少清,马晴雯,龚秀丽等	202
PU-122 Association study of genetic variants at MYP10 and MYP15 with high myopia in a Han Chinese population	Tingting Wang	203
PU-123 一个家族性非髓样甲状腺癌家系致病变异鉴定	刘宁,李小毅,张学	203
PU-124 Aberrant expression of long non-coding RNAs in monozygotic twins discordant for schizophrenia involved in immune system	Chaoying Ni,Cunyou Zhao	204
PU-125 耳聋肌张力障碍视神经病 (DDON) 综合征小鼠疾病模型的构建	胡亚芳,宋萍萍,管玉青等	204
PU-126 中国先天性无汗症家系致病突变的鉴定	赵飞跃,赵秀丽	205
●临床遗传学●		
PU-127 一例 Williams-Beuren 综合征患儿的遗传学诊断	孔京慧	205

PU-128 Overview of the SCN1A mutations inherited pattern in variety epilepsy of infancy by MassARRAY mass spectrometry -----	ji xu,mei han,jianlin huang etc.	206
PU-129 一个罕见的 SEA-HPFH 复合 β -伴 α -地中海贫血家系的复杂基因变异分析 ---	陈丹娜,朱梓年,罗北京等	206
PU-130 一例合并短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的 Menkes 病的临床及遗传学分析-----	周知子,刘丽,曾春华等	207
PU-131 4 例 15 号染色体来源的标记染色体的临床研究-----	李婷婷	207
PU-132 四个遗传性凝血因子 XI 缺陷症家系分析并确认一例新的 FXI 基因突变类型-----	林芬,翁妙珊,吴教仁等	208
PU-133 中国儿童家族性地中海热的临床、实验室和遗传特征 -----	李冀,宋红梅	208
PU-134 一例孕期无创产前检测偶然发现的原发性肝癌 -----	汪单兰,黄泳华	209
PU-135 一例智力低下合并行为异常孕妇产前诊断案例剖析 -----	吴欣新,黄泳华	209
PU-136 儿童遗传性脑白质病与 NDUFV1 和 NDUFS1 基因变化的研究 -----	宋银森	209
PU-137 妊娠合并 CML 胎儿腹裂一例 -----	史沛芹	210
PU-138 一例新发平衡易位 45,X,der(Y)t(Y;22)伴弱精症的遗传学研究 -----	尹婷,王志伟,刘双 等	210
PU-139 SLC6A8 基因变异致肌酸缺乏综合征一家系临床与遗传学分析 -----	石凯丽,赵惠敏,徐树明等	211
PU-140 以肌张力障碍为主要表现的 6-丙酮酰四氢生物蝶呤合酶缺乏症 1 例-----	石凯丽,韩虹,杜丽君	211
PU-141 一例因 COQ8A 基因复合杂合突变所导致的原发性辅酶 Q10 缺乏症中国患者 ---	刘刚,马定远,罗春玉等	212
PU-142 全外显子测序检测发现一小头畸形家系 ASPM 基因的新突变 -----	罗春玉,乔凤昌,王艳等	212
PU-143 线粒体 DNA 量与胚胎质量及妊娠关系研究 -----	倪梦霞,王玮,郑爱燕等	213
PU-144 78 例慢性淋巴细胞白血病患者临床和分子遗传学研究 -----	姜胜华,孙峰,刘红等	213
PU-145 PLEC 基因新突变致肢带型肌营养不良 2Q 型致病性研究 -----	张敏,蓝丹	214
PU-146 A De Novo Mutation in DYRK1A Causes Syndromic Intellectual Disability: A Chinese Case Report -----	Binbin Shao,Zhengfeng Xu	214
PU-147 A De Novo Heterozygous Frameshift Mutation Identified in BCL11B Cause Neurodevelopmental Disorder by Whole Exome Sequencing-----	Chen Wang,Fengchang Qiao,Ping Hu etc.	215
PU-148 1 个肢带营养不良家系的基因筛查和产前诊断-----	黄玉凤	215
PU-149 格列美脲治疗 ABCC8 基因新突变致新生儿糖尿病 1 例临床观察 -----	覃晓,蓝丹	216
PU-150 一例儿童急性白血病的 MICM 诊断分型及治疗追踪-----	赵理平,黄坚尧 ,陈兴 等	216
PU-151 玻璃体淀粉样变性患者 TTR 基因突变特点和临床特征-----	张晓慧,许可,项晓琳等	217
PU-152 利用高通量测序技术对一例婴儿型多囊肾病例的遗传学分析 -----	赵少志,刘红卫,赵一璘等	217
PU-153 4 例 Mowat-Wilson 综合征临床特点与遗传学分析 -----	王慧,姜茜,闫清淳等	218
PU-154 28 例大脑皮层发育不良患者的影像及遗传学分析 -----	赵培伟,彭雪华,黄玉凤等	218
PU-155 Partial Thyroxine-binding Globulin Deficiency in A Family with Mutations in Coding Regions of the TBG Gene-----	Lidan Chen,Yanling Gan,Liang Li	219
PU-156 Discrepancy of karyotype and CMA /NGS in a PGD patient:a cryptical complex chromosomal rearrangement case report-----	Ting Wang,Aihua Yin,Jing Wu etc.	219
PU-157 贵阳地区儿童葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)基因突变及对 G6PD 活性的影响--	卓召振,王仕敏,王怡萌等	220
PU-158 一个 NPHS1 基因复合杂合突变导致的肾病综合征 I 型家系的遗传学研究-----	李晓丽,曾健,林娟等	220
PU-159 一个法布里病家系 GLA 基因变异分析-----	李晓丽,曾健,黄铭燕等	221
PU-160 Biallelic mutations in DCDC2 cause neonatal sclerosing cholangitis in a Chinese family -----	Yuxiang Lin,Yanhong Lin,Xiaoli Li etc.	221
PU-161 ITGB4 基因新变异导致的大疱性表皮松解症家系的遗传学分析-----	刘伊楚,李晓丽,余秀蓉等	222
PU-162 Newly Identified Mutations of the IVD Gene in two cases of Isovaleric Acidemia in Chinese populations.-----	Jing Liu,Hua Wang,Hui Xi etc.	222

PU-163	一个合并 PAX6 基因大片断缺失和 RHO 基因变异家系的遗传学研究 -----余秀蓉,李晓丽,刘伊楚等	223
PU-164	亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 和 A1298C 多态性与金华地区汉族人 2 型糖尿病肾病易感性的研究 -----林美丽	223
PU-165	一个婴儿恶性石骨症家系的遗传学分析 -----余秀蓉,刘伊楚,曾健等	224
PU-166	Novel Mutation of SYNGAP1 Associated with Autosomal Dominant Mental Retardation 5 in a Chinese Patient -----Yuanyuan Pei	224
PU-167	应用全外显子组测序诊断 1 型脑穿通畸形一例 -----王怡萌,黄盛文	224
PU-168	A novel nonsense mutation in ADAMTS17 caused autosomal recessive inheritance Weill-Marchesani syndrome from a Chinese family -----Haoan Yi,Xu Cha,Yuechun Zhu etc.	225
PU-169	遗传检测新技术在精准医学中的应用 -----周玉球	226
PU-170	HS-40 调控位点缺失罕见型地中海贫血分析 -----罗世强,唐宁,钟青燕等	226
PU-171	Association between PRDM16, MEF2D, TRPM8, LRP1 gene polymorphisms and migraine susceptibility in the She ethnic population in China -----Jing Yang	227
PU-172	深圳地区健康体检人群与产前诊断人群 SMN1 基因突变筛查 -----王丽娟,高慧,马迪等	227
PU-173	一例 NIPBL 基因突变所致 Cornelia de Lange Syndrome 患儿临床表型及遗传学特征- 罗素坤,何学莲	228
PU-174	基因治疗 Leber' s 遗传性视神经病变的临床观察 -----李斌,元佳佳,张勇等	228
PU-175	一个先天性 B 型短指(趾)家系致病突变位点确定及遗传性状研究-----刘效伊	229
PU-176	青蒿琥酯对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的抑制作用及其对 DDR 蛋白磷酸化的影响 -----温丽娟,余韬,魏凤香	229
PU-177	吸烟与男性精液参数、精子 DNA 完整性相关性的研究 -----曹宪振,李高驰,白江涛等	230
PU-178	X/Y 染色体不平衡易位一家系临床分析-----丛潇怡	230
PU-179	以性早熟为主诉的 Myhre 综合征一例并文献复习 -----孙辉,吴海瑛,谢蓉等	230
PU-180	医院对外送全外显子测序结果进行本地重分析二例 -----袁德健,黄钧,严提珍等	231
PU-181	一例脑桥小脑发育不全 6 型引产胎儿的基因型和产前临床表型分析 -----刘月芳,金鑫,程龙飞等	231
PU-182	抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子联合检测在类风湿性关节炎诊断中的应用价值 -----葛君琰	232
PU-183	2 例罕见地中海贫血病例分析-----黄钧	232
PU-184	Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling in a series of 46,XX males -----Fagui Yue,Yuting Jiang,Hongguo Zhang etc.	232
PU-185	Two Heterozygous Mutations in ERCC6 gene Lead to Cockayne Syndrome in a Chinese Patient -----Jingjing Xiang,Qin Zhang,Yinghua Liu etc.	233
PU-186	全外显子测序检测一例 Tp63 突变导致的缺指(趾)-外胚层发育不良-唇腭裂综合征 -----刘月芳,程龙飞,翁晓菁等	234
PU-187	遗传学异常男性显微取精结合微量精子冷冻助孕结局 -----张志宏,刘祥印,刘睿智	234
PU-188	一个 Lymphedema-distichiasis 综合征家系基因-表型分析研究 -----刘月芳,颜楠楠,金鑫等	235
PU-189	异常血红蛋白 Hb broomhill 的分子诊断及血液学特征分析 -----杜丽,王继成,秦丹卿等	235
PU-190	微小 RNA 差异表达与胚胎质量关系研究 -----偶健	236
PU-191	POLG 基因突变所致线粒体病五例报道 -----赵旭彤	236
PU-192	Cardio-facio-cutaneous 综合征 MAP2K1 基因新发突变一例 -----袁海明,陈彭亮,刘建新等	237
PU-193	一例单纯 17q25.3 拷贝数重复导致智力落后, 全面性发育迟缓和多发性先天异常 -----王清明,李巧仪,徐秋红等	237
PU-194	一家庭生育两例 prader-willi 综合征: 经验和教训 -----张开慧,宋丽,律玉强等	237

PU-195 Application of different molecular diagnostic techniques in diagnosis of two patients with PWS syndrome -----	Shuna Li	238
PU-196 一个 Weber-Cockayne 型大疱性表皮松懈症的基因诊断 -----	王莉, 姜桂予, 秦利涛等	238
PU-197 III 类错合畸形致病新基因的鉴定及致病机制研究 -----	饶春宝	239
PU-198 IGF2 基因新发突变致宫内发育迟缓及身材矮小 1 例报道及文献复习 -----	黎芳, 麻宏伟	239
PU-199 一例 22 部分三体综合征患儿的表型和遗传学研究 -----	章波	240
PU-200 Human ring chromosome registry for cases in the Chinese population re-emphasizing Cytogenomic and clinical heterogeneity and reviewing diagnostic and treatment strategies -----	Qiping Hu	240
PU-201 Seven Novel Variants Expanding Spectrum of RPE65-related Leber Congenital Amaurosis in Chinese Population -----	Jianjun Chen	241
PU-202 男性不育 Y 染色体微缺失高通量测序检测扩大缺失家系一例 -----	刘祥印, 张志宏, 刘睿智	241
PU-203 1 例 Peutz-Jeghers 综合征患者 STK11 基因新生突变的鉴定及分析 -----	林炎鸿, 刘伊楚, 严爱贞等	242
PU-204 A Chinese pedigree with Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome due to two novel variants of SLC52A2: clinical course and response to Riboflavin -----	Kaili Shi, Jingmin Wang, Zhen Shi etc.	242
PU-205 全外显子测序在 β 螺旋蛋白相关性神经变性病家系临床诊断中的应用 -----	汤晓君, 兰小平, 宋小珍等	243
PU-206 应用全外显子测序检测胎儿囊性肾病的致病突变 -----	周静, 马定远, 刘安等	243
PU-207 A novel, missense mutation of the FLNC gene, associated with hypertrophic cardiomyopathy in a Chinese family -----	Xianyu Qin	244
PU-208 MaReCs 技术应用于染色体平衡易位携带者胚胎植入前遗传学检测的临床分析 - 黄秋香, 王志红, 刘芸等		245
PU-209 Relationship between Neonatal Hyperbilirubinemia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Chaozhou Area of Eastern Guangdong Province -----	Jiaxin Xu, Liye Yang	245
PU-210 一例 2q37 微缺失综合征的遗传学诊断 -----	张晓, 黄铭燕, 连晓惠等	246
PU-211 生精障碍男性 Y 染色体 AZFc 区遗传变异的检测及其通过辅助生殖治疗后妊娠结局的回顾性分析 -----	郑双林, 黄吴键, 兰风华等	246
PU-212 家系中鳃-耳综合征 EYA1 基因新型致病突变分析 -----	韩锐, 夏燕, 武爽等	247
PU-213 一例携带等臂双着丝粒 Y 染色体卵巢早衰患者的遗传学分析 -----	杨兰, 张晓, 余秀容等	247
PU-214 额外小标记染色体的遗传学检测和临床效应分析 -----	杨兰, 张晓, 林娟等	248
PU-215 两个遗传性凝血因子 XI 缺陷症家系的表型与基因型分析 -----	翁妙珊, 林芬, 章金灿 等	248
PU-216 Hb H Disease Results from Compound Heterozygosity of --SEA and--MAL3.5 in a Chinese Family -----	Ying Zhao, iwuLou J, annaSun M etc.	249
PU-217 Novel mutation in the ZP1 gene and clinical pictures of empty follicle syndrome and oocyte anomalies -----	Ping Yuan, Lingyan Zheng, Di Li etc.	249
PU-218 Identification of a pathogenic gene mutation related to Omenn Syndrome -----	Jin Yan, Weiying Jiang	250
PU-219 柳州地区新生儿耳聋易感基因筛查分析 -----	刘晓丽, 蔡稔, 罗世强等	250
PU-220 家族性高胆固醇血症家系 LDL-R 基因突变分析 -----	谢理玲, 杨玉, 杨利等	251
PU-221 SON 基因 c.394C>T 杂合子突变致 ZTTK 综合征的临床及遗传学分析 -----	杨玉, 徐磊, 余珍等	251
PU-222 全外显子组测序技术在 193 例不明原因抽搐患儿中的应用 -----	罗静思, 陈少科, 王锦等	252
PU-223 一常染色体显性遗传性脊髓小脑萎缩症家系的基因突变分析 -----	李鹏宇, 刘奇迹, 魏世君等	252
PU-224 Next generation sequencing identified two novel mutations in NIPBL and a frame shift mutation in CREBBP in three Chinese children -----	Hui Tang, Jing Guo, Pengsiyuan Lin etc.	253
PU-225 一例 Antley-Bixler 综合征患儿的 POR 基因突变研究 -----	彭灿, 郭玲仟, 黄橙紫等	253

PU-226 In-depth genomic investigation reveals highly heterogeneous etiology in 120 cases of idiopathic cerebral palsy -----	Hao Hu	254
PU-227 关于 GJB2c.109 A>G(p.V37I)基因型的遗传咨询和产前诊断策略分析 -----	张彦,曾玉坤,张琪等	254
PU-228 一例 ZEB2 基因变异导致 Mowat-Wilson 综合征的遗传学分析 -----	马健,刘毅	255
PU-229 影响脊髓性肌萎缩症诊断延长的相关因素分析 -----	程苗苗,宋昉,曹延延等	255
PU-230 一例嵌合型 21 单体新生儿的遗传学分析 -----	周慧	256
PU-231 一例 16 号染色体 p13.11 微重复的家系分析 -----	周慧	256
PU-232 以溶血尿毒综合征为首表现的 46, XY DSD——WT1 基因突变所致 Denys - Drash syndrome -----	张军	256
PU-233 Prader-Willi 综合征及 Angelman 综合征的遗传学分析方案及广东地区的临床实践 -----	刘畅,王继成,刘舒等	257
PU-234 高通量测序技术确诊一例 ASXL3 基因突变所致 Bainbridge-Ropers 综合征 -----	律玉强,刘毅	258
PU-235 Diagnosis of Joubert syndrome10 in a fetus with suspected Dandy-Walker variant by WES: a novel splicing mutation in OFD1-----	Pengsiyuan Lin,Jing Liu,Jianyan Pan etc.	258
PU-236 新生儿肉碱-酰基肉碱转移酶缺陷症 1 例 -----	熊璐,黄宇戈	259
PU-237 一例粘多糖贮积症 I 型病例报道及遗传学分析 -----	李国强,胥雨菲,姚如恩等	259
PU-238 Germline Variation Networks in the PI3K/AKT Pathway Corresponding to Familial High-incidence Pedigrees-----	Gong Zhang,Huan Lin,Xuchao Zhang etc.	260
PU-239 A novel splice site CHD7 mutation related to CHARGE syndrome -----	Hualei Luo,Qiuyue Hu,Weiying Jiang	260
PU-240 早发性卵巢功能不全 (POI) 的遗传学病因研究 -----	沈鉴东,高彦,孙方西等	261
PU-241 全外显子组基因检测诊断一例德朗热综合征和临床分析 -----	胡宇慧	261
PU-242 弱精子症患者伴 DNAH5 基因单核苷酸变异一例 -----	何晶,刘睿智	261
PU-243 SMN 基因在 SMA 家系中的传递分析 -----	曹延延,瞿宇晋,白晋丽等	262
PU-244 Novel variants in the KERA gene cause autosomal recessive cornea plana in a Chinese family -----	Chengzi Huang	263
PU-245 Kleefstra 综合征临床分子诊断技术研究 -----	张丹妍,马明福,朱一剑等	263
PU-246 Novel FZD4 mutations in seven Chinese families with Familial Exudative Vitreoretinopathy -----	Huijuan Xu,Zhenglin Yang,Shanshan Zhang etc.	264
PU-247 Prenatal findings and molecular cytogenetic analyses of a de novo interstitial deletion of 1q23.3 encompassing PBX1 gene-----	Jiwu Lou,Manna Sun,Jianhong Chen etc.	264
PU-248 高度近视与颅中线斑秃: COL18A1 和 LAMA1 基因突变 -----	王攀峰,肖学珊,黎仕强等	265
PU-249 染色体 10q24.31 基因重复所致 SHFM 及该病的遗传关联 -----	张秀泉,王建,熊符等	265
PU-250 Werner 综合征(成人早老症)1 例及其遗传学诊断 Erbatihabulieti Xia,Rongrong Wang,Donglai Ma etc.		266
PU-251 在一例无头精子症患者发现 SUN5 基因新突变及通过卵胞浆内单精子显微注射成功生育后代 -----	郑灵燕,袁萍,钟慧玲等	266
PU-252 Novel gene for cardiac septal defects: Ankyrin repeat domain 1 -----	Yongchao Yang,Yu Xia,Yueheng Wu etc.	267
PU-253 NBAS 基因缺陷症一家系 2 例病例报告及文献复习 -----	吴非霏,陈淑丽	267
PU-254 罕见型 α -地中海贫血基因 c.1A>G 突变的家系分析及产前诊断 -----	陈杏园,罗世强,黄钧等	268
PU-255 广东地区异常血红蛋白病的检出情况及表型分析 -----	何健淳,冼嘉嘉,李少英等	268

PU-256 Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening ----- Hongfang Liu,Xuehong Zhang	268
PU-257 全外显子组测序技术鉴定一个成骨不全家系致病突变 -----何文智,陈兢思,李少英等	269
PU-258 Hennekam 淋巴管扩张性淋巴水肿综合征 1 型一家系的遗传病因研究-----杨小萌,刘毅,唐运萍等	270
PU-259 Mild psychomotor development and attention problems caused by splicing variant in CNKSR2 ----- Ruen Yao	270
PU-260 Molecular Epidemiological Study of α - and β -thalassemia in the Dongguan Region of Guangdong Province, Southern China ----- Qi Peng	271
PU-261 一例罕见 18p 四体综合征的病例报告-----周璐,何怡,娄季武等	271
PU-262 85 例血友病患者就医情况及现状分析 -----邱丽娟,贺晓丽,张玉等	272
PU-263 HLA-B*1502 纯合突变儿童使用苯巴比妥致中毒性表皮坏死溶解症一病例报道并文献复习----- 曾兴颖	272
PU-264 A novel homozygous initiation codon variant associated with infantile alpha-Bcrystallinopathy in a Chinese family ----- Dong Luo	272
PU-265 基于 VarCards 数据库与 ReVe 软件评估人类基因变异的致病性 ----- 李津臣,孙中生	273
PU-266 “互联网+”推动协作医院间遗传病远程会诊 -----倪琦,卢宇蓝,董欣然等	274
PU-267 胃神经内分泌癌的体细胞突变图谱 -----方成,郭允苗,王玮等	274
PU-268 全外显子测序诊断 Sotos 综合征 1 例-----乔凤昌,许争峰,胡平	275
PU-269 X-连锁智力障碍一家系的遗传学分析与产前诊断 ----- 高越	275
PU-270 一例甲型血友病患者的分子遗传学研究 ----- 杨科	275
PU-271 MTRR 66A>G 基因多态性与原发性男性不育的相关性研究 ----- 郭谦楠	276
PU-272 脊髓性肌萎缩症儿童免疫规划疫苗接种率及副反应调查研究 -----瞿宇晋,田亚林,宋昉等	276
PU-273 一例 15q11.2 微重复患儿的临床及遗传学分析 -----庄建龙,王元白,曾书红等	277
PU-274 Identification of A De Novo Splicing Mutation in the Forkhead-Box Protein P1 (FOXP1) Gene Causing Mental Retardation -----Min Chen,Liya Wang,Yeqing Qian etc.	277
PU-275 MYO7A 基因 4 个新突变的发现及其与非综合征性耳聋和 Usher 综合征 1B 的相关性 ----- 李云龙	278
PU-276 婴儿型胱氨酸病一例家系分析及文献复习首都儿科研究所附属儿童医院内分泌科 ----- 宋福英,陈晓波	278
PU-277 Clinical and molecular characterization of three novel ARHGEF9 mutations in patients with developmental delay and epilepsy ----- Tingting Yu,Ruen Yao,Yi Zhang etc.	279
PU-278 Noonan 综合征 7 例患儿临床及遗传学研究----- 刘子勤,陈晓波	279
PU-279 染色体芯片分析在 1 例 Smith-Magenis 综合征患者的遗传学分析及产前诊断中的应用 -----缙灵山,顾茂胜,索峰等	280
PU-280 Novel SASS6 compound heterozygous mutations in a Chinese family with primary autosomal recessive microcephaly----- Yanghui Zhang,Haoxian Li,Jialun Pang etc.	280
PU-281 猫叫综合征 1 例 -----张榕,陈燕,王琳	281
PU-282 Association between polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene and non-obstructive azoospermia in the Chinese Han population from Northeast China ----- Hongguo Zhang,Ruixue Wang,Jing He etc.	281
PU-283 A Novel Heterozygous Mutation c.3344A>T (R1115V) of FBN2 Gene in a Chinese family with Congenital Contractural Arachnodactyly by Whole Exome Sequencing ----- Huanzheng Li,Lin Hu,Xueqin Xu etc.	282
PU-284 罕见 G6PD 缺乏症合并 Turner 综合征嵌合体的遗传学分析 -----王秋华,罗世强,黄钧等	282
PU-285 三例临床非典型婴儿 Prader-Willi 综合征的遗传学分析 -----张平平,高志杰,姬辛娜等	282

PU-286	1 例不伴球形红细胞改变的遗传性球形红细胞增多症的基因诊断及产前诊断-----丁红珂,曾玉坤,张彦等	283
PU-287	基于高通量测序的眼遗传病致病基因靶向芯片检测到 CLN3 基因突变一例-----龙雨希,王攀峰,张清炯	283
PU-288	一例近端指/趾关节黏连家系的突变筛查-----原壮壮,项荣,黄皓等	284
PU-289	携带 HPS3 和 HPS6 突变患者的基因和表型分析-----许烈强,王攀峰,张清炯	284
PU-290	线粒体 DNA 低拷贝 G3635A 突变致 Leber 遗传性视神经病变一例-----贾小云,张清炯,孙文敏等	285
PU-291	梅州地区遗传性耳聋分子流行病学调查-----邹婕,丘建斌,庄宇嫦等	285
PU-292	PGT 的特征及结局:一项单中心的回顾性研究-----刘见桥,刘寒艳	286
PU-293	STK11 基因在 Peutz-Jeghers 中的突变率及与临床相关性研究-----王宇欣,杜奕奇	286
PU-294	EBF-1 基因在急性白血病中的表达及意义研究-----周雅,刘启发	287
PU-295	CTNNB1 基因 LoF 突变可导致综合征性 FEVR 或 Norrie 病-----孙文敏,肖学珊,黎仕强等	287
PU-296	Mutation Spectrum and Genotype-phenotype Correlations in CNGA3 -----Wenmin Sun,Qingjiong Zhang	288
PU-297	一例 MCOLN1 基因的缺失突变病例分析-----刘梦楚,王攀峰,张清炯	288
PU-298	LRP5 突变特点及基因型-表型关系分析-----戚沆,张清炯	289
PU-299	OPA1 基因突变频谱及基因型与表型关系分析-----徐星煜,张清炯	290
PU-300	CACNA1F 基因突变的基因型与表型关系分析-----陈荔伶,张清炯	290
PU-301	囊胚细胞 WGA 结合短片段 Gap-PCR 的 α -地贫 SEA 突变快速植入前遗传学诊断-----徐惠玲,周万军	291
PU-302	韶关地区学龄前儿童地中海贫血基因结果分析-----曾宪琪,赖世荣,方莎等	291
PU-303	SBDS 基因突变致 Shwachman-Diamond 综合征 2 例-----张光业,杨晓梅,李府等	292
PU-304	在两例儿童急性淋巴细胞白血病中双 Ph 染色体及 9p 缺失的基因学分析-----李倩	292
PU-305	广西中北部地区新生儿遗传代谢病酰基肉碱谱筛查及基因诊断-----谭建强,陈大字,畅荣妮等	293
PU-306	一个常染色体显性钙化不全型釉质发育不全家系的致病突变研究-----郑颖纯,卢婷,陈见凡等	293
PU-307	A novel mutation (c.905G>C) in Bruton's tyrosine kinase is associated with X-linked agammaglobulinemia-----Jianfeng Chen,Jiale Liu,Zengzheng Ge	294
PU-308	新生儿血清游离肉碱的正常水平及其影响因素-----唐华,邹珊静,周莹等	294
PU-309	Cases report of Congenital hyperinsulinemia in two infants caused by KDM6A gene mutation and literature review-----Chang Su,Chunxiu Gong,Jiajia Chen etc.	295
PU-310	STK11 基因在 Peutz-Jeghers 综合征中的突变率及与临床相关性研究-----王宇欣,杜奕奇	295
PU-311	一例 m.3243A>G 线粒体突变家系临床及遗传学分析-----杨玉,黄慧,熊婷等	296
PU-312	新一代外显子捕获测序技术诊断丙酸血症 3 例-----董睿,盖中涛,刘毅	296
PU-313	全外显子测序鉴定一个近亲家系的 3-M 综合征基因突变-----胡莉,黄盛文,付晓玲等	297
PU-314	Molecular characterization of a novel 7416bp deletion causing β -thalassemia by multiple ligation-dependent probe amplification combined gap-PCR -----Decheng Cai,Xiangmin Xu,Xuan Shang etc.	297
PU-315	全外显子测序诊断一例 IDDAS-----胡莉,黄盛文,付晓玲等	298
PU-316	一个中国家系中 APC 基因突变引起 Gardner 综合征的研究-----蔡德成,熊符,张磊涛等	298
PU-317	PIH1D3 基因新突变导致原发纤毛运动障碍一例-----陈晨,葛海军,罗阳等	299
PU-318	青少年型神经元蜡样脂褐质沉积症的临床特点及基因分析-----沈人娟,金子兵	299
PU-319	武汉地区地中海贫血高危人群基因突变筛查与产前诊断-----高唐鑫子,徐闰红,刘念等	300
PU-320	ASXL3 基因突变导致班布里奇结蝇综合征一例-----付晓玲,黄盛文,安邦权等	300
PU-321	进行性核上性眼肌麻痹 8 例并文献复习-----宋祖标,刘妍梅,方小波等	301
PU-322	一例 NEU1 基因突变的病例报道-----李雪晴,张清炯	301

PU-323	WDR73 基因突变导致的 Galloway-Mowat 综合征 1 例报告并文献复习	吴浩然,孙光辉,罗燕飞等	302
PU-324	FLNB 基因突变导致 Larsen 综合征 1 例	玛依拉·阿不都热依木,孙光辉,罗燕飞等	302
PU-325	Preimplantation Genetic Testing (PGT) Has No Benefits for Couples with Chromosomal Inversion in Chinese Han Population	Yuhan Shao,ingLi J,uanjuanLu J etc.	303
PU-326	Leber 遗传性视神经病变临床特征分析	李世迎,王敏,王刚等	304
PU-327	Temporal Bone Imaging Abnormalities in GJB2 Deafness	Lihua Wu	304
PU-328	MECP2 基因突变导致的 Rett 综合征一例及文献复习	王国杰,罗燕飞,孙光辉等	305
PU-329	1 例罕见 Keppen-Lubinsky 综合征的临床与遗传学分析	李悦,刘毅,张开慧等	305
PU-330	HIST1H1E 基因突变致 Rahman 综合征 1 例并文献复习	李燕,孙光辉,罗燕飞等	306
PU-331	An asymptomatic genotype in the Wilson family	Yaxin Hu,Lei Yu,Zhuo Cheng etc.	306
PU-332	应用探针熔解曲线法快速筛查常见缺失型 α -地中海贫血	李恋湘	307
PU-333	Peutz-Jeghers syndrome diagnosed based on clues in the family history and caused by a novel STK11 mutation (c.C536A)	Ziye Zhao,Yuliang Jiang,Bairong Li etc.	307
PU-334	一例 Coffin-Siris 综合征 2 型的遗传学分析	马燕燕,杨亚丽,张开慧等	308
PU-335	Implications of incomplete enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome and discovery of a novel STK11 mutation (c.710insG)	Yuliang Jiang,Ziye Zhao,Bairong Li etc.	308
PU-336	高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 与精液常规及精子 DNA 碎片率 (DFI) 的相关性研究	贺海林,陈剑虹,钟泽艳等	309
PU-337	Two novel mutations in PLCD1 gene in Chinese patients with hereditary leukonychia and some patients in the family presented as koilonychia in childhood	Shuzhan Shen,Guolong Zhang,Ming Li etc.	309
PU-338	A Novel and Recurring Disease-Causing NF1 Variant in one Chinese Family with Neurofibromatosis Type 1	Weili Shi,Shixiu Liao	310
PU-339	CASK 基因变异 1 例临床及变异特征分析	张仪,王剑,姚如恩等	310
PU-340	青光眼滤过术后瘢痕重建期人 Tenon's 囊组织基因表达谱变化	吴彩清,杨扬帆,陈晓桃等	311
PU-341	NIPBL 基因新发突变导致德朗热综合征 1 例	玛丽亚木古丽.图拉甫,米热古丽.买买提	311
PU-342	先天性结核一例	李银红,张淑英,蒋英亮等	312
PU-343	胚胎移植后血清极低 β -HCG 值患者获得良好妊娠结局: 病例报道并文献复习	唐君,毛增辉,康革华等	312
PU-344	新一代测序技术确诊一例 SLC24A5 基因突变导致的眼皮肤白化病 VI 型患儿	关景云,黄静,张开慧等	313
PU-345	CLPB 基因突变引起的 3-甲基戊烯二酸尿症 VII 型一家系临床与遗传学分析	张开慧,黄艳,律玉强等	313
PU-346	Norrie 病的临床特点及基因诊断	由冰,李杨	314
PU-347	GUSB 基因复合杂合突变导致黏多糖贮积症的家系分析	王增阁,姚如恩,郁婷婷等	314
PU-348	三种方法用于流产绒毛检测的比较	李晓洲,张颖	315
PU-349	The first reported Stankiewicz-Isidor syndrome of Chinese origin caused by novel mutation in PSMD12	Kai Yan,Yeqing Qian,Liya Wang etc.	315
PU-350	糖原累积病 VI 型 1 家系的临床特征及遗传学研究	吴莫龄,刘喜,李莉等	316
PU-351	应用核型 BoBs 技术对 245 例自然流产组织的染色体异常分析	赵燕,曹鲁泉,刘真真等	316
PU-352	MLPA 技术联合 QF-PCR 技术应用于流产绒毛非整倍体异常的遗传分析	叶国新,李少英,何健淳等	317
PU-353	染色体核型正常的 CEP57 基因纯合突变致马赛克斑叶异倍体综合征一例	罗燕飞,迪丽胡麻·居来提,米热古丽·买买提等	318
PU-354	26 个遗传性眼病家系的分子遗传学研究	龙喜贵,林彭思远,李卓等	318
PU-355	胎儿先天性心脏病遗传病因探讨	吴怡,程蔚蔚	319

PU-356 Beckwith-Wiedemann 综合征的临床表现及基因特征分析	刘宁,刘毅	319
PU-357 甲髌综合征 2 家系报道及文献复习	简珊,刘雨桐,邱正庆等	320
PU-358 Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome	Tizhen Yan,Manxiang Zhou,Dejian Yuan etc.	320
PU-359 Marfan 综合征及相关疾病遗传学研究	曹英西,林彭思远,李卓等	321
PU-360 RANBP2 基因突变导致急性坏死性脑病	高尚,刘奇迹,王玉珍等	321
PU-361 Genetic screening involving 101 hot spots for neonates not passing newborn hearing screening and those random recruited in Dongguan	Yanhui Liu	322
PU-362 Novel homozygous ataxia-telangiectasia (A-T) mutated gene mutation identified in a Chinese pedigree with A-T	Huifang Hu	322
PU-363 一例 Nicolaidis-Baraitser 综合征的临床与遗传学分析	马燕燕,于春梅,张开慧等	323
PU-364 一遗传性牙本质发育不全家系分子遗传学分析	郭少婧,刘奇迹,周芹等	324
PU-365 6 例非综合征性耳聋患者 PCDH15 基因分析	余静	324
PU-366 一例肝脏肿大合并皮疹患儿诊治中的意外发现	白健,秦鸿雁	325
PU-367 常规 NIPS 对非目标染色体异常检测的临床价值	张玉鑫,闫露露,毛雄英等	325
PU-368 一多发骨骼畸形家系的基因型与表现型的相关性研究	谢杰,江慧,李荣等	326
PU-369 PRKCG 基因新发突变所致的中国人脊髓小脑性共济失调 14 型 (SCA14) 3 例报道	江泓,侯晓灿	326
PU-370 新型雌激素膜受体 GPR30 参与调控子宫内膜容受性及卵母细胞成熟	周丽媛,毛增辉	327
PU-371 视网膜色素变性家系中黄斑缺损兄妹 2 例	朱丹	327
PU-372 试管婴儿新鲜及冻融周期单胎妊娠的唐氏筛查血清标记物水平分析	潘小莉,潘婕文,庄丹燕等	328
PU-373 罕见 CASZ1 突变导致的先天性心脏病 1 例并文献复习	林丽灵,马祎楠,张英等	328
PU-374 辅助生殖单胎妊娠与自然妊娠围产结局差异性分析	庄丹燕,王飞,潘婕文等	329
PU-375 一个 COL1A1 基因突变致成骨发育不全家系表现度和外显不全的报道	谭建新,马定远,罗春玉等	329
PU-376 两个粘多糖贮积症 II 型家系基因检测和产前诊断分析	邹永毅,刘艳秋,袁慧珍等	330
PU-377 新的基于人工智能染色体核型分析系统的应用	周颖,毛倩倩,王振宇等	330
PU-378 一家系 TWNK 基因相关的线粒体 DNA 缺失进行性眼外肌麻痹 3 型的临床特征及基因突变分析	潘璐	331
PU-379 QF-PCR 技术在 412 例胎儿产前非整倍体快速诊断中的应用	罗海艳,刘艳秋,邹永毅等	331
PU-380 一例脑腱黄瘤病的新发突变及病例报道	江泓,袁红玉	331
PU-381 罗伯逊易位携带者的妊娠追踪和临床分析	卢婉,刘艳秋,黄婷婷等	332
PU-382 父源 SATB2 基因低比例的嵌合缺失致子代患 SATB2 相关综合征	钱叶青,刘姣,杨艳梅等	332
PU-383 PEX1 基因变异致新生儿 Zellweger 综合征二例并文献复习	叶畅,周文浩	333
PU-384 荧光 PCR、RDB、STR 分析结合毛细管电泳技术应用于地中海贫血胚胎植入前遗传学诊断	严提珍,李伍高,李哲涛等	333
PU-385 对一个具有早发猝死现象的中国肥厚型心肌病家系的致病基因研究	张梦雨,茅彩萍,周亚峰等	334
PU-386 两例 16 号染色体末端大片段杂合性丢失的遗传学分析	孙义锡,钱叶青,罗玉琴等	335
PU-387 PCSK9 基因突变与中国汉族人群糖代谢的相关性研究	栗扬阳,胡承	335
PU-388 Mutational Analysis of the TYR /OCA2 or SLC45A2 Genes in Chinese Families with Oculocutaneous Albinism	Lijuan Yuan,Yuanming Wu,Xihui Chen etc.	336
PU-389 SNPs in PRKCA-HIF1A-GLUT1 are associated with diabetic kidney disease in a Chinese population with type 2 diabetes	Yan Huang,Li Jin,Cheng Hu	336
PU-390 糖原累积症 Ia 型 163 例的脂代谢现状和治疗分析	张朕杰,邱正庆	337
PU-391 一例母体为 8 号三体综合征胎儿的产前遗传学分析	钟银环	337

PU-392 BBS7 基因新突变导致 Bardet-Biedl 综合征-----	邢东军,李志清	338
PU-393 62 例发育异常儿童染色体芯片检测结果分析-----	程双喜	338
PU-394 单基因病单体型分析联合染色体非整倍体检测在胚胎植入前遗传学检测中临床应用价值评估 -----	李少英,黎青,刘见桥等	339
PU-395 生物素-硫胺素反应性基底节病一家系 SLC19A3 基因的 2 个新突变-----	高敏,黄艳,张开慧等	339
PU-396 Potential significance of circular RNA in human placental tissue for patients with preeclampsia -----	Huanqiang Zhao,Duan Ma,Xiaotian Li	340
PU-397 一例误诊为低钾性周期性麻痹的 Gitelman 综合征的临床和基因分析-----	高敏,郎琼,张开慧等	341
PU-398 A Case of Congenital Isolated adrenocorticotrophic hormone Deficiency Caused by Two Novel Mutations in the TBX19 Gene-----	Weijing Kong,Yan Meng	341
PU-399 家族性扩张型心肌病致病基因与临床表型关系的研究-----	张梦雨,茅彩萍,周亚峰等	342
PU-400 G6PD Deficiency Genotyping for Neonates in Ningbo Area -----	Jiewen Pan,Danyan Zhuang,Fei Wang etc.	342
PU-401 利用高通量测序发现一例 SLC26A4 基因嵌合突变携带者-----	赵秋棱,谭博,彭卫华等	343
PU-402 以呼吸心跳骤停为突发表现的丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症一例及研究进展-----	吴莫龄,谢红波,金萍等	343
PU-403 常染色体 STR 基因座检出三带型等位基因的遗传分析-----	马迪,胡玉华,林玉梅等	344
PU-404 Changes of CYP26 Family in Preeclampsia-----	Lili Gong,Xiaotian Li,Duan Ma	344
PU-405 HGSNAT 基因新突变致非综合征型视网膜色素变性一家系-----	龙艳玲,孟晓红,李世迎等	345
PU-406 Hunter for disease 一个注释基因和疾病关系的中英文信息平台-----	贺权泽	345
PU-407 TWNK 基因新发变异位点致进行性眼外肌麻痹一家系研究-----	霍晓东	346
PU-408 GMI 神经节苷脂累积病 1 例患儿临床及遗传学分析-----	毛晓健,卢致琨,盛慧英等	346
PU-409 低深度全基因组测序检测以甲减起病 Williams-Beuren 综合征一例-----	金萍,杨幼波,胡文沐等	346
PU-410 SLC16A11 基因多态性通过影响血脂和肥胖参与 2 型糖尿病的发生-----	许波,金力,胡承等	347
PU-411 低胰岛素低酮低脂肪酸性低血糖伴偏身肢体肥大 1 例合并文献复习-----	杜牧,陈晓波,宋福英	348
PU-412 一个中国大陆 SCA 家系提出的疑问-----	江泓,王普之,陈召等	348
PU-413 GP2 基因多态性与中国汉族人群糖脂代谢的关联研究-----	张蓉,胡承	349
PU-414 Cytotoxic chemotherapy for familial adenomatous polyposis (FAP) associated desmoid tumor (DT) -----	Ziye Zhao,Enda Yu,Xiaodong Xu	349
PU-415 A novel homozygous CDHR1 mutation in a Chinese family with autosomal recessive retinitis pigmentosa-----	Li Gan,Bo Gong	350
PU-416 Functional analysis of candidate genes in 10p15.3 microdeletion syndrome implicates DIP2C deficiency in congenital heart defects-----	Yu Xia,Yueheng Wu,Shufang Huang etc.	350
PU-417 KIAA0586 基因突变引起 1 例 Joubert 综合征 23 型临床及遗传学分析-----	张锦航,张开慧,律玉强等	351
PU-418 Novel genotypes and phenotypes among Chinese patients with Floating-Harbor syndrome -----	Shujie Zhang,Yiping Shen,Shaoke Chen etc.	351
PU-419 Severe Neonatal Hyperkalemia due to Pseudohypoaldosteronism Type 1 -----	Aijing Xu,Jing Cheng,Huifen Mei etc.	352
PU-420 3 例 4H 综合征新基因变异与临床表型研究-----	宋小珍,张育才,陈育才等	352
PU-421 二代测序在耳聋基因临床诊断中的应用和挑战-----	黄莎莎,戴朴	353
PU-422 携带者性别和年龄对罗伯逊易位减数分裂模式的影响-----	张磊,颜军昊	353
PU-423 一例 SLC02A1 基因复合杂合突变导致原发性肥大性骨关节病病例报道-----	秦利涛,娄桂予,廖世秀等	354

PU-424 A Novel homozygous PEX1 Mutation in a Chinese newborn with Zellweger Syndrome ----- Suosuo Bian, Shixiu Liao, Bingtao Hao	354
PU-425 PAK3 基因新突变导致一家两例精神发育迟缓病例报道并文献复习 ----- 钱琰琰, 王慧君, 王素娟等	355
PU-426 运用全基因组芯片分析技术在 425 例儿科出生缺陷中拷贝数变异的结果分析 ----- 孙恒娟, 孙嘉鹏, 杜成坎等	355
PU-427 Analysis of mRNA identified the splice-altering effect of four noncanonical splice site variants in monogenic disorders ----- Xia Zhang, Yanjie Fan, Wenjuan Qiu etc.	356
PU-428 Copy number variations in early pregnancy loss ----- Yan Wang, Loulou Meng, Ran Zhou etc.	356
PU-429 中国人种进行性假性类风湿样骨发育不良症 WISP3 基因分析研究 ----- 王薇, 邱正庆, 宋红梅等	357
PU-430 A Novel Missense Mutation of TRRAP Gene Causes Autosomal Dominant Hearing Loss ----- Jing Ma, Wenjun Xia, Jiongjiong Hu etc.	358
PU-431 基于扩增子捕获的 NGS 技术在地贫基因筛查中的应用 ----- 刘思平, 杨芳, 许育双等	358
PU-432 皮肤松弛症家系 ELN 基因突变分析 ----- 肖海	359
PU-433 Solute Carrier Family 34 Member A2 simultaneously promotes papillary thyroid carcinoma growth and invasion through distinct mechanisms ----- Jing He, Xiaoyan Li, Yiwei Wang etc.	359
PU-434 双胎、早产新生儿 Prader-Willi 综合征两例 ----- 石笑晴, 吴虹林, 何玺玉	360
PU-435 新生儿 12p 三体的细胞-分子遗传学研究 ----- 刘芙蓉, 郝胜菊, 王兴等	360
PU-436 全外显子组测序发现一高度近视家系 GPR157 基因新突变 ----- 刘青松	360
PU-437 表现为身材高大低血糖的 Sotos 综合征 1 例报道 ----- 章淼滢, 裴舟, 李晓静等	361
PU-438 一例迟发型 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症的临床与遗传学分析 ----- 董睿, 盖中涛, 刘毅	361
PU-439 Trafficking Defects in Hereditary Spherocytosis Mutants of the Ankyrin 1 Found in Chinese Families ----- Lili Hao, Jing Ma, Bowen Zhang etc.	362
PU-440 MYORG 基因新突变致 PFBC 伴中枢性神经痛 1 例报告 ----- 江泓, 彭云, 王普之等	362
PU-441 Advances in the study of genetic abnormalities associated with pathological diminished ovarian reserve ----- Yun Xiong, Lisuo Tang	363
PU-442 Predominant Frequency of HLA-B2704 in patients with Ankylosing Spondylitis in Southeastern China ----- Xianguo Fu	363
PU-443 Pathogenicity analysis of novel variations in a Chinese child with nephrotic syndrome ----- Yonghua Wang, Shufang Huang, Hong Ding etc.	364
PU-444 KMT2D 基因变异可加重 Aarskog 综合征患者临床表型 ----- 吴虹林, 石笑晴, 何玺玉	364
PU-445 平衡复杂染色体重排携带者的回顾性分析 ----- 任丛勉, 何铁群, 王挺等	365
PU-446 应用二代靶向测序的方法对原发性心肌病进行分子诊断 ----- 卢超霞, 吴炜, 张抒扬等	365
PU-447 一例 DMD 患者的家系研究 ----- 祁娜	366
PU-448 1 例非均匀性矮小患者全外显子基因突变分析 ----- 张旭	366
PU-449 1 例先天性失氯性腹泻基因突变分析 ----- 张旭	366
PU-450 ZMPSTE24 基因突变致限制性皮病患儿 1 例报告并基因型表型关联性文献复习 ----- 王晴, 吴冰冰, 王生兰等	367
PU-451 二代基因测序技术在流产物染色体畸变检测中的应用 ----- 梅瑾, 王昊, 王敏等	367
PU-452 中国糖原累积症 Ia 型患儿生长曲线的研究 ----- 张梦奇, 邱正庆	368
PU-453 ARID1B 基因突变通过 Wnt/ β -Catenin 信号通路引起生长迟缓 ----- 刘晓敏, 胡国瑞, 叶军等	368
PU-454 多发性骨髓瘤病患者 WT1 基因表达水平和染色体核型异常之间的关系 ----- 陈贺, 贺文凤	369

PU-455 单亲二体导致常染色体隐性遗传病: 二代测序数据分析实现同时检测纯合点突变, 拷贝数变异和杂合性缺失 -----	肖冰,王丽丽,刘慧丽等	369
PU-456 MLPA 技术检出一例 AR 基因新发多态突变报道 -----	张倩,许宁宁,廖世秀	370
PU-457 一例特发性羊水过多的 22q11.2 微缺失综合征的产前诊断 -----	陈金珠,罗艳敏	370
PU-458 青海地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查及基因分析 -----	吴梦圆,赵得雄,吴冰冰等	370
PU-459 益生菌制剂对单纯性肥胖儿童干预效果分析 -----	艾转转,陈瑞敏,袁欣	371
PU-460 Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disease in a Chinese Family Affected by Niemann-Pick disease -----	Loulou Meng,Fengchang Qiao,Yan Wang etc.	371
PU-461 ANKS6 基因突变致婴儿期 NPHP16 型一例 -----	吴一品,王琳	372
PU-462 Kabuki 综合征伴癫痫 2 例的临床特征及遗传学分析 -----	张含滋	372
PU-463 41 例 5 α -还原酶 2 型缺陷患儿临床特点及 SRD5A2 基因突变分析 -----	温鹏强,王国兵	373
PU-464 Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou, China: disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a Chinese population -----	Benjing Wang,Ting Wang,Jun Ma	373
PU-465 合肥地区 84 例唐氏综合症患儿细胞遗传学分析 -----	魏琦,袁金萍,任远亮等	374
PU-466 基于一家三口的临床全基因组测序-107 例危重症小婴儿临床遗传检测应用分析 -----	王慧君,周文浩,卢宇蓝等	375
PU-467 Alcohol consumption and its interaction with genetic variants are strongly associated with the risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study -----	Hairong Yu,Cheng Hu	375
PU-468 PAX6 基因新突变导致先天性无虹膜一例 -----	张钊	376
PU-469 云南省基诺族地中海贫血基因突变筛查与分布特征 -----	王诗韵,胡承,贾伟平	376
PU-470 微阵列比较基因组杂交芯片技术诊断猫叫综合征 2 例 -----	王涛	377
PU-471 葡萄糖激酶变构激活区新突变的发现与功能解析 -----	李鸣,刘丽梅,葛晓旭等	377
PU-472 高效液相色谱-串联质谱技术在甲基丙二酸血症患儿治疗随访中应用的临床研究 -----	王彦云	377
PU-473 Accurate prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in a fetus with short limb deformities by multiple molecular cytogenetic methods -----	Dongxia Hou,Liqing Hou,Hong Dong etc.	378
PU-474 A family of the rare 10q22.3-q23.2 Microdeletion combined with Hypermethioninemia -----	Yanyun Wang	378
PU-475 武汉市新生儿 G6PD 缺失症筛查情况与基因突变类型研究 -----	沈姗姗	379
PU-476 全外显子组高通量测序 (WES) 在男童外生殖器异常基因诊断中的应用 -----	王锦,阳奇,湛飞等	379
PU-477 中国人 MODY 家系胰岛素基因突变的筛查与功能解析 -----	张娟,刘丽梅,葛晓旭等	380
PU-478 多管齐下, 查因胚胎停育 -----	徐迹	380
PU-479 基于药物后的二次 PESA -----	宋博,侯震晖,刘群龙等	380
PU-480 5 例高甲硫氨酸血症的回顾与分析 -----	张志蕾	381
PU-481 外显子组测序检出 PYGL 基因 3.6Kb 缺失导致糖原贮积症 VI 型 -----	刘博,周文浩,卢宇蓝等	381
PU-482 宫腔灌注 HCG 联合低分子肝素助孕“宫腔粘连分离术后”患者一例 -----	文壹,毛增辉,康革华等	382
PU-483 运用全外显子组测序技术检测 SLC25A13 基因 IVS16ins3kb 和 IVS4ins6kb 热点突变 -----	卢宇蓝,周文浩,黎籽秀等	382
PU-484 A novel CRYGD gene mutation loci results in non-syndromic autosomal dominant congenital Cataract and High myopia in a Chinese family -----	Rui Zheng,ingxiJiang L,ongyanLuo D etc.	383
PU-485 ACE-I/D 变异与 PPAR γ -P12A 变异在 DN-ESRD 发病中协同效应的研究 -----	蒋燕燕,刘丽梅,葛晓旭等	383
PU-486 中国人原发性纤毛运动障碍致病突变鉴定 -----	刘雅萍,赵新月,刘克强等	384

PU-487	46,X,der(Y)del(Y)(p11.3)del(Y)(q11.22) /45,X 嵌合体一例	吕宗保,鲁沁馨,袁金萍等	384
PU-488	COL1A1 和 ACAN 基因联合突变对身材矮小的叠加效应	叶贤涛,孙昱,邱文娟	384
PU-489	一例 4 号环状染色体嵌合体综合征的临床特征及遗传学分析	律玉强,刘毅	385
PU-490	一例 Rett 综合征的致病突变分析	祝悦,蒋玮莹	385
PU-491	一例基于 HLA-B27 检测在 AS 辅助诊断中的临床应用思考	刘俊莹	386
PU-492	辅助生殖患者性染色体异常核型细胞遗传学分析	张敏聪,孙筱放,孔舒等	387
PU-493	流产组织 CNVs 检测在亲代隐性染色体结构异常精准定位中的应用价值	赵艳辉,庞泓	387
PU-494	Protues 综合征一例并文献复习	马明圣,邱正庆	387
PU-495	四例异戊酸血症患儿的诊断及基因突变分析	江志军,杨玉,黄慧等	388
PU-496	不孕不育患者的染色体核型分析	梁意,孙筱放,孔舒等	388
PU-497	家族性低血镁高尿钙肾钙质沉着症 1 例	蔡春艳,陈瑞敏,杨晓红等	389
PU-498	1 例丙酸血症患者基因突变并家系分析	陈卡,易丽君,胡清华等	389
PU-499	自然流产患者的染色体核型分析及临床意义	梁意,孙筱放,孔舒等	390
PU-500	Genetic analysis in a cohort of patients with hereditary optic neuropathies in Southwest of China	郭洪,戴礼猛,李世迎等	390
PU-501	RNF4 和 SART3 基因交互作用与精神分裂症的关联研究	程影,崔东红	390
PU-502	Down-regulation of insulin signaling pathway mediated by SHC may correlate with congenital heart disease in Chinese	Longjiang Xu,Hao Sun,Zhaoqing Yang etc.	391
PU-503	The R218C TGF β 1 mutation causes different clinical characteristics with varied severity in two CED patients from one family	Xihui Chen,Yuanming Wu,Kun Chen etc.	392
PU-504	特纳综合征合并幼年强直性脊柱炎 1 例及国内外文献汇总	帅霞	392
PU-505	社会因素对精神分裂症发病、病情严重程度及预后的影响	方钰,崔东红	393
PU-506	Two autosomal recessive genetic diseases (NICCD and SMA) coexist in a Chinese infant: a rare case report	Qinghua Zhang,ingyun Shi J,eiCao L etc.	393
PU-507	MODY 家系 Isl-1 基因新错义突变的致病作用与机理研究	刘丽梅,李鸣,葛晓旭等	394
PU-508	常染色体隐性多囊肾病的家系的 PKHD1 基因突变分析	于辛酉,张慧萍	395
PU-509	Hb Constant Spring 合并 β 地中海贫血的血液学参数分析	冼嘉嘉,黎青,何健淳等	395
PU-510	Application of Whole exome sequencing in 50 sporadic autism spectrum disorders	Leilei Wang	395
PU-511	CTCF 基因突变导致常染色体显性遗传性精神发育迟滞 21 一例并文献复习	吴文涌,陈瑞敏	396
PU-512	糖原累积症 1b 型合并消化系统受累 2 例报告及文献复习	唐晓艳,邱正庆,王伟等	397
PU-513	MLPA 在产前诊断染色体微缺失综合征中的应用	高慧,郭辉,王沙燕等	397
PU-514	脆性 X 综合征产前携带者筛查的重要意义	刘彦慧	398
PU-515	PLCB4 基因新发杂合突变引起的耳髌突综合征一例	罗先琼	398
PU-516	A novel mutation in FAM111B gene in a Chinese child with Congenital poikiloderma also with the mutation c.C833T in AAGAB gene but no clinical phenotype of punctuate palmoplantar keratoderma	Yuhao Wu,Guolong Zhang	399
PU-517	PIGA 基因突变所致多发性先天性畸形-张力减退-癫痫综合征 2 型一例	赵娟,李玉芬,杨莉等	399
PU-518	一个 X 连锁青少年性视网膜劈裂症家系致病基因突变分析	邢雪莎,罗萍,刘琦等	400
PU-519	Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia due to a Novel Steroid Acute Regulatory Protein (StAR) Mutation	Hong Chen,Ruimin Chen,Qianru Zhang etc.	400
PU-520	江西省 α -地中海贫血罕见基因型家系报导	刘发娣,周红平,卢娟等	401
PU-521	KMT2D 或 KDM6A 基因突变致 Kabuki 综合征 4 例并文献复习	上官华坤,苏畅,欧阳倩等	401

PU-522	1 例卵黄样黄斑营养不良患者 Bestrophin-1 基因变异及相关临床表现	任佳云,李世迎,孟晓红	402
PU-523	三例肝豆状核变性家系的基因突变研究	杨梓里,李文武,黄铠等	402
PU-524	云南德宏地区 390 例不良孕史患者外周血染色体核型分析	易薇,葛世军,刘艳芳等	403
PU-525	遗传眼病门诊临床资料采集工作初探	殷欣,孟晓红,李世迎	403
PU-526	HDAC8 变异导致的德朗热综合征一例报道	顾莹,尹婷,汤欣欣等	404
PU-527	遗传性蛋白 S 缺乏症一家系基因突变分析	闫有圣,谭亚,杨锴等	404
PU-528	Kabuki syndrome induced by a novel mosaic mutation of KMT2D	Xinna Ji,Qian Chen	405
PU-529	SCN4A 基因变异在一个家系中导致正常钾或低钾型周期性麻痹	胡亚芳,彭宇琴	405
PU-530	1 例 PSEN1 基因杂合变异所致记忆力下降的病例 1 例	胡亚芳,彭宇琴,潘速跃	406
PU-531	1 例 CYP27A1 基因杂合变异所致脑腱性黄瘤症的病例报告	胡亚芳,邓镇,彭宇琴	406
PU-532	以卒中为临床表现的 53 例脑小血管病患者的基因分析	胡亚芳,彭宇琴	407
PU-533	全外显子组测序在遗传性肾病临床和基因诊断的应用	杨涛,蔡建芳,米欢等	408

●产前诊断●

PU-534	SNP array 与染色体核型分析在高危孕妇产前诊断中的应用研究	庄建龙,曾书红,江裔颖等	408
PU-535	Clinical application of noninvasive prenatal screening for fetal sex chromosome aneuploidies:experience in 50,301 pregnancies in a Chinese hospital	Cechuan Deng	409
PU-536	一例 SMA 家系的遗传学分析及产前诊断	马定远,刘刚,罗春玉等	409
PU-537	应用 Ion Torrent 半导体测序技术检测神经纤维瘤患者的致病突变及产前诊断	王玉国,许争峰,马定远等	410
PU-538	一例 Beckwith-Wiedemann (BWS) 综合征胎儿遗传学及临床表现分析	潘焯仪,黄泳华	410
PU-539	产前诊断 1 例 11p15.5 区域拷贝数重复引起的 Beckwith-Wiedemann 综合征	周冉,许争峰	411
PU-540	Perinatal outcomes following cell - free DNA screening in >32 000 women: Clinical follow - up data from a single tertiary center	Dong Liang,Ying Lin,Hang Li etc.	411
PU-541	Genetic analysis of 62 Chinese families with Duchenne muscular dystrophy and strategies of prenatal diagnosis in a single center	Jingjing Zhang,ingyuanMa D,angLiu G etc.	412
PU-542	孕中期无创产前基因检测筛查胎儿非整倍体和性染色体与妊娠结局的研究	王仕敏,金必成	412
PU-543	应用全外显子测序检测一个先天性白内障家系的致病突变及产前诊断	曾华沙,许争峰,马定远等	413
PU-544	应用 S N P 微阵列杂交技术诊断一例智力低下患儿的研究分析	赵丽娟	413
PU-545	一例 4q 部分三体合并 18q 部分单体的分析	罗华玉,龙若庭,赵理平等	414
PU-546	新一代测序技术在染色体易位夫妇植入前遗传学诊断中的临床应用	卢建	414
PU-547	产前诊断中孤立性生长受限儿的分子与细胞遗传学分析	罗生,魏凤香,李高驰等	414
PU-548	荧光原位杂交技术在产前诊断性染色体嵌合体中的应用	李显笋	415
PU-549	Is an analysis of copy number variants necessary for various types of kidney ultrasound anomalies in fetuses?	Shaobin Lin	415
PU-550	16p13.11 染色体微缺失综合征 7 例产前诊断分析	朱娟,尹爱华,吴菁等	416
PU-551	深圳地区妊娠夫妇地中海贫血基因筛查及产前基因诊断	李高驰	416
PU-552	荧光 PCR 溶解曲线技术在地中海贫血产前诊断中的应用	马占忠,范舒舒,徐静等	416
PU-553	15q11.2 微重复患儿的产前和产后临床遗传学分析	马娜,庞佳伦,彭莹等	417
PU-554	台湾型缺失 β 地中海贫血的产前诊断和植入前遗传学诊断	杜丽	417
PU-555	产前诊断嵌合型 16-三体一例并文献复习	吴丽萍,魏凤香	418
PU-556	一例环状 21 号染色体嵌合羊水细胞核型的遗传学分析	张妙莲,黄泳华	418

PU-557	CD40L 基因突变致 X 性联高 IGM 综合征家系的遗传学分析并文献回顾	严爱贞,林炎鸿,李晓丽等	418
PU-558	产前诊断 9 号染色体短臂末端缺失一例	姜雨婷,张红国,刘睿智	419
PU-559	高龄孕妇年龄因素与胎儿染色体异常的相关性分析	王游声,张翠翠,蔡婵慧等	419
PU-560	医学外显子测序及突变致病性鉴定在一例 Noonan 综合征家系中的应用	王永化,黄曙方,丁红等	420
PU-561	染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用	周慧	420
PU-562	3 例产前诊断绒毛标本的嵌合机制讨论	乔伶俐	421
PU-563	Prenatal diagnosis and management of thalassemia in twin pregnancies	Yunan Wang,hangLiu C,inZhao X etc.	421
PU-564	Fetal fraction and spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnancies during the second trimester	Fangfang Guo	422
PU-565	157 个 PKU 家系基因检测及其产前诊断研究	肖洋,马祎楠,许玉凤等	422
PU-566	羊水染色体诊断猫叫综合征伴多发畸形一例	李磊磊,刘睿智	423
PU-567	一例 NIPT 检出 CNV 结果与验证结果相反的病例报道	刘维强,张慧敏,陈兢思等	423
PU-568	Non-invasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by relative haplotype dosage without analyzing proband	Haoxian Li,Weiqliang Liu,Xiaofang Sun	423
PU-569	无创 DNA 检测 (NIPT) 在产前筛查染色体异常的应用研究	陆倩文,杨芳	424
PU-570	7 号染色体臂间倒位一家系遗传学分析并文献复习	李怡,卢建,罗晓辉等	424
PU-571	产前诊断 17p13.3 重复综合征一例	党颖慧,张建芳	425
PU-572	Fetal cardiac rhabdomyoma in a Chinese family due to paternal mosaicism in TSC2	Jing Wang,Hongqian Liu	425
PU-573	一例宫内发育迟缓胎儿的产前诊断及遗传学分析	张梦汀,吴东,王红丹等	426
PU-574	Two novel compound heterozygous mutations in the TMEM67 gene cause Meckel syndrome in a Chinese fetus	Hui Tang,Nannan Zhao,Ting Wang	426
PU-575	Prenatal diagnosis of combined 8p23.3p23.1 microdeletion, 8p23.1 microduplication and a paternally transmitted 22q11.21 microdeletion in a fetus with congenital heart defect	Shufang Huang,Ping Li,Yu Xia etc.	426
PU-576	无创产前检测技术检测染色体缺失或重复的临床应用价值	王燕	427
PU-577	2 例羊水产前诊断嵌合型 idic(Y) 的遗传学分析及差异性妊娠结局的探讨	何思	427
PU-578	两个常染色体显性遗传多囊肾家系的 PKD1、PKD2 基因突变分析	杨舒亭	428
PU-579	一例 Wolf-Hirschhorn 综合征胎儿的产前遗传学分析	徐彩玲,杨芳	428
PU-580	用微滴式数字 PCR 检测母体游离 DNA 中父源性 β 地贫 CD41-42 突变	张艺佳	429
PU-581	2 例 2p15-p16.1 微缺失综合征遗传特征报道及文献复习	万婷,虞斌	429
PU-582	The efficiency of preimplantation genetic screening for patients of recurrent spontaneous abortion compared with the patients of single gene disorders in preimplantation genetic diagnosis cycles already.	Shumei Gong	430
PU-583	The assessment of combined karyotype analysis and chromosomal microarray in pregnant women of advanced maternal age: a multicenter study	Bin Yu,eShi Y,inZhang B etc.	430
PU-584	产前诊断一例 TSC2 基因新发突变导致结节性硬化症病例报道及文献复习	代维斯	431
PU-585	应用高分辨溶解曲线分析法检测 FGFR3 基因 p.R248C 突变	李东至,刘颖娜,李茹	431
PU-586	探讨我国南方地区孕妇 β -地中海贫血的筛查标准	李东至,李坚,周剑英	432
PU-587	一例 Hb Constant Spring 纯合子引起胎儿水肿的病例报道	李东至,伍曼玉,李坚	432
PU-588	脐带血穿刺: 在地中海贫血产前诊断中还有作用吗?	李东至,伍曼玉,李坚	433

PU-589 脐带血 Hb Barts 筛查 α 地中海贫血: 到底效率如何? -----	李东至,伍曼玉,李坚	433
PU-590 无创性产前筛查 (NIPT) 对侵入性产前诊断的影响 -----	李东至,甄理,潘敏	433
PU-591 染色体微阵列分析技术在有分子病风险妊娠中的应用 -----	李东至,唐海深	434
PU-592 Hb H 病合并轻型 β -地中海贫血的结果分析 -----	李东至,陈桂兰,江帆等	434
PU-593 中国人群中 Hb A2 升高和血液学指标降低的基因型分析 -----	李东至,江帆,陈桂兰等	434
PU-594 比较高龄孕妇的两种不同策略的成本效益分析: 早孕期联合筛查和母体血液细胞游离 DNA 检测 -----	李东至,潘敏,韩瑾等	435
PU-595 Wolf-Hirschhorn 综合征的产前诊断: 超声和分子核型结果 -----	李东至,甄理,范舒舒	435
PU-596 如果 NT 测量被胎儿游离细胞 DNA 非整倍体筛查替代, 将会遗漏什么? -----	李东至,黄绿茵,甄理	435
PU-597 染色体核型分析联合 BoBs 技术在产前诊断中的应用 -----	陈剑虹,梁艳,李辉等	436
PU-598 染色体微阵列 SNP 芯片法诊断低比例 21 三体嵌合体一例 -----	曾成英	436
PU-599 Non-invasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidies screening: Accuracy and Pregnancy Decision-----	Hui Li,Tangxinzi Gao,Yufei Jiang etc.	437
PU-600 MLPA 在产前诊断亚端粒微缺失/微重复中的应用 -----	王丽娟,高慧,马迪等	437
PU-601 Clinical accuracy of noninvasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidies -----	Yunfang Shi,Xiaozhou Li,Duan Ju etc.	438
PU-602 高通量测序用于 101 例胎儿发育异常的基因诊断 -----	张彦,丁红珂,卢嘉琪	438
PU-603 芯片比较基因组杂交技术 (aCGH) 在 954 例产前诊断中的应用 -----	李琳,潘虹,吴海荣等	439
PU-604 无创产前基因检测技术在胎儿染色体非整倍体疾病诊断中的检出效率及临床应用价值 -----	刘金星	439
PU-605 鼻骨发育异常胎儿的染色体核型和微阵列分析 -----	郭莉,何轶群,黄华梅等	440
PU-606 一例 17q12 微缺失综合征的产前遗传学诊断及遗传咨询 -----	贾蓓	440
PU-607 应用高通量测序分析 86 例 NIPT 假阳性病例 -----	谢润桂,何怡,魏顺娣等	441
PU-608 Cytogenetic analysis of 35,592 Chinese women with advanced maternal age -----	Yi Lai	441
PU-609 二胎政策下高龄孕妇产前诊断策略初探 -----	杨云帆	442
PU-610 Prenatal diagnosis of fetuses with hypospadias in twin pregnancies -----	Jialiu Liu,Yanmin Luo	442
PU-611 Performance and outcomes of noninvasive prenatal screening for aneuploidy in twin pregnancies -----	Qian Zhu	443
PU-612 两种临床表型相反、与印迹表达异常相关疾病 (BWS/SRS) 的分子遗传学检测与分析 -----	张慧敏,孙筱放,刘维强等	443
PU-613 胎儿颈项透明层厚度在产前筛查染色体异常的应用分析 -----	黎彩敏,杨芳	444
PU-614 产前诊断胎儿 45, X / 46, XY 嵌合体一例的遗传学研究及咨询 -----	何怡,谢润桂,娄季武 等	444
PU-615 单绒毛膜双胎小胎儿脐动脉血流与新生儿预后相关性研究 -----	吕淑平,王彦林	445
PU-616 无创产前基因筛查在超声异常孕妇中的临床应用 -----	彭海山,尹爱华,杨洁霞等	445
PU-617 Performance of NIPT in twins in single center, Will fetal fractions be the new biomarker indicates pregnancy outcome in twin pregnancy? -----	Renyi Hua,Yanlin Wang	446
PU-618 The role of antepartum amnioinfusion in the management of severe oligohydramnios at second trimester:An analysis of 37 cases -----	Wei Gu,Yanlin Wang	447
PU-619 一例无创外周血胎儿游离 DNA 产前筛查高风险孕妇的产前诊断 -----	夏晓亮	447
PU-620 9q34.3 微缺失患儿生育史孕妇产前诊断及遗传咨询 -----	郭辉,胡芷洋,林琳华等	448
PU-621 1 例罕见的两种诊断技术结论冲突的产前病例分析 -----	闫露露,张玉鑫,刘颖文等	448
PU-622 A Rare Case of a Derivative Chromosome: der(Y)t(Y;18)pat with Congenital Abnormalities -----	Shufang Huang,Ping Li	449

PU-623 改良扩增法诊疗遗传性运动神经系统变异疾病的 PGD 病例 -----	伯乐,吴志南,周安稳等	449
PU-624 细菌人工染色体微珠技术 (BoBs) 用于非整倍体和微缺失产前诊断的临床价值研究 -----	王颖	450
PU-625 22q11.2 微缺失综合征产前临床表型的分析 -----	罗晓辉,胡蓉,周伟宁等	450
PU-626 Investigation of 22q11 variations using chromosome microarray in thirteen cases of congenital heart disease -----	Shufang Huang,Ping Li,Yueheng Wu etc.	451
PU-627 染色体微阵列 (CMA) 产前诊断胎儿 Xp11.22 微重复综合征 -----	罗晓辉,胡蓉,黄伟伟等	451
PU-628 多次异常妊娠再生育指导病例一例 -----	湛燕,冯宗辉	451
PU-629 染色体基因组芯片分析在超声异常胎儿产前遗传学诊断中的应用 -----	梁思颖	452
PU-630 1 例真两性畸形胎儿的产前诊断 -----	施丹华,张玉鑫,周颖等	452
PU-631 超声诊断胎盘畸胎瘤病例报道及文献复习 -----	袁婷婷,李志华,彭娟等	453
PU-632 一例智力发育障碍伴面部畸形和上睑下垂家系的 BRPF1 基因突变分析 -----	宋宇岑,陈义兵	453
PU-633 6 号染色体 UPD 导致 NIPS 结果与羊水染色体分析结果不一致 1 例 -----	祝茜	453
PU-634 胎盘绒毛膜血管瘤的超声诊断及妊娠结局追踪随访 -----	袁婷婷,李志华,陈敏等	454
PU-635 反应停“老药新用”致胎儿海豹肢畸形一例 -----	琚端,张颖,李晓洲等	454
PU-636 Chromosomal microarray analysis in fetuses with cardiovascular problems -----	Xiaoyan Wang,Chengcheng Zhang,Lingjun Liu etc.	455
PU-637 Prenatal diagnosis of an X-linked L1CAM gene mutation hydrocephalus fetus -----	Hongdan Wang,Liangjie Guo,Shixiu Liao	455
PU-638 应用 QF-PCR 技术检测 151 例常见染色体非整倍体结果分析 -----	钟国兴	456
PU-639 地中海贫血防控的高通量测序技术临床应用方案 -----	朱宝生,贺静,张杰等	456
PU-640 羊水与脐血产前诊断结果不一致探讨及临床分析 -----	赵登职,廖世秀,楚艳等	456
PU-641 拟行辅助生殖技术夫妇染色体核型情况分析 -----	李晓洲,张颖	457
PU-642 调整中心特有的预期中位数对 NT 测量的质量监控和筛查效能的影响 -----	丘文君,孔舒,潘倩莹等	457
PU-643 A Case Report of False Negative Results of Non-invasive Prenatal Testing -----	Zixin Tao,Fang Yang	458
PU-644 染色体核型分析及 array CGH 在先天性心脏病胎儿产前诊断中的应用 -----	楚艳,廖世秀,吴东等	458
PU-645 串联质谱技术检测羊水中代谢物在甲基丙二酸血症产前诊断中的价值 -----	王彦云	459
PU-646 一例 NIPT 假阴性病例分享 -----	徐迹	459
PU-647 一例死胎的染色体微阵列分析 -----	陈艺青,罗艳敏	459
PU-648 1 例 Pallister-Killian 综合征的产前诊断 -----	董兴盛	460
PU-649 一例 17q11.2 微缺失综合征合并 CARL 基因突变孕妇的产前诊断病例 -----	王晓聪,杨芳	460
PU-650 医学外显子测序诊断连续两次妊娠 Noonan 综合征病例报道 -----	袁婷婷,李志华,谢亦农等	461
PU-651 外显子测序诊断连续三次妊娠胎儿运动不能畸形序列征病例报道 -----	丁丽娜,李志华,谢亦农等	461
PU-652 染色体微阵列分析技术在不明原因神经发育障碍性疾病患儿中的应用 -----	邵晨,闫冬梅,王艳娟等	462
PU-653 GJB2 基因显性突变致聋家系的基因检测与临床表型分析 -----	项延包,唐少华	462
PU-654 Application of BoBs in prenatal diagnosis of x-linked ichthyosis -----	Xiaodan Liu	463
PU-655 孕中期与孕晚期羊水细胞培养方法的差异性研究 -----	闫梅,陈佛兰,叶建祥	463
PU-656 应用全外显子组测序产前诊断 Bardet-Biedl 综合征 -----	王德刚,董兴盛,江陵	463
PU-657 158 例胎儿鼻骨发育不良的染色体核型及 CNV-Seq 结果分析 -----	刘晓丽,蔡稔,罗世强等	464
PU-658 A case of Duchenne Muscular Dystrophy detected by noninvasive prenatal screening -----	Yali Zhao,hiweiWang Z,ananWang Y etc.	464
PU-659 辅助生殖单胎妊娠的早期唐筛的结果分析 -----	陈柯艺,詹文丽,唐斌等	465
PU-660 NIPT 检出非 13/18/21/性染色体异常样本的芯片结果分析 -----	韩旭,李淑元,王彦林等	465

PU-661	颅骨外胚发育不良 I 型 1 例报道	赵晓曦,福林	466
PU-662	染色体片段异常的产前诊断一例	万波	466
PU-663	产前诊断结节性硬化症两例	王芳,陈剑虹	467
PU-664	染色体复杂易位致胎儿多发畸形的遗传学诊断	罗玉琴,沈敏,孙义锡等	467

大会发言

OR-001

利用小鼠模型分析 TMEM132E 导致 DFNB99 的分子病理机制

高尚 刘奇迹 李江夏 金冶成 高菲 段若楠 李曦 孙文杰 龚瑶琴
山东大学基础医学院

目的 耳聋 (hearing loss, HL) 是导致言语交流障碍的最常见疾病。先天性耳聋是新生儿主要的出生缺陷之一。本实验室前期利用纯合子定位结合全外显子组测序方法对一近亲婚配的常染色体隐性遗传的非综合征耳聋家系进行分析, 发现 TMEM132E 纯合基因突变为致病变异, 被命名为 DFNB99。但该基因导致耳聋的分子机制并不明确。

方法 利用 Cre-Loxp 基因打靶技术构建 Tmem132e 基因敲除小鼠模型, 通过听性脑干反应检测小鼠听力, 利用扫描电镜等观察毛细胞结构是否存在异常。探讨 TMEM132E 致聋机制及该基因的功能。

结果 获得了条件性敲除效率良好的三种小鼠模型, Tmem132e^{fl/fl}; Math1-Cre^{+/+} 是毛细胞中特异敲除 Tmem132e 小鼠; Tmem132e^{fl/fl}; Pax2-Cre^{+/+} 是在耳蜗及小脑中敲除 Tmem132e; Tmem132e^{fl/fl}; Sox2-Cre^{+/+} 将 Tmem132e 全身敲除。对三种条件性敲除小鼠进行听性脑干反应 (ABR) 分析及 Click 短音刺激时全敲小鼠与对照组相比听力明显丧失, 给予纯音刺激时条件性敲除小鼠在高频区 16kHz 和 24kHz 听力明显下降, 说明 Tmem132e 敲除后可以导致小鼠听力丧失。利用扫描电镜 (SEM) 观察三种条件性敲除小鼠耳蜗基底膜毛细胞发现, 从出生后第 7 天 (P7) 起耳蜗底回毛细胞纤毛束不能维持“V”型, 呈波浪形或断裂等异常结构, 而顶中回正常。至 2 月龄时耳蜗底回毛细胞纤毛束全部脱落, 顶中回毛细胞纤毛束仍无异常。CoIP 实验证明 TMEM132E 与 Myo6 相互作用。

结论 Tmem132e 敲除小鼠耳蜗底回毛细胞丢失后听力丧失, 说明 TMEM132E 是 DFNB99 的致病基因, 该基因在毛细胞的功能维持中起着重要作用。

OR-002

Zebrafish Prom 1b knockout disrupts outer segment morphogenesis and causes photoreceptor degeneration

Mugen Liu uebinHu X annaJiang D eiLiu F
Huazhong University of Science and Technology

Human PROM 1 mutations have been reported to cause retinitis pigmentosa, macular degeneration and cone-rod dystrophy. The mechanism underlying these complex phenotypes remains unclear. Here we show that loss of prom 1b in zebrafish results in disruption of outer segment (OS) morphogenesis, but that rods and cones suffer different impairments: cones degenerated at an early age while rods were alive, though with abnormal OS, even at 9mpf. Immunofluorescence studies from wildtype (WT) zebrafish show that Prph2, another protein associated with OS formation, is localized to the edge of OS and is more highly expressed in the cone OS than in the rod OS. We consider that this different protein content of Prph2 is one of the reasons for the different phenotype between cones and rods. Moreover, we have found that deletion of prom 1b reduces the expression of Prph2, prevents its oligomerization and causes it mislocalization. Based on our results, we conclude that Prom 1b enables Prph2 to function properly, allowing normal formation of disks and OS. The phenotype caused by prom 1b deletion can be explained in part by its effect on Prph2. Taken together, our findings contribute to the understanding of PROM 1 related retinal degeneration diseases, and provide mechanistic insights into the function of Prom 1b and the nature of the phenotype caused by its deletion.

OR-003

Germline gain-of-function mutation in PL causes autosomal dominant multiple pilomatricomas

Jingyu Liu Kai Liu Yanjie Cao Xiunan Li
Huazhong University of Science and Technology

Pilomatricoma (PM), also called calcifying epithelioma, a benign cutaneous tumor originating from hair follicle matrix cells, is found most commonly in the neck and head region, usually presented firm, mobile, asymptomatic nodules. Shadow cells are major components of PM, which are unique cells shaped with ghost-like nucleus and eosinophilic cytoplasm. Occurrence of PM may associate with malignant transformation and even metastasis. Somatic mutations in CTNNB1, encoding β -catenin, have been implicated in the development of PM. However, the genetic basis and the underlying pathophysiology of this disease still remain to be defined, we performed exome sequencing in a large Chinese family with multiple pilomatricoma to identify missense variant of PL, c. G>A (p. E>K) from germline. The PL protein belongs to a member of phospholipase C family, hydrolyzes PIP_2 into two second messengers, IP_3 and DAG. IP_3 triggers the release of calcium and DAG mediates the activation of PKC, which transduce important signals that regulate a variety of cellular response including cell growth, proliferation, contraction and excitation. Mutation in PL increases the enzymatic ability of PL protein, leading to activation of PKC/PKD/ERK $_{1/2}$ cascade, which resulted in increase of HaCaT cell viability and excessive expression of proliferation markers both in HaCaT cell lines. PL^{E>K} also induced significant decrease of Ca^{2+} influx via inhibit TRPV6 channel, which may lead to local accumulation of calcium in the tumors. The sustained extracellular calcium signal was transmitted to PL via CaSR, maintaining the state of relevant signals in a positive feedback loop. In conclusion, we identified the PL germline mutation as the molecular basis for multiple pilomatricoma and elucidated activated PKC/PKD/ERK $_{1/2}$ signal pathway and inactivated TRPV6 channel as the pathophysiological mechanism. In addition, the results showed that PL to PKC/PKD/ERK $_{1/2}$ pathway may be a potential target for treatment of pilomatricoma and cutaneous hyperplasia.

OR-004

X 连锁智力低下综合征致病基因 CUL4B 对神经元发育的影响

蒋百春 张健 龚瑶琴
山东大学基础医学院遗传学系, 实验畸形学教育部重点实验室

目的 CUL4B 属于 Cullin 家族, 参与构成 Cullin 4B-Ring 泛素连接酶复合物, 即 CRL4B 复合物。CRL4B 复合物可识别并特异性结合和泛素化修饰底物蛋白, 进而调节多种生理或发育过程。本实验室前期发现 CUL4B 基因突变导致 X 连锁智力低下综合征, 患者有智力低下、失语、身材矮小、外周血中单核细胞增多等症状。神经系统特异性 Cul4b 基因敲除小鼠 (Cul4b^{Nestin-Cre} 小鼠) 同样表现出学习和记忆能力缺陷, 提示 CUL4B 在神经系统发育过程中起非常重要的作用。但 CUL4B 基因突变导致智力低下综合征的机制目前尚未明确。本研究将探讨 Cul4b 基因缺失对神经元树突长度和复杂程度以及神经元突触密度的影响。

方法 将 Cul4b 基因打靶小鼠与 Nestin-Cre 转基因小鼠交配以获得神经系统特异性 Cul4b 基因敲除小鼠 (Cul4b^{Nestin-Cre} 小鼠) 及同窝对照小鼠, 从胚胎期 18.5 天的小鼠大脑皮层中分离神经元并进行体外原代培养, 观察神经元动态发育过程, 利用免疫荧光实验检测突触相关蛋白 Synapsin1、PSD95、GAD67 和 Gephyrin 的表达情况。

结果 对体外培养第一天 (DIV1)、第二天 (DIV2) 和第四天 (DIV4) 的神经元利用神经元特异性标记物 (Neuro-ChromTM Pan Neuronal Maker) 进行免疫染色, 发现与对照小鼠相比, Cul4b 敲除小鼠神经元突起生长略慢。体外培养 14 天 (DIV14) 后使用树突特异性标记物 MAP-2 进行免疫

荧光染色，并使用 Image J 软件分析树突总长度，结果发现 Cul4b 基因缺失的神经元树突总长度明显变短。使用 Sholl analysis 软件分析神经元树突分枝复杂程度，发现 Cul4b 基因缺失的神经元树突分枝复杂程度明显降低。Cul4b 基因缺失的神经元中 Synapsin1、PSD95、GAD67 和 Gephyrin 阳性突触密度均降低，Synapsin1/PSD95 共染的突触密度及 GAD67/Gephyrin 共染的突触密度也降低。

结论 CUL4B 影响神经元树突形态，并且在突触的形成过程中发挥作用。CUL4B 基因突变导致智力低下可能与神经元树突形态改变及突触密度降低有关。

OR-005

WDR62 Contributes to Mitotic Spindle Assembling of Cardiomyocytes through Interacting with SMC3

Lili Hao¹ Deyong Xiao¹ Yanyan Qian² Jing Ma² Bowen Zhang¹ Shiyu Chen¹ Nan Jiang¹ Jin Zhang¹ Guoying Huang^{2,3} Duan Ma^{1,3}

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Pediatric Heart Center Children's Hospital of Fudan University

3.Research Center for Birth Defects Institutes of Biomedical Sciences Fudan University,

Background Congenital heart disease (CHD) is the most common birth defects. But the genetic etiology of sporadic CHD remains poorly understood. Our previous work has demonstrated that WDR62, a microcephaly candidate gene, mutations were detected in congenital heart patients and it was critical for zebrafish heart development. Based on these pre-experiments, we are aimed to determine whether WDR62 could affect the heart development and find out the molecular mechanism of abnormal heart development caused by WDR62 mutations.

Methods and Results Firstly, a Wdr62 knockout mouse line was used to analyze the effects on four-chamber heart development. The Wdr62-deficient mice exhibited developmental delay, microcephaly and a series of abnormalities in outflow tract (OFT) and right ventricle (RV) development. Histologic section of embryonic heart showed ventricular septal defect and decreased size of the proximal OFT and RV. Then, we overexpressed mutant and interfered the expression of WDR62 in Cardiac cell lines. Mitotic arrest and abnormal spindle assembling were found by cell cycle analysis and confocal microscope images (γ -tubulin and ph3 staining). Through immune co-precipitation, mass-spectrometry and western blot, SMC3, a cohesin subunit involved in sister chromatid cohesion and spindle assembly during mitosis, were detected to interact with the WD40 repeat domain of WDR62, and the knockdown or mutation of Wdr62 weakened their spindle pole locations so that the mitotic spindle assembling and chromatin arrangement were abnormal.

Conclusions The results suggested that as a microtubule-associated scaffold protein, WDR62 plays an important role in myocardial proliferation and spindle assembling through promoting spindle pole localization of SMC3

OR-006

应用 CRISPR/Cas9 系统修复 β 珠蛋白 mRNA 异常剪切 治疗 β 654 地中海贫血

鲁丹^{1,3} 方戡聃^{1,3} 龚秀丽^{1,3} 郭歆冰^{1,3} 朱怡文^{1,3} 蔡勤^{1,3} 曾溢滔^{1,3} 曾凡一^{1,2,3}

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

2.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

3.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

目的 探索通过 CRISPR/Cas9 系统修复 β 珠蛋白 mRNA 异常剪切治疗 β 654 地中海贫血的可行性。

方法 设计和制备针对异常剪切位点的 sgRNA, 并与 Cas9 蛋白的 mRNA 共注射到 β 654 地贫小鼠受精卵中, 制备基因编辑小鼠。通过 RT-PCR 和 western blot 分析基因编辑的 β 654 地贫小鼠中 β 珠蛋白 mRNA 异常剪切的修正情况和 β 珠蛋白的表达情况, 系统地阐明 β 654 地贫小鼠血液学、遗传学、病理学和表型的变化。通过对基因编辑 β 654 地贫小鼠后代的分析, 确定基因编辑治疗效果是否可以稳定遗传。

结果 成功获得 8 只靶位点进行了有效编辑的 β 654 地贫小鼠。基因编辑后 β 654 地贫小鼠体内能够合成正常的人 β 珠蛋白 mRNA 和 β 珠蛋白, α/β 珠蛋白肽链合成不平衡状况明显改善; 血液形态学分析显示基因编辑后 β 654 地贫小鼠症状得到了显著的缓解; 与野生型正常小鼠相比, 基因编辑后 β 654 地贫小鼠的血液学参数没有显著差异。与 β 654 地贫小鼠相比, 基因编辑的小鼠脾脏体积和重量明显减少。通过与正常小鼠杂交, 成功获得了 F1 代基因编辑 β 654 地贫小鼠, 说明基因编辑的治疗效果可以进行稳定遗传。随后, 我们通过 F1 代小鼠之间的杂交, 又成功获得了基因编辑 β 654 地贫纯合子小鼠, 其血液学参数与野生型小鼠相比没有显著性差异, 其病理学变化还有待进一步的研究。

结论 应用 CRISPR/Cas9 系统修复 β 珠蛋白 mRNA 异常剪切能够在小鼠模型个体水平上实现对 β 654 地贫的有效治疗。

OR-007

成骨不全症罕见剪接变异的致病性研究

李璐璐 曹一璇 赵飞跃 茅彬 尤伟 李闪 杨涛 赵秀丽

中国医学科学院基础医学研究所

目的 成骨不全症 (Osteogenesis Imperfecta, OI) 是一类由 I 型胶原蛋白结构或数量异常导致的常染色体遗传病, 90% 以上的 OI 患者由于编码 I 型胶原蛋白的 COL1A1 和 COL1A2 基因突变所导致。突变类型主要为错义突变, 无义突变, 移码突变和剪接突变。COL1A1/COL1A2 剪接突变主要位于 GT-AG 剪接点, 本研究聚焦位于外显子/内含子交界区的罕见变异, 探索其是否通过影响剪接而致病, 并进行基因型与表型相关性分析。

方法 本研究在 489 个 OI 家系致病突变鉴定的基础上, 预测 33 个非剪切位点突变 (20 个内含子突变和 13 个外显子突变) 可能引起 RNA 剪接异常。通过 Minigene 技术, 包括突变等位基因克隆、细胞内表达、RT-PCR 和 Sanger 测序等方法, 鉴定上述变异是否导致 RNA 剪接异常; 通过统计患者疾病严重程度和疾病特征, 明确基因型与表型相关性。

结果 33 例罕见剪接变异中有 18 例可导致剪接异常, 15 例未见异常。在 20 种内含子变异中, 16 种变异 (COL1A1 : c.904-10T>A, c.904-15T>A, c.1354-12G>A, c.642+4delA, c.1155+3delA, c.2613+6T>C, c.2398-2_2406del, c.3036_3045+2del, c.4249-26_4249-8del, c.4249-3_4249-2del; COL1A2 : c.639+5_639+25del, c.792+3A>T, c.1089+6T>G, c.1197+5G>A, c.1197+5G>A, c.2943+1-2943+2delGT) 导致剪接异常, 引起外显子跳跃、内含

子冗余或外显子部分缺失, 另外 4 种变异对剪接无影响; 在 13 个外显子变异中, 只有 2 种影响 RNA 剪接, 分别导致外显子跳跃和内含子冗余, 其他 11 种均为错义突变。基因型与表型相关性分析发现大多数剪接异常导致轻度 OI; COL1A2 基因内的突变 c.792G>A/c.792+3A>T 和 c.2943+1-2943+2delGT 分别引起外显子 16 和 40 的跳跃, 但都导致严重的 OI 临床表现; 错义突变均导致中重度 OI 表现。

结论 本研究新发现 18 种罕见剪接变异, 不仅丰富了 OI 致病基因突变谱, 而且提示非 GT-AG 剪接突变代表着一类非常重要的致病基因变异类型, 关注此类突变对提高单基因病基因诊断效率具有重要意义。

OR-008

Region based integrative analysis identified schizophrenia-associated GWAS loci containing variants with large effect

Zhongju Wang Cunyou Zhao
Southern Medical University

Genome-wide association studies (GWAS) have become an effective method in identifying schizophrenia (SCZ) associated loci, however, most loci shown with small effect size, beyond this, the significant level and the effect size of these loci do not match well. We performed multi-SNP based GWAS analysis for the schizophrenia working group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) identified 108 genome-wide significant loci with Multi-marker Analysis of GenoMic Annotation (MAGMA) using summary data and identified 439 schizophrenia risk loci with P values $< 1.3e-5$. Of the 439 identified loci, 144 were located within 500 kb around the reported genome-wide significant SNPs. Reactome pathway and Gene Ontology analyses of 439 loci revealed that significantly enriched pathways were involved in neuronal and synaptic signal transmission-related pathways. Furthermore, polygenic risk score analysis showed that the 100 top-ranked loci of our 439 identified loci as well as the 108 PGC loci better elucidated diagnostic status in the SCZ GWAS GSE23201 data set. Our findings help identify more loci with large effect underlying the developmental biology of schizophrenia.

OR-009

Analyzing False Negative Results in Noninvasive Prenatal Screening

Ying Lin Dong Liang Hang Li Ping Hu Zhengfeng Xu
Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital

Objective The non-invasive prenatal screening (NIPS) has been introduced into clinical practice with a high sensitivity and specificity. However, the false negatives results are inevitable. In this study, we aim to report these false negative results and investigate the underlying etiologies.

Method Three false negative cases were retrospectively reviewed who chose to take NIPS in our center, including one trisomy 18, one trisomy 21 and one Pallister-Killian Syndrome. We used a amnioncentesis and chromosomal microarray analysis (CMA) to confirm the false negative results. We collected the placental biopsies, fetal skin and neonatal peripheral blood to further analyze the underlying etiology of these false negative results.

Result The false negative results of trisomy 18, trisomy 21 and Pallister-Killian Syndrome were initially suspected by ultrasound findings or neonatal dysmorphic facial features, and confirmed by amnioncentesis or by fluorescent in situ hybridization (FISH). Further analysis revealed the possible causes of these false negatives were true fetal mosaicism, low fetal fraction and limitations in fetal copy number variation (CNV) detection.

Conclusion The false negative results in NIPS is rare and inevitable. It is important to understand the underlying causes to upgrade the technique, to realize the limitation and to provide improved prenatal management in clinic.

OR-010

Whole exome sequencing revealed HKDC1 as a candidate gene for autosomal-recessive retinitis pigmentosa

Xianjun Zhu
Sichuan Provincial People's Hospital

Purpose Retinitis pigmentosa (RP) is an inheritable retina degenerative disease leading to blindness. Despite the identification of 70 genes associated with RP, the genetic cause of approximately 40% of RP patients remains to be elucidated. We aim to identify novel genes for RP using next generation sequencing technology and knockout mouse models.

Methods Whole exome sequencing was applied on the probands of a RP cohort of 68 unsolved cases to identify candidate genetic mutations. Missense variant was introduced into cDNA by site-directed mutagenesis and the effect of the variant was evaluated by biochemical assays. Knockout mouse models were generated using CRISPR/Cas9 technique. Phenotypes of the knockout mice were examined.

Results A homozygous missense variant (c.173C>T, p.T58M) was found in HKDC1 in two unrelated families presenting late-onset retinal degeneration. This variant affects highly conserved amino acid residue and is very rare in several databases and absent in 4000 ethnic-matched controls. Mutant HKDC1 protein partially lost hexokinase activity. Hkdc1 is expressed in the mouse retina and localized to photoreceptor inner segments. To elucidate the in vivo roles of Hkdc1 in the retina, we generated Hkdc1 knockout mouse models using CRISPR/Cas9 technique. Two independent alleles were identified and backcrossed to C57BL/6J for 6 generation. Absence of HKDC1 expression in the Hkdc1 knockout retina was confirmed by western blot and immunostaining using HKDC1 antibody. Hkdc1 knockout mice exhibited reduced scotopic ERG response and thinner outer nuclear layer, similar to some of the human patient phenotypes. Loss of Hkdc1 led to mislocalization of rhodopsin to the inner segments and cell bodies of rods in some regions in the retina.

Conclusions Our data demonstrated that HKDC1 is a good candidate gene for autosomal recessive RP

OR-011

建立一种检测慢病毒载体病毒在感染并整合入染色体后的转录通读率的方法的研究

宋力¹ 陈媛^{1,2} 刘亚楠¹ 曾凡一^{1,2,3} 张敬之^{1,2}

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

2.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

3.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

背景 目前最常用的第三代慢病毒载体 (Self-inactivating lentiviral vectors, SIN-LVs) 的转录通读 (Enhancer Activities and/or Transcriptional Read-Through, EATRT), 是考量其生物安全性的重要的指标之一。近年来, 为了降低其转录通读, 科学家们在慢病毒载体的 3'U3 区域做了许多修饰, 包括在 Δ U3 区插入隔离子核心序列或补充转录终止上游元件 (USEs) 等。

目的 建立一种检测慢病毒载体原病毒的转录通读率的方法, 从而能够客观地评估其整合入染色体后的安全性。

方法 将 FUGW 病毒感染 293T 细胞后, 经长期培养, 提取其细胞总 RNA。经 qRT-PCR 定量, 并未能检测出其原病毒在染色体上的转录通读率。随后, 我们通过使用携带有 Oligo-dT 磁珠来纯化和浓缩其 mRNA 提高近百倍。并使用两对特异性引物和探针, 进行 qRT-PCR 定量检测, 从而验证数据的可靠性。

结果 经两对引物和探针 qPCR 结果显示, 在 293T 细胞中的转录通读率约为 5% (n=5)。从而成功地建立了慢病毒载体病毒在整合入染色体后的转录通读率。此外, 通过将 FUGW 病毒感染人的外周血单核细胞 (PBMCs, Peripheral blood mononuclear cells) 后, 检测其原病毒的转录通读率, 此方法得到了进一步验证。

结论 建立了简便而有效的检测慢病毒载体原病毒的转录通读率的方法, 为原位评估和降低慢病毒载体的转录通读率, 提高慢病毒载体的生物安全性的研究提供了技术支持。

OR-012

SMN1 基因外显子 7 中心序列 (+11~+40) 不同区域 对外显子 7 选择性剪接的影响效应

瞿宇晋 曹延延 白晋丽 王红 金煜炜 宋昉
首都儿科研究所 遗传研究室

目的 揭示 SMN1 外显子 7 中心区域 (+11~+40) 不同区域序列在外显子 7 正确剪切中的调节作用。

方法 通过微位移构建缺失 SMN1 基因外显子 7 不同区域的突变微小 SMN1 质粒进行体外剪接分析; 各种缺失的突变质粒和野生型 SMN1、SMN2 质粒分别转染到 293 细胞系, 24 小时后提取总 RNA, 逆转录成 cDNA 后, 设计特异性的 FAM 标记的 SMN1 和质粒的特异性引物, 特异扩增微小 SMN1 基因(质粒)来源的全长转录产物和跳跃外显子 7 的转录产物, 分析两种转录产物的比例, 重复 3 次实验。

结果 1、分别构建 SMN1 和 SMN2 外显子 7 不同区域 (+11~+15、+16~+20、+21~+25、+26~+30、+31~+35、+36~+40) 的缺失质粒, 检测到缺失+11~+15、+31~+35、+36~+40 区域序列的微小基因, 无论是 SMN1 基因还是 SMN2 基因, 全长的转录本均提升了, 说明在这些区域可能对 SMN 基因外显子 7 正确剪接起负调控的作用(抑制剪接作用); 而缺失+16~+20、+21~+25、+26~+30 区域序列的微小基因, 无论是在 SMN1 基因还是在 SMN2 基因均使全长的转录本降低跳跃外显子 7 的转录本增加了, 说明这些区域可能对于 SMN 基因外显子 7 的正确剪接起正性调控作用(促进剪接作用)。2、进一步微步移设计构建这些调控区域不同范围缺失的微小基因, 进行体外剪接分析确定: 在+15~+21 存在剪接抑制序列, 其中+17~+21 是核心序列, 缺失该区域可以导致全长 SMN 的转录本达到 95.6%; +22~+30 存在剪接激动序列, 缺失该区域导致 SMN 转录本几乎全部都跳跃了外显子 7。其中+22~+27 是核心序列, 缺失该区域导致外显子 7 跳跃率近 95%。

结论 SMN 基因外显子 7 中心区域存在复杂的调控外显子 7 选择性剪接的序列, 有促进外显子 7 正确剪接的正性调控区(+16~+20、+21~+25、+26~+30 和+22~+30) 和抑制外显子正确剪接的负性调控区(+11~+15、+15~+21、+31~+35 和+36~+40), 并且正负性调控区存在序列的交叉重叠。

OR-013

表观遗传分子 LINC00460 调控口腔鳞癌 EMT 的研究

蒋英英^{1,2} 张建军^{2,1} 陈万涛^{1,2}

1.上海交通大学医学院附属第九人民医院 2.上海市口腔医学重点实验室

目的 课题组前期研究中发现表观遗传分子长链非编码 RNA LINC00460 与口腔恶性肿瘤的不良预后显著相关,但其功能和分子机制仍不明确。本研究旨在研究 LINC00460 在口腔鳞癌发生发展中的潜在临床应用和分子机制。

方法 通过敲减和过表达的体外、体内实验研究 LINC00460 在口腔鳞癌细胞中的功能;通过核质分离和 FISH 来确定 LINC00460 的亚细胞定位;利用 RNA pull-down 实验结合蛋白质谱分析来探索 LINC00460 功能相关的结合蛋白,并通过 RNA pull-down 后 Western blot 和 RNA 结合蛋白免疫沉淀(RIP)实验进行验证,证实 Peroxiredoxin-1 (PRDX1) 与 LINC00460 相互结合。之后进行 PRDX1 在口腔鳞癌细胞系中的表达和功能研究。对 123 对口腔鳞癌组织及对应癌旁组织中 LINC00460 与 PRDX1 的表达及与临床相关性进行分析。

结果 LINC00460 在口腔鳞癌细胞系中高表达,体外及动物实验均证实其促进口腔鳞癌细胞的增殖和迁移,并与细胞上皮间充质转化(EMT)有关;其主要定位于口腔鳞癌细胞浆内,其结合蛋白 PRDX1 在口腔鳞癌内高表达,并促进口腔鳞癌细胞增殖和迁移;PRDX1 能够增加 LINC00460 的转录;两者在口腔鳞癌组织内均高表达,且表达呈正相关,与临床病理特征相关。

结论 LINC00460 结合 PRDX1 促进口腔鳞癌增殖和迁移, LINC00460-PRDX1 是口腔鳞癌预后预测和靶向治疗的潜在靶点。项目得到国家重点专项资助(2016YFC0902700)。

OR-014

Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes

Desheng Liang^{1,2} avidScram D³ Hu Tan¹ Pengsiyuan Lin¹ Yingdi Liu¹ unhuaiyu s³ hangyu z³ ianfeng t³ huhon gmin z³ umengnan x³ anghua w⁴ ufuli y^{3,5} Lingqian Wu¹

1.Center for Medical Genetics; School of Life Sciences; Central South University;Changsha;China

2.Hunan Jiahui Genetics Hospital;Changsha;China; 3.Berry Genomics Corporation;Beijing;China

4.Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital;Changsha;China

5.Molecular and Human Genetics Department;Baylor College of Medicine;Houston;TX;USA

Purpose to assess the clinical performance of an expanded noninvasive prenatal screening (nips) test ("nips-plus") for detection of both aneuploidy and genome-wide microdeletion/microduplication syndromes (mms).

Methods A total of 94,085 women with a singleton pregnancy were prospectively enrolled in the study. The cell-free plasma DNA was directly sequenced without intermediate amplification and fetal abnormalities identified using an improved copy-number variation (CNV) calling algorithm.

Results A total of 1128 pregnancies (1.2%) were scored positive for clinically significant fetal chromosome abnormalities. This comprised 965 aneuploidies (1.026%) and 163 (0.174%) MMS. From follow-up tests, the positive predictive values (PPVs) for T21, T18, T13, rare trisomies, and sex chromosome aneuploidies were calculated as 95%, 82%, 46%, 29%, and 47%, respectively. For known MMS (n=32), PPVs were 93% (DiGeorge), 68% (22q11.22 microduplication), 75% (Prader-Willi/Angleman), and 50% (Cri du Chat). For the remaining genome-wide MMS (n=88), combined PPVs were 32% (cnvs ≥ 10 mb) and 19% (cnvs < 10 mb).

Conclusion nips-plus yielded high ppvs for common aneuploidies and digeorge syndrome, and moderate ppvs for other mms. our results present compelling evidence that nips-plus can be used as a first-tier pregnancy screening method to improve detection rates of clinically significant fetal chromosome abnormalities.

OR-015

基于下一代测序的基因组拷贝数分析技术在高龄孕妇 产前诊断中的应用

王婧 刘洪倩
四川大学华西第二医院

背景及目的 孕妇高龄是介入性产前诊断最常见的指征，目前最常用的产前染色体分析方法为羊水细胞培养结合染色体核型分析，虽然核型分析是细胞遗传学检测的“金标准”，但其分辨率有限（仅 5-10Mb）、人工操作步骤较多、检测时间长、且有细胞培养失败无法获得染色体结果的风险。而基于下一代测序的基因组拷贝数分析(copy number variation sequencing, CNV-seq)技术逐渐成为一种新检测手段。本研究对高龄孕妇羊水标本采用 CNV-seq 进行染色体分析，以探讨 CNV-seq 在高龄孕妇产前诊断中的应用价值。

方法 前瞻性分析我院自 2017 年 2 月至 2018 年 8 月单纯因高龄行羊水 CNV-seq 检测样本的染色体结果。

结果 共纳入 4381 例高龄孕妇羊水样本，致病性染色体异常样本检出率为 3.2%（139/4381），其中 <5Mb 者占所有致病性染色体异常样本的 30.9%（43/139）。如所有样本全部仅行核型分析，将漏诊掉 30.9% 的染色体异常胎儿。

结论 针对高龄孕妇，除染色体非整倍体外，医生有必要告知胎儿患所有染色体异常，包括亚显微结构异常的风险。同时，CNV-seq 是一种分辨率高、准确、通量高而成本相对较低的染色体拷贝数变异检测手段。

OR-016

Novel compound heterozygous variants in the noncoding RNU4ATAC gene as a cause of severe microcephaly in a Chinese family with two successive fetuses

Ye Wang¹ anminLuo Y¹ unFang Q¹ iuDuo L² uZheng J² ongningXie H²

1.Department of Obstetrics and Gynecology The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University

2.Department of Ultrasonic Medicine The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University

Background Whole exome sequencing (WES) has over the last few years been increasingly employed for clinical diagnosis. However, one caveat with its use is that it inevitably fails to detect disease-causative variants that occur within noncoding RNA genes. Our experience in identifying pathogenic variants in the noncoding RNU4ATAC gene, in a Chinese family where two successive fetuses had been affected by severe microcephaly, is a case in point. These fetuses exhibited remarkably similar phenotypes in terms of microcephaly and brain abnormalities; however, the paucity of other characteristic phenotypic features had made a precise diagnosis impossible. Given that no external causative factors had been reported/identified during the pregnancies, we sought a genetic cause for the phenotype in the proband, the second affected fetus.

Results First, a search for chromosomal abnormalities and pathogenic copy number variants proved negative through karyotyping and chromosomal microarray analysis. Then WES was also negative to find the causes. These initial failures prompted us to consider the potential role of RNU4ATAC, a noncoding gene implicated in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type-1 (MOPD1), a severe autosomal recessive disease characterized by dwarfism, severe microcephaly and neurological abnormalities. Subsequent targeted sequencing of RNU4ATAC resulted in the identification of compound heterozygous variants, one being the most frequently reported MOPD1-causative mutation (51G>A) whereas the other was a novel 29T>A variant.

Four distinct lines of evidence (allele frequency in normal populations, evolutionary conservation of the affected nucleotide, occurrence within a known mutational hotspot for MOPD1-causative variants and predicted effect on RNA secondary structure), allowed us to conclude that 29T>A is a new causative variant for MOPD1, thereby providing a definitive diagnosis for the disease that could not otherwise have been made on the basis of clinical findings.

Conclusions This is the first report of MODD1-causative RNU4ATAC variants in the Chinese population. Moreover, this is also the first report of prenatal diagnosis and genetic counselling provided for a subsequent pregnancy once RNU4ATAC variants had been identified as a cause of MOPD1. Furthermore, the identification of a novel RNU4ATAC variant within the mutational hotspot for MOPD1-causative variants, further strengthens the critical role of the 5' stem-loop structure of U4atac in health and disease. Finally, our findings bring fresh awareness of the limitations of WES that fails to detect variants not only in the extensive noncoding regions of protein-coding genes but also within noncoding RNA genes. These limitations provide support for a role for whole genome sequencing as a first-tier genetic test in paediatric medicine.

OR-017

Genetic modifications of Notch signaling in endothelial cells modulate hepatic ischemia-reperfusion injury via altered Endomucin expression that controls neutrophil transmigration

Peiran Zhang Hua Han Liang Liang
Fourth Military Medical University

Background Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) dysfunction has been considered as a key event in various liver diseases; however, its role in hepatic ischemia reperfusion (IR) injury remains elusive. Previous research has established that endothelial Notch activation disturbed liver homeostasis. This study aims to investigate the potential roles and mechanisms of endothelial Notch activation in hepatic IR injury.

Methods and results In a normal mouse model of hepatic IR injury, we found that endothelial Notch pathway responds markedly to the injury. The mRNA level of Notch1, Notch2, Dll4 increased in LSECs from mice suffering hepatic IR injury. Similarly, Notch1 intracellular domain (NICD) was significantly up-regulated in LSECs, suggesting endothelial Notch activation during hepatic IR injury. To further investigate the role of endothelial Notch signaling in hepatic IR injury, Cdh5(PAC)CreERT2 mice were crossed with Rosa26^{NICD} mice to acquire endothelial Notch activating (NIC^{eCA}) mice. When the control mice and NIC^{eCA} mice were subjected to hepatic IR injury, the result showed that NIC^{eCA} mice exhibited more serious liver damage after reperfusion, as shown by increased necrosis, apoptosis and compromised liver function. Moreover, endothelial Notch activation promoted neutrophil adhesion to endothelium and infiltration in vitro and in vivo. RNA sequence analysis further revealed that endothelial Notch activation increased the expression of genes involved in leucocyte adhesion and diapedesis. In addition, endothelial Notch activation significantly downregulated the expression of endomucin (EMCN), which has been reported as a key molecule inhibiting migration of leucocytes into inflamed tissues. Subsequent experiments confirmed that upregulation of EMCN can partly rescue the increased neutrophil adhesion induced by endothelial Notch activation.

Conclusions Endothelial Notch activation promotes neutrophil adhesion and infiltration in hepatic IR injury through downregulating EMCN and may provide a potential therapeutic target for IR-related liver diseases.

OR-018

ssODN-mediated in-frame deletion with CRISPR/Cas9 to restore the FVIII function in hemophilia A patient-derived iPSCs and ECs

Zhiqing Hu Miaojin Zhou Xionghao Liu Lingqian Wu Desheng Liang
Center for Medical Genetics, Central South University

Objective To develop an in situ gene correction strategy via the single-stranded oligodeoxynucleotide (ssODN)-mediated in-frame deletion with CRISPR/Cas9 for the mutations in the B domain of human coagulation factor VIII gene (F8), and to validate it in hemophilia A(HA) patient-specific iPSCs (HA-iPSCs) as well as in HA mice.

Methods First, urine cells of HA patient (c.3167del CTGA) were collected, cultured and reprogrammed into HA-iPSCs. HA-iPSCs were transfected with the CRISPR/Cas9 and ssODN, the corrected HA-iPSCs (C-iPSCs) were identified by site-specific integration PCR and Sanger sequencing. Second, C-iPSCs were differentiated into endothelial cells (C-IECs) and endothelial progenitor cells (C-iEPCs), FVIII expression and secretion were detected. Finally, C-iEPCs were transplanted into the HA mice and FVIII activity and function were detected.

Results First, a target sequence of 54-bp (including the 4-bp deletion in HA-iPSCs) within the B domain in exon 14 of the F8 gene was precisely deleted to reframe and genetically correct the 4-bp frameshift mutation of F8 in HA-iPSCs. Then, C-iPSCs were differentiated into C-IECs, in which the FVIII expression, secretion and activity were restored. Finally, the FVIII expression and activity was demonstrated in C-iEPCs in vitro and in vivo. Bleeding phenotype was rescued in HA mice that were transplanted with C-iEPCs.

Conclusions Our results demonstrate an efficient approach for in situ gene correction via introduction of a tiny deletion using ssODN and CRISPR/Cas9 to reframe the F8 transcript and restore FVIII function in HA-iPSC-derived EPCs with potential clinical impact in HA gene therapy. For the first time, we demonstrated in vitro and in vivo the FVIII function that is encoded by the endogenous F8 gene with partially-deleted B domain.

OR-019

多例胎儿心脏多发横纹肌瘤表型基因型研究

李浩贤 王华
湖南省妇幼保健院

目的 初步研究本地区心脏多发横纹肌瘤胎儿的疾病表型与基因型。

方法 收集心脏多发横纹肌瘤胎儿超声影像学及孕妇夫妻双方相关疾病病史及体查结果；对孕妇夫妻自主选择终止妊娠的胎儿进行全外显子组测序及疑似致病变异 Sanger 测序验证，孕妇夫妻进行疑似致病变异 Sanger 测序家系共分离验证，通过 STR 检测验证亲子关系。

结果 本次研究心脏多发横纹肌瘤胎儿病例共 4 例，超声发现胎儿心脏多发横纹肌瘤平均孕周为 29.75 周，最小 24 周，最大 36 周，其中 2 例多发横纹肌瘤瘤体凸入心腔，导致心脏血流信号异常，4 例均未发现明显胎儿心律异常及脑室管下结节。4 对夫妻均无明显婴儿痉挛、癫痫、智力低下等病史，体查无明显皮下血管纤维瘤样结节、色素脱失斑或纤维化斑块。胎儿全外显子组测序、Sanger 测序验证及孕妇夫妻共分离检测，结果发现 4 例胎儿均为 TSC2 基因存在致病或可疑致病突变：1 例胎儿为已报道错义新生突变，1 例胎儿为已报道三碱基缺失整码突变，遗传自无明显表型父亲，1 例为新发单碱基缺失移码致病新生突变，1 例为新发错义可疑致病新生突变。STR 检测未发现存在非亲子关系。基因型及表型结果统计见表 1。

结论 胎儿心脏多发横纹肌瘤多于妊娠中晚期超声发现，50%病例胎儿发生横纹肌瘤瘤体凸入心腔影响心脏血流，可能导致胎儿心功能衰竭不良预后。单纯胎儿心脏多发横纹肌瘤均为结节性硬化症

患病个体，TSC2 基因是最常见的致病基因。胎儿心脏多发横纹肌瘤无症状孕妇夫妻验证性检测非常必要，不仅能验证突变家系共分离，同时能发现无明显外显或者外显不全亲代，纠正再生育遗传咨询误差。

OR-020

产前超声在 Hb Barts 胎儿水肿综合征中的预测价值

丁丽娜 李志华 袁婷婷 李少英 陈敏 陈菲 翦薇 李南 谢亦农 曹定娅 陈兢思 武晓娟 刘予 陈结云
广州医科大学附属第三医院

目的 总结 207 例 Hb Barts 胎儿水肿综合征的超声表现，分析产前超声在该病中的预测价值。

方法 回顾分析 2012 年至 2018 年在我院行产前诊断确诊为 Hb Barts 胎儿水肿综合征的超声表现。分析这些病例的早孕期颈后透明层（nuchal translucency，NT）和心胸横径比（Cardiothoracic Ratio，CTR），以及中晚孕期的 CTR、大脑中动脉收缩末期峰值流速（MCA-PSV）及其他异常。

结果 孕妇平均年龄为 27.7 岁，行产前诊断时平均孕周为 18+3 周，通过回顾性分析我们发现在早孕期 NT 增厚为 26.3%（15/57），而 CTR 增大占 70.5%（24/34）；在中晚孕期，孕 14-24 周 CTR 增大占 97%（100/103），而孕 24 周以后，所有病例均出现心胸比增大（34/34）；在所有病例中 MCV-PSV 升高仅占 56.6%（56/99）；有 24 例病例出现（16.0%，24/150）水肿综合征，最早发生于 16+4 周，而 26.7% 的病例（40/150）会出现单个体腔积液。

结论 产前超声检查是 Hb Bart's 水肿胎的一个无创可重复的检测方法，在整个孕期 CTR 对该病的预测价值最大，中晚孕期 MCV-PSV 是一个比较敏感的指标，而早孕期 NT 增厚仅起到一定的预测作用。

OR-021

Mitochondrial DNA haplogroup N9a negatively correlates with incidence and progression of hepatocellular carcinoma in northern China

Hezhi Fang Jianxin Lv
Wenzhou Medical University

Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups are associated with various types of cancer; however, the molecular mechanisms by which mtDNA haplogroups affect primary hepatocellular carcinoma (HCC) are not known. In this study, we found that mtDNA haplogroup N9a and its diagnostic single nucleotide polymorphism, C16257A, negatively correlated with the incidence of HCC in northern China (odds ratio [OR] 0.114 [95% CI 0.025-0.509], $P = 0.004$). Although we found no correlation between this haplogroup and liver function biomarkers, mean serum alpha-fetoprotein levels and tumor volume were lowest and highest in patients with N9a and D5 haplogroups, respectively. In addition, cytoplasmic hybrid (cybrid) cells with N9a haplogroup (N9a10a and N9a1) had transcriptome profiles distinct from those with non-N9a (B5, D4, and D5) haplogroups. Gene set enrichment analysis (GSEA) showed that metabolic activity varied significantly between N9a and non-N9a haplogroups. Moreover, cells with haplogroup N9a negatively correlated with cell division and multiple liver cancer pathways compared with non-N9a cells. Although it is still unclear how N9a affects the aforementioned GSEA pathways, our data suggest that mtDNA haplogroup N9a is negatively correlated with the incidence and progression of HCC in northern China.

OR-022

1 例先天性慢通道肌无力综合征 3A 型 CHRND 基因的突变分析

张海燕 刘毅 黄艳 张开慧 盖中涛
山东大学齐鲁儿童医院

目的 先天性慢通道肌无力综合征 (slow-channel congenital myasthenic syndrome, SCCMS) 是由于基因突变导致乙酰胆碱(ACh)对受体的作用增强引起通道持续或反复性开放的常染色体显性遗传病。此病发病率极低,常发生于新生儿或 2 岁以内的幼儿,亦见于成人。本研究旨在利用新一代测序技术明确 1 例 SCCMS 患儿的遗传学病因。

方法 对患儿进行临床检查和遗传学分析,采集患儿及家系的外周血,应用高通量测序技术对神经肌肉病相关的 1625 基因进行外显子捕获检测,对突变位点进行 Sanger 测序验证;用生物学软件对新突变进行致病性分析。

结果 (1) 患儿,女,11 月,竖头不稳,翻身不灵活,四肢肌张力略低,以活动肌肉无力为著,肌酶检查正常,肌电图疑似肌源性损害,有晨轻暮重现象。(2) 患儿携带 CHRND 基因的突变,有 1 个突变位点 (c.354C>A (p.N118K))。(3) 受检者父母外周血中未检测到该突变,很可能为新生突变,为强烈致病证据。此突变经 SIFT、Polyphen-2 和 MutationTaster 软件预测具有致病性为支持致病证据。该突变最小等位基因频率为 N/A,为较强的致病证据。该突变相关的疾病与患者的临床表型高度吻合,为支持的致病证据,此突变为疑似致病突变。

结论 利用新一代的测序技术精准诊断了国内首例先天性慢通道肌无力综合征,新发现的突变扩展了 CHRND 基因的突变谱。

OR-023

Effect of low dose imiglucerase on Gaucher disease in China: a long-term observation study

Yuting Wu Mengqi Zhang Hongbing Zhang Zhengqing Qiu
Peking Union Medical College

Objective To determine the long-term efficiency of low dose imiglucerase on Gaucher Disease (GD) in China.

Methods Analyses included all GD patients with or without spleen who accepted initial standard dose regimen and subsequent dose < 30 U/kg/2 weeks, in Peking Union Medical College Hospital.

First, parameters of hemoglobin, platelet, liver volume and spleen volume were assessed yearly from 2012 to 2019. Next, bone conditions within 3 years were evaluated and compared with baseline. At last, correlation between chitotriosidase activity and bone conditions was studied.

Results Blood and organ parameters maintained overall stable throughout our observation. However, despite bone mineral density improvement, skeletal disease progressions including new appearing osteonecrosis, bone marrow infiltration, bone infarction and bone pain were seen. Compared to non-splenectomy patients, splenectomy patients had better blood parameters and severer liver volume and bone conditions. At last, chitotriosidase activity >3000 nmol/h/ml has good correlation with sever bone conditions.

Conclusions With low-dose imiglucerase infusion, blood and organ parameters maintain stable, but skeletal diseases may progress. Chitotriosidase is valuable for monitoring bone disease activity and allows for timely intervention and dosage adjustment.

OR-024

Thalassaemia intermedia caused by coinheritance of a β -thalassaemia mutation and a de novo duplication of α -globin genes in the paternal allele

Dejian Pang Xuan Shang Xiangmin Xu
Southern Medical University

Objective To explore the reasons for the discrepancy between phenotypes and genotypes in a patient with thalassaemia intermedia.

Method Haematological parameters of the family were analysed by automated cell counter, capillary electrophoresis and reversed-phase high-performance liquid chromatography. Copy number variations of the α and β -globin gene cluster were analysed by multiplex ligation dependent probe amplification and next generation sequencing. Analysis of β -globin gene mutations and duplication breakpoints were performed by direct DNA sequencing. A haplotype analysis was performed to confirm the source of chromosome duplication.

Results The patient has thalassaemia intermedia and is heterozygote for the HBB:c.316-197C>T β -thalassaemia variant plus a de novo duplication of approximately 204 kb in the α -globin gene cluster, and this duplication produced in a sperm cell.

Conclusions we have identified a de novo duplication by NGS and have analysed the mechanism by which it was generated. This is the first clinical case to indicate that de novo duplications of the α -globin gene cluster in sperm could be generated by coupled homologous and non-homologous recombination. This data may be valuable in providing accurate diagnosis and genetic counselling in similar cases.

OR-025

Prader-willi 综合征 265 例围产期特点分析

马明圣 邱正庆
北京协和医院

目的 Prader-Willi 综合征 (Prader-Willi syndrome, PWS) 是一种罕见的、涉及基因印记的遗传性疾病。该病的临床表现复杂多样, 各年龄段特点不同。早期诊断及干预可以改善该病的预后。因此本研究对 PWS 患者围产期的特点进行分析, 提高对该病早期表现的认识。

方法 分析 PWS 患者的宫内情况、胎龄、分娩方式、出生体重、生后 1 个月内的临床表现以及其分子遗传学分型。数据来源为全国性调查问卷。

结果 共有 265 名 PWS 患者纳入研究, 其中男性 141 人 (53.2%)。180 名 (67.9%) 患者母孕期羊水过多, 72 名 (27.2%) 患者胎位异常, 213 名 (80.4%) 患者经剖宫产。仅 243 名 (91.7%) 患者宫内胎动异常, 其中 85 名 (32.1%) 患者胎动减少, 151 名 (56.9%) 患者胎动明显减少。265 名患者中早产 36 人, 最小孕周 28 周, 有 45 名足月分娩的患者为足月小样儿。257 名 (96.9%) 患者出生时哭声小, 259 名 (97.7%) 患者出生时肌张力低, 245 名 (92.5%) 患者生后存在喂养困难, 77 名患者生后需要鼻饲, 81 名患者生后需要经小勺喂养。244 名患者生后在医院住院治疗。223 名患者经分子遗传检查明确诊断, 其中 6 名患者为印记基因异常, 30 名患者为母源二倍体型, 177 名为父源缺失型。仅 26 名患者在 1 个月内明确诊断。

结论 孕期胎动减少、新生儿生后肌张力低、喂养困难会是 PWS 围产期常见的表现。

OR-026

智力障碍患者的染色体结构变异研究

谭虎 林彭思远 李卓 梁德生 郭玲仟
中南大学生命科学学院医学遗传学研究中心

目的 本研究对 201 例 ID 患者进行染色体核型分析和 CNV-seq 检测, 旨在对 ID 患者在染色体水平进行诊断, 为这些患者后续的治疗及其家庭成员生育时产前诊断提供分子依据。

方法 本研究收集了 201 例 ID 患者及其家系成员的临床资料及外周血样本 (已排除所有患者存在产伤、胎儿酒精综合征等明显的环境因素, 且所有患者表型与常见染色体综合征典型表现不符), 均使用染色体核型分析和 CNV-seq 检测来寻找其染色体水平病因。

结果 本研究通过染色体核型分析在 14 例 (14/201) ID 患者中发现了 SVs, 包括 2 例平衡易位、2 例低比例嵌合、1 例高比例嵌合、2 例可疑的染色体片段缺失、2 例不明确来源的 mar 染色体和 5 例染色体大片段的缺失/重复, 整体阳性率为 7.0%。通过 CNV-seq 检测, 在 38 例 (38/201) ID 患者中发现了 40 个致病性 CNVs 和 2 个可能致病性 CNVs, 其中 10 个致病性 CNVs 和 1 个可能致病性 CNV 未曾被报道, 整体阳性率为 18.9%, 证实了染色体分析可疑有缺失患者的缺失具体部位, 明确了 2 例患者 mar 染色体的来源, 且在 1 例患者中发现 2 条染色体片段缺失 (核型分析仅发现其中 1 条染色体片缺失), 但未检测到染色体核型分析发现的 4 例平衡易位或低比例嵌合病例。

结论 本研究联合染色体核型分析和 CNV-seq 对 201 例 ID 患者进行检测, 共为 42 例 (42/201, 20.1%) 患者明确了病因, 这为其早期诊断、早期干预治疗及其家庭成员生育指导提供了依据; CNV-seq 比染色体核型具有更高的诊断率, 但不能检测平衡性结构异常和低比例嵌合, 提示 ID 的 SVs 的检测应联合应用 CNV-seq 和核型分析; 本研究发现了 10 个未被报道的致病性 CNVs 和 1 个未被报道的可能致病性 CNVs, 进一步丰富了 ID 的染色体结构变异谱。

OR-027

Genotype-phenotype of RPE65 mutations: A reference guide for gene testing and its clinical application

Zhen Yi¹ Zeitz Christina² Iwata Takeshi^{3,5} Hejtmancik J. Fielding^{4,5} Qingjiong Zhang^{5,1}
1.Sun Yat-sen University Zhongshan Ophthalmic Center
2.Sorbonne Université 3.National Tokyo Medical Center
4.Global Eye Genetics Consortium (GEGC) 5.National Institutes of Health

Purpose The RPE65 gene encodes a retinal pigment epithelium-specific isomerase that catalyzes the conversion of all-trans retinyl esters to 11-cis retinol, the activity of which affects the formation of visual pigment in photoreceptors. Mutations in RPE65 in inherited retinal dystrophies have been studied widely worldwide, especially now that gene therapy for patients with RPE65 mutations is available in the clinic. The aim of this study is to reveal the RPE65 mutation spectrum and frequency, the associated phenotypic characteristics, and potential genotype-phenotype correlations.

Methods The keyword "RPE65" was searched on PubMed, Web of Science, and Google Scholar on February 22, 2019. All available literature reporting RPE65 mutations and corresponding phenotypic data published in English was collected. The number of different mutations, the frequency of each mutation, and the potential genotype-phenotype correlation were summarized.

Results In total, 201 mutations in RPE65 were identified in 479 patients from 353 families based on data reported in the literature. Mutations in 349 families caused autosomal recessive retinal degeneration, while a c.1430A>G (p.Asp477Gly) mutation in 4 families resulted in autosomal dominant retinal degeneration resembling retinitis pigmentosa, choroideremia, or vitelliform macular dystrophy with incomplete penetrance. Mutations identified in families with biallelic

RPE65 mutations included missense (113/200 [56.5%]), frameshift indel (39/200 [19.5%]), splicing defect (24/200 [12.0%]), nonsense (19/200 [9.5%]), inframe indel (4/200 [2.0%]), and start loss (1/200 [0.5%]). A significant reduction in visual acuity was noticeable at 15 years of age and at 35 years of age, suggesting a critical window for treatment including gene therapy. Two major types of fundus changes were observed: 1) mild or obvious carpet-like retinal degeneration, generalized or located mainly in the midperipheral retina; and 2) fundus albipunctatus-like retinopathy. Typical bone-spicule pigmentation was rarely seen in early childhood but may be observed after 35 years of age. A severe phenotype (Leber congenital amaurosis) is frequently associated with biallelic loss-of-function mutations, while milder phenotypes are more likely to be associated with one or two missense mutations.

Conclusions The overall information presented here should be useful as a reference guide in clinical practice, especially for clinical gene testing and enrollment in gene therapy.

OR-028

Vacuolar protein sorting 4B inhibits proliferation and differentiation of dental pulp stem cells via Wnt/ β -Catenin Signaling

Yuhua Pan Buling Wu Fu Xiong
Southern Medical University

Introduction Our previous studies have demonstrated that a dominant mutation in vacuolar protein sorting 4B (VPS4B), a member of the AAA ATPase family, caused dentin dysplasia type I (DD-I). The purpose of this study was to investigate the roles of VPS4B in the proliferation and osteogenic/odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells (hDPSCs), and to elucidate whether the Wnt/ β -Catenin Signaling was involved in this regulation.

Methods The expression of VPS4B in mouse germs at different stages was detected by immunohistochemistry. VPS4B expression in hDPSCs was downregulated using a recombinant lentivirus. The effects of VPS4B knockdown on the proliferation of hDPSCs were assessed via the cell counting kit-8 and flow cytometry analyses of cell cycle distribution. Osteo/odontogenic differentiation and Wnt/ β -catenin signaling were evaluated using real-time quantitative polymerase chain reaction and western blotting.

Results Immunohistochemistry showed that VPS4B was continuously expressed in mouse dental pulp cavity. The expression level of VPS4B increased significantly during the osteogenic differentiation of hDPSCs. Furthermore, VPS4B downregulation inhibited the proliferation and odontoblastic differentiation of hDPSCs. Importantly, treatment with lithium chloride, an agonist of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, partially rescued the proliferation and odontoblastic differentiation defects observed after VPS4B knockdown in hDPSCs.

Conclusions Collectively, our findings indicate that VPS4B, via Wnt/ β -catenin signaling, acts as a regulator during the proliferation and differentiation of hDPSCs and suggest potential therapeutic avenues for dentin formation and regenerative endodontics in DD-I patients.

OR-029

亲子鉴定中 D5S818 基因座等位基因丢失 4 例

马迪 林玉梅 胡玉华 高慧 王丽娟 聂锐 郭辉 张阮章 王沙燕
深圳市人民医院

目的 探讨亲子鉴定中发现 D5S818 基因座等位基因丢失现象的特点和原因。

方法 Chelex 法提取 4134 宗亲子鉴定案例中 11370 个体的 DNA。采用 PowerPlex21 试剂盒进行复合 PCR 扩增, 扩增产物用 3500DX 遗传分析仪进行毛细管电泳, 通过 GeneMapper IDv3.2 软件分析得到 DNA 分型结果。疑为等位基因丢失的案例采用人类 DNA 分型盒(炎黄)进行验证。

结果 共发现 4 宗 D5S818 基因座等位基因丢失案例，发生率为 0.036%。PowerPlex21 试剂盒的检测结果显示，这 4 宗案例除 D5S818 基因座外，孩子的等位基因均可从父母的基因型中找到来源。案例 1 母亲在 D5S818 基因座的基因型为 11/11，孩子的基因型为 13/13。案例 2 母亲的基因型为 9/9，孩子的基因型为 12/12。案例 3 父亲的基因型为 11/11，孩子基因型为 13/13。案例 4 父亲的基因型为 13/13，孩子的基因型为 11/11。上述个体在 D5S818 基因座上均表现为纯合子，且峰高和峰面积约为相邻基因座纯合子的一半。经过人类 DNA 分型盒(炎黄)检测，均证实 PowerPlex21 初检结果为 D5S818 基因座的等位基因 12 丢失，检出丢失的等位基因后均符合孟德尔遗传规律。分析原因可能为两种试剂盒在 D5S818 基因座引物结合区序列差异所致。

结论 在亲子鉴定中若发现仅个别基因座不符合遗传规律时需考虑等位基因丢失的可能，并用不同试剂盒验证，降低误判风险。

OR-030

Trio-based whole exome sequencing of unexplained hypomyelinating leukodystrophies identifies de novo variants and four novel candidate genes

Huifang Yan Jingmin Wang
Peking University First Hospital

Background Hypomyelinating leukodystrophies (HLDs) are a group of disorders characterized by myelin deficit based on MRI of the developing brain. Early clinical presentations initiating pediatric attention often include delays in motor ability, intellectual disability, cerebellar signs, and ataxia. Due to clinical and genetic heterogeneity, ~25% of all HLDs cases remain unresolved in our HLDs cohort.

Methods Out of 205 cases in our HLDs cohort, genetic tests for the PLP1 duplication and a panel of 115 known leukodystrophy-related genes diagnostically solved 155 cases (~75%). Trio-based whole exome sequencing was performed on 20 index patients and their parents selected from the remaining 50 unresolved cases.

Results In 11 of 20 trios, likely pathogenic variants were detected in 7 known genes related to HLDs TUBB4A, POLR1C, POLR3A, SOX10, TMEM106B, TMEM63A and DEGS1. In an additional 9 trios, 4 potentially pathogenic de novo variants were observed in candidate genes TMEM163, CSMD3, REM2 and PTPRA. 14 of all 19 variants are novel, with 11 arising de novo.

Conclusion After first identifying a genetic cause of HLDs in 155/205 patients, our analysis identified the likely genetic cause in 15/20 HLDs patients that were negative after PLP1 and gene panels. 11 of the 19 mutations were de novo. We identified 4 potential new HLDs candidate genes. Given the high frequency of de novo dominant variants as a cause of HLDs, trio-based WES was demonstrated to solve the diagnostic odyssey for ~75% of the remaining patients.

OR-031

LncRNA-HBBP1 Is A Modifier Gene In β -thalassemia Associated With α And β Globin

Jing Ma^{1,3} Qiaoxia Zhang⁴ Nan Jiang¹ Jin Zhang¹ Xin Du⁴ Duan Ma^{1,2,3}

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

3.Department of Hematology The Second People's Hospital Shenzhen

4.Research Center for Birth Defects Institutes of Biomedical Sciences Fudan University

Objects β -thalassemia is a common monogenic life-threatening blood disorder, and particularly high prevalence occurs in population of southern China. β -thalassemia is caused by mutations of β -globin gene HBB. However, different degrees of anemia among β -thalassemia major patients can not completely be explained by HBB mutations.

We have reported differential expression of lncRNAs and mRNAs among β -thalassemia major, β -thalassemia minor patients, and matched normal controls. What most interests us among so many changed lncRNAs is the expression of hemoglobin beta pseudogene 1 (HBBP1, also called lncRNA-HBBP1) of human β -globin gene cluster was significantly higher in β -thalassemia major patients compared with other two groups. This difference was also verified in expanding clinical samples. So we assume that high expression of lncRNA-HBBP1 in β -thalassemia major is likely to affect the expression of other genes in β -globin gene cluster and even the stability of their encoded proteins, thus playing a role in affecting severity of anemia.

Methods and Results To test our hypothesis, we first up-regulated the expression of lncRNA-HBBP1 in zebrafish, the amount of red blood cells and hemoglobin level were observed to be decreased significantly. Then we construct human HBBP1 transgenic mice model, increased poikilocyte related to anemia in peripheral blood smears, hepatocyte enlargement, increased spleen trabecula, more iron storage in spleen and increased immature red blood cells in bone marrow were detected. Next it was found that lncRNA-HBBP1 could bind to α and β globin (HBA and HBB) and some proteins of ubiquitin-proteasome system (UBC, UBE2K and UB2V2), in K562 cells by RNA pull-down in combination with mass spectrometry. The binding of lncRNA-HBBP1 to HBA and HBB was confirmed by RNA binding protein immunoprecipitation (RIP). Through overexpressing and interfering the expression of lncRNA-HBBP1 in K562 cells, we found lncRNA-HBBP1 may degrade HBA and HBB unbalancedly. What's more, using Co-Immunoprecipitation (Co-IP), we identified the degradation of HBA and HBB may due to their combination with more Ub in K562 cells with high lncRNA-HBBP1 expression. Subsequently by interfering the expression of above-mentioned three ubiquitin proteins in overexpressed lncRNA-HBBP1 K562 cells, we found HBA and HBB bound to UBC and UBE2K respectively. With the prediction of transcription factors binding to regulatory sequence of lncRNA-HBBP1, the hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1 α) in relation to anemia was detected and verified via chromatin immunoprecipitation (ChIP)-qPCR experiment. Meanwhile we also determined that high expression of HIF1 α may promote the transcription of lncRNA-HBBP1 in K562 cells. Finally, we observed significant negative correlation existed between the expression level of lncRNA-HBBP1 and some hematological parameters (Hb, HCT, MCV, MCH, MCHC and RDW) associated with anemia in large β -thalassemia major whole blood samples by statistical analysis.

Conclusions According to our experimental results we put forward the following hypothesis: hypoxia in β -thalassemia major patients because of anemia leads to increasing stability of HIF1 α , which binds to lncRNA-HBBP1 and promote its high expression. Then by combining with α/β globin, recruiting more proteins of ubiquitin-proteasome system (UBC/UBE2K) to bind with α/β globin, highly expressed lncRNA-HBBP1 could aggravate the imbalance of α and β globin as well as the severe anemic phenotype. This may help to understand new molecular mechanism of β thalassemia and provide new therapy strategy.

OR-032

MECP2 mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in a Chinese Rett Syndrome cohort

Yongxin Wen Xinhua Bao Jiaping Wang Qingping Zhang Yan Chen
Peking University First Hospital

Background Rett Syndrome (RTT) is one of the most common causes of mental retardation in female, of which the gene encoding methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) is the main pathogenic gene. To date, over 900 MECP2 mutations have been reported, and several groups have reported the correlations between MECP2 mutations and clinical manifestations. The aim of this study is to investigate the characteristics of MECP2 gene mutations and genotype-phenotype correlations in a large Chinese RTT cohort.

Methods This study recruited 814 participants diagnosed with RTT. Clinical data and blood samples of patients were collected. Then we performed MECP2 sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) to screen for mutations. We next analyzed the correlations between genotype and phenotype in patients with MECP2 mutations.

Results 121 different MECP2 mutations were identified in 648 patients (79.6%), including 19 novel mutations and 10 hotspot mutations. In our cohort, patients with R133C, R294X, and R306C presented with later disease onset and lower severity scores than other mutations. Large deletions in exon 3 and/or 4 were found to be correlated with higher severity scores than in exon 1 and/or 2. For patients with P152R, T158M, R168X, R255X, and G269fs, the severity scores increased over time with statistical significance.

Conclusions Our study performed mutation analysis in the largest RTT cohort in China, and our results widened the MECP2 mutation spectrum. Additionally, we also found some correlations between MECP2 mutations and clinical severity. In conclusion, our findings reveal the characteristics of MECP2 mutations and the relationship between MECP2 mutations and disease severity for the Chinese RTT cohort.

OR-033

通过全外显子组测序分析拷贝数变异进行发育障碍分子诊断

刘博¹ 周文浩¹ 董欣然¹ 杨琳¹ 王慧君¹ 吴冰冰¹ 刘仁超¹ 陈乡¹ 夏凡² 徐秀¹ 卢宇蓝¹
1.复旦大学附属儿科医院 2.Baylor 医学院遗传检测实验室

目的 发育障碍（DD）是全球范围内影响儿童健康的早发性疾病，准确高效地进行分子诊断对于明确病因、制定诊疗方案至关重要。ACMG 建议首选基因芯片检测拷贝数变异（CNV），对于未检出致病性 CNV 的病例再进行外显子测序。本研究探索直接外显子测序，结合性地分析 CNV 和 SNV，探究其在诊断率、检测时间和综合费用等效果。

方法 本研究基于外显子测序数据，建立了一套结合表型分析致病性、整合 SNV 和 CNV 分析的流程，并将其应用于包含 1200 名发育障碍患儿的队列中。效果评估包括队列的诊断率，诊断用时和综合费用。

结果 本队列整体诊断率为 41.25%。其中，30.42%检出致病性 SNV，11.17%检出致病性 CNV。另有 5 例 SNV 和 CNV 的双诊断，以及 7 例 SNV+CNV 复合杂合诊断的病例。该检测流程平均周转时间为 21 天；其中临床外显子测序综合花费为 1800 元。相较传统的先 CMA 后基因测序的诊断思路，该方法在维持诊断率的情况下，检测周期减少约 28 天，检测费用减少约 4800 元。

结论 首选外显子组测序进行 CNV 和 SNV 整合分析，相对于传统的分子诊断思路，在保证阳性率的情况下，能降低周转时间和检测成本。本研究讨论了对外显子测序进行 CNV 和 SNV 整合分析，作为发育障碍分子诊断首选思路的可能性。

OR-034

Description of the molecular and phenotypic spectrum of Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Twelve Chinese Mainland patients.

Weiqian Dai Yongguo Yu
shanghai Xinhua Hospital

Abstract Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is a ultrarare, autosomal recessive inherited disorder, which caused by pathogenic variants in the DDC gene, characterized by central nervous system and autonomic nervous system symptoms from early life. Aromatic L-amino acid decarboxylase plays a pivotal role in the monoamine neurotransmitters biosynthetic pathway. Up to date, however, there is no great deal cases has been reported yet in Chinese Mainland.

Aims The purpose of this study is to delineate the clinical features and molecular spectrum of AADC deficiency in Chinese Mainland.

Methods We recruited 12 previously undescribed patients, who received a diagnosis of AADC deficiency after experienced a series of auxiliary examinations and molecular analysis, from 2017 to 2019 in Chinese Mainland.

Results Clinical manifestation of most of our patients was consistent with the previous descriptions from the literature, but some special phenotype was firstly described in our study. Moreover, we also demonstrated a number of auxiliary examinations meaningful results, including MRI, EGG, biochemical. Most of all nine different mutations were identified in the DDC gene, including four novel mutations 478C>G, 565G>T, 170T>C and 175G>A and five previously reported mutation IVS 6 + 4 A > T, 1234C>T, 1297dupA, 106G>A and 179T>G. Meanwhile, we carried out mutation protein structure prediction and ACMG score for the sake of building convincing genotype-enzymatic-clinical phenotype correlation in our research.

Conclusion In this study, we focus on clinical manifestations, accessory examination, as well as DDC pathogenic variants of our subjects, expanding the clinical and diagnose spectrum of AADC deficiency. In consideration of AADC deficiency is surprisingly difficult to catch in Chinese Mainland, the data from our study are critical to guide the development of treatment strategies for the disease in the further.

OR-035

歌舞伎综合征：中国患者基因突变谱与表型谱的研究

胥雨菲¹ 王依柔¹ 李牛¹ 苏哲² 刘世建¹ 陈瑶¹ 郁婷婷¹ 卿艳荣¹ 王秀敏¹ 沈亦平^{1,3} 王剑¹
1.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 2.深圳市儿童医院 3.美国波士顿儿童医院

目的 歌舞伎综合征 (Kabuki syndrome, KS) 是一种罕见的显性遗传病, 由表观遗传修饰基因 KMT2D 或 KDM6A 变异所致。其表型复杂, 包括颅面部畸形、智力障碍、生长发育迟缓、肌张力低下以及心脏和肾脏发育异常等。在许多国家中已经报道了相关的队列研究, 然而对中国 KS 患者的表型谱知之甚少。本研究旨在总结分析中国 KS 患者的基因突变谱与表型谱。

方法 1. 纳入两所医院经遗传学证实的 14 例中国汉族 KS 患者以及 11 例已被医学文献所报道的中国患者, 对所有患者的表型和基因型进行评估并总结; 2. 分析比较本队列的 25 例中国 KS 患者与国际文献上发表的 449 例其他种族的患者的表型差异; 3. 通过基于面部表征深度算法的面部识别软件 Face2gene 来识别 KS 患者, 探讨其在辅助诊断中的效用。

结果 1. 25 例 KS 患者均携带 KMT2D 或 KDM6A 的新发杂合、致病性或可能致病性的变异, 14 例患者中有 3 例为女性, 平均遗传学诊断年龄为 4 岁 1 月龄 (3 月龄~10 岁 7 月龄); 2. 与其他种族的患者相比, 中国 KS 患者的面部特征包括弓形眉和宽眉 (25/25, 100%)、眉外侧 1/3 处稀疏或缺如 (18/18, 100%)、鼻尖扁平或凹陷伴鼻小柱短 (24/25, 96%) 以及突出的大耳 (24/24,

100%) 更为常见, 而中国患者发生小头畸形 (2/25, 8%)、唇腭裂 (2/25, 8%) 以及心脏异常 (10/25, 40%) 的频率则较低, 差异均具有统计学意义 ($P<0.01$); 3. 本研究队列中的所有患者均被 Face2gene 识别为 KS。

结论 本研究首次统计分析了中国 KS 患者的临床资料, 进一步丰富了基因突变谱; 中国 KS 患者的表型谱相较于其他种族存在差异; KS 的初步临床诊断可基于面部识别软件。

OR-036

新疆维吾尔族 11- β 羟化酶缺乏症 4 个家系基因 与临床表型对比分析

罗燕飞 米热古丽·买买提
新疆医科大学第一附属医院

背景 先天性肾上腺皮质增生症 (CAH) 是一种常染色体隐性遗传病, 由催化肾上腺类固醇生成的各种酶缺乏引起, 11- β 羟化酶缺乏症是引起 CAH 的罕见类型, 约占 CAH 患者的 5%~8%, 发生率约 1/10 万-1/20 万。

方法 分析比较 4 个 11- β 羟化酶缺乏症家系的临床资料集及基因型特点, 并结合文献进行回顾性分析。检测相同变异位点在维吾尔族正常人群中的携带率。

结果 先证者 1 女, 13 岁, 汉族, 以体检发现高血压就诊, 血压 170/113mmHg, 社会性别女, 生殖器性别女, 染色体 46, XX。基因检测发现 CYP11B1 c.394C>G (p.L132V) 错义突变。先证者 2 女, 9 岁, 发现外阴发育异常 7 年、高血压 2 周、抽搐 1 次后偏瘫就诊, 社会性别男, 生殖器性别男, 血压 175/119mmHg, 阴茎长约 4cm, 直径 2cm, 未触及睾丸, 超声提示存在子宫、卵巢组织, 染色体 46, XX, 基因检测发现发现, CYP11B1 c.1130C>T (p.Pro377Leu) 错义突变。先证者 3 男, 2 岁 9 个月, 以发现阴茎长 1 年余就诊, 入院体检发现血压 149/95mmHg, 阴茎长 6cm, 直径约 1.6cm, 双侧睾丸约 2ml, 外阴色素沉着, 基因检测发现 CYP11B1 基因 C.715_731delTTCATGCCCAGGAGCCT (p.Phe239fs) 移码突变, 父源母源。先证者 4 男, 4 岁, 以“发现高血压、阴茎增长 1 年余”入院, 3 岁时因肺炎住院期间发现血压 130/94mmHg, 阴茎长 7.5cm, 直径约 2cm, 阴茎根部细小阴毛, 睾丸约 3mL, 基因检测 CYP11 C.715_731delTTCATGCCCAGGAGCCT (p.Phe239fs) 移码突变, 父源母源。上述三个变异位点均未见报道。先证者 1 与 2 均为错义突变, 临床表型差异较大, 先证者 2 有更重的临床表型。家系 3 与家系 4 携带相同变异位点, 进一步抽取无血缘关系的正常维吾尔族血清标本 600 例, 验证该变异位点, 根据结果计算该变异位点人群携带率为 0.66%。

结论 无血缘关系两个家系携带相同变异位点, 该位点维吾尔族正常人群携带率为 0.66%, 考虑两个家系祖辈近亲结婚可能。新突变的识别在临床中具有重要的意义, 有助于进一步了解这些罕见病的基因型与表型的关系。

OR-037

Mitochondrial Diseases with Novel Mutations in the GTPBP3 Gene: a case report and brief literature review

Huiming Yan Hua Wang Bei Cao Zhengjun Jia Hui Xi Jing Liu Yanghui Zhang
Maternal and Child Health Hospital of Hunan Province

Mitochondrial disease refers to a clinically and genetically heterogeneous group of disorders that result from dysfunction of the mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation. It is an uncommon disorder that most often affects organs with the highest energy demands, with an approximate incidence of 5/100,000 in children. Mitochondrial diseases can be caused by

genetic defects in either nuclear or mitochondrial genome, or in the interplay between the two genomes. To date, mitochondrial diseases caused by mutations in GTPBP3 gene identified from the Chinese population has never been described. Herein, we report a case with severe neonatal presentation and a fatal outcome, associated with mitochondrial diseases caused by mutations in the GTPBP3 gene. A comprehensive genomic analysis including both mitochondrial DNA and known pathogenic nuclear DNA genes revealed that the patient was a compound heterozygote with novel c.413C>T (p. A138V) and c.509_510delAG (p. E170Gfs*42) mutations in GTPBP3. The phenotypes of mitochondrial disease are heterogeneous. The key point to successful diagnosis is careful clinical observation and awareness, and the next-generation sequence technology is an ideal approach for the diagnosis of mitochondrial disease. However, the management of patients with mitochondrial diseases is still clinically challenging, further investigations with a large cohort, especially randomized clinical trials are needed to determine the optimal treatment approach for this disorder.

OR-038

对病因不明的智力发育不全患者的基因诊断研究

杨帆^{1,2} 王娟^{1,2} 任兆瑞^{1,2} 曾凡一^{1,2,3}

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

2.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

3.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

目的 对临床中难以确定病因的以智力发育不全为主要表现的患者, 进行高通量测序及基因芯片检测, 寻找致病基因, 协助疾病确诊。

方法 对近一年来在遗传咨询门诊中发现的以智力发育不全为主要临床表现而病因尚不清楚的 21 例患者, 经知情同意, 抽取患者及其父母外周血, 应用高通量技术(包括二代测序及基因芯片分析)对其进行全外显子组测序和/或 CMA 检测。

结果 在 21 例患者中, 有 13 例获得了致病基因或染色体变异信息。包含 6 种染色体微缺失/重复、7 种罕见单基因病, 9 种新发突变或变异, 其中新型单核苷酸变异 5 种, 新型染色体变异 4 种。

结论 本研究中, 61.9% 的患者得了明确的致病原因信息。为智力发育不全病因提供了有意义的科学资料。高通量技术对于智力发育不全的精确诊断以及患病家庭的生育指导等都具有十分重要的意义。

OR-039

染色体微阵列分析技术在 1209 例儿科患者中的应用

吴海荣 潘虹 李琳 裴珮 郑雪飞 戚豫

北京大学第一医院

目的 探讨染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术在出生缺陷评估和复杂疑难的染色体畸变中的应用价值, 尤其对于<5Mb 的基因组拷贝数变异(chromosomal copy number variation, CNV)的意义。

方法 收集临床评估的出生缺陷患儿外周血样本 1209 例, 应用染色体微阵列技术进行检测分析。采取患儿 2 mL 静脉血, 应用 QIAGEN 试剂盒提取基因组 DNA。CNV 报告标准: ①染色体重复片段≥0.4Mb, 缺失片段≥0.2 Mb; 如果染色体变异区段小于以上诊断标准, 但片段中包含明确的致病基因。②不报告已经公认的多态性变异。根据美国医学遗传学会对基因芯片拷贝数变异结果解读指南对 CNV 进行分类。对于临床意义不明 CNVs, 通过父母检测进行验证。

结果 在 1209 例出生缺陷患儿中, 检出 541 例 CNV, 检出率达 44.7%。其中 1 例为嵌合体, 3 例为单亲二体, 2 例为>10Mb 的杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)。其余 535 例样本中明确致病 334 例, 检测到 Williams-Beuren syndrome 11 例、Cri-du-chat-syndrome 10 例、22q13.3 deletion syndrome 10 例、Wolf-Hirschhorn syndrome 10 例、Chromosome 1p36 deletion syndrome 8 例、Chromosome 22q11.2 microduplication syndrome 8 例等; 还检测出有 123 例临床意义不明 CNVs, 其中 70 例进行父母检测验证, 发现 29 例为新生突变, 微缺失 23 例, 微重复 6 例。

结论 相对于染色体核型技术, 染色体微阵列分析对于<5Mb 的 CNV 诊断具有优势; 通过对患儿及其父母进行遗传学分析, 染色体微阵列分析具有识别新的可疑致病基因的能力。

OR-040

川崎病 IL-4 基因组蛋白乙酰化修饰改变及意义

王国兵 赖恒 温鹏强 齐中香 刘琮 杨军 李成荣
深圳市儿童医院

目的 探讨川崎病(KD)IL-4 基因组蛋白乙酰化水平及其在 KD 发病机制中的作用。

方法 急性期 KD 患儿 36 例, 正常同年龄对照组 28 例, KD 患儿分别于 IVIG 治疗前、后直接取血备检。采用染色质免疫共沉淀-荧光定量 PCR 检测外周血 CD4⁺ T 细胞 IL-4 基因启动子、增强子 Va 组蛋白 H4 乙酰化及 p300、CBP 结合水平; 流式细胞术检测外周血 CD4⁺ IL-4⁺ T 细胞(Th2)比例及 STAT6、GATA3、NFATc1、TGF- β RII、pLAT1 蛋白表达水平; 实时荧光定量 PCR 检测 CD4⁺ T 细胞 IL-4R、TGF- β RI、SOX4 mRNA 表达; ELISA 检测外周血浆 IL-4、TGF- β 浓度。

结果 (1) 急性期 KD 患儿 Th2 细胞比例、功能相关分子(IL-4、IL-5 和 IL-13)表达及其启动子、增强子组蛋白乙酰化水平显著增加($P<0.05$), 其中 KD 合并冠状动脉损伤组(KD-CAL+)前述各项指标均高于无冠状动脉损伤组(KD-CAL-)($P<0.05$), 经 IVIG 治疗后明显恢复($P<0.05$)。 (2) 急性期 KD 患儿外周血 CD4⁺ T 细胞组蛋白乙酰化酶 p300、CBP 与 IL-4 基因启动子、增强子 Va 结合水平显著上调 ($P<0.05$), 且 p300、CBP 表达与 IL-4 基因组蛋白乙酰化水平呈正相关关系 ($P<0.05$), 经 IVIG 治疗后均有不同程度恢复($P<0.05$)。其中 KD-CAL+组 p300、CBP 与 IL-4 基因启动子、增强子 Va 结合水平明显高于 KD-CAL-组 ($P<0.05$)。 (3) 急性期 KD 患儿血浆 IL-4 浓度及 CD4⁺ T 细胞 IL-4R/STAT6/GATA-3、pLAT1/NFATc1 表达显著增高 ($P<0.05$), 血浆 TGF- β 浓度及下游信号分子 TGF- β RII/TGF- β RI/SOX4 表达明显降低 ($P<0.05$), 其中 KD-CAL+组前六项指标均高于 KD-CAL-组、后三项指标低于 KD-CAL-组($P<0.05$), 经 IVIG 治疗后均有不同程度恢复 ($P<0.05$)。

结论 IL-4 基因组蛋白过度乙酰化可能是导致 KD 发生的重要因素之一。

OR-041

34 例中国人 MPS III 型患者的自然病史、临床和分子特征分析

孔玮晶^{1,2} 孟岩¹ 邹丽萍¹

1.中国人民解放军总医院 2.首都医科大学附属北京友谊医院

目的 粘多糖贮积症 III 型 (MPS III) 是罕见的常染色体隐性遗传病, 由溶酶体酶缺陷导致, 其临床特征为严重智力倒退和行为问题, 通常在儿童期发病, 常在二十岁前死亡, 易被误诊。本研究旨在探讨 MPS III 患者自然病史、临床和分子特征, 提高本病诊治水平。

方法 通过临床及调查问卷对 34 例 MPS III 型患者进行评估。

结果 MPS III 患者通过酶学和/或基因诊断确诊, 共 34 例 (14 例 MPS IIIA, 19 例 MPS IIIB, 1 例 MPS IIIC)。男性 21 例, 女性 13 例。参与调查时的中位数年龄为 7.7 岁。确诊时的中位数年龄为 4.5 岁。语言发育迟缓, 智力障碍和面容粗陋是最常见的临床表现。多毛症、多动症、反复大便稀、牙齿稀疏、蒙古斑、强哭强笑和肝脾肿大是比较常见的临床表现。44% 的 MPS III 患者常患呼吸系统疾病。绝大多数上述临床表现在 IIIA 和 IIIB 患者中无明显差异, 但肝脾肿大和锯齿状牙齿在 IIIB 患者中的比例明显高于 IIIA 患者。

17 例患者的磁共振成像或计算机断层扫描评估显示 16 例出现异常。临床表现以脑萎缩为主, 其次为鼻窦炎, 双侧颞下极蛛网膜囊肿, 脑发育不良和脑积水。

语言发育迟缓、多动症和智力倒退为最常见的首次就诊症状。仅有 2 例患者有惊厥症状, 发病年龄分别为 8 岁和 3 岁。

10 名患者接受至少一次手术治疗。最常见的外科手术是疝气手术, 其次是牙齿修补, 腺样体切除术, 鼓膜置管术。

25 例患者有基因测序数据, 在除外同胞患者干扰基础上, SGSH 有 2 个突变位点 (c.571G>A, c.1129C>T) 各在两例 IIIA 患者中发现, NAGLU 有 2 个突变位点 (c.1004A>G, c.1081T>C) 各在三例 IIIB 患者中发现。10 例患者中有 12 个位点为未报导新突变。

结论 IIIA 和 IIIB 在中国的发病率无明显差异, IIIC 的发病率明显低于 IIIA 和 IIIB, 未发现 IIID 患者。MPSIII 初期临床症状不典型, 当出现语言发育迟缓, 智力倒退和面容粗陋时, 如头颅核磁共振影像学改变提示大脑皮层萎缩, 应考虑 MPS III, 并结合其他临床特征, 基因检测以及酶学检查进行诊断。肝脾肿大和锯齿状牙齿能够在临床上用来初步区分 IIIA 和 IIIB。我们强调尽早建立早期诊断程序的重要性, 以便能够尽早进行酶学或基因治疗, 从而改变疾病的预后。

OR-042

桂中地区 66471 例遗传代谢疾病筛查结果分析

陈大字 谭建强 潘莉珍 李哲涛 蔡稔
柳州市妇幼保健院

目的 通过回顾性分析桂中地区 2014-2018 年 66471 例新生儿及高危儿遗传代谢疾病串联质谱筛查及确诊患儿的基因检测结果, 探讨该地区不同人群遗传代谢病的发生率以及致病基因携带率及基因突变类型。

方法 选择 2014 年 1 月至 2018 年 4 月, 本院新生儿疾病筛查中心接收桂中地区 63190 例新生儿以及 3281 例高危儿干血滤纸片样本, 使用美国 AB 公司 API3200 串联质谱仪器, 通过衍生化法检测其氨基酸与酰基肉碱谱筛查遗传代谢疾病, 可疑阳性患儿进一步通过基因手段确诊。

结果 63190 例新生儿串联质谱初筛阳性 717 例, 确诊患儿 19 例, 群体发生率为 1/3326。其中正常体重儿 57688 例, 确诊患儿 12 例, 检出率为 1/4807; 低出生体重儿 5502 例, 确诊患儿 7 例, 检出率为 1/786。高危儿 3281 例, 确诊患儿 16 例, 群体发生率为 1/205。共确诊 13 种 35 例遗传代谢疾病。

结论 桂中地区新生儿及高危儿遗传代谢疾病发生率较高, 低出生体重儿较正常体重儿更易发生遗传代谢疾病。本地区遗传代谢疾病致病基因携带率及基因突变类型与国内其他地区存在差异, 应加强本地区新生儿及高危儿群体的遗传代谢疾病筛查, 增强临床医生对患儿的干预及后期指导能力, 从而进一步提高诊疗水平, 减少漏诊、误诊, 降低新生儿死亡率及致残率, 提高本地区出生人口素质。

OR-043

Simultaneous quantification of 48 plasma amino acids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry to investigate urea cycle disorders

Minzhi Peng Li Liu Yanna Cai Yongxian Shao Minyan Jiang Xi Yin Huifen Mei
Guangzhou Women and Children's Medical Center

Urea cycle disorders (UCD) are inborn errors of ammonia detoxification in which early diagnosis and treatment are critical to prevent metabolic emergencies. Unfortunately, the diagnosis was often and pronounced delayed. To improve diagnosis, we developed herein a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to investigate the disturbance of amino acid profile caused by UCD. The method enabled absolute quantification of 48 amino acids (AAs) within 20 minutes. Only 2.5 μ L plasma was required for the analysis. The limits of quantification for most AAs were 0.01 μ mol/L. Method accuracies ranged from 89.9% to 113.4%. The within- and between-run coefficients of variation were 0.8-7.7% and 2.6-14.5%, respectively. With this method, age-specific reference values were established for 42 AAs by analyzing 150 samples from normal controls, and patients with different subtypes of UCD were successfully distinguished. The data of patients revealed that UCD not only disturbed the metabolism of urea cycle AAs and induced accumulation of ammonia detoxification AAs, but also interfered the metabolism of some nervous system related AAs, such as pipecolic acid and N-acetylaspartic acid. This data may provide new insight into pathogenesis for UCD.

OR-044

不依赖家系的胚胎植入前遗传学检测案例分析

李少英 黎青 何文智 何健淳 马晓燕 冼嘉嘉 叶国新 王燕超 王晓蔓
广州医科大学附属第三医院

目的 本研究通过夫妻双方均为 SEA 杂合缺失的特殊家系，探讨 SEA 纯合缺失型胚胎和 SEA 正常型胚胎对 PGT-NGS 的临床应用价值，以期建立不依赖家系进行 PGT-NGS 的方法。

方法 选取 1 对基因型均为 SEA 杂合缺失，且无法获取先证者、父母或兄弟姐妹对照样本的夫妻，收集详细的临床信息。本研究共获取夫妻双方基因组 DNA 及其 12 枚胚胎活检样本，通过对胚胎样本进行单细胞扩增（picoplex），AmpliSeq 靶向捕获（特异性扩增 SEA 区及其上下游序列），文库构建，上机测序，并通过数据分析、序列比对，获得 SEA 纯合缺失型胚胎，该样本作为先证胚胎，与夫妻双方样本进行连锁分析，获得夫妻双方单体型，从而获得其余胚胎的基因型。同时在 SEA 区选择有 SNP 杂合型胚胎作为正常型胚胎，与夫妻双方样本进行连锁分析，获得夫妻双方单体型，从而获得其余胚胎的基因型。两次胚胎的基因分型结果一致。

结果 本次研究通过两种不同基因型的参考胚胎（SEA 纯合缺失型胚胎和正常型胚胎）建立夫妻双方单体型同时进行其余胚胎的基因型分析，结果一致。本次研究获得的 12 枚胚胎共有 4 枚基因型为 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 的胚胎，6 枚 $\alpha\alpha/--SEA$ 杂合型胚胎，2 枚 $--SEA/--SEA$ 纯合缺失型胚胎。

结论 在我国，SEA 缺失型是 α 地中海贫血的主要类型之一，夫妻双方均为 SEA 杂合缺失型，其生育的后代有 1/4 的概率会出现严重的水肿胎，最终导致流产等问题，严重影响了患者的身心健康。目前基于二代测序（NGS）的胚胎植入前遗传学诊断（PGT-M）技术，可以通过先证者及夫妻双方或夫妻双方及其他家系成员构建单体型，选择不携带致病变异的胚胎进行植入，从而解决子代的生育困扰。但对于无先证者、父母或兄弟姐妹的特殊家系，暂无准确的方法阻断致病变异的亲子代传递。通过 SEA 纯合缺失型胚胎和 SEA 正常型胚胎均能够准确区分夫妻双方单体型，辅助特殊家系进行胚胎植入前遗传学检测。

OR-045

遗传性肌病人群的病因学分析与诊断思路

郭洪 戴礼猛 白云

陆军军医大学

遗传性肌病是一大类主要以肌肉萎缩无力为表现的遗传性疾病，具有很强的遗传异质性和表型异质性。本研究收集了 53 例以肌萎缩与肌无力为主要表现的病例，其中 14 例有明显家族史。结合先证者的临床表现和辅助检查结果，选择包括聚合酶链反应（PCR）、凝胶电泳、一代测序、多重连接探针反应（MLPA）、分子杂交、肌病基因 panel 外显子测序、全外显子测序等基因诊断方法，明确了 20 例（37.7%）患者的分子遗传学病因。其中包括 1 例面肩肱型肌营养不良（FSHD）、4 例 MELAS 综合征（m.3243A>G）、1 例辅酶 Q10 缺乏症（ADCK3 基因 p.L267R/p.G509fs 复合杂合突变）、1 例远端肌病（CAV3 基因 p.A46T 突变）、2 例肢带型肌营养不良（包括 1 例 LGMD1B，LMNA 基因 p.W520R 突变；1 例 LGMD2B，DYSF 基因 p.G299W 突变）、3 例假肥大型肌营养不良（DMD 基因外显子缺失）、2 例强直型肌营养不良（DMPK 基因 3'UTR 动态突变）、3 例脊肌萎缩症（SMN1 基因缺失）、3 例脊髓延髓肌萎缩症（AR 基因外显子动态突变）。本研究探讨了一套结合患者临床信息，如症状体征、家族史、肌酶谱、肌电图与肌活检等检查结果，分级别、分层次选用基因诊断技术的分析流程，不仅有助于提高诊断率，还有助于节省诊断成本。

OR-046

云南西部地中海贫血高发区 α 和 β 珠蛋白基因突变分析郭薇霞¹ 易薇² 葛世军² 番云华² 杨必清² 黄铠¹ 褚嘉祐¹ 杨昭庆¹

1. 中国医学科学院&北京协和医学院医学生物学研究所

2. 德宏傣族景颇族自治州人民医院检验科

目的 地中海贫血是最常见的人类单基因遗传病。德宏州是我国云南西部的多民族聚集地，早期零散的研究显示该地区人群中地中海贫血发生率最高，危害较大，但是缺乏全面的、大样本量的研究证据。本研究通过分析云南德宏地区的地中海贫血检出率和突变谱，将进一步指导该地区的地中海贫血预防和控制。

方法 采用血常规，血红蛋白电泳和 PCR-流式荧光杂交法对体检、孕检、婚检以及门诊样本进行常见的 α 和 β 珠蛋白基因突变检测，对血液学表型筛查阳性而未检出常规突变的样本进行 β 珠蛋白基因测序。

结果 19121 例筛查者中检出地中海贫血 6205 例，最常见的是单纯 α 地中海贫血，其次是单纯 β 地中海贫血以及 α 和 β 珠蛋白基因复合突变，共包括 94 种基因型。其中 α 地贫基因最常见的突变类型为 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{SEA}$ 和 α^{CS} ，并检出 1 例严重致死型胎儿水肿综合征（ $--SEA/--SEA$ ）。 β 地贫基因最常见的突变为 HbE (CD26 G>A)，CD17(A>T) 和 CD41-42(-TCTT)。通过珠蛋白基因测序首次检出了 3 例中国人群中未报道的 CD41(-C) 罕见突变。在 α 和 β 珠蛋白基因复合突变中， $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ， β^E/β 是最常见的基因型，同时检出 12 例罕见的四种突变共存的基因型。

结论 该研究首次全面报道了德宏地区 α 和 β 珠蛋白基因突变类型，结果显示该地区存在较高的地贫检出率，复杂多样的突变谱与国内其他地区以及云南之前的报道不同，这对该地区地中海贫血的筛查、预防和控制具有指导意义。

OR-047

中国隐性成骨不全症家系致病基因突变的鉴定

李闪 赵秀丽

中国医学科学院基础医学研究所

目的 成骨不全 (osteogenesis imperfecta, OI) 是由于 I 型胶原合成障碍而导致的一类结缔组织病。该病发病率约为 1/15000, 患者主要临床表现为骨密度低下, 多发骨折, 蓝巩膜, 牙本质发育不良, 耳聋/耳鸣和身材矮小等。目前 OI 被分为 19 种亚型, 已报道致病基因有 COL1A1, COL1A2, CRTAP 和 WNT1 等 22 个。90% 以上的 OI 患者是由 COL1A1 或 COL1A2 突变所致, 呈常染色体显性遗传。约 10% 的 OI 呈常染色体隐性或 X 连锁隐性遗传, 通过影响 I 型胶原蛋白修饰、组装和交联、骨骼矿化和成骨细胞分化等过程致病。隐性 OI 表型严重程度一般为中重度以上, 较显性遗传病例病情严重。本研究对 38 个中国人隐性 OI 家系进行致病突变鉴定, 拟发现中国人群隐性 OI 致病突变规律。

方法 根据 X 光射线检查、血清学骨代谢指标和 OI 相关外部特征, 对疑似 OI 患者进行临床诊断, 签署知情同意后, 采集先证者及其家系成员外周血 (5ml/人); 酚/氯仿法提取外周全血基因组 DNA; 通过全外显子组测序、OI 候选基因基因组 panel 测序和 Sanger 测序鉴定候选致病变异; 联合应用 qPCR、minigene、家系共分离分析及多种生物信息学方法对候选突变进行致病性鉴定。

结果 我们在 38 个隐性 OI 家系中确定 47 个致病突变, 其中 36 个为新发现突变。47 个致病突变中包括 21 个 WNT1 突变, 12 个 SERPINF1 突变, 7 个 FKBP10 突变, 4 个 SERPINH1 突变, 2 个 CRTAP 突变和 1 个 PLOD2 突变。WNT1、SERPINF1 和 FKBP10 是中国人隐性 OI 的主要致病基因。在本组样本中 WNT1、SERPINF1 和 FKBP10 的突变等位基因频率分别为 44.7% (21/47), 25.5% (12/47), 14.9% (4/47)。临床表现的统计学分析未发现不同基因型个体间的显著差异。

结论 本研究在对较大规模的中国人隐性 OI 患者进行致病基因变异分析, 不仅拓展了隐性 OI 致病基因突变谱, 而且发现 WNT1、SERPINF1 和 FKBP10 是中国隐性 OI 的主要致病原因, 为开展该病群体筛查奠定了分子基础。

OR-048

27 个地中海贫血家系的胚胎植入前遗传学诊断

王志红¹ 李晓丽¹ 余秀蓉¹ 黄秋香² 林春丽² 陈智镔² 刘伊楚¹ 曾健¹ 林娟¹ 兰风华¹ 刘芸²

1. 联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

2. 联勤保障部队第九〇〇医院妇产科生殖中心

目的 将联合诊断单基因病和染色体病非整倍体高通量测序与连锁分析 (mutated allele revealed by sequencing with aneuploidy and linkage analyses, MARSALA) 策略运用于 27 个地中海贫血家系、共 37 个周期的胚胎植入前遗传学诊断 (PGD)。

方法 选择 27 个已明确分子诊断并要求 PGD 助孕的地中海贫血家系, 包括 22 个 α -地贫家系 (30 个周期)、4 个 β -地贫家系 (5 个周期) 和 1 个 α 复合 β -地贫家系 (2 个周期), 女方年龄 22-44 岁。首先对活检的囊胚滋养外胚层细胞进行 MALBAC 全基因组扩增, 然后对缺失型 α -地贫采用 NGS 进行家系遗传标记 SNP 单体型分析, 对突变型 α -地贫和 β -地贫进行突变位点检测及家系遗传标记 SNP 单体型分析, 判断胚胎基因型, 同时进行胚胎染色体非整倍体筛查。

结果 37 个周期有 7 个周期未获得囊胚, 30 个周期共活检 111 枚囊胚 (α -地贫 89 枚, β -地贫 15 枚, α 复合 β -地贫 7 枚), 检测成功 106 枚, 其中正常基因型的整倍体胚胎 19 枚 (α -地贫 18 枚, β -地贫 1 枚), 表型正常的携带者基因型的整倍体胚胎 53 枚 (α -地贫 42 枚, β -地贫 6 枚, α 复合 β -地贫 5 枚)。有 3 个周期胚胎检测均异常, 无可移植胚胎。选择 21 枚胚胎行单囊胚移植后, 16 枚获临床妊娠, 1 例早期流产 (流产物染色体及地贫基因均正常), 其余羊水产前诊断结果与 PGD 结果一致。

结论 基于 MARSALA 即胚胎突变位点序列分析+SNP 单体型分析+染色体非整倍体分析的三合一诊断方法是准确、有效且非常适用于临床单基因遗传病的 PGD 方法。

OR-049

Recessive inherited progeria in families from Southern China may be caused by a founder LMNA R527C mutation

Wei Shu¹ Youkun Lin² Lanyu Zhu² Xia Tan² Heng Liu¹

1.Dept. Cell biology and genetics of Guangxi Medical University

2.Dept. Dermatology of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University

Background LMNA mutations can lead to a wider range of heterogeneous syndromes, including Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS), Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) and dilated cardiomyopathy(DCM). We found 6 patients with autosomal recessive inherited progeroid syndrome in three southern Chinese families. Sequencing analysis of the exon 9 of LMNA gene from all members of these families showed that homozygous LMNA R527C mutations is linked to this disease. Considering the rarity of the disease, we hypothesis whether there is a founder mutation in these southern Chinese families.

Methods We summarized the clinical features of new patients with R527C homozygous mutation in these families from the Guangxi province of China. Hematoxylin-eosin (HE) staining analysis and immunohistochemistry analysis from the skin lesions of patients were performed. Four short tandem repeats (STR) markers (D1S498, D1S2714, D1S2721 and D1Z10) near the LMNA gene of chromosome 1q22-1q43 were selected for linkage analysis and haplotype construction.

Results The clinical manifestations of these 6 patients were largely overlapped, with the age increase, they all showed premature face, systemic sclerosis and severe skeletal abnormalities. The results of HE staining and immunohistochemistry analysis of the skin showed consistently sclerodermod changes. Sequencing of the STR markers showed all the three families have the same alleles size on the D1S2721 and D1Z10 location (243bp and 115bp respectively).

Conclusions The patients showed extremely similar clinical features, which suggesting that this progeroid syndrome might not have epigenetic modifications or other genes involved in the pathogenesis of this disease. Haplotype analysis of the disease related gene suggested that the mutation of the three families might originate from the same ancestor, and genetic counseling and prenatal diagnosis are recommended in these families.

OR-050

江门地区 9370 例孕妇脊髓性肌萎缩症 SMN1 基因筛查研究

唐佳^{1,2} 李秋丽¹ 谭淑明¹ 黎簪¹ 曾钦龙¹ 马巍¹ 谭洁亮¹ 冯建江¹ 唐晖² 罗良平²

1.江门市妇幼保健院 2.暨南大学

目的 通过对 9370 位孕妇进行运动神经元存活基因 (SMN1) 第 7 外显子、第 8 外显子的缺失情况检测分析, 并对携带者丈夫进行相关检测, 为优生优育及后续临床遗传咨询提供重要依据。

方法 2017 年 1 月到 2019 年 2 月采用 MGB 探针实时多重荧光定量 PCR 的方法对本院孕妇进行 SMA 筛查, 分别对 SMN1 基因第 7 外显子、第 8 外显子进行扩增并对拷贝数进行相对定量检测, 同时采用多重连接依赖式探针扩增技术 (MLPA) 对 SMN1 基因筛查异常结果进行验证。

结果 9370 例孕妇中, 共筛查出 210 例孕妇 SMN1 基因杂合缺失, 151 例孕妇为 SMN1 基因第 7 外显子和第 8 外显子杂合缺失, 占 72%, 并对 2 对 SMN1 基因第 7 外显子和第 8 外显子杂合缺失的夫妇行产前诊断, 胎儿结果正常; 6 例孕妇为单纯 SMN1 基因第 7 外显子杂合缺失, 其丈夫结果

正常, 占 3%; 53 例孕妇为单纯 SMN1 基因第 8 外显子杂合缺失, 占 25%。MLPA 验证结果与实时多重荧光定量 PCR 结果一致。

结论 江门地区孕妇 SMN1 基因杂合缺失携带率为 2.24%, 南方孕妇 SMN1 基因的第 8 外显子的缺失携带率比北方地区高, 对孕妇进行 SMN1 基因筛查, 并对携带者丈夫进行相关检测, 为 SMA 的遗传风险评估及诊断提供了可靠的依据具有重要的临床意义。

OR-051

A rare mosaic 22q11.2 microdeletion identified in a Chinese family with recurrent foetal conotruncal defects

Xiaodi Li^{1,2} Guoying Huang^{1,2} Wei Sheng² Weicheng Chen¹

1.Cardiovascular Center Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China

2.Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai, China

Background 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is caused by deletions of chromosome region 22q11.2. Mosaic cases with 22q11.2 microdeletion syndrome (22q11.2DS) are rarely reported. Thus the heritability and phenotype of the mosaic 22q11.2DS were not less well document.

Objective To report a rare mosaic 22q11.2 microdeletion identified in a family with recurrent foetal conotruncal defects and to examine the heritability and cardiology phenotype of the mosaic 22q11.2DS.

Methods We collected the family history, ultrasound results of foetus, and the amniotic fluid sample of the foetus and blood samples of members in this family. Genomic DNA extracted from the amniotic fluid sample was used for chromosomal microarray analysis(CMA). Interphase fluorescence in situ hybridisation(FISH) study was done to confirm the 22q11.2DS in all family members.

Results A healthy female in a Chinese family had a history of two pregnancies with conotruncal defects, one with pulmonary atresia(PA) and another with tetralogy of Fallot(TOF). The chromosomal microarray analysis revealed that the foetus with TOF has a microdeletion on the 22q11.2 locus, and the female was further confirmed a somatic mosaicism of 22q11.2 microdeletion by interphase fluorescence in situ hybridisation. The other relatives present normal signals for 22q11.2 markers.

Conclusion The family history of recurrent foetal conotruncal defects and genetic results suggests the mother probably has germline and somatic mosaicism. It demonstrate the inherited possibility of maternal germline mosaicism. These results have implications that the genetic counselings and associated prenatal diagnoses need to be offered to families with 22q11.2DS, even asymptomatic.

OR-052

Ablation of Zfhx4 Results in Early Postnatal Lethality by Disrupting the Respiratory Center in Mice

Meiqin Zhang¹ Sichen Du¹ Huayuan Ou¹ Renjie Cui¹ Nan Jiang¹ Runsheng Ge¹ Jin Zhang¹ Duan Ma^{1,2}

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

Background Zfhx4, a new member of zinc finger-homeodomain family which is a putative transcription factor has been recognized recently, maybe a candidate gene for congenital bilateral isolated ptosis, nevoid basal cell carcinoma syndrome and 8q21.11 microdeletion. However, the roles of zfhx4 in other diseases are not understood.

Methods We screened and identified the mice with PB transposon from the PB Mutagenesis Information Center of Fudan University. RT-QPCR, western blot and immunofluorescence were used to identify the knockout efficiency of *zfhx4* in mice. The phenotype of *zfhx4* homozygous knockout mice was confirmed by HE staining, Nissl Staining and determination of respiratory rhythm. Immunofluorescence was used to detect the localization and distribution of *Zfhx4*, *Phox2b* and *Atoh1* in the respiratory center of the mice. The expression microarray and ChIP sequence were used to further confirm the relationship among *Phox2b*, *Atoh1* and *Zfhx4*. Finally, the transcription factors that may interact with *Zfhx4* and *Atoh1* were identified by mass spectrometry.

Results PB transposon was inserted into the 3rd intron of *Zfhx4* and the expression of *Zfhx4* was effectively down-regulated by the PB insertion. The homozygous mice (*Zfhx4*^{-/-}) died within 24 hours of birth and all of them had obvious phenotypes: dyspnea, cyanosis, convulsions and spasm. Pathological analysis showed that the heart and the lung of neonatal *Zfhx4*^{-/-} mice (>12h after birth) were normal and the size of whole brain increased and the morphology of neuronal cells was abnormal. Respiratory physiology test indicated that *Zfhx4* gene is closely related to respiration. Immunofluorescence showed that *zfhx4*, *phox2b* and *Atoh1* (related to respiratory rhythm generation) co-expressed in preBötC, the expression of *phox2b* and *Atoh1* were reduced in *zfhx4* null mice compared with WT mice. The expression microarray of the midbrain/brain stem in *Zfhx4*^{-/-} mice showed that the expression of multiple genes were changed because of *Zfhx4* deletion, and the genes (*Atoh1*, *Phox2b* and *Lbx1*) related to respiratory rhythm generation were significantly down-regulated. Chip sequence indicated *Atoh1* was a target gene of *Zfhx4*. Glutamatergic modulation reestablished a rhythm in the absence of *Zfhx4*, the same as *Math1* null mice. Mass spectrometry indicated Nono which is an activating transcription factor may interact with *Zfhx4* and promote the expression of *Atoh1*.

Conclusions *Zfhx4*, which could regulated the expression of *Atoh1* interact with activating transcription factor Nono, was necessary for the development of hindbrain nuclei involved in respiratory rhythm generation, such as pre-Bötzing complex.

OR-053

一个中国 BHD 综合征家系 FLCN 基因的突变分析

肖萌^{1,2} 刘克强^{1,2} 田欣伦³ 刘雅萍^{1,2} 张学^{1,2}

1.中国医学科学院基础医学研究所-北京协和医学院基础学院

2.医学分子生物学国家重点实验室 3.中国医学科学院 北京协和医院 呼吸内科

目的 针对一个中国 BHD 综合征 (Birt-Hogg-Dubé syndrome) 家系进行分子遗传学研究, 对其致病基因 *FLCN* 进行突变鉴定与致病性分析。

方法 按照知情同意原则, 收集患者及其患病母亲的临床信息并采集外周血样本, 提取基因组 DNA, 应用 PCR—Sanger 测序法筛查患者 *FLCN* 基因序列。提取外周血总 RNA, 通过 RT-PCR 验证变异位点是否影响剪接。构建含可疑致病位点的迷你基因, 在体外细胞中验证变异致病性。

结果 先证者及其母亲均携带 *FLCN* 基因第 4 内含子的剪接位点突变 c.249+1G>A。RT-PCR 结果显示, 该突变破坏了 *FLCN* 基因第 4 外显子的经典剪接位点, 并利用一个位于第 4 外显子的隐匿剪接位点进行剪接, 导致第 4 外显子发生 101 bp 的缺失, 从而形成了提前的终止密码子。迷你基因实验同样显示该突变导致 *FLCN* 基因的第 4 外显子发生了 101 bp 的缺失, 与体内实验结果一致。按照 ACMG 变异分类标准, 该变异可判定为致病 (Pathogenic) 变异。

结论 本研究在一个中国 BHD 综合征家系中发现了 *FLCN* 基因一个新的剪接突变 c.249+1G>A, 丰富了 *FLCN* 基因的突变谱。

OR-054

运用 CRISPR/Cas9 和 ssODN 修复 HBB 基因 IVS2-654 突变型病人来源 iPSCs

熊泽宇 谢英俊 杨翌 薛燕婷 王鼎 林首恒 陈狄禹 卢电 何丽娜 宋兵 杨影虹 孙筱放
广州医科大学附属第三医院

目的 β 地中海贫血是一种由 HBB 基因突变引起的血液类遗传疾病，严重威胁人类健康。其中，IVS2-654(C>T)突变发生在 HBB 基因 2 号内含子上，形成一个新的剪切位点，产生异常剪切产物而致病。骨髓移植是现阶段治愈 β 地中海贫血的唯一手段，但是由于供体的缺乏而受限，基因修复方面的研究为其提供另一种治疗可能性。目前 CRISPR/Cas9 系统被广泛运用于基因编辑。此系统能够特异性靶向序列，并造成 DNA 双链断裂，结合单链核苷酸（single-stranded oligodeoxynucleotide, ssODN）对突变进行修复。

方法 采用两种不同的策略，将 gRNA、Cas9 和 ssODN 电转入病人特异性诱导型多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSCs），通过流式分选和桑格测序获得修复正确的细胞。随后进行多能性和基因稳定性的检测，并进行造血分化。

结果 利用 CRISPR/Cas9 和 ssODN，成功修复 HBB 基因 IVS2-654(C>T)突变。通过减少系统进行二次切割的发生，我们发现了一种修复效率更高的策略。修复后的 iPSCs 保持了多能性和基因组稳定性，并且能够顺利进行造血分化，HBB 基因的表达得到恢复。

结论 通过 CRISPR/Cas9 和 ssODN，本研究运用一种 β 地中海贫血基因修复更高效的方法，为未来基因治疗提供研究基础。

OR-055

Rs11191454 SNP in AS3MT gene might be associated with flow in 870 Chinese freshmen: A genetic study on flow experience

Zhixuan Chen Guang He

Bio-X Institutes, Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Shanghai Jiao Tong University

Aim Flow has been widely studied in the field of positive psychology. However, little is known in the aspect of its biological mechanism. This study was aimed to ascertain the flow-related gene locus.

Method We investigated the association between flow and 5 SNPs that related with common mental disorder among a sample of 870 healthy freshmen of Jining Medical University, Shandong, China. The association studies and MANCOVA were performed on R and SPSS.

Results Rs11191454 demonstrated statistically significant association with flow after adjusting age and gender (p-value: 0.004). Allele carriers got higher score in all four dimensions of flow: merging of action and awareness, challenge-skill balance, sense of control and clear goals.

Conclusion Our study firstly suggested that rs11191454 SNP in AS3MT gene might be associated with flow in Chinese Han population, and this might be achieved by affecting the arsenic metabolism.

OR-056

Transcription factor KLF6 promotes hemoglobin switching and is regulated by miR-2355-5p during hematopoietic progenitor cells differentiation.

Yi Cheng Xiangmin Xu
Southern Medical University

For patients with beta-thalassemia, elevated fetal hemoglobin (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) can ameliorate the clinical symptoms of patients. Krüppel-like factors (KLFs) are transcription factor families with three highly conserved zinc finger structures at the C-terminus of the protein. Several KLF family members are involved in the regulation of γ -globin gene. Therefore, KLF6 was identified as a regulator of γ -globin gene expression. Successful knockdown of KLF6 in human umbilical cord blood derived erythroid progenitor cells (HUDEP-2) and hematopoietic progenitor cells (CD34⁺ cells) resulted in increased expression of the γ -globin gene. Furthermore, KLF6 is significantly enriched at the hypersensitivity sites (HS) in the β -globin gene cluster locus control region (LCR) and forms a protein complex with specificity protein 1 (SP1). Additionally, overexpression of miR-2355-5p suppressed the expression of KLF6, and the γ -globin gene is up-regulated. These data suggest that KLF6 as a suppressor of γ -globin gene, and its expression is regulated by miR-2355-5p.

OR-057

全基因组高甲基化对唐氏综合征模型小鼠早期神经发育的影响

席姣姣¹ 杨冠恒^{1,2,3} 邱家俊¹ 刘艳娜^{1,2} 任兆瑞^{1,2} 颜景斌^{1,2} 曾凡一^{1,2,3}

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

2.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

3.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

目的 阐明唐氏综合征 (Down syndrome, DS) 基因组甲基化改变的模式, 探讨基因组高甲基化水平对模型小鼠早期神经发育的影响。

方法 采用重编程因子诱导的方法将 DS 模型小鼠 (Tc1) 的成纤维细胞诱导成 iPS 细胞。然后, 比较并分析 Tc1 和正常小鼠 iPS 细胞的全基因组甲基化和转录组测序结果。最后, 用焦磷酸测序和 RT-PCR 检测并验证参与神经发育基因的甲基化和表达水平。

结果 成功制备并鉴定了 Tc1 iPS 细胞。全基因组甲基化测序结果显示, 与正常小鼠 iPS 细胞相比, Tc1 iPS 细胞的基因组甲基化水平明显升高, 且差异基因散布在不同染色体上。GO 分析结果显示, 异常甲基化和表达的基因在神经发育和分化功能中显著富集。同时, 焦磷酸测序和 RT-PCR 结果也验证了以上与神经发育相关基因的异常。另外, 我们在 Tc1 iPS 细胞中还发现参与神经发生的关键转录因子 (Ascl1, Pou3f2, Myt1l) 表达下调, 且它们参与调控的 Wnt 和 Notch 信号通路中相关基因的表达也是异常的。

结论 额外一条人的 21 号染色体是导致 DS 模型小鼠 (Tc1) iPS 细胞的基因组甲基化模式改变的重要因素, 甲基化修饰异常引起的神经发育相关基因表达变化可能是 DS 神经系统病变的重要因素。一些与神经发育相关的转录因子 (Ascl1, Pou3f2, Myt1l) 可能通过调控 Wnt 和 Notch 信号通路影响 DS 神经发育。

OR-058

Identification in Chinese patients with GlialCAM mutations of Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts and brain pathological study on Glialcam Knock-in mouse models

Zhen Shi^{1,2} Binbin Cao^{1,2} Huifang Yan¹ Mangmang Guo^{1,3} Han Xie¹ Kai Gao¹ Jiangxi Xiao¹ Qiang Gu¹ Ming Li¹ Ye Wu¹ Yuwu Jiang¹ Jingmin Wang¹

1.Peking University First Hospital 2.Guangzhou Women And Children's Medical Center
3.Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University

Background Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) is a rare neurological degenerative disorder, caused by mutations of MLC1 or GlialCAM with autosomal recessive or autosomal dominant inheritance pattern with different prognosis, characterized by macrocephaly, delayed motor and cognitive development, bilateral abnormal signals in cerebral white matter with or without cysts in Magnetic Resonance Imaging (MRI). The aim of this study is to reveal the clinical and genetic features in MLC patients with GlialCAM mutations, generate different inheritance pattern mouse models to explore brain pathological characteristics and prognosis.

Methods Clinical information and peripheral venous bloods were collected from 6 family. Genetic analysis was performed through Sanger-sequencing of GlialCAM. Glialcam^{R92W/+} and Glialcam^{K68M/T132N} mouse models were generated based on mutations from patients, brain pathology in different time points were analyzed by HE stain, g-ratio was analyzed in three group by electron microscopy (EM) at 11 month old.

Results 6 patients were clinically diagnosed with MLC. 4 missense mutations were identified in 6 patients, including one novel missense mutation (c.275C>G(p.Arg92Pro)). Recessive inheritance of GlialCAM led to a deteriorated progress, while dominant an improving one. Vacuolization of anterior commissural white matter started with 1 month old in both models. Cerebellar white matter in Glialcam^{R92W/+} and Glialcam^{K68M/T132N} mice were detected a heavier degree of vacuolization than wild type from 3m and 6m, respectively. Glialcam^{K68M/T132N} mice showed a heavier degree of vacuolization than that of Glialcam^{R92W/+} mice at 9m both in anterior commissure and cerebellum. Under electron microscope, vacuoles with residual myelin components were observed in Glialcam^{K68M/T132N} mice, g-ratio of Glialcam^{K68M/T132N} group was lower than that of wild type or Glialcam^{R92W/+} mice, and there was no difference between wild type and Glialcam^{R92W/+} group.

Conclusions The clinical and genetic characteristics of MLC patients with GlialCAM mutations were revealed, one novel mutation was identified, expanding the spectrum of GlialCAM mutations. Brain pathological features were displayed in the different inheritance pattern mouse models, and lay foundation for further pathogenetic mechanism study.

OR-059

跨膜蛋白 Ttyh1 通过维持神经干细胞调控神经发育

吴海宁 韩骅 曹秀丽 张毓飞 韩文娟 郑敏化
空军军医大学

神经干细胞 (NSC) 在中枢神经系统的发育、稳态维持和损伤修复中发挥关键作用, 但其干性和增殖分化调控的分子机制尚未完全阐明。Ttyh1 是果蝇 Tweety 在哺乳动物的同源基因, 编码一个 5 次跨膜蛋白, 特异性表达于 NSC 定居的大脑皮层室管膜带 (VZ) 和脑室下带 (SVZ)。本研究在确认小鼠体内 Ttyh1 的时空表达规律的基础上, 利用基因敲除小鼠、体外 NSC 培养以及相关分子生物学方法探究 Ttyh1 对 NSC 的调控作用及机制。结果发现, (1) 免疫荧光染色显示 Ttyh1 特异性高表达在 NSC 定居的 VZ 及 SVZ 区, 而且主要表达在 CD133+ 的静息态 NSC 中。Ttyh1 的

表达受到 Notch 激活的上调。(2) 体外培养的 NSC 中敲低 Ttyh1 会导致细胞克隆形成能力短暂性增强,但最终会导致 NSC 干性的显著降低,表现为克隆球形成能力下降和干性相关分子的表达降低,以及神经元和少突胶质细胞分化增加。(3) 与以往报道不同,敲除 Ttyh1 不引起小鼠早期胚胎死亡,而是引起小鼠的大脑 NSC 的增殖增强和提早分化。虽然成年小鼠的学习记忆能力增强,但造成 NSC 的早期耗竭。4、转录组测序和进一步 qRT-PCR 等发现, Ttyh1 敲除导致内质网钙库操纵的钙离子内流 (SOCE) 相关分子的变化,提示 Ttyh1 可能通过调控细胞内钙离子水平影响神经干细胞的表型。这些研究证实 Ttyh1 是 NSC 干性维持的关键基因之一,在中枢神经系统的发育和稳态维持中发挥重要作用。

OR-060

利用全外显子测序技术诊断 SHANK3 突变致 Phelan-McDermid 综合征 2 例并文献复习

林丽灵 马伟楠 张英 刘思雯 许玉凤 戚豫
北京大学第一医院

目的 Phelan-McDermid Syndrome(PMS)又称 22q13.3 缺失综合征,是一种以全身性发育迟缓、智力障碍、严重言语障碍、运动音调和功能障碍、自闭症谱系障碍为特征的神经发育障碍。国内报道罕见。本研究报道 2 例 PMS 患者临床特征及遗传学特点,提高临床和遗传咨询工作者对此病的认识。

方法 对 2 例发育障碍的患者进行家系全外显子测序(先证者及父母),一代测序验证,综合临床资料分析明确诊断,并进行文献复习。

结果 患儿 1 为 2 岁 11 月女婴,不会说话,智力差,不能走路、跑,经测序受检者 SHANK3 基因携带 c.3408dupC(p.E1138RfsX144)杂合变异。患儿 2 为 10 岁男孩,因智力发育迟缓就诊,查体发现特殊面容,言语简单,对话发音不清。染色体核型分析和 CNVs 未见异常, FMR1 未见 CGG 扩增。经测序受检者 SHANK3 基因携带 c.3637_3638insG (p.Glu1214ArgfsX68)杂合变异。上诉 2 种变异均未有报道,但变异可引起编码氨基酸移码并提前终止,从理论上具有致病性,结合临床表现最终诊断为 Phelan-McDermid 综合征。文献复习 PMS 在全世界至少有 1200 例报告,国内仅报道的 2 例均采用染色体微阵列分析技术诊断,此法对 <30kb 的基因内缺失不敏感,新一代 DN A 测序技术可弥补此方法的不足,提高此病检出率。

结论 1) 本研究报道了 2 例病因不明的发育落后患者借助二代测序技术最终诊断为 PMS,发现 2 条 SHANK3 基因新变异。2) 对于精神、智力发育异常患儿如常规染色体和分子检测未见异常,可行二代基因测序进一步明确病因诊断。

OR-061

321 例尿道下裂患儿细胞遗传学特点分析

刘楠 佟彤 陈悦 徐国栋 关勇
天津市儿童医院

目的 尿道下裂是一种男性尿道开口位置异常的先天缺陷,是由于正常尿道、包皮以及阴茎腹侧方面的发育缺陷所致,可分为 4 种类型:阴茎头型、阴茎型、阴囊型和会阴型。尿道下裂是最常见的男性先天性生殖器官畸形疾病中的一种,国内外大量研究表明尿道下裂的发病率呈逐年上升的趋势。引起尿道下裂的病因很复杂,大部分病因仍不明确。本文旨在通过对尿道下裂患儿进行染色体核型分析,探讨尿道下裂患儿的细胞遗传学特点。

方法 对自 2008 年 6 月至 2018 年 5 月于我院就诊的 321 例尿道下裂患儿进行外周血淋巴细胞 G 显带染色体核型分析。按常规方法制备染色体，G 显带染色，于显微镜下每例分析 20 个中期分裂相，嵌合型计数 100 个分裂相，非嵌合型计数 30 个分裂相。

结果 共发现异常核型 45 例，异常率为 14.0%，其中性染色体数目异常 5 例（1.6%），性染色体结构异常 3 例（0.9%），性反转 8 例（2.5%），嵌合型染色体 20 例（6.2%），常染色体异常 9 例（2.8%）（见表 1）。

结论 尿道下裂的致病原因主要包括两个方面，遗传因素和环境因素。遗传因素主要包括染色体异常和基因突变。性染色体的数目及结构异常，是导致尿道下裂的重要原因，目前已明确常染色体的异常亦可导致尿道下裂的发生。因而，对于尿道下裂患儿，进行染色体核型分析检查可以辅助其病因诊断、性别选择、康复随访及遗传咨询，为患儿提供个体化的精准医疗。

壁报交流

●基础遗传学●

PO-001

RET 基因新突变的功能学研究及其参与先天性巨结肠发病机制的探索

王慧 姜茜
首都儿科研究所

目的 先天性巨结肠 (HSCR) 是导致功能性肠梗阻最常见的小儿消化系统先天畸形, RET 原癌基因为主要致病基因, 遗传异质性高。本课题组前期在 HSCR 患儿中筛查出的 8 种 RET 基因突变 (p. R77C、p. W85X、p. E253X、p. Y263X、p. R770X、p. Q860X、p. V778Afs*1 和 p. R67insL), 均为新突变。本研究初步探讨这 8 种 RET 突变对 RET 蛋白质功能的影响, 以期探索其可能的致病机制。

方法 RET 野生型质粒购自北京傲锐东源公司, 突变型质粒根据定点突变试剂盒说明书进行构建, 分别将 RET 野生型或突变质粒与 GFRA1 质粒共同瞬时转染至 HEK293T 细胞, 通过 Western blot 实验检测突变蛋白的表达水平。

结果 1、突变导致 RET 蛋白表达异常: p. R77C 与 p. R67insL 两个突变均可翻译产生全长 RET 蛋白, 但其糖基化水平出现明显异常, WB 只检测到分子量约 155kD 的非糖基化条带; 突变 p. W85X、p. E253X、和 p. Y263X 无法检测到 RET 蛋白表达; 另 p. R770X、p. Q860X 和 p. V778Afs*1 产生截短 RET 蛋白

2、突变导致 RET 蛋白磷酸化异常: 突变 p. R77C 的 RET 蛋白磷酸化水平无明显下降, 但突变 p. R67insL 的 RET 蛋白磷酸化水平明显降低, 其余 6 种截短突变无法检测到 p-RET 蛋白的表达。

结论 RET 基因突变可通过影响蛋白质糖基化或磷酸化水平影响 RET 蛋白的生物学功能, 或产生无功能的 RET 截短蛋白导致 HSCR 的发生。

PO-002

A powerful method for the estimation of cancer-driver genes using a weighted iterative regression accurately modelling background mutation rate

李森新
Sun Yat-sen University

Genomic identification of driver mutations and genes in cancer cells are critical for precision medicine. Due to difficulty in modeling distribution of background mutations, existing statistical methods are often underpowered to discriminate driver genes from passenger genes. Here we propose a novel statistical approach, weighted iterative zero-truncated negative-binomial regression (WITER), to detect cancer-driver genes showing an excess of somatic mutations. By solving the problem of inaccurately modeling background mutations, this approach works even in small or moderate samples. Compared to alternative methods, it detected more significant and cancer-consensus genes in all tested cancers. Applying this approach, we estimated 178 driver genes in 26 different cancers types. In silico validation confirmed 90.5% of predicted genes as likely known drivers and 7 genes unique for individual cancers as very likely new drivers.

PO-003

A c.544_618del75bp mutation in the splicing factor gene PRPF31 is involved in non-syndromic retinitis pigmentosa by reducing the level of mRNA expression

姚启慧 贺颖
Zhengzhou University

Purpose The aim of our study was to validate the previous results and explore the function of c.544_618del75bp mutation on the 7th exon of PRPF31 gene in the whole ADRP family.

Methods Sanger sequencing; RT-PCR; plasmids transfection and western blotting, etc.

Results The Sanger sequencing results showed that the mutation were present in all patients and absent in all normal individuals except III-9. The Bioinformatics analysis data revealed the mutation caused 25 amino acids deletion in the PRPF31 protein. The RT-PCR results showed that mRNA expression of PRPF31gene and RP9 gene in patients were lower than controls ($P<0.05$). Finally, the mRNA expression level of mutant transfection group were lower than wild-type transfection group ($P<0.05$).

Conclusion The mutation of c.544_618del75bp of PRPF31 gene was a causative mutation in this ADRP family of our study, which not only changed mRNA expression and protein features of the PRPF31 gene, but also influenced the expression of RP9 gene.

PO-004

生殖支原体和沙眼衣原体与男性非淋菌性尿道炎的相关性研究

袁晓文 赵学峰 邱铨 罗子源
佛山市南海区人民医院

目的 探讨生殖支原体(Mg)和沙眼衣原体(CT)与男性非淋菌性尿道炎(NGU)之间的临床关系。

方法 运用 SAT-RNA 检测技术对佛山地区男性 NGU 患者和健康体检者的泌尿道分泌物进行 Mg 和 CT 核酸检测。

结果 300 例 NGU 患者 Mg 阳性 27 例 (9%)，正常对照组 2 例阳性 (1.52%)，病例组中 CT 阳性 30 例 (10%)，对照组 1 例 (0.76%)。两组人群 Mg 和 CT 检出率差异均具有统计学意义。大于 50 岁老年人群 Mg 阳性率最高 11.1%，31-40 岁组的 CT 感染率最高。不同年龄段患者 MG 和 CT 感染的分布差异没有统计学意义。

结论 男性 NGU 与 Mg 和 CT 的感染密切相关，临床医生应引起重视，Mg 和 CT 作为泌尿道感染的常规检查项目之一，对发现男性 NGU 有重要的临床意义。

PO-005

Epigenetic Regulation Mechanism of DNA Methylation and miRNAs on the Expression of ALOX5AP gene of Patients with Ischemic Stroke

张照婧 贺颖
Zhengzhou University

Purpose To explore the epigenetic regulation which include DNA methylation and miRNAs on the expression level of ALOX5AP gene.

Methods Firstly, the mRNA expression levels of ALOX5AP gene were examined by quantitative real-time PCR. Then, the methylation status of 17 CpG sites located in the promoter region of ALOX5AP was tested by MethyTarget sequencing. The expression levels of miR-335 and miR-495 in the IS group were measured by quantitative real-time PCR. Finally, the luciferase activity results showed that the luciferase activities of the experimental group with co-transfected miRNA mimic and wild-type reporter gene plasmid.

Results The mRNA levels of ALOX5AP gene in IS group were significantly higher than that in control ($P < 0.05$). And the levels of methylation had no statistical significances between the two groups ($P > 0.05$). The expression levels of miR-335 and miR-495 in the IS group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). Finally, the luciferase activity results showed that the luciferase activity of the experimental group with co-transfected miRNA mimic and wild-type reporter gene plasmid was significantly lower than that in other experimental groups ($P < 0.05$), indicating that miR-335 and miR-495 can specifically bind to the 3'UTR of ALOX5AP gene, thereby down-regulating the expression of ALOX5AP.

Conclusion The methylation levels of ALOX5AP promoter were correlated with ALOX5AP expression in IS, and low-expressed miR-335 and miR-495 in the peripheral blood plasma of IS patients, act on the 3'UTR region of ALOX5AP gene by negatively regulating after transcription, lead to the increased expression of ALOX5AP gene in the IS group.

PO-006

GINS2 在非小细胞肺癌中的基因功能研究

穆登彩 肖春杰 杨春艳 李芳芳 王磊 马吉奥 沈昊
云南大学医学院

目的 GINS 复合物亚基 2 (GINS2)是 GINS 复合物的一个成员,参与 DNA 复制。GINS2 在多种侵袭性肿瘤中上调。然而,其在非小细胞肺癌中的作用仍有待阐明。本实验主要研究 GINS2 基因在非小细胞肺癌发生、发展过程中的作用。

方法 首先采用 RT-PCR 验证 GINS2 基因在非小细胞肺癌细胞及组织水平中的 mRNA 表达量。因此设计了该基因的 siRNA,细胞水平转染后该基因在非小细胞肺癌细胞系 A549,NCI-H292 中的表达降低,其次,使用 ccK8 实验检测细胞增殖,RTCA DP 细胞功能分析仪实验检测细胞迁移、侵袭,流式细胞仪分析细胞周期。

结果 RT-PCR 结果显示,GINS2 基因在非小细胞肺癌中高表达,与 TCGA 数据库结果一致。siRNA 转染肺腺癌细胞系 A549, NCI-H292 细胞后,GINS2 的 mRNA 水平显著降低,RTCA 实验显示细胞增殖受到明显抑制,细胞迁移、侵袭能力显著降低;流式细胞仪分析细胞周期得知细胞周期阻滞在 G1 期。

结论 GINS2 在非小细胞肺癌中表达显著上调,降低非小细胞肺癌细胞中 GINS2 mRNA 表达水平后能够抑制细胞的增殖、迁移、侵袭能力,因此 GINS2 基因可以作为潜在的非小细胞肺癌靶点。

PO-007

SPINK5 在非小细胞肺癌发生发展过程中的表达与功能研究

李芳芳 王磊 杨春艳 穆登彩 沈昊 马吉奥 郑尚永
云南大学医学院

目的 探究 SPINK5 基因的表达和功能作用以及其在 NSCLC 中的潜在机制,干扰 SPINK5 后对 NSCLC 增殖、侵袭、迁移、凋亡及周期的影响。

方法 mRNA 转录组芯片分析、TCGA 数据库信息分析,筛选出在 NSCLC 中高表达的 SPINK5 基因。qRT-PCR 检测 SPINK5 在几株常见 NSCLC 细胞系中的表达水平,筛选出 SPINK5 在 A549

和 GLC 细胞系中高表达。利用 RNA 干扰技术(RNA interference, RNAi)沉默 A549 和 GLC 的 SPINK5 基因, CCK8、DP、平板克隆及 Transwell 实验检测沉默 SPINK5 基因后对 NSCLC 增殖、侵袭及迁移的影响。流式细胞术分析沉默 SPINK5 基因后对 A549 和 GLC 周期及凋亡的影响。

结果 SPINK5 在 A549 和 GLC 中高表达。敲低 SPINK5 基因后 NSCLC 在 A549 和 GLC 中增殖、侵袭及迁移能力显著下降, 对细胞周期有阻滞作用, 凋亡能力减弱。

结论 SPINK5 可能作为 NSCLC 发生的促癌基因, 参与了 NSCLC 的发生及发展过程。

PO-008

强直性脊柱炎患者肠道菌群与膳食因素和疾病活动度之间的关联性研究

张立¹ 韩仁芳² 张旭² 房功思¹ 陈谨¹ 李建平¹ 徐胜前³ 钱龙⁴ 陈文军² 邓继祥² 潘发明²

1.安徽医学高等专科学校遗传中心 2.安徽医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

3.安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科 4.安徽医科大学第二附属医院风湿免疫科

目的 探究中国强直性脊柱炎患者与健康对照体内肠道菌群分布特征, 并研究这些菌群与膳食因素和疾病活动度之间的关联。

方法 本次研究采用横断面研究, 研究对象是由强直性脊柱炎患者和健康对照组成, 采用 16sRNA 基因测序法检测从粪便样本中分离提取的 DNA。使用 QIIME 软件进行 α 和 β 多样性评估, 采用 R 软件和 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 两组间比较采用 t 检验, 三组间及以上比较采用单因素方差分析或秩和检验, 三组间及以上两两比较采用 SNK 检验来分析, 检验水准设定为双侧 0.05。

结果 本研究总共纳入了 207 例样本, 其中包括 103 例强直性脊柱炎患者和 104 例健康对照。患者来自于安徽医科大学第一附属医院或第二附属医院风湿免疫科门诊和住院部, 对照根据患者的性别、年龄进行频数匹配, 分别来自于安徽医科大学和合肥市某社区的健康人群。两组中均检测了肠道菌群的生物多样性。 α 多样性在病例组和对照组中之间比较差异无显著 ($P>0.05$)。分析菌落结构发现, 拟杆菌类是病例组和对照组中最具代表性的菌群。在病例组中, 巨单胞菌属、多利亚菌属和布拉蒂亚菌属的含量显著高于对照组, 而毛螺菌属、瘤胃球菌属、梭菌属-IV 和梭菌属-XIVb 在病例组中含量则显著低于健康对照组 ($P<0.05$)。某些特定的肠道菌群与强直性脊柱炎患者疾病活动和膳食因素显著相关 ($P<0.05$)。

结论 我们的研究结果表明, 强直性脊柱炎患者的肠道菌群分布不同于健康对照组, 同时一些肠道菌群的丰度或构成的改变与疾病的发展或膳食因素相关联, 不同分类水平(属、种等)的改变可以证明这一点。

PO-009

A functional polymorphism in the promoter of α A-crystallin increases the risk of nAMD

许晖 黄旅珍

peking university people's hospital

Background To analyze the association between the promoter of α A-crystallin (CRYAA) variants with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) in a northern Chinese population.

Methods We performed a case-control study in a group of Chinese patients with nAMD (n=345) or PCV (n=371) and contrasted the results against an independent control group comprising 514 mild cataract patients without any evidence of age-related maculopathy. Association analysis of

allele frequencies was performed for 6 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) at the CRYAA locus (rs3761381, rs3761382, rs79545821, rs13053109, rs7278468 and rs117396767). Differences in the observed genotypic distributions between cases and controls were tested by using Chi-square tests and logistic regression models were used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of nAMD or PCV.

Results CRYAA rs7278468 variant was significant associated with neovascular age-related macular degeneration (OR=1.253, 95%CI 1.018-1.542, $P=0.033$). No association was detected between other five SNPs and nAMD ($P>0.05$). No association was detected between these six SNPs and PCV ($P>0.05$).

Conclusions Our data suggest CRYAA rs7278468 increase the risk of nAMD. It might provide crucial information for future clinical studies in the mechanism of nAMD and require larger studies to accurately dissect.

PO-010

The schizophrenia GWAS predisposition allele at 16p11.2 exerts function through long-range chromatin looping regulation

常宏 蔡欣 赵丽娟 李慧娟 肖潇 李明
Kunming Institute of Zoology

Objectives Genome-wide association studies (GWAS) have identified numerous genomic risk loci for schizophrenia in recent years, while functional follow up of the risk variants is a key step in understanding the mechanisms of the disease. Multiple variants located in the chromosome 16p11.2 were significantly associated with schizophrenia, but the underlying risk mechanisms were still unclear.

Methods To identify the functional variants at 16p11.2, we conducted expression quantitative trait loci (eQTL) analyses in independent brain samples, followed by subsequent molecular analyses combining epigenomic signatures, luciferase assay, chromatin conformation capture (3C) assay, CRISPR/Cas9 editing, chromatin immunoprecipitation (ChIP) and western blot etc.

Results We found a functional noncoding SNP rs4420550 located in a DNA enhancer region. The risk allele at rs4420550 affects cell proliferation and leads to higher expression of multiple distal genes at 16p11.2 via long-range chromatin looping through binding to a transcription factor HDAC2.

Conclusions Our data provides crucial mechanistic insights into how a schizophrenia risk common noncoding SNP exerts its molecular effects through modulating the chromatin folding of certain genes, and shows a potential shared molecular mechanism between common and rare variations in the genetic risk of schizophrenia.

PO-011

Differentially DNA methylation of the AluY subfamily in schizophrenia and bipolar disorder

李淑芬 Lu Zong Cunyou Zhao YuHou
Southern Medical University

Aim To study DNA methylation patterns of AluY subfamilies in schizophrenia (SCZ) and bipolar disorder (BPD).

methods A bisulfite conversion-specific one-label extension method was employed to detect the AluY subfamily methylation levels of peripheral blood DNA from 92 SCZ patients, 99 BPD patients and 92 controls.

Results Hypermethylation of the AluY A1 and A2 CpG sites in BPD patients and hypomethylation of A3 CpG site in both of BPD and SCZ patients, and opposite age-dependent methylation alterations between SCZ and controls.

Conclusion The differentially altered DNA methylation patterns of the AluY families between BPD and SCZ suggest the role of DNA methylation in the pathogenesis of these major psychiatric disorders.

PO-012

在乳腺癌中 ERK 信号通路调节 DNA 损伤反应的研究进展

宿进江² 魏凤香¹

1.佳木斯大学 2.龙岗区妇幼保健院

目的 细胞外调解蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路可介导多种生理过程,如:细胞的生长、发育、凋亡等,并对促进细胞的增殖提供了一条有益于细胞信号传导的途径。该文章对 ERK 信号通路调控人乳腺癌相关诱导因子及干预 ERK 信号通路的传导对乳腺癌途径相关影响作以综述。

结果 PI3 激酶相关激酶(PIKK)家族的成员 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-PKcs)、共济失调-毛细血管扩张症突变(ATM)和 ATR(ATM-和 Rad3-相关联)激酶对介导细胞损伤的 ERK 信号通路密切相关。

结论 ERK 信号通路有双重作用,可一方面激活 ATM 和 ATR 的活化,另一方面抑制 DNA-PKcs 的活化。

PO-013

Tmem30a Deficiency in endothelial cells impairs cell proliferation and angiogenesis via VEGF/VEGFR2 signaling

朱献军

Sichuan Provincial People's Hospital

Purpose Phosphatidylserine (PS) is PS asymmetry in the eukaryotic cell membrane is maintained by a group of proteins belonging to the P4-ATPase family, namely, PS flippases. The folding and transporting of P4-ATPases to their cellular destination requires a beta-subunit member of the TMEM30 protein family. Loss of *Tmem30a* has been shown to cause multiple disease conditions. However, its roles in vascular development have not been elucidated.

Methods Expression of *Tmem30a* in various endothelial cell lines and tissues was analyzed. The effect of *Tmem30a* on endothelial cell growth was analyzed by knockdown of *TMEM30A* in primary human retinal endothelial cells and tube formation was assessed. Endothelial specific knockout mouse model of *Tmem30a* was generated using PDGFb-Cre line. Vessel growth and tip cell proliferation was assessed in retinal wholemounts. RNA-seq analysis was performed to assess downstream pathways in *Tmem30a* deficiency cells.

Results Knockdown of *TMEM30A* in primary human retinal endothelial cells led to reduced tube formation. In mice, endothelial cell (EC)-specific deletion of *Tmem30a* led to retarded retinal vascular development with a hyperpruned vascular network as well as blunted-end, aneurysm-like tip endothelial cells (ECs) with fewer filopodia at the vascular front and reduced number of tip cells. Deletion of *Tmem30a* also impaired vessel barrier integrity. Mechanistically, deletion of *TMEM30A* caused reduced EC proliferation by inhibiting VEGF-induced signaling.

Conclusions Our findings reveal essential roles of *TMEM30A* in angiogenesis, and providing a potential therapeutic target.

PO-014

Elevation in FAM84B expression facilitates prostate cancer metastasis and activates a network predicting prostate cancer recurrence

魏凤香¹ 唐大木² 裴媛媛¹ 李高池¹ 李栋雪¹ 宿进江¹

1. Longgang District Maternity and Child Healthcare Hospital

2. Department of Medicine McMaster University Hamilton, ON Canada

Objectives FAM84B expression was recently reported to associate with prostate cancer (PC) without defining its contributions. We report here that overexpression of FAM84B in PC3 cells does not affect cell proliferation but enhances cell invasion and growth on soft agar in vitro. Collectively, we provide evidence for FAM84B promoting PC progression.

Methods Subcutaneous implantation of PC3 cells stably expressing FAM84B in immunocompromised mice.

we profiled the transcriptome of xenografts produced by PC3 EV (empty vector) cells (n=2) and PC3 FAM84B cells (n=2). Approximately 6,000 differentially expressed genes (DEGs) were identified. More importantly, a 15-gene panel was selected from these DEGs using the TCGA Provisional PC dataset (n=490) with the Elastic-net regression coupled with a 10-fold cross validation.

Results Subcutaneous implantation of PC3 cells stably expressing FAM84B in immunocompromised mice facilitates metastasis without affecting tumor growth. These observations are in accordance with the readily detected FAM84B expression in PCs metastatic to the bone (n=6); in comparison to prostate acid phosphatase (PAP)-positive cells, approximately 41% to 90% of metastatic PC cells are FAM84B-positive. To investigate the mechanisms underlying FAM84B-facilitated PC progression, we profiled the transcriptome of xenografts produced by PC3 EV (empty vector) cells (n=2) and PC3 FAM84B cells (n=2). Approximately 6,000 differentially expressed genes (DEGs) were identified. These DEGs affect 73 pathways which regulate five major processes: gene expression, cell cycle, mitochondrial translation, mitochondria-affected metabolism, and asparagine N-link glycosylation. More importantly, a 15-gene panel was selected from these DEGs using the TCGA Provisional PC dataset (n=490) with the Elastic-net regression coupled with a 10-fold cross validation. The signature robustly predicts PC recurrence in the TCGA population (p=3e-16) and an independent PC cohort (MKSCC, n=140, p=2e-16). The 15-gene panel is an independent risk factor (HR 2.66, 95% CI: 1.63-4.35, p=9.49e-5) after adjusting for age at diagnosis, Gleason scores, surgical margin, and tumor stage.

Conclusion We report here that overexpression of FAM84B in PC3 cells does not affect cell proliferation but enhances cell invasion and growth on soft agar in vitro.

PO-015

RNA-seq Expression Features Reveal Histologic Origin and Prognosis Characterization across 33 TCGA Tumor Types

胡亮 罗小金 裴元元 陈晓航 李高驰 冉健 温丽娟 李冬雪 魏凤香

Shenzhen Longgang Maternal and Child Health Hospital

OBJECTIVES To construct a novel tumor expression signature for classification and visualization of 33 Tumor Types in The Cancer Genome Atlas (TCGA) database and to evaluate the prediction value of prognostic outcomes by this signature.

METHODS A set of tumor tissue-specific genes (TTSGs) was selected by sorting measures of within-class and between-class dispersion of RNA-seq Expression data of 9875 patients from 33

Tumor Types. t-distributed Stochastic Neighbour Embedding (t-SNE) was used for dimensionality reduction and visualization of TTSGs in each tumor types. k-nearest neighbours algorithm(kNN) was performed for validating the classification results of t-SNE. To evaluate oncogenic dedifferentiation and loss of cell stemness, The Euclidean distance from each sample to a human embryo single-cell RNA-seq dataset (GSE36552) of TTSGs was calculated as the signature index which indicated dissimilarity of the tumor and embryo. TTSGs index was evaluated for prognosis in each tumor types by performing long-rank test. Finally, two published signature index, the mRNA signature index (mRNAsi) and CIBERSORT, was compared to assess the correlation between the TTSGs index with cell stemness and immune microenvironment.

RESULTS TTSGs with a size of 200 genes was selected. All 33 tumor types in TCGA were embedded into isolated clusters and confirmed by kNN. Clusters of Squamous-cell carcinoma were adjacent to each other revealing similar histologic origin. Basal-like breast cancer was separated from luminal and HER-2-amplified subtypes and closed to squamous-cell carcinoma. TTSGs index is related to overall survival outcomes in LIHC($P=1.5e-2$), THYM($P=6.7e-4$), GBM($P=4.2e-2$), CESC($P=3.0e-3$), LGG($P=1.0e-4$), KIRC ($P=1.0e-4$), KIRP($P=4.6e-2$). There was a positive correlation between mRNAsi and the embryo tumor distance in pan-kidney and pan-neuronal cancers. The fractions of M2 macrophages and total leukocytes are increased in the group with higher TTSGs index.

CONCLUSIONS the signature of TTSGs is related to tumor expression features that distinguish tumors of different histologic origin using t-SNE and predicts the outcomes of certain kinds of tumors.

PO-016

宁夏回、汉族群体 MTHFR 基因 C677T 多态性研究

詹福寿
宁夏医科大学总医院

目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因 C677T 位点单核苷酸多态性在宁夏汉族、回族人群中的分布特征。

方法 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对 256 名回族和 284 名汉族人群 MTHFR 基因 C677T 多态性位点进行检测。

结果 宁夏回族群体 MTHFR 基因 C677T 多态性位点各基因型频率及等位基因频率分别为(CC: 35.16%; CT: 46.10%; TT: 18.75%; C: 58.20%; T: 41.80%)。宁夏汉族群体 MTHFR 基因 C677T 多态性位点各基因型频率及等位基因频率分别为(CC: 33.10%; CT: 44.72%; TT: 22.18%; C: 55.46%; T: 44.54%)。宁夏汉族、回族人群中 MTHFR 基因 C677T 多态性位点各基因型频率及等位基因频率均无显著差异。按性别分组, MTHFR 基因 C677T 位点的基因型频率及等位基因频率亦无差异。

结论 MTHFR 基因 C677T 位点在宁夏回、汉族人群中的分布无明显的差异。

PO-017

Paternal exposure to cigarette smoke alters offspring metabolism via DLK1 imprinting

赵瑰丽 余波澜
The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

According to developmental origins of health and diseases theory, the long-term health of offspring can be affected by their experience during early life. In human cohort study, it has been reported that paternal exposure to cigarette lead to increased BMI and altered metabolism in

offspring. However, the molecular mechanism remains largely unknown. In this study, we first found that smoking fathers had altered epigenetics in their sperm DNA. Hierarchical clustering of spermatozoa methylation showed that the methylation of imprinting gene DLK1 decreased significantly in their sperm cells. DLK1 is an important paternal imprinting gene that regulates metabolic signal pathways involving in diabetes and obesity. Using an animal model, we excluded the offspring from paternal exposure to cigarette smoke had significantly lower weight compared to controls from the birth thorough all adolescence. In addition, the metabolic biomarkers including TG, TC, and OGTT in offspring of mice exposed to cigarette smoke are altered. Further molecular analysis showed that DLK1 methylation in mice exposed and its expression in offspring livers is significantly changed. Additional pathology examination in offspring livers with paternal exposure had enhanced lipid accumulation. Therefore, DLK1 methylation is altered in spermatogenesis from fathers exposed to cigarette smoke, which may lead to interrupted metabolisms in offspring.

PO-018

Protein Kinase C β 1 regulates meiotic cell cycle in mouse oocyte

易子云 钱卫平

Peking University Shenzhen Hospital

Protein Kinase C β 1 (PKC β 1) is an important member of the family of conventional protein kinase C that play a crucial role in regulating the mitotic cell cycle. In this study, we investigated the expression, localization and possible roles of PKC β 1 during mouse oocyte meiotic maturation. We found that p-PKC β 1 the active form of PKC β 1, displayed a clear cluster appearance at the spindle poles. Perturbation of PKC β 1 function using specific siRNA caused spindle assembly defects, and thus failure of meiotic metaphase-to-anaphase transition as well as homologous chromosome segregation. In turn, this caused failure of the first polar body extrusion. Furthermore, we showed that overexpression of PKC β 1 lead to maintenance of meiotic arrest by regulating Cdc2 and cyclin B1. To our knowledge, this is the first study with RNAi and overexpression on the role of PKC β 1 during mouse oocyte meiotic maturation.

PKC β 1 and p-PKC β 1 (phosphor-PKC β 1) were expressed from germinal vesicle (GV) stage to metaphase II (MII) stage. Confocal microscopy revealed that PKC β 1 was localized in the GV and evenly distributed in the cytoplasm after GV breakdown (GVBD), and it was concentrated at the midbody at telophase in meiotic oocytes. While, p-PKC β 1 was concentrated at the spindle poles at the metaphase stages and associated with midbody at telophase.

In the present study, to dissect the role of PKC β 1 in mouse oocyte maturation, we knocked down PKC β 1 by siRNA microinjection. Immunoblot analysis confirmed that the PKC β 1 level was significantly reduced after siRNA injection (Fig. 3). Knockdown of PKC β 1 resulted in severely reduced polar body extrusion. Spindles were disrupted and chromosomes were misaligned in some of the MI arrested oocytes, suggesting potentially abnormal spindle assembly. We did not observe any defects of spindle assembly and polar body extrusion in the PKC β 1 overexpression oocytes (Fig.3). The detailed mechanisms by which PKC β 1 regulates spindle assembly remain far from understood. Several lines of evidence implicate PKC function in regulating microtubule organization. First, the presence of p-PKC β 1 in meiotic spindle poles and in the central portion of the elongating meiotic spindle suggests that PKC activation might play a role in spindle organization as well as cytokinesis during mouse oocyte meiosis. Secondly, a number of microtubule-associated proteins are substrates for PKC both in vitro and in vivo. Thus, PKC is emerging as a key regulator of microtubule organization both in mitosis and meiosis. It could be inferred that PKC β 1 through regulating microtubule function, or phosphorylation of tubulin associated proteins, is involved in meiotic spindle assembly.

SAC proteins including mitotic arrest-deficient-1 (Mad1), Mad2, budding uninhibited by benzimidazole-1 (Bub1), Bub3, BubR1 and monopolar spindle 1 (Mps1) proteins play critical roles

in supervising proper chromosome segregation. As knockdown of PKC β 1 caused significantly abnormal spindle assembly, chromosome misalignment and the PB1 failed to extrude. In addition, PKC β 1-knockdown oocytes were arrested at Pro-MI/MI (Fig.4), showing that chromosomes were still in bivalent stage. All above prompted us to ask whether PKC β 1 depletion may affect SAC activity. In our study, Bub3 and Mad1 were detected at the kinetochores in Pro-MI/MI arrested oocytes in the PKC β 1 depletion oocytes, which indicates unsuccessful attachment of chromosomes to the microtubule with proper tension, thus activation of SAC (Fig. 5).

In our study, PKC β 1 was present in the midbody at Tel1, suggesting that it is a core midzone component that might play a role in cytokinesis during mouse oocyte meiosis. Time lapse microscopy revealed that PKC β 1-depleted oocytes were arrested at the Pro-MI/MI stage, and they failed to emit the first polar body for many hours (Fig. 6). In sharp contrast, most oocytes in the control group reached the MII stage and extruded PB1 by 12h. These data strongly suggest that PKC β 1 may inhibit meiotic maturation progression after GVBD through both regulating microtubule function and cytokinesis.

According to a previous report, PKC β 1 may function as a cell cycle check point mediator during the late G1 phase and may regulate S phase entry in vascular smooth muscle cell proliferation. Here, in the present study, by myc6-PKC β 1 mRNA microinjection, we overexpressed PKC β 1 in GV oocytes. More than 35% of PKC β 1 overexpression oocytes were not able to resume meiosis by 4h following release from IBMX, whereas more than 95% Myc-mRNA-injected oocytes resumed meiosis. These results have provided solid evidence indicating that PKC β 1 is involved in the maintenance of meiotic resumption. It was shown that the inhibition of PKC β 1 by its inhibitor G06976 and LY333531 could not induce oocyte maturation, indicating that the inhibition of PKC β 1 has no effect on meiosis resumption (Fig. 7). Similar to these reports, we observed that depletion of PKC β 1 by its specific siRNA microinjection did not affect oocyte meiotic resumption.

It is well known that MPF, a complex of the catalytic subunit cyclin-dependent kinase (Cdk1, also known as Cdc2) and regulatory subunit cyclin B, remains inactive until Cdk1 is phosphorylated at Thr161 by Cdk inactivating kinase (CAK) and de-phosphorylated by Cdc25c at Thr14/Tyr15. Unexpectedly, our results show that overexpression of PKC β 1 induced downregulation of cyclinB1 and cyclinB2. We also found that Thr161 of Cdc2 in PKC β 1 overexpression oocytes could not be phosphorylated and Tyr15 could not be de-phosphorylated, there was no significant change in total Cdc2 at protein level. This indicates that the PKC β 1-dependent inhibition of cyclin B1 expression level and Cdc2 activity are important for the control of G2/M transition in mouse oocytes. Considering that the exogenous protein (myc6- PKC β 1) may fail to be expressed in a considerable number of oocytes, the difference of GVBD rates between the control group and the overexpression group might be more significant.

In conclusion, our data uncovered that PKC β 1 is an important regulator of oocyte meiotic maturation. PKC β 1 is required for regulating microtubule function and spindle organization, as well as cytokinesis during polar body emission. Additionally, by regulating Cyclin B1 and Cdc20, PKC β 1 may play an indispensable role in regulating MPF activity and prophase I arrest.

PO-019

Pathogenicity analysis of novel variants and prenatal genetic diagnosis for SEDT in three large Chinese pedigrees

郭奕斌¹ 谢杰¹ 潘敬新² 艾阳¹ 黄颖¹ 方群³

1.Zhongshan School of Medicine/Sun Yat-sen University

2.The Second Affiliated Hospital/ Fujian Medical University 3.The First Affiliated Hospital/Sun Yat-sen University

X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda (SEDT), is an X-chromosome linked primary skeletal dysplasia, with the clinical symptoms of obvious dwarf and lumbar vertebra lesions, and mild disease is linked to *TRAPPC2* gene. The encoded protein is translated from exon 3 with 140 amino acids, which is highly conserved and involved in protein transportation between

endoplasmic reticulum and Golgi. There are 54 mutations documented in *TRAPPC2* gene, most of which are deletion mutations. In this study, we reported that in three large families with SEDT, two deletion mutation (c.262-266 del GACAT and c.94 del G) and a splice donor mutation (IVS3 ds (+1) G>A) in *TRAPPC2* were found. Subsequently, the novel mutation (c.94 del G and IVS3 ds (+1) G>A) were characterized by RT-PCR, Real-time PCR, bioinformatic analysis and functional analysis. Meanwhile, upon requests from two families, prenatal genetic diagnosis of their fetuses and sex was performed by nest-PCR in *SRY* gene. As a result, the two completely normal fetuses (without mutation pattern of the probands) were healthy given birth.

PO-020

Genome-wide screening identifies oncofetal lncRNA Ptn-dt promoting the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by regulating the Ptn receptor

黄金凤 朱怡卿 肖邦 王田田 王芳

Department of Medical Genetics, Second Military Medical University

Oncofetal genes are genes that express abundantly in both fetal and tumor tissues yet downregulated or undetected in adult tissues, and can be used as tumor markers for cancer diagnosis and treatment. Meanwhile, long noncoding RNAs (lncRNAs) are known to play crucial roles in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC), including tumor growth, proliferation, metastasis, invasion, and recurrence. We performed a genome-wide screening using microarrays to detect the lncRNA expression profiles in fetal livers, adult livers, and liver cancer tissues from mice to identify oncofetal lncRNAs in HCC. From the microarray data analysis, we identified lncRNA Ptn-dt as a possible oncofetal gene. Both in vitro and in vivo experiments results confirmed that overexpression of Ptn-dt significantly promoted the proliferation of mouse HCC cells. RNA pulldown assay showed that Ptn-dt could interact with the HuR protein. Interestingly, miR-96 binds with HuR to maintain its stability as well. Overexpression of lncRNA Ptn-dt led to the downregulation of miR-96, which might be due to the interaction between Ptn-dt and HuR. Meanwhile, previous studies have reported that Ptn can promote tumor growth and

vascular abnormalization via anaplastic lymphoma kinase (Alk) signaling. In our study, we found that overexpression of Ptn-dt could promote the expression of Alk through repressing miR-96 via interacting with HuR, thus enhancing the biologic function of Ptn. In summary, a new oncofetal lncRNA Ptn-dt is identified, and it can promote the proliferation of HCC cells by regulating the HuR/miR-96/Alk pathway and Ptn-Alk axis.

PO-021

Genotype-dependent Epigenetic Regulation of DLGAP2 in Alcohol Use and Dependence

刘赞

School of Basic Medical Sciences, Fudan University

Alcohol misuse is a major public health problem originating from genetic and environmental risk factors. Alterations in the brain epigenome may orchestrate changes in gene expression that lead to alcohol misuse and dependence. Through epigenome-wide association analysis of DNA methylation from human brain tissues, we identified a differentially methylated region, DMR-DLGAP2, associated with alcohol dependence. Methylation within DMR-DLGAP2 was found to be genotype-dependent, allele-specific and associated with reward processing in brain. Methylation at the DMR-DLGAP2 regulated expression of *DLGAP2* in vitro, and *Dlgap2*-deficient

mice showed reduced alcohol consumption compared to wild-type controls. Finally, we show that some of the genetic variants that define methylation patterns at DMR-DLGAP2 are associated with relapse risk during treatment with acamprosate, an FDA-approved medication for alcohol dependence. These results suggest that *DLGAP2* may be an interface for genetic and epigenetic factors controlling alcohol use, dependence, and acamprosate treatment response.

PO-022

mtDNA3010A/G 基因型变异在高原肺水肿发病中的作用研究

陈郁 龚亮 陈兴书 罗勇军
陆军军医大学

目的 探讨 mtDNA3010A/G 变异导致高原肺水肿的可能机制。

方法 筛选线粒体 DNA3010-5178-10400 的单倍型组合 A-C-C 和 G-C-C，以 p⁰206 细胞为供体，构建 mt3010A 基因型和 mt3010G 基因型融合细胞。经 1%O₂ 24h 处理后，采用流式细胞术检测两种融合细胞的活性氧、线粒体膜电位，化学发光法检测三磷酸腺苷含量，蛋白印迹法检测 VDAC1 蛋白和 Bax 蛋白含量，荧光定量聚合酶链式法检测线粒体拷贝数、ERK、JNK、TFAM、ATP5A1 和 ATP5I 基因的表达情况。

结果 经 1%O₂ 处理 24h 后，mt3010A 基因型和 mt3010G 基因型融合细胞的 ROS、MMP、ATP 含量、线粒体拷贝数、VDAC1 蛋白及 Bax 蛋白含量无明显差异（ $p>0.05$ ）。mt3010A 融合细胞的 ERK、JNK、TFAM、ATP5A1 和 ATP5I 基因表达显著高于 mt3010G 融合细胞。

结论 mtDNA3010A/G 变异能够影响线粒体的能量代谢，能量代谢异常可能参与了高原肺水肿的发病机制。

PO-023

Covalent CDK7 Inhibitor THZ1 Inhibits Myogenic Differentiation

马歆琪 龙崇德
Zhongshan Ophthalmic Center

Covalent CDK7 inhibitor THZ1 is a newly discovered anti-tumor drug. THZ1 affects the function of transcription factor TFIIH by inhibiting CDK7, which in turn affects RNA polymerase II, and ultimately affects transcription initiation. Study found that THZ1 could inhibit proliferation and promote apoptosis of several tumor cell lines. However, there is no report of the potential side effect of THZ1 in normal tissues. In the course of cancer, the muscle consumption of cachexia needs to be supplemented by the differentiation of muscle cells. However, the effect of THZ1 on myogenic differentiation remains unclear. Our study in this article found that THZ1 could both inhibit the differentiation of C2C12 cells and mouse primary myoblasts, also repressing the expression of differentiation-related transcription factors and muscle structural proteins, such as myogenin, myh3 and MCK. Moreover, THZ1 could inhibit C2C12 cell proliferation and migration, increase its oxidative stress and promote its apoptosis. Our data indicates that THZ1 inhibits myogenic differentiation, suggesting that therapies based on THZ1 might have potential side effects on muscle functions.

PO-024

藏族 HBsAg 阳性者血清标志物与 HBV-DNA 及 ALT 的检测结果分析

卢习伟¹ 央拉² 柯贤伟³ 张诗璇¹ 巴桑卓玛²

1. 西藏大学医学院基础医学系 2. 西藏大学高原医学研究中心

3. 西藏自治区阜康医院国际体检中心

目的 探讨藏族 HBsAg 阳性者血清标志物组合模式与乙肝病毒载量 (HBV-DNA) 以及丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 之间的关系。

方法 选取 873 例藏族 HBsAg 阳性者为研究对象, 检测并分析乙肝血清标志物 (HBV-M) 以及 HBV-DNA 载量和 ALT 含量的相关性。

结果 (1) 藏族 HBsAg 阳性者: 男性多于女性 (1.3:1) 且主要分布在 11-60 岁, 平均年龄 36.96 ± 14.36 ; (2) 乙肝血清标志物 (HBV-M) 组合模式共有 7 种, 以小三阳 (41.9%) 和大三阳 (39.3%) 为主, 且大三阳模式的 HBV-DNA 与 ALT 阳性率均显著高于小三阳 ($\chi^2=287.21$, $P<0.001$; $\chi^2=36.87$, $P<0.001$); (3) 藏族 HBsAg 阳性者的 HBV-DNA 载量与 ALT 含量呈正相关 ($r=0.2975$, $P<0.001$)、与年龄呈负相关 ($r=-0.2124$, $P<0.001$), 关联度均较弱; (4) HBsAg 阳性者中不同性别的 HBV-DNA 载量间无统计学意义 ($p>0.05$), 而 ALT 平均含量有统计学意义 ($p<0.001$); (5) HBeAg (+) 与 (-) 两组间 HBV-DNA 与 ALT 含量差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。

结论 本研究发现的 7 种 HBV-M 模式中, 以大三阳、小三阳为主且 HBeAg 阳性者的病毒复制水平和 ALT 异常率最高; HBV-DNA 载量与不同的 HBV-M 模式、年龄以及 ALT 异常有关, 与性别无关。

PO-025

HBx 基因 EHBH2 基因型影响肝癌进程的分子机制及临床意义研究

杨富¹ 徐庆国² 袁声贤² 陶其飞² 余建² 孙树汉¹ 周伟平²

1. 海军军医大学 2. 上海东方肝胆外科医院

众所周知, 慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染所导致的肝硬化和肝癌严重威胁着我国人民的健康。HBV X 基因 (HBx) 作为 HBV 四个开放阅读框之一, 可以编码、表达分子量为 17KD 的 HBx 蛋白。大量的研究表明 HBx 蛋白可促进肝硬化和肝癌的发生、发展过程。由于 HBV 复制过程中不准确的逆转录和缺乏校对能力, HBx DNA 存在多种遗传变异。HBx 不同基因型的表达产物是否具有相同的功能、其临床意义是否一致等问题仍然没有一致的结论。我们通过测序技术在大队列的肝癌组织和癌旁组织中对 HBx 的基因型进行了筛查, 发现了一型携带多个位点共同变异的基因型 [命名为 HBx-EHBH2 (HBx-E2)] 可能与病人的良好预后相关。我们进一步在不同地区的肝癌患者队列中检测 HBx 基因型, 并对 HBx-E2 进行预后分析和临床病理指标相关性分析。构建多株表达多个 HBx 基因型的肝癌细胞系和肝细胞系, 通过细胞计数试剂盒 8 (CCK8)、克隆形成、流式细胞术等实验明确 HBx-E2 对细胞增殖的影响。利用体外表达纯化的 HBx 蛋白和蛋白芯片杂交, 筛选 HBx-E2 与野生型 HBx 蛋白相互作用蛋白的差异, 并通过免疫共沉淀和激光共聚焦共定位技术进行验证。研究结果显示在上海、广西、福建等地区的肝癌患者组织队列 ($n=455$) 的癌和癌旁中以及在血清队列 ($n=168$) 中, HBx-E2 均与患者较好的预后相关。临床病理指标相关性分析结果表明 HBx-E2 与肝硬化缺失、肿瘤直径较小相关。按照 HBx 基因型分类和巴塞罗那肝癌临床 (BCLC) 分期在组织队列和血清队列分层进行预后分析, 结果表明 HBx-E2 可以作为术前预测 BCLC B 期患者预后的分子标记物。体内外实验证明相对于其他基因型, HBx-E2 未能有效促进肝

癌细胞和肝细胞增殖。蛋白芯片和免疫共沉淀等实验证明 HBx-E2 失去与 JAK1 结合的能力,而且不能有效激活 STAT3 和 STAT5。JAK1 的抑制剂 Upadacitinib 可以抑制除 HBx-E2 外其他基因型促进增殖的作用。我们研究表明 HBx-E2 可以作为分子标记物术前预测 BCLC B 期患者预后。HBx-E2 失去了促进肝癌细胞和肝细胞增殖的能力,不能激活 JAK1/STATs 通路。JAK1 是 HBV 相关肝癌中某些 HBx 基因型患者的潜在治疗靶点。

PO-026

广西 1122 例医学应用放射人员外周血淋巴细胞微核率分析

徐玉婵¹ 蔡稔¹ 时宇花² 韦朔峰¹ 罗姗姗² 覃宋强¹ 龙圣² 覃江锋¹

1.柳州市妇幼保健院 2.广西职业病防治研究院核与辐射防护研究所

目的 分析医学应用放射工作人员外周血淋巴细胞微核率,了解长期小剂量电离辐射对遗传物质的影响,为放射防护工作提供依据。

方法 收集 1122 例从事医学放射性工作人员的临床资料,以 298 例上岗前健康体检人员做为对照组,分析研究对象外周血淋巴细胞微核情况。

结果 医学应用放射工作人员外周血淋巴细胞微核异常检出率为 0.8%,与对照组相比,医学应用组的外周血淋巴细胞微核和微核细胞检出率具有统计学意义 ($P<0.05$),而各类医学应用组内比较,细胞微核和微核细胞检出率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。工龄 >20 年的工作人员其细胞微核和微核细胞检出率与工龄 <10 年及 10-20 年相比差异具有统计学意义 ($P<0.05$);工龄 <10 年和 10-20 年相比,其细胞微核和微核细胞检出率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

结论 长期小剂量照射对放射工作人员健康状况有一定的影响,应加强防护培训提高个人防护意识,并改善防护设施,定期进行职业健康监护。

PO-027

CRISPR/Cas9 不同运载形式对造血干细胞基因编辑效率的影响

何丽娜 孙筱放

广州医科大学附属第三医院,广东省产科重大疾病重点实验室,
广东省普通高校生殖与遗传重点实验室,妇产科研究所实验部

目的 利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术对造血干细胞进行定点基因编辑,分析 CRISPR/Cas9 不同运载形式对造血干细胞基因编辑效率及细胞存活率的影响。

方法 以 HBB 基因 1 号外显子为基因编辑靶点,分别利用 CRISPR/Cas9 的质粒运载形式及核糖核蛋白复合物 (RNP) 运载形式电转脐血来源造血干细胞,电转后 3 天后利用台盼蓝测细胞存活率,sanger 测序及 TIDE 分析平台检测细胞敲除效率

结果 以 CRISPR/Cas9 的核糖核蛋白复合物运载形式电转造血干细胞具有更高的存活率及基因敲除效率,细胞存活率为 75%左右,细胞未经筛选基因敲除效率 30%左右。

结论 利用 CRISPR/Cas9 的核糖核蛋白复合物运载形式对造血干细胞进行定点基因编辑,能够获得较好的细胞存活率及基因编辑效率。

PO-028

Insm1 regulates the expression of Aire, Fezf2 and a subset of tissue-restricted antigens in the developmental thymus

贾世奇¹ 陶卫华¹ 熊洁仪² 王见雪¹

1.Jinan University 2.VIB

Aire and Fezf2 are two unique factors that directly regulate thymic tissue-restricted antigens (TRAs) expression and thereby suppress autoimmunity. However, the transcriptional regulation of both factors, particularly Fezf2, is largely unknown. Here, we show that *Insm1* transcriptionally regulates *Aire* and *Fezf2*; mutation of *Insm1* results in downregulation of both factors in the developmental thymus. Mechanistically, *Insm1* recognizes a DNA sequence that is similar to the CCCTC-Binding factor (CTCF) binding motif, where *Insm1* precludes CTCF binding, thus promoting *Aire* and *Fezf2* expression. We further found that *Insm1* regulates the expression of a TRAs set. While part of the dysregulated TRAs overlapped with the Aire- or Fezf2-dependent TRAs, another was only *Insm1* dependent. Furthermore, transplantation of *Insm1* mutant thymus into the nude mouse resulted in lymphocytes infiltration in pancreatic islets, kidney, lung and salivary gland. We suggest that *Insm1* is a novel regulator of TRAs expression and that *Insm1* controls both *Aire* and *Fezf2* expression in the developing thymus.

PO-029

missense mutation in POU4F3 causes mid-frequency hearing loss in a Chinese ADNSHL family

高雪¹ 袁永一² 戴朴²

1.PLA Rocket Force Characteristic Medical Center

2.PLA General Hospital

Objective Mutations in the POU4F3 are known to cause autosomal dominant non-syndromic hearing loss linked to the loci of DFNA15.

Methods In this study, we describe a pathogenic missense mutation in POU4F3 in a four-generation Chinese family (6126) with mid-frequency, progressive, postlingual autosomal dominant non-syndromic hearing loss (ADNSHL). By combining targeted capture of 129 known deafness genes and next-generation sequencing, the causative variant is identified.

Results We identified POU4F3 c.602T>C (p.Leu201Pro) as the disease-causing variant. This variant co-segregated with hearing loss in other family members but was not detected in 580 normal controls or the ExAC database, and could be classified as a “pathogenic variant” according to the ACMG guidelines.

PO-030

Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the CareStart G6PD Deficiency Rapid Diagnostic Test (RDT) among the newborn infants in Chinese malaria Endemic Area

张素粉 肖奇志

Clinical Laboratory (Zhuhai Institute of Medical Genetics) of Zhuhai Maternity and Child Healthcare Hospital

Objective In this study, we used molecular DNA-based methods and quantitative G6PD enzyme activity assays to determine the status of G6PD deficiency, based on this corrected G6PD status,

we evaluate the diagnostic accuracy of Carestart™ G6PD Deficiency RDT among Chinese newborns.

Methods: We recruited 247 newborns from those admitted to hospital due to jaundice from Zhuhai Municipal Maternity and Child Healthcare Hospital from November 2017 to March 2018. Enzyme activity assays and molecular DNA-based tests were used to classify the status of G6PD activity. Either enzyme activity below the detection threshold or the presence of G6PD-deficient genes was classified as G6PD deficiency. Based on this corrected G6PD deficiency status, we calculated cut-off value of the corrected enzyme activity. The performance of G6PD deficiency RDT was expressed by calculating the sensitivity (SE), specificity (SP) and the Area under the ROC curve for G6PD deficiency status using the corrected G6PD enzyme activity status as standard.

Results In male newborns, the sensitivity of Carestart™ test was 98.9%, the specificity was 94.2%, and the AUC was 0.97 (0.93- 1.0). It can be seen that the Carestart™ test has a significantly high diagnostic accuracy on male G6PD deficiency. In female newborns, the sensitivity of Carestart™ was 53.3% (38.7%-67.9%), the specificity was 94.5% (88.5%-100.5%), the AUC was 0.74 (0.64-0.84). This result demonstrated that the Carestart™ test is less sensitive and prone to false negatives in female newborns. Further analysis found that the sensitivity was 58.5% (43.4%-73.6%) when cutoff value was 100% residual enzymes activity but the sensitivity was 100% (100.0%-100.0%) when the cutoff value was 60% residual enzymes activity in female newborns. This result shows that the Carestart™ kit is more likely to miss female infants whose residual enzyme activity is between 60% and 100%.

Conclusion The Carestart™ G6PD deficiency screening test can effectively screen out female G6PD deficiency newborns whose residual enzyme activity is less than 60% and male G6PD deficiency newborns whose residual enzyme activity is less than 100%, which is suitable for widely used in Chinese population as a rapid diagnostic kit.

PO-031

The E3 ubiquitin ligase CRL4BAhR regulates adipocyte differentiation via targeting PPAR γ for proteasomal degradation

窦好

Shandong University

Background Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) is the central regulator of adipogenesis, and its dysregulation is linked to obesity and metabolic diseases. Identification of the factors that regulate PPAR γ expression and activity is crucial for combating obesity. Cullin 4B (CUL4B), a scaffold protein assembles multi-subunit CUL4B-RING E3 ubiquitin ligases (CRL4B) complexes, which use substrate receptor to recruit specific targets. Our previous study on adipocyte-specific *Cul4b* knockout mice showed that CUL4B was a negative regulator in adipogenesis by targeting PPAR γ .

Purpose The objectives of this study were to 1) identify a novel factor that directly interacts with PPAR γ ; 2) characterized the specific ubiquitination site(s) on PPAR γ .

Methods Adipocyte differentiation, protein purification, immunoprecipitation, and ubiquitination assay were performed.

Results We report that arylhydrocarbon receptor (AhR) functions as a substrate receptor in CRL4B complex to recruit PPAR γ . Overexpression of AhR reduced PPAR γ stability and suppressed adipocyte differentiation, whereas AhR knockdown stimulated adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. Furthermore, two lysine sites at 268 and 293 on PPAR γ appear to be targeted for ubiquitination by CRL4B^{AhR}.

Conclusions This study establishes a critical role of AhR in the regulation of PPAR γ and indicates that AhR-PPAR γ interaction is a potential therapeutic target for diseases involved in PPAR γ .

PO-032

A novel mutation c.1210-3C>G in cis with poly-T tract of 5T affects CFTR mRNA splicing in a Chinese patient with cystic fibrosis

赵新月 刘雅萍 刘克强 张学

Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Science, School of Basic Medicine Peking Union Medical College

Purpose To identify a potential pathogenic mutation in a Chinese patient with cystic fibrosis (CF) and to study its splicing effect on *CFTR* mRNA in vitro.

Methods Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes of the patient and his parents. To detect the possible pathogenic mutations in this patient, Sanger sequencing was conducted on all 27 coding exons of *CFTR* and their flanking intronic regions. Minigene constructs of the wild type and the identified mutant type were produced and transfected into HEK293T cell respectively. Total RNA was extracted and reverse-transcribed into cDNA. TA cloning and Sanger sequencing of the PCR products was performed to analyze their splicing patterns.

Results The patient is a compound heterozygote of c.2909G>A, p.Gly970Asp in exon 18 and c.1210-3C>G in cis with a poly-T of 5T (T₅) sequence, 3 bp upstream in intron 9. c.2909G>A, p.Gly970Asp is considered to be the most frequent *CFTR* mutation among Chinese CF patients. c.1210-3C>G, adjacent to 3' splice site, may affect splicing and reduce the levels of normal mRNA. We validated this hypothesis by minigene assay in vitro, which showed that wild type plasmid containing c.1210-3C together with T₇ sequence produced a normal transcript as well as an exon10-skipping-transcript, whereas mutant plasmid containing c.1210-3G in cis with T₅ sequence caused almost all mRNA to skip exon10.

Conclusion The mutation c.1210-3C>G newly identified in our patient in combination with T₅ sequence in cis affects the *CFTR* gene splicing and produces nearly no normal transcript in vitro, which makes it a pathogenic mutation of this patient. Moreover, our result identified a p.Gly970Asp mutation, which again supports the statement of the high frequency this mutation in Chinese CF patients.

PO-033

RNA 结合蛋白 SPEN 在血管发育中的作用和机制研究

杨子岩 韩骅 晏贤春 张沛然 张梅 梁亮
空军军医大学

RNA 结合蛋白 SPEN 通过表观遗传机制参与 X 染色体灭活, 但其在个体发育和成体中的作用尚不清楚。本课题以血管发育为对象, 探讨 SPEN 在成体内皮细胞中的作用、机制和对血管形成的调控。冰冻切片免疫荧光染色显示 SPEN 在脑、肺、脊髓、肝脏等成熟的血管内皮细胞核中高表达; 在人脐静脉内皮细胞中干涉 SPEN 的表达后, 内皮细胞的增殖减少、迁移下降, 进而抑制其体外出芽性生长 (sprouting) 能力。我们建立了内皮细胞诱导性 SPEN 敲除小鼠模型。在新生小鼠 (P3) 中诱导内皮细胞特异性 SPEN 敲除后, 视网膜血管网中内皮细胞的增殖受到抑制, 内皮细胞数目减少, 血管网生长受限。同样, 在成年内皮细胞特异性 SPEN 缺陷小鼠进行皮下基质胶血管生成实验表明, 内皮细胞敲除 SPEN 抑制新生血管的形成。我们进一步利用肿瘤新生血管模型探讨了 SPEN 在病理性血管形成中的作用。结果发现在成体内皮细胞特异性敲除 SPEN 抑制肿瘤生长, 降低肿瘤血管密度, 抑制肿瘤转移, 促进血管结构和功能的正常化。以往虽然报道 SPEN 可抑制血管形成关键信号 Notch 通路, 但我们的结果显示在内皮细胞中, SPEN 的作用不依赖于 Notch 信号。

以上结果证实 RNA 结合蛋白 SPEN 是血管发育的新的调控分子, 在正常血管网的发育和病理性血管形成中发挥重要作用, 其介导的信号通路可作为潜在的临床抗血管生成治疗的新靶点。

PO-034

The study of cell types and related diseases of eyeball in mice by single cell sequencing

尹焱¹ 曹勇² 王海鑫¹ 张姗姗² 王晶² 杨正林³ 黄璐琳³

1.University of Electronic Science and Technology of China

2.Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital

3.Chinese Academy of Sciences

Purpose Low cell count single cell transcriptome sequencing was used to study the classification of mouse eye cell types and eye disease related gene expression patterns.

Method The whole eyeballs of one month old mice were prepared into single cell suspension by enzymatic hydrolysis for 10X Genomics platform single cell RNA-sequencing. The sequenced raw data was analyzed by 10X Genomics Cell Ranger to obtain different cell populations and gene expression values. Eye disease genes were clustered using the change folds of each clusters by cluster 3.0. Cell markers were stained from mice eyeball sections using immunofluorescence.

Result We obtained 14 different cell clusters by sequencing totally 1831 cells of the mice eyeball. The 14 eyeball cell types are: rod1(23.10%), rod2(14.25%), cone (20.21%), α RGC (13.49%), RGC (4.43%), lens (8.19%), vitreous (2.95%), leucocyte cells (2.62%), cornea (2.35%), bipolar cells (2.08%), RPE (1.31%), müller glial (1.91%), microglial (1.91%) and vascular endothelial cells (1.20%). We validated most of the newly discovered cell markers by immunohistochemistry, for example, the markers *Pde6h* for cone, *Clec3b* for RGC, and *Bfsp1* for lens. We revealed the main pathways and gene ontologies in each cell types in the mouse eyeballs; there are 16 KEGG pathways and 41 GOs were significantly enriched in this study. Many kinds of the human disease occurred in the eye. To investigate the disease genes' expression patterns across the 14 eye cell types, we analyzed the genes of Mendelian disorders including of RP, LCA, cone rod dystrophy, BBS, MD and FEVR. For the complex diseases of eye, we investigated the gene expression patterns of AMD and Glaucoma. In addition, we revealed the expression patterns of 105 transcription factors (TFs) which showed high expression in at least one cell types of the eye. These TFs were found mainly in bipolar cells, microglia, and müller glia. Finally, we identified 15 stem cell markers including of *Clu*, *Dkk3*, *Gfap*, *Pax6*, and *Vsx2*, are highly expressed in at least one cell types of the eyeball. Most of these genes are highly expressed in the müller glial cells.

Conclusion Low cell count single cell transcriptome sequencing can effectively classify the main cell types of an organ. Our study revealed the main cell types in the mouse eyeball and the expression patterns of human eye disease genes. It provides rich information for understanding the eyeball as a whole organ and the human eye diseases.

PO-035

湖南地区 3902 例地中海贫血基因突变类型的分析

刘沁 贾政军 席惠 彭莹 王华

湖南省妇幼保健院

目的 了解湖南地区地中海贫血（地贫）基因突变类型及其分布特征，更好的为本地区地贫的产前筛查和产前诊断提供参考依据，降低出生缺陷。

方法 选取 2017 年 6 月至 2018 年 7 月在湖南省妇幼保健院进行婚检、孕检或贫血查因的 3902 例患者，采用反向斑点膜条杂交法 (Reverse Dot Blot Hybridization, RDB) 同时检测 α 地贫常见 6 种基因型和 β 地贫常见 17 种点突变进行地贫基因检测，对检测结果进行统计分析。

结果 共检出 α 地贫基因突变携带者 686 例 (57.1%)，其中静止型 α 地贫 299 例，轻型 α 地贫 374 例，Hb H 病 13 例，以 $\alpha\alpha/--^{SEA}$ 基因型最常见。确诊 β 地贫基因突变携带者 489 例 (40.7%)，488 例 (99.8%) 为杂合子，以 IVS-II-654、CD41-42M、CD17M 为主，1 例 (0.2%) 为复合杂合突变。确诊 α 地贫复合 β 地贫携带者 26 例 (2.2%)。

结论 湖南地区地贫的基因突变构成比具有区域性特征， α 地贫以 $\alpha\alpha/--^{SEA}$ 基因型为主； β 地贫以 IVS-II-654、CD41-42 和 CD17 为主要突变类型； $\alpha\beta$ 复合型地贫的频率较高。

PO-036

基于医院水平的亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性特征分析

钟泽艳

惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 调查惠州地区人群中亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 C677T 位点多态性的分布特征，为个体化指导女性增补叶酸及有效地降低新生儿出生缺陷风险提供理论依据。

方法 2017 年 8 月至 2019 年 3 月，收集在产前诊断中心门诊就诊的健康育龄妇女、妊娠期夫妻的外周血样本 621 例。提取基因组 DNA，采用实时荧光定量 PCR (PCR-荧光探针法) 的方法检测 MTHFR 基因 C677T 位点的多态性。

结果 检出 MTHFR 基因 C677T 位点分布特征为高活性 CC 基因型 328 例 (52.82%)，中活性 CT 基因型 246 例 (39.61%)，低活性 TT 基因型 47 例 (7.57%)。其中 108 夫妻对，三种基因型分布比值约为 4:4:1。

结论 惠州地区亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 C677T 位点的遗传多态性与前期文献报道不同，存在群体差异性。叶酸代谢能力与个体基因型相关，该基因多态性的检测能够科学有效地指导孕前和孕期叶酸的补充和监测。

PO-037

Neuronal mitochondrial defects in C1orf194-deficient mouse, a novel animal model for Charcot-Marie-Tooth disease

黄呈¹ 熊符¹ 沈宗锐¹ 黎美仪¹ 马迪¹ 孙昌顺² 黄瑾¹ 徐祥民¹

1.Southern Medical University 2.Shanghai Jiao Tong University

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the most common peripheral neuropathy with clinical and genetic heterogeneity. Mutations in uncharacterized protein C1orf194 (C1ORF194), a Ca^{2+} regulator in neuron and schwann cell, have been associated with intermediate (DI-CMT) and demyelinating (CMT1) forms of Charcot-Marie-Tooth disease recently. In order to further explore the function and pathomechanism of this protein in vivo, we generated a C1orf194 knockout mouse line resulting in the loss-of-function of the endogenous protein C1ORF194. The homozygous knock-out mouse developed motor and sensory function defects in behavioral experiment since age of 4 months. Electrophysiological study showed decreased compound muscle action potential (CMAP) and motor nerve conduction velocities (NCV) in sciatic nerve of C1orf194-deficient mouse, as the pathological feature of DI-CMT. Transmission electron microscopy (TEM) found demyelinating and axon atrophy in sciatic nerve. Specifically, swelling and loss of mitochondrial matrix and other abnormalities were observed in axon and schwann cell. Histopathological finding revealed loss of motor neurons (MNs) in the anterior horn of the spinal

cord and muscle atrophy. Shorter internodal length of nodes of Ranvier and Schmidt-lantermann incisures (SLIs) were detected in single sciatic nerve of affected animals. Cultured embryonic schwann cell from *C1orf194*-deficient mouse displayed severe defects in mitochondrion and intracellular Ca^{2+} homeostasis. To sum up, we created *C1orf194*-deficient mouse, a new CMT animal model, with severe phenotype of DI-CMT to brought a new insight for the researches in CMT. A series of proteins involve in mitochondrial network and intracellular Ca^{2+} homeostasis should be the main pathomechanism the following research focus on.

PO-038

Relationships between p14ARF Gene Methylation and the Risk of Cerebral Arteriovenous Malformations

黄毅 陈霄圣 高翔
Ningbo First Hospital

Background Cerebral arteriovenous malformations (AVMs) are the results of a combination of genetic and environmental factors. The aim of this study was to determine the effect of DNA methylation at the p14^{ARF} gene on the risk of AVMs and IAs.

Methods A total of 22 patients with AVMs and 26 patients with cerebral trauma (used as controls) were included in this study. DNA methylation levels of eight cytosine-phosphate-guanine (CpG) dinucleotides present in the p14^{ARF} gene were measured using bisulfite pyrosequencing technology.

Results Significant differences in mean methylation levels ($p = 0.020$) and in methylation at CpG1 ($p = 0.005$), CpG2 ($p = 0.038$), CpG3 ($p = 0.028$), CpG4 ($p = 0.025$), CpG5 ($p = 0.011$), CpG7 ($p = 0.018$), and CpG8 ($p = 0.017$) were observed between AVMs patients and controls. Significantly higher levels of CpG1 ($p = 0.019$) and CpG5 ($p = 0.029$) methylation were found in male AVMs patients than in male controls. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that P14^{ARF} gene methylation trended towards a diagnostic indicator in BAVM patients (area under curve = 0.711, $p = 0.013$).

Conclusion Our study demonstrated that P14^{ARF} gene methylation levels are significantly correlated with the occurrence of AVMs and thus, have potential for use in the early diagnosis of AVMs.

PO-039

MUTYH dysfunction exerts an effect on mitochondrial stress response under normal and oxidative stress conditions and this action is tissue-dependent

范怡梅 Jing-Wen Chen Zhen-Qian Huang Xin Wu Jia-Qi Kang Ya-Ping Wang
NANJING UNIVERSITY

Increasing evidences suggest that DNA glycosylase MUTYH (One of the critical genes of base excision repair (BER) system) dysfunction can mediate mitochondrial stress and the progressive development of mitochondrial dysfunction is the basic pathophysiological process of aging and age-related diseases. Cells might sense and respond to mitochondrial dysfunction and recover mitochondrial protein homeostasis by activating a protective transcriptional program known as the mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}), or by mitochondrial dynamics regulation. But its molecular mechanism has not been fully elucidated still. We used *Mutyh*-knockout (*Mutyh*^{-/-}) mice to explore whether MUTYH dysfunction exerts an effect on mitochondrial stress response.

Our results suggested that MUTYH deficiency might trigger UPR^{mt} under normal condition as the increase of express of molecular chaperones HSP60 or HSP10. Regulation of mitochondrial dynamics was triggered as well. Under oxidative stress induced by *D*-galactose (*D*-gal) chronic exposure, *Mutyh*^{-/-} mice exhibited decrease of UPR^{mt} as by the lower level of molecular chaperones than wild-type mice, especially at high dose of *D*-gal. Impaired mitochondrial dynamics regulation upon MUTYH deficiency occurred in all the five kinds of tissues studied except for lung under oxidative stress.

Consistent with the above results of mitochondrial stress response, little difference was observed in behavior and histological analysis between the two genotypes under normal condition. More severe mitonuclear protein imbalance, neuropathological lesions and cardiac dysfunction, more pronounced hepatic and kidney injury and less lung lesion were observed in *Mutyh*^{-/-} mice when compared with those in wild-type mice under oxidative stress conditions.

In conclusion, this study showed the disparate affects of MUTYH deficiency on mitochondrial stress response under normal and oxidative stress conditions. Our study also disclosed that these mitochondria-related mechanisms were tissue-dependent.

PO-040

FLCN 基因非截短突变的剪接功能研究

刘克强¹ 刘雅萍¹ 田欣伦² 徐文帅² 徐凯锋² 张学¹

1.中国医学科学院 基础医学研究所 2.中国医学科学院 北京协和医院 呼吸内科

目的 FLCN 基因是 Birt-Hogg-Dubé (BHD) 综合征的已知致病基因, 目前 HGMD 数据库中收录的 FLCN 突变约有 200 种, 其中绝大多数 (88.8%, 166/187) 为截短突变, 仅少数 (11.2%, 21/187) 为非截短突变 (错义突变和整码突变)。本研究拟对所有报道过的 FLCN 非截短突变进行剪接功能研究。

方法 将 FLCN 参与编码的外显子分为四组, 分别构建迷你基因表达载体, 通过定点诱变的方法将 15 个错义突变和 6 个整码缺失突变引入迷你基因载体, 同时构建携带 c.249+1G>A 的载体作为阳性对照。将迷你基因载体分别瞬转进 HEK293T 细胞中, 24 h 后提取细胞总 RNA, 通过 RT-PCR 及 Sanger 测序分析 mRNA 剪接情况。

结果 所有野生型迷你基因 mRNA 均正常剪接, 阳性对照 c.249+1G>A 导致 FLCN 基因 Exon 4 产生 101 bp 的缺失, 与患者外周血 mRNA 结果一致, 所有突变型迷你基因均未产生异常剪接的转录本。

结论 FLCN 基因的错义与整码突变不影响 mRNA 的正常剪接过程, 可能通过影响蛋白的稳定性等其他机制导致基因功能丧失。

PO-041

Association of 5-HT_{1A} Gene Polymorphisms with Alcohol Dependence in Yunnan Han Population

张柠¹ 杨朔¹ 阮治² 鲍建军² 卢晓筱¹ 张旭兰² 杨晓佩¹ 赵斐¹ 钟树荣¹

1.Kunming medical university 2.Mental Hospital of Yunnan province

3.Affiliated Mental Health Center of Kunming Medical University

4.Chuxiong Medical and Pharmaceutical College 5.Judicial Identification Center of Tianjin Dian

6.Judicial Identification Center of Kunming Medical University

Objective To explore the correlation between single nucleotide polymorphism (SNP) of 5-HT_{1A} receptor gene and alcohol dependence (AD), and to find the genetic risk location of alcohol dependence in Yunnan Han population.

Method According to the DSM-V diagnostic criteria, 100 cases were selected as the case group, and 60 healthy people matched with the case group were selected as the control group. The selected HTR1B SNP (rs11568817, rs130058, rs6296, rs2000292), HTR2A SNP (rs6311, rs6313, rs4941570), HTR3A SNP (rs1176713, rs10160548, rs33940208, rs1062613), HTR3B SNP (rs3782025, rs2276305, Rs1176744), HTR7 SNP (rs7916403, rs11596518, rs7904560) were tested and analyzed.

Result 1. The genotype frequency distribution of the 17 SNP loci in 5 genes of the case group and the control group was accorded with the Hard-Weinberg ($p>0.05$).

2. The frequency of HTR1B rs11568817 G allele was significantly higher in the case group than in the control group ($p=0.038$, OR=2.174, 95% CI: 1.030~4.589). The genotype frequency of HTR3A rs1062613 CT was significantly higher in the case group than in the control group ($p=0.037$, OR=2.193, 95% CI: 1.048~4.366). In the recessive model of HTR1B rs11568817, the frequency of GT+GG genotype was significantly higher in the case group than in the control group ($p=0.008$, OR=2.824, 95% CI: 1.281~6.224). In the dominant model of HTR3A rs1062613, the frequency of CC genotype was significantly higher in the control group than in the case group ($p=0.044$, OR=0.432, 95% CI: 0.188~0.991).

3. SHEsis software analysis showed that there was a linkage disequilibrium between SNP locus of the above five genes.

4. The distribution frequency of haplotype CGCTTG T in HTR3A and HTR3B genes was statistically different between the two groups, and the frequency in the alcohol dependence group was significantly higher than that in the control group ($p=0.024$, OR=22.417, 95% CI: 2.308~217.743).

Conclusions 1. The HTR1B rs11568817 G allele may be an alcohol dependent risk factor for males in Yunnan Han population, and the GT+GG genotype may increase the risk of alcohol dependence. The HTR3A rs1062613 CT genotype may increase the risk of alcohol dependence, whereas the CC genotype may reduce the risk of alcohol dependence.

2. There is a linkage disequilibrium between each SNP locus in HTR1B, HTR2A, HTR3A, HTR3B and HTR7.

3. HTR3A and HTR3B haplotype analysis showed that carriers of CGCTTGT haplotype may have an increased risk of alcohol dependence.

PO-042

Function and mechanism of CUL4B in Bladder Cancer

柳晓晨 龚瑶琴 田菲 叶翔 沈阳丽 巩丽 邹永新

The Key Laboratory of Experimental Teratology, Ministry of Education and Department of Molecular Medicine and Genetics, Shandong University School of Basic Medical Sciences

CUL4B is a scaffold protein that assembles CUL4B-Ring ubiquitin ligase (CRL4B) complexes, which involves in regulating diverse physiological and developmental processes. Previous studies described dichotomous roles of CUL4B in cancer progression. On the one hand, CUL4B is upregulated in many solid tumors and possesses oncogenic properties. On the other hand, CUL4B is defined as a tumor suppressor for restricting the accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MSDCs). However, the roles and mechanisms of CUL4B in Bladder Cancer (BC) were poorly understood.

In our study, we found that CUL4B had a positive correlation with the malignancy of BC and was able to promote migration, invasion and stemness, and inhibit chemo-drug sensitivity of BC cells. Moreover, the results of subcutaneous and intravenous implantation of BC cells in nude mice demonstrated that silencing CUL4B significantly reduced tumor growth and metastatic rate. Furthermore, our results indicated that Akt was a critical downstream effector of CUL4B, through which CUL4B promoted the migration, invasion and chemo-drug resistance of BC cells. Finally, we found that CUL4B could upregulate PIK3CA expression by inhibiting transcription of miR-372/373, which suppressed PIK3CA by directly binding to the 3'-UTR of PIK3CA mRNA, leading

to activation of Akt. Collectively, our finding revealed that CUL4B contributed to oncogenesis of BC and proposed a model for CUL4B-miR-372/373-PIK3CA/Akt axis.

PO-043

全基因组范围的 CRISPR/Cas9 筛选所鉴定的 Ermap 抑制肿瘤肝转移的作用和机制研究

尹煜鹏 袁继行

海军军医大学基础医学院医学遗传学教研室

目的 肿瘤转移是大多数癌症患者死亡的主要原因。肿瘤细胞可以通过血道转移等方式进行转移，而肝脏血供丰富，进入门静脉系统的肿瘤细胞进入狭窄的肝血窦后容易定植形成转移灶。对于入肝血窦的肿瘤细胞，首先就是避免被肝脏固有巨噬细胞 Kupffer 细胞识别清除。Kupffer 细胞能清除进入肝血窦中的病原体，衰老红细胞和肿瘤细胞等异常物质，然而哪些基因参与 Kupffer 细胞抑制肿瘤细胞肝转移的过程需要进一步探讨。

方法 我们利用 CRISPR 基因敲除文库通过构建小鼠脾内注射肝转移模型筛选抑制小鼠肿瘤肝转移的基因，并进一步通过体内外实验验证基因功能及其发挥抑制肿瘤转移的机制。

结果 敲除 Ermap 基因促进了肿瘤肝转移，Ermap 特异性结合 Kupffer 细胞且敲除 Ermap 抑制 Kupffer 细胞对肿瘤细胞的吞噬。

结论 肝脏固有巨噬细胞 Kupffer 作为肝脏天然免疫的重要组成部分，能识别和吞噬进入肝血窦定植的肿瘤细胞，而 ERMAP 介导 Kupffer 细胞识别和清除肿瘤细胞，这拓展了 Kupffer 细胞抑制肿瘤细胞肝转移的研究，也为临床寻找新的治疗靶点提供思路。

PO-044

SHARPIN 上调 TAK1 的表达并激活 JNKs 通路促进蕈样肉芽肿疾病进展

梁燕华

南方医科大学深圳医院

目的 探讨 SHARPIN 在蕈样肉芽肿（MF）中的表达及其对疾病进展和预后的影响；阐明 SHARPIN 在 MF 中调控 JNKs 通路的分子机制。

方法 分析 GEO 数据库的 GSE12902 数据集中 SHARPIN 在 MF 的表达及其对预后的影响；检测 MF 细胞株 MyLa2059 细胞与其正常对照 CD4+ T 细胞中 SHARPIN 的表达以验证数据分析的结果；构建 SHARPIN 过表达和抑制慢病毒载体，分别将其转染 MyLa2059 细胞，检测 SHARPIN 表达变化对 MyLa2059 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响；构建 SHARPIN 表达质粒和 TAK1-Promoter-Luc 质粒，将其转染 293T 细胞，使用萤光素酶报告基因试验检测 SHARPIN 是否转录激活 TAK1。

结果 在 GSE12902 数据集的 22 例 MF 样本中，36% 的样本出现 8q24.3 拷贝数增加，引起 SHARPIN 表达升高，并导致 MF 患者疾病特异性生存率下降；MyLa2059 细胞 SHARPIN 的表达高于 CD4+ T 细胞；慢病毒转染 SHARPIN 过表达组 MyLa2059 细胞的增殖率升高、凋亡率下降、迁移和侵袭的细胞数目增多，SHARPIN 抑制组则相反；另一方面，MyLa2059 细胞慢病毒转染介导 SHARPIN 过表达或抑制可引起 TAK1 等 JNKs 通路关键分子 mRNA 表达升高或下降，而且，萤光素酶报告基因试验提示 SHARPIN 可转录激活 TAK1。

结论 MF 病灶 SHARPIN 表达升高, 且与 MF 患者预后差相关; SHARPIN 过表达转录激活 TAK1 并顺序激活 JNKs 通路, 促进 MF 恶性表型进展。SHARPIN 可作为监测 MF 病情进展、预测预后的生物学标记物及为治疗提供一个潜在的靶标。

PO-045

东莞地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的基因突变筛查

赵颖 巫静帆 李见群 余勋 付有晴 刘彦慧 徐爱娟
东莞市妇幼保健院

目的 确定东莞地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)缺乏症的发生率及基因型, 并探讨采用 PCR+导流杂交法检测 G6PD 的有效性和可行性。

方法 随机抽取东莞户籍体检人群外周血样, 用改良 G6PD 比值法和 PCR+导流杂交法进行平行检测, 比较两者的结果。

结果 共检测 1005 例样本, 改良 G6PD 比值法和 PCR+导流杂交法的阳性率分别为 2.79%、20.90%, 两种方法一致性较差 ($Kappa=0.187$), 若不计 c.1311C>T 突变, 二者对于男性样本一致性较好 ($Kappa=0.952$), 女性则较差 ($Kappa=0.194$)。本地区最常见的致病突变为 c.1376G>T、c.1388G>A 和 c.95A>G。此外, c.1311C>T 在本地有较高的携带率, 但并未发现由其单独突变造成的酶活性异常。

结论 PCR+导流杂交法能同时检测 14 个位点, 覆盖了中国人 90% 以上的常见突变类型, 大大提高了检测的阳性率。比值法对女性纯合、复合杂合、杂合突变均有漏检, 尤其是复合杂合和杂合突变, 而对于男性半合子有较高的检出率。

PO-046

BRCA2 相关蛋白复合物在小鼠胚胎干细胞中抑制 R-loop 的积累的分子机制

王艳 罗卓娟 赵西茹 谢维 林承棋
东南大学

乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 主要包含 BRCA1 和 BRCA2, 能够动态的调节基因组的稳定性。有研究表明, BRCA2 的突变极大的增加了人类患乳腺癌的风险。在细胞内, BRCA2 可以阻碍 R-loop 的积累, 维持基因组的稳定性, 但是具体的机制仍不清楚。细胞内 R-loop 的存在, 可以阻碍基因的转录过程, 以及诱发双链 DNA 断裂, 进而影响基因组的稳定性。BRCA2 的正常表达可以促进 RNA pol II 起始下游的有效转录, 抑制 RNA 与 DNA 形成的 R loop 结构, 避免引发基因组不稳定性造成的致癌作用, 揭示了 BRCA2 在转录过程中的积极作用。同时, BRCA2 也参与新生 DNA 的合成过程, 在 DNA 复制时, BRCA2 能够维持 DNA 双链解螺旋与 SSB 蛋白所形成的复制叉结构的稳定性, 抑制复制叉的降解从而促进细胞周期的顺利进行, 对于维持基因组的稳定性是十分重要的, 但是这一过程是否有其他蛋白的参与以及具体机制仍是不清楚的。为进一步探索 BRCA2 对 R-loop 影响的分子机制, 我们通过 ChIP-seq 分析 BRCA2 在染色体的结合特点, 从基因组上整体分析 BRCA2 在染色体的富集特征及可能相关蛋白的参与。并利用 DRIP-seq 分析 BRCA2 突变后对基因组 R-loop 的影响。对于揭示 BRCA2 阻碍 R-loop 积累的分子机制, 了解 BRCA2 突变所引发的早期发育缺陷和癌变的发生具有重要意义。

PO-047

Association study of GRIA1 polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population

牛伟博¹ 郭贞明¹ 任德成¹ 袁凡¹ 徐飞¹ 毕燕¹ 袁瑞雪¹ 马改妮¹ 孙倩倩¹ 余涛¹ 李兴旺¹ 吴茜¹ 杨峰平¹ 王璐¹ 李卫东¹ 徐一峰⁴ 贺林¹ 贺光¹

1.Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders (Ministry of Education) Bio-X Institutes Shanghai Jiao Tong University

2.Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders Shanghai Institute of Mental Health Shanghai Jiao Tong University

3.Institutes of Biomedical Sciences Fudan University

4.Institute for Nutritional Sciences Shanghai Institutes of Biological Sciences Chinese Academy of Sciences

Major depressive disorder (MDD) is a severe and polygenic psychiatric disorder with high heritability. There is an evidence that glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1 (GRIA1) gene is associated with schizophrenia and bipolar disorder (BP). The previous research found the GRIA1 mRNA increased in Layer II/III and V pyramidal cell types in the MDD group comparing to controls. In this study, we investigated whether single nucleotide polymorphisms (SNPs) in GRIA1 were associated with MDD. We carried out a case-control study that was to genotype five single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs472792, rs3828595, rs478962, rs12658202, and rs812389) in 568 patients with major depressive disorder and 1034 healthy controls of Chinese Han origin. The results showed that there were no significant differences in allelic or genotypic frequencies between patients with MDD and control subjects ($P > 0.05$). Though we found there was a strong linkage disequilibrium between rs472792 and rs3828595, no significant association was found between the block and MDD. In summary, the results of this study indicate that the GRIA1 might not be associated with major depressive disorder in Chinese Han population.

PO-048

建立脊髓小脑性共济失调 3 型患者尿液细胞来源的诱导多能干细胞

江泓 何浪
中南大学湘雅医院

目的 通过非整合附加体重编程方法建立 1 例来自脊髓小脑性共济失调 3 型/马查多-约瑟夫病 (pinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease, SCA3/MJD) 尿液细胞来源的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs), 为 SCA3/MJD 的发病机制和药物筛选研究提供了良好的细胞模型。

方法 收集和培养 SCA3/MJD 患者尿液细胞, 应用 oriP/EBNA 附加载体携带重编程因子 (OCT4、SOX2、SV40LT、KLF4) 及采用 miR302-367 簇, 电转尿液细胞经重编程后生成该患者的 iPSCs; 应用核型鉴定、碱性磷酸酶染色、毛细血管电泳、TA 克隆测序、免疫荧光、流式细胞术、RT-qPCR 及体内外三胚层形成实验等方法鉴定诱导的 iPSCs。

结果 成功建立了 SCA3/MJD 患者尿液细胞来源的 iPSCs, 其形态与人胚胎干细胞相似, 保持正常核型、碱性磷酸酶染色阳性, CAG 重复序列拷贝数为 74 次; 表达干细胞多能性表面标志物 (NANOG、SSEA4、OCT4、TRA-1-60、SOX2); 体外拟胚体实验及体内畸胎瘤实验具有向外胚层 (PAX6、SOX1)、中胚层(TBX1)、内胚层 (AFP、GATA4、SOX17) 三胚层分化的潜能。

结论 尿液细胞可经重编程诱导生成 SCA3/MJD 患者的 iPSCs, 为向特定的神经元的分化 (尤其是小脑浦肯野细胞) 提供了来自患者特定遗传背景的细胞系, 为 SCA3/MJD 分子机制、药物筛选及基因治疗提供了理想的细胞模型。

PO-049

Functional analysis of GATA4 H436Y mutation in Han ancestry Patients with Congenital Heart Defects

朱妍洁

Children's Hospital of Fudan University

Aims Congenital heart disease (CHD) is the most common developmental defects, with high morbidity in infant. The transcription factor GATA4 has been proved to play a critical role in embryogenesis and cardiac development. We have previously reported a heterozygous GATA4 c.1306C>T (p.H436Y) mutation in four Chinese children with congenital heart defects. In this study, we further performed a functional analysis of GATA4 H436Y mutation in vitro.

Methods The functional effect of the mutant GATA4 was characterized in contrast to its wild-type counterpart by using a dual-luciferase reporter assay system and immunofluorescence. In addition, we performed electrophoretic mobility-shift assay to confirm the binding affinity of the mutation.

Results The mutation had no effect on normal nuclear localization but resulted in diminished GATA-binding affinity on HAND2 and significantly decreased the gene transcriptional activation.

Conclusions Our study indicated that this GATA4 mutation do not influence the cellular localization in transfected cells, but affects the affinity of the GATA-binding site on HAND2 and decreases transcriptional activity, suggesting that the GATA4 mutation may be associated with the pathogenic of CHD.

PO-050

GUF1 基因突变致癫痫脑病 1 例

米热古丽·买买提 罗燕飞 阿依古丽·赛麦尔
新疆医科大学第一附属医院

目的 研究和分析癫痫脑病的临床表现及基因检测结果。

方法 回顾性分析 1 例确诊为癫痫脑病的患儿的临床表现,辅助检查及基因检测结果,并复习相关文献。

结果 患儿,女,2 岁,因“间断出现“失神”语言、运动发育落后 1 年余”就诊。患儿近 1 岁时无明显诱因出现“失神”,“失神”不频繁患儿家属未予重视,之后患儿间断出现“失神”,1 岁时会抬头,不会坐,不会走路,不会说话,无乏力,无易怒。患儿 17 个月时会说简单话,但不能成句。近 2 月患儿“失神”较频繁,3-7 次/日,现能扶站,不能扶走,不能独坐,近两月患儿“失神”频繁后左手活动能力欠佳,有易怒,有攻击行为。查体:四测正常,身高 81cm,体重 11kg,语言、运动发育落后,营养良好。心肺听诊未见异常,腹部查体未见异常。左手活动能力欠佳,握持力量减弱,右手正常。入院后完善三大常规、生化、凝血功能、甲状腺功能、脑电图、肌电图、头颅核磁等相关检查,并完善智力评估。血液相关化验检查未见明显异常。脑电图为异常儿童脑电图。头颅核磁未见明显异常。智力评估提示智力发育落后,结合患儿病史、临床表现及辅助检查结果诊断为“遗传代谢病?”,外送基因检测,2 月后全外显子基因测序结果回报提示患儿 GUF1 基因处存在基因发现两处杂合突变点: c.764 G>T, c.1246 C>T, 导致氨基酸改变 p.Arg255Ile, p.Arg416, 为复合杂合突变。HGMDpro 数据库两个突变位点均未见报道。结合患儿基因检测结果诊断考虑为“癫痫脑病”,联系患儿家长建议患儿住院治疗,家长因个人原因拒绝进一步治疗。目前患儿无抽搐,间断出现失神发作,运动较同龄儿明显落后,左手活动差。

结论 GUF1 基因突变可导致婴儿早期癫痫脑病 40 型,为常染色体隐性遗传,需在两条等位染色体上同时出现治病性突变才有可能致病(存合或者复合杂合突变致病)。查阅相关文献 GUF1 基因突变较为罕见,目前国内外仅报道 3 例,本文报道了 1 例 GUF1 基因复合杂合突变致癫痫脑病患儿的

临床表现、诊疗过程及基因检测结果,发现 GUF1 基因存在一处复合杂合突变,经 InterVar 验证为致病突变,国内无相关文献报道。此次研究结果为人类基因突变数据库提供了新的数据,为该病通过分子遗传学方法帮助确定诊断奠定了基础,丰富了治疗的临床经验,并更好地揭示了 GUF1 基因型与表型的关系。

PO-051

高原红细胞增多症患者全基因组关联分析

巴桑卓玛² 张诗璇¹ 巴珠² 李轶³ 卢习伟¹ 央拉² 多吉卓玛² 宋佳颖¹ 梁贞¹ 柯贤伟⁴

1.西藏大学高原医学研究中心 2.西藏大学医学院基础医学系
3.复旦大学生命科学院 4.西藏自治区阜康医院国际体检中心

背景 近几年对藏族候选基因的研究多数涉及到缺氧诱导,而藏族的缺氧适应是与血红蛋白浓度有关的。对于高原红细胞增多症(High Altitude Polycythemia, HAPC)疾病的研究,候选基因的验证成为主流,很多学者突出的仅仅是单基因的作用,而疾病往往伴随复杂的基因交互。

目的 (1) 本研究旨在寻找新的 HAPC 疾病相关基因。(2) 探索藏族和汉族高原红细胞增多症患者的分子机制差异。

方法 (1) 研究共纳入 94 例 HAPC 患者与 91 例健康对照,设置病例对照:a、移居汉族患者 47 例与健康汉族 46 例;b、世居藏族患者 47 例与世居藏族健康 45 例;c、移居汉族患者 47 例与世居藏族患者 47 例;(2) 进行全基因组等位基因扫描芯片测序、质量控制、logistic 回归和 FDR 矫正、基因富集分析等。

结果 (1) 得出藏族人群疾病显著相关基因:SPTBN1($P=2.96E-6$)、CYP26B1($P=2.96E-6$)、GHITM($P=1.01E-5$)、RBM38($P=9.05E-5$);汉族人群疾病显著相关基因:CYP11B1($P=7.78E-7$)、CYP26A1($P=3.57E-7$)、SPIC($P=3.57E-7$)、SLCO1B1($P=3.93E-7$)、ADAMTSL1($P=3.05E-7$)、DYSF($P=2.75E-7$)。(2) 通过藏汉患者对比除 EPAS1 基因外我们还发现 GNPAT($P=5.44E-7$)、RHOQ($P=5.88E-7$)、ADH4($P=9.64E-7$)、CD244($P=9.64E-7$)基因以及四个未报道过的 SNP 位点。

结论 (1) 发现 4 个新的藏族 HAPC 疾病候选基因与 6 个新的汉族 HAPC 疾病候选基因。(2) 筛选出的 4 个基因可能是藏汉适应性差异的分子机制,研究提供了对 HAPC 疾病机制研究的相关证据,而大样本的验证将为相关证据提供有力支撑。

PO-052

长链非编码 RNA-H19 特异性吸附 miR-760 促进非小细胞肺癌增殖和转移

朱怡卿 商艳
第二军医大学

目的 探讨长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)-H19 对非小细胞肺癌细胞增殖、转移能力的影响及分子机制。

方法 通过实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 lncRNA-H19 在非小细胞肺癌和癌旁组织中的表达,在肺癌细胞 NCI-H1299、A549 和人正常肺上皮细胞 BEAS-2B 中的表达。在肺癌细胞系中过表达 lncRNA-H19 后,采用 CCK-8 检测和 transwell 实验检测细胞的增殖能力和转移能力。通过生物信息学分析,预测 lncRNA-H19 与 miR-760 的结合位点,通过双荧光报告基因实验明确 lncRNA-H19

对 miR-760 的吸附作用, 通过 qPCR 和免疫印迹检测 lncRNA-H19 敲减对 miR-760 下游靶基因 nanog 表达的影响。

结果 lncRNA-H19 在非小细胞肺癌组织和细胞系中均高表达 (P 均 < 0.05)。过表达 lncRNA-H19 后, 两种肺癌细胞的增殖能力显著增强 ($P < 0.01$), 转移能力提高 ($P < 0.01$)。lncRNA-H19 可以特异性的吸附 miR-760, 并调控 miR-760 ($P < 0.05$) 其下游基因 nanog 的表达 ($P < 0.01$)。过表达 miR-760 模拟剂可抑制 lncRNA-H19 促增殖和促转移的作用。

结论 lncRNA-H19 可通过特异性吸附 miR-760, 促进非小细胞肺癌增殖和转移。

PO-053

Preliminary Construction of DNA Methylation Profiles of Congenital Cleft Lip and Palate

张博文¹ 马竞³ 郝丽丽¹ 陈施余¹ 姜楠¹ 张进¹ 马端¹

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

3.Pediatric Heart Center Children's Hospital of Fudan University

Background and Objects Congenital cleft lip and palate is a one of the most common malformation in oral and maxillofacial surgery, and it always regulated by both multiple genes and environmental factors. The cause of the disease so far has not been fully elucidated. As an important model of epigenetic regulation, DNA methylation is reversible and heritable, which is the result of interaction between genetic factors and environmental factors. The study of methylation abnormal locus in patients with cleft lip and palate will provide a new molecular target for the prevention and treatment of it.

Methods and Results we collected 8 cases of the lip tissue and 2 cases of the jaw tissue at the affected part and 5 cases of normal lip tissue from induced labor fetus suffering from cleft lip and palate. The visual figure reflecting distribution of methylation levels at various positions in the whole gene was obtained by alignment analysis of reference genomes and methylation site analysis using the Bismark after sequencing by golden standard sulfite treatment technology and quality assessment of results. Next, we performed a one-sample methylation analysis to reveal the species methylation pattern and construct a species methylation profile. After making a differential methylation analysis (DMR) by DSS analysis software, we performed GO enrichment and KEGG enrichment analysis on DMR-related genes, and screened out signal pathways related to cleft lip and palate phenotype and pathogenesis including Hippo signaling pathway, Hedgehog signaling pathway and TGF-beta signaling pathway, etc. Finally, 281 genes with methylation difference in promoter regions were found based on the pathway of interest. At present, we screened 7 up-regulated genes and 6 down-regulated genes as the main body of follow-up research through the genes themselves and related research progress.

Conclusions 7 Up-regulated genes, 6 down-regulated genes were screened as possible cleft lip and palate methylation susceptibility genes, and the methylation profile of cleft lip and palate genes was initially established. This finding is of great significance for subsequent in-depth research, and provides a theoretical basis for early screening interventions and genetic counseling

PO-054

单细胞测序促进个体内肿瘤异质性的认识及精准治疗

潘星华¹

1. 南方医科大学生物化学与分子生物学教研室

2. 广东省单细胞技术与应用重点实验室

肿瘤成为威胁人们健康的头号杀手，源于其早期诊断、治疗和监测技术的不足，从根本上受限于对肿瘤分子机制的认识。近年很多肿瘤的分子和细胞研究取得一系列成果，但是精准治疗进展缓慢，大部分肿瘤缺乏实用性的临床分型及精准检测标记和治疗药靶。一个重要原因是对高度的个体内瘤内和瘤间异质性认识不够，例如个体内单克隆起源或多克隆起源的肿瘤、癌细胞的干细胞或突变来源、肿瘤内不同癌细胞亚型、癌细胞的转换和演化的认识，尤其是抵抗和复发相关的细胞亚型和驱动基因的鉴定等。

从根本上说，肿瘤异质性是由外界环境和细胞微环境（如免疫微环境）通过表观修饰塑造细胞的遗传基础而形成，多维度的组学研究为阐明肿瘤异质性机制提供了有效工具。如果说基因组学提供肿瘤的易感性基础，转录组学和蛋白组学反映细胞的分子表型和分子机制，而表观组测序则提供了一个将遗传基础、分子表型和环境因素连接起来的桥梁。但是由于肿瘤的高度异质性，传统的群体细胞研究方法虽然能部分解析其特征和规律，但是难以认识稀有的以及动态演化的细胞，难以鉴定特定细胞亚群的遗传信息在 DNA-表观修饰-RNA-蛋白质等不同层面的异常和机制。

近年来单细胞测序技术的突破性进展，为阐明肿瘤的细胞异质性提供了机遇。目前，在单细胞水平不仅常规进行基因组和转录组的测序，也可以分析蛋白组、染色质可及性、DNA 甲基化及转录因子调控元件，甚至能研究染色质相互作用从而表征基因组的三维结构等异质性，综合进行多维组学整合测序及天然组织的 3D 测序技术也开始进入成熟。更重要的是，近 2 年来部分单细胞测序已经能够高通量地实施，能进行数千上万个单细胞的 RNA 测序文库的平行构建和测序，在测序大数据的分析方面也积累了丰富经验，为肿瘤研究的进展提供了有力武器。另外，单细胞测序的临床应用特别是对循环中瘤细胞（CTC）的研究方面从仅仅数目检查发展到精准的组学分析，同无瘤 DNA(ctDNA)液体活检技术一道，进入临床应用的黎明。结合免疫治疗、基因治疗和基因编辑等领域的成就，单细胞领域的技术创新为我们查明特定肿瘤在单细胞水平的调控异质性、演化规律和分子机制以及最终的临床应用打下了良好的基础。

此当其时，将结合我们的工作介绍本领域的最新技术和理论进展和若干假说，以期促进在肿瘤的异质性研究和精准治疗方面的合作和更大突破。

PO-055

单分子长序列测序技术数据分析方法及医学遗传学应用

谢志 吴志坤 梁鹏

Zhongshan Ophthalmic Center

相比二代序列测序，三代测序技术（即单分子测序）具有明显的优势：它无需 PCR 扩增，可直接对 DNA 进行测序，同时检测甲基化修饰，无 GC 偏好性，且现有的测序平台产出序列平均可达 30kb 甚至更长。在动植物的基因组组装、基因组结构变异，DNA 修饰检测、全长转录本测序中广泛应用。然而，三代测序数据高测序错误率(12-15%)给三代测序基因组数据分析带来了巨大的挑战，影响了三代测序技术的应用和发展。

我们首先介绍三代测序数据分析要点以及我们开发的集成三代测序序列比对，校正和组装为一体的分析工具，MECAT。与目前的三代测序计算软件比具有明显的优势，尤其是人类基因组的组装速度是同类软件（Canu 和 FALCON）17-23 倍，并首次在单个服务器上实现了人类基因组组装工作。大幅降低了三代测序计算硬件平台要求，从而加速了三代测序的发展和应用。

我们将在第二部分介绍三代测序技术在医学遗传学的应用。由于三代测序长序列的优势，在医疗诊断方面已有一定的应用，并展现较好的发展前景。利用单分子测序能够检测到精神类疾病致病相关基因 *FMR1*, *HTT*, *C9orf72* 及 *SCA10* 中具有碱基偏好的串联重复序列的大量变异；同时检测到 *CLN6* 中 12.4 kb 的结构变异可能与进行性肌阵挛性癫痫的发病相关；另外可直接对 *HLA* 中长达 10 kb 的类型 II 基因进行测序，得到基因型甚至进行单倍型分析。另外可以在癌症治疗中检测癌症相关的融合基因，如 *BCR-ABL1*，并根据突变类型进行指导用药。

PO-056

CiRs-126 inhibits proliferation of ovarian granulosa cells through targeting the miR-21-PDCD4-ROS axis in a polycystic ovarian syndrome model

陆嘉逢¹ 王挺¹ 李红¹

1.Suzhou municipal hospital

2.Suzhou hospital affiliated to nanjing medical university

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered to be one of the most prevalent endocrine disorders affecting women of reproductive age. CiRS-126, an innovative circular microRNA, has previously been proven to be a promising miR-21 sponge. However, a proper understanding of the impact of ciRS-126 on PCOS is needed. Circular RNA (circRNA) profiles were initially evaluated in ovarian cortex samples obtained from 18 women suffering from PCOS as well from 9 women without PCOS. Insulin-induced ovarian granulosa cells isolated from mice were utilized for the Functional study. CircRNA microarray analysis and quantitative real-time PCR indicated that ciRS-126 expression was downregulated while miR-21 expression was upregulated in PCOS samples and insulin-induced granulosa cells as compared with non-PCOS samples and non-insulin induced granulosa cells. Furthermore, ectopic overexpression of ciRS-126 was associated with a reduction in proliferation and increased apoptosis in insulin-treated granulosa cells. Meanwhile, bioinformatic prediction and the results of the dual-luciferase reporter assay indicated the presence of consecutive binding in the ciRS-126-miR-21-PDCD4 axis. Moreover, over expression of miR-21 blocked ciRS-126 repression of proliferation and triggered the death of insulin-induced granulosa cells. Excessive PDCD4 expression counteracted the influence of miR-21 on cell death as well as proliferation. Additionally, our data indicated that PDCD4 played a regulatory role in ROS generation, which is reportedly involved in apoptosis. Therefore, ciRS-126 reduction in PCOS granulosa cells targeted the miR-21-PDCD4 axis to reduce proliferation and promote apoptosis. CiRS-126 shows potential as a promising predictor of clinical outcome as well as a therapeutic target in PCOS.

PO-057

NR3C2 Polymorphism is associated with venlafaxine treatment outcome and the increase of thyroid-stimulating hormone concentration could improve venlafaxine treatment outcome in Chinese Han MDD patients.

袁凡

Shanghai Jiao Tong University

BACKGROUND Major depressive disorder (MDD) is a mental disorder that has huge impacts on society and economy. But the pathogenesis underlying it remains unclear. The hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis has been reported abnormal in MDD patients. The glucocorticoid

receptor and mineralocorticoid receptor encoded by NR3C1 and NR3C2 play irreplaceable roles in HPA axis.

OBJECTIVE To study the relationship between six single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs6191, rs6196, rs10482614, rs1512325, rs1512342 and rs2070951 within NR3C1 and NR3C2 and antidepressant efficacy.

METHODS 1. 195 Patients with MDD who met the enrollment criteria were treated with venlafaxine for six weeks. The Hamilton Depression Scale (HAMD) score was calculated evaluate the therapeutic effect. According to the HAMD of the sixth weekend, the patients were divided into the remission group (HAMD-6 $\leq$ 7) and non-remission group (HAMD-6>7). The effects of on venlafaxine treatment outcome were investigated by SHEsis, R. 2. Investigate the effect of thyroid stimulating hormone (TSH) and adreno cortico tropic hormone (ACTH) on venlafaxine treatment outcome. 3. The change the endocrine index was set as an internal phenotype to study relationship between this internal phenotype and NR3C1 and NR3C2 gene polymorphisms. 4. R, t test, χ^2 test and five genetic models were used in this study. SHEsis was used to calculate the allele frequency and genotype frequency, Hardy-Weinberg Equilibrium p-value and odds ratio (OR).

RESULTS 1. The rs1512325 allele frequency and genotype frequency were significantly different between remission and non-remission. T allele in the remission group was significantly higher ($p=0.015$, OR=1.873, 95%CI=[1.13~3.10]). T/T genotype frequencies were significantly higher in the remission group ($p=0.03$). The dominant model is the best fit one by five genetic model analysis. After gender stratification, this result only survived in men. There is a strong interaction between rs1512325, rs1512342 and rs6191. Males with C/C-T/C-G/G (rs1512325-rs1512342-rs6191) genotype could more easily remitted from MDD after treated with venlafaxine. 2. After treated with venlafaxine, the level of TSH significantly declined in the non-remission group and increased in the remission group ($p=0.004$). After gender stratification, this difference has only been manifested in males ($p=0.027$). 3. In males, there were no statistically significant differences in the allele frequency and genotype frequency between TSH levels' increasing and decreasing.

CONCLUSION In males, the rs1512325 within NR3C2 may have an effect on venlafaxine treatment outcome. When males treated with venlafaxine, the rise of TSH promotes therapeutic effect. However, TSH levels' increasing may not be related to the NR3C1 and NR3C2 gene polymorphisms in males.

PO-058

Paired CRISPR/Cas9 Nickases Mediate Efficient Site-Specific Integration of F9 into rDNA Locus of Mouse ESCs

赵俊雅 王延迟 李卓 刘雄昊 梁德生

Center for Medical Genetics-School of Life Sciences-Central South University

Hemophilia B (HB) is an X-linked recessive bleeding disorder, caused by *F9* gene deficiency. Gene therapy combined with the CRISPR/Cas9 technology offers a potential cure for hemophilia B. Now the Cas9 nickase (Cas9n) shows a great advantage in reducing off-target effect compared with wild-type Cas9. In this study, we found that in the multicopy ribosomal DNA (rDNA) locus, the homology directed recombination (HDR) efficiency induced by sgRNA-Cas9n was much higher than sgRNA-Cas9, meanwhile without off-target in six predicted sites. After co-transfection into mESCs with sgRNA-Cas9n and a non-viral rDNA targeting vector pMrnF9, harboring the homology donor template and the human *F9* expression cassette, a recombination efficiency of 66.7% was achieved and all targeted clones were confirmed to be site-specific integration of *F9* in the rDNA locus by PCR and southern blotting. Targeted mESCs retained the main pluripotent properties and were then differentiated into hepatic progenitor like cells (HPLCs) and mature hepatocytes, which were characterized by hepatic markers and functional assays. Importantly, the differentiated cells could transcribe exogenous *F9* and secrete coagulation factor IX (FIX) proteins, suggesting active transcription and stable inheritance of transgenes in the rDNA

locus. After intrasplenic transplantation in severe combined immune deficiency (SCID) mice, targeted HPLCs could survive and migrate from spleen to liver, resulting in secretion of exogenous FIX into blood. In summary, we demonstrate an efficient and site-specific gene targeting strategy in rDNA locus for stem cell-based gene therapy for hemophilia B.

PO-059

腐胺提高高龄卵母细胞质量的研究

胡梦婷 崔毓桂
江苏省妇幼保健院

目的 腐胺能够降低细胞内活性氧水平, 改善细胞活性。高龄卵母细胞内氧化应激水平升高, 胚胎发育潜能低。本研究探讨腐胺是否通过抗氧化应激的机制提高体外培养的高龄卵母细胞的质量。

方法 从 9 月龄 C56/B6J 雌鼠获取 GV 期卵丘-卵母复合体 (COC), 分为对照组、0.5 mmol/L 腐胺处理组、0.5 mmol/L α -二氟甲基鸟氨酸 (DFMO, 腐胺抑制剂) 组。三组 COC 体外培养液 16~18 h, 收集 MII 期卵母细胞。计算各组高龄卵母细胞成熟率, 检测卵母细胞 mtDNA 拷贝数, JC-1 荧光分析染色线粒体膜电位, 并分析卵母细胞内氧自由基和超氧化物歧化酶 1 (SOD₁) 的表达。

结果 腐胺处理组卵母细胞成熟率高于对照组 (22%, $P < 0.001$)。DFMO 处理组线粒体 DNA 拷贝数高于对照组 24.4 % ($P < 0.05$)。与对照组相比, 腐胺组卵母细胞内氧化应激水平显著下降 (37 %, $P < 0.01$); DFMO 组氧化应激水平显著升高 (179 %, $P < 0.01$)。与对照组比较, 腐胺处理组卵母细胞线粒体膜电位升高 253 % ($P < 0.01$), 而 DFMO 组显著下降 46.7 % ($P < 0.05$)。与对照组比较, 腐胺组卵母细胞内 SOD₁ 蛋白表达增高 9.5% ($P < 0.05$), DFMO 组下降 39.7% ($P < 0.05$)。

结论 体外培养的高龄卵母细胞, 腐胺通过抗氧化应激、改善线粒体功能提高卵母细胞质量和胚胎发育潜能, 具有潜在的临床应用价值。

PO-060

A three-tiered integrative analysis of transcriptional data reveals the shared pathways related to heart failure from different etiologies

江珍红¹ 徐臻葵² 洪葵¹

1. The Jiangxi Key Laboratory of Molecular Medicine

2. Department of Cardiovascular Medicine; the Second Affiliated Hospital of Nanchang University

Heart failure (HF) is the end-stage of most heart disease cases and can be initiated from multiple etiologies. However, whether the molecular basis of HF has a commonality between HF from different etiologies has not been elucidated. To address this, we performed a three-tiered analysis by integrating transcriptional data and pathway information to explore the commonalities of HF from different etiologies. First, through differential expression analysis, we obtained 111 genes that were frequently differentially expressed in HF from 11 different etiologies. Several genes, such as NPPA and NPPB, are early and accurate biomarkers for HF. We also provided candidates for further experimental verification, such as SERPINA3 and STAT4. Then, using gene set enrichment analysis, we successfully identified 19 frequently dysregulated pathways. In particular, we found that pathways related to immune system signaling, the extracellular matrix and metabolism were critical in the development of HF. Finally, we successfully acquired 238 regulatory relationships between 57 transcriptional factors (TFs) and 19 frequently dysregulated pathways by integrating a regulatory network, and some of the identified TFs have already been

proven to play important roles in HF. Taken together, the three-tiered analysis of HF provided a systems biology perspective on HF and emphasized the molecular commonality of HF from different etiologies.

PO-061

MYCT1 通过 ESRP2 参与喉癌细胞迁移侵袭的机制研究

岳鹏杰 富伟能 孙媛媛 贾茹 陈芸
中国医科大学

目的 在喉癌 Hep2 细胞中筛查和鉴定受 MYCT1 调控的蛋白，并研究 MYCT1 通过 ESRP2 对喉癌迁移侵袭能力的影响，为进一步揭示 MYCT1 参与喉癌发生发展中的分子机制提供理论依据。

方法 构建 MYCT1 稳转喉癌细胞系，通过 iTRAQ 技术筛选差异表达基因；通过 Real-time PCR 和 Western Blot 方法验证 MYCT1 对 ESRP2 表达水平的调控作用；应用细胞划痕和 Transwell 小室法检测 MYCT1 下游靶基因对喉癌细胞迁移侵袭能力的影响。

结果 1. 蛋白芯片技术分析结果显示，在稳转 MYCT1 喉癌 Hep2 细胞中共有 488 个差异表达蛋白，其中包括 ESRP2；2. Real-time PCR 和 Western Blot 检测结果显示，在 Hep2 细胞中 MYCT1 可以正向调控 ESRP2 mRNA 及蛋白水平表达 ($P < 0.05$)；3. 细胞划痕和 Transwell 小室法检测结果显示，过表达 MYCT1 够显著降低喉癌 Hep2 细胞的迁移侵袭 ($P < 0.05$)，敲减 ESRP2 能够显著促进喉癌 Hep2 细胞的迁移 ($P < 0.05$)，且敲减 ESRP2 能够显著回复 MYCT1 对喉癌细胞迁移能力的抑制。

结论 ESRP2 是 MYCT1 潜在靶基因之一，MYCT1 通过 ESRP2 参与喉癌 Hep2 细胞的迁移侵袭。

PO-062

TET1 functions as a coactivator of SIRT1 to affect the hepatic glucose metabolism via modulating PGC-1 α /FOXO1 acetylation.

钟佳宁
Gannan Medical University

Accumulating studies on the biological functions of ten eleven translocation 1 (TET1), however, the effects of modulation of TET1 protein levels and the role of TET1 in glucose metabolism is not understood. Here, we demonstrate that hepatic TET1 activates SIRT1 deacetylation activity to regulate gluconeogenesis through acetylation-dependent trans-localization of transcriptional factors both PGC-1 α and FOXO1, leading to the activation of hepatic gluconeogenic gene expression, including *PPARGC1A*, *G6PC* and *GLUT4*. Importantly, fasting is hard to activate hepatic gluconeogenic gene expression in Tet1 heterozygous mouse liver. By mimic fasting, AMPK activators metformin regulates hepatic gluconeogenic gene expression dependent on activation of AMPK-TET1-SIRT1 axis. Overall, our findings identify the TET1 as a coactivator of SIRT1 and demonstrate that AMPK-TET1-SIRT1 axis represents a potential mechanism or therapeutic target to glucose metabolism or metabolic diseases.

PO-063

Functional characterization of CEP250 variant identified in non-syndromic retinitis pigmentosa

黄秀峰 金子兵

The Eye Hospital, Wenzhou medical university

Retinitis pigmentosa (RP) is the most common manifestation of inherited retinal diseases with high degree of genetic, allelic and phenotypic heterogeneity. CEP250 encodes the C-Nap1 protein and has been associated with various retinal phenotypes. Here, we report the identification of a mutation (c.562C>T, p.R188*) in the CEP250 in a consanguineous family with non-syndromic RP. To gain insights into the molecular pathomechanism underlying CEP250 defects and the functional relevance of CEP250 variants in humans, we conducted a functional characterization of CEP250 variant using a novel Cep250 knockin mouse line. Remarkably, the disruption of Cep250 resulted in severe impairment of retinal function and significant retinal morphological alterations. The homozygous knockin mice showed significantly reduced retinal thickness and ERG responses. This study not only broadens the spectrum of phenotypes associated with CEP250 mutations, but also, for the first time, elucidates the function of CEP250 in photoreceptors using a newly established animal model.

PO-064

Genetic analyses of Primary Carnitine Deficiency in Guangxi China with two novel mutations

阳奇 Jinsi Luo Mengting Li Sheng Yi Guoxing Geng Xin Fan
Guangxi Maternal and Child Health Hospital

Background Primary Carnitine Deficiency is a human autosomal-recessive inherited congenital myasthenic syndrome with either metabolic decompensation or cardiac and myopathic manifestations which most common presentations in infancy and early childhood. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations of the SLC22A5 gene.

Objective The objective of this study was to evaluate the molecular basis of Primary Carnitine Deficiency in twenty-six Chinese patients.

Patients and Methods Peripheral venous blood samples were collected from twenty-six unrelated patients. The technology of High liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC/MS/MS) was used to screen congenital genetic metabolic disease and twenty-six patients with CDSP were diagnosed. The SLC22A5 genes of all individuals were analyzed by direct DNA sequencing and the sequences compared with reference database and bioinformatics analysis.

Results Among the 26 Primary Carnitine Deficiency patients, a total of 13 variants were detected in the 52 alleles of 26 patients with Primary Carnitine Deficiency, 2 of which were novel variants: c.516delC and c.1031C>T(p.T344I). The population screening and the bioinformatic analysis to determined the effects of the mutations, which revealed these two novel mutations were pathogenic. A correlation analysis between patient phenotype and gene variant frequency showed that c.1400C>G(p.S467C) and c.51C>G(p.F17L) may be the hotspots of SLC22A5 in Primary Carnitine Deficiency in Guangxi, China.

Conclusions In conclusion, the mutational spectrum underlying Primary Carnitine Deficiency in Guangxi China was established for the first time, and the functional analysis of 2 novel SLC22A5 gene expands the mutation spectrum of oculocutaneous albinism. Correlation analysis between variants frequencies in compound heterozygous patients and phenotype severity is helpful for phenotypic prediction.

PO-065

Functional characterization of argininosuccinate lyase gene variants by mini-gene splicing assay

王彦云

Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital

Objective Argininosuccinate lyase (ASL) gene mutations account for argininosuccinic aciduria (ASA). This study aimed to design a minigene construct of ASL gene in order to investigate the impact of variants on splicing.

Methods The peripheral blood samples were collected from the family members, and genomic DNA was extracted for gene diagnosis using the total exon sequencing method. The novel mutation gene was cloned into pEGFP-C1 vector, and the pathogenicity of the mutation was examined in cultured cells in vitro.

Results The clinical diagnosis of the proband as ASA was clear. Two pathogenic mutations, c.281G>T (p.Arg94Leu) and c.208-15 T>A were detected in the ASL gene, and the two mutations had not been reported. The minigene expression in vitro confirmed that c.208-15 T>A could cause aberrant splicing, resulting in the retention of 13 bp in intron 2 to exon 3.

Conclusion Two new pathogenic mutations of ASL gene, c.208-15 T>A and c.281G>T, were found in an ASA family, which enriches the mutational profile of the ASL gene and provides a basis for genetic diagnosis of ASA. Minigenes are optimal approaches to determine whether the intron mutation can cause aberrant splicing.

PO-066

Systematic and Target Proteomics Revealed the Protective Impact of Long-term Meditation on Cardiovascular System

薛婷 Tianjiao Xu Han Li Kai Shi Ying Cheng Yuan Shi Aiwen Jia Donghong Cui
Shanghai Mental Health Center

Background Clinical studies have suggested potential, but not definitively benefit of meditation on cardiovascular disease (CVD), limited by poor or modest methodological quality of clinical trial of meditation. Hence, further understanding such benefit at molecular level with high quality data need to be established.

Methods We profiled and validated plasma proteome remodeling by long-term meditation (19.12±7.7 year) across 125 isolated Tibetan Buddhists and matched controls. State-of-art mass spectrometry techniques including data independent acquisition (discovery phase) and parallel reaction monitoring (validation phase) were jointly employed. 50 Chinese Han participants practicing short-term meditation were also used for confirmation.

Results Despite distinctly remodeled proteome patterns, different Tibetan meditation types showed converged biological effect, that is reduced cardiovascular risk, in which cardiac hypertrophy and atherosclerosis were predicated to be decreased. Our clinical findings also showed decreased risk of CVD in Tibetan monks. Particularly, CD5L, important in atherosclerotic promotion, was confirmed down-regulated independent of Tibetan long-term or Han short-term meditation, indicating its critical role in meditation mediated cardiovascular protection, and further revealing the general effect of meditation on cardiovascular system, regardless of practicing techniques, experience or populations. Additionally, different meditation also showed specific biological signatures, that is enhanced anaerobic glycolysis or reduced oxidative stress, both of which could possibly help with hypoxia adaption.

Conclusions Our work supports previous clinical findings derived from short-term meditation. Our work provides further clues for better understanding and promising application of meditation on CVD intervention.

PO-067

非编码区的神经精神疾病新发突变功能注释研究

王卫娣¹ 方钰¹ 崔东红¹ 林关宁¹

1.上海交通大学医学院附属精神卫生中心 2.上海交通大学生物医学工程学院

目的 随着全基因组测序技术的快速发展和测序成本的大幅降低, 针对家系研究中的新发突变数量在不断增长。而大部分新发突变都是位于编码区外, 只有少部分是和直接编码蛋白功能相关。解读非编码区新发突变可能导致的生物学影响至关重要。特别是在神经精神疾病方面, 已累计了几十万的新发突变数据, 而如何去注释它们可能潜在的功能及影响, 将为这些复杂疾病的病理解释作出贡献。

方法 通过 denovo-db 数据库收集神经精神疾病的新发突变, 本地再进行 annovar 注释, 根据常见转录本进行筛选出编码区和非编码区突变筛选; 对于非编码位置的突变进行甲基化作用位点、转录因子结合位点、拓扑结构域位置等注释; 进一步根据注释获得的候选基因进行人脑的转录组表达分析 (采用 BrainSpan, GTEx 数据库), 人脑、鼠脑单细胞转录组数据分析; 进而分析蛋白相互作用网络和功能富集注释。

结果 神经精神疾病新发突变有 92.0% (577748/628233) 是未能被预测与蛋白表达直接相关的; 而有 37.6% (236244/628233) 的新发突变是未能有转录本 (包括预测转录本和非编码转录本) 注释。通过转录起始位点、增强子等位置注释, 约有 42% 的未获得转录本注释的新发突变可以获得基因注释。对所得的基因注释进行组织表达特异性和单细胞表达筛选, 则发现有一部分基因存在特异性脑区表达。进一步的蛋白网络分析和功能注释也证明这些新发突变极有可能具备脑疾病的致病性。

结论 针对神经精神疾病的非编码区新发突变的功能注释, 可以有效的解析一部分落在功能未知区域的突变导致的后果, 可以利用已有的数据扩大神经精神疾病相关的候选位点及基因。

PO-068

Genetic analysis of 10 patients with tuberous sclerosis complex

阴凯丽¹ 柳青² 张学¹

1.Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking

2.Peking Union Medical Hospital 3.Harbin Medical University

Objective To identify and analysis mutations of pathogenic genes in 10 patients with Tuberous sclerosis complex(TSC),and investigate the clinical characteristics.

Methods For 10 patients with TSC, all exons and flanking region of *TSC1* and *TSC2* genes were detected by high-throughput DNA sequencing, then all suspected mutations were verified by Sanger sequencing.Splicing mutation was confirmed by TA clone utilizing RNA of patients' peripheral blood.

Results In this study, facial angiofibromas present in all patients, epilepsy presents in 90% of patients, mental retardation and hamartoma on liver, kidney or lung present in some of the patients. 10 *TSC2* gene mutations (2 nonsense mutations, 3 frameshift mutations, 3 missense mutations, 1 synonymous mutation and 1 splicing mutation) and 1 *TSC1* gene mutation were detected in 10 patients, of which 7 *TSC2* gene mutations and 1 *TSC1* gene mutation are not reported.

Conclusion Facial angiofibromas and epilepsy are the main clinical manifestations in Chinese Han patients with Tuberous sclerosis complex. The mutation detection rate of *TSC2* gene is much higher than that in *TSC1*. Our study has expanded the spectrum of gene mutations causing TSC.

PO-069

应用 CRISPR/Cas9 系统建立 CAPN3 基因定点突变的肢带型肌营养不良症 2A 型小鼠模型

蔡勤² 龚秀丽¹ 郭歆冰¹ 许淼¹ 陈雁雯¹ 任兆瑞¹ 颜景斌¹ 曾凡一¹

1.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

2.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

3.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

背景 肢带型肌营养不良症 2A 型 (LGMD2A) 是一种常染色体隐性遗传性疾病, 以选择性肌萎缩及进行性近端肢带肌无力为临床特征。CAPN3 (亦称 Calpain3, p94) 基因的缺陷是 LGMD2A 致病的原因。CAPN3 属于钙蛋白酶 (Calpains, calcium-dependent papain-like protease; Clan CA, family C02; EC3.4.22.17) 家族, 是唯一一个酶蛋白, 具有极强的自裂解特性, 也是至今为止在细胞内发现的唯一一种钠离子激活的酶。

目的 应用 CRISPR/Cas9 系统, 快速建立 CAPN3 突变型 (c.635T>C) 小鼠模型, 为探讨疾病发生机制, 以及后续基因治疗研究提供实验基础。

方法 本课题利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术来建立疾病小鼠模型。针对突变点进行 sgRNA 的设计, 构建完成突变的 donor 片段, 并在 donor 片段上采用了 ssDNA 和 dsDNA 两种形式, 初步探讨其对 HDR 效率的影响。我们同时采用一代测序, 酶切鉴定和 HRM 的手段, 对每一代次的小鼠均进行鉴定及分析, 系统地比较这三种鉴定方法的优缺点及适用性。

结果 共获得 46 只原代小鼠, 其中 19 只小鼠的靶序列得到编辑, sgRNA 的打靶效率为 41%。有 8 只小鼠利用了 donor 片段 (均为 ssDNA 形式), 通过同源重组介导的 DNA 修复途径实现了对目标基因的单碱基突变, 其同源重组的效率为 17.4%。三种鉴定方法中一代测序的检出率最高, 其次为酶切鉴定。HRM 技术可以准确的区分野生型、杂合型和纯合型, 并且效率最快。

结论 应用 CRISPR/Cas9 系统建立了 CAPN3 定点突变的 LGMD2A 疾病小鼠模型。制备定点突变型小鼠时, 其 donor 片段的形式为 ssDNA 优于 dsDNA。HRM 技术在已知突变的小鼠基因型快速鉴定中优势较为明显。

PO-070

高原地区生殖道 PCR 病原体结果分析

马晓燕

青海红十字医院

近年来, 由于不洁性行为导致的各种泌尿生殖道疾病在我国快速蔓延开来; 同时, 人们对性卫生知识的缺乏, 自我保护意识的淡薄, 致使感染泌尿生殖道疾病的概率也随之增多。而淋球菌 (NG) 解脲支原体 (Uu) 和沙眼衣原体 (Ct) 作为引起生殖道感染的主要病原体, 可通过直接或间接接触感染, 其传播速度快, 已经成为影响全球关注的重要健康和公共卫生问题

PO-071

Genetic Association Study of ZC3H11B, SEMA4F, SPTBN1 and PARP8 genes Polymorphisms with High Myopia

蒋灵晰

University of Electronic Science and Technology of China

Objective As one of the leading causes of visual impairment and blindness, myopia poses a significant public health burden in Asia. The primary determinant of myopia is an elongated ocular axial length (AL). Previously, a meta-analysis on AL has revealed that 11 genetic loci locate on chromosome 1q41 harboring the ZC3H11B, SEMA4F and PARP8 genes showing genome wide significant association with AL variation and myopia in Singaporeans. In this study, we investigated the association between ZC3H11B, SEMA4F and PARP8 and high myopia (refractive error ≤ -6.0 diopters) in a Han southwest Chinese population.

Methods Four single nucleotide polymorphisms (SNPs) in PARP8 gene were genotyped by SNaPshot method in a Han Chinese subject group composed of 922 high myopia patients (refractive error ≤ -6.0 diopters), including 508 Pathological myopia (refractive error ≤ -10.0 diopters) and 947 controls (≥ -1.50 diopters). The genotyping data was analyzed by χ^2 test and five genetic models (allelic model, dominant model, recessive model, homo model, hetero model) applied to further evaluate the association of these four SNPs with high myopia and extreme myopia. The HaploView Software was used to test the linkage disequilibrium (LD) block structure

Results Rs11954386 was significant associated with high myopia patients ($p=2.224 \times 10^{-4}$, $OR=0.742$), even under the homozygous model (GG vs. AA, $p=2.415 \times 10^{-5}$, $OR=0.589$), under the dominant model (GG+AG vs. AA, $p=3 \times 10^{-3}$, $OR=0.714$) and under the recessive model (GG vs. AA+AG, $p=1.95 \times 10^{-5}$, $OR=0.683$). When research with extreme myopia patients, there still exists significant associated ($p=8.703 \times 10^{-7}$, $OR=0.666$). There were no other SNPs statistically significant differences in the allele frequencies of ZC3H11B SNPs and genotypes between patients and controls after Bonferroni multiple-correction in the five genetic models ($p > 0.05$). Pairwise LD analysis demonstrated high LD between rs7544369 and rs10779363 ($D'=0.998$, $r^2=0.982$).

●临床遗传学●

PO-072

Erythropoietin gene polymorphisms are associated with increased susceptibility to brain injury in preterm infants

徐迹 刘文兰 揭深秋 林秀华 李赞
深圳市第二人民医院

Background Erythropoietin (EPO) is an endogenous cytokine hormone which is neuroprotective through inhibition of apoptosis; however, high blood levels of EPO are associated with increased risk of brain injury in very preterm infants. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter region of the EPO have been shown to influence EPO protein expression. The purpose of this study was to determine whether the genotype distributions and association of three EPO gene SNPs decrease the risk of brain injury in preterm infants.

Methods Born between October 2014 and September 2018, 304 preterm infants with gestational age of 28 to 34 weeks were enrolled for brain injury evaluation by brain ultrasound and MRI examination. EPO gene single-nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped by Agena

MassARRAY assay. The risks of preterm infant brain injury were compared among EPO rs551238 polymorphisms.

Results The genotypic distributions of rs551238 were significantly different between the brain injury group and the control group. EPO rs551238 was correlated with reduced susceptibility to BIPI according to results of both the additive model (OR = 0.520, 95% CI: 0.339-0.799, P = 0.003) and the dominant model (OR = 0.523, 95% CI: 0.332-0.853, P = 0.009).

Conclusion “C” allele of rs551238 was correlated with a decreased risk of brain injury in preterm infants, which may serve as a potential marker for brain injury prediction in preterm infants.

PO-073

利用全外显子组测序发现 KIF1A 基因突变导致一常染色体显性遗传性痉挛性截瘫

段若楠 李江夏 高菲 龙逢 孙文杰 李曦 刘奇迹
山东大学基础医学院医学遗传学系, 实验畸形学教育部重点实验室

目的 寻找导致一遗传性痉挛性截瘫家系的致病变异, 为理解其发生的遗传学机制及为该患者家系提供基因诊断奠定基础。

方法 对所有患者进行详细的体格检查, 抽取家系中患者及正常人的外周静脉血, 提取基因组 DNA, 对家系成员进行全外显子组测序, 利用 ExAC、1000genomes、dbSNP 等数据库过滤, 根据遗传方式, 筛选候选致病变异, 利用 PolyPhen2、Mutation Taster 等软件对变异进行致病性和保守性分析, 利用 Sanger 测序进行基因型与表型共分离分析。

结果 全外显子组测序结果提示家系中患者的 KIF1A 基因第七外显子处存在一错义突变 c.773C>T (p.Thr258Met), 该突变在家系中呈常染色体显性遗传模式, Polyphen2_HDIV (0.998)、Mutation Taster (1) 以及 LRT (0.000442) 预测该突变可致病, Mutation Assessor 软件预测结果提示该突变存在重要功能。

结论 KIF1A 是驱动蛋白家族成员之一, KIF1A 基因的突变可导致常染色体隐性遗传的痉挛性截瘫 SPG30 型。已有文献报道 KIF1A 基因 c.773C>T (p.Thr258Met) 突变导致一家族型复杂型遗传性痉挛性截瘫, 且呈常染色体显性遗传模式。本研究再次发现 KIF1A 基因中相同位点突变导致的常染色体显性遗传性痉挛性截瘫家系, 该结果为家系患者分子诊断和遗传咨询提供了依据, 同时, 丰富了 KIF1A 导致遗传性痉挛性截瘫的突变谱。(本研究受国家自然科学基金 No.81671114 及 81741055 资助)

PO-074

MiR-4497 靶向 SP1 抑制 HTR-8/SVneo 细胞的增殖和侵袭

汤丽莎
连云港市妇幼保健院

目的 前期研究发现 miRNA-4497 在早期复发性流产患者绒毛组织中高表达; HTR-8/SVneo 中过表达 miR-4497 后, 抑制细胞增殖, 迁移和侵袭。拟确定 miRNA4497 的作用靶点, 以了解 miRNA-4497 在早期复发性流产中的作用机制。

方法 MiR-4497 模拟物和抑制剂瞬时转染 HTR-8/SVneo 细胞, qRT-PCR 和 Western Blot 检测 miR-4497 靶基因及与增殖和凋亡相关蛋白; 通过双荧光素酶报告基因检测 miR-4497 的靶基因; 通过敲低 miR-4497 靶基因了解对 HTR-8/SVneo 细胞的增殖, 迁移和侵袭的影响。

结果 证实 SP1 是 miR-4497 的直接靶基因。过表达 miR-4497 后, SP1 在 mRNA 水平和蛋白水平显著下调, 同时促进凋亡相关蛋白 Caspase3 和 BAX 表达, 抑制迁移和侵袭相关蛋白 MMP2 和

MMP9 表达；敲低 SP1 抑制 HTR-8/SVneo 细胞的增殖，迁移和侵袭，与过表达 miR-4497 的作用一致。

结论 确定 SP1 是 miRNA4497 的作用靶点，miRNA-4497 可能通过调控 SP1 影响滋养层细胞增殖、迁移和侵袭，导致胚胎异常发育引发流产。

PO-075

De novo compound heterozygous variants in MYH11 gene underlie autosomal recessive Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome in a Chinese Family

王勤

Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital

Megacystis-microcolon-intestinal-hypoperistalsis syndrome (MMIHS) is a rare and severe disorder of functional obstruction in the urinary and gastrointestinal tract. The molecular basis of this condition has been defined recently. Heterozygous variants in ACTG2, homozygous mutations in LMOD1, MYLK and MYH9 were related to the pathogenesis of the syndrome, which encodes proteins in the smooth muscle contraction, supporting a myopathic basis for the disease.

PO-076

利用 trio 全外显子测序技术对胎儿骨骼发育不良进行遗传学分析

杨锴¹ 沈鸣² 闫有圣¹ 谭亚¹ 张静³ 吴珏² 杨广明² 田亚平²

1.Peking University International Hospital 2.Chinese PLA General Hospital

3.Shijiazhuang Obstetrics and Gynecology Hospital

目的 探讨非近亲妊娠胎儿骨骼发育不良的遗传因素。

方法 招募 8 个因胎儿骨骼发育不良而在孕中/晚期中断妊娠的家庭，对骨骼发育不良的胎儿进行染色体核型分析和染色体微阵列杂交分析，对 8 个家庭的父母及骨骼发育不良胎儿进行 trio 全外显子测序分析，并对其中两个错义突变进行生物信息学分析。

结果 骨骼发育不良胎儿的染色体核型分析及微阵列杂交分析结果未见异常。后续进行的 trio 全外显子测序在 6 个家庭中检测出致病或可能致病变异，分别如下：病例 1 中，SLC26A2 基因存在 c.292T>C 和 c.1018_1020del 复合杂合突变，其中 c.292T>C 来自母亲，c.1018_1020del 来自父亲；检出病例 2 中 FGFR3: c.742C>T 突变、病例 3 中 FLNB: c.601G>A 突变、病例 5 中 FGFR3: c.1138G>A 突变、病例 6 中 FLNB: c.685T>C 突变，这 4 个突变均为各家庭中的新发突变。病例 8 中 TMEM38B 基因存在 c.344C>A 和 3-4 号外显子缺失的复合杂合突变，其中 c.344C>A 来自母亲，3-4 号外显子缺失来自父亲。本研究共检测出 4 个以往未见报道的突变。蛋白三维结构预测显示 FLNB: c.601G>A 突变会导致该蛋白形成两个额外的氢键，从而影响蛋白功能。

结论 本研究中检出的突变所致疾病分别遵循常染色体显性和常染色体隐性遗传模式，这为 8 个家庭随后的遗传咨询和生育选择提供了可靠的证据；trio 全外显子测序在骨骼发育不良胎儿的精准诊断中有很强的应用价值。

PO-077

A Chinese family with factor X deficiency was caused by a compound heterozygosis of two novel mutations Ala274Glu and Gly244Arg in factor X

黎倚红 靳旺杰 杨芳 钟梅 李莉艳
Nanfang Hospital, Southern Medical University

Factor X (FX) is a vitamin K-dependent plasma protein which occupies a pivotal position in blood coagulation. We report two novel mutations in FX in a Chinese pedigree. In this study, the phenotype and genotype of the proband and family members were studied. Polymerase chain reaction amplification and direct sequencing of the entire FX coding sequence and of exon-intron junctions were performed for this peculiar defect. The proband experienced scalp hematoma and coagulation abnormalities in his infancy stage. The laboratory pattern of the proband was characterized by a severe reduction of FX activity, which was suggesting a true efficiency. The FX activities of both of the proband's mother and father showed approximate half of those of the normal. Additionally, the proband's prothrombin time and activated partial thromboplastin time were prolonged and were easily corrected by the addition of normal plasma. Molecular analysis disclosed that the proband was compound heterozygote with p.Ala274Glu and p.Gly244Arg. A transversion C to A in exon 7 resulting in the replacement of Ala274 by Glu was found in the proband and in the father, whereas a substitution of Gly for Arg at position 244 was present in the proband and in the mother. The missense mutations in FX, analyzed by SIFT and PolyPhen-2, were predicted to be probably damaging. The loss-of-function mutations in our study lead to haploinsufficiency, giving rise to distinct phenotypic states.

PO-078

海南省新生儿 G6PD 缺乏症筛查十年回顾分析

赵振东 黄慈丹 杨夕 刘秀莲 窦倩如
海南省妇幼保健院

目的 寻找海南省人群 G6PD 缺乏症发病情况和基因突变特点。

方法 对 2007 年-2016 年在海南省出生的新生儿干血片使用荧光斑点法进行 G6PD 活性筛查。初筛可疑样本召回使用 G6PD/6GPD 比值法进行确诊，对部分确诊缺乏患儿 3012 例干血片使用多色探针荧光 PCR 熔解曲线法 (MMCA) 进行基因分型。

结果 ①2007 年-2016 年 10 年间在 914520 例新生儿当中初筛阳性样本 36314 例，确诊了 26370 例 G6PD 缺乏，海南省人群 G6PD 缺乏症患病率约为 3.97% (36314/914520)，确诊发病率为 2.88% (26370/914520)。以民族划分，海南省汉族人群 G6PD 发病率 2.90% (22156/761365)，黎族人群 G6PD 发病率 2.80% (3278/117058)，苗族人群发病率 2.91% (704/24209)，其他民族人群发病率为 1.95% (232/11888)。②在 3012 例 G6PD 确诊病例中经基因检测均有突变，共检出 13 种基因突变类型：主要以 c.1376 G>T、c.1388 G>A 为主，占总突变 76.56%，c.95 A>G 和 c.1024 C>T 也较为常见，占总突变 15.18%，四种突变合并约占 91.74%。此外，经基因测序还发现 16 种基因型以外突变 2 种 c.86C>T 和 c.1311C>T。

结论 ①海南省新生儿人群 G6PD 发病率高，G6PD 发病有民族和区域差异。②基因突变主要以 c.1376G>T、c.1388G>A、c.95 A>G 和 c.1024 C>T 为主。

PO-079

20307 例黎族新生儿多种遗传代谢病筛查研究

赵振东 王洁 杨夕
海南省妇幼保健院

目的 调查海南省黎族多种遗传代谢病的发病情况。

方法 收集 2016 年 10 月 1 日-2018 年 9 月 31 日出生的海南省黎族新生儿 20307 例干血片样本，使用 PE 公司生产的非衍生化多种氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮测定试剂盒（串联质谱法）进行串联质谱筛查，初筛指标异常者召回复查，仍异常者送血样本至北京迈基诺基因公司做基因诊断。

结果 从 20307 例新生儿当中初筛指标异常有 840 例，初筛异常比率为 4.14%（840/20307）。随访死亡 5 例，召回 835 例，复查后排除 770 例，疑似 IEM65 例，经基因诊断确诊了 12 例 IEM。其中：原发肉碱缺乏症 5 例，苯丙酮尿症 3 例，3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症 2 例，甲基丙二酸血症 1 例，丙二酸血症 1 例。海南省该少数民族地区多种遗传代谢病发病率为 59/10 万（13/20307）。

结论 海南省黎族人群多种遗传代谢病发病率高，特别是原发性肉碱缺乏症发病最高，串联质谱筛查多种遗传代谢病筛查具有重要意义。

PO-080

新疆地区三个主要占比民族 437 例不育男性患者染色体核型研究分析

钱芳¹ 王志勇¹

1.新疆维吾尔自治区计划生育科学技术研究所 2.武汉大学公共卫生学院

目的 探索新疆地区汉族、维吾尔族、哈萨克族男性不育中少、弱精子症和无精子症患者的遗传异常情况，并探讨三者间有无差异。

方法 回顾性分析 2000 年 1 月至 2018 年 12 月在新疆自治区计划生育科学技术研究所男科就诊的排除不良育产史的 437 例男性不育患者(汉族 250 例，维族 83 例，哈萨克族 104 例)，进行外周血染色体检测，比较汉维哈民族间染色体异常的发生率。其中汉族少，弱精子症 116 例、汉族无精子症 134 例；维吾尔族少，弱精子症 38 例、维吾尔族无精子症 45 例；哈萨克族少，弱精子症 45 例、哈萨克族无精子症 59 例；共计 437 例患者纳入研究。患者均进行体格检查、彩超检查、精液分析、内分泌激素测定、染色体核型分析检测。

结果 437 例男性患者中，250 例汉族患者中有 54 例(21.6%)染色体异常，83 例维吾尔族患者中有 11 例(13.25%)染色体异常，104 例哈萨克族患者中有 27 例(25.96%)染色体异常。汉族患者、维吾尔族、哈萨克族患者染色体异常发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。在汉族患者、维吾尔族、哈萨克族 199 例少精子症患者中有 36 例存在染色体结构和数目异常；在汉族患者、维吾尔族、哈萨克族 238 例无精子症患者中有 56 例染色体结构和数目异常。

结论 男性不育少精子症和无精子症患者染色体核型异常的发生率较高，有助于对病因的诊断以及遗传咨询。男性染色体异常的发生率在汉、维、哈民族间无明显差异。

PO-081

Mechanism research of neural crest cell migration involved in the pathogenesis of neural tube defects using 3D organoids

霍海芹 许争峰

Women's Hospital of Nanjing Medical University

AIMS The detailed mechanism of human neural tube defects (NTDs) with polygenic inheritance still remains unknown in most cases. The neural crest cell migration deficit in the early neurulation was involved with neural tube closure failure and therefore played a role in NTDs.

METHOD In our study, neural tube organoids were generated from human pluripotent stem cells, facilitating a human model for researching NTDs. Morphometric analysis of NTDs organoids and neural tube organoids was performed to compare the developmental events, especially neural crest cell migration.

RESULTS We found a decreased migration capacity of the neural crest cells and neural tube closure failure in NTDs organoids. By using specific inhibitors, we show that the neural crest cells in early development is specified by signaling molecules including Rho-associated kinase (ROCK). And ROCK inhibitors could mitigate the neural crest cell migration deficit and neural tube closure failure in vitro.

CONCLUSION These results suggest that impaired migration of neural crest cells may contribute to the neural tube closure failure in NTDs patients.

PO-082

Impact of UGT2B7 and ABCC2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid metabolism in Chinese renal transplant recipients

李丽清¹ 陈迪娜¹ 李川江² 李清平² 陈艳³ 方萍¹ 郑萍³ 陆慧洁¹ 叶德妹¹ 万皓阳¹ 李洁¹ 李亮¹

1.Department of Medical Genetics School of Basic Medical Sciences Southern Medical University Guangzhou Guangdong PR China

2.Department of Hepatobiliary Surgery Nanfang Hospital Southern Medical University Guangzhou Guangdong PR China

3.Department of Pharmacy Nanfang Hospital Southern Medical University Guangzhou Guangdong PR China

Aim To evaluate genetic variants affecting mycophenolic acid (MPA) metabolism in Chinese renal transplant recipients.

Methods Total 11 SNPs of UGT1A9, UGT1A8, UGT2B7, ABCC2, ABCG2 and SLCO1B3 were genotyped in 408 Chinese renal transplant recipients. Associations between SNPs and MPA concentration/dose ratio (C0/D) were analyzed using different genetic models. Multivariate linear regression was used to analyze associations between log (C0/D) and clinical factors.

Results After adjustment by clinical factors, UGT2B7 rs7662029 was associated with log (C0/D) using a dominant ($p = 0.041$) and an additive ($p = 0.038$) model, ABCC2 rs717620 was associated with log (C0/D) using a recessive model ($p = 0.019$). Using additive model, SNP-SNP interactions were identified ($p = 0.002$) between ABCC2 rs717620 and UGT1A9 rs2741049, with interactions ($p = 0.002$) between ABCC2 rs717620 and UGT1A8 rs1042597. Age, albumin and serum creatinine were associated with log (C0/D).

Conclusion rs7662029 and rs717620 may affect MPA pharmacokinetics. SNP-SNP interactions and clinical factors may have significant effects on MPA metabolism.

PO-083

X 连锁遗传性视网膜劈裂症家系的分子诊断与产前诊断

余秀蓉 刘伊楚 曾健 林娟 兰风华 王志红
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对 1 个先天性视网膜劈裂症家系进行基因突变分析，并对该家系中的 1 个高危胎儿进行产前分子诊断。

方法 采集该家系先证者及其父母外周血，采用二代测序（眼科 panel）查找先证者致病基因及突变位点，Sanger 测序进行突变验证。确定先证者及其父母基因型后采集先证者母亲羊水并提取 DNA，采用 PCR 扩增及直接测序方法进行产前分子诊断。

结果 该家系先证者存在 X 连锁遗传性视网膜劈裂症 *RS1* 基因 c.305G>T 半合子突变，为已报道致病性突变；其母亲为 c.305G>T 杂合突变；其父亲未发现该突变。胎儿该位点检测结果为野生型，因此推测患该病风险低。

结论 建立了 X 连锁视网膜劈裂症家系分子诊断和产前分子诊断的方法，并成功应用于该家系，以预防患儿出生。

PO-084

4322 对夫妇孕期地中海贫血筛查与诊断分析

裴元元
龙岗区妇幼保健院

目的 分析参加免费地中海贫血预防控制项目的孕龄夫妇地中海贫血基因携带率、基因突变类型、分布情况以及血液参数等特征，探讨现行方案的优缺点。

方法 以 2017 年 5 月至 2018 年 4 月任何一方 $MCV < 82 \text{ fl}$ 或/和 $MCH < 27 \text{ pg}$ 的 4322 对孕期夫妇为研究对象，夫妇双方进行血红蛋白电泳分析，夫妇双方血红蛋白电泳结果均异常时免费进行地中海贫血基因检测。

结果 4322 对孕妇夫妇中共 1203 对血红蛋白电泳结果均异常，其中 170 对夫妇基因结果均异常，112 对夫妇携带同型突变基因，占总检测夫妇的 2.59% (112/4322)，占地贫高危夫妇的 9.31% (112/1203)；1203 对孕妇夫妇中共检出地贫基因携带者 1103 例，其中单纯性 α -地中海贫血 734 例（—SEA/ $\alpha\alpha$ 最常见），单纯性 β -地中海贫血 315 例（ β^{41-42}/β^N 最常见）， $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血 54 例（—SEA/ $\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42}/β^N 最常见）， α 珠蛋白基因突变率明显高于 β 珠蛋白基因的突变率。

结论 免费孕期地中海贫血筛查可有效降低重型地贫儿的出生，但由于免费政策的限制，还需与临床自费检测相结合，从而有效达到地中海贫血预防控制的目的。

PO-085

NOS1 基因多态与氯胺酮所致精神病性障碍的关联分析

陈建松 何红波
广州市惠爱医院

目的 氯胺酮是 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor,NMDAR)阻断剂，氯胺酮所致的精神病性障碍（ketamine induced psychosis, KIP）是常见的临床和社会问题，其发病与遗传因素密切相关。我们前期研究发现 KIP 的临床与认知损害特征与精神分裂症相似。NMDAR 介导的谷氨酸功能低下一直被认为是精神分裂症的致病机制之一，并且一氧化氮（NO）作为

NMDAR 的第二信使参与病理生理过程。NO 的前体一氧化氮合酶 1(nitric oxide synthase1, NOS1) 基因是在大脑中表达的主要亚型。大量研究发现 NOS1 基因多态性与精神分裂症的易感性相关, 但与 KIP 的关联尚未报道。本研究选取在精神分裂症报道的常见 NOS1 基因位点, 探讨 NOS1 基因多态性与氯胺酮所致的精神病性障碍的易感性的关联。

方法 对符合美国《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版 (DSM-IV) 诊断标准的 220 名住院治疗的氯胺酮依赖者和 127 例住院治疗的精神分裂症患者, 以及 137 例正常对照留取静脉血, 应用 Taqman 探针法对 NOS1 基因四个 SNPs rs6490121 (A>G)、rs41279104 (C>T)、rs3782206 (C>T)、rs3782219 (C>T) 进行基因型分型。Hardy-Weinberg 平衡、基因型、等位基因频率分析均采用 SHEsis 在线软件进行。

结果 1、与正常对照组比较, 氯胺酮依赖者 rs41279104 (C>T) 基因型频率分布有显著差异 ($p=0.02$), rs41279104 (C>T) 基因型 T/T 在氯胺酮依赖者和精神分裂症患者中比例均高于正常对照组。与正常对照组比较, 氯胺酮依赖者、精神分裂症患者 rs6490121 (A>G)、rs3782206 (C>T) 和 rs3782219 (C>T) 基因型频率分布无显著差异。2、与正常对照组比较, 氯胺酮依赖者、精神分裂症患者 rs41279104 (C>T) 等位基因频率分布有显著差异 ($p=0.04$), 氯胺酮依赖者携带等位基因患病风险增高 ($OR=1.61$, $95\%CI: 1.09-2.37$)。

结论 NOS1 基因可能是氯胺酮所致的精神病性障碍易感性基因之一, 携带 rs41279104 等位基因的氯胺酮依赖者患病风险增高。

PO-086

Identification of KISS1R gene mutations in disorders of non-obstructive azoospermia in the northeast population of China

耿冬峰 张志宏 刘睿智
The First Hospital of Jilin University

Background Non-obstructive azoospermia (NOA), one of the most severe forms of male infertility, is a multifactorial disorder caused by genetic, epigenetic, and environmental factors. Some gene structural variants were reported to be associated with NOA. Loss-of-function mutations of *KISS1R* gene cause normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH), the disease which result in azoospermia at the pre-testicular (NOA) level. The aim of this study was to investigate the associated variants of *KISS1R* gene in infertile men with NOA in northeast China.

Methods The entire coding region of 25 spermatogenesis-associated genes (*KISS1R* gene included) was sequenced from 200 patients with NOA. Mutation screening was carried out using the targeted exome sequencing to identify genetic variations of these genes. Sequencing data analysis was carried out by a series of bioinformatics tools. Candidate variants confirmation was performed by Sanger sequencing. Functional analysis of candidate variants were evaluated using SIFT and PolyPhen-2.

Results Three heterozygous missense variants in *KISS1R* were identified in three patients respectively. No harmful variations of other candidate genes were found in the three patients. Two of these three variants, p.A211T and p.G186E had been reported in the ExAC and dbSNP database respectively, while the other variant p.A301D was novel. The three variants were all predicted to be likely pathogenic by in silico analysis.

Conclusion Our study revealed three heterozygous missense variants in *KISS1R* which expanded the mutation spectrum of *KISS1R* in Chinese NOA patients and advanced our understanding of the genetic susceptibility to NOA.

PO-087

GRIN1 Variants Associated with Rolandic Epilepsy and Sub-regional Implications

刘晓蓉 Jin-Xing Lai Jie Wang

The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Objective Genes encoding N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) are associated with variable epilepsy, especially focal epilepsy. *GRIN1* mutations have not been reported in Rolandic epilepsy, a common form of focal epilepsy. This study aimed to explore the role of *GRIN1* mutations in Rolandic epilepsy and the possible underlying mechanism.

Methods Whole exome sequencing was performed in 124 patients with Rolandic epilepsy. The molecular and functional consequence of *GRIN1* variants were determined by a minigene system and electrophysiological studies in vitro. All *GRIN1* mutations were reviewed and analyzed for genotype-phenotype correlation, including their molecular sub-regional implications.

Results Two novel heterozygous *GRIN1* mutations, c.394-1G>C and c.610G>A/p.V204M, were identified. Mutation c.394-1G>C produced 86.45% of extra abnormal transcript with pre-mature truncation (p.K131fsX21). Mutation V204M caused functional defects of NMDAR featured by decreased current density, glycine potency, and Zn²⁺ inhibition. Further analysis revealed that mutations with gain of function of NMDAR were associated with epilepsy, while no constant correlation was found between the other types of electro-physiological alterations and epilepsy, neither between the electro-physiological alterations and neurodevelopmental disorders. Heterozygous missenses in amino-terminal domain were associated with asymptomatic carrier or mild phenotype; whereas heterozygous missenses in other regions, appearing in cluster around transmembrane domains, were associated with severe phenotypes, suggesting a molecular sub-regional effect. In contrast, heterozygous mutations of haploinsufficiency were only associated with asymptomatic/mild phenotype.

Interpretation *GRIN1* is potentially a causative gene of Rolandic epilepsy. The pathogenicity of *GRIN1* mutations is determined by their genotypes and molecular sub-regional locations, which help understanding the mechanisms underlying phenotypic variations.?

PO-088

赣州地区耳聋分子流行病学调查

王伟华 钟田雨

赣南医学院第一附属医院

目的 查明赣州地区耳聋基因分子流行病学特征，为耳聋防控提供参考资料。

方法 采集 2081 例赣州地区健康体检者干血斑并提取 DNA，以博奥生物有限公司提供的晶芯[®] 15 项遗传性耳聋基因检测试剂盒（微阵列芯片）检测 4 个常见耳聋基因的 15 个突变位点：GJB2 (c.35delG, c.176del 16, c.235delC, c.299delAT)、GJB3 (c.538 C>T,)、SLC26A4 (c.1174 A>T, c.1226 G>A, c.1229 C>T, c.1975 G>C, c.2027 T>A, c.2168 A>G, c.IVS7-2 A>G, c.IVS15+5 G>A) 和线粒体 12SrRNA (m.1494 C>T, m.1555 A>G)。

结果 从 2081 名小学生中筛出 73 名耳聋基因携带者，耳聋基因检出率为 3.51% (73/2081)，其中先天性耳聋基因 GJB2 突变者 34 名、迟发性耳聋基因 SLC26A4 突变者 26 名、后天高频致聋基因 GJB3 突变者 3 名、药物性耳聋基因 12S rRNA 突变者 10 名（检出率 0.48%）。

结论 赣州地区耳聋患者中常见耳聋基因突变以 GJB2 基因突变、SLC26A4 基因突变为主。因此，该地区应将遗传性耳聋检测纳入遗传咨询、产前诊断及新生儿筛查，尤其是新生儿药物性耳聋和 PDS 综合征等迟发性耳聋的基因检测，从而有效的降低耳聋的发生。

PO-089

使用目标区域靶向测序对胰岛自身抗体阴性糖尿病儿童进行糖代谢相关基因的检测与分析

王晓艳
苏州大学附属儿童医院

目的 胰岛自身抗体阴性糖尿病患者可能包括青年人起病的成年型糖尿病、部分新生儿糖尿病和伴有糖尿病的遗传综合征及 2 型糖尿病等。本研究通过高通量测序及 Sanger 测序相结合方式对胰岛自身抗体阴性的儿童糖尿病进行糖代谢相关基因的筛查，旨在进一步了解本地区抗体阴性糖尿病儿童的病因，加深对胰岛自身抗体阴性糖尿病的认识。从中筛查出未发现的单基因糖尿病，从而进行个体化精准治疗，并通过对所筛查基因结果及其临床特点进行综合分析，找出基因型与表型的相关性，为今后儿童糖尿病的基因诊断提供参考。

方法 收集 32 名胰岛自身抗体（ICA、GADA、IA-2）阴性，空腹 C 肽 $\geq 0.3\text{ng/ml}$ 的儿童糖尿病患者作为实验组。同时选择至少一种胰岛自身抗体（ICA、GADA、IA-2）阳性的 1 型儿童糖尿病患者 32 例为对照组。提取抗体阴性患者外周血 DNA，进行糖代谢相关基因的高通量测序。对筛选出的可能致病性变异，在患者及其家系中进行 Sanger 测序验证。分析比较检出基因致病变异组、未检出变异基因组和胰岛自身抗体阳性组的相关指标，包括出生体重、空腹 C 肽、起病时间、初诊时糖化血红蛋白、年龄、家族史、酮症酸中毒（DKA）发生率、胰岛素用量，并进行统计分析。

结果 21 例糖尿病患者检出可能相关变异，11 例患者未检出变异基因。两名患者在 HNF1B 中有错义突变，一名患者在 GCK 中存在错义突变，一例 KCNJ11 检出新发变异。本研究发现中国 2 型糖尿病患者中存在 GCGR c.118G>A（G40S）位点的突变，发现一例未报道的与糖代谢相关 LIPC 移码突变。

结论 在胰岛自身抗体阴性儿童糖尿病患者中，存在单基因糖尿病基因变异，但单基因糖尿病基因变异不是抗体阴性糖尿病的主要致病原因。空腹 C 肽结合 DKA 发生率、HbA1c、胰岛素用量，在临床可作为胰岛自身抗体阴性糖尿病是否需要基因检测的指标，有利于鉴别 1 型糖尿病和非 1 型糖尿病，提高单基因糖尿病的检出率。单基因糖尿病和 2 型糖尿病与抗体阳性的 1 型糖尿病相比，可能出生体重更低，体型更胖，空腹 C 肽更高，DKA 发生率更低，胰岛素用量更少。

PO-090

Aberrantly expressed chromosome instability genes are pan-cancer diagnostic and prognostic markers

胡涛波 龙孟平 潘健康 黎志宏
Central South University

Differentially expressed genes of tumors and normal tissues are indicators of the pathogenesis of tumors. By screening the RNA-seq data from TCGA, we identified two genes, KIF4A and STIL, which exhibit upregulated expression in eleven out of all twelve types of cancer compared to their corresponding normal tissue, making them promising diagnostic cancer markers. The high expression of either KIF4A or STIL indicates a poor prognosis in four types of cancer. KIF4A and STIL both function in chromosome segregation in which mis-segregation would cause aneuploidy. The potential of them to be served as pan-cancer diagnostic and prognostic marker further emphasized the importance of chromosome instability in cancer.

PO-091

广东地区汉族育龄妇女 MTHFR 基因多态性调查分析

何天文 黄演林 丁红珂 张彦 张艳霞 姚翠泽 姚翠泽 尹爱华
广东省妇幼保健院

目的 调查分析广东地区汉族育龄妇女 MTHFR 基因多态性分布情况, 为广东地区汉族育龄妇女补充叶酸提供科学依据。

方法 选取 2016 年 1 月到 2018 年 7 月到广东省妇幼保健院进行婚检孕检的育龄妇女 13336 例, 采用 Taqman-MGB 方法测定 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点的基因型, 并对其进行统计学分析。

结果 MTHFR 基因 C667T 位点野生型 (CC)、杂合突变型 (CT) 和纯合突变型 (TT) 分别占 51.5%、38.7% 和 9.8%, 突变 T 基因频率为 29.2%; MTHFR 基因 A1298C 位点中, 野生型 (AA)、杂合突变型 (AC) 和纯合突变型 (CC) 分别占 59.3%、35.2% 和 5.5%, 突变 C 基因频率为 23.1%。MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点基因型分布和等位基因频率分布与中国人群比较差异均有统计学意义。广东地区汉族育龄妇女 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点的基因频率和等位基因频率与江苏、九江、齐齐哈尔和长沙等地汉族育龄妇女人群相比差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。

结论 我国不同地区人群 MTHFR 基因的多态性分布存在明显的差异。基于 MTHFR 基因的多态性的检测结果指导和监测孕期叶酸补充, 将是进一步减少出生缺陷的重要手段。

PO-092

Molecular genetics analysis of 70 Chinese families with muscular dystrophy using MLPA and next-generation sequencing

高敏 王东 张开慧 金瑞峰 律玉强 刘勇 马健 宛雅 盖中涛 刘毅
Qilu Children's Hospital of Shandong University

Objective Muscular dystrophy (MD) includes multiple types characterized by progressive/congenital weakness and breakdown of skeletal muscles encompassing great clinical and genetic heterogeneity, of which dystrophinopathies caused by dystrophin mutations are the most common types in children. An accurate characterization of the causative mutation at the genomic level is critical to provide genetic counseling for the family, and establish genotype-phenotype correlations, as well as a reference for the development of gene therapy. This study is to do molecular genetics analysis of 70 Chinese families with muscular dystrophy using MLPA and next-generation sequencing.

Methods In total of 70 unrelated hospitalized children with suspected MD (Clinical diagnosis was based on family history, manifestations, significantly increased serum creatine kinase (CK) level and typical myopathy performance on muscle EMG) probands and their healthy parents were enrolled in the study. The genomic DNA was extracted from blood samples obtained from all the subjects, the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for screening the deletions and duplications of all 79 exons in dystrophin was first performed for the probands and then next-generation sequencing (NGS) was carried out for the MLPA-negative patients. Quantitative PCR and Sanger Sequencing were utilized to validate the mutations.

Results There were 70 unrelated hospitalized children (67 boys and 3 girls, mean age 3.47 ± 2.97 years), including 47 with a clinically suspected DMD/BMD (suspected DMD with average creatine kinase value of 17528.33 ± 10234.82 U/L and suspected BMD with average CK of 6017.71 ± 2890.50 U/L), 23 patients (named as UMD) with unclear phenotype because of relatively young age at 0.1 to 1.5 years (mean age 0.64 ± 0.34 years), who only showed

persistent hyperCKemia and typical myopathy manifestation on EMG but normal peripheral nerve conduction velocity. Totally 62 probands were finally diagnosed as DMD/BMD while 2 probands were probably merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A (MDC1A) indicating a diagnostic yield of 91.4% for MD in this cohort. The spectrum of identified dystrophin mutations contained 47 (75.8%) deletions, 4 duplications (6.5%), 6 (9.7%) nonsense mutations, 2 (3.2%) single-base deletions, 2 splice-site mutations (3.2%), 1 single-base insertion (1.6%), while no missense mutations found. Most deletions (38.2%) were in the hot spot regions between exons 45 and 55, followed by deletions in exons 3-34 (34.4%); while 3 of 4 duplications in dystrophin were detected in the proximal hot spot regions between exons 3-25. In the 11 patients harboring a single-base mutation in dystrophin, 8 were novel mutations. Furthermore, two compound heterozygous mutations were identified in 2 suspected MDC1A probands with one novel mutation.

Conclusion MLPA plus NGS can provide comprehensive and effective genetic diagnosis of MD, and has more advantages than calf muscle biopsy, a golden standard for MD diagnosis. And this method is necessary for the patients with only two indicators that persistent hyperCKemia and typical myopathy performance in electromyogram (EMG) but without definite clinical manifestations at a relatively young age.

PO-093

Microdeletion and microduplication of 1p36.11p35.3 involving AHDC1 contribute to neurodevelopmental disorder

袁海明

Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital

Xia-Gibbs syndrome is a rare genetic condition characterized by intellectual disability, growth retardation, delayed psychomotor development with absent or poor expressive language, distinctive facial features, hypotonia, laryngomalacia and obstructive sleep apnea. At present, Xia-Gibbs syndrome has been reported to be mainly caused by truncating mutations in AHDC1 gene located on chromosome 1p36.11. However, the evidence supporting AHDC1 deletion as a cause of this syndrome is still limited. Here we report an 8-year-old boy carrying a de novo 575 Kb microdeletion at 1p36.11 including AHDC1 gene. The boy is characterized by intellectual disability, developmental delay, short stature, expressive language delay, facial dysmorphism, obstructive sleep apnea and multiple congenital anomalies, which are mostly consistent with the characteristics of Xia-Gibbs syndrome. Therefore, we provide further supporting evidence that AHDC1 deletion causes Xia-Gibbs syndrome through a haploinsufficiency mechanism. Currently, clinical consequences of AHDC1 gene duplication has never been reported. Here, we identify a de novo 480 Kb duplication at 1p36.11p35.3 spanning the entire AHDC1 gene in a 2-year-8-month boy, who displays similar clinical features with that of Xia-Gibbs syndrome, in particular, expressive language delay, hypotonia, laryngomalacia and obstructive sleep apnea, as well as mirrored phenotypes such as overgrowth and advanced bone age. WES test excludes to the degree possible other known genetic causes. This case suggests that AHDC1 gene duplication may be clinical significance.

PO-094

Xp11.22 microduplications in four unrelated Chinese families: delineate the genotype-phenotype relationship for HSD17B10 and FGD1

袁海明 Pengliang Chen Yi He Jianxin Liu
Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital

Xp11.22 microduplications have been reported to be contributed to nonsyndromic intellectual disability (ID). In previously reported literatures, the *HUWE1* gene, coding the E3 ubiquitin protein ligase, has been identified in all Xp11.22 microduplication male patients and associated with nonsyndromic ID. In this study, we reported four unrelated Chinese families with male patients who carried microduplications at Xp11.22 interval, which all inherited from unaffected mothers. All patients presented with similar clinical features including ID, speech impairments and motor delay, which was mostly consistent with that of Xp11.22 microduplication described previously. We searched and compared all cases with Xp11.22 microduplications, it was noted that the proband (family 1) and Decipher patient 263219 who carried small overlapping duplications at Xp11.22 that only cover the entire *HSD17B10* also suffered from ID, suggesting the important role of *HSD17B10* in this interval. Furthermore, we noticed that three patients (our two probands in family 3 and 4, and Decipher case 249490) had strikingly similar hypogonadism phenotype including micropenis, small testes and cryptorchidism, which has not been described in previously reported patients with Xp11.22 microduplications. Interestingly, facio-genital dysplasia 1 (*FGD1*) gene is duplicated only in the three patients. Sufficient evidence has suggested that haploinsufficiency of *FGD1* gene cause Aarskog-Scott syndrome (AAS), also known as facio-digito-genital dysplasia, characterized by hypogonadism and skeletal developmental abnormalities. Given that, we first propose that *FGD1* may be a potential dosage-sensitive gene responsible for hypogonadism observed in our patients, which need to be further studied.

PO-095

小于胎龄儿的病因学诊断及治疗

麻宏伟
中国医科大学附属盛京医院

目的 探讨小于胎龄儿（SGA）伴有特殊面容患儿的临床特点、病因及生长激素治疗效果。

方法 对 15 例喂养困难，体重增长缓慢或生长迟缓以及伴有特殊面容的 SGA 患儿进行了临床特征描述及总结，并采用染色体微缺失或微重复检测技术，多重连接探针扩增技术（MLPA），微阵列比较基因组杂交(aCGH)技术，以及单基因分析和高通量测序等技术进行了病因学分析，同时还对 6 例患儿进行了生长激素治疗。

结果 15 例 SGA 患儿均为匀称性矮小，每个综合征都有其特殊的面容，德朗热综合征典型的特殊面容为弓形眉，连体眉，短鼻，鼻孔前倾，长人中，上唇薄，嘴角上翘，颚/颌小；Russell Silver 综合征特点为三角脸、前额突出，耳位低，肢体不对称如头部、躯干与四肢骨骼的左右不对称；Iaron 综合征的特殊面容为前额突出，大眼睛，鼻梁扁平，头发稀软，前囟闭合延迟等；FGFR2 基因突变患儿的典型面部特征为三角脸、前额突出，耳位低，与 Silver-Russell 综合征的面部表型相似；阿斯综合征的典型面容为眼睑下垂，鼻梁宽，鼻孔超前，嘴角下垂，牙齿发育不良等；每个综合征伴有或不伴有其他器官畸形。病因学分析结果 8 例德朗热综合征均为 NIPBL 基因异常所致；2 例 Russell Silver 综合征分别为染色体 11p15 印记区缺陷和 7 号染色体母源性单亲二体；3 例 Iaron 综合征（莱伦氏综合症）为 GHR 基因异常所致；1 例 IGF2 基因突变患儿为 IGF2 基因异常；1 例阿斯综合征为 FGD1 基因异常所致。接受生长激素治疗的 6 例患儿（1 例 Russell

Silver 综合征, 3 例 laron 综合征, 1 例 IGF2 基因突变和 1 例阿斯综合征) 中, 除了 laron 综合征治疗效果一般以外, 其余几个综合症治疗效果良好。

结论 对于因喂养困难, 体重增长缓慢或不增以及生长迟缓就诊的患儿应注意是否为小于胎龄儿; 重视询问出生体重和身长, 查体时注意是否有特殊面容或体态, 以及其他脏器畸形; 不同的综合征或疾病都有其自己的特异性临床表现; 临床医师可以根据特殊的临床表现选择相应的病因学检测方法, 提高 SGA 的病因学诊断率, 避免盲目的营养补充; SGA 的病因学诊断对于预测生长激素治疗效果具有一定帮助。

PO-096

RELN 基因多态性与抗精神病药物疗效的关联研究

徐青青 宁爱玲 傅迎美 张燃 禹顺英
上海市精神卫生中心

目的 精神分裂症是一种高致残性和高资源消耗性疾病, 在人群当中发病率高达 1%, 是当今社会面临的最主要的公共健康难题。药物治疗一直是精神分裂症最主要的治疗方式, 然而长期药物治疗临床数据表明, 不同个体对药物治疗的疗效反应存在显著的个体差异。研究发现, 对抗精神病药物治疗的显著性个体差异性, 遗传因素扮演者重要的角色, 寻找这些与个体差异相关的遗传标记一直是精神分裂症组学研究的核心内容。RELN 基因在大脑神经元中发挥着重要作用, 并且与精神分裂症的发生具有显著相关性。因此, 本研究以 RELN 基因作为重要的候选基因, 探讨该基因位点多态性与抗精神病药物疗效的关联, 从新的角度为抗精神病药物疗效相关的分子标记物的研究提供新的线索。

方法 以已入组的 260 例中国人群精神分裂症患者中服用抗精神病药物治疗的人群为研究对象, 用 MassArray 分型技术对收集的服用药物治疗的精神分裂症患者进行 RELN 基因多态性分型。根据患者的 PANSS 打分, 通过基因型亚分组的方差分析来判断该位点的多态性是否与药物的治疗效果存在关联性, 同时使用 MDR 软件进行多因素多因子基因-基因之间和基因-环境之间的互作分析。筛查在中国人群中 RELN 基因与抗精神病药物疗效相关的各种基因变异。

结果与结论 经数据分析, 我们发现, 位于 RELN 基因上的 rs155333 与抗精神病药物疗效呈显著相关, 其显著度为 0.01 ($P=0.01$, $F=4.72$)。这是首次发现该位点与抗精神病药物的关联。RELN 基因由 3461 个氨基酸组成, 编码一个 388.42Da 的细胞外基质丝氨酸蛋白酶。有证据表明 RELN 可以影响大脑皮质和小脑分层的神经元, 并调节神经元和神经细胞迁移的微管功能。在胚胎大脑中, 这种蛋白是由 Cajal-Retzius 细胞分泌的, 并通过在小脑的颗粒外层的先驱颗粒神经元。在成年端脑, RELN 优先于表达于 GABA 能神经元。RELN 在大脑皮层, 海马, 小脑和几个脑干核的层状结构的发育起着举足轻重的作用。因此 RELN 作为精神分裂症的重要候选基因, 有许多研究报道了在中国人群、德系犹太人 RELN 基因与精神分裂症和抑郁症等相关疾病的关联性。我们首次发现 RELN 基因的 rs155333 位点与抗精神病药物疗效的关联, 对于以后精神分裂症药物基因组学的发展和个性化用药的实现有重要意义。

PO-097

遗传病高通量测序致病突变筛选的核心家系分析方法

杨永臣 汤晓君 张泓 马展 王冰洁
上海市儿童医院

目的 在遗传病高通量测序致病突变分析时, 使用核心家系的变异数据, 自动筛选符合家系致病变异模式的变异位点。

方法 在遗传病高通量测序时，每个突变的基因型使用诸如“0/1”这样的“数字斜杠数字”的方式表示，两个数字分别代表两个等位基因，“0”表示与参考序列相比未发生变异，“1”表示与参考序列相比发生了 1 种变异。在进行家系分析时，孩子、父亲、母亲构成核心家系，其基因型的简单组合为诸如“1/10/10/1”的格式（该例子代表父母为杂合型突变而孩子为纯合型突变），简单组合一般分为 27 种。同一基因的不同突变，其核心家系的基因型构成复合组合，如“0/10/10/0+0/10/00/1”（该复合组合代表复合杂合突变，两个突变分别来自父母）。在进行家系分析时，核心家系分为三种类型：

（1）父母无疾病表型而孩子有表型；（2）父亲与孩子有类似表型；（3）母亲与孩子有类似表型。在第一种核心家系类型下，AD 遗传模式可能致病的突变组合包括：0/10/00/0；1/10/00/0。AR 模式下可能致病的组合包括：1/10/00/0；1/10/10/1；0/10/00/0+0/10/00/1；0/10/00/0+0/10/10/0；0/10/00/1+0/10/10/0。XD 模式下可能致病的组合包括：0/10/00/0；1/10/00/0。XR 模式下可能致病的组合包括：1/10/00/0；1/10/00/1；0/10/00/0+0/10/00/1。CX 为 AR 和 AD 的并集，未知模式为其它模式的并集。由此构成家系分析的规则集合。去除高频突变后，VBA 编程对每个突变是否符合规则集合进行分析。根据每个突变所在基因的遗传模式，判断突变的基因型组合或复合组合是否符合规则集合，如符合则赋值为 1，如不符合则赋值为 0，由此得到自动化的家系分析程序。

结果 一般全外显子测序所得到的 2 万余个突变，经高频筛选和明显不致病突变筛选后剩余约 600 个突变，这些突变经过家系分析，符合规则集合的突变一般在 50 个以下。根据我们对数百个家系的分析，在父母无疾病表型而孩子有表型的核心家系类型下，人工分析得到的确定的致病突变（不含致病情况不明的 VUS），几乎全部分布在符合规则集合的突变中。

结论 自动化的核心家系分析技术，可有效地缩小致病突变的候选位点，提高遗传病高通量测序的分析效率。

PO-098

合并 CYP4V2 和 PRPF3 致病基因突变的多代遗传性视网膜变性家系患者的分子诊断和临床特征

孟晓红 徐海伟 金鑫 黎其友
陆军军医大学附属西南医院

目的 一个多代中国人家系常染色体显性视网膜色素变性（autosomal dominant retinitis pigmentosa, 简称 adRP）的致病基因筛查和临床特征分析。

方法 采用高通量 2 代测序技术和经典的 Sanger 测序检测该家系的致病基因，同时在家系和正常人中进行验证。分析家系患者的致病基因突变和临床表型。

结果 检测到 2 个致病基因突变，先证者为 CYP4V2 基因复合杂合突变，而家系其他患者为 PRPF3 基因突变，其家系中患者的临床表型分为 2 种：先证者为典型 Bietti's 结晶样视网膜变性（Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy, BCD）表型，视力降低出现晚，夜盲出现晚，而家系其他 PRPF3 基因突变患者临床表现为典型的 RP 特征，自幼出现夜盲，视野逐渐缩小，ERG 熄灭。

结论 该家系中 CYP4V2 和 PRPF3 共存，分别对应不同的基因突变类型和遗传模式并符合孟德尔遗传，提示精准的表型分析和分子诊断非常重要。

PO-099

X 染色体长臂异常原发性不孕女性患者的遗传学分析

吕园园 连晓惠 林娟 颜钰莹 曾健
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 通过对 6 例 X 染色体长臂异常女性患者的细胞与分子遗传学分析, 进一步探讨女性原发性不孕的遗传学病因。

方法 对患者进行染色体 G 显带核型分析, 并运用低覆盖度的全基因组测序确定断裂位点。

结果 3 例为 X 染色体长臂末端缺失, 其中 2 例断裂点为 del(X)(q22), 1 例断裂点为 del(X)(q26.2); 2 例 X 染色体长臂间隙缺失, 断裂位点分别为 del(X)(q26.3q27.3)、del(X)(q24q27.3); 1 例为 X 染色体长臂重复, 断裂点为 dup(X)(q13.2q28)。

结论 X 染色体长臂上的性腺发育关键区域在 Xq13-26 之内, 女性 X 染色体长臂缺失引起的表现型变化多样, 含不同断裂点的 X 染色体缺失患者身上有可能出现生殖腺发育不全或者早发性卵巢功能丧失。X 染色体长臂重复大部分女性携带者女性不表现出临床症状, 但也有可能见到异常表现性的 X 染色体长臂重复女性患者。

PO-100

Characterization of a small supernumerary ring-shaped chromosome derived from an inverted duplication of the most proximal region 13q11.2q14 in a fetus with coarctation of the aorta

曾健 黄铭燕 林娟 张晓 兰风华
900 Hospital of the Joint Logistics Team

Small supernumerary marker chromosome (sSMC) derived from an inverted duplication of chromosome 13q is a very rare chromosomal rearrangement. Very few patients with a chromosomal trisomy or tetrasomy for the most-proximal region of chromosome 13q11.2 q14 has been described. We report molecular characterization of asSMC derived from the most-proximal region of 13q present in a fetus with coarctation of the aorta at ultrasound examination during prenatal diagnosis. Cultured umbilical cord blood cells showed a de novo extra ring-shaped sSMC in 76% of cells examined using standard banding technique. Single nucleotide polymorphism (SNP)-array revealed a tetrasomy of about 28.4Mb within the long arm of chromosome from band 13q11 to band q14.11 in the fetus. Metaphase/interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) using specific probes located at centromere for chromosomes 13/21, 13q12.11, and 13q14.11, respectively, demonstrated that the supernumerary ring chromosome was derived from an inverted duplication of the region 13q11.2q14.11 with a classic centromere. To our best knowledge, this is the first time that an inverted duplication of the most proximal region 13q11.2q14.11 in a ring chromosome is characterized. The findings provide evidences to better understand clinical features associated with tetrasomy of the most-proximal region of 13q11q14.

PO-101

Value of Noninvasive Cell-free Fetal DNA Testing: A Multicenter Follow-up Study of 32267 Pregnancies In Southeastern China

徐两蒲 黄海龙 王燕 林娜 林元

Fujian Provincial Maternity and Children Hospital, Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Provincial Key Laboratory for Prenatal Diagnosis and Birth Defect

Background/Aims Non-invasive prenatal testing (NIPT) using different cell-free fetal DNA (cffDNA) based testing assays, consistently shows a high performance for detection of fetal chromosomal abnormalities. In the present study, our aim was to follow up the NIPT results of 32267 consecutive pregnant women in Fujian province, southeastern China, and assess the clinical benefits of providing NIPT in low-, high- and critical-risk pregnancies.

Methods The results of maternal plasma cffDNA testing of 32267 consecutive pregnant women in southeastern China were reviewed to evaluate the value of cffDNA in prenatal diagnosis.

Results The overall prevalence of chromosomal abnormalities was 1.37% in the study populations. A higher prevalence of chromosomal abnormalities was detected in the high-risk group (1.58%) than in the moderate- (0.98%) and low-risk groups (1.15%) ($P < 0.05$), and no significant difference was found between the moderate- and low-risk groups ($P > 0.05$). In addition, cffDNA-based NIPT exhibited a high sensitivity and specificity for detecting both chromosomal aneuploidies and mosaicisms.

Conclusion The results of the present study demonstrate the high sensitivity, high specificity and low false positive rates of maternal peripheral blood-derived cffDNA testing for detection of common chromosomal abnormalities. This approach to screening pregnancies will improve current prenatal diagnostic patterns and with sustained application, will make a significant contribution to the reduction of birth defects in China.

PO-102

338 例孕早中期流产物染色体核型结果分析

张维轩

深圳市龙岗区妇幼保健院

目的 探讨染色体核型分析在孕早中期流产物染色体异常诊断中的应用。

方法 回顾性分析在深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室应用染色体核型分析技术诊断流产物染色体核型的 338 例样本。统计分析异常染色体核型的检出率及分类情况。

结果 338 例早中期流产物培养成功 302 例,成功率 89.35%。302 例标本中发现异常核型 123 例,异常率 40.73%。123 例染色体异常样本中以染色体数目异常最为常见,有 110 例,占异常核型的 89.43%,非整倍体 102 例,占数目异常的 82.93%,三倍体 8 例,占数目异常的 6.5%。结构异常 13 例,占异常核型的 10.57%。

结论 染色体核型异常是孕早中期稽留流产、胚胎停育的主要原因之一。流产物染色体核型分析技术在临床上应用对优生优育有重要的意义。

PO-103

一个肌营养不良症家系分子致病机制研究

陈见凡¹ 郑卉² 王忠局¹ 王建¹ 徐湘民¹ 张成³ 熊符¹

1.南方医科大学基础医学院医学遗传学教研室 2.南方医科大学南方医院神经内科

3.广东省单细胞技术与应用重点实验室 4.中山大学附属第一医院神经科

目的 Duchenne 肌营养不良和 Becker 肌营养不良均由 *DMD* 基因突变而引起抗肌萎缩蛋白表达异常导致。女性携带者发病较为罕见，最可能的解释为该携带者同时发生 X 染色体偏移失活。本研究中先证者是一个六岁女孩，自 2.5 岁起 CK 和 CK-MB 持续升高，最大值分别达 6050 u/L 和 123 u/L，我们对其发病机制进行了研究。

方法 通过全外显子测序及 MLPA 明确致病基因及位点；应用 G 显带技术检测外周血中染色体组成；采用 AR 分析检测 X 染色体失活类型，以及对家系成员 *DMD* 表达进行研究。

结果 患者携带 *DMD* 基因 c.3458_3459insAA 移码突变，蛋白质结构显著改变。该突变是一个尚未见报道的新突变，遗传来自母亲，然而母亲各项生化检测指标完全正常。核型分析显示母亲 45,X[17]/46,XX[83]嵌合。患者与母亲均存在不同程度的 X 染色体偏移失活：患者 62/38%（突变型/野生型等位基因），母亲 32/68%。两者 mRNA 总表达显著降低，但等位基因的表达比例存在差异：患者约 50/50%，母亲约 20/80%。

结论 对于发生移码或无义突变的女性携带者，其发病及严重程度不仅与 X 染色体偏移失活相关也与突变位置有关。尽管突变型等位基因会抑制野生型的表达从而导致 *DMD* 基因总表达下降，但如果野生型等位基因足够代偿则女性可无症状发生。我们进一步提出猜想，野生型等位基因可能通过一种“抵抗行为”一定程度上抑制突变型等位基因的表达。

PO-104

Biallelic mutations in USP45, encoding a deubiquitinating enzyme, are associated with Leber congenital amaurosis

易珍 欧阳嘉敏 孙文敏 肖学珊 黎仕强 贾小云 王攀峰 张清炯

Sun Yat-sen University Zhongshan Ophthalmic Center

Purpose Leber congenital amaurosis (LCA) is the earliest and most severe form of inherited retinal dystrophies. In approximately 60% of Chinese probands, genetic defects can be detected in known LCA-causing genes. In this study, the objective was to identify pathogenic variants in two unsolved Chinese families with LCA.

Methods To identify the genetic defect, whole-exome sequencing (WES) and clinical analysis was performed in both probands with LCA, as well as in 3011 in-house controls with other hereditary eye diseases. The expression profiles, as well as the phenotype analysis of knockdown zebrafish model and knockout mice model, were performed to investigate the function of *USP45* in photoreceptors.

Results By analysing WES data based on allele frequencies of in-house controls, population allele frequencies, and in silico prediction tools, two rare homozygous mutations in *USP45* were identified in two unrelated families. Immunohistochemistry of *USP45* in the human and zebrafish retinal sections revealed enriched expression in the inner segments of photoreceptors. The knockdown of *usp45* transcript in zebrafish led to abnormal retinal development with effects on photoreceptors, which could be successfully rescued by WT *usp45* mRNA. Moreover, targeted knockout of *Usp45* in mice caused abnormal electroretinography responses, similar to that seen in LCA patients.

Conclusions Our study implicates that biallelic mutations in *USP45* are associated with the occurrence of LCA. Moreover, our results indicate that *USP45* is indispensable to the maintenance of photoreceptor function.

PO-105

Identification of Seven Novel NR5A1 Mutations in a Cohort of 62 Chinese Patients with 46 XY Disorders of Sex Development

那晓雪

University of Electronic Science and Technology of China

Objective Human sex determination and differentiation is a complex process. In the process, NR5A1 plays a central role by transcriptional regulation of key modulators involved in steroidogenesis. And mutations in human NR5A1 are frequently associated with 46, XY disorders of sex development (DSD). We therefore screened for mutations in the NR5A1 gene was performed in a Chinese cohort of 62 cases with 46, XY DSD.

Methods Detection of disease-causing genes in patients using next-generation sequencing technology (NGS). Sanger sequencing was used to validation all most likely pathogenic variants and variant segregation within each patient's family.

Results In a cohort of 46,XY DSD cases from sixty-two Chinese families with no AR and SRD5A2 mutation, eleven causative mutations in NR5A1 genes were identified in twelve patients from eleven unrelated families, including four heterozygote missense mutation c.206G>A (p.Arg69His), c.205C>G(p.Arg69Gly), c.982G>A(p.Gly328Arg), c.877G>A(p.Asp293Asn); two heterozygote frameshift mutation c.895delC (p.Gln299Arfs*35), c.1081dupC (p.Leu361Profs*25); one homozygous missense mutation c.1018G>A (p.Ala340Thr); two heterozygote nonsense mutation c.1025C>A (p.Ser342X), c.1236C>A(p.Cys412X); one heterozygote nonframeshift deletion-insertion mutation c.55_58delAAGGinsT(p.KV19_20delinsL) and one splicing mutation c.244+5G>C.

Except c.206G>A (p.Arg69His), c.1236C>A(p.Cys412X), c.982G>A(p.Gly328Arg) and c.877G>A(p.Asp293Asn), the others had not previously been reported.

Conclusion We achieve a diagnostic rate of approximately 17.7%. Although this extends the range of phenotypes associated with mutations in NR5A1, genotype-phenotype correlation remains elusive.

PO-106

Two bariatric surgical procedures differentially alter the intestinal microbiota in obesity patients

贾世奇 陈国林
Jinan University

Aims To explore the intestinal microbiota composition affected by the two most widely used procedures of bariatric surgery, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) and Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass (LRYGB), in Chinese obesity patients.

Methods Stool samples were collected from obese patients before (n=80) and after surgery (n=44). The samples were divided into pre-LSG (n=53), pre-LRYGB (n=27), post-LSG (n=31) and post-LRYGB (n=13) groups. After DNA extraction, 16s rDNA (V3+V4 regions) sequencing was completed on Illumina HiSeq 2500 sequencing platform.

Results 80 patients were included and 44 (55.0%) of them completed the follow-up (8.18±4.13 months). BMI decreased from 37.66±6.07 kg/m² to 26.43±4.45 kg/m² after LSG and from 46.24±15.30 kg/m² to 34.42±10.99 kg/m² after LRYGB. Totally, 3 phyla and 17 genera altered after surgeries. No statistical difference was observed on Shannon index between patients undergoing LSG or LRYGB. Both procedures increased intestinal microbiota richness and evenness in obese patients. At genus levels, 14 genera altered after LSG and 4 altered after

LRYGB, in which the abundance of 2 genera, Gemella and Streptococcus, were increased in both procedures.

Conclusion Both LSG and LRYGB altered the composition of intestinal microbiota in Chinese obesity patients, particularly increased the richness and evenness of microbiota. Genera belonged to Firmicutes were the most influenced by bariatric surgery. The procedure of LSG showed more pronounced alteration of the abundance in microbiota than that observed in LRYGB.

PO-107

SMN1 基因新错义变异 (c.835G>C,p.Gly279Arg) 的双重分子致病机制研究

白晋丽 瞿宇晋 宋昉 曹延延 程苗苗 金煜炜 王红
首都儿科研究所

目的 脊肌萎缩症 (SMA) 是由 SMN1 基因的纯合缺失或微小变异引起的常染色体隐性遗传病。本研究旨在报告 SMN1 基因的新变异位点, 同时对其致病机制进行探索。

方法 我们利用多重连接依赖探针扩增技术 (MLPA)、基因组测序结合 cDNA 水平的 T-A 克隆实验对 2 例中国 SMN1 杂合缺失患者进行 SMN1 基因微小变异检测。然后使用 qRT-PCR 测定患者血液以及永生化淋巴细胞系中全长 SMN1 (fl-SMN1) 转录产物水平。为了进一步评估变异位点对外显子 7 的剪接效应, 我们构建了 SMN1 野生型和突变型 mini 基因表达载体和阳性对照 mini-基因。将其分别转染 HEK293 细胞后, 利用 RT-PCR 观察扩增条带, 通过 qRT-PCR 测定 fl-SMN1 和 $\Delta 7$ -SMN1 转录产物表达情况。此外, 我们构建了同时表达 SMN 和 FLAG/Myc 标签蛋白的真核表达载体, 利用体外共转染结合免疫共沉淀技术分析了新变异位点对 SMN 蛋白自我寡聚化的影响。

结果 我们在两名中国 SMA 患者体内明确了 2 个 SMN1 基因新变异: 一个位于外显子 7 (c.835G>C, p.Gly279Arg), 另一个发生于 SMN1 基因外显子 2b (c.214del A,p.Arg72Glufs * 77)。我们推测 c.214delA 变异可能通过无义介导 mRNA 降解途径 (NMD) 发挥致病作用。而对于 c.835G>C, 患者的外周血和永生化淋巴细胞中 fl-SMN1 转录表达显著降低 ($p < 0.05$)。体外剪接分析结果提示, SMN1 c.835G>C 除了会产生 fl-SMN1 转录产物之外, 还会产生 $\Delta 7$ -SMN1 的转录产物, 定量分析显示 $\Delta 7$ -SMN1 的比例约为 46%。另外, 体外转染结合免疫共沉淀结果显示, 与野生型 SMN1 表达载体相比, c.835G>C 新变异会显著降低 SMN 蛋白的自我寡聚化作用。

结论 我们在两名中国 SMA 患者体内发现了 2 种 SMN1 基因新变异位点, 明确了患儿诊断。c.835G>C (p.Gly279Arg) 新错义变异的功能研究表明, 该变异可涉及两种分子致病机制: 一方面影响了 SMN1 基因外显子 7 的正确剪接, 使得 fl-SMN1 转录表达下降, 另一方面可以导致 SMN 蛋白自我寡聚化作用的异常。

PO-108

Whole-Exome Sequencing Analysis Identifies Novel Mutations in TSPAN12 in Chinese Families with Familial Exudative Vitreoretinopathy

袁叶
Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

Background Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR, OMIM 133780), characterized by incomplete retinal vascular development and pathological neovascularization, is a severe

inherited retinal disorder. Mutations in ten genes have been reported to be associated with FEVR, but still leave 50% of FEVR cases to be explained.

Purpose The purpose of this study was to identify novel FEVR-causing mutations and explore the causative mutations in Chinese FEVR families.

Methods Whole-exome sequencing (WES) was performed to analyze the genomic DNA of the probands from 121 Chinese FEVR families. Sanger sequencing was carried out to verify all identified mutations. Luciferase assay was used to test the activity of mutant protein in the Norrin- β -catenin signaling pathway.

Result Four novel heterozygous *TSPAN12* mutations, including two single-base substitution mutations and two small-deletion mutations, were identified in these FEVR families: c.1A>G (p.0), c.614G>A (p.G205D), c.695delT (p.V232Gfs*7), and c.833_842del (p.L278Qfs*25).

Conclusion This study revealed the causative mutations in four Chinese FEVR families and identified four novel FEVR-causing mutations, thus expanded the mutation spectrum of FEVR in Chinese.

PO-109

2 号染色体父源单亲二倍体亲子鉴定的遗传分析

谢建红 龙若庭 李桦 肖鸽飞 肖奇志
珠海市妇幼保健院

目的 通过染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 技术分析孩子的遗传背景, 对母子间四个短串联重复序列 (Short tandem repeat, STR) STR 位点不符合孟德尔遗传规律的亲子鉴定进行分析判断, 给出鉴定意见。

方法 采用 AGCU EX22 和 AGCU EX21+1 多重荧光复合扩增分析系统检测 D3S1358 等 39 个 STR 位点。应用 AGCU EX21+1-FS 及 AGCU EX 19X 多重荧光复合扩增分析系统增加常染色体和 X 染色体遗传标记检测。应用染色体微阵列分析技术分析母子间出现四个 STR 位点不符合遗传规律的原因。

结果 经检测 39 个 STR 位点结果显示: 孩子与被检母之间 2 号染色体上存在四个不符合遗传规律的 STR 位点。被检母: D2S441 为 11/11.3, TPOX 为 9/9, D2S1338 为 20/23, D2S1776 为 11/12。孩子: D2S441 为 10/10, TPOX 为 8/8, D2S1338 为 16/16, D2S1776 为 13/13, 该 4 个 STR 基因型均为纯合子。而被检父均能提供孩子必需的等位基因。增加检测 AGCU EX21+1-FS 及 AGCU EX 19X 遗传标记后, 孩子与被检母之间未再出现新的不符合基因位点, 推测孩子 2 号染色体为单亲二倍体(Uniparental disomy, UPD)。CMA 结果表明除 2 号染色体外的常染色体的 SNP 信号都有 3 条带, 说明其等位基因都有 AA、AB、BB 三种组合, 符合孟德尔遗传规律。但 2 号染色体的 SNP 信号为两条带, 且带的位置在 2 拷贝处, 说明其拷贝数为 2, 等位基因只有 AA 和 BB 两种组合, 即等位基因均为纯合状态, 不符合孟德尔遗传规律。UPD-Tool 软件分析整条 2 号染色体的纯合状态比例几乎达到 100%, 且与父亲基因型相同的比例明显高于母亲, 为父源性 UPD。按照母子之间突变的三联体方法计算, 被检测父与孩子之间累积亲权指数为 20138830.2839。

结论 母子间 2 号染色体上四个 STR 位点不符合遗传规律为父源性 UPD 所致, 因被检父与孩子之间累积亲权指数>10000, 支持被检父为孩子的生物学父亲。

PO-110

Functional variants affecting tacrolimus blood concentration and side effects in Chinese renal transplant recipients

陈迪娜¹ 李川江² 陆慧洁¹ 眭维国³ 李丽清¹ 陈艳⁴ 陈洁晶³ 李清平² 郑萍⁴ 杨腾飞¹ 杨偲尧¹ 李亮¹

1.Department of Medical Genetics School of Basic Medical Sciences Southern Medical University Guangzhou 510515 Guangdong China

2.Department of Hepatobiliary Surgery Nanfang Hospital Southern Medical University Guangzhou 510515 Guangdong China

3.Nephrology Department Guangxi Key Laboratory of Metabolic Diseases Research Guilin No.924 Hospital Guilin 541002 Guangxi China

4.Department of Pharmacy Nanfang Hospital Southern Medical University Guangzhou 510515 Guangdong China

Background Tacrolimus (TAC or FK506) is a widely used immunosuppressant for preventing solid-organ transplant rejection. The therapeutic range for TAC is narrow and oral bioavailability of TAC display a large inter-individual variability which is believed to be largely affected by genetic factors. The objective of this study was to identify novel variants which can affect TAC blood concentration and side effects in Chinese renal transplant recipients.

Methods Total 58 candidate SNPs based on two reported GWAS cohorts, GTEx database and CYP3A promoter regions were included in our study. Candidate SNPs were genotyped in 819 Chinese renal transplant recipients. We analyzed the association between SNPs and log-transformed TAC concentration/dose ratio ($\log(C_0/D)$) and side effects in five genetic models using R software with SNPAssoc package. Dual luciferase reporter assay was performed to analyze the molecular mechanism of functional variants affecting TAC metabolism. Multivariate linear regression was used to analyze associations between $\log(C_0/D)$ and clinical factors.

Results For the 41 cis-SNPs located at chromosome 7, 8 SNPs showed significant association with TAC $\log(C_0/D)$ after adjusted by CYP3A5*3 with $p < 0.05$. None of the 17 trans-SNPs show significant impact on $\log(C_0/D)$. Of the 8 significant cis-SNPs, 5 SNPs were located at the region with histone codes which enriched in enhancers or promoters. Dual luciferase reporter assay indicated that rs4646450 G allele ($p = 0.0009$ in HEK 293T cell; $p = 0.0028$ in Huh7 cell) and rs3823812 T allele ($p = 0.0001$ in HEK 293T cell; $p = 4.821 \times 10^{-6}$ in Huh7 cell) were significantly associated with normalized luciferase activity ratios. In addition, rs554238 ($p = 0.010$), rs10274646 ($p = 0.032$) and rs4729523 ($p = 0.048$) were found to be associated with acute rejection.

Conclusions rs4646450 and rs3823812 may have independent effect on TAC blood concentration. Genetic variants were also significantly associated with the side effects of Chinese renal transplant recipients. These findings will provide useful information and guidance for individualized administration of TAC.

PO-111

苏南地区叶酸代谢酶 MTHFR 基因多态性与不明原因
复发性流产的相关性研究

刘英华 刘敏娟 向菁菁 宋小艳 唐慧 毛君
苏州市立医院

目的 初步探讨苏南地区亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) C677T、A1298C 位点单核苷酸多态性与苏南地区不明原因的复发性流产 (URSA) 发生的相关性。

方法 采用病例对照研究的方法, 对 170 例苏南地区不明原因复发性流产者 (病例组) 和 170 例正常妇女 (对照组), 利用 PCR 荧光探针技术检测 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点的单核苷酸多态性。

结果 病例组 MTHFR C677T 位点的 TT 基因型的发生频率显著高于对照组, T 等位基因频率同样高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 而病例组 MTHFR 基因 A1298C 位点的 CC 基因型频率和 C 等位基因频率与对照组的相比, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

结论 苏南地区 MTHFR 基因 C677T 位点多态性与育龄妇女发生不明原因复发性流产有一定的相关性。

PO-112

420 例神经发育障碍患儿的遗传病因学分析

张亚南

湖南省妇幼保健院

目的 探讨神经发育障碍 (NDD) 患儿的遗传学病因, 为其遗传咨询、家庭的再发风险评估及产前诊断提供理论依据。

方法 对根据诊断标准收集到的 420 例 NDD 患儿进行染色体核型分析和染色体微阵列 (CMA) 分析。

结果 420 例 NDD 患儿中, 发现 14 例 (3.33%, 14/420) 染色体异常, 均为全面性发育迟缓/智力障碍 (GDD/ID) 患儿, 通过 CMA 进一步明确了其中 13 例染色体断裂点位置和片段范围; 共在 61 例 (14.52%, 61/420) 患儿中发现致病性 CNVs。在这些致病性 CNVs 中, 已知的综合征有 31 例 (50.82%, 30/61), 包括 Angelman/Prader-Will 综合征 (8 例)、Williams 综合征 (3 例)、Phelan-McDermid 综合征 (3 例) 等 16 种综合征; 另检出 30 例具有临床意义的致病性 CNVs, 并结合荧光原位杂交技术 (FISH) 诊断了一个因 10q26 与 12p13 隐匿性重排引起的智力低下家系。

结论 染色体异常和基因组相关的微缺失重复是 NDD 患儿重要的遗传学病因, 联合应用核型分析、CMA 和 FISH 技术可为 NDD 患儿提供明确的病因诊断, 对患儿的治疗及其父母再生育指导具有重要意义。

PO-113

Identification of the causative gene mutations in 8 Chinese families with hereditary spherocytosis

王东 刘毅

Qilu Children's Hospital of Shandong University

Objective Hereditary spherocytosis (HS) is a common form of inherited hemolytic anemia characterized by the presence of spherocytic red cells in the peripheral blood and by heterogeneous clinical presentation, and heterogeneous molecular basis and inheritance. To date, five causative genes associated with HS have been identified, including *ANK1*, *SPTB*, *SPTA1*, *SLC4A1*, and *EPB42*. The purpose of this study was to find out the causative gene variants in the clinically suspected patients with HS from 8 Chinese families and analyze the genotype-phenotype correlations which would provide the basis for the pathogenesis and genetic counseling.

Methods Eight hospitalized children (6 boys and 2 girls) from 8 unrelated Chinese families with a clinically suspected or definite diagnosis of HS were enrolled in this study. Blood samples obtained from the subjects were collected in EDTA vacutainer and genomic DNA was extracted from peripheral blood leucocytes using QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Shanghai, China) according to the manufacturer's protocols. Whole exome sequencing (WES) and Sanger sequencing were performed to detect and verify the genetic mutations in the 8 families.

Results In total, 8 different heterozygous candidate mutations (6 novel and two reported) were identified, of which, 3 in *ANK1* and 5 in *SPTB* (none in other genes), including 6 nonsense and 2

frameshift mutations. None of these mutations was present in the public databases. These mutations result in a premature stop codon in the coding sequence of *ANK1* or *SPTB* that may cause premature termination of the protein product lacking key domains of ankyrin 1 or β -spectrin. In addition, parental genetic tests of the probands were performed in all families, and the results shown that three mutations (1 in *ANK1* and 2 in *SPTB*) were de novo mutation or a germline mosaic transmission from one of their parents and the others were inherited.

Conclusion The identification of these mutations in this study further expands the mutation spectrum of HS and contributes to prenatal molecular diagnosis of HS. This study also indicated that WES is an effective and accurate diagnostic tool for discovering causative mutations of HS. Our data suggested that *ANK* and *SPTB* might be the main causative genes in Chinese HS patients.

PO-114

Two Infants with Beta-Ketothiolase Deficiency Identified by Newborn Screening in China

杨宇奇

Changzhou Maternity and Child Health Care Hospital

Beta-ketothiolase deficiency (BKTD) is an autosomal recessive disease caused by a lack of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2). From 2014, we carried out newborn screening (NBS) by tandem mass spectrometry (TMS) followed by next-generation sequencing (NGS) and identified two infants with BKTD from 203750 newborns. Both infants showed increased levels of malonylcarnitine+3-hydroxybutyrylcarnitine (C3DC+C4OH) and increased methylmalonylcarnitine+3-Hydroxyisovalerylcarnitine (C4DC+C5OH)/tiglylcarnitine (C5:1) ratios in the blood. The urine levels of 2-methyl-3-hydroxybutyric acid and methylcrotonylglycine were also increased. We used NGS to confirm mutations in the *ACAT1* gene. Patient 1 had complex heterozygous variants of c.721dup A and c.928G>C. Patient 2 had compound heterozygosity for the c.238+1G>A and c.1163G>T variants. c.721dupA and c.1163G>T were suspected to be pathogenic, c.238+1G>A was pathogenic and c.928G>T was uncertain significance. None of the four mutations have been reported in the literature. Patient 1 had onset of metabolic acidosis 8 days after birth, whereas patient 2 was detected through neonatal disease screening but had no clinical manifestations. These findings contribute to our understanding of the clinical characteristics and genetic basis for BKTD.

PO-115

Immunohistochemical evaluation of histological change with D2-40 in a Chinese Milroy Disease family with venous and skin abnormalities

张思佳 陈熙慧 袁丽娟 莫丽党之 吴元明

Air Force Medical University

Background Milroy disease (MD) is rare and autosomal dominant resulting from mutations of the vascular endothelial growth factor receptor-3 (*VEGFR-3* or *FLT4*), which leads to dysgenesis of the lymphatic system.

Methods Here we report a Chinese MD family with 2 affected members of two generations. We identified the mutation of c.3075G>A in one allele of *FLT4* in Chinese population firstly. The father and child presented lymphedema under knees both. Unfortunately, the child was premature delivered for a car accident of the mother and then died of asphyxia. Then we

gathered the tissue of the lower-limb from the child with permission from the parents and ethic committee. We stained the tissue with lymphatic marker D2-40 and hematoxylin-eosin to explore the histological changes. Afterwards, we compared the results with a normal child who unfortunately died of premature delivery also.

Results It is firstly identified the mutation of FLT4: c.3075G>A in Chinese population, and the mutation inherited in the lineage. The histological evaluation indicated: 1. The number of lymphatic vessels decreased; 2. The morphology and structure of lymphatic vessels was abnormal. And what is added to our knowledge: 1. Capillary hyperemia and phlebectasia is severe; 2. Vascular malformations; 3. The number of vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells decreased; 4. Large sheets of epidermis desquamated; 5. The numbers of cutaneous appendages reduced in MD.

Conclusions Based on the new findings, we assume that mutation of FLT4 not only affect the lymphogenesis, but also the angiogenesis and epidermis structure.

PO-116

Targeted next-generation sequencing reveals a novel splicing mutation in aryl hydrocarbon receptor in a Indian family with retinitis pigmentosa

李姝锦 Xianjun Zhu Zhenglin Yang

Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital

Background Retinitis pigmentosa (RP) is a group of hereditary degenerative diseases of the retina characterized by night blindness, progressive loss of peripheral vision in the early stage, and complete loss of vision in the late stages. In the recent years, whole exome sequencing (WES) has been shown to be an effective method for identification of disease associated genes and genetic variants. According to the RetNet database (<https://sph.uth.edu/retnet/>; date last accessed October 30, 2017), over 70 genes have been associated with nonsyndromic RP. Most of the RP disease-associated genes are expressed preferentially in either the photoreceptors or the RPE and encode diverse proteins involved in the phototransduction cascade, the retinoid cycle, the photoreceptor structure, or transcription (RetNet). However, these disease genes can only explain only approximately 50–60% of the existing RP patients.

Aims The purpose of this article was to apply targeted next-generation sequencing (NGS) to identify the causative mutation in an Indian RP family.

Methods Samples from two patients and seven unaffected family members from one consanguineous Indian family and 1000 control individuals with no history of retinal degeneration were collected from the Aravind Eye Hospital of India. To investigate the in vivo roles of Ahr in the retina, a retina-specific conditional knockout mouse model of Ahr was generated.

Results A rare homozygous splicing variant, c.1160t 1G>A, which introduced skipping of exon 9 of the aryl hydrocarbon receptor (AHR), was identified in family RD-134. This variant is very rare in several exome databases and leads to skipping of exon 9 in the transcript. AHR is expressed in the human retina and is a ligand-activated transcription factor with multiple functions. Mutant AHR failed to promote 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced xenobiotic responsive element (XRE) luciferase activity. In parallel, mutation in AHR abolished activation of its downstream target gene, such as CYP1A1 and CYP1A2. Comparing with wild-type mouse, Ahr knockout mice exhibited reduced electroretinogram responses at 9 months of age. Retinal histology revealed retinal histology showed the degeneration of photoreceptors with a thinner outer nuclear layer.

Conclusion Our data demonstrate that the AHR mutation is associated with RP.

PO-117

通过 Nanopore 测序分析发现 FBN1 大片段缺失突变可导致 Weill-Marchesani 综合征

黎仕强 肖学珊 孙文敏 王攀峰 张清炯
中山大学中山眼科中心

目的 寻找一个 Weill-Marchesani 综合征家系的致病基因及突变。

方法 知情同意后，收集该家系共四例参与者的外周血 DNA 及临床资料。通过全外显子组测序分析以及 Nanopore 测序分析，对 4 个已知致病基因的变异进行分析，对检测到的变异通过生物信息学分析方法筛选致病变异。

结果 该核心家系包括两例患儿及其父母，其中两个患儿及母亲均表现出典型的 Weill-Marchesani 综合征特征，包括身材矮小、短指和小球形晶体，手、足 X 光检查未见明显关节异常，心脏彩超检查未见明显异常。对该家系的三例患者外周血 DNA 进行全外显子组测序分析，未能找到致病变异。进一步通过 Nanopore 测序技术，发现 FBN1 基因 8206bp 的缺失突变，该变异覆盖 FBN1 基因外显子 10、11、12 和内含子 10、11 的全部序列，以及内含子 9 和 12 的部分序列。

结论 FBN1 基因突变已报道 2000 多个，其中 90 多个大片段缺失突变，可通过 Nanopore 测序分析检出。绝大多数 FBN1 基因突变导致马凡综合征，主要表现为身材高大、指（趾）细长、晶体脱位以及心血管等系统的异常，少见突变也可导致相反的身材矮小、短指趾以及小球形晶体等表现的 Weill-Marchesani 综合征以及其他肢端发育不良(acromelic dysplasias)，对 FBN1 基因的基因型-表型分析，尤其是不同突变类型导致的表型差异，将对分析该基因突变的致病机制以及其相关疾病的防治具有重要意义。

PO-118

RPE65 mutation frequency and phenotypic variation according to exome sequencing in a tertiary centre for genetic eye diseases in China

肖学珊 张清炯 黎仕强 易珍 孙文敏 王攀峰
Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University

Purpose Retinoid isomerohydrolase RPE65 has received a tremendous amount of attention due to successful clinical gene therapy for Leber congenital amaurosis (LCA) cases caused by RPE65 mutations. This study aimed to evaluate the frequency of RPE65 mutations and the associated phenotypes based on exome sequencing from 4971 probands.

Methods RPE65 variants were collected from exome sequencing data obtained from 4971 probands with different forms of eye diseases. Clinical data were collected from probands with homozygous or compound heterozygous variants in RPE65. Associations of genes with phenotypes were characterized based on clinical data.

Results Biallelic RPE65 mutations were detected in 18 families, including eight with LCA, five with early-onset retinal degeneration (EORD), four with fundus albipunctatus, and one with high hyperopia. These cases accounted for approximately 3.0% (8/269) of LCA and 0.8% (17/2100) of hereditary retinal degeneration (HRD) cases. An almost identical fundus albipunctatus was identified in seven patients from unrelated families with RPE65 mutations. Classification of mutations suggested that fundus albipunctatus may be associated with biallelic missense mutations in RPE65.

Conclusion Fundus albipunctatus, a common characteristic fundus sign in RPE65 biallelic mutations, was unexpected but was confirmed by the finding that affected siblings and different

families exhibited similar phenotypes. These results enrich our understanding of RPE65 mutation frequencies and their associated phenotypic variants.

PO-119

韶关地区 5803 例新生儿常见遗传性耳聋基因突变筛查结果分析

曾宪琪 陈亚军 乔伶俐 方莎 赖世荣
韶关市妇幼保健院

目的 了解韶关地区新生儿常见遗传性耳聋基因突变携带率及突变类型, 为开展新生儿听力筛查及遗传咨询和建立耳聋防控体系提供理论依据。

方法 采用多重 PCR 联合导流杂交技术检测 5803 例新生儿的 4 个耳聋基因的 13 种突变位点。

结果 5803 例新生儿共检出耳聋基因携带者 195 例, 携带率为(3.36%)。其中 GJB2 基因突变检出 104 例(53.33%,104/195);SLC26A4 基因突变检出 64 例(32.28%,64/195); 12SrRNA 基因突变检出 16 例(8.20%,16/195); GJB3 基因检出 11 例(5.64%,11/195), 其中检出 GJB2 基因突变中 235del C 纯合 1 例, SLC26A4 基因中 IVS7-2A > G 纯合 1 例。

结论 韶关地区新生儿常见遗传性耳聋基因突变携带率较高, GJB2 基因及 SLC26A4 基因突变携带率最高。本研究对新生儿人群进行常见遗传性耳聋基因筛查,有助于遗传性耳聋的早发现、早干预,为本地区耳聋预防控制方案提供了有力证据。

PO-120

PRRT2 纯合突变 2 例: 罕见的临床表型和未报道过的遗传方式

张含滋 陈倩
首都儿科研究所附属儿童医院

目的 PRRT2 纯和突变会加重患儿的临床表型, 使其常伴有严重的神经系统疾病和发育障碍。本文通过分析 2 例携带 PRRT2 纯和突变患儿的临床特征及遗传学特点, 总结其临床表型与基因型之间的关系。

方法 2 例患儿分别于 2017 年和 2018 年收入首都儿科研究所附属儿童医院神经内科, 我们对其临床表现、诊疗经过、代谢筛查、血液生化和全外显子基因检测结果进行分析。

结果 2 例患儿均于婴儿期出现良性家族性婴幼儿癫痫发作(BFIS), 2 岁后均出现发作性手足舞蹈徐动继而发展为家族性婴幼儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动症(ICCA), 自起病后均伴有精神运动发育迟滞。2 例患儿均携带 PRRT2 纯和突变, 例 1 为单亲二倍体(Uniparental Disomy, UPD)导致的 c.649dupC 纯合突变, 并且具有孤独症样表现, 例 2 为 c.913G>A 典型的双等位基因纯合突变。

结论 我们的研究发现扩展了 PRRT 纯和突变的临床表型谱, 并且发现了一种未曾报道过的 PRRT2 纯和突变, 即由 UPD 导致的 PRRT2 纯和突变; 研究结果还发现 PRRT2 典型的双等位基因纯和突变和 UPD 导致的 PRRT2 纯和突变均能引起 PRRT2 相关的临床表型进展, 即由 BFIS 转变为 ICCA, 并且均能加重患儿的临床表型使其伴有精神运动发育迟滞和孤独症样表现。我们还假设 UPD 导致的 PRRT2 纯和突变能使患者具有孤独症样行为表现。

PO-121

Increased sperm DNA fragmentation is associated with the poor sperm motility and advanced age of infertile Chinese males

郭丽媛 周华 刘敏 黎青 孙筱放

The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Objectives This study assessed the correlation between the sperm chromatin dispersion (SCD) test of sperm nuclear integrity and the age and sperm motility of infertile Chinese males.

Materials and methods A retrospective study of 654 infertile males, including 225 with normozoospermia and 429 with oligoasthenoteratozoospermia, who underwent infertility evaluations between 2013 and 2016 was conducted. According to male age (≤ 30 , 30-35 and ≥ 35), men with normozoospermia were divided into three groups (group1, group2, and group3), and men with oligoasthenoteratozoospermia were divided into three groups (group A, group B, and group C). Standard semen analysis was performed according to the WHO 2010 criteria. Sperm DNA integrity was measured with the SCD test.

Results The sperm DNA fragmentation index (DFI) was found to be positively correlated with male age but inversely correlated with progressive motility% and total motility% in all infertile men. The sperm DFI level and abnormality rate (DFI $\geq 30\%$) in group 3 and group C were the highest of their respective groups. There were no significant differences in the sperm DFI level or abnormality rate between groups within the same age range. The differences in age, PR%, and total motility% were statistically significant between the patients with normal DFIs and those with abnormal DFIs in group C, whereas this difference was not observed in group 3.

Conclusion Our study suggests that the results of the SCD test for sperm DNA fragmentation are related to sperm motility and male age. Furthermore, older (≥ 35 years) infertile Chinese men have increased sperm DNA fragmentation, independent of their conventional semen parameters. Male age is more critical to sperm DNA integrity than routine semen parameters.

PO-122

甲基化荧光定量 PCR 技术快速检测自闭症男童中脆性 X 综合征的临床应用

陈剑虹¹ 张亮²

1. 惠州市妇幼保健计划生育服务中心 2. 广东省妇幼保健院

目的 建立一种经济、快速、可靠的检测男性脆性 X 综合征检测方法。

方法 首先, 研发一种针对 FMR1 基因启动子区甲基化状态用实时荧光定量 PCR 法 (qMS-PCR) 分析的方法, 成功将脆性 X 男性与正常男性区分开来。其次, 用该方法对特殊学校 54 例自闭症男童进行病因学检查, 并对阳性样本用 F-PCR 方法进行复核。

结果 在特殊学校的 54 例自闭症男童样本中发现 1 例 FMR1 甲基化阳性, F-PCR 方法复核为 CGG 重复数为全突变, 其母亲为前突变携带者。结合临床症状, 该自闭症男童可以确诊为脆性 X 综合征, 检出率为 1.85% (1/54)。

结论 本文所建立的 qMS-PCR 方法可以对 FMR1 基因的 CpG 甲基化状态进行快速分析, 可作为男性疑似脆性 X 综合征检测的可靠方法。

PO-123

The relationship between mutations of SATB2 gene destroying the Homeodomain and cleft palate

谭虎 Li Yu Xin Chen Yanling Teng Desheng Liang Lingqian Wu
Central South University

Background Glass syndrome is a rare autosomal dominant disorder caused by mutations of SATB2 gene and characterized by significant neurodevelopmental disabilities and craniofacial anomalies. However, there are few genotype-phenotype relationships reported in previous studies.

Methods Two cases with Glass syndrome were enrolled. Targeted high-through sequencing was used to detected pathogenic variants. And genotype-phenotype relationships were analyzed combining the data from previous studies.

Results we report one recurrent and one novel mutations of SATB2 gene in two cases with Glass syndrome and discover that individuals with mutations destroying the homeodomain of SATB2 gene tend to have a higher risk of cleft palate.

Conclusion The finding would be profitable for the diagnosis and the following management but also contribute to a further study in the molecular mechanism of SATB2 in palatogenesis.

PO-124

A Novel Mutation (c.905G>C) in Bruton's Tyrosine Kinase Associated with X-linked Agammaglobulinemia

刘嘉乐¹ 陈剑锋² 葛增政¹

1.Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University
2.Pediatrics Department, Zhujiang Hospital, Southern Medical University

Objective X-linked agammaglobulinaemia (XLA) is an inherited immunodeficiency disease characterized by defective B cell development, extremely decreased numbers of mature B cells, hypogamma- globulinaemia and recurrent infections. XLA is mainly caused by mutations of the Bruton tyrosine kinase (BTK) gene which locates at Xq21.3-Xq22 and contains 19 exons. The BTK protein has 5 different functional domains, including the PH, TH, SH3, SH2 and TK domains. Mutations in these domain can affect the activity of tyrosine and the maturation of pre-B cells. Here, we reported a case of XLA that was induced by a novel BTK gene mutation.

Methods A 10-year-old boy was admitted to our hospital for recurrent cough and fever. He often caught cold and was susceptible to pneumonia since he was one year old. No one other suffered from recurrent infections in his family. The boy was diagnosed as severe pneumonia and septic shock. Routing blood test, immune parameters test were performed. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples donated by this boy and his parents for molecular genetic analysis of the BTK gene via high precision clinical explicit plus, a second generation sequencing method.

Results Low levels of serum IgG(1.59 g/L) and IgM(<0.17g/L) were found in the boy's peripheral blood. Circulating CD19+ B-lymphocytes was dramatically reduced to 0.0%. Sequencing of the BTK coding regions revealed a point mutation, c.905G > C at exon 11, was found in the boy's DNA sample. His mother was the carrier of the mutated BTK gene without clinical manifestation. This novel missense mutation c.905G > C at exon 11 leading to amino acid substitution G302R in SH2 domain. Since the gene sequence of this protein is highly conservative, this novel mutation probably affects the structure or function of this protein, making immunity decreased permanently.

Conclusion Our finding suggests that the genetic analysis of the BTK gene can help diagnose XLA when the patient's serum IgG concentration are above the diagnostic threshold. The

missense mutation (c.905G > C) in BTK gene, to our knowledge, is the first report in the literature, which can update the database of BTK mutations.

PO-125

Whole-exome sequencing identifies a compound heterozygous mutation of NPHP4 in a Chinese family with chronic kidney disease

杜然¹ 刘纪实² 范亮亮¹ 金介元¹ 黄皓¹ 丁栋博¹ 彭松³ 项荣¹

1.School of Life Sciences; Central South University

2.Department of Nephrology; the Third Xiangya Hospital of Central South University

3.Department of radiology; the Third Xiangya Hospital of Central South University

Background Early-onset chronic kidney disease (CKD) is defined by the presence of kidney damage or glomerular filtration rate decline before the age of 25 years. Nephronophthisis (NPHP) is a renal cystic ciliopathy, which is the most frequent genetic cause of end-stage renal disease. Currently, at least 20 genes are known to be associated with NPHP. Nephrocystin 4, a member of NPHP family, is known to cause NPHP type

Methods We investigated a Chinese family which the proband suffered early-onset CKD and pulmonary infection by whole-exome sequencing (WES). Early-onset CKD and ciliopathy-related gene-filtering strategies were used to analyze the disease-causing mutations. Three different bioinformatics programs were used to predict the effects of the mutation.

Result A compound heterozygous mutation in *NPHP4* was identified and co-segregated in the family. All three bioinformatics programs predicted that the mutation may lead to damage.

Conclusion In this study, a compound heterozygous mutation of *NPHP4* was identified from an early-onset CKD family. Our study will contribute to expand the spectrum of *NPHP4* mutations and supply accurate genetic testing information for the further research and the clinical therapy of early-onset CKD.

PO-126

Nager 综合征患儿双侧下颌支牵引成骨术后反复关节强直病例报道及原因分析

张剑飞

上海交通大学医学院附属第九人民医院

目的 Nager 综合征是一种在胚胎早期以颞骨、下颌骨发育不全伴轴前性肢体畸形（拇指缺失或畸形，桡侧肢体发育不全）为主的先天缺陷，新生儿发病率为十万分之三。目前针对其下颌骨发育不足畸形及气道狭窄，其主要的治疗策略为新生儿或幼儿双侧下颌骨体部或升支的牵引成骨术。本文报道一例 5 岁 Nager 综合征患儿下颌骨牵引成骨术后反复出现关节强直的整个治疗过程，以期分析出其出现关节强直的根本原因，指导后续患儿的治疗。

方法 详细分析患儿两年内的三次治疗过程及术后随访过程，回顾过往相关文献，寻找可能原因。患儿在双侧升支牵引成骨术后半年，即出现渐进性关节强直，后张口度基本为 0。关节强直术后 3 个月，又出现二次关节强直；目前为第二次关节成形术后 3 个月，患儿开口度维持在 2cm。

结果 在下颌骨牵引成骨过程中，双侧髁突及关节窝处局部压力逐渐加大，造成髁突及关节窝骨质出现微损伤，超过其自身修复能力，出现局部炎症，从而引起关节强直。第一次关节强直术后，关节区域压力仍存，待第二次关节强直术后，双侧升支高度降低至一定程度后，患者髁突及关节窝处压力缓解，因此二次术后关节稳态恢复。

结论 在 Nager 综合征患儿的牵引治疗中, 同期通过外科辅助手段降低髁突及关节窝区域压力, 将有利于患儿正常颞下颌关节功能区稳态的建立, 减少关节强直的发生。

PO-127

Detecting novel genetic mutations in Chinese Usher syndrome families using next-generation sequencing technology

李世迎¹ Ling-Hui Qu¹ Jin Xin² Hai-Wei Xu¹ Yin Zheng-Qin¹

1.Southwest Hospital/Southwest Eye Hospital, Third Military Medical University

2.Department of Ophthalmology, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing

Usher syndrome (USH) is the most common cause of combined blindness and deafness inherited in an autosomal recessive mode. Molecular diagnosis is of great significance in revealing the molecular pathogenesis and aiding the clinical diagnosis of this disease. However, molecular diagnosis remains a challenge due to high phenotypic and genetic heterogeneity in USH. This study explored an approach for detecting disease-causing genetic mutations in candidate genes in five index cases from unrelated USH families based on targeted next-generation sequencing (NGS) technology. Through systematic data analysis using an established bioinformatics pipeline and segregation analysis, 10 pathogenic mutations in the USH disease genes were identified in the five USH families. Six of these mutations were novel: c.4398G > A and EX38-49del in *MYO7A*, c.988_989delAT in *USH1C*, c.15104_15105delCA and c.6875_6876insG in *USH2A*. All novel variations segregated with the disease phenotypes in their respective families and were absent from ethnically matched control individuals. This study expanded the mutation spectrum of USH and revealed the genotype-phenotype relationships of the novel USH mutations in Chinese patients. Moreover, this study proved that targeted NGS is an accurate and effective method for detecting genetic mutations related to USH. The identification of pathogenic mutations is of great significance for elucidating the underlying pathophysiology of USH.

PO-128

FBN1 基因突变导致 Geleophysic 发育不全 2 型一例及文献复习

朱宁 孙光辉 罗燕飞 热衣兰木·包尔汉 曹晨 米热古丽·买买提

新疆医科大学第一附属医院

目的 Geleophysic 发育不全 2 型是一种罕见的骨骼发育不良, 其典型临床表现为身材矮小、手脚显著异常、特殊面容。仅有不到 30 例被报道过, 其临床特征包括渐进性心脏瓣膜增厚、腓肠肌和跟腱挛缩、气管狭窄、支气管肺不全、肝脏肿大。

方法 回顾性分析 1 例确诊为 Geleophysic 发育不全 2 型患儿的临床表型、实验室资料及基因检测结果, 并复习相关文献。

结果 患儿男, 7 岁, 维吾尔族, 因“发现身材矮小 2 年余”于 2018 年 11 月就诊于我院。查体: 身高 98 cm, 身材有小于同龄儿童 3 个百分位数, -5.4SD 标准差, 体重 20 kg, 位于同年龄、同性别儿童第 3 百分位数以下, 体质指数 21。发育落后, 身材矮小, 特殊面容: 面部饱满、鼻短、塌鼻梁、人中长, 短手短脚、手指短、指间关节挛缩(不影响日常活动)、四肢长骨短、皮肤增厚等特殊躯体特征。余未查及异常。辅助检查异常结果: 骨龄片提示: 5 岁, 落后于实际年龄 2 岁; 胰岛素样生长因子 191.00ng/ml; 染色体核型分析: 46, XY, 21Pstk+; 全外显子基因检测示: 15 号染色体在 FBN1 基因外显子区域发现一处杂合突变点: c.5284G>A (鸟嘌呤>腺嘌呤), 。

结论 本文报道了 1 例 FBN1 基因突变导致 Geleophysic 发育不全 2 型。该患儿 FBN1 基因 (c.5284G>A/p.Gly1762Ser) 在 ACMG 分级中为可能致病突变, 该突变报道为可能致病性突

变。HGMDpro 和 CLinVar 数据库报道此突变位点为致病突变,在参考人群基因数据库:千人基因组、EXAC 数据库(所有人、东亚人、南亚人)未有收录。

PO-129

Alterations of the gut microbiota in multiple system atrophy patients of mainland China

江泓 万林林 周鑫

Xiangya Hospital, Central South University

Introduction Multiple system atrophy (MSA) is a fatal progressive neurodegenerative disease, and the pathogenesis is still quite challenging. Emerging evidence has shown that brain-gut-microbiota axis served a pivotal role in neurological diseases, however there were rare studies integrating 16SrDNA and metagenomic sequencing to investigate relationships between gut microbiota and MSA yet. Besides, researches focusing on gut microbiota of MSA patients in mainland China were also lacking. Here, we carried out 16SrDNA and metagenomic sequencing in feces of MSA patients and healthy controls, to characterize the alterations in gut microbial composition and functions of MSA patients in mainland China.

Methods Fecal samples were collected from 15 MSA patients and 15 healthy controls. DNA extracted from fecal samples was subjected to 16SrDNA sequencing for assessing the gut microbiota composition and to metagenomic sequencing for analyzing microbiota function.

Results The gut microbial community of MSA patients was significantly different from healthy controls. At genus level, *Turicibacter*, *Akkermansia*, *Oscillospira* and *Lactococcus* were more abundant in MSA patients, while *Bifidobacterium*, *Megamonas*, *Collinsella*, *Lachnospira* and *Pseudomonas* were less abundant compared to healthy controls. Functional analysis revealed that differential-expression genes between groups were distributed in different functional categories, mainly in metabolism characterized by carbohydrate metabolism and amino acid metabolism.

Conclusions Our findings provided evidence for dysbiosis in gut microbiota of Chinese MSA cohorts, and helped develop new testable hypotheses on pathophysiology of MSA.

PO-130

Three additional de novo CTCF mutations in Chinese patients help to define an emerging neurodevelopmental disorder

湛飞 Haiming Yuan Wenyong Wu Shaoke Chen Qi Yang Jin Wang Qiang Zhang Baohen Gui Xin Fan Ruimin
Chen Yiping Shen

Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region

CCCTC-binding factor (CTCF) is an important regulator for global genomic organization and gene expression. *CTCF* gene had been implicated in a novel disorder characterized by intellectual disability, feeding difficulty, developmental delay and microcephaly. So far, four patients have been reported with de novo *CTCF* mutations. We reported three additional Chinese patients with de novo variants in *CTCF*. The new evidence helped to establish the clinical validity between *CTCF* and the emerging disorder. We described the consistent phenotypes shared by all patients and revealed additional clinical features such as delayed or abnormal teeth development and a unique pattern of the eyebrow that may help to define a potential recognizable neurodevelopmental disorder. We also reported the first *CTCF* patient treated with recombinant human growth hormone. Follow-up and more case studies will further our understanding to the clinical presentations of this novel disorder and the prognosis of patients with this disorder.

PO-131

The associations between genetic variants in genes CACNB2 and clinical characters of bipolar disorder in Chinese Han population

张晓菲 曹莉萍 陈建山 张宾 邹文锦 邓文皓 杨婵娟

The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University(Guangzhou Huiai Hospital)

Background The protein subunit B2 of Calcium voltage-gated channel is encoded by the CACNB2 gene, which is predominantly expressed in hippocampal pyramidal neurons. It was found that CACNB2 gene (rs11013860) single-nucleotide polymorphism in the genome-wide association study associated with bipolar disorder (BD). However, how the CACNB2 polymorphism (rs11013860) plays a role on brain structural and cognitive abnormality in BD is still unknown. Thus, this study aimed to investigate the impact of CACNB2 polymorphism (rs11013860) on brain structural and cognitive abnormality in BD in the Chinese Han population.

Methods 153 BD patients and 80 HC were genotyped for CACNB2 polymorphism (rs11013860) using DNA isolated from peripheral venous blood cells by the MassARRAY assay (Sequenom, USA). Structural MRI data were acquired on 3.0 Tesla MR imaging system, while brain segmentations were performed by the FreeSurfer software v. 5.3.0. Neurocognitive tests were evaluated with the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). A general linear model (GLM) was performed with bilateral hippocampus volumes, parahippocampal volumes and entorhinal volumes as the dependent variables, and diagnosis (BD vs HC) and genotype (A-allele carrier vs. non A-allele carrier genotype) as two between-subject factors. Age, gender, and ICV were entered to the model as covariates. P value was set at <0.05 for the threshold of statistical significance and multiple comparisons was carried out for across the two diagnosis groups for post hoc tests with a Bonferroni correction. The RBANS data were analyzed using a general linear model with two subject independent factors: diagnosis (BD vs HC) and genotype (A-allele carrier vs non A-allele carrier genotype). Cognitive performance measures served as dependent variables. Age, gender and years of education were entered as covariates. Partial correlation coefficients were calculated for testing the associations between brain structure and cognitive and psychosocial functioning domains, with age, sex, ICV, years of education as covariates.

Results A main effect of diagnosis was found on the right isthmus cingulate thickness ($F=5.399$, $p=0.005$) left pars opercularis thickness ($F=3.068$, $p=0.048$), left caudal anterior cingulate thickness ($F=3.036$, $p=0.050$), right pars opercularis volume ($F=4.244$, $p=0.015$), right pericalcarine volume ($F=3.891$, $p=0.022$), right parahippocampus volume ($F=6.922$, $p=0.009$) and Attention ($F=6.611$, $p=0.012$). Notably we found a significant interaction between diagnosis and CACNB2 genotype on the right parahippocampal thickness ($F=5.831$, $p=0.003$). Post-hoc tests with the Bonferroni correction showed within BD patients, CACNB2 A carriers had smaller right parahippocampus thickness than CACNB2 CC carriers ($p=0.039$). A further partial correlation analysis revealed a positive correlation between the right parahippocampus thickness and the attention in all CACNB2 A carriers with BD ($r=0.465$, $p=0.007$).

Conclusions The significant interactions between CACNB2 polymorphism (rs11013860) and BD on right parahippocampus thickness was observed in our study. The finding provided strong supporting evidence for the CACNB2 polymorphism (rs11013860) as a putative biomarkers that would contribute to revealed the link between BDNF gene and neuroanatomical abnormalities in BD patients.

PO-132

江门地区 21348 例新生儿遗传性耳聋基因筛查结果分析

谭淑明¹ 唐佳¹ 李秋丽¹ 曾钦龙¹ 谭洁亮¹ 冯建江¹ 李智明¹ 徐进美¹ 黎雅贞¹ 罗良平²

1.江门市妇幼保健院 2.暨南大学

目的 听力残疾是我国排名第二位的致残类型，通过对耳聋基因数据的分析，了解江门新生儿常见基因突变类型和携带率，为更有效开展遗传性耳聋基因筛查提供依据。

方法 采用 PCR-导流杂交法检测 4 个常见耳聋基因（GJB2、GJB3、SLC26A4 和 12s rRNA）21 个突变位点，检测对象为 2016 年 6 月到 2019 年 2 月我院、开平市妇幼保健院、恩平市妇幼保健院、台山市妇幼保健院、新会大鳌卫生院出生 21348 例新生儿。

结果 21348 例新生儿中共检出 742 例携带有耳聋基因突变，携带率为 3.47%，并发现 GJB2 基因 235del C 纯合突变 3 例，GJB2 基因 c.176-191del16 和 c.235delC 复合杂合 1 例，SLC26A4 基因 IVS7-2 A>G 和 c.1229 C>T 复合杂合突变 1 例，IVS7-2 A>G 和 c.589 G>A 复合杂合突变 1 例，GJB2 基因 c.235delC 杂合突变合并 SLC26A4 基因 IVS7-2 A>G 杂合突变 3 例，GJB2 基因 c.235delC 杂合突变合并 SLC26A4 基因 IVS15+5G>A 杂合突变 1 例，GJB2 基因 c.235delC 杂合突变合并 SLC26A4 基因 c.1229 C>T 杂合突变 1 例，SLC26A4 基因 c.1229 C>T 杂合突变合并 12Sr RNA 基因 m.1555A>G 均质突变 1 例，GJB2 基因 c.235delC 杂合突变合并 GJB3 基因 c.538C>T 杂合突变 1 例。GJB2 基因突变 378 例（c.235delC333 例，c.299-300delAT32,c.176-191del16 9 例，c.35delG 2 例，c.512insAACG2 例）占 50.94%；SLC26A4 基因突变 294 例（IVS7-2 A>G 188 例，c.1229 C>T 61 例，IVS15+5 G>A 14 例，c.2168 A>G 16 例，c.1975G>C 9 例，c.1226G>A 3 例，c.589G>A2 例，c.1174A>T1 例）占 39.62%；12s rRNA 基因突变 48 例（1555 A>G 45 例，1494C>T 3 例）占 6.47%；GJB3 基因突变 40 例（538 C>T 14 例，547 G>A 26 例）占 5.39%。

结论 江门地区新生儿遗传性耳聋基因突变携带率较高，GJB2 及 SLC26A4 基因突变携带率最高，12s rRNA 和 GJB3 基因突变携带率相当。

PO-133

儿童肝豆状核变性相关肾脏损害 79 例的临床特点及预后分析

简珊 王伟 邱正庆 董艳青 何艳燕 宋红梅 魏珉

北京协和医院

目的 肝豆状核变性（WD）患儿的肾脏损害并不少见，但其表现较隐匿，在临床工作中易被忽视。本文总结 79 例 WD 相关肾脏损害患儿的临床资料，以提高对该病的认识。

方法 回顾性分析 1997 年 12 月-2018 年 3 月在北京协和医院儿科、神经科和内分泌科就诊的存在肾脏损害的 WD 患儿的临床表现、肾脏病理、治疗预后等资料，并比较同时期收治的有肾损和无肾损 WD 患儿的临床特点。

结果 共收集 WD 病例 170 例，79 例存在肾损害。79 例中男 49 例，男女比例为 1.6: 1，发现肾脏损害的平均年龄为（11.3±4.8）岁。69 例患儿存在蛋白尿和/或血尿，另 10 例为单纯肾小管损害。蛋白尿多为（trace~2+），血尿为（trace~3+）。2 例行肾脏病理检查，1 例为增生硬化性肾小球肾炎，另 1 例为微小病变。69 例有随访资料的患儿的平均随访时间为（4.1±4.2）年。经锌剂及驱铜治疗，26/44 例患儿的尿蛋白转阴，5/44 例尿蛋白明显下降，13/44 例尿蛋白持续存在；28/51 例患儿的血尿转阴，9/51 例尿红细胞明显下降，13/51 例血尿持续存在。同期收治的 91 例无肾损组患儿的起病年龄、确诊年龄均明显小于有肾损组患儿。有肾损的 WD 患儿中存在神经精神症状、肝硬化、血液系统受累、F-K 环阳性的例数明显多于无肾损患儿，治疗前 24 小时尿铜明显亦高于无肾脏损害组患儿（ $P<0.05$ ）。

结论 WD 患儿的肾脏损害并不少见。经锌剂、驱铜等治疗，70%以上 WD 患儿的蛋白尿和血尿可明显好转。早期诊断、积极治疗有助于减缓 WD 肾损害的出现。

PO-134

X-linked deafness-2 (DFNX2) phenotype associated with a paracentric inversion upstream of POU3F4

严提珍 唐向荣 李伍高 李哲涛 袁德健 唐宁 蔡稔
Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital

Purpose The authors report a seven-year-old male, designated WJQ, with severe sensorineural hearing loss. Features include round face, hypertelorism, epicanthal folds, and flat nasal root. Although there were early developmental concerns, all but his speech delay resolved when he was placed in an educational program that accommodated his hearing loss. To investigate genetic causes for his hearing loss, genetic studies were performed.

Methods History, physical examination, audiologic assessment, and imaging were performed according to usual practice. We performed a whole-exome sequencing (WES) in this family. Chromosomal studies consisted of karyotyping and breakpoint analysis by next-generation mapping (NGM).

Results Results from whole-exome sequencing and echocardiography, ECG, and abdominal ultrasound were normal. CT revealed a large fundus of the internal auditory canals and absence of the bony partition between the fundus and the adjacent cochlear turns with a widened modiolus bilaterally. CT findings are consistent with those described in persons with DFNX2 hereditary deafness. His karyotype was 46,Y,inv(X)(q21q27) mat. NGM refined the breakpoints to chrX: 81304790-139474208. The Xq21.1 breakpoint was narrowed to a 1.4Mb centromeric to the DFNX2 gene, *POU3F4*. There are rare case reports of DFNX2 patients with chromosomal rearrangements positioned centromeric to *POU3F4* and no mutations within the gene.

Conclusions We hypothesize that WJQ's hearing loss is caused by dysregulation of *POU3F4* due to separation from regulatory elements affected by the inversion. NGM is poised to become a new tool in the clinical genetic diagnostic strategy and research due to its ability to sensitively identify large genomic variations.

PO-135

CHD2 基因相关新生儿期癫痫性脑病 1 例并文献复习

叶畅 周文浩
复旦大学附属儿科医院

目的 探讨 CHD2 基因相关的癫痫性脑病发病年龄与基因型关联性特点，提高 CHD2 致病变异可致早期癫痫性脑病的临床认识。**方法** 对复旦大学附属儿科医院收治的 1 例新生儿癫痫性脑病患者进行临床表现及基因型的分析。以“CHD2 基因”为关键词，检索中国知网、维普数据库和万方数据库全部期刊收录的文献，以“CHD2”为基因名称检索 HGMD 数据库，并以“CHD2 gene”为关键词检索 PubMed、Web of Science 数据库收录的文献，检索时间为建库至 2018 年 11 月 29 日，总结 CHD2 缺陷致癫痫性脑病的临床特征及遗传学特点。

结果 本院收治 1 例在新生儿期表现为惊厥发作、肌张力异常及喂养困难的患儿，全外显子测序分析提示 CHD2 基因存在新发（de novo）可能致病变异（NM_001271:exon31:c.3951G>C(p.L1317F)）。文献检索目前国内外数据库已报道 CHD2 基因致病病例共 67 例，均尚未见新生儿期出现明显神经系统异常表现，但 61.1%（11/18）病例存在癫痫起病前神经发育障碍的情况。结合已报道病例及本研究病例，癫痫首次发作年龄为 6 个月以内

(含 6 个月)共 3 例,均为错义变异(3/3, 100%),首次发作年龄 6 个月以上 19 例,其中 5 例为错义变异(5/19, 26.3%)。

结论 CHD2 基因缺陷致癫痫性脑病可在新生儿期即出现惊厥发作。CHD2 基因的错义变异可能有引起癫痫早期发作的倾向。仅表现为神经发育障碍,而无癫痫发作的患儿,也应考虑可能携带 CHD2 致病变异的可能性。

PO-136

CYP2 基因家族多态性与中国汉族人群脂分布间的关系

金力 胡承

上海市第六人民医院

目的 花生四烯酸是一种重要的脂肪酸,它主要通过三种途径代谢,一是经环氧化酶作用产生前列腺素、前列腺素和血栓烷 A₂;二是通过脂氧化酶作用产生羟二十烷四烯酸,主要是 5-HETE、8-HETE、12-HETE、15-HETE 等,并最终生成白三烯;三是细胞色素 P450 (CYP) 途径。细胞色素 P450 代谢途径是花生四烯酸重要的代谢途径,由 CYP2 基因家族代谢产生 EETs, EETs 对代谢具有非常重要的保护作用,具有抗炎,保护心血管和改善胰岛素抵抗的作用。本研究主要从人群水平,研究 CYP2 基因家族的遗传变异是否与代谢紊乱的发生相关。

方法 我们招募了 2304 名中国汉族社区人群,采集其基本临床性状,糖代谢指标和脂代谢指标,也通过磁共振采集这些人群脂分布的信息。并使用 illumina 外显子芯片,对 CYP2C8, CYP2C9 和 CYP2J2 基因外显子区域的遗传变异进行基因分型工作。分析这些基因外显子区域的遗传变异与代谢紊乱发生间的关系。

结果 我们发现 CYP2 基因家族的遗传变异在矫正年龄、性别后与腰臀比和体脂分布存在相关性。CYP2C8 基因区域的突变 F131Y 与腰臀比相关($\beta = -0.07 (-0.11, -0.01)$, $P = 0.01$),该突变也与血管脂肪面积降低相关($\beta = -58.07 (-115.40, -0.72)$, $P = 0.05$)。CYP2C9 区域的遗传变异 rs10509680 也与腰臀比的降低相关($\beta = -0.01 (-0.02, -0.002)$, $P = 0.05$)。CYP2J2 区域的突变 V113M 也与腰臀比降低有关($\beta = -0.08 (-0.14, -0.01)$, $P = 0.03$)。而上述位点与 BMI 及血脂水平无相关性,进一步矫正 BMI 后仍得到类似的结果。提示 CYP2 基因家族的遗传变异与中国汉族人群脂分布相关。

结论 CYP2 基因家族的遗传变异与中国汉族人群脂分布相关。

PO-137

A novel nonsense mutation in MYO15A is associated with non-syndromic hearing loss

马迪 沈姗姗 高慧 郭辉 林玉梅 胡玉华 张阮章 王丽娟 聂锐 王沙燕
Shenzhen People's Hospital

Hearing loss is genetically heterogeneous and is one of the most common human defects. Here we screened the underlying mutations that caused autosomal recessive non-syndromic hearing loss in a Chinese family. The proband with profound hearing loss had received audiometric assessments. We performed target region capture sequencing of 127 known deafness-related genes because the individual tested negative for hotspot variants in the GJB2, GJB3, SLC26A4, and MTRNR1 genes. We identified a novel c.6892C>T (p.R2298*) nonsense mutation and a c.10251_10253delCTT (p.F3420del) deletion in MYO15A. Sanger sequencing confirmed that both mutations were co-segregated with hearing loss in this family and were absent in 200 ethnically matched controls. Bioinformatics and protein modeling indicated the

deleterious effects of both mutations. The p.R2298* mutation leads to a truncated protein and a loss of the functional domains. Our results demonstrated that the hearing loss in this family was caused by novel compound heterozygous mutations in MYO15A, which has implications for genetic counseling and provides insight into the functional roles of MYO15A mutations.

PO-138

Genetic Analysis of Hyperphenylalaninemia in the City of Wuhan.

蔡文倩 胡晞江 戴翔 沈姗姗

Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology

Objective To discuss the variation of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in children with hyperphenylalaninemia (HPA) in Wuhan.

Methods Sanger sequencing was used to detect the PAH gene in 20 children and their parents, including 13 exons of PAH gene and 200 base pair introns upstream and downstream of exons.

Results 36 cases of complex heterozygous mutations in PAH were detected in 40 alleles in 20 children, and the detection rate was 90% (36/40). Mutations were all from their parents. The variation types were R53H (13.89%), R243Q (11.11%), Y356X (11.11%), IVS4-1G>A (8.33%), E108X (8.33%), V388M (5.56%), G312V (5.56%), R241C (5.56%), R111X (5.56%), Y166X (5.56%), L70del (5.56%), F392I (2.78%), L367R (2.78%), R297C (2.78%), R284X (2.78%) and S70C (2.78%). L367R is a new mutation that has not been reported, and F392I was first discovered in Central China. Synonymous mutations V245V (18/36) and L385L (21/36) were detected in more than half families. One child had a clinical classification of tetrahydrobiopterin deficiency (BH4D), but heterozygous mutations in the PAH gene R53H and S70C were detected.

Conclusion In the City of Wuhan, The hot spot variation types of PAH gene in children with HPA are R53H, R243Q, Y356X, IVS4-1G>A and E108X, and the types of gene mutations are diverse and complicated.

PO-139

NEDD4L 基因突变引起脑室旁结节状灰质异位 7 型一例临床与遗传学分析

马健

山东大学齐鲁儿童医院

目的 脑室旁结节状灰质异位 7 型 (Periventricular nodular heterotopia 7, PNH7) 是一种神经元移行异常所致的先天性皮质发育障碍疾病。其主要的特征在于脑发育期间神经元迁移异常, 导致精神运动和语言发育延迟并伴有不同程度的智力障碍; 有些患者可能出现腭裂、2-3 趾并指、癫痫发作、脑皮质发育不良和胼胝体薄等症状。我们对一例临床表现为全面发育迟缓、智力低下、腭裂、癫痫及四肢肌张力低下的患儿进行临床和实验室检查以及全外显子组测序分析, 以明确其遗传学病因。

方法 抽取患儿及其父母外周血, 提取全基因组 DNA, 应用二代测序技术对全外显子组基因进行突变检测、生物信息学预测分析及 Sanger 测序验证。

结果 二代测序发现患儿 NEDD4L 基因 HECT 结构域发生 c.2117T>C (p.Leu706Pro) 杂合突变, 该变异在 ExAC、gnomAD 和 1000G 数据库中频率为 0。HGMD、ClinVar 数据库中未见报道。蛋白功能预测软件 SIFT、PolyPhen2 及 Mutation_Taster 均预测有害。同时该基因表达产物氨基酸序

列保守性分析结果显示, 该位点在不同物种之间具有高度保守性。经 Sanger 测序确定 c.2117T>C 为一新发变异, 但不排除父母存在生殖细胞嵌合体的可能。

结论 患儿 *NEDD4L* 基因 c.2117T>C 突变引起脑室旁结节状灰质异位 7 型, 是迄今国内该病的首例报道。

PO-140

多重荧光定量 PCR 联合染色体微阵列分析在 SRY 基因异常产前诊断的应用价值

袁腾龙 卢建
广东省妇幼保健院

目的 探讨多重定量荧光聚合酶链反应 (QF-PCR) 联合染色体微阵列分析 (CMA) 在 SRY 基因异常的产前诊断的应用价值。

方法 2017 年 4 月至 2018 年 10 月共 21516 例高危孕妇在我中心进行 QF-PCR 检测, 发现 2 例胎儿的 SRY 基因座峰型图谱与胎儿染色体核型分析的性别结果不符。为进一步查找原因, 对这两例胎儿进行 CMA 分析。

结果 病例 1 QF-PCR 结果提示胎儿性染色体为 XY, 但 SRY 基因阴性, 核型结果为 46,XY, CMA 发现 Yp11.2-pter 位置发生 5.2Mb 缺失, 涉及 SRY 等 6 个基因。病例 2 为 QF-PCR 结果提示胎儿性染色体为 XX, 但 SRY 基因为阳性, CMA 发现 Y 染色体 Yp11.2, Yp11.31p11.2 区域有留存, 且留存区域包含了男性性别决定因子 (SRY 基因)。

结论 采用多重荧光定量 PCR 联合 CMA 可以有效避免性染色体基因座变异导致性别误判, 可以有效指导产前诊断患者后续指导及治疗。

PO-141

SWI/SNF 染色质重塑复合物相关基因突变导致的智力障碍疾病

钱琰琰 王慧君 吴冰冰 周文浩
复旦大学附属儿科医院

染色质重塑复合物关键因子突变会导致一系列以智力障碍 (ID) 为主要表现的疾病, 包括 Coffin-Siris 综合征, Nicolaides-Baraitser 综合征以及其他非综合征 ID。这类疾病也可统称为 SWI/SNF 相关智力障碍疾病 (SSRIDD)。我们对该复合物中致病基因进行整理总结, 同时对复旦大学分子诊断中心包含智力障碍等复杂病例的 WES 数据进行解读, 对候选变异位点进行评估, 并结合已报道的文献进行变异性质与表型关系的总结分析。共有 7 个基因检测到候选致病变异。ARID1B 基因的变异多为无义或移码突变, 共有 15 例; 在 SMARCA4 基因上检测到 8 例患者携带变异, 均为错义突变; 在 ARID2、SMARCA2 和 SMARCC2 基因上检测到变异的患者分别为 2、4、1 例; 另外在 ADNP 和 PHF6 基因上分别检测到 1 例已报道的致病突变。文献报道, ARID1B 基因致病突变约占已检测 SSRIDD 致病突变的 62%, 多为无义突变、移码突变等导致蛋白截断的突变。迄今, 已报道与 ID 相关的 ARID1B 基因致病突变超过 100 个, 其中错义突变仅 3 个。我们中心 15 例患者中, 无义突变 8 例, 移码突变 5 例, 另有 2 例是错义突变 (新发突变)。我们中心, 该基因突变占 45%。其中, R1075X 出现在 4 例患者中, 提示可能为中国人热点突变。目前, HGMD 收录的与 ID 相关的 SMARCA4 基因致病/缺失共 18 个, 多为错义突变, 多位于 SNF2_N 和 Helicase_C 结构域 (17/26, 包括本中心病例), 这两个结构域可能为 SMARCA4 基因突变的热点区域。ARID2 基因目前共报道 8 个致病突变, 均为无义突变和移码突变 (包括我们中心)。在 SMARCA2 和 SMARCC2 基因中共检测到 5 个致病突变, 均为新发突变, 3 个错义突变, 1 个移码突变和 1 个非移码突变。综上, 我们发现, ARID1B 和 ARID2 基因突变多为无义突变

和移码突变等导致蛋白截断的严重突变, SMARCA2、SMARCA4 和 SMARCC2 基因上的突变多为错义突变, 这与文献报道的一致。我们对复旦大学附属儿科医院分子诊断中心智力障碍等严重神经系统发育异常的患儿进行基因序列分析, 共在 33 例患者中检测到染色质重塑复合物相关因子的致病/疑似致病突变。为这类患儿的疾病诊断、治疗和遗传咨询提供依据。也为对该复合物中不同基因或基因的不同结构域/不同类型突变在这类疾病致病机制研究中提供基础。

PO-142

LncRNA-MEG3 affects neuroblastoma genesis through mTOR mediated autophagy and may participate in neuron cell differentiation

叶木杰¹ 唐玮滔¹ 刘百慧¹ 马端³ 董岿然¹

1.Department of Pediatric Hepatobiliary Surgery Children's Hospital of Fudan University

2.Key Laboratory of Neonatal Disease Ministry of Health Shanghai

3.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

4.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

Background/Aims Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in children and is responsible for 10% of the mortality resulting from all pediatric tumors. The prognosis of many children malignant tumors has improved by effective treatments. However, high-risk NB is still intractable, with merely 40% of patients achieving long-term survival despite the availability of multiple therapeutic methods. The tumorigenesis and progression of NB is reported to be complex, and is influenced by both the external environment and internal genetic factors. Therefore, the further research investigating the biological targets and underlying molecular mechanism is essential for improving the diagnosis and therapy of NB. Our previous research revealed that MEG3 is associated with NB proliferation and apoptosis, its expression is negatively correlated with the International Neuroblastoma Staging System (INSS) stage. The purpose of this study was to investigate more functions of MEG3 in NB.

Methods Lentivirus-mediated MEG3 up-regulation or down-regulation was performed in the NB cell line SH-SY5Y and SK-N-BE(2)C. The expression levels of MEG3 and other relative genes were measured using qRT-PCR. CCK8 and flow cytometry were used to determine cell viability and apoptosis. The levels of proteins were detected using western blot. Tumor migration and invasion ability was detected by transwell assay. CHIRP assay was used to research DNA and proteins which binds with MEG3. mRFP-GFP-LC3 dual fluorescence autophagy indicator system was performed to study autophagy. Retinoic acid induces cell differentiation and reflect the function of MEG3 in neuron differentiation. Sphere formation assay was used to detect tumor stem cell properties.

Results DNA methylation sequencing found MEG3 promoter region is hypermethylated. Immunoprecipitation experiment revealed that MEG3 promoter region hypermethylation, EZH2 protein of Poycomb Repressive Complex2 and histone deacetylase together lead to the down-regulation of MEG3. Knockdown of MEG induced NB cell viability, migration and inhibited apoptosis. Moreover, up-regulation of MEG3 inhibited cell viability, migration and promoted cell apoptosis. CHIRP assay revealed that MEG3 is related to tumor autophagy and mTOR signaling pathway. mRFP-GFP-LC3 dual fluorescence autophagy indicator system and western blot confirmed that MEG3 is association with autophagy and mTOR signaling pathway. Interestingly, MEG3 binds with Nestin, MAP2 etc in promoter region and protein level, which are correlated to neuron development. Western blot and Immunofluorescence experiment have proved conjectures.

Conclusions Silence of MEG3 contributes to NB genesis and development. In addition to, MEG3 may play an important role in mTOR mediated autophagy and neuron development. MEG probably act as diagnosis and treatment target for children NB in the future.

PO-143

Long-term Use of Opioids Promotes Proliferation and Resistance of Cetuximab in Human Colorectal Cancer via Inducing EGFR Transactivation

陆泓¹ 翁梅琳¹ 陈万坤¹ 缪长虹¹ 马端²

1. Department of Anesthesiology Fudan University Shanghai Cancer Center

2. Institutes of Biomedical Science Fudan University

3. Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

4. Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

Background Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed cancer in male and second in women, about 25% of patients with colorectal cancer have had distant metastases at the time of diagnosis. Chemotherapy is the main treatment for metastatic or locally advanced colorectal cancer. However, traditional chemotherapy drugs have large side effects, poor tolerance, and poor prognosis. Since EGFR overexpression is more pronounced in patients with advanced colorectal cancer (ACRC), Cetuximab is widely used for the treatment of ACRC. Patients with advanced colorectal cancer are often accompanied by cancer pain, which requires long-term use of opioids for treatment. Recent studies have shown that opioids can affect the prognosis of cancer patients, but the specific mechanism remains unclear and is widely under attention.

Objectives To explore the effects and mechanism of opioids on the proliferation and resistance of Cetuximab in human colorectal cancer.

Methods Human colorectal carcinoma cells DLD1 and HCT116 were treated with different concentrations of morphine, respectively, to find the most significant concentration on proliferation and migration, and then use this concentration to see the effect of treatment on proliferation and migration at different times. , the targeted therapeutic drugs, was added to each group to test IC50. Furthermore, naloxone was added to observe the effects of opioid receptor antagonists on proliferation, migration, Cetuximab IC50 and downstream signal pathways. To investigate whether MOR hijacks RTK signaling to modulate the fates of colon cancer cells, RTK array analysis was performed.

Results The cell proliferation rate, migration rate and the number of IC50 in the morphine group were higher than the control group, which is positively related to dose and treatment time. After the addition of opioid antagonist naloxone, all of these phenotypes can be reversed. RTK array analysis revealed that morphine selectively induced the transactivation of EGFR. Western blot result shows the expression of p-EGFR , p-MAPK/ERK and Mu opioid receptor are higher in morphine group. Similarly, the western blot result can be reversed by adding naloxone.

Conclusions The mu-opioid receptor agonist morphine selectively induced the transactivation of EGFR in colon cancer cells, induces phosphorylation of EGFR and activate downstream path MAPK/ERK, along with the increased proliferation and drug resistance to EGFR inhibitors Cetuximab.

PO-144

Identifying SMN1 intragenic mutations using a newly-developed allelic-specific RT-PCR (AS-RT-PCR) method

徐燕¹ 刘宇¹ 戴梦瑶¹ 应晓敏¹ 张静敏¹ 刘晓青¹ 肖冰¹ 余永国¹

1.Xinhua Hospital School of Medicine Shanghai Jiao Tong University

2.Shanghai Institute for Pediatric Research

Background Spinal muscular atrophy (SMA) is caused by homozygous deletions of the SMN1 gene in approximately 95% of patients. The remaining 5% of cases have compound heterozygous mutations with one deleted/converted-SMN1 allele and one mutated allele. SMN1 mutation detection is complicated by the highly homologous SMN2 gene, which remains a challenge in clinical practice for diagnosing SMA patients with a mutated allele.

Methodologies Nine unrelated families that received a SMA molecular diagnosis during 2011-2016 were enrolled in this study. Heterozygous deletions of SMN1 were detected by quantitative PCR, and suspected SMN mutations were scanned through DNA sequencing. A newly developed approach named as allelic specific RT-PCR method (AS-RT-PCR) was used to confirm whether the identified mutation occurred in SMN1 or SMN2.

Results Six SMN1 mutations (c.683T>A, c.22_23insA, c.815A>G, c.19delG, c.551_552insA and c.401_402delAG) were identified in 8 families. The latter three are novel mutations that have not been previously reported. Three families carried the same mutation, c.22_23insA. A rare variant c.84C>T in one family found in SMN2.

Significance of the study This study demonstrated AS-RT-PCR to be a relatively simple and reliable method for the identification of SMN1 subtle mutations. Mutation analysis revealed a distinct ethnic specificity in the SMN1 mutational spectrum and enriched the SMN1 mutation database.

PO-145

Notch4 基因多态性与中国汉族人群肾脏功能及脂代谢的关联研究

汤梦阳

上海市第六人民医院

目的 Notch 通路是一条进化上非常保守的信号通路, 对于胚胎发育有着重要作用。*Notch4* 是人类 Notch 通路上非常重要的受体, 研究证实其在糖尿病小鼠和人类纤维化肾小管细胞中表达增强。本研究旨在分析 *Notch4* 基因多态性与中国人汉族人群肾脏功能及脂代谢的关系。

方法 从上海某社区入选社区居民 2388 人, 完成人体基本参数测量 (包括身高、体重、BMI、腹围等) 及肾脏功能及脂代谢相关指标 (包括血肌酐、尿素氮、血脂血糖等) 的检查。利用外显子芯片对于人群进行外显子组测序, 调取 *Notch4* 基因区域的外显子检测信息。采用多元线性回归模型分析 *Notch4* 区域位点与肾脏功能及脂代谢的关系。

结果 首先校正了年龄、性别、BMI 等混杂因素之后, *Notch4* 基因上 rs2071287 (BETA=-1.106 (-1.75,-0.4625), ??= 7.69'10⁻⁴), rs520692 (BETA=-1.502 (-2.422,-0.5822), ??= 1.39'10⁻³) 和 rs422951 (BETA=-1.138 (-1.905,-0.3707), ??= 3.68'10⁻³) 位点与血肌酐水平显著相关。rs394657, rs429853 和 rs2071286 与血尿素氮水平密切相关 (P=0.0035-0.0064), rs8192575, rs2071285 和 rs2854050 与血 LDL 水平相关 (P=0.0041-0.0081), 而 rs415929, rs520692 和 rs422951 与腹围相关 (P=0.0057-0.01)。

结论 本研究提示 *Notch4* 基因多态性与中国汉族人肾脏功能及脂代谢性状显著相关。

PO-146

儿童单纯性肥胖症肠道菌群构成分析

艾转转 陈瑞敏 袁欣
福建省福州儿童医院

目的 近年研究显示肠道菌群失调与肥胖的发生发展密切相关。男性与女性个体肠道菌群构成不同。目前对单纯性肥胖症儿童的肠道菌群构成相关性研究十分有限，国内外尚无不同性别肥胖儿童肠道菌群构成分析。本研究探讨单纯性肥胖症儿童肠道菌群构成变化及不同性别肥胖儿童肠道菌群种类差异。

方法 收集 2018 年 2 月-2018 年 12 月就诊于福建省福州儿童医院的 5~15 岁单纯性肥胖症儿童以及正常体重儿童作为对照。采集粪便标本，采用 16S rRNA 检测肠道菌群多样性及种类。分析不同性别肥胖患儿的肠道菌群种类差异。

结果 1. 本研究共纳入单纯性肥胖症儿童 50 例（男 24 例，女 26 例，平均年龄 9.67 ± 1.60 岁，平均 BMI 24.69 ± 1.96 ），对照组 24 例（男 11 例，女 13 例，平均年龄 9.08 ± 2.07 岁，平均 BMI 16.09 ± 1.91 ）。2. 肥胖患儿与健康者多样性指数无显著差异（ $P > 0.05$ ）。两组优势菌门均为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门。Lefse 分析结果肥胖组患儿拟杆菌（从门到属）低于对照组儿童；肠球菌（从目到科）、普氏菌（从科到属）、埃希氏菌属均较对照组儿童显著增加。3 对不同性别肥胖患儿肠道菌群分析显示：两组患儿肠道菌群多样性指数无显著差异（ $P > 0.05$ ）；门水平两组菌群构成无显著性差异（ $P > 0.05$ ）；属水平的 *Bilophila*、*Granulicatella*、*Lactobacillus*、*Megamonas*、*Paraprevotella* 及种水平的 *Bacteroides_ovatus* 及 *Bacteroides_uniformis* 在男性及女性患儿存在显著差异（ $P < 0.05$ ）。

结论 单纯性肥胖症患儿肠道菌群失调；性别可影响肥胖患儿肠道菌群构成。

PO-147

200 例原发性闭经患者的细胞遗传学分析

王涛
河南省人民医院

目的 原发性闭经患者遗传学病因分析。

方法 采集外周静脉血，淋巴细胞培养，常规方法收获细胞、制片、G-显带。使用 Cytovision 软件分析中期分裂相 30 个。染色体核型按 ISCN 2016 分析。

结果 200 例患者中，正常核型 113 例，性染色体数目异常核型 18 例，性染色体结构异常核型 54 例，两性畸形 15 例。

结论 染色体核型分析在原发性闭经患者的病因诊断中有着重要意义，性染色体数目、结构异常均可导致女性生殖系统发育异常。

PO-148

New ratios for performance improvement for identifying acyl-CoA dehydrogenase deficiencies in expanded newborn screening: a retrospective study

王本敬 张芹 王挺

the affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University

Objective Some success in identifying acyl-CoA dehydrogenase (AD) deficiencies before they are symptomatic has been achieved via introduction of tandem mass spectrometry. However, there has been several challenges that need to be faced, including excess false positives, the occasional false negatives and indicators selection. The aim of this present study is to select optimal indicators and evaluate their performance for identifying acyl-CoA deficiencies.

Methods 352119 newborns, containing 20 cases, were recruited in this retrospective study.

Results A total of three new ratios, C4/C5DC+C6-OH, C8/C14:1, and C14:1/C16-OH, were selected from 43 metabolites and 903 ratios derived from pairwise combinations of all metabolites via multivariate logistic regression analysis for identifying short chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency, medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency, and very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency, respectively. In both the model-building data and the testing data, the optimal PPVs of C4/C5DC+C6-OH for SCAD deficiency, C8/C14:1 for MCAD deficiency, and C14:1/C16-OH for VLCAD deficiency, were better or identical compared those of indicators, [C4, (C4, C4/C2)], [C8, (C6, C8, C8/C2, C4DC+C5-OH/C8:1)], and [C14:1, (C14:1, C14:1/C16, C14:1/C2)], respectively. In addition, 21 variants in ACADS gene (606885), ACADM gene (607008), and ACADVL gene (609575) were detected in 20 infants with AD deficiency by using high-thorough sequencing based on target capture. A pathogenic variant of c.1031A>G in ACADS gene was found to be a hot spot in Suzhou patients with SCAD deficiency.

Conclusion We had identified three new ratios that could improve the performance for AD deficiencies screening compared to the used indicators. We considered to use C4/C5DC+C6-OH, C8/C14:1, and C14:1/C16-OH as primary indicators for SCAD deficiency, MCAD deficiency, and VLCAD deficiency, respectively, in further expanded newborn screening practice.

PO-149

可变剪接增加单基因转录组和蛋白质组的复杂性和多样性：以 FMR1 基因为例

兰风华 邱萍 严爱贞 徐永君 富显果 杨文静 廖娟 郭小燕 张朵 郑德柱

联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS) 是一种常见的遗传性智力低下性疾病, 其致病基因为脆性 X 智力障碍 1 基因 (fragile X mental retardation 1 gene, FMR1), 编码脆性 X 智力障碍蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP)。FMR1 基因由 17 个外显子和 16 个内含子组成, 其初始转录本存在复杂的可变剪接, 不同类的可变剪接变异体可能编码结构功能各异的 FMRP。然而, 目前对各种剪接异构体的生理功能仍知之甚少。为了研究人外周血 FMR1 基因可变剪接表达, 本研究采用 RT-PCR 及 T 克隆-测序技术检测了 10 份正常人外周血白细胞各可变剪接产物类型并统计其表达丰度, 结果从 505 个 PCR 产物-T 载体重组质粒中共鉴定出 50 种 FMR1 基因可变剪接产物, 其中包括 27 种未报道过的新型可变剪接产物。FMR1 基因可变剪接产物中表达丰度最高的为 ISO 17 和 ISO 7, 两者均涉及外显子 12 的跳跃; 其次为 ISO1 (含有编码区全长序列) 和 ISO13 (采用外显子 17 第二剪接受体位点), 其余各类剪接产物出现频率皆不高于 5.0%。本研究检测出的新型可变剪接产物分别涉及外显子 3、4、11 的跳跃, 内含子 7 中 30bp、

87bp 片段及内含子 9 中 46bp、140bp 片段的插入,这提示人 FMR1 基因的可变剪接产物远比已知的要复杂的多。为了探索新型剪接异构体的剪接机制,本研究通过公认的剪接位点预测服务器 Human Splicing Finder 对其剪接位点进行了生物信息学分析,结果显示 27 种新型剪接产物均具备 3'剪接受体位点和 5'剪接供体位点的剪接信号。为了进一步鉴定本研究中发现的新型剪接产物 ISO51~ISO53 所编码的蛋白在正常人外周血中存在与否,本研究采用针对其 C 端氨基酸序列的特异性抗体,通过免疫印迹技术鉴定人外周血白细胞中该剪接产物的蛋白表达水平,结果显示含来自内含子 9 的大小为 140bp 插入片段的新型转录本编码的蛋白在成人外周血中均有本研究不仅丰富了对 FMR1 基因可变剪接复杂性和多样性的认识,而且为探讨可变剪接对 FMRP 功能影响、探索 FXS 发病机制奠定基础。

PO-150

46,XY 性发育异常与单基因变异的相关性

吴鼎文

浙江大学医学院附属儿童医院

目的 探讨 46,XY 性发育异常 (Disorders of Sex Development,DSD) 的不同表型与单基因变异的关联性,为临床应用提供参考。

方法 收集 137 例临床诊断为 46,XYDSD 的病例,提取外周血基因组 DNA。采用液相捕获技术靶向捕获 2742 个疾病基因,通过高通量测序和生物信息学分析获取基因编码区和临近 10bp 区域的变异,参考 ACMG 分类标准进行分级。将测试病例按临床表型分为“隐睾或小睾丸、尿道下裂、小阴茎或隐匿性阴茎、多种 DSD 表型、性别模糊、综合征型 DSD”共 6 组。分析不同表型与基因变异的阳性检出率、辅助诊断率。

结果 62 例检出具临床参考价值的变异,涉及 SRD5A2、AR、NR5A1、AMH、FGFR1、PROKR2、DMRT1、MAMLD1、WT1、ZEB2、AKR1C2、CHD7、CYP17A1、DMRT2、FGD1、FRAS1、GATA4、MAP3K1、POR、SAMD9、TACR3、VANG1、WNT5A 共 23 个基因,综合阳性检出率为 45.26%。其中 36 例检出能解释临床表型的基因变异,涉及 SRD5A2、AR、NR5A1、AMH、FGFR1、PROKR2、DMRT1、MAMLD1、WT1、ZEB2 共 10 个基因,辅助诊断率为 26.28%。隐睾或小睾丸、尿道下裂、小阴茎或隐匿性阴茎、多种 DSD 表型、性别模糊、综合征型 DSD 的阳性检出率分别为 8.33%、26.32%、38.71%、57.14%、86.36%、66.67%,其辅助诊断率分别为 0.00%、15.79%、16.13%、28.57%、63.64%、50.00%。

结论 1、单基因变异是 46,XYDSD 的重要遗传学病因,基因变异的阳性检出率和辅助诊断率均与临床表型的多样性及严重程度正相关;2、靶向捕获疾病基因联合高通量测序可作为“性别模糊、综合征型 DSD、多种 DSD 表型”46,XYDSD 遗传学测试的首选方法。

PO-151

Two patients with PRRT2 homozygous variants : Progress of rare clinical phenotypes and novel genetic variants

张含滋 陈倩

Department of Pediatric Neurology Capital Institute of Pediatrics, Beijing,China

Purposes Homozygous variants in proline-rich transmembrane protein-2 (PRRT2) can worsen the patients' condition with aggravated neurological disease and frequent developmental disabilities. This study presents the clinic phenotypes and genetic findings of two patients with PRRT2 homozygous variants, and conclude the relationship between the clinical phenotypes and the PRRT2 homozygous variants.

Methods Two patients were enrolled in the Department of Neurology, Children's Hospital of the Capital Institute of Pediatrics in 2017 and 2018. We analyzed the clinical manifestations, the treatment, the metabolic screening and the total exon gene detection results.

Results Both of the 2 patients suffered from benign familial infantile seizures (BFIS) during infancy and developed to infantile convulsion and paroxysmal choreoathetosis (ICCA) after 2 years of age and they both suffered from mental retardation and carried PRRT2 homozygous variants. For Patient 1, the genetic results of the targeted exome sequencing (TES) identified a PRRT2 homozygous frame-shift variant, c.649dupC resulting from uniparental disomy (UPD). For Patient 2, it was determined that the PRRT2 gene carried a homozygous variant c.913G>A (p.G305R). The patient with PRRT2 homozygous variant resulting from UPD had autistic behaviors.

Conclusions Our findings expand the clinic spectrum of the PRRT2 homozygous variant and identified a previously unreported PRRT2 homozygous variant resulting from UPD. The data provided new evidence to confirm that not only the typical homozygous PRRT2 biallelic variants but also the PRRT2 homozygous variants resulted from UPD may give rise to the PRRT2 related clinical phenotype progress from BFIS to ICCA and they can both worsen their clinical phenotypes with mental-motor retardation and autistic behaviours. We hypothesize that UPD resulting in PRRT2 homozygous variants could cause autistic behaviours in patients.

PO-152

BRAF 基因突变以局灶性肌阵挛发作为特征的多发性黑子综合征一例

樊超 杨莉 赵娟 李玉芬 徐丽云
临沂市人民医院

目的 探讨一例 BRAF 基因突变以局灶性肌阵挛发作为特征的多发性黑子综合征患儿的临床特征和基因突变。

方法 回顾性分析及随访观察本院收治的以局灶性肌阵挛发作及惊跳反应为特征的多发性黑子综合征 1 例，对其起病年龄、癫痫发作类型，发育落后程度，体格检查及视频脑电图、头颅 MRI、发育商、血尿筛等检查，以及家族史等临床资料进行分析，并对其家系行全外显子检测。

结果 患儿男，2 岁 7 个月，生后 10 天至今频繁出现声音刺激、惊吓后或自发全身快速抖动 1-数下，右侧及双侧上肢著，醒睡期均有。LEV 及 CZP 联合治疗无明显疗效。目前可扶站，会认人，能主动抓物，仅会称谓语表达。家族史无特殊。查体：特殊面容，眼距宽，左眼斜视，漏斗胸，头围 50cm，皮肤躯干及右脚底多处“黑子”0.5-4mm。头颅 MRI 未见明显异常；数次 V-EEG 示左侧及双侧中央、顶及中线区为主棘波、棘慢波发放，监测到局灶性肌阵挛发作，频繁惊吓诱发或自发惊吓反应；发育商：语言 DQ 30，其它能区：DQ 均在 22-30 之间；血尿筛未见明显异常；基因检测发现 BRAF c.1495 A>G，p.K499E，新生及新发突变，ACMG 评级证据 PS2+PS1+PM1+PM2+PM，为致病性变异。

结论 BRAF c.1495 A>G 基因突变可导致多发性黑子综合征，并以难治性局灶性肌阵挛发作、惊跳反应及重度发育迟缓为特征。

PO-153

MMACHC 基因 5'-UTR 区缺失变异的致病性分析

杨俊 王永清 杨永飞 田婵 乔杰
北京大学第三医院

目的 鉴定一个罕见病家系的致病基因并进行临床诊断，进一步研究分析候选变异的致病性。

方法 本研究收集了一个有不良生育史的家系，家系中的夫妻曾先后生育三个孩子，男婴和其中一女婴均在出生后 20 天出现少吃少哭等临床表现，女婴头颅 MRI 及脑部 CT 显示患儿小头畸形、双侧额颞叶发育差、重度贫血等，提示可能为遗传代谢类疾病。两患儿最终于出生后 40 天夭折。我们应用全外显子靶向二代测序（WES）的方法对家系中的三人进行测序分析，对得到的变异数据进一步筛选，并通过 Sanger 测序进行验证。此外，对非编码区的变异通过荧光素酶报告基因实验进行致病性分析。本研究分别将候选基因的完整非编码区和缺失非编码区连接在 pGL3-promotor 上构建野生型和突变型载体，并将表达萤火虫荧光素酶的 pGL3-promotor 载体和表达海肾荧光素酶的 pRL-TK 载体共转染 HEK 293T 细胞，通过检测荧光素酶的活性探究非编码区对编码区的调控作用。

结果 通过对 WES 获得的变异结合先证者的临床表现进行分析筛选，我们发现先证者的母亲携带有一个 MMACHC 基因的无义突变，而先证者的父亲携带了包含有 MMACHC 基因 5'-UTR 一部分约 1.1kb 的缺失。家系中健康的孩子只携带一个遗传自母亲的 MMACHC 基因的无义突变。此外，荧光素酶报告基因实验的结果表明，带有 MMACHC 基因 5'-UTR 缺失的突变型载体的荧光素酶活性显著低于带有 MMACHC 基因完整 5'-UTR 的野生型载体，这表明 5'-UTR 的部分缺失导致 MMACHC 基因的表达被抑制。

结论 该家系已死亡的两个患儿为甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患者，其致病基因为 MMACHC 基因，致病变异为该基因的一个母源的无义突变和一个父源的 5'-UTR 区的缺失变异。本研究首次发现了 MMACHC 基因上可以导致严重的早发型甲基丙二酸血症的 5'-UTR 区变异，并进一步验证了该缺失变异对 MMACHC 基因的表达具有正调控作用。

PO-154

安徽地区 521 例不育不孕人群细胞遗传学分析

余娟平 任远亮 袁金萍 魏琦 李晓华 常中宝 袁征 申梦来
合肥金域医学检验实验室有限公司

目的 通过对不孕不育人群染色体进行细胞遗传学分析，探讨不孕不育与染色体异常之间的关系，为不孕不育人群的诊断提供依据。

方法 对 2018 年 4 月-2019 年 3 月，在本实验室检测的 521 例不孕不育患者的外周血进行淋巴细胞培养，经过 G 显带技术进行细胞遗传学分析。

结果 521 例样本中，核型异常 46 例，总异常率达 8.83%。男性 210 例，核型异常 27 例，异常率 12.86%。其中数目异常 5 例，均为 47, XXY 核型；结构异常 5 例，多态性 17 例。女性 311 例，核型异常 19 例，异常率 6.11%。其中数目异常 3 例，结构异常 3 例，多态性 13 例。男性核型异常率明显高于女性患者，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。总异常率与北京（10.3%）、湖北宜昌（7.96%）等地的报道接近，高于厦门（2.92%）、广西（2.99%）地区，低于济南（13.08%）、长沙（19.73%）、上海（14.4%）等地区。

结论 染色体异常是不孕不育的重要原因，对于久治不愈或反复流产等不孕不育患者进行染色体核型分析，对不孕不育原因的排查有重要作用。

PO-155

广东地区不同孕周胎儿颈项透明层厚度的分析

唐斌 黄演林 陈柯艺 钟志成 刘攀 骆明勇
广东省妇幼保健院

目的 分析广东地区人群的胎儿颈项透明层（nuchal translucency, NT）厚度与头臀径（CRL）的关系，以及 NT 在不同孕周的范围。

方法 收集本院孕早期（11~13+6 周）进行超声筛查且妊娠结局良好的 24832 例单胎病例，孕 11 周、12 周、13 周的胎儿例数分别为 1694 例、13323 例、9815 例。参照英国胎儿基金会的标准超声测量胎儿 CRL 及 NT 厚度。

结果 孕 11 周周胎儿 NT 厚度的第 50 百分位数为 1.1 mm，第 95 百分位数为 1.9 mm；孕 12 周胎儿 NT 厚度的第 50 百分位数为 1.4 mm，第 95 百分位数为 2.1 mm；孕 13 周胎儿 NT 厚度的第 50 百分位数为 1.6 mm，第 95 百分位数为 2.3 mm。其回归方程为：预期 NT 厚度（mm）=0.020×CRL+0.213（R²=0.109，P<0.001）。

结论 NT 厚度随着孕周的增加而增厚，采用恒定值做为参考值是不恰当的，应按不同的孕周对应不同的参考范围。

PO-156

MIF 基因与社会因素相互作用对精神分裂症的影响

方钰 崔东红
上海市精神卫生中心

目的 探讨巨噬细胞迁移抑制因子（Macrophage migration inhibitory factor, *MIF*）与精神分裂症（schizophrenia, SZ）发病风险的关联及 *MIF* 与社会因素相互作用对疾病的影响。

方法 纳入 810 例 SZ 患者和 490 例健康对照，对 4 个单核苷酸多态性位点 rs17004038、rs2096525、rs755622 及 rs5844572（CATT₅₋₈）进行基因分型，利用自编量表、阳性和阴性症状量表（Positive And Negative Syndrome Scale, PANSS）进行临床评估。使用 SHEsis 进行关联分析并采用 Logistic 回归、析因方差分析探究 *MIF* 与社会因素互作对 SZ 的影响。

结果 关联分析显示 rs17004038 等位基因及基因型频率在病例组和对照组间差异有统计学意义（均 $P<0.001$ ），尤其是在女性中（ $P<0.001$ ）。Logistic 回归显示 rs17004038 与吸烟互作增加 SZ 的发病风险（OR [95% CI]=9.15 [1.07, 77.97], $P=0.043$ ）。析因方差分析显示 rs5844572（CATT₅）与吸烟互作对 PANSS 阳性症状评分有显著影响（ $P=0.008$ ），rs17004038 与性别互作，rs75622、rs2097525 及 rs5844572（CATT₇）与社会支持互作均对 PANSS 阴性症状评分有显著影响（均 $P<0.05$ ）。

结论 *MIF* rs17004038 可能是中国汉族人群 SZ 的致病位点，且 *MIF* 与社会支持、吸烟等因素互作显著影响 SZ 的发病及病情严重程度。

PO-157

Genetic analysis of a case of mosaic trisomy 21 associated with autism spectrum disorder

王雷雷 闫冬梅 赵亚丽 仝娇 Xinxin Tang 王志伟 杨舒婷
Lianyungang Maternal and Child Health Hospital

Objective To investigate the genetic cause for a child with autism spectrum disorder (ASD) and congenital heart disease through molecular cytogenetic analysis, and to explore the application value of whole exome sequencing(WES) and low-coverage massively parallel copy number variation sequencing(CNV-seq) technology based on high-throughput sequencing in clinical diagnosis.

Methods G-banded karyotyping was performed for the patient and his parents. The patient's genome DNA was analyzed by WES and CNV-seq, and validated by chromosomal microarray analysis (CMA).

Results The karyotype of the patient was 46, XY, and both his parents had normal karyotype. The WES test results showed that no pathogenic mutations were found in the sample, and hot

genes related to autism and autism spectrum disorders searched in public databases were not found possible pathogenic mutations as well. But CNV-seq showed 47, XY, +21[10%]/46, XY[90%], which indicated mosaic trisomy 21 of the patient, and weren't found other abnormal chromosome fragments. The result of CMA showed that the Weighted log2 Ratio of chromosome 21 was higher than other chromosomes, suggesting that the child has mosaic trisomy 21, which was consistent with that of CNV-seq.

Conclusion Except for the Down syndrome, the low proportion of trisomy 21 was associated with ASD. WES and CNV-seq could provide accurate genetic diagnosis for unexplained patient with ASD.

PO-158

卵泡液中激素和血管内皮因子浓度与染色体三体妊娠相关性研究

赵晓曦 梁琳 武艾宁 于荣鑫 万晓文
内蒙古医科大学附属医院

目的 探讨卵泡液中激素和血管内皮因子浓度与三体妊娠发生的关系，为改进促排卵方案提供科学依据。

方法 选择 2017 年 6 月-2018 年 8 月间在我院生殖中心因输卵管原因或男方因素不孕行体外受精-胚胎移植治疗患者 245 例作为研究对象，在取卵时留取卵泡液。随访患者妊娠情况，对其中流产的 15 例患者做了胚胎染色体检查，发现三体妊娠胚胎 9 例。以 9 例三体妊娠患者卵泡液作为研究组，为每位三体妊娠孕妇选取 5 例与其年龄相同，体外受精-胚胎移植治疗后生育正常儿的孕妇卵泡液作为对照组。检测卵泡液中血管内皮因子（VEGF）；促卵泡生成素（FSH）；促黄体生成素（LH）；雌激素（E）；抗缪勒管激素（AMH）浓度。应用条件逻辑回归方法分析卵泡液中激素和 VEGF 浓度与三体妊娠发生关系。

结果 VEGF 和 FSH 浓度与染色体三体妊娠发生存在关联。VEGF 浓度与三体妊娠成负相关（ $\beta=-0.042$ ；OR=0.959；95%CI 0.927-0.991， $P=0.013$ ）；FSH 浓度与三体妊娠成正相关（ $\beta=0.759$ ；OR=2.136；95%CI 1.248-3.655， $P=0.006$ ）。

结论 降低卵泡液中 FSH 浓度，提高卵泡液中 VEGF 浓度，对于减少辅助生殖治疗中三体妊娠发生会起一定作用。

PO-159

1183 例不孕不育地中海贫血患者地贫基因分型及筛查漏筛分析

林琪茵 孔舒 孙筱放
广州医科大学附属第三医院

目的 调查来我院就诊的不孕不育地中海贫血（地贫）患者的地贫基因型分布特征，并分析地贫筛查的漏筛原因。

方法 选择 2015 年 7 月至 2018 年 5 月在广州医科大学附属第三医院同时进行地贫筛查及地贫基因诊断检查，并确诊为地贫基因携带者的不孕不育受检者 1183 例，采用一管法检测红细胞渗透脆性和标准的血液学分析技术检测 MCV、MCH 和血红蛋白 A₂，采用裂口 PCR（gap-PCR）检测 α -地贫基因和 PCR-反向斑点杂交法（PCR-RDB）检测 β -地贫基因。

结果 ①在这 1183 例确诊为地贫基因携带的不孕不育患者中， α -地贫携带者 828 例，以--SEA/ $\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型为主，占 77.54%。 β -地贫 300 例，以 CD41-42、IVS-II-654/N 基因型为主，占 78.67%。 α -地贫结合 β -地贫 53 例，稀有型地贫 2 例。②地贫筛查漏筛 79 例，其中 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 36

例、 $\alpha^{ws}\alpha/\alpha\alpha 24$ 例、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha 17$ 例、稀有型 2 例。漏筛病例多为静止性 α -地贫，其血红蛋白 A₂、MCV、MCH 均值分别为 2.74、87.24、28.11，97.4% 的漏筛患者其筛查指标达不到诊断截断值。

结论 应加强对不孕不育患者地中海贫血血液学筛查和基因诊断，以预防重型地中海贫血患儿的出生，达到优生优育的目的；静止性 α -地贫易发生漏筛，实验室应定期进行数据分析，及时调整各筛查指标的最佳诊断截断值，减少漏筛。

PO-160

免疫球蛋白 Fc 段受体基因多态性与川崎病的相关性分析

王国兵 温鹏强 梅洁花 刘琮 杨军 李成荣
深圳市儿童医院

目的 探讨免疫球蛋白 FC 段受体 (FCGR) 基因多态性 (SNPs) 与 KD 血管损伤、IVIG 治疗敏感性的相关性。

方法 以来自不同地区和家系的中国 KD 患儿 312 例及正常健康儿童 196 例为研究对象，采用 Sanger 测序法检测 KD 患儿及正常人群 FCGR2A、FCGR2B、FCGR3A、FCGR3B 基因启动子区和编码区 SNPs；采用多因素回归法分析 FCGR 基因 SNPs 与 KD、IVIG 治疗敏感性和冠状动脉损伤的关系。

结果 (1) KD 及正常对照组 FCGR2A、FCGR2B、FCGR3A 和 FCGR3B 基因启动子和编码区分别发现 4、25、2、6 种 SNP，其中 FCGR2A 501A/G 不同基因型在 KD 患儿及正常对照组中存在显著性差异 ($P < 0.05$)，且 KD 患儿 501A 等位基因频率明显高于对照组 ($P < 0.05$)，其它 37 种 SNPs 各组间无显著性差异 ($P < 0.05$)；(2) FCGR2A 501A/G 不同基因型在 KD 合并冠状动脉损伤及无冠状动脉损伤组中存在统计学差异，且 KD 合并冠状动脉损伤患儿 501A 等位基因频率明显高于无冠状动脉损伤组 ($P < 0.05$)；(3) 比较携带 FCGR2A 501A/A、A/G、G/G 三种不同基因型的 KD 患儿中 IVIG 非敏感性 KD 发生率，发现携 FCGR2A 501A/A 基因型的 KD 患儿 IVIG 非敏感性发生率显著高于携带 501G/G 基因型的患儿 ($P < 0.05$)。

结论 FCGR2A 501A/G 或可作为 KD 易感及 IVIG 治疗预后的遗传学标志。

PO-161

骨髓移植对 Y 染色体 AZF 微缺失检测及男性不育的影响

高慧 郭辉 王沙燕 王丽娟 马迪 聂锐 张阮章 胡玉华 林玉梅
深圳市人民医院

目的 研究分析骨髓移植男性患者 AZF 基因在不同组织来源样本中的缺失情况，探讨骨髓移植对 Y 染色体 AZF 基因微缺失检测及男性不育的影响。

方法 男性患者，32 岁，因少弱精不育两年，拟行人工辅助生殖来本院就诊；荧光 PCR 法检查外周血 Y 染色体 AZF 微缺失为女性信号，AZF 基因 a、b、c 区均缺失，外周血培养核型分析结果为 46,XX。为明确核型及分子遗传结果与表型不符的原因，召回患者询问病史，并收集该患者外周血和精液组织，利用 MLPA 的 p360 试剂盒分析其 AZF 基因 a、b、c 区的缺失情况，应用 MLPA 的 p095 分析性染色体，Power-Plex21 System 试剂盒 (Promega 公司) 的 STR 位点分析外周血与精液的生物学关系。

结果 通过询问病史，患者 2014 年已正常生育一子，在两年前因患骨髓增生异常综合征而进行了造血干细胞移植，供体为其胞妹，移植前骨髓染色体核型分析结果为 46,XY,del(13)(q12q22)[2]/46XY[21]，移植后外周血中 CD3+ 和 CD56+ 细胞的供者来源细胞所占比例为 100%，提示为供体来源细胞完全嵌合状态。对该患者外周血和精液样本进行 MLPA 和 STR

分析结果显示：外周血中未检测到 Y 染色体信息，AZF 基因 a、b、c 区全部缺失，提示为女性来源的遗传信息；精液样本中可检测正常 Y 染色体信号，AZF 基因未见缺失，提示为男性来源的遗传信息；STR 亲缘性分析显示外周血与精液样本来自不同个体，但两者之间为全同胞关系。

结论 骨髓移植患者外周血已被供体完全取代，进行外周血基因检测（包括 Y 染色体 AZF 基因）不能反应其真实的基因信息，所以本报道中案例出现了外周血基因检查结果与少弱精临床症状严重不符。因此，临床中遇到骨髓移植患者，应针对患者选择精液或其他组织样本代替血液进行遗传分析。一般认为骨髓移植不会影响男性患者的生育功能，但本报道中案例在骨髓移植 2 年后，虽然没有自身 AZF 基因缺失，也发生了生精功能的降低导致不育，骨髓移植治疗过程可能是造成生殖腺受损的原因，骨髓移植男性患者如有移植后生育的需要，应考虑在移植前进行精子的保存。

PO-162

31 例克氏综合征患者核型、睾丸体积及生殖激素水平分析

马一婧

宁夏医科大学总医院

目的 探讨克氏综合征(Klinefelter syndrome, KFS)患者核型特征及睾丸体积与生殖激素水平的关系。

方法 收集 31 例克氏综合征患者和 10 例正常生育男性进行体格检查、染色体核型分析、睾丸体积测量、生殖激素水平检测并进行对比研究。

结果 KFS 组睾丸体积明显低于对照组，KFS 组生殖激素 FSH、LH 水平明显高于对照组，T 水平明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。KFS 组左、右侧睾丸体积与 FSH、LH 值呈负相关($P < 0.05$)。

结论 克氏综合征患者的临床特征可能与其染色体核型组成中增加了一条 X 染色体而产生的剂量效应有关，睾丸体积与生殖激素之间有一定的相关性。

PO-163

努南综合征基因型与临床表型的相关性研究

江转南

中山大学孙逸仙纪念医院

目的 报道 7 例不同基因突变位点的努南综合征，探讨其基因型与临床表型的关系。

方法 通过分析我院经基因测序确诊的 7 例 NS 患者的临床特点及基因类型，发现基因型与其临床表型的联系。

结果 7 例 NS 患儿均有身材矮小和特殊面容的临床表现，面容特征异质性比较大，个别表现为先天性上睑下垂、外旋低耳位、颈短、颈蹼或后发际线低等。其他系统异常可表现为肥厚型心肌病、严重的双下肢淋巴发育不良、癫痫等。其中 3 例头颅 MR 发现小脑幕下疝。

结论 努南综合征是 Ras 通路相关疾病中常见的一种疾病类型，其发病率达 1/2500-1/1000，属于常染色体显性遗传病。NS 可由 12 种基因突变引起，较为常见的 3 种基因分别为 PTPN 11、SOS1 和 RAF1，并且 NS 患者的基因型和临床表型存在一定的相关性。

PO-164

Analysis of genotype and phenotype in a cohort of Chinese familial adenomatous polyposis (FAP) patients

赵子夜¹ 李白容² 刘小双¹ 赵权权¹ 于恩达¹ 徐晓东¹
1.Shanghai Changhai Hospital 2.Airforce Specialty Medical Center

Objective: Familial adenomatous polyposis (FAP) is one of the important colorectal cancer syndrome, which is characterized by multiple colonic adenomas and many extra-colonic features. APC gene has been identified as the causative gene in FAP and has been detected in most of FAP patients. the second leading death cause in FAP patients. The aim of this study was to analyze the genotype and phenotype in a cohort of Chinese FAP patients.

Methods: We identified 23 FAP probands in 64 FAP patients who received treatment in our department between 2016 and 2019. We performed APC mutation detection in these probands. Moreover, information of demography and natural history was also analyzed.

Results: The probands included 9 man and 14 women, whose median age were 41.7 (17 to 69). Of them, 20 patients had family history, and 3 patients didn't have that. Colectomy was performed in 17 patients, of whom 6 had colorectal cancers, and 6 patients received continuous colonoscopic surveillance. 6 patients had extra-colonic features, and 3 patients had desmoid tumors. Within these 23 probands, mutation detection was performed in 21, and 18 of them had APC mutation detected.

Conclusion: Our findings will provide clues that may help physicians in FAP treatment and surveillance.

PO-165

2017-2018 年单中心 206 例疑似神经系统遗传病患者的基因分析

胡亚芳 管玉青 蒋海山 邓镇 王群 彭郁 汪鸿浩 朱佳佳 陈金玉 刘晓佳 周亮 赵德强 吴齐恒 宋玮 冀雅彬
吴永明 尹恕 王冬梅 郑卉 王胜男 林镇洲 彭宇琴 潘速跃
南方医院

目的与方法 利用基因包目标捕获测序技术、医学全外、全外显子组测序技术、线粒体基因组。并结合毛细血管电泳动态重复突变分析或 MLPA 技术对 206 例疑似神经系统遗传病患者进行基因分析以寻找致病基因。

结果 病例收集自 2017 年 1 月-2018 年 12 月, 共 206 例, 检出致病性变异共 70 例, 可疑致病变异 13 例, 临床意义未明变异 (VUS) 经家系验证和生物学功能验证升级为可能致病性变异 6 例, VUS 经家系验证和生物学功能验证降级为可能良性变异 10 例, 其他待确定临床意义未明 33 例, 阴性检出 74 例。主要检出的病种为: 假肥大型肌营养不良 13 例 (DMD)、脊髓小脑共济失调 8 例 (SCA3 4 例、SCA1 2 例、SCA2 1 例、SYNE1 1 例)、腓骨肌萎缩症 8 例 (GJB1 3 例、PMP22 1 例、MPZ 1 例、NEFL 1 例、MFN2 1 例、CDRT15 1 例)、肯尼迪病 5 例 (AR)、强直性肌营养不良 DM1 型 4 例 (DMPK)、脊髓型肌肉萎缩症 3 例 (SMN1)、CADASIL 综合征 3 例 (NOTCH3)、遗传性痉挛性截瘫 2 例 (ATL1、KIF1A)、肢带型肌营养不良 2 例 (DYSF、CAPN3)、早发型家族性阿尔茨海默症 AD3 型 2 例 (PSEN1)、迟发型阿尔茨海默症 1 例 (APOE)、早发性共济失调伴动眼失用症 1 例 (APT1)、脑组织铁沉积性神经变性病 1 例 (PANK2)、正常钾型周期性麻痹 1 例 (SCN4A)、脑腱性黄瘤症 1 例 (CYP27A1)、遗传性淀粉样变性周围神经病 1 例 (TTR)、蛋白 C 缺乏性遗传易栓症 1 例 (PROC)、多巴反应性肌张力障碍 1 例 (GCH1)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症 6 型不伴额颞痴呆 1 例 (FUS) 等。

结论 本中心近 2 年全外显子组或临床医学外显检测总阳性检出率为 43.2%, 对临床的诊断与治疗有一定的指导作用。对于阳性检出的患者, 我们进一步进行了遗传咨询及家属风险排查, 以达到早期预防的目的。临床意义未明变异是目前基因检测行业的瓶颈。对于此类变异的病例, 需要进一步

通过家系验证、蛋白功能预测、生物学功能验证仍未能明确其变异类型者，需进一步随访或进行必要测序数据重新分析，以明确患者的致病原因。

PO-166

大前庭水管综合征耳聋患儿 SLC26A4 基因突变分析

戴翔
武汉儿童医院

目的 应用基因检测技术分析大前庭水管综合征耳聋患儿 SLC26A4 基因突变情况，寻找患者的耳聋病因，为其提供遗传咨询。

方法 收集 4 个大前庭水管综合征家系和 153 名散发病例的外周血样本和临床资料；应用聚合酶链反应（PCR）和直接测序，对患者和家属进行 SLC26A4 基因突变检测。

结果 家系中有 3 名患者发现 SLC26A4 c.919-2A>G 纯合性突变，其父母均为单个等位基因突变的杂合携带者；另外 1 名患者系 SLC26A4 c.919-2A>G/H723R 复合杂合性突变，其父母分别为 c.919-2A>G 杂合性突变和 H723R 杂合性突变的携带者。在 153 例散发病例中发现 7 例 c.919-2A>G 纯合性突变和 2 例 c.919-2A>G/H723R 复合杂合性突变。H723R 纯合突变 1 例。

结论 SLC26A4 c.919-2A>G 纯合性突变和 SLC26A4 c.919-2A>G/H723R 复合杂合性突变为致病突变，是导致大前庭水管综合征的常见病因。耳聋基因 SLC26A4 的突变检测将有助于临床对大前庭水管综合征的诊断。

PO-167

管聚集肌病的临床表型及遗传学研究

刚蕾¹ 刘秀娟¹ 徐春晓¹ 赵亚雯¹ 张巍¹ 王朝霞¹ 袁云¹

1.北京大学第一医院

2.Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, UK

3.MRC Centre for Neuromuscular Diseases, Institute of Neurology, University College London, UK

目的 管聚集是骨骼肌纤维中一种罕见的异常膜性结构聚集，具有广泛的临床异质性，推测钙平衡的异常调节和受损的 N-糖基化功能是管聚集形成的病理机制。本实验对 102 例管聚集肌病患者的临床表型及其遗传机制进行研究。

方法 102 例经过肌肉活检确诊的管聚集肌病患者分别来自北京大学第一医院（N=68）和英国国家神经内科和神经外科医院（N=34）。采用全外显子测序和靶向测序技术对 62 例病人进行基因检测，并通过 Sanger 测序对筛选出的变异进行确认。

结果 这组患者中，68 例为中国人，6 例高加索人，1 例印度人。有明确家族史的 19 例。男性 93 例（91.2%），女性 9 例（8.8%）。发病年龄从出生至 67 岁。最常见的临床表型为周期性麻痹（25.5%，26/102），其次为运动诱发肌痉挛（7.8%，8/102），酒精中毒性肌病（7.8%，8/102），遗传性管聚集肌病（5.9%，6/102），先天性肌无力（4.9%，5/102），先天性肌强直（2.0%，2/102）和代谢性肌病（2.0%，2/102）等。基因分析发现 22 例患者带有 6 个已知基因（STIM1、ORAI1、PGAM2、SCN4A、CASQ1、GFPT1）的已知突变或新的可致病性变异，占该组病人的 21.6%。其中有 9 例带有 SCN4A 基因变异，而 T704M 为最常见变异（4/9）；8 例带有肌管系统相关基因变异（STIM1、ORAI1、CASQ1）；3 例带有 N-糖基化功能相关基因变异（GFPT1）。此外，1 例患者带有 1 个候选基因 - ALG14 功能实验验证的致病性复合杂合变异；1 例患者证实带有 DMD 基因大片段缺失。

结论 这是目前最大的管聚集肌病患者队列。肌纤维内管聚集均易出现在男性患者，周期性麻痹和运动诱发肌痉挛为最常见临床表型，SCN4A 突变为最常见基因型。管聚集的形成可源于肌管系统

和 N-糖基化功能相关基因变异导致的异常钙平衡，也可继发于其他原因引起的内环境失衡。本研究扩展了管聚集相关临床谱系和基因突变谱系。

PO-168

以高尿酸血症为首发症状的 Ia 型儿童糖原累积症（GSD）病例报道并文献复习

李濛 李弢
武汉大学人民医院

目的 报告 1 例以高尿酸血症为首发症状、临床表现不典型的 Ia 型 GSD 的病例，以提高对以非典型儿童 GSD 的早期识别诊断及认识。

方法 回顾性分析，收集患儿全部临床资料并查阅文献。

结果 患儿，女，11 岁；因“发现尿酸升高 2 年余，发现尿素氮升高 11 天”入院，期间监测血尿酸波动在 600-1250 $\mu\text{mol/L}$ ，无其他不适。既往史及个人史无特殊。祖父和父亲高尿酸血症病史，其父肾结石病史且伴关节疼痛。查体无明显异常。辅检：尿常规异常；肾功能示 Cr、BUN 升高；腹部 CT 示肝左叶低密度灶。入院诊断：高尿酸血症；肾功能不全；泌尿道感染？肝血管瘤？。入院后辅检：血常规、CRP 及 PCT 未见异常；血生化示转氨酶、白/球蛋白、UA、C1q、TCh、TG 等明显升高；CER 正常；尿 UA 明显升高。腹部 CT 及增强提示肝左叶肿瘤性病变；骨 ECT 及甲状腺彩超正常，肝脏病理检测考虑为糖原贮积病所致。基因检测发现 G6PC 基因的 2 个变异，关联疾病为 GSD Ia 型。手术治疗后效果良好，目前饮食控制治疗，血尿酸控制良好。

结论：本例患儿确诊为 Ia 型 GSD，于儿童期起病，以高尿酸血症为首发症状，无低血糖、发育迟缓等典型症状，较为罕见。GSD 发病率低，临床表现差异大，容易漏诊、误诊误治，早期诊断、合理治疗及饮食指导对本病预后非常重要。

●产前诊断●

PO-169

2463 例 Y 染色体 AZF 基因检测结果分析

靳旺杰 黎倚红 杨芳 钟梅 李莉艳
南方医科大学南方医院

目的 明确 Y 染色体 AZF 基因检测在原发性不孕不育诊断中的重要性，了解 AZF 基因各种突变类型所占比例。

方法 采用多重 PCR 法结合琼脂糖电泳法对 Y 染色体 AZF 基因进行检测，分析我室近十年的检测结果。

结果 2463 例送检样本中共发现 192 例阳性病例，总阳性率为：7.8%。其中，AZF 基因 A 区缺失 5 例，占比：0.2%；B 区缺失 12 例，占比：0.5%；C 区缺失 136 例，占比：5.5%；B 和 C 区联合缺失 26 例，占比：1.1%；A、B 和 C 区联合缺失 13 例，占比：0.5%。

结论 Y 染色体 AZF 基因微缺失可以导致男性患者无精或少弱畸精子症，其严重程度与 AZF 基因缺失区域和范围相关。其中，AZF 基因 C 区缺失最为常见，B 和 C 区联合缺失次之，A 区缺失病例最少见。

PO-170

8629 例羊水染色体非整倍体异常核型和产前诊断指征分析

李亚星

柳州市妇幼保健院

目的 了解柳州地区行产前诊断胎儿羊水染色体非整倍体异常核型检出情况，分析不同产前诊断指征与染色体非整倍体异常核型的关系。

方法 选择 2017 年 1 月至 2018 年 11 月到我院就诊符合产前诊断指征的孕妇 8629 名，行羊膜腔穿刺检查胎儿染色体核型。

结果 染色体非整倍体异常核型检出率为 3.03% (262/8629)，包括 203 例常染色体非整倍体，59 例性染色体非整倍体。其中三体综合征例数最多，占异常核型的 77.48% (203/262)，以 21-三体最常见，为 152 例，占异常核型比例为 58.01%。非整倍体异常核型检出率由高到低的产前诊断指征分别为：高龄妊娠、NIPT 高风险、唐氏筛查临界/高风险、B 超异常等。

结论 联合不同产前筛查手段、严格掌握产前诊断指征对提高染色体非整倍体的检出，减少出生缺陷具有重要意义。染色体核型分析目前仍是诊断胎儿染色体非整倍体异常的“金标准”。

PO-171

Copy-Number Disorders Associated with Fetal Congenital Kidney Malformations: Update for Prenatal Diagnosis and Genetic Counseling

蔡美英 徐两浦 林娜 李英 苏林涓 吴小青 谢晓蕊 安刚 黄海龙 林元
Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital

Background Congenital malformations of the kidney and urinary tract (CAKUT) constitute 20–30% of all congenital malformations. Within the CAKUT phenotypic spectrum, renal hypodysplasia (RHD) are particularly severe conditions. The etiology of most cases of CAKUT remains unknown. The association between CAKUT and copy-number variations (CNVs) has been demonstrated previously, but no investigations have specifically focused on the cytogenetic microarray findings in RHD fetuses. In the present study, we performed a systematic survey of CNV burden in RHD fetuses.

Methods we performed a systematic survey of CNV burden in RHD fetuses, wherein a total of 84 RHD cases were included: 72 cases were isolated RHD and 12 were non-isolated RHD. Single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis was performed using the Affymetrix CytoScan HD platform. All annotated CNVs were validated by fluorescence in situ hybridization.

Results We identified abnormal CNVs in 12 (14.3%) cases of RHD; of these CNVs, 7 were pathogenic, 3 were variants of uncertain significance, and 2 were benign. The detection rate of abnormal CNVs in non-isolated RHD was higher than that in isolated RHD (33.3% (4/12) and 8.3% (6/72), respectively; $p=0.032$). The results of the SNP array also affected the rate of pregnancy termination.

Conclusions The prevalence and heterogeneity of CNVs in RHD cases support using CMA when there is a prenatal diagnosis of RHD. The variable phenotypes that CNVs may cause indicates the complexity of the risk assessment and genetic counseling for RHD cases. We identified a CNV at 9q21.31q21.32 in the TLE1 gene and suggested a possible mechanism of pathogenesis for this CNV via inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling cascade.

PO-172

232 例孕妇孕中晚期产前诊断基因芯片结果分析

曹娟 田丽蕴 陈安儿 屈煜 闫露露 王振宇 余颀 林霞
宁波市妇女儿童医院宁波市红十字医院

目的 探讨单核苷酸多态性芯片 (SNP array) 技术在孕中晚期产前诊断中的临床应用及意义。

方法 选择 2017 年 8 月至 2018 年 5 月在宁波市妇女儿童医院胎儿医学中心对孕中晚期有介入性产前诊断指征的孕妇进行羊膜腔穿刺或脐血穿刺术共 232 例 (其中羊膜腔穿刺术 209 例和脐血穿刺术 23 例), 采用单核苷酸多态性芯片技术进行分析, 并与传统的染色体核型结果相比较, 分析比较在产前诊断的临床应用。

结果 232 例羊水和脐血标本全部成功获得了染色体核型及芯片检测结果, 检测成功率均为 100% (232/232)。芯片检出染色体异常 49 例, 异常率 21.12% (49/232); 核型分析异常 25 例, 异常率为 10.34% (24/232), 对比与核型分析异常率, 总体多检出了 10.78%。而在核型分析正常样本中, CMA 比核型分析额外多检出 32/232 (13.79%)。

在基因芯片提示的 49 例染色体异常中, 染色体非整倍体数目异常的总共有 7 例 (包括 21 三体 3 例, 13 三体、9 号染色体三体嵌合、47, XXY 的 1 例、性染色体嵌合各 1 例); 染色体数目拷贝数变异的有 42 例, 大片段异常 (>10Mb) 9 例, 其中重复 6 例, 杂合性缺失 (单亲二倍体) 2 例, 缺失 1 例; 小片段异常 (<10Mb) 33 例, 其中微重复 17 例, 微缺失 13 例, 同时存在缺失和重复 2 例, 杂合性重复 1 例。

结论 SNP array 技术可以有效地分析胎儿染色体的变异, 与传统的染色体核型分析相比具有一定的优势, 在产前诊断中具有重要的临床应用价值。

PO-173

宝鸡地区孕妇 TORCH 检测分析

李伟
宝鸡高新人民医院

目的 为了解宝鸡地区妊娠期妇女 TORCH 的感染情况, 有效预防宝鸡地区 TORCH 感染、降低先天性畸形儿出生率。

方法 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 对宝鸡高新人民医院进行门诊体检的待孕或孕早期的 3348 例妇女进行了 TORCH-IgM 检测。

结果 TORCH-IgM 总阳性率为 3.94%, 其中弓形虫 (TOX) 阳性率为 0.57%, 风疹病毒 (RV) 阳性率为 0.93%, 巨细胞病毒 (CMV) 阳性率 1.94%, 单纯疱疹病毒 II (HSV II) 阳性率 0.51%。不同季节的巨细胞病毒感染中: 春季感染率为 2.12%, 夏季感染率为 1.76%, 秋季感染率为 1.90%, 冬季感染率为 1.96%。

结论 宝鸡地区孕妇 TORCH 感染中主要以巨细胞病毒感染为主。在对不同季节的巨细胞病毒的感染阳性率统计中发现, 巨细胞病毒感染阳性率跟季节性因素无关。孕妇应积极注意住处的卫生条件, 尽量避免到人流密集处, 此外应重视妇女孕前 TORCH 筛查, 提高优生优育的质量。

PO-174

24804 例孕 11~13+6 周正常胎儿颈项透明层厚度分析

黄演林 骆明勇 唐斌 陈柯艺

广东省妇幼保健院

目的 调查孕 11~13⁺6 周正常胎儿颈项透明层厚度 (nuchal translucency, NT) 参考值范围, 并分析其与胎儿头臂径 (CRL)、孕母高龄的关系。

方法 收集从 2015 年 1 月至 2018 年 4 月在我院就诊的单胎妊娠孕妇, 共 24804 例孕周为 11~13⁺6 周、头臂径为 45~84mm、结局正常的胎儿, 应用超声测量胎儿 NT 厚度及 CRL, 并按孕母年龄>35 岁定义为高龄, 计算胎儿 NT 厚度 95%参考值范围, 并对胎儿 CRL、孕母高龄与胎儿 NT 厚度进行相关性分析。

结果 胎儿 NT 厚度中位数为 1.40mm, 均值 (1.49±0.42) mm, 95%参考值范围 (0.67-2.31) mm, 胎儿头臂径平均 (62.91±7.24) mm, 孕母平均年龄 (31.38±4.42) 岁。胎儿 NT 厚度随 CRL 增大而增厚, 呈一定相关性 ($r=0.361$, $P<0.001$), 其回归方程为: 预期 NT 厚度 (mm) = $0.021 \times \text{CRL} + 0.182$, 中位数预测值从 45mm 时的 1.13mm 至 84mm 时的 1.95mm。高龄孕母 NT 厚度稍大于正常或低孕龄妇女 (1.51 mm vs 1.48mm, $P<0.001$)。

结论 孕 11~13⁺6 周正常胎儿 NT 厚度随头臂径的变化而增厚, 孕母高龄可能是 NT 增厚的危险因素。基于大样本的 NT 厚度参考值范围为早孕期胎儿染色体异常和其他先天畸形的筛查提供更可靠的临床指导意见。

PO-175

Prenatal diagnosis of fragment duplication or deletion by high-resolution chromosome preparation in prenatal diagnosis

孙健 Liu Yilin Duan Chengying Fu Wenyu Lin Chunhua Ou Jian

The Centre of Reproduction and Genetics, Nanjing Medical University Affiliated Suzhou Hospital

Objective To investigate the effect and clinical use of high-resolution chromosome preparation in prenatal diagnosis by characterizing fragment duplication or deletion in amniocentesis of Suzhou prenatal diagnosis centre from 2015 to 2018.

Methods High-resolution chromosome preparation which TDR and CRA were added in addition compared to conventional methods, was applied in 7851 amniotic fluid samples, Next generation sequencing (NGS) or SNP-array was performed to verify the duplication or deletion.

Results 7848 cases were successful in selected samples, the successful rate is 99.96%, 10 cases of fragmental duplication or deletion were detected, listed as follow: 46,XN,dup(18)(p11.3), 46,XN,del(18)(q11.2q12.1), 46,XN,dup(14)(q21.3q24.1), 46, XN,dup(15)(q11.2)(q13), 46,XN,dup(15)(q11.2q13), 46,XN,add(15)(p13), 46,XN,t(4;9)(q12;p13)dup(4)(q12q13.1), 46,XN,del(5)(p15.2), 46,XN,del(8)(p23), 46, XN,dup(2)(q35q36.3), NGS or SNP-array confirmed the results and indicated 5M-18M duplication or deletion.

Conclusion 550 bands can be achieved by high-resolution chromosome preparation, and up to 5M chromosome aberration can be diagnosed, however, by conventional procedure only 350 bands and 10M chromosome aberration can be detected. Obviously, high-resolution chromosome preparation is more efficient in detecting fragment duplication or deletion, especially segment that between 5M-10M, which has a high probability to be missed by conventional methods.

PO-176

Application of Quantitative Fluorescent PCR in Standardizing Prenatal Diagnosis of Twin Pregnancies

李陈 尹爱华

Guangdong Children and Women Hospital

Objective To investigate amniotic fluid (AF) samples retrieved in twin pregnancies by amniocentesis for rapid assessment of chromosome copy number, zygosity, and cross-contamination between fetus and maternal blood, using Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction (QF-PCR) amplification of highly polymorphic microsatellite markers.

Methods 379 twin pregnancies were selected (DCDA, MCDA) and samples of amniotic fluid were sampled between 18 to 24 weeks of gestation (mean 19). Aneuploidy screening by QF-PCR amplification of short tandem repeats (STRs) on chromosomes X, Y, 21, 13, and 18 was carried out within 24 h of collection. Owing to the sampling procedure, the eventual presence of contamination between fetus and maternal blood was evaluated in every case.

Result 1. Normal and aneuploid fetuses were readily identified by QF-PCR. Fetal reduction was made available without further waiting for completion of fetal karyotyping. 2. Contamination between fetus and maternal blood due to the sampling procedure was never observed. 3. In DCDA pregnancies, most of them were dizygotic while 13% (37/280) were monozygotic. In MCDA pregnancies, most of them were monozygotic while 6% (6/99) were dizygotic. The above mentioned is consistent with literature reports. 4. The IVF DCDA pregnancies were all dizygotic while IVF MCDA pregnancy were all monozygotic.

Conclusion Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies by QF-PCR is a sensitive, efficient, and reliable assay to standardize twin prenatal diagnosis. It has the added value of allowing the assessment of zygosity in all cases, independently of chorionicity and fetal sex. It facilitates selecting proper methods of twin pregnancy reduction.

PO-177

549 例颈部透明层增厚胎儿的遗传学病因及妊娠结局分析

王宏 赵光临 袁晖 郝颖

深圳市妇幼保健院

目的 应用染色体核型及微阵列分析 (chromosome microarray analysis, CMA) 检测颈部透明层 (nuchal translucency, NT) 增厚胎儿的遗传学病因。

方法 收集 549 例早孕期 (11~13+6 周) NT $\geq$ 3.0mm 且行染色体核型分析的病例 (361 例同时行 CMA), 分析胎儿的 NT、核型及 CMA 结果, 随访所有胎儿的结局。

结果 核型分析检出异常核型 108 例, 异常率 19.7%, 21 三体综合征 (trisomy 21, T21) 共 55 例占异常核型的 50.9%, 为最常见的异常核型, T21、T18、T13、45, X 的 NT 均值分别为 4.0mm、5.1mm、6.3mm、6.5mm; 按 NT 厚度分成 4 组: 3mm~、4mm~、5mm~、6mm~, 核型异常率分别为 14.7%、25.5%、30.0%、39.1%, 且随 NT 增厚而增加, 差异有统计学意义。CMA 在 302 例正常核型胎儿样本中检出拷贝数变异 (copy number variations, CNVs) 36 例 (11.9%), 其中 8 例异常 (2.65%), 包括 3 例致病性 CNVs (1 例 Williams-Beuren 综合征、2 例为 DiGeorge 综合征)、4 例疑似致病性 CNVs 和 1 例单亲二倍体。核型正常并获得妊娠结局共 402 例, 不良结局 42 例占 10.5% (终止妊娠 23 例、3 例流产、16 例伴出生缺陷), 按 NT 厚度分成 4 组, 不良结局率分别为 7.07%、9.38%、29.4%、41.7%, 且随 NT 增厚而增加, 差异有统计学意义。

结论 NT 增厚胎儿的染色体异常率较高, CMA 在核型正常胎儿中检出致病性 CNVs, 提高了疾病的产前诊断率, NT 增厚核型正常的胎儿不良结局率较高且随 NT 增厚而增加。

PO-178

NIPT 检测 CNV 准确性及影响因素

刘维强 张慧敏 李志华 孙筱放
广州医科大学附属第三医院

目的 NIPT 技术除可筛查 21/18/13 三体高风险外，还可检出拷贝数变异（CNV）。本研究旨在分析本院 NIPT 筛查出 CNV 的准确性及其影响因素。

方法 2018 年 1 月到 2018 年 12 月本院 NIPT 筛查出 CNV 高风险且进行了羊膜腔穿刺 CMA 芯片验证孕妇 18 例。分析 NIPT-CN V 与 CMA 结果的一致性、胎儿浓度、测序有效读数及 CNV 片段大小。

结果 NIPT 检测 CNV 高风险的 PPV 为 27.78%（5/18）。平均有效测序读数在真阳性组为 10.82M，假阳性组为 9.66M；胎儿浓度真阳性组达 18.34%，假阳性组为 7.24%，两组间有统计学差异；NIPT 检测 CNV 的片段，真阳性组平均为 13.79Mb，假阳性组 17.90Mb。

结论 NIPT 检测 CNV 存在较多假阳性，胎儿浓度是影响其中的一个非常关键因素。NIPT 假阳性 CNV 与检出的片段大小没有相关性。

PO-179

脆性 X 综合征女性携带者不同类型的 30 例产前诊断

黄文 郭玲仟 段然慧
中南大学医学遗传学研究中心

背景 脆性 X 综合征（Fragile X Syndrome, FXS）是引起遗传性智力低下和孤独症谱系障碍最常见的单基因病，约 99%脆性 X 综合征患者是由 FMR1 基因 5'非编码区 CGG 重复序列扩增导致 FMRP 表达沉默所致。前突变（Premutation, PM）CGG 重复数突变为 55~200，女性前突变携带者约 20%会发生脆性 X 相关原发性卵巢功能不全，婚育年龄无表型，在遗传传递中 CGG 会发生扩增，极易生育 CGG 重复数大于 200 的全突变患儿。

目的 根据国际规范建立一套完整的高 GC 含量 PCR 体系联合甲基化敏感 Southern blot 的脆性 X 检测平台，对我中心脆性 X 携带者孕妇及胎儿 CGG 重复数目和甲基化情况进行确诊。

方法 产前诊断中，孕妇绒毛膜用高 GC 含量 PCR 检测，羊水、脐血用高 GC 含量 PCR 检测后再行 Southern blot 验证。

结果 在 29 例脆性 X 携带者（1 例双胞胎妊娠）和 1 例 FMR1 基因嵌合缺失的产前诊断病例中，检出前突变 3 例、全突变 9 例、前突变/全突变嵌合 1 例，正常 18 例。

结论 本研究总结脆性 X 综合征各种类型产前诊断，为临床诊断提供有价值的参考。脆性 X 患者分型复杂，单一技术无法准确诊断，不同类型患者检测项目均会有所差异，因此需根据患者实际情况谨慎确定检测方案，进行规范的产前诊断。

PO-180

High false-positive non-invasive prenatal screening results for sex chromosome abnormalities: Are maternal factors the culprit?

张玢 Qin Zhou Yingping Chen Ye Shi Fangxiu Zheng Jianbing Liu Bin Yu
Changzhou Maternity and Child Health Care Hospital affiliated to Nanjing Medical University

Objective To explore the impact of maternal sex chromosome aneuploidies (SCAs) and copy number variation (CNV) on false-positive results of non-invasive prenatal screening (NIPS) for predicting fetal SCAs.

Methods In total, 22,844 pregnant women were recruited to undergo NIPS. The pregnant women with high-risk of SCAs were carried out prenatal diagnosis and maternal copy number variation sequencing (CNV-seq).

Results among 117 with high-risk SCAs, 72 accepted prenatal diagnosis. The PPV was 37.5% (27/72). Eighty-six accepted maternal CNV-seq and 21 had maternal sex chromosomes abnormalities, including 12 aneuploidies and 9 CNV. The abnormality rate was significantly higher than low risk SCAs (24.42% vs. 3.51%). Using a novel parameter cffDNA (ChrX)/cffDNA, when the ratio > 2 , all babies were normal karyotype and 75.0% (6/8) had abnormal maternal sex chromosomes. If the ratio ≤ 2 , only 10% (4/40) of the mothers had abnormal sex chromosomes, while 33.3% (13/40) of their babies had abnormalities.

Conclusions Approximately 25% pregnant women with SCAs predicated by NIPS had been found out sex chromosome abnormalities by CNV-seq. CffDNA (ChrX)/cffDNA can tentatively distinguish the maternal or fetal origin of abnormal cell-free DNA. In a reanalysis of previous NIPS data, the false-positives caused by maternal CNV might be elucidated.

PO-181

采用 Trio-WES 高通量测序技术对一综合征型唇腭裂家系遗传学病因研究

彭莹 王华 贾政军 席惠 庞佳伦 张杨慧
湖南省妇幼保健院

目的 唇腭裂是围产儿最常见的出生缺陷之一，在活产儿中发病率约为 1.66/1000，可以分为综合征型及非综合征型，其病因复杂，本研究通过核心家系全外显子组（Trio-WES）高通量测序技术鉴定了一例综合征型唇腭裂家系的致病基因，并对突变进行初步功能分析，为该家系成员提供遗传咨询及再生育指导。

方法 针对一连续 5 次妊娠唇腭裂胎儿及本身系双侧唇腭裂患者的外周血样本及引产胎儿皮肤组织，应用染色体 G 显带核型分析、单核苷酸多态性微阵列及核心家系全外显子组高通量测序技术进行检查。

结果 患者染色体核型 320~400 条带示：46,XX；单核苷酸多态性微阵列检测结果示：未发现已知致病性拷贝数变异；Trio-WES 检测示：患者及胎儿均存在 CDH1 基因 c.1418T>A 杂合突变，利用多个生物信息软件分析，该突变对所编码蛋白具有不利影响。经 Sanger 测序验证，CDH1 基因突变在该家系中突变与表型共分离。

结论 通过回顾性分析患者的表型与基因型关系，明确患者系 CDH1 基因突变导致的 Blepharo-Cheilo-Dontic 综合征，拓宽了该基因致病突变谱，为进一步研究疾病的发生机制奠定了基础。

PO-182

天津地区 1049 例羊膜腔穿刺结果分析

史云芳 李晓洲 琚端 李岩 张秀玲 张颖
天津医科大学总医院

目的 分析天津地区高风险孕妇羊膜腔穿刺的指征及异常羊水染色体的发生率，探讨胎儿染色体异常情况。

方法 选择 2013 年至 2018 年在我院进行羊膜腔穿刺的 1051 例孕妇作为研究对象，分析其羊水染色体结果。

结果 1051 例样本中，2 例羊水培养失败。其余 1049 例羊水样本中，共发现异常染色体核型 458 例，异常率 43.66%；其中检出率最高的是 21-三体，异常率为 24.79% (260/1049)。产前诊断指征包括高龄 (2.67%)、血清学筛查高风险 (9.63%)、无创产前检测 (NIPT) 高风险 (64.92%)、B 超提示软指标/结构异常 (5.72%)、夫妇一方染色体异常 (7.05%)、不良生育史 (6.39%)、单基因遗传病 (3.15%) 和其它 (0.48%)，各组异常率差异具有统计学意义。NIPT 高风险例数在产前诊断中所占比例及异常染色体核型检出率均为最高。

结论 羊膜腔穿刺及羊水染色体核型分析仍然是目前产前诊断的金标准，可以有效的减少染色体病患儿的出生。NIPT 高风险需要进一步做产前诊断确诊。

PO-183

10 年单中心出生缺陷产前诊断分析

俞舒舒
上海交通大学附属国际和平妇幼保健院

目的 对 2009~2018 年上海交通大学附属国际和平妇幼保健院终止妊娠的出生缺陷儿（包括选择优生引产和选择继续妊娠在我院分娩的出生缺陷儿）进行分析，为提高出生缺陷的产前诊断率、降低围产儿出生缺陷率提供参考。

方法 回顾性分析 2009 年 01 月 01 日至 2018 年 12 月 31 日在我院行优生引产的 1646 例出生缺陷儿及 1825 例住院分娩的出生缺陷围产儿的出生缺陷类型及诊断时间。

结果 2009~2018 年出生缺陷数整体呈上升趋势，选择优生引产的出生缺陷主要有先天性心脏病、多系统畸形、染色体异常、胎儿水肿、无脑畸形为主，近四年由于染色体异常选择优生引产位居第一；围产儿出生缺陷主要有：先天性心脏病、泌尿系统畸形、多指（趾）并指（趾）、尿道下裂、腭裂。无脑畸形、脑膨出、严重性脊柱裂、先天性脑积水、腹裂、严重性脐膨出、联体双胎产前诊断率 100%。唇裂、唇裂合并腭裂产前诊断率较高，而单纯性腭裂产前诊断率仅为 4.2%。发生率最高的出生缺陷类型先天性心脏病，其中复杂性心脏畸形产前诊断率约为 95%，但整体产前诊断率仅为 52.7%。近几年随着心超检查、遗传学检查的普及，先天性心脏畸形的产前诊断率不断提高，2018 年达 70.2%。2015 年及以后高龄孕妇所占比例增加，2015 年后选择进行遗传学检测率增加，遗传学异常检出率也增加。直肠闭锁或狭窄、无肛、尿道下裂产前均未检出。膀胱外翻作为一类发生率极低的出生缺陷，我院近 10 年均未发现。

结论 先天性心脏畸形发生率最高，近年来染色体异常、泌尿系统畸形发生率逐渐升高。其中无脑畸形、脑膨出、脊柱裂、先天性脑积水、腹裂、脐膨出、联体双胎产前诊断率高，但先天性心脏病尤其是简单性心脏畸形、腭裂、食道闭锁或狭窄、直肠闭锁或狭窄、无肛、尿道下裂、手足畸形的产前诊断有待进一步提高。应提高出生缺陷产前诊断率，降低围产儿出生缺陷发生率，从而提高人口出生素质。

PO-184

17q12 缺失综合征的产前诊断：回顾性病例分析

李东至 景象一 韩瑾 潘敏 甄理
广州市妇女儿童医疗中心

目的 17q12 缺失综合征是由于 17 号染色体长臂中间的微缺失导致的染色体异常。通过介绍 17q12 缺失综合征的产前诊断经验来进一步定义该综合征的产前表型。

方法 回顾性分析了中国某三级医疗中心的 11 例经染色体微阵列技术（CMA）检测出来的胎儿 17q12 缺失病例。回顾这些病例的临床资料，包括母亲的人口资料、胎儿的超声、CMA 结果和妊娠结局。

结果 17q12 的缺失范围从 1.42 到 1.94Mb 不等。其中，10 例缺失是新发的，1 例遗传自父母中的一方。所有病例都有不同程度的肾脏异常，以双侧或单侧的肾脏高回声最常见。

结论 本研究表明产前肾脏高回声和 17q12 缺失间存在显著的相关性。胎儿肾脏高回声的病例的产前检测应建议行 CMA 检查。

PO-185

中国人群的 α -地中海贫血者中胎儿血红蛋白升高的 KLF1 基因变异体

李东至 江帆 陈桂兰 李坚
广州市妇女儿童医疗中心

目的 Krüppel 样因子 1（KLF1）是一种调节红细胞生成的多效红细胞转录因子。在中国人群的 Hb F 升高的 α -地中海贫血（ α -地贫）者中检测 KLF1 基因变异体并明确由于 KLF1 基因突变和 α -地贫之间的相互作用引起的血液学参数的改变。

方法 对 α -地贫和 Hb F 水平 $\geq 1.0\%$ 的研究对象作进一步的研究。应用直接测序法检测 KLF1 基因突变。对比有无伴随 KLF1 基因突变的 α -地贫研究者的血液学参数。

结果 275 名 α -地贫且 Hb F 水平 $\geq 1.0\%$ 的研究者中有 46 名（16.7%）为 KLF1 基因变异体。KLF1 基因突变的检出率随着 Hb F 水平的增加而相应上升。对于 α^0 -地贫携带者而言，KLF1 基因突变阳性者的 MCV、MCH 水平比无 KLF1 突变者低；相反，前者的 Hb A2 和 Hb F 水平比后者高。

结论 研究表明在中国人群中 KLF1 基因变异体常见于 α -地贫且 Hb F 水平升高者中。正如在正常人群中，KLF1 的基因突变也降低了 α -地贫携带者的红细胞指数。

PO-186

Systematic management of twins to reduce pregnancy complications

杲丽 王彦林

International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiaotong University. Shanghai, China.

OBJECTIVE The purpose of this study was to describe the benefits of the systematic management of twin pregnancies.

METHODS A prospective cohort study of perinatal complications of twin pregnancy at International Peace Maternity and Child Health Hospital(IPMCHH) in Shanghai, China, from 2013 to 2017. Since the mid of 2014, the specialist clinics for twin pregnancies was established in IPMCHH. We began to give systematic management to the twin pregnancies of IPMCHH. The

guidance included diet, physical activity, weight control, sleep and mentality. The research objects were the twin pregnancies delivered in 2015-2017. The twin pregnancies delivered in 2013-2014 were belonged to control group. Eligibility criteria included twin pregnancies delivered after 24 gestational weeks. Women with major fetal anomalies or stillbirth before labor were excluded.

RESULTS In total, 1994 women who were twin pregnancies were recruited. 710 women in 2013-2014, and 1284 women in 2015-2017. It showed dramatic decline of rate in hyperthyroidism($P<0.05$), anemia($P<0.05$), obesity & overweight complicated with premature($P<0.01$), and postpartum hemorrhage($P<0.05$). The very low birth weight infants were decreased in 2015-2017, and the proportion of very low birth weight infants for a fetus in twins was significantly reduced($P<0.05$). We observed no significant difference between two groups in the incidence of gestational hypertension(18.9% vs 18.7%), hypothyroidism(2.7% vs 4.0%), and gestational diabetes mellitus(20.1% vs 19.4%).

CONCLUSION These findings highlighted the importance of systematic management for twin pregnancy. Systematic management was helpful in reducing the perinatal complications of twin pregnancy. Regular physical activity during pregnancy did not increase the rate of premature of twins.

PO-187

822 例产前超声肾脏异常胎儿的基因组拷贝数变异分析

苏家荪 谢波波 张月 李薇 蒋婷婷 陆威良 韦媛 韦升开 陈秋丽 罗静思 李川 范歆
广西壮族自治区妇幼保健院 遗传代谢中心实验室

目的 胎儿肾脏超声异常是产前临床常见指征，总体发生率超过 1/1000，主要包括胎儿肾脏回声增强、肾发育不良、肾脏多囊性、肾扩大、肾积水、肾脏体积增大改变等，其分子病因包括基因突变、染色体非整倍体异常、染色体微缺失/微重复等。应用染色体基因组芯片（CMA）对超声提示肾脏异常的胎儿进行染色体基因组拷贝数变异（CNVs）分析，从而探讨产前肾脏异常胎儿的基因型与表型的关联性。

方法 本回顾性研究共收集我中心临床诊断为产前超声肾脏异常并进行 CMA 检测分析的病例共 822 例，超声异常指征包括：肾脏回声增强、肾多囊性改变、肾发育不良、肾扩大、肾积水、肾盂分离、肾缺如等，统计各项异常指标的发生率及诊断率，通过文献比较回顾建立产前超声肾脏异常的基因型与表型关系。

结果 （1）822 例采用 CMA 检测的产前肾脏异常胎儿中，指征为肾盂分离共 277 例（277/822,33.6%），致病性 CNVs 共 9 例（9/277,3.24%），肾发育不良共 103 例（103/822,12.5%），致病性 CNVs 共 7 例（7/103,6.8%），肾囊性异常共 145 例（145/822,17.6%），致病性 CNVs 共 13 例（13/145,8.96%），肾回声增强共 53 例（53/822,6.4%），致病性 CNVs 共 22 例（22/53,41.51%）等。（2）822 例样本中，715 例（87%）病例未检出 CNVs，检出阳性 CNVs 共 107 例，阳性率为 13.0%，其中致病性 51 例（6.2%），可能致病性 7 例（1.0%），临床意义不明 40 例（4.86%）。（3）致病性 CNVs 中，涉及染色体非整倍体患者 9 例，17q12 微缺失综合征 22 例，22q11.2 综合征区域 7 例，16p11.2 缺失 4 例，15q13.3 区域 2 例，STS 基因缺失 2 例，DMD 基因缺失 2 例，散发性致病性 CNVs 共 12 例。

结论 17q12 微缺失综合征是产前肾脏异常的最常见基因组疾病；17q12 微缺失综合征胎儿产前最常见的表现为肾脏回声增强。

PO-188

6 个假肥大型肌营养不良家系的产前诊断

徐晨阳 项延包 李焕铮 周丽丽 徐云芝 张康梁 徐雪琴
温州市中心医院

目的 对 6 个假肥大型肌营养不良家系进行基因型分析,并为其家庭提供产前分子诊断评估再生育风险。

方法 联合多重连接依赖性探针扩增(MLPA)技术和单体型连锁分析分别对 6 个家系行 DMD 基因诊断。所有产前诊断标本均通过 STR 位点检测排除母血污染。

结果 MLPA 结果显示,6 例先证者中 DMD 基因缺失型 5 例,重复型 1 例;2 例先证者母亲未携带 DMD 基因变异(2/6),其中 1 例疑似生殖腺嵌合;产前诊断患胎 3 例,携带者 1 例,正常女胎 2 例。单体型连锁分析结果显示 1 例与 MLPA 检测结果不一致,1 例发生基因内重组,其余 4 例均一致。

结论 MLPA 技术联合单体型连锁分析可快速准确检出胎儿 DMD 基因型,疑似新发突变家系再生育时孕妇仍有产前诊断必要性。

PO-189

SNP array 对胎儿产前超声异常的遗传学检测分析

毛君 王挺 宋小艳 刘敏娟 刘英华 向菁菁 唐慧
苏州市立医院

目的 探讨单核苷酸多态性芯片(SNP array)在超声异常的胎儿染色体检测分析中的应用。

方法 2018 年 9 月至 2019 年 2 月在本中心产前超声检查提示异常,要求进一步诊断的孕妇 114 例,自然妊娠,无特殊疾病家族史,夫妻双方外周血染色体正常。行羊膜腔穿刺术抽取羊水,采用 Affymetrix SNP array 750K 检测分析;同时羊水细胞培养进行核型分析。

结果 共检测 114 例羊水样本,按超声指征主要分为 4 类:NT>3mm 33 例,鼻骨骨化不全或偏短 20 例,心脏异常 35 例,肾脏异常 13 例,其他超声多指征异常 13 例。共检出拷贝数变异(copy number variations, CNV) 17 例(14.91%),其中致病性 9 例(7.89%),可能致病性 CNV 2 例(1.75%),临床意义不明确 CNV 6 例(5.26%)。NT 异常的羊水检出 CNV 3 例(9.09%),鼻骨异常的检出 1 例(5%),心脏超声异常的检出 5 例(14.29%),肾脏异常的检出 1 例(7.69%),超声多指征异常的检出 7 例(53.85%)。

结论 胎儿染色体异常是造成流产、出生缺陷的主要原因,表现出一定的超声特征。采用 SNP array 在产前超声异常胎儿中除了检测到整条或大片段染色体变异,还检测到染色体微缺失微重复,相比传统核型分析提高了异常检出率,尤其在超声多指征异常样本中有更高的检出率。SNP array 在临床遗传学检测的应用日益广泛,应由专业人员解读各种变异类型并进行遗传咨询。

PO-190

广州地区 2503 例孕妇脐血 TORCH 感染情况分析

詹文丽 黄滨梅 杨笑涵 柴慧颖 张畅斌 骆明勇
广东省妇幼保健院

目的 调查分析广州地区孕妇脐静脉血 TORCH 感染情况。

方法 以 2016-2017 年来我院行脐静脉穿刺术进行产前诊断的患者 2503 例为研究对象,通过 ELISA 方法对脐血进行 TORCH-IgM 的检测,其中 CMV-IgM 阳性的标本再通过 RT-PCR 进行 CMV-DNA 的检测。

结果 2503 例脐血检测 TORCH-IgM 阳性 74 例，阳性率为 2.96%。其中风疹病毒 IgM 阳性 14 例（阳性率 0.56%），巨细胞病毒 IgM 阳性 59 例（阳性率为 2.36%），B-19IgM 阳性 1 例（阳性率 0.04%）。59 例巨细胞病毒 IgM 阳性中含阳性 35 例，弱阳性 24 例。对这 59 例 CMV-IgM 阳性的标本进行 CMV-DNA 的检测，24 例 IgM 弱阳性的标本 CMV-DNA 均阴性，35 例 IgM 阳性的标本 CMV-DNA 阳性 21 例，阴性 14 例。

结论 TORCH 感染仍是影响母婴健康的重要影响因素之一，TORCH 感染的早期诊断和治疗仍对预防新生儿出生缺陷和促进优生优育具有重要作用。

PO-191

224 例颈项透明层增厚胎儿的遗传学检测及预后分析

赵登职² 廖世秀¹ 吴东² 楚艳¹ 肖海¹ 杨艳丽¹ 刘慧芳¹ 王激¹ 侯巧芳¹

1.河南省人民医院 2.郑州大学人民医院

3.河南省遗传性疾病功能基因重点实验室 4.河南省医学遗传研究所

目的 对 224 例颈项透明层 (nuchal translucency, NT) 增厚胎儿的遗传学检测及预后进行系统性回顾分析。

方法 选取在我院产前诊断中心就诊的妊娠在 11~13⁺6 周的超声检测胎儿 NT≥2.5mm，且行介入性产前诊断的 224 例单胎孕妇为研究对象，按照超声 NT 值将患者分为 2.5~2.9mm 组，3.0~3.9mm 组，4.0~4.9mm 组，≥5.0mm 组，颈部水囊瘤组，共计 5 组，记录所有胎儿 NT 值、胎儿结构及心脏异常情况、染色体核型、染色体微阵列芯片(CMA)检测结果、妊娠结局，并随访出生后生长发育情况。

结果 224 例超声 NT 异常胎儿，明确致病性遗传变异 66 例，其中包含 2 例 22q11.2 微缺失综合征、1 例 2p15p16.1 微缺失综合征。各组间致病性遗传变异检出率、心脏及结构异常发生率、胎儿丢失率间均有显著性差异(P<0.05)。

结论 NT 增厚与胎儿遗传学缺陷、心脏及结构异常和不良预后呈正相关，仍需在妊娠中期详细进行胎儿排畸及超声心动图监测，在排除遗传学缺陷和心脏及结构异常前提下，一般预后良好。

PO-192

细菌人工染色体微珠标记技术快速诊断 1 例 22 三体 局限性胎盘嵌合体

钟国兴

惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 应用细菌人工染色体微珠标记技术 (BACs-on-BeadsTM, BoBs)、定量荧光 PCR(Quantitative fluorescent polymerase chain reaction, QF-PCR)技术和染色体核型分析技术对产前样本进行检测，评价 BoBs 技术在产前诊断中的应用价值。

方法与结果 病例情况 1 孕妇因高龄，唐氏筛查高风险于孕 14 周行绒毛穿刺进行 BoBs, QF-PCR 和染色体核型分析检测，BoBs 检出 22q11.2 区域微重复，QF-PCR 结果正常，核型结果为 mos 47,XN,+22[11]/46,XN[75]。随后于孕 19 周行羊水穿刺，BoBs 和 QF-PCR 结果正常，核型结果为 mos 47,XN,+22[2]/46,XN[199]。孕妇于孕 34 周早产一 2.9 斤女婴，新生儿除肺透明膜病外无其他异常，三个月后随访新生儿生长发育良好，未见特殊异常。产后经知情同意对胎盘进一步检测，胎盘沿脐带周边取 9 个位点进行 BoBs 检测，结果除脐带部位 BoBs 结果为正常外，其他 8 个位点 BoBs 均检出 22q11.2 区域微重复，证实为 22 三体局限性胎盘嵌合体 (confined placental mosaicism, CPM)。

结论 绒毛取样行产前检测易出现染色体嵌合的情况, 需要行羊水穿刺进一步确认。此外, BoBs 比 QF-PCR 异常检出率更高, BoBs 技术能够快速提示染色体微重复, 与传统细胞核型分析技术相结合, 可以大大提高了产前诊断的效率及准确性。

PO-193

A Maternal hetero-Uniparental Disomy 14 in a prenatal case with small abdomen circumference and mild prenatal growth retardation

林洋洋 Jiwu Lou Xiumei Zeng Yuanhao Liang Rungui Xie Haiming Yuan
Dongguan Maternal and child health care hospital

Objective Maternal uniparental disomy 14 (UPD14) is a rare imprinting disorder characterized by prenatal and postnatal growth retardation, neonatal hypotonia, feeding difficulty, intellectual disability, truncal obesity, small hands and feet, short stature, and mild facial dysmorphism. To date, UPD(14)mat has not been reported in prenatal diagnosis cases. Here, we present a prenatal case with maternal hetero-UPD14 displaying small abdomen circumference (AC) and mild prenatal growth retardation.

Methods Chromosomal microarray analysis (CMA) and methylation-MLPA were carried out for the prenatal diagnosis.

Results CMA reveal a 14Mb regions of homozygosity (ROHs) at 14q23.2q24.3. Combined with methylation-MLPA test confirmed that it is maternal hetero-UPD14, mixed iso- and hetero-disomy.

Conclusion To our knowledge, this is the first prenatal case with hetero-UPD(14)mat, which presented with small abdomen circumference and mild prenatal growth retardation, but no structural abnormalities. The definitive genetic diagnosis is beneficial for genetic counseling and clinical management of our patient, and for improving our understanding of the genotype-phenotype correlations of hetero-UPD(14)mat.

PO-194

外显子缺失 DMD 家系胎儿携带者的基因诊断

刘妮 周舒香 张小敏 杨一琼 陈玲 李靓
湖南省株洲市妇幼保健院

对一例高龄孕妇进行血清学早中孕联合唐氏筛查, 早孕期筛查显示 DS 值为 1:82, 中孕期唐氏筛查显示 DS 值为 1:427, 孕 21 周行羊水核型及 CNV-Seq 检测, 胎儿核型分析示 46, XX, CNV-Seq 结果示 (h19) Chx3164001-31880000 杂合缺失 0.24MB, 该区域包含 DMD 基因部分外显子, 丈夫表型正常, 无临床症状。根据 X 连锁隐性遗传规律, 对外显子缺失的 Duchenne 型肌营养不良症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 家系胎儿进行致病基因携带者的诊断, 为进一步行产前诊断提供准确的信息。利用多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 对家系内的父母亲及 DMD 外显子杂合子缺失胎儿进行连锁分析, 结果显示丈夫 DMD 基因 48-55 号外显子半合子缺失, 胎儿 DMD 基因显示 48-55 号外显子杂合缺失, 胎儿突变与父亲突变一致, 文献报导 5-10% 的 DMD 女性携带者表现有轻重不同的症状, 经遗传咨询后, 孕妇继续妊娠, 后续随访已经分娩一正常女婴。

PO-195

The Schwartz-Jampel syndrome type I: a prenatal case report

苗永慧 陈兢思 谢亦农 陈菲 陈敏 陈敦金

The third affiliated hospital of Guangzhou Medical University

Objective Schwartz Jampel syndrome (SJS) type I is a rare neuromuscular disorder with autosomal recessive inheritance characterized by myotonia, SJS results from mutations in the HSPG2 gene. With the development of ultrasound skills and genetic analysis, SJS could be prenatal diagnosed.

Case report Here, we reported a case of SJS, which was prenatal diagnosed by ultrasound examination and genetic analysis. The fetus was found severe Sacroccocygeal dysplasia, Pelvic dysplasia, Dysplasia of the lower extremities, strephenopodia, and Small kidney by ultrasound at 23 weeks gestation. A molecular genetic analysis was performed and revealed two mutations in the HSPG2 gene. Both of two mutations were not reported in the past. The fetus was terminated.

Conclusion Schwartz Jampel syndrome type I was related with the poor prognosis of Schwartz Jampel syndrome type I neonates. Prenatal ultrasound and genetic analysis were significant for prenatal diagnosis of Schwartz Jampel syndrome type I.

PO-196

Prenatal Diagnosis through amniocentesis of 4953 cases with positive result of prenatal screening in Northeast China

戴汝琳 刘睿智

First Hospital, Jilin University

Objective We aimed to investigate the rates of chromosomal abnormality in different abnormal prenatal indications, and determine the relationships between fetal chromosomal abnormality and prenatal indicators abnormalities in Northeast China. Materials and methods: We evaluated 4953 16-23-week singleton gestation cases for amniocentesis, a total of 3583 participants received serological screening. Fetal chromosomal analyses were performed for all samples by FISH and karyotype analysis.

Results Our study revealed among 4953 amniocentesis samples, 204(4.12%) had fetal chromosomal abnormalities. A total of 3583 participants received serological screening, among which 101(2.82%) exhibited positive results. A total of 309 participants had ultrasonography, 42(13.59%) had abnormalities. Among 97 participants which had NIPT, 59 (60.82%) patients had positive results. Among 1265 participants which AMA women, 78 (6.17%) patients had abnormal results. **Conclusions** These results revealed that the serological screening, NIPT and ultrasonography which were included in the prenatal screening methods all had false positive and false negative rate. So we would like to recommend the critical risk woman of pregnant do not have mind of fluke, should confirm the fetal karyotype through amniocentesis. Meanwhile, if you had received a positive result of NIPT, do not abortion directly without prenatal diagnosis.

PO-197

Hb Barts 胎儿水肿综合征合并骨发育异常的回顾性分析

丁丽娜 李志华 袁婷婷 李少英 陈敏 陈菲 翦薇 李南 谢亦农 曹定娅 陈兢思 武晓娟 刘予 陈结云
广州医科大学附属第三医院

目的 分析 Hb Barts 水肿胎病例中的骨发育异常情况。

方法 回顾分析 2012 年至 2018 年在我院产前诊断确诊为 Hb Barts 胎儿水肿综合征的长骨发育及肢体异常情况。

结果 在 150 例病例中有 46 例（30.7%，46/150）表现为骨发育异常，其中 41 例为股骨/肱骨长度小于第 5 百分位，2 例为马蹄内翻足，1 例为严重骨发育不良合并脚趾缺如，1 例为手足缺损，1 例为左足发育异常（左足长径小于第 5 百分位），46 例病例中除产前诊断结果为重度 α 地中海贫血外，染色体均未发现异常。

结论 Hb Barts 水肿胎的骨发育异常主要表现为长骨发育小于正常，个别出现远端肢体发育异常；发生机制目前尚不清楚，机制可能为血红蛋白严重缺乏导致缺氧、血管闭塞及机械损伤。

PO-198

染色体微阵列分析技术在高龄孕妇产前诊断中的应用研究

汤欣欣 杨舒婷 王志伟 张璟璐 顾莹 王雷雷
连云港市妇幼保健院

目的 探讨染色体微阵列技术(chromosomal microarray analysis, CMA)在高龄孕妇产前诊断中的应用价值。

方法 回顾性分析 2016 年 3 月至 2018 年 3 月间在本院产前诊断中心就诊的 255 例高龄孕妇胎儿羊水样本进行 CMA 检测，并用 ChAS v3.0 软件分析检测结果，统计各类染色体异常数据，并结合胎儿出生后随访结果进行分析。

结果 在 255 例高龄孕妇胎儿羊水样本中，检测出 36 例染色体存在异常，检出率达到 14.12%，其中病理性变异 17 例（6.67%），可能致病的变异 1 例（0.39%），临床意义未知的变异 18 例（7.06%）。对其中 253 例成功进行随访，随访率达 99.21%。其中，17 例病理性变异中 16 例终止妊娠，另 1 例遗传自表型正常的父亲，随访至孩子出生 5 个月未发现明显异常；对 1 例 CMA 结果为可能致病的变异胎儿进行了随访，因其变异片段来自表型正常的母亲，故选择继续妊娠，胎儿出生后目前未见有明显异常；对 CMA 结果为临床意义未知的变异胎儿成功随访 16 例，其中 3 例因 B 超胎儿畸形而引产，有 8 例因孕期未见其它异常而活产且目前孩子表型无明显异常，有 5 例继续妊娠，胎儿未出生，但孕晚期 B 超均未见明显异常；对 CMA 结果为未见明显异常胎儿成功随访 212 例，其中 154 例已出生孩子表型均暂未发现有异常，53 例胎儿未出生，但 B 超均未见明显异常，1 例因孕妇生产时导致新生儿神经损伤，目前康复训练中，1 例为单脐动脉出生后表现为心脏畸形和头面部畸形涉及嘴、耳朵等，另外 3 例因超声异常而引产。

结论 高龄孕妇随着年龄增加染色体病理性变异的概率有明显升高，并且在高龄合并 B 超异常组中异常检出率也明显高于单纯高龄组。所以高龄孕妇行产前诊断是必要的，而 CMA 可作为高龄孕妇有效的产前诊断方法，可明显提高 CNV 的检出率，对降低出生缺陷，提高人口素质具有十分重要的意义。

书面交流

●基础遗传学●

PU-001

Mutation screening and molecular diagnosis in 49 cases with uncertain diagnosis

孟晓露 司锴 张学

McKusick-Zhang Center for Genetic Medicine and State Key Laboratory of Medical Molecular Biology,
Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College

Objective To provide genetic diagnosis to 49 patients with uncertain diagnosis by screening the gene mutations in candidate gene/s or clinical associated genes.

Methods 49 patients with uncertain diagnosis (38 sporadic patients, 11 trios or families) were recruited from cardiovascular department, nephrology department, and vascular surgery of Peking Union Medical College Hospital. Genomic DNA was extracted from peripheral blood of 49 patients and their relatives available. All exons and flanking intronic sequences of candidate gene/s were PCR-amplified and subjected to automatic DNA sequencing in the first place. Patients without candidate gene mutations were then genetic analyzed with next-generation sequencing analysis using Illumina Clinical-Exome TruSight One Gene Panel (clinical exome sequencing, CES) that included 4813 genes associated with known human phenotypes. All variants detected by CES were further confirmed by sanger sequencing.

Results Mutations were identified in LDLR in 14 patients with hypercholesterolemia, ETFDH in one glutaric academia family, WT1 in one Frasier syndrome patient by candidate gene sequencing. Mutations were identified in 16 patients by CES. In total, mutations/candidate variants were identified in 32/49 patients, corresponding to a molecular diagnostic yield of 65.3%, from which 37 variants were identified and 5/37 variants were novel. We also detected 9 candidate variants in 5 subjects (5/49, 10.2%) while pathogenic variants remained unclear for the remaining 12 subjects (12/49, 24.5%).

Conclusion Traditional candidate gene sequencing combined with CES could be a powerful tool for genetic diagnosis of cases with uncertain diagnosis.

PU-002

KIR 基因家族中 14 个功能性 KIR 基因同步测序分型技术的建立*

邓志辉 甄建新 张国彬

深圳市血液中心

目的 杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) 与 HLA I 类分子配位, 共同调节 NK 细胞的活性, 在肿瘤免疫、机体抗感染中发挥重要作用, 本文致力于建立 KIR 基因家族中全部的 14 个功能性 KIR 基因同步测序分型技术。

方法 基于各 KIR 基因全长序列的结构特点以及外显子两翼的内含子的长度, 设计退火温度相近的 KIR 基因特异性 PCR 引物共 56 对, 每个功能性 KIR 基因的编码区序列采用 3~5 对特异性引物进行 PCR 扩增; 扩增产物经小虾碱性磷酸酶纯化, 对扩增产物所含的每一外显子序列进行双向测序, 测序产物于 ABI3730 测序仪上电泳、Assign 3.5.1 软件判定分型结果。

结果 可在同一 PCR 扩增条件下对每个 KIR 基因的编码区进行同步扩增、同步测序, 省时省力; 由于 PCR 引物的特异性强, 并且所获得的序列中无背景信号和杂峰, 易于识别和结果判读, 为该技术的商品化、产业化奠定了良好的基础。

结论 本文建立了适合于高通量化、高分辨水平的 14 个功能性 KIR 基因同步测序分型专利技术, 可用于 KIR 群体遗传学、骨髓移植组织配型、疾病关联研究等领域。

PU-003

Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among 9945 women from the Nanhai area of Foshan

袁晓文 李毅坚 邱铨 赵学峰

Affiliated Nanhai Hospital of Southern Medical University

Background To provide a scientific basis for the prevention and treatment of cervical cancer , we investigated the distribution characteristics and genotypes of human papillomavirus in women of different ages seeking management for abnormal cytology in Foshan City.

Methods Screening for the 21 genotypes of HPV was carried out in 9,945 females using rapid flow-through hybridization of nucleic acid molecules.

Results: Our results indicate that the prevalence of overall, high-risk, intermediate-risk, and low-risk HPV infections was 13.5%, 12.1%, 1.3%, and 1.9%, respectively. The most frequently detected HPV genotype was HPV-16, followed by HPV-52, HPV-58, and HPV-CP8304. The highest infection prevalence was found in patients 21-30 years old.

Conclusion The prevalence of HPV infection in women seeking management for abnormal cytology in Foshan City is highest in the younger population. Similar to most previous surveys, HPV-58 and HPV-52 infections are as common as HPV-16 infection.

PU-004

CDCA7 在非小细胞肺癌中基因功能研究

杨春艳 郑尚永 穆登彩 王磊 李芳芳 沈昊

云南大学

目的 CDCA7(Cell Division Cycle Associated 7)是细胞分裂周期相关基因家族的新成员, 参与了人类各种癌症的胚胎发育和调控异常。该基因为 c-Myc 应答基因, 是一个直接的 c-Myc 靶基因, 该基因已被证实多种癌症中高表达, 例如乳腺癌和宫颈癌。本实验主要研究 CDCA7 基因在非小细胞肺癌发生、发展过程中的作用。

方法 采用 RT-PCR 验证 CDCA7 基因在非小细胞肺癌细胞及组织水平 mRNA 的表达量。设计该基因的 siRNA, 细胞水平转染后降低该基因在非小细胞肺癌细胞系 A549, NCI-H292 中的表达, 使用 RTCA DP 细胞功能分析仪检测细胞增殖、细胞迁移、侵袭能力, 使用流式细胞仪分析细胞周期和凋亡。

结果 RT-PCR 结果显示 CDCA7 基因在非小细胞肺癌中高表达, 与 TCGA 数据库结果一致。siRNA 转染肺癌细胞系 A549, NCI-H292 细胞后 mRNA 水平均显著下降, 细胞增殖受到明显抑制, 细胞迁移、侵袭能力显著降低, 细胞周期阻滞在 G2 期, 细胞凋亡增加。

结论 CDCA7 在非小细胞肺癌中表达显著上调, 降低非小细胞肺癌细胞中 CDCA7 mRNA 表达水平后能够抑制细胞的增殖、迁移、侵袭能力, 因此可以将 CDCA7 作为潜在的非小细胞肺癌治疗靶点。

PU-005

HKDC1 在非小细胞肺癌中基因功能研究

王磊 李芳芳 穆登彩 杨春艳 沈昊 马吉奥 郑尚永

云南大学医学院

目的 HKDC1 (Hexokinase Domain-Containing Protein 1) 是一种己糖激酶结构域蛋白的编码基因。与 HKDC1 相关的疾病包括妊娠糖尿病和圆锥角膜。其相关途径包括癌症的中枢碳代谢和脂质代谢调节的胰岛素信号通路。本实验主要研究 HKDC1 基因在非小细胞肺癌 (NSCLC) 发生及发展过程中的作用。

方法 mRNA 转录组芯片分析及 TCGA 数据库信息分析, 筛选出在 NSCLC 中高表达的 HKDC1 基因。qRT-PCR 检测 HKDC1 在几株常见 NSCLC 细胞系中的表达水平, 筛选出 HKDC1 高表达的 A549 和 NCI-H292 细胞系。设计该基因的 siRNA, 细胞水平转染后降低该基因在 NSCLC 细胞系 A549 和 NCI-H292 中的表达, 使用 CCK8 及实时无标记细胞分析技术 (RTCA) 实验验证细胞增殖, 流式细胞仪分析细胞周期和凋亡。

结果 qRT-PCR 结果显示 HKDC1 在 NSCLC 中高表达, 与 TCGA 数据库结果一致, 并且通过生物信息学分析发现 HKDC1 在 NSCLC 中的预后差异较大。siRNA 转染肺腺癌细胞系 A549 和 NCI-H292 细胞后, HKDC1 的 mRNA 水平显著降低, 细胞增殖受到明显抑制, 细胞周期阻滞在 S 期, 细胞凋亡数明显增多。

结论 HKDC1 在 NSCLC 中表达显著上调, HKDC1 可能作为 NSCLC 发生的促癌基因, 参与了 NSCLC 的发生及发展过程。

PU-006

Linc-WMU001 调控 SIRT1 促进线粒体生物合成及细胞增殖

章华颖 李伟

温州医科大学

目的 本研究对一条新的长链非编码 RNA 分子 linc-WMU001 的特征及功能进行分析, 以阐明其调控线粒体生物合成及细胞增殖的机制。

方法和结果 采用基因表达谱芯片分析鉴定了 HepG2 细胞中表达上调的 linc-WMU001, 利用 RACE、FISH、核质分离和生物信息学技术发现 linc-WMU001 定位于人类的 8 号染色体, 全长 1529nt, 在 HepG2 细胞的核膜中高表达。用慢病毒转染 HepG2 细胞构建 linc-WMU001 稳转细胞株或者用 siRNA 降低 HepG2 细胞中 linc-WMU001 的表达量进行功能及机制的研究: 海马能量代谢仪检测得到提高 linc-WMU001 表达量可以增强 HepG2 细胞的线粒体氧化呼吸能力, 线粒体 ATP 生成量是对照组的 1.9 倍。提取细胞的 DNA, qRT-PCR 方法检测线粒体 DNA 的拷贝数是对照组的 1.4 倍。Mito Tracker 对活细胞线粒体进行染色, 流式细胞仪检测到细胞内线粒体的含量是对照组的 1.4 倍。CCK-8 和平板单克隆形成实验发现 linc-WMU001 可以促进 HepG2 细胞增殖。同时流式细胞仪检测细胞周期发现增加 linc-WMU001 的表达量, G0/G1 期的细胞比例降低 11.34%, S 和 G2/M 期的细胞比例分别增加 5.32% 和 5.86%。在血清饥饿状态下, 用流式细胞仪检测 HepG2 细胞的凋亡情况, linc-WMU001 稳转细胞株中凋亡细胞的比例比对照组降低了 8.05%。Western Blot 检测也发现 linc-WMU001 不仅促进了 SIRT1、PGC-1 α 、NFR1 和 mtTFA 的表达, 也促进 P-ERK 和 MYCN 的表达。通过 RNA pulldown 和 RIP 实验发现 linc-WMU001 可以与 HuR 蛋白相互结合, mRNA 半衰期实验证实了 linc-WMU001 可以影响 SIRT1 的稳定性。

结论 该研究结果表明 linc-WMU001 与 RNA 结合蛋白 HuR 结合调控 SIRT1 mRNA 的表达, 并且通过 SIRT1/PGC-1 α /mtTFA 参与了线粒体的生物合成, 影响了线粒体的能量代谢促进 HepG2 细胞增殖。同时 linc-WMU001 也通过 SIRT1/P-ERK/MYCN 加快 G1/S 期的转化来促进 HepG2 细胞增

殖。linc-WMU001 的发现为肿瘤细胞的代谢调控网络尤其是线粒体代谢的研究引入了新的可能的调节因子。

PU-007

中国人 Leber 先天性黑朦及及早发型视网膜色素变性患者 基因突变分析

许可 谢玥 孙腾洋 张晓慧 陈纯洁 李杨
首都医科大学附属北京同仁医院

目的 Leber 先天性黑朦 (LCA) 及早发型视网膜色素变性 (EOSRD) 是导致婴幼儿严重视力障碍的遗传性视网膜病变, 具有高度临床及遗传异质性。本研究的目的是描述一组中国 LCA/EOSRD 患者的致病基因突变谱及基因突变特征。

方法 对 148 例入组患者 (91 例 LCA 和 57 例 EOSRD) 进行遗传学研究分析。所有患者接受相应眼科检查。通过多种检测方法对该组患者进行遗传学检测, 包括 Sanger 测序、目标区域捕获测序、实时荧光定量 PCR 等, 分析患者致病基因突变谱及基因突变特征。

结果 我们在 110 例患者中检测出 158 种突变, 检出率为 74.3% (110/148)。其中涉及 LCA 致病基因 13 个, RP 及 CORD 致病基因 14 个, 遗传性视网膜病变 (综合征型) 致病基 4 个, 先天性静止性夜盲致病基因 1 个。本研究中 LCA 患者以 AIPL1 (11%), RPGRIP1 (8.8%), CEP290 (7.7%), GUCY2D (7.7%), RPE65 (7.7%) 基因突变为主, EOSRD 组患者中以 RPGR (12.3%), CRB1 (11.5%), RPE65 (10.5%) 基因最常见。其中 AIPL1 基因 p.Q141X 突变在两组患者中突变频率最高, 等位基因突变频率高达 60%。

结论 分析结果表明 LCA 与 EOSRD 患者具有截然不同的的突变谱, 本研究确立了中国患者 LCA 基因突变谱, 这对于患者的遗传咨询、临床预后非常重要, 并有助于未来的基因治疗。

PU-008

一例存活 Hb Bart's 水肿胎儿案例的原因分析

梁敏 商璇 庞德剑 魏小凤 朱非 徐琳琳 蔡德成
南方医科大学

目的 重型 α 地中海贫血 (Hb Bart's 胎儿水肿综合征) 是我国南方的常见出生缺陷之一, 其发生率约 3.4‰~5.15‰。该患儿主要是 $\alpha\text{-SEA}/\alpha\text{-SEA}$ 纯合子, 一般会由于宫内缺氧导致胎儿在围产期死亡, 但亦有极少量个体由于各种原因可存活并顺利出生。

方法 本课题采集到一例存活的 $\alpha\text{-SEA}/\alpha\text{-SEA}$ 纯合子个体, 该个体目前已 9 岁。收集其从出生至今的病历资料, 并采集其家系外周血, 进行珠蛋白基因型分析, 并通过定量 PCR、Western Blot, ELISA 等实验, 测定家系成员 ζ 珠蛋白的 mRNA 和蛋白水平的表达情况。

结果 患儿因缺氧在 36 周早产, 未进行任何宫内干预, 出生 15 天首次输血, 现输血频率为 28 天/次, 输血后外周血血红蛋白可达 100g/l 以上。珠蛋白基因型分析显示患儿为 $\alpha\text{-SEA}/\alpha\text{-SEA}$ 纯合子, 父母均为 ($\alpha\text{-SEA}/\alpha$) 携带者。定量 PCR 结果显示家系三人 ζ 珠蛋白的 mRNA 表达量均高于正常人和其他 ($\alpha\text{-SEA}/\alpha$) 携带者; 蛋白水平的结果与 mRNA 水平一致。

结论 患儿因缺氧早产, 产前未经宫内干预, 产后检测基因型符合 Hb Bart's 胎儿水肿综合征, 其存活在此类疾病中非常罕见。由本家系与正常人 ζ 珠蛋白表达量差异可推测患儿的存活应为 ζ 珠蛋白代偿性表达上调所致, 具体调控机制还有待于进一步研究。

PU-009

IL-6 induced M1 type macrophage polarization increases radiosensitivity in HPV positive head and neck cancer

陈晓杭

The Genetics laboratory, Longgang District Maternity and Child Healthcare Hospital

Radiation is a crucial component of head and neck squamous cell carcinoma (HNSC) treatment. Human papillomavirus-positive (HPV⁺) HNSC is significantly more radiosensitive than HPV⁻ HNSC, but the mechanism underlying this increased sensitivity is unknown. We investigated the possible involvement of macrophage subpopulations as key mediators of HNSC radiosensitivity linked to HPV status. We collected forty-one clinical HNSC specimens and determined HPV status and radiosensitivity of each sample. We investigated cytokine mediated induction of macrophage polarization by HPV⁺ and HPV⁻ HNSC cells. Radiosensitive HNSC tissues exhibited greater numbers of infiltrating M1 macrophages than radioresistant tumor tissue samples. Moreover, M1 macrophage numbers were positively correlated with HNSC radiosensitivity. HPV⁺ and HPV⁻ tumor cells induced macrophage polarization to M1 and M2 type, respectively. HPV⁺ HNSC cells secreted more IL-6 than HPV⁻ cells. HPV promoted tumor cell secretion of IL-6, thereby inducing M1 polarization of macrophages. M1 macrophages represent an important tissue microenvironment factor with implications for HNSC treatment efficacy and may prove valuable as a biomarker of radiation sensitivity

PU-010

Altered DNA methylation level of LINE-1 elements in schizophrenia and bipolar disorder

李淑芬 Qiong Yang, Cunyou Zhao
Southern Medical University

Background Schizophrenia (SCZ) and bipolar disorder (BPD) are severe mental illnesses with evidence of significant genetic and environmental etiological elements in their complex etiologies. 5'-Methylcytosine is the main epigenetic DNA modification that mediates the interplay between genetic and environmental components. In humans, most 5'-methylcytosine modifications are observed in CpG-rich regions within the long interspersed nuclear element (LINE-1). LINE-1 is a mobile retrotransposon that comprises ~17% of the human genome, and its methylation levels are highly correlated with global DNA methylation levels. LINE-1 insertions are also reported to be mental illnesses-associated genomic risk factors.

Materials and Methods To examine the LINE-1 methylation levels in SCZ and BPD, this study employed a bisulfite conversion-specific one-label extension (BS-OLE) method to detect the methylation levels at three CpG sites (S1, S2 and S3) of LINE-1 in peripheral blood DNA from a Han Chinese cohort composed of 92 SCZ patients, 99 BPD patients and 92 controls (CON).

Results The results showed a decreased S1 methylation level in SCZ, decreased S2 methylation level in BPD and decreased S3 methylation levels in both SCZ and BPD relative to those of the CON. A female-dependent positive correlation of the S3 methylation level with age in CON became non-significant in both SCZ and BPD.

Conclusion These findings demonstrated that LINE-1 methylation varied with development and disease status. The roles of LINE-1 methylation in the pathogenesis of SCZ and BPD remain to be elucidated.

PU-011

基于多色探针熔解曲线技术的 2926 例新生儿 Citrin 缺陷症致病基因 SLC25A13 突变携带率的研究

曾钦龙 罗家宏 杨应松 谭淑明 李智明 谭洁亮 唐佳
江门市妇幼保健院

目的 研究发现, 中国人群 Citrin 缺陷症致病基因 SLC25A13 的突变携带率约为 1/63, 并且已知 SLC25A13 基因在中国人群中的 4 种高频突变, 包括 c.851_854del、IVS6+5 G>A、c.1638_1660dup、IVS16ins3kb, 但目前并未有可用于这 4 种突变类型的检测快速、操作简便、成本低廉和准确性高的检测方法。因而, 我们开发了基于多色探针熔解曲线技术的检测方法, 实现一管 PCR 反应同时检测 SLC25A13 基因在中国人群中的 4 种高频突变, 并检测、统计及分析这 4 种突变类型在新生儿中的携带率。

方法 收集 2926 份新生儿样本, 包括 2731 份血液和 195 份血片, 进行 DNA 提取, 然后使用独立自主开发的基于多色探针熔解曲线技术的检测方法进行 SLC25A13 基因突变类型 c.851_854del、IVS6+5 G>A、c.1638_1660dup、IVS16ins3kb 的检测。

结果 2926 份新生儿样本共检测出 43 个基因突变携带者, 包括 33 个 c.851_854del、1 个 IVS6+5 G>A、4 个 c.1638_1660dup、5 个 IVS16ins3kb, 基因突变携带率为 1.47% (43/2926)。并且, 通过该方法检测, 我们还分别发现了 1 个 c.1656 C>T 和 1 个 c.1658 G>A 携带者。同时, 45 个基因突变携带者均通过 Sanger 测序或 LA-PCR 验证, 准确性 100%。

结论 基于多色探针熔解曲线技术的检测方法, 可以实现快速、简便、低成本和高准确性的检测 Citrin 缺陷症致病基因 SLC25A13 在中国人群中的 4 种高频突变。另外, 这 4 种突变类型在新生儿中的携带率为 1.47%, 是一个基因突变携带率比较高的遗传代谢疾病, 具有一定的基因检测筛查价值。

PU-012

MAPRs 家族蛋白在肿瘤中的研究进展

李冬雪
龙岗区妇幼保健院

膜相关孕酮受体 (Membrane-associated progesterone receptors, MAPRs) 是近年新发现的特殊受体家族, 其生物活性多依赖于血红素与其细胞色素 b5 样血红素/类固醇结构域的结合。MAPRs 的经典功能在胆固醇/类固醇生物合成, 药物代谢, 血红素运输, 能量代谢等方面发挥重要作用。然而近年研究发现, MAPRs 家族蛋白在多种恶性肿瘤中均有异常表达现象, 参与了肿瘤的发生、增殖、转移以及化疗药物敏感性的调控, 有望成为肿瘤新型分子诊断标志物和治疗靶点。文中重点阐述 MAPRs 家族蛋白与肿瘤发生关系和治疗中的应用进展进行综述。

PU-013

The ultrafast and accurate mapping algorithm FANSe3: mapping a human whole genome sequencing dataset within one hour

金静洁¹ 张永健² 张弓¹

1.Jinan University 2.Chi-Biotech Co. Ltd., Shenzhen

Aligning billions of reads generated from next-generation sequencing (NGS) to reference sequences, i.e. “mapping”, is the most time-consuming and computational intensive process among vast majority of the NGS applications. Fast, accurate and robust mapping algorithm is highly needed. To meet these demands, we developed FANSe3 mapping algorithm, which can map a 30x human whole genome sequencing (WGS) dataset within 1 hour, a 50x human whole exome sequencing (WES) dataset within 1 minute, and a typical mRNA-seq dataset within seconds, in a single server node without any hardware acceleration feature. Inherited from its predecessor FANSe2, the error rate can be kept as low as 10^{-9} in most cases with mathematical estimation, which is more robust than the Burrows-Wheeler Transform-based algorithms. The error allowance almost did not affect the result in clinical-relevant WGS to identify the driver somatic mutation and provided robust gene expression profiles regardless the parameter settings and the sequencers. This algorithm which designed for high-performance cloud computing infrastructures will break the bottleneck of NGS data analysis and promote various NGS applications faster and more robustly. The website of FANSe3: <http://www.chi-biotech.com/fanse3/>

PU-014

Wnt/PCP signaling in ocular adnexa and pathogenesis-implication of genetic etiology in congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO)

刘春巧

Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University

Purpose Wnt/PCP is crucial for tissue morphogenesis. Its role in ocular adnexa is yet largely unknown. The purpose of the current studies is to address the role of Wnt/PCP in ocular adnexa and related pathogenesis

Methods Expression of Wnt/PCP genes was examined by in situ hybridization and immunohistochemistry. Altered gene expression in mutant tissues was revealed by RNAseq analysis. Tissue morphology was examined by H&E staining, electron microscopy and confocal microscopy.

Results Delayed eyelid closure and precocious reopening were observed in *Prickle 1* mutant mice. Ocular surface inflammation correlated with the timing of the mutant eyelid reopening. RNAseq analysis of the mutant cornea revealed an expression profile shared by a range of dermatological diseases. Severe tear duct dysgenesis was exhibited in the mutant mice.

Conclusions The phenotype of precocious eyelid reopening is independent from that of prenatal delayed eyelid closure in *Prickle 1* mutant mice. Precocious eyelid reopening is caused by tear duct dysgenesis, which may involve multiple Wnt/PCP components. Ocular surface pathogenesis appears to be elicited by autologous necrotic eyelid debris due to premature eyelid reopening. Thus, Wnt/PCP signaling is not only directly involved in adnexa development, but also indirectly impacts ocular surface homeostasis.

PU-015

Adolescent diabetes induced by multiple parental exposures to cigarette smoke condensate

吴逊伟 余波澜 Lijuan Dai Jiayi Zhou Bolan Yu
The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Parental exposure to cigarette smoke is closely related to the development of long-term metabolic diseases in the offspring. However, different exposure time stages may cause these effects to vary. In this study, mice were exposed to cigarette smoke condensate (CSC) during time stages of paternal puberty or/and maternal pregnancy. The results showed that either paternal or maternal exposure to CSC could lead to increased low birth weight (LBW) and fetal growth restriction (FGR) of the offspring, but maternal factors were the leading ones. Moreover, maternal exposure during pregnancy could induce lipid metabolism abnormalities in adulthood offspring. Most importantly, additional paternal CSC exposure further induce diabetes in adolescent offspring with altered weight gain, blood lipids and glucose metabolism. A preliminary analysis indicated that the offspring with metabolic abnormalities also had significant changes in their intestinal microbiota. In conclusion, this study showed that parental CSC exposure has an impact on the metabolic properties of the offspring, and multiple parental exposures to adverse factors may significantly increase the risk of long-term metabolic abnormalities through assumed dual-hit hypothesis.

PU-016

两个双眼先天性眼外肌纤维化家系的基因突变鉴定

罗冬燕
电子科技大学

目的 运用外显子测序技术筛查定位两个中国的双眼先天性眼外肌纤维化家系的致病基因，为该疾病的发病机制的研究提供一个可能的方向。

方法 在获得家系成员同意后，采集外周静脉血，提取全基因组 DNA，进行全外显子组测序，筛选测序结果的候选基因，用 Sanger 测序进行验证。

结果 将家系中患者与正常成员的测序结果进行比对分析，并同时用多个生物数据库数据筛选，发现两个家系都存在相同的且已经被多次报道的 KIF21A 基因的杂合错义突变，即 c.2860C>T (p.R954W)。

结论 KIF21A 基因 21 号外显子上的 c.2860C>T (p.R954W)杂合错义突变是这两个中国的双眼先天性眼外肌纤维化家系的患病原因。该突变不仅在中国的双眼先天性眼外肌纤维化家系中被多次报道，而且在伊朗、土耳其和瑞士等其他种族的家系中也有报道。

PU-017

秋水仙素诱导产前细胞产生多倍体

王鼎 孙筱放
广州医科大学附属第三医院

目的 秋水仙素被应用于治疗痛风、家族型发热和心脏保护，但是其也存在生物和细胞毒性。我们通过培养产前原代细胞评价秋水仙素的毒性，探讨秋水仙素对胎盘和胎儿的毒性作用。

方法 原代分离培养绒毛和羊水细胞，鉴定细胞表面标志。用 CCK8 测定细胞存活率，评价秋水仙素时间和浓度梯度对产前细胞的杀伤作用，用流式细胞术鉴定秋水仙素诱导细胞死亡的标志 Annex-

V 和 PI 变化。收获秋水仙素作用后的产前细胞，流式检测细胞周期变化，低渗处理裂解细胞，分析分裂项的变化情况和多倍体占比。

结果 绒毛和羊水细胞表达间质细胞特异性的分子标志（CD29，CD73 和 CD44），不表达血细胞标志（CD45，CD43 和 CD34）。秋水仙素 3 小时内不会引起细胞存活的下降，但是作用 12 小时造成细胞存活的显著下降。秋水仙素处理造成产前细胞 Annex-V 阳性细胞和 Annex-V/PI 双阳性细胞显著增加。秋水仙素作用 3 小时，不会引起细胞周期和分裂相的显著变化，但是低浓度处理会造成多倍体比例的增加。

结论 秋水仙素可以诱导产前细胞死亡，伴随 Annex-V 阳性细胞比率增多。低浓度秋水仙素可以诱导多倍体比率增加，提示秋水仙素作为临床用药，可能会影响孕妇胎盘发育和胎儿遗传异常。

PU-018

增塑剂 DBP 暴露通过干扰同源重组抑制小鼠卵母细胞第一次减数分裂前期进程

涂芷菡 穆欣艺 高茹菲 陈雪梅 耿艳清 何俊琳
重庆医科大学

目的 增塑剂邻苯二甲酸二丁酯（dibutyl phthalate, DBP）具有雌激素样活性，属于环境内分泌干扰物，其广泛的雌性生殖毒性日益受到关注。卵子发生是雌性的生殖基础，而第一次减数分裂前期是早期卵子发生的关键环节，但 DBP 是否会影响此过程尚不清楚。本研究旨在探讨 DBP 暴露对小鼠卵母细胞第一次减数分裂前期的影响及其作用机制。

方法 采用染色体铺展和免疫荧光对卵母细胞减数分裂时期以及同源重组完成情况进行分析；通过 western-blot, qRT-PCR 和免疫荧光检测同源重组关键因子的表达水平；检测 DBP 暴露后卵母细胞的氧化应激水平；通过 TUNEL 法分析卵巢细胞的凋亡情况；利用染色体铺展和免疫荧光检测 DBP 作用于第一次减数分裂前期的受体途径。

结果 DBP 暴露会下调同源重组关键因子的表达，增加细胞 ROS 水平，促进卵母细胞凋亡，并通过雌激素核受体途径抑制卵母细胞第一次减数分裂前期进程，从而影响卵泡发育。

结论 DBP 暴露抑制了小鼠卵母细胞第一次减数分裂前期进程，影响卵泡发育。该发现丰富了对邻苯二甲酸酯类增塑剂雌性生殖发育毒性的理解和认识，为防控该类增塑剂污染和保障人类生殖健康提供了相关的实验依据。

PU-019

2 例因 OL 等位基因导致相邻基因座假三带型的分析

马晓燕 黎青 王燕超 李少英 何文智 冼嘉嘉
广州医科大学附属第三医院

目的 对 Expressmarker22 荧光标记 STR 试剂盒检测的 D10S1248 基因座上有疑问的三带型等位基因（OL，13,13 和 OL，13,14）进行验证，获得正确的等位基因分型。

方法 对出现三带型的两个相邻基因座 PentaD 和 D10S1248 进行单基因座扩增，然后用 Sanger 测序法进行测序，验证三带型样本的等位基因分型。

结果 测序结果显示，两个样本的 D10S1248 基因座的等位基因分别为 13,13 和 13,14；PentaD 基因座等位基因分型分别为 11,21 和 9,21。在 D10S1248 基因座 Ladder 范围内出现的 OL 等位基因实际为相邻的 PentaD 基因座的稀有等位基因。

结论 Expressmarker22 荧光标记 STR 试剂盒的 PentaD 和 D10S1248 两个基因座因位置紧邻，当出现 Ladder 范围外的稀有等位基因时易落入相邻的基因座而被机器误判。需要在检测时加以区分，必要时可用多种检测试剂盒或进行测序验证。

PU-020

Low expression of PAX7 and SIX1 in patients with primary inferior oblique overaction

凌翔天 颜建华

Zhongshan Ophthalmic Center

PURPOSE. The etiology of primary inferior oblique overaction (IOOA) is unknown at present time. In order to find out the possible cause of primary IOOA, we analyzed the different expressed genes in human inferior oblique muscle (IOM) between patients with primary IOOA and patients with secondary IOOA who had superior oblique palsy (SOP).

METHODS. Samples of human IOM were obtained from patients with primary and secondary IOOA who need inferior oblique myectomy, and they were examined by the methods of microarray analysis and Reverse-transcription PCR (RT-PCR).

RESULTS. Totally 89 differently expressed genes (DEGs) were found between the two groups, among which 87 genes were up-regulated and 2 genes were down-regulated in primary IOOA group. Five statistical-significance pathways were found in the functional enrichment analyses between the two groups. The results of RT-PCR showed that PITX1 and PITX2 had really high expression levels in both groups. Compared to secondary IOOA group, primary IOOA group had low expressions of PAX7 and SIX1.

CONCLUSIONS. DEGs were found between the primary and secondary IOOA groups. The low expressions of PAX7 and SIX1 in the primary IOOA group indicated that the key point of the disease occurrence may be the process of lineage specification, the first step of muscle formation. This means that the myogenesis is prohibited in primary IOOA. Therefore, IOM in patients with primary IOOA might not be really overactive, it is the extorsion of the globes that causes the primary IOOA and V-pattern strabismus.

PU-021

PAX2 Plays a Role in the Growth and Epithelial to Mesenchymal Transition of Retinoblastoma.

宁洁 申煌煊

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University,
54 Xianlie Road, Guangzhou 510060, China.

Purpose Retinoblastoma is the most common primary malignant intraocular tumor in children, patients suffered from vision deprivation and eyeball extirpating even though with lots of treatments to relieve pain. Paired box 2 gene (PAX2) regulates a great many of tissue development during embryonic especially in eye, in addition PAX2 is also related to the occurrence of lots of malignancies. Thus we hypothesized that PAX2 might be an important oncogene in retinoblastoma.

Methods Via RT-PCR and Western blot we detected the expression level of PAX2 in retinoblastoma cell lines So-WERI-1, Y79, So-RB50 and normal retina cell line ARPE-19. In order to excavated the function and mechanism of PAX2 in retinoblastoma, we transfected three PAX2 shRNAs to down-regulated the expression of PAX2 in retinoblastoma cell lines, and then cell apoptosis was assayed by cell flow cytometry, cell proliferation was detected by CCK8 and focus formation assays, scratch assay was also conducted to analysis the change of migratory ability and markers of epithelial to mesenchymal transition (EMT) were detected by RT-PCR and Western blot.

Results PAX2 was unusual highly expressed in retinoblastoma cells compared with RPE cells. After the depletion of PAX2 in retinoblastoma cells, cell apoptosis was increased, cell proliferation,

cell migration and EMT were prevented compared with vector groups, besides the expression of the important EMT transcription factor ZEB1 was inhibited.

Conclusions PAX2 is vital for the survival, proliferation and invasion of retinoblastoma. These findings suggest that PAX2 may be a novel biological criteria and therapeutic target of retinoblastoma.

PU-022

THZ1 Attenuates Epithelial-mesenchymal Transition in Lens Epithelial Cells

黄浩 申煌煊

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University

Purpose Several improvements have been made to reduce the posterior capsule opacification (PCO) rate, however 10% of patients still undergo PCO. Selective covalent CDK7 inhibitor THZ1 has been proved to be a potential anti-tumor drug in various cancers, as EMT is highly related to cancer initiation, metastasis as well as PCO, we hypothesize that THZ1 may reduce the rate of PCO via suppressing lens epithelial cells (LECs) epithelial-mesenchymal transition (EMT).

Methods EMT was induced by TGF β 2 in Human SRA01/04 LECs, rabbit primary lens epithelial cells and whole rat lens culture *semi-in vivo* model, and then cultured with gradient concentration of THZ1. The expression level of mesenchymal markers including Snai1, ZEB1, Fibronectin, Collagen, N-cadherin, α -SMA as well as epithelial symbol markers E-cadherin and ZO-1 were detected by WB, RT-PCR and immunofluorescence analysis. Transparency of rat lens was photographed using a stereoscopic microcopy, scratch assay was also conducted to analysis the change of migratory ability in LECs after co-treatment of TGF β 2 and THZ1. In order to figure out the pathway THZ1 participated in inducing EMT, we executed RNA sequencing and KEGG assay.

Results THZ1 attenuated the EMT induced by TGF β 2 in SRA01/04 LECs, rabbit primary lens epithelial cells and whole rat lens culture *semi-in vivo* model. The migration ability of LECs treated with TGF β 2 was stimulated, while depressed by THZ1 in a dose-dependent manner. THZ1 treatment also restored lens transparency reduced by TGF β 2 in rat lens. RNA-sequencing and KEGG analysis revealed that the THZ1 inhibits EMT through TGF β /Smad and Notch signaling pathway, then we validated it xby detecting the expression level of Notch pathway components and phosphorylation of Smad2/3.

Conclusions Our results are consistent with our hypothesis that as a potential antineoplastic compound, THZ1 strongly attenuated TGF β 2 induced EMT in LECs. Notch and TGF β 2/Smad pathway might be the agency for THZ1 to regulate EMT. These results indicate that THZ1 may function in preventing and curing PCO.

PU-023

eHPO: enhanced Human Phenotype Ontology based on text-mining and molecular functions

石铁流 贾瑾萌 石静如 任梦

East China Normal University

With the development of science and technology in biomedical field, there is a widespread interest in the study of diseases as a way of understanding the genetic architecture of biological process, especially the study of rare diseases. Consequently, tens of thousands of patients are extensively phenotyped and enrolled to genome sequencing studies worldwide. To study the mechanisms of diseases, these phenotypes would ideally be standardized with a comprehensive vocabulary and be grouped a priori into clusters with a shared genetic etiology. To this end, we

built an enhanced vocabulary of Human Phenotype Ontology (HPO) by text-mined nearly 10 million articles in MEDLINE database with Unified Medical Language System (UMLS) and then clustered phenotypes by their functional similarities calculated with the semantic relationship of Gene Ontology (GO). As a result, 4,639 new phenotype terms were added (18,176 terms in total), and a similarity matrix containing 1,375 phenotypes were built up. The application of eHPO on the real world electronic medical records demonstrate that our eHPO system significantly increase the efficiency of transformation of unstructured data. Meanwhile, the functional based eHPO can help better decipher the underlying mechanisms of various diseases.

PU-024

1 例中国塔吉克族人全基因组重测序分析及其与高原适应关联的初步研究

龚亮
第三军医大学

目的 通过对 1 例中国塔吉克族人的全基因组重测序分析, 探讨塔吉克族人的遗传特征和高原适应之间的相关性。

方法 选取 1 例健康的中国塔吉克族成年男性(命名为 T153), 提取全血 DNA 后进行全基因组测序和线粒体 DNA 全长序列比对分析。

结果 在线粒体 DNA 全长序列分析中发现, T153 在线粒体 DNA 系统进化上的单倍群分型属于 K1a12。本次全基因组测序深度为 32.17×, 通过与 hg38 千人基因组数据库进行序列比对, 总共发现了 3 351 535 个 SNV, 845 638 个 INDEL, 7 829 个 SV, 63 397 个 CNV。在高原遗传适应相关基因 EGLN1 和 EPAS1 的 SNV 分析中发现, T153 EGLN1 基因位点 rs479200 和 rs480902 的基因型分别是 T 和 C, EPAS1 基因位点 rs6756667 的基因型是 G, 而由高原原发性高血压相关基因 ROCK2 的多态性位点 rs978906、rs6753921、rs10495582 和 rs2230774 组成的基因单倍型为 GAGA, 这些均是高原遗传适应不良的影响因素。同时还发现了与男性性激素水平变化相关基因 DAZ、BPY2、CDY 的 CNV 变化, 均表现为拷贝数减少。

结论 DAZ 的拷贝数降低是影响中国塔吉克族男性性激素水平变化的一个重要因素, 而其 SNV 分布情况与既往研究发现的常见高原遗传适应位点无关, 可能存在其他高原遗传适应机制。

PU-025

利用靶向第二代测序技术在中国视网膜色素变性家系中发现 TOPORS 的新变体

孙宽祥¹ 朱献军¹
1.四川省人民医院 2.电子科技大学

目的 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一组异质性的视网膜遗传疾病, 其特征是渐进性感光细胞和视网膜色素上皮(RPE)细胞功能障碍, 是世界范围内常见的致盲性眼病。目前发现与视网膜色素变性有关的致病基因多达 80 个, 但尚还有许多致病基因有待去发现。本文所研究的 TOPORS 基因是与视网膜色素变性有关的重要基因, 发现该基因的新变体对于研究视网膜色素变性的分子机制具有重要意义。

方法 在一个视网膜色素变性的中国家系中, 从血样中提取 DNA, 利用靶向第二代测序(NGS)筛选可能的致病突变, 然后用 Sanger 测序验证所获得的突变。

结果 我们通过 NGS 鉴定并用 Sanger 测序验证了先证者及其母亲 *TOPORS* 基因第 3 外显子的一个错义突变 C.g2207a, 该突变可导致 P.S736N 氨基酸的替换。这个变体在 Exac 和 HGMD 数据库中搜索, 发现是一种新的突变。在 1000 名对照个体中也没有发现该突变。

结论 本研究确定了一个 *TOPORS* 的新变体, 扩大了 *TOPORS* 的突变谱。

PU-026

scCAT-seq: 单细胞水平定性及定量地分析基因转录异构体

钟嘉伟 胡友金

中山大学中山眼科中心

目的 基因组转录异构体的变化可影响蛋白质的多样性, 并介导基因表达及功能的组织特异性, 但其在单个细胞之间的差异尚不清楚。本研究拟在单细胞水平建立 mRNA 异构体的测序方法 scCAT-seq (single cell Cap and Tail sequencing), 系统分析基因转录异构体与单细胞特征及其亚群功能的关系。

方法 本研究将基于单细胞全长转录本扩增以及 cDNA 的 5' 及 3' 端捕获, 靶向 mRNA 的首尾序列进行转录组测序, 通过自主研发的生物信息学流程, 从单细胞水平鉴定细胞特异性的转录起始位点 (TSS) 以及转录终止位点 (TES), 通过首尾配对鉴定新的基因或已知基因的新转录本, 并进行定量分析; 同时, 利用 Pacbio 三代测序技术开发单细胞全长转录本测序方法, 对新鉴定的基因或转录本进行验证分析。

结果 我们的研究结果证实 scCAT-seq 对基因转录起始以及终止位点的定位精度可到达单个碱基水平, 准确率达 92% 以上; 鉴定了 2000 多个新的 TSS/TES 位点, 并结合单细胞转录组三代测序方法鉴定了 308 个未标注的新基因全长转录本; 同时, scCaT-seq 可对不同类型的单细胞进行准确分群, 并鉴定细胞特异性的转录本; 更进一步, 我们发现远端 TSS 和近段 TES 的可协同影响 mRNA 的稳定性, 在卵子的衰退过程中保护 mRNA 免于降解, 并介导基因表达的组织细胞特异性。

结论 单细胞测序分析方法 scCAT-seq 可同时分析基因组转录本的首、尾结构并对转录本进行定量, 从多个维度进行基因表达及功能的组织与细胞特异性, 从而更精准地绘制人类细胞图谱, 并为解析疾病的细胞分子机制提供基础。

PU-027

Ablation of Tmem30a causes cerebellar ataxia and degeneration of Purkinje cells

杨业明

University of Electronic and Technology of China (UESTC)

Phospholipids are asymmetrically distributed across the mammalian plasma membrane, which is dependent on a group of P4 ATPases called PS flippases. Mutations in phosphatidylserine (PS) flippase ATP8A2 cause cerebellar atrophy, mental retardation and disequilibrium syndrome. The proper transport and function of ATP8A2 require β -subunit transmembrane protein 30A (TMEM30A). However, the roles of TMEM30A in the central nervous system remain elusive. To investigate the role of Tmem30a in the cerebellum, we developed a Tmem30a Purkinje cell (PC)-specific knockout (KO) mouse model. The Tmem30a KO mice displayed early-onset ataxia and progressive PC death. The deficiency in Tmem30a led to an increased expression of Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and astrogliosis in regions with PC loss. Elevated C/EBP homologous protein (CHOP) and BiP expression levels indicated the presence of endoplasmic reticulum (ER) stress in the PCs prior to visible cell loss. The TUNEL analysis suggested that apoptotic cell death occurred in the cerebellum. Our data demonstrate

that the loss of Tmem30a in PCs results in protein folding and transport defects, a substantial decrease in dendritic spine density, increased astrogliosis and PC death. Altogether, our data demonstrate the essential role of Tmem30a in the cerebellum.

PU-028

The microbiota in human glioma and its association with immune microenvironment

李聪¹ 梁桥星² 魏来² 李博³

1. Program of Cancer Research, Affiliated Guangzhou Women and Children's Hospital, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, 74 Zhongshan Road II Guangzhou, Guangdong 510080 China
2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China
3. State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China.

Gliomas are the most common primary malignant brain tumors, with grim prognosis and poor patient survival. Gliomas frequently recur, and are notoriously resistant to radiation and chemotherapy. Microbiota may play a role in the resistance development through modulating inflammatory responses in the central nervous system, yet the detailed mechanisms involved are poorly understood. To explore this issue, we performed transcriptomic and metagenomic sequencing analyses in biopsies of multiple tumor and adjacent normal tissues collected from two glioma patients. We identified a group of microbes in the glioma tissues exhibiting strong preferences for different types of immune cells in the tumor microenvironment, which may correlate with glioma carcinogenesis and progression. Moreover, these findings for the first time to our knowledge thoroughly define the microbiota distribution within intracranial tumors, revealing different bacterial abundance in tumors and adjacent normal counterparts. These results may help us better understand how microbiota are involved in the tumor microenvironment and contribute to glioma chemoresistance. We are looking forward to the development of novel bacteria-based therapies for this malignancy, either singly or in combination with modern immunotherapeutics.

PU-029

广东汉族人群 Penta E 基因座 off-ladder 稀有等位基因分析

兰菲菲¹ 陈延冰¹ 杜丽¹ 尹爱华¹

1. 广东省妇幼保健院医学遗传中心
2. 广东省妇幼保健院法医物证司法鉴定所

目的 短串联重复序列是由 2~8 个碱基组成核心序列的一类 DNA 遗传标记, 遵循孟德尔遗传定律, 具有高度遗传多态性, 广泛应用于法医遗传学的亲权鉴定中。本文分析广东汉族人群亲子鉴定中 Penta E 基因座出现在等位基因分型标准物之外 off-ladder (OL) 的现象并计算/命名基因分型。

方法 利用 Chelex-100 法提取样本 DNA, 用 PowerPlex²¹ 体系进行 PCR 复合扩增后, 毛细管电泳分析 STR 基因座的等位基因分型。

结果 双亲三联体鉴定的父亲和孩子在 Penta E 基因座检测出 OL 等位基因, 经过计算得出该 OL 等位基因的基因分型为 20, 不在 Penta E 基因座 Allelic Ladder 范围之内。

结论 Penta E 基因座的 OL 等位基因 20 在广东汉族人群中有分布, 稀有等位基因的鉴定及分型计算/命名对于提高该基因座在亲权鉴定和个体识别中的能力具有重要科学意义。鉴于 OL 稀有等位基因非常小的人群频率, 在计算 OL 基因座的父权指数时可以考虑使用该 STR 基因座的最小等位基因频率。我们应用 Powerplex²¹ 体系检测广东地区汉族人群中 Penta E 基因座的 OL 等位基因现

象, 并计算/命名 OL 的等位基因分型, 正确判读鉴定结果, 为广东地区汉族人群 Penta E 基因座 OL 等位基因分型提供参考。

PU-030

睾丸特异性转录因子 CREM 在精子发育过程中的功能及机制研究

王田田¹ 刘梦² 王芳¹

1.第二军医大学附属长海医院 2.第二军医大学医学遗传学教研室

目的 随着社会的发展, 不孕不育越来越常见, 不孕不育中男性因素占很大比例, 其中精子发育异常是男性不育的主要原因。精子发育过程中需要众多因素的参与, 但睾丸特异性基因在精子发育过程中的研究尚不深入。本研究针对在睾丸中特异性高表达的转录因子 CREM 在精子发育过程中的作用及机制进行阐述, 为精子发育异常提供新的视角及新的可能靶点。

方法 首先分析数据 GSE10246 中在睾丸中特异性表达的基因, 筛选出高表达的转录因子 CREM, 体外实验验证该转录因子对小鼠精母细胞 GC1, GC-2 细胞增殖凋亡的影响, 下一步通过 qPCR microRNA 芯片筛选出受该转录因子调控的 microRNA, 分析 microRNA 影响的下游分子, 通过加减法实验及基因敲除小鼠睾丸的免疫组化及免疫荧光证实该调控轴的存在及在精子发育过程中的重要作用。

结果 CREM 在小鼠睾丸中特异性高表达, 对精子的增殖、凋亡等都有影响。microRNA 可以逆转该转录因子对小鼠精子的功能。双荧光素酶报告系统提示 microRNA 与下游靶基因直接结合, 通过抑制这些基因的表达发挥对小鼠精子发育的调控作用。

结论 上述实验结果提示了睾丸特异性转录因子 CREM 在精子发育过程中的重要作用, 为精子发育异常的原因及机制提供新的视角。

PU-031

Deletion of Tmem30a in endothelial cells impairs mouse retinal angiogenesis

张珊珊 张琳

University of Electronic Science and Technology of China

Purpose Transmembrane protein 30A (TMEM30A) is a β -subunit of P4-ATPases, which plays important roles in folding and transporting of P4 ATPases to its cellular destination. Loss of Tmem30a leads photoreceptor degeneration in mice, however, its function in retinal vascular was not yet been elucidated. The purpose of this research was to study the function of Tmem30a gene in retina vascular development.

Methods We generated Tmem30a conditional knockout mice in endothelial cells using PDGFB-cre and induced global knockout mice using Cag-cre to study the function of Tmem30a gene in retina vascular development. Retina whole-mount and immunofluorescence were used to study the phenotypes of the Tmem30a conditional knockout mice. Western blotting and real-time PCR method were utilized to illustrate the underlying mechanisms.

Results We show that TMEM30A plays critical roles in retinal vascular angiogenesis, which is a fundamental process in vascular development and is tightly regulated by multiple signaling pathways.

Conclusions Our findings reveal essential roles of TMEM30A in angiogenesis, implicating the importance of P4-ATPases in the angiogenesis process and providing a potential therapeutic target for treating neovascular diseases.

PU-032

逆遗传方向研究男性 G6PD 缺乏症及其母亲的表型与基因型

李磊
珠海市妇幼保健院

目的 为了获得女性 G6PD 酶活性检测真实的漏检率以及女性 G6PD 酶活性与基因突变的关系。

方法 收集 124 名男性确诊为 G6PD 缺乏症半合子，再收集其母亲标本，荧光斑点试验和硝基四氮唑蓝法分别进行 G6PD 酶活性筛查与酶活性直接测定，探针熔解曲线分析技术检测中国人常见 G6PD 基因突变检测。

结果 所有男性子代 G6PD 酶活性介于 1.10-8.58 U/gHb；母亲酶活性介于 1.44-31.20 U/gHb；男性子代 G6PD 基因检测中除 1 例外，均检出 G6PD 基因突变，其母亲除一例未检出突变外，余均检出突变。母亲酶活性正常占 70.2% (87/124)，仅检测出单一突变；母亲酶活性中度/轻度缺乏者占 16.1% (20/124)，除 2 例为双重基因突变外，余均为单一突变；母亲 G6PD 重度缺乏者占 13.7% (17/124) 均检测为双重突变（其中一例推算为双重杂合子）。

结论 女性携带单一突变基因，酶活性呈连续性大跨度分布，表型筛查检出率低；男性酶活性仅约为携带相同基因突变女性的 1/6。女性携带双重突变者严重影响 G6PD 酶活性，与男性半合子相当。女性筛查优先采用分子诊断技术可减少大量病例漏诊。

PU-033

一例 β 珠蛋白基因簇大片段缺失导致 $\delta\beta$ -地中海贫血的家系鉴定

朱非 魏小凤 梁敏 徐琳琳 商璇
南方医科大学

目的 对一个携带 β 珠蛋白基因簇大片段缺失的家系进行断裂位点鉴定，根据重组基因的特点分析缺失的类型以及基因型与表型的关系，讨论基因重组的方式。

方法 MLPA 技术筛查该家系成员 β 珠蛋白基因簇拷贝数变异情况，NGS 技术分析该缺失突变的大概区域，Gap-PCR 结合 Sanger 测序鉴定重组基因序列并确定断裂点的准确位置。

结果 该缺失突变起于 *HBD* 基因的 3'UTR 并延伸至下游大片段区域，总长约 223kb，两个断裂点之间存在一个由四个碱基 (GTCT) 组成的微同源序列。先证者合并一个 β^0 点突变 (CD41-42) 临床表现为重型地中海贫血。

讨论 我们的研究鉴定了一个新的 β 珠蛋白基因簇大片段缺失突变，丰富了 β -地中海贫血的遗传图谱。该缺失使 *HBD* 基因结构改变以及 *HBB* 基因全长缺失，导致 $\delta\beta$ -地中海贫血，微同源序列提示 DNA 断裂后以非同源修复的方式完成基因重组。

PU-034

Mechanisms of IGF-1 reversed the neurodevelopmental toxicity of PBDE209 by PI3K / AKT / ERK1 / 2

杨苑香 李志华
The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Decabromodiphenyl ether (PBDE-209) is the most commonly used flame retardant in our country. Animal experiments confirmed that PBDE-209 can cause neurodevelopmental toxicity through perinatal exposure and affect the learning and memory ability of offspring. PBDE-209 widely used to antagonize the developmental toxicity of PBDE-209 neurotoxicity is an urgent need to solve one of the problems. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) plays an important role in

the survival of neurons, axonal growth, neuronal differentiation and the maintenance of synaptic connections. PI3K / AKT, mTOR, MAPK Other pathways play a role. Our previous study found that IGF-1 can reduce the learning and memory of PBDE-209 injury in rats. Previous studies have shown that PBDE-209 exposure increases the level of oxidative stress, resulting in decreased DNA methylation in neural epithelial progenitor cells. PBDE-209 also up-regulates autophagy, leading to neuronal apoptosis. While other studies have shown that IGF-1 on neonatal rat neuronal oxidative damage have a protective effect. In this study, animal experiments and human induced pluripotent stem cell-derived differentiation of neural epithelial progenitor cells for the study of the protective effect of IGF-1 on PBDE-209 neurodevelopmental toxicity and its mechanism.

Decabromodiphenyl ether (PBDE-209) is the most commonly used flame retardant in our country. Animal experiments confirmed that PBDE-209 can cause neurodevelopmental toxicity through perinatal exposure and affect the learning and memory ability of offspring. PBDE-209 widely used to antagonize the developmental toxicity of PBDE-209 neurotoxicity is an urgent need to solve one of the problems. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) plays an important role in the survival of neurons, axonal growth, neuronal differentiation and the maintenance of synaptic connections. PI3K / AKT, mTOR, MAPK Other pathways play a role. Our previous study found that IGF-1 can reduce the learning and memory of PBDE-209 injury in rats. Previous studies have shown that PBDE-209 exposure increases the level of oxidative stress, resulting in decreased DNA methylation in neural epithelial progenitor cells. PBDE-209 also up-regulates autophagy, leading to neuronal apoptosis. While other studies have shown that IGF-1 on neonatal rat neuronal oxidative damage have a protective effect. In this study, animal experiments and human induced pluripotent stem cell-derived differentiation of neural epithelial progenitor cells for the study of the protective effect of IGF-1 on PBDE-209 neurodevelopmental toxicity and its mechanism.

PU-035

河南汉族人群 21 个常染色体短串联重复位点的遗传多态性研究

康冰 王鑫 吴东 王红丹 苏俊祥 张波 刘修铭 姜锦成
河南省人民医院

目的 调查河南地区汉族人群 22 个短串联重复序列 (short tandem repeat, STR) 基因座的遗传多态性研究。

方法 本研究所使用的 Goldeneye TM DNA 身份鉴定系统 22NC 是由基点认知技术 (北京) 有限公司新近推出的一种扩增 22 个位点的多重复合扩增系统。包括 21 个常染色体位点 1 个性别位点 Amelogenin (D4S2366、D6S477、D22-GATA198B05、D15S659、D8S1132、D3S1358、D3S3045、D14S608、D17S1290、D3S1744、D2S441、D18S535、D13S325、D7S1517、D10S1435、D11S2368、D19S253、D1S1656、D7S3048、D10S1248、D5S2500)。使用 AB9700 PCR 扩增仪和 3500Dx 遗传分析仪, 应用荧光标记复核扩增和毛细管电泳技术对河南地区 300 名汉族无关个体进行基因组多态性检测, 并用 Genemapper ID-X 软件进行基因分型, 并统计各基因座遗传学参数。

结果 21 个常染色体 STR 基因座的基因频率分布经过 Bonferroni 统计校正均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。21 个 STR 基因座在 300 名河南汉族无关个体中的等位基因频率介于 0.0004-0.6800, 个体识别能力介于 0.4120-0.9780, 多态性信息含量值介于 0.3600-0.9200, 观察杂合度值介于 0.5210-0.8610, 期望杂合度值介于 0.3829-0.9866, 非父排除率值介于 0.3320-0.7100。累计个人识别能力大于 0.999999999, 三联体累计非父排除率为 0.999999999, 二联体累计非父排除率为 0.999999999。

结论 Goldeneye TM DNA 身份鉴定系统 22NC 扩增体系所包含的 21 个常染色体 STR 在河南汉族中具有极高的遗传多态性、个体识别力和非父排除率, 可用于河南汉族群体的亲子鉴定、个体识别以及 DNA 数据库建设。

PU-036

Tmem30a Plays Vital Roles in Ensuring the Survival and Function of Retinal Rod Bipolar Cells in Mice

刘文静

School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China

Purpose TMEM30A is the β -subunit of multiple P4-ATPases, which plays a vital role in generating and maintaining phospholipids asymmetric distribution across the mammalian plasma membrane. P4-ATPases deficiency leads to several human diseases. However, the function of Tmem30a in retinal visual signal pathway is still elusive. The purpose of this research was to identify the function of Tmem30a in rod bipolar cells (RBCs).

Methods In this study, we generated Tmem30a conditional knockout (cKO) mice in RBCs with Pcp2-Cre to study the function of Tmem30a in RBCs. Electoretinograms was used to access the visual function. H&E staining and Immunohistochemistry were used to identify the changes of targeted protein. Real-Time Quantitative PCR and Western blotting were utilized to identify the underlying mechanisms.

Results The Tmem30a cKO mice exhibited defect in RBC function and progressive RBC death. ERG analysis revealed that the amplitude of the b-wave was markedly decreased in cKO mice. Immunostaining analysis of PSD95 and mGluT6 of cKO mice revealed a remarkable aberrant dendritic sprouting of rod bipolar cells into ONL instead of normally confined to the OPL as a result of impaired synaptic efficacy. Loss of Tmem30a led to reactive gliosis with increased expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and CD68. TUNEL staining suggested that apoptotic cell death occurred in the retinal INL.

Conclusion Tmem30a plays essential roles in RBCs function and survival.

PU-037

A Novel EXT-1 Mutation is responsible for a Chinese Family with Multiple Osteochondromas

王晨宇¹ 项荣¹ 唐举玉²

1.School of Life Sciences Central South University Changsha 410013 China

2.School of Life Sciences Central South University Changsha 410013 China

Background Multiple osteochondromas (MO) is a generally benign skeletal disease in humans with an autosomal dominant inherited mode. MO typically manifested as skeletal development abnormality, primarily comprising long bones and the knees, ankles, elbows, wrists, shoulders and pelvis. MO is caused by mutations of exostosin-1 (EXT1) and exostosin-2 (EXT2). Exostosin-1 and exostosin-2 encoded by EXT1 and EXT2 genes are transmembrane glycosyltransferases that elongate the chains of heparin sulfate (HS) at HS proteoglycans (HSPGs).

Materials and methods The present research investigated a Chinese MO family, determined sequences of EXT1, EXT2 and EXT3 and detected the mutation by multiple sequence alignments and bioinformatics.

Results A novel frameshift mutation was detected, enriching the mutation database of MO from the Chinese population.

Conclusion The identification of the mutation expands the spectrum of known EXT1 mutations, and it may contribute to novel approaches to genetic diagnosis and counseling of families with MO.

PU-038

Turner 综合征男性一例报告

许继群

山东中医药大学附属医院

目的 通过一例异常 Turner 综合征患者的临床资料，对其进行临床检测及其辅助检查，并结合相关文献对其临床特征、合并不育的治疗进一步分析和讨论，为 Turner 综合征患者的临床检查、治疗和遗传咨询提供一定的临床依据。

方法 患者，边某，表型为男性，30 岁，婚后 6 年不育就诊。自诉婚后 6 年性生活正常，未避孕未孕，配偶检查正常。查体：身高 155 cm，体重 44 kg，男性第二性征尚可，有喉结（较小），有胡须（较稀疏），阴茎大小正常，阴毛男性分布。

- 1、精液常规检查。
- 2、生殖性激素检测。
- 3、染色体核型分析软件分析。
- 4、Y 染色体 AZF 基因微缺失检测。
- 5、DNA 分析法检测 SRY 基因。
- 6、FISH 检测。

结果 1、临床检测诊断患者为无精症。

- 2、性激素检测睾酮值极低。
- 3、G 显带核型分析为 45, XO。
- 4、Y 染色体 AZF 基因微缺失检测提示患者 Y 染色体的 AZFa、AZFb、AZFc 存在缺失。
- 5、DNA 分析法检测患者 SRY 基因存在。
- 6、FISH 检测 SRY 基因易位到 X 染色体上。

结论 Turner 综合征患者极少表现为男性，患者睾丸发育不良，无法产生精子。要借助辅助生殖技术才可以生育后代。

PU-039

细胞间连接蛋白GJA1 介导的肿瘤细胞与肝血窦内皮细胞的相互作用在肿瘤肝转移过程中的作用和机制研究

李溟涵 袁继行

海军军医大学基础医学院遗传学教研室

目的 多种肿瘤的转移都发生在肝脏且肝转移往往提示肿瘤的预后不良。肝转移过程中最重要的步骤为血液中游离肿瘤细胞在肝脏的定植；我们试图通过研究 GJA1 这种细胞间连接蛋白，及其介导的肿瘤细胞与肝血窦内皮细胞的相互作用的作用和机制，为临床上肝转移的早期诊断提供标志物，为肿瘤肝转移治疗提供新的靶点

方法 构建脾脏注射-肝定植模型，利用该模型筛选出一系列具有高肝定植能力的肿瘤细胞株。表达谱芯片筛选差异表达基因。之后进行肿瘤细胞、肝血窦内皮细胞的一系列功能学实验验证，最终揭示候选基因在肿瘤肝定植过程中的作用和机制

结果 GJA1 在筛选出的高肝定植细胞株中存在高表达，这些高肝定植细胞株促进体内血管形成和体外实验中的小管形成；同时，与血管内皮细胞之间的粘附作用更强。

结论 GJA1 高表达显著促进肿瘤细胞的肝定植，促进体内血管形成和体外小管形成；且能够增强肿瘤细胞与血管内皮细胞之间的粘附作用。

PU-040

Th17/Treg 细胞在反复自然流产中的研究进展

周心怡 周玉球
广东省珠海市妇幼保健院

反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指同一患者连续 2 或 2 以上的自然流产,是妇产科常见的并发症之一。其中,不明原因反复自然流产占到 40%-80%。随着医学水平的不断进步,生殖免疫学研究也不断发展,众多研究发现反复自然流产的发生大多与免疫因素有关。尤其近年来对 T 细胞活化及分化方面关注点的增多,使其在 RSA 发病机制中的作用越来越备受关注。Th17 细胞和 Treg 细胞作为 CD4⁺T 细胞的亚群,两者之间的失衡将导致机体免疫监视及免疫耐受功能受损。因此,本文将对 Th17 /Treg 细胞在反复自然流产中的作用做一简要叙述。

PU-041

CPSF1 mutations are associated with early-onset high myopia and involved in retinal ganglion cell axon projection

欧阳嘉敏 Sun Wenmin Xiao Xueshan Li Shiqiang Jia Xiaoyun Zhou Lin Wang Panfeng Zhang Qingjiong
Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University

Purpose To identify mutations in a novel gene *CPSF1*, which is one of the polyadenylation factors, from probands with early-onset high myopia (eoHM) and analyze its function in zebrafish.

Methods Genomic DNA was collected from a large cohort of unrelated probands with high myopia or other genetic eye diseases. All of these samples were initially analyzed by whole-exome sequencing. Variants were filtered by multi-step bioinformatics analysis. The candidate genes were screened based on their significant differences between the probands with high myopia and the controls. The variants in candidate genes were further validated by Sanger sequencing. Finally, we used antisense morpholino oligonucleotides (MOs) to knockdown the candidate gene in zebrafish embryos to study its function.

Results We report six rare heterozygous loss-of-function (LoF) variants in *CPSF1* that were identified in six of 623 probands with eoHM but none of 2657 probands with other forms of genetic eye diseases; this difference was statistically significant ($P = 4.60 \times 10^{-5}$, Fisher's exact test). The six variants, which were confirmed by Sanger sequencing, were c.3862_3871dup (p.E1289Gfs*36), c.2823_2824del (p.V943Sfs*13), c.1858C>T (p.Q620*), c.15C>G (p.Y5*), c.3823G>T (p.D1275Y), and c.4146-2A>G. Five of these six variants were absent in existing databases, including gnomAD, 1000G, and EVS. The remaining variant, c.4146-2A>G, was present in gnomAD with a frequency of 1/229918. Clinical data demonstrated eoHM in the six probands with these mutations. Knockdown of *cpsf1* by MO injection in zebrafish eggs resulted in small eye size in 84.38% of the injected larvae, and this phenotype was rescued in 61.39% of the zebrafish eggs when the *cpsf1* MO and the *cpsf1* mRNA were co-injected. The projection of retinal ganglion cell (RGC) towards the tectum was abnormal in *cpsf1* morphants.

Conclusion We demonstrated that heterozygous LoF mutations in *CPSF1* are associated with eoHM and that *CPSF1* may play an important role in the development of RGC axon projection.

PU-042

Mutations in Novel Genes FAM45A and EX^{***} are Associated with Inherited Retinal Dystrophies

欧阳嘉敏 Yi Zhen Xiao Xueshan Li Shiqiang Jia Xiaoyun Sun Wenmin Wang Panfeng Zhang Qingjiong
Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University

Purpose Inherited retinal dystrophies (IRDs) are the major causes of irreversible blindness in children, adolescent, and working-age people. In this study, the objective was to identify pathogenic variants in two unsolved Chinese families with IRDs.

Methods To identify the genetic defect, whole-exome sequencing (WES) and clinical analysis was performed in both probands with IRDs, as well as in 1974 in-house controls with other hereditary eye diseases. The expression profiles, as well as the phenotype analysis of knockout mice model, were performed to investigate the function of *FAM45A* in photoreceptors. We also used antisense morpholino oligonucleotides (MOs) to knockdown the candidate gene in zebrafish embryos to study its function.

Results By analysing WES data based on allele frequencies of in-house controls, population allele frequencies, and in silico prediction tools, two rare compound heterozygous mutations in *FAM45A* were identified in two unrelated families. Quantitative real-time PCR revealed the expression of *FAM45A* in human retina and its progressively increased expression during postnatal retinal development in mice. Immunohistochemistry of *FAM45A* in the human retinal sections revealed enriched expression in the outer segments of rod photoreceptors. There was no significant retinal degeneration in *FAM45A* gene knockout mice in 15 weeks. Knockdown *ex^{***}* gene by MO injection resulted in small eye size in 67.80% injected fishes.

Conclusions Our study implicates that biallelic mutations in *FAM45A* are associated with the occurrence of IRDs. Moreover, the specific expression in photoreceptors indicates that *FAM45A* may play an important role in the maintenance of photoreceptor function. The lack of retinal degeneration phenotypes in *FAM45A* gene knockout mice may owe to their relatively younger age. Small eye size in *ex^{***}* MO zebrafish suggests that *ex^{***}* may related to ocular development, but the function of this gene in IRDs is not clearly and needs further investigation.

PU-043

46 个耳聋患儿家庭基因检测及产前诊断结果分析

钟泽艳

惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 为了探讨广东惠州地区耳聋家庭中与耳聋相关的 GJB2、GJB3、SLC26A4 和线粒体 DNA (mtDNA) 的基因型分布和发病特征。

方法 2017 年 3 月至 2019 年 3 月, 收集 46 个耳聋患儿家庭外周血样本 132 例。采用 PCR+寡核苷酸探针导流杂交法检测, 检测范围包括 GJB2、GJB3、SLC26A4 和 mtDNA 的 4 个基因 13 个突变位点。

结果 在 46 个耳聋家庭中检出携带耳聋基因家庭有 16 个, 检出 46 例阳性样本, 检出率为 34.85%。共检出 10 种突变类型, 主要为 GJB2 和 SLC26A4, 包括 GJB2 基因突变 20 例, SLC26A4 基因突变 26 例。其中双等位基因突变 (纯合突变+复合杂合突变) 15 例, 检出率 11.36%; 31 例仅检测到 1 个等位基因突变, 检出率 23.48%。11 个耳聋家庭夫妻为同种类型耳聋基因突变携带者, 且 6 个妈妈处于早孕期, 行遗传咨询和产前诊断。

结论 耳聋为高发率疾病, 惠州地区导致耳聋最常见的突变基因为 SLC26A4 基因, 其次是 GJB2 基因。利用耳聋基因检测技术可以提早发现高危人群, 进行及时科学的干预和指导, 从而提高人口素质和实现优生优育。

PU-044

探究 METTL3 在视网膜母细胞瘤发生发展中的作用

申焯煊¹ 申焯煊²

1. 中山眼科中心

2. 中山大学中山眼科中心, 中国眼科学国家重点实验室

METTL3 为 RNA m6A 甲基化修饰的核心酶, 已有研究表明 METTL3 在多种人体重要的生物学过程中发挥着重要作用, 并且其与多种肿瘤的发病密切相关, 本课题现在已有前期结果表明 METTL3 在眼科肿瘤--视网膜母细胞瘤中也发挥着一定的肿瘤生物学行为调节作用, 因此, 本课题是非常有意义的一项研究课题。

PU-045

The Function of METTL3 in Retinoblastoma

张晗 申焯煊

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University

METTL3 is a core enzyme of RNA m6A methylated modified. Currently studies have shown that METTL3 takes a vital role of many demic biological processes, such as hemacytopoiesis, spermatogenesis, DNA damage repair, etc. What'more, the pathogenesis of cancer is also relevant to METTL3. Some researches have been clarified that METTL3 taken part in the tumorigenesis of lung cancer, liver cancer, leukemia, etc. The results of my subject prove that knockdown and overexpression the level of METTL3 in retinoblastoma can transform the behaviour of tumor in migration and invasion. The children that suffering from retinoblastoma should be operated enucleation. Therefore, to explore the function of METTL3 in retinoblastoma and searching a novel way to treat retinoblastoma are indispensable to the young generations.

PU-046

全外显子组测序鉴定多发性骨软骨瘤家系中的致病性基因突变

彭弯¹ 贝锦新¹ 易诗白¹ 左晓宇¹ 谢显彪² 尹军强²

1. Sun Yat-sen University Cancer Center

2. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University

目的 多发性骨软骨瘤 (Multiple osteochondromas) 是一种常染色体显性遗传的骨骼疾病。尽管多发性骨软骨瘤是最常见的良性骨肿瘤, 其发病机制仍很不明确。本研究旨在通过全外显子组测序分析手段, 鉴定一个多发性骨软骨瘤家系中的致病性基因突变, 以期为其致病机制和临床诊治提供理论依据。

方法 募集一例多发性骨软骨瘤家系中的患者及其正常亲属, 利用高通量测序技术, 获得全外显子组信息; 结合个体疾病状态, 通过生物信息学手段, 筛选候选基因突变位点。最终, 通过 Sanger 测序验证其突变基因。

结果 在该多发性骨软骨瘤家系中, 鉴定到了一个 EXT1 基因的点突变 (c.204 G>A), 该突变导致其编码的糖基转移酶蛋白缺少了 2 个功能域。此外, 还发现 FUT7 基因也发生一个点突变, 且其突变也与多发性骨软骨瘤的发病存在共分离。

结论 本研究中发现的 EXT1 及 FUT7 的点突变, 丰富了我们对中国多发性骨软骨瘤的致病性基因突变的认识。此外, 在本研究中应用的全外显子测序展现出富有潜力的应用价值, 能有效地筛选家族性遗传疾病的致病性基因突变, 同时, 该方法效能仍依赖于家系病患个体及其代数大小。

PU-047

AFF3 通过与 DNA 甲基化间的相互作用来维持终末分化细胞中 XIST 单等位基因的表达

张悦
东南大学

X 染色体失活 (XCI) 和基因组印迹是两个经典的表观遗传调控过程, 能够引起单等位基因表达。长链非编码 RNA XIST 仅由无活性的 X 染色体的 X 染色体失活中心 (XIC) 转录, 并且在 X 染色体上顺式累积并募集相关沉默因子使整条 X 染色体转录沉默 (存在少量 X 染色体失活逃逸基因)。目前许多工作集中于 XIST 在早期胚胎发育中对 X 染色体失活的转录调控, 而对终末分化细胞中的调控知之甚少。由于 XIST 基因参与重要的生理和病理过程, 因此, 进一步探索维持 XIST 的单等位基因表达模式的潜在机制具有非常重要的意义。

AFF3 作为超级延伸复合物 SEC-L3 中的支架蛋白, 通过被募集至印迹基因的差异甲基化区域 (DMR) 来调控印迹基因的表达。然而, 尚不清楚它是否可以调节 XIST 基因的表达。在这里, 我们通过染色质免疫共沉淀 (ChIP-qPCR) 和 ChIP-seq 技术发现 AFF3 可以与 XIST 启动子下游的 DMR 结合。利用 RNAi 技术敲低 AFF3, 导致部分终末分化细胞中失活的 XIST 等位基因重新表达, 并通过 RNA FISH 检测到新的 XIST cloud 的形成。此外, 我们结合 DNA 甲基化免疫共沉淀 (MeDIP) 和亚硫酸盐测序两种方法, 发现 AFF3 与 XIST DMR 的结合依赖于 DNA 甲基化, 并且还调节 DMR 区域的 DNA 甲基化水平。另一方面, SEC-L3 中的其他组分, ENL 和 AF9, 也参与了对 XIST 表达的调控。然而, 我们发现 KAP1-H3K9 甲基化机制不是维持这些细胞中 XIST 的单等位基因表达所必需的。因此, 我们的结果表明 AFF3 通过依赖 DNA 甲基化的方式调控终末分化细胞中 XIST 基因的表达, 从而帮助维持 X 染色体失活。

PU-048

Correlation between alcohol dependence syndrome and ALDH2, OPRM1 and other genes of the Yi nationality in Yunnan Province

卢晓筱 Yang Shuo Ruan Ye Zhang Ning Zhao Fei Gao Changqing Yang Xiaopei Wu Wenyu Zhong Shurong
Kunming medical university

Objective Alcohol dependence syndrome (ADS) commonly known as alcohol dependence or alcohol addiction, refers to the special mental state caused by repeated and large amounts of alcohol, which is manifested as the thirst for alcohol and the compulsive experience of frequent need for alcohol. It is the mental and physical dependence on alcohol. It is a complicated disease effected by multiple factors, controlled by multiple genes, and it is the product of the interaction between genetic factors and environmental factors in an extremely complex way. More than half of drinking risk is determined by genetic factors. The genes related to alcohol dependence mainly include two categories: one is pharmacokinetic genes which encode proteins that are important enzymes for ethanol metabolism in vivo, including ADH, ALDH and CYP2E1. The other category is pharmacokinetic genes which encode proteins associated with the accumulation of ethanol in the brain and the subsequent generation of a series of closely related mental dependence, including GABRA, OPRM1, 5-htr, COMT, DRD2, DAT and 5-htt, etc.

Methods A case - control study was conducted among Yi people who like drink in Yunnan province. Clinicians from the Alcohol and Drug Dependence Treatment Department of Yunnan Psychiatric Hospital diagnosed patients with alcohol dependence syndrome according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Main screening conditions for patients with alcohol dependence syndrome are: (1) Yi nationality (in a village where ethnic

groups live together and all ethnic groups are required to trace back three generations and are not intermarried); (2) drinking for more than 10 years; (3) drinking more than 200 mL of wine or 2400 mL of beer every day; (4) from 20 to 70 years old; (5) no other addictive drugs were used within 6 months except tobacco and caffeine; (6) no other mental diseases, such as schizophrenia, severe depression and bipolar disorder. Healthy subjects in the control group were selected as individuals whose ethnic group and age matched the above case group. No history of alcohol dependence, liver disease or other mental illness was observed in first-degree relatives. After signing the informed consent of the volunteers, peripheral venous blood samples of the above groups were collected, and EDTA was used to anticoagulate for preservation at - 80 °C. The study totally included 110 cases in the Yi alcohol dependence case group and 332 cases in the healthy control group. 19 SNP loci located in GABRA2, OPRM1, 5-htr, ADH, ALDH2, CYP2E1, DRD2, COMT, KIBRA, BDNF and CRHR1 were selected for SNP typing of the above 442 samples by time of flight mass spectrometry. SHEsis and SPSSR software were used for statistical analysis.

Results The statistical results showed that the distribution differences of the two allele SNP loci, rs671 and rs1799971, between the case group of alcohol dependence of Yunnan Yi nationality and the healthy control group were statistically significant ($p < 0.05$). The genotypes of rs671, rs1799971 and rs1079597 were statistically significant between the alcohol dependent case group and the healthy control group ($p < 0.05$).

Conclusion Allele A of rs671 of ALDH2 is a protective factor of alcohol dependence in Yi nationality in Yunnan province. At the rs1799971 locus of OPRM1, allele A may be a protective factor of alcohol dependence in Yi nationality in Yunnan. At rs1079597 of DRD2, allele A may be a risk factor for alcohol-dependent in Yunnan Yi nationality.

PU-049

单细胞转录组测序解析人类精子发生过程的细胞命运转变

赵小阳¹ 乔杰⁵ 汤富酬² 汪妹¹ 柳溪溪² 常港³ 陈依东² 安庚⁴

1.南方医科大学基础医学院发育生物学系

2.南方医科大学广东省组织工程构建与检测重点实验室

3.生物医学前沿创新中心与教育部辅助生殖重点实验室

4.北京大学北京大学前沿交叉学科研究院北大清华生命科学中心

5.北京大学第三附属医院生命科学院北京基因组学先进创新中心妇产科

6.北京大学教育部细胞增殖与分化重点实验室

7.深圳大学医学部生化与分子生物学系广东省基因组稳定性与人类疾病预防重点实验

8.广州医科大学附属第三医院生殖医学中心

目的 不孕不育困扰着全球大约 15%的育龄夫妇，这一比例还在逐年上升，其中由男性因素导致的不孕不育约占 50%。人类精子发生的细胞命运转变过程、调控机制及人类不育症致病因素的探究成为生殖健康领域的研究热点。

方法 本研究收集临床使用剩余的人类睾丸组织，制备单细胞样品，利用改良的 smart-seq2 方法进行单细胞转录组建库，随后进行高精度的单细胞转录组测序。结合 t-SNE 和 Monocle2 等生物信息学分析方法对转录组测序数据进行深度解析。

结果 1.对收集到的 2854 个睾丸细胞利用众多特异的标志基因对所有细胞类型进行身份鉴定，共存在 17 种细胞类型，包括 14 种生殖细胞，3 种体细胞。其中生殖细胞分为 3 种精原细胞，7 种精母细胞，4 种精子细胞。通过 Monocle2 对人类精子发生过程进行拟时间发育分析，发现由以上 14 种生殖细胞组成的发育路径与经典的生精上皮发育过程高度吻合（图 1）。

2.该研究发现并验证了 BMPR1B 与 FGFR3 为人类精原干细胞特异表达的标志分子，也在精原干细胞中发现 BMP 与 FGF 信号通路从配体、受体到效应分子均呈现高度富集，提示 BMP 和 FGF 信号通路可能在人类精原干细胞的自我更新中发挥了关键作用（图 2）。

3.在该研究中,通过对各级精母细胞的基因表达特征进行分析,并结合特征分子的表达特征,首次实现了对人类的分裂期初级精母细胞与次级精母细胞的亚显微水平观察,并确定了其整体水平上的基因表达特征(图3)。

4.分析发现人类精子细胞可分为四种类型,进一步通过 DDX4、TNP1、PRM1、PNA 等标志分子的蛋白表达特征,证实人类睾丸中存在上述四种精子细胞类型(图4)。

5.对一例无精症患者的睾丸细胞进行单细胞转录组测序,找到了一系列可能与该疾病发生相关的差异基因,NOA 患者体细胞中高度富集细胞凋亡、氧化应激等生物学过程,随后通过实验验证了该表型(图5)。

结论 该研究首次完成了人类精子发生进程中基因表达图谱的绘制,还原了精原干细胞自我更新、减数分裂启动、同源染色体联会和基因重组和精子成熟等关键生物学事件,初步建立了人类精子发生过程中细胞命运转变的调控网络。在此基础上,初步建立了基于单细胞转录组的无精症分子诊断平台,为探索不育症致病机制和临床诊断提供了全新的分子基础和研究思路。

PU-050

白纹伊蚊体内人血源 DNA 的 STR 分型检验

杨朔
昆明医科大学

目的 通过检测白纹伊蚊体内人血源 DNA 的 STR 基因分型,探究用于个人识别的可行性。

方法 分别用 chelex-100 法和硅膜法提取白纹伊蚊吸血后不同时间段体内消化物 DNA,并运用荧光标记符合扩增技术与毛细管电泳分离技术对所提 DNA 进行 STR 基因分型。

结果 1.通过 chelex-100 法提取的白纹伊蚊吸血后 60 小时的样本 DNA 能够做出完整的 STR 基因分型图谱,对吸血后 72 小时的样本扩增结果不理想;2.通过硅膜法提取的白纹伊蚊吸血后 72 小时的样本 DNA 可以做出完整的 STR 基因分型图谱。

结论 1.白纹伊蚊吸人血 72 小时后,通过硅膜法提取其体内消化物 DNA 能够做出完整的 STR 基因分型,可以用于个人识别;2.若用 chelex-100 法提取白纹伊蚊体内人血源 DNA 做出的 STR 基因分型结果不理想时,可改用硅膜法提取纯化后再进行扩增和电泳,以得到良好的分型结果。

PU-051

X 染色体遗传变异对鼻咽癌易患性的贡献

左晓宇 贝锦新
中山大学肿瘤防治中心

目的 探讨 X 染色体遗传变异对鼻咽癌遗传易感性的贡献,以及 X 染色体在鼻咽癌男性高发现象中的作用。

方法 首先在发现阶段对中国广东人群的 1615 鼻咽癌患者和 1025 健康对照开展了 X 染色体水平的遗传变异关联分析,随后选择候选关联位点,在台湾人群(n=562)和马来西亚华人群(n=716)中进行了验证。

结果 本研究首先估计了发现队列中 X 染色体位点的表型方差解释度,发现在男性中 12.63%的表型方差可以被 X 染色体多态性解释(无剂量补偿模型),而在女性中该比例仅为 0.0001%,提示 X 染色体遗传变异对于鼻咽癌易患性的贡献不可忽视。随后在发现队列中的关联分析发现了 DMD 基因多态位点 rs5927056 达到了 X 染色体显著性水准($OR=0.81$, 95% CI 0.73-0.89, $P=1.49\times 10^{-5}$),合并验证队列数据分析提示,rs5927056 是潜在的鼻咽癌易感位点($P=9.44\times 10^{-5}$)。此外,我们发现了位于 ARHGAP6 基因上的 rs5933886 是一个女性特异性关联信号($OR=0.62$, 95%CI: 0.47-0.81,

$P=4.37 \times 10^{-4}$), 并成功在台湾人群中验证了该关联信号($P=1.64 \times 10^{-2}$); 同时, 还发现, 该位点在广东($P=6.25 \times 10^{-4}$)和台湾($P=2.99 \times 10^{-2}$)队列数据中存在名义上显著的性别-基因交互效应。

结论 本研究发现了 X 染色体上新的鼻咽癌易感位点, 揭示 X 染色体遗传变异对于鼻咽癌遗传易感性的贡献, 并体现了在大规模关联研究上纳入 X 染色体的价值。

PU-052

中国大陆脊髓小脑性共济失调患者 RNA 表达谱及潜在生物标志物的研究

江泓 李天娇
中南大学湘雅医院

目的 探究脊髓小脑性共济失调 3 型患者与健康对照 lncRNAs 的表达差异并寻找潜在的生物标志物。

方法 在获得所有参与者的同意并签署知情同意书后, 共 12 名患者和 12 名健康人参加了研究。患者组包括 6 名男性患者和 6 名女性患者, 年龄在 18 岁至 62 岁之间, 所有患者均符合 SCA3 / MJD 的临床表现, 并通过基因检测确诊。健康个体通过匹配年龄和性别后募集。所有参与者利用一口 Cell-Free RNA 收集 10ml 外周血, 并在采血 2 小时内根据使用淋巴细胞分离液 (Ficoll-Hypaque) 分离 PBMCs。通过对所有参与者的样本进行高通量测序和生物信息学分析, 挑选出组间差异表达的 20 条 lncRNAs 在 28 个 SCA3 / MJD 患者及 28 个健康对照中进行 qRT-PCR 验证, 并对其进行 Wilcoxon 秩和检验。

结果 通过数据过滤和分析后, 我们共发现了 5,540 个已知的 lncRNAs 和 2,759 个新发现的 lncRNAs。其中, 共有 3812 个已知 lncRNAs 表达上调和 2300 个新发现的 lncRNAs 表达上调, 其余的表达下调。在我们选择进行验证的 20 个 lncRNA 中, 共有 6 个具有统计学意义, 两个是已知的 lncRNA, NONHSAT165686.1 和 NONHSAT022144.2, 其表达量分别是对照组的 5.6 倍 ($p=0.036$) 和 0.259 倍 ($p=0.000$)。另外 4 个新发现的 lncRNA LTCONS_00176188, LTCONS_00051791, LTCONS_00175021, LTCONS_00175040 的表达量在病例组和对对照组之间也存在表达差异。生物信息学显示, NONHSAT022144.2 和 NONHSAT165686.1 可能通过抑制 miR-101 表达和影响线粒体功能参与 SCA3/MJD 发病机制。

结论 我们的研究为探索 lncRNAs 在 SCA3 / MJD 患者中的作用机制提供了基础, 证实了 SCA3 患者 lncRNAs 存在差异表达, 验证并发现了潜在的生物标志物, 为进一步进行研究指明了方向。

PU-053

鼻咽癌预后相关遗传变异的鉴定

冯燕纯 郭允苗 曾燕妮 贝锦新
中山大学肿瘤防治中心

目的 胚系基因多态性 (Germline polymorphisms) 相关研究广泛地应用于多种癌症的预后分析中, 而在鼻咽癌预后预测中的应用尚缺乏。因此, 本研究目的主要针对遗传变异体与鼻咽癌预后的相关性研究, 鉴定鼻咽癌预后相关分子标志物。

方法 我们从中山大学肿瘤防治中心收集两群中国南方的鼻咽癌患者, 其中发现组共 1,364 例患者, 验证组共 1,893 例患者。通过人类外显子组芯片对全外显子组范围的 246,173 个单核苷酸多态性位点 (大部分为蛋白编码序列的变异) 进行基因分型。使用 cox 回归模型, 在对潜在的混淆变量进行校正后, 对每个 SNP 进行了生存分析 (additive model)。通过体内实验明确功能相关的遗传变异体的生物学功能。

结果 全外显子组关联分析(Exome-wide association study)发现 RPA1 基因 SNP 位点与鼻咽癌患者的总生存具有明显的相关性($HR=1.35$, $95\% CI=1.20-1.51$; $P=7.21\times 10^{-7}$)。其中携带基因型 GG 的患者具有更好的预后。其中携带 A (AG/AA) 基因型的患者接受同期放化疗的效果优于单纯放射治疗($HR=0.80$, $95\% CI=0.67-0.96$; $P=0.0167$), 而携带 G 基因型的患者此差异不明显($HR=1.00$, $95\% CI=0.61-1.64$; $P=0.9931$)。此外, 双荧光素酶报告基因检测实验和 eQTL 分析结果显示携带该点上的不同基因型的报告基因具有不同的表达情况, 说明该位点与 RPA1 基因表达相关。体外实验证明 RPA1 可以促进鼻咽癌细胞增殖、迁移和侵袭能力以及增加放疗抵抗性并且促进裸鼠成瘤能力。

结论 本研究使用全外显子组关联分析首次发现了胚系基因 RPA1 多态性位点与鼻咽癌患者预后密切相关。功能学研究进一步揭示 RPA1 促进鼻咽癌成瘤以及增强放疗抵抗性。本研究发现的遗传位点有望作为分子标志物, 为鼻咽癌患者的治疗和预后提供关键信息。

PU-054

多重 STR 基因座的联合检测在唐氏综合征中的应用研究

赖力 葛非凡 刘玮棋 朱靖涛 黄榆璇 钱茹珊 王康英
福建省立医院

目的 探讨多重 STR 基因座的联合检测在唐氏综合征(Down syndrome, DS)快速诊断方面的准确性及应用价值。

方法 筛选位于 21 号染色体上的八个 STR 基因座 (D21S11、D21S1435、D21S2052、D21S1246、D21S1411、D21S1446、LFG21、Penta D), 设计荧光标记引物, 利用 PCR 复合扩增、毛细血管电泳分型以及基因片段分析技术, 对 29 例疑似 DS 患者的羊水或外周血样本进行检测, 并结合染色体核型分析的结果进行比较。

结果 29 例羊水或外周血样本的八个 STR 基因座联合检测结果与染色体核型分析结果均一致, 其中 20 例为 21 号染色体三体核型, 9 例为 21 号染色体正常核型; DS 患者的八个 STR 基因座可检出三种基因峰型, 峰高比约为 1: 1: 1 的三带型、峰高比约为 1: 2 的双峰基因型以及仅出现一条基因峰的单峰基因型, 其中 DS 患者的双峰基因型的峰高比值范围为 1.7-2.2, 且 DS 患者中 D21S2052、D21S11、D21S1435、PentaD 四个 STR 基因座出现 1: 1: 1 三带型次数最多。

结论 STR 基因座具有检测方法简单、快速和检测结果可靠等优点, 其联合应用可以作为唐氏综合征染色体核型分析的有效辅助手段, 对疾病的快速早期诊断具有重要应用价值。D21S2052、D21S1435、D21S11、PentaD 四个基因座因其多态性高, 分型鉴别能力强, 可以作为唐氏综合征基因诊断的推荐基因座。

PU-055

SHARPIN 沉默后激活 IL-33/ST2 信号通路进而促进特应性皮炎发展

梁燕华
南方医科大学深圳医院

背景 特应性皮炎 (AD) 是一种与遗传过敏素质有关的慢性炎症性皮肤病, 目前病因尚未完全明确, 治疗主要以对症治疗为主, 疗效不理想, 易反复发作。SHARPIN 是线性泛素链组装复合体 (LUBAC) 的重要组成蛋白。Sharpin 的功能丧失可导致小鼠慢性增殖性皮炎, 其临床及病理特征与 AD 类似。因此我们推测 SHARPIN 基因可能是 AD 的易感基因, 参与调控 AD 的发生发展。

目的 探索 SHARPIN 基因在 AD 患者中是否存在突变, 其蛋白表达水平是否改变。进一步研究沉默 SHARPIN 基因后在 HaCaT 细胞中对炎症反应及皮肤屏障功能的影响。

方法 提取 30 例 AD 患者及 100 例正常人外周血的 DNA，检测 *SHARPIN* 基因是否存在突变，100 例正常人作为对照组；收集 8 个 AD 患者及 3 个正常人的皮肤组织，用免疫组化检测 *SHARPIN* 蛋白在皮肤中表达情况，3 个正常人皮肤作为对照组。用慢病毒载体沉默人类永生化细胞 HaCaT 细胞中的 *SHARPIN* 基因，检测 IL-33、ST2、IL-5、FLG 的表达情况。

结果 在 AD 患者中发现 3 个突变（g.480 G>A, g.4576 A>G 和 g.5070 C>T）以及 9 个 SNP；患者皮肤组织显示 *SHARPIN* 蛋白显著降低。在体外实验中发现，沉默 *SHARPIN* 后可以促进 HaCaT 角质形成细胞中 IL-33 及其特异性受体 ST2、FLG 的表达升高，并且 Th₂ 型细胞因子 IL-5 的表达随着 ST2 的升高而上调。同时发现 *SHARPIN* 低表达的 HaCaT 细胞内，FLG 降解蛋白酶 KLK5 及 KLK7 表达降低；信号转导和转录激活因子 3（STAT3）表达显著增高。

结论：*SHARPIN* 低表达与 AD 存在一定联系，也许通过低表达促进角质形成细胞内的 Th₂ 型免疫反应参与 AD 的发病。我们的体内和体外研究结果表明，*SHARPIN* 可能参与 AD 发病机制，或许能成为 AD 新的治疗靶点。

PU-056

SHARPIN 在不同胚层来源恶性肿瘤中的表达与细胞定位

梁燕华

南方医科大学深圳医院

目的 评估 *SHARPIN* 在不同胚层来源恶性肿瘤中的表达与细胞定位。

方法 收集不同胚层来源的恶性肿瘤及相应的正常组织或其癌旁组织，纳入的恶性肿瘤如下：6 种来源于内胚层的肿瘤包括肝内胆管细胞癌、肝细胞癌、肺癌、食管癌、喉癌和胰腺癌；3 种来源于中胚层的肿瘤包括乳腺癌、子宫内膜癌和肾嫌色细胞癌；4 种来源于外胚层的肿瘤包括基底细胞癌、鳞状细胞癌、Paget 病和黑色素瘤。分别采用免疫组化和免疫荧光技术，检测 *SHARPIN* 在肿瘤组织中的表达和细胞定位。

结果 与相应的正常组织或癌旁组织相比，*SHARPIN* 在内、中胚层来源的恶性肿瘤中表达升高，在外胚层来源的恶性肿瘤中表达下降。免疫荧光结果显示：除肺癌和食管癌 *SHARPIN* 主要定位于细胞核外，其余肿瘤 *SHARPIN* 主要表达于细胞浆，细胞核无表达或仅弱表达。

结论 *SHARPIN* 在外胚层来源肿瘤中的表达型式与内胚层和中胚层来源的肿瘤不同，提示 *SHARPIN* 在肿瘤发病中可能起“双刃剑”作用；另外，*SHARPIN* 可能主要定位于细胞浆发挥作用。

PU-057

No association between CYP2C19 genetic polymorphism with treatment remission to antidepressant venlafaxine in Han Chinese population

张乃馨 贺光

Shanghai Jiaotong University

Introduction Major depressive disorder (MDD) is a global mental problem. As a serotonin-norepinephrine re-uptake inhibitor (SNRI), venlafaxine, an antidepressant used to alleviate MDD clinically. Recent research showed that CYP enzymes affect venlafaxine efficacy by regulating its metabolism.

The present study aimed to test whether the genetic polymorphisms of CYP2C19 were associated with remission after venlafaxine (VEN) treatment for MDD.

Method A total of 175 Han Chinese depressed patients were recruited to accept a 6-week treatment with venlafaxine. Three single-nucleotide polymorphisms of CYP2C19 were selected from dbSNP and previous literatures to compare the allele and genotype frequencies between

remitters and non-remitters. 17-HAMD was used to access the outcomes of patients' depressive symptoms thorough the study.

Result There were no significant association between three SNPs and antidepressant treatment.

Conclusion Our results denied the role of CYP2C19 polymorphisms for remission after venlafaxine treatment in MDD patients.

PU-058

基因治疗先天性巨结肠的基础实验研究进展

宋辉¹ 李龙¹ 姜茜² 张震² 王慧²

1.北京大学首都儿科研究所教学医院 2.首都儿科研究所

目的 对开展的先天性巨结肠基因治疗基础研究现状进行总结，为临床基因治疗先天性巨结肠提供思路。

方法 通过中国知网和万方数据库检索，关键词为：“先天性巨结肠”和“基因治疗”；Pubmed 数据库检索关键词为“Hirschsprung's disease” and “gene therapy”，共获得中文文献 6 篇，英文文献 67 篇。经过筛选，符合要求的文章有中文文献 3 篇，英文文献 32 篇。

结果 目前的基因治疗巨结肠基础研究选择的细胞大多为干细胞，采用间接基因疗法，经过体外诱导或者转入目的基因后注入局部肠神经节细胞缺如的肠组织。通过对比研究来探究经过一定基因修饰的细胞是否能够在局部的肠组织定植生长，同时发挥相应的功能。有关动物实验证实 GDNF 基因联合 NT-3 基因体外修饰的 BMSCs、GDNF 基因和 GFR α -1 基因修饰联合表达的 BMSCs、GDNF 基因和 EDNRB 基因共转染的神经干细胞、通过 eGFP 基因修饰的 ENS 干细胞、表达 IGF-1 的 ENSCs、维甲酸诱导的 hPSCs 等经过基因修饰的干细胞通过局部肠组织微量注射的方式移植，上述细胞在实验性巨结肠动物模型肠壁能够定植存活同时表达相关基因，影响其下游相关基因的表达，部分恢复肠神经-肌肉调节功能；

结论 目前先天性巨结肠的基因治疗对于临床有很重要的启发和指导意义，主要聚焦于移植细胞能否长期固定于肠道局部生长，相关移植细胞目的基因能否稳定表达，以及对于肠道功能长期恢复功能的观察。移植细胞的基因修饰有多种，能够一定程度上恢复肠道功能，但是否能够长期保持局部细胞的生长和功能发挥仍有待进一步的验证和研究。未来的基因治疗中，预期可以根据患者的不同致病基因，进行个性化基因治疗，达到治疗巨结肠的目的。

PU-059

男性个体 Amelogenin 基因座 X 片段缺失 1 例

杨小倩

暨南大学司法鉴定中心

在法医物证司法鉴定实践中，偶有 Amelogenin (AMEL) 基因座 X 染色体片段或 Y 染色体片段未检出的报道。本文报道一例男性 X 染色体片段未检出的案例，并就其对法医物证鉴定工作的影响进行探讨。

PU-060

Kcnh2 在大鼠胚胎发育早期过程中的作用机制研究

栗志刚¹ 李丽¹ 彭鲁英¹

1. 同济大学医学院心律失常教育部重点实验室

2. 同济大学医学院附属东方医院转化医学研究中心

目的 钾离子通道对维系心肌细胞电生理功能至关重要。人类 Kcnh2 基因杂合突变可导致长 QT 综合征 2 型 (long QT syndrome type 2, LQT2)，而纯合突变可诱导病人心肌层变薄以及心内膜纤维化，最终胚胎致死而流产。然而，其如何调节胚胎早期发育过程的分子机制尚不清楚。

方法 为了研究 Kcnh2 在胚胎发育过程中的作用，我们利用同源重组构建了 Kcnh2 基因 7, 8 号外显子敲除的大鼠模型，并且利用 qPCR, western blot 以及免疫荧光等分子相关实验方法研究 Kcnh2 在发育早期的作用机制。

结果 本文首先检测了 Kcnh2 在大鼠胚胎发育早期的表达趋势和分布状况：在胚胎发育早期，Kcnh2 有表达并随着胚胎发育过程逐渐升高，在 15 日胚龄时达到峰值后又缓慢下降，出生后维持在较低水平；其表达主要分布于大鼠胚胎的心脏、脑区及胚胎代谢旺盛的表层细胞区域，且在心脏区域特异高表达。进一步观察发现在 Kcnh2 基因敲除大鼠模型中：胚胎在 9.5 日胚龄前发育基本正常，之后发育停滞，表现为胚胎个体较小，咽弓等区域发育不全；特别在心脏区域表现为心肌层变薄，流出道腔室扩大，心脏右旋不全等；发育至 15.5 日胚龄胚胎死亡，并被母体吸收。此外，通过实验显示：Kcnh2 缺失后胚胎的增殖标志物 Ki67 阳性细胞无显著改变，而 TUNEL 阳性细胞数目增多，表明 Kcnh2 缺失可启动凋亡通路；RNA-Seq 分析结果表明细胞连接蛋白在 Kcnh2^{-/-}大鼠胚胎干细胞中被显著下调，Kcnh2 基因缺失可诱导紧密连接蛋白 Afadin 的表达量显著下调；Kcnh2 可与 Afadin 形成复合体维系调控下游 Erk 信号通路的正常激活，并调控 NF- κ B 的入核，影响下游相关蛋白的表达，从而发挥调控胚胎发育的作用。

结论 本研究证明 Kcnh2 对大鼠胚胎的早期发育具有关键作用，并且初步揭示其在大鼠胚胎发育早期过程中的作用机制。

PU-061

回输不同极化类型巨噬细胞对小鼠肝脏肿瘤的治疗作用

卢羿同 秦鸿雁

空军军医大学

目的 研究不同极化类型巨噬细胞对肝癌的作用

方法 体内实验：将骨髓来源巨噬细胞 (BMDMs) 诱导为不同极化类型巨噬细胞后，经尾静脉回输至原位肝癌模型小鼠体内，观察其对肝脏肿瘤的作用。体外实验：将骨髓来源巨噬细胞分别诱导 M0、M1 型后，与 luc-hepa1-6 细胞上清共培养后，通过 qPCR、FACS 检验其极化类型是否发生改变。

结果 体内实验：M0、M1、M2 三种类型骨髓来源巨噬细胞 (BMDMs) 回输至小鼠体内后，与对照组相比，肝脏肿瘤均增大。体外实验：M0、M1 型骨髓来源巨噬细胞 (BMDMs) 与 luc-hepa1-6 细胞上清共培养后，qPCR 及 FACS 结果表明：M0 及 M1 型巨噬细胞极化类型均发生改变。

结论 M0、M1 型骨髓来源巨噬细胞 (BMDMs) 回输至原位肝癌小鼠体内，被诱导为 M2 型巨噬细胞，从而促进肝脏肿瘤的生长。

PU-062

ABCA13 variants are identified in patients with Congenital Heart Disease

田桂香

Children's Hospital of Fudan University

Background ABCA13 (ATP Binding Cassette Subfamily A Member 13) is one of the ATP-binding cassette (ABC) family of transmembrane transporters. The variants in ABCA13 have been found as a cause of schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder. However, no little known is about the associations of the ABCA13 variants with congenital heart defects.

Methods A next-generation sequencing (NGS) was performed to analyze the whole exome sequence in patients with CHD from unrelated families. Variants were filtered from databases and predicted in silico using prediction programs. Proposed pathogenic variants were confirmed by Sanger sequencing.

Results A total of six probands with CHD from unrelated families were analyzed for the exome sequence. We observed two compound heterozygous variants (p.P2593S/p.E741A and p.P2593Q/p.E741A) in ABCA13 gene in two female sibling patients from a VSD family (F-117), a compound heterozygous variant (p.R847I/p.Q1005X) in a patient from the pedigree of CHD / heterotaxy (F8-5086), a complex heterozygous variant (p.Q2805R/p.Q3708L) in patient from the CHD/heterotaxy pedigree (F8-5086) harbored. One patient from the CHD and pedigree heterotaxy (F6-5081) harbored a complex heterozygous variant (p.A1514V/p.R44C).

Conclusion Our findings revealed for the first time the compound variants in ABCA13 in CHD patients with/without HTX which may be associated with the pathogenesis of CHD/HTX syndrome

PU-063

Association study between gene polymorphisms, gene-gene interaction and overweight in Chinese Han adolescents

任德成

Shanghai Jiao Tong University

Objective Overweight/obesity is one of the major health problems caused by a combination of excessive food intake, lack of physical activity, and genetic susceptibility. According to the long-term consequences, overweight adolescents have 70 percent chance becoming overweight or obese adults. Previous studies have reported many single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with overweight/obesity in different races. This study aimed to explore the genetic associations between gene polymorphisms and overweight in Chinese Han adolescents.

Methods 390 adolescents including 217 health controls and 173 overweight adolescents were genotyped and their body compositions were also analyzed in this study.

Results We found that the genotypic frequencies of *OLFM4* rs9568856 were significantly different between controls and cases ($P=0.012$). And we also found the association between gene-gene interaction and Chinese adolescent overweight. Moreover, the genotypes of rs9568856 are significantly associated with waist circumference ($P=0.003$), hip circumference ($P=0.010$) and waist-hip ratio ($P=0.004$) after adjusting for age.

Conclusion Our results found a significant association between *OLFM4* rs9568856 and overweight in Chinese Han adolescents. This study may provide a reference for future studies of overweight/obesity.

PU-064

Mesenchymal stem cells derived from iPSCs expressing interleukin-24 inhibit the growth of melanoma in the tumor-bearing mouse model

吴峥 王祖佳 刘雄昊 梁德生

Center for Medical Genetics; School of Life Sciences; Central South University

Purpose Interleukin-24 (IL-24) is a therapeutic gene for melanoma, which can induce melanoma cell apoptosis. Mesenchymal stem cells (MSCs) show promise as a carrier to delivery anti-cancer factors to tumor tissues. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are an alternative source of mesenchymal stem cells (MSCs). We previously developed a novel non-viral gene targeting vector to target *IL-24* to human iPSCs. This study aims to investigate whether MSCs derived from the iPSCs with the site-specific integration of *IL-24* can inhibit the growth of melanoma in a tumor-bearing mouse model via retro-orbital injection.

Methods IL-24-iPSCs were differentiated into IL-24-iMSCs *in vitro*, of which cellular properties and potential of differentiation were characterized. The expression of IL-24 in the IL-24-iMSCs was measured by qRT-PCR, Western Blotting, and ELISA analysis. IL-24-iMSCs were transplanted into the melanoma-bearing mice by retro-orbital intravenous injection. The inhibitory effect of IL-24-iMSCs on the melanoma cells was investigated in a co-culture system and tumor-bearing mice. The molecular mechanisms underlying IL-24-iMSCs in exerting anti-tumor effect were also explored.

Results iPSCs-derived iMSCs have the typical profile of cell surface markers of MSCs and have the ability to differentiate into osteoblasts, adipocytes, and chondroblasts. The expression level of IL-24 in IL-24-iMSCs reached 95.39 ng/10⁶ cells/24h, which is significantly higher than that in iMSCs, inducing melanoma cells apoptosis more effectively *in vitro* compared with iMSCs. IL-24-iMSCs exerted a significant inhibitory effect on the growth of melanoma in subcutaneous mouse models, in which the migration of IL-24-iMSCs to tumor tissue was confirmed. Additionally, increased expression of Bax and Cleaved caspase-3 and down-regulation of Bcl-2 were observed in the mice treated with IL-24-iMSCs.

Conclusion MSCs derived from iPSCs with the integration of *IL-24* at rDNA locus can inhibit the growth of melanoma in tumor-bearing mouse models when administrated via retro-orbital injection.

PU-065

Mechanisms of IGF-1 antagonized the neurodevelopmental toxicity of PBDE209 by PI3K / AKT / ERK1 / 2 pathway

杨苑香¹ 何倩云¹ 张征宇² 齐春丽³ 丁丽娜¹ 袁婷婷¹ 彭娟¹ 李志华¹

1. Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College

2. Guangzhou Institute of Cardiovascular Disease, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

3. Institute Of Laboratory Animal Science, Jinan University

Objective To research if Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) can antagonizes the neurodevelopmental toxicity induced by PBDE-209 and to find the possible mechanism.

Methods Morris Water Maze test (MWM) was used to detect learning and memory ability of SD mice offspring. Cell viability was detected by Cell Counting Kit-8 (cck8); the level of apoptosis was detected by Annexin V-FITC/PI assay; The differentiate ability of hippocampal neural stem cells (NSCs) into neurons and astrocytes was detected by immunofluorescence staining. The expression of proteins p-AKT/AKT and p-ERK/ERK was performed by western blotting.

Results MWM test showed that prenatal PBDE-209 exposure impaired learning and memory ability of SD mice offspring. PBDE-209 reduced the cell viability of NSCs and the rate of NSCs

differentiation into astrocytes, but it had no significant effect on neuron differentiation. IGF-1 increased the cell viability and the differentiation rate of astrocytes, and reduced the total apoptosis rate induced by PBDE-209. We also found that IGF-1 could antagonize the neurodevelopmental toxicity of PBDE-209 and improved the learning and memory ability of the SD mice offspring. Western blotting assay showed that IGF-1 could activate PI3K/AKT, ERK1/2 cell pathways to reverse the toxicology of PBDE-209 on hNSC. Cellular experiments proved that the effect of IGF-1 was blocked by the AKT inhibitor LY294002 and the ERK1/2 inhibitor PD98059.

Conclusion IGF-1 may activate PI3K/AKT, ERK1/2 cell pathway to antagonize the neurodevelopmental toxicity of PBDE-209 exposure.

PU-066

单细胞 RNA 测序研究人类早期胚胎发育阻滞及糖代谢基因表达

赵迪诚 姚仲元 李欣凝 林彭思远 李卓 梁德生 邬玲仟

中南大学生命科学学院医学遗传学研究中心

目的 研究 ZGA 时期阻滞胚胎的基因表达情况：明确发育阻滞的分子机制，明确发育阻滞的关键基因；研究分析早期胚胎的糖代谢相关基因表达和异常变化，明确发育阻滞相关的糖代谢基因。

方法 利用 ScRNA-Seq 技术，检测阻滞与正常胚胎的基因表达谱，分析不同时期阻滞与正常胚胎之间的基因表达差异。通过加权基因共表达网络分析，对差异基因按阶段进行模块化分类，并且功能性 GO 注释。蛋白质互作网络分析，找到与阻滞胚胎特异相关的基因模块中发挥重要作用的关键基因。

结果 在 2~4 细胞期发育阻滞的胚胎中，Turquoise 模块和 Lightcyan 模块基因发挥重要作用，发育阻滞胚胎中两个模块基因的表达缺失。Turquoise 模块与卵细胞减数分裂最为相关，如 WEE2、KPNA7；该模块也与神经元分化、细胞间隙连接、细胞迁移、细胞增殖等紧密相关。模块 Lightcyan 基因参与调节 RNA 代谢进程，如 JARID2，调节依赖于 DNA 的转录，并且调节 RNA 聚合酶 II 的启动子区域。在 8~16 细胞期发育阻滞的胚胎中，Brown 模块基因同样表达缺失，该模块基因与 RNA 的剪接，线粒体功能和糖代谢密切相关，所对应的关键基因分别为多丝氨酸/精氨酸蛋白（SRSF3）SCO1、SLC2A3。在植入前胚胎 ZGA 过程和囊胚形成过程中，葡萄糖的吸收和糖酵解呈增强趋势，8 细胞之前主要依赖于线粒体有氧呼吸代谢以及戊糖磷酸合成代谢，桑葚期开始主要以糖酵解代谢为主；相应地，葡萄糖转运蛋白（SLC2A3 和 SLC2A1）的表达伴随 ZGA 过程相应增高。与此同时，如 HK、PFK、PKM 和 LDHA 等与糖代谢相关的基因在 8 细胞阶段激活，以满足胚胎的能量需求。而在发育阻滞的胚胎中出现了相应的异常，如 8~16 细胞期阻滞胚胎中缺失表达 SLC2A3。

结论 信息学分析发现了 3 个模块是胚胎发育阻滞的关键模块，发现了 WEE2、KPNA7、JARID2、PPP2R2B、SRSF3、SCO1、SLC2A3 等关键基因，它们是 ZGA 过程中的重要组成部分；伴随 ZGA 过程中，糖代谢基因的表达呈现程序性变化，为胚胎正常发育提供物质和能量，当糖代谢基因表达异常时，对胚胎的发育可造成阻滞。

PU-067

基于 GEO 数据库及生物信息学方法筛选 M2、GV 的颗粒细胞 差异表达基因及通路

谢舜
湖南省计划生育研究所

目的 颗粒细胞和卵泡液是卵泡的重要组成部分，在卵母细胞的正常发育及成熟过程中起着重要作用。研究基于基因芯片数据采用生物信息学方法，寻找卵母细胞成熟过程中颗粒细胞和卵泡液中的关键分子及信号通路。

方法 GEO 数据中下载 M2、GV 的颗粒细胞 mRNA 表达谱芯片数据以及 M2、GV 卵泡液中 miRNA 的表达谱芯片数据，使用 TAC 软件和 GEO2R 进行差异基因的统计学分析，利用生物信息学相关软件对这些基因和进行生物学过程、信号通路及互做网络分析。

结果 在 GEO 数据库获得 GSE40040 (mRNA profile) 和 GSE63737 (miRNA profile) 芯片数据。从 GSE40040 中筛得 311 个差异表达基因，其中上调表达基因 45 个，下调表达基因 266 个。GO 富集及 KEGG 通路分析显示，差异基因主要参与基因表达调控以及控制颗粒细胞行为如细胞增殖、迁移等。从 GSE63737 筛得 5 个差异表达的 miRNA，5 种 miRNA 都在 M2 卵泡液中表达上调。经生物信息学分析，颗粒细胞中的差异表达基因可能为 miRNA 的下游靶基因，其中 BACH2、IRF2BPL、GEM、MBNL1、NANOS1 可能是 hsa-miR-450b-5p 的下游靶基因。ZBTB10 可能是 hsa-miR-515-5p 的下游靶基因。RECK 和 JAG1 可能是 hsa-miR-21 的靶基因。

结论 研究在 M2、GV 颗粒细胞及卵泡液中分别获取了一系列的差异表达基因和 miRNA 及其相关通路，并发现卵泡液中 miRNA 可能引起颗粒细胞中一些基因的差异性表达。研究为卵母细胞成熟过程中的分子机制研究提供新的线索。

PU-068

IL-25 调控巨噬细胞促进甘油三酯分解代谢的研究

冯娟 唐冬生
佛山科学技术学院

肥胖已成为一项全世界范围内的公共卫生问题，随着人们生活水平的提高与生活方式的改变，肥胖人群逐年增多。肥胖、糖尿病等很多代谢性疾病往往呈现出一种全身的慢性低度炎症状态，伴随着多种免疫细胞和炎症因子的升高。脂肪组织中浸润着较多的巨噬细胞，参与糖脂代谢、维持机体稳态及调节体重等。巨噬细胞可被极化为促炎型的 M1 型巨噬细胞及抗炎型的 M2 型巨噬细胞。IL-25 是 IL-17 家族中的一种细胞因子，其主要参与 Th2 型抗炎免疫反应，以往的研究表明 IL-25 可通过促进巨噬细胞向抗炎型极化，进而改善肥胖、脂肪肝等代谢性疾病，然而 IL-25 及 IL-25 激活的巨噬细胞在脂代谢中的作用和机制尚不完全清楚，有待进一步深入研究。本研究通过临床数据探究了 IL-25 在肥胖及脂肪肝病人血浆及肝组织中的表达水平，IL-25 在肥胖及脂肪肝状态时的表达水平下调；进而在肥胖动物模型及细胞模型上探讨了 IL-25 及 IL-25 激活的巨噬细胞在脂代谢中的作用及机制，发现 IL-25 减少肥胖小鼠的体重增长和脂质堆积，促进脂肪动员；此外，IL-25 选择性激活巨噬细胞来促进脂解相关酶（如 ATGL，CPT1 α ）及 β 氧化相关酶 HADH 的表达，脂代谢；IL-25 亦可增强巨噬细胞线粒体呼吸能力从而促进能量代谢。以上结果为改善肥胖及脂肪肝等相关代谢性疾病提供理论基础和线索。

PU-069

四个视网膜色素变性家系的基因诊断

曹莉¹ 杨季云¹

1.成都中医药大学 2.四川省人民医院

目的 视网膜色素变性（RP）是一种进行性、遗传性、营养不良性退行性病变，主要表现为慢性进行性视野缺失，夜盲，色素性视网膜病变和视网膜电图异常，最终可导致视力下降，目前尚无特效药物治疗。通过对四个 RP 家系进行致病基因检测，给予病人相应的遗传咨询并有利于拓展 RP 致病基因突变谱。

方法 采用靶向捕获-高通量测序技术及全外显子测序技术，针对已知 RP 致病基因对四个家系的先证者进行基因检测，通过多个突变数据库及实验室外显子组测序的数据库过滤，采用 Sanger 测序在家系中进行验证。

结果 两个家系为 X-连锁型视网膜色素变性，分别检测出一个 RP2 的 c.358C>T（纯合）错义突变和一个 RPGR 的 ins c.2840_2841insAGGGGAGGATGGAGAAGGGGA（半杂合）（整码）插入突变，一个家系检测出 SNRNP200 的 c.3260C>T（杂合）错义突变，一个家系检测出 DTHD1 的 c.2260delA 移码缺失，且目前尚无文献报道该基因与 RP 有关。后续实验可以着手于探索二者关系。

结论 成功对四个家系进行了 RP 致病基因检测，拓展了 RP 致病基因突变谱，为 RP 的遗传诊断及遗传咨询提供理论依据。

PU-070

High-level expression of BDD-FVIII in gene-targeted human hemophilia A iPSC-derived platelets

赵俊雅 刘雄昊 梁德生

Center for Medical Genetics-School of Life Sciences-Central South University

Background Viral gene transfer of B domain-deleted *F8* (*BDD-F8*) has currently become a promising therapy for hemophilia A (HA). However, the insufficient expression of transgene and development of the FVIII inhibitors still hinders its clinical application. Given that platelets promote blood clotting via locally released α -granule at the injury, the transgenic expression in platelets (PTs) could bypass the obstacles of FVIII inhibitor formation and protein degradation in blood.

Objective We previously performed an efficient *BDD-F8* targeting at the rDNA locus in HA patient-derived iPSCs with effective transgenic expression. Here we aim to validate the transgenic expression in the targeted iPSC (T-iPSC) derived megakaryocyte progenitors (MKPs) and PTs, which would be hopeful for HA ex vivo gene therapy.

Methods: Differentiation of the T-iPSCs into MKPs was performed via coculture with OP9 cells supplemented with cytokines VEGF, and further differentiated into T-PTs with cytokines SCF and TPO. The expression of FVIII was detected by ELISA.

Results Differentiation of the T-iPSCs into T-MKPs, megakaryocytes (T-MKs) and T-PTs was achieved. ELISA results showed that T-PTs expressed FVIII at level of 0.39 ng/10⁶ cells, which is higher than HA-iPSCs derived PTs (no detectable), and also significant higher than the normal iPSC derived PTs (no detectable).

Conclusion We firstly demonstrate a high-level transgenic expression in the megakaryocyte progenitors and platelets derived from the *BDD-F8* targeted HA-iPSCs, holding promise for the future autologous cell and gene therapy of hemophilia A.

PU-071

CACNA1A 变异相关共济失调基因型-表型分析

商靛¹ 柳青² 张学¹

1.中国医学科学院北京协和医学院 2.北京协和医院 3.哈尔滨医科大学

目的 CACNA1A 基因编码钙离子通道蛋白 α_1 亚基, 该基因上的变异会引起家族性偏瘫性偏头痛 (FHM1), 发作性共济失调 (EA2), 其 C 端 CAG 三核苷酸的异常重复会引起脊髓小脑共济失调 (SCA6) 的表型, 同时近年来该基因点突变引起这种疾病表型也被屡次报道。本研究拟明确一个以发作性共济失调为主要表现的家系病人 CACNA1A 基因突变类型, 基因型-表型的关系。

方法 收集患者临床资料, 签署知情同意后采集患者外周血 2ml, 提取 DNA 后使用全外显子组测序 (WES) 及多重连接探针扩增技术 (MLPA) 检测动态突变 (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17, ATN1, FXN) 并完成家系验证。

结果 患者携带 CACNA1A 基因一个错义突变, 患者父母无表型及相应基因变异, 为新生突变 (de novo)。同时该病例存在 SCA8 单等位基因上的异常扩增 (30/70)。该突变既往在 FHM1 家系中被报道, 但无本研究患者相应表型报道, 同时既往无报道证实 CACNA1A 点突变与进行性共济失调表型相关, 同时疾病表型的产生是否与存在 SCA8 前突变有关需进一步验证。

结论 CACNA1A 基因突变可以出现发作性共济失调及其他附加表型。

PU-072

一个家族性颞叶癫痫家系致病基因筛查

雷星星¹ 柳青² 张学¹

1.中国医学科学院基础医学研究所 2.北京协和医院

目的 一个家族性颞叶癫痫家系致病基因筛查及临床表型分析。

方法 首先对先证者及家系成员进行临床信息收集, 签署知情同意后, 采取患者及其家属的外周血样本。提取先证者外周血 DNA 样本进行高通量测序, 对 428 个癫痫的已知致病基因和相关基因进行筛查。筛选可疑致病突变, 采用 PCR 扩增相关序列, 对候选变异位点进行 Sanger 测序和家系验证。

结果 先证者高通量测序结果显示, DEPDC5 基因的第 7 外显子存在移码突变: c.364_368delGTCAG (p.V122del_T123Afs), 缺失后第 12 位出现终止密码子导致提前终止, 可能形成无义介导的 mRNA 降解。家系验证发现: 先证者于 11 岁起病, 无热性惊厥史, 常于夜间癫痫发作, 认知功能基本正常, 不伴其他系统的功能障碍; 先证者的母亲, 姥爷, 阿姨和表妹具有相似的症状, 且均携带该突变位点, 表型正常者无变异。因此该突变在家系中共分离, 并且尚未见文献报道。

结论 DEPDC5 的移码突变导致了本家系中的颞叶癫痫。

PU-073

Truncating Mutations Located within the N-terminal of PARD3 Causes Cleft Palate

崔人婕¹ 陈丁莉³ 章美琴¹ 杜司晨¹ 欧华源¹ 姜楠¹ 张进¹ 李守霞³ 张学强³ 马端¹

1. Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2. Central Hospital of Handan 3. Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

Background and Objects Cleft lip and palate is a common congenital maxillofacial malformation in China. The susceptibility genes identified so far cannot explain most cases of this disease. Exploring the cause of the disease is of great significance for pre-pregnancy prevention and prenatal diagnosis of cleft lip and palate.

Methods and Results A three-generation of cleft palate family was found and the pedigree map analysis showed that it is an autosomal dominant family. Whole exon sequencing results showed that an additional G was inserted in the c.1012 position of PARD3 coding region, resulting in the frame shift mutation. Sanger sequencing showed that the mutation allele from the patients was co-segregated in the family. No mutations were found in the normal samples and SNPs were excluded. The coding region of the PARD3 gene was sequenced in sporadic cleft palate cases, and 5 heterozygous mutations and 1 complex heterozygous mutation were found. Further, a PARD3-c.397C>T nonsense mutation was also found, resulting in a 132-amino acid truncated protein. The PARD3-c.1012insG, PARD3-c.397C>T and PARD3-full length (FL) were respectively stably expressed in MCF-10A cells using lentivirus. The subcellular distribution of both PARD3-mutant and PARD3-FL were detected and immunofluorescence assay showed that PARD3-FL mainly localized at the apical tip of the adhesive junction while the PARD3-mutant localized at the basal surface. Our results showed that the PARD3-mutant lost the combination with PARD6 while the localization of aPKC was changed as well. In zebrafish model, two PARD3-mutant mRNA was respectively delivered and brought defects and malformations in the palatal area of zebrafish. Also, protein mass spectrometry results showed that the PARD3-c.1012insG, PARD3-c.397C>T mutant could bind to the wild type PARD3.

Conclusions Our study confirms that PARD3 gene is a candidate gene of cleft palate, and the mutated PARD3 may play a potential role in the apical-basal polarity of cell. This finding is of great significance for the preconception prevention and prenatal diagnosis.

PU-074

Upregulation of circular RNA PVT1 contributes to the initiation and progression of hepatocellular carcinoma through miR-203/HOXD3 pathway

朱怡卿 王芳

second military medical university

Accumulating evidences have suggested that circular RNAs (circRNAs) played important roles in various physiological and pathological processes. In the present study, we explored the role and the underlying mechanism of circPVT1 in hepatocellular carcinoma (HCC). Quantitative reverse transcription PCR (qPCR) was performed to detect the relative expression of circPVT1 in HCC tissues and cells. The oncogene role of circPVT1 in HCC was evaluated by cell counting kit-8 (CCK-8) assays, Ethynyl deoxyuridine (EdU) incorporation assays, colony formation assays, transwell assays and in vivo xenograft growth. Furthermore, bioinformatics, luciferase reporter assays and rescue experiments were conducted to elucidate the underlying mechanism of circPVT1 in HCC. Our data showed that enhanced circPVT1 expression was detected in HCC tissues and cells and was closely associated with poor prognosis of HCC patients. Knockdown

circPVT1 decreased the proliferation and migration ability of HCC cells in vitro. Conversely, upregulation of circPVT1 improved growth and migration in HCC cells. Mechanically, we found that circPVT1 could directly bind to miR-203 and contribute to the initiation and progression of HCC by regulating miR-203/HOXD3 pathway. In conclusion, our study reveals that circPVT1 participates in the progression of HCC through miR-203/ HOXD3 pathway and might serve as a potential therapeutic target for HCC patients.

PU-075

Mutation screening in the FBN1 gene responsible for Marfan syndrome in Chinese families

龚波

Sichuan Provincial People's Hospital

Purpose Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant and multiple-systemic disorder. Previous studies showed that the fibrillin-1 gene (FBN1) is responsible for MFS pathogenesis. This study is conducted to screen for mutations in the FBN1 gene in Chinese families with MFS.

Methods Eight families with MFS were recruited in this study. All available members of the families underwent complete physical, ophthalmic, and cardiovascular examination. Genomic DNA was extracted from peripheral blood from the family members and 1086 healthy subjects. Mutation screening was performed by using Targeted next-generation sequencing (NGS). Candidate variants were amplified by polymerase chain reaction (PCR) and verified by direct Sanger sequencing. SIFT, PolyPhen-2 and Mutationtaster were used to predict the structural and functional alterations of the FBN1 protein.

Results Six novel heterozygous mutations in FBN1, including c.2861G>T (p.R954L), c.3617G>A (p.G1206D), c.4087G>A (p.D1363N), c.4987T>G (p.C1663G), c.5032T>G (p.Y1678D), c.4460A>G (p.D1487G), as well as two known mutations, c.4588C>T (p.R1530C) and c.718C>T (p.R240C) were identified. Affected patients from each family were found to carry one of the mutations, whereas the unaffected members and 1086 normal controls were not. Each mutation was co-segregated with the MFS phenotype in the affected members of each family. Multiple sequence alignment of the human FBN1 protein showed that these mutations occurred in a highly conserved region of FBN1 among different species.

Conclusions We identified six novel mutations and two known mutations in FBN1 causing MFS. These data expands the FBN1 mutation spectrum and further confirms the role of FBN1 in the pathogenesis, clinical diagnosis and management of MFS.

PU-076

KIR3DL1 基因功能性亚型与类风湿关节炎和系统性红斑狼疮的关联性研究

杨昭庆¹ 贾杰¹ 吴文娟² 黄小琴¹ 褚嘉祐¹

1.中国医学科学院医学生物学研究所 2.昆明医科大学第二附属医院

目的 杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (Killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs) 通过调节 NK 细胞杀伤活性参与自身免疫性疾病的发病, 但 KIR3DL1 与自身免疫性疾病的关联性尚不清楚。既往的研究多采用基于基因多态位点的分析策略, 本研究分析 KIR3DL1 功能性亚型组与类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 及系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 的相关性。

方法 根据 KIR3DL1 基因在 NK 细胞表面的表达能力差异, 将 KIR3DL1 分成不同的功能性亚型组, 高表达水平的 High-1 组和 High-2 组; 低表达水平的 Low-1 组和 Low-2 组; 不表达的 Null 组, 以及激活性的 KIR3DS1 组。采用 PCR-SSP 法分别检测 257 例 RA 患者、270 例 SLE 患者和 357 例健康人群中的 KIR3DL1 功能性亚型组, 并进行统计学和关联性分析。

结果 KIR3DL1 低表达的 Low-1 组基因频率在 RA 患者和 SLE 患者中较为接近, 但均明显高于对照组; Low-2 组基因频率在 RA 患者和 SLE 患者中均明显低于对照组。此外, KIR3DL1 高表达功能性亚型 High-1 组基因频率在 RA 患者和 SLE 患者中接近, 均明显低于对照组; 3DS1 在 SLE 中的基因频率显著低于对照组; 从功能性基因亚型组成的基因型来看, RA 患者中基因型 Low-1/High-1、Low-1/High-2 和 Low-1/Low-1 基因型频率与 SLE 患者中相应基因型频率接近, 均明显高于对照组。

结论 KIR3DL1 功能基因亚型 High-1、Low-1 和 Low-2 组等位基因与 RA、SLE 的发病相关, 且 Low-1 组等位基因可能是 RA 和 SLE 的风险性因素, 而 Low-2 组和 High-1 组等位基因是保护性等位因素; 本研究结果提示 KIR3DL1 遗传多样性通过影响其基因表达和功能参与自身免疫性疾病的发病过程, 其作用在 RA 和 SLE 中即存在相似性, 又存在有差异性。

PU-077

The Function and Molecular Mechanism of A Novel LncRNA-ABT1P1 in Acute Myeloid Leukemia

陈庆¹ 马竞² 姜楠¹ 张进¹ 马端¹

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Pediatric Heart Center Children's Hospital of Fudan University

3.Research Center for Birth Defects Institutes of Biomedical Sciences Fudan University

Acute myeloid leukemia (AML) is listed as a type of hematological malignant tumor characterized by blockage of myeloid cell differentiation for myeloid-derived hematopoietic stem cell mutation in the bone marrow, abnormal proliferation of primitive or naive myeloid cells, and inhibition of normal hematopoiesis, resulting in clinical manifestations such as infiltration, anemia, infection, and bleeding. Acute myeloid leukemia is the most common acute leukemia in adults, which is difficult to cure and has a poor overall prognosis. LncRNA play a key regulatory role in important life activities such as signal transduction, cell proliferation and differentiation, cell cycle, ontogeny, and stem cell maintenance, and involves in multiple levels of regulation such as epigenetic level, transcription level and post transcriptional level.

We first discovered that the Novel LncRNA-ABT1P1, a pseudogene, was down regulated in patients with acute myeloid leukemia. By constructing cell models K562 and HEL in vitro, we revealed the relationship between ABT1P1 and AML physiology and pathology: ABT1P1 can promote the differentiation of tumor cells into benign erythroid cells, inhibit the proliferation of tumor cells, and reduce the resistance of tumor cells to Imatinib. After bioinformatics analysis, luciferase assay and ChIP-PCR verification, GATA2 was identified to act as a transcription factor of ABT1P1 and regulate the transcription of ABT1P1. Treatment with the histone deacetylation inhibitor SAHA promoted the expression of ABT1P1, indicating epigenetic histone acetylation modulation of ABT1P1. RNA pull down, mass spectrometry experiment found that ABT1P1 could bind to molecules related to proliferation or erythroid differentiation such as PA2G4, CDK2, CDK1 and HSP90. RNA-sequence, GO and KEGG analysis found that ABCB1 activity and pathway played a role in Imatinib resistance. Through the interaction with those molecules, ABT1P1 could regulate the expression of numerous downstream targets and affect the above tumor cell phenotypes eventually. The results show that ABT1P1 can be used as a potential therapeutic target for AML.

PU-078

Runx2 对牙釉质影响的条件敲除小鼠模型的构建

李鸣宇 赖光云 陈刚 高玉光 陈万涛
上海交通大学医学院附属第九人民医院

目的 核心结合蛋白因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 是调控成釉细胞分泌的最主要的转录因子。为研究 Runx2 基因缺失对牙釉质发育的影响, 拟建立 Runx2 基因条件性敲除的小鼠动物模型。

方法 由于在胚胎期 Runx2 全身性敲除的小鼠, 出生后不久就死亡, 因此, 本实验利用 cre-loxp 系统条件性基因打靶, 在 Runx2 基因序列的两端各放置一个 Loxp 序列, 得到 flox 小鼠。然后, 将 flox 小鼠与带有药物特异性表达 Cre 的 UBC-cre 工具鼠交配繁殖, 特异性表达的 cre 重组酶将介导 loxp 位点间的基因片段重组, 得到条件性基因敲除小鼠。小鼠成年后注射他莫昔芬全身诱导敲除 Runx2 基因。抽提子代小鼠鼠尾 DNA, 设计不同基因位点的 PCR 片段引物, 根据 PCR 产物大小, 在 DNA 水平鉴定 Runx2 纯合型、杂合型和野生型小鼠。然后进行 Runx2 基因条件性敲除鼠传代和一般表型观察。以小鼠下颚的两个切牙分别为左侧对照牙和右侧实验牙齿, 即左侧牙齿截根后注射他莫昔芬, 再截右侧的牙齿, 观察注射他莫昔芬敲除 Runx2 基因后对牙齿的影响。

结果 构建了 Runx2 基因条件性敲除的小鼠模型。Runx2 基因敲除鼠普遍消瘦, 体重平均减少 15%。且毛发稀疏, 进食减少; 活动度、耐力均降低。Runx2 基因敲除鼠牙齿在截牙重新长出时迟缓, 牙尖形态不良, 部分釉质缺失。

结论 构建了 Runx2 基因他莫昔芬全身敲除的小鼠模型。Runx2 基因敲除对鼠的牙齿和全身状态均有影响。

PU-079

Role of the ADCY9 gene in cardiac abnormalities of the Rubinstein-Taybi syndrome

吴岳恒¹

1.Guangdong Provincial People's Hospital
2.Guangdong Cardiovascular Institute

This study presented a rare case of Rubinstein-Taybi (RT) syndrome with serious cardiac abnormalities. Based on the clinical and genetic analysis of the patient, the ADCY9 gene deletion was highlighted as a plausible explanation of cardiac abnormalities. In adcy9 morphant zebrafish, cardiac malformation was observed. Immunofluorescence study disclosed increased macrophage migration and cardiac apoptosis. RNA sequencing in zebrafish model highlighted the changes of a number of genes, including increased expression of the mmp9 gene which encodes a matrix metalloproteinase with the main function to degrade and remodel extracellular matrix. This study demonstrated that ADCY9 deletion causes cardiac abnormalities. Cardiac apoptosis and increased expression of the mmp9 gene are involved in the pathogenesis.

PU-080

数字 PCR 在子宫内膜异位症 HOXA10 基因甲基化率检测中的应用

全庆丽
广州市妇女儿童医疗中心

目的 子宫内膜异位症是一类雌激素依赖的慢性炎症疾病，缺乏有效的生物学诊断标记物。本项目拟应用数字 PCR 技术检测子宫内膜异位症（endometriosis, EMT）异位子宫内膜组织 HOXA10 基因的甲基化率，以辅助 EMT 的诊断。

方法 依据 HOXA10 基因的第三段 CpG 岛上的 8、9、10 三个邻近的 CpG 位点设计联合甲基化检测探针 F33，用数字 PCR（droplet digital PCR, ddPCR）技术进行甲基化率的检测。

结果 EMT 患者的在位内膜的 HOXA10 基因甲基化率显著低于异位内膜（ $p<0.001$ ），与非 EMT 患者的在位内膜没有显著的统计学差异（ $p=0.936$ ）。对于不同类型的 EMT 而言，卵巢囊肿 HOXA10 基因甲基化率显著高于腺肌症（ $p<0.001$ ），但与病灶周围组织则无显著的统计学差异（ $p=0.303$ ）。同时患有上述两种异症 EMT 患者的检测结果也显示卵巢囊肿 HOXA10 基因甲基化率高于腺肌症（ $p<0.001$ ）。因此，EMT 患者异位病灶部位的不同，其 HOXA10 甲基化率的改变也有所不同。提示异位组织为了存活，其 HOXA10 甲基化修饰的改变与病灶部位有关。

结论 应用 ddPCR 技术检测 HOXA10 基因的甲基化率可以有效区分 EMT 患者的异位和在位组织，可作为 EMT 诊断的辅助检测手段。

PU-081

PGS Scaffolds Promote the In Vivo Survival and Directional Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Restoring the Morphology and Function of Wounded Rat Uterus

肖邦 杨文军 黄金凤 尹煜鹏 朱怡卿 王芳 孙树汉
Second Military Medical University

Background/Aims Intrauterine adhesion (IUA) causing infertility and recurrent miscarriage of reproductive female mammals usually results from endometrium injury. Nevertheless, there is no efficient therapeutic method to avoid IUA. Bone marrow derived mesenchymal stem cells (BMSCs) are an important cell source for tissue regeneration.

Methods This study designs and explores the ability of BMSC-loaded elastic poly(glycerol sebacate) (PGS) scaffold to prevent IUA and compares the effect of PGS with poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and collagen scaffolds in resumption of damaged rat uteruses.

Results The 3D architecture provided by PGS scaffolds favors the attachment and growth of rat BMSCs. In vivo bioluminescence imaging shows that compared with direct BMSC intrauterine injection, PLGA, and collagen scaffolds, the PGS scaffold significantly prolongs the retention time of BMSCs in a wounded rat uterus model. More importantly, BMSCs can directly differentiate into endometrial stromal cells after transplantation of PGS/BMSCs constructs, but not PLGA/BMSCs and collagen/BMSCs. It is found that the level of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factors in the injured endometrium adjacent to PGS/BMSCs constructs is higher than those of rats receiving PLGA/BMSCs, collagen/BMSCs, or BMSCs intrauterine transplantation. Besides, transplantation of PGS/BMSCs leads to better morphology recovery of the damaged uterus than PLGA/BMSCs and collagen/BMSCs. The receptive fertility of PGS/BMSCs is $72.2 \pm 6.4\%$, similar to the one of collagen/BMSCs, but significantly higher than $42.3 \pm 3.9\%$ in PLGA/BMSCs.

Conclusion Taken together, PGS/BMSCs may be a promising candidate for preventing IUA.

PU-082

RPE65 相关先天性黑朦患者特异诱导多能干细胞系的构建及类视网膜分化

钟秀凤 李桂兰 高冠杰 王攀峰 张清炯 徐平 郑丹丹 宋小景
中山大学中山眼科中心, 眼科学国家重点实验室

目的 先天性黑朦 (LCA) 是最严重的遗传性致盲性视网膜变性疾病, 具有典型的遗传异质性。由于缺乏人类疾病样本, 许多突变位点的致病性仍不明确。人类诱导多能干细胞 (hiPSCs) 再生视网膜技术为此类疾病研究提供了新机遇。本研究旨在构建含有 *RPE65* 突变的 LCA 患者特异 iPSCs, 并进行类视网膜分化, 为该类疾病研究提供细胞研究模型。

方法 基因诊断确定含有 *RPE65* 新突变位点 c.[200T>G]及 c.[430T>G]的 LCA 患者纳入研究。收集尿液样本, 提取和扩增上皮细胞。利用 Episomal iPSC Reprogramming 试剂盒, 构建患者特异 hiPSCs, 并通过免疫组化、RT-PCR 及 Sanger 测序等方法鉴定其特性。利用 3D 视网膜诱导分化系统, 对健康人来源 hiPSCs 和 *RPE65* 基因突变 hiPSCs 进行视网膜和 RPE 细胞分化及鉴定。

结果 经过基因重编程后尿液上皮细胞形态发生变化, 部分呈克隆样生长, 克隆内部细胞排列致密, 边界清晰, 类似于人 ESC 的形态。免疫组化以及 RT-PCR 显示克隆样生长细胞表达人 PSCs 特异分子标签 OCT4, NANOG, SSEA4, TRA-1-81 等, 在裸鼠体内可以形成畸胎瘤, 提示具有三胚层分化能力。Sanger 测序确定这些细胞含有 *RPE65* 新突变位点 c.[200T>G]及 c.[430T>G], 与外周学测序结果一致。在特定的诱导条件下, 患者来源的 hiPSCs 可以诱导出具有组织结构特征的类视网膜器官, 包含所有视网膜细胞类型, 如 recoverin+光感受器细胞和典型色素化的 RPE 细胞。*RPE65* 杂合突变引起 *RPE65* 蛋白表达下调。

结论 本研究成功构建了含有 *RPE65* 基因突变 (c.[200T>G]及 c.[430T>G]) 的 LCA 患者特异 hiPSCs, 并获得了疾病特异的视网膜靶组织。后者有望成为该疾病的分子机制及防治研究的新型细胞研究模型。

PU-083

Exosomal transfer of bone marrow mesenchymal stem cells-derived miR340 attenuates endometrial fibrosis

肖邦 朱怡卿 黄金凤 王田田 王芳 孙树汉
Second Military Medical University

Background/Aims Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) have potential therapeutic benefit for the treatment of endometrial diseases and injury. BMSCs interact with uterus parenchymal cells by direct contact or indirect secretion of growth factors to promote functional recovery.

Methods In this study, we found that BMSCs treatment of rats subjected to mechanical damage (MD) significantly increased microRNA 340 (miR-340) levels in the regenerated endometrium. Then we employed knock-in and knock-down technologies to up-regulate or down-regulate the miR-340 level in BMSCs (miR-340+ BMSCs or miR-340? BMSCs) and their corresponding exosomes, respectively to test whether exosomes from BMSCs mediate miR-340 transfer.

Results We found that the exosomes released from the primitive BMSCs or miR-340+ BMSCs but not miR-340? BMSCs increased the miR-340 levels in primary cultured endometrial stromal cells (ESCs) compared with the control, respectively. Further verification of this exosome-mediated intercellular communication was performed using exosomal inhibitor, GW4869. Tagging exosomes with red fluorescent protein demonstrated that exosomes were released from BMSCs and transferred to adjacent ESCs. Compared with controls, rats receiving primitive BMSCs treatment significantly improved functional recovery and down-regulated collagen 1 α 1, α -SMA

and transforming growth factor (TGF)- β 1 at day 14 after MD. The outcomes were significantly enhanced by miR-340+BMSCs treatment, and were significantly weakened by miR-340?BMSCs treatment, compared with primitive BMSCs treatment. In vitro studies reveal that miR-340 transferred from BMSCs suppresses the up-regulated expression of fibrotic genes in ESCs induced by TGF- β 1.

Conclusion These data suggest that the effective antifibrotic function of BMSCs is able to transfer miR-340 to ESCs by exosomes, and that enhancing the transfer of BMSCs-derived miR-340 is an alternative modality in preventing intrauterine adhesion

PU-084

利用二代测序对台湾地区 60 例遗传性视网膜变性致病基因的 筛查研究

陈珍姬 金子兵

温州医科大学附属眼视光医院

目的 遗传性视网膜变性 (Inherited retinal dystrophy, IRD) 指一类不可逆的视网膜退行性疾病, 该疾病的发病率为 1/2000 至 1/3000 左右。目前, 在台湾地区, 关于 IRD 致病基因的筛查研究较少, 该地区的遗传性视网膜变性患者亟须这方面的研究以支持疾病的精准诊断及个性化治疗。因此, 本研究旨在利用目标区域捕获测序技术, 对台湾地区 IRD 患者进行基因筛查, 以研究台湾地区 IRD 人群的突变频谱, 并对其行基因型-表型的关联分析研究。

方法 本研究共募集了 60 例来自台湾的 IRD 家系, 其中 55 名诊断为 RP, 剩下 5 例分别诊断为视锥视杆营养不良、Usher 综合征、Bietti 结晶样视网膜变性、LCA 及白点状视网膜炎。首先, 我们对其进行了详细的眼科检查, 并采集其及家属的外周静脉血样本, 提取基因组 DNA, 并询问家族史。然后, 对所有的先证者进行了覆盖 269 个 IRD 相关致病基因的目标区域捕获测序。接着, 我们对候选的变异展开生物信息学分析、Sanger 测序法验证、家系共分离验证及综合的致病性分析, 以明确其致病性。最后, 结合患者的突变数据及临床信息, 绘制突变频谱, 并进行基因型-表型分析。

结果 最终, 本研究明确了 32 个 IRD 家系的致病基因突变 (检出率 53.3%, 32/60), 包含 38 个不同的突变位点, 其中 20 个突变位点为本研究首次报道。在这首次报道的 20 个突变中, 4 个为无义突变, 5 个为移码突变, 3 个为剪切位点突变, 这 12 个突变均非常可能导致蛋白质结构及功能的严重异常。经过统计, 发现各类遗传方式的家系基因突变检出率如下: 散发病例的为 44.4% (16/36), 常染色体隐性遗传家系为 57.1% (8/14), 常染色体显性遗传家系为 80% (4/5), X 染色体连锁遗传家系的为 80% (4/5)。

结论 本研究利用 TES 技术对 60 个台湾 IRD 家系进行致病基因的筛查验证, 最终成功明确了其中 32 个家系的相关致病基因, 其检出率约为 53.3%, 共筛查出 38 个不同的致病突变位点, 其中 20 个突变位点是本研究首次报道。本研究首次描绘出了台湾 IRD 患者的致病基因突变频谱, 并且发现其中 USH2A 基因及 CYP4V2 基因是出现频次最高的致病基因, 同时结合临床资料, 进行了基因型-表型关联分析, 为 IRD 患者的精准诊断、遗传咨询以及个性化的干细胞或/和基因治疗提供了重要的科学参考依据。

PU-085

HBx 上调 lncRNA TRERNA1 促进肝癌的增殖和索拉菲尼的抗药性的研究

宋伟 樊红 公丕海 钱言言 吴华彰 辜跃俊
东南大学

目的 乙型肝炎病毒 (HBV) 编码的 X 蛋白是引起肝细胞癌 (HCC) 发生的重要分子之一。长链非编码 RNA 作为调控分子以多种方式调节基因的表达参与肿瘤生物学行为。HBx 诱导的长非编码 RNA (lncRNA) 在 HCC 发生发展中的作用目前尚不是很清楚。

方法 本研究采用二代 RNA 测序和 qPCR 方法分析 HBx 对 TRERNA1 表达的影响, 以实时 qPCR、RNA 原位杂交和 Western blot 分析的方法研究 TRERNA1 及其潜在相关基因的表达水平。通过 CCK-8 法、集落形成实验、流式细胞术和体内异种移植瘤实验研究 TRERNA1 对 HCC 细胞增殖和细胞周期的影响。以细胞活性实验分析 TRERNA1 表达对索拉菲尼治疗药物敏感性。对过表达 TRERNA1 的细胞进行二代 RNA 测序检测其作用的潜在靶基因。Western blot、荧光素酶检测和 RIP 实验用于探索 TRERNA1 调控潜在靶基因的分子机制。

结果 HBx 上调了 lncRNA TRERNA1 的表达。上调 lncRNA TRERNA1 的表达水平不仅与 HBx 表达水平呈正相关关系, 而且与 HCC 预后不良有关。体外和体内实验表明, 上调 TRERNA1 促进了 HCC 细胞增殖, 减弱了索拉菲尼对 HCC 细胞的敏感性。RNA-seq 结果表明, TRERNA1 的过表达增强了激活了 Erk1/2 信号传导通路。

结论 我们首次揭示 HBx 诱导的 TRERNA1 通过激活 Erk 信号通路促进了 HCC 细胞增殖和索拉菲尼的耐受性。本研究结果为 HBV 相关 HCC 的靶向治疗提供了新的靶点和潜在应用价值。

PU-086

研究 CRL4BAhR 介导 PPAR γ 泛素化修饰及其对脂肪分化的影响

段禹尧
山东大学

目的 本课题的研究目的是研究 AhR 对脂肪分化的影响, 明确该过程是通过组建 CRL4BAhR 泛素连接酶复合物对底物 PPAR γ 进行 K48-型多泛素化修饰, 并促进底物蛋白酶体依赖的蛋白质降解过程。本研究还发现了 AhR 与 PPAR γ 的相互识别区域, 这对未来药物设计提供理论基础。

方法 我们通过实时荧光定量 PCR 方法检测 AhR 对脂肪分化的影响和 Western Blot 方法检测 AhR 对 PPAR γ 蛋白水平的影响。为了确定 AhR、CUL4B 和 PPAR γ 之间作用关系, 我们采用免疫共沉淀实验验证了三者之间存在相互作用。我们分别在大肠杆菌中表达、分离、纯化了 AhR 和 PPAR γ 的多个截短体, 通过免疫共沉淀的方法发现其相互作用区域。

结果 1. 在 3T3-L1 细胞的脂肪分化诱导过程中, 过表达 AhR 会使脂肪分化水平降低, 敲低 AhR 则使脂肪分化水平升高

2. AhR 的过表达或敲低均不影响 PPAR γ 的转录水平, 但是敲低 AhR 后会使 PPAR γ 的蛋白水平升高。

3. AhR 作为 PPAR γ 底物受体蛋白, 与 CUL4B 组成复合物 CRL4BAhR 介导 PPAR γ 的泛素化修饰。

4. PPAR γ 的 1-232 氨基酸区域与 AhR 的 188-403 氨基酸区域是相互识别的主要区域。

5. CRL4BAhR 介导 PPAR γ 的泛素化修饰依赖配体激活。

结论 AhR 与 CUL4B 构成 CRL4BAhR 复合体, AhR 的 188-403aa 与 PPAR γ 的 1-232aa 结合。当敲低 AhR 时, PPAR γ 蛋白累积, 脂肪分化水平提高; 而过表达 AhR 时, PPAR γ 蛋白水平降低,

同时脂肪分化水平降低。在我们的 CRL4BAhR 介导 PPAR γ 的泛素化修饰体系中, 需要依赖配体的激活。

PU-087

The Role of MAST1 In Regulating Cell Cycle Exit And Neuronal Differentiation

荆甜蕊¹ 马竞² 姜楠¹ 张进¹ 马端¹

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

复旦大学附属儿科医院出生缺陷重点实验室

Background The serine/threonine kinase microtubule-associated serine/threonine- protein kinase 1 (MAST1, also known as SAST170) belongs to a family containing four members, MAST1–MAST4. MAST1 is reported to function as a scaffold protein to link the dystrophin/utrophin network with microfilaments via syntrophin. Recurrent rearrangement of the *MAST1* gene has been observed in breast cancer cell lines and tissues. In situ hybridization reveals overlapping expression of MAST1 in specific brain regions and highly expression in central nervous system (CNS). Nonetheless, little is known about the biological role of MAST1 in human neuronal development.

Methods We have examined the effects of MAST1 on cell phenotype using a neuroblastoma cell line, SH-SY5Y. Proliferation, cell cycle were measured through EDU and flow cytometry respectively. The human neuroblastoma SH-SY5Y cells were induced to neuronal differentiation in the presence of all-trans retinoic acid (RA) for 5 days. After incubation with 10uM RA for 3–5 days, a majority of the cells exited the cell cycle to become postmitotic neurons, characterized by the presence of longer neurite outgrowths and expression of the neuronal marker microtubule-associated protein-2 (MAP2) and β III-tubulin. The neurite outgrowth was recorded using Image J software and Neuron J software. The expression of MAP2 and β III-tubulin was detected by western blot and immunostaining.

Results We observed the mRNA levels and protein expression of MAST1 increase significantly upon the retinoic acid-induced neuronal differentiation of SH-SY5Y cells. High percentage of MAP2-positive cells was shown in control cultures, whereas the number of MAP2-positive cells was significantly reduced in MAST1 shRNA virus infected cells. Quantification of results showed that both the total number and the percentage of MAP2-positive cells were markedly reduced. MAP2 protein expression was also detected by a western blot analysis, and similar results were observed. In addition to MAP2-positive cells, the total cell number was also reduced in MAST1 shRNA virus-infected cells. G0/G1-phase cells in RA-treated SH-SY5Y cells had increased compared with non-treated cells, in agreement with RA-induced cell cycle arrest and neuronal differentiation in SH-SY5Y cells. However, MAST1 knockdown was able to abolish the increase in G0/G1-phase cells caused by RA treatment, indicating a failure to establish G0/G1 arrest. EDU were used to assess cell proliferation. The results were similar to those in flow cytometric experiments.

Conclusions Our data demonstrate a novel role for MAST1 in neuronal cell development, by which knockdown of MAST1 may promote cell cycle, inhibit neuronal differentiation and contribute to altered brain development in 19p13.13 microdeletion syndrome. It will open new perspectives for therapeutic by use of MAST1 activators in patients with neurodegenerative diseases.

PU-088

Decreased expression level of PITX1 is related to poor prognosis of patients, and enhances chemotherapy resistance to 5-fluorocytosine and cisplatin in gastric cancer

沈小慧 樊红 虞慎玲 公丕海 毛宇航 李懿萍 郑颖 乔凤昌 赵主江
Southeast University

Objective Resistance to chemotherapeutic drugs leads to a poor prognosis in gastric cancer (GC). The present study aimed to assess the association between pituitary homeobox paired homeodomain transcription 1 (PITX1) expression and the sensitivity of GC cells to the chemotherapeutic drugs 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin (CDDP).

Methods In the present study, the gastric cancer cell lines GES-1, AGS, BGC-823, MCG-803 and SGC-7901 were used as cell models. The expression level of PITX1 was determined via reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction in GC cell lines. GC cells AGS and BGC-823, which express decreased PITX1 level, were transfected with a PITX1 cDNA construct and its control vector, respectively. GC cells MCG-803 and SGC-7901, which express increased PITX1 level, were transfected with siRNA against PITX1 and its control scramble sequence, respectively. A Cell Counting kit-8 assay was performed to detect the impact of PITX1 expression on the sensitivity of GC cells to 5-FU and CDDP. The Cancer Genome Atlas database was used to analyze the expression of PITX1 with GC prognosis in the Asian population and a KEGG analysis was utilized to assess the potential function of PITX1 in the chemotherapeutic resistance to 5-FU and CDDP in GC cells.

Results The results revealed that the overexpression of PITX1 increased the sensitivity of GC cells to 5-FU/CDDP. The combination of 5-FU/CDDP and PITX1 overexpression also reduced the proliferation of GC cells. Additionally, PITX1 knockdown decreased the sensitivity of GC cells to 5-FU/CDDP. TCGA data revealed that a lower expression of PITX1 is exhibited in Asian GC patients than in normal individuals. GC patients with a lower expression of PITX1 had a poor prognosis. The majority of these co-expressed genes were revealed to participate in the regulation of necroptosis and certain genes were also associated with the p53 signaling pathway. Certain genes, which are widely thought to be involved in the necroptosis pathway, including caspase-8, Fas-associated protein with death domain (FADD), receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3 (RIP3) and mixed lineage kinase domain like pseudokinase (MLKL), were positively correlated with PITX1.

Conclusion The expression of PITX1 affected the sensitivity of GC cells to 5-FU/CDDP, indicating that PITX1 may increase the efficacy of treatment in GC patients. The present study hypothesized that PITX1 enhances the cytotoxicity of 5-FU and CDDP in GC cells partially by inducing necroptosis; however, the mechanism requires further exploration.

PU-089

武汉地区新生儿 β -地中海贫血筛查及影响因素分析

周斌
武汉儿童医院

目的 了解武汉地区新生儿 β -地中海贫血筛查情况, 探讨滤纸干血斑全血 Hb A 电泳的影响因素。

方法 对 99275 例新生儿滤纸干血斑进行毛细管电泳, 分析 HbA、HbA₂ 和 HbF 等含量, 按各组份的比例判读 β -地中海贫血筛查筛查阴阳性, 对疑似 β 地中海贫血儿童, 召回进行 β -地中海贫血基因检测。

结果 在 99275 例新生儿中，筛出 1408 例疑似患儿，筛查阳性率 1.41%；对其中 709 例进行 β -地贫基因检测，检出 350 例基因突变儿。经统计分析，Hb A 不同含量百分比各组阳性预测值有统计学差异，不同孕周阳性预测值有统计学差异；杂合 β -地贫患者中不同基因缺陷型的 Hb A 含量无统计学差异；杂合 β -地贫患者中不同表型的 HbA 含量无统计学差异；出生天数和孕周与 HbA 含量成正相关。

结论 将毛细管电泳技术用于筛查 β -地贫时，对足月儿筛查效率较高；出生天数和孕周与新生儿 Hb A 含量有关。

PU-090

Ankyrin-B and arrhythmias

洪葵

the second affiliated hospital of Nanchang University

Background ANK2 (ankyrin-B) mutations are linked to various arrhythmias and sudden cardiac death. However, their in vivo effects and specific arrhythmogenic pathways have not been fully elucidated.

Methods Direct DNA sequencing screen was used to screen the 25 unrelated Han Chinese probands with ventricular tachycardia by. The potential pathogenic variants were validated by Sanger sequencing. We performed functional and mechanistic experiments in the ankyrin-B knock-in (KI) mouse models and in single myocytes isolated from KI hearts.

Results We detected a new and rare, heterozygous ANK2 variant (p.Q1283H) in a proband with recurrent ventricular tachycardia which localized to the ZU5^C region of ANK2 gene. A KI mouse model harboring the p.Q1283H variant exhibited an increased predisposition to ventricular arrhythmias following catecholaminergic stress in the absence of cardiac structural abnormalities. Functional studies illustrated an increased frequency of delayed afterdepolarizations (DADs) and Ca^{2+} waves and sparks accompanied by a decreased sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} content in KI cardiomyocytes upon isoproterenol stimulation. Immunoblot results showed increased levels of phosphorylated ryanodine receptor (RyR2) Ser2814 in KI hearts, which was further amplified upon isoproterenol stimulation. Co-immunoprecipitation experiments demonstrated dissociation of protein phosphatase 2A (PP2A) from RyR2 in KI hearts, which was accompanied by a decreased binding of ankyrin-B to PP2A regulatory subunit B56a. Finally, administration of metoprolol or flecainide significantly decreased the incidence of stress-induced ventricular arrhythmias in KI mice.

Conclusions ANK2 p.Q1283H might be a “disease-associated” variant that confers susceptibility to stress-induced ventricular arrhythmias, this variant is associated with loss of PP2A activity, increased phosphorylation of RyR2, exaggerated DAD-mediated trigger activity and arrhythmogenesis. administration of metoprolol or flecainide might reduced the arrhythmias.

PU-091

Association between ABC family polymorphisms and antidepressant response to SNRIs in Chinese Han population with major depressive disorder

马改妮 贺光

Shanghai Jiao Tong University Bio-X Institutes

Objective Major depressive disorder (MDD) is a common psychiatric illness all the world. ATP-binding cassette transporters play a role as gatekeepers regulating influx/efflux of different substances including antidepressants. In this study, we aimed to detect the association

between *ABCB1*, *ABCB6* and *ABCG1* polymorphisms and the treatment response of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).

Methods A pharmacogenetic study genotyping nine SNPs was conducted in 190 MDD patients in the Chinese Han population. Allele and genotype frequencies were compared between responders and nonresponders.

Results We initially found modest associations between rs28401781 ($P=0.049$) and rs4148739 ($P=0.032$) in *ABCB1* and rs3731885 ($P=0.012$) and rs3755047 ($P=0.012$) in *ABCB6* for genotype frequencies with the SNRIs clinical outcomes in females. Conclusion: The variations in *ABCB1* and *ABCB6* may play a role in the clinical treatment response to SNIRs in Chinese female patients with MDD

PU-092

Ectopic expression of factor VIII in MSCs and hepatocytes derived from rDNA targeted hESCs

李卓 孙倩茹 刘雄昊 梁德生

Center for Medical Genetics; School of Life Sciences; Central South University

Hemophilia A is an X-linked recessive bleeding disorder caused by FVIII gene deficiency, which may result in spontaneous joint hemorrhages or life-threatening bleeding. Currently, cell-based gene therapy via ex vivo transduction of transplantable cells with integrating gene-expressing vectors offers an attractive treatment for HA. In present study, we targeted an expression cassette of B-domain-deleted FVIII into the ribosomal DNA (rDNA) locus of human embryonic stem cells (hESCs) by transfection with a nonviral targeting plasmid pHr. The targeted hESCs clone could be expanded and retained the main pluripotent properties of differentiation into three germ layers both in vitro and in vivo. Importantly, under defined induction conditions, the targeted hESCs could differentiated into functional mesenchymal stem cells (MSCs) and hepatocytes, as validated by relevant specific cell markers and functional examination. Tumorigenesis assay demonstrated that these cells are relatively safe for future applications. Analysis on gene expression revealed that exogenous FVIII mRNA and FVIII proteins were both present in differentiated MSCs and hepatocytes. These results indicated that through gene targeting at hESCs rDNA locus a persistent cell source of transplantable genetic-modified cells can be accomplished for HA therapy.

PU-093

MEF2C gene might affect individual's flow in 870 Chinese freshmen

陈祉玄 贺光

Bio-X Institutes, Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Shanghai Jiao Tong University, 1954 Huashan Road

Flow is a popular topic in positive psychology, and flow phenotype is considered as an indicator of subjective well-being. This research was intended to perform a genetic study of flow reveal one of it's possible genetic basis. We conducted a questionnaire of subjective well-being (SWB) (including the flow measuring questionnaire) on Chinese college students of 896 samples. With the data from the questionnaire and the SNP genotyping, we investigated a series of association studies between 9 candidate gene locus and flow. Our association studies suggested that rs454214 in MEF2C gene might be associated with individual's flow (p -value: 0.005). We also found significant differences between different genotype subgroups of rs454214 in the following flow dimension: challenge-skill balance, sense of control, clear goals and concentration on the

task in hands. T allele carriers seemed to have better performance at these four dimensions. In summary, this study found a flow-related SNP, rs454214 in MEF2C gene, and our data suggested MEF2C might affect flow by influencing individual's cognition level.

PU-094

高雄激素对男性生殖细胞发育的影响

曹孟
南京医科大学第一附属医院

目的 多囊卵巢综合征 (PCOS) 母亲高雄激素影响女性子代的生殖发育, 但未知是否影响男性子代生殖发育。本研究利用人胚胎干细胞 (hESC) 作为模型, 在体外诱导 hESC 向雄性生殖细胞分化过程中加入不同浓度睾酮模拟宫内高雄激素环境, 探究高雄激素对男性生殖细胞分化的作用及作用机制。

方法 2 $\mu\text{mol/L}$ 维甲酸体外诱导 hESC (46, XY) 向雄性生殖细胞分化, 同时分别加入 0 $\mu\text{mol/L}$ 、3 $\times 10^{-7}\mu\text{mol/L}$ 、5 $\times 10^{-7}\mu\text{mol/L}$ 、1.5 $\times 10^{-6}\mu\text{mol/L}$ 、4.5 $\times 10^{-6}\mu\text{mol/L}$ 睾酮, 分析各组不同雄性生殖细胞分化阶段特异基因的表达、比较分化进程、分化效率。

结果 同一分化阶段、不同浓度睾酮处理组间细胞形态无差异; 各组 hESC 多能性基因 NANOG 的表达均随分化进程而下降; 原始生殖细胞的标志基因 DAZL 的表达峰值出现在分化的第 4 天, 且表达量随着睾酮浓度的增加而显著增加; 减数分裂期生殖细胞特异基因 SCP3 的表达在分化的第 4 天开始上调, 第 7 天达到峰值, 且表达量随着睾酮浓度的增加而显著增加; 减数分裂期特异基因 PRM1 始终处于低表达的状态。

结论 高雄激素可促进 hESC 体外向早期雄性生殖细胞分化; hESC 可作为体外模型研究 PCOS 患者宫内高雄激素对其男性子代生殖细胞发生、发育的影响, 为男性不育提供新的诊疗思路。

PU-095

Protective Effects of Prdx4 on Spermatogenesis by endoplasmic reticulum stress

马薇薇 Yan Meng Zhengjie Yan Mengting Hu Jiayin Liu Yugui Cui
First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University

Objectives Oxidative stress is one of the main causes of the functional disorder of testis and male infertility. Prdx4 located in endoplasmic reticulum, as a member of the Peroxiredoxins, play an essential role in the redox balance and oxidative folding. We hypothesized that two kinds of Prdx4 play protective effects on spermatogenesis in testis by suppressing oxidative stress. This study was designed to investigate the possible effect of Prdx4 on spermatogenesis using the Prdx4-KO mice.

Design Mice were divided into Prdx4-KO and control groups, and sacrificed in young and middle age, respectively.

Materials and Methods Prdx4-gene knockout using CRISPR/Cas9 technology in mice. The testicles/body weight were compared. The apoptosis and active caspase 3 were tested. Subcellular structures were observed by electron microscopy. The oxidative stress level in testis was measured by Immunohistochemistry. The levels of endoplasmic reticulum stress level were quantified by real-time PCR.

Results The apoptosis index was significantly increased in Prdx4-KO mice. In mice aged 8 weeks, Prdx4-KO mice had the decreased testicles/body weight ($p < 0.05$), the increased oxidative stress level, and the endoplasmic reticulum stress level (all $p < 0.05$). Under the electron microscope, spermatogenic cells in the Prdx4-KO mice showed the swelling phenomena in

nucleus, and chromatin towards agglutinated. In mice aged 9 months, Prdx4-KO mice had the decreased testicles/body weight ($p<0.05$) and epididymal sperm count (both $p<0.05$). Besides above phenomena, the residual body was increased in Sertoli cells. The swelling and expansion of endoplasmic reticulum and the mitochondrial lysis were also found in Leydig cells.

Conclusions Prdx4 knockout mice developed testis atrophy and the declined epididymal sperm count, which suggested the protective effects of Prdx4 by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress.

PU-096

Identification of a novel mutation in Hes1 enhancer and study on their mechanisms in the Tetralogy of Fallot

宋洋柳

Children's Hospital of Fudan University

PURPOSE Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common cyanotic congenital heart disease. However, the contribution of cis-regulatory mutations to TOF remains poorly understood. To address the possible involvement of regulatory variation in TOF, we searched for regulatory mutations impacting the activity of Hes1, a transcriptional repressor related to activation and transmission of NOTCH signal pathway, with well-defined roles in development of second heart field.

METHODS Using a combination of genomics and bioinformatics, we uncovered two enhancers that regulate the endogenous expression of Hes1 in heart development. We used sanger sequencing in tissue DNA of TOF patients to analyze its candidate gene sequence, and further explore the intrinsic molecular mechanism of this mutation affecting the enhancer activity.

RESULTS We identified a homozygous variant (Chr3.g.193852652_193852653 dup AC) in an enhancer (-1505/-657bp) located 1279 bp upstream of Hes1. Notably, we demonstrate that this single-base-pair mutation increases the activity of the enhancer to drive expression within the heart, by affecting the binding of the transcription factor retinoid X receptor alpha (RXR α) to this site. Furthermore, we found that the expression of Hes1 was significantly increased in myocardial tissue of TOF patients with homozygous variant compared with normal human cardiac tissue.

CONCLUSIONS Our work describes the first mutation in the Hes1 enhancer and provides functional evidence that this mutation causes increased activity of this enhancer within the heart development.

PU-097

Notch4 在 小鼠玻璃体血管发育中的作用探讨

廉庆 赵鸣雷 吴克玲 梅婷芳 尚必志 李田忠 徐文倡 朱德良 赖玉华 吕林 赵凌
中山大学中山眼科中心

目的 原始玻璃体持续增生症 (PHPV) 又称为持续性胚胎血管症 (PFV), 是由于原始玻璃体没有退化所致。玻璃体血管在眼睛发育过程中起重要作用。NOTCH4 主要表达在血管内皮上, 是血管发育的关键基因之一。本课题着重研究 NOTCH4 在小鼠玻璃体血管发育中的作用。

方法 对 3 月-7 月龄 Notch4-/-C57BL/6J 小鼠 (224 只眼) 和 WT C57BL/6J 小鼠 (200 只眼) 进行了检测。应用眼底彩照 (CP) 和荧光素钠眼底血管造影 (FFA) 和光学相干断层成像 (OCT) 技术对小鼠眼玻璃体腔和视网膜进行检查。CP 和 FFA 取 3 个层面的照片: 视网膜表面、玻璃体中央部或 PHPV 病变处、晶状体后囊处。OCT 的扫描方式为以视神经头部为中心进行水平和放射状扫描。用 H&E 染色来验证小鼠玻璃体血管病变情况。

结果 相对于 WT C57BL/6J 小鼠, PHPV 在 Notch4^{-/-}C57BL/6J 小鼠中的发病率显著增高。FFA 检测发现 PHPV 小鼠玻璃体腔内的纤维血管膜伴有血液流动, 且与视盘相连。OCT 检测发现小鼠 PHPV 在玻璃体腔内表现为横向和/或斜线状高密度反射影。HE 染色发现 PHPV 小鼠玻璃体腔内存在纤维膜及未退化的血管组织, 并伴有大量的色素细胞沉积。

结论 Notch4 在小鼠玻璃体血管发育及退化中起重要作用。

PU-098

A novel de novo PDE4D gene mutation identified in a Chinese patient with congenital cardiovascular disease and acrodysostosis

詹永坤

Children's Hospital of Fudan University

Aim Congenital cardiovascular disease is a common type of birth defects, often accompanied by other types of phenotypic abnormalities. Acrodysostosis is an extremely rare disorder at birth characterized by skeletal dysplasia with short stature, midfacial hypoplasia, and varying degrees of intellectual disability. Here, we report a Chinese male patient with congenital cardiovascular disease and acrodysostosis, whose parents both show normal phenotype.

Methods and Results Whole exome sequencing and Sanger sequencing identified a novel de novo heterozygous missense mutation (NM_001104631: c.2030A>C, p.Tyr677Ser) of PDE4D gene. The p.Tyr677Ser change was predicted to be damaging or probable damaging by the SIFT, PolyPhen2 and MutationTaster software programs and is highly conserved among eight mammalian species. Functional analysis showed that the p.Tyr677Ser substitution changes the spatial conformation of the PDE4D protein, affects subcellular localization in transfected cells and increases PDE4D activity in the regulation of cAMP signaling.

Conclusion Our study first report the PDE4D mutation in a male patient with congenital cardiovascular disease; and acrodysostosis in a Chinese family indicating that PDE4D mutation may be associated with congenital cardiovascular disease and acrodysostosis.

PU-099

Citrin 缺陷症致病基因 SLC25A13 高频起始密码子 c.2T>C 变异体表达产物及其细胞活性研究

陈君霖

暨南大学附属第一医院临床医学研究院

目的 SLC25A13 基因双等位突变将导致常染色体隐性遗传病--citrin 缺陷症。正常人群 SLC25A13 基因突变筛查结果显示起始密码子突变 c.2T>C, 广东省正常人群携带率为 1/22, 远高于其他突变类型, citrin 缺陷症但在患者中罕见。该变异致病性目前有很大争议。本论文旨在研究人肝细胞 L02 内 SLC25A13 基因 c.2T>C 变异转录子及其蛋白产物性质及其功能, 进而分析该位点的致病性。

方法 通过对携带 SLC25A13 基因 c.2T>C 变异羊水细胞 cDNA 的筛查分析, 确定 c.2T>C 转录子序列, 利用双荧光素酶检测方法确定测定 SLC25A13 核心启动子区序列, 通过 crispR/cas9 基因编辑技术敲除 SLC25A13 基因, 构建 citrin 缺陷症肝细胞模型。以 SLC25A13 基因不同片段长度内源启动子序列 (包含 5' UTR 序列) 表达包含变异位点 c.2T>C 的 ORF 区, 确定该位点起始密码子位置。采用免疫荧光共聚焦以及线粒体蛋白提取验证突变产物细胞定位。测定 NADH/NAD 比值对其功能进行分析, 确定蛋白活性变化。

结果 对羊水细胞 cDNA 的测序分析, 确定携带变异 c.2T>C 转录子只是在正常序列中出现点突变, 无特殊 mRNA 剪切体出现。生物信息学分析其可能的蛋白产物包括数个多肽和一个较长的蛋白产物 (p.Met1_Phe34del)。不同片段启动子区双荧光素酶检测证实 SLC25A13 基因启动子通过外源启动子 CMV 以及 -1 到 -445bp 内源启动子, -1 到 -614bp 内源启动子表达携带 c.2T>C 变异 ORF 区, 发现不同启动子, 该突变位点蛋白产物分子量一致, 均略小于正常 citrin 蛋白, 结合转录子的 mRNA 分析结果, 可以确定 c.2T>C 变异体蛋白产物缺失了氨基端 34 个氨基酸残基, 称为 p.Met1_Phe34del 变异 citrin 蛋白。通过免疫荧光共聚焦, 发现该变异蛋白在 L02 细胞内与线粒体位置重叠, Western blot 实验发现线粒体蛋白提取浓缩后, 含有的该变异蛋白量同时在增多。测定不同细胞株的 NADH/NAD 比值, 突变位点 c.2T>C 细胞株 NADH/NAD 比值介于敲除细胞株以及回复株之间。

结论 SLC25A13 基因 c.2T>C 变异体在 L02 细胞内表达 p.Met1_Phe34del 变异 citrin 蛋白。该变异蛋白定位于线粒体, 蛋白缺失导致了活性的降低, 但该位点致病性仍需进一步讨论。

PU-100

A Single CRISPR/Cas9 Deletion Strategy Restores SMN Expression in Spinal Muscular Atrophy Patient-Specific iPSCs

周妙金¹ 郭玲仟² 刘雄昊¹ 梁德生¹

1.Laboratory of Medical Genetics, School of Life Sciences, Central South University

2.Hunan Jiahui Genetics Hospital

Objective Spinal muscular atrophy (SMA) is a kind of neuromuscular disease caused by mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene, which leads to deletion or nonfunctional survival motor neuron (SMN) protein. SMN1 has a paralogous gene, survival motor neuron 2 (SMN2) in humans, that presents in almost all SMA patients. In here, we try to establish an efficient autologous therapeutic strategy for SMA and validate it in patient-specific iPSCs.

Methods We collected urine of SMA patient, in which tubular epithelial cells were isolated, cultured and reprogramed into iPSCs with a c-Myc-free non-integrating vector. CRISPR/Cas9 of the corresponding site were designed to verify these cleavage activities. Patient-specific iPSCs were transfected with CRISPR/Cas9 and clones were selected and identified by PCR and sequencing. The expression of SMN in iPSCs before and after intronic splicing silencer N1 (ISS-N1) site deletion were detected by western blot.

Results We successfully generated c-Myc-free and non-integrating iPSCs from urine cells of an SMA patient using an episomal iPSC reprogramming vector. ISS-N1 site deletion in SMA-iPSCs was achieved by using CRISPR/Cas9 with a high efficiency of 27.08%. Significantly, the SMN protein production were rescued in the most ISS-N1-deleted iPSCs.

Conclusion Our strategy can result in restore SMN expression and functionally substitute the SMN1 with all types of mutations, providing a universal gene therapeutic approach for almost all SMA patients.

PU-101

血清 ANA、SMA、PANCA、LKM 及 SLA 联合检测在自身免疫性肝炎诊断中的应用意义

顾建文
第一人民医院

目的 研究血清 ANA、SMA、PANCA、LKM 及 SLA 联合检测在自身免疫性肝炎诊断中的应用意义。

方法 本次研究选取的研究对象为 2016 年 1 月至 2017 年 12 月期间本院接收的自身免疫性肝炎患者（观察组）和其他类型肝炎患者（对照组），62 例/组。将两组患者的常规生化检测指标、血清 ANA、SMA、PANCA、LKM 及 SLA 等检测结果进行比对。

结果 观察组自身免疫性肝炎患者 TBIL、DBIL、ALT、AST、 γ -GT、IgG、IgA、IgM 共 8 项常规生化检测指标结果与对照组进行比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组患者之间除 ANA、SMA 外的其他三项自身免疫抗体检测指标进行比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

结论 在诊断自身免疫性肝炎中，联合血清 ANA、SMA、PANCA、LKM 及 SLA 等自身抗体检测的诊断效果较好，可指导临床选择合理的自身免疫性肝炎治疗方案。

PU-102

Gene Polymorphisms on Antidepressant Response in Chinese Han MDD patients

毕燕 Fei Xu Decheng Ren Fan Yuan Weibo N Zhenming Guo Xi Wu Fei Xu Qianqian Sun Gaini Ma Fengping
Yang Weidong Li Tao Yu Xingwang Li Lin He Tao Yu Guang He
Shanghai Jiao Tong University

Objective Firstly, the present study was undertaken to compare the antidepressant action of four major classes of antidepressants (SSRI, SNRI, NaSSRA, TCA) in Chinese population with MDD. Variability in antidepressant response is due to genetic and environmental factors. Among genetic factors, the ones controlling for availability of the drug at the target site are interesting candidates. Thus, we also tried to evaluate the effect of genetic polymorphisms on different single drugs' treatment outcome in Chinese Han MDD patients.

Material & Methods 611 Chinese major depressive disorder patients received 6 weeks treatment with different types of antidepressant drugs were recruited for the pharmacogenetic study including 127 SNPs. Outcome measures included the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), the Hamilton Anxiety Rating Scale. Main outcome criterion was remission (HAMD-21<7).

Results According to survival analysis results of these four classes of antidepressants, SSRI and SNRI have better efficacy in Chinese population than NaSSRA and TCA in Chinese Han MDD patients. Pharmacogenetics analysis showed several different SNPs correspond to different monotherapy effects. They were significant associations of better response to antidepressant in rs812389 G ($P=0.005$), rs219872 G ($P=0.0009$) and rs2072446 T ($P=0.0004$), rs6354 C ($P=0.0005$) and rs12150214 G ($P=0.0006$), rs16839849 T ($P=0.006$), rs79526501 G ($P=0.009$) with amitriptyline, mirtazapine, fluoxetine, citalopram, sertraline respectively. In addition, two SNPs (rs6196 $P<0.0001$, rs1578944 $P=0.0003$) were associated with severity of depression as measured by HAMD score at baseline, number of lifetime episodes of depression and duration of illness in years.

Conclusion SSRI and SNRI drugs are more effective in patients with major depression in the Chinese population. Pharmacogenomics has guiding significance for the treatment of different single drugs in MDD.

PU-103

Upregulation of DGCR8, a Candidate Predisposing to Schizophrenia in Han Chinese, Contributes to Phenotypic Deficits and Neuronal Migration Delay

毕燕

Shanghai Jiao Tong University

Objective Digeorge Syndrome Critical Region Gene 8 (*DGCR8*) is a key component of the microprocessor complex governing the maturation of most microRNAs, some of which participate in schizophrenia and neural development. Previous studies have found that the 22q11.2 locus, containing *DGCR8*, confers a risk of schizophrenia. However, the role of *DGCR8* in schizophrenia and the early stage of neural development has remained unknown. In the present study, we try to identify the role of *DGCR8* in schizophrenia from human samples and animal model.

Methods In this study, we attempted to determine the role of *DGCR8* in schizophrenia from human sample association analysis as well as embryonic and adult animal models.

Results We found that the G allele and GG genotype of rs3757 in *DGCR8* conferred higher risk of schizophrenia, which likely resulted from higher expression of *DGCR8* according to our test of dual-luciferase reporter system. Employed overexpression model in utero and adult mice, we also revealed that the aberrant increase of *Dgcr8* delayed neuronal migration during embryological development and consequently triggered abnormal behaviors seen in human schizophrenia.

Conclusion Together, these results demonstrate that *DGCR8* may play a role in the etiology of schizophrenia through regulating neural development.

PU-104

Generation of reporter hESCs by targeting EGFP at the CD144 locus to facilitate the endothelial differentiation

胡志青 吴涌 周妙金 李卓 刘雄昊 郭玲仟 梁德生

Center for Medical Genetics Central South University

Abstract Reporter embryonic stem cell (ESC) lines with tissue-specific reporter genes may contribute to optimizing the differentiation conditions in vitro as well as trafficking transplanted cells in vivo.

Objective To optimize and monitor endothelial cell (ECs) differentiation specifically, we targeted the enhanced green fluorescent protein (EGFP) reporter gene at the junction of 5'UTR and exon2 of the endothelial specific marker gene CD144 using TALENs in human ESCs (H9) to generate a EGFP-CD144-reporter ESC line.

Methods (1) TALENs targeting the CD144 locus were designed and the cleavage activities were verified. Donor targeting vector containing an EGFP and Neo cassette was constructed. (2) H9 cells were transfected with donor vector and TALENs, after G418 screening, resistant clones were picked up and analyzed with PCR amplified and Southern blot. (3) Reporter cells were differentiated into ECs via conditioned medium method, the expression of EGFP and endothelial cell specific marker was detected via immunofluorescence and flow cytometry. (4) hiPSCs were differentiated into ECs with this optimized method.

Results (1) The TALENs and donor vector were verified by Sanger sequencing. (2) The reporter H9 cells were identified by PCR and Southern blot. (3) The reporter cells expressed EGFP and CD144 increasingly and specifically without unexpected effects during the EC differentiation. (4) The EC differentiation protocol was optimized and applied to EC differentiation from hiPSCs, resulting in an efficient and simplified endothelial differentiation approach.

Conclusion We created an optimized and robust protocol for EC differentiation of hESCs and hiPSCs by generating the lineage-specific site specific integration reporter cell lines, showing great potential to be applied in the fields such as trafficking gene and cell fate in vivo in preclinical animal models.

PU-105

基于 Pacbio 单分子测序技术研究 SMN 基因选择性剪切模式

戴梦瑶¹ 徐燕¹ 季星¹

1.上海交通大学医学院附属新华医院 2.上海市儿科医学研究所

目的 脊髓性肌萎缩症 (SMA) 致病基因 SMN1 与修饰基因 SMN2 是两个高度同源的基因。SMN 基因存在多样化的选择性剪切模式。为了鉴定 SMN 新型转录本, 更全面揭示 SMN 基因选择性剪切事件。

方法 研究选用 20 例样本, 包括 SMA 病患 ('0+0' 和 '1d+0'), 携带者 ('1+0' 和 '1d+1') 以及正常人 ('1+1'), 提取总 RNA。逆转录总 RNA 后, 利用 4 对 SMN 特异引物扩增 SMN1 和 SMN2 的转录本。利用富集的产物制备文库并在 Pacbio RSII 平台测序。根据 A (SMN2)/G (SMN1) SNP 的差异, 拆分 reads, 区分 SMN1 和 SMN2。通过生物信息学鉴定转录本结构并检测变异。

结果 本研究测定了 20 例样本的 SMN 基因全长转录本, 总共鉴定了 19 种 SMN 选择性剪切结构。10 种新型转录本中有 9 种结构是初次报道。已知转录本的分布与已知报道基本相一致, SMN1 以转录全长转录本为主, SMN2 以 7 号外显子缺失转录本为主。所有 9 例含有点突变的样本包括 '1d+0' 和 '1d+1', 均可以在其相应的转录本中检测到该点突变。

结论 通过目标捕获的长读长测序方法, 能够准确区分高度相似基因 SMN1 和 SMN2, 并且本研究中鉴定的 SMN 新型转录本可进一步丰富 SMN 基因转录本多样性。

PU-106

亲子鉴定发现嵌合体 1 例

林玉梅 王沙燕
深圳市人民医院

目的 及时识别常染色体 STR 嵌合型, 准确出具鉴定结果。

方法 常规受理三联体亲子鉴定, 以 Chelex-100 法抽提 DNA, 使用 PowerPlex21 试剂盒进行扩增, 经 AB3500 遗传分析仪进行毛细管电泳, GeneMapper v3.2 软件分析后, 得到基因分型数据。

结果 孩子与母亲存在亲生血缘关系, 而父亲与孩子之间排除亲生血缘关系, 图谱清晰, 未发现等位基因外的杂峰, 重复实验结果一致。父亲存疑并告知其在 2002 年做过骨髓移植, 故进一步采集父亲口腔拭子及毛发 (带毛囊)、供体血样进行 STR 检测。结果显示父亲血液与口腔拭子的 STR 基因型不一致, 与供体血液 STR 分型一致; 而父亲毛发样本显示为血液和口腔拭子 STR 基因型的嵌合。考虑为父亲因骨髓移植, 导致其形成异源嵌合体, 血液完全被移植的供体造血系统所替换; 因毛发的生长过程中受到血液的滋养, 故其 STR 基因型显示为血液和口腔基因型的嵌合。

结论 本案最终确认父亲与孩子存在亲生血缘关系。本案提示: 当鉴定结果遭到质疑时, 应当加强与当事人的沟通, 以免结果有误。

PU-107

Augmentation of Antitumor Immunity by Human CAR19-T Cells Secreting IL-24

胡乾¹ 廖迪³ 张昱萱¹ 吴峥¹ 郭玲仟¹ 刘雄昊¹ 梁德生¹

1.Laboratory of Medical Genetics, School of Life Sciences, Central South University

2.Hunan Jiahui Genetics Hospital

3.Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University

Purpose The emergence of engineered chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) as a powerful new form of cancer immunotherapy marks the coming of a new era in medicine, providing a revolutionary way to combat cancer. Within the past few years, CAR-T cells targeting CD19 have shown high rates of response (70%–90%) and durability of response that are unprecedented in hematological malignancies. KYMRIAH and YESCARTA were recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) and are poised to enter the practice of medicine for the treatment of leukemia and lymphoma. There have been intense efforts to improve the anti-cancer function of CAR-T cells. In addition to the design of CAR structures, such as optimization costimulatory signaling, cytokines also play a fundamental role in Cancer Biology and Immunology. Therefore, an appealing strategy is to engineer cytokine production to promote CAR functions, such as interleukin-12 (IL-12) and IL-15. We found IL-24 have a good anti-tumor effect in the mouse melanoma model in our previous study. Here, we choose the CD19 CAR-T cells as a concept proof model to explore the synergistic anti-cancer effect of IL-24 on CAR-T cells.

Methods 1) The effect of IL-24 on human T cells and tumor cells was evaluated by adding IL-24 recombinant protein in medium during cell culture or using the lentiviral vector to introduce IL-24 gene into cell. 2) Using the lentiviral vector to introduce the CAR19 gene (antiCD19scFv-CD28-ζ) or CAR19-IL24 gene into human peripheral blood T cells to produce CAR-T cells (CAR19-T, as control) and CAR19-T cells expressing exogenous IL-24 gene (CAR19-IL-24-T). Then, we compare the proliferative capacity and anti-tumor ability of the two CAR-T cells above.

Results 1) IL-24 can enhance the activity of T cells and promote the proliferation of T cells; it can also directly inhibit activity and proliferation of Nalm6 cells (human B-ALL cell line) and Raji cells (human Burkitt's lymphoma cell line) in vitro. 2) CAR19-IL-24-T cells can produce more IL-24 protein than the control (CAR19-T cells), have stronger proliferative ability; and show more potent cytotoxic effect for Raji cells or Nalm6 cells.

Conclusions Our preliminary results show that IL-24 can enhance the anti-tumor effect of CAR19-T cells, indicating synthetic IL-24 expression promote CAR T cell functions. We will further study to clarify the role and related mechanisms of IL-24 in CAR-T cells therapy, and provide strategies for enhancing the therapeutic effect of existing CAR-T cells.

PU-108

STXBP6 与巨脑回畸形相关性探究

刘聪 梁德生
中南大学

背景 巨脑回畸形是一类由神经元迁移异常导致的神经发育障碍疾病。主要表现为大脑皮层发育畸形，认知障碍和癫痫。本室前期诊断了 1 例带有新发 STXBP6 基因杂合缺失突变的巨脑回畸形患者。研究发现 STXBP6 编码的蛋白 Amisyn 与 SRARE 复合物中的 syntaxin1 以及 SNAP25 结合形成非融合复合物，介导神经小泡的胞吐。

目的 构建 STXBP6 敲除小鼠，探究 STXBP6 和巨脑回畸形的相关性。

方法 (1) 利用 CRISPR/ cas9 基因编辑技术, 靶向 STXBP6 3 号外显子, 建立 STXBP6-/-小鼠模型; (2) 取出生当天不同基因型小鼠脑组织, 苏木精-伊红染色分析 STXBP6-/-小鼠大脑皮层厚度和皮层分层; (3) 旷场实验和水迷宫实验探究 STXBP6-/-小鼠的自主行为和认知能力。

结果 (1) Western Blot 检测在 STXBP6-/-小鼠脑组织中不表达 Amisyn; (2) STXBP6-/-小鼠大脑皮层具有正常的 6 层结构且大脑皮层的厚度与野生型小鼠无明显差别; (3) 旷场实验显示 STXBP6-/-小鼠在 10 min 之内移动的总距离与野生型小鼠无明显差异, 且在中央区域停留的时间和运动距离与野生型的小鼠也无明显的差异, 水迷宫实验显示 STXBP6-/-小鼠在目的象限停留的时间和穿梭次数与野生型的小鼠无明显的差异。

结论 STXBP6-/-小鼠具有正常的皮层分层和皮层厚度; STXBP6-/-小鼠表现正常的自主行为和认知能力; 在动物水平上, 未发现 STXBP6 突变与巨脑回畸形明显的相关性。

PU-109

徐州地区 MTHFR 基因 C677T 多态性与男性不育的相关性研究

索峰 张燕 蔡灵山 王亿 王传霞 顾茂胜
徐州市妇幼保健院

目的 探讨徐州地区亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 C677T 位点多态性与男性不育的相关性。

方法 选取不育症患者 715 例为实验组, 精液正常健康体检的男性 572 例为对照组, 分析 MTHFR C677T 基因多态性在三组中分布的差异。

结果 不育组四氢叶酸还原酶 C677T 位点中等位基因 T 频率显著高于健康对照组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。不育组四氢叶酸还原酶 C677T 位点中基因型 CC 显著低于健康对照组, 基因型 TT 显著高于健康对照组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。但 CT 型基因型频率与健康对照组相比, 其差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 位点多态性可能与男性不育的发病有关, 是遗传发病的因素之一, 但由于男性不育受遗传、环境等多方面因素影响, 所以应该在不同地区扩大样本量做进一步研究, 并从影响精子生长方面做更深入研究。

PU-110

应用 CRISPR/Cas9 技术构建 Cav1 敲除的宫颈癌细胞株

张婷
西南医科大学

二氢青蒿素 (Dihydroartemisinin, DHA) 已被证明可以抑制多种癌细胞的活力, 其作用机制是通过激活 p53 和线粒体相关的细胞死亡途径从而诱导癌细胞的死亡, 但激活相关细胞死亡途径的上游信号尚不清楚。以往的研究已证实 Cav1 蛋白的缺失与多种癌症中的肿瘤发生有关, 并且 Cav1 的过表达可抑制细胞和肿瘤生长。因此, Cav1 被认为是潜在的肿瘤抑制因子。本研究发现, DHA 可诱导 HeLa 细胞中 Cav1 表达上调。这提示 Cav1 有可能作为 DHA 的信号分子激活下游细胞死亡途径。因此, 我们计划在 Hela 细胞中构建 Cav1 敲除细胞株, 从而进一步明确 Cav1 在其中的具体作用。

PU-111

青少年的成人起病型糖尿病家系葡萄糖激酶基因 R186X 无义突变的发现与功能研究

陈亚婷¹ 刘丽梅¹ 李鸣¹ 葛晓旭² 张娟¹ 张荣¹ 蒋燕燕¹ 赵蔚菁¹
1.上海交通大学附属第六人民医院 2.上海交通大学医学院附属同仁医院

目的 葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 在葡萄糖刺激性胰岛素分泌调节中发挥至关重要的作用。GCK 基因杂合失活突变引起青少年的成人起病型糖尿病 2 (MODY2)。本研究通过筛查 56 个 MODY 家系先证者的 GCK 基因突变, 研究突变的遗传方式、临床表型以及突变的酶学特点。

方法 1) 收集 MODY 家系 56 个; 直接测序检测 GCK 突变; 同时测定 100 名非糖尿病对照者的 GCK 基因序列; 研究基因型-临床表型的相关性; 2) 构建 GCK 突变体三维结构图; 3) 酶活性检测和热稳定性分析。

结果 1) 在 1 个 MODY 家系的外显子 6 发现 R186X 无义突变, 该突变在高加索和亚洲人群中被报道; 2) 突变与其所在家系糖尿病表型呈遗传共分离, 但 100 名非糖尿病对照中没有发现该突变; 3) R186X 突变不能与葡萄糖结合并催化葡萄糖和 ATP 转变为 G6P; 4) 与野生型 GCK 相比, R186X 突变体由于严重的结构破坏导致酶活性完全丧失, 并且无法检测热稳定性; 5) 与家系突变非携带者 (n=5) 相比, 突变携带者 (n=4) 空腹和餐后 2h 血糖显著升高、胰岛素分别显著降低 (均 $p < 0.01$)。

结论 研究发现 GCK 基因 R186X 突变是 MODY 家系的致病突变, 该突变使 GCK 酶活性完全丧失, 提高了葡萄糖刺激胰岛素分泌的阈值, 抑制了胰岛素的分泌。

PU-112

一例先天高胆红素血症患者致病基因的筛查

任雅琼¹ 黄佳² 张明洁³ 张学¹
1.北京协和医学院基础医学研究所 2.中国医科大学生命科学学院 3.河南省人民医院

目的 对一例先天高胆红素血症患者的致病基因进行筛查, 为疾病的精准诊断和遗传咨询提供依据。

方法 签署知情同意后, 对先证者进行详细的体格检查和血生化分析, 并采集先证者及父母外周血样品。常规提取外周血基因组 DNA, 首先采用全外显子组测序进行先证者致病基因筛查, 随后运用 PCR 技术扩增家系成员候选致病基因突变序列, 进行 sanger 测序验证分析, 结合定量 PCR 技术进行候选致病基因外显子区缺失/重复检测, 分析候选致病基因突变特征和突变来源。采用 long-range PCR 扩增缺失区序列, sanger 测序分析缺失区序列特征。

结果 先证者 26 岁, 临床表现为先天性虹膜黄染, 全身皮肤黄染; 血生化检测发现: 总胆红素水平升高 213.6 $\mu\text{mol/L}$ (0-20), 以间接胆红素升高为主 205.5 $\mu\text{mol/L}$ (0-17), 直接胆红素 8.1 $\mu\text{mol/L}$ (0-7), 碱性磷酸酶水平升高 244.5 U/L (0-130); 腹部超声检测未见明显的肝、胆、脾、胰、肾异常。临床诊断为高胆红素血症? 或先天性胆红素代谢异常? 全外显子测序筛查发现先证者携带 UGT1A1 基因的杂合错义突变 c.1456T>G (p.Y486D), 该突变遗传自患者父亲, 且为已知的致病突变; UGT1A1 基因纯合或复合杂合突变可导致先天高胆红素血症, 先证者可能携带有 UGT1A1 基因其它类型的突变。UGT1A1 基因定量 PCR 分析结果显示先证者及其母亲携带 UGT1A1 基因 2-4 外显子杂合缺失, Sanger 测序结果显示先证者及其母亲携带 chr2:234671060-234677249del (6189bp), 该缺失区包含 UGT1A1 基因第 2、3、4 外显子, 在断裂修复区存在 5 个 T 的微同源序列。

结论 UGT1A1 基因 c.1456T>G 突变和 chr2:234671060-234677249del 是导致该患者先天高胆红素血症的原因。

PU-113

通过 CRISPR/Cpf1 改变 SMN2 基因剪切替代 SMN1 实现 SMA 基因治疗

邱力妍 谢咪 周妙金 胡志青 刘雄昊 梁德生
中南大学

背景 脊髓性肌肉萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是一类由于脊髓前角运动神经元变形导致的进行性骨骼肌无力和萎缩的一组疾病。人类有两个运动神经元存活基因拷贝: SMN1 与 SMN2。由于 7 号外显子第 6 个碱基的改变, 使 SMN2 产生了选择性剪切, SMN1 能表达产生 100%有活性的 SMN 蛋白, 而经过选择性剪切的 SMN2 有约 80%del SMN 蛋白因缺少 7 号外显子而失去活性。内含子剪接沉默子 2 (Intronic Splicing Silencer N2) 是位于 SMN2 基因 7 号内含子内的反式作用因子, 通过沉默该因子可提高 SMN2 全长转录本的表达。本研究通过 CRISPR/Cpf1 靶向敲除内含子剪接沉默子 2 实现 SMA 基因治疗。

目的 通过 CRISPR/Cpf1 靶向敲除 SMA 病人特异性 iPSCs (SMA-iPSCs) 内含子剪接沉默子 2, 从而提高全长 SMN 的表达, 挽救 SMA 表型。

方法 (1) 构建特异性靶向 N2 的 CRISPR/Cpf1 表达载体, 将其核转 SMA-iPSCs, G418 筛选后获取单克隆; (2) 通过 PCR 与二代测序鉴定阳性克隆; (3) qRT-PCR 检测阳性克隆全长 SMN 与截短型 SMN 的表达。

结果 (1) G418 筛选后挑取 10 个细胞克隆, PCR 与二代测序鉴定出两个阳性克隆; (2) qRT-PCR 检测两个阳性克隆全长 SMN 表达提高, 截短型 SMN 表达与正常人没有差异。

结论 使用 CRISPR/Cpf1 靶向敲除 SMN2 内含子剪接沉默子 2 可以提高 SMA-iPSCs 全长 SMN 表达。

PU-114

GDF15 受体 GFRAL 在胃癌细胞系中的表达检测

陈亮 乔琳琳 边月 孙秀菊
中国医科大学

GDF15 是 TGF- β 超家族的一员, 其最初的表达产物在内质网加工之后, 形成成熟的二聚体蛋白, 分泌到细胞外。以往许多研究表明, 肿瘤患者血浆/血清中 GDF15 水平增高与肿瘤进展、转移、患者体重减轻、恶病质的发生和进展密切相关, 表明 GDF15 在肿瘤中发挥重要作用, 但是分子机制远不清楚。2017 年相继有报道证实 GFRAL 为 GDF15 的膜受体, 为 GDF15 作用机制的研究翻开了新的篇章。本课题组前期研究表明, GDF15 过表达可促进胃癌细胞 MGC803 的干样特性, 但是其作用机制尚不清楚。为了解 GDF15 是否通过 GFRAL 受体途径影响胃癌细胞 MGC803 的特性, 我们应用 Real-timePCR 检测了 MGC803 中 GFRAL 表达情况, 结果未能检测到其表达。该结果提示, 对于 MGC803 细胞而言, GDF15 可能通过其他途径发挥作用。我们还针对其他胃癌细胞如 AGS, SGC7901 进行了检测, 结果均未检测到 GFRAL 表达。

PU-115

巨噬细胞迁移抑制因子在利培酮引起的代谢紊乱中的作用

施凯¹ 崔东红¹

1.上海交通大学医学院附属精神卫生中心 2.上海市重性精神病重点实验室

目的 观察利培酮 (RIS) 对雌性小鼠代谢紊乱的影响及巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 在其中的作用。

方法 将 24 只 C57BL/6 雌性小鼠随机分成 3 组, 分别用不含 RIS 的缓冲液, 2mg/kg、4mg/kg RIS 进行灌胃给药 4 周, 观察小鼠体重、摄食量、糖耐量的变化, 采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 MIF 含量。为进一步验证 MIF 的作用, 我们又采取 MIF^{-/-}小鼠和野生型小鼠, 将实验小鼠分为 4 组, 为 WT+Vehicle、WT+RIS、MIF^{-/-}+Vehicle、MIF^{-/-}+RIS。分别给予对照和 4mg/kg RIS 持续药 6 周。

结果 (1) 4mg/kg RIS 给药组小鼠的体重、摄食量和肝脏质量明显高于对照组, 并出现糖耐量升高。其中, 给药第 4 周, 4mg/kg 利培酮给药组小鼠的体重、摄食量、肝脏质量分别为 (19.54±0.22) g、(3.76±0.06) g/d、(0.85±0.01) g, 对照组各项分别为 (18.17±0.21) g、(2.56±0.04) g/d、(0.68±0.03) g; 同时, 4mg/kg 利培酮给药组血清 MIF 浓度也高于对照组。

(2) 给利培酮第 6 周, 与 MIF^{-/-}组小鼠相比, 野生型组小鼠出现明显的体重和摄食增高, 而 MIF^{-/-}+RIS 组没有发现体重和摄食增加。

结论 4mg/kg 利培酮持续灌胃 4 周能引起雌性小鼠代谢紊乱, MIF 可能在其中起到了重要作用。

PU-116

The essential role of proline at P2 position of lamprey angiotensinogen's RCL

王云杰¹ 马晴雯¹ 曾凡一¹

1. Shanghai Children's Hospital, Institute of Medical Genetics, Shanghai Jiao Tong University

2. NHC Key Laboratory of Medical Embryogenesis and Developmental Molecular Biology, Shanghai Key Laboratory of Embryo and Reproduction Engineering

3. Department of Histoembryology, Genetics & Development, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Introduction Lamprey angiotensinogen (LfAGT), which is known as a specific inhibitor of α -thrombin (α -TH) and a hormone carrier, belongs to the serine protease inhibitors (serpins) superfamily. It has in the reactive center loop (RCL) anisoleucine residue at the P1 position. In contrast to antithrombin (ATIII), protease nexin 1 (PN1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and cytoplasmic antiprotease 2 (CAP2), all of which inhibit α -TH and have at the P1 position an arginine residue, LfAGT is an atypical specific α -TH inhibitory serpin, just like heparin cofactor II (HCII), which has a leucine residue at the P1 position. Previous studies have shown that the isoleucine and leucine residues at P1 position in LfAGT and HCII couldn't singlehandedly decide the rate of reaction of these serpins with thrombin. The other residues in the RCL of LfAGT may also play an important role in the inhibition of thrombin. Furthermore, different to the typical α -TH inhibitors, both LfAGT and HCII have also an unusual residue, proline, at the P2 position. Proline is the only nonpolar, aliphatic proteinogenic amino acid with a secondary amine (pyrrolidine).

Purpose Whether and how the proline residue at P2 position affects the determinant effect of isoleucine and leucine at P1 position on serpin's inhibitory specificity and efficiency, is not clear. Moreover, at other positions from P3 to P3' are the residues of LfAGT different from these of ATIII. What kind of effects on the inhibitory specificity and efficiency of this serpin could these residues have, is also unknown. In the present study, the effects of LfAGT P3-P3' residues on the interaction with α -TH have been further investigated, especially were compared with the P3-P3' residues of ATIII.

Methods For these investigations, we have utilized recombinant LfAGT and constructed mutants, in which the P3–P3' residues of LfAGT was replaced by the P3–P3' residues of ATIII, respectively. The reactions between LfAGT variants and α -TH in the absence and presence of heparin were qualitatively and quantitatively characterized by using western blotting and kinetic studies.

Results Here, we show for the first time that mutations of P2 proline to glycine and of P3' proline to asparagine in LfAGT led to a significant decrease of the α -TH inhibitory activity, also in the presence of Heparin. Thereinto, the P2 proline residue is more important than the residue at P3' position for the α -TH inhibitory activity of LfAGT.

PU-117

应用 HSV-tk 小鼠研究造血干细胞宫内移植治疗 GCV 诱导的肝损伤

巩芷娟¹ 龚秀丽¹ 王娟¹ 郭歆冰¹ 陈雁雯¹ 黄淑帆¹ 曾凡一¹

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

2.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

3.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

背景 肝脏疾病是人类常见的疾病之一, 了解内源性或者外源性干细胞在肝损伤修复中的作用, 对于理解肝损伤的修复机制具有重要意义。有研究表明, 骨髓干细胞移植以后能产生供体来源的肝细胞, 为改善或治疗肝脏疾病提供了新思路。

目的 应用宫内注射造血干细胞(HSC)的方法研究外源 HSC 在 GCV 诱导 HSV-tk 转基因小鼠肝损伤修复中的作用。

方法 本研究采用宫内注射 HSC 方式, 在雌鼠怀孕 12 天时, 经胎鼠腹腔注射 Sca-1⁺ HSC。小鼠出生后用活体成像仪检测小鼠体内表达荧光素酶(Luc)的外源细胞。将移植 HSC 及未移植 HSC 的两组转 HSV-tk 基因小鼠用 GCV 诱导特异性肝损伤, 然后检测和比较其血液生物化学指标, 分析肝脏病理学并应用免疫组化、免疫荧光等多项指标研究 HSC 对 HSV-tk 小鼠肝损伤的修复作用。

结果 大部分移植 HSC 的 HSV-tk 小鼠在 GCV 处理后, AST 和 ALT 血清生化学指标经过一个上升的过程之后, 就没有明显升高。损伤 21 天后通过分析肝脏病理学也证实移植 HSC 的 HSV-tk 小鼠肝脏结构基本正常, 未见肝细胞坏死, 炎症细胞增生、浸润等肝脏损伤的组织病理形态学变化。用免疫组化的方法分析 Ki67⁺增殖的细胞, 以及伴随着慢性肝炎的胆管反应而出现的 α -SMA⁺肌成纤维细胞, 可以看到 GCV 处理的移植 HSC 的 HSV-tk 小鼠肝脏中, Ki67⁺及 α -SMA⁺肌成纤维细胞较未移植的 HSV-tk 小鼠肝脏中少。我们用肝细胞的标记 CK18 和 Luc 双色荧光来鉴定外源 Luc⁺细胞在受体小鼠体内的分化情况。在移植小鼠的肝组织中有 CK18⁺和 Luc⁺的双色荧光细胞, 表明外源的 Sca-1⁺ HSC 在肝脏损伤的环境中, 有一部分细胞可以分化为肝样细胞, 参与肝脏损伤的修复。

结论 宫内注射的 HSC 在肝脏损伤条件下可以归巢到肝脏并增殖和分化, 从而对肝损伤有一定程度的保护和修复效果。

PU-118

应用 HRM 技术快速鉴定 CD45.1/CD45.2 小鼠的基因型

许淼¹ 龚秀丽¹ 杨冠恒¹ 郭歆冰¹ 曾凡一¹

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所 2.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

3.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

背景 C57BL/6 小鼠是一种被广泛应用于异体细胞移植的供体工具小鼠, 和实验室通常使用的小鼠品系相比, 其表达 CD45.1 表面抗原而野生型小鼠表达 CD45.2 抗原, 因此可以通过特异性识别不

同抗原的单克隆抗体区分出供体和受体来源的细胞，从而实现在体内长期稳定的追踪。我们需要建立一种快速鉴定 CD45.1/CD45.2 小鼠基因型的方法。

目的 建立一种基于高分辨熔解曲线分析（high-resolution melting curve, HRM）的快速鉴定 CD45.1/CD45.2 小鼠基因型的新方法。

方法 根据 NCBI 公布的小鼠 CD45 序列针对 8 个位于编码区的碱基改变设计 HRM 引物和测序引物，然后采用 HRM 技术获得高分辨熔解曲线鉴定实验小鼠基因型，同时通过直接测序法进行验证，评价其灵敏性和准确性。

结果 相同基因型的样本之间重复性很好，不同个体之间 T_m 值偏差 $<0.05^{\circ}\text{C}$ ，而不同基因型之间熔解曲线差别非常明显， T_m 值的偏差 $>0.4^{\circ}\text{C}$ 。因此通过曲线的不同可以很容易地区分 CD45.1/CD45.2 小鼠的基因型。研究中总计检测了 40 只模型小鼠的基因型，其中 CD45.1 小鼠 20 只、CD45.2 小鼠 20 只，通过比较 HRM 结果和直接测序结果完全一致，准确性和灵敏性均达到 100%。利用 HRM 法只要 1.5 小时就可以完成全部检测，而且成本 <5 元，相比其他方法大大节省了时间和成本。

结论 HRM 法操作简便、快速、高效、准确，能够检测已知和未知的突变，而且整个过程均在同一管中进行，不需要 PCR 后处理，实现了真正的闭管操作，避免了由于污染而造成的错误结果，非常适合进行 DNA 微小突变的分析。

PU-119

脂肪组织中己糖-6-磷酸脱氢酶的表达增强可能导致饮食诱导的内脏肥胖

张荣 刘丽梅 李鸣 张娟 蒋燕燕 陈亚婷 赵蔚菁
上海交通大学附属第六人民医院

目的 内脏脂肪堆积增加了 2 型糖尿病和代谢综合征的患病风险，并且与过量的糖皮质激素（GCs）有关。脂肪库特异性 GC 作用受 11β -羟基类固醇脱氢酶（ 11β -HSD1）与己糖-6-磷酸脱氢酶（H6PDH）的严格控制。H6PDH 基因失活或激活小鼠的脂肪 11β -HSD1 活性和脂质储存改变。我们假设脂肪组织 H6PDH 激活是内脏肥胖和胰岛素抵抗的主要原因。在这里，我们探讨了增强脂肪 H6PDH 在体内内脏肥胖发展中的作用和可能的机制。

方法 通过表征标准高脂肪饮食（HFD）喂养 H6PDH 转基因小鼠中，饮食诱导的内脏肥胖和胰岛素抵抗的内脏脂肪肥胖基因表达谱，脂肪分布，脂肪细胞代谢分子和腹部脂肪特异性 GC 信号传导机制。

结果 转基因 H6PDH 小鼠显示出腹部脂肪积累增加，其与脂肪合成的升高相关，与脂肪组织中脂肪生成转录因子 C/EBP α 和 PPAR γ mRNA 水平的诱导相关。与 WT 对照组相比，高脂饮食喂食（HFD）的转基因 H6PDH 小鼠的腹部内脏脂肪量更多，同时激活 GSK3 β 和诱导 XBP1/IRE1 α ，但降低内脏脂肪组织中 pThr308 Akt / PKB 含量和褐变基因 CD137 和 GLUT4 mRNA 水平。HFD 喂养的 H6PDH 转基因小鼠也具有胰岛素敏感性受损并且在脂肪 11β -HSD1 的诱导下表现出脂肪内 GC 水平升高。

结论 这些数据首次在体内证明，脂肪 H6PDH 激活通过增强 11β -HSD1 驱动的脂肪内 GC 作用对内脏脂肪分布，脂肪代谢和脂肪细胞功能的发挥不良代谢作用。

PU-120

转基因小鼠乳腺表达人凝血因子 IX-Fc 融合蛋白的研究

严红¹ 龚秀丽¹ 许淼¹ 郭歆冰¹ 陈雁雯¹ 曾凡一¹

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

2.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

3.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

背景 长效人凝血因子 IX (hFIX, Human Factor IX), 是新一代乙型血友病治疗药物, 其通过减少静脉注射次数, 极大改善了患者的生活质量。但因产量短缺、价格高昂, 限制了在临床上的广泛应用。转基因动物乳腺生物反应器生产重组蛋白具有产量高、活性佳等特点, 是具有优势新型的生物制药体系, 可能为提供大量、经济的长效凝血因子提供一种解决策略。

目的 探讨应用乳腺生物反应器表达长效 hFIX (hFIX-Fc 融合蛋白) 的可行性。

方法 采用融合 PCR 构建 hFIX-Fc 融合表达基因, 并将乳腺特异的 β -casein 启动区作为启动子, 构建 P1A3-F9Fc 融合表达载体。采用原核显微注射技术制备转基因小鼠, 并结合 PCR, RT-PCR, Western blot, ELISA, APTT (活化部分凝血活酶时间) 等多种手段检测目标基因在小鼠中的表达与分布。

结果 本研究共得到 6 只 F0 代阳性小鼠, 目的基因拷贝数在 2-28 之间。Western blot 结果显示乳汁中表达的 FIX-Fc 融合蛋白能够正确的装配, 且 APTT 检测结果表明, 转基因小鼠乳汁中的 FIX-Fc 融合蛋白的活性水平可高达 6 IU/ml; 与 Fc 融合表达的 hFIX 比活性增加, 平均比活可高达 3000 IU/mg, 约为天然 FIX 的 12 倍; 此外, Fc 融合表达还能够增加 FIX 在乳液中的稳定性。RT-PCR 和免疫荧光结果证实, hFIX-Fc 融合蛋白特异表达于转基因小鼠乳腺; 且未观察到对转基因小鼠健康有显著影响。

结论 转基因动物乳腺生物反应器能够正确、高效表达 hFIX-Fc 融合蛋白, Fc 融合表达不影响 FIX 的活性表达水平, 且可提高乳液中 FIX 的比活性和稳定性, 具有潜在的应用前景。

PU-121

不同品系小鼠卵母细胞及卵丘细胞内参基因的优选

张少清¹ 马晴雯¹ 龚秀丽¹ 杨冠恒¹ 郭歆冰¹ 陈雁雯¹ 曾凡一¹

1.上海市儿童医院, 上海交通大学医学遗传研究所

2.上海市胚胎与生殖工程重点实验室暨国家卫健委医学胚胎分子生物学重点实验室

3.上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系

目的 以往对小鼠卵母细胞和卵丘细胞的基因表达研究通常限于同一个品系, 且在不同研究中使用的内参基因也不尽相同, 为了在对比不同品系小鼠之间卵母细胞及卵丘细胞特定基因表达的差异时得到更准确的结果, 需要筛选出不同品系小鼠卵母细胞及卵丘细胞中表达最稳定的内参基因对定量分析的数据进行标准化。

方法 运用 Real-time PCR 测定 ACTB、GAPDH 和 18S rRNA 三种内参基因在 DBA/2J、129S3 和 MRL/lpr 三种品系小鼠的卵母细胞及卵丘细胞中的表达量, 并采用 geNorm 和 NormFinder 两种软件对内参基因表达的稳定性进行评估。

结果 对于不同品系的卵母细胞, geNorm 软件和 NormFinder 软件分析结果一致, 稳定性由高到低依次为 ACTB>18S rRNA>GAPDH; 而对于不同品系小鼠的卵丘细胞, geNorm 软件和 NormFinder 软件分析结果同样一致, 稳定性由高到低依次为 ACTB>GAPDH>18S rRNA。

结论 本实验证明了所考察的三种内参基因中, ACTB 可作为比较不同品系小鼠卵母细胞及卵丘细胞基因表达时的最优内参基因。

PU-122

Association study of genetic variants at MYP10 and MYP15 with high myopia in a Han Chinese population

王廷婷

University of Electronic Science and Technology of China

Objectives Previous genome-wide association study (GWAS) has revealed the association of MYP10 at 8p23 and MYP15 at 10q21.1 with high myopia in a French population. This study was conducted to investigate the association between single nucleotide polymorphism (SNPs) at MYP10 and MYP15 loci and high myopia in a Han Chinese population.

Methods Twelve tag SNPs have been selected from the MYP10 and MYP15 loci and genotyped by SNaPshot method in a Han Chinese subject group composed of 869 high myopia patients and 804 normal controls. Genotype and allele frequencies between cases and controls were compared by χ^2 test. The linkage disequilibrium (LD) block structure was examined by Haploview software.

Results Among these twelve SNPs, rs4840437 and rs6989782 in the TNKS gene (located at MYP10) were found to be significantly associated with high myopia. Carriers of rs4840437G allele and rs4840437GG genotype had a decreased risk of high myopia ($P=0.036$, $OR=0.81$, $95\%CI=0.71-0.93$; $P=0.016$, $OR=0.73$, $95\%CI=0.56-0.96$; respectively). Carriers of rs6989782T allele and rs6989782TT+CT genotype also had a decreased risk of high myopia ($P=0.048$, $OR=0.82$, $95\%CI=0.71-0.94$; $P=0.006$, $OR=0.74$, $95\%CI=0.59-0.92$; respectively). The other ten SNPs showed no significant association with high myopia in this study. Additionally, the risk haplotype AC and the protective haplotype GT, generated by these two SNPs in TNKS, also showed a significant association with high myopia (for AC, $P=0.002$ and $OR=1.26$; for GT, $P=0.027$ and $OR=0.84$).

Conclusions Our results suggested that genetic variants in the TNKS gene are associated with high myopia in Han Chinese. Further studies are needed to investigate the possible function of TNKS in the development of myopia.

PU-123

一个家族性非髓样甲状腺癌家系致病变异鉴定

刘宁¹ 李小毅² 张学¹

1.中国医学科学院北京协和医学院 2.中国医科大学附属第一医院

3.北京协和医院 4.哈尔滨医科大学

背景 家族性非髓样甲状腺癌 (familial non-medullary thyroid carcinoma, FNMTTC) 呈常染色体显性遗传并伴有不完全外显, 具较强遗传异质性。SRGAP1 基因位于 12q14.2, 编码 Slit—Robo GTP 酶激活蛋白 1 (SRGAP1) 蛋白, 被认为是非髓样甲状腺癌的易感性候选基因。

目的 对 1 个三代 14 人 FNMTTC 家系进行二代测序, 筛查致病变异。

方法 收集 FNMTTC 家系临床资料, 采集外周血 5ml, 提取基因组 DNA, 对家系患者进行全基因组测序 (WGS), 保留低频 ($MAF \leq 0.01$)、软件预测有害突变, 并通过 sanger 测序在家系内进行共分离验证。

结果 家系内三位 FNMTTC 患者及一位临床诊断为甲状腺结节的家系内成员均存在 SRGAP1 基因 21 号外显子上一个无义突变 (Chr12: 64521707 C>A NM_001346201 : c.C2538A:p.C846X), 该突变在 1000Genome 和 ExAc 等库中均未见报道, 应用 Mutation Taster 和 CADD 进行突变预测, 均被预测为高度致病性。

结论 本研究发现的无义突变可能为该 FNMTTC 家系致病变异, 同时也丰富了 SRGAP1 基因的突变谱。

PU-124

Aberrant expression of long non-coding RNAs in monozygotic twins discordant for schizophrenia involved in immune system

倪超颖 赵存友

Southern Medical University,

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are emerging as important regulators of gene expression and disease processes especially in neuropsychiatric disorders such as schizophrenia. In this study, we performed RNA-seq with RNAs from peripheral blood of 4 pairs of monozygotic twins discordant for schizophrenia and 4 pairs of healthy concordant monozygotic twins. Differentially expressed (DE) gene analysis between schizophrenia patient and controls showed 2 DE-lncRNAs were co-expressed with 150 DE-mRNAs. Functional enrichment of Gene Ontology (GO) biological process annotations were observed among 150 DE-mRNAs for the Top 10 terms related to immune response, secretion, defense response, secretion by cell, myeloid leukocyte activation, myeloid leukocyte mediated immunity, granulocyte activation, neutrophil mediated immunity, neutrophil activation and neutrophil activation involved in immune response. Our findings observed schizophrenia-associated lncRNAs involved in immune function, pointing the importance of immune system in the etiological of schizophrenia.

PU-125

耳聋肌张力障碍视神经病（DDON）综合征小鼠疾病模型的构建

胡亚芳 宋萍萍 管玉青 陈霞 周亮 朱佳佳 黄颖炜 黄伟 李璇 潘速跃
南方医院

目的与方法 诊断一例耳聋肌张力障碍视神经病综合征（Deafness Dystonia Optic Neuropathy Syndrome, DDON）患者，运用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术构建 DDP1(p.Q28X)基因编辑鼠，并进行行为学、线粒体及其突变基因亚定位检测。

结果 青年男性患者，26 岁，自幼聋哑，进行性行走不稳 1 年。出生后听力下降，约 6 岁完全失聪。言语能力差，仅能说少数单字，智力正常。1 年前出现行走不稳，视物双影。查体：言语障碍，双耳失聪，可见水平和垂直性眼球震颤，双手指鼻试验和快速轮替实验笨拙；宽基底步态，闭目难立征阳性；双侧膝腱反射亢进。其二弟出生后耳聋、言语障碍，父母及三弟身体健康。经口服复合维生素、CoQ 等支持治疗后共济失调症状明显改善。患者血液 DNA 全外显子测序显示位于 X 染色体上 DDP1 基因新突变(NM_004085.3):c.82C>T(p.Q28X)，为可能的致病突变。家系验证结果：母亲为 DDP1(p.Q28X)的杂合携带者，二弟携带，三弟无该突变。患者的临床诊断为：DDON。运用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术构建了 DDP1(p.Q28X) 基因编辑鼠。发现：1、基因编辑鼠 3 周龄开始体重明显减轻，且雌性纯合小鼠比雄性半合子小鼠更加明显。2、听性脑干反应 (Auditory Brainstem Response, ABR)实验发现基因编辑鼠听力反应阈值增高，听力减退。3、行为学检测：1) 前肢抓力检测发现基因编辑鼠肌力明显减小；4) 热板实验发现基因编辑鼠对疼痛反应时间比野生鼠长 5) 滚筒和平衡木实验表明基因编辑鼠运动及协调功能增强。4、电镜检测听皮层、视皮层、运动皮层、小脑和肌肉，发现基因编辑鼠各个部位的线粒体均存在不同程度的肿胀、膜破裂和空化等病理改变。5、细胞亚定位发现突变基因的亚定位发生改变，其分布更广。

结论 本研究经过临床表型、家系验证对 DDP1(p.Q28X)新突变导致的 DDON 进行了明确诊断。运用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术构建了 DDP1(p.Q28X) 基因编辑鼠，通过行为学实验发现该小鼠部分重复 DDON 综合征。电镜观察发现该小鼠线粒体发生改变，且共聚焦发现突变基因亚定位改变。

PU-126

中国先天性无痛无汗症家系致病突变的鉴定

赵飞跃 赵秀丽

中国医学科学院基础医学研究所

目的 先天性无痛无汗症 (congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA) (MIM 191315) 是一种极为罕见的常染色体隐性遗传病, 致病基因是 *NTRK1*, 位于 1 号染色体上, 编码一种受体酪氨酸激酶。*CIPA* 患者的 *NTRK1* 双等位基因丧失功能突变导致细胞缺乏对 NGF 的信号转导, 使依赖 NGF 的神经元在发育过程中发生凋亡。缺少了依赖 NGF 的初级传入神经, 导致疼痛无法传递, 最终导致浅表性痛觉的缺乏; 缺少了交感神经节后神经元, 无法释放乙酰胆碱, 不能激活汗腺上的 M 受体, 皮肤中汗腺失去自主交感神经元的支配, 导致患者无法排汗。患者不能规避危险动作, 无法调节体温, 导致机体功能的紊乱。目前该病致病分子机制尚未明确, 且缺乏有效治疗方法, 只能通过产前诊断来预防患儿的出生。本研究旨在发现中国人群 *CIPA* 群体的致病基因突变规律, 获得具有代表性的致病突变谱, 为该病的精准分子诊断提供基因组学依据。

方法 获得知情同意后, 采集先证者及其家系成员肘静脉外周血 (5ml/人); 酚/氯仿法提取外周全血基因组 DNA; 通过 Sanger 测序以及高通量测序方法鉴定候选致病变异; 联合应用 qPCR、外周血 RNA 分析、家系共分离分析及多种生物信息学方法对候选突变进行致病性鉴定。

结果 在 45 个隐性 *CIPA* 家系中检查到 35 个致病突变, 包括 21 个新突变。有趣的是我们发现了 3 个中国人 *CIPA* 患者特有高频致病新突变: 外显子 5 和 6 的缺失 c.428-374_718+485del、内含子深部突变 c.[851-794C>G; 851-798C>T] 和点突变 c.1750G>A (p.Glu584Lys); 首次在该病患者中鉴定到母源单亲二体 c.2125G>T (p.Val709Leu)。此外, 基于纯合突变患者血液 RNA 分析, 还发现外显子 7 跳跃是一种 *NTRK1* 基因的可变剪接形式。

结论 我们在中国 *CIPA* 患者进行系统的基因组学研究, 发现了多种形式的罕见 *NTRK1* 基因新变异, 完善了 *CIPA* 致病基因突变谱, 并在此基础上建立了完整的 *CIPA* 分子精准诊断体系, 为该病的群体携带者筛查和产前基因诊断奠定了基础。

●临床遗传学●

PU-127

一例 Williams-Beuren 综合征患儿的遗传学诊断

孔京慧

郑州大学附属儿童医院, 郑州儿童医院

目的 分析 1 例生长发育迟缓患儿的遗传学原因, 分析患儿基因组拷贝数变异 (copy number variations, CNVs) 及其所含基因与临床表型的关系, 为遗传咨询提供依据。

方法 常规 G 显带分析患儿及其父母的外周血染色体核型, 然后用单核苷酸多态微阵列芯片技术 (single nucleotide polymorphisms array, SNP-array) 对患儿及其父母进行染色体片段重复/缺失进行分析。

结果 G 显带分析结果显示, 患儿及其父母染色体核型未见异常。SNP-array 检测结果显示患儿 7q11.23 区存在 31.41Mb 杂合缺失, 其父母未检测到染色体微重复/微缺失。

结论 患儿 7q11.23 区微缺失为新发突变, 诊断为 Williams-Beuren 综合征, ELN 基因可能是该综合征关键基因。

PU-128

Overview of the SCN1A mutations inherited pattern in variety epilepsy of infancy by MassARRAY mass spectrometry

徐迹 韩梅 黄建林 刘文娟
深圳市第二人民医院

Abstract The neuronal voltage-gated sodium channel Na(v)1.1 encoded by the SCN1A gene plays an important role in the generation and propagation of action potentials in the central nervous system. Mutations in the gene encoding the $\alpha 1$ subunit of the voltage gated sodium channel (SCN1A) are associated with several epilepsy syndromes. Mass ARRAY iPLEX analysis was used as a platform for gene detection with severe myoclonic epilepsy in Chinese infants.

Methods Identified related to the incidence of severe myoclonic epilepsy target genes in Chinese infants closely. Target gene mutations were screened and hot spot mutations were identified. According to the MassARRAY mutation site labeling method and primer design fixed format, primer design software online design positive and reverse amplification primers and extended primers 24. Collected blood samples of 3 infants diagnosed with severe myoclonic epilepsy in clinical, compared with the existing PCR methods. The sensitivity and specificity of the direct sequencing method were compared with direct sequencing in 25 cases of suspected clinical diagnosis of infants with severe myoclonic epilepsy.

Results gene mutations in the infantile myoclonic epilepsy cell line were detected by this method, and the other results were consistent with the SCN1A=NAV1.1 kit. Compared with direct sequencing, the sensitivity was 100% and specificity was 96.3%.

Conclusion We demonstrated that the use of Mass ARRAY iPLEX analysis for SCN1A gene profiling in variety epilepsy of infancy is feasible. Additionally, the infancy with SCN1A mutation had the earliest onset of febrile convulsion and hemiparesis.

PU-129

一个罕见的 SEA-HPFH 复合 β -伴 α -地中海贫血家系的复杂基因变异分析

陈丹娜 朱梓年 罗北京 李婵 张拔山
东莞市人民医院

目的 探讨 1 个东南亚型遗传性持续性胎儿血红蛋白增多症 (southeast asian hereditary persistence of fetal hemoglobin, SEA-HPFH) 复合 β -伴 α -地中海贫血家系的表型与基因型关系。

方法 对家系成员进行红细胞指标、血红蛋白电泳分析、地贫基因常规检测及 β -珠蛋白基因测序; 采用跨越断裂点 PCR (Gap-PCR)、Sanger 测序技术分析缺失型 β -地贫基因型; 并通过 Sanger 测序检测 $A\gamma$ 、 $G\gamma$ 启动子变异。

结果 先证者 (中间型地贫) 为一种罕见的 SEA-HPFH 复合 β - (IVS-II-654) 及 α -地贫 ($-\alpha^{3.7}$) 三重杂合子, 其 SEA-HPFH 及 α -地贫基因遗传自母亲, β -地贫基因遗传自父亲。先证者及其母均存在 $A\gamma$ +25G>A 和 $G\gamma$ -158C>T 杂合变异。

结论 SEA-HPFH 是一种罕见的 β 珠蛋白基因缺失, 血常规参数正常或者接近正常, 血红蛋白 F (HbF) 常明显增高。当出现血液学表型与基因型不符时, 应进一步检测罕见基因型以避免漏诊或误诊。我们明确了先证者的基因变异类型, 为家系的产前基因诊断和遗传咨询提供了依据。

PU-130

一例合并短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的 Menkes 病的临床及遗传学分析

周知子 刘丽 曾春华 李秀珍 李陶琳
广州市妇女儿童医疗中心

目的 总结一例合并短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的 Menkes 病患儿的临床及遗传学分析特点。

方法 回顾性分析归纳 2014 年 6 月我中心遗传与内分泌科收治的基因诊断明确的 1 例临床表现为精神运动发育迟缓、癫痫发作患儿的临床及辅助检查特点，并采用 Sanger 测序对患者及其父母进行分子遗传学分析。

结果 患儿为 9 月龄男性，出生时正常，3 月龄开始出现体重增长缓慢，喂养困难，四肢肌张力增高，合并脐疝；6 月龄出现癫痫大发作，表现为四肢强直，躯体偏向一侧，双眼凝视；9 月龄不能逗笑，不会主动抓物，抬头不稳，不能翻身及独坐。初次诊治时体检：全身皮肤稍苍白，头发偏黄、略稀疏，前额窄，低耳位，高腭弓，漏斗胸，眼球运动不灵活，四肢僵直，肌张力增高；头颅磁共振成像提示：双侧额、顶、颞部大量硬膜下积液；双侧小脑半球萎缩样改变，脑沟加深；双侧脑室额角稍扩张；血生化、血氨无异常。血浆铜蓝蛋白：0.071g/L；血酰基肉碱检测提示：C4、C4-OH 升高；尿 GC/MS 分析提示尿中见中量乙基丙二酸。ACADS 基因检测发现患儿复合杂合变异，分别遗传自患儿父母；ATP7A 基因检测发现患儿有 17 个碱基半合缺失，患儿母亲为表型正常的杂合携带者。

结论 典型的 Menkes 病及短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症均在婴儿早期起病，临床表现为精神运动发育迟缓、癫痫发作，通过临床症状难以区分，血浆铜蓝蛋白及代谢产物分析有助于两者的鉴别，基因检测有助于疾病的确诊，若临床上遇见同时患有这两种疾病的患儿时，极易漏诊，从而延误患儿的治疗，错误判断预后，甚至在进行遗传咨询时出现遗漏从而导致医患纠纷的发生。

PU-131

4 例 15 号染色体来源的标记染色体的临床研究

李婷婷
中国医科大学附属盛京医院

目的 鉴定并探讨 15 号染色体来源的标记染色体对患儿生长发育的影响及临床建议。

方法 G 显带，NGS，MLPA

结果 回顾四年间就诊的标记染色体患者鉴定出 4 例 15 号染色来源的标记染色体患儿：

六岁男童因发育迟缓、癫痫来诊，其智力缺陷仅能说几个词，脑电图癫痫改变，核型为 47,XY,+mar，NGS 检测为 dup(15)(q11.2-q13.3)*4(8.2Mb)。

五岁患儿因发育迟缓，神经发育阻滞来诊，其一岁不能坐，三岁不会走，MR 显示左额叶脱髓鞘，心脏超声提示室间隔缺损，左向右分流等严重心脏畸形，核型为 47,XX,+mar。十八个月患儿因发育迟缓，不能走和用手指持物、交流少来诊，其核型为 47,XY,+mar。另一两岁孤独症患儿核型为 47,XY,+mar。三名患儿经 MLPA 检测皆显示位于 15q11.2 的与 SNRPN、UBE3A 相关的 3 个位点杂合性重复突变。

结论 众所周知 15q11.2-q13.3 因存在低拷贝重复而成为断裂热点，该区域内有 GABAAR，父源 SNRPN 和母源 UBE3A，参与调控中枢神经系统的发育和功能。因此四名患儿表现为 15q 重复综合征：发育迟缓，交流障碍，疑似癫痫，神经系统发育异常等。此类患儿需完善脑电图检查和父母的遗传学检查，并对症治疗。有观点认为该异常与母亲高龄有关，但尚存在争议，建议母亲下次怀孕时进行遗传咨询和产前诊断。

PU-132

四个遗传性凝血因子XI缺陷症家系分析并确认一例新的 FXI基因突变类型

林芬 翁妙珊 吴教仁 杨立业
广东省潮州市中心医院

目的 对四个遗传性凝血因子XI 缺陷症家系进行表型诊断和基因突变分析, 探讨其分子发病机制。

方法 检测 4 个 FXI 缺陷症先证者及 29 个家庭成员凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、FXI活性 (FXI:C) 和 FXI抗原 (FXI:Ag) 等凝血指标。对先证者 FXI基因外显子及其侧翼序列进行测序, 针对先证者的突变位点, 对其家系成员进行相应的基因突变检测。

结果 4 例先证者均有明显的 APTT 升高及 FXI: C、FXI: Ag 降低。在四个家系中共发现 5 种突变基因, 包括 3 种无义突变, 分别是 c.841C>T(p.Gln263X)、c.1107C>A(p.Tyr351X) 和 c.1033A>T(p.Lys327X), 1 种移码突变 c.1325delT (p.Leu424CysfsX8), 1 种剪接突变 c.326-1G>A。其中 c.1033A>T(p.Lys327X) 为国际首次报道。

结论 FXI: C 的高低不是遗传性 FXI缺陷症患者是否出血及出血程度的决定因素, 基因突变是导致该病的分子遗传学基础。p.Gln263X 和 p.Tyr351X 可能为潮州人群中遗传性 FXI缺陷症的常见突变位点。

PU-133

中国儿童家族性地中海热的临床、实验室和遗传特征

李冀 宋红梅
中国医学科学院北京协和医院

目的 家族性地中海热 (FMF) 是最常见的自身炎症性疾病, 但仍属于罕见病范畴。中国人群以前的病例报道较少, 尤其是中国人群儿童 FMF 的更是尚未有报道。我们的研究报告了迄今为止中国最大的儿科 FMF 队列。我们的目的是总结中国儿童 FMF 的人口统计学, 临床, 实验室和遗传特征, 从而比较中国 FMF 患者和地中海地区 FMF 患者之间的差异。

方法 选择患有复发性发热或炎症发作的患者, 并且 2013 年 6 月至 2018 年 6 月就诊于北京协和医院医院儿科。所有疑似患者均接受基因检测, 其中 23 例经基因检测符合 FMF 的基因诊断。根据 Tel-Hashomer 标准记录了这 23 名患者的详细医疗记录以进行临床诊断。

结果 临床诊断 FMF 的一共有 11 名患者。最常见的临床症状是发热, 其次是关节疼痛, 皮疹, 腹痛和口腔溃疡。大多数儿童在发作期间 C-反应蛋白和红细胞沉降率升高。所有患者均具有 1 至 5 种不同的 MEFV 突变, 其中 E148Q 和 L110P 是最常见的。我们在外显子 10 中发现了一个新的突变 F636Y。

结论 与地中海 FMF 患者相比, 中国患者倾向于出现不典型的病程, 临床症状较轻, 病程较长。需要对更大的中国人群进行更多研究来证实我们的研究结果。

PU-134

一例孕期无创产前检测偶然发现的原发性肝癌

汪单兰 黄泳华
江门市中心医院

目的 无创产前检测 (NIPT) 已成为产前检测常用的筛查方法。其结果准确性受母源性的拷贝数目变异, 胎盘嵌合体或循环肿瘤 DNA 等因素影响。本次报道并探讨 1 例 NIPT 提示多条染色体异常的原发性肝癌。

方法 对一例孕妇外周血游离 DNA 行低深度全基因组测序 NIPT 检测, 判断胎儿有无染色体异常风险。对孕妇进行肿瘤血清学标志物的检测及腹部超声和腹部 MR 检查。并对肝内组织穿刺活检进行病理检查。

结果 孕妇 NIPT 结果为多条染色体异常 (1p36-p12 缺失; 1q12-q44 重复; 6p25-p22 重复)。19 孕周时肿瘤标志物甲胎蛋白 (AFP) 显著升高至 231.9ng/ml。腹部彩超结果为肝内多发实质性肿物; 腹部 MR 结果为肝左叶多发占位。进一步肝内病变组织穿刺活检的免疫组化结果诊断为中分化肝细胞肝癌。

结论 由于妊娠的特殊性, 孕期肿瘤仍缺乏无害高效的检测方法。尤其是孕期原发性肝癌, AFP 的升高可以被妊娠, 宫内死胎或开放性神经管畸形等情况掩盖, 这导致诊断和治疗被延误。NIPT 主要用于检测胎儿 DNA 的变异, 但 ctDNA 也可以被检测到, 当 NIPT 结果为多条染色体异常时, 应警惕孕期肿瘤的存在。

PU-135

一例智力低下合并行为异常孕妇产前诊断案例剖析

吴欣新 黄泳华
江门市中心医院

目的 对 1 例不明原因智力低下合并行为异常 (自我伤害行为, 痛阈低下等)、胎儿 NT 增厚的孕妇进行致病性遗传变异分析, 制定胎儿产前诊断策略。

方法 应用染色体微阵列技术 (CMA, Affymetrix CytoScan750K, USA), 对孕妇进行全基因组拷贝数变异 (CNVs) 检测, 明确致病性 CNV, 再抽羊水针对致病性 CNV 进行产前诊断。

结果 ①孕妇 CMA 检测结果提示: 染色体 17p11.2 区域存在 3.672Mb 缺失。经查询 DECIPHER 及 Pubmed 数据库, 该缺失片段与 Smith-Magenis 综合征重叠, 判断为致病性 CNV, 该综合征主要临床表现为生长发育迟缓 (身材矮小, 短趾畸形)、智力发育迟缓、颅面部畸形、行为异常、自我伤害行为等, 上述症状与孕妇的临床表现相符。②通过胎儿羊水 DNA 行 CMA 检测, 结果提示: 胎儿也遗传了孕妇该缺失。

结论 相较于传统细胞染色体核型分析, CMA 具有高分辨率和高准确性的优点, 临床上对怀疑与染色体异常的病人应考虑进行 CMA 检测。明确致病性 CNV 后, 可以对病人及家族进行生育指导和遗传咨询, 避免出生缺陷, 也为临床诊断及精准治疗提供依据。

PU-136

儿童遗传性脑白质病与 NDUFV1 和 NDUF51 基因变化的研究

宋银森
河南省儿童医院

目的 探究 NDUFV1 和 NDUF51 基因变化与儿童遗传性脑白质病的关系。

方法 对医院 2017 年 6 月至 2018 年 6 月临床诊断的 9 例儿童遗传性脑白质病的血乳酸、脑脊液乳酸检查和基因分析检测 NDUFV1 和 NDUFS1 基因变化。

结果 6 例空泡性脑白质病患儿有 4 例血乳酸升高同时伴有脑脊液乳酸升高, 2 例异染性脑白质营养不良患儿中血乳酸均升高, 其中 1 例脑脊液乳酸升高, 1 例球形细胞白质营养不良患儿血乳酸和脑脊液乳酸均正常; 遗传学分析提示有 5 例 NDUFV1 变异, 4 例 NDUFS1 变异, 共 6 种基因变异类型 (NDUFV1 基因的 p. R377C, p. R377H, p. T368P, NDUFS1 基因的 p. Y454X, p. D565G, p. S701N)

结论 儿童遗传性脑白质病是较少见的遗传性代谢性疾病, 对有特殊临床表现的患儿可进行 NDUFV1、NDUFS1 基因变异筛查。

PU-137

妊娠合并 CML 胎儿腹裂一例

史沛芹

连云港市第一人民医院

目的 对一例妊娠合并慢性粒细胞性白血病患者胎儿腹裂畸形进行临床及实验室研究报告。

方法 孕妇腹部 B 超, 血象, 骨髓穿刺形态涂片, 应用 R 显带技术对患者进行染色体核型分析; 运用基因探针进行荧光原位杂交分析; 定量 RT-PCR 融合基因测定,

结果 B 超显示: 胎儿腹壁近脐根部连续性中断, 宽约 8mm, 肠管漂浮于羊水中。血常规 WBC186×10⁹/L, HB86×10¹²/L, PLT1225×10¹²/L; 骨髓细胞形态分类示慢性白血病(CML)。核型分析结果示 46,xx,t(9;22)(q34;q11), 患者荧光原位杂交结果证实发生 bcr/abl 融合基因, 检测到 BCR-ABL (b2a2/b3a2) 融合基因转录本 P210。

结论 1. BCR/ABL 是 CML 患者诊断的细胞遗传学指标, 但并不是预后指标。实验证实 BCR/ABL 融合基因可诱导产生 CML 样疾病, 但是与疾病的进展不相关, 因为在 CML 慢性期, 加速期和急变期三个阶段均可有其表达。此例患者既往体检, 无肝脾淋巴结肿大, 妊娠后体检发现, 妊娠可能与该疾病发生和加速有很大的相关性。2. 胎儿腹裂病理改变是胚胎发育时卷折胎盘侧褶发育异常, 腹前部位没有合拢, 造成胎儿腹部发生纵行裂口, 引起肠管内脏脱出, 发病原因目前尚不明确, 腹裂大部分是偶发孤立事件, 无相关遗传史报道。妊娠合并白血病多有报道, 妊娠白血病患者对胎儿影响多有争议, 腹裂原因与 CML 是否相关不能排除。

PU-138

一例新发平衡易位 45,X,der(Y)t(Y;22)伴弱精症的遗传学研究

尹婷 王志伟 刘双 王永安 章荣 顾莹 王雷雷

连云港市妇幼保健院

目的 研究 1 例新发平衡易位 45,X,der(Y)t(Y;22)伴弱精症男性患者的临床特点及遗传学特征, 探讨 Y 染色体结构异常与弱精症之间的关系。

方法 整理分析患者的临床资料, 进行染色体微阵列分析、Y 染色体微缺失分析以及 G 显带核型分析, 并回顾相关文献。

结果 染色体微阵列检测显示未见染色体缺失, Y 染色体微缺失检测结果正常, G 显带染色体核型为 45,X,der(Y)t(Y;22)(q10;q10), 文献回顾提示 Y 染色体结构异常可能导致男性精子异常的临床表现。

结论 本例为首例 Y 染色体与 22 号染色体易位伴弱精症的报道, 提示染色体的结构重排影响精子质量, 具体机制尚待进一步研究。

PU-139

SLC6A8 基因变异致肌酸缺乏综合征一家系临床与遗传学分析

石凯丽¹ 赵惠敏² 徐树明¹ 韩虹¹
1.山西省儿童医院 2.山西医科大学

目的 报道一个由 SLC6A8 基因突变导致肌酸缺乏综合征病例的特点，检测并分析其致病基因突变情况。

方法 对 2018 年 9 月本院神经内科收治的癫痫、不明原因全面性发育迟缓 1 例患儿及家系进行临床与遗传学检查。

结果 先证者，男性，3 岁 3 月，现走路不稳，不会说话，频繁抽搐，尿肌酸/肌酐比值升高，MRS 提示脑肌酸峰值降低，先证者舅舅与患儿症状相似，先证者母亲仅表现出一些学习困难，先证者父亲、姐姐及外祖父母无症状，测序发现患儿 SLC6A8 基因（NM_005629）TTC 缺失突变，c.1222_1224del(p.Phe408del)，诊断 x-连锁肌酸缺乏综合征，患儿母亲及外祖母为杂合突变，患儿舅舅携带同样的半合子突变，先证者父亲、姐姐及外祖父未发现该突变。

结论 我们报道了国内第 1 例 SLC6A8 基因突变导致肌酸缺乏综合征的病例家系，且发现具有相同突变的两名女性携带者临床表现不一，存在表型变异，对研究基因型-表型相关性有重要意义

PU-140

以肌张力障碍为主要表现的 6-丙酮酰四氢生物蝶呤合酶缺乏症 1 例

石凯丽 韩虹 杜丽君
山西省儿童医院

目的 苯丙酮尿症是一类常见的代谢性疾病，其中四氢生物蝶呤缺乏症相对少见，临床表现变异较大。本文通过 1 例肌张力障碍为主要表现的 6-丙酮酰四氢生物蝶呤合酶缺乏症（PTPSD）患儿长期误诊经历分析，旨在引起对该类疾病的重视，减少临床误诊、误治。

方法 对以阵发性肌张力障碍为主要表现的 1 例 PTPSD 患儿的临床资料、诊治经过进行回顾分析并随访 1 年余。

结果 患儿，男，11 岁，1 岁 5 月时无明显诱因出现流口水、双手抖、伴双眼上斜无神，对外界刺激反应减弱，无口周及面色发绀及二便失禁，持续数小时，可自行缓解。外院诊断“癫痫”，口服抗癫痫药效欠佳。患儿 8 岁开始出现阵发性张口流涎，颈部后仰，双上肢僵直扭转，每次持续数小时，发作均在日间，呈晨轻暮重，受责打后可加重，入睡后可缓解，多次复查脑电图正常，外院诊断“癫痫后遗症”、“心理疾患”。本次患儿因发作持续时间及严重程度加重就诊，入院查体：神清，头发及面容无异常，无异味，张口流涎，头部扭转后仰，双上肢屈曲内收内旋，双下肢屈曲，四肢肌张力铅管样增高，双侧巴氏征阴性。患儿运动、语言发育较同龄儿稍差。家族史无特殊，母亲目前孕 20 周。入院后查铜蓝蛋白、ASO 等生化指标及视频脑电图均正常，复查头 MRI 无明显异常，入院服美多芭后症状显著改善，考虑多巴反应性肌张力不全？，行相关基因包检测，未发现相关致病基因，后经家系全外检测显示：患儿 PTS 基因存在复合杂合突变：变异 1：PTS c. 200 C>T(p. Thr67Met)父源；变异 2：PTS c. 272 A>G(p. Lys91Arg)母源。ACMG 评级变异 1 为致病性，变异 2 为可能致病。后行血苯丙氨酸及尿蝶呤谱分析，患儿血苯丙氨酸 613μmol/L，苯丙氨酸/酪氨酸>2；尿蝶呤谱分析：新蝶呤增高，生物蝶呤百分比下降，确诊 PTPSD（周围型）。后随访 1 年，患儿仅服美多芭时仍有发作，但发作时症状减轻。加用盐酸沙丙蝶呤及五羟色胺酸后未再发作，口服盐酸沙丙蝶呤片 1 周后，复查血苯丙氨酸下降。患儿确诊后，其母已孕 32 周，未能行产前诊断，二胎出生后查血苯丙氨酸正常，并就其哥哥 PTS 基因两个位点一代验证，均为野生型。

结论 PTPSD 是四氢生物蝶呤缺乏症中所占比例最大的一类，为可治疗的代谢性疾病，有遗传风险，其表现差异很大，需引起临床医师重视，可借助分子遗传学，进行精准诊疗和遗传咨询。

PU-141

一例因 COQ8A 基因复合杂合突变所导致的原发性辅酶 Q10 缺乏症中国患者

刘刚 马定远 罗春玉 张菁菁 成建 王玉国 孙云 胡平 蒋涛 许争峰
南京市妇幼保健院

目的 原发性辅酶 Q10 缺乏症 (Primary Coenzyme Q10 Deficiency, CoQ Deficiency) 是一种罕见的临床和遗传异质性综合症，其通常导致多系统受累，临床表现主要包括新生儿脑病、小脑性共济失调、肌张力障碍、肾病综合征，也常见于肥厚性心肌病、视网膜病变、感觉神经性听力损失等。当前发现参与辅酶 Q10 生物合成的 9 个基因，包括 COQ2、COQ4、COQ6、COQ7、COQ8A、COQ8B、COQ9、PDSS1 和 PDSS2 基因的纯合突变或复合杂合突变，均可导致原发性辅酶 Q10 缺乏症的发生，其中又以 COQ8B、COQ8A 和 COQ2 更为常见。我们描述了一名 10 岁的轻度肌无力中国男性患者因在 COQ8A 基因上被检出复合杂合突变而被诊断为原发性辅酶 Q10 缺乏症 4 型。

方法 针对该患者及其父母的相关基因，使用全外显子捕获高通量测序技术和 PCR Sanger 测序技术等进行分子研究。

结果 在这一名患儿中鉴定出 COQ8A 基因存在复合杂合型突变。其中，一个等位基因存在已知致病的无义突变 c.1228C>T (p.Arg410Ter)，而另一个等位基因存在新的错义突变 c.836A>C (p.Gln279Pro)；同时这两个突变分别遗传自患儿的父母。

结论 新的错义突变 c.836A>C (p. Gln279Pro) 位于 COQ8A 基因所编码蛋白的保守结构元件 KxGK motif (276-279 氨基酸位置)，故很可能影响其蛋白质的正常功能。同时，对于临床较难鉴别诊断的肌病患者进行全外显子测序可能较好地做出基因水平的诊断结果。

PU-142

全外显子测序检测发现一小头畸形家系 ASPM 基因的新突变

罗春玉 乔凤昌 王艳 许争峰
南京市妇幼保健院

目的 利用全外显子测序技术为小头畸形生育史和引产史的家系进行检测，并给予遗传咨询和生育指导。

方法 提取先证者及父母外周血 DNA，引产胎儿组织 DNA，经过建库、杂交捕获、测序等过程，将得到的数据经过比对、软件分析、查找数据库及文献等，根据 ACMG 原则寻找致病基因，并利用 Sanger 测序对致病位点进行验证。

结果 全外显子测序技术检测发现先证者及引产胎儿 ASPM 基因发生复合杂合突变，分别遗传自母亲的截短突变 c.2389G>T (exon 6)，p.R797X, 2681 和遗传自父亲的移码突变 c.1855_c.1856 (exon 3) delAA, p.N619Cfs*10。Sanger 测序验证结果与外显子捕获测序结果一致。

结论 利用全外显子测序技术为小头畸形家系提供了明确的基因诊断，从而对其进行遗传咨询和生育指导。

PU-143

线粒体 DNA 量与胚胎质量及妊娠关系研究

倪梦霞 王玮 郑爱燕 丁洁 蒲艳
苏州市立医院本部

目的 探讨线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 量与胚胎形态、基因组及妊娠的关系。

方法 采用二代测序 (next generation sequencing, NGS) 进行 293 个周期 1071 个囊胚的植入前遗传学检测 (preimplantation genetics testing, PGT) 和 mtDNA 量检测。

结果 形态学评分优质胚胎 (5BB 及以上) 与非优质胚胎 (5BB 以下) 的 mtDNA 量无显著差异, 但各类胚胎 PGT 正常结果组的 mtDNA 量与 PGT 异常结果组均有显著差异 ($p<0.05$)。PGT 嵌合结果组的 mtDNA 量在数值上接近正常结果组, 但与正常和异常结果组均无显著差异。移植 PGT 正常结果胚胎发现, 妊娠结局为流产或者未孕的胚胎相比于正常妊娠其平均线粒体 DNA 量在数值上较高。另外移植 6 个 PGT 嵌合结果胚胎, 其中 2 个 mtDNA 量较高的胚胎 1 个未孕, 1 个流产, 而另外 4 个 mtDNA 量较低的胚胎均正常妊娠。

结论 胚胎形态学评分与 mtDNA 量无统计学关系, 但 mtDNA 量与 PGT 结果有一定相关性, 在胚胎 PGT 正常结果组中 mtDNA 量更低。而且移植 PGT 正常结果胚胎其正常妊娠对应的平均线粒体 DNA 量更低, 移植 PGT 嵌合结果胚胎其妊娠结局也表明 mtDNA 量较低的胚胎可能更倾向于 PGT 正常结果, 其正常妊娠的机率更高, 未来可以考虑作为胚胎选择的补充手段。

PU-144

78 例慢性淋巴细胞白血病患者临床和分子遗传学研究

姜胜华 孙峰 刘红 曹鑫 陆伟
南通大学附属医院

目的 探讨荧光原位杂交技术 (FISH) 在检测慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中的应用及与患者临床指标和特征的相关性, 并分析其预后价值。

方法 收集 2013 年 06 月至 2018 年 10 月就诊于南通大学附属医院 78 例慢性淋巴细胞白血病患者, 其中初诊患者 66 例, 非初诊患者 12 例。男 46 例, 女 32 例。并收集患者相关的临床特征、实验室检查、骨髓涂片结果、免疫分型结果及 FISH 结果等资料。分析 FISH 检测的分子遗传学异常与患者的性别、年龄、临床 Binet 分期、Rai 分期及相关实验室检查, 如外周血淋巴细胞绝对值计数、血红蛋白、血小板、 $\beta 2$ -微球蛋白 ($\beta 2$ -MG)、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平的相关性。

结果 1) 66 例初诊慢淋患者 FISH 检测至少具有一种分子遗传学异常者为 48 例, 发生率为 72.72%。2) 各种遗传学异常情况与患者性别、年龄无相关性 ($P>0.05$), 与外周血淋巴细胞绝对值计数、血红蛋白、血小板、 $\beta 2$ -微球蛋白 ($\beta 2$ -MG)、乳酸脱氢酶 (LDH) 的表达水平无明显相关性 ($P>0.05$)。3) 就 Binet 分期而言, 12 号染色体三体 (+12) 仅在 B 期和 C 期患者检出, 在 Binet 分期中的分布差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.696$, $P=0.041$); C 期的生存时间明显短于 A 和 B 期 ($\chi^2=14.242$, $P=0.001$)。就改良的 Rai 分期而言, ATM 基因缺失仅在高危组检出, 且此种分布差异具有统计学差异 ($\chi^2=5.40$, $P=0.046$); 低中危组的生存时间明显优于高危组 ($\chi^2=12.393$, $P=0.000$); 单纯 del (13q) 核型异常的 CLL 患者生存时间明显长于伴有其他核型异常、复杂核型的患者 ($\chi^2=8.138$, $P=0.017$)。

结论 CLL 为惰性疾病, 但其疾病进展和临床预后具有高度异质性。FISH 检测结果联合疾病临床分期可更好地预测患者的预后。

PU-145

PLEC 基因新突变致肢带型肌营养不良 2Q 型致病性研究

张敏 蓝丹
广西医科大学第一附属医院

目的 对一例由 PLEC 基因新突变所致的肢带型肌营养不良 2Q 型进行致病性研究，从基因组水平明确诊断。

方法 1.收集先证者及父母相关临床资料，应用二代测序对先证者基因进行筛查，Sanger 测序对先证者及父母进行验证。

2.查阅相关文献及数据库明确突变是否有文献报道，应用生物信息学软件预测、肌肉 MRI、苏木精-伊红染色（HE）及免疫组化(IHC)分析突变位点的致病性。

结果 1.患儿爬楼费力伴起蹲困难 3 年。肩胛带肌和骨盆带肌可见轻度萎缩，上肢肌力 4+级，下肢肌力 4 级；肌酸激酶（CK）1121U/L；肌电图为神经源性改变。

2.二代测序显示先证者 PLEC 基因 31、32 号外显子 c.6428C>T(p.Ala2143Val) 和 c.13192G>A(p.Ala4398Thr)复合杂合突变，查阅 PubMed、HGMD 数据库提示为新发突变；Sanger 测序验证先证者突变位点分别来源于父亲的 c.13196G>A 和母亲的 c.6428C>T 杂合突变。

3.软件预测不能明确突变的致病性；肌肉 MRI 显示双下肢 2 级脂肪浸润；肌肉 HE 染色可见核链形成及肌核聚集；IHC 显示 plectin 蛋白在肌浆中沉积。

结论 1.该患儿的临床表现及相关检查结果符合常染色体隐性遗传的肢带型肌营养不良 2Q 型（limb-girdle muscular dystrophy 2Q, LGMD 2Q）。

2. PLEC 基因 31、32 号外显子 c.6428C>T(p.Ala2143Val)和 c.13192G>A(p.Ala4398Thr)复合杂合错义突变为新发致病性突变。

PU-146

A De Novo Mutation in DYRK1A Causes Syndromic Intellectual Disability: A Chinese Case Report

邵彬彬 许争峰
Nanjing Maternity and Child Health care Hospital

Purpose To explore possible etiology in a Chinese family with microcephaly behavior, abnormalities, and mental retardation and provided genetic evidence for the prenatal diagnosis.

Methods Whole-exome sequencing was used to explore gene alterations. Sanger sequencing was used to confirm the conclusion.

Results A novel mutation c.930C>A (p.Y310X) in exon 7 of DYRK1A was identified by WBS in the proband. The nonsense mutation was predicted to render the truncation of the protein and highly possible to alter protein structure and the kinase activity, which was believed to be the etiology.

Conclusions The de novo heterozygous mutation in DYRK1A was responsible for the Autosomal dominant mental retardation-7 in this Chinese family, which both extended the knowledge of mutation spectrum in MRD7 patients and highlighted the clinical application of exome sequencing.

PU-147

A De Novo Heterozygous Frameshift Mutation Identified in BCL11B Cause Neurodevelopmental Disorder by Whole Exome Sequencing

王陈 乔凤昌 胡平 许争峰

Nanjing Maternity and Child Health care Hospital

Objective To explore the genetic etiology of a Chinese girl presenting with craniofacial abnormalities, developmental delay and intellectual disability with speech impairment.

Methods Genomic DNA of the proband and her parents was extracted from peripheral blood for whole exome sequencing (WES).

Results Using whole exome sequencing, we identified a de novo heterozygous 11bp frameshift mutation (c.2190_2200delGGACGCACGAC [p.Thr730Thrfs*151]) in exon 4 of BCL11B (NM_138576), which is expected to escape nonsense-mediated mRNA decay and probably result in a truncated protein with lack of the C-terminal DNA-binding zinc-finger domains.

Conclusion This is the first report of non-syndromic neurodevelopmental disorder caused by a BCL11B variant in a Chinese population. The mutation identified in this report broadens the knowledge of mutation spectrum of BCL11B and might help in clinical management, genetic counseling and reducing reproductive risk.

PU-148

1 个肢带营养不良家系的基因筛查和产前诊断

黄玉凤

武汉儿童医院

背景 2D 型肢带肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, type 2D, LGMD2D)(OMIM 608099)是一种常染色体隐性遗传的肌营养不良症。主要是由位于染色体 17q21.33 区的 SGCA 基因纯合或复合杂合变异,引起 SGCA 基因编码的相对分子质量 50 000 的 α 肌糖蛋白在肌纤维膜上表达不足甚至缺如,并且影响了抗肌萎缩糖蛋白复合体和破坏肌动蛋白细胞骨架与细胞外基质蛋白之间的连接,引起肌纤维膜不稳定,导致肌纤维坏死、肢体近端骨骼肌(主要是盆带肌和肩带肌)进行性萎缩、无力和腓肠肌肥大,心肌和呼吸机受累罕见,晚期会出现挛缩或者脊柱侧弯,肌电图检测呈肌源性损害,血清酶学检测肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平明显升高,患者多在 3~15 岁发病。

LGMD2D 是 LGMD2 中肌糖蛋白病最常见的一种肌病亚型。我们应用全外显子测序技术对 1 个 2D 型肢带肌营养不良症家系进行基因变异分析,明确了患儿的病因,并为其做遗传咨询和产前诊断。

目的 对 1 个 2D 型肢带肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, type 2D, LGMD2D)家系进行基因筛查和胎儿产前诊断,为家系提供遗传咨询。

方法 首先,运用全外显子测序技术对 1 个 2D 型肢带肌营养不良家系的成员进行基因变异分析,明确患儿的病因,确定先证者及父母基因型。其次,抽取胎儿绒毛或羊水,采用亲子鉴定试验排除母体 DNA 污染,用 Sanger 测序技术进行致病基因变异位点验证,针对先证者或先证者父母携带的突变位点对家系中的高危胎儿进行产前基因诊断。

结果 全外显子测序发现先证者 SGCA 基因存在 c.371T>C(p.Ile124Thr)和 c.583G>A(p.Gly195Arg)复合杂合变异,先证者母亲为 c.583G>A(p.Gly195Arg)变异携带者,先证者父亲为 SGCA 基因 c.371T>C(p.Ile124Thr)变异携带者,胎儿为 c.371T>C(p.Ile124Thr)变异携带者。

结论 c.371T>C(p.Ile124Thr)和 c.583G>A(p.Gly195Arg)复合杂合变异为患儿的致病原因,胎儿为 c.371T>C(p.Ile124Thr)变异携带者,可继续妊娠。基因检测为 2D 型肢带肌营养不良患者的诊断及高风险家系的遗传咨询和产前诊断提供了依据。

PU-149

格列美脲治疗 ABCC8 基因新突变致新生儿糖尿病 1 例临床观察

覃晓 蓝丹
广西医科大学第一附属医院

目的 总结分析一例由 ABCC8 基因新突变所致新生儿糖尿病的临床诊治特点，提高临床对该病的认识。

方法 1. 收集先证者及其家系成员的相关临床资料，应用二代测序技术对先证者行基因检测，对其家系成员进行 Sanger 测序验证，并进行致病性分析。

2. 对患儿进行格列美脲治疗，随访患儿血糖，评估生长发育情况。

结果 1. 患儿为 2 月 16 天男婴，发热、呕吐、反应差 10 余天，父母为三代以内旁系血亲。查体：身高 52cm（-3SD），体重 5kg（-1SD），无特殊容貌。生化检查：血糖 43.83mmol/L，葡萄糖化血红蛋白(HbA1c)12%。血清 C-肽极低，血酮、尿酮阳性。胰岛自身抗体均阴性。智测提示轻度精神运动发育落后。

2. 先证者 ABCC8 基因存在 c.259T>G (p.C87G)纯合错义突变，查阅 PubMed 和人类基因突变数据库未见报道，提示为新发突变，计算机辅助分析预测该突变很可能致病。其父母及姐姐均为 ABCC8 基因 c.259T>G 杂合突变，均无临床表现。

3. 患儿予口服格列美脲治疗，转换剂量为 0.49mg/kg.d，随访 1 年余，监测血糖为 4.5-12mmol/L，生长发育良好。

结论 1. 该患儿的临床表现及相关检查结果符合新生儿糖尿病（Neonatal diabetes mellitus, NDM）。

2. 本文首次报道 ABCC8 基因 c.259T>G (p.C87G)纯合错义突变为新发致病性突变，该病例对格列美脲治疗敏感，为今后 NDM 的诊治提供帮助。

PU-150

一例儿童急性白血病的 MICM 诊断分型及治疗追踪

赵理平 黄坚尧 陈兴 邓玉华 胡玲玲 唐瑶琳
珠海市妇幼保健院

目的 对一例儿童急性白血病进行 MICM 诊断分型，为临床治疗及预后提供准确依据。

方法 患者于治疗前，抽取骨髓分别进行骨髓细胞形态学检查、流式细胞术检测细胞免疫表型、骨髓细胞培养 G 显带法检测染色体核型、RT-PCR 法筛查白血病常见融合基因；于治疗 1 个月、2 个月后分别再次抽取骨髓复查细胞免疫表型、实时荧光定量 RQ-PCR 法检测融合基因拷贝数。

结果 患者治疗前，骨髓细胞形态学检查诊断为急性淋巴细胞白血病骨髓像。流式细胞术检测结果表明幼稚/原始 B 淋巴细胞占有核细胞总数约为 70.0%，其免疫表型 CD19+,CD10+, CD34+部分。骨髓细胞染色体核型未见异常，核型：46,XX[20]。融合基因检测结果显示 TEL-AML1 阳性（+）。该患者 MICM 诊断分型为 t(12;21)(p13;q22)型 B 系儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)。治疗 1 个月、2 个月后流式细胞术检测结果均未检测到明显免疫表型异常的原始/幼稚 B 淋巴细胞(肿瘤细胞)。实时荧光定量 RQ-PCR 法检测 TEL-AML1 基因拷贝数均为 0，提示骨髓完全缓解。

结论 MICM 诊断分型可为临床精准诊断白血病及实施个体化医疗、评估治疗方案、预测复发等提供准确依据。

PU-151

玻璃体淀粉样变性患者 TTR 基因突变特点和临床特征

张晓慧 许可 项晓琳 谢玥 李杨

首都医科大学附属北京同仁医院, 北京同仁眼科中心, 北京市眼科研究所; 眼科学与视觉科学北京市重点实验室

目的 分析携带 TTR 基因突变的玻璃体淀粉样变性患者的基因突变特点和临床特征。设计 观察性横断面研究。

方法 纳入 2011-2017 年就诊于北京同仁医院眼科门诊的玻璃体淀粉样变性患者 10 例, 对患者及家属进行眼科和全身体检。在获得知情同意后, 抽取患者及家属外周静脉血, 提取全基因组 DNA, 用 PCR 扩增甲状腺素转运蛋白基因(transthyretin, TTR)的 4 个外显子, 扩增产物纯化后进行 Sanger 测序。利用在线分析软件对可疑基因变异致病性进行预测, 在正常人数据库中查看可疑基因变异的等位基因频率。利用 Sanger 测序进行共分离分析。将 5 例患者玻璃体切除术后标本涂片并进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE) 染色及刚果红染色, 在显微镜下观察。

结果 在 8 例患者中发现 6 种已知 TTR 基因杂合错义突变: p.V30A, p.K35N, p.L55R, p.Y69H, p.G83R 和 p.Y114C, 分别位于蛋白 β 折叠股及 β 发卡区结构域。8 例患者平均发病年龄 41.9 ± 8.9 岁, 所有患者玻璃体内可见致密灰白团块状或条索状混浊。5 例患者玻璃体标本涂片 HE 染色提示絮状粉染无结构物质, 1 例患者刚果红染色阳性。8 例患者中, 6 例合并外周神经系统、自主神经系统或听力异常。

结论 p.G83R 突变是国人玻璃体淀粉样变性的突变热点, β 折叠股 C 是 TTR 基因常见突变所在蛋白区域, TTR 基因检测对于确诊玻璃体淀粉样变性较病理学检测更加简捷和敏感。

PU-152

利用高通量测序技术对一例婴儿型多囊肾病例的遗传学分析

赵少志 刘红卫 赵一璘 段红芳 杜因 张欣文

西安市第四医院

目的 对一例孕期初步诊断为婴儿型多囊肾的病例进行基因突变分析, 以明确突变类型, 进一步指导生育。

方法 对胎儿进行影像学检查; 后因羊水过少肾脏发育异常, 家属要求终止妊娠, 对引产后肝肾组织进行病理学检测, 应用高通量测序对胎儿组织及父母外周血进行家系全外显子测序分析。

结果 孕 20+周多次超声提示双侧肾脏体积增大, 回声增强, 羊水进行性减少; 胎儿核磁共振扫描显示, 双肾体积增大, 信号增高, 其内可见车轮状信号影, 提示婴儿型多囊肾待排; 引产肝肾组织的病理学诊断提示: 双肾符合婴儿型多囊肾改变, 肝脏符合先天性纤维化改变。家系全外显子测序显示, 胎儿 PKHD1 基因携带有母亲来源的移码突变 c.4481delA, 可造成该基因编码蛋白的提前终止, 该变异未见文献和大规模人群数据库报道, 根据 ACMG 遗传变异解读指南, 该变异为致病突变; 胎儿同时携带有父亲来源的错义突变 c.4121G>T, 该变异也未见文献和大规模人群数据库报道, 根据 ACMG 遗传变异解读指南, 该变异被定义为疑似致病突变。

结论 婴儿型多囊肾为常染色体隐性遗传病。胎儿 PKHD1 基因携带有分别遗传自父母的突变 c.4481delA 和 c.4121G>T, 结合胎儿的临床表型, 该复合杂合突变很可能是导致胎儿多囊肾表现的原因; 该病例扩大了婴儿型多囊肾的遗传谱。

PU-153

4 例 Mowat-Wilson 综合征临床特点与遗传学分析

王慧 姜茜 闫清淳 李颀 张震 肖萍 袁新宇 李龙
首都儿科研究所

目的 Mowat-Wilson 综合征 (MWS) 由 ZEB2 基因突变导致的常染色体显性遗传病, 总体发病率为 1/50 000~70 000, 迄今为止全球共报道 300 多例患儿, 临床和遗传异质性强。本病在国内报道较少, 现总结既往本院诊断的 4 例 MWS 患儿临床和遗传学特点, 以期增强临床医生对该病的认识。

方法 收集本院既往诊断的 4 例 MWS 患儿的临床资料, 总结每例患儿的特点和诊疗经过, 总结 MWS 共有特征。

结果 1、临床特点: a) 面容特殊: 4 例患儿均存在特殊面容, 且随年龄增长逐渐显现, 主要表现为眼距增宽、眼眶深陷、低鼻梁、鹰钩鼻、小下颌、眉头增粗断裂, 耳垂呈红细胞样周围隆起。b) 智力发育异常: 1 例患儿于 4 月龄时死于重症肺炎和先心病所致的心衰, 其余 3 例均有不同程度智力发育落后。c) 多发先天畸形: 4 例患儿均以先天性巨结肠作为首诊主诉, 且合并先天性心脏病。其中 1 例患儿同时合并尿道下裂、听力异常及幽门狭窄。

2、遗传学分析: 4 例患儿均携带 ZEB2 基因杂合突变, 分别为: c.756C>A (p.Y252X)、c.904C>T (p.R302X)、c.2761C>T (p.R921X) 和 c.264_267del(p.I88Mfs*18), 均为致病性新发突变, 其中 c.756C>A (p.Y252X) 突变既往未见报道。

结论 MWS 是一种由 ZEB2 基因突变所致的临床表现高度复杂的先天遗传疾病, 临床核心表现包括面容特殊及智力发育迟缓, 部分患者可同时合并多种先天畸形。

PU-154

28 例大脑皮层发育不良患者的影像及遗传学分析

赵培伟 彭雪华 黄玉凤 郑楠楠 邵剑波 何学莲
武汉儿童医院

目的 大脑皮层发育不良 (MCD) 可导致癫痫及发育落后等症状, 本文探讨 MCD 患者的影像学特点以及遗传学特点。

方法 利用全外显子测序技术 (WES) 以及染色体芯片技术 (CMA) 对 MCD 患者进行遗传学分析, WES 检测阳性的患者进行 Sanger 测序验证。

结果 本研究纳入 28 例患者, 存在癫痫、智力低下、发育落后等症状; 经 MRI 检测分为巨脑回畸形 11 例, 小头畸形伴多小脑回畸形 (PMG) 4 例, 巨头畸形伴 PMG 患者 1 例, 带状灰质异位/脑室旁灰质结节异位 5 例, 局灶性皮质发育不良 (FCD) 2 例, 其他畸形等 5 例。11 例巨脑回畸形中 7 例患者检测阳性, 包括 1 例 17p13.3 区域缺失所致的 Miller-Dieker 综合征、3 例 LIS1 基因突变以及 DCX、DCHS1 以及 DYNC1H1 基因突变各 1 例。4 例小头畸形伴多小脑回畸形中 1 例由染色体微缺失所致 (del11q23.3q25); 1 例极重度小头畸形患者是由 16p13.11 杂合缺失 (包括 NDE1 基因) 和 NDE1 点突变组成的复合变异所致; 其余两例患者由 KIF11 以及 IQSEC2 基因突变所致。巨头畸形伴 PMG 患者 WES 检测发现其 PTEN 基因存在突变 (c.518G>A)。5 例灰质异位患者中 2 例存在染色体微缺失, 分别为 Xq22.3q23 缺失 (包括 DCX 基因) 和 Xq27.3q28 缺失 (包括 FMR1、MECP2 以及部分 FLNA 基因), 1 例带状灰质异位 (SBH) 患者存在 17p13.3 嵌合缺失 (嵌合比例约 20%), 1 例脑室旁灰质结节异位 (BPNH) 患者存在 FLNA 基因突变 (c.7480G>A), 另外 1 例患者未见明确致病基因。2 例局灶皮质增厚的患者中 1 例发现 WDR26 基因异常 (c.556 delCCTTTAG)。其他 5 例畸形中有 2 例发现异常。

结论 MCD 患者临床影像表型差异较大, WES 以及 CMA 技术可协助临床进行明确诊断; 发现 12 个未见报道的新突变, 为该类疾病的精准治疗提供依据。

PU-155

Partial Thyroxine-binding Globulin Deficiency in A Family with Mutations in Coding Regions of the TBG Gene

陈丽丹² 甘燕玲² 李亮¹

1.Department of laboratory medicine Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Region Guangzhou 510010 Guangdong PR China

2.Department of Medical Genetics School of Basic Medical Sciences Southern Medical University Guangzhou 510515 Guangdong PR China

Background T4-binding globulin (TBG) is the main thyroid hormone (TH) transporter in human serum. Inherited thyroxine-binding globulin (TBG) deficiency is caused by mutations in the TBG (SERPINA7) gene located on the X-chromosome.

Method A pedigree with 4 generations was described in this study. The proband was a female with partial TBG deficiency. All the members of this pedigree were underwent thyroid function tests, and sanger sequencing was used to identify the mutations of SERPINA7 gene. Bioinformatic databases were used to evaluate the deleteriousness of the mutations.

Results TBG gene sequencing revealed that the proband had compound mutations in coding regions of the SERPINA7 Gene. A C-to-T substitution in codon 47 (GCT to GTT) leading to the substitution of the normal alanine by a valine (p.A47V), and a G-to-T substitution in codon 303 (TTG to TTT) leading to the substitution of the normal leucine by a phenylalanine (p. L303F) were found in the proband. Two mutations were deleterious by the evaluation of SIFT, PolyPhen and CADD. The p.A47V mutation was novel and the p. L303F mutation was previously reported.

Conclusion This study reported a novel p.A47V mutation in SERPINA7 gene associated with partial thyroxine-binding globulin deficiency.

PU-156

Discrepancy of karyotype and CMA /NGS in a PGD patient:a cryptical complex chromosomal rearrangement case report

王挺 尹爱华 吴菁 郭莉 陈汉彪

Guangdong Women and Children hospital

Background Complex chromosome rearrangement (CCR) is a structural rearrangement involving more than two breakpoints.CCR carriers are at high risk for phenotypic abnormalities or reproductive failure, such as chromosomal abnormalities in fetuses and infertility.

Case presentation We presented a carriers with chromosome (3,18) apparent balanced translocation diagnosed in elsewhere,whose fetus had duplications in chromosome 3 and deletions in chromosome 10 demonstrated by chromosome microarray analysis(CMA). Through the high resolution of GTG-banding,a cryptical translocation in chromosome 10 was found and the karyotype of the carrier was revised as 46,XY,t(3;10;18) (p26.3;q26.1;q21.1).In the cycle of preimplantation genetic diagnosis (PGD),21 oocytes were retrieved,and 15 were fertilized.At last 7 embryos were biopsied and sent to diagnosis by next generation sequencing(NGS).Unfortunately, none of the NGS results from the 7 biopsy embryos were normal.Combining previous literature and our results, we assessed the odds of a balanced embryo in a CCR carrier to be about 9.3%(28/302).The transferable embryo rate was approximately 71.4%(20/28) and healthy live born delivery rate was 55%(11/20).

Conclusions NGS and CMA featured high automation, relatively low cost, high throughput, and high repeatability, which made them commonly used during prenatal diagnosis and PGD.The multiple technology combination can provide more accurate diagnosis and better fertility services for CCR patients.

PU-157

贵阳地区儿童葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)基因突变及对 G6PD 活性的影响

卓召振 王仕敏 王怡萌 严树涓 黄盛文 张华
贵州省人民医院

目的 观察贵阳地区儿童葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)基因突变及对 G6PD 酶活性的影响。

方法 选取收集贵州省人民医院儿科 2018 年送检样本, 采用高分辨荧光 PCR 熔解曲线法检测 16 种常见 G6PD 基因突变, 采用 G6PD/6PGD 定量比值法检测 G6PD 酶活性。

结果 收集我院 2018 年儿科送检 G6PD 基因突变检查 143 例, 检出 G6PD 基因突变 98 例, 其中男 88 例, 女 10 例。98 例 G6PD 基因突变分别为 c.95A>G 10 例, c.392G>T 6 例, c.487G>A 5 例, c.519C>T 2 例, c.871G>A 5 例, c.1024C>T 32 例, c.1376G>T 17 例, c.1387C>T 5 例, c.1388G>A 14 例, c.1376G>T/95A>G 1 例, c.1024C>T/1024C>T 1 例。G6PD 基因以 X 连锁不完全显性遗传, 因此酶活性分析采用男孩样本, c.95A>G G6PD 酶活性为 0.15 ± 0.08 ; c.1024C>T G6PD 酶活性为 0.43 ± 0.08 ; c.1376G>T G6PD 酶活性为 0.14 ± 0.12 ; c.1387C>T G6PD 酶活性为 0.53 ± 0.32 ; c.1388G>A G6PD 酶活性为 0.15 ± 0.07 。c.95A>G 与 c.1024C>T 和 c.1387C>T 相比 G6PD 酶活性较低($P < 0.01$); c.95A>G、c.1376G>T 和 c.1388G>A 之间 G6PD 酶活性无显著差异($P > 0.05$)。c.1024C>T 和 c.1387C>T 相比, G6PD 酶活性无显著差异($P > 0.05$)。

结论 贵阳地区儿童 G6PD 基因突变较为常见, c.1024C>T、c.1376G>T 和 c.1388G>A 是最常见突变类型。c.95A>G、c.1376G>T 和 c.1388G>A 三种突变的 G6PD 酶活性为重度减低, c.1024C>T 和 c.1387C>T 的 G6PD 酶活性中度减低。

PU-158

一个 NPHS1 基因复合杂合突变导致的肾病综合征 I 型家系的遗传学研究

李晓丽 曾健 林娟 刘伊楚 吴丹梅 兰风华 王志红
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对一个肾病综合征家系进行分子诊断及产前分子诊断。

方法 采集先证者及其父母外周血进行全外显子组测序, 对可疑致病位点进行 Sanger 验证及致病性分析, 明确家系成员基因型后对该家系 1 名高风险胎儿进行突变位点序列分析。

结果 测序结果显示先证者肾病综合征 I 型(芬兰型) NPHS1 基因存在 c.[2530_2531insA];[274G>A]复合杂合突变, 先证者母亲存在 c.274G>A 杂合变异, 先证者父亲存在 c.2530_2531insA 杂合变异, 羊水检测结果显示胎儿不携带以上两种变异。查阅 OMIM、HGMD、Clinvar 数据库及文献, 以上两种变异均未报道。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南, c.2530_2531insA 变异符合 PVS1+PM2, 判定为致病性突变; c.274G>A 变异符合 PM2+PM3+PP3+PP4, 判定为可能致病性突变。

结论 先证者存在 NPHS1 基因致病性复合杂合突变, 变异分别遗传自其父母, 符合肾病综合征 I 型的常染色体隐性遗传方式, 同时根据患者临床表现及家系基因突变分析结果, 推断该复合杂合突变为患者发病原因。由于胎儿不携带该家系的两种突变, 故患该病风险低。

PU-159

一个法布里病家系 GLA 基因变异分析

李晓丽 曾健 黄铭燕 刘伊楚 吴丹梅 兰风华 王志红
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对一个慢性肾功能不全、心功能不全患儿进行分子诊断，并对该家系高危胎儿进行产前分子诊断。

方法 首先采集先证者及其父母外周血进行全外显子组测序，对发现的可疑致病位点进行 Sanger 验证、突变位点致病性分析、家系共分离分析及特异性酶学检测。然后针对致病性突变，对该家系 1 名高风险胎儿进行产前分子诊断。

结果 测序结果显示先证者为 X 染色体上法布里病 GLA 基因 c.601T>G 突变半合子，其母亲存在 c.601T>G 杂合突变，表型正常的患者同胞弟弟不携带该突变。特异性 α -半乳糖苷酶 A 检测符合法布里病诊断。羊水检测结果显示胎儿为 c.601T>G 突变半合子。查阅 OMIM、HGMD、Clinvar 数据库及文献，该突变未见报道。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南，c.601T>G 变异符合 PM1+PM2+PM5+PP3+PP4，判定为可能致病性突变。

结论 根据患者临床表现、法布里病 X 连锁隐性遗传方式及家系基因分析结果，GLA 基因 c.601T>G 突变为该家系的致病原因可能性大。胎儿与先证者同为致病突变半合子，患病风险高。

PU-160

Biallelic mutations in DCDC2 cause neonatal sclerosing cholangitis in a Chinese family

林宇翔 林炎鸿 李晓丽 严爱贞 余秀蓉 兰风华 王志红
900 Hospital of the Joint Logistics Team

Background Neonatal sclerosing cholangitis (NSC) is a severe cholestatic liver disease, which often develops into end-stage liver disease in childhood and requires liver transplantation. Mutations in CLDN1 and DCDC2 gene are the primary cause of NSC.

Methods Whole exome sequencing (WES) was performed in trio to find the possible causative mutations of the present NSC family. Subtle mutation was confirmed by Sanger sequencing, and copy number variation was confirmed by qPCR.

Results We found a novel splice site mutation c.705-2 G>A in one allele of DCDC2 in the proband, and his father had the heterozygous mutation at the same site. In the proband's the other allele of DCDC2, we found exon 8 (c.923_1023) deletion, and his mother had the same deletion. The proband's younger brother, who had the similar clinical manifestations, was found the same compound heterozygous mutations with the proband. Both of the mutations have not been reported in the literature and databases.

Conclusion Novel biallelic mutations were identified in DCDC2 of this family, according to ACMG standards and guidelines for the interpretation of sequence variants, both mutations were classified as pathogenic, which caused NSC in this Chinese family.

PU-161

ITGB4 基因新变异导致的大疱性表皮松解症家系的遗传学分析

刘伊楚 李晓丽 余秀蓉 曾健 林娟 兰风华 王志红
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 针对一个大疱性表皮松解症 (epidermolysis bullosa, EB) 家系进行分子诊断, 并对该家系中的 1 个高危胎儿进行产前分子诊断, 以预防患儿的出生。

方法 由于先证者夭折无法获取样本, 抽取先证者父母外周血进行遗传性皮肤病 Panel 二代测序, 针对发现的可能致病位点进行 Sanger 测序验证, 再根据 ACMG 指南进行突变位点致病性分析。明确家系基因型后, 抽取先证者母亲羊水并提取 DNA, 采用 PCR 扩增及直接测序方法进行产前分子诊断。

结果 先证者父母均携带大疱性表皮松解症致病基因 *ITGB4* 突变, 父亲存在 c.4142_4143insC 杂合突变, 母亲存在 c.793_794insC 杂合突变。查阅 OMIM、HGMD 及 Clinvar 数据库及文献, 这两个变异均为未报道的新变异。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南 (2015 年), 这两个变异均符合 PVS1+PM2+PM4+PP4, 可以判定为致病性变异。胎儿检测结果显示其携带母源 c.793_794insC 杂合突变, 不携带父源性突变。

结论 根据先证者临床表现及其父母基因分析结果, 推测其发病原因是同时遗传了父亲与母亲的 *ITGB4* 杂合突变。由于胎儿仅携带母源性突变, 根据该病常染色体隐性遗传方式, 胎儿患大疱性表皮松解症风险低。

PU-162

Newly Identified Mutations of the IVD Gene in two cases of Isovaleric Acidemia in Chinese populations.

刘静 王华 席惠 贾政军 鄢慧明 秦未
Hunan provincial Maternal and Child Health Care Hospital

Isovaleric acidemia (IVA) is an autosomal recessive inborn error affecting leucine metabolism. It is caused by a deficiency in isovaleryl-CoA dehydrogenase (*IVD*), a mitochondrial matrix enzyme that catalyzes the oxidation of isovaleryl-CoA to 3-methylcrotonyl-CoA. *IVD* is a FAD-containing enzyme, consisting of four identical subunits. Clinical features of IVA include poor feeding, vomiting, lethargy, developmental delay, metabolic acidosis, and a characteristic "sweaty foot" odor. IVA is one of the target disorders for newborn screening by tandem mass spectrometry (MS/MS). The clinical manifestations can be divided to three types: metabolically severe, chronic intermittent and asymptomatic. To date, over 80 disease-causing mutations have been reported worldwide. In this study, we searched for *IVD* mutations in two Chinese patients with IVA (asymptomatic type). The diagnosis of IVA was confirmed by MS/MS, blood spot acylcarnitine profiles by MS-MS demonstrated an elevation of C5-carnitine with a peak concentration of 1.08 and 2.02 micromol/L (< 0.41 micromole/L). No feeding problems were observed. All coding exons and the flanking introns in the *IVD* gene were scanned by high throughput sequencing and the mutations were amplified by Sanger sequencing. We thus identified two hitherto unknown mutations (p.T214A, p.L45R). Patient No. 1 was homozygous for c.640A>G (p.T214A) mutation, while patient No. 2 was a compound heterozygote for 2 mutations, a maternally-inherited c.134T>G (p.L45R) and a paternally inherited c.640A>G (p.T214A). According to the ACMG classification guideline, all the two mutations are classified to be uncertain mutation. Our results have illustrated the heterogeneous mutation spectrum in the Chinese patients. These two cases highlight the importance of screening for metabolic diseases including rare metabolic diseases in the early neonatal period, and further expand the mutant spectrum of IVA.

PU-163

一个合并 PAX6 基因大片断缺失和 RHO 基因变异家系的遗传学研究

余秀蓉 李晓丽 刘伊楚 林宇翔 兰风华 王志红
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对 1 个合并先天性小睑裂综合征、双眼球震颤及白内障等多种眼部症状的家系进行遗传学分析, 探索其致病原因。

方法 首先对先证者进行全外显子组测序, 针对找到的可疑致病基因及变异, 应用 Sanger 测序验证微小突变, Q-PCR 验证大片段缺失, 并进行家系共分离分析。

结果 先证者检出两种遗传性眼病基因变异, 分别为中央凹发育不良 1 型 PAX6 基因 5-7 号外显子杂合缺失变异和视网膜色素变性 RHO 基因 c.1025C>T 杂合变异, 家系中另 2 例患者(先证者父亲和弟弟)均存在这两种变异, 母亲未发现这两种变异, 符合表型与基因型共分离。查阅 OMIM、HGMD 及 Clinvar 数据库, PAX6 基因 5-7 号外显子缺失为未报道的新变异。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南(2015 年), 该变异符合 PVS1+PM2+PP1, 可以判定为致病性变异。RHO 基因 c.1025C>T 变异已报道与视网膜色素变性相关。

结论 该家系临床症状符合 PAX6 基因变异导致的常染色体显性中央凹发育不良 1 型, 但与 RHO 基因变异导致的常染色体显性视网膜色素变性的相关性证据不足, 建议患者补充视网膜色素变性的特异性眼科检查, 以进一步明确诊断。

PU-164

亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 和 A1298C 多态性与金华地区汉族人 2 型糖尿病肾病易感性的研究

林美丽
金华市中心医院

目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性与 2 型糖尿病肾病(DN)易感性的关系。

方法 选择 200 例金华地区汉族人 2 型糖尿病肾病(DN+)患者作为病例组, 同时选取 105 例糖尿病非肾病(DN-)患者作为对照组一和 108 例体检中心健康者(HC)作为对照组二, 运用 Mass Array 质谱分型技术的方法同时检测三组样本的 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 多态性, 测定各组间基因型频率和等位基因频率。

结果 2 型糖尿病肾病(DN+)患者 MTHFR 基因 C677T 位点纯合突变型(TT)和等位基因(T)频率均明显高于糖尿病非肾病(DN-)患者及健康者(HC), 分别为 33.14% vs18.15%、14.45%, $P<0.05$, 和 56.12% vs37.11%、38.50%, $P<0.01$ 。MTHFR 基因 A1298C 位点纯合突变型(CC)和等位基因(C)频率在病例组和对照组中无显著性差异($P>0.05$)

结论 MTHFR 基因 C677T 多态性与金华地区汉族人 2 型糖尿病肾病(DN)发生具有相关性, 突变的 T 等位基因是 DN 易感基因。

PU-165

一个婴儿恶性石骨症家系的遗传学分析

余秀蓉 刘伊楚 曾健 黄铭燕 兰风华 王志红
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对一个婴儿恶性石骨症家系进行基因诊断, 探索其致病原因, 并对该家系中的 1 个高危胎儿进行产前分子诊断。

方法 首先对先证者进行骨骼疾病 panel 二代测序, 针对找到的可疑致病基因及突变位点, 应用 Sanger 测序验证, 再确定同患病的先证者妹妹及其正常表型父母的基因型, 然后采集先证者母亲羊水标本, 采用 PCR 扩增及直接测序方法进行产前分子诊断。

结果 该家系先证者及其妹妹存在婴儿恶性石骨症 *TCIRG1* 基因复合杂合突变: c.[1213G>A];[1555-2A>C], 均为已报道致病性或可能致病性突变。先证者母亲存在 c.1213G>A 杂合突变, 先证者父亲存在 c.1555-2A>C 杂合突变。胎儿检测结果显示其携带父源性 c.1555-2A>C 杂合突变, 不携带母源性突变。

结论 根据该家系患者临床表现和基因分析结果, *TCIRG1* 基因 c.[1213G>A];[1555-2A>C] 复合杂合突变是该家系婴儿恶性石骨症的致病原因。根据该病常染色体隐性遗传方式, 由于胎儿仅携带父源性突变, 故患病风险低。

PU-166

Novel Mutation of SYNGAP1 Associated with Autosomal Dominant Mental Retardation 5 in a Chinese Patient

裴元元
Shenzhen Longgang Maternal and Child Health Hospital

In humans, the SYNGAP1 gene (OMIM 603384) located on chromosome 6p21 encodes the synaptic RAS-GTPase-activating protein 1(SYNGAP1). The SYNGAP1 protein, which is found postsynaptically in glutamatergic neurons, is expressed throughout the forebrain and particularly concentrated in the hippocampus. The protein negatively regulates signaling pathways linked to N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated synaptic plasticity and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors membrane insertion at the glutamatergic synapses. SYNGAP1 protein is a repressor of neural excitability. There are multiple transcript variants because of alternative splicing, but differences in their specific functions are unclear.

Autosomal dominant de novo mutations in SYNGAP1 were reported as a cause of intellectual disability (ID) and autism spectrum disorder (ASD) without physical abnormalities. SYNGAP1 mutations can possibly explain 0.7% to 1% of ID. To date, SYNGAP1 mutations have been reported mainly in ethnic Europeans. SYNGAP1 mutation in the Chinese population has not been reported. Herein, we report the clinical and genetic findings of an ethnic Chinese patient with intellectual disability and autism.

PU-167

应用全外显子组测序诊断 1 型脑穿通畸形一例

王怡萌 黄盛文
贵州省人民医院

目的 应用全外显子测序技术, 对一名智力低下、头围偏小的女孩和父母进行全外显子组测序, 并进行 Sanger 验证, 筛查致病基因, 为该家系遗传咨询提供依据。

方法 先证者为 3 岁 7 月龄的女孩。胎儿期检查提示侧脑室增宽。自然产，有宫内窒息史。出生一天后人中淤青，呼吸短时暂停，并发生抽搐，口吐白沫，下肢强直，双手握拳。如今头围偏小，为 39.5cm，前额狭窄，粗大和精细运动均发育落后，胼胝体发育不良，双侧侧脑室旁脱髓鞘；核型分析、代谢病筛查均正常，MRI / CT / X 线检查提示结节性硬化。临床表现为：不会坐，不会说话，经常感冒发烧伴有抽搐，抽搐次数为 1~4 次/天，对周围事物冷漠，智力低下。征求监护人意见，签署书面知情同意后，采集先证者及父母的外周血，提取 DNA，进行全外显子测序。

结果 结果显示，先证者 13 号染色体上 COL4A1 基因的 34 号外显子同时存在两个位点杂合突变：c.2786T>A(p.V929D)和 c.2797G>A(p.G933S)，父母的这两个位点均为野生型。根据美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）指南，提示 COL4A1 基因这两个突变均为疑似致病性突变，与常染色体显性疾病 Porencephaly 1（1 型脑穿通畸形）相关。这两个突变在贝瑞基因中国人群特有数据库“神州基因组数据库”、人类外显子数据库(ExAC)、参考人群千人基因组(1000G)和人群基因组突变频率数据库(gnomAD)中没有发现。对于 c.2797G>A(p.G933S)突变，用 CADD 和 GERP 等对其进行保守性预测，结果显示该位点进化上保守，具有潜在的功能影响；经 SIFT 和 Polyphen 等对其进行蛋白功能预测，结果显示为有害。

结论 经全外显子组和 Sanger 测序，确诊先证者为 1 型脑穿通畸形，致病突变为 COL4A1 基因 c.2786T>A(p.V929D)和 c.2797G>A(p.G933S)，父母均为发生以上两个突变，为新发突变。测序结果可为患者及家属遗传咨询提供依据。

PU-168

A novel nonsense mutation in ADAMTS17 caused autosomal recessive inheritance Weill-Marchesani syndrome from a Chinese family

易浩安¹ 查旭² 朱月春¹ 吕谨³ 胡守志³ 孔艳波² 吴国玖² 杨榆玲¹ 何永蜀²

1.Kunming medical university

2.The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University

3.The First People's Hospital of Qujing

Weill-Marchesani syndrome (WMS) is a rare connective tissue disorder characterized by short stature, brachydactyly, joint stiffness, eye anomalies including microspherophakia, ectopia of the lenses, severe myopia, glaucoma and occasionally heart defects. Given these complex clinical manifestations and genetic heterogeneity, WMS patients presented misdiagnosed as high myopia or angle closure glaucoma. Here, we report ADAMTS17 mutations, a member of the extracellular matrix protease family, from a Chinese family. Patients have features that fall within the WMS spectrum. Whole exome sequencing (WES) has been performed to identify the disease-associated genes, including one patient, his healthy sister and his asymptomatic wife. Genome-wide homozygosity map was used to identify the disease caused locus. SNVs and INDELs were further predicted with MutationTaster, LRT, SIFT and SiPhy and compared to dbSNP150 and 1000 Genomes project. Filtered mutation was confirmed with Sanger sequencing in whole family members. The Genome wide homozygosity map based on WES identified a total of 20 locus which were possible pathogenic. Further, a novel nonsense mutation c.1051A>T result in p.(lys351Ter) in ADAMTS17 had been identified in a candidate loci. The Sanger sequencing data has verified two consanguineous WMS patients in the family pedigree and revealed autosomal recessive (AR) inheritance pattern. The nonsense mutation in ADAMTS17 was analyzed in silico to explore its effects on protein function. We predicted the mutation produced non-function protein sequence. A novel nonsense mutation c.1051A>T in ADAMTS17 had been identified caused autosomal recessive WMS in the Chinese family.

PU-169

遗传检测新技术在精准医学中的应用

周玉球

珠海市妇幼保健院

遗传检测在临床遗传病的筛查和诊疗中起着举足轻重的作用，特别是 21 世纪进入精准医学的时代。以 1953 年 Watson & Crick 建立的 DNA 双螺旋结构为标志而诞生的分子生物学和本世纪初完成的 HGP 计划，标志着人类已进入生命科学和精准医学时代。与之相匹配的遗传检测技术也从经典的显微、离心、光谱和电泳五大技术也逐渐向以基于 PCR 技术、分子杂交、核酸测序技术为基础的数字化 PCR (dPCR)、基因芯片和下一代测序(NGS)和质谱(MS)检测技术迈进；检测靶也从基因表达的产物（主要是蛋白类等）→遗传物质和修饰、从单个基因→Panel(几十~几万个)、从常量、微量→痕量如单细胞和单分子转变。遗传检测正朝准确、超灵敏、自动化、标准化、高通量、信息化、第三方化、床旁化(POCT)、智能化(AI)、(基因)组学化方向迅猛发展。临床遗传学检验正面临着巨大的历史机遇和革命性的挑战。dPCR 具有绝对定量、超高灵敏度、准确和精密、不易受 PCR 抑制物影响和兼容染料和探针法等优势，可同时满足科学研究和临床检测之需要。而以染色体微阵列芯片(CMA)为代表的基因芯片分析技术则以检测通量高、高分辨率、可做到全基因组范围内无偏差检测、可引入 SNP 信息、检测 UPD/LOH、无需培养细胞、软件分析替代主观判断、实验流程标准化等优点弥补了传统的培养细胞染色体核型分析的不足，CMA 最先迈入产后/新生儿领域。NGS 则开启了“A new era in noninvasive prenatal testing”(新英格兰医学杂志)。基于经济、遗传检测的 TAT、样品分析的具体需求和提高新检测方法的能力等方面的考虑，成为 MS 进入临床遗传检测和研究的新动力。

PU-170

HS-40 调控位点缺失罕见型地中海贫血分析

罗世强 唐宁 钟青燕 陈杏园 王秋华 许泽辉 覃柳群 王敬仁 陈丽竹 刘晓丽 袁德健 严提珍

柳州市妇幼保健院

目的 研究 HS-40 调控位点的缺失对 α 珠蛋白基因表达的影响及其临床意义。

方法 运用血细胞分析仪及高效液相色谱法对受检者的静脉血标本进行检测，并用毛细管电泳分析仪对胎儿脐带血进行分析，同时运用裂口 PCR (Gap-PCR)、反向点杂交法 (RDB) 及多重连接依赖式探针扩增技术 (multiple ligation-dependent probe amplification, MLPA) 进行地中海贫血基因分析。

结果 血细胞分析结果显示，一例患者的红细胞参数为小细胞低色素性贫血，血红蛋白电泳分析 HbH 含量为 5.3%，诊断为 HbH 病，Gap-PCR 及 MLPA 检测出 $\alpha 3.7$ 杂合子缺失复合 HS-40 调控位点的杂合子缺失型地贫。另一个家系分析中，妻子为东南亚缺失型 α -地中海贫血，丈夫为 HS-40 调控位点的杂合子缺失，均表现为小细胞低色素性贫血，产前诊断胎儿脐带血电泳分析 Hb Bart's 含量为 88.4%，诊断为巴氏水肿胎，基因诊断为东南亚型杂合子缺失复合 HS-40 调控位点缺失型地贫。

结论 HS-40 调控位点发生缺失会使得 α -珠蛋白的表达量降低，其缺失复合 $\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 静止型 α -地中海贫血临床表现为血红蛋白 HbH 病，复合 -SEA/ $\alpha\alpha$ 轻型 α -地中海贫血临床表现为巴氏水肿胎。

PU-171

Association between PRDM16, MEF2D, TRPM8, LRP1 gene polymorphisms and migraine susceptibility in the She ethnic population in China

杨菁

Ningde Municipal Hospital, Fujian Medical University

Objective This study investigated four SNPs identified in genome-wide association studies within migraine susceptible loci in Han Chinese for their association with migraine susceptibility in the She population.

Methods Two-hundred unrelated migraine patients and 200 healthy controls were recruited. The SNPs examined included rs2651899 (PRDM16), rs2274316 (MEF2D), rs7577262 (TRPM8), and rs11172113 (LRP1). Genotyping of the SNPs was performed by allele-specific polymerase chain reaction and direct sequencing.

Results No significant differences between the participants with migraines and controls (participants without migraines) were demonstrated in genotypes, alleles, and allele carriage frequencies for the four SNPs. A subgroup analysis found that migraine with aura had a lower frequency of C allele positivity in rs2651899 than in healthy controls (59.6% vs. 74.5%, respectively; $P < 0.034$). Univariate analyses indicated that no genotype of the four SNPs had a significant association with migraines. Males had a lower risk of migraines, and advanced age was a significant risk factor for migraines in females.

Conclusion SNPs in four migraine susceptible loci in Han Chinese were not risk factors for migraines in a relatively small sample of the She population.

PU-172

深圳地区健康体检人群与产前诊断人群 SMN1 基因突变筛查

王丽娟 高慧 马迪 聂锐 林玉梅 胡玉华 张阮章 王沙燕 郭辉

深圳市人民医院

目的 通过比较深圳地区健康体检人群与其他原因就诊的产前诊断人群 SMN1 基因拷贝数异常携带率, 为优生优育及临床遗传咨询提供重要依据。

方法 采用多重连接依赖式探针扩增技术 (MLPA), 对自愿进行 SMA 携带者筛查的健康体检人群, 以及行其他产前诊断项目时自愿进行 SMA 筛查的产前诊断人群检测 SMN1 基因第 7 和第 8 外显子拷贝数情况。

结果 在 92 例健康体检人群外周血中, 检出 2.17%(2/92) 的携带率, 均为 SMN1 第 7 及 8 号外显子杂合缺失; 在 224 例进行产前诊断的羊水或脐血中, 检出 3.57%(8/224) 的携带率, 其中 7 例基因型为 SMN1 第 7 及 8 号外显子杂合缺失, 1 例为 SMN1 第 7 外显子杂合缺失; 同时在进行产前诊断胎儿父母外周血中, 检出 5.17%(6/116) 的携带率, 均为 SMN1 第 7 及 8 号外显子杂合缺失。此外, “未见缺失、SMN1 第 7 外显子未见缺失伴有第 8 外显子拷贝数增加、SMN1 第 7 及 8 号外显子拷贝数增加、SMN1 第 8 外显子杂合缺失”四种实验结果, 除“2+0”等特殊情况下, 其后代一般不会产生患儿, 不被认为是携带者; 存在后面三种基因变异的, 在健康体检人群中占 5.43%(5/92), 在产前诊断胎儿中占 7.14%(16/224), 在产前诊断胎儿父母中占 9.48%(11/116)。对 45 个完整核心家系进一步分析, 可判断胎儿 SMN1 基因变异 91.67%(22/24) 为遗传, 8.33%(2/24) 为新发变异。

结论 SMN1 基因变异极大部分来自遗传; SMN1 基因突变携带率在因其他产前诊断指征就诊人群中高于健康体检人群, 现阶段无法做到大规模健康人群 SMA 筛查的地区, 可先对该类人群进行更

细致的携带筛查，避免 SMA 患儿出生。MLPA 可有效检测 SMN1 基因拷贝数变异，为优生优育及临床遗传咨询提供依据。

PU-173

一例 NIPBL 基因突变所致 Cornelia de Lange Syndrome 患儿 临床表型及遗传学特征

罗素坤 何学莲
武汉儿童医院

目的 探讨 Cornelia de Lange Syndrome 的临床及遗传学特点

方法 应用单核苷酸多态性微阵列技术对我院一例不明原因发育迟滞患儿进行全基因组拷贝数变异分析，采用高通量测序技术对该患儿及父母进行全外显子基因分析，再经 Sanger 测序对突变进行验证，分析该患儿发生变异的基因功能与临床表型的关系。

结果 该患儿孕 20 周开始偏小，语言、运动和智力均落后于同龄儿，现 2 岁 10 个月仍不会说话，2 岁开始独立行走，现独行稍不稳，不能双脚离地跳，拱形眉，短鼻，鼻孔前倾，小下颌，双手通贯掌，四肢短小。心脏 B 超和颅脑 MRI 未见明显异常。微阵列检测显示患儿染色体数量未见异常，全外显子基因测序检测提示患儿 NIPBL 基因第 34 号外显子上存在一个杂合突变 (c.6027G>T)，其父母均未携带。该变异在 HGMD、ClinVar 数据库中没有记录，且未见文献报道，为新发突变。生物信息学预测 (Polyphen、Mutationtaster 以及 SIFT) 结果显示，该位点突变为对 NIPBL 蛋白功能有害，且 ExAC 数据库未收录该位点频率，考虑为可能致病性突变。NIPBL 基因突变关联 Cornelia de Lange Syndrome，将患儿的临床表型与已报道的 Cornelia de Lange Syndrome 病例进行比较，提示 NIPBL c.6027(G>T)可能是引起该患儿发育迟滞的原因。

结论 本例患儿是 Cornelia de Lange Syndrome 患者，其发育迟滞表型是 NIPBL 基因突变所致。全外显子基因测序对遗传病的诊断具有重要价值。

PU-174

基因治疗 Leber's 遗传性视神经病变的临床观察

李斌¹ 元佳佳¹ 张勇² 刘红丽¹ 王丹¹ 杜洋洋¹ 田朕² 李欣² 章剑³ 陈金鹏³
1.同济医院 2.湖北十堰太和医院 3.鄂州市中心医院

目的 研究基因治疗 Leber's 遗传性视神经病变的安全性和有效性。

方法 临床招募 Leber's 遗传性视神经病变 11778 位点突变的患者 100 多例，包括三例台湾同胞和 10 例阿根廷患者。通过玻璃体腔注射 AAV2-ND4，并在治疗后第 1, 3, 6, 12 个月进行随访观察。观察的指标为全身情况和眼部检查。眼部检查包括眼压、最佳矫正视力、视野、眼前节及眼底照相、视神经纤维层厚度、VEP。于 2017 年 3 月开始至 2019 年 3 月获得阶段性结果，现将目前的临床结果进行报道。

结果 基因治疗 100 多例患者，除了视力和视野，术后对所有病人均进行了眼压、眼前节及眼底照相、视神经纤维层厚度检查，其中，所有病人眼前节及眼底照相清楚，视网膜平伏，均未见炎症反应，与治疗前无异。与法国基因治疗后众多并发症（玻璃体炎、角膜炎、晶体损伤等）相比，我们团队基因治疗 Leber 病罕见严重并发症发生。目前治疗后 1 个月完成复查病人 142 例，有效率 27%；治疗后 3 个月完成复查病人 133 例，有效率 35%；治疗后 6 个月完成复查病人 116 例，有效率 47%。且发病 24 个月以内和 24 个月以上的病人视功能均有改善。其中目前恢复最好的一位患者注射眼视力从 0.2 提高到 1.0，未注射眼从 0.25 提高到 0.6。除此之外还有 6 例患者最佳矫正视力已经达到 0.8。其余病人视力和视野呈现不同程度的提高，视功能提高的病人都自我感觉视力

或视野改善。5 月 12 日治疗的阿根廷 7 例患者治疗后 7 个月,无一例发生并发症,且 7 例患者视力显著提高,视野也相应改善。12.6 日完成治疗的 3 例阿根廷患者未见任何并发症,且视力视野也均有明显提高。

结论 再次验证了基因治疗 Leber's 遗传性视神经病变是安全和有效的。

PU-175

一个先天性 B 型短指(趾)家系致病突变位点确定及遗传性状研究

刘效伊

龙岗区妇幼保健院

目的 先天性短指(趾)畸形 (Brachydactyly, BD) 是由指(趾)骨或(和)掌骨(跖骨)发育异常引起的一系列指(趾)缩短畸形。发现和收集 BD 疾病的临床病例,针对致病基因进行突变筛查,进而对突变蛋白及其功能挖掘成为了推进该疾病研究进展的关键。此项工作有助于丰富我国基因突变谱,为临床后续开展遗传性先天性短指(趾)的遗传咨询和产前诊断奠定基础。同时对其他类型短指(趾)的发病机制的研究起到积极的促进作用,并为我国短指(趾)患者的防治提供有益的帮助。

方法 我们发现一个 5 代遗传性先天性短指(趾)的家系,收集家系资料,绘制系谱图;同时采集家系成员外周血样本 5 份,其中患者 4 份,家系内正常成员 1 份。对 DNA 样本进行骨骼系统疾病相关基因检测,寻找致病突变位点。针对突变位点设计引物并扩增突变热点区域,将产物测序分析,进一步证实该家系内患者与表型正常个体核苷酸序列的差异性,并将其同 NCBI 参考序列用 BLAST 进行比对,分析该基因与短指(趾)家系发病的相关性。

结果 该家系遗传性先天性短指(趾)的遗传方式为常染色体显性遗传,临床表型为 BDB1 型;患者 *ror2* 基因外显子 9 存在 c.2304delG 杂合突变;蛋白质水平导致了所编码氨基酸 p.T768fs 的改变,从而导致蛋白翻译提前终止,而家系内表型正常者及同种族 100 名对照个体均未发现携带此突变位点。

结论 该家系的致病基因是 *ror2* 基因。家系内患者均携带的 *ror2* 基因外显子 9 c.2304delG 杂合突变,导致所编码蛋白结构和功能的改变。

PU-176

青蒿琥酯对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的抑制作用及其对 DDR 蛋白磷酸化的影响

温丽娟 余韬 魏凤香

深圳市龙岗区妇幼保健院

目的 探讨青蒿琥酯 (ART) 对人类三阴乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖、迁移、侵袭和细胞周期的作用及其对 DNA 损伤反应通路蛋白磷酸化的影响。

方法 MTT 法检测 ART 对 MDA-MB-231 细胞增殖情况的影响,结晶紫染色法观察细胞形态、数量变化;细胞划痕实验及 Transwell 实验分别检测 ART 对细胞迁移及侵袭能力的影响;流式细胞术检测 ART 对细胞周期的影响;Western blotting 检测 DNA 损伤反应通路相关的磷酸化蛋白 γ H2AX(S139)、phospho-ATM(S1981)、phospho-CHK2(T68)的水平。

结果 与对照组相比,实验组 MDA-MB-231 细胞的增殖受到抑制,并失去原有细胞形态,实验组迁移细胞数量明显减少,侵袭细胞数量显著减少,实验组 G2/M 期细胞数显著增加,且磷酸化蛋白 γ H2AX(S139)、phospho-ATM(S1981)、phospho-CHK2(T68)的量剂量依赖性增高。

结论 ART 能够抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭,并使该细胞阻滞于 G2/M 期,可能与 γ H2AX(S139)、phospho-ATM(S1981)、phospho-CHK2(T68)等蛋白的激活引起的 DNA 损伤反应通路的激活有关。

PU-177

吸烟与男性精液参数、精子 DNA 完整性相关性的研究

曹宪振 李高驰 白江涛 魏凤香
深圳市龙岗区妇幼保健院

目的 探讨吸烟对男性精液参数、精子 DNA 完整性的影响。

方法 将 2018 年 1 月-10 月来我院就诊的 200 名不育患者分为吸烟组 128 人和非吸烟组 72 人。采用 BEION S3 精子动态分析仪检测精液常规，采用精子染色质扩散法进行精子 DNA 完整性分析。

结果 吸烟组的精液量、精液 pH 值与非吸烟组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；吸烟组的精子密度、活动率、精子形态和精子 DNA 完整性与非吸烟组比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论 吸烟对男性精子密度、活动率、精子形态和 DNA 完整性有一定影响，是造成男性不育的原因之一。

PU-178

X/Y 染色体不平衡易位一家系临床分析

丛潇怡
龙岗妇幼保健院

目的 探讨 X/Y 染色体不平衡易位患者的临床特征。

方法 利用染色体 G 显带技术、染色体 C 显带技术以及微阵列比较基因组杂交技术 (array-CGH)，结合患儿的临床表现，探讨此类患者以及家系中其他成员的临床特征。

结果 患儿染色体核型结果为 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11.21)pat。

结论 X 染色体异常可引起女性生长发育迟缓、性腺发育异常等。array-CGH 在染色体异常中具有更高的检出率和分辨率。

PU-179

以性早熟为主诉的 Myhre 综合征一例并文献复习

孙辉 吴海瑛 谢蓉 王凤云 陈秀丽
苏州大学附属儿童医院

目的 对 Myhre 综合征 (MS) 进行临床特点和遗传学分析。

方法 报道 1 例 XX 年 X 月 XXX 医院收治的以“性早熟”为主诉的 MS 患者的临床表现及基因检测结果并复习相关文献。

结果 患儿女，9 岁，因双侧乳房增大一年就诊。有发育迟缓，耳聋，小手，关节活动受限，特殊面容（下颌前突，睑裂狭小，鼻根低平，上唇薄）。基因检测发现 SMAD4 基因存在错义变异 (Ile500Val)，为新生变异。检索文献，到目前为止，已报道的 MS 患儿有 82 例，包括我们的病例，13 例患者被报道有早发育表现。此外，还有 5 例青春期延迟，3 例继发性闭经，14 例男性隐睾患者被报道。

结论 性发育异常是 MS 的常见表现，需重视对下丘脑-垂体-性腺轴的评估。

PU-180

医院对外送全外显子测序结果进行本地重分析二例

袁德健 黄钧 严提珍 罗世强 蔡稔 李宏
柳州市妇幼保健院

目的 本院遗传科接诊高度近视、儿童癫痫患者各一例，外送公司回馈报告为阴性，本院人员获取原始测序数据并进行重分析，以期获得阳性结果。

病例描述 1) 高度近视先证者 25 岁，本人幼年就开始就有高度近视，且姐姐 1 人、妹妹 2 人、外甥女 2 人、父亲均为先天高度近视患者，屈光度均小于 -6D，患者期望找出病因指导二胎生育；2) 癫痫患儿 2 岁，初步诊断为脑性瘫痪、癫痫、小头畸形、发育迟缓等。

方法 两例样本分别外送两家不同测序公司。两个家庭送检模式均为 Trio 三人核心家系全外测序。

1) 高度近视家系用的是探针捕获进行测序，但只针对近 4 千个在 OMIM 中较明确的致病基因；2) 癫痫患儿三人全外则用的常规近 2 万个基因的全外显子捕获测序。本院分析人员从公司获取两核心家系的 fastq 原始数据后，使用 Speedseq 获取 VCF 突变列表，结合 TGEX、EXOMISER 等软件联合分析找到致病突变。

结果 本院分析人员重分析分析后，1) 在高度近视家系找到 ARRX 基因上 c.669C>G 致病无义突变，ARRX 与高度近视 26 型相关；2) 而癫痫患儿找到 FOXP1 基因上一个 De Novo 的 c.256delC 已知致病移码突变，该基因是非典型 Rett 综合征相关基因。所有重分析的结果均可以解释患者临床表型，并且都进行了家系的一代测序验证，遗传模式皆相符。经过分析发现漏检的原因有：ARRX 与高度近视报道文章极少，所以被公司遗漏；而癫痫患儿的致病突变的区域测序深度太浅，被公司分析人员过滤掉。

结论 公司在分析数据时，考虑除了手工挑点外，应该还需其他手段进行相互验证，防治主观漏检；遗传咨询师在挑点时应注意过滤设置的参数不宜过低，避免由于测序质量和捕获效率的问题而漏检。同时，医院等单位在前期没有高通量测序平台、IT 生信平台的情况下，本地安排一名分析人员对外送测序的下机结果进行适当的质量控制是必要的、有效的且经济的选择。

PU-181

一例脑桥小脑发育不全 6 型引产胎儿的基因型和产前临床表型分析

刘月芳 金鑫 程龙飞 张舒 翁晓菁 潘琼
淮安市妇幼保健院

目的 对一例产前超声和核磁共振均显示小脑发育不良、侧脑室增宽的引产胎儿进行全外显子组测序并对基因检测，并分析基因型与临床表型的关系。

方法 取引产胎儿皮肤组织和其父母的外周血提取 DNA 进行全外显子测序筛选可疑致病性突变位点，Sanger 测序对可疑致病位点进行验证。

结果 产前超声提示胎儿 NT 增厚，侧脑室增宽，室间隔缺损，核磁共振提示胎儿幕下脑发育不良，基因芯片检测未发现染色体拷贝数异常，全外显子测序检测到先证者携带常染色体隐性遗传脑桥小脑发育不全 6 型的致病基因 RARS2 的 c.1A>G 和 c.1564G>A 的复合杂合突变，c.1A>G 为一个已知致病突变，c.1564G>A 为错义突变，尚未被文献报道过为临床意义未明的突变，经家系验证后两个位点分别遗传于父母，经 SIFT 和 PolyPhen 等软件对其进行蛋白质功能预测，结果均为有害。该位点在人群中发生频率极低。

结论 RARS2 的 c.1A>G 和 c.1564G>A 的复合杂合突变可能是该先证者的发病原因，本研究结果扩大了 RARS2 基因的致病突变谱和脑桥小脑发育不全 6 型的产前临床表现。

PU-182

抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子联合检测在类风湿性关节炎诊断中的应用价值

葛君琍
宝鸡高新人民医院

目的 探讨抗环瓜氨酸肽（抗-CCP）抗体、类风湿因子（RF）联合检测对类风湿关节炎（RA）的临床应用价值。

方法 选取类风湿性关节炎患者 117 例为类风湿关节炎组，其他自身免疫病患者 86 例和正常健康体检者 120 例为对照组。检测抗-CCP、RF 均采用免疫比浊法。

结果 RA 组的抗-CCP 和 RF 的阳性率均高于自身免疫组和健康对照组（ $P<0.05$ ）。自身免疫组的抗-CCP 和 RF 的阳性率高于健康对照组（ $P<0.05$ ）。RA 组抗-CCP 和 RF 二者联合检测的阳性率明显高于其余两组（ $P<0.05$ ），抗-CCP 灵敏度为 78.4%、特异性为 95.6%，RF 灵敏度为 82.1%、特异度为 82.5%；二者联合检测，灵敏度为 78.6%、特异度为 97.6%。

结论 RF 与抗-CCP 抗体联合检测有利于提高 RA 检测的阳性率，对 RA 诊断及早期诊断具有重要的临床意义。

PU-183

2 例罕见地中海贫血病例分析

黄钧
柳州市妇幼保健院

目的 对 2 例疑似罕见地中海贫血病例进行分析。

方法 用 EDTA 抗凝管采集 2 例患者外周血，并采用高效液相色谱(HPLC)、印迹杂交技术、Gap-PCR 技术、多重链接探针扩增技术(MLPA)、Sanger 测序对其 α 基因和 β 基因进行检测。

结果 2 名患者在高效液相色谱(HPLC)中 S 窗口发现一个异常血红蛋白峰，其余血红蛋白含量在正常范围内，并在二次确认实验中结果保持一致。在 Sanger 测序中，均检测到 HBA1 上 c.55A>G（p.Gly18Arg）杂合变异，该错义变异会导致异常血红蛋白 Hb Handsworth 的产生。在其它检测中均未发现异常。

结论 当病人表型与常规基因检测结果不符合时，可以根据表型进行下一步的罕见基因型检测。Hb Handsworth 和 Hb S 都属于罕见变异，罕见的地贫基因型检测可以检出二者，并且能够正确区分，可以给予患者正确的遗传咨询。

PU-184

Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling in a series of 46,XX males

岳发贵 姜雨婷 张红国 刘睿智
First Hospital Jilin University

Objective 46,XX male syndrome is an infrequent genetic disorder in clinic. The prevalence of this syndrome is approximately 1 in 20,000–25,000 male. There are usually three phenotypic manifestations: (1) classic XX males with infertility presenting normal male internal and external genitalia; (2) XX males with ambiguous genitalia presenting apparently external genital

ambiguities at birth, such as hypospadias, micropenis, or hyperclitoridy; (3) XX true hermaphrodites presenting with internal or external genital ambiguities at birth.

In this study, we report eight cases of 46 XX men presenting with infertility and make a literature review of similar cases aiming to offer a comprehensive approach for managing this rare genetic disorder.

Methods Subjects: From 2015 to 2017, eight Chinese male accepted the infertility consultation in the Center for Reproductive Medicine and Center for Prenatal Diagnosis of First Hospital of Jilin University because of regular unprotected coitus and no pregnancy. The physical and routine clinical examinations are listed in Table 1. All the patients were finally diagnosed as azoospermia according to the semen routine examination.

Karyotype analysis: The conventional G-banding techniques were applied on the cultured peripheral blood cells for chromosomal karyotyping analysis. We described all the chromosomal karyotypes according to the ISCN 2016 nomenclature.

AZF microdeletion analysis: Microdeletions in AZF region were detected using polymerase chain reaction (PCR) technique as previously described. The detection of AZF microdeletions was performed by multiplex polymerase chain reaction (PCR). Nine specific sequence-tagged sites were mapped in the AZF region, including SY84 and SY86 for AZFa, SY27, SY134 and SY143 for AZFb, SY 157, SY254 and SY255 for AZFc, SY152 for AZFd.

FISH procedure FISH specific for chromosome Y was performed on metaphase slides for the patient to further confirm the existence of SRY through the standard operating protocol (Cytocell Technologies, Cambridge, UK). The detecting probes are as follows: red labeled sex-determining region Y (SRY) probe with two non-overlapping probes, the green labeled probe for heterochromatic region (DYZ1) in Yq12 and an alphoid probe for X centromere (DXZ1)

Sanger sequencing: Some critical genes involved in sex differentiation except SRY were as follows: RSPO1, DAX1, SOX9, SOX3, SOX10, ROCK1, and DMRT. For the SRY-negative patient, the patient was sequenced on an ABI 3730xl DNA analyzer (Applied Biosystems) and carried out by BGI in Beijing, China.

Results Cytogenetic G-banding and AZF microdeletion analysis showed all patients had 46,XX karyotypes and AZFa+b+c microdeletion. For P1 to P7, FISH analysis showed that the SRY gene is located on the distal tip of the short arm of the X chromosome. But for P8, the molecular analysis revealed the absence of the SRY gene. The subsequent sequencing on P8 indicated that DAX1 got a homozygous mutation c.498G>A p.(R166R), but no mutations of RSPO1, SOX9, SOX3, SOX10, ROCK1, and DMRT genes were detected.

Conclusions Herein, we described eight azoospermic 46,XX males who presented complete male genitalia and masculinization: seven presented SRY-positive and one presented SRY-negative with a homozygous DAX1 mutation, c.498G>A p.(R166R), which was not reported before in the SRY-negative 46,XX males. Our report supports a role for DAX1 in testis differentiation in the XX gonad, which would offer a better genetic counseling for the patient. And for the 46,XX male, we recommend the combined applications of AZF microdeletion analysis, variations of SRY and hot spot genes detection could be recommended for first-tier approach.

PU-185

Two Heterozygous Mutations in ERCC6 gene Lead to Cockayne Syndrome in a Chinese Patient

向菁菁 张芹 刘英华 唐慧 王挺 李红

The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University

Objective To diagnose and explore the genetic etiology in a Chinese patient suspected to have Cockayne syndrome (CS).

Methods Clinical examination and molecular genetic testing using whole exome sequencing (WES) and Sanger sequencing were performed.

Results Clinical examination showed developmental delay, progressive neurologic dysfunction and premature aging. Two compound heterozygous mutations of *ERCC6* gene including a known paternal nonsense mutation (c.643G>T, p.E215*) and a novel maternal short insertion and deletion mutation (c.1614_c.1616delGACinsAAACGTCTT, p.K538_T539delinsKNVF) were detected by WES in the proband and confirmed by Sanger sequencing. Therefore, the patient was diagnosed with CS type 1. And the result of prenatal diagnosis revealed that the fetus of the patient's mother only carries the c.1614_c.1616delGACinsAAACGTCTT variant.

Conclusion Our study emphasized the value of WES in clinical diagnosis, and enriched the known mutation spectrum of *ERCC6* gene.

PU-186

全外显子测序检测一例 *Tp63* 突变导致的缺指（趾）-外胚层发育不良-唇腭裂综合征

刘月芳 程龙飞 翁晓菁 金鑫 颜楠楠 王慧 潘琼
淮安市妇幼保健院

目的 对一例疑似缺指（趾）-外胚层发育不良-唇腭裂综合征男性引产胎儿进行基因突变检测。

方法 抽取先证者及其父母的血液提取 DNA 进行全外显子测序筛选可疑致病性突变位点，Sanger 测序对可疑致病位点进行验证。

结果 检测到先证者中 *Tp63*c.673C>T 杂合错义突变，父母均为野生型，该突变曾被报道导致手裂/足裂畸形。

结论 *Tp63* 的 c.673C>T 杂合错义突变是该先证者的发病原因，本研究结果为该病的遗传咨询和分子诊断提供了依据，并扩大了该突变导致的临床表现谱。

PU-187

遗传学异常男性显微取精结合微量精子冷冻助孕结局

张志宏 刘祥印 刘睿智
吉林大学第一医院

目的 研究染色体异常、AZFc 缺失患者，经睾丸切开显微取精术后，应用微量精子冷冻技术冷冻精子的必要性，并探讨其生育结局。为此类患者获得血亲后代以及该技术的临床应用提供现实依据。

方法 对男性梗阻性无精子症患者，进行染色体、AZF 基因检测，并进行临床评估，再进行显微取精手术。在显微镜下行睾丸切开，显微取精手术，选择较粗的曲细精管，在培养液中切割，在显微镜下寻找精子。自制微量精子冷冻载体，对于显微取精手术获得的精子，与精子冷冻液混合，置于微量精子冷冻载体上，置于液氮中进行冷冻保存。女方应用常规超长方案超促排卵，取卵日在 B 超引导下取卵术，获得卵子后行体外培养。同时，制作卵胞浆内单精子显微注射（ICSI）皿，将解冻微量冷冻的精子直接解冻于 ICSI 皿中，应用胰蛋白酶去除颗粒细胞，行 ICSI 注射，受精卵体外培养，选择优质胚胎冷冻，非优质胚胎囊胚培养，形成囊胚后冷冻。于解冻周期，解冻卵裂期或囊胚进行移植。

结果 经检查发现 4 例非嵌合型 47,XXY, 1 例 46,XX/46,XY, 3 例 AZFc 区缺失患者，其缺失位点一个患者为 SY254、SY255 缺失；第二个患者为 SY254、SY255、SY152、SY153、SY157、SY239、SY242、SY856、SY2713、SY2900、SY2928 缺失；第三个患者为 SY254、SY255、SY152、SY153、SY157、SY239、SY242、SY856、SY1191、SY2713、SY2900、SY2928 缺失。显微取精手术后成功获得精子，经微量精子冷冻后均获得可用精子，并形成胚胎移植。其中 5 例患者妻子获得临床妊娠，2 例生化妊娠，1 例未妊娠。

结论 对于染色体异常、AZFc 区缺失患者,可采用显微取精的方法获得精子,利用微量精子冷冻技术进行精子保存,可减少因取卵当日无法获得精子,而造成的卵子冷冻。此类患者,可通过显微取精结合微量精子冷冻技术,使其妻子获得成功妊娠。

PU-188

一个 Lymphedema-distichiasis 综合征家系基因-表型分析研究

刘月芳 颜楠楠 金鑫 潘琼
淮安市妇幼保健院

目的 分析一个主要临床表现为腭裂的淋巴水肿-双行睫综合征 (Lymphedema-distichiasis, LDS) 家系的临床表型和基因型关系。

方法 收集家系 LDS 患者的临床资料,采集患者的血液样本提取 DNA 和蛋白,运用全外显子组测序技术检测腭裂相关基因,一代 Sanger 测序技术进行验证和 Westernblot 技术进行蛋白表达量的检测。

结果 先证者,男,9岁,主要临床表现为腭裂和轻度双行睫;先证者母亲,女,31岁,现已孕22周,腭裂,轻度双行睫,B超提示NT增厚;胎儿B超提示NT增厚。通过全外显子组测序技术和一代测序验证发现并确定新的 FOXC2 c.177C>G 无义突变,Westernblot 验证该突变导致 Foxc2 蛋白表达量明显下降,确诊为 LDS。对先证者母亲进行羊水穿刺提取 DNA 进行产前单基因病检测,确定胎儿为该突变携带者。

结论 FOXC2 c.177C>G 无义突变是首次被报道的致病性突变,可导致 Foxc2 表达量明显下降。文献报道 LDS 临床表现具有很大的差异性,本家系的 LDS 患者主要临床表现为轻度双行睫伴腭裂。此外结合文献发现 Foxc2 表达量下降和 NT 增厚有一定的关系,扩大了与 NT 增厚相关的基因谱。

PU-189

异常血红蛋白 Hb broomhill 的分子诊断及血液学特征分析

杜丽 王继成 秦丹卿 郭浩 姚翠泽 袁腾龙 尹爱华
广东省妇幼保健院

目的 对异常血红蛋白 Hb broomhill 进行基因诊断并分析其血液学特征,为临床遗传咨询提供指导。

方法 对 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在广东省妇幼保健院医学遗传中心就诊的异常血红蛋白 Hb broomhill 病例进行分析。应用血常规检测和血红蛋白电泳进行血液学指标分析,使用 gap-PCR、PCR-RDB 和 DNA 测序方法对所有提取的 DNA 标本进行 $\alpha\beta$ 珠蛋白基因的鉴定。

结果 经基因检测,1 例病例为单纯的 Hb broomhill 杂合子,其红细胞参数轻度降低,血红蛋白电泳提示 35.5% 的异常血红蛋白带。2 例为 Hb broomhill 复合东南亚型 α 地中海贫血,表现为降低的红细胞参数和 34.6-46.3% 的异常血红蛋白带。

结论 Hb broomhill 是 $\alpha 1$ 珠蛋白基因 c.343 C>G (codon 141 CCC>GCC) 突变导致的异常血红蛋白,复合 α 地中海贫血时不会明显加重 α 地中海贫血的临床表型。血红蛋白电泳检测时异常血红蛋白 Hb broomhill 带与血红蛋白 A 带重叠易导致血红电泳定量不准确,导致降低的 HbA2 显示为增高 (>3.5%),导致误诊。

PU-190

微小 RNA 差异表达与胚胎质量关系研究

偶健
苏州市立医院本部

目的 探讨微小 RNA (miRNA) 差异表达与胚胎质量的相关性, 为胚胎植入前选择提供新的依据。

方法 针对 8 个囊胚样本采用 TaqMan 微小 RNA 阵列 (MicroRNA Array) 平台进行胚胎 miRNA 检测。再选择 56 个废弃囊胚采用二代测序平台进行胚胎染色体异常检测, 同时针对筛选的五种 miRNA 进行逆转录 PCR (RT-PCR) 检测。

结果 前期针对 8 个囊胚样本进行基于 TaqMan? Array Human MicroRNA A+B Cards Set v3.0 的 miRNA 表达谱检测, 发现 mir-720, mir-372, mir-886-3p, 和 mir-512-3p 表达量较高, mir-145 虽然表达量较低, 但前期研究发现可能与早期胚胎发育相关, 筛选此五种 miRNA 在 56 个废弃囊胚中进一步检测, 结果显示 mir-886-3p 在染色体正常组中显著低表达, mir-145 在染色体正常组中虽然没有显著低表达, 但以相对表达量数值 9 作为阈值, 其以上均未见 PGT 正常结果。同样 mir-886-3p 以相对表达量数值 3 作为阈值, 其以上也均未见 PGT 正常结果。

结论 特定的 miRNA 表达差异与胚胎染色体异常有相关性。有可能作为一种新的生物标记, 在未来成为更好的胚胎选择方案。

PU-191

POLG 基因突变所致线粒体病五例报道

赵旭彤
北京大学第一医院

目的 报道线粒体 DNA γ -多聚酶基因 (POLG) 突变所致线粒体病的临床、病理和基因改变特点。

方法 回顾性分析 2012 年 4 月至 2018 年 1 月在北京大学第一医院就诊的来自不同家系的 5 例线粒体病患者的临床资料, 对患者进行肌肉/神经活体组织检查 (活检) 和靶向二代测序基因检测。

结果 5 例患者中男性 3 例, 女性 2 例。2 例显性遗传, 3 例呈散发或隐性遗传。发病年龄在 15~40 岁之间, 病程 1~26 年。其中 1 例表现为不典型 SANDO (感觉性共济失调神经病伴构音障碍及眼外肌麻痹) 综合征伴随心脏预激综合征; 有 2 例和 1 例分别表现为常染色体显性和隐性遗传性进行性眼外肌瘫痪叠加综合征; 1 例表现为认知发育延迟伴感觉神经病。伴随肌肉损害的 4 例患者肌活检均可见线粒体肌病的病理改变。表现为认知发育延迟伴感觉共济失调神经病患者的腓肠神经活检示慢性轴索性神经病。POLG 基因在 3 例散发/隐性遗传患者为复合杂合突变, 2 例显性遗传患者为单一杂合突变。其中 c.914G>A、c.924G>T、c.1612G>T、c.1613A>T、c.1790 G>A 和 c.3002delG 为尚未报道的新突变。

结论 POLG 基因突变可导致不同的临床谱系。在 POLG 相关的线粒体神经肌肉病中, 眼外肌瘫痪、肢体力弱和感觉轴索性周围神经病常见。新发现的 POLG 基因突变扩展了该基因的突变谱。

PU-192

Cardio-facio-cutaneous 综合征 MAP2K1 基因新发突变一例

袁海明 陈彭亮 刘建新 彭倩 黄玉玲
东莞市妇幼保健院

目的 探讨 MAP2K1 基因变异导致的 Cardio-facio-cutaneous 综合征 (CFC) 基因型与表型的关系。

方法 收集先证者及其父母外周血, 提取基因组 DNA, 采用全外显子测序技术对先证者进行检测分析, 并应用 Sanger 测序技术对先证者及父母进行验证。

结果 先证者为 1 岁 4 个月中国男性患儿, 临床表型为矮小身材, 精神运动发育迟缓, 相对大头畸形, 特殊面容和先天性心脏病。全外显子测序检测到患儿 MAP2K1 基因第 3 号外显子发生杂合错义突变 NM_002755.3 (MAP2K1):c. 389A>G (p.Tyr130Cys) (GRCh37/hg19), 经 Sanger 验证证实了该变异, 且为新发突变。根据 ACMG/AMP 指南判定为临床致病性变异, 为患儿致病原因。

结论 我们比较了该患儿与以往报道的该基因变异患儿的临床表型, 发现该患儿有行为异常、睡眠问题, 这在以往的文献中未有报道, 而并未表现出以往文献报道的最为常见的严重喂养困难, 我们的病例丰富了 MAP2K1 基因变异导致的临床表型谱。

PU-193

一例单纯 17q25.3 拷贝数重复导致智力落后, 全面性发育迟缓和多发性先天异常

王清明 李巧仪 徐秋红 刘彦慧 袁海明
东莞市妇幼保健院

目的 探讨单纯 17q25.3 拷贝数重复的临床特征, 遗传方式及基因型与表型的联系。

方法 应用全外显子测序 (Whole exome sequencing, WES)、染色体微阵列 (Chromosomal microarray analysis, CMA)、核型分析、荧光原位杂交 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 技术联合对先证者及其家系成员进行分析。

结果 先证者为一名 4 岁多发性先天异常的中国男性患儿。WES 和 CMA 检测鉴定了 17q25.3→qter 区域发生 5.7Mb 拷贝数重复, 为患儿致病原因。经 FISH 检测证实该拷贝数重复是遗传自携带该片段平衡易位的母亲, 对家系成员进一步检测发现, 先证者外婆为该片段平衡易位携带者, 且生育三个健康子女, 无不良妊娠史, 舅舅也为该片段平衡易位携带者, 但小姨完全正常。

结论 结合以往报道, 本文丰富了单纯 17q25.3 拷贝数重复的临床表型谱主要为全面性发育迟缓, 矮小, 智力落后, 脑发育不良, 小头, 特殊面容, 肌张力低下, 注意力缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), 共济失调, 骨骼和心血管异常等, 也为该区域拷贝数重复的遗传咨询提供了指导, 并初步探讨了 P4HB、ACTG1、BAIAP2 及 TBCD 基因为 17q25.3 拷贝数重复候选基因。

PU-194

一家庭生育两例 prader-willi 综合征: 经验和教训

张开慧 宋丽 律玉强 高敏 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Prader-Willi 综合征 (PWS, OMIM 176270) 是最早被证实涉及基因组印记的遗传性疾病, 为父源 15 号染色体 11.2-q13 区域的印记基因缺陷所导致的复杂、多系统异常遗传病。遗传机制包括父

源缺失（70%）、母源单亲二倍体（25%）及印记缺失（罕见）等。该病主要为散发新生病例，绝少由父母遗传而来。本研究对连续生育两例反应差、吃奶差的新生儿，均在新生儿期夭折的一家系进行了临床特点、家系和遗传学分析，明确诊断。

方法 对 2017 年 2 月本院 NICU 一例吃奶差、反应差、肌张力低下的一患儿的临床表现、实验室检查及病史进行了回顾性分析，同时应用染色体核型分析、MS-MLPA、SNP 基因芯片、新一代测序技术，对该家系进行遗传学分析，并对其进行了详细的家系遗传学调查、分析及遗传咨询。

结果 先证者，男，4 天，严重的肌张力减退表现、反应差、吸奶差，喂养困难，耳位低，隐睾，皮肤白皙，生后 10 天，因极度喂养困难家长放弃治疗而死亡。父母非近亲结婚，曾生育一女，出生时与患儿表型极为相似，亦在新生儿期夭折。母亲自述，两个孕期胎动均较少。遗传学检测提示患者 15 号染色体 q11.2-q13 区带发生 417Kbp 缺失[arr15q11.2(24,963,375-25,380,656)*1]，且存在异常甲基化（100%），提示为父源缺失，该区段内含 SNRPN 与 PWS 相关的印记基因。结合临床诊断为 Prader-Willi 综合征。父亲和祖母分别携带该区段缺失。

结论 该患儿为 Prader-Willi 综合征患者，是由 15q11.2-q13 区带发生父源性缺失引起的，父亲和祖母分别携带该区段缺失。这是国内首次报道 PWS 印记中心缺失由父亲遗传而来，该缺失在三代中都存在，该家庭再次生育 PWS 患儿的机率为 50%。

PU-195

Application of different molecular diagnostic techniques in diagnosis of two patients with PWS syndrome

李淑娜

Zhu Hai Municipal Maternal and Child Healthcare Hospital

Objective Through the use of different molecular diagnostic methods, two cases of PWS syndrome patients and their direct relatives were analyzed to compare the advantages and disadvantages of the two different molecular diagnostic methods in the diagnosis of the same kind of hereditary disease. Then the most convenient and efficient diagnostic methods for the diagnosis of genetic disease would be discover.

Methods Preliminary analysis of chromosomes for patient A was used chromosome microarray analysis, followed by pedigree analysis of chromosomes of patient A and its parents using G-banding analysis and DNA methylation assays; analysis of patient B using chromosome microarray for a preliminary analysis was performed, and then the pedigree analysis was performed on the chromosomes of patient B and its parents using G-banding method and chromosome microarray analysis in combination with UPD-tool software.

Results Pedigree analysis showed that patient A is a paternal-deficient type PWS and patient B was a maternal UPD type PWS.

Conclusion Rational use of different types of diagnostic methods of molecular genetics to diagnose the same kind but different types of hereditary diseases can get twice the result with half the effort.

PU-196

一个 Weber-Cockayne 型大疱性表皮松懈症的基因诊断

王莉 娄桂予 秦利涛 杨科

河南省人民医院

目的 营养不良型大疱性表皮松懈症（Dystrophic Epidermolysis Bullosa, DEB）是一种表型多样的遗传性皮肤脆性疾病。本研究分析一个常染色体显性遗传营养不良型大疱性表皮松懈症家系的致病基因，揭示先证者严重表型的病因，并以此为依据进行遗传咨询。

方法 对家系患者进行临床检查,提取家系成员(8例患者、4例正常对照)基因组 DNA,采用外显子目标区域捕获技术对先证者进行基因突变分析,并对可疑突变进行家系患者及父母的 Sanger 测序验证及生物信息学预测。

结果 临床资料分析显示家系成员符合常染色体显性遗传方式的大疱型表皮松解症特征,大多数患者仅为胫骨前的单纯瘢痕和指/趾甲的发育不良,而患者 III: 3 表现为泛发性水疱,分布四肢、躯干部;基因分析结果显示该患者同时携带致病基因 COL7A1 c.761 C>T、c.6082 G>C (p.G2028R)、c.7068+2 (IVS91) T>G 三种突变,家系中其余患者仅携带前两种突变;而表型正常的母亲及外祖母为 c.7068+2 T>G 突变携带者。突变 c.6082G>C 曾在美国、日本和中国台北 DEB 病例/家系中报道过。新发突变 c.7068+2 (IVS91) T>G 为经典剪切位点突变,可能会引起部分基因异常表达。

结论 先证者为罕见的常染色体显性突变及常染色体隐性突变并存的营养不良型大疱性表皮松解症,基因检测揭示了其严重表型的分子机制,为其产前诊断提高了可靠依据。

PU-197

III 类错合畸形致病新基因的鉴定及致病机制研究

饶春宝
东莞市儿童医院

目的 分析鉴定 III 类错合畸形致病基因并深入研究其致病机制,为正畸以及正颌手术之外新的治疗途径提供重要线索。

方法 招募 III 类错合畸形患者,通过全外显子测序以及 Sanger 测序,分析鉴定其潜在致病基因,通过慢病毒过表达与转录组测序等探讨其致病机制。

结果 我们招募到一个有 11 个患者的 III 类错合畸形(上颌发育不良)大家系,通过全外显子测序,发现位于 ERLEC1 基因的错义突变 c.1237C>T (p.His413Tyr)与表型共分离。在 80 例散发型样本的 ERLEC1 基因 Sanger 测序中,分别检测到错义突变 c.419C>G、c.419C>T 与 c.1448A>G。以上共计 4 个变异均为罕见错义突变且在物种间保守。免疫组化实验表明 ERLEC1 在上颌中表达。相比于野生型,过表达 ERLEC1 突变体导致 WNT/ β -catenin 信号通路活化,成骨晚期分化相关基因表达显著下调,成骨细胞增殖受抑制。

结论 ERLEC1 是 III 类错合畸形(上颌发育不良)潜在致病基因。ERLEC1 基因突变可能通过促进 WNT/ β -catenin 信号通路而抑制成骨细胞的增殖以及晚期分化,进而参与 III 类错合畸形的形成。

PU-198

IGF2 基因新发突变致宫内发育迟缓及身材矮小 1 例报道及文献复习

黎芳 麻宏伟
中国医科大学附属盛京医院

目的 探讨父源 IGF2 基因突变患儿的临床表现及基因突变的特点。

方法 应用全外显子测序技术对患儿进行全外显子水平突变分析, Sanger 测序法对可能的突变位点进行验证;并复习文献总结 IGF2 基因突变患儿的临床特点。

结果 患儿的临床表现有严重的宫内发育迟缓,出生体重/身长低于平均值的 2 个标准差,且生后无生长追赶,特殊面容有前额突出,小下颌,下颌后缩,耳位低,小指内弯,表型与 Silver-Russell 综合征的临床表型相似,智力发育正常。高通量测序发现该患者 IGF-2 基因存在杂合突变,IGF2 基因剪切区域(第 2 内含子)发现 c.157+5G>A 杂合突变,父母此位点均无突变。经二代测序 bam

图确认此突变位点所在的染色体来自于父亲。目前共报道的 6 种父源 IGF2 基因突变 (p.I66Sfs*93、p.Y26*、p.G34D、p.L37Qfs*31、p.R54Afs*7、p.Ser64Ter) 患儿的临床表现均为宫内发育迟缓, 生后身材矮小及 Silver–Russell 综合征 (SRS) 样临床表现。

结论 父系 IGF2 基因突变可导致宫内发育迟缓, 身材矮小及 SRS 样临床表现。对于宫内发育迟缓及生后身材矮小的患儿应重视 IGF2 基因检测。

PU-199

一例 22 部分三体综合征患儿的表型和遗传学研究

章波
郑州大学附属儿童医院

目的 明确一例发育迟缓伴多发畸形患儿染色体拷贝数变异的性质和来源, 分析其与表型的相关性。

方法 应用 G 显带染色体核型分析以及单核苷酸多态性微阵列芯片 (single nucleotide polymorphism array, SNP array) 技术对患儿及其父母进行检测。

结果 G 显带核型分析结果显示患儿的染色体核型为 46,X,add(Y)(q11.23), 其父母核型均未见异常。SNP array 分析提示患儿在 22q12qter 区存在 21.6Mb 的重复, 其父母未见染色体拷贝数异常。

结论 患儿染色体 22q12qter 区域微重复为新发突变, 可能与患儿智力障碍多发畸形等表型相关。

PU-200

Human ring chromosome registry for cases in the Chinese population re-emphasizing Cytogenomic and clinical heterogeneity and reviewing diagnostic and treatment strategies

胡启平
Guangxi Medical University

Background Constitutional ring chromosomes are rare orphan chromosomal disorders. Ring chromosomes syndrome featuring growth retardation and mild to intermediate intellectual disability is likely caused by the dynamic behavior of ring chromosome through cell cycles. Chromosomal and regional specific phenotypes likely result from segmental losses and gains during the ring formation. Although recent applications of genomic copy number and sequencing analyses revealed various ring chromosome structures from an increasing number of case studies, there was no organized effort for compiling and curating cytogenomic and clinical finding for ring chromosomes.

Methods A web-based interactive ‘Human Ring Chromosome Registry’ using Microsoft Access based relational database was developed to present genetic and phenotypic findings of ring chromosome cases. Chinese ring chromosome cases reported in the literature was reviewed and compiled as a testing data set to validate this registry.

Results A total of 113 cases of ring chromosomes were retrieved in all chromosomes except for chromosomes 16, 17 and 19. The most frequently seen ring chromosomes by a decreasing order of relative frequencies were ring 13 (14%), X (12%), 22 (10%), 15 (9%), 14 (7%), and 18 (7%). Genomic imbalances were detected in 18 out of 19 cases analyzed by microarray or sequencing. Variable clinical manifestations of developmental delay, dysmorphic facial features, intellectual disability, microcephaly, and hypotonia were noted in most autosomal rings. Chromosomal

specific syndromic phenotypes included Wolf-Hirschhorn syndrome in a ring chromosome 4, cri-du-chat syndrome in a ring chromosome 5, epilepsy in ring chromosomes 14 and 20, Turner syndrome in ring chromosome X, and infertility in ring chromosomes 13, 21, 22 and Y. Effective growth hormone supplemental treatment for growth retardation in a ring chromosome 18 was noted.

Conclusions Based on findings from these Chinese ring chromosome cases, guidelines for cytogenomic diagnosis and criteria for case registration were proposed. Further research to define underlying mechanisms of ring chromosome formation and dynamic mosaicism, to delineate the genotype-phenotype correlations, and to develop chromosome therapy for ring chromosomes were discussed.

PU-201

Seven Novel Variants Expanding Spectrum of RPE65-related Leber Congenital Amaurosis in Chinese Population

陈建军

Department of Ophthalmology of Shanghai Tenth People's Hospital and Tongji Eye Institute Tongji University School of Medicine

Leber congenital amaurosis is a genetic early-onset retinal degenerative disorder. Variations in RPE65 encoding the retinoid isomerase enzyme which plays vital role in producing of chromophore to form the visual pigment in the retinal photoreceptor cells, have been identified in LCA. Targeted exome sequencing and/or Sanger sequencing were employed to identify variations in RPE65 gene, intra-familial co-segregation analysis if DNA are available, and in silico analyses and splicing assay were used to evaluate their pathogenicity. Genetic analysis revealed fifteen different RPE65 variations in fourteen pedigrees, including one splicing site variation, one frameshift variation, three nonsense variations and ten missense variations, and of the identified RPE65 variations seven are novel associated with LCA, including five missense variants (c.124C>T, c.149T>C, c.340A>C, c.425A>G, and c.1399C>G) and two InDel (Insertions or deletions) variants (c.858+1delG and c.1181_1182insT). In vitro splicing assay was performed to evaluate functional impact on RNA splicing of novel mutations if two of three in silico analyses were predicated as the non-pathogenic in protein level. Among these fifteen variants, fourteen were classified as 'pathogenic variants', and a variant (c.124C>T) was 'variants with uncertain significance' according to standards and guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics. These data of our study expand spectrum of RPE65-related Leber Congenital Amaurosis in Chinese population and potentially facilitate its clinical implement.

PU-202

男性不育 Y 染色体微缺失高通量测序检测扩大缺失家系一例

刘祥印 张志宏 刘睿智

吉林大学第一医院

目的 报道利用新检测技术高通量测序方法发现 Y 染色体微缺失并扩大缺失家系一例。并评估该高通量测序法的准确性和可靠性。

方法 我们应用新的高分辨率的高通量测序方法检测 Y 染色体微缺失等结构异常, 以便发现传统 STS-PCR 法不能发现的异常类型。并对患者进行精液分析、G 显带染色体核型分析、STS-PCR 法检测。STS 位点包括 sY84, sY86, sY127, sY134, sY143, sY254 和 sY255。sY14 和 ZFX/Y 是内参对照。

结果 G 显带染色体核型分析显示, 患者妻子染色体核型正常, 其父亲染色体核型正常, 患者的核型为异常结果(45,X[48%]/46,XY[52%])。患者的精液分析结果显示, 为无精子症。STS-PCR 法检测发现 sY127, sY134, sY143, sY254 和 sY255 缺失, 而其父亲的 STS-PCR 法检测结果未见缺失。高通量测序法检测显示, 患者的结果为 AZFb+c (yel4 to Yq terminal) 缺失, 涵盖区域为 nt 20099846 到 28365090 (大约 8.3 Mb)。其父亲的结果为 b1/b3 缺失合并 gr/gr 重复, 分别是 1.6 Mb (nt 24164717-25665550) 和 1.6 Mb (nt 24943305-26577055)。

结论 高通量测序法检测 Y 染色体微缺失是一种可替代 STS-PCR 法的技术, 并能提供高分辨率的缺失区域和大小。Y 染色体微缺失等结构异常可能会导致男性子代扩大缺失, 进而影响精子生成导致生精障碍。

PU-203

1 例 Peutz-Jeghers 综合征患者 STK11 基因新生突变的鉴定及分析

林炎鸿 刘伊楚 严爱贞 兰风华 王志红
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对 1 例表现为多发性结肠息肉、皮肤色素沉着斑, 临床疑诊 Peutz-Jeghers 综合征/黑斑息肉病 (简称 PJS, OMIM: 175200) 患者及其表型正常父母行基因检测以明确诊断并探讨其遗传学病因。

方法 采用全外显子测序技术对先证者外周血 DNA 的全外显子编码区序列进行分析, 寻找 PJ 综合征疑似致病突变, 再通过 Sanger 测序验证突变位点并对先证者父母行基因型分析。

结果 在患者的 STK11 基因第 1 外显子检测到一个未见报道的杂合点突变: c.193 G>T (NM-000455), 使该处原来编码的谷氨酸变为终止密码子, Sanger 测序证实该突变位点。患者的父、母亲 STK11 基因则未检测到突变, 同时 STR 位点连锁分析排除非生物学父母的可能, 符合家系基因型与表型共分离规律。根据 ACMG 指南 (2015 年), 该位点变异为致病性变异 (PVS1+PS2+PM2+PM5+PP3), 且为未见报道的新生突变。

结论 根据患者临床表现、基因分析结果和 PJ 综合征常染色体显性遗传方式, 推测 STK11 基因 c.193 G>T 突变为其致病原因。通过明确该家系分子诊断, 为后续的遗传咨询及产前分子诊断提供了可靠依据。

PU-204

A Chinese pedigree with Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome due to two novel variants of SLC52A2: clinical course and response to Riboflavin

石凯丽¹ 王静敏¹ 石真¹ 延会芳¹ 王小冬³

1.Department of Pediatrics, Peking University First Hospital,
2.Department of Neurology, Children's Hospital of Shanxi 3.Cipher Gene, LCC

Objective Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome (BVVLS), a rare neurological disorder characterized by motor, sensory, and cranial neuropathies, is mainly associated with defective riboflavin transporters encoded by SLC52A2 and SLC52A3. Clinical outcomes have been shown to be improved significantly by high dose riboflavin supplementation. The aim of this study was to identify the genetic causes and further evaluate the clinical course and response to riboflavin in a Chinese pedigree with BVVLS.

Methods Clinical data of the patient was collected and analyzed. Genetic detection was performed to analyze her genetic causes. Follow-up information was obtained by telephone.

Results We report the novel compound heterozygous variants c.1328G>A p.(Cys443Tyr), and c.1022_1023insC p. (Leu341Profs*103) of SLC52A2 in a female proband who presented in our out-patient clinics at the age of one year old with progressive mental and motor regression, breath holding, and brain stem dysfunction including facial weakness, hearing loss, dysphagia. Following high dose riboflavin supplementation, improvements in respiratory insufficiency, mental, motor and bulbar function were observed, but sensorineural hearing loss was not improved. The missense variant site was highly conservative. Both variants were absent from controls in population database gnomAD. Two variants inherited from her mother and father, respectively. Both variants were predicted to be deleterious by Polyphen2, Mutation taster and SIFT, and were classified as likely pathogenetic according to ACMG guideline.

Conclusions Two novel pathogenic variations of SLC52A2 were firstly found from a Chinese pedigree with BVLS. Clinical outcomes could be improved by early diagnosis and riboflavin supplementation.

PU-205

全外显子测序在 β 螺旋蛋白相关性神经变性病家系临床诊断中的应用

汤晓君 兰小平 宋小珍 许无恨 杨永臣 张泓 吴胜男
上海市儿童医院

目的 利用全外显子测序对四例 β 螺旋蛋白相关性神经变性病患者进行精准诊断。

方法 收集患儿及父母的静脉血，应用全外显子测序技术对基因组 DNA 进行变异分析，并采用 Sanger 测序对变异位点进行验证；同时采集患儿的病例资料。

结果 测序结果显示检测到四个 *WDR45* 基因的新发变异。患儿 1 是 16 月龄女孩，主要表现为智力低下及发育迟缓，携带 c.10C>T (p.Gln4*)变异；患儿 2 是一名 3 岁癫痫女孩，携带 c.806del (p.Asp269Valfs*19) 变异；患儿 3 是一名 3 岁女孩，临床表现为发育迟缓伴癫痫，携带 c.976+1G>C 变异；患儿 4 是一名 5 岁癫痫男孩，携带单碱基嵌合变异 c.830+1G>A。其中 c.10C>T 和 c.806del 变异未见文献报道，它们均会导致肽链合成提前终止，多个软件预测为有害变异。根据美国分子遗传和基因组学学院 (ACMG) 指南，将其归为致病变异。

结论 β 螺旋蛋白相关性神经变性病是由 *WDR45* 基因突变引起的 X 连锁显性遗传疾病，该病临床表型多样且早期 MRI 结果不典型，因此，全外显子测序是一种有效的手段用于 β 螺旋蛋白相关性神经变性病的辅助诊断。本研究揭示了 *WDR45* 基因新的变异位点，丰富了基因变异数据库，为该病的诊断和治疗提供了新思路。

PU-206

应用全外显子测序检测胎儿囊性肾病的致病突变

周静 马定远 刘安 李璃 罗春玉
南京市妇幼保健院

目的 检测 6 例囊性肾病胎儿的致病基因突变，对基因突变位点及其致病性进行鉴定，为家属提供遗传咨询和产前诊断的可能。

方法 对超声检测为囊性肾病、CMA 检测未见异常的胎儿标本进行全外显子测序, 寻找可能致病基因的突变位点; Sanger 测序验证胎儿及其家系成员的突变情况; 生物信息学分析突变位点蛋白结构及功能的改变。

结果 胎儿 1 PKHD1 基因存在 c.5869G>A 和 c.9455delA 复合杂合突变。c.5869G>A 突变为错义突变, 可导致氨基酸序列发生 p.Asp1957Asn 改变, 评估该突变为可能致病的突变, 该突变遗传自胎儿父亲。c.9455delA 为移码突变, 可导致氨基酸序列发生 p.Asn3152ThrfsX10 改变, 评估该突变为致病性突变, 该突变遗传自胎儿母亲。胎儿 2、3、4 未检测到明确致病突变。胎儿 5 HNF1B 基因存在 c.826C>T 杂合突变, 该突变为无义突变, 可致氨基酸序列发生 p.Arg276X 改变, 评估该突变为致病性的突变, 该突变为胎儿新发突变。胎儿 6 HNF1B 基因存在 c.1318G>T 杂合, 该突变为无义突变, 可致氨基酸序列发生 p.Gly440X 改变, 评估该突变为致病突变, 该突变为胎儿新发突变。

结论 对囊性肾病可以运用全外显子进行检测, 筛选出候选突变后进行一代测序验证, 并对家系进行遗传分析, 有助于遗传咨询和再次妊娠的产前诊断。

PU-207

A novel, missense mutation of the FLNC gene, associated with hypertrophic cardiomyopathy in a Chinese family

秦显雨

Guangdong provincial people's hospital

Background Mutations in the FLNC gene are linked to hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and increase the risk of ventricular arrhythmia and sudden death. Cell-based studies have indicated that these mutations result in cytoplasmic protein aggregations but it is not known whether findings from myoblasts translate to human cardiomyocytes. The first objective is to identify a novel, missense mutation in the FLNC gene in a Chinese family with hypertrophic cardiomyopathy. The second objective is to study the pathogenic mechanism in human cardiomyocytes (AC16 cells).

Methods The subject had familial HCM of unknown cause. Genetic screening of the proband, two affected family members and two controls was performed using next generation sequencing and data was confirmed by Sanger sequencing. Next generation sequencing identified a variant (FLNC c.G5935A (p.A1979T)) in the gene that encodes the sarcomeric protein, filamin C, which segregates with the disease in this family. We used online tools to analyze the conservation of the mutant amino acid and the structural effects of the mutation in the protein. Then the FLNC mutant and wild type genes were introduced into AC16 cells (human cardiomyocytes). We used a western blot to analyze the prevalence of filamin C in subcellular fractions and used the confocal microscope to observe the subcellular distribution of the protein.

Results The conservation of the mutant amino acid is highly conserved. Compared to wild-type FLNC, in protein structures the mutant FLNC shows bigger residue and the loss of hydrophobic interactions. The FLNC A1979T mutation is a novel, missense mutation associated with HCM. Filamin C expression levels were equivalent in both wild type and p.A1979T cardiomyocytes. Wild type filamin C expression resulted in a cytoplasmic distribution and absence of aggregate formation. However, expression of the mutant protein resulted in cytoplasmic protein aggregations.

Conclusions The FLNC A1979T mutation is a new pathogenic variant associated with HCM. In the AC16 cell model it reproduces key cellular features of other HCM-associated FLNC mutations. We propose that sudden cardiac death in the family that harbored the FLNC mutation results from incidental malignant arrhythmias.

PU-208

MaReCs 技术应用于染色体平衡易位携带者胚胎植入前遗传学检测的临床分析

黄秋香¹ 王志红² 刘芸¹ 林春丽¹ 陈智鏢¹ 刘智任¹ 曾健² 黄吴键¹ 毛丽华¹ 何凌云¹

1.福建医科大学福总临床医学院（第九〇〇医院）/厦门大学附属东方医院妇产科生殖中心（第九〇〇医院）

2.福建医科大学福总临床医学院（第九〇〇医院）/厦门大学附属东方医院临床遗传与实验医学科（第九〇〇医院）

目的 探讨等位基因映射识别胚胎平衡易位携带状态技术（MaReCs）在胚胎植入前遗传学检测（PGT）中的应用及临床结局。

方法 回顾性分析 35 例染色体平衡易位携带者夫妇的临床病例。采用 MaReCs 技术进行 PGT，根据 PGT 结果及临床结局进行数据统计、总结分析。

结果 2017 年 09 月至 2018 年 12 月共实施了 35 例染色体平衡易位的 PGT，包括 31 例相互易位和 4 例罗氏易位，活检 191 个胚胎，全基因组扩增失败 1 个，获得明确诊断胚胎 190 个。经 MaReCs 技术检测：33 例夫妇的 44 个胚胎明确诊断为完全正常，32 个为易位携带，另 2 例夫妇的 4 个整倍体胚胎，由于断裂点不明确无法构建单体型，故无法判断其易位携带状态。截止 2019 年 2 月 1 日，31 例夫妇进行了 38 个周期的单囊胚解冻移植：26 个周期移植完全正常胚胎，10 个周期移植易位携带胚胎，2 个周期移植整倍体胚胎，分别有 17 例（65.4%）、5 例（50%）和 1 例（50%）获临床妊娠。PGT 治疗后所有孕中期产前羊水诊断，核型分析结果与 MaReCs 结果一致，已出生 3 个男婴和 3 个女婴。

结论 MaReCs 技术可以有效检测出胚胎的易位携带状态，有望为染色体易位携带者家庭改写生育结局。

PU-209

Relationship between Neonatal Hyperbilirubinemia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Chaozhou Area of Eastern Guangdong Province

许嘉欣 杨立业

Chaozhou Central Hospital Affiliated to Southern Medical

Background Glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) deficiency is the most prevalent erythrocyte enzyme disease in the world. One of the most common manifestations of G6PD deficiency is neonatal hyperbilirubinemia.

Object To investigate the association between neonatal hyperbilirubinemia and G6PD deficiency in Chaozhou area.

Methods G6PD enzyme activity was assayed by an auto-bioanalyzer. PCR and reverse dot blotting(RDB) was used to detect 6 common G6PD mutations in Chinese. The data of neonatal peak bilirubin were collected and analyzed retrospectively.

Results Among 557 hyperbilirubinemia neonates, 46 cases were G6PD deficiency (8.26%). Among the 314 non-hyperbilirubinemic control neonates, 9 cases (2.87%) were G6PD deficiency. The rate of G6PD deficiency in hyperbilirubinemia group was higher than that of the control group. The hyperbilirubinemia G6PD-deficient neonates have a mean maximum bilirubin value of $349.63 \pm 81.68 \mu\text{mol/L}$. The level of bilirubin in the group of neonatal hyperbilirubinemia without G6PD deficiency was $301.99 \pm 70.89 \mu\text{mol/L}$. There was a statistically significant difference between the mean maximum bilirubin value of two groups ($P < 0.05$). Six genotypes were detected in G6PD-deficient neonates, including c.1376G>T, c.1388G>A, c.392G>T, c.95A>G, c.1024C>T, c.871G>A.

Conclusions In the full-term neonates in Chaozhou area, the rate of G6PD deficiency with hyperbilirubinemia neonates was significantly higher than that of non-hyperbilirubinemia control neonates. The level of bilirubin in G6PD-deficient neonates of hyperbilirubinemia group was significantly higher than that of hyperbilirubinemia neonates with normal G6PD. The most common genotype of mutation were c.1376G>T and c.1388G>A.

PU-210

一例 2q37 微缺失综合症的遗传学诊断

张晓 黄铭燕 连晓惠 林娟 兰风华 涂向东 曾健
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对 1 例智力低下、头面部畸形患儿进行染色体畸变分析

方法 采用染色体 G 显带分析、亚端粒多重连接依赖探针扩增 (Multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA)、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 及单核苷酸多态性芯片 (single nucleotide polymorphisms array, SNP-array) 等技术, 分析染色体及相关基因的异常。

结果 染色体 G 显带检测显示患儿染色体核型为 46, XY, 亚端粒区 MLPA 检测提示患儿 2q37.3 区域 CANP10-3、ATG4B-7 基因拷贝数减少, 父母 MLPA 未见异常。SNP-Array 显示近 80 个基因缺失。FISH 分析提示患儿 46, XX, ish, del(2)(t(2;12)(p25;p13)), 即 2q37.1q37.3 间隙性缺失。TWIST2, FARP2 HDAC4 等基因缺失可能与患儿示患儿 2q37.1q37.3(233,331,507-243,029,573) 9.7Mbp 杂合性缺失, 造成 ECEL1 等头面部畸形、智力低下、肌张力减退、多动症有关。

结论 MLPA、FISH 和 SNP-Array 等技术联合应用可以更好地从基因组水平上诊断染色体微缺失重排。

PU-211

生精障碍男性 Y 染色体 AZFc 区遗传变异的检测及其通过辅助生殖治疗后妊娠结局的回顾性分析

郑双林¹ 黄吴键² 兰风华¹ 曾健¹
1. 联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科
2. 联勤保障部队第九〇〇医院生殖中心

目的 探讨 AZFc 区部分缺失各缺失亚型与生精障碍之间的关系; 对 AZFc 区进行断裂位点分析; 同时, 探讨 AZFc 缺失类型对其 ICSI 治疗妊娠结局的影响。

方法 采用多重 STS 位点 PCR 体系、MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 技术对 575 例生精障碍的者进行检测。为了探讨 AZFc 部分缺失对 ART 治疗妊娠结局的影响, 我们以病例-对照的形式, 考察 AZFc 部分缺失的夫妇通过 IVF/ICSI (In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection) 辅助生殖技术治疗后的胚胎情况和妊娠结局。

结果 575 例生精障碍的患者中有 87 例存在 AZFc 部分缺失, 发生率为 15.1%, 其中 gr/gr 缺失生精障碍组发生率最高 (7.1%)。114 例正常对照中检测出 AZFc 部分缺失 10 例, 发生率为 8.9%, 其中 b2/b3 在正常人群中发生率最高 (4.4%)。病例组 gr/gr 缺失发生率明显高于正常对照组; 而且, 严重少精症和少精症两个生精障碍亚组的 gr/gr 缺失发生率也均明显高于正常对照组; b2/b3 缺失在病例组的发生率与正常对照组无明显差异。55 例 AZFc 部分缺失共发现了 13 种 CNV 变异体, 其中 6 种 CNVs 发生在 26 例 gr/gr 缺失亚型中, 3 种发生在 23 例 b2/b3 缺失亚型中, 其余 4 种发生在 6 例特殊亚型中。13 种 CNV 变异体的基因组结构进行了断裂位点的分析, 发现其中 8 种基因重复-缺失并存的复杂重组类型未见报道。25 例接受 ICSI 治疗的病例组的受精率 and 高质量胚胎

率明显低于对照组，而两组之间在卵裂率、生化妊娠率和临床妊娠率上无明显差异；gr/gr 缺失组的受精率明显低于对照组；gr/gr 缺失组与 b2/b3 缺失组进行比较时，前者的卵裂率明显高于后者。

结论 gr/gr 缺失可能是男性生精障碍的重要危险因素。AZFc 区 CNV 变异体的发现为进一步研究 AZF 区遗传结构及其在精子发生过程中的作用机制研究提供了实验依据。gr/gr 缺失可能会影响 ART 治疗的受精率，而 b2/b3 缺失对于胚胎卵裂的影响程度更深。

PU-212

家系中鳃-耳综合征 EYA1 基因新型致病突变分析

韩锐 夏燕 武爽 刘翥然
新疆医科大学第一附属医院

目的 探讨一个疑似鳃-耳综合征家系的临床表型，寻找该家系的致病基因，为疾病诊断提供科学资料。

方法 经知情同意，对先证者进行全身检查以及听力学和颞骨 CT 评估，行外周血染色体核型分析检查。分析整理先证者家系资料并绘制系谱图，采用目标序列捕获技术对先证者进行耳聋基因的筛查，找到先证者的可疑致病突变位点，并用 Sanger 测序的方法对家系成员一一验证。此外，应用生物信息学软件 SWISS MODEL 对 EYA1 基因编码的蛋白进行了功能预测。

结果 该家系共 3 代 7 人，4 人具有鳃-耳综合征相关症状，系谱分析该家系符合常染色体显性遗传特征。4 名患者主诉听力下降为最常见临床表现，4 人均有耳前瘘管、鳃裂瘘和耳廓畸形，均无肾脏畸形表现。先证者颞骨 CT 检查见内耳结构异常，遗传性耳聋基因筛查检测到先证者 EYA1 c.1627C>T (p.Gln543Ter) 的无义突变；Sanger 测序证实该家系中 4 人有鳃-耳综合征临床表型的患者均携带 c.1627C>T (p.Gln543Ter) 突变，该位点变异导致编译第 543 号氨基酸 Gln 的密码子变为终止密码子 (p.Gln543Ter)，从而使肽链合成提前终止，经家系验证该位点突变源自父方。生物信息学分析预测这种新型突变会改变蛋白质结构，引发蛋白功能异常。

结论 研究鉴定出了先证者及家系成员 EYA1 基因的新型突变，该家系临床表型符合鳃-耳综合征诊断，且家系患病个体间临床表现一致性较高，EYA1 c.1627C>T 突变是本家系致病的主要分子基础。该新型突变为日后类似疾病的诊断提供了依据。

PU-213

一例携带等臂双着丝粒 Y 染色体卵巢早衰患者的遗传学分析

杨兰 张晓 余秀容 曾健
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 联合运用多种遗传学技术对一例卵巢早衰患者进行检测，探讨其遗传学病因。

方法 应用 G 显带核型分析、C/N 显带分析、多重 STS 位点 PCR、多重连接依赖性探针扩增技术 (MLPA)、单核苷酸多态性微阵列技术 (SNP 芯片) 和荧光原位杂交 (FISH) 进行遗传学检测。

结果 G 显带核型分析结果为 47,XX,+psu dic(Y)(p11.2)。采用多重 PCR 扩增 Y 染色体 AZF 区 3 个亚区的 6 个序列标签位点 (STS) 和 SRY 基因位点结果未检测到 SRY 基因片段，Y 染色体的 AZF 区未缺失。MLPA 检测结果提示 SRY 基因缺失，Y 染色体长臂 q11.2 区域重复。SNP 芯片结果为 arr(X)x2,Yp11.2q11.23(6096666-28799654)x1-2 即 Y 染色体的 p11.2q11.23 区域有 1-2 倍的重复。FISH 结果显示 Y 染色体着丝粒探针 (DYZ3) 有两个杂交信号。

结论 患者携带等臂双着丝粒 Y 染色体可能是其卵巢早衰的重要遗传学病因。

PU-214

额外小标记染色体的遗传学检测和临床效应分析

杨兰 张晓 林娟 连晓惠 涂向东 曾健
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 对携带额外小标记染色体 (sSMC) 病例进行遗传学检测和临床效应分析。

方法 对 2003 年至 2017 年到我院行染色体检查的 41388 例患者进行细胞遗传学 G 显带分析, 并对携带 sSMC 的 26 病例进行 C/N 显带分析、基因芯片 (SNP) 和荧光原位杂交 (FISH) 分析。

结果 26 例患者的 sSMC 中, 其中有 17 例含有随体片段, 2 例含有异染色质片段, 1 例同时含有随体和异染色质片段; 5 例 sSMC 可能是常染色质来源。主要临床表型包括弱畸精症、子宫卵巢未发育、多囊卵巢、反复流产、语言障碍, 智力运动发育迟缓等。为了进一步明确 sSMC 的来源和片段大小, 我们对其中 11 例患者的 sSMC 进行了分子遗传学检测。其中 7 例的 sSMC 通过 SNP 芯片或 FISH 检测后鉴定为 15 号染色体来源, 其中 1 例无明显临床表型, 有 5 例表现为生殖障碍, 还有 1 例表现为不孕症, 能做简单运算, 但对于多位数的计算题或是运用题却无法完成, 平时缺乏与他人语言交流的意向, 自闭症样行为; 确认了 1 例 X 染色体来源, 临床表现为原发性闭经; 一例为 Y 染色体来源, 其外生殖器表现为女性, 但是双侧卵巢未发育、子宫偏小, 腹腔内未探及睾丸; 还有 2 例临床上分别表现为多囊卵巢和不明原因的不孕症, 但 SNP 未检测出 CNV 异常。

结论 本研究中最常见的 sSMC 形式为来源于 15 号染色体并含有随体的片段, 与之前的研究报道一致。鉴于 sSMC 的遗传结构和临床表现的异质性, 需要同时结合细胞和分子遗传学检测技术做出精确的鉴定, 才能为患者提供更加准确有效的遗传咨询。

PU-215

两个遗传性凝血因子 XI 缺陷症家系的表型与基因型分析

翁妙珊 林芬 章金灿 吴教仁
潮州市中心医院

目的 对 2 个遗传性凝血因子 XI (FXI) 缺陷症家系进行表型诊断和基因突变分析, 探讨其分子发病机制。

方法 2014 年 11 月及 2018 年 1 月于潮州中心医院收治 2 例遗传性凝血因子 FXI 缺陷症患者。经用血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、FXI 活性 (FXI:C) 和 FXI 抗原 (FXI:Ag) 等凝血指标进行表型诊断; 应用 PCR 对 2 个先证者 FXI 基因所有的外显子及其侧翼序列进行扩增, PCR 产物纯化后直接测序, 检测其基因突变。针对先证者的突变位点, 分别对其家系成员进行相应的基因突变检测。

结果 先证者-1 为 7 岁男性, PT 是 10.7 s, APTT 为 97.4s, FXI:C 为 0.6%, FXI:Ag<1%; 先证者-2 为 30 岁女性, PT 是 11.7 s, APTT 为 71.3s, FXI:C 为 0.7%, FXI:Ag<1%; 2 例先证者的因子 VIII 活性 (FVIII:C)、因子 IX 活性 (FIX:C) 和因子 XII 活性 (FXII:C) 均在正常范围内。先证者-1 基因测序发现 FXI 基因内含子 4 的 3' 端剪切受位存在 c.326-1G>A 剪接突变及 10 号外显子 c.1107C>A (p.Tyr351X) 复合杂合突变; 家系分析表明先证者-1 外婆、母亲及哥哥存在 c.326-1G>A 杂合剪接突变, 奶奶及父亲存在 c.1107C>A 杂合无义突变。先证者-2 FXI 基因测序发现 8 号外显子存在 c.841C>T (p.Gln263X) 纯合无义突变; 家系分析表明先证者-2 父亲、母亲、女儿及儿子存在 c.841C>T 杂合突变。

结论 FXI 基因 c.326-1G>A 剪接突变、p.Tyr351X 和 p.Gln263X 是导致 2 个遗传性 FXI 缺陷症先证者 FXI 缺乏的原因。

PU-216

Hb H Disease Results from Compound Heterozygosity of –SEA and–MAL3.5 in a Chinese Family

赵颖 Jiwu Lou Manna Sun Youqing Fu
Dongguan Maternal and Child Health Hospital

The α^+ -thalassemia (thal) deletion of 3.557 kb (NG_000006.1: g.32745_36301del, – $\alpha^{\text{MAL3.5}}$), involving the entire $\alpha 2$ -globin gene, was identified in a Chinese family by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) followed by gap-polymerase chain reaction (gap-PCR) and sequencing. The proband, a compound heterozygote for this mutant gene and the Southeast Asian (–SEA; NG_000006.1: g.26264_45564del19301) deletion, had a phenotype of Hb H disease [hemoglobin (Hb) 7.6 g/dL, mean corpuscular volume (MCV) 60.0 fL, Hb H (b4) 0.7%, Hb Bart's (g4) 2.4% and Hb A₂ 1.1%]; one of her sisters with same genotype showed a similar phenotype. Another two family members, who were carriers of this mutant gene, had a hematological phenotype of a silent α -thal. The 5' and 3' breakpoints of this deletion are located at the Y2 and Y1 boxes, respectively, therefore, it probably originated from an unequal crossover between these two homologous boxes. This mutation constitutes an additional heterogeneous defect causing α -thal in the Chinese population and would be valuable for elucidating the arrangement in the human α -globin gene cluster.

PU-217

Novel mutation in the ZP1 gene and clinical pictures of empty follicle syndrome and oocyte anomalies

袁萍 郑灵燕 李迪 区颂邦 赵海静 李瑞岐 张清学 王文军

IVF Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University

Purpose Empty follicle syndrome (EFS) is a complex reproductive disorder characterized by the repeated failure to aspirate oocytes from mature ovarian follicles during in vitro fertilization (IVF). In addition to some cases caused by iatrogenic problems and known genetic factors, there are still many unexplained aspects of EFS. Here, we aimed to assess the clinical and genetic characteristics of two EFS patients.

Methods We have characterized two primary infertility patients with EFS in a nonconsanguineous family from China. Both of the patients presented similar clinical phenotypes, that is a few granulosa cells but no oocytes could be retrieved during repeated cycles with normal follicular development, E2 levels and bioavailable hCG plasma levels. Abnormal oocytes were obtained once or twice between multiple IVF cycles. We performed Sanger sequencing of the LHCGR and ZP1~ZP4 genes in the patients, and further bioinformatics analysis was performed to identify pathogenic elements in the genes.

Results A novel mutation, c.181C>T (p.Arg61Cys), and a known mutation, c.1169_1176delTTTCCCA (p.Ile390Thrfs*16), in the ZP1 gene were both identified in patient 2, but no mutations were identified in patient 1. The novel mutation inherited from her mother was absent in the control cohort and the ExAc database. The arginine residue is conserved at this position, and its replacement by cysteine was predicted to be deleterious. In another allele, a paternal frameshift mutation was predicted to introduce premature stop codons, resulting in deletion of 234 amino acids from the C-terminus of the ZP1 protein.

Conclusions Our findings presented compound heterozygous mutations in ZP1 associated with EFS and abnormal oocytes and provided further new evidence for a genetic basis of EFS, as well as support for the genetic diagnosis of infertile individuals.

PU-218

Identification of a pathogenic gene mutation related to Omenn Syndrome

燕瑾 蒋玮莹

Zhongshan school of medicine Sun Yat-Sen University

Objective To find out the pathogenic factors of a family with Omenn syndrome and provide them prenatal diagnosis suggestions. The clinical manifestations of the proband as follow: alopecia, erythematous rash, hepatomegaly, axillary mass, severe infection, eosinophilia, the quantity of B lymphocyte and T lymphocyte were decreased in peripheral blood, the level of IgE was increased in serum. The parents of the proband are second cousins and have normal phenotype.

Methods Peripheral blood of the proband and his parents was collected. Using the next generation sequencing to detect the target genes in the proband and the sanger sequencing to verify the mutations carried by the proband and his parents. Disease-mutation co-segregation, protein structure prediction, cross-species conservation analysis and population screening were performed for the mutant genes.

Results Two mutations in the RAG1 gene which related to Omenn Syndrome were detected. A missense mutation in exon 2 (c.2923C>T, p.Arg975Trp) in the proband were inherited from his mother and it has been reported by Schuetz C et al. A novel small deletion in exon 2 (c.2491_2497del, p.W823Pfs*11) in the proband were inherited from his father and it is pathogenic according to ACMG/AMP standards and guidelines.

Conclusion The finding of the gene mutations RAG1(c.2923C>T, p.Arg975Trp) and RAG1(c.2491_2497del, p.W823Pfs*11) can provide a theoretical basis for genetic counseling and prenatal diagnosis in this family in the future, and expand the gene mutation spectrum of Omenn Syndrome. At present, the mother of the proband has being pregnant for the fourth time naturally, which requires follow-up verification and further studies.

PU-219

柳州地区新生儿耳聋易感基因筛查分析

刘晓丽¹ 蔡稔¹ 罗世强¹ 王秋华¹ 钟青燕¹ 黄钧¹ 李静文¹ 唐宁¹

1.柳州市妇幼保健院 2.柳州市出生缺陷预防与控制重点实验室

目的 调查分析柳州市新生儿遗传性耳聋易感基因携带情况。

方法 以 2018 年 6 月-2019 年 2 月在柳州市妇幼保健院出生的新生儿为对象, 采用核酸提取试剂盒对新生儿干血斑进行 DNA 的提取, 微阵列芯片法对 GJB2 上的 35 del G、176_191 del 16、235 del C、299_300 del AT, GJB3 上的 538 C>T, SLC26A4 上的 2168 A>G、IVS7-2 A>G、1174 A>T、1226 G>A、1229 C>T、IVS15+5G>A、1975G>C、2027T>A, 线粒体 12S rRNA 上的 1494 C>T、1555 A>G 共 15 个热门位点进行检测。

结果 共筛查 2419 例样本, 阳性例数 65 例, 阳性率为 2.69%。其中 235 del C 位点阳性有 24 例, 占阳性例数的 37%; IVS7-2 A>G 位点阳性有 11 例, 占阳性例数的 17%; 299_300 del AT、1229 C>T、1555 A>G 位点阳性各有 6 例, 占阳性例数的 9.23%; 176_191 del 16、538 C>T 位点阳性各有 3 例, 占阳性例数的 4.62%; IVS15+5G>A、1975G>C 位点阳性各有 2 例, 占阳性例数的 3.08%; 2168 A>G、1494 C>T 位点阳性各有 1 例, 占阳性例数的 1.54%;

结论 柳州地区有较高的耳聋基因携带率, 其中以 235 del C 位点最为常见, 其次是 IVS7-2 A>G 以及药物性耳聋位点 1555 A>G。耳聋易感基因的检测可以弥补新生儿听力筛查的不足, 防止迟发性耳聋、药物性耳聋以及因聋致哑等的发生, 实现耳聋早发现早干预。

PU-220

家族性高胆固醇血症家系 LDL-R 基因突变分析

谢理玲 杨玉 杨利 徐磊
江西省儿童医院

目的 对 1 例临床诊断为家族性高胆固醇血症 (FH) 先证者及其 3 代家系成员进行候选基因检测和系谱分析, 探讨其发病机制。

方法 1、收集先证者及该家系 3 代共 5 例的临床资料, 对他们进行血脂测定、心电图和超声检查。2、提取患者及家系成员的血液基因组构建 DNA 文库, 发现变异位点位于 LDLR 基因。根据患者 MMACHC 基因变异位点位置对 LDLR 基因位点片段进行 PCR 扩增, 将扩增产物采用 ABI 3130XL 测序仪进行毛细管电泳测序, 将测序结果与标准参考序列 (NM_000527) 进行比对分析。

结果 1、先证者 10 岁 9 月, 自 4 岁起肘后、膝部、臀部出现米粒大黄色丘疹, 逐渐发展成结节, 无自觉症状。实验室检查: 甘油三酯 1.81↑mmo/L, 总胆固醇 12.97↑mmo/L, 高密度胆固醇正常, 低密度脂蛋白 9.94↑mmo/L; 先证者妹妹 7 岁 9 月, 5 岁开始手指、肘关节外侧出现绿豆至黄豆大小的黄色瘤, 逐渐发展至手掌、跟腱, 实验室检查: 甘油三酯 3.75↑mmo/L, 总胆固醇 13.29↑mmo/L, 高密度胆固醇 2.2↑mmo/L, 低密度脂蛋白 6.33↑mmo/L; 先证者父母无临床表现, 但父甘油三酯 2.34↑mmo/L, 低密度脂蛋白 3.43↑mmo/L, 母甘油三酯 1.82↑mmo/L, 低密度脂蛋白 3.37↑mmo/L 均偏高; 先证者爷爷血脂正常, 患儿及其家系成员的心电图、心脏彩超、颈动脉超声检查均正常。2、检测发现先证者 LDLR 基因有 2 个杂合突变: (1) c.1216C>A(编码区第 1216 号核苷酸由胞嘧啶变异为腺嘌呤), 导致氨基酸改变 p.R406R(第 406 号氨基酸由精氨酸变异为精氨酸), 先证者之父该位点无变异, 先证者之母该位点杂合变异, 先证者妹妹该位点杂合变异, 先证者之爷爷该位点无变异; (2) c.1879G>A(编码区第 1879 号核苷酸由鸟嘌呤变异为腺嘌呤), 导致氨基酸改变 p.A627T(第 627 号氨基酸由丙氨酸变异为苏氨酸), 先证者之父该位点杂合变异, 先证者之母该位点无变异, 先证者之姐妹该位点杂合变异, 先证者之爷爷该位点无变异。

结论 该先证者和其妹妹确诊为复合杂合 FH, 其 LDL-R 基因存在 R406R 和 A627T 两个杂合突变, 分别来源于父系和母系的遗传, 这两个突变可能为该家系中 FH 的致病突变。

PU-221

SON 基因 c.394C>T 杂合子突变致 ZTTK 综合征的临床及遗传学分析

杨玉 徐磊 余珍 黄慧 杨利 谢理玲 邹海英
江西省儿童医院

目的 总结 ZTTK 综合征的临床及遗传学特点。

方法 对 2018 年 4 月份江西省儿童医院内分泌遗传代谢科收治的 1 例严重生长发育、智力及运动发育迟缓伴特殊面容的女性患儿的临床资料及基因检测结果进行总结分析, 并以“ZTTK syndrome”“ZTTK 综合征”“SON 基因”“SON”为检索词, 分别检索 2018 年 11 月 1 日前的 PubMed、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)、中国知网数据库(CNKI)和万方数据库, 对 ZTTK 综合征进行文献复习。

结果 患儿系足月小样儿, 伴严重智力、运动、语言发育迟缓, 身高 113cm (<-3SD), 有特殊面容, 背部皮肤多痣等。外显子组捕获测序提示 SON 基因有 1 个杂合突变: c.394C>T 导致氨基酸改变 p.Q132X(无义突变), 父母该位点无突变。

结论 患者临床表型符合 ZTTK 综合征, SON 基因 c.394C>T(p.Q132X)杂合子无义突变为致病突变, 国内外未见该位点突变的报道。

PU-222

全外显子组测序技术在 193 例不明原因抽搐患儿中的应用

罗静思 陈少科 王锦 覃再隆 罗仕玉 范歆 湛飞 张强 阳奇 易赏 钱家乐 李川
广西壮族自治区妇幼保健院

目的 应用全外显子组测序技术 (whole exome sequencing, WES) 分析不明原因抽搐患儿的遗传学病因, 评估其诊断价值。

方法 对 2016 年 3 月至 2019 年 2 月间, 广西壮族自治区妇幼保健院儿科门诊和病房收治的 193 例不明原因抽搐患儿(15d~14y)进行全外显子组测序, 利用多种生物信息学软件分析测序数据, 结合患儿的表型寻找潜在致病基因/基因组变异, 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 的基因变异解读指南完成变异致病性评估, 同时利用 Sanger 测序、Real-time PCR、MLPA、基因芯片方法完成家系验证及共分离分析。

结果 (1) 在 193 例患儿中检出阳性病例 81 例, 检出率为 41.97%, 检出阳性位点 95 个, 其中致病性变异为 66.32%, 可能致病性变异为 23.15%, 临床意义不明为 10.53%。(2) 按变异类型分类, 错义突变为 51.58%, CNV 缺失为 14.74%, 移码突变 14.74%, 剪接位点突变 9.47%, 无义突变 7.37%, 插入缺失 2.11%。(3) 经 SIFT、PolyPhen2、MutationTaster 等软件预测及 ACMG 评估, 发现 43 个为国内外未见报道的变异, 致病性变异为 22 个 (51.16%), 可能致病性变异为 12 个 (27.91%), 临床意义不明为 9 个 (20.93%), 其中 8 个为新发突变。(4) 193 例患者分为 3 组, 单纯性抽搐组 (n=93)、抽搐+智力障碍组 (n=76) 以及抽搐+智力障碍+结构畸形组 (n=24), 检出阳性率分别为 38.71%, 46.05%, 41.67%, 检出率差异无统计学意义。(5) 发现与早期婴儿型癫痫性脑病相关的致病性变异位点 37 个, 涉及 SCN1A、SCN2A、CACNA1A、KCNQ2、GABRB3、CDKL5、STXBP1、PRRT2 等基因。(6) 发现 8 例与 CNV 缺失相关的综合征, 其中 16p11.2 缺失综合征 5 例, Williams-Beuren 综合征、22q11.2 缺失综合征、15q13.3 缺失综合征各 1 例。

结论 WES 可检出基因点突变以及 indel, 同时可检出拷贝数变异, 可作为临床上诊断不明原因抽搐患儿遗传学病因的高效检测技术。早期婴儿型癫痫性脑病为不明原因抽搐患儿相对常见疾病。本研究发现的新致病性变异扩大了不明原因抽搐患儿的基因突变谱, 为遗传咨询、产前诊断、疾病再发风险评估提供理论依据。

PU-223

一常染色体显性遗传性脊髓小脑萎缩症家系的基因突变分析

李鹏宇 刘奇迹 魏世君 高菲 李江夏 李曦 孙文杰
山东大学基础医学院

目的 寻找导致一遗传性脊髓小脑萎缩症家系的致病变异, 为该患者家系的遗传咨询和产前诊断提供基础。

方法 对家系成员脑 MRI 影像资料分析并进行神经系统查体, 提取家系中患者及正常亲属外周静脉血中的基因组 DNA, 进行全外显子组测序。利用 1000G, dbSNP, ExAC 等数据库过滤高频突变位点, 利用 PolyPhen2、LRT、Mutation Assessor 等软件对变异进行致病性和保守性分析, 利用 Sanger 测序进行基因型与表型共分离分析。

结果 全外显子组测序结果发现该家系中患者 15 号染色体 GNB5 基因上存在一罕见错义突变 (c.G816C; p.Q272H), Sanger 测序证实该突变在家系中与表型共分离, 此位点在不同物种同源基因中具有高度保守性。Polyphen2_HDIV (0.984)、Mutation Taster (1) 以及 LRT (0) 预测该突变可致病, Mutation Assessor 预测结果提示该突变存在重要功能。

结论 GNB5 参与编码 G 蛋白 β 亚基, 是参与抑制 G 蛋白信号通路的重要分子。已有报道 GNB5 突变患者存在智能、认知发育障碍, 肌张力减退等多种神经系统症状, 敲除 GNB5 的小鼠模型表现出

小脑及海马发育缺陷。本研究发现 GNB5 一新的突变位点导致的常染色体显性遗传性脊髓小脑萎缩症家系，丰富了脊髓小脑萎缩症的致病基因突变谱。

（本研究受国家自然科学基金 No.81671114 及 81741055 资助）

PU-224

Next generation sequencing identified two novel mutations in NIPBL and a frame shift mutation in CREBBP in three Chinese children

唐慧 郭靖 林彭思远 郭玲仟

Center for Medical Genetics; School of life sciences; Central South University

Purpose To report three novel mutations in three Chinese children identified by next generation sequencing.

METHODS Whole-exome sequencing (WES) and Sanger sequencing and bioinformatics analysis were used for detection and diagnosis of the patients and their families.

RESULTS We describe patient 1 and patient 2 presenting with characteristics of CdLS with mutations in NIPBL and patient 3 with a frame shift mutation in CREBBP who can be diagnosed as RSTS clinically and also have similar symptoms with CdLS to some extent. The splicing site c.4321-1G>A transversion in NIPBL is a mosaic mutation and produces an abnormal transcript bearing the loss of exon 20. The nonsense mutation c.218C>A in NIPBL and the frame shift c.1715delC mutation in CREBBP generate stop codon and yield the premature termination of proteins.

CONCLUSIONS In general, we detect three novel heterozygous mutations including a splicing mutation and a nonsense mutation in NIPBL and a frame shift in CREBBP. And several similar features observed in patients indicate the clinical complexity and clinically overlapping of CdLS and RSTS termed "transcriptopathies", suggest the underlying molecular mechanism and emphasize the utilization of next generation sequencing technologies.

PU-225

一例 Antley-Bixler 综合征患儿的 POR 基因突变研究

彭灿 郭玲仟 黄橙紫 谭虎

中南大学生命科学学院医学遗传学研究中心

目的 对 1 例多发畸形患儿进行遗传学分析，为该患儿的诊断和家系遗传咨询提供依据。

方法 提取患儿及其父母外周血 DNA，进行 trio 全外显子测序、生物信息学分析，最后对可疑突变进行 Sanger 测序验证。

结果 患儿 POR 基因存在 c.919G>T 和 c.1615G>A 复合杂合突变，其中 c.919G>T 为无义突变，遗传自表型正常的母亲；c.1615G>A 突变遗传自表型正常的父亲。

结论 应用 trio 全外显子测序明确了患者为 POR 基因突变导致的 Antley-Bixler 综合征。

PU-226

In-depth genomic investigation reveals highly heterogeneous etiology in 120 cases of idiopathic cerebral palsy

胡昊

Guangzhou Women and Children's Medical Center

Purpose Cerebral palsy (CP) is a group of neurodevelopmental disorders affecting movement and posture, in which the role of genetic variation is yet to be fully established.

Method Here we perform comprehensive genetic analysis on a cohort of 120 idiopathic CP families by integrating 35X whole-genome sequencing, 500X whole-exome sequencing, 5000X mitochondrial genome sequencing, and high-density cytogenetic microarray.

Result We find that up to 40% of idiopathic CP cases are attributed to de novo and inherited deleterious variants in a spectrum of genes, including several novel candidate genes. We therefore perform functional studies on two novel candidate genes and confirm their roles in neurodevelopment.

Conclusion CP, like other neurodevelopmental disorders such as Intellectual Disability and Autistic Spectrum Disorders, has a high level of genetic components, which should thus be paid attention to in genetic counseling and clinical treatment.

PU-227

关于 GJB2c.109 A>G(p.V37I)基因型的遗传咨询和产前诊断策略分析

张彦 曾玉坤 张琪 刘玲 丁红珂
广东省妇幼保健院

目的 在非综合征性耳聋中, GJB2c.109 A>G(p.V37I)基因型人群频率较高, 虽然不同地区报道数据不尽相同, 但共同的现象是该位点的人群携带率高于常见耳聋基因筛查方案中四个基因所有位点的总人群携带率。GJB2c.109 A>G(p.V37I)基因型的致病性评价尚有部分争议, 纯合子群体可以表现为极重度耳聋, 也可以完全不聋。本研究基于人群基因型频率探讨 GJB2c.109 A>G(p.V37I)基因型的致病性, 讨论针对该位点的临床遗传咨询策略和人群基因型筛查的意义和方案。

方法 针对 2013 年至今来广东省妇幼保健院就诊的 1502 例孕妇或配偶进行 GJB2 基因编码区测序, 记录其基本的临床听力状况, 卡方检验计算变异的 OR 值。

结果 300 例受检者 c.109 A>G(p.V37I)阳性, 人群携带率 19.97%。36 例为 c.109 A>G(p.V37I)纯合变异, 其中 30 例有耳聋, 位点致聋 OR 值为 15; 15 例为复合杂合 GJB2 基因其他致病变异或疑似致病变异, 其中 12 例有耳聋, 位点致聋 OR 值为 9。

结论 GJB2c.109 A>G(p.V37I)基因型属于致病性或疑似致病, 但人群表现差异巨大, 临床遗传咨询和产前诊断咨询需要明确交代风险, 不可以带有倾向性。在目前认知范围内无法对该位点纯和变异或复合杂合 GJB2 其他致病变异人群进行精确表型预测, 因此不适合进行孕前和产前人群基因型筛查。

PU-228

一例 ZEB2 基因变异导致 Mowat-Wilson 综合征的遗传学分析

马健 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Mowat-Wilson 综合征(MWS)是一种复杂的发育障碍性疾病,发病率约为 1:50,000-70,000。MWS 呈常染色体显性遗传,由 ZEB2 基因发生致病性变异所致,以面部畸形,中至重度智力低下,癫痫以及先天性心脏病,小头畸形,便秘,巨结肠等为主要临床特征。我们对 1 例面容异常,精神运动发育迟缓,癫痫及胼胝体发育不全的患儿行全外显子组测序分析,探讨其可能的分子遗传学病因。

方法 首先对该例患儿的临床表现、实验室检查及病史进行回顾性分析。随后抽提先证者及其家系成员外周血基因组 DNA。应用二代测序技术对全外显子组基因序列进行突变检测,并对先证者及其父母变异位点行 Sanger 测序验证。

结果 对受检者全外显子组检测发现 ZEB2 基因发生 c.2824G>T(p.G942X)杂合变异,该变异在 ExAC、gnomAD 和 1000G 数据库中频率为 0;HGMD、ClinVar 数据库中未见报道。c.2824G>T 杂合变异导致 ZEB2 基因第 942 位编码甘氨酸的密码子(GGA)突变为终止密码子(UGA),产生截短蛋白,影响蛋白质功能的正常发挥。经 Sanger 验证未在先证者父母外周血中检出上述变异,因此很可能为新发变异,但不排除生殖细胞嵌合体的可能。

结论 该患儿 ZEB2 基因 c.2824G>T (p.G942X)杂合变异引起 Mowat-Wilson 综合征,这是国内第一例 ZEB2 基因变异导致 MWS 的报道,对探讨 ZEB2 基因突变致病机制,研究基因型-表型相关性和指导疾病诊疗预后有着重要的意义。

PU-229

影响脊髓性肌萎缩症诊断延长的相关因素分析

程苗苗 宋昉 曹延延 瞿宇晋 白晋丽 金煜炜 王红
首都儿科研究所

目的 脊髓性肌萎缩症是由于脊髓前角运动神经元退化变性和丢失导致的以肌无力、肌萎缩为特征的神经肌肉病。早期诊断,早期进行治疗和管理,对改善 SMA 生存质量非常重要。本研究的目的是调查中国 SMA 患儿群体中诊断延迟的情况,并从疾病、家庭和医疗三个方面分析诊断延迟的影响因素。

方法 以 2016 年 6 月至 2018 年 7 月经知情同意加入“SMA 注册登记研究”项目的 205 个 SMA 患儿为研究对象,结合医学记录,通过电话随访进行问卷调查。使用秩和检验和多重线性回归分析的方法探索疾病、家庭与医疗相关因素对诊断延迟的影响关系。

结果 I 型、II 型、III 型 SMA 患儿的中位诊断时间窗分别为 3.38 个月、4.08 个月、11.37 个月 ($P<0.001$)。独生子女家庭的患儿中位诊断时间窗短于非独生子女家庭的患儿 (4.03 个月 vs 5.6 个月) ($P<0.05$)。首次就诊做基因检测的患儿的诊断时间窗比首次就诊未做基因检测的患儿短 (3.07 个月 vs 6.07 个月) ($P<0.001$)。医院级别和专业是首诊进行基因诊断的影响因素。II 型、III 型 SMA 患儿的诊断时间窗较十年前的队列数据分别缩短了 54.7%与 62.1%。

结论 中国 SMA 患儿群体存在诊断延迟的现象,疾病表型、家庭对患儿异常表现的警觉能力、以及医疗专业水平是导致诊断延迟的相关因素。诊断延迟的情况与十年前比有改善。提高家庭对儿童生长发育的了解和关注度,提高医护人员对 SMA 的诊断能力,可缓解诊断延迟的现象。

PU-230

一例嵌合型 21 单体新生儿的遗传学分析

周慧
韶关市妇幼保健院

目的 应用染色体分析技术对一例脑功能异常的患儿进行检测，进而确定该患儿的致病原因。

方法 使用常规 G 显带法对患儿外周血细胞染色体核型进行检测，同时使用染色体微阵列分析技术，按照美国 Affymetrix CytoScan™ 750K 芯片的标准操作流程对该患儿全基因组 100kb 以上的微重复微缺失进行检测。

结果 外周血细胞核型分析结果为 21 单体，染色体微阵列分析技术检测结果为部分嵌合 21 单体（21q11.2-q22.13 为 1-2 拷贝，嵌合比例约为 80%，21q22.13-q22.3 为 1 拷贝）。

结论 21 单体是一种少见的染色体疾病，通常为新生发，伴随着嵌合体的发生，一般认为单纯的 21 单体可能难以存活至出生。预后不佳，绝大多数患儿 20 个月前死亡。本例 21 单体 CMA 检测结果为嵌合，外周血细胞核型分析结果为 21 单体，猜测因嵌合比例过高使得染色体核型分析未检测出嵌合。染色体微阵列分析技术在嵌合中具有较高的准确性，合理应用有助于遗传变异的明确诊断。

PU-231

一例 16 号染色体 p13.11 微重复的家系分析

周慧
韶关市妇幼保健院

目的 孕妇因 13 号染色体微缺失患儿生育史抽取羊水进行产前诊断，孕 17+4 周，孕期无特殊无不适，NT 正常。胎儿检测结果为 16 号染色体 p13.11 约 0.84M 微重复，考虑为不明确致病 CNV。父母无临床症状。应用染色体分析技术对一例 16 号染色体 p13.11 微重复的家系进行检测，进而确定该重复的遗传来源及明确临床诊断。

方法 取胎儿羊水及父母亲外周血，使用染色体微阵列分析技术，按照美国 Affymetrix CytoScan™ 750K 芯片的标准操作流程对全基因组 100kb 以上的微重复微缺失进行检测。

结果 母亲基因组未见明显异常，父亲检测结果为 16 号染色体 p13.11 约 0.79M 微重复。

讨论 胎儿的 16 号染色体 p13.11 微重复遗传自父亲。该 CNV 在正常对照人群和患病人群中均可检出，有研究认为，16p13.11 重复区域 (includes MYH11) 致病外显率较低，约为 10%-20%，现有数据尚难以评估该 CNV 的表型效应。

PU-232

以溶血尿毒综合征为首发表现的 46, XY DSD——WT1 基因突变所致 Denys-Drash syndrome

张军
中山大学附属第一医院

目的 通过总结 1 例罕见 46XY DSD 病因——Denys-Drash 综合征（WT1 突变），拓宽对 46, XY DSD 诊治思路，提高临床诊治水平。

方法 总结 1 例以溶血尿毒综合征起病的罕见 46XY DSD 病因——Denys-Drash 综合征（WT1 突变）的临床表现，实验室检查，诊治经过，文献复习 WT1 的临床表现和治疗。

结果 患儿女，2 岁 4 个月，因为“水肿、尿少 3 周余”于 2018-11-7 入院，患儿 3 周余前无明显诱因出现眼睑、颜面水肿，渐蔓延至全身，伴尿量明显减少，排泡沫尿，无肉眼血尿，无尿频、尿急、

尿痛, 2018-10-18 在外院检查: 尿蛋白 3+, RBC 2+, 血 Hb 69g/L, PLT $82 \times 10^9/L$, 血 UREA 77.2 mmol/L , CREA 961 umol/L , 合并高血压, 予 CRRT 肾脏替代治疗, “硝普钠、硝苯地平片”降压等对症治疗, 患儿水肿减轻, 血压控制好, 但仍无尿。遂收住我院。

既往史、个人史、家族史无异常。

入院体格检查: Wt: 12Kg (-1SD), 身高: 86cm (-3SD), 中度贫血貌, 全身轻度水肿, 余心肺腹部体查无异常发现。女性外阴, 双侧大阴唇未触及睾丸, 无阴蒂肥大。

入院后实验室检查: 血 WBC $14.41 \times 10^9/L$, Hb 66g/L, PLT $494 \times 10^9/L$, 网织红细胞比例 0.0539, 网织红细胞绝对值 $0.1093 \times 10^{12}/L$, 血 UREA 21.5 mmol/L , CREA 392 umol/L , 血涂片: RBC 大小不均; 彩超: 双肾实质回声增高, 左肾大小 $6.4 \times 3.0 \text{ cm}$, 右肾大小 $6.2 \times 2.4 \text{ cm}$ 。性腺彩超: 腹腔可见双侧发育不良的睾丸。染色体核型 46, XY。WT1 基因发生自发突变, 为杂合突变, c.754G>A, 导致氨基酸改变 p.D252N。因此, 该患儿的诊断为 Denys-Drash syndrome (WT1 基因杂合), 溶血尿毒综合征。目前文献报道的以溶血尿毒综合征起病的 WT1 基因突变仅有 1 例报道。该患儿目前腹膜透析治疗中, 同时予降压、EPO 等对症治疗。已完成配型, 拟行肾移植术。DSD 的治疗方面, 患儿父母目前考虑性别认定为女性, 因患儿性腺有高发恶性肿瘤风险, 拟在肾移植手术时, 顺便行性腺切除术。

结论 婴幼儿时期的急/慢性肾功能不全, 有可能是遗传因素所致, 同时合并有性腺发育异常者, 需警惕 WT1 基因突变可能。

PU-233

Prader-Willi 综合征及 Angelman 综合征的遗传学分析方案 及广东地区的临床实践

刘畅¹ 王继成¹ 刘舒² 黄演林¹ 张彦¹ 丁红珂¹ 刘玲¹ 杨杰³ 吴菁¹ 尹爱华¹

1. 广东省妇幼保健院遗传中心

2. 广东省妇幼保健院小儿遗传代谢病诊治中心 3. 广东省妇幼保健院新生儿科

目的 建立 Prader-Willi 综合征及 Angelman 综合征的遗传学分析方案, 应用于广东地区的临床诊疗实践。

方法 该方案以甲基化特异性 PCR 作为初筛方法, 以 STR 家系连锁分析法对 PWS 及 AS 阳性病例进行分子致病机制探究, 以 UBE3A 序列分析作为 AS 分子诊断的补充。染色体微阵列分析可进一步明确染色体断裂位点, 并可作为具有类似临床表现病例的鉴别诊断方法。

结果 应用该遗传分析方案, 在广东地区确诊了 39 例 PWS 患儿及 15 例 AS 患儿。以 STR 连锁分析法进行分子致病机制探究, 发现 32 例为缺失型 PWS、7 例母源单亲二倍体型 PWS、14 例为缺失型 AS、1 例父源单亲二倍体型 AS。序列分析未检出 UBE3A 基因突变型 AS。染色体微阵列分析进一步明确了染色体断裂位点, 并另外检出 6 例与 PWS/AS 具有表型重叠的染色体微缺失/微重复综合征。

结论 本研究建立了一种 PWS 及 AS 的遗传学分析方案, 并将其应用于广东地区的临床实践。将 PWS 及 AS 患者的确诊年龄显著降低, 并确定分子缺陷类型, 及早开展干预治疗, 有助于改善患儿预后。

PU-234

高通量测序技术确诊一例 ASXL3 基因突变所致 Bainbridge-Ropers 综合征

律玉强 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Bainbridge-Ropers 综合征 (Bainbridge-Ropers Syndrome, BRPS) 是一种常染色体显性遗传病, 主要临床症状为精神发育迟滞、喂养困难、智力障碍、语言发育迟缓、生长缓慢、面部畸形 (拱形眉毛、鼻孔前倾) 以及尺骨偏斜等, 本研究对 1 例临床表现为精神发育迟滞、语言运动发育迟缓的患儿进行临床和遗传学分析。

方法 对患儿进行外周血染色体 G 显带核型分析, 提取患儿及其父母基因组 DNA, 应用高通量测序技术进行测序分析, 并对疑似致病性突变进行患儿及其父母的 Sanger 测序验证及生物信息学分析。

结果 患儿自幼语言发育迟缓、反应迟钝、不好喂养、特殊面容 (拱形眉毛、低耳位、额头突出), 经染色体 G 显带染色体核型分析检测, 结果为 46,XY。对患儿进行高通量测序发现患儿 ASXL3 基因存在 c.4090G>T (p.Gly1364X) 杂合突变, 对患儿父母进行 Sanger 测序验证显示父母均未携带此杂合突变, 为新生突变。根据 ACMG 2015 年指南对 c.4090G>T 突变进行致病性分析显示该突变为致病性突变。

结论 本研究中我们对临床表现为精神发育迟滞、语言运动发育迟缓的患儿进行染色体核型分析及相关基因突变分析, 发现患儿 ASXL3 基因存在 c.4090G>T (p.Gly1364X) 杂合突变, 提示患儿为 BRPS 综合征, 为第二例中国人 BRPS 综合征的病例报道。BRPS 临床表型复杂, 不易诊断。对于此类表型患儿应尽早通过高通量测序等遗传学检测明确病因。

PU-235

Diagnosis of Joubert syndrome10 in a fetus with suspected Dandy-Walker variant by WES: a novel splicing mutation in OFD1

林彭思远¹ 刘静² 潘建延¹ 滕炎玲³ 李卓¹ 郭玲仟¹

1.Center for Medical Genetics; School of Life Sciences; Central South University

2.Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital 3.Hunan Jiahui Genetics Hospital

Joubert syndrome (JBTS) is a clinically and genetically heterogeneous group of ciliary diseases. To date, 34 subtypes of JBTS have been classified due to different causative genes or extra clinical features. Most of them are autosomal recessive, while only the subtype 10 (JBTS10) is a quite rare X-linked recessive disorder caused by *OFD1* mutations with few reports. In this study, by using whole exome sequencing (WES), a novel *OFD1* splicing mutation (c.2488+2T>C) was identified in a male fetus with suspected Dandy-Walker variant (DWV) and syndactyly, for whom abnormal karyotype and pathogenic CNV have been excluded. This mutation was inherited from the mother who has experienced two similar pregnancies before. An abnormal skipping of exon 18 in *OFD1* mRNA was confirmed by RT-PCR and sequencing. Result from quantitative RT-PCR also showed that total *OFD1* mRNA in the index fetus was significantly lower than the control. After a combined analysis of genetic testing results and genotype-phenotype correlations, the novel mutation c.2488+2T>C in *OFD1* was considered to be the genetic cause for the affected fetus. Thus the diagnosis should be JBTS10 rather than the primary clinical diagnosis of DWV. We report the first prenatal case of JBTS10 in Chinese population, which not only helps the family to predict recurrence risks for future pregnancies, but also provides more information for

understanding such a rare disease. The results also present evidence that WES is an effective method in prenatal diagnosis for those fetuses with Joubert syndrome.

PU-236

新生儿肉碱-酰基肉碱转移酶缺陷症 1 例

熊璐 黄宇戈
广东医科大学附属医院

目的 探讨新生儿肉碱-酰基肉碱转移酶缺乏症的发病机制、临床表现及治疗。

方法 回顾性分析 1 例经临床及基因诊断的新生儿肉碱-酰基肉碱转移酶缺陷症患儿的发病特点基因类型。

结果 患儿，男，1 天。起病时表现为发绀、反应差，查体可见肌力、肌张力低下，入院后出现顽固性低血糖、恶性心律失常表现；生化检查可见肌酸激酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶升高；基因检测发现 SLC25A20 基因有 1 个纯合突变，C.199-10T>G(C.199-10T>G 是 SLC25A20 基因内含子 2 中的一个剪接突变)，导致产生断裂的肉碱-酰基肉碱转移酶，为常染色体隐性遗传，临床表型为肉碱-酰基肉碱转移酶缺陷症；对患儿父母相应位点进行单基因验证发现患儿所携变异均来源于父母。

结论 肉碱-酰基肉碱转移酶缺乏症是一种常染色体隐性遗传病，早期可通过串联质谱筛查发现，基因检查可明确诊断。临床干预可改善部分病人的预后。

PU-237

一例粘多糖贮积症 I 型病例报道及遗传学分析

李国强 胥雨菲 姚如恩 王剑
上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

目的 粘多糖贮积症 I 型 (Mucopolysaccharidosis type I, MPS I) 是一种常染色体隐性遗传的溶酶体病，患者可表现为频繁的上呼吸道感染、身材矮小、皮肤厚、面容丑陋、角膜混浊、脐疝、肝脾大、驼背和关节活动受限等。该病由位于人类染色体 4p16.3 的 α -L-艾杜糖醛酸酶 (α -L-iduronidase, IDUA) 基因突变导致。目前此类疾病国内报道不多，本研究对国内一例 MPS I 患者进行临床表型和基因突变研究，以期提高临床医师对本疾病的认知。

方法 在签署知情同意书后，抽取患者及母亲的静脉血，提取基因组 DNA，运用高通量测序技术以及 Sanger 测序，分析验证患者的致病基因。

结果 患者为 6 岁男孩，主要表现为肝大、多发骨骼畸形、爪形手、双腿不直。测序结果表明患者 IDUA 基因存在复合杂合突变 (c.536 C>G, p.Thr179Arg; c.1898 C>T, p.Ser633Leu)，根据 ACMG 发布的序列变异解读指南，这两个突变均为可能致病性变异。

结论 根据临床表型和基因测序结果，IDUA 基因突变是该患者的遗传学病因。

PU-238

Germline Variation Networks in the PI3K/AKT Pathway Corresponding to Familial High-incidence Pedigrees

张弓¹ 林欢² 张绪超² 连新磊¹ 钟文昭² 苏健² 陈士昭² 吴一龙²

1.Jinan University 2.Guangdong Provincial People's Hospital

3.The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine

Introduction Familial lung cancer is associated with genetic predisposition; however, related germline variants have not been identified. Here, we conducted an epidemiological study with whole-exome sequencing (WES) of pedigrees with familial lung cancer to analyze potential genetic susceptibility alleles.

Methods Probands with the highest hereditary background were identified by multivariate logistic regression and enrolled as a learning set. Some patients with high genetic predisposition were included as a validation set. Genomic DNA from these patients was analyzed by WES, controlled by three healthy individuals without family history of any cancer, four healthy individuals with a high-incidence of familial lung cancer, and three patients with sporadic lung cancer. The network of mutated genes was generated using STRING-DB and visualized using Cytoscape.

Results Specific and shared somatic mutations and germline single-nucleotide polymorphisms (SNPs) were not the shared cause of familial lung cancer. However, individual germline SNPs showed distinct protein-protein interaction network patterns in probands versus healthy individuals and patients with sporadic lung cancer. SNP-containing genes were enriched in the PI3K/AKT pathway. These results were validated in the validation set. Furthermore, patients with familial lung cancer were distinguished by many germline variations in the PI3K/AKT pathway by a simple SVM classification method. Interestingly, one person with many germline variations in the PI3K/AKT pathway developed lung cancer during follow-up.

Conclusions The number of germline variation-containing genes in the PI3K/AKT pathway may be an important predictor of familial lung cancer.

PU-239

A novel splice site CHD7 mutation related to CHARGE syndrome

骆华磊 胡秋月 蒋玮莹

Sun yat-sen University

Background CHARGE syndrome is a rare autosomal dominant genetic disorder and is characterized by ocular coloboma, heart malformations, atresia of the choanal, retardation of growth, genital hypoplasia and ear abnormalities. CHD7, which encodes chromodomain helicase DNA-binding protein 7, is the major pathogenic gene. Here, we identified a novel pathogenic mutation causing CHARGE syndrome in a three-generation family in China.

Methods Next-generation sequencing (NGS) was performed to screen the whole exome of the proband and his family. Reverse transcription PCR (RT-PCR) was performed to identify the potential effect of the pathogenic mutation on messenger RNA (mRNA). Screening of variation frequency, evolutionary conservation comparisons, and pathogenicity evaluation were conducted to assess the pathogenicity of the novel mutations of CHD7 gene. Sanger sequencing was used to confirm the mutation.

Results NGS results reported a novel heterozygous mutation in CHD7 (NM_017780 c.1666-2A>G) which is related to CHARGE syndrome. The mutation was confirmed by Sanger sequencing. RT-PCR showed a skipping of exon 3 and exon 4 in the mutant transcript. Pathogenic analysis in accordance with the ACMG/AMP Standards and Guidelines identified this novel mutation as pathogenic.

Conclusion We report a Chinese pedigree with CHARGE syndrome caused by a novel splice site *CHD7* mutation, c.1666-2A>G, resulting in a skip of exon 3 and exon 4 and then a truncated *CHD7* protein. This finding will provide not only more information for genetic counseling and prenatal diagnosis of CHARGE syndrome but also *CHD7* gene mutation spectrum of the disease. (Hualei Luo and Qiuyue Hu contributed equally to this work. Corresponding author: Weiying Jiang)

PU-240

早发性卵巢功能不全（POI）的遗传学病因研究

沈鉴东 高彦 孙方西 瞿殿云 谢佳孜 孙雪萍 汪道武 崔毓桂 刘嘉茵
南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）

目的 研究早发性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency, POI）患者的遗传学病因。
方法 采集排除染色体异常的 POI 患者外周血样（n=74 例），通过三引物法 PCR 初筛 *FRM1* 基因（CGG）n 前突变后，通过高通量测序技术（next generation sequencing, NGS）筛查 POI 已知孟德尔遗传致病基因及相关基因共 60 个，通过生物信息分析及家系验证，初步明确致病突变。
结果 在 74 例 POI 患者中，检出 1 例 *FMR1*(CGG)n 前突变，阳性率为 1.35%（1/74）；基于 NGS 技术的目标基因捕获测序，发现 12 例患者存在已知呈孟德尔遗传 POI 致病基因（*FOXL2*、*EIF2B2*、*CYP17A1*、*CLPP*、*MCM9*、*GDF9*、*MSH5*、*ERCC6*、*POLG*）的已知或者疑似致病突变，阳性率 16.44%（12/73）；如果涵盖四个 POI 相关致病基因（*DNAH6*、*SALL4*、*COL4A6*、*AMHR2*）的可疑致病突变 9 例患者，总体阳性率达 28.77%（21/73）。
结论 中国汉族 POI 人群 *FMR1*(CGG)n 前突变频率较低；基于 NGS 技术的 POI 致病基因 Panel 筛查可以获得相对较高的检出率。

PU-241

全外显子组基因检测诊断一例德朗热综合征和临床分析

胡宇慧
深圳市儿童医院

目的 对 1 例疑诊为德朗热综合征的患儿进行基因突变检测和临床资料的分析。
方法 抽取患儿及父母静脉血各 2ml，提取全基因组 DNA 进目标区域捕获和二代高通量测序，利用 Sanger 测序法对患儿及父母进行阳性及疑似突变位点验证。
结果 患儿 *NIPBL* 基因第 9 外显子检测到 c.1679delA(p.K566Sfs*48)杂合突变，患儿父母该基因位点正常，该突变为未见文献报道的新发突变。
结论 在 *NIPBL* 基因检测到 1 个未见文献报道和收录的截短蛋白突变，丰富了人类基因突变图谱。

PU-242

弱精子症患者伴 *DNAH5* 基因单核苷酸变异一例

何晶 刘睿智
吉大一院

目的 探究 *DNAH5* 基因单核苷酸变异与弱精子症的关系。

方法 收集临床患者基本信息，精液常规分析主要检测精液量、精子总数、精子浓度、精子总活力、前向运动精子活力等指标。进行血清生殖激素检测，染色体核型分析，Y 染色体微缺失检测，目标基因捕获测序技术检测 *DNAH5* 基因位点变异。

结果 通过针对 143 例弱精子症患者 *DNAH5* 基因进行目标捕获高通量测序，共检出有 1 例弱精子症患者在目标基因区域检测出有潜在致病性的 SNV 位点，所占比例为 0.70% (1/143)。此携带有 2 个 *DNAH5* 基因的致病性 SNV。变异 c.3502G>A 发生在染色体 5p15.2 区域的第 13871769 个碱基位点上，导致 *DNAH5* 蛋白的第 1168 个谷氨酸亚基被赖氨酸亚基替代；变异 c.2578-11_2578-7del 发生在染色体 5p15.2 区域的第 13886245_13886249 个碱基位点上，位于 *DNAH5* 基因的第 17 个内含子区的 3'末端，与第 18 个外显子的 5'端相邻。

结论 *DNAH5* 基因位于人染色体 5p15.2 上，包含有 79 个外显子序列，全长约 250Kb；其编码的动力蛋白参与鞭毛或纤毛外轴丝动力蛋白臂的组装。Olbrich 等通过 PCR 扩增技术从睾丸及气管等组织的基因文库中分离出了 *DNAH5* 的 cDNA 片段；并采用 Northern 杂交技术检测到大脑、心脏及睾丸等器官中有 *DNAH5* 的表达。*DNAH5* 基因缺陷会导致上述组织器官发生异常。Ibañez-Tallon 等发现 *Dnahc5* 功能缺陷型小鼠表现为 PCD 综合症和脑积水等表型。目前大量研究集中揭示 *DNAH5* 基因缺陷会导致 PCD，且约有 15% 的 PCD 患者可能源于 *DNAH5* 基因的突变。关于 *DNAH5* 基因与弱精子症或精子活力的报道相对较少，仅 Zuccarello 等报道了 *DNAH5* 基因突变会导致弱精子症。

PU-243

SMN 基因在 SMA 家系中的传递分析

曹延延 瞿宇晋 白晋丽 程苗苗 金煜炜 王红 宋昉
首都儿科研究所

目的 脊髓性肌萎缩症 (SMA) 是儿童时期较为常见的常染色体隐性遗传病，可由 *SMN1* 基因纯合缺失或复合杂合突变所致。*SMN2* 基因与 *SMN1* 基因高度同源，共同定位于 5q13，该区域结构复杂，易发生片段缺失或基因之间的转换。*SMN2* 是 SMA 的修饰基因，其拷贝数与疾病严重程度成负相关。目前的研究主要集中于 SMA 疾病人群，鲜有家系研究报道。本研究旨在明确 *SMN1* 和 *SMN2* 基因在家系中分布，探索代系间的传递规律。

方法 我们纳入了 153 个在首都儿科研究所遗传室经基因确诊的 SMA 家系，应用 MLPA 技术检测 *SMN1* 和 *SMN2* 基因拷贝数。根据 *SMN1* 和 *SMN2* 基因外显子 7 和外显子 8 的数目判定基因转换情况。

结果 153 个 SMA 家系中，有 146 (95.4%) 个先证者为 *SMN1* 基因纯合缺失，7 (4.6%) 个先证者为 *SMN1* 基因的复合杂合突变。在先证者为纯合缺失的家系中，128 个家系父母双方均为 *SMN1* 基因单拷贝 (经典缺失)，18 个家系中仅有一方为单拷贝，提示存在 2+0 型的可能，即 *SMN1* 基因的 2 个拷贝位于同一条染色体上。此外，7 个复合杂合突变型先证者家系均显示，父母一方为 *SMN1* 基因单拷贝，另一方则携带 *SMN1* 基因点突变。转换分析显示，128 个经典缺失 SMA 家系中有 21 个 (16.4%) 至少一个家系成员存在 *SMN* 基因间转换，与 2+0 型的家系类似 (3/18; 16.7%)。而在 7 个复合杂合突变的 SMA 家系中未发现基因转换。SMA 家系中的基因转换率为 15.7% (24/153)。此外，153 个 SMA 家系中存在 306 个 SMA 携带者，其中 25 例为 2+0 或点突变携带者，那么这些携带者仅通过 MLPA 有可能漏诊，可导致 8.9% (25/306) 的假阴性率。

结论 综上所述，在 SMA 携带者筛查中应考虑到 2+0 或点突变携带者的情况；另一方面，*SMN* 基因间的转换仍是 SMA 致病的一个因素，不容忽视。

PU-244

Novel variants in the KERA gene cause autosomal recessive cornea plana in a Chinese family

黄橙紫

Center for Medical Genetics School of Life Sciences Central South University

Autosomal recessive cornea plana is a very rare hereditary ocular disease, characterized by flattened corneal curvature, marked hyperopia due to low refractive power, and often consequent accommodative esotropia. Other features include various cornea anterior segment abnormalities, without systemic problems. The purpose of the present study was to investigate the clinical and molecular alterations in a Chinese family with cornea plana. Full ophthalmic examinations of the patients were performed, including slit-lamp examination, fundus examination and ocular ultrasound. Whole-exome sequencing data were screened for pathological variants in the proband, which were confirmed by Sanger sequencing. One novel missense mutation, c.242A>G (p.N81S), and another novel 7 base-pair deletion mutation, c.772-779del (p.G258Cfs*30), were detected in KERA gene; two affected siblings inherited these variations in a compound heterozygous state, which were derived from the clinically unaffected heterozygous father (c.772_779del) and mother (c.242A>G), respectively. Neither mutation was observed in unrelated healthy controls (n=200). Multiple computer software predictions supported the pathogenicity of the two variants. Furthermore, protein modeling prediction was performed to better understand the molecular basis of cornea plana, particularly the importance of the leucine-rich repeat domain. This study presents the 14th pathogenic KERA mutations identified worldwide, and the first in East Asia so far, to the best of our knowledge. These findings guided prenatal diagnosis for the family in question, and expand on the variant spectrum of KERA, thus facilitating genetic counseling.

PU-245

Kleefstra 综合征临床分子诊断技术研究

张丹妍 马明福 朱一剑 杨柳 李练兵
重庆市人口和计划生育科学技术研究院

目的 分析 1 例 Kleefstra 综合征患儿的临床特点,应用微阵列比较基因组杂交 (aCGH) 技术进行分子诊断,为早期诊断该病提出新方法。

方法 Kleefstra 综合征(KS)是一组亚端粒缺失综合征,主要表现为中重度的认知障碍、特殊面部特征包括小头畸形、器官间距过远、下嘴唇饱满外翻、舌突出等。常伴先心病、肥胖、男性生殖系统畸形。KS 绝大多数病例为新发突变,个别病例系显性遗传。其主要的病因是亚端粒 9q34.3 区段发生重组(以微缺失为主,少见微重复),约占有病例 75%~85%。缺失片段在 0.16~3.25 Mb,包含 EHMT1 基因。本研究报告一名 3 岁患儿临床诊断为精神发育迟滞,但病因不清。患儿染色体核型分析为 46,xy、多重连接依赖探针扩增 (MLPA) 技术 P245 试剂盒筛查结果未见异常。本研究利用微阵列比较基因组杂交(ArrayCGH)技术,选用 CytoScanHD (Affymetrix 公司,美国)芯片进行比较基因组学杂交。该芯片含有 270 万个探针(195 万个拷贝数探针和 75 万个 SNP 探针)。以 Affymetrix 提供的正常人 DNA 作为对照标准。采用 Affymetrix GeneChip System 3000Dx v.2 芯片系统进行数据采集,结果采用 Affymetrix Chromosome Analysis Suite Software 软件进行分析。

结果 该患儿通过检测发现 chr 9q34.3 处有 715Kb 片段缺失(位于 arr[hg19] 9q34.3(139,937,684-140,652,571)x1)。该缺失区域包含 EHMT1 等重要基因,可导致 KS,为常染色体显性遗传。

结论 ArrayCGH 技术能有效检测出拷贝数变异 (CNV),可较好地应用在 KS 的临床诊断。

PU-246

Novel FZD4 mutations in seven Chinese families with Familial Exudative Vitreoretinopathy

徐惠娟¹ 杨正林² 张珊珊³ 袁叶⁴

1.chengdu institute of biology chinese academy of sciences 2.sichuan provincial people's hospital

3.University of electronic science and technology of china 4.chengdu university of TCM

Background Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR, OMIM 133780), is a severe hereditary retinal disease characterized by incomplete retinal vascular development and pathological neovascularization. It has been reported that there're mutations in nine genes to be associated with FEVR, but it can only explain approximately 50% of FEVR patients suggesting that other FEVR-associated genes remains to be discovered.

Purpose The purpose of this study was to identify novel mutations that cause FEVR and reveal the causative mutations in Chinese FEVR families.

Methods Whole-exome sequencing (WES) was carried out to analyze the genomic DNA sample extracted from the probands and their family members from 121 Chinese FEVR families. Sanger sequencing was carried out to verify all identified mutations. Western blot analysis was utilized to reveal the protein level changes of the mutated sites. Luciferase assay was used to test the relative activity of mutant protein comparing to the wild-type FZD4 protein for studying their function changes in the wnt- β -catenin signaling pathway.

Results Eight heterozygous FZD4 mutations were identified in seven FEVR families including seven missense mutations and one deletion mutation: MUT1 c.182C>T (p.T61I), MUT2 c.205C>T (p.H69Y), MUT3 c.217_234del (p.72T_77Qdel), MUT4 c.264C>A (p.Y88X), MUT5 c.344G>T (p.G115V), MUT6 c.476T>C (p.M159T), MUT7 c.678G>A (p.W226X) and MUT8 c.1310T>C (p.I437T). Among these mutations, the MUT2 c.205C>T (p.H69Y) was a known mutation. The MUT7 c.678G>A (p.W226X) has also been reported before in Japanese. The MUT6 c.476T>C (p.M159T) and MUT2 c.205C>T (p.H69Y) co-exists in the same family, and the mut6 wasn't a causative mutation after our analysis. The other five mutations are novel pathogenic mutations.

Conclusion Our study identified the pathological mutations in seven Chinese FEVR families and revealed five novel FEVR-causing mutations, thus expanded the mutation spectrum of FEVR in Chinese and provided a clinical strategy for early diagnosis. Our findings also illustrated the FZD4 plays an important role in vascular angiogenesis.

PU-247

Prenatal findings and molecular cytogenetic analyses of a de novo interstitial deletion of 1q23.3 encompassing PBX1 gene

娄季武¹ 孙曼娜¹ 陈剑虹² 李玉娟¹ 李东至³ 袁海明¹ 刘彦慧¹

1.Prenatal Diagnostic Center of Dongguan Maternal and Children Health Hospital

2.Prenatal Diagnostic Center of Huizhou Women & Children Hospital

3.Prenatal Diagnostic Center of Guangzhou Women & Children Medical Center

Objectives To present the prenatal findings and the molecular cytogenetic analyses of a de novo interstitial deletion of 1q23.3 encompassing PBX1 gene.

Case report A 32-year-old woman (gravida 1, para 0) underwent amniocentesis at 26 weeks' gestation because of constant small fetal kidneys on prenatal ultrasound. Chromosome microarray analysis (CMA) detected a de novo deletion of 1.871 Mb at 1q23.3. The deletion encompassed 2 genes of PBX1 and LMX1A. PBX1 haploinsufficiency had been reported to lead syndromic congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. Furthermore, at 31 weeks' gestation, borderline oligohydramnios and restricted fetal dimensions were revealed.

Ultimately, the pregnancy was terminated at 32 weeks with a 1500-g female fetus presenting polydactyl of left hand.

Conclusions The shared phenotypes between this case and the previously published prenatal cases demonstrate that loss of function mutation in PBX1 should be suspicious in fetus with bilateral renal hypoplasia, oligohydramnios and intrauterine growth retardation (IUGR).

PU-248

高度近视与颅中线斑秃：COL18A1 和 LAMA1 基因突变

王攀峰 肖学珊 黎仕强 贾小云 张清炯
中山大学中山眼科中心

目的 对高度近视伴颅中线斑秃患者进行分子遗传学和表型研究。

方法 收集高度近视伴颅中线斑秃患者。进行眼、颅骨综合检查。抽取肘部外周血白细胞提取 DNA。进行眼科靶向测序芯片测序或者外显子组测序，经生物信息学分析后，根据 ACMG 指南筛选潜在致病变异。对可获得家庭成员进行共分离分析。

结果 共招募 4 例无亲缘关系的男性患者，平均年龄 4.94 ± 1.89 岁。在 2 例患者中发现 LAMA1 基因中潜在的致病性复合杂合突变，[c.1487dup]:[c.4579C>T]，和[c. 6151C>T]:[c.1494_1504del]。在另外 2 例患者发现 COL18A1 基因潜在的致病性纯合突变，c.3545-29_3550del 和 c.4290_4299del。四名患者平均屈光不正为 -10.92 ± 1.83 ，最佳矫正视力小于 0.3，均有斜视和眼球震颤。除典型的豹型高度近视眼底外，还可观察到乳头发育不良和黄斑变性。四名患者在颅中线上存在皮肤增厚的斑秃。LAMA1 突变患者颅中线的顶叶区域出现斑秃，MRI 提示小脑发育不良，第四脑室明显增大。COL18A1 基因突变患者颅中线的枕部区域出现斑秃，MRI 未见明显脑异常。

结论 COL18A1 基因是 Knobloch 综合征的致病基因，克诺布洛赫综合征以典型的眼部畸形和枕部颅骨缺损为特征。LAMA1 是 Poretti-Boltshauser 综合征的致病基因，该综合征以典型的小脑发育不良和眼部异常为特征。我们的研究发现，高度近视伴颅中线斑秃不仅可能是由 COL18A1 基因突变引起的，也可能是由 LAMA1 基因突变引起的。对高度近视同时伴有斑秃的儿童，应做进一步全身检查。

PU-249

染色体 10q24.31 基因重复所致 SHFM 及该病的遗传关联

张秀泉¹ 王建² 熊符² 吕伟标¹ 杨少民¹ 周远青¹ 田小燕¹ 连蔚¹ 张玉婷¹ 徐湘民²
1.南方医科大学顺德医院 2.南方医科大学医学遗传教研室

背景 手足裂畸形(Split hand/foot malformation,SHFM)表现为手足正中裂、指/趾骨发育不全等，严重地影响患者的精细活动及心理健康，我国发病率高于国外。本文报道一家系患 SHFM 的遗传学分析结果及该病遗传关联的最新进展。

目的 分析 SHFM 家系基因变异及临床表现，总结 SHFM 分型及其遗传关联，探讨 SHFM 患者生殖健康策略。

方法 先证者为 28 岁男性，家族中有 6 名患者，夫妻期望生育健康子代就诊。表型采用临床体检及 X 线检查分析。基因分析应用 D10S1709,D10S192,D10S597,D10S1693 和 D10S587 五个位点对外周血提取 DNA 进行单倍型分析及 Array-CGH 检测基因重复片段。

结果 先证者为典型的手足裂畸形：双侧食、中指缺失，拇指短，左手无名指畸形与缺失中指的皮肤相连成蹼状；双足正中裂开至足中部，第 2,3 趾缺失，第 4,5 趾融合。X 光：右手第 2 掌骨、第 1,2,3 指骨缺如，第 3 掌骨发育不良。左手食、中指中远节指骨缺如，拇指远节指骨、食指近节指骨、环指远节指骨发育不良，中指近节指骨发育不良并与环指近节指骨并指畸形。双足均为第 2、

3 跖骨及第 2、3、4 趾骨缺如,第 4、5 跖骨并趾畸形。基因单倍型分析为 10q24.31-10q24.32 区域有一个至少 610kb 的重复,Array-CGH 分析结果为 arrq24.31(102,832,650-103,511,083)×3。对先证者及其弟弟和父母进行单倍型分析,确认该家系的致病基因为 10q24.31-10q24.32 基因重复,单倍型 165-251-289-219-102 为该病的等位基因。

结论 该家系 SHFM 乃由于 10q24.31(102,832,650-103,511,083)×3 引起,其单倍型 165-251-289-219-102 可作为检测 10q24.31-10q24.32 等位基因的 SHFM 疾病标志物。目前有 7 种 SHFM 类型报道,其中 1、3、4、5 型为常染色体显性遗传,6 型为常染色体隐性遗传,2 型为 X 连锁遗传,SHFLD 表现为不完全显性遗传。目前可靠的手段用于临床帮助其家系避免生育患病子代的方法有种植前遗传学诊断和产前遗传学诊断。

PU-250

Werner 综合征(成人早老症)1 例及其遗传学诊断

霞尔巴提·哈布烈提¹ 王蓉蓉¹ 马东来² 张学¹

1. Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College

2. Peking Union Medical College Hospital Chinese Academy of Medical Science,

目的 报道 1 例以足趾关节疼痛伴四肢皮肤变硬为主诉就诊的患者,分析其临床表型并进行致病基因的筛查。

方法 对患者进行详细的体格检查,签署知情同意书后,采集患者及其哥哥、姐姐的外周血样本,采用 Agilent SureSelect All Human Exome library 系统捕获目的片段并扩增,经 Illumina Hiseq X 进行测序,筛选可疑致病位点。PCR 扩增相关序列并进行 Sanger 测序,同时进行家系内成员与正常对照验证。使用实时定量 PCR 检测突变位点所在区域是否存在基因拷贝数变异。

结果 患者临床表现满足 Werner 综合征拟诊标准,基因筛查发现 WRNc.2959C>T (p. R987*) 突变,患者为纯合突变,其哥哥、姐姐均为此突变携带者。实时定量 PCR 结果表明患者基因不存在突变位点处的拷贝数变异。

结论 WRNc.2959C>T (p. R987*) 纯合突变为该患者的致病变异,明确其诊断为 Werner 综合征,实现精准医疗。

PU-251

在一例无头精子症患者发现 SUN5 基因新突变及通过卵胞浆内单精子显微注射成功生育后代

郑灵燕 袁萍 钟慧玲 梁中锟 王文军

中山大学孙逸仙纪念医院

目的 探索无头精子症患者的遗传学发病机制及辅助生育治疗方案。

方法 回顾分析 1 例无头精子症患者,对其进行多种遗传学方法的检测,包括染色体检查、Y 染色体微缺失基因检测和 Sanger 测序筛查无头精子症候选基因 SUN5。

结果 该患者在我中心行两个卵胞浆内单精子显微注射 (ICSI) 周期后,其妻孕足月剖宫产一对儿女。患者染色体核型为 46,XY、Y 染色体微缺失基因检测未见异常。Sanger 测序 SUN5 基因 (NM_080675.3) 发现复合杂合突变: c.348G>A 和 c.381delA。c.381delA 为移码突变,第 381 位碱基 A 缺失,已有文献证实该变异为无头精子症的致病变异。为无义突变,第 348 位碱基由 G 突变为 A,导致终止密码子提前至第 116 位氨基酸 c.348G>A,该变异尚未有文献报道与无头精子症相关,SIFT 和 mutationtaster 软件预测该变异为可能致病变异。

结论 本研究发现该无头精子症患者在 *SUN5* 基因的复合杂合变异, c.348G>A 为新发现变异, 功能学预测为可能致病变异, 认为 *SUN5* 基因为该患者的致病基因。无头精子症患者虽然通过自然妊娠很难正常生育后代, 但可通过 ICSI 助孕方式获得健康后代。

PU-252

Novel gene for cardiac septal defects: Ankyrin repeat domain 1

杨永超 夏宇 吴岳恒 黄曙方 李萍 庄建
Guangdong Provincial People's Hospital

Introduction Cardiac septal defects account for more than 50% of congenital heart defects. Ankyrin repeat domain 1 (*ANKRD1*) is an important transcription factor that is mutated in multiple cardiac diseases; however, a relationship between *ANKRD1* mutation and cardiac septal defects has not been described.

Methods We examined genetic mutations in a large family with three cardiac septal defect patients. Whole exome sequencing, bioinformatics and conservation analysis were utilized to predict the pathogenicity of candidate mutations. Dual luciferase reporter assay and nuclear localization experiments were performed to evaluate the influence of target mutation.

Results A heterozygous, missense variant of *ANKRD1* (MIM* 609599): NM_014391: exon6: c.C560T:p.S187F was identified at a highly conserved region. Sanger sequencing in extended family members demonstrated an incomplete inheritance model. When co-activated with NKX2.5, *ANKRD1* repressed ANF expression as assessed by dual luciferase reporter assay, and p.S187F mutation enhanced the repressive effect (0.318 ± 0.018 vs. 0.564 ± 0.048 , $p < 0.01$). Real time PCR verified that p.S187F mutation of *ANKRD1* decreased the expression of endogenous ANF (0.85 ± 0.05 vs 0.61 ± 0.04 , $p < 0.01$). Furthermore, nuclear localization experiments demonstrated that the mutation significantly decreased the nuclear distribution of *ANKRD1*.

Conclusion This study is the first to identify p.S187F mutant of *ANKRD1*, which is associated with cardiac septal defects.

PU-253

NBAS 基因缺陷症一家系 2 例病例报告及文献复习

吴非霏 陈淑丽
深圳市儿童医院

目的 探讨 NBAS 基因缺陷症的发病机制、临床特点、诊断及治疗。

方法 回顾性分析一家系 2 例 NBAS 基因缺陷症患儿的临床特点、实验室检查、基因诊断结果、治疗及预后。

结果 2 例患儿均有早老面容, 视神经萎缩, 色盲, 身材矮小, 肝功能异常, 高氨、高乳酸血症等。2 名患儿血涂片均有 Pelger-Huët 细胞。基因诊断提示 NBAS 基因突变, 先证者与其妹妹的突变位点均为 c.5752A>C 和 c.1599+1G。其中 c.5752A>C 突变已有文献报道, c.1599+1G 突变为移码突变。随着年龄增长未经特殊治疗, 兄妹二人肝功能均有明显好转。

结论 NBAS 基因缺陷症为一种罕见病, 主要累及视神经、肝脏、骨骼等系统。主要临床表现为早老面容, 视神经萎缩, 身材矮小, 肝功能损害等。临床诊断困难, 确诊需依靠基因检测。目前无特异治疗方法, 主要为对症治疗。

PU-254

罕见型 α -地中海贫血基因 c.1A>G 突变的家系分析及产前诊断

陈杏园 罗世强 黄钧 王秋华 许泽辉 覃柳群 王敬仁 袁德健 严提珍 蔡稔 唐宁
柳州市妇幼保健院

目的 鉴定 1 例罕见 α -地中海贫血患者并进行家系分析及产前诊断。

方法 采集家系成员外周血进行血细胞分析及毛细管电泳血红蛋白分析，同时外周血及脐带血采用缺口 PCR (Gap-PCR)、反向点杂交法 (RDB) 和 DNA 直接测序法进行 α -地中海贫血基因检测。

结果 先证者及其父亲为地中海贫血基因 c.1A>G 杂合突变；胎儿为 c.1A>G 突变合并东南亚型缺失，胎儿脐带血血红蛋白电泳诊断为 HbH 病。

结论 鉴定了中国人群中罕见 α -地中海贫血 c.1A>G 基因突变，丰富了中国人群中罕见 α -地中海贫血基因库，当血液学表型与常见基因型不符时，应进一步做罕见基因型的检测以避免漏诊或误诊，这有助于指导临床诊断、人群筛查和遗传咨询。

PU-255

广东地区异常血红蛋白病的检出情况及表型分析

何健淳 冼嘉嘉 李少英 王燕超 叶国新 马晓燕 何文智 王晓蔓 黎青
广州医科大学附属第三医院

目的 分析广东地区异常血红蛋白病的类型和所占比例，以及其血液学表型，以更好地指导地中海贫血的基因诊断及产前诊断。

方法 选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月在广州医科大学附属第三医院进行地中海贫血筛查的对象 10443 例，对其中检出有异常血红蛋白的样本采用 Gap-PCR 法、反向点杂交法和 DNA 测序法进行地贫基因和异常血红蛋白基因分型鉴定。

结果 共检出 6 种异常血红蛋白，样本检出率为 0.19% (20/10443)。检出的样本中，Hb NewYork 单纯杂合子 11 例，Hb NewYork 复合- α 3.7 杂合子 1 例，Hb NewYork 复合--SEA 杂合子 2 例，Hb G-Coushatta 单纯杂合子 1 例，Hb G-Coushatta 复合- α 3.7 杂合子 1 例，Hb J-Bangkok 单纯杂合子 1 例，Hb Ottawa 单纯杂合子 1 例，Hb Q-Thailand 复合- α 4.2 杂合子 1 例，另还有一例为 HBA1:c.82 G>C，未见报道。Hb NewYork、Hb J-Bangkok、Hb G-Coushatta 和 Hb Ottawa 的单纯杂合子，以及 Hb NewYork 复合- α 3.7 杂合子的血液学表型均正常；Hb G-Coushatta 复合- α 3.7 杂合子、Hb Q-Thailand 复合- α 4.2 杂合子以及 HBA1:c.82 G>C 的单纯杂合子对血液学表型影响较轻；Hb NewYork 复合--SEA 杂合子则表现出轻型地贫。

结论 异常血红蛋白的单纯杂合子对血液学表型影响较轻，合并地贫时的贫血程度取决于所合并的地贫类型。

PU-256

Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening

刘红芳 张学红
The first hospital of lanzhou university

It is well known that many patients fail to achieve a pregnancy even after transfer of good quality embryos in IVF (in vitro fertilization) . One of the possible reasons is that such

morphologically normal embryos are aneuploid, especially embryos derived from couples that of one partner carrying a chromosomal translocation, women of advanced reproductive age, etc. In our study we apply of NGS technology in 75 couples for PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidy). PGT-A in our study used for a variety of indications, including recurrent spontaneous abortion, repeated implantation failure, advanced reproductive age in wife, and one partner carrying chromosomal abnormalities. All embryos were cultured to blastocyst stage; trophectoderm biopsy was performed on Day 5 of development or Day 6/7 for slower growing embryos. Vitrified-warmed single embryo transfers were performed using normal/balanced euploid embryos.

A total of 255 blastocysts were evaluated with the NGS-based protocol, 9 blastocysts did not have sequencing results, 246 blastocysts were sequenced successfully. overall, 127 blastocysts were euploidy (51.6%), 90 blastocysts were aneuploid (36.6%, including whole chromosome aneuploids and segmental aneuploids), the others 29 were mosaic(11.8%). Sub-group analysis showed that a significant difference was found between carriers of reciprocal and Robertsonian translocations in terms of proportion of normal/balanced embryos(33.3% vs. 51.9%). Either reciprocal group or Robertsonian translocations group, male carriers have higher proportion of normal/balanced embryos than female carriers, but there were not statistically significant(41.2% vs. 30.6%, and 57.9% vs.48.6% respectively). Meanwhile, in reciprocal group the way of gamete chromosomes segregation mainly were 2:2 alternate segregation and 2:2 adjacent-1 segregation, 3:1 and 2:2 adjacent-2 segregation were extremely rare. In the recurrent spontaneous abortion & repeated implantation failure group, the proportion of euploid was 58.4%, the proportion of euploid embryos significantly increases with the number of previous abortions. Our clinical pregnancy rate through PGT-A was 63% in our study.

Application of next-generation sequencing technology for PGT-A may represent a valuable strategy that has been proven to improve the selection of embryos for transfer and therefore also assisted reproductive technology (ART) cycles.

PU-257

全外显子组测序技术鉴定一个成骨不全家系致病突变

何文智 陈兢思 李少英 马晓燕 冼嘉嘉 王晓蔓 王燕超 何健淳 叶国新 黎青
广州医科大学附属第三医院

目的 成骨不全 (osteogenesis imperfecta, OI) 是 I 型胶原蛋白 (collagen type I, COL1) 结构异常, 数量不足或翻译后修饰和折叠错误导致的一类结缔组织病。该病特征为骨密度低、多发骨折, 蓝巩膜, 特殊面容牙本质发育不良, 听力减退、耳鸣和身材矮小等。该病遗传方式可分为常染色体显性和常染色体隐性两种类型, 发病率约为 1/10000。目前, OI 根据临床表现、致病基因和遗传方式的不同至少被分为 15 种亚型, 已经明确的致病基因至少有 COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB 等 15 个。本研究采用全外显子组测序技术鉴定一个成骨不全家系的致病突变。

方法 患者女, 28 岁, 出生时巩膜蓝色, 有多次骨折病史; 其儿子出生时巩膜蓝色, 未提供产前检查结果。经知情同意采集先证者及其儿子、父母外周血。DNeasy[®] Blood&Tissue 试剂盒 (德国 QIAGEN 公司) 提取基因组 DNA, Agilent SureSelect 技术富集外显子区域序列, HiSeq X Ten 平台对捕获的片段进行测序, 目标区域的平均测序深度为 100X。测序数据与人类参考基因组 (version: NCBI Build37/hg19) 比对后, 经变异频率、遗传模式、变异的致病性预测、基因变异与表型之间的已知关系等多个方面对识别的变异进行注释和筛选。得到与患者表型相关的变异 COL1A1 基因 c.1299+1G>A 杂合突变, 该变异在 ClinVar 数据库中未收录, 在 HGMD 数据库中为明确致病性位点, 在 ESP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库等数据库等正常对照人群中无记录。经 Sanger 测序检测, 先证者儿子携带相同的杂合突变, 其父母均不携带该突变。根据 ACMG 致病变异分级标准, 判断该突变为致病性。此外, 全外显子组测序还检出先证者携带 LAMA2、TSHR 和 PINK1 三个隐性遗传病基因的致病或可能致病变异, 可导致 Merosin 缺陷型先天性肌营

营养不良等病。遗传咨询建议该夫妻再生育前检测配偶是否携带相应基因致病变异，有利于预防患儿出生。

结论 COL1A1 基因 c.1299+1G>A 杂合突变是该家系的致病突变。全外显子组测序能够通过一次检测获得所有相关基因的突变，尤其对于亚型较多的疾病更能节省时间和费用。此外，还能检出可能携带的其他隐性遗传病致病变异，可以为患者提供更好的优生指导。

PU-258

Hennekam 淋巴管扩张性淋巴水肿综合征 1 型一家系的遗传病因研究

杨小萌¹ 刘毅¹ 唐运萍² 张开慧¹ 盖中涛¹

1.山东大学齐鲁儿童医院儿科研究所 2.山东大学齐鲁儿童医院消化内科

目的 对一个小肠淋巴管扩张的患儿家系进行临床和遗传学病因分析。

方法 对先证者患儿进行临床和实验室检查，并抽取患儿及其父母、姐姐的外周静脉血，应用新一代目标区域捕获测序技术对患儿进行基因检测，分析其可疑突变位点，并对患儿及其父母、姐姐进行 Sanger 测序验证。

结果 先证者，1 月 5 天，反复双下肢浮肿、腹泻 1 月余，白蛋白、球蛋白降低，经临床诊断为小肠淋巴管扩张症、低蛋白血症。曾有一哥哥，出生后 40 天因腹泻、低蛋白血症夭折。基因检测显示 CCBE1 基因存在 c.521G>A 和 c.472C>T 的复合杂合突变，分别源自其父母，其中 c.472C>T 突变来源于母亲，且姐姐也携带。两个突变均为错义突变，该突变可引起 Hennekam 淋巴管扩张-淋巴水肿综合征 1 型，进一步导致小肠淋巴管扩张，反复双下肢浮肿，腹泻，低蛋白血症等症状。

结论 CCBE1 基因的 c.521G>A (p.C174Y) 和 c.472C>T (p.R158C) 复合杂合突变可能是本家系的遗传学病因，两个突变均为错义突变，该突变可能引起 Hennekam 淋巴管扩张-淋巴水肿综合征 1 型，本研究是国内首例 Hennekam 淋巴管扩张-淋巴水肿综合征 1 型家系的报道，国际上报道不足 50 例，扩展了 CCBE1 的基因突变谱。

PU-259

Mild psychomotor development and attention problems caused by splicing variant in CNKSR2

姚如恩

Shanghai Children's Medical Center

Mutations in CNKSR2 gene have been described in few families with neurodevelopmental disorders characterized by childhood epilepsy, language deficits and attentional problems. The protein encoded CNK2 plays an important role in synaptic function. In this study, we reported a pedigree with relatively mild clinical symptoms like mild psychomotor development, attention deficit, poor logical thinking ability and introverted personality, but without epilepsy or any significant electroencephalogram changes. Genetic study revealed a splicing mutation (c.1904+1G>A) and RT-PCR revealed an aberrant splicing of exon 16 skipping from peripheral cDNA leading to a read-frame shift and truncated protein in PH domain. This is the first report of splicing variant of CNKSR2 and the special clinical features of the pedigree will help to extend the genetic and phenotypic spectrum of CNKSR2 related disorders.

PU-260

Molecular Epidemiological Study of α - and β -thalassemia in the Dongguan Region of Guangdong Province, Southern China

彭琪

Dongguan Eighth People's Hospital (Children's Hospital of Dongguan)

Background Thalassemia is one of the most common hereditary blood diseases in tropical and subtropical regions including southern China. This study aimed to comprehensively study the profiles of α - or β -thalassemia mutations in the Dongguan region of southern China, which will provide a reference for genetic counseling and designing appropriate health measures to prevent severe types of thalassemia.

Methods A total of 19442 people from the Dongguan Region of Guangdong province in southern China were primarily screened by hematological tests. Among them, 4891 samples of suspected thalassemia carriers were further characterized by combined next generation sequencing (NGS) and Gap PCR.

Results Totally, 2319(11.9%) subjects were diagnosed as being carriers or patients of thalassemia, including 1483(7.6%) subjects with α -thalassemia, 741(3.8%) subjects with β -thalassemia and 95 (0.5%) subjects with both α -thalassemia and β -thalassemia. The α -thalassemia anomalies were related to 12 gene mutations and 24 genotypes, with the most common α -thalassemia mutations being --^{SEA}(66.0%), - $\alpha^{3.7}$ (17.0%), - $\alpha^{4.2}$ (6.0%), α^{CS} (4.1%), α^{WS} (4.1%), respectively. The β -thalassemia anomalies were related to 18 gene mutations and 21 genotypes, with the four most common mutations Codons 41/42 (-TTCT), IVS-II-654 (C>T), Codon 17 (A>T) and -28 (A>G) with corresponding proportions of 41.9%, 27.5%, 12.6% and 9.1%, which in total accounting for 91.1% of all β mutant chromosomes. In addition, twelve novel thalassemia mutations were identified in this study.

Conclusions This is first comprehensive molecular epidemiological survey of thalassemia in the Dongguan region by NGS and Gap PCR. This study will provide a valuable reference for genetic counseling and the prevention of severe thalassemia in the Dongguan Region.

PU-261

一例罕见 18p 四体综合征的病例报告

周璐¹ 何怡² 娄季武² 廖娟娟¹

1.南方医科大学深圳妇幼保健院 2.南方医科大学附属东莞市妇幼保健院

目的 应用细胞及分子遗传学方法, 分析一例罕见的携带两条标记染色体且伴有智力低下的患儿, 明确其临床诊断。

方法 患儿及父母行外周血染色体核型分析、MLPA 检测、基因芯片分析以及 FISH 检测。

结果 患儿核型为 48, XY, +i(18)(p10), +mar

结论 患儿为一 18p 四体综合征患者, 额外标记染色体来源于母亲。

PU-262

85 例血友病患儿就医情况及现状分析

邱丽娟 贺晓丽 张玉 张桢 李莉
昆明市儿童医院

血友病是一种由于缺乏足够的凝血因子而导致的终身性出血疾病，目前尚无彻底治愈的方法。根据 2017 版血友病诊断专家共识，我国血友病患率为 2.73/100000，15 岁以下人口比例为 17.80%。故预测云南地区血友病患者达 1310，15 岁以下儿童患者约为 233 人。统计本院 2014.01-2017.12 收治的血友病患者，共计 85 例，其中男性 82 例，女性 3 例。A 型血友病、B 型血友病、血管性血友病及未明确分型的血友病分别有 53 例（62.4%），11 例（13%），7 例（8.2%），14 例（16.4%）。与 2014 年相比，2015 至 2017 年逐年新增病例为 22 例、25 例、15 例，其中新确诊小于 2 岁的病例分别为 9 例，5 例，7 例。统计患者的民族，发现少数民族病例 14 例，占总数的 16%。以上结果提示，就医的血友病患儿不足预测数目的一半，可能原因是部分患者在地方医院治疗或转至邻近省市医院。逐年新增病例的下降，可能归功于近年逐渐普及的产前筛查等优生策略，但是大比例的少数民族病例可能是由于较差的生活水平和产检的欠缺。

PU-263

HLA-B*1502 纯合突变儿童使用苯巴比妥致中毒性表皮坏死溶解症一病例报道并文献复习

曾兴颖
江西省儿童医院

目的 探讨 HLA-B*1502(C>T)突变患儿使用苯巴比妥致中毒性表皮坏死溶解症(TEN)的临床特征并总结诊治经验。

方法 通过对 1 例静脉注射苯巴比妥致 TEN 患者的临床表现、辅助检查结果、基因特征及治疗反应进行归纳总结，结合文献进行综合分析。

结果 患儿为既往体健的 11 月龄男童，因创伤性脑梗塞频发抽搐入院，相继给予安定、咪达唑仑、苯巴比妥等止惊治疗，治疗第 16 天患儿躯干及腹股沟开始出现红色斑丘疹，皮疹迅速加重，蔓延至全身，融合成片，出现疱疹，伴口唇、肛门黏膜肿胀和破溃，有瘙痒，出疹后出现发热，辅助检查示肝功能受损、嗜酸性粒细胞数增高，利用荧光原位杂交技术证实该患儿 77 HLA-B*1502(C>T)纯合突变，诊断为苯巴比妥导致的 TEN。相继予甲泼尼龙和丙种球蛋白治疗，最终因肝衰竭死亡。

结论 对于使用过芳香族抗癫痫药物的患儿无明显诱因出现皮疹应当考虑药物性皮疹可能，携带 HLA-B*1502 突变基因的儿童不仅在服用卡马西平时会出现严重的药疹，服用苯巴比妥等其他芳香族抗癫痫药物同样会诱发致死性药疹，应该引起临床高度重视，早诊断、早治疗、足疗程是关键。

PU-264

A novel homozygous initiation codon variant associated with infantile alpha-Bcrystallinopathy in a Chinese family

雒东
Dongguan Children's Hospital

Background Due to inconsistencies with reported myofibrillar myopathy (MFM), including autosomal dominant inheritance, late onset and a slowly progressive course, the severe,

recessively inherited form of *CRYAB* (alpha-B crystallin) gene-related infantile MFM has been suggested. Here, we report an infant in a Chinese family with fatal neonatal-onset hypertonic MFM with a novel *CRYAB* homozygous variant (c.3G>A (p.M1?)).

Methods Muscle biopsy indicated that muscle fibers showed a uniformly small diameter, cell atrophy, and visible focal muscle fiber degeneration and necrosis consistent with myogenic myopathy. Whole exome sequencing of pathogenic genes was performed for myofibrillar myopathy.

Results The proband presented with profound muscle stiffness, progressive respiratory distress and a concurrent abnormal increase in myocardial enzymogram, and the patient died in the 17th month of life. Muscle biopsy and electron microscopy results were consistent with ultramicroscopic myogenic damage and pathological changes. Mutation analysis of the proband identified a novel rare homozygous mutation in the initiation codon of the *CRYAB* gene, which was inherited from currently asymptomatic, heterozygous carrier parents, and his heterozygous biological brother is unaffected.

Conclusions This article reports one infant with *CRYAB*-related neonatal onset myofibrillar myopathy with a novel homozygous variant in *CRYAB*. To our knowledge, this is the first reported case of infantile alpha-B crystallinopathy in the Chinese population.

PU-265

基于 VarCards 数据库与 ReVe 软件评估人类基因变异的致病性

李津臣¹ 孙中生²

1. 中南大学湘雅医院 2. 中科院北京生命科学研究员

高通量测序可以有效地检测人类基因组上的各种变异，如何解读这些变异同疾病之间的关系仍然存在巨大挑战。一系列的数据库和分析工具被开发出来，用来解读基因变异的致病性。但是，相关重要遗传和临床信息分散在不同的网站或数据库中，临床医生和遗传学家往往需要查阅十几个甚至几十个网站才能充分了解某个基因变异同疾病之间的潜在关系。该过程费时费力，同时也容易遗漏一些重要信息。为了解决该问题，加速解读基因变异潜在的临床意义，我们分析与整理了超过 60 个常用的遗传和临床相关的数据库或工具，并将人类编码区域的任何潜在变异关联到这些数据集中，开发了人类基因变异整合数据库与分析平台—VarCards (<http://varcards.biols.ac.cn/>)。用户可以免费查询、浏览、分析任意感兴趣的基因变异及其相关遗传和临床信息，可有效地对基因变异的致病性作系统评估。该数据库总共收录了 110,154,363 个单核苷酸变异以及 1,223,370 个插入缺失。另外，为了更好评估不同基因变异致病性预测软件的性能与适用性，我们选取了四种不同的测试数据对 23 款软件的 12 项指标进行了系统评估。这四类测试数据包括：（1）ClinVar 数据库中遗传疾病相关的生殖系突变；（2）TP53 和 ICGC 数据库中癌症相关的体细胞突变；（3）经过功能实验验证的突变；（4）孤独症相关的新发突变。系统的比较分析发现：（1）大部分软件在不同条件下表现出不同的性能，表明这些软件具有不同的适用条件。（2）不同的测试数据都证明这些软件预测致病突变的特异性明显低于敏感度，表明我们在数据分析中应当设置更严格的阈值来鉴别致病突变。（3）常用的软件，例如 SIFT, Poly Phen2, Mutation Taster 表现出中等水平的准确性，大多数情况不是最优的。（4）在所有四类测试数据中，REVEL 和 VEST3 的多项指标最高，大多数情况下推荐用户使用。（5）我们还整合 REVEL 和 VEST3 这两款软件并开发出名为 ReVe 的新软件，综合评估中表现出最好的整体性能。为了方便广大用户使用，研究团队计算出人类参考基因组所有错义突变的 ReVe 预测得分，通过 VarCards 数据库可以免费浏览、搜索、下载。

PU-266

“互联网+”推动协作医院间遗传病远程会诊

倪琦 卢宇蓝 董欣然 吴冰冰 王慧君 周文浩

复旦大学附属儿科医院

目的 遗传病的诊治往往需要联合协作医院的多学科团队共同会诊，并对病人进行定期随访。随着互联网和智能终端的发展，多样的互联网平台、丰富的信息通信技术出现，为协作医院开展远程会诊、交流沟通提供了便利。本文旨在探讨“互联网+”模式在协作医院间遗传病远程会诊中的应用与影响。

方法 1.对协作网患者及医务工作者的需求进行调研。2.依据调研结果开发分别面向患者和医生的网页服务。3.将网页服务接入微信公众号。

结果 协作医院医生和患者均可通过 1) 电脑端登录网页；2) 手机端微信公众号自定义菜单等多种方式进入遗传病检测协作网。在医生界面，可以通过 1) 检测报告板块：为患者申请检测，在线提交临床信息，专业物流上门快递检测样本，跟踪检测进度，查看报告结果。2) 遗传咨询板块：提供在线问诊。3) 定期随访板块：开展随访活动，跟进病情进展。4) 在线会诊板块：邀请协作医院专家共同会诊，协助制定诊疗方案。5) 资源共享板块：查询常见遗传病信息，常见基因变异频率信息。在患者界面，可以通过 1) 检测报告板块：跟踪检测进度，查询报告结果。2) 遗传咨询板块：向相关专家咨询报告结果。3) 定期随访板块：提交随访资料。

结论 “互联网+”模式有助于实现快捷、及时、准确、共享的远程医疗协作体系，促进医务工作者对遗传病的诊治，同时让遗传病患者也能便捷地享受到专业的医疗服务。然而“互联网+”模式下的医疗资源共享，在共享内容、共享程度、共享方式上，还需要进一步的探索。

PU-267

胃神经内分泌癌的体细胞突变图谱

方成 郭允苗 王玮 贝锦新

中山大学肿瘤防治中心

目的 胃神经内分泌癌（GNEC）是一种异质性强、恶性度高、预后极差的罕见胃部恶性肿瘤，其致病机制尚未明确。本研究拟探索 GNEC 的体细胞突变图谱并寻找相关驱动基因及潜在治疗靶点。

方法 收集中山大学肿瘤防治中心 2012 年至 2015 年行手术切除的 44 例 GNEC 患者的肿瘤组织及配对外周血，采用全外显子捕获测序获取数据和生物信息学分析数据。通过体外实验和动物模型明确候选驱动基因的生物学功能。

结果 肿瘤组织和外周血样本的平均测序深度分别为 118.6X 和 68.3X，捕获区域覆盖率分别超过 97%和 99%。经过多重对比和校正，共检出体细胞突变 24001 个，包括 22832 个 SNVs 和 1169 个 InDels。从整体上看，GNEC 平均携带 98 个体细胞突变，数量仅次于皮肤癌、肺癌和膀胱癌。突变类型以点突变为主，其中以错义突变最为常见。除外 *TP53*、*APC* 和 *RB1* 等已熟知的肿瘤相关基因，我们发现 *TSLP*、*PYTHIN1*、*ZMYM5* 等新的肿瘤驱动基因，其中 *TSLP* 为首次报道与 GNEC 发生相关，且 31.4%患者存在 *TSLP* 参与调控的 JAK-STAT 信号通路的突变。*TSLP* 突变与临床分期（ $P=0.037$ ）和不良预后（ $P=0.041$ ）相关，体内外实验显示 *TSLP* 可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移能力和成瘤能力，并促进凋亡。

结论 本研究首次报道了罕见癌种胃神经内分泌癌的体细胞突变图谱，且驱动基因 *TSLP* 的突变或在 GNEC 发生发展中发挥重要作用。本研究成果有利于揭示 GNEC 的致病机制，为将来研发靶向驱动基因的治疗策略提供理论依据。

PU-268

全外显子测序诊断 Sotos 综合征 1 例

乔凤昌 许争峰 胡平
南京市妇幼保健院

目的 利用全外显子测序技术为患有 Sotos 综合征患者进行诊断，并指导再次妊娠。

方法 提取患者及父母外周血 DNA，经过建库、杂交捕获、测序等过程，将得到的数据经过比对、软件分析、查找数据库及文献等，根据 ACMG 原则寻找患者的致病基因，并利用 Sanger 测序对致病位点进行验证。

结果 全外显子测序技术检测发现患者 NSD1 基因 5 号外显子(NM_022455)发生两个新发突变：c.2957_2958insG, p.A986Afs*25, c.2958_c.2959insG, p.L987Vfs*24, 均导致移码突变。Sanger 测序验证结果与外显子捕获测序结果一致。患儿为 Sotos 综合征患者。

结论 利用全外显子测序技术可快速可靠的诊断 Sotos 综合征患者，为临床决策及产前咨询提供依据和基础。

PU-269

X-连锁智力障碍一家系的遗传学分析与产前诊断

高越
河南省人民医院

目的 对 1 例不明原因智力低下患者及其家系进行遗传学分析，并为家系成员提供遗传咨询和产前诊断。

方法 应用微阵列比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, array-CGH)对家系成员外周血和孕妇羊水样本进行分析。

结果 先证者（孕妇哥哥）、孕妇及先证者二舅 X 染色体 q25 区存在 1.53Mb 染色体微重复，先证者大舅及孕妇羊水未检测到染色体拷贝数变异（Copy number variation, CNV）。

结论 Xq25 微重复可能是该 X-连锁智力障碍家系的致病原因，array-CGH 技术具有准确、快速等优点，能够提供更为详细的遗传咨询及产前诊断信息。

PU-270

一例甲型血友病患者的分子遗传学研究

杨科
河南省人民医院

目的 对一例甲型血友病患者进行临床和基因突变分析。

方法 对患者进行血液学检查；并收集患者及其父母的外周血，抽提 DNA，采用高通量测序法扩增 F8 基因的外显子及外显子与内含子的交接区域，之后采用 Sanger 测序法对筛出的变异进行验证。

结果 患者 F8 因子缺乏。在 F8 基因（NM_000132.3）上检测到 c.1250delT 半合子突变。相关数据库暂无该变异致病性的报道。其母亲为该变异携带者，而在其父亲中未检测到该突变。

结论 F8 基因 c.1250delT 半合子突变可能是该患者罹患血友病甲的原因。

PU-271

MTRR 66A>G 基因多态性与原发性男性不育的相关性研究

郭谦楠

河南省人民医院

目的 探讨蛋氨酸合成酶还原酶 (MTRR) 66A>G 基因多态性与精子活力低下和精子数量低下的原发性男性不育的相关性。

方法 通过 PCR-直接测序分析对 389 名河南汉族健康已生育男性和 410 名河南汉族原发性不育男性 (少弱精子症 167 人、弱精子症 103 人、无精子症 113 人、少精子症 11 人、隐匿精子症 16 人) 的外周血基因组 DNA 的 MTRR 66A>G 多态性位点进行基因型测序分析。

结果 经 χ^2 检验, MTRR 66A>G 多态性位点仅与精子活力低下 (弱精子症和少弱精子症) 的原发性男性不育的发生有关 ($P<0.05$), 但与精子数量低下 (少精子症、隐匿精子症和无精子症) 的原发性男性不育无关 ($P>0.05$)。

结论 MTRR 66A>G 突变可能是造成精子活力低下的遗传易感因素但并不是精子数量低下的遗传易感因素。

PU-272

脊髓性肌萎缩症儿童免疫规划疫苗接种率及副反应调查研究

瞿宇晋¹ 田亚林² 宋昉¹ 王嘉¹ 曹延延¹ 白晋丽¹ 金煜炜¹ 王红¹ 程苗苗¹

1.首都儿科研究所 遗传研究室 2.北京市朝阳区奥运村社区卫生服务中心

目的 了解脊髓性肌萎缩症 (SMA) 患儿的计划免疫疫苗的接种率及副反应的发生情况。

方法 首都儿科研究所 SMA 临床队列研究的患儿 192 例和 191 例同期于预防接种部门接种的健康儿童 (年龄和性别匹配)。设计统一调查问卷, 调查计划免疫接种疫苗的种类、接种率、疫苗接种后的反应等, 统计学分析 (SPSS19.0) 对比病例组和健康对照组在疫苗接种率、副反应种类、频率等方面的差异。

结果 ① 192 例 SMA 病例中有 119 例 (61.98%) 完成儿童基础计划免疫, 1 型-3 型患儿的接种率存在显著性差异, 1 型和 2 型患儿接种率较低。各疫苗接种率: 卡介苗和首剂乙肝为 100%、3 剂乙肝疫苗 98.3%、3 剂脊髓灰质炎疫苗 82%, 首剂百白破疫苗 95.8%、3 剂百白破疫苗 89%、首剂 A 群流脑疫苗 83.9%、首剂麻风二联疫苗 / 麻疹疫苗 76.6%、首剂乙脑减毒疫苗 80.2%, 甲肝 71.4%, 麻风腮 70.2%, A+C 群流脑 64.4%。②在 73 例未完成计划免疫的患儿中, 大部分患儿 (78.08%) 是因为家长担忧加重病情而主动放弃, 约 21.92%是由于免疫接种部门因为疾病的原因而终止接种。③病例组 and 对照组接种疫苗后一般副反应均以发热和局部肿胀疼痛最为多见, 并且与疫苗自身特性有关: 在细菌类疫苗 (百白破、卡介苗、流脑等) 接种后副反应的发生率较高 (7.5%~10.9%), 而在病毒类疫苗中 (乙肝、甲肝、麻风腮、乙脑等) 副反应率相对较低 (3.8%~5.8%), 两组间无统计学差异。④疫苗接种异常副反应主要为皮疹/神经血管水肿, 两组间比较没有统计学差异 ($P>0.05$), 192 例病例组共有 7 人次 (3.64%) 发生、在 191 例对照组中也有 7 人次 (3.66%) 发生异常副反应。⑤此外病例组的肺炎疫苗和流感疫苗接种率分别为 23.6% 和 33.85%, 明显高于对照组, 但是副反应与对照组无显著性差异, 并且接种后患儿的肺炎发生率和流感发生率下降。

结论 SMA 儿童计划免疫完成率低, 与家长选择主动放弃接种有关, 与疫苗副反应无关。无论是病例组和正常对照组, 疫苗副反应主要是发热和局部肿胀等一般副反应与疫苗自身的特性相关。两组的异常副反应没有显著差异, 主要为皮疹/神经血管水肿。患儿监护人较为重视计划外的肺炎和流

感疫苗的接种并且副反应发生率低。推荐 SMA 患者进行肺炎疫苗和流感疫苗接种有效预防呼吸道感染的发生。

PU-273

一例 15q11.2 微重复患儿的临床及遗传学分析

庄建龙 王元白 曾书红 王俊育 江裔颖
泉州市妇幼保健院·儿童医院

目的 明确一例发育迟缓，智力低下患儿遗传学病因及其来源，同时对该家系下一胎行产前诊断。

方法 采集患儿及其父母外周血进行常规 G 显带核型分析及 SNP array 检测；并对该孕妇行产前诊断，进行羊水细胞染色体核型分析及 SNP array 检测。

结果 患儿及其父母染色体核型未见异常。患儿 SNP array 检测结果显示 15 号染色体 15q11.2 区段存在 855.3kb 重复，父母 SNP array 结果显示该重复遗传至正常表型的母亲，父亲芯片检测结果正常。羊水细胞染色体核型及 SNP array 检测结果均未见异常。

结论 15q11.2 微重复可能与体格/智力发育障碍相关，CYFIP1 可能是其候选基因，但该重复仅可增加其发病风险，外显率较低，在临床咨询中应引起重视。

PU-274

Identification of A De Novo Splicing Mutation in the Forkhead-Box Protein P1 (FOXP1) Gene Causing Mental Retardation

陈敏 王丽雅 钱叶青 黄颖之 杨艳梅 刘蓓 严恺 董旻岳
Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University

Aim To identify the genetic cause of an adult male with mild intellectual disability, speech impairment and abnormal facial features.

Methods Whole exome sequencing (WES) was performed to figure out the reason of phenotypes presented in the patient. Sanger sequencing was carried out to confirm the mutation. Reverse transcription was conducted on total RNA, followed by TA cloning and sequencing.

Results The patient is a 29-year-old Chinese man, second-born child of healthy non-consanguineous parents. He presented with mild intellectual disability, speech impairment and abnormal facial features. His karyotype was normal, and so were SNP array and FMR1 sequencing. One novel mutation in the FOXP1 gene (c.1652+5 G>A, NM_032682) was identified by whole exome sequencing. Sanger sequencing confirmed the presence of the FOXP1 mutation in the patient. It was neither detected in parental samples nor in his unaffected sister's, indicating the inheritance status as *de novo*. FOXP1 has been reported to cause Mental retardation with language impairment and with or without autistic features (MIM# 613670). By means of TA cloning, we demonstrated that this mutation lead to the skip of exon 18 and induced a new premature stop codon at 511 (p.N511*). The p.N511* variant truncated the protein within the FOX domain and resulted in the loss of the DNA-binding domain and nuclear localization signal 2.

Conclusions Our study showed that this mutation (FOXP1: c.1652+5 G>A) should be considered as likely pathogenic and indicated that it might be the genetic cause of the phenotypes presented in the patient.

PU-275

MYO7A 基因 4 个新突变的发现及其与非综合征性耳聋和 Usher 综合征 1B 的相关性

李云龙
云南省第一人民医院

MYO7A 基因已被证实与 Usher 综合征 1B 和非综合征性耳聋有关。虽然 MYO7A 基因上已经报道了许多基因突变,但是新的 MYO7A 基因突变不断被发现。通过对 Usher 综合征 1B 和非综合征性耳聋的两名患者进行新一代靶向高通量测序,家系 Sanger 测序验证及生物信息学工具 (SIFT, Polyphen-2, PyMOL, I-Mutant 2.0 等) 分析,发现了四个新的 MYO7A 基因突变:

(i) MYO7A p.Tyr560Ser 和 p.Ala2039Pro 与 Usher 综合征 1B 相关。(ii) MYO7A c.2187 + 2_+ 8 delTGAGCAC 和 p.Leu728Pro 与非综合征性耳聋有关。同时,基于生物信息学的分析和预测,这些基因突变可能是致病的。本研究中发现的四种新 MYO7A 基因突变为 Usher 综合征 1B 和非综合征性耳聋的遗传咨询提供了新的证据。

PU-276

婴儿型胱氨酸病一例家系分析及文献复习首都儿科研究所附属儿童医院内分泌科

宋福英 陈晓波
首都儿科研究所附属儿童医院

背景 胱氨酸病 (Cystinosis) 是一种罕见的常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病,是由于胱氨酸转运蛋白功能缺陷,胱氨酸在溶酶体内蓄积而致病,可累及所有细胞及组织器官,出现多系统多器官受累的临床表现。本病患病率约 1/100,000-200,000,分三型:婴儿(肾病)型、迟发(青少年)型和成人(良性)型。婴儿型胱氨酸病是目前最常见的类型,约占所有胱氨酸病的 95%,患儿出生时正常,于 3-6 月龄出现初始临床征象。本研究通过分析总结 1 例婴儿型胱氨酸病的患者资料,并进行文献复习,加强临床医生对于本病的认识。

目的 对 1 例婴儿型胱氨酸病进行临床及基因分析,并结合既往文献报道进行临床及基因结果的对比,为婴儿型胱氨酸病这一罕见病提供临床及基因资料。

方法 详细收集首都儿科研究所 1 例婴儿型胱氨酸病患儿的临床资料,并提取外周血 DNA 应用 PCR 扩增进行患儿及父母的 CTNS 基因检测。通过文献复习了解本病的临床特征。

结果 患者男,11 月,因“多饮多尿 3 月”就诊,检查提示低钾血症;低磷佝偻病;肾性糖尿;大量蛋白尿;肾小管酸中毒;肾性尿崩症;身材矮小症;轻度贫血,诊断为范可尼综合征。4 岁 8 月行眼部裂隙灯检查可见弥漫性颗粒沉积。CTNS 基因检测显示患儿具有 c.18_21delGACT (p.T7Ffs*7) 和 4,5 号外显子缺失的复合杂合突变。两者均为既往报道的可导致婴儿型胱氨酸病的突变,但在国内患者尚未见报道。结合文献复习,中国大陆儿童患者的报道文献共 5 篇,连同本文在内胱氨酸病患者共 7 人,其中婴儿型 4 人,青少年型 3 人。其临床共有特征为眼部及肾近端小管回吸收障碍,其分型与基因突变类型相关,婴儿型发病早,病情重。

结论 对于眼部及肾近端小管回吸收障碍患儿,需注意胱氨酸病的可能,明确诊断依赖于 CTNS 基因检测。

PU-277

Clinical and molecular characterization of three novel ARHGEF9 mutations in patients with developmental delay and epilepsy

郁婷婷 姚如恩 张仪 胥雨菲 李国强 李牛 王剑
Shanghai Children's Medical Center

Objective Mutations in ARHGEF9 are present in patients with heterogeneous phenotypes including psychomotor developmental delay and variable degrees of epilepsy. Malfunction of collybistin (CB), a protein encoded by ARHGEF9, thus leading to impaired clustering of gephyrin-dependent glycine receptors and γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors, is a crucial pathogenic mechanism. Here, we report on three patients with epilepsy and mental retardation.

Methods We studied three male patients with epilepsy and mild to moderate mental retardation. We targeted panel sequencing of genes known to cause inherited disorders. In vitro studies and transcriptional experiments were performed to evaluate the functional and splicing impacts of these variants on CB.

Results Two novel missense variants (p.I294T and p.R357I) and one novel splicing variant (c.381+3A>G) in ARHGEF9 were identified in the three patients, respectively. In vitro studies confirmed that the two missense variants disrupted CB-mediated accumulation of gephyrin in submembrane microclusters. Transcriptional experiments of the splicing variant revealed the presence of aberrant transcripts leading to truncated protein products.

Conclusions Significance Our cases and functional studies enrich our understanding of the phenotypic and genotypic spectrum of ARHGEF9.

PU-278

Noonan 综合征 7 例患儿临床及遗传学研究

刘子勤¹ 陈晓波¹

1.首都儿科研究所 2.首都儿科研究所附属儿童医院

目的 分析儿童 Noonan 综合征的临床及遗传学特征。

方法 收集首都儿科研究所内分泌科在 2018 年 1 月~2018 年 12 月期间诊断的 Noonan 综合征 7 例患儿资料, 分析其临床特征。通过全外显子测序方式联合 Sanger 测序完成家系传递分析。所有变异应用 ACMG(美国医学遗传学与基因组学学会)指南进行解读。

结果 男 4 例, 女 3 例, 均因身高增长缓慢就诊。诊断年龄 8 月~13 岁 1 月, 中位年龄 3 岁 3 月。7 例患儿均身材矮小。6 例患儿具有 Noonan 综合征特征性面容, 6 例有色素沉着。也可见头发卷曲、颈蹼、通贯掌、脊柱侧弯及隐睾等。6 例患儿智力发育迟缓。4 例生长激素激发试验峰值>10ng/ml。类胰岛素生长因子均正常。心脏结构异常 5 例, 其中肺动脉瓣狭窄 2 例次、房间隔缺损 2 例次、二尖瓣关闭不全 1 例、室间隔增厚 1 例。7 例患儿均发现 PTPN11 基因错义突变, 6 例为新生突变, 1 例为父源性。7 例突变均符合 ACMG 致病性突变标准。

结论 Noonan 综合征临床多以生长缓慢为主要表现, 多有身材矮小、智力发育落后及特殊面容。高发心脏结构改变。PTPN11 突变导致 Noonan 综合征均为错义突变, 以新生突变为主。

PU-279

染色体芯片分析在 1 例 Smith-Magenis 综合征患者的遗传学分析及产前诊断中的应用

蔡灵山 顾茂胜 索峰 林丽娅 方媛 王亿
徐州市妇幼保健院

目的 探讨一例智力缺陷、特殊面容患者的临床表型与遗传学变异之间的关系，实施患者妊娠胎儿产前遗传学诊断。

方法 采用常规外周血染色体核型及染色体微阵列芯片分析技术，分析患者表型及相关性基因组变异。在此基础上对患者的在孕胎儿实施产前诊断。

结果 外周血细胞染色体 G 带核型结果显示未见异常。染色体微阵列芯片结果发现患者在 17 号染色体存在 3.66Mb 的微缺失，该缺失片段位于 17p11.2 区段，涉及基因 *RAI1*。患者存在智力低下、语言能力有限且具有特殊面容，平日睡眠周期短、易醒，其临床表现类似于患者，考虑为 Smith-Magenis 综合征。羊水遗传学分析显示胎儿未携带 17p11.2 微缺失。

结论 染色体微阵列芯片有助于发现染色体微缺失，为产前诊断和遗传咨询提供重要线索。

PU-280

Novel SASS6 compound heterozygous mutations in a Chinese family with primary autosomal recessive microcephaly

张杨慧 李浩贤 庞佳伦 彭莹 王华
Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital

Background Primary autosomal recessive microcephaly (MCPH) is a rare hereditary disease characterized by congenitally small brain with head circumference below 3 standard deviations (SD). By far, 18 MCPH genes have been reported to be associated with the disease. SASS6 gene functioned in assembly of centrioles and the majority of MCPH genes presented at the centrosome. There was only one research reporting a homozygous missense mutation in SASS6 gene in a consanguineous Pakistani family.

Objective To genetically diagnose a fetus with microcephaly, whose mother used to gestate a microcephalus fetus. At 30 weeks of gestation, the prenatal ultrasound showed that fetus had microcephaly(-5 SD) with no sulci or gyri observed and a small thalamus. The fetal MRI corroborated the microcephaly and no gyral or sulcal development. Bilateral frontal horns and cavum septi pellucidi were unrevealed.

Methods Whole-exome sequencing (WES) in family trio was performed. *In silico* analyses and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) were used to predict variants' impact on protein structure and function.

Results We identified two novel rare splice site mutations c.127-13A>G and c.1867+2T>A in compound heterozygous hereditary form in the SASS6 gene. Both mutations caused exons skipping to form truncated proteins p.D43FfsX49 and p.N591KfsX54.

Conclusions Compound heterozygous mutations c.127-13A>G and c.1867+2T>A in the SASS6 gene could cause MCPH. Our analysis is the second mutation report of SASS6 gene of the world. It supported the role of SASS6 in the pathogenesis of microcephaly, expanding mutation spectrums and contributing to understanding of molecular mechanisms of MCPH.

PU-281

猫叫综合征 1 例

张榕 陈燕 王琳

华中科技大学同济医学院附属协和医院

患儿，女，3 月，因咳嗽 3 天入院，以“支气管肺炎”收治。患儿既往史：患儿平素易烦吵，喂养困难，出生后生长发育迟缓，出生体重 2.3kg，1 月龄 2.6kg，2 月龄，2.9kg。患儿系孕 3 产 3，其兄姐均体健，发育正常，出生体重 2.3Kg，剖宫产出生，患儿系早产。其父母工作均接触油漆。入院后查体：体温：36.6℃，脉搏：138 次/分，呼吸：40 次/分，体重：3kg，肤色白，表情呆滞，圆脸，眼距宽，内眦赘皮，耳位低，小下颌，高腭弓，双肺呼吸音粗，未及干湿啰音；心音有力，胸骨 3-4 肋间可闻及 III 级收缩期杂音；腹软，肝脾肋下未及，双手通贯掌。入院后结合患儿特殊病容及患儿临床表现，考虑患儿遗传代谢病可能性大，予患儿完善染色体核型分析及高通量测序染色体异常检测相关检查。患儿一般营养状况差，结合患儿查体可闻及杂音，考虑先天性心脏病可能性大，予患儿完善心脏超声提示：先天性心脏病：大房间隔缺损（肌部，双向分流），多发房间隔缺损（继发孔型），动脉导管未闭（管型，双向分流），肺动脉明显增宽并重度肺动脉高压，主动脉瓣二瓣化畸形，主动脉发育欠佳。入院后予患儿营养支持，抗感染等对症支持治疗，后患儿转入心外科行手术治疗，转科后患儿染色体结果回报如下：seq[GRCh37]del(5)(p15.33p14.3)，5 号染色体短臂存在 19.5Mb 缺失，考虑猫叫综合征。讨论：猫叫综合征，1963 年由 Lejeune 最先发现并命名，为第 5 号染色体的部分或完全缺失，虽然 cri du chat 被认为是一种罕见的疾病，但它是最常见的染色体异常之一。发病范围为 1:15000 至 1:50000 活产婴儿。女性的发病率略高于男性。全世界和各种族之间的确切发病率和患病率尚未确定。产前高危因素或父母年龄有关的具体危险因素也尚无研究报道。猫叫综合征的主要临床表现为：猫叫样哭声；特殊面容：头小，眼距增宽，内眦赘皮，眼角下斜；智力低下；生长发育落后等。本例患儿其父母孕期均有油漆装修接触史，此胎前育有 2 健康儿童，考虑孕期接触化学毒物引起染色体畸变可能性大，孕期定时产检，避免接触放射线及理化毒物，对避免孕育此类患儿有重要意义。

PU-282

Association between polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene and non-obstructive azoospermia in the Chinese Han population from Northeast China

张红国 王瑞雪 何晶 奚琦 姜雨婷 李琳琳 李磊磊 刘睿智
First Hospital, Jilin University

Objective Male infertility is estimated to occur in 20%–30% of infertile couples. Genetic alterations are an important cause in such cases, especially in patients with non-obstructive azoospermia (NOA), but genetic mechanism is not yet clear. Recently, the relationship between SNPs and NOA has been concerned.

Methods To explore the relationship between NOA and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the angiotensin-converting enzyme gene (ACE) using ligase detection reaction (LDR)-PCR. We screened four ACE SNPs (rs4316, rs4331, rs4343, and rs4362) in 121 NOA cases and 256 control subjects by LDR-PCR.

Results ACE SNPs were in Hardy-Weinberg equilibrium ($P=0.089$ for rs4331, $P=0.089$ for rs4343, $P=0.089$ for rs4316, and $P=0.381$ for rs4362). The allelic and genotypic frequencies of the four SNPs were not significantly different between cases and controls ($P=0.123$ for rs4331, $P=0.123$ for rs4343, $P=0.123$ for rs4316, and $P=0.179$ for rs4362). Haplotype analysis showed the existence of three haplotypes, TGAC, CAGT, and TGAT, which showed statistical significance of 0.889, 0.889, and 0.781, respectively, between cases and controls.

Conclusions No significant association was found between *ACE* SNPs rs4316, rs4331, rs4343, or rs4362 and NOA in the Chinese Han population of Northeast China.

PU-283

A Novel Heterozygosis Mutation c.3344A>T (R1115V) of *FBN2* Gene in a Chinese family with Congenital Contractural Arachnodactyly by Whole Exome Sequencing

李焕铮 胡林 徐雪琴 徐云芝 徐晨阳 项延包 唐少华
Wenzhou central hospital

Congenital contractural arachnodactyly (CCA, also known as Beals syndrome, Arthrogryposis type 9, OMIM :12105) is a rarely autosomal dominant condition, which is caused by mutations in the fibrillin 2 gene (*FBN2*) with at least 52 mutations had been reported so far, most of them located in the limited region of the gene (exons 23–35). The CCA main clinical symptoms include multiple flexion contractures, arachnodactyly, dolichostenomelia, scoliosis, abnormal pinnae, muscular hypoplasia and crumpled ears. Here, We successfully identified a novel *FBN2* mutation, c.3344A>T(p.R1115V) in a Chinese family by Whole Exome Sequencing (WES). The p.R1115V mutation located in the 13th calcium-binding epidermal growth factor-like (cbEGF) domain. By comparing the different species found this amino acid residue is very conserved. At the same time prenatal diagnosis and prenatal consultation were carried out to avoid the birth of the sick fetus. Our study may also give a new insights into the cause and diagnosis of CCA and may have implications for genetic counseling and clinical management.

PU-284

罕见 G6PD 缺乏症合并 Turner 综合征嵌合体的遗传学分析

王秋华 罗世强 黄钧 崖娇练 刘晓丽 袁德健 许泽辉 王敬仁 蔡鹏飞 陈丽竹 覃柳群 唐宁
柳州市妇幼保健院

目的 探讨 1 例疑似 G6PD 缺乏症患儿的相关遗传学病因。

方法 采用多色探针荧光 PCR 熔解曲线法和测序法对 G6PD 酶活性降低的患者及家系进行 G6PD 基因诊断, 联合染色体核型分析、多重探针连接依赖式扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 和 QF-PCR 分析等多种方法对 G6PD 缺乏症的家系进行分析。

结果 患儿父亲为 G6PD 基因 c.1388G>A 纯合突变, 母亲 G6PD 基因未检测出 12 种常见突变, 患儿 G6PD 基因 c.1388G>A 杂合突变 (测序的野生位点峰与突变位点峰峰高约为 1:2), 其 G6PD 基因缺陷遗传自父亲。且患儿为特纳综合征的嵌合体 (45, X[67]/46, XX[33])。

结论 对于 G6PD 单基因病诊断时, 应同时考虑染色体病, 结合临床表型、实验室检查结果及家系分析, 才能做出全面的诊断, 达到早发现早干预的效果。

PU-285

三例临床非典型婴儿 Prader-Willi 综合征的遗传学分析

张平平 高志杰 姬辛娜 曹延延 许克铭 陈倩
首都儿科研究所附属儿童医院

目的 研究中国婴儿 Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)的致病机制。联合应用单核苷酸多态性-微阵列技术 (Single Nucleotide Polymorphism Array, SNP array) 及甲基化特异的多

重连接探针扩增 (Methylation Specific-Multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA) 技术确诊 3 例临床非典型婴儿 PWS。

方法 收集先证者的临床资料, 首先对先证者进行 SNP array 检测, 确定可能的致病变异, 再应用 MS-MLPA 进行验证, 最终确定致病机制。

结果 SNP array 显示 3 例患儿均存在 15 号染色体非 11.2-13 区域的拷贝数中性的杂合性缺失, 经 MS-MLPA 验证, 确诊为 PWS, 机制为母源单亲二体(uniparental disomy, UPD), 提示母源 UPD 在致病机制中占有更高比例。

结论 SNP array 可以提高 PWS 的诊断效率。母源 UPD 在 PWS 的致病机制中可能占有更高的比例。

PU-286

1 例不伴球形红细胞改变的遗传性球形红细胞增多症的基因诊断及产前诊断

丁红珂 曾玉坤 张彦 吴菁 余丽华 刘玲 尹爱华
广东省妇幼保健院

目的 对一例溶血性贫血患儿及其父母进行基因突变分析及产前诊断。

方法 患儿女 11 岁, 出生后即发现有贫血 (Hb 波动在 70-110g/L), 伴有黄疸。腹部超声提示胆囊多发小结石, 脾大。实验室检查: 间接胆红素升高 (58.5umol/L), 红细胞生存时间 28 天, 网织红比例 10.8%, 红细胞渗透脆性增加, 抗碱血红蛋白轻度升高 3.25%。外院骨穿、血涂片、地贫、G6PD 等相关检查未见明显异常。父母无临床症状, 其外周血检测提示 MCHC 值偏高 (356g/L), 血涂片未见异常。因母亲再次妊娠来我中心进行遗传咨询。对患儿及双亲进行外显子组测序。发现疑似致病突变后, 知情告知行第二胎产前诊断。

结果 发现先证者 ANK1 基因一个杂合突变 (c.4258+1delG), 遗传自父亲。该突变位点未报道过, 在物种间高度保守, 软件预测提示可能影响剪切。本实验室参考人群基因组数据库中未发现该突变, 提示人群频率低。产前诊断结果提示胎儿存在该突变, 夫妇双方了解该疾病之后, 选择保留胎儿, 目前胎儿已出生, 暂未发现明显异常。

结论 ANK1 基因突变可导致遗传性球形红细胞增多症 (HS), 主要表现为慢性溶血性贫血, 以黄疸、脾大、红细胞球形改变、渗透脆性增加为特征, 临床表现度差异较大。本案例先证者血涂片并未见到球形红细胞改变, 不属于典型 HS; 且先证者父亲没有明显症状, 只有 MCHC 轻度升高。推测原因可能是因为该突变碱基位于锚蛋白后 1/4 位置, 剪切后的突变锚蛋白并未丧失全部功能, 红细胞膜损伤程度较低, 临床未有球形红细胞改变, 只表现为红细胞脆性增加, 寿命变短。该推测仍需进一步实验证实。通过基因诊断, 丰富了 ANK1 基因突变引起的常染色体显性遗传 HS 的基因突变谱, 并为后续 ANK1 基因型-表型分析提供了遗传学证据。

PU-287

基于高通量测序的眼遗传病致病基因靶向芯片检测到 CLN3 基因突变一例

龙雨希 王攀峰 张清炯
中山大学中山眼科中心

目的 Batten 疾病也称为神经元蜡样质脂褐质沉积症, 是一种罕见的儿童神经退行性疾病, 由 CLN3 基因突变引起的隐性遗传疾病。其特征为视力进行性丧失, 癫痫发作和精神运动障碍。本研

究通过眼遗传病致病基因靶向芯片在患者外周血中检测到 CLN3 基因突变一例，并对其基因型和表型进行研究对比。

方法 对来中山眼科中心临床基因检测实验室进行基因检测项目的患者，肘部抽取外周血提取 DNA，用眼遗传病致病基因靶向芯片进行深度为 200 乘的高通量测序，对测序数据进行生物信息学分析，根据美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）指南找到潜在致病位点，并进行 Sanger 验证。

结果 在一名 10 周岁男童患者中发现 CLN3 基因（NM_001042432.1）纯合变异 c.1001G>A（p.R334H），该变异位点被人类基因突变数据 HGMD 收录，曾在神经元蜡样质脂褐素沉积症（NCL）患者中发现，该位点在东亚人群中的分布频率为 0/7826，生信预测该变异具有致病性，根据 ACMG 指南分类该位点可能具有致病性（Likely pathogenic）。该患者从小视力不佳，在 9 周岁时来本院就诊，查体发现双眼视力低下，屈光间质透明，视乳头淡，黄斑萎缩；ERG 提示视锥视杆反应严重降低；未诉癫痫及运动障碍，脑部 MRI 和体感电位检查无明显异常；在外周血涂片检查中亦未发现明显异常，仅提示轻微贫血。与之前文献报道类似。

结论 Batten 疾病患者最初多因视力障碍而就医，对原因不明的低视力儿童应进行系统的检查，全面基因突变检测有助于及早确诊。

PU-288

一例近端指/趾关节黏连家系的突变筛查

原壮壮 项荣 黄皓 杜然 焦资君
中南大学

目的 对一个近端指/趾关节黏连家系进行基因检测，以明确其遗传致病因素，为其提供遗传咨询。

方法 采集患儿及其父母的外周血并提取 gDNA，利用 PCR 扩增和 Sanger 测序检测 GDF5、NOG 的所有外显子及其侧翼序列。

结果 患者及其母亲 NOG 基因携带一个新的移码突变（c.635_636insG；p.Q213PfsX57），生物信息学软件预测该突变致病。患者父亲及 100 余例正常对照未携带该突变。

结论 我们认为 NOG 突变（c.635_636insG；p.Q213PfsX57）是导致该家系患病的遗传因素。我们的研究扩大了 NOG 的突变谱，有助于近端指/趾关节黏连患者的遗传咨询和产前诊断。

PU-289

携带 HPS3 和 HPS6 突变患者的基因和表型分析

许烈强 王攀峰 张清炯
中山大学中山眼科中心

目的 Hermansky-Pudlak 综合征(HPS)是一种具有高度遗传异质性的常染色体隐性遗传疾病，临床上以眼皮肤白化病（OCA）、出血倾向和组织内蜡样脂质聚积为主要特征。目前，已确定了 10 种 HPS 亚型（HPS1~HPS10），各亚型在临床表现上存在一定差异。本研究通过第二代测序（NGS）技术在 5 例患者中发现 HPS 基因突变，对其进行基因型及表型分析。

方法 从中山大学中山眼科中心临床基因检测实验室进行基因检测的患者中，选取临床诊断为 OCA 的患者，对其外周血 DNA 进行眼遗传病致病基因靶向芯片二代测序，经生物信息学分析，根据 ACMG 指南找出 HPS 基因潜在致病位点，并用 Sanger 测序法对突变位点进行验证和家系共分离分析，分析患者的临床表型。

结果 在 3 名男性先证者和 2 名女性先证者发现 HPS 基因致病突变。所有先证者均表现为视力不佳、眼球震颤、眼底晚霞样改变。有一就诊年龄 17 岁的女性患者，毛发黑色略微偏黄，其余四名患者，平均就诊年龄 1.8 岁，毛发为棕黄色。2 名既往皮肤容易淤青患者，凝血 6 项检查未见明显

异常。在 3 名先证者发现 HPS3 基因复杂合突变（包括 3 个框移突变、2 个为无义突变和 1 个为错义突变）。在 2 名先证者发现 HPS6 基因复杂合突变（包括 2 个框移突变和 2 个无义突变）。有 4 个家系的家系成员进行上述位点验证，家系共分离分析支持突变的致病性。

结论 本研究在 5 名临床初诊 OCA 患者发现 HPS 基因的缺陷，基因检测有助于 OCA 和 Hermansky-Pudlak 综合征的鉴别诊断，对于基因检测为 HPS 综合征的患者，临床医生还应运用数字电镜检查患者血小板致密体的数量，完善相关检查并指导临床诊疗。

PU-290

线粒体 DNA 低拷贝 G3635A 突变致 Leber 遗传性视神经病变一例

贾小云 张清炯 孙文敏 王攀峰 黎仕强 肖学珊
中山大学中山眼科中心

目的 Leber 遗传性视神经病变（Leber's hereditary optic neuropathy, LHON）是最常见的一种线粒体疾病。约 96% LHON 患者是由 4 个常见原发性突变所致；本研究拟在一例 LHON 患者中检测 4 个常见原发性突变。

方法 知情同意后，收集该例视神经病变患者及其母亲和姐姐的外周血，提取 DNA，通过 Sanger 测序法，首先分析该患者的 LHON 最常见四位点，包括 MT-ND4 基因的 G11778A，MT-ND6 基因的 T14484C，MT-ND1 基因的 G3460A 和 G3635A。对检测到的变异进一步在母亲和姐姐 DNA 样本中验证。

结果 该患者外周血 DNA 中检测到低拷贝 G3635A 突变，未检测到其他三个位点的突变。进一步通过定量分析，结果显示该患者的突变率约为 10%。我们对其母亲和姐姐进行该位点的检测，均没有发现突变。

结论 有研究表明，在 LHON 家系中，携带有致病突变的外显率约为 1/3，突变的异质性与疾病的外显率和表型的严重程度相关，研究表明高拷贝的突变才导致外显。我们检测到这例只有 10%低拷贝 mtDNAG3635A 突变患者，具有典型的 LHON 临床表型，这种低拷贝的突变致病极为罕见，是否由于身体各部位突变含量的差异所致，有待进一步获取患者的毛发、尿液等进一步研究。

PU-291

梅州地区遗传性耳聋分子流行病学调查

邹婕 丘建斌 庄宇嫦 王文芳 熊蓉 陈静 黄烁丹
梅州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 调查梅州地区遗传性耳聋的发生率及热点基因突变，探讨在梅州地区开展遗传性耳聋检测的必要性和意义。

方法 采集 2017 年 10 月至 2019 年 2 月梅州地区出生的 10148 例新生儿足跟血，并提取 DNA，应用探针杂交技术检测 6 个常见耳聋易感基因的 13 个缺失或突变位点，包括 GJB2 (c.35delG,c.155-158delTCTG,c.176-191del16bp,c.235delC,c.299-300delAT)、GJB3 (c.538 C>T)、SLC26A4 (c.IVS7-2 A>G、c.1229 C>T、c.2168 A>G)、线粒体 12S rRNA(m.1494 C>T,m.1555 A>G)、线粒体 tRNASer(UCN) (m.7445 A>G) 和线粒体 tRNAHis (m.12201 T>C)。

结果 6 个基因在 10148 份标本中有突变的有 378 例，突变率为 3.72%。其中 GJB2 突变的有 185 例，突变率为 1.82%。GJB3 突变的有 13 例，突变率为 0.13%。SLC26A4 突变的有 123 例，突变率为 1.21%。线粒体 DNA 突变的有 52 例，突变率为 0.51%。在 10148 例梅州新生儿耳聋易感

基因检测中发现, GJB2 基因的 c.235delC (1.55%, 157/10148) 和 SLC26A4 基因的 c.IVS7-2 A>G (1.04%, 106/10148) 为梅州地区的两大热点突变。

结论 梅州地区常见耳聋易感基因突变以 GJB2 基因突变、SLC26A4 基因突变为主。因此, 该地区应将遗传性耳聋检测纳入遗传咨询、产前诊断及新生儿筛查, 尤其是新生儿药物性耳聋和 PDS 综合征等迟发性耳聋的基因检测, 从而有效降低遗传性耳聋的发生。

PU-292

PGT 的特征及结局: 一项单中心的回顾性研究

刘见桥 刘寒艳

广州医科大学附属第三医院

目的 胚胎植入前遗传学检测技术 (PGT) 是对传统的一种遗传学诊断上的颠覆, 尤其是对于携带单基因疾病或染色体易位的患者。同时, PGT 也可以用来帮助选择优质胚胎, 尤其是高龄妇女, 或有 IVF 失败史或复发性流产史的妇女, PGT 可以改善其怀孕和分娩健康婴儿的机会。本研究评估 ICSI 周期中行 PGT 的特征, 以及与非 PGT 周期比较, 行 PGT 的指征以及年龄相关的治疗结局, 包括临床妊娠率, 早期流产率。

方法 2018 年 1 月至 2018 年 9 月在广州医科大学附属第三医院生殖中心行 ICSI 治疗, 促排方案为长方案及拮抗剂方案的患者, 排除微刺激周期。

结果 共有 71 个 PGT 周期和 818 个非 PGT 周期: 11.27% 为非整倍体筛查行 PGT (PGT 非整倍体筛查), 40.83% 为基因检测遗传性疾病行 PGT, 和 57.76% 为基因检测染色体异常行 PGT, 其中有 7 例患者 (9.86%) 同时有两项行 PGT 的指征。与非 PGT 组相比, PGT 组患者年龄较小 (分别为 31 岁, 32 岁), 妊娠次数和流产次数增加, 原发不孕的比例较低 (分别为 33.82%, 69.2%), 有较高的获卵数 (分别为 16 个, 12 个), 和较高的受精率 (分别为 83.4%, 75.38%)。PGT 组能获得与非 PGT 组相似的可利用胚胎率和卵子利用率, 以及囊胚形成率。PGT 组平均可获得 5 个活检囊胚, 在随后的解冻周期中, PGT 组临床妊娠率为 63.16%, 非 PGT 组单囊胚移植的临床妊娠率为 45.7%。早期流产率两组分别为 12%, 8.91%。在孕中期的产前诊断中, 与 PGT 遗传诊断符合率 100%。

结论 单基因病和染色体异常是 PGT 最常见的适应症。PGT 能改善患者的妊娠结局。由于 PGT 中仅有 11.27% 的患者行非整倍体筛查, 因此, 早期流产率没有得到明显改善。

PU-293

STK11 基因在 Peutz-Jeghers 中的突变率及与临床相关性研究

王宇欣 杜奕奇

长海医院

目的 本研究旨在明确 STK11 基因在 PJ 综合征中的突变率, 并进一步探究 STK11 突变与临床表现的相关性

方法 ①收集我院 2013 年 6 月至 2018 年 12 月 65 例 Peutz-Jeghers 综合征患者及 85 例健康志愿者血液标本及临床资料。②进行二代基因测序, 对于已检测到的突变位点行一代测序 (sanger 测序法) 进行验证, 对于未发现突变位点的患者进一步行 MLPA 检测。③根据有无基因突变及基因突变类型将患者进行分组, 比较不同组别临床特征的差异。

结果 43 例 (66.2%) 患者出现 28 个位点的 STK11 基因突变, 7 例 (10.8%) 患者检测到大片段缺失。34.6% 的患者突变分布于第 6 号和第 8 号染色体。突变位点最常见于第 4, 6 号染色体。共发现 9 个尚未报到的突变位点。包括剪接位点突变。

M 组的首次发病年龄与确诊年龄均明显小于 NM 组 ($P=0.045$) 及 ($P=0.041$)。M 组患者更易出现腹痛 ($P=0.013$) 及消化道出血 ($P=0.041$)。对于小肠镜下息肉切除术, M 组的经口进镜深度明显小于未突变组 ($P=0.019$)。M 组的经口进镜切除息肉的数量及最大直径明显大于 NM 组 ($P=0.042$) 及 ($P=0.041$)。对于经肛进镜, 突变组切除息肉的最大直径明显大于未突变组 ($P=0.036$)。

缺失突变组首次因 PJ 息肉行手术的年龄明显小于剪接区域突变组 ($P=0.035$)。首次经口进镜时, 缺失突变的患者切除的息肉数量为明显多于非同义突变组 ($P=0.025$), 剪接位点组 ($P=0.013$) 及大片段缺失组 ($P=0.019$)。缺失突变组切除的最大息肉直径最大, 明显大于非同义突变组 ($P=0.04$)。首次经肛进镜时, 插入突变组切除的息肉数量明显多于剪接区突变组 ($P=0.038$)。

结论 PJ 综合征中 STK11 基因突变率为 76.9%, STK11 的是否突变及突变类型对首次手术年龄, 首次发病年龄, 确诊年龄, 息肉数量及最大直径有明显影响。

PU-294

EBF-1 基因在急性白血病中的表达及意义研究

周雅 刘启发
南方医科大学南方医院

目的 分别检测初发、缓解、复发阶段的 ALL 和 AML 病人 EBF-1 基因的表达水平, 探讨 EBF-1 基因在 AL 中的表达特点及临床意义。

方法 65 例 AL 患者以及 30 例健康志愿者纳入研究。流式细胞学以及实时荧光定量 PCR 的方法分别检测 EBF-1 基因在 AL 患者以及各系细胞株之间蛋白水平和 mRNA 水平的表达。采用 SPSS (22.0 版) 软件包进行数据处理。

结果 1、初发 AL 患者 EBF-1 基因表达量明显高于对照组 ($P<0.001$); 缓解 AL 病人 EBF-1 基因的表达量明显低于初发时 ($P<0.001$); 复发 AL 患者 EBF-1 表达水平再次升高, 且表达量高于对照组 ($P<0.001$) 以及缓解组 ($P<0.001$), 但是与初发组无统计学意义。

2、51 例 CR 病人, 分为 12 例 MRD (+) 组, 以及 39 例 MRD (-) 组。MRD (+) 组患者 EBF-1 基因的表达量明显高于 MRD (-) 组患者 ($P<0.001$)。

3、在 ALL 和 AML 患者中, 均可见 EBF-1 基因的表达, 且 EBF-1 基因在 B-ALL 中的表达稍高于在 T-ALL 以及 AML 患者中的表达。

结论 EBF-1 基因在 AL 患者体内表达上调且表达量与患者相对应的白血病微小残留 (MRD) 之间呈一致性, 其能否作为一种单一检测 MRD 的标志有待进一步研究。

PU-295

CTNNB1 基因 LoF 突变可导致综合征性 FEVR 或 Norrie 病

孙文敏 肖学珊 黎仕强 贾小云 王攀峰 张清炯
中山大学中山眼科中心

目的 CTNNB1 基因突变可导致智力障碍及自闭症谱系病, 可伴有眼部异常表现。有研究发现该基因突变可导致综合征性或非综合征性的家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (FEVR)。本研究拟在 106 例 FEVR 先证者中分析 CTNNB1 基因致病突变及相关表型。

方法 在 106 例 FEVR 先证者的全外显子组测序数据中, 选择 CTNNB1 基因变异, 经过变异频率、变异位置、致病性预测以及对对照数据库人群变异分布等方法, 排除不致病变异, 明确致病突变。

结果 在 106 例 FEVR 先证者中发现有 4 例携带 CTNNB1 基因 4 个杂合功能缺失型 (Loss-of-function, LoF) 突变, 即 c.999delC p.Tyr333*, c.1104delT p.His369Thrfs*2,

c.1738_1742delinsACA p.Leu580Thrfs*28, 和 c.1867C>T p.Gln623*。这 4 例先证者的初诊年龄均未满一岁, 后续随访发现有 3 例先证者有眼外表现, 可表现为智力障碍、自闭症样表现、脊柱侧凸、小头畸形、颅骨局部骨质改变等。另外一例失访的先证者, 除 FEVR 样视网膜病变外, 还有小眼、角膜混浊、瞳孔闭锁等 Norrie 病样表现。

结论 本研究结果提示 *CTNNB1* 基因 LoF 突变可导致伴有全身系统异常的 FEVR 或 Norrie 样眼部改变。

PU-296

Mutation Spectrum and Genotype-phenotype Correlations in *CNGA3*

孙文敏 张清炯

Zhongshan Ophthalmic Center

Purpose *CNGA3* mutations are not only one of the most common causes of achromatopsia (ACHM) and cone dystrophy or cone-rod dystrophy (CORD) but also one of the most commonly mutated genes among various forms of retinopathy. This study aims to explore the mutation frequencies and phenotypic spectrum associated with *CNGA3* by systemic analysis of genotype-functional-phenotype correlations based previous studies.

Methods All available literature reporting *CNGA3* mutations and corresponding phenotypes were searched on PubMed. The types, frequencies, and locations of mutations, phenotypic spectrum, and the potential genotype-phenotype correlation were summarized.

Results To date, at least 144 potential pathogenic mutations in *CNGA3* have been identified in 340 families, missense mutations, 18 nonsense mutations, 16 frameshift mutations, four inframe mutations, and two splicing mutations, accounting for 72.2%, 12.5%, 11.1%, 2.8%, and 1.4%, respectively. All but one mutation located at six of the seven coding exons of *CNGA3* except exon 4 that is absent in transcript isoform 2 (NM_001079878.1), as compared with isoform 1 (NM_001298.2). The remaining one is a splicing mutation located at upstream region of exon 4. All the nine mutations at the first four exons are truncated mutations, including four nonsense mutations, four frameshift mutations, and one splicing mutation. Mutations in *CNGA3* has been detected in patients with different forms of autosomal recessively inherited cone dominated retinal diseases, including ACHM2, CORD, Leber congenital amaurosis, and Oligocone trichromacy. There is no clear evidence to correlate genotype with phenotype.

Conclusion The systemic analysis of genotypes and phenotypes of *CNGA3* should be helpful for clinical application and research on functional restoration or repair of *CNGA3* defects.

PU-297

一例 MCOLN1 基因的缺失突变病例分析

刘梦楚 王攀峰 张清炯

中山大学中山眼科中心

目的 黏液脂质体病是一种常染色体隐性遗传的神经退行性溶酶体蓄积障碍, 主要表现为精神运动发育迟缓、角膜浑浊等眼部异常、血胃泌激素升高和缺铁性贫血, 由 *MCOLN1* 基因突变引起。本研究报道 *MCOLN1* 基因相突变病例 1 例, 对其进行表型及基因型研究。

方法 对来中山眼科中心本院临床基因检测实验室进行基因检测项目的患者, 肘部抽取外周血提取 DNA, 用眼遗传病致病基因靶向芯片进行深度为 200 乘的高通量测序, 对测序数据进行生物信息学分析, 根据 ACMG 指南找到 *MCOLN1* 基因潜在致病位点, 并进行 Sanger 验证。

结果 在一名 6 岁男性患者发现 MCOLN1 基因复杂合变异, [c.878-27_878-2del]:[c.1627_1628del] (NM_020533) 两个位点均未被人类基因突变数据 HGMD 收录。生信分析预测 c.878-27_878-2del 位点会引起剪切改变, c.1627_1628del 会导致阅读框移位; 两个位点在 ExAC 数据库中的频率为: 0/121384; 根据 ACMG 指南分类 MCOLN1 基因的复杂合突变可能具有致病性 (Likely pathogenic)。患者出生后一个月发现眼球震颤, 现右眼内斜伴视力差 3 年余。可行走尚未说话。眼科检查发现患者双眼角膜浑浊, 房水清, 晶体未见明显浑浊, 眼底见右眼红光反射较弱, 左眼视盘色正, 网膜平伏。既往有颅内出血病史, 伴右侧脑室增宽, 蛛网膜下腔出血, 疑为 TERSON 综合征。携带 MCOLN1 基因突变患者除粘液脂质体病外, 还伴 TERSON 综合征, 这在以往文献未见报道。

结论 我们在一名 6 岁低视力男性患儿发现了 MCOLN1 基因新突变, 除了黏液脂质体病的典型表现外, 还出现了 TERSON 综合征样表型。TERSON 综合征样表型是否是 MCOLN1 基因突变的表型之一有待进一步研究。

PU-298

LRP5 突变特点及基因型-表型关系分析

戚沅 张清炯
中山眼科中心

目的 通过综合性分析软件 CADD (combined annotation dependent depletion) 和 REVEL (rare exome variant ensemble learner) 对已报道的有眼科表型的 LRP5 错义突变进行预测分析, 根据预测结果及临床资料, 评估突变的致病性。

方法 基于 EXAC 数据库报道的频率 < 0.01 的错义突变, 分别计算出 CADD 和 REVEL 预测结果的 P75、P90 及 P95 百分位数。将两种软件评分均 ≥ P95、P90 和 P75 的突变分别定义为 1 级、2 级和 3 级, 至少一种预测软件评分 < P75 的突变剔除。再将符合每个评分标准的突变进行归类, 按显性和隐性分别进行综合分析。

结果 有眼科表型的 LRP5 错义突变中, 显性 101 个, 1 级突变 3 个 (3.0%), 均诊断为家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (FEVR); 2 级突变 12 个 (11.9%), 其中诊断为 FEVR 11 个, 神经胶质瘤综合征 (OPPG) 1 个; 3 级突变 40 个 (39.6%), 其中诊断为 FEVR 39 个, OPPG 1 个。剔除的突变 61 个 (60.4%), 其中诊断为 FEVR 的有 52 个, OPPG 4 个, 急进性早产儿视网膜病变 (AP-ROP) 3 个, 非综合征性先天性视网膜脱离 (NCRNA) 1 个, 视网膜色素变性 1 个, 眼部异常 1 个。隐性突变共 55 个, 1 级突变 0 个; 2 级突变 4 个 (7.3%), 其中诊断为 FEVR 1 个, OPPG 4 个; 3 级突变 28 个 (50.9%), 其中诊断为 FEVR 7 个, OPPG 20 个, NCRNA 3 个; 剔除的突变 27 个 (49.1%), 其中诊断为 FEVR 14 个, OPPG 11 个, NCRNA 2 个, 非综合征性神经性耳聋 1 个。

结论 根据 CADD 和 REVEL 的预测结果及临床资料分析, 已报道的有眼科表型的 LRP5 错义突变中, 剔除的突变在显性和隐性中分别占比 60.4% 和 49.1%, 我们认为这一类突变的致病性较弱。1 级和 2 级的突变致病性可靠, 而 2-3 级之间突变的致病性需要更多的遗传性证据进一步证实。

PU-299

OPA1 基因突变频谱及基因型与表型关系分析

徐星煜 张清炯

中山眼科中心

目的 通过综合性的突变致病性预测方法 CADD(combined annotation dependent depletion)与 REVEL (rare exome variant ensemble learner), 分析 PubMed 已报道的 121 个错义突变, 根据其评分总结 OPA1 基因错义突变导致的各种疾病表型的特点, 评估其致病性强弱。

方法 在 gnomAD 数据库中, 将 OPA1 基因的 470 个错义突变使用 CADD 和 REVEL 进行评分。根据评分, 划定 50%, 75%, 90%以及 95%的百分位数分数线, 分析 PubMed 已报道的 OPA1 基因错义突变的评分的规律及特点。

结果 在已报道的 121 个错义突变中, 评分不低于 CADD 及 REVEL 的 50%百分位数分数者, 有 107 个, 占比 88.4%; 评分不低于 75%者, 有 70 个, 占比 57.9%; 评分不低于 90%者, 有 31 个, 占比 25.6%; 评分不低于 95%者, 有 14 个, 占比 11.6%。低于 50%评分者共 14 个突变, 所报道的表型 1 例为视网膜色素变性, 其余为视神经萎缩。评分不小于 50%, 低于 75%者共 37 个突变, 有 2 例报道为高度近视, 1 例为 Optic atrophy 1 plus 综合征, 1 例为视神经萎缩合并听神经病变, 1 例为多重线粒体 DNA 缺失障碍 (Multiple mitochondrial DNA deletion disorder), 1 例为痉挛性共济失调, 1 例为妥瑞综合征 (Tourette syndrome), 其余均为视神经萎缩。评分不小于 75%, 低于 90%者共 39 个突变, 其中 2 例报道为痉挛性共济失调, 4 例为视神经萎缩合并听神经病变, 1 例为进行性眼外肌麻痹合并共济失调, 其余为视神经萎缩。评分不小于 90%者共 31 个突变, 1 例为小脑共济失调, 1 例为视神经萎缩合并耳聋及共济失调, 1 例为视神经萎缩合并婴幼儿线粒体脑肌病, 其余为视神经萎缩。

结论 常染色体显性视神经萎缩发病率大约为 1/15000 至 1/50000, 因此在 gnomAD 数据库中评分较高的错义突变频率不应太高。而目前所报道的导致全身综合征的错义突变评分普遍较低, 因此其致病性及致病机制需要进一步研究来证实。对于所有评分较低的错义突变, 与常染色体显性视神经萎缩的关系可能需要家系共分离或功能学实验的相关证据予以支持。

PU-300

CACNA1F 基因突变的基因型与表型关系分析

陈荔伶 张清炯

中山大学中山眼科中心

目的 CACNA1F 基因位于 Xp11.23, 编码电压依赖性钙通道的 α -1 亚基, 介导钙离子进入细胞。该基因的突变可导致 X 连锁的眼部疾病, 包括先天性静止性夜盲症 2A 型、锥杆营养不良和阿尔兰岛眼病。CACNA1F 基因有突变及数量多, 临床表型谱广的特点, 大量错义突变的致病性有待进一步分析。现回顾既往文献报道中 CACNA1F 突变及其临床表型, 结合遗传学证据与临床表型, 探讨基因型与表型关系。

方法 回顾 2018 年 7 月以前 Pubmed 数据库、WOS 数据库及 Google scholar 数据库中所有报道的 CACNA1F 突变。结合 EXAC 数据库与 gnomAD 数据库, 分析突变位置、突变类型与表型关系。运用 CADD 评分工具对 missense 突变评分分析。

结果 共计整理 336 个家系中, 错义突变 118 个家系, 占比 35.1%; 无义突变 93 个家系, 占比 27.7%; 影响剪接突变 42 个家系, 占比 12.5%; 框移突变 65 个家系, 占比 19.3%; 框内突变 13 个家系, 占比 3.9%; 大片段缺失 5 个家系, 占比 1.5%。其中, 截短突变与非截短突变在该基因编码蛋白质的不同结构域分布上存在差异, $p=0.004$ 。525 例患者中, 先天性静止性夜盲症 2A 型 394 例, 占比 75.0%; 阿尔兰岛眼病 74 例, 占比 14.1%; 锥杆营养不良 26 例, 占比 5.0%; 其他疾病 31 例, 占比 5.9%。除夜盲外, 屈光不正、眼颤、斜视、畏光患者占比依次递减, 为其常见表型。

虽然罕见,但仍有 21 例女性携带者患病,这 8 个女性携带者致病突变中截短突变与非截短突变各占 50%。分析基因型与表型关系,突变类型与最佳矫正视力、屈光度无显著统计学差异,但夜盲表型相比于畏光表型患者,截短突变所占比例更高, $p < 0.0001$ 。

结论 CACNA1F 基因突变在外显子分布上无显著特点,但在编码蛋白质的不同结构域上分布存在一定规律性。该基因突变导致多种疾病与表型,除夜盲外,早期也可以发生屈光不正、眼颤、斜视等症状。在以往对该基因的认识中,我们认为女性携带者不致病,但文献回顾发现仍然存在女性携带者患病情况,在临床工作中不能忽视掉。

PU-301

囊胚细胞 WGA 结合短片段 Gap-PCR 的 α -地贫 SEA 突变快速植入前遗传学诊断

徐惠玲 周万军
南方医科大学

目的 建立一种基于囊胚细胞全基因组扩增(WGA)结合目的序列短片段 Gap-PCR 基因分型技术的 α -地中海贫血东南亚型(SEA)缺失突变快速植入前遗传学诊断新方法。

方法 以多重置换扩增(MDA)WGA 技术为基础,建立以管家基因 GAPDH 和 β -actin 为目的序列的 WGA 产物双重荧光 PCR 质检体系,以及突变和正常序列短片段 Gap-PCR 的 α -地中海贫血 SEA 缺失基因分型体系,通过对不同细胞数 SEA 携带者淋巴细胞样本的检测进行灵敏度与准确性评价,对 12 例囊胚活检样本的检测进行应用评价。

结果 应用本研究建立的方法,不同淋巴细胞数样本的结果显示 3 细胞时即未出现等位基因脱扣,4 细胞时目标模板的 WGA 产物量趋于稳定;10 例 WGA 成功的囊胚活检样本的基因分型结果分别为 --SEA/ $\alpha\alpha$ (5 例)和 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ (5 例),与验证基因型相符。

结论 本研究建立的方法为一个完整检测流程,即以 4~6 个囊胚活检细胞为检材,对 MDA 产物进行 WGA 质检及相对浓度评估后,以短片段 gap-PCR 体系而实现 α -地贫 SEA 缺失的 PGD 快速基因分型;此方法简单快速、结果准确、检测成本低而适合临床常规应用。

PU-302

韶关地区学龄前儿童地中海贫血基因结果分析

曾宪琪 赖世荣 方莎 陈亚军 黄丽婵
韶关市妇幼保健院

目的 探讨韶关地区学龄前儿童 β -地中海贫血的基因突变类型及其基因型频率特征。

方法 以 2016 年 1 月至 2018 年 12 月我实验室收治的 1602 例血象呈小细胞低色素贫血的学龄前贫血儿为研究对象(以平均红细胞体积(MCV) <82 fl 或平均血红蛋白量(MCH) <27 pg 为血液学表型初筛阳性样本),并检测中国人群中最常见的 17 种 β -地贫突变、3 种 α -地贫点突变及 3 种缺失型 α -地贫基因突变。

结果 902 例确诊为地中海贫血(56.30%),共检出 28 种基因型,17 种等位基因突变,基因型以—SEA/ $\alpha\alpha$ (45.89%, 414/902)、 β 654M/ β N(12.74%, 115/902)、 β 41-42M/ β N(11.86%, 107/902)最常见,等位基因突变以 SEA 缺失(51.44%)、IVS-II-654C $\rightarrow$ T(13.08%)、CD41-42(-TTCT)(12.08%)为主。

结论 初步探明了韶关地区学龄前儿童地中海贫血基因突变类型及基因型频率,获取了分子生物流行病学资料,为今后对该地人群进行疾病的防治、优生优育、遗传咨询、提高人口素质具有重要的指

导意义。同时结果也显示本区学龄前贫血儿中地贫儿占比较高,要加强本地区地贫干预工作,减少贫血对学龄前儿童健康的影响。

PU-303

SBDS 基因突变致 Shwachman-Diamond 综合征 2 例

张光业 杨晓梅 李府 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Shwachman-Diamond 综合征(Shwachman-Diamond Syndrome,SDS)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,其特征是胰腺外分泌功能不全、骨骼发育异常、骨髓造血衰竭及进展为白血病可能性大,发病率为 1/7.5 万~1/16.8 万,相对较低。SDS 相关的突变的基因为 *SBDS*,位于染色体 7q11,90%以上患者存在该基因突变。本文对 2 例 SDS 患儿进行临床特点和基因突变分析,探讨其分子遗传学发病机制,明确诊断。

方法 对两例患儿临床表现、实验室检查及病史进行回顾性分析;同时采用新一代测序技术对患儿及父母进行基因突变检测,并对疑似致病性突变进行患儿及其父母的 Sanger 测序验证及生物信息学预测,用 SIFT、PolyPhen-2 和 MutationTaster 软件对新突变进行致病性分析。

结果 先证者 1,男,6 月,红细胞减少,血红蛋白减少,肝脾肿大,基因检测发现该患儿 *SBDS* 基因存在 c.258+2T>C(splicing)纯合突变,遗传自父亲和母亲;先证者 2,女,12 岁,全血细胞减少,谷草转氨酶升高,基因检测发现该患儿 *SBDS* 基因存在 c.258+2T>C(splicing)及 c.185A>C(p.K62T)复合杂合突变,分别遗传自母亲和父亲。两位先证者均发现 c.258+2T>C(splicing)突变,该突变为 HGMD 报道的已知致病性突变;在先证者 2 中发现 *SBDS* 基因 c.185A>C(p.K62T)突变,目前未见文献报道,生物信息学预测为致病性突变。

结论 患儿 A 为 *SBDS* 基因纯合突变所致 SDS;患儿 B 为 *SBDS* 基因复合杂合突变所致 SDS。本文丰富了 SDS 基因突变谱,并为家系遗传咨询及产前诊断提供了依据。

PU-304

在两例儿童急性淋巴细胞白血病中双 Ph 染色体及 9p 缺失的基因学分析

李倩
温州医科大学附属第二医院

目的 分析 2 例伴有双 Ph 及 9p 缺失的儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的基因拷贝数变化(Copy Number Variations,CNVs),探讨初诊及复发患者中 ALL 相关基因对双 Ph 形成的作用,并了解双 Ph 对疾病进展的意义。

方法 采用 24h 骨髓培养法制备染色体标本,R 显带核型分析。提取新鲜骨髓液或细胞悬液的基因组 DNA,单个核苷酸多态性分析(single nucleotide polymorphism,SNP)方法检测 CNVs。多重连接探针扩增(Multiplex ligation-dependent probe amplification,MLPA)方法分析 ALL 相关基因。荧光原位杂交(Florescence In Situ Hybridization,FISH)技术分析 BCR/ABL 融合基因的形成及免疫球蛋白重链基因(IGH)的异常。

结果 2 例 ALL 中双 Ph 大小、9p 缺失范围相差较大,且都伴有多种额外染色体异常。2 例患者包括例 2 的初诊及复发,CDKN2A/2B、PAX5、IKZF1 和 IGH 可变区基因均缺失。

结论 在儿童 BCR/ABL 阳性的 B 细胞 ALL 中,IKZF1 缺失可能是双 Ph 形成的关键因素,共缺失 CDKN2A/2B、PAX5 及 IKZF1 诱导了淋巴细胞白血病的进展及促进了双 Ph 染色体的形成。双 Ph 的形成预示治疗抵抗,疾病复发和不良的预后。

PU-305

广西中北部地区新生儿遗传代谢病酰基肉碱谱筛查及基因诊断

谭建强 陈大宇 畅荣妮 潘莉珍 袁德健 黄钧 严提珍 蔡稔
柳州市妇幼保健院

目的 探讨广西中北部地区新生儿遗传代谢病疾病检出率及疾病谱分布特点，明确基因突变类型，为临床诊治提供理论依据。

方法 对 2012 年 12 月~201 年 2 月在桂中北地区出生的 90969 例新生儿进行滤纸干血片酰基肉碱谱筛查，阳性病例进行尿有机酸分析及一代测序或高通量测序进一步确诊，明确基因突变类型。

结果 共确诊遗传代谢患儿 48 例，检出率 1/1895 (48/90969)。包括脂肪酸氧化障碍患儿 21 例，其中原发性肉碱缺乏症 14 例 (14/21)；肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症 1 例 (1/21)；短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 4 例 (4/21)；中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例 (1/21)；多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例 (1/21)；确诊氨基酸代谢病 18 例，其中希特林蛋白缺乏症 7 例 (7/18)；高苯丙氨酸血症 6 例 (6/18)；酪氨酸血症 1 例 (1/18)；鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 2 (2/18) 例；氨甲酰磷酸合成酶 1 缺乏症 1 例 (1/18)；高同型半胱氨酸血症 1 例 (1/18)；确诊有机酸血症 9 例，其中异戊酸血症 3 例 (3/9)；戊二酸血症 I 型 3 例 (3/9)；甲基丙二酸血症 1 例 (1/9)；丙酸血症 1 例 (1/9)；3-羟-3-甲基戊二酸血症 1 例 (1/9)。以上病例全部通过基因诊断确诊，其中 ACADS 基因 c.337G>A 及 c.1195C>T；ETFA 基因 c.737G>T；HPD 基因 c.941T>C；CBS 基因 c.1465C>T；PCCB 基因 c.132-134delGACinsAT；GCDH 基因 c.1060G>T；HMGCL 基因 c.501C>G 变异位点均未见文献报道，生物信息学分析提示高致病风险。

结论 广西中北地区脂肪酸氧化障碍以原发性肉碱缺乏症最为常见，氨基酸代谢病以希特林蛋白缺乏症为主，有机酸血症以异戊酸血症和戊二酸血症 I 型多见；新生儿酰基肉碱谱筛查结合基因诊断可在遗传代谢病早期进行确诊，新变异位点的发现丰富了基因突变谱。

PU-306

一个常染色体显性钙化不全型釉质发育不全家系的致病突变研究

郑颖纯¹ 卢婷¹ 陈见凡¹ 吴补领² 徐湘民¹ 熊符¹

1.南方医科大学基础医学院医学遗传学教研室

2.南方医科大学南方医院口腔科 3.广东省单细胞技术与应用重点实验室

目的 常染色体显性钙化不全型釉质发育不全 (ADHCAI) 的特点是釉质柔软，容易脱落并暴露出深色牙本质。ADHCAI 主要由 FAM83H 基因突变引起。本研究先证者 34 岁，牙齿脆且易碎，伴有牙痛。幼时牙齿颜色微黄，随年龄增长逐渐加深呈深褐色。家系另一成员 9 岁，全口乳牙釉质缺失。我们对该家系进行临床表型及发病机制研究。

方法 通过全外显子测序及 sanger 测序技术结合家系共分离分析明确致病基因及位点。对家系成员进行临床表型分析，micro-CT、扫描电镜对患者脱落牙齿牙釉质超微结构进行分析。通过 QPCR、WB 及亚细胞定位技术对 FAM83H 结构及功能进行研究。

结果 该家系临床表型为全口牙釉质发育不全，乳牙及恒牙均受累。全外显子测序分析发现患者 FAM83H 基因第 5 号外显子 (c.1915A>T)，该突变是一个尚未见报道的新致病突变。Micro-CT 分析发现患者牙齿牙釉质密度低于正常人。突变后 FAM83H mRNA 水平降低，并且在细胞内定位发生变化。

结论 首次发现 FAM83H 基因编码区 1915 号位点发生无义突变，产生截短蛋白，导致 FAM83H 蛋白结构及功能异常。我们的研究拓宽了 ADHCAI 致病基因突变谱，为釉质发育不全致病机制提供新的证据。

PU-307

A novel mutation (c.905G>C) in Bruton's tyrosine kinase is associated with X-linked agammaglobulinemia

陈剑锋² 刘嘉乐¹ 葛增政¹

1. Pediatrics Department, Zhujiang Hospital, Southern Medical University

2. Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University

Objective X-linked agammaglobulinaemia (XLA) is an inherited immunodeficiency disease characterized by defective B cell development, extremely decreased numbers of mature B cells, hypogammaglobulinaemia and recurrent infections. XLA is mainly caused by mutations of the Bruton tyrosine kinase (BTK) gene which locates at Xq21.3-Xq22 and contains 19 exons. The BTK protein has 5 different functional domains, including the PH, TH, SH3, SH2 and TK domains. Mutations in these domain can affect the activity of tyrosine and the maturation of pre-B cells. Here, we reported a case of XLA that was induced by a novel BTK gene mutation.

Methods A 10-year-old boy was admitted to our hospital for recurrent cough and fever. He often caught cold and was susceptible to pneumonia since he was one year old. No one other suffered from recurrent infections in his family. The boy was diagnosed as severe pneumonia and septic shock. Routine blood test, immune parameters test were performed. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples donated by this boy and his parents for molecular genetic analysis of the BTK gene via high precision clinical explicit plus, a second generation sequencing method.

Results Low levels of serum IgG(1.59 g/L) and IgM(<0.17g/L) were found in the boy's peripheral blood. Circulating CD19+ B-lymphocytes was dramatically reduced to 0.0%. Sequencing of the BTK coding regions revealed a point mutation, c.905G > C at exon 11, was found in the boy's DNA sample. His mother was the carrier of the mutated BTK gene without clinical manifestation. This novel missense mutation c.905G > C at exon 11 leading to amino acid substitution G302R in SH2 domain. Since the gene sequence of this protein is highly conservative, this novel mutation probably affects the structure or function of this protein, making immunity decreased permanently.

Conclusion Our finding suggests that the genetic analysis of the BTK gene can help diagnose XLA when the patient's serum IgG concentration are above the diagnostic threshold. The missense mutation (c.905G > C) in BTK gene, to our knowledge, is the first report in the literature, which can update the database of BTK mutations.

PU-308

新生儿血清游离肉碱的正常水平及其影响因素

唐华 邹珊静 周莹 王华

湖南省妇幼保健院

目的 探讨新生儿末梢血清游离肉碱的水平及其影响因素。

方法 2015 年 1 月 1 日到 2017 年 12 月 31 日, 在本院分娩的新生儿中, 排除原发性肉碱缺乏的患儿及母源性肉碱缺乏的小儿, 共 46250 例纳入研究。新生儿出生 48 小时后采集末梢血, 采用非衍生试剂串联质谱的方法检测游离肉碱(C₀)水平。根据不同性别、胎龄、出生体重、采血时日龄、是否住院治疗以及是否多胎妊娠分组, 比较各组间游离肉碱水平。游离肉碱水平采用几何均数(95%CI)表示, 采用 Mann-Whitney U 检验, Kruskal-Wallis H 检验、多元线性回归进行统计学分析。

结果 46250 例新生儿的游离肉碱水平为 5.21~56.32μmol/L, 几何均数为 16.05(15.99~16.10)μmol/L; 男性(n=24375 例)与女性(n=21875 例)分别为 16.68 与 15.38μmol/L; 多胎妊娠(n=3552 例)与单胎妊娠(n=42698 例)分别为 19.22 与 15.81μmol/L; 住院治疗者(n=6409 例)与非住院治疗者(n=3984 例)分别为 20.10 与 15.48μmol/L。男性、多胎、住院治疗者的血

游离肉碱水平较高 (Z 值分别为 23.739、30.260、51.336, P 值均 >0.05)。比较 8 组不同胎龄、7 组不同出生体重和 5 组不同采血时日龄的新生儿游离肉碱浓度水平, 差异均有统计学意义 (H 值分别为 2369.832、3032.716、967.440 及 P 值均 <0.05)。经多元线性回归显示, 6 个因素均进入回归方程, 按作用大小依次为是否住院治疗、出生体重、胎龄、是否多胎妊娠、性别、采血时日龄。

结论 新生儿末梢血游离肉碱水平受是否住院、出生体重、胎龄等多因素影响, 因此新生儿筛查时要充分考虑上述因素对血中游离肉碱水平的影响。

PU-309

Cases report of Congenital hyperinsulinemia in two infants caused by KDM6A gene mutation and literature review

苏畅 巩纯秀 陈佳佳 吴迪 李文京 梁学军 刘敏 曹冰燕 秦淼 李晓侨 孟曦 魏丽雅 王侨
Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health

Purpose Kabuki syndrome(KS) is a rare malformation syndrome characterized by a typical facial appearance, skeletal anomalies, cardiac malformation, and mild to moderate intellectual disability. KS type 2 caused by mutations in the KDM6A gene accounted for 5%-8% of all patients. Hypoglycemia is thought to be a rare manifestation of Kabuki syndrome; however it may be under diagnosed.

Methods Here we describe two cases of Kabuki syndrome 2 in whom congenital hyperinsulinism was diagnosed. Next-generation sequencing was performed to analyze the genetic mutations in both patients. A systematic literature review of previously reported mutational spectrum and phenotype of KS-2 was also conducted.

Result Our family and the literature review suggest that KDM6A mutated females present with a more subtle phenotype than males, which leads to the possibility of missed diagnosis in female patients. Most of Congenital hyperinsulinism in KS-2 patients could be mild.

Conclusion KS-2 should be considered in the differential diagnosis of congenital hyperinsulinism in newborn. a timely recognition of hypoglycemia episodes will prevent aggravation of intellectual disability in KS-2.

PU-310

STK11 基因在 Peutz-Jeghers 综合征中的突变率及与临床相关性研究

王宇欣 杜奕奇
长海医院

目的 本研究旨在明确 STK11 基因在 PJ 综合征中的突变率, 并进一步探究 STK11 突变与临床表现的相关性

方法 ①收集我院 2013 年 6 月至 2018 年 12 月 65 例 Peutz-Jeghers 综合征患者及 85 例健康志愿者血液标本及临床资料。②进行二代基因测序, 对于已检测到的突变位点行一代测序 (sanger 测序法) 进行验证, 对于未发现突变位点的患者进一步行 MLPA 检测。③根据有无基因突变及基因突变类型将患者进行分组, 比较不同组别临床特征的差异。

结果 43 例 (66.2%) 患者出现 28 个位点的 STK11 基因突变, 7 例 (10.8%) 患者检测到大片段缺失。34.6% 的患者突变分布于第 6 号和第 8 号染色体。突变位点最常见于第 4,6 号染色体。共发现 9 个尚未报到的突变位点。包括剪接位点突变。

M 组的首次发病年龄与确诊年龄均明显小于 NM 组 ($P=0.045$) 及 ($P=0.041$)。M 组患者更易出现腹痛 ($P=0.013$) 及消化道出血 ($P=0.041$)。对于小肠镜下息肉切除术, M 组的经口进镜深度明显小于未突变组 ($P=0.019$)。M 组的经口进镜切除息肉的数量及最大直径明显大于 NM 组 ($P=0.042$) 及 ($P=0.041$)。对于经肛进镜, 突变组切除息肉的最大直径明显大于未突变组 ($P=0.036$)。

缺失突变组首次因 PJ 息肉行手术的年龄明显小于剪接区域突变组 ($P=0.035$)。首次经口进镜时, 缺失突变的患者切除的息肉数量为明显多于非同义突变组 ($P=0.025$), 剪接位点组 ($P=0.013$) 及大片段缺失组 ($P=0.019$)。缺失突变组切除的最大息肉直径最大, 明显大于非同义突变组 ($P=0.04$)。首次经肛进镜时, 插入突变组切除的息肉数量明显多于剪接区突变组 ($P=0.038$)。

结论 PJ 综合征中 STK11 基因突变率为 76.9%, STK11 的是否突变及突变类型对首次手术年龄, 首次发病年龄, 确诊年龄, 息肉数量及最大直径有明显影响。

PU-311

一例 m.3243A>G 线粒体突变家系临床及遗传学分析

杨玉² 黄慧¹ 熊婷² 杨利² 谢理玲² 陈卡¹

1.江西省儿童医院内分泌遗传代谢科 2.江西省儿童医院

目的 分析 1 例生长发育迟缓伴反复尿糖、尿蛋白阳性患儿的遗传学病因及临床表型。

方法 收集患儿及其家系临床资料, 应用线粒体基因组 NGS 测序芯片分析患儿及其父母线粒体基因突变。

结果 患儿, G4P1, 早产儿, 13 岁 8 月, 生长发育迟缓, 尿糖及尿蛋白阳性, 月经初潮 2 年, 有糖尿病家族史, 奶奶, 母亲、舅舅均有糖尿病并胰岛素治疗。查体: 身高<-2SDS, 双上臂及背部毛发多, 皮肤黝黑, 乳房发育 TannerB4 期, 外阴有乳白色分泌物, 伴异味。葡萄糖耐量试验提示葡萄糖耐量受损。线粒体基因 NGS 测序结果提示, 患儿、母亲及奶奶携带 m.3243A>G 线粒体突变。

结论 通过线粒体基因 NGS 分析确诊了 1 例 m.3243A>G 线粒体突变引起的线粒体糖尿病家系, 为明确合并糖尿病家族史的生长发育迟缓及尿糖、尿蛋白阳性患儿的诊断及遗传咨询提供重要线索。

PU-312

新一代外显子捕获测序技术诊断丙酸血症 3 例

董睿 盖中涛 刘毅

济南市儿童医院

目的 对 3 例疑为丙酸血症的患儿进行临床和遗传学分析。

方法 对患儿进行临床检查, 提取患儿及其父母基因组 DNA, 采用新一代外显子目标区域捕获测序技术对患儿进行基因突变分析, 并对疑似致病性突变进行患儿及其父母的 Sanger 测序验证。

结果 1 例出生后以“反应、吃奶差”起病的早发型患儿, 血尿质谱结果为典型丙酸血症改变, 基因测序示 PCCA 基因存在 c.1196G>T 和 c.1593-1595delATT 杂合突变, 均为 HGMD 报道的已知致病性突变, 诊断丙酸血症。2 例分别于 9、11 月以“呼吸道感染伴惊厥”起病的迟发型患儿, 血尿质谱结果存在不同程度异常, 但改变不典型, 基因测序分别示 PCCB c.1228C>T 纯和突变、PCCB c.1127G>T 和 PCCB c.1274C>G 杂合突变, 诊断丙酸血症。以上突变位点均遗传自父母, PCCB c.1274C>G 突变为首次报道。3 例患儿头颅 MRI 均提示存在脑损伤, 其中 2 例以基底节病变为著。

结论 血尿质谱结合基因检测有助于丙酸血症的早期诊断；新发现的 c.1274C>G 扩展了 PCCB 基因的突变谱。

PU-313

全外显子测序鉴定一个近亲家系的 3-M 综合征基因突变

胡莉¹ 黄盛文¹ 付晓玲³ 安邦权⁴
1. 贵州大学医学院 2. 贵州省人民医院检验科
3. 贵州省人民医院儿科 4. 贵州省人民医院发展法规处

目的 对于一名未知原因身材矮小的女孩及其父母，应用全外显子测序技术检测，并对其它家庭成员进行 Sanger 测序，筛查身材矮小的致病基因，为该家庭提供遗传咨询。

方法 先证者，女，12 岁。出生至今身材矮小，临床表现有：额头前突，鼻子矮小，鼻梁凹陷，人中较长，嘴唇稍厚，小手指稍弯曲。此外，先证者二弟，9 岁，除上述面部特征外，还有典型的三角脸，尖下巴，睾丸体积过小，后跟突出明显。姐弟二人骨龄略微延迟，智力和内分泌功能正常，其父母为表兄妹。签署书面知情同意后，采集父母、先证者及其弟弟妹妹的外周血并提取 DNA，进行全外显子测序。

结果 先证者及其二弟 6 号染色体上 CUL7 基因的 20 号外显子发生纯合突变：c.3749_3750 ins GGCTGGCACAGCTGCAGCAATGCCTGCA (p.R1252Ffs*23)，父母和其三妹四弟为该突变位点的携带者。该突变目前无文献报道过，是一个新的突变位点。根据 ACMG 指南，该变异初步判定为疑似致病性变异。SIFT、PolyPhen_2、REVEL 的预测结果均为未知，OMIM 数据库检索与 3-M 综合征 1 型有关。

结论 经全外显子和 Sanger 测序，确诊先证者及其二弟为 3-M 综合征 1 型，致病突变为 CUL7 基因，c.3749_3750 ins GGCTGGCACAGCTGCAGCAATGCCTGCA (p.R1252Ffs*23)，先证者之父母及三妹四弟为该突变位点的携带者。测序结果可为患者及家属遗传咨询提供依据。

PU-314

Molecular characterization of a novel 7416bp deletion causing β -thalassemia by multiple ligation-dependent probe amplification combined gap-PCR

蔡德成 徐湘民 商璇 黎美怡 魏小凤 熊符
Department of Medical Genetics, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

Objective More than 93% of β -thalassemia cases in southern China are caused by point mutations and small indels (insertions and deletions) of the β -globin gene. Less of them are caused by large deletions. This study describes a novel occurrence of 7416bp large deletion on the β -globin gene cluster in a Chinese family.

Methods A family of three members from hunan province in China were enrolled in our study. The serological examination has been performed. Seventeen common mutations and small indels in the HBB gene were excluded by Reverse Dot Blot Test System for Gene Mutations of β -thalassemia. The large deletion was determined by MLPA assay. The breakpoints of the novel deletion were measured by Gap-PCR assay and sequencing analysis.

Results A new deletion mutation finally determined, which was named the hunanese deletion, its breakpoints were detected to situate between coordinates 63625 and 71040 of the β -globin gene cluster (NG_000007.3) with a total of 7416 nucleotides deleted. The proband was a compound

heterozygote of β CD17 (HBB: c.52A>T) mutation and the hunanese deletion. The mother was a carrier of the hunanese deletion.

Conclusions β -thalassemia is caused by point mutations, small indels or large deletions. There has been found a high population frequency of 17 point mutations and small indels in the β -globin cluster in southern China. Routine clinical tests usually target only these 17 point mutations. Therefore, it sometimes causes misdiagnosis. Here, we reported a new large fragment deletion case, which was Missed diagnosis in clinical. The combination of MLPA and gap-PCR successfully determined the deletion and confirmed the breakpoints of the deletion. This suggests that we must use this method to detect the deletion gene mutation of beta-thalassemia in the clinical, especially after excluding frequent point mutations. The mutation is firstly reported in the world, enriching the spectrum of thalassemia mutation.

PU-315

全外显子测序诊断一例 IDDAS

胡莉¹ 黄盛文¹ 付晓玲³ 安邦权⁴

1. 贵州大学医学院 2. 贵州省人民医院检验科
3. 贵州省人民医院儿科 4. 贵州省人民医院发展法规处

目的 将全外显子测序技术，用于检测一名确诊为孤独症、智力低下的女孩和父母，并进行 Sanger 测序，筛查女孩的致病基因，为该家庭提供遗传咨询。

方法 先证者是一名 5 岁女童。1 岁 7 月会走，四肢不协调，全面发育迟缓，今 5 岁能正常走路，不能跑步及上下楼梯，肌张力低，有孤独症。智力低下，现只能讲简单的一两个字。核型分析结果:46, XX1qh+; 基因芯片结果:aH[hg19]: 14911.2(22.686.723-22.940.347)×1 缺失 254Kb; 父母亲核型正常。签署书面知情同意后，采集先证者及父母外周血并提取 DNA，进行全外显子测序。

结果 先证者证者 2 号染色体上 TBR1 基因的 6 号外显子发生杂合突变: c.1639-1640 insCCCGCAGTCC (p.A547fs)，父母的该突变位点为纯合状态。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南，提示基因 TBR1 的 c.1639_1640insCCCGCAGTCC 突变为一个致病突变位点，与常染色体显性遗传疾病 Intellectual developmental disorder with autism and speech delay (发育障碍伴孤独症、语言发育迟缓, IDDAS) 相关。该突变在贝瑞基因中国人群特有数据库“神州基因组数据库”、人类外显子数据库(ExAC)、参考人群千人基因组(1000G)和人群基因组突变频率数据库(gnomAD)中没有发现。

结论 经全外显子测序及 Sanger 验证，确诊先证者为 IDDAS，致病突变为 TBR1 基因，c.1639_1640insCCCGCAGTCC (p.A547fs)，父母的该突变位点为纯合状态为新发突变。测序结果可为患者及家属遗传咨询提供依据。

PU-316

一个中国家系中 APC 基因突变引起 Gardner 综合征的研究

蔡德成¹ 熊符¹ 张磊涛² 卢婷² 龚小莉¹ 李洁如¹ 徐湘民¹

1. 南方医科大学 2. 南方医科大学南方医院

目的 Gardner 综合征是以肠道息肉、多发骨瘤、牙齿异常为特征的常染色体显性遗传性疾病。多由腺瘤样息肉基因(APC)突变而引起。本研究中，我们调查了疑似 Gardner 综合征的一个中国家系。

方法 通过口腔检查等临床检测进行临床表型诊断；通过 PCR 扩增 APC 基因外显子，之后采用 Sanger 测序法进行突变筛查；通过信息分析以及查阅文献确定突变的结构功能变化。

结果 临床检测发现先证者患有牙齿异常、肠道息肉等症状。先证者及其儿子的测序结果显示都携带有点突变 NM_000038.5:c.4621 C>T。该点突变是无义突变，在翻译过程中会形成提前的终止密码子，使 APC 蛋白呈截短变化。

结论 结合临床表型和基因型检测结果，我们确诊先证者患有 Gardner 综合征，为该家系的后续治疗及遗传咨询提供理论依据。国内临床上对疑似 Gardner 综合征病例通常只通过其临床表现、家族遗传倾向结合相关辅助检查来诊断，缺少基因检测。随着 Gardner 综合征表型和 APC 基因突变相关性研究的深入以及 Sanger 测序技术等分子诊断技术的普及，临床上对疑似 Gardner 综合征病例的诊断应该加上基因检测。

PU-317

PIH1D3 基因新突变导致原发纤毛运动障碍一例

陈晨 葛海军 罗阳 张学

中国医科大学 医学基因组学教研室，教育部医学细胞生物学重点实验室，沈阳 110122

目的 原发纤毛运动障碍（primary ciliary dyskinesia, PCD）是一种先天性纤毛结构或功能异常缺陷引起的罕见遗传病，发病率约为 1:10000-15,000。该疾病主要累及三个系统：由于呼吸道纤毛清除粘液功能缺陷导致反复呼吸道感染和慢性炎症；胚胎发育期胚胎节纤毛功能异常导致约半数个体出现内脏反位；精子鞭毛功能受损导致运动能力缺陷，表现为男性不育。PCD 具有高度遗传异质性，目前报道的致病基因大于 40 个，多呈常染色体隐性遗传，只有 3 个 X 连锁的致病基因，其中 PIH1D3 基因是唯一一个非综合征型的 X 连锁致病基因，目前仅报道了 8 个点突变。本研究小组收集到一个 PCD 家系，先证者表现为内脏异位、呼吸道感染及男性不育，对该家系进行基因突变分析。

方法 提取患者及其父亲外周血基因组 DNA，进行全外显子组测序(WES)，候选致病基因突变位点进行 Sanger 测序；提取患者精子中总 RNA，对致病突变进行转录水平分析；免疫荧光进行蛋白定位和表达分析。

结果 测序结果显示先证者 PIH1D3 基因第 6 外显子下游的供体剪接位点的半合子突变，c.429+1G>C，该突变在 GnomAD 和 1000g 数据库中国均未见报道，且在多种脊椎动物中高度保守；患者精子样本 RT-PCR 分析表明该突变引起外显子 6 跳跃，形成提前终止密码，即 p.Tyr112Leufs32*；精子免疫荧光结果表明，突变后该基因在精子胞浆及鞭毛中表达显著减少。

结论 PIH1D3 基因 c.429+1G>C 突变，引起该基因的剪接异常，为该 PCD 家系的致病新突变。

PU-318

青少年型神经元蜡样脂褐质沉积症的临床特点及基因分析

沈人娟 金子兵

温州医科大学附属眼视光医院

目的 神经元蜡样脂褐质沉积症（Neuronal ceroid-lipofuscinosis, NCLs）是一组进行性神经系统退行性疾病，多呈常染色体隐性遗传。其中青少年型（JNCL）自儿童期起病，多以进行性视力下降为首发症状，并在数年内出现癫痫、行动以及认知障碍等严重的神经系统症状，患者多在 30 岁之前死亡。本研究对国内一个青少年型神经元蜡样脂褐质沉积症家系进行了遗传分析，旨在明确其致病原因以及其基因型及临床表现的关联。

方法 一个家系中的两名患者被纳入本研究，患儿 13 岁女性，进行性视力下降伴癫痫，其胞弟 9 岁男性，进行性视力下降，目前无神经系统表现。采集两名患者以及其三名健康一级亲属的外周血，提取 DNA 并进行高通量测序、一代测序以及致病性的预测分析。两名患者均接受了全面的眼科检查，包括最佳矫正视力、眼底照相、光学相干断层扫描以及视网膜电图。

结果 患者眼底表现为视网膜广泛色素紊乱，黄斑区呈显著萎缩性改变，OCT 见感光细胞层反射消失。通过全面的基因检测、家系共分离以及致病性分析，我们发现了 *CLN3* 基因上两个此前尚未报道过的错义突变。*CLN3* 是目前已知的青少年型神经元蜡样脂褐质沉积症的致病基因。

结论 本研究发现了青少年型蜡样脂褐质沉积症主要致病基因 *CLN3* 的两个未报道的新突变，丰富了 *CLN3* 基因的突变谱。鉴于遗传性视网膜疾病高度的临床以及遗传异质性，尤其对于早期往往只有单一系统的表型的综合征型视网膜变性疾病，遗传检测对于疾病诊断、指导个性化治疗以及判断预后非常重要。

PU-319

武汉地区地中海贫血高危人群基因突变筛查与产前诊断

高唐鑫子 徐闰红 刘念 姚妍怡 徐淑琴 宋婕萍
湖北省妇幼保健院

目的 调查中国湖北武汉地区地中海贫血高危人群中 α 及 β 血红蛋白基因突变的类型及频率，了解该地区地贫基因分布和基因突变类型，探讨以孕妇为对象的产前诊断策略对预防重型地贫患儿出生的价值。

方法 采用 Gap-PCR 与高通量测序方法对 2016 年 1 月至 2018 年 12 月于湖北省妇幼保健院就诊的血常规结果异常的患者共计 1956 例进行地中海贫血基因检测 (α + β) 301 型筛查，同时对该期间 8 对双方均为地贫携带者的夫妇进行地中海贫血的产前诊断检测。

结果 1、筛查总检出率为 28.94%，阴性 1390 例，阳性 566 例；单纯 α 地贫 263 例，其中 $\alpha\alpha$ /--SEA 最常见 (56.7%)，其次为 $\alpha\alpha$ /- α 3.7 (24%)，再次为 $\alpha\alpha$ /- α 4.2 (6.5%)；单纯 β 地贫突变 252 例，其中 IVS-II-654 (C>T) β eta+ 杂合最常见 (42.9%)，其次为 Codons 41/42 (-TTCT) β eta0 杂合 (29.8%)，再次为 Codon 17 (A>T) β eta0 杂合 (12.3%)；异常血红蛋白病 15 例， α + β 双重突变 19 例，临床意义不明 17 例。2、3 个脐血穿刺检测结果显示 α 地贫 --SEA /--SEA 和 $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$ 各 1 例，阴性 1 例，5 个羊水穿刺检测结果显示 β 地贫 c.113G>A 和 c.-78A>G 复合杂合突变 1 例，IVS-II-654(C>T)和 CD41/42(-TTCT)复合杂合突变 1 例，阴性 3 例，总阳性率为 50%。

结论 1、武汉地区地中海贫血高危人群中 α 及 β 地贫突变比例相当， α 地贫以 $\alpha\alpha$ /--SEA 为主，最常见的前 3 中类型均与地中海贫血发生率最高的广西地区一致， β 地贫以 IVS-II-654 (C>T) β eta+ 杂合为主，而广西地区以 Codons 41/42 (-TTCT)最为常见。2、对双方均为地贫携带者的夫妇提供相应的遗传咨询及产前诊断服务是降低出生缺陷率的主要二级预防措施，能有效避免重型地贫患儿的出生。

PU-320

ASXL3 基因突变导致班布里奇结蝇综合征一例

付晓玲¹ 黄盛文² 安邦权³ 胡莉⁴

1.贵州省人民医院儿科 2.贵州省人民医院检验科
3.贵州省人民医院发展法规处 4.贵州大学医学院

目的 应用全外显子测序技术，检测一名智力发育迟缓、多动易怒的男童及其父母的基因，再进行 Sanger 测序验证，筛查该男童的致病基因，为该家庭提供遗传咨询。

方法 先证者，男，6 岁。临床表现有：智力发育迟缓，现只能讲简单的一两个字，3 岁前肌无力，4 岁以后多动，易怒，偏执行为。签署书面知情同意后，采集先证者及父母外周血并提取 DNA，进行全外显子测序。

结果 先证者 18 号染色体上 ASXL3 基因的 12 号外显子发生杂合突变：

c.4215_5216delCT(p.L1407Gfs*19)，父母的该位点为野生型。SIFT、PolyPhen_2、REVEL 的预

测结果均为未知, OMIM 数据库检索与 Bainbridge-Ropers syndrome (班布里奇结蝇综合征) 有关。

结论 经全外显子测序及 Sanger 验证, 确诊先证者为班布里奇结蝇综合征, 致病突变为 ASXL3 基因, c.4215_5216delCT(p.L1407Gfs*19), 父母该位点没有发生突变。测序结果可为该家庭遗传咨询提供依据。

PU-321

进行性核上性眼肌麻痹 8 例并文献复习

宋祖标 刘妍梅 方小波 谢梦姝 张为西
中山大学附属第一医院

目的 探究进行性核上性眼肌麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP) 的临床特征以及脑部 MRI 的影像学特点。

方法 回顾分析本院 2015 - 2018 年以来收治的 8 例患者的临床病史和影像学资料, 并复习相关中外文献。

结果 8 例患者当中, 男女比例为 1:1, 发病年龄最低 53 岁, 最高 70 岁。从发病到就医时间为 0 - 4 年, 均为散发, 无明显诱因, 病情进行性加重。8 例当中有 4 例以行走不稳为首发症状, 2 例以肢体乏力起病, 1 例以肢体动作不灵活伴肢体酸胀起病, 1 例以眼部症状为首发。所有患者中伴有反复跌倒的有 3 例, 出现言语不清的有 6 例, 出现饮水呛咳的有 7 例。影像学上可见典型“蜂鸟征”。

结论 PSP 的起病样式多但缺乏典型的临床表现, 病例罕见, 因而早期容易出现误诊或漏诊, 所以对于早期的识别有重要意义。为进一步加深对该疾病的认识理解, 本文做了一些回顾分析并文献复习。PSP 主要发生于中老年人, 男女比例没有明显差异, 多以步态不稳、反复跌倒、垂直性核上性凝视麻痹等症状为主要的临床特征, 也可伴有言语不清、饮水呛咳等一些球部症状, 或伴头晕等其他一些非特异性症状。在影像学方面, 头颅磁共振成像矢状位由于中脑萎缩, 被盖部出现“蜂鸟征”、“牵牛花征”, 有特殊的影像学提示意义。另外, 中脑的宽度和区域、脑桥与中脑比、中脑与小脑上脚之比等一些客观指标也可以提高诊断的准确性。

PU-322

一例 NEU1 基因突变的病例报道

李雪晴 张清炯
中山大学中山眼科中心

目的 黄斑樱桃红斑是多种代谢相关性神经系统病变的特征性表现之一, 其中较常见的是唾液酸沉积症, 它是由于神经氨酸酶缺乏而导致唾液酸糖肽和寡糖在溶酶体中逐渐积累而导致的一种常染色体隐性遗传病, 由 NEU1 基因突变导致, 临床多因肌阵挛和共济失调就诊, 还有黄斑樱桃红斑表现。本研究中, 我们分析了一例 NEU1 变异的基因型-表型关联。

方法 从外周血中提取基因组 DNA, 利用基因靶向芯片进行高通量测序, 并对测序结果进行生物信息学分析, 通过 Sanger 测序验证本例 NEU1 变异。

结果 该 10 岁女性患儿因双眼视力进行性下降就诊, 体格检查发现患者眼底有典型的黄斑樱桃红斑改变, 目前未出现肌阵挛, 共济失调, 癫痫等神经系统症状。检查结果显示眼后段 OCT、ERG 及颅脑 MRI 均无明显异常。基因检测发现了 NEU1 外显子 3 中的纯合错义变异 c. 544A>G (p.182S>G)。尽管 c. 544A>G 被 Polyphen-2 和 SIFT 预测均为良性, 但是该患者出现黄斑樱桃红斑及视力下降等眼科表现。其中眼底樱桃红斑的改变提示患者有代谢相关性神经系统疾患。NEU1 变异导致的溶酶体代谢异常仅出现眼科表型, 这在以往的文献中未报道。

结论 我们发现了携带 NEU1 纯合错义变异的一名 10 岁女性患儿。眼底改变说明该变异可以导致仅以眼科表型为主的轻型代谢异常性疾病。常规预测工具预测为良性的变异也可能出现症状比较轻微的临床表型。该基因的变异导致的临床表型仅仅是眼科症状，是否有神经系统症状仍需进一步观察。

PU-323

WDR73 基因突变导致的 Galloway-Mowat 综合征 1 例报告 并文献复习

吴浩然 孙光辉 罗燕飞 热衣兰木·包尔汗 唐小丹 米热古丽·买买提
新疆医科大学第一附属医院

目的 Galloway-Mowat 综合征（GMS）是一种罕见的常染色体隐性遗传病，以小头畸形和中枢神经系统异常为主要特征。更多变化的特征包括视神经萎缩，运动障碍，癫痫和肾病综合征。WDR73 基因的缺乏最近被确认为 GMS 罕见的病因。本文旨在探讨 WDR73 基因突变导致的 GMS 的临床特征及基因变异特点，提高对该罕见病的认识。

方法 分析 1 例 WDR73 基因突变导致的 GMS 患儿的临床特点、实验室检查、影像学检查及全外显子组测序结果，并行文献复习，收集基因诊断明确的 GMS 患者，总结其临床表现和基因突变信息。

结果 患儿男，6 岁 2 个月，维吾尔族，因“语言、运动发育落后”就诊，就诊时不能走路，仅能说简单话。患儿父母为三代近亲结婚，家族未寻及遗传病史。入院体格检查：神志清，精神可，身材矮小，有小头畸形，特殊面容（眼距宽，高腭，小下颌，巨耳），双眼睑下垂，眼球有斜视，四肢微甲，双足呈马蹄内翻足，肌张力偏低，膝腱反射稍活跃。辅助检查：血清胰岛素样生长因子：141ng/mL（参考值：193-731ng/mL）。肾脏相关检查未见明显异常。头颅 MRI 平扫+增强示脑白质变性、小脑萎缩。智力测试示患儿 74 月龄，运动为 10 月龄，社会适应为 12 月龄，智力为 11 月龄。脑电图示清醒期脑电图背景弥漫性 7Hz 低-中波幅 θ 节律改变；睡眠期多灶性尖（慢）波、棘（慢）波发放，双侧不同步，右侧著。全外显子组测序示患儿在 WDR73 基因外显子区域发现一处纯合突变点：c.883+3A>G（腺嘌呤>鸟嘌呤），突变类型为剪切突变，家系验证结果示该突变来自父母双方。该突变位点在参考人群基因数据库：千人基因组、EXAC 数据库未有收录，依据美国 ACMG 变异分类指南，被评级为“可能致病的”。多个剪切突变危害性评估软件预测该剪切突变可能会影响蛋白质结构/功能。

结论 WDR73 基因突变导致的 GMS 患者，以小头畸形、小脑萎缩、严重智力障碍、胼胝体薄、脑干发育不全、癫痫、进展缓慢的肾病综合征为特点。本文发现 1 例 WDR73 基因新的纯合突变所致的 GMS，扩展了 WDR73 基因突变谱，但因该剪切突变不是位于标准剪切区域，可在 mRNA 水平进一步确定其致病性。

PU-324

FLNB 基因突变导致 Larsen 综合征 1 例

玛依拉·阿不都热依木 孙光辉 罗燕飞 热依兰木·包尔汗 杜兴月 米热古丽·买买提
新疆医科大学第一附属医院

目的 Larsen 综合征主由丝素蛋白 B（filaminB,FLNB）基因突变引起的罕见的常染色体显性遗传病。1950 年 Larsen 首次以先天性多发性关节脱位并颅面异常报道，国外统计发病率为新生儿的 1/100000，国内尚无明确发病率统计。本文通过对 1 例 FLNB 基因突变导致的 Larsen 综合征临床表现及突变基因特点分析，提高对该病的认识及诊断。

方法 分析 1 例确诊为 Larsen 综合征患儿临床表现、实验室资料、抽取患儿及其父母血进行全外显基因检测等相关资料，检索相关文献学习该病突变基因特点及诊疗方案。

结果 患儿，男，7 岁，因“发现语言发育落后伴身材矮小 3 年”入院，患儿第 1 胎，足月顺产，出生体重 3000g，出生时有窒息史，当地医院治疗好转后出院。父母非近亲结婚，母孕期健康。患儿生长发育较同龄儿缓慢，具体为 1 岁会坐，1 岁 6 个月会走，患儿 4 岁不能说长句及复杂句，吐字不清。查体：神志清，精神可，身高 105.6cm，<P3，-3.6SD；体重 15kg。发育落后，身材矮小，头颅无畸形，断眉，无鼻梁凹陷，无腭裂，有龅齿，漏斗胸，心肺腹未查及异常，四肢无畸形。辅助检查：血常规、生化、凝血、甲功均无异常，血清生长激素:0.83 ng/mL；胰岛素样生长因子-1:121.00 ng/mL。25 羟维生素 D:66.63 nmol/L。心脏超声、腹部超声、阴囊超声、双肘关节超声、头颅 MRI 均未见异常。双膝关节超声:双膝关节股骨远端、胫腓骨近端关节面粗糙不光滑。全脊柱正侧位:脊柱侧弯；隐性骶裂。智测：运动智龄 54 月，社会适应 72 月，智力 72 月。全外显子基因检测示 FLNB 基因与常染色体显性遗传病 Larsen 综合征相关。其外显子区发现一处杂合突变点：c.2195A>G，致氨基酸改变 p.Tyr732Cys。据 HCMDB 数据库示此突变为致病突变。

结论 Larsen 综合征为罕见常染色体显性遗传病，特征是大关节脱位伴特征性颅面畸形，同时可有腭裂、身材矮小、脊柱畸形等。FLNB 基因突变是导致 Larsen 综合征的致病原因。在本例中患儿有特殊面容、身材矮小、智力落后、牙发育不全、漏斗胸、脊柱侧弯、隐性骶裂，与以往报道不同的是患儿断眉，未出现大关节脱位，其母有断眉及反复膝关节脱位病史。基因结果提示 FLNB 基因外显子区 c.2195A>G 位点突变为杂合突变，该位点为未报道变异，经 HGMDpro 数据库验证为致病性变异。

PU-325

Preimplantation Genetic Testing (PGT) Has No Benefits for Couples with Chromosomal Inversion in Chinese Han Population

邵雨茜 Jing Li Juanjuan Lu Hongchang Li Yueting Zhu Wenjie Jiang Junhao Yan
Center for Reproductive Medicine, Shandong University

OBJECTIVE To investigate if preimplantation genetic testing (PGT) improves pregnancy outcome for chromosomal inversion carriers except inv(9).

METHODS A total of 188 cycles from 165 couples with one chromosomal inversion carrier except inv(9) were divided into PGT group (136 cycles, 125 couples) and non-PGT group (52 cycles, 50 couples). The biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, ongoing pregnancy rate, live birth rate, abortion rate of the first transfer and cumulative live birth rate of each cycle were compared between the two groups. Additionally, we compared the euploid rate between pericentric and paracentric inversion carriers and also between male and female carriers in PGT group.

RESULTS There were no statistically significant difference of the pregnancy outcomes between the two groups. The euploid rate of pericentric inversion carriers was higher than that of paracentric inversion carriers (60.71%vs50.54%, $P=0.073$). Similarly, the euploid rate of male carriers was higher than that of female carriers (61.2%vs56.1%, $P=0.256$).

CONCLUSIONS It's essential for clinicians to be fully cautious providing genetic counseling for inversion carriers except inv(9). Combining the few evidences of PGT's benefits for inversion and PGT's high cost, we believe that the clinical recommendations should be based on comprehensive factors such as maternal age, inversion type, carrier gender, the size and location of the inversion segment, the patients' history and socio-economic status.

PU-326

Leber 遗传性视神经病变临床特征分析

李世迎 王敏 王刚 孟晓红 刘勇 阴正勤
重庆陆军军医大学（第三军医大学）西南医院

目的 观察 Leber 遗传性视神经病变(LHON)的临床变化特征,避免临床误诊和漏诊,也为潜在的临床试验的疗效评估提供线索。

方法 收集我院通过线粒体 DNA 检测确诊为 LHON 的 14 例患者 28 眼,排除其它前节及眼底病变,行视野、视觉电生理(闪光视觉诱发电位、图形视觉诱发电位、图形视网膜电流图、视网膜电流图、多焦视网膜电流图)、视乳头附近神经纤维层厚度 OCT,黄斑区节细胞和内丛状层复合层厚度 OCT 检查,比较这些病例与正常人的结果。

结果 14 例患者年龄从 12 岁到 59 岁,平均 28 岁。均双眼发病。不同病人视力在 0.05 至 0.3 之间。结果显示所有病人均有与生理盲点相连的视野缺损。所有病例进行闪光视觉诱发电位(FVEP)的测试,P2 波的峰时均在正常范围内。10 人做了图形诱发电位(PVEP)检查,其中 8 人的 P100 波峰时轻微延迟,2 例中度延迟。12 例病人做了图形视网膜电流图(PERG)检查,其中 11 人显示双眼的 N95/P50 值变小。所有病人的视网膜电流图结果均正常。8 例病人行多焦视网膜电流图(mfERG)检查,其中 6 例显示黄斑中心 10°范围内的振幅密度降低,而外围有增大趋势,2 例显示黄斑区内振幅密度普遍降低。OCT 检查结果显示所有病人的黄斑区节细胞和内丛状层复合层厚度减小,视盘周围视网膜神经纤维层厚度变薄。

结论 14 例 LHON 病例 28 眼中,普遍的 N95/P50 比值变小提示神经节细胞的损伤,这与 OCT 观察到的黄斑区节细胞层和视乳头附近视网膜神经纤维层结构丢失一致。mfERG 也提示黄斑区功能有降低。FVEP 的峰时延迟不显著, PVEP 的 P100 波峰时轻度延迟,可帮助与脱髓鞘性视神经病变相鉴别。

PU-327

Temporal Bone Imaging Abnormalities in GJB2 Deafness

吴丽华¹

1.PLA General Hospital 2.Fujian Provincial Hospital

Objectives To determine the incidence of temporal bone abnormalities in congenital deafness with pathogenic biallelic GJB2 mutations.

Study Design Retrospective analysis of a large cohort of patients with biallelic GJB2 mutations and SNHL(observational case series).

Methods Blinded review of all available temporal bone computed tomographic (CT) and magnetic resonance imaging(MRI) studies in this cohort.

Results Out of 2439 patients with biallelic GJB2 mutations, 1418 had CT and/or MRI studies available for review. Definite,although generally subtle, inner ear abnormalities were present in 10/1418. There were malformations of the semicircular canals (SCC) in 3/10, of the internal auditory canal in 2/10, of the cochlear nerve canal (CNC) in 1/10, of enlarged vestibular aqueduct in 3/10 and unilateral cochlear malformation in 3/12. MRI in 1/10 showed mildly hypoplastic cochlear nerve. Patients with enlarged vestibular aqueduct were associated with mutations in SLC26A4 gene. There was no correlation between SNHL severity and presence/absence/type of malformations or genotype.

Conclusions Our study of 1418 biallelic GJB2 patients with SNHL and temporal bone imaging is the largest study to date. We found only 0.71% had any abnormalities, most subtle. Additionally, there was no correlation between SNHL severity and presence/absence/type of malformations or genotype. Disparities between our group and previous reports may be due to differences in

degree of hearing loss, types of mutations, populations studied, and radiologic factors for both image acquisition and interpretation.

PU-328

MECP2 基因突变导致的 Rett 综合征一例及文献复习

王国杰 罗燕飞 孙光辉 热衣兰木·包尔汉 米热古丽·买买提
新疆医科大学第一附属医院

目的 Rett 综合征是一种几乎仅发生于女性的神经发育疾病。1966 年, 奥地利儿科神经医生 Andreas Rett 描述了该疾病。最初正常发育一段时间后, 受累患者出现言语丧失、不能有目的地用手、手部刻板动作和步态异常。其他特征包括头部生长减速、癫痫发作、孤独症样特征和呼吸异常。大部分病例由 MECP2 基因突变导致。女孩发病率为 1/10000-1/15000。目前报道的致病性 MECP2 基因突变导致的 Rett 综合征有 300 余例。

方法 分析一例 MECP2 基因突变导致的 Rett 综合征, 通过分析临床资料, 患儿生化、甲功、骨代谢指标、内分泌激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇、胰岛素样生长因子、生长激素、头颅 MRI、脑电图、智力测试、骨盆正侧位 X 线、腹部+肾上腺超声、基因分析等检查, 抽取患儿外周血, 通过高通量全基因组测序检测基因。

结果 患儿, 女, 3 岁 2 个月 14 天, 回族, 因“语言运动智力障碍 2 年余”来本院就诊。1 岁时无明显诱因发现患儿语言运动智力障碍: 不会说简单话, 不可扶着走, 会咿咿呀呀, 会表达自己需求, 应人应物可, 可以与同龄儿童玩耍; 1 岁半时不会咿咿呀呀; 2 岁时出现刻板样动作: 反复拧手; 2 岁半时可扶走; 现患儿不会说简单话, 不会咿咿呀呀, 能扶着走, 左腿拖曳, 应人应物欠佳, 不与同龄儿童玩耍, 有磨牙。目前身高 89.2cm, 体重 12.2kg, 头围 46.5cm。患儿为足月顺产, 出生体重 2000g。父母非近亲结婚, 无家族遗传病史。入院体格检查: 神志清, 精神可, 正常面容, 智力落后, 左腿畸形, 双脚小, 余未见异常。辅助检查: 血常规、生化、甲功七项、激素六项、血清皮质醇、促肾上腺皮质激素、血清生长激素、胰岛素样生长因子 1 未见明显异常。骨代谢指标示 25 羟维生素 D 25.52nmol/L, 血清骨钙素测定 113.3ng/mL, 甲状旁腺素 7.38pmol/L。头颅 MRI、骨龄片未见明显异常改变, 心电图结果为窦性心律不齐; 脑电图结果为: 背景弥漫性 6Hz 低-中波幅 θ 节律改变, 与患儿智力落后符合; DST 测试结果为运动智龄 9 月, 社会适应智龄 15 月, 智力智龄 3 月; 基因结果: 该样本在 MECP2 基因外显子区域发现一处杂合突变点: c.509C>T, 导致氨基酸改变 p.Thr170Met。

结论 此次研究结果为人类基因突变数据库提供了新的数据, 为该病通过分子遗传学方法帮助确定诊断奠定了基础, 更好地揭示了基因突变与表型的关系。

PU-329

1 例罕见 Keppen-Lubinsky 综合征的临床与遗传学分析

李悦 刘毅 张开慧 律玉强 高敏 盖中涛
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Keppen-Lubinsky 综合征 (KPLBS) 是一种由 KCNJ6 基因突变引发的, 以衰老面容、小颌畸形、眼突出、鼻梁狭窄、重度精神运动发育迟缓及反射亢进为主要特征的罕见病, 属常染色体显性遗传。本文对 1 例面部畸形、肌张力高、发育落后的患儿进行临床检查和遗传学分析, 以明确其遗传学病因。

方法 采集患儿及家系的外周血, 利用试剂盒提取 DNA。应用高通量外显子捕获测序技术对患儿进行检测, 对突变位点进行生物信息学分析及患儿和父母的 Sanger 测序验证。

结果 患儿，男，3 天，特殊面容，双侧颧骨凹陷，双眼睑及眼球突出，额头皮肤起皱，肌张力高，宫内发育落后。高通量测序发现患儿 KCNJ6 基因存在一个杂合突变 c.460G>A (p.G154S)。经 Sanger 测序验证，该突变未在父母样本中检出，为新发突变，查询数据库发现该突变未在 ExAC 等正常人数据库中检出，且是 HGMD 收录的已知致病突变，SIFT、Polyphen-2 及 Mutation_Taste 软件均预测有害，且已报道的疾病表型与该患儿的临床表型高度吻合。

结论 该患儿为 KCNJ6 基因突变导致的 Keppen-Lubinsky 综合征，为国内首例 KPLBS 的病例报道。

PU-330

HIST1H1E 基因突变致 Rahman 综合征 1 例并文献复习

李燕 孙光辉 罗燕飞 热衣兰木·包尔汉 迪丽胡麻·居来提 米热古丽·买买提
新疆医科大学第一附属医院

目的 探讨我国首例 HIST1H1E 基因突变致 Rahman 综合征的临床诊治要点及遗传学特点，并进行文献复习。

方法 回顾性分析 2018 年 10 月新疆医科大学第一附属医院小儿内一科收治的我国首例 HIST1H1E 基因突变致 Rahman 综合征患儿的临床资料，并复习相关文献。以“Rahman 综合征”“HIST1H1E 基因”“组蛋白 H1”“基因突变”“Rahman syndrome”“Histone H1”“Mutation”为检索词，检索建库至 2019 年 2 月中国知网、万方数据库、维普期刊服务平台及 Pubmed 的相关文献并进行文献复习。

结果 患儿男，3 岁，因“发现语言、运动发育落后 2 年余”入院。查体：患儿体重、头围增加，脸颊丰满，发际线高，眦距增宽，眼睑裂狭窄；有阴囊，未触及睾丸，双侧腹股沟区可触及质韧包块；脊柱轻度后凸。辅助检查：氨基酸及肉碱谱检验提示羟异戊酰肉碱增高，乙酰肉碱增高，鸟氨酸降低；阴囊超声提示隐睾，双侧腹股沟区近阴囊根部可探及睾丸回声；脊柱 X 线提示脊柱轻度后凸；脑 MRI 提示脑白质、胼胝体发育不良。智力测试<46 分，智力、运动、社会适应均落后，符合年龄 1 岁半。全外显子组基因测序分析提示 HIST1H1E 基因(NM_005321.2)存在“碱基重复 c.446dupA,p.Ser150Glufs*46”[Chr6(GRCh37):g.26157064dup]杂合突变，为新发变异。经 Alamut 软件预测该突变可以使氨基酸翻译提前终止或影响 mRNA 的表达。本次检索符合条件的中文文献 0 篇，国内尚无 HIST1H1E 基因致病报道；英文文献 1 篇，共有 5 例 HIST1H1E 基因突变致 Rahman 综合征的患儿，男 2 例，女 3 例；包括 3 种突变型：2 个重复突变，1 个缺失突变，均为杂合突变；所有患儿均有相似的面部异常，不同程度的身高、体重增长及智力障碍。

结论 Rahman 综合征为罕见的常染色体显性遗传病，临床表现为轻度至重度智力障碍，发育落后和不同程度的过度生长，HIST1H1E 基因突变是 Rahman 综合征的致病原因，基因序列分析可协助早期诊断。本例 HIST1H1E 基因突变致 Rahman 综合征为我国首例报道的患儿，为未报道的新发突变，未在 HGMD 及 ExAC 等数据库中收录。此例 Rahman 综合征患儿为人类基因突变数据库提供了新的数据，丰富了基因型-表型数据库，从而促进了基因诊断及预后相关研究。

PU-331

An asymptomatic genotype in the Wilson family

胡亚欣¹ 余蕾¹ 程卓² 程明亮¹

1.Hospital Affiliated to Guizhou Medical University
2.Department of Clinical Medicine of Peking University

Wilson disease is a series of diseases caused by the accumulation of copper in the body due to the defect of ATP7B gene. The genetic pattern is autosomal recessive inheritance. In general, homozygotes with ATP7B gene defects usually show Wilson's disease with different phenotypes, such as liver damage, nervous system manifestation, kidney injury, corneal K ≤ F ring and other

forms, among which the main manifestation is liver or nervous system injury. It is worth noting that the same genotype of the disease may take different forms, such as only neurological signs. Although the incidence of WD is the same between men and women, there are still gender differences in symptoms: men are more likely to develop neurological symptoms and women are often the first to develop signs of liver damage. Women develop neurological symptoms at a later age, which may be related to the protective effect of estrogen on nerves. The age of onset is often between 10 and 30 years old, but there are also reports that it is not diagnosed until the age of 70. We are going to report a complex symptomatic phenotype with Ch13 Exon 8 c.2304dupC and Ch13 Exon 13 c.2975C > T barley showed any symptoms. And we have tried to analyze the related possible reasons through Whole genome sequencing(WGS).

PU-332

应用探针熔解曲线法快速筛查常见缺失型 α -地中海贫血

李恋湘

珠海市妇幼保健院

目的 探讨探针熔解曲线法在常见缺失型 α -地中海贫血快速诊断中的应用。

方法 选取已经单管多重 PCR 法 (gap-PCR) 结合 DNA 测序方法确诊为 3 种常见缺失型 α -地贫血标本 158 份 (羊水标本 13 份), 其中 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 型 71 例、-3.7 $\alpha/\alpha\alpha$ 型 17 例、-4.2 $\alpha/\alpha\alpha$ 型 23 例、-3.7 $\alpha/-3.7\alpha$ 型 2 例、-4.2 $\alpha/-4.2\alpha$ 型 4 例、--SEA/ $\alpha\alpha$ 型 28 例、-3.7 $\alpha/--SEA$ 型 5 例、-4.2 $\alpha/--SEA$ 型 6 例、--SEA/--SEA 型 2 例, 通过盲法方式, 采用探针熔解曲线法进行检测其缺失型 α -地贫以评价该技术的特异性、准确度和可靠性。

结果 探针熔解曲线法对 3 种常见缺失型 α -地贫基因型诊断与经 gap-PCR 结合 DNA 测序方法确诊的结果完全一致, 准确度达到 100%。

结论 探针熔解曲线法能快速准确检测 3 种常见缺失型 α -地贫, 可用于大规模人群筛查及产前诊断。

PU-333

Peutz-Jeghers syndrome diagnosed based on clues in the family history and caused by a novel *STK11* mutation (c.C536A)

赵子夜¹ 蒋宇亮² 李白容³ 徐晓东¹ 宁守斌³

1.Shanghai Changhai Hospital 2.Beijing Shijitan Hospital

3.Airforce Specialty Medical Center of PLA

Objective To report Peutz-Jeghers syndrome (PJS) diagnosed through non-definitive clues in the family history and caused by a novel *STK11* gene mutation.

Methods PJS was suspected in an 18-year-old male with mucocutaneous pigmentation whose father and elder sister had mucocutaneous pigmentation and colonic polyposis, respectively. We performed enteroscopy to treat this patient and to confirm the diagnosis. What's more, we collected the blood samples of all the available family members to explore the genotype of this patient.

Results The final diagnosis of PJS was confirmed by endoscopy. Later, intussusception was treated using enteroscopy. Interestingly, a novel *STK11* mutation (c.C536A) was discovered in the proband.

Conclusion Early diagnosis of PJS is important and may be based on a family history with selective features among family members. This novel mutation expands the *STK11* variant spectrum.

PU-334

一例 Coffin-Siris 综合征 2 型的遗传学分析

马燕燕 杨亚丽 张开慧 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Coffin-Siris 综合征(Coffin Siris syndrome, CSS)是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,其特征为发育迟缓、智力障碍、颜面粗糙、进食困难、第五指(趾)发育不良等。本研究旨在分析一例不明原因语言、运动发育迟缓患儿的临床表现、发病原因并明确诊断。

方法 对 2018 年 4 月山东大学齐鲁儿童医院康复科接诊的一例患儿的临床表现进行回顾性分析,并采集患儿及其父母外周血,应用新一代测序技术结合目标区域捕获技术,对患儿基因组进行外显子捕获检测,对突变位点进行患儿及其父母的 Sanger 测序验证。

结果 (1) 患儿主要临床表现: 患儿就诊年龄为 17 个月,不会走,语言发育迟缓,现不会叫爸妈,智力障碍,喂养困难。(2) 该患儿 ARID1A 基因 c.6529G>A (p.G2177R) 杂合变异,该变异未在正常人群数据库中检出,在 HGMD 数据库中未见报道;新发变异,患儿父母未检出该变异;生物信息分析软件 SIFT、Polyphen2 和 Mutation_Taster 均预测其可能有害;根据 American College of Medical Genetics 2015 年指南分析确认该变异为疑似致病性变异。

结论 (1) 该患儿诊断为 ARID1A 基因突变所致 Coffin-Siris 综合征 2 型,这是国内首例 Coffin-Siris 综合征 2 型的报道,新生突变 c.6529G>A 扩展了 ARID1A 基因的突变谱。(2) 新一代测序技术可以辅助临床对该病进行快速准确的基因诊断。

PU-335

Implications of incomplete enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome and discovery of a novel STK11 mutation (c.710insG)

蒋宇亮¹ 赵子夜³ 李白容¹ 徐晓东³ 宁守斌¹

1.Airforce Specialty Medical Center of PLA

2.Beijing Shijitan Hospital 3.Shanghai Changhai Hospital

Objective To report a Peutz-Jeghers syndrome (PJS) patient who required a second open surgery even though enteroscopy was performed. The patient got this syndrome due to a novel de-novo STK11 gene mutation.

Methods We present the case of a Chinese boy with PJS, who underwent regular surveillance using endoscopy after an open segmentectomy performed when he was younger. Investigation of his genomic DNA was performed to identify the underlying pathogenic STK11 mutation.

Results Although both antegrade or retrograde enteroscopy were regularly performed and used to monitor the patient, some polyps went undetected. These were later detected by CT, but they could not be resected as they were not accessible with the endoscope. This resulted in multiple intussusceptions 10 months after the last enteroscopy, which necessitated a second open surgery.

A novel STK11 mutation (c.710insG) in exon 5 was detected. This mutation resulted in a frameshift that led to premature termination at codon 265 (p.D237Gfs*29). His parents and younger brother did not present with any manifestations of PJS or possess the mutation; this means that the mutation is a de novo one. This mutation was not found in any database, and neither was it detected in 50 unrelated non-PJS individuals who were screened. This means that it was associated with the pathogenesis of PJS.

Conclusions The present findings point to the risk of residual polyps that go undetected as a result of incomplete enteroscopy. Complete enteroscopy is therefore very important for PJS

surveillance, and incomplete enteroscopy may be a predictor of open surgery. Finally, we have added a novel STK11 mutation to the spectrum of STK11 variants in PJS patients.

PU-336

高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）与精液常规及精子 DNA 碎片率（DFI）的相关性研究

贺海林 陈剑虹 钟泽艳 杨坤祥 官志扬 钟国兴
惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 探讨 HR-HPV 类型与临床和精液常规及精子 DNA 碎片率（DFI）之间的相关性。

方法 收集在本院不孕不育专科就诊的 576 名不孕男性的完整临床及实验室数据：每份样本均以流式细胞仪行精子 DFI 测定（DFI $\geq$ 30%为阳性）；精液分析则基于 2010 年世界卫生组织参考标准；用快速导流杂交芯片检测精液样品中 HPV 的 21 种常见临床亚型。采用描述性统计和线性回归模型检验整个队列中 HR-HPV 类型与临床、精液常规及 DFI 值之间的相关性。

结果 HPV 总阳性率为 16.7%（96/576），其中 HR-HPV 阳性率为 65/576（11.3%），低危 HPV 阳性率为 31/576（5.4%）。HPV52 是最常见的类型（17.7%），其次是 HPV16（9.6%），HPV58 和 HPV CP8304（分别为 8.9%和 8.3%）。与 HPV 阴性的精液相比，HPV 阳性精液的直向运动（a 级+b 级）精子百分率显著降低（ $p=0.01$ ），而 DFI 值更高（ $p=0.005$ ）。结果显示：HR-HPV 阳性标本中的直向运动精子百分率较低（ $p=0.01$ ），DFI 值较高（ $p=0.008$ ），较 HPV 阴性标本的精子直向运动精子百分率较为低（ $p=0.01$ ）。单变量分析显示 HR-HPV 阳性标本的精子直向运动精子百分率减低（ $p=0.007$ ）和 DFI 值上升（ $p=0.009$ ）相关。在多变量分析中，年龄和睾丸体积与直向运动精子百分率呈显著性相关（均 $p\leq 0.05$ ）。而肥胖指数、吸烟与人乳头状瘤病毒感染情况无相关性。

结论 本研究表明 HR-HPV 类型与临床和精液常规及 DFI 值之间的存在相关性，准确检测精液中的 HPV 感染并确定亚型有重要临床意义。

PU-337

Two novel mutations in PLCD1 gene in Chinese patients with hereditary leukonychia and some patients in the family presented as koilonychia in childhood

申抒展¹ 张国龙¹ 李明³ 邵敏华² 王秀丽¹

1. Shanghai Skin Disease Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, China

2. Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine

3. Affiliated Wuxi Children's Hospital, Nanjing Medical University

Hereditary leukonychia(HL) is a rare nail dystrophy disease with variable clinical manifestations and mutations in the PLCD1 gene have been reported. In this study, we report one Chinese family and one sporadic case with leukonychia. The family exhibited autosomal dominant pattern of inheritance with involvement of all the finger and toe nails in all the patients. Of interest, most of these affected members had koilonychia in their childhood. That was why we firstly used gene mapping and hoped to identify the pathogenic gene of koilonychia. By genome-wide linkage analysis, we have identified the pathogenic area of koilonychia on chromosome 3 with multipoint LOD scores > 2 . A novel pathogenic mutation c.1384G>A(p.E462K) was identified in PLCD1 gene in the above linked locus in all the patients in our family, which confirmed that the patients should be diagnosed as hereditary leukonychia. We also detected a novel mutation c.770G>A (p.R257H) in one sporadic case of leukonychia. On the basis of findings of the

previous literatures and our report, hereditary leukonychia can also present as koilonychia, while hereditary koilonychia does not manifest as leukonychia. Moreover, this study also adds another two pathogenic variants to the *PLCD1* mutation pool causing hereditary leukonychia and highlights the significance of genetic diagnosis.

PU-338

A Novel and Recurring Disease-Causing NF1 Variant in one Chinese Family with Neurofibromatosis Type 1

时伟丽 廖世秀

Henan provincial peoples' hospital

Background Neurofibromatosis type 1 (NF1; OMIM 162200) is an autosomal dominant disease with 100% penetrance. It is caused by variants in the *NF1* gene. This disease is characterized by the presence of multisystem tumors throughout the skin, bones, and nervous system.

Methods In this study, we customized a targeted gene panel of *NF1/NF2* for the clinically suspected as NF1 patients. Sanger sequencing was further performed to verify the variants. This study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the participating individual.

Results A novel variants *NF1* (NM_001042492.2): c.2600delT (p.Met867Argfs*11) was identified in the thirteen years old girl. This girl who was found a thoracic mediastinal tumor this time had been performed a surgeon to remove a Nerve sheath tumor in her brain three years ago. This variant co-segregated with the disorder in the pedigree, and it is absent in the gnomAD database. It is classified as a pathogenic variant according to ACMG guideline (PVS1, PM2, PP4)

Conclusion This *NF1* variant broadens the *NF1* variants spectrum. And it is helpful in genetic counseling, even in gene therapies for NF1.

PU-339

CASK 基因变异 1 例临床及变异特征分析

张仪 王剑 姚如恩 胥雨菲 韩聪

上海儿童医学中心

目的 报道 *CASK* 基因变异导致的智力障碍、小头畸形伴脑桥小脑发育不良的 1 例患儿。

方法 回顾该患儿的临床资料，提取患儿及父母外周血 DNA，对患儿进行高通量测序检测变异，并通过 Sanger 测序验证变异的亲本来源。

结果 男性患儿，3 月龄 27 天，临床主要表现为小头畸形，先天性喉软骨发育不良以及气管软化，生长发育迟缓，喂养困难，四肢肌张力高，反复无热抽搐，染色体微阵列检测未检测到有临床意义的基因拷贝数缺失、重复和大片段纯合子现象。高通量测序结合 Sanger 测序验证结果显示患儿携带 *CASK* 基因半合子移码变异 c.1818_1821dupAACT, p.T608Nfs*16，依据美国医学遗传学与基因组学学会和美国分子病理学学会发布的测序所得变异的致病性分类指南，该变异为可能致病性变异。

结论 本文报道了国内首例 *CASK* 变异导致智力障碍、小头畸形伴脑桥小脑发育不良的病例，拓展了基因型和表型相关性。

PU-340

青光眼滤过术后瘢痕重建期人 Tenon's 囊组织基因表达谱变化

吴彩清 杨扬帆 陈晓桃 余敏斌 吴开力
眼科学国家重点实验室, 中山大学中山眼科中心

目的 分析青光眼滤过术后瘢痕重建期患者 Tenon's 囊组织基因表达谱改变, 探讨青光眼滤过术后瘢痕化可能病理机制及治疗靶点。

方法 分别收集 4 例青光眼滤过术后瘢痕化需再次行滤过手术及斜视患者 Tenon's 囊组织, 进行基因芯片检测, 筛选差异性表达的基因, 通过生物信息学分析的方法, 对差异性表达的基因富集的生物过程、信号通路、基因编码蛋白之间相互关系进行分析。

结果 通过基因芯片检测共筛选出差异表达基因 587 个 (Fold change $\geq$ 2), 其中上调基因 260 个, 下调基因 327 个。根据 Genebank 进行差异表达基因分析, GO 分析及通路分析, 有 56 个基因是主要变化的调控基因, 上调基因 27 个 (HBA2, HBD, CNN3, CORO1C, TBRG1, AP1S2, PFN1P2, LDHA, EGLN1, C3, PFKFB3, CARD9, TUBA1B, CDKN1A, GABARAPL1, OAS1, GSS, HSP90AA1, NAMPT, RAB5C, CASP1, AHCY, ATP6V1E1, DNMT3A, RPS6, HLA-F) 和下调基因 29 个 (UTRN, CCT7, ZNF638, ZNF589, MYH11, ADH1B, JAM2, CXCL12, DGKG, PTEN, CA5B, NEDD4L, NGF, PIP4K2B, INPP5F, EPB41L4B, MICALL2, TNFRSF17, PLCE1, ACTR3B, CXCR6, CA4, PLCH1, DLG2, CGN, THPO, INHBB, IFNA6, IFNGR2), 主要与半胱氨酸和蛋氨酸代谢, HIF-1 信号通路, 类节点受体信号通路, 吞噬体, 紧密连接, 磷酸肌醇代谢, 磷脂酰肌醇信号系统, 氮代谢, 细胞因子-细胞因子受体相互作用等生物过程相关。

结论 青光眼滤过术后瘢痕重建涉及多基因及通路的改变, 人类全基因组表达分析显示该时期与半胱氨酸和蛋氨酸代谢, 紧密连接, 磷酸肌醇代谢紧密相关。MYH11, JAM2, LDHA, GSS 等可能是潜在的调控基因。

PU-341

NIPBL 基因新发突变导致德朗热综合征 1 例

玛丽亚木古丽·图拉甫 米热古丽·买买提
新疆医科大学第一附属医院儿科

目的 研究和分析 1 例 NIPBL 基因突变致德朗热综合征, 通过对德朗热综合征的诊断及认识, 分析德朗热综合征临床表现和致病基因的特点。

方法 回顾性分析 1 例确诊为德朗热综合征患儿临床症状、实验室资料及基因检测结果, 并复习相关文献。

结果 患儿, 女, 3 岁 5 个月, 发现语言发育落后 3 年余, 就诊于我院, 该患儿发育落后, 身材矮小。患儿为独生女, 足月顺产, 出生体重为 2500g, 生后奶粉喂养, 8 月坐, 30 月走, 33 月会说简单话, 目前听懂他人说话, 不会说完整的句子, 身高 84 厘米, 体重 10 kg, 父母否认近亲结婚, 家族成员无类似疾病史。查体: 坐高 45 cm, 上部量 50.5 cm, 下部量 33.5 cm, 小颅, 头围 41 cm, 发际线低, 弓形连体眉, 眉体宽并长, 外侧眉毛稀疏, 眼距宽, 为 1.1 cm, 左右瞳孔间距 5.5 cm, 睫毛长, 耳位低, 杯状耳, 鼻短, 鼻孔前倾, 人中 1.5 cm, 嘴角上翘, 小下颌, 上唇薄, 上牙缝增宽, 肋骨外翻, 胸围 47 cm, 双侧乳距 10 cm, 双侧乳房未突出, 未触及乳核, 心肺心肺腹部查体未见异常, 腹围 40.8 cm, 臀围 45.2 厘米。外生殖器: 阴蒂肥大 2 cm, 无阴毛, 无异常分泌物, 指距 77.6 厘米, 上臀围 5.7 cm, 足底长约 12.5 cm, 神经系统查体未见异常。实验室检查: 三大常规、生化、凝血、甲功等未见明显异常; 妇科 B 超结果提示: 膀胱后方子宫位置低回声区, 考虑子宫回声?, 建议结合临床, 盆腔少量积液; 垂体 MRI 平扫结果未见异常; 头颅、全脊柱正侧弯片未见异常; 下肢全长片结果提示: 左侧胫骨较右侧胫骨增粗, 骨皮质增厚。2018 年 4 月, 全基因外显

子结果提示：在 NIPBL 基因外显子区域发现一处杂合突变：c.6892C>A，导致氨基酸改变 p.Arg2298Ser(精氨酸>丝氨酸)。

结论 德朗热综合征(Cornelia de Lange syndrome, cdLs)，又称 Amsterdam 型侏儒症、Bmchmannlange 综合征，是一种罕见的遗传性疾病，为常染色体显性遗传。该病主要临床表现为产前及产后发育滞后、严重智力及语言发育落后、喂养困难、畸形、特殊面容等。NIPBL 基因的 c.6892C>A 突变在父母双方未检出，为 denovo 突变，此突变位点 HGMDpro 数据库报道为致病突变，是罕见突变提供了新的数据，为该病通过分子遗传学方法诊断奠定了基础，国内外报到 243 例。

PU-342

先天性结核一例

李银红 张淑英 蒋英亮 孟广宇 张广通
河北省邢台市临西县人民医院

目的 通过总结先天性结核的临床特点，回顾相关文献资料，提高临床医师对先天性结核的认识，减少该病的误诊、漏诊。

方法 回顾性分析我院 1 例先天性结核患儿临床特点和辅助检查的资料，结核以往先天性结核的文献报道，总结该病的临床诊断思维和治疗方法。

结果 患儿其母 15 岁，第一胎第一产，产前无结核接触史，产后反复发热，患儿孕 30+3 周出生，出生体重 1200g。入院查体：T36.5 摄氏度 P130 次/分 R30 次/分 WT1200g 血压 43/21mmHg 反应差，刺激哭声弱。全身皮肤粘膜发绀，可见散在瘀斑。双侧下肢浮肿，可见散在皮肤瘀斑。呼吸困难，三凹征阳性。双肺呼吸音低，未闻及罗音。心律齐，心音低钝。腹部平软，脐带周结扎完好，无渗血，肝脏及脾脏肋下未触及，肠鸣音弱。原始反射引出不完全，四肢肌张力低。外阴无畸形，睾丸未降，阴茎浮肿。可见瘀斑。入院后胸部 X 线片显示：右下肺膨胀不全。入院诊断：1、早产儿 2、极低出生体重儿 3、新生儿窒息 4、新生儿缺氧缺血性脑部 5、新生儿呼吸窘迫综合征 6、新生儿肺出血。患儿入院后给予呼吸机辅助呼吸，抗感染，静脉营养，止血，输入红细胞，人血白蛋白及对症治疗，患儿体重增加良好，反复低热，颈部淋巴结增大，无咳嗽，血结核抗体阴性多次胃液查找抗酸杆菌隐血。脑脊液涂片抗酸染色未见结核杆菌。结核感染 T 细胞检测 A 和 B 明显增高，其母产后半个月诊断为血行播散型肺结核。生后一个月诊断为先天性结核，放弃治疗出院。

结论 先天性结核在新生儿少见，临床无特异性表现，病情进展快，病死率高。应该提高对先天性结核的认识，做到早期诊断，早期治疗，改善患儿预后

PU-343

胚胎移植后血清极低 β -HCG 值患者获得良好妊娠结局：病例报道并文献复习

唐君 毛增辉 康革华 程璐 文壹 谢舜
湖南省计划生育研究所

目的 探讨胚胎移植后 12 天极低 β -HCG 值及隔日倍增值，为预测妊娠结局及临床干预提供理论依据，进行临床追踪，从而获得良好妊娠结局。

方法 回顾性分析 2013 年 5 月至 2018 年 5 月在我院生殖医学中心实施体外授精-胚胎移植/卵胞浆内单精子注射(IVF/ICSI-ET)助孕患者，采用标准黄体中期短效长方案进行促排卵，24h 后观察受精情况，72h 观察胚胎发育情况，根据胚胎评分情况选择移植第 3 天新鲜胚胎，移植后按中心常规给

予黄体支持, 选取胚胎移植后 12 天血清 β -HCG $\leq$ 20miu/ml 且获得临床妊娠的患者, 进行分析和文献检索。

结果 筛选出 5 例患者其血 β -HCG 值 6.96~17.59miu/ml, 隔日倍增值 2.15~8.57, 最后能获得活胎分娩或继续妊娠。

结论 胚胎移植后 12 天血清 β -HCG 起始处于低值, 隔日倍增值大于 2.5 尤其是 3.0 以上时, 临床医生在警惕异常妊娠的同时, 还应该积极的给与精准的临床追踪及临床干预, 增加血清 β -HCG 的监测频率, 避免因临床追踪及干预的不及时而延误治疗时机, 降低了可以获得良好妊娠结局的机会。

PU-344

新一代测序技术确诊一例 SLC24A5 基因突变导致的眼皮肤白化病 VI 型患儿

关景云 黄静 张开慧 律玉强 高敏 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 眼皮肤白化病 VI 型是由 SLC24A5 基因突变引起的一种常染色体隐性遗传病。主要临床症状有虹膜透明、轻度眼球震颤、轻度畏光、视敏度下降; 皮肤成熟黑素小体少; 浅色头发、黑色素含量低等。本研究对一例临床表现为灰黄色头发疑似眼皮肤白化病患儿进行临床和遗传学分析。

方法 对患儿进行临床检查, 提取患儿及父母血液中基因组 DNA, 通过新一代测序技术对患儿进行基因突变分析, 对疑似致病突变进行患儿及其父母的 sanger 测序验证。

结果 患儿自幼双眼畏光, 伴分泌物增多, 迎风流泪, 眼球震颤, 双眼视网膜色素缺失, 可透见基下脉络膜血管, 出生身体发红, 头三簇黑发, 其余为灰黄色。经新一代测序技术检测结果提示患儿 SLC24A5 基因存在 c.350G>T (p.G117V) 和 c.1361dupT 杂合突变。Sanger 测序验证, 结果显示患儿 SLC24A5 基因 c.1361dupT 突变遗传自父亲, 该突变为 HGMD 数据库已报道的致病性突变, 患儿 SLC24A5 基因 c.350G>T (p.G117V) 突变遗传自母亲, 该突变为新发现的突变, 应用 Polyphen-2 和 Mutationtaster 生物信息软件对该突变进行分析显示为致病性突变。

结论 本研究对患儿进行白化病基因检测, 结果显示患儿 SLC24A5 基因存在 c.350G>T (p.G117V) 和 c.1361dupT 杂合突变, 为 SLC24A5 基因复合杂合突变引起的眼皮肤白化病 VI 型。SLC24A5 基因复合杂合突变在国内较为罕见, 应用新一代外显子捕获测序技术可以较好的进行诊断。

PU-345

CLPB 基因突变引起的 3-甲基戊烯二酸尿症 VII 型一家系临床与遗传学分析

张开慧 黄艳 律玉强 高敏 马健 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 3-甲基戊烯二酸尿症(3-Methylglutaconic aciduria, MGCA) 是一种罕见的线粒体相关的遗传代谢病, 是支链氨基酸 L-亮氨酸在线粒体中分解代谢受阻而引起, 患者尿液中 3-甲基戊烯二酸(3-methylglutaconic acid, 3-MGA)及其旁路代谢产物增高, 从而引起一系列临床表型, 如精神发育迟滞、惊厥等神经系统症状, 目前已鉴定 8 个 MGCA 亚型, CLPB 基因突变可以引起 3-甲基戊烯二酸尿症 VII 型伴白内障-神经病变和嗜中性白血球减少症 (3-Methylglutaconic aciduria with cataracts, neurologic involvement, and neutropenia, MEGCANN, OMIM:616271), 呈常染色体隐性遗传。

传，其临床表型高度可变。本研究对一例全面发育落后的 4 月 20 天患儿进行临床和遗传学分析，明确病因。

方法 对 2017 年 2 月本院神经内科就诊的一例全面发育落后患儿的进行临床检查，采集该患儿及其家系成员的病史并应用实验室检查、遗传代谢病筛查和新一代测序技术，对该家系进行临床和遗传学分析。

结果 先证者临床表现为对声音反应不灵敏，竖头不稳，不能翻身、逗笑，不认母亲。实验室检查血乳酸、血糖等提示正常，尿有机酸中 3-甲基戊烯二酸、3-甲基戊二酸水平增高，提示为“3-甲基戊烯二酸尿症可能”。头颅磁共振显示胼胝体压部 T1W 信号偏低，髓鞘化落后于月龄。新一代测序发现 CLPB 基因存在复合杂合突变 c.1085G>A 和 c.1700A>C，分别遗传自父亲和母亲。最终诊断为 3-甲基戊烯二酸尿症Ⅶ型（MGCA7）。

结论 该患儿为 CLPB 基因突变引起的 MGCA7。c.1085G>A 和 c.1700A>C 突变均为新突变。新一代测序技术为分析该类疾病提供了强有力的诊断工具。对探讨 CLPB 基因突变致病机制，研究基因型-表型相关性和指导疾病诊疗预后有着重要的意义。

PU-346

Norrie 病的临床特点及基因诊断

由冰¹ 李杨²

1.首都医科大学 2.首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所

目的 Norrie 病（Norrie disease, ND）是一种罕见的 X 染色体隐性遗传病，由 NDP 基因突变所致，临床少见且表现多样。本文旨在阐述 Norrie 病患者的基因突变特点及临床特征。

方法 纳入自 2012 年至今于我室诊断为 Norrie 病的 4 例患者，对患者及家属行详细的眼科检查并采集外周静脉血 4ml，提取全基因组 DNA，用 Sanger 测序的方法对 NDP 基因 3 个外显子进行分析。患者信息及静脉血的采集均获得患者或其监护人的知情同意，研究通过了北京同仁医院伦理委员会审核。

结果 4 例患者的就诊年龄 1 个月到 3 岁不等，其中 3 例有典型的 X 连锁遗传家族史，1 例为散发。4 例患儿均为出生后发病，表现为双眼不能追光追物；其中 2 例患儿的主要体征是白瞳症，1 例为角膜白斑及眼球萎缩，1 例为眼球震颤。4 例患儿的眼 B 超检查均显示有玻璃体内带状、团块样物质及视网膜脱离，团块样物质多位于晶体后方，且可见带状回声与视盘相连。1 例患儿合并明显的智力发育异常，另外 3 人因年龄尚小，无法行智力发育评估。我们在 4 例患者中检测到 4 种 NDP 基因突变：分别为：c.2T>C（p.M1?）、c.194G>T（p.C65F）、c.384C>G（p.C128W）、c.131A>G（p.Y44C），其中前 3 种是未曾报道过的新突变。家族中的男性突变携带者均发病，且均表现为双眼先天性盲，女性携带者均正常。

结论 Norrie 病是一种视网膜发育异常疾病，患者主要表现为双眼先天性盲、晶体后方团块样物质及视网膜脱离，呈典型的 X 连锁隐性遗传，NDP 基因是已知的唯一致病基因，对患者行 NDP 基因测序便可明确诊断。对于这类患者，治疗尚无有效手段，因此基因诊断及遗传咨询尤为重要。

PU-347

GUSB 基因复合杂合突变导致黏多糖贮积症的家系分析

王增阁 姚如恩 郁婷婷 李国强 卿彦荣 王剑
上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

目的 分析一个患有黏多糖贮积症家系的临床表型与基因变异特征，并探索相关基因 GUSB 剪切位点突变 c.1244+3G > C 产生的新转录本。

方法 收集上海儿童医学中心初步诊断为黏多糖贮积症的一个家系临床资料及实验室检查结果，并提取患儿、姐姐及其父母外周血 DNA。采用全外显子基因测序技术对患儿的外周血基因组 DNA 进行测序，用 Ingenuity 软件对结果进行分析，并对检出的致病性变异位点进行 Sanger 测序验证。同时，针对 GUSB 设计特异性引物，通过 Sanger 测序检测剪切位点突变产生可能的转录本。

结果 患儿，男，9 岁，临床表现为面容特殊、舌大，伴胸廓畸形、脊柱前凸、手足畸形、双侧四肢及肢关节畸形等多发性畸形。生化结果 β -葡萄糖醛酸酶 3.89 nmol/h.mg，远低于正常范围。其姐 11 岁，症状类似。测序结果发现患儿存在 GUSB 基因的复合杂合突变（c.1324G>A，c.1244+3G>C），都尚未见报道。通过特异性 PCR 扩增后，发现 c.1244+3G>C 会导致 GUSB 外显子 7 号全部与外显子 8 号前 52bp 丢失，产生新的转录本。两个变异位点分别来源于患儿的父亲及母亲。

结论 黏多糖贮积症临床表现为特殊面容、舌大，并伴有多发性骨骼畸形。GUSB 基因复合杂合突变（c.1324G>A，c.1244+3G>C）是其潜在的治疗原因。

PU-348

三种方法用于流产绒毛检测的比较

李晓洲 张颖
天津医科大学总医院

目的 比较染色体核型分析、荧光原位杂交（FISH）、高通量测序（HTS）三种方法检测流产绒毛染色体的成功率及异常核型检出率、探讨三种方法用于流产绒毛检测的优势与局限性。为检测流产绒毛染色体检测选择一种更准确更高效的方法提供实验数据。

方法 收集 2002-2015 年因自然流产或胚胎停育就诊于天津医科大学总医院产前诊断中心的 307 位患者的基本信息，在知情同意情况下对其流产绒毛组织进行检测。分别采用染色体核型分析技术检测 53 例样本；采用 FISH 技术检测 35 例样本；采用 HTS 技术检测 219 例样本。比较这三种方法检测成功率、异常核型检出率的差异，应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析， $p=0.05$ 为检验水准。

结果 1.使用染色体核型分析技术检测 53 例样本，41 例检测成功，成功率为 77.35%。检出染色体异常核型 18 例，占 43.90%。2.使用 FISH 技术对 35 例样本的 13、16、18、21、22 号及性染色体进行检测，成功率为 100%。检出异常核型 11 例，占有受检者 31.43%。3.使用 HTS 技术检测 219 例样本，194 例检测成功，成功率为 88.58%；异常核型 109 例，占 56.19%。4.比较传统染色体核型分析技术、FISH、HTS 技术检测成功率、异常率的差异， χ^2 分别=10.49、8.28， p 均<0.05，差异有统计学意义。

结论 1.三种方法中，FISH 的检测成功率最高，其次是 HTS 技术，染色体核型分析技术的检测成功率最低。2.三种方法中，HTS 技术检出异常率最高，染色体核型分析与 FISH 的检出异常率无差异。3.HTS 技术除能检测出常规的常染色体及性染色体异常，还能检测出染色体片段 200kb 以上的微缺失和微重复。

PU-349

The first reported Stankiewicz-Isidor syndrome of Chinese origin caused by novel mutation in PSMD12

严恺 钱叶青 王丽雅 杨艳梅 刘蓓 黄颖之 胡珺洁 俞佳玲 李红阁 金帆 董旻岳
Women's Hospital School of medicine Zhejiang University

BACKGROUND Intellectual disability (ID) involves problems with general mental abilities that affect both intellectual functioning and adaptive functioning. *PSMD12* (MIM: 604450) was first

reported related to ID in 2017. It encodes the 456-amino-acid non-ATPase subunit PSMD12 (or RPN5) in 19S regulator of the 26S proteasome, a component of Ubiquitin-Proteasome Pathway (UPP). Mutations in 20S subunit of 26S were considered related to autoinflammatory diseases due to the proteasome dysfunction.

METHODS We reported a special development delay pedigree. Karyotype, CNV-seq and whole exome sequencing (WES) are performed to search the potential genetic defects using DNA samples from this family. A candidate mutation was confirmed by Sanger sequencing. Also, we surveyed the cytokines level of the patients.

RESULTS WES revealed an nonsense mutation c.865C>T in exon8 of *PSMD12* gene in a Chinese 5-year old girl, which was paternal origin. This truncation mutation resulted in a stop codon at position 289 (p.R289*). In addition, some abnormally elevated indicator were found in cytokines.

CONCLUSION Herein, we identify the first pedigree inherited heterozygous mutation in *PSMD12* of Chinese origin, using whole exome sequencing (WES). And find that the phenotype variation both between parental and offspring, as well as the difference compared with patients previously reported. Also, it demonstrates and extends the heterogeneity of phenotypes arising from *PSMD12* mutations and expanded its mutation spectrum. Next, we try to focus on effect of *PSMD12* gene mutation on the function of proteasome, and further clarify the possible causes leading ID.

PU-350

糖原累积病 VI 型 1 家系的临床特征及遗传学研究

吴莫龄 刘喜 李莉 郎新玲 刘纯义 黄卫东 李玉兰
深圳市宝安区妇幼保健院

目的 分析 1 家系 2 例表现为体格发育落后、肝大、伴高乳酸血症的患儿的临床及遗传学特征。

方法 对患儿进行临床及实验室检查，应用代谢性肝病基因 panel 测序及 Sanger 测序验证变异，对其家系进行遗传学分析。

结果 2 例患儿系异卵双胞胎，智力正常，临床表现为体格发育落后、肝大、肝功能异常、高乳酸血症、代谢性酸中毒等。基因检测发现 2 例患儿均携带 *PYGL* 基因复合杂合突变 c.1472G>A 和 c.866G>T，变异分别遗传自患儿父亲和母亲。其中，c.1472G>A 为已报道的致病变异。c.866G>T 为新发变异，根据 ACMG 指南，该变异致病性为 PM2+PM3+PP1+PP3。

结论 对于体格发育落后、肝大伴肝功能异常的患儿需警惕糖原累积病 VI 型；*PYGL* 基因发现 c.866G>T 为首次报道，是糖原累积病 VI 型的可能致病性变异。

PU-351

应用核型 BoBs 技术对 245 例自然流产组织的染色体异常分析

赵燕 曹鲁泉 刘真真 蔡艳 金华 单珊
济南市妇幼保健院

目的 应用核型 BoBs 技术对自然流产组织进行染色体非整倍体检测，探讨自然流产的遗传学致病机制，为临床遗传咨询提供理论依据。

方法 应用核型 BoBs 技术对 245 例自然流产患者的绒毛或死胎组织进行染色体非整倍体检测，分析导致自然流产发生的染色体异常类型，探讨孕妇年龄、孕周、自然流产次数及胚胎性别与染色体异常的关系。

结果 245 例自然流产或死胎组织均获得核型 BoBs 检测结果，成功率 100%，异常检出率 46.1% (113/245)，其中常染色体非整倍体占异常病例百分比 58.41% (66/113)，性染色体非整倍体

23.00% (26/113), 常染色体部分三体 6.20% (7/113), 常染色体部分单体 4.42% (5/113) 例, 三倍体 6.20% (7/113)。孕妇不同年龄组间 (≥ 35 岁和 < 35 岁) 染色体异常率分别为 61.02% 和 41.40%, 两组间染色体异常率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 孕妇妊娠不同孕期 (早期和中期), 染色体异常发生率分别为 48.53%、34.15%, 两组间染色体异常发生率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同既往自然流产次数 (0 次、1 次和 ≥ 2 次) 三组间染色体异常发生率分别为 52.81%、41.18% 和 43.66%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 胚胎性别 (男、女) 两组染色体的异常发生率分别为 57.65%、40.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论 染色体异常是自然流产的重要因素, 染色体非整倍体、部分三体、部分单体及三倍体是导致自然流产或死胎染色体发生异常的主要原因。高龄是自然流产或死胎的染色体异常发生率增加的高危因素, 而且流产孕周越早, 胚胎染色体的异常发生率就会越高。核型 BoBs 技术是一种快速准确的分子诊断技术, 对自然流产及死胎明确病因及再次生育指导具有重要临床价值。

PU-352

MLPA 技术联合 QF-PCR 技术应用于流产绒毛非整倍体异常的遗传分析

叶国新 李少英 何健淳 冼嘉嘉 何文智 马晓燕 王燕超 王晓蔓 黎青
广州医科大学附属第三医院

目的 本研究运用 MLPA 技术联合 QF-PCR 技术对流产绒毛非整倍体异常进行遗传分析。

方法 运用 MLPA 技术联合 QF-PCR 技术对 1443 例流产绒毛样本进行非整倍体基因检测, 检测结果为非整倍体的样本共 842 例。其中, 检测结果为 13, 15, 16, 18, 21, 22 号染色体及性染色体非整倍体的样本共 662 例。运用 QF-PCR 技术对此 662 例检测结果为非整倍体的样本与其父母 STR 分型比对进行遗传分析。

结果 1443 例样本均能通过 MLPA 技术与 QF-PCR 技术正常检测, 检测结果为非整倍体共 842 例。其中, 13 号染色体三体 3.0% (25/842); 15 号染色体三体 7.7% (62/842); 16 号染色体三体 17.7% (149/842); 18 号染色体三体 5.0% (42/842); 21 号染色体三体 7.8% (66/842); 22 号染色体三体 12.8% (108/842); X 单体 13.3% (112/842); 三倍体 11.6% (98/842)。对 662 例结果为 13, 15, 16, 18, 21, 22 号染色体及性染色体非整倍体的样本进行遗传分析, 其中 13 号染色体三体中 2 例父源性, 23 例母源性; 15 号染色体三体中 4 例父源性, 58 例母源性; 16 号染色体三体中 0 例父源性, 149 例母源性; 18 号染色体三体中 4 例父源性, 38 例母源性; 21 号染色体三体中 8 例父源性, 58 例母源性; 22 号染色体三体中 0 例父源性, 108 例母源性; X 单体中 84 例缺父方来源, 38 例缺母方来源; 三倍体中 28 例父源性, 70 例母源性。故 13、15、16、18、21、22 号染色体三体及三倍体 91.6% (504/550) 为母源性染色体不分离所导致, 而 X 单体 75% (84/112) 为父源性染色体丢失所导致。

结论 研究表明流产绒毛中 13、15、16、18、21、22 号染色体三体及三倍体的形成主要以母源性染色体不分离为主, X 单体主要为父源性染色体丢失所导致。

PU-353

染色体核型正常的 CEP57 基因纯合突变致马赛克斑叶异倍体综合症一例

罗燕飞 迪丽胡麻·居来提 米热古丽·买买提 孙光辉 热衣兰木·包尔汉
新疆医科大学第一附属医院

目的 嵌合杂色异倍体综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病，是因大约 25%-50%的染色体随机增多或减少所致体细胞在增殖分裂时构成了嵌合的非整倍体。发生率 1/100 万。TRIP13、CEP57、BUB1B 基因为 MVA 的主要致病基因。目前全世界报道 7 例。

方法 分型 1 例染色体核型正常的 CEP57 基因纯合突变致马赛克斑叶异倍体综合症患儿的临床表型及基因型。利用外周血染色体核型分析、间期 FISH 多种染色体探针检测染色体核型。

结果 患儿男，8 岁，以“发现身材矮小 3 年”为主诉入院。5 岁时身高较同龄儿童明显矮小，无乏力、纳差、烦躁、好动、易怒等不适症状。于 3 年前发现患儿身材矮小，身高小于同龄儿童第三百分位数，多次外院就诊未明确病因。出生体重 1950g。饮食入眠可，大小便正常。G1P1，足月产顺产，出生体重 1950g，出生无窒息产伤史，母孕期健康。生后混合喂养。父母近亲结婚，表兄妹关系。查体：身高 96cm，体重 13kg，BMI14.1，发育落后，身材矮小，表情自如，精神良好。特殊面容，前额突出，头窄，长头畸形，三角脸，小颌畸形，耳位低，鼻小，鼻梁踏平，上肢短缩，肘外翻。心肺腹未见明确异常。双侧阴囊可触及睾丸，约 0.5ml，阴茎长约 3cm，T1 期。辅助检查：三大常规、生化、甲状腺功能、促肾上腺皮质激素、皮质醇节律等均无异常。腹部超声、心脏超声、阴囊超均未见异常。生长激素激发实验提示：生长激素完全缺乏。骨龄发育延迟，约 7 岁半。腹部超声、心脏超声、阴囊超声、垂体核磁均未见异常。基因检测结果：CEP57 基因存在一处纯合突变[c.1161_1162delGT (p.E387fs*5)]，其父母均为携带者。外周血染色体核型分析（计数 100 个细胞）及 1 号染色体 FISH Painting 检测方法（计数 400 个细胞）均提示染色体核型 46，XY。

结论 本文报道染色体核型正常的 CEP57 基因纯合突变致马赛克斑叶异倍体综合症 1 例，有待于组织细胞染色体检测进一步验证。

PU-354

26 个遗传性眼病家系的分子遗传学研究

龙喜贵 林彭思远 李卓 梁德生 郭玲仟
中南大学生命科学学院医学遗传学研究中心

目的 为 26 个遗传性眼病家系进行分子遗传诊断，明确其分子病因，为这类疾病的早期诊疗、遗传咨询及产前诊断或胚胎植入前诊断提供分子依据。

方法 招募遗传性眼病先证者及其家系成员，详细记录先证者病史，完善体格检查及生化、影像学等辅助检查；采集患者及家系成员外周静脉血等材料，提取 gDNA；8 个基因型-表型明确且致病基因单一的家系直接对相关基因编码区进行 Sanger 测序；其他 18 个基因型-表型复杂的家系应用全外显子组测序，检测结果进行生物信息学分析，并结合临床表型与遗传模式进行筛选，对致病或可能致病突变行 Sanger 测序家系共分离研究，对未见报道的突变进行功能预测、正常人群筛查，并采用 ACMG 发布的遗传变异分类标准及指南进行判读。

结果 8 个基因型-表型明确的家系直接采用 Sanger 测序，7 个家系检出致病变异（1 个 BPES 综合征家系，2 个视网膜劈裂家系、2 个诺里病家系及 2 个无虹膜家系）；18 个基因型-表型异质性大的家系采用全外显子组测序，7 个家系检出致病变异（3 个先天性白内障家系、2 个视网膜色素变性家系、1 个黄斑营养不良家系及 1 个原发性青光眼家系），5 个家系检出可能致病变异（1 个先天性白内障家系、2 个视网膜色素变性家系、1 个视神经萎缩家系、1 个角膜扁平家系），诊断阳

性率为 66.66%；3 个家系检出临床意义不明变异（1 个先天性白内障家系、1 个视网膜色素变性家系、1 个黄斑营养不良家系）；26 个家系中 19 个家系检出了致病/可能致病变异，总的阳性诊断率为 73.07%。

结论 本研究为 19 个遗传性眼病家系明确了分子诊断，为患者及家庭成员进行疾病诊疗、产前诊断及植入前诊断提供了分子依据；本研究发现了 11 个遗传性眼病致病或可能致病新变异，丰富了罕见病致病基因变异谱。

PU-355

胎儿先天性心脏病遗传病因探讨

吴怡 程蔚蔚

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

目的 本研究旨在利用染色体芯片和目标基因靶向测序技术对先天性心脏病胎儿进行相关致病基因检测，探讨与心脏发育相关的基因或遗传位点。

方法 本研究收集 2014 年到 2017 年于我院就诊的胎儿病例，同时进行染色体核型分析及染色体芯片分析。对于胎儿先天性心脏病病例根据是否伴随其他器官系统畸形划分为单纯型心脏病和非单纯型心脏病，比较两组之间致病性拷贝数变异的发生率及染色体芯片的额外检出率，同时对先天性心脏病胎儿和结构正常胎儿的致病性拷贝数变异发生率进行比较。对于染色体芯片和核型分析正常胎儿，继续使用目标基因靶向测序技术检测可能的致病基因。

结果 本研究共收集 2261 例胎儿病例。其中 173 例胎儿经胎儿心脏超声检查发现存在心脏结构异常，985 例病例（293 例不良孕产史和 695 例高龄）胎儿结构未见明显异常。针对心脏病胎儿，染色体芯片的致病性拷贝数变异检出率及额外检出率分别为 19.1%和 8.1%。心脏病胎儿与结构正常胎儿相比，致病性变异发生率明显升高（ $p=0.000$ ），非整倍体、微缺失微重复的发生率也明显增加（ p 均为 0.000）。15q11.2 微缺失在先天性心脏病胎儿组发生率明显高于正常胎儿组（ $p=0.000$ ）。单纯型心脏病和非单纯型心脏病在致病性变异、非整倍体及微缺失微重复综合征发生率均未见明显差别。目标基因靶向测序技术在 37 例核型及染色体芯片结果均正常的心脏病胎儿中发现四个明确致病变异位点（分别位于 *GATA6*、*TTN*、*SCN5A* 及 *ZFPM2*），提示检出率 10.8%。

结论 染色体芯片能明确提高先天性心脏病胎儿的病因检出率，无论对于单纯型心脏病或非单纯型心脏病胎儿，都建议使用染色体芯片作为临床检测的第一线方法。如染色体芯片仍未能探明病因，目标基因靶向测序可进一步提高先天性心脏病的病因检出率。高通量分子检测技术在产前诊断中的应用可将先天性心脏病的病因诊断从产后提至产前，更好地协助临床医生判断胎儿预后。研究提示 15q11.2 微缺失与先天性心脏病发病存在一定相关性，并发现 *GATA6* c.1367G>A[p.R456H]和 *ZFPM2* c.2107A>C[p.M703L]位点变异是导致心脏及大血管发育异常的明确病因。

PU-356

Beckwith-Wiedemann 综合征的临床表现及基因特征分析

刘宁 刘毅

山东大学齐鲁儿童医院

目的 提高对 Beckwith-Wiedemann 综合征(Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS)的临床表现和基因特征的认识。

方法 对 3 例疑似 Beckwith-Wiedemann 综合征患者进行临床和实验室检查，抽取患儿外周血提取 DNA，采用甲基化特异的多重连接探针扩增技术（MS-MLPA）检测 11p15.5 区域基因拷贝数变化及甲基化状态有无异常。

结果 例 1 患儿为极低出生体重儿，舌体正常，有先天性脐膨出，例 2 存在巨舌和脐疝，例 3 患儿具脐膨出、巨大舌和过度生长三大特征，3 例患儿均伴有低血糖。基因检测结果显示 3 例患者染色体 11p15.5 印记区域均存在异常，其中 2 例受检者染色体 11p15.5 印记区域分别存在母源印记中心 2（IC2）低甲基化和缺失，1 例受检者染色体 11p15.5 印记区域 IC1 为高甲基化，IC2 为低甲基化，提示为父源单亲二体性。

结论 Beckwith-Wiedemann 综合征与染色体 11p15.5 印记区域基因转录的异常调控有关，具体机制包括母源印记中心 2（IC2）甲基化缺失（50%）、母源印记中心 1（IC1）甲基化获得（5%）、母源 CDKN1C 基因变异（5-40%）、父源单亲二体性（20%）及 11p15.5 区域重复/倒位/转座（1%）。3 例患者均为 Beckwith-Wiedemann 综合征，染色体 11p15.5 印记区域异常是 3 例患儿的遗传学病因。

PU-357

甲髌综合征 2 家系报道及文献复习

简珊 刘雨桐 邱正庆 王伟 王薇 宋红梅 魏珉
北京协和医院

目的 报道由 LMX1B 基因突变致指甲髌骨综合征（nail-patella syndrome, NPS）2 个家系的临床特征及基因检测结果。

方法 回顾性收集并分析 NPS 2 个家系患者的临床表现、实验室检查、影像学 and 基因测序结果，并文献复习。

结果 家系 1 先证者，男，14 岁。主要表现为自幼双手指甲发育不良，双肘关节不能伸直，大量蛋白尿，血尿。尿蛋白电泳提示 100% 为肾小球性蛋白尿。先证者之母自幼双手指甲发育不良，双肘关节不能伸直，36 岁时当地医院诊断为 FSGS。45 岁时因“ESRD”开始血液透析至今。先证者之外祖母 48 岁时死于“尿毒症”。患儿存在 LMX1B 基因 c.819+1（IVS5）G>A 剪切位点突变，母亲为相同突变杂合携带者，父亲为 LMX1B 基因野生型。家系 2 先证者，女，32 岁。自幼双上肢肘关节不能伸直，双侧肘蹼，右手拇指指甲、双侧小趾甲可见纵裂。先证者之父自幼有一侧上肢不能伸直，手拇指指甲有纵裂，较先证者轻。先证者之子 1 岁半，双侧方膝，指甲正常，智力、运动等发育同同龄儿。先证者之妹及其他成员正常。LMX1B 基因发现先证者、先证者之父和子均存在杂合错义突变（c.746G>C, p.R249P），母亲为野生型。

结论 NPS 患者临床表现变化大，患者如有肾小球性蛋白尿和指甲、骨骼受累时需考虑 NPS 的可能。疑诊 NPS 的病例可完善 LMX1B 基因检测以确诊。

PU-358

Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome

严提珍 周满相 袁德健 黄钧 黄任秀 蔡稔
Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital

Background Bainbridge-Ropers syndrome (BRPS) is characterized by severe developmental delay, feeding problems, short stature, characteristic facial appearance including arched eyebrows and anteverted nares, and ulnar deviation of the hands. BRPS is caused by de novo dominant loss of function mutation in the ASXL3 gene.

Case presentation We present a four-year-old boy with microcephaly, autism, global developmental delay, and metopic craniosynostosis. Exome sequencing of the patient and his two parents revealed a heterozygous one base pair de novo deletion, c.2095delC, p.Gln699ValfsX2 in ASXL3, predicted to result in a frameshift at codon 699 with substitution of a

valine for a glutamine and introduction of a premature stop codon. We review 31 previous published cases.

Conclusions We provide additional evidence that, truncating and frameshifting mutations in the ASXL3 gene are the cause of a newly recognized disorder characterized by severe global developmental delay, short stature, microcephaly, and craniofacial anomalies. Furthermore, we expand the knowledge about disease causing mutations and the genotype-phenotype relationships in ASXL3 and provide evidence that rare, nonsynonymous, damaging mutations are not associated with developmental delay or microcephaly.

PU-359

Marfan 综合征及相关疾病遗传学研究

曹英西 林彭思远 李卓 梁德生 郭玲仟
中南大学生命科学学院医学遗传学研究中心

目的 本研究希望通过收集 Marfan 综合征患者以及与之类似的其他遗传性疾病的患者，总结临床表型，进行基因检测，分析基因型与表型关系，为这类患者明确诊断。同时建立完善的 Marfan 综合征及相关疾病诊断流程，有助于为患者制订快速有效的基因检测方案。

方法 本研究收集了 14 个临床疑诊为 Marfan 综合征的家系，联合应用 Sanger 测序、高通量捕获测序和 MLPA 技术对患者进行基因检测，针对发现的疑似变异进行变异致病性评估并分析患者基因型与表型关系。

结果 本研究中 11 个家系发现了可疑致病突变（3 个新发突变），2 个家系检测结果未发现可疑致病变异，另有一个家系检测到 FBN1 可疑变异但评估为可能良性。3 名患者最初 Sanger 测序结果为未发现可疑变异，通过高通量捕获测序发现了可疑致病突变。在所有明确诊断的患者中 7 名患者确诊为 MFS，另有 4 名患者根据基因检测结果结合临床表型确诊为 MFS 相关疾病，分别为 LDS、EDS 和 CCA，为这些患者纠正了临床诊断结果。

结论 本研究中对 14 个临床疑诊为 Marfan 综合征家系进行基因诊断。通过 Sanger 测序和高通量捕获测序技术为患者明确或纠正了临床诊断，为患者的早期诊断、治疗干预及遗传咨询提供了分子依据。本研究规范了 Marfan 综合征及相关疾病的基因诊断流程。在 Marfan 综合征及相关疾病诊断过程中，应综合分析临床表型与基因检测结果，从而明确诊断，避免误诊。本研究在所有可疑致病突变中，发现了 3 个新发突变，另有 1 个突变在数据库中被收录但未见相关文献报道。针对 3 个新发突变对患者临床症状及家系成员信息进行了详细的描述，不仅扩大了 Marfan 综合征及相关疾病的基因突变谱，还为今后类似患者的基因诊断提供了依据。

PU-360

RANBP2 基因突变导致急性坏死性脑病

高尚¹ 刘奇迹¹ 王玉珍² 郭少嫔¹ 李妍¹ 施宏彪¹ 马玉儿¹ 刘心洁² 李江夏¹
1.山东大学基础医学院医学遗传学系，实验畸形学教育部重点实验室 2.山东大学齐鲁医院

目的 寻找一常染色体显性遗传的急性坏死性脑病的致病基因，确诊该疾病，并为该患者家系的遗传咨询和产前诊断提供基础。

方法 采集该家系成员的完整临床资料，临床初步诊断。抽取家系各成员外周静脉血样本，提取基因组 DNA，对患者进行全外显子组测序。利用千人基因组数据、ESP6500 数据库、gnomAD 等数据库过滤高频突变位点，参考美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)标准对突变位点有害性进行分类，利用 SIFT、PolyPhen2、LRT、Mutation Assessor 等软件对变异进行致病性和保守性分析，最终采用 Sanger 测序对结果进行验证和基因型与表型共分离分析。

结果 全外显子组测序结果显示位于 2q12.3 的 RANBP2(RAN-binding protein 2)基因第 12 外显子内 c.C1754T (p.T585M) 错义突变, Sanger 测序证实该突变在家系中与表型共分离, 此位点在不同物种同源基因中具有高度保守性。

结论 家族性急性坏死性脑病 (acute necrotizing encephalopathy, ANE) 是临床上罕见的多发于幼儿的神经系统疾病。该疾病主要为常染色体显性遗传, 其中 75%源于 RANBP2 基因突变, 尤其是 p.T585M 错义突变。本研究对来自中国山东人群的一个疑为急性坏死性脑病家系进行基因检测, 发现家系中存在 RANBP2 基因 p.T585M 错义突变, 该研究明确了对该家系的临床诊断, 同时可对家系成员生育给予遗传指导。

PU-361

Genetic screening involving 101 hot spots for neonates not passing newborn hearing screening and those random recruited in Dongguan

刘彦慧

Dongguan Maternal and Child Health Hospital

Hearing loss which is the most common congenital neurosensory disorder can affect about 1–3 per 1000 live newborns. In China, approximately 30000 infants are born with congenital hearing loss every year. In order to investigate essential molecular causes for hearing loss and mutation frequency of deafness-related genes, 1315 newborns who did not pass the Newborn Hearing Screening (NHS) (audio-no-pass) and 1000 random-selected infants were subjected. 101 hot spot mutation alleles and their neighboring sequencing regions of 18 deafness associated genes including GJB2, SLC26A4, GJB3, MT-RNR1 were detected by using a deafness diagnostic screening panel (CapitalBio Genomics Co., Ltd.) Multiplex PCR technology combined with Ion Torrent? next-generation sequencing technology was used to explore the mutational alleles in the infants. Totally, 23 alleles of 7 deafness genes were detected out. Significant difference ($\chi^2=25.320$, $p < 0.001$) existed in causative mutation frequency between audio-no-pass group (81/1315, 6.160%) and random-selected cohort (18/1000, 1.80%). Of the genes detected out, GJB2 gene mutation was with significant difference ($\chi^2=75.132$, $p < 0.001$) between audio-no-pass group (417/1315, 31.711%) and random-selected cohort (159/1000, 15.900%); c.109G > A was the most common allele, as well as the only one with significantly different allele frequency ($\chi^2=79.327$, $p < 0.001$) between audio-no-pass group (392/1315, 16.84%) and random-selected cohort (140/1000, 7.55%), which suggested c.109G > A mutation was critical for newborns' hearing loss. This study performed detection for such a large scale of deafness-associated genes and for the first time compared mutations between audio-no-pass and random-recruited neonates, which not only provided more reliable DNA diagnosis result for medical practitioners and enhanced clinical care for the newborns, but gave more accurate estimation for mutation frequency.

PU-362

Novel homozygous ataxia-telangiectasia (A-T) mutated gene mutation identified in a Chinese pedigree with A-T

胡慧芳

fudan university

Background Ataxia telangiectasia (A-T) is a rare neurodegenerative autosomal recessive disorder which is mainly caused by mutations in the ataxia-telangiectasia mutated (ATM) gene.

There have been very few A-T patients and ATM gene analysis in China until now, especially family case.

Methods The proband born in 2005 was admitted with pyothorax accompanied by truncal and limb ataxia, and his two siblings showed the same symptoms of truncal and limb ataxia. The candidate pathogenic variant found by whole exome sequencing (WES) was verified by Sanger sequencing.

Results We identified a novel homozygous deletion variant in ATM (c.50_72+7del, p.Asp18_Lys24delins(23)). This variant spans the exon2 and intron2 regions of ATM gene, resulting in 23bp deletion in exon2 and deletion of the splice site. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guideline, the variant was classified as pathogenic. Reverse transcription PCR (RT-PCR) and sequencing analysis revealed that the c.50_72+7del variant causes a splicing aberration that resulted in a 23bp deletion of exon2 and a 71bp insertion of intron2. The 3D structure of the protein predicted by Swiss Model showed that the mutation may affect the function of this area that is related to telomere-length maintenance and DNA damage repair.

Conclusions It is rare that all three siblings who are A-T patients carrying the same novel homozygous deletion variant in a non-consanguineous family. This study enriches the types of ATM pathogenic variants and deepens the understanding of A-T which also suggests that genetic testing plays an important role in diagnosis of A-T.

PU-363

一例 Nicolaides-Baraitser 综合征的临床与遗传学分析

马燕燕 于春梅 张开慧 金瑞峰 律玉强 高敏 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Nicolaides-Baraitser 综合征 (NCBRS, OMIM #601358) 是一种罕见的常染色体显性遗传疾病, 临床表现为智力障碍, 癫痫发作, 身材矮小, 毛发稀疏, 典型的面部特征, 骨骼异常如指间关节和远端趾骨突出等。本研究旨在对一例癫痫、语言发育迟缓、智力发育轻度迟缓的女性患儿进行遗传学分析, 明确其遗传学病因。

方法 采集患儿及其父母外周血并提取基因组 DNA, 应用新一代测序技术对患儿进行检测, 对疑似致病性突变进行患儿及其父母的 Sanger 测序验证及生物信息学分析预测。

结果 (1) 患儿主要临床表现: 先证者 女, 1 岁 9 月, 现不会跑跳, 不会叫爸妈, 智力轻度发育迟缓, 反复癫痫发作。(2) 基因测序显示患儿 SMARCA2 基因存在 c.3592G>A (p.V1198M) 杂合突变, 该变异未见文献报道, 同一位置氨基酸发生的其他变异 c.3593T>G (p.V1198G) 为 HGMD 数据库收录、且报道过的已知致病性变异; 新发变异, 患儿父母未检出该变异; ExAC 等数据库中未收录该变异; 该突变相关的疾病与患者的临床表型吻合, 生物信息分析软件 SIFT、Polyphen2 和 Mutation Taster 均预测可能有害; 根据 American College of Medical Genetics 2015 年指南分析确认该变异为致病性变异。

结论 该患儿确诊为 SMARCA2 基因杂合突变引起的 Nicolaides-Baraitser 综合征, 这是国内首例 Nicolaides-Baraitser 综合征的报道。新生突变 c.3592G>A 突变扩展了基因的突变谱。

PU-364

一遗传性牙本质发育不全家系分子遗传学分析

郭少婧¹ 刘奇迹¹ 周芹² 黄海云² 高尚¹ 马玉儿¹ 李妍¹ 龙逢¹ 李江夏¹

1.山东大学基础医学院医学遗传学系,实验畸形学教育部重点实验室 2.山东大学口腔医院

目的 寻找一常染色体显性遗传的遗传性牙本质发育不全的致病基因,为该家系成员的遗传咨询和产前诊断提供基础。

方法 采集该家系各成员外周静脉血样本,提取基因组 DNA,对患者进行全外显子组测序。利用千人基因组数据(1000g_all)、ESP6500 数据库(esp6500si_all)、gnomAD 数据等数据库过滤高频突变位点,利用 SIFT, PolyPhen2、LRT、Mutation Assessor 等软件对变异进行致病性和保守性分析,最终采用 Sanger 测序对结果进行验证和基因型与表型共分离分析。

结果 该家系共有 4 代,23 名患者中现存 19 名患者,为典型的常染色体显性遗传。患者都表现典型的乳光牙,身高变化范围大(130cm~160cm),无其他明显临床症状。临床初步诊断为遗传性牙本质发育不全 I 型。外显子组测序结果发现患者中 COL1A2 基因存在 c.1801G>A (p.G601S) 错义突变, Sanger 测序证实该突变在家系中与表型共分离, SIFT 和 PolyPhen2 等分析提示该突变损害蛋白功能导致疾病。

结论 该家系根据临床表现初步诊断为遗传性牙本质发育不全 I 型。遗传学分析发现该家系由 COL1A2 基因 c.1801G>A (p.G601S) 错义突变导致。已知 COL1A2 基因突变可导致成骨不全伴牙本质发育不全,回溯患者临床症状和检查结果,该病可确诊为成骨不全 III 型。本研究结果可用于家系成员的症状前诊断,指导临床治疗。同时,对成员生育给予遗传指导。

PU-365

6 例非综合征性耳聋患者 PCDH15 基因分析

余静

成都中医药大学

目的 PCDH15 编码原钙粘蛋白-15,是钙离子依赖性细胞粘附分子家族 I 中的一员,在耳蜗、视神经外突触和视网膜细胞中均有表达。PCDH15 突变与非综合征性耳聋和综合征性耳聋(Usher 综合征 1F 型)有关。我们对 6 例非综合征性耳聋患者进行致病基因检测。

方法 应用下一代测序技术(NGS)对 6 例非综合征性耳聋患者进行致病基因检测,随后用 Sanger 测序技术验证变异位点。利用 PolyPhen-2, SIFT, PROVEAN 软件进行变异危害性预测。

结果 在来自非 GJB2、SLC26A4 变异的 6 个非综合征性耳聋家系中,发现了来自两个不同家系的两个 PCDH15 基因变异位点,一个 c.667C>T 纯合变异,一个 c.4765del 和 c.5254-5280del 复合杂合变异。3 个生物信息软件分析显示,上述变异影响蛋白功能。

结论 检测出 PCDH15 基因的 2 个变异位点,拓宽了 PCDH15 基因突变谱。探索 PCDH15 变异的致病机制需对新变异位点做功能验证实验。

PU-366

一例肝脏肿大合并皮疹患儿诊治中的意外发现

白健 秦鸿雁
空军军医大学

糖原累积病 1 型 (GSD-1) 是一种糖原代谢障碍的常染色体隐性遗传病, 由葡萄糖-6-磷酸酶 (GSD-1a) 活性不足或葡萄糖-6-磷酸转运体 (GSD-1b) 缺乏引起。当患者出现肝脏肿大、低血糖、高血脂、高尿酸可做出初步诊断, 肝脏或肌肉组织活检可进一步明确诊断, 也可进行基因检测作为确诊依据。我们近期发现一特殊病例: 患儿, 男, 7 岁, 主因肝脏肿大 3 年余并皮疹 2 年余入院。患儿家长 3 年前发现其腹部膨隆, 就诊于当地医院行腹部超声提示肝大, 治疗效果不佳, 今为进一步明确肝大原因特来我院就诊。既往 2 年前外院诊断“银屑病”, 曾给予“中草药”治疗, 效果不佳。查体: 身高 110cm (同龄人的 3%左右), 体重 20kg (同龄人的 25%左右); 头、面、颈部和躯干上可见散在红斑、皮屑; 肝肋下 12cm。辅助检查提示粒细胞性贫血; 低血糖; 高甘油三酯血症; 高尿酸血症; 球蛋白稍高, 但肝酶水平正常。腹部超声检查显示肝脏肿大, 回声正常。后行发肝脏穿刺活检, 病理提示肝细胞水肿, 散在糖原化核肝细胞, 局部肝细胞可见脂肪变性。根据上述临床特征, 疑诊糖原累积病 1 型 (GSD-1)。为进一步明确诊断并且进行疾病分型, 基因测序结果提示葡萄糖-6-磷酸转运体基因 c.1243C>T (已报道) 和 c.1123+1G>T 复合杂合子突变, 突变分别遗传自母亲和父亲。行饮食疗法治疗: 以高碳水化合物食物为主, 并在每餐之间加入生玉米淀粉 (2g/kg, 每天 4 次), 以延长正常血糖的持续时间。2 月后复查显示患儿身高增加了 9cm, 体重增加了 3.5kg。中性粒细胞轻微增加, 空腹血糖增加, 甘油三酯和尿酸显著降低。出乎意料的是, 在没有任何针对银屑病的治疗下, 银屑病病变几乎消失。

葡萄糖-6-磷酸转运体基因 c.1123+1G>T 突变位于外显子 8/内含子 8 连接处的剪接位点, 可能导致外显子跳变或内含子保留, 因此可能为未报道过的新突变, 同时也证明了遗传异质性的存在。此外该患儿在患 GSD-1b 的基础上合并银屑病, 也印证了 GSD-1b 患者具有自身免疫性疾病风险增加的特征。此病例中饮食管理不仅缓解了一系列代谢异常, 而且银屑病病变几近消失, 而文献表明银屑病病变中的糖原含量是正常皮肤的 5 倍, 均提示 GSD-1b 与银屑病之间可能存在关联。因此进一步研究糖原代谢与银屑病的关系, 为银屑病的发病机制和治疗提供线索。

PU-367

常规 NIPS 对非目标染色体异常检测的临床价值

张玉鑫 闫露露 毛雄英 刘颖文 田丽蕴 曹娟 李海波
宁波市妇女儿童医院

目的 探讨常规无创产前筛查 (Noninvasive prenatal screening, NIPS) 技术对目标染色体 21、18、13 非整倍体之外等情况的临床应用价值。

方法 行 NIPS 检测的单胎孕妇 11429 例, 对检测结果提示为非目标染色体的非整倍体、拷贝数变异 (Copy number variations, CNVs) 等情况, 根据“国家卫生计生委办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作的通知”相关内容, 充分知情同意的 153 例孕妇, 行侵入性产前诊断羊膜腔穿刺, 经传统染色体 G 显带核型分析联合染色体微阵列分析 (Chromosomal microarray analysis, CMA) 验证。

结果 在 11429 例样本中检出性染色体非整倍体 (Sex chromosome aneuploidies, SCAs) 高风险 66 例, 经遗传咨询 54 例孕妇愿意行产前诊断, 确诊 19 例胎儿 SCAs, 阳性预测值 (PPV) 为 35.2%, 其中 45,X PPV 为 27.8%, 性染色体数目增多 PPV 为 68.8%, 继续妊娠比率为 73.4% (14/19)。检出 CNVs 49 例, 32 例孕妇知情同意行产前诊断, 18 例与 CMA 诊断结果符合, 阳性预测值为 56.25%, 继续妊娠比率为 66.7% (12/16); 同时检出其他常染色体非整倍体高风险

28 例, 20 例孕妇知情同意进行产前诊断, 确诊 2 例嵌合型三体, 阳性预测值为 10%, 均终止妊娠。

结论 NIPS 作为产前筛查一线的方法, 除筛查常规目标染色体外用于 SCAs 中性染色体数目增多和 CNVs 检测的阳性预测值均高于 50%, 具有重要的临床价值, 但对 45,X 和其他常染色体非整倍体检测阳性预测值较低, 也更加迫切提示 NIPS 后产前诊断的重要性。

PU-368

一多发骨骼畸形家系的基因型与表现型的相关性研究

谢杰¹ 江慧² 李荣³ 李淼新² 郭奕斌¹

1.中山大学中山医学院医学遗传教研室

2.中山大学中山医学院医学信息学教研室 3.东莞市人民医院检验科

目的 揭示一骨骼多处畸形家系的分子遗传学发生机制, 为今后的产前/植入前基因诊断奠定基础。

方法 选取先证者及其父母的样本进行全基因组外显子组测序。经 KING、plink 软件进行亲缘关系鉴定, 通过 KGGSeq (<http://grass.cgs.hku.hk/limx/kggseq/>) 对变异信息进行筛选。结合 Phenolyzer (表型对候选基因相关性分析)、STRING (蛋白质互作网络及蛋白质功能分析) 数据库和文献调研对过滤得到的变异进行分析确定候选突变。并对所有家系成员进行一代测序验证和疾病突变共分离分析。

结果 (1) 结合遗传模式过滤和变异有害性预测, 通过综合分析得到以下候选突变。GDAP1(c.218C>G)、ARHGEF11(c.2029C>T 和 c.1262C>T); (2) 经一代测序验证后, 因表型完全正常的哥哥 II-1 和患病弟弟 II-3 均为杂合子而排除了 ARHGEF11(c.2029C>T 和 c.1262C>T) 位点。而先证者 II-2 和患病弟弟 II-3 携带有分别来自父亲和母亲的 GDAP1(c.218C>G) 纯合无义突变且表型完全正常的哥哥 II-2 为野生型纯合子而进一步确定了 GDAP1(c.218C>G) 位点的致病性。

(3) 经常规多态性分析, 证实正常对照均无此突变, 而家族中的患者 (纯合子) 和携带者 (杂合子) 均携带此突变; (4) 经生物信息学鉴定, 证实该基因突变部位的氨基酸序列高度保守, 且 ExAC 数据库中记录该位点的人群频率约为 0.0001。

结论 (1) 结合临床诊断、系谱分析、Sanger 测序、新突变的鉴定, 确诊该家系的先证者所患疾病为 AR 遗传的轴突腓骨肌萎缩症 (CMT), 其发病的根本内因是由于 GDAP1 基因发生了 c.218C>G 无义突变所致。(2) 对于高危家庭的再次孕育, 可采用产前基因诊断特别是胚胎种植前遗传学诊断的技术予以有效防患。

PU-369

PRKCG 基因新发突变所致的中国人群脊髓小脑性共济失调 14 型 (SCA14) 3 例报道

江泓 侯晓灿
中南大学湘雅医院

目的 报道 3 例脊髓小脑性共济失调第 14 型 (spinocerebellar ataxia type 14, SCA14) 患者的临床特征以及 PRKCG 新变异位点及变异形式。

材料与方法 总结 3 个脊髓小脑性共济失调第 14 型家系的临床资料, 先证者分别为男性, 26 岁; 男性, 46 岁; 女性, 25 岁。采用改良的基因筛查策略 (动态突变筛查+全外显子测序), 分别发现 PRKCG 基因三处杂合突变, 实时荧光定量 PCR 证实先证者突变位点分别来自母亲、新发及父亲, 进一步生物信息学分析并结合《ACMG 遗传变异分类标准与指南》判定该突变为致病性突变。

结果 新发现 3 个 SCA14 突变家系，先证者临床表现分别表现为走路不稳；视物不清、行走不稳；视物不清、行走不稳。头颅 MRI 均提示小脑萎缩。PRKCG 基因存在 c.302A>G、c.2063C>G、c.520C>G 的杂合突变。

结论 中国首次报道与 PRKCG 相关的 3 例 SCA14 新发致病突变。

PU-370

新型雌激素膜受体 GPR30 参与调控子宫内膜容受性及卵母细胞成熟

周丽媛 毛增辉
湖南省计划生育研究所

子宫内膜容受性及卵母细胞成熟与雌激素是密切相关的，通常认为雌激素的主要作用是由其经典雌激素受体（estrogen receptors, ERs)介导的；然而近期发现新型雌激素受体 G-蛋白偶联受体 30 (g-protein coupled receptor 30, GPR30) 介导雌激素的许多作用，包括促进子宫内膜细胞增殖，舒张子宫血管，增加子宫内膜容受性等。而且学者们在研究鱼类生殖中发现 GPR30 对于维持，卵母细胞减数分裂阻滞具有重要的作用，然而目前尚无 GPR30 维持哺乳动物卵母细胞减数分裂阻滞的报道。

PU-371

视网膜色素变性家系中黄斑缺损兄妹 2 例

朱丹
内蒙古医科大学附属医院

视网膜色素变性家系中出现兄妹 2 人黄斑缺损，现汇报病例如下：

例 1，男，26 岁，发现视力低下 16 年就诊我院。眼部查既往史：右耳听力差。足月顺产，否认吸氧史，否认手术外伤及全身其他疾病家族史：祖母、父亲、伯父、姑姑均患有视网膜色素变性，父亲左耳听力差，四叔患小儿麻痹。眼部情况：视力双眼 0.05，双眼眼球震颤，余前节正常。眼底见眼底相。辅助检查：OCT，PEGR，眼 B 超

例 2，患者之姐，女，30 岁，发现视力低下 20 年就诊我院。既往史：右耳听力差。足月顺产，否认吸氧史，否认手术外伤及全身其他疾病。生育史：育有 1 子，体健。眼部情况：视力右眼 0.2 左眼 0.15，双眼眼球轻度震颤，余前节正常。眼底见眼底相。辅助检查：OCT，PEGR，眼 B 超

讨论:对兄妹 2 人进行家系研究时发现这是一个视网膜色素变性家系，但是兄妹 2 人没有视网膜色素变性，出现了黄斑缺损，我们考虑是两种疾病存在相邻基因位点，并对其家系进行了基因筛查。

PU-372

试管婴儿新鲜及冻融周期单胎妊娠的唐氏筛查血清标记物水平分析

潘小莉 潘婕文 庄丹燕 鲍幼维 潘澍青 李海波
宁波市妇女儿童医院

目的 探讨新鲜周期胚胎移植妊娠、冷冻周期胚胎移植妊娠与自然妊娠早中孕期唐氏筛查血清标记物水平及检出率差异。

方法 经辅助生殖技术受孕单胎妊娠孕妇 3550 例，其中唐氏筛查早孕 1231 例（新鲜周期胚胎移植 338 例（早孕鲜胚组），冷冻周期胚胎移植 893 例（早孕冻胚组）），唐氏筛查中孕 2319 例（新鲜周期胚胎移植 647 例（中孕鲜胚组），冷冻周期胚胎移植 1672 例（中孕冻胚组）），对照组为经自然受孕单胎孕妇，其中早孕 12310 例（自然妊娠早孕组），中孕 23190 例（自然妊娠中孕组）。应用时间分辨荧光法定量检测早中孕期血清生化标记物水平及应用彩超检测 NT 厚度值，比较三组孕妇孕早、中期各指标水平及唐氏综合征检出率。

结果 除了早孕期 PAPP-A 之外，其他血清标记物水平组间差异均有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。经多重比较后发现，自然妊娠组早孕期 Free hCG β [（ 1.18 ± 0.81 ）MOM] 水平高于冻胚组和鲜胚组，NT [（ 1.35 ± 0.37 ）mm] 厚度低于冻胚组和鲜胚组。冻胚组中孕期 hAFP [（ 1.34 ± 0.53 ）MOM]、uE3 [（ 1.17 ± 0.45 ）MOM] 水平高于鲜胚组和自然妊娠组。鲜胚组中孕期 Free hCG β [（ 1.11 ± 0.94 ）MOM] 水平低于自然妊娠组和冻胚组。中孕冻胚组的 NTD 高风险检出率（1.73%）高于自然妊娠组，21-三体临界风险检出率（3.89%）低于自然妊娠组。

结论 新鲜周期胚胎移植妊娠、冷冻周期胚胎移植妊娠与自然妊娠早中孕期唐氏筛查血清标记物水平及检出率有一定的差异，因此可以对不同辅助生殖方式的风险计算进行适当调整，以避免筛查高阳性率，进而减少不必要的侵入性产前诊断。

PU-373

罕见 CASZ1 突变导致的先天性心肌病 1 例并文献复习

林丽灵 马伟楠 张英 刘思雯 许玉凤 戚豫
北京大学第一医院

目的 CASZ1 基因编码的锌指转录因子对哺乳动物胚胎心脏发育过程中起关键作用。目前国内外仅有 2 例关于 CASZ1 突变导致人类先天性心脏疾病的报道。而 CASZ1 的表现型尚未被 OMIM 数据库收录。本文报道第 3 例 CASZ1 基因突变导致先天性心脏疾病，加强临床和遗传咨询人员对此基因突变认识并为日后该基因与疾病关系的深入研究提供参考依据。

方法 收集北京大学第一医院收治的 1 例 CASZ1 突变患儿的临床资料及分子诊断资料，并进行文献复习。

结果 11 月男婴，因发热、咳嗽就诊，胸片检查发现肺部斑片影及心脏球形扩大，超声心动图提示左心室和左心房增大，室壁变薄，肌小梁紊乱。诊断先天性心肌病合并肺部感染。无相关家族史。因频繁恶性室性心率失常，2 日后病逝。患儿全外显子测序发现 CASZ1 第 11 外显子 c.2443_2459delGTGGGCACCCAGCCT (p.Val815Profs*14) 杂合缺失变异。先证者父母未发现此突变。此新突变未被正常人群数据库收录 (GenomAD)，亦尚未被 HMG 收录，该变异可引起编码氨基酸移码和提前终止，从理论上具有致病性。文献复习该基因敲除小鼠出现扩张型心肌病和其他复杂心脏发育异常。在人类中仅有 2 例个案报道，分别导致扩张型心肌病和先天性室间隔缺损，均为常染色体显性遗传。综上所述，依据 ACMG 指南，将其判断为致病性变异。患儿去世后 2 月，母亲再次妊娠，孕期羊水检测未发现该突变。

结论 1) 随着二代测序技术的推广,越来越多的研究发现遗传因素在先天性心脏疾病中的作用。对于此类患者应重视基因检测,以精准诊断并指导产前诊断遗传咨询。

2) CASZ1 基因影响心脏发育,其表达异常会出现先天性心脏疾病,目前 3 例散发个案均为新发突变,为常染色体显性遗传,该基因与疾病的关系尚待更大规模的病例研究进一步明确。

PU-374

辅助生殖单胎妊娠与自然妊娠围产结局差异性分析

庄丹燕 王飞 潘婕文 鲍幼维 潘小莉 李海波
宁波市妇女儿童医院

目的 调查辅助生殖技术 (Assisted Reproductive Technology, ART) 与自然受孕筛查结果差异,探讨 ART 是否增加胎儿染色体异常的风险。

方法 这项回顾性研究中总共包括 7575 名单胎孕妇。他们被分为 ART 组 (575 个经辅助生殖技术助孕的孕妇) 和对照组 (随机选取同时间段内 7000 个自然妊娠孕妇)。所有对象都接受了宁波市妇幼保健的筛查指导。早孕期 11 至 13⁺6 周检测 NT、PAPPA、Free β HCG, 中孕期 15-20 周检测 AFP、Free β HCG、uE3, 计算整合筛查风险。21 三体综合征风险 $\geq 1:270$ 风险和 18 三体综合征 $\geq 1:350$ 的妇女知情同意进行绒毛取样或羊膜穿刺术,所有研究对象随访妊娠结局。

结果 ART 组平均体重为 57.44 ± 8.78 kg, 对照组为 55.62 ± 8.29 kg, $z=4.46$, 差异有统计学意义 ($p < 0.05$)。ART 组平均年龄为 30.65 ± 2.42 岁, 对照组为 28.52 ± 3.29 岁, $z=14.156$, 差异有统计学意义 ($p < 0.05$)。冠臀长度 (CRL) 在 ART 组明显升高 ($p < 0.05$), 新生儿出生孕周与体重两组差异无统计学意义。早孕期指标游离 β -人绒毛膜促性腺激素 (Free β HCG) ART 组平均值 (0.99 ± 0.7 ug/L) 比对照组 (1.15 ± 0.77 ug/L) 低, $z=4.46$, 差异有统计学意义 ($p < 0.05$); PAPPA 两组差异无统计学意义 ($p > 0.05$)。中孕期指标 AFP、和 UE3 ART 组 (1.25 ± 0.42 KIU/L, 1.15 ± 0.29 nmol/L) 均比对照组 (1.06 ± 0.39 KIU/L, 1.06 ± 0.34 nmol/L) 高; Free β HCG ART 组 (1.14 ± 0.91 ug/L) 比对照组 (1.26 ± 1.0 ug/L) 稍低。颈项透明层厚度 (NT) 两组差异无统计学意义 ($p > 0.05$)。ART 组与自然妊娠组高风险率 (2.1% vs 1.4%) 差异有统计学意义 ($p < 0.05$), 异常核型 (0.17% vs 0.17%) 的患病率相似。

结论 ART 孕妇产前筛查生化指标与自然妊娠有差异,需增加矫正因子进行风险计算,ART 并未增加胎儿染色体异常的风险。

PU-375

一个 COL1A1 基因突变致成骨发育不全家系表现度和外显不全的报道

谭建新 马定远 罗春玉 刘刚 张菁菁 成建 王玉国 许争峰
南京市妇幼保健院

目的 成骨发育不全是一种罕见遗传性骨疾病,患者具有易骨折、蓝巩膜等表型。成骨不全致病基因主要为 I 型胶原 $\alpha 1$ 链 (COL1A1) 和 I 型胶原 $\alpha 2$ 链 (COL1A2) 基因,为常染色体显性遗传病。有动物实验表明, COL1A1 导致的成骨不全可表现为外显不全,但目前尚没有临床证据的报道。

方法 一个经超声发现双侧下肢股骨弯曲、胫腓骨弯曲的胎儿,对其进行全外显子组测序检测,并利用 Sanger 测序对其家系进行验证。

结果 全外显子组测序发现,先证者携带 COL1A1 (NM_000088.3) ,c.1678G>A 杂合突变。家系验证发现其父亲和其祖父也携带该突变,但其父亲表型轻微,身高为 157cm,仅有过一次骨折, X 射

线检查发现下肢股骨轻度弯曲，没有蓝巩膜等其他表型。而其祖父则完全正常，身高 163cm，没有骨折等临床表型。

结论 该家系中的成骨发育不全可能为与 COL1A1 基因相关的常染色体显性遗传伴外显不全。

PU-376

两个粘多糖贮积症 II 型家系基因检测和产前诊断分析

邹永毅 刘艳秋 袁慧珍 潘璐 杨彦 谢康 陈佳
江西省妇幼保健院

目的 应用全外显子测序技术对粘多糖贮积症 II 型家系进行遗传学检测，明确致病基因，实现家系的基因诊断及产前诊断。

方法 两个粘多糖贮积症 II 型先证者进行全外显子检测，采用生物信息软件对变异位点进行过滤和注释，结合临床特征，确定患者的致病突变。对先证者及家系其他成员进行 Sanger 测序验证；抽取羊水，进行产前基因诊断。

结果 家系 1 先证者携带 IDS (NM_000202) 基因 c.121_123delCTC (p.41delL) 半合子致病突变，母亲为杂合携带者；家系 2 先证者携带 IDS 基因 c.1165C>T (p.Gln389*) 半合子致病突变，母亲为杂合携带者。产前诊断对羊水进行相关突变检测，家系 1 胎儿未携带相关致病突变，预测患病风险低；家系 2 胎儿携带 IDS 基因 c.1165C>T (p.Gln389*) 半合子致病突变，预测患病风险高。

结论 应用全外显子测序技术对两个粘多糖贮积症 II 型家系进行诊断，明确了家系的基因致病位点，有助于家系的遗传咨询及产前诊断。

PU-377

新的基于人工智能染色体核型分析系统的应用

周颖 毛倩倩 王振宇 张莉超 李海波
宁波市妇女儿童医院

目的 通过临床研究测试与统计学分析，评价新的基于人工智能染色体核型分析系统 (AutoVision) 的临床应用价值。

方法 本研究共使用了 1168 例回顾性染色体核型数据，且已出具临床诊断报告。其中正常男性病例共 527 例，正常女性病例共 514 例。共包含核型：21 三体男性病例 17 例，21 三体女性病例 16 例，18 三体男性病例 9 例，18 三体女性病例 11 例，其他异常核型病例共 74 例。每个病例选用一张已发出诊断报告的中期分裂相数码照片用于后继研究。由于染色体核型终身不会改变且同一个体不同细胞染色体一致，因此入组数据未考虑年龄分布及样本来源。与人工分析金标准比较得出 AutoVision 及 Leica 核型分析系统的分析准确率，进一步比较两者的差异度。对同一样本，分别进行 10 次分析，保存每次分析后的截图数据，判断每次结果是否一致，评价“切割+识别+排列+自动分析”的重复性。

结果 人工智能 AutoVision 自动分析功能准确率显著高于 Leica 系统；人工计数与软件自动计数结果一致，准确率 100%，达到方案设计的评价标准(>90%)，计数功能满足临床应用要求。所有被测病例的 10 次重复性分析都显示了完全一致的分析结果，重复性为 100%，达到方案设计的评价标准(>90%)，自动分析功能满足临床应用要求。

结论 AutoVision 的自动分析性能高于 Leica，分析综合准确率达到 78.74%，自动分析重复性达到 100%，计数准确率达到 100%，具有临床应用价值。

PU-378

一家系 TWNK 基因相关的线粒体 DNA 缺失进行性眼外肌麻痹 3 型的临床特征及基因突变分析

潘璐
江西省妇幼保健院

目的 探讨一家系中 TWNK 基因相关的线粒体 DNA 缺失进行性眼外肌麻痹 3 型的临床特征，并对该家系进行 TWNK 基因检测，明确基因突变情况并进行遗传咨询。

方法 收集该家系中患该病成员的临床资料，提取患病成员的 DNA，对 TWNK 相关基因的编码区使用基于区域捕获的方法进行扩增，并用二代测序平台测序，分析该家系中是否携带同样致病位点，并提取未患病成员的 DNA 进行 Sanger 验证。

结果 基因分析结果显示该家系的患病者中均存在 TWNK 基因的杂合突变（c.1110C>A）（p.F370L），未患病成员未检测到该突变，该突变位点位于 10 号染色体（chr10:102749077），为常染色体显性遗传，符合该家系的遗传方式。

结论 TWNK 基因突变为该家系的致病基因，为杂合突变，表现为常染色显性遗传规律，可对需生育的患者进行遗传咨询及产前诊断。

PU-379

QF-PCR 技术在 412 例胎儿产前非整倍体快速诊断中的应用

罗海艳 刘艳秋 邹永毅 陆清 阳彦
江西省妇幼保健院

目的 使用 QF-PCR 技术对 412 例产前诊断样本行染色体非整倍体快速诊断并同时排除母体细胞污染。

方法 对 412 例产前诊断标本（绒毛 19 例，羊水 50 例，脐血 343 例）行 13，18，21，X，Y 五条染色体非整倍体的快速诊断，并通过 STR 位点的比对排除母体细胞污染以确保标本适用于染色体核型及染色体微阵列分析。

结果 1 例绒毛样本为母体组织，1 例脐血样本存在母源污染，其余产前诊断样本均无母源污染。上述染色体的数目异常共计 18 例，其中 21 三体 11 例，18 三体 2 例，13 三体 1 例，XO 2 例，XYY 1 例，21 三体嵌合体 1 例。与染色体核型结果进行比对，结果均相符，其中 21 三体嵌合体的核型分析结果为 47，XN,+21[30],46,XN,[20]。

结论 QF-PCR 技术可对常见染色体非整倍体进行快速诊断，同时能排除母源污染，具有简便、快速、准确的优点，但只能检出大于 20% 的嵌合体且无法判断嵌合体的具体比例，也不适用于染色体结构异常的检测。

PU-380

一例脑腱黄瘤病的新发突变及病例报道

江泓 袁红玉
中南大学湘雅医院

目的 对一例脑腱黄瘤病患者进行致病基因 CYP27A1 突变鉴定及病例报告分析。

方法 收集患者及父母的外周血，提取基因组 DNA，采用 PCR 扩增 CYP27A1 基因的所有外显子及剪切位点序列，对 PCR 产物进行 Sanger 测序；综合应用影像学检查及基因检测对患者进行病例分析。

结果 患者为男性，19 岁，具有典型的神经系统症状，以精神发育迟滞为首发表现，自小学习能力差、记忆力差、理解能力欠佳，智力重度缺损（韦氏智力测试 34 分），平日常常发脾气，曾打人、咬人；后逐渐出现共济失调表现，走路姿势异常（身体向右侧倾斜），双上肢欠灵活，精细活动为甚，言语稍含糊，饮水稍呛咳。患者也具有显著的非神经系统症状，13 岁时确诊白内障，双眼行白内障摘除及人工晶体植入术；14 岁时双足跟开始出现质地稍硬肿块，无压痛，界限清楚。头部磁共振扫描示小脑轻度萎缩，未见双侧齿状核明显异常信号。

足部 B 超示双侧跟腱局限性梭形增厚，磁共振扫描示双跟腱黄色瘤。现予以患者鹅去氧胆酸（250mg，Qd+QN）、阿托伐他汀（20mg，QN）治疗，症状稍有缓解，但因药源不足，出现停药期，故疗效不显著。患者的 CYP27A1 基因测序发现第 4 内含子及第 5 外显子 1 个缺失突变 c.845-46_881del83，第 8 内含子 1 个剪接位点突变 c.1477-2A>C。经验证，c.845-46_881del83 来源于父亲，为国内外尚未报道的新突变，c.1477-2A>C 遗传自母亲，为一已知突变。

结论 青少年出现由遗传代谢因素导致的精神发育迟滞、共济失调，并伴随肌腱黄瘤和白内障等时，应高度怀疑脑腱黄瘤病，可通过 CYP27A1 基因检测明确诊断；发现 CYP27A1 基因中 1 个新突变 c.845-46_881del83 及 1 个已报道的突变 c.1477-2A>C，这一发现丰富了 CYP27A1 基因突变谱，为阐明脑腱黄瘤病的发病机制提供新的数据。

PU-381

罗伯逊易位携带者的妊娠追踪和临床分析

卢婉 刘艳秋 黄婷婷 黄宁 周吉会 饶慧华
江西省妇幼保健院

目的 探讨罗伯逊易位携带者的妊娠风险，为遗传咨询和生育指导提供参考。

方法 对 2015 年 9 月至 2017 年 9 月因不孕不育、胚胎停育、流产等不良妊娠就诊于我院的患者进行外周血染色体核型，对确诊为罗伯逊易位的患者进行生育结局追踪至 2018 年 9 月。

结果 共检测 63 例罗伯逊携带者，以 rob(13;14)和 rob(14;21)为主。随访 63 例患者中 6 例失访，3 例离异，2 例无生育意愿，23 例成功生育，3 例孕期待分娩，26 例因停育、流产、试管周期失败等原因未成功生育。待分娩和已分娩 26 例患者中共进行羊膜腔穿刺 21 次，共分娩新生儿 18 人，表型均正常，核型完全正常者 8 人，罗伯逊易位携带者 10 人。

结论 罗伯逊易位携带者生育表型正常者高于理论值，患者可根据自身情况选择不同的助孕方式，最终达到理想的结局。

PU-382

父源 SATB2 基因低比例的嵌合缺失致子代患 SATB2 相关综合征

钱叶青¹ 刘姣² 杨艳梅¹ 陈敏¹ 靳春雷² 雷永良² 陈鹏龙² 董昱岳¹
1.浙江大学医学院附属妇产科医院 2.丽水市妇幼保健院

目的 SATB2（OMIM: 608148）基因位于 2q33.1，该基因的突变会导致 SATB2 相关综合征（SAS），是一种常染色体显性遗传病。我们收集到一个中国汉族的 SAS 家系，家系中夫妻连续有 2 个孩子患病，临床表现为明显的智力和发育落后，牙齿异常。SNP array 从两名患儿中均检出 SATB2 基因内部 4.9 kb 的杂合缺失，父母亲该位点未见异常。第三次妊娠的胎儿的羊水穿刺发现同样的 4.9 kb 缺失，夫妻选择终止妊娠。为了确定 4.9kb 缺失的遗传来源，开展本研究。

方法 Gap-PCR 和数字 PCR 检测家系外周血 DNA 和患儿父亲的精子 DNA。

结果 Gap-PCR 扩增产物的电泳结果显示两名患儿和父亲均有两个扩增条带。通过对分子量较小条带的 Sanger 测序，我们同时确定了断点和缺失的长度（为 3 kb），缺失区段包含了 SATB2 基因

的整个 9 号外显子和部分 8 号及 9 号内含子。我们利用数字 PCR 明确了父亲的嵌合比例：父亲外周血 DNA 和精子 DNA 中的嵌合比例分别是 13.2% 和 16.7%。

结论 患儿的 *SATB2* 基因内缺失遗传自父亲，是由于父亲外周血和精液中的低比例嵌合所致。针对低比例嵌合的小片段缺失，Gap-PCR 和数字 PCR 是敏感性更强的检测技术。针对连续两胎或三胎发现明确基因缺失问题的家系，若父母亲结果正常，可以考虑父母亲生殖腺嵌合和低比例嵌合的可能。类似的案例可以用 gap-PCR 和数字 PCR 对嵌合比例进行定性和定量。

PU-383

PEX1 基因变异致新生儿 Zellweger 综合征二例并文献复习

叶畅 周文浩
复旦大学附属儿科医院

目的 探讨 PEX1 基因致病变异致新生儿 Zellweger 综合征（Zellweger syndrome, ZS）患儿的临床表型及基因型特点，提高临床对 ZS 的认识。

方法 对复旦大学附属儿科医院收治的 2 例新生儿 ZS 病例资料进行回顾性分析。以“过氧化物酶体疾病”、“Zellweger 综合征”、“Zellweger 谱系障碍”、“PEX1 基因”为关键词，检索中国知网、维普数据库和万方数据库，以“PEX1”为基因名称检索人类遗传变异数据库（human gene mutation database, HGMD）数据库，以“Zellweger syndrome”、“Zellweger spectrum disorder (ZSD)”、“PEX1 gene”为关键词检索生物医学文献数据库（PubMed）、Web of Science 数据库和 Embase 数据库自建库至 2018 年 10 月收录的文献资料，总结 ZS 新生儿的临床表型和基因型特点。

结果 本院收治 ZS 新生儿 2 例，其中男 1 例，女 1 例。2 例患儿均在出生后即表现为肌张力低下及喂养困难；神经影像学检查均提示脑室扩张。临床全外显子组测序在 2 例患儿均检测到 PEX1 基因复合杂合变异，例 1（NM_000466, c.2050C>T(p.Q684X); c.3043G>T(p.E1015X)）随访至 2 月龄，患儿出现惊厥发作；例 2（NM_000466.2:exon5:c.892_895dupTATA (p.Asn299IlefsTer2); NM_000466:exon19:c.2927-2delA）于新生儿期死亡。经文献检索，目前国内尚无 PEX1 基因致病变异所致病例报道，国外相关文献报道共 40 篇，纳入 6 篇共 13 例新生儿期起病的 PEX1 基因相关的 ZSD 患儿，包括本文 2 例共 15 例；患儿以肌张力低下、肝功能异常、颅缝增宽（囟门增大）、眼距过宽及宽鼻梁等为主要临床表现，携带 2 个变异位点均为错义变异的患儿 2 例，分别诊断为轻型 ZSD 和非典型 ZS；而携带 2 个非错义变异（移码变异、终止变异、剪切位点变异）的患儿均诊断为 ZS（100%）。

结论 PEX1 基因致病变异致新生儿 ZS 在新生儿期主要表现为肌张力低下、肝功能异常、颅缝增宽（囟门增大）、眼距过宽及宽鼻梁，携带移码变异、终止变异或剪切位点变异的患儿具有较严重的临床表型。

PU-384

荧光 PCR、RDB、STR 分析结合毛细管电泳技术应用于地中海贫血胚胎植入前遗传学诊断

严提珍 李伍高 李哲涛 唐永梅 黄际卫 秦祖兴 徐丽湘 谭建强 潘莉珍 范莉 李忻琳 蔡稔
柳州市妇幼保健院

目的 探讨荧光 PCR、反向点杂交技术（RDB）、STR 分析结合毛细管电泳技术在地中海贫血胚胎植入前遗传学诊断（preimplantation genetic diagnosis, PGD）中的临床应用。

方法 对选择 PGD 助孕的 216 个地中海贫血高危家系进行囊胚滋养外胚层细胞活检，利用荧光 PCR、STR 分析结合毛细管电泳技术进行 α -地中海贫血 PGD 检测；应用 RDB 技术联合 STR 分析

技术进行 β -地中海贫血 PGD 检测。根据胚胎基因检测结果结合胚胎评分, 挑选优质胚胎进行移植。

结果 2016 年-2018 年 6 月地贫取卵周期 216 个, 检测周期 167 个, 活检囊胚数 1345 个, 平均周期活检胚胎数 7.04, 活检后囊胚存活率 100% (1345/1345), 检测成功率 94.28% (1268/1345), 检测失败率 5.72% (77/1345), 正常胚胎 264 个 (264/1268, 20.82%)、携带者胚胎 634 个 (634/1268, 50.00%)、中重型胚胎 322 个 (322/1268, 25.39%)、其他胚胎 48 个 (48/1268, 3.79%), 可移植胚胎 898 个 (898/1345, 66.77%)。移植了 213 个胚胎, 116 例获得临床妊娠。妊娠的 116 例孕妇中, 孕 18~22 周进行羊水穿刺产前诊断 72 例, 其中 69 例产前诊断结果与 PGD 实验结果一致, 3 例发生等位基因脱扣 (allele dropout, ADO)。流产 22 例, 其中 17 例孕早期流产, 8 例流产物送检, 检测结果与 PGD 结果一致; 5 例孕晚期流产, 流产物未送检。其余 22 例未到产前诊断时间。

结论 荧光 PCR、RDB、STR 分析结合毛细管电泳技术不可避免会发生 ADO, 在临床上有可能因 ADO 会将正常的胚胎误认为是杂合胚胎, 导致误诊, 也有可能将杂合子的胚胎误认为致病胚胎而影响妊娠率。上述无论哪种情况的发生, 都不会对胎儿或孕妇造成不可挽回的影响。因此, 联合应用荧光 PCR、RDB、STR 分析结合毛细管电泳技术可对地贫家系进行胚胎植入前遗传学诊断。

PU-385

对一个具有早发猝死现象的中国肥厚型心肌病家系的致病基因研究

张梦雨 茅彩萍 周亚峰 杨俊华
苏州大学附属第一医院

目的 对一个具有早发猝死现象的中国汉族肥厚型心肌病 (HCM) 家系进行基因筛查, 寻找与该恶性表型相关的基因突变并进一步探讨其临床及遗传特征。

方法 采集该家系成员的临床资料及外周静脉血。对先证者进行高通量测序。针对所发现的突变位点, 应用 Sanger 测序在其他家庭成员中进行验证。将检测到的基因突变进行致病性分析, 并对突变携带者的基因型与临床表型关系进行初步研究。

结果 ①先证者 (IV-1) 携带 MYL2-p.R58Q 和 MYH6-p.G257E 双基因杂合突变。先证者爷爷 (II-7) 携带 MYL2-p.R58Q, 先证者的奶奶 (II-8) 携带 MYH6-p.G257E 而先证者母亲 (III-6) 未检测到突变。因此推测先证者父亲携带 MYL2-p.R58Q 和 MYH6-p.G257E 双突变。此外, 先证者叔公 (II-5) 亦为 MYL2-p.R58Q 携带者, 但其子即先证者叔叔 (III-4) 未检测到该变异。

②国外已有多篇文献报道 MYL2-p.R58Q 与 HCM 相关, 定义其为致病性变异。在我们所研究的家系中, 携带该变异的先证者 (IV-1)、先证者父亲 (III-5) 及先证者爷爷 (II-7) 均为梗阻性 HCM 患者。先证者于 16 岁时诊断为 HCM 并且因晕厥发作植入 ICD。该家系共有 6 人发生猝死, 分别为先证者父亲 (III-5)、先证者的两个姑姑 (III-7, III-8)、先证者的大姑奶奶 (II-1) 及先证者二姑奶奶的两个女儿 (III-2, III-3)。家系成员发生猝死时的平均年龄仅为 25 岁, 推测该突变可能与早发猝死这一高危表型相关。先证者叔公 (II-5) 携带 MYL2-p.R58Q 但表型正常, 推测该突变具有外显不全的特点。

③先证者 (IV-1)、先证者父亲 (III-5) 及奶奶 (II-8) 所携带的 MYH6-p.G257E 未见既往研究报道, 当前将其定义为临床意义未明的变异。其中仅携带这一突变的先证者奶奶 (II-8) 临床表型正常, 因此无法明确这一变异的致病性。值得注意的是, 先证者 (IV-1) 及父亲 (III-5) 为双基因突变携带者, 相比只携带单一突变的先证者奶奶 (II-8) 及先证者爷爷发病年龄更早, 临床症状更重。推测 MYH6-p.G257E 可能在 HCM 发病机制中起修饰作用。

结论 本次发现的 HCM 致病突变 MYL2-p.R58Q 与高危临床表型相关, 具有早发猝死风险, 预后较差。

PU-386

两例 16 号染色体末端大片段杂合性丢失的遗传学分析

孙义锡 钱叶青 罗玉琴 胡珺洁 俞佳玲 董旻岳

浙江大学医学院附属妇产科医院（浙江省妇女保健院、浙江省妇女医院）

目的 检测 SNP-array 发现的两例 16 号染色体末端大片段杂合性丢失（LOH，loss of heterozygosity）的来源，明确其类型，探索其可能形成机制。

方法 对 1 例孕 20 周无创产前筛查提示 16 号染色体三体，以及 1 例核型为 16 号染色体嵌合三体伴 16 号长臂末端大片段 LOH 流产绒毛组织，行夫妻双方外周血 SNP-array 检测，通过 UPDtool 分析，明确 LOH 来源及类型。

结果 无创 16 号三体病例行羊水穿刺后，羊水核型及 SNP-array 均提示 16 号染色体嵌合三体，同时 SNP-array 发现 16 号染色体短臂及长臂末端分别存在 19.3Mb 及 17.1Mb 的杂合性丢失，UPDtool 分析提示 16 号染色体均为母源性单亲源二体(Uniparental Disomy, UPD)，其两端 LOH 为母源性单亲同二体 (IsoDisomy)，中间余下部分为母源性单亲异二体 (HeteroDisomy)。另 1 例流产绒毛病例与之相似，SNP-array 提示其为 16 号染色体嵌合三体，同时长臂末端存在 21.3 Mb 的 LOH。UPDtool 分析后表明整条 16 号染色体均为母源性 UPD，长臂末端 LOH 部分为母源性单亲同二体，余下部分为母源性单亲异二体。

结论 临床上发现 16 号染色体末端大片段杂合性丢失，应考虑可能是因为三体挽救机制，整条 16 号染色体均为单亲二倍体，同时伴嵌合性三体的可能，遗传咨询时要考虑其存在的风险。

PU-387

PCSK9 基因突变与中国汉族人群糖代谢的相关性研究

栗扬阳 胡承

上海市第六人民医院

目的 PCSK9 是一种分泌型丝氨酸蛋白酶，可导致肝细胞表面 LDL 受体减少，进而使肝细胞对 LDL-C 颗粒清除能力下降，导致胆固醇升高。PCSK9 缺失之所以会带来胆固醇的下降，正是由于 PCSK9 缺失之后，LDL 受体不会被降解，从而保持了对血液中胆固醇分子的极端敏感性，使得血清中 LDL 的水平显著下降。因此携带 PCSK9 突变的患者往往有更低的 LDL 的水平，导致心血管疾病的发病显著降低。但是肝脏对脂质的高吸收可能会导致非酒精性脂肪肝的发生，从而导致糖尿病发病风险的增加。本研究主要探究 PCSK9 外显子区域的遗传变异是否与中国汉族人群糖尿病的发生相关。

方法 本研究招募了 2300 名社区人群，用 illumina 外显子芯片对 PCSK9 外显子区域的遗传变异进行分型，分析遗传变异与脂代谢，糖代谢间的相关性。并通过三年随访队列分析 PCSK9 与糖尿病发病之间的关系 (n=695)。

结果 我们发现 PCSK9 R93C 突变在中国汉族人群中与 LDL 水平 ($P=8.69 \times 10^{-8}$) 和 TC (1.98×10^{-5}) 水平显著相关，但是突变携带者空腹血糖 ($P=0.02$) 和 2 小时血糖 ($P=0.04$) 更低。经过三年随访后，突变携带者血糖恶化的比例为 28.57%，而非携带者为 18.14%，但没有达到统计学意义 ($P=0.18$)。

结论 PCSK9 R93C 突变与中国汉族人群 LDL 水平降低显著相关，但是携带者糖代谢水平更差。

PU-388

Mutational Analysis of the TYR /OCA2 or SLC45A2 Genes in Chinese Families with Oculocutaneous Albinism

袁利娟 吴元明 陈熙慧 林叶
Air Force Medical University

Objective Oculocutaneous albinism (OCA) is a heterogeneous autosomal recessive genetic disorder of melanin synthesis that results in hypopigmented hair, skin, and eyes. The most common type in Asia are OCA1, OCA2 and OCA4, which are caused by mutations in TYR, OCA2 and SLC45A2, respectively. In this study, we aimed to find the mutations in TYR, OCA2 and SLC45A2 in the nonsyndromic OCA patients from China.

Methods Patient genetic study and prenatal genetic diagnosis were both performed in this study. Eighteen non-consanguineous OCA patients involved were subjected to TYR, OCA2 and SLC45A2 gene mutation analysis. Three families were included for prenatal genetic diagnoses. The three genes of all individuals were amplified by polymerase chain reaction (PCR), and examined by Sanger sequencing. The detected Mutations were further analyzed using Mutation Taster, PolyPhen 2 and SIFT software.

Results Sixteen mutations located in the three genes TYR, OCA2 and SLC45A2 from eighteen OCA patients were identified. 11 mutations were identified in TYR gene from fourteen patients, who were diagnosed as OCA1, and one of which was novel (c.1021A>G (p.R341G)). 3 mutations in OCA2 gene from two patients were identified, who were diagnosed as OCA2, and two of the mutations were novel (c.1096_1104del (p.366_368del) and c.1079C>T (p.S360F)), and 2 mutations in SLC45A2 gene from 2 patients were identified, who were diagnosed as OCA4. Among the four prenatally genotyped fetuses, only one carried compound heterozygous mutation (position c.832C>T (p.R278X)) of TYR and became spontaneous abortion, the other 3 carried no mutation and appeared normal at birth.

Conclusion In conclusion, we identified one novel TYR mutation (c.1021A>G (p.R341G)) and two novel OCA2 mutations (c.1096_1104del (p.366_368del) and c.1079C>T (p.S360F)), which expanded the spectrum of OCA. It is the first report that c.1021A>G (p.R341G) and c.1079C>T (p.S360F) mutations were deleterious of OCA, however, the c.1096_1104del mutation was polymorphism. And the prenatal genetic screening in a fetus at risk for OCA might provide vital information for genetic counseling of couples at risk.

PU-389

SNPs in PRKCA-HIF1A-GLUT1 are associated with diabetic kidney disease in a Chinese population with type 2 diabetes

黄艳 金力 胡承
上海市第六人民医院

BACKGROUND It was found that some patients developed diabetic kidney disease with well-controlled blood glucose, while some didn't even they had poor glycemic control. Abnormal intracellular glucose accumulation is the basis of diabetes complications. The entry of glucose depends not only on extracellular sugar content, but glucose transporters. Study has showed that glucose transporter (GLUT1) allele (XbaI-) was associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The association of SNP loci in hypoxia-inducible factor 1 (HIF1A) gene and diabetic kidney disease has been clearly reported. Protein kinase C alpha (PRKCA) inhibitor has been a focus in the research of diabetic kidney disease treatment. What's more, there are some evidences shows that PRKCA、HIF-1A and GLUT1 are located in the same pathway, which is closely related to hypoxic-related kidney injury. So we carry this experiment to

explore the relationship between SNPs in PRKCA - HIF1A - GLUT1 and diabetic kidney disease in Chinese Han people.

METHODS: 2552 participants from Shanghai Diabetes Institute Inpatient Database of Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital were involved in our research. Genotyping of participants were made by MassARRAY Compact Analyzer (Sequenom Company, USA). The data was analyzed by plink、SAS、Haploview and so on.

RESULTS We identified some variants associated with diabetic kidney disease. Rs2246350 (OR=1.249(1.041, 1.499), P=0.0168, *model2*), rs4322580 (OR=1.26(1.051, 1.51), P=0.0124, *model2*), rs2301108 (OR=1.287(1.066, 1.555), P=0.0088, *model2*) and rs79865957 (OR=1.262(1.036, 1.538), P=0.0201, *model2*) in HIF1A were significant associated with diabetic kidney disease. Rs1681851 in GLUT1 also showed significance (OR=1.339(1.007, 1.319), P=0.0090, *model3*). What's more, rs1681851 (beta=4.836(0.763, 8.795), P=0.0168, *model1*) and rs11805176 (beta=-6.928(-13.81, -0.0504), P=0.0485, *model2*) were related to plasma creatinine level. There were also some interactions. The results showed the interactions of PRKCA-GLUT1 in the occurrence of DKD and gender differences in how rs9910578 influenced disease.

CONCLUSION We confirm the association between SNPs in PRKCA-HIF1A-GLUT1 and diabetic nephropathy in Chinese Han people.

PU-390

糖原累积症 Ia 型 163 例的脂代谢现状和治疗分析

张朕杰 邱正庆

中国医学科学院北京协和医院

目的 回顾糖原累积症 Ia 型 (glycogen storage disease type 1a, GSDIa) 患者血脂管理现状, 探索血脂管理目标和降脂药物选择。

方法 回顾性分析 1985 年 7 月至 2017 年 4 月于北京协和医院儿科遗传门诊规律随诊的 163 例基因确诊为 GSDIa 型患者的临床资料。回顾饮食控制、生玉米淀粉治疗、降脂药物治疗前后血脂水平, 回顾高脂血症并发症发生情况, 建议甘油三酯 (triglyceride, TG) 与总胆固醇 (total cholesterol, TC) 的直线回归方程。

结果 163 例 GSDIa 型患者来自 160 个家系, 男 98 例、女 65 例, 初诊年龄为 4 个月~38 岁, 平均 (8.17.2) 岁; 随访时间 0~29 年 (5.75.4) 年。初诊患者脂代谢以甘油三酯升高、总胆固醇升高为特点, 饮食联合淀粉治疗后血脂有改善、但不能控制正常。规律应用贝特类药物治疗 16 例, 治疗后 TC、TG 改善不显著; 规律应用阿托伐他汀治疗患者 18 例, 治疗后 TC、TG 改善显著。1 例患者并发急性胰腺炎, 无缺血性心脑血管事件发生。7/50 颈动脉超声异常, 7/40 例经颅多普勒彩超异常。淀粉治疗患者 TC 与 TG 呈正相关, 存在线性相关; $TG = -2.86 + 1.63 \times TC$ 。

结论 GSDIa 型患者多存在明显血脂代谢异常, 饮食控制、生玉米淀粉联合降脂治疗可维持大部分患者血总胆固醇正常, 血甘油三酯难以控制正常。GSDIa 型患者 TC 和 TG 呈正相关; 建议 GSDIa 型患者的血脂控制以血总胆固醇为主要目标, 允许一定范围内高甘油三酯血症存在。GSDIa 型患者高脂血症的治疗建议选择他汀类药物。GSDIa 患者高脂血症相关并发症需继续监测。

PU-391

一例母体为 8 号三体综合征胎儿的产前遗传学分析

钟银环

广东省妇幼保健院

目的 对一例母体为 8 号三体综合征的胎儿进行细胞与分子遗传学研究, 指导临床妊娠选择。

方法 对一例胎儿的羊水细胞及其母亲的外周血细胞进行 G 显带染色体核型分析、单核苷酸多态性微阵列检测(single nucleotide polymorphism array, SNP array)和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测, 以及母亲的口腔脱落细胞进行单核苷酸多态性微阵列检测(single nucleotide polymorphism array, SNP array), 对 SNP array 的结果进行生物信息学分析。

结果 胎儿的羊水染色体核型为 46,XX, 母亲的外周血染色体核型为 mos 47,XX,+8/46,XX; 胎儿的 SNP array 结果未见异常, 母亲的 SNP array 结果为嵌合型 8 号三体; 胎儿的羊水细胞 FISH 结果为未见异常; 母亲外周血 FISH 结果为嵌合 8 号三体。

结论 8 号三体综合征的母亲也可以生育核型正常的胎儿,妊娠时需进行产前诊断。

PU-392

BBS7 基因新突变导致 Bardet-Biedl 综合征

邢东军 李志清
天津医科大学眼科医院

目的 本课题目的是研究一例 Bardet-Biedl 综合征家系(图 1)的致病基因突变。

方法 根据先证者(图 2-3)眼部及全身表现明确诊断后,运用新一代测序技术(包含 381 个遗传性视网膜疾病致病基因)对该家系的先证者进行高通量测序,经原始数据处理、生物信息学分析初步确定候选致病基因突变;然后通过 Sanger 测序方法对家系进行共分离验证。

结果 通过高通量区域捕获测序,发现先证者的 BBS7 基因突变 c.728G>A (p.C243Y) 和 c.349T>C (p.S117P), 这两个突变位点分别位于两等位基因, c.349T>C 基因突变为新突变, 该突变位点来源于父亲。BBS7 基因突变位点 c.728G>A 已有报道^[1]。

结论 本研究在一例 Bardet-Biedl 综合征家系中找到了 BBS7 基因新发突变位点 c.349T>C, 扩大了该基因的突变图谱。BBS7 基因发生 c.349T>C 突变很可能与 Bardet-Biedl 综合征密切相关。Bardet-Biedl 综合征新突变位点的发现, 对该病的临床诊断和未来基因治疗有重要意义。

PU-393

62 例发育异常儿童染色体芯片检测结果分析

程双喜
东莞市妇幼保健院

目的 了解染色体芯片在儿童发育异常疾病诊断中的应用情况。

方法 对我院 2015 年 3 月~2018 年 10 月 62 例存在不明原因的智力障碍、特殊面容的发育异常、身高低于均值 3 个标准差以上的特发性矮小或小于胎龄儿且出生后生长迟缓持续加重, 或合并多个(2 个或以上)系统的发育异常儿童应用染色体芯片进行检测以明确病因。

结果 62 例发育异常儿童中染色体芯片检测发现异常结果有 45 例(占 72.58%), 发现拷贝数变异 39 例(占 62.90%), 另外发现明确致病的单亲二倍体 2 例(占 3.22%)。其中明确致病性突变的 29 例(46.77%), 发现意义不明的拷贝数变异 10 例(占 16.13%)。

结论 染色体芯片检测有利于儿童发育异常相关罕见病的诊治。

PU-394

单基因病单体型分析联合染色体非整倍体检测在胚胎植入前遗传学检测中临床应用价值评估

李少英 黎青 刘见桥 何文智 何健淳 杜红姿
广州医科大学附属第三医院

目的 本研究通过夫妻双方均为常染色体隐性遗传单基因病杂合突变携带者的家系的胚胎植入前遗传学检测, 评估单基因病单体型分析联合染色体非整倍体检测对胚胎植入前遗传学检测的临床应用价值。

方法 15 对夫妻双方(单基因病杂合突变携带者)及其家系样本(先证者、父母或兄弟姐妹对照样本)通过 AmpliSeq 靶向捕获(特异性扩增单病基因区及其上下游序列)、文库构建、上机测序、数据分析及家系样本与夫妻双方样本进行连锁分析, 获得夫妻双方单体型, 然后通过单基因病单体型分析联合染色体非整倍体检测对 15 个病例的 82 枚囊胚的活检细胞进行检测, 从而获得 82 枚胚胎的基因型和染色体非整倍体结果。

结果 82 枚胚胎单基因病单体型结果: 正常型 27% (22/82), 杂合突变型 49% (40/82), 纯合突变型 24% (20/82); 染色体非整倍体结果: 非整倍体胚胎 44% (36/82); 整倍体胚胎 56% (46/82); 胚胎单基因病型联合染色体非整倍体结果: 患胚 52% (43/82), 可移植胚胎 48% (39/82)。

结论 夫妻双方均为常染色体隐性遗传单基因病杂合突变携带者, 其生育的后代有 1/4 的概率会为该种疾病患胎; 此外, 胚胎中存在高比例的非整倍体胚胎 (44%)。因此, 基于单基因病单体型分析联合染色体非整倍体检测的胚胎植入前遗传学检测对提高单基因病携带者的辅助生殖技术中的胚胎植入成功率和妊娠率有非常高的临床应用价值。

PU-395

生物素-硫胺素反应性基底节病一家系 SLC19A3 基因的 2 个新突变

高敏 黄艳 张开慧 律玉强 董睿 马健 王东 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 生物素-硫胺素反应性基底节病是一种由于细胞内硫胺素缺乏而导致的常染色体隐性遗传病。本研究对 1 例表现为全面发育落后的患儿进行临床和实验室检查以及高通量测序分析, 以明确其遗传学病因。

方法 对患儿进行临床和实验室检查, 并抽取患儿及其父母的外周静脉血, 应用二代目标区域捕获测序技术对患儿进行神经系统疾病相关基因的检测, 对可疑突变位点进行保守性及致病性预测, 并进行患儿及其父母亲的 Sanger 测序验证。

结果 患儿, 男, 9 月, 临床表现为发育迟缓(独坐不稳, 不能区分生熟人, 叫其名字没有反应), peabody 运动发育分别相当于 5、5、3、NA、3、4 月龄, 0-6 岁儿童发育检查报告示中重度发育迟缓。颅脑 CT 示双侧额、顶、颞部蛛网膜下腔略增宽。基因检测示患儿 SLC19A3 基因存在 c.448G>A 和 c.169C>T, 为新发现的突变, 两个突变位置编码的氨基酸为蛋白的保守位点, 运用生物学软件预测具有致病性。

结论 SLC19A3 基因的 c.448G>A 和 c.169C>T 复合杂合突变丰富了 SLC19A3 基因的突变数据库, 该基因复合杂合突变引起生物素-硫胺素反应性基底节病, 可能导致患儿发病。

PU-396

Potential significance of circular RNA in human placental tissue for patients with preeclampsia

赵焕强¹ 马端³ 李笑天¹

1.Obstetrics and Gynecology Hospital Fudan University

2.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

3.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

4.The Shanghai Key Laboratory of Female Reproductive Endocrine-Related Diseases

Background Increasing evidence shows that Circular RNAs (circRNAs) play significant roles in human disease. However, the function of circRNAs in preeclampsia (PE) remains largely unknown. This study aimed to identify the different expression of circular RNAs (circRNAs) in the placental tissues of pregnant women with PE and to provide a new avenue of research regarding the pathological mechanisms of PE.

Methods We collected 40 placental tissues from PE patients and 35 placental tissues. High-throughput sequencing technology was used to analyze the differential expression of circRNAs. qRT-PCR was utilized to validate the selected three differentially expressed circRNAs. Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis of differentially expressed (DE) genes were performed.

Results Differential expression analysis revealed that a total of 20081 and 20228 circRNAs were detected in normal and PE placental tissues, respectively, with 19974 circRNAs overlapping between the two kinds of tissues. With a threshold of p value ≤ 0.05 and $\log_2$ fold change ≥ 1 or ≤ -1 , a total of 361 differentially expressed circRNAs (252 upregulated and 109 downregulated) were identified. Both the volcano blot and hierarchical clustering display a distinguishable circRNA expression profile between PE and normal placental samples. After annotation of these differentially expressed circRNAs to the reference genome, 245 (97.2%) upregulated and 107 (98.2%) downregulated circRNAs were found to be derived from protein-coding exons, while only 7 (2.8%) upregulated and 2 (1.8%) downregulated circRNAs aligned to introns. Further analysis found that a majority of circRNAs, especially the downregulated, consist of two or three exons. In order to get more insights of differentially expressed circRNAs, GO and KEGG pathway analysis were performed to annotate the DECHGs. GO analysis predicted that DECHGs were associated with 2104 terms. The top 20 GO terms included tRNA methylation, MAP kinase activity, microtubule and cellular component organization, with the highest representation of DECHGs. Two hundred and six KEGG pathways were related to DECHGs. The top 20 enriched pathways included Wnt signaling pathway, ubiquitin mediated proteolysis, T cell receptor signaling pathway and Ras signaling pathway, and so on. In the validation phase, two circRNAs, hsa_circ_0002286 and hsa_circ_0000682, were significantly downregulated in PE patients compared with healthy pregnant women ($P < 0.05$).

Conclusions The expression of CircRNA significantly different between placental PE tissues and controls. Moreover, circRNAs may provide new insights into the potential mechanisms underlying the pathophysiology of PE.

PU-397

一例误诊为低钾性周期性麻痹的 Gitelman 综合征的临床和基因分析

高敏 郎琼 张开慧 律玉强 马健 金瑞峰 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 是一种常染色体隐性遗传的肾小管疾病, GS 患者的表型具有多样性, 部分可仅表现为乏力等症状, 容易被忽略或误诊。本研究对一例怀疑低钾性周期性麻痹的患儿进行临床和基因分析, 明确诊断和遗传学病因。

方法 对 1 例 15 岁无明显诱因出现乏力的患儿进行临床和实验室检查, 并抽取患儿及其父母的外周静脉血, 应用新一代目标区域捕获测序技术对患儿进行临床外显子组的检测, 对可疑突变位点进行患儿及其父母的 Sanger 测序验证。

结果 患儿, 男, 无明显诱因, 突然出现乏力, 不愿活动, 伴下肢疼痛, 可独立行走, 蹲起困难, 无醉酒步态, 基底不宽。既往史: 半年前因低钾性麻痹在外院住院 11 天。实验室检查血钾低 2.65-3.34 (3.6-5.2mmol/L), 血镁正常 0.77-0.87 (0.7-1mmol/L), 颅脑 MRI 平扫未见明显异常, 彩超: 双肾、输尿管、膀胱、腹膜后、肾上腺区扫查未见明显异常。脑电图示正常儿童脑电图。心电图: II、III、aVF 呈 qR 型, $q>1/4R$, U 波增高。基因检测示 *SLC12A3* 基因存在 c.179C>T 和 c.539C>A 复合杂合突变, 诊断为 Gitelman 综合征。

结论 儿童出现低钾血症需注意 Gitelman 综合征, 其易与其低钾性疾病相混淆, 基因检测有助于明确诊断。

PU-398

A Case of Congenital Isolated adrenocorticotrophic hormone Deficiency Caused by Two Novel Mutations in the *TBX19* Gene

孔玮晶² 孟岩¹

1.Beijing friendship hospital capital medical university 2.Chinese PLA general hospital

Objectives Congenital isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency (CIAD) is a rare disorder, characterized by severe hypoglycemia, which can result in 20% mortality in the neonatal period if misdiagnosis. Here, we report the case of a boy with CIAD caused by two novel *TBX19* mutations.

Methods The patient who visited our hospital with recurrent hypoglycemia and seizure more than 2 years. Laboratory and genetic testing were performed.

Results A 2.6-year-old boy hospitalized many times because of recurrent hypoglycemia. On initial physical examination, the boy showed special appearance and sign of growing fast ($\geq P97$). Laboratory investigations revealed low level of ACTH and cortisol in plasma. Anterior pituitary hormone concentrations, except thyroid-stimulating hormone, were normal. Molecular data showed compound heterozygosity for two novel mutations in the *TBX19* gene. c.205C>T was from mother and fragment deletion was from father. Hydrocortisone replacement therapy is effective.

Conclusions We reported two novel mutations, expanding the mutation spectrum of this disorder, in the *TBX19* gene in a CIAD patient who presented with special appearance, sign of growing fast and thyroid-stimulating hormone derangement. In addition, for avoiding misdiagnosis, criterion for ACTH and cortisol detection of CIAD should be found.

PU-399

家族性扩张型心肌病致病基因与临床表型关系的研究

张梦雨 茅彩萍 周亚峰 杨俊华

苏州大学附属第一医院

目的 对扩张型心肌病（DCM）患者进行全外显子测序，探索致病基因突变并总结基因型与临床表型关系，以期对临床诊治 DCM 提供参考依据。

方法 纳入于苏州大学附属第一医院心内科就诊的扩张型心肌病先证者 5 例，采集临床资料（病史、体格检查、心电图、超声心动图）并获取其外周静脉血进行全外显子测序。对测序结果阳性的先证者进一步进行家系调查并对家系中的其他成员的特定基因进行 Sanger 测序。将检测到的基因突变进行致病性分析，并对致病突变携带者的基因型与临床表型关系进行研究。

结果 ①2 个家系的先证者携带双基因杂合突变，分别为 TNNT2-p.R196W 和 TTN-p.S19174F、LMNA-p.R189W 和 TTN-p.K33483E；其中 TNNT2 和 LMNA 突变国外已有报道，为疑似致病性变异；2 个 TTN 错义突变为新发现的临床意义不明的变异；②1 例先证者携带 DMD 基因的剪接位点突变 c.10262+1G>A，为新发现的 X 连锁隐性遗传的致病性变异；③2 个家系的先证者分别携带 TTN-p.R22677Kfs*5 和 LMNA-p.Y359X，两者均为新发现的造成蛋白质截短的疑似致病性变异。

结论 5 个家系均检出 DCM 相关突变，涉及 TTN、LMNA、TNNT2 和 DMD 四个基因。①本次研究发现 LMNA 突变与传导系统疾病相关，大部分突变携带者表现为心力衰竭伴传导阻滞，其中截短突变 p.Y359X 携带者猝死率高，预后差，而错义突变 p.R189W 携带者表型具有异质性，但大多数突变携带者发病晚，预后较好；②TTN 截短突变 p.R22677Kfs*5 携带者左室收缩功能重度减退，心衰症状较重，而 TTN 错义突变发生率高但多为临床意义不明的变异，且常伴随其他致病突变存在。因所研究的家系较小，致病作用目前尚未明确；③DMD 突变携带者发病早，病情进展快，有猝死家族史；④TNNT2 突变的临床表型异质性大，与国外的报道相比，我们发现的 p.R196W 携带者临床表型恶性程度低，预后较好。

PU-400

G6PD Deficiency Genotyping for Neonates in Ningbo Area

潘婕雯 庄丹燕 王飞 李海波

Ningbo women and children's hospital

To determine the cutoff value of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and the distribution of G6PD genotypes in neonates in Ningbo, 82233 neonatal blood samples were measured to determine G6PD activity and the positive samples were furthermore genotyping detected by a method of Taqman probe based real-time PCR. 445 samples were confirmed as G6PD deficiency, and 17 types of G6PD mutations were found, including 11 single site and 6 complex mutations, in which 1376G>T, 1388G>A and 1024C>T mutations were the most. According to the significantly sexual differences of G6PD activities, we considered cut-off value to be 2.35 U/gHb for male and 3.65 U/gHb for female. Furthermore, G6PD activities were obviously varied from 4.61 to 6.02 U/gHb in different seasons ($P<0.0001$). G6PD deficiency screening is important for neonatal G6PD deficiency. We considered that the combination of gene detection and enzyme activity measurement could be a potential efficient method for G6PD deficiency screening.

PU-401

利用高通量测序发现一例 SLC26A4 基因嵌合突变携带者

赵秋棱 谭博 彭卫华 包中伟 王雪刚 王翠翠 卢宇 袁慧军
陆军军医大学第一附属医院

目的 研究中发现一例耳聋患者其致病原因为 SLC26A4 基因 c.919-2A>G/c.1149+1G>T 复合杂合突变, 在对其父母进行 Sanger 验证时发现, c.919-2A>G 突变来自父亲, c.1149+1G>T 突变来自母亲, 但母亲 c.1149+1 位点存在 G、T、A 三个碱基杂合的情况。为了进一步探究母亲该位点的情况, 我们对母亲进行了高通量测序检测。

方法 采集母亲的外周血并提取 DNA, 采用本中心设计的遗传性耳聋 panel 测序试剂盒进行文库构建, 试剂盒涉及遗传性耳聋常见耳聋基因, 其覆盖 GJB2、SLC26A4、12S rRNA、MYO15A、MYO7A 五个基因的外显子以及外显子内含子交界区 20bp 以内范围, 使用 Hiseq X10 进行测序。

结果 测序结果显示 c.1149+1 位点表现为 51%G、30%T、18%A, 提示母亲为嵌合体突变携带者。

结论 高通量测序能准确检测母亲的 c.1149+1 位点发生 G>T 突变 (30%) 和 G>A 嵌合突变 (18%), 其 c.1149+1G>T 位点遗传至患儿并导致其耳聋, 提示我们对嵌合位点还需要进一步研究, 以便为产前诊断和胚胎植入前诊断提供指导。

PU-402

以呼吸心跳骤停为突发表现的丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症一例及研究进展

吴莫龄 谢红波 金萍 刘纯义 许锦姬 罗勇 吴璇
深圳市宝安区妇幼保健院

目的 报道 1 例丙酮酸脱氢酶复合缺乏患者的临床、影像学特点及基因特点, 并结合相关文献进行复习。

方法 对 1 例 2017 年以心跳呼吸骤停为主要表现的丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症患儿的临床特征、影像学资料进行总结, 以“丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症”“PDHA1”为关键词, 查阅 PubMed 数据库、中国知识基础设施工程 (CNKI) 数据库、万方数据库建库至 2019 年 1 月相关文献, 对国内 2006 年至今的病例报道文献进行总结。

结果 先证者男, 2 月 10 天, 感染后出现呼吸困难、突发心跳呼吸骤停, 伴高乳酸血症, 难以纠正的代谢性酸中毒。头颅 MRI 检查提示 1) 双侧大脑基底节区异常信号, 符合 Leigh 病影像学改变; 2) 左侧室管膜下少许出血。脑电图提示异常放电。抽取静脉血送广州金域医学检验中心进行基因分析。线粒体病相关基因检测提示 PDHA1 基因存在 c.1132C>T,p.Arg378Cys 半合突变。出院后给予维生素 B、左卡尼丁等治疗, 患儿于 1 岁死亡。

结论 丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症多以神经系统症状起病, 以心跳呼吸暂停为突发表现的报道更为罕见, 及时呼吸机支持能暂时挽救生命, 为原发病治疗争取时间, 但最终预后差, 病死率高。PDHA1 c.1132C>T,p.Arg378Cys 变异是其致病原因。

PU-403

常染色体 STR 基因座检出三带型等位基因的遗传分析

马迪 胡玉华 林玉梅 高慧 王丽娟 聂锐 郭辉 张阮章 王沙燕
深圳市人民医院

目的 通过大样本数据探究亲子鉴定中三带型等位基因的频率和遗传学特点。

方法 用 Chelex 法提取 17517 宗亲子鉴定案例中 47018 个体的 DNA, 通过 PowerPlex16 或 PowerPlex21 试剂盒进行复合荧光 PCR 扩增, 产物经遗传分析仪电泳后进行 STR 分型。出现三等位基因峰型的案例再用 Sinofiler 或华大炎黄试剂盒复查验证。根据 STR 分型数据, 对所有检出的三带型等位基因频率进行统计分析。

结果 在 17517 例鉴定案例中, 共检出 22 例三带型等位基因现象, 总检出率为 0.047%。其中 D21S11 检出率为 0.015% (7/47018)。Penta D 和 D6S1043 的检出率分别为 0.011% (5/47018), 0.006% (3/47018)。此外, Penta E、D7S820、FGA、TPOX 和 D8S1179 均检出 2 例, D18S51、vWA、CSF1PO、D13S317 和 D16S539 均检出 1 例。在 22 例三带型案例中, 其中 13 例两个峰的峰高之和约等于另一个峰 (type1 型), 9 例三个峰的峰高基本一致 (type2 型)。遗传分析发现其中 5 例同时检出 D21S11 和 PentaD 基因座突变, 考虑为 21 三体综合征。

结论 亲权鉴定过程中三带型等位基因虽少见, 但对鉴定结果的准确性具有重要意义, 需用不同试剂盒验证。若怀疑为三体综合征或嵌合体, 应结合临床表型、染色体核型分析或测序结果进行综合判断。

PU-404

Changes of CYP26 Family in Preeclampsia

龚莉莉¹ 李笑天¹ 马端³

1.Obstetrics and Gynecology Hospital Fudan University

2.The Shanghai Key Laboratory of Female Reproductive Endocrine-Related Diseases

3.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

4.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

Background and Objects Preeclampsia is a multisystem disorder of pregnancy, which affects 3–10% of pregnancies and causes >50,000 maternal deaths annually. The most famous theory of preeclampsia was the “two stage theory”. A poorly perfused placenta (Stage 1) produces factor(s) leading to the clinical manifestations of preeclampsia (Stage 2). CYP26 is a member of Cytochrome P450 (CYP450) family, which are thought to be the most important metabolizing enzymes for human beings. CYP26 family regulates the cellular level of retinoic acid which is involved in regulation of gene expression in both embryonic and adult tissues. CYP26-dependent retinoid acid may regulate vascular function, inflammation, and angiogenesis in preeclampsia. Investigation of the role of CYP26 in the disease of preeclampsia is of great importance.

Methods and Results We performed RNA seq of placenta from 5 mild preeclamptic women, 5 severe preeclamptic women and 5 women with normal pregnancies. CYP26A1 was found to up-regulated more than 1.3-fold and $P < 0.05$ in the preeclamptic group as compared to control group. RT-PCR was employed to confirm the significant upregulation in CYP26A1 and CYP26B1 between preeclampsia (N=25) and normal pregnancies (N=25). The reanalysis of GSE75010 from GEO was in keeping with our results. Immunohistochemistry localized CYP26A1 and CYP26B1 in trophoblastic villi. Stimulating a trophoblast-derived cell line with the preeclampsia-associated cytokine, tumor necrosis factor- α , enhanced CYP26A1 protein expression. Loss-function assays indicated that overexpress CYP26A1 and CYP26B1 significantly affected cell proliferation, migration in vitro.

Conclusions Our data implicate that CYP26 family upregulated significantly in preeclampsia. They may play an important role in the pathogenesis of preeclampsia. CYP26 family would become a potential target in the treatment of preeclampsia.

PU-405

HGSNAT 基因新突变致非综合征型视网膜色素变性一家系

龙艳玲¹ 孟晓红¹ 李世迎¹ 任佳云¹ 李莎¹ 刘勇¹ 阴正勤¹

1.陆军军医大学（第三军医大学）附属西南医院眼科

2.视觉损伤与再生修复重庆市重点实验室

目的 报告一 HGSNAT 基因新突变致非综合征型视网膜色素变性的家系患病临床特征。

方法 对先证者和家系患者进行眼科检查，并排除全身合并情况。通过靶向二代测序筛查先证者及其家系成员视网膜变性相关致病基因，Sanger 测序对其基因变异进行验证。分析家系患者的致病基因突变和临床表型。

结果 先证者裴 xx，女性，34 岁，因“双眼视物不见 7 年”来我院就诊。双眼矫正视力手动。双眼前节未见明显异常。双眼眼底视网膜大量骨细胞样色素沉着，血管变细，视盘蜡黄。FERG 未引出波形，双眼视野仅存视岛。家中姐姐患病，眼科检查显示眼底后极部环形骨细胞样色素沉积，FERG 检测未引出各波波形，未检测到可见视野。先证者和患者均未伴随智力下降和多动症状，父母非近亲结婚。基因检测显示先证者和家系患者 HGSNAT 基因存在复合杂合新突变，分别来源于父母双方。

结论 HGSNAT 基因突变致非综合征型视网膜色素变性是十分罕见的。本研究中发现的 HGSNAT 的新突变和表型扩大了突变相关的表型和基因突变谱，揭示了 HGSNAT 在人类视网膜中的重要作用。

PU-406

Hunter for disease 一个注释基因和疾病关系的中英文信息平台

贺权泽

苏州市立医院

目的 通过整合、归纳、整理以及翻译，目前基因检测领域常用专业数据库，使其相互关联，形成一个结构化的有机整体。通过专业的数据来源，灵活的查询方式，一体化的信息整合、中英文兼容显示风格，为国内外遗传咨询、产前诊断从业者提供一个永久免费的描述基因与疾病关系的中英文信息平台。

方法 数据库通过整合当前在遗传诊断领域的专业知识数据库和专业数据库信息，包括 Uniprot、DGV、HPO、ClinVar、ClinGen、ExAc 等。利用各个数据库间的交叉信息，实现信息的关联和整合。根据临床实际需要，建立一套简单且灵活的查询方法，用以满足实际工作的需要。目前可以单独根据基因名、基因在染色体中的地址和位置、以及临床症状及表型进行查询，或对以上的条件进行联合查询。尤其针对临床症状，数据库可以支持多个临床表型联合模糊查询。检索结果以结构化的形式显示基因与疾病的关系。内容主要包括疾病的定义、表型、涉及的基因，以及该基因的致病方式，以及每个基因中包含的突变和每个突变的危害程度评估，还整合了目前基因诊断中常有的预测工具。更为重要的是，数据库内容全部汉化，支持中文查询以及检索结果中文显示，以提高一线工作者的阅读效率。

结果 目前数据中已经收录 4100 多个致病基因，完整的 HPO 信息，ClinGen 评估信息（2018）、ClinVar 突变信息，ExAc 中相关信息。疾病信息和表型信息（HPO）已全部汉化，并且大部分完成人工校对，访问地址：www.dhunter.tk

结论 Hunter for disease 是一个快速、便捷、专著于描述基因于疾病关系的信息平台。

PU-407

TWINK 基因新发变异位点致进行性眼外肌麻痹一家系研究

霍晓东

河南省人民医院

目的 探讨一个进行性眼外肌麻痹家系的临床表现及遗传学分析，确定致病基因。

方法 对一个成年发病的进行性眼睑下垂病人进行临床眼科学检查及家系分析，采用目标序列捕获方法进行高通量测序分析，应用 sanger 测序法对发现的疑似致病变异进行确认及家系成员验证。

结果 高通量测序检测发现先证者 TWINK 基因 c.1346T>A 错义杂合变异，为引起常染色体显性遗传进行性眼外肌麻痹（autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia ,adPEO）的致病原因，本病特点为骨骼肌多重线粒体 DNA 丢失，常见临床症状为成年后出现眼外部肌肉无力和运动受限，部分患者可能伴有远端肌无力，共济失调、周围神经病变、心肌症、白内障和内分泌功能紊乱等症状。与先证者症状类似的母亲和舅舅均携带此变异。

结论 综合患者临床症状和分子遗传学检测结果，TWINK 基因 c.1346T>A 杂合变异为该眼外肌麻痹家系的致病原因。

PU-408

GM1 神经节苷脂累积病 1 例患儿临床及遗传学分析

毛晓健 卢致琨 盛慧英 赵小媛 苏雪莹 卢昕烁 黄永兰 刘丽 曾春华
广州市妇女儿童医疗中心

目的 总结 1 例 GM1 神经节苷脂累积病患儿临床诊疗经过及遗传学特点。

方法 总结该病例的临床表现和诊治经过，并进行白细胞溶酶体酶活性检测，分析临床特点；进行 β -半乳糖苷酶-1(GLB1)基因突变检测，分析遗传学特点

结果 （1）临床特点：出生后 4 月起病。发现智力和运动发育明显落后，伴有全身肌张力低下，肝脾肿大，Mongolian 斑，头颅磁共振成像(MRI)表现髓鞘形成不良。诊断肝功能不全和精神运动发育迟缓并治疗半年余。症状逐渐加重。1 岁时不会抬头，不能翻身和独坐。全身 Mongolian 斑增多。反复肺炎和抽搐发作。检测患儿溶酶体酶活性检测提示 GLB 活性显著低于正常值。（2）遗传学特点：检测 GLB1 基因发现复合杂合突变：c.1294delC (p.Leu432Serfs) 和 c.443G>A (p.Arg148His)，其中 c.1294delC (p.Leu432Serfs)为新突变。

结论 本研究确诊婴儿危重型 GM1 神经节苷脂累积病 1 例，发现 1 种 GLB1 未报道新突变，扩大了 GLB1 突变谱，为患儿家庭提供准确的遗传咨询及产前诊断。

PU-409

低深度全基因组测序检测以甲减起病 Williams-Beuren 综合征一例

金萍 杨幼波 胡文沐 莫朝晖 张勤
中南大学湘雅三医院

目的 探讨 1 例不明原因智力低下、生长发育迟缓并甲状腺功能减退的 5 岁男性患儿的临床表型和遗传学病因。

方法 用常规 G 显带技术分析患儿及其父母外周血染色体核型，之后应用全基因组外显子检测及低深度全基因组测序技术 (low-coverage massively parallel CNV sequencing, CNV-seq) 对患儿进行全基因组扫描及染色体拷贝数变异分析。

结果 患儿染色体核型为 46, XY, 正常男性。患儿父母染色体均为正常核型。全外显子基因检测患儿在外显子水平未发现明确的和疾病相关的致病性突变，但在 chr7: 72, 643, 538-74, 148, 369 区域疑似存在杂合缺失变异。CNV-seq 检测发现患儿在 7q11.23[GRCh37/hg19](72,590,362-74,149,104)区域存在大小为 1.56 Mb 的杂合性缺失 (见图 1D)，缺失区域中含 24 个 OMIM 基因，经查阅数据库，发现该缺失与 WBS 有关。其母检出 1 处染色体异常：Dup(16p11.2)[GRCh37/hg19](33,923,333-34,183,059) X3，片段大小：0.26 Mb，经相关文献及数据库检索发现：Dup(16p11.2)在正常人染色体拷贝数变异多态性数据库中有收录，提示为良性 CNV 改变。其父及其兄染色体 CNV-seq 检测均未见明显异常，提示该缺失发现为一新发缺失。

结论 本研究用 CNV-seq 技术确诊了一例以甲减起病的 Williams-Beuren 综合征患儿。对于儿童甲减合并其他系统性疾病，尤其有特殊面容、心血管畸形、智力发育迟滞者应进行 Williams-Beuren 综合征的遗传筛查。CNV-seq 技术对于染色体拷贝数变异检测有较大的优越性，有望在将来的临床遗传检测中将发挥更大的作用。

PU-410

SLC16A11 基因多态性通过影响血脂和肥胖参与 2 型糖尿病的发生

许波 金力 胡承 贾伟平
上海市第六人民医院

目的 SLC16A11 基因是溶质载体家族 16 的成员，与肝脏的脂质代谢密切相关。既往一项针对墨西哥和拉丁美洲人群的 GWAS 研究发现在 SLC16A11 基因编码区的 5 个连锁单核苷酸多态性 (SNP) 位点与 2 型糖尿病的发生存在显著相关性，其中 4 个 SNP 涉及 SLC16A11 蛋白的 4 个氨基酸位点突变。本研究旨在分析 SLC16A11 基因多态性与中国人汉族人群糖脂代谢的关系。

方法 从上海糖尿病研究数据库入选 3410 名糖耐量正常者，完成人体基本参数测量及口服糖耐量等糖脂代谢相关指标的收集。应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱的方法 (MassARRAY) 对 SLC16A11 的 5 个连锁的 T2DM 易感位点中的 2 个单核苷酸多态位点 (rs117767867, rs13342692) 进行基因型检测，并通过多元线性回归和逻辑回归对 SLC16A11 基因多态性与中国汉族人群糖脂代谢及肥胖的相关性进行分析。

结果 SLC16A11 基因的 rs117767867、rs13342692 位点和空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白及胰岛素分泌均无显著相关性。然而，分析 SLC16A11 与脂代谢相关性后发现，rs117767867、rs13342692 位点均与血清总胆固醇水平相关 ($p=0.03$)。此外，SLC16A11 基因还和肥胖存在相关趋势 ($OR=0.79, 95\% CI=0.61-1.03, P=0.08$)，rs117767867 位点的 A 等位基因和 rs13342692 位点的 G 等位基因是肥胖的风险等位基因。

结论 本研究结果显示，SLC16A11 基因可能是通过影响血脂和肥胖参与 2 型糖尿病的发生。

PU-411

低胰岛素低酮低脂肪酸性低血糖伴偏身肢体肥大 1 例 合并文献复习

杜牧 陈晓波 宋福英
首都儿科研究所附属儿童医院

目的 对 1 例低胰岛素低血酮低脂肪酸性低血糖伴偏身肢体肥大女童进行临床及基因分析，并结合以往文献报道进行临床及基因结果的对比，为 AKT2 基因突变所致的低胰岛素低酮低脂肪酸伴偏身肢体肥大这一少见病提供临床及基因资料。

方法 详细收集首都儿科研究所 1 例低胰岛素低酮低脂肪酸性低血糖伴偏身肢体肥大患儿的临床资料，并提取外周血进行患儿及父母的全外显子基因检测。通过文献复习了解本病的临床特征。

结果 患儿，女，1 岁 3 个月，因“乏力 1 月，发现低血糖半天”就诊。患儿左右下肢不对称，右侧肢体肥大，低血糖发作时血胰岛素、D-3 羟丁酸、尿酮体水平均降低。全外显子基因检测显示患儿具有 AKT2 基因 C.49G>A (p.E17K) 杂合突变，疑似嵌合，C.49G>A 为文献报道的已知变异。结合文献复习国外确诊 AKT2 所致低胰岛素性低血糖伴偏侧肢体肥大共 4 例，均为嵌合型突变。

结论 以低血糖就诊的患儿，如伴有低胰岛素、低酮、低脂肪酸及偏深肢体肥大等表现需注意 AKT2 基因突变所致，明确诊断依赖于 AKT2 基因检测。

PU-412

一个中国大陆 SCA 家系提出的疑问

江泓² 王普之¹ 陈召¹ 彭云¹ 万林林¹
1. 神经退行性疾病湖南省重点实验室 2. 中南大学湘雅医院

目的 随着新一代测序技术的迅速发展，已被用于包括 CCDC88C、TRPC3、CACNA1G、MME、GRM1、FAT2、PLD3、PUM1 等一些 SCA 亚型的致病基因的鉴定。2014 年 Ho Tsoi 等通过全外显子测序发现了一种 SCA 新的致病基因 CCDC88C。我们通过对中国大陆一个 SCA 家系基因检测结果的分析，进一步探讨 CCDC88C 在 SCA 病人中的致病性。

方法 我们通过毛细管电泳对 SCA 先证者进行 CAG 动态突变的检测，进一步通过全外显子测序检测先证者的致病基因。通过 Sanger 测序验证全外检测到的变异，并且同时对家系其他成员进行验证。

结果 CCDC88C 的一个点突变在作者报道的家系中完全符合家系共分离，具有高度保守性，并且体外细胞实验进一步证实了变异的致病性。然而在我们发现的一个 SCA 家系中，先证者排除了 CAG 动态突变后，进一步型全外显子测序，发现了同样样的点突变，进一步检测家系中其他成员，先证者健康的大哥携带同样的变异，患病的三哥、四哥未携带报道变异。上述变异在我们报道家系中并不符合家系共分离。

结论 CCDC88C 对 SCA 的致病性有待进一步研究，新一代测序显著促进了遗传变异的检测，但是在确定一个疾病新的致病基因时，需要多个家系的遗传学证据支持，并且需要比较完善的功能学实验验证，已排除假阳性。

PU-413

GP2 基因多态性与中国汉族人群糖脂代谢的关联研究

张蓉 胡承
上海市第六人民医院

目的 胰腺腺泡细胞主要发挥着分泌消化酶的作用，同时具有被转化为分泌胰岛素的胰岛 β 细胞的潜能，而 GP2 基因在胰腺腺泡细胞的分化中发挥着重要的作用。近期一项纳入了四个全基因组关联研究（GWAS）的 meta 分析发现新发现了 GP2 基因的 rs78193826 位点与日本人的 2 型糖尿病（T2DM）的发生相关，该位点位于 GP2 的编码区，其少数等位基因频率在欧裔人群中远低于日本人群。本研究旨在分析 GP2 基因的 rs78193826 位点的多态性与中国汉族人群糖脂代谢的相关性。

方法 纳入 3410 名糖耐量正常的上海社区人群，完成人体基本参数测量及口服糖耐量试验（OGTT）等糖脂代谢相关指标的检查。应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱的方法对 rs78193826 位点进行基因型检测并运用多元线性回归模型分析该位点与糖脂代谢的关系。

结果 上海社区糖耐量正常人群 rs78193826 位点的少数等位基因频率（MAF）为 0.08735，与日本人群一致。然而该位点与空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、胰岛素等糖代谢相关指标并无显著相关性。此外，该位点基因型与体重指数（BMI）、皮下脂肪面积（SFA）、内脏脂肪面积（VFA）、血脂（胆固醇、甘油三酯）等脂代谢指标也无明显关联。

结论 本研究提示，不同于日本人群，GP2 基因多态性与中国汉族人糖脂代谢性状并无显著相关。

PU-414

Cytotoxic chemotherapy for familial adenomatous polyposis (FAP) associated desmoid tumor (DT)

赵子夜 于恩达 徐晓东
Shanghai Changhai Hospital

Objective Familial adenomatous polyposis (FAP)-associated desmoid tumor (DT), which is located in the abdominal cavity, is the second leading death cause in FAP patients. Treatments for DTs including surgery, NSAIDs and hormonal agents are not always effective. The aim of this study was to analyze the outcomes of cytotoxic chemotherapy for DT in Chinese FAP patients.

Methods We retrospectively reviewed the data of 64 FAP patients who received treatment in our department between 2016 and 2019. We identified 4 patients with DTs in which the tumors were located in abdominal cavity, and all these people received cytotoxic chemotherapy (dacarbazine and epirubicin) because surgery could not be adopted and other agents had failed.

Results The patients included one man and three women, whose ages were 27 to 54. They had all received prophylactic colectomy and one of them had cancerization within polyps. Two of them had surgeries for extra-abdominal DTs, but intra-abdominal DTs occurred after that. The other two patient had intra-abdominal DTs in the beginning, and all of them had stage IV diseases according to Church's classification. After the failure of NSAIDs or hormonal therapy, the cytotoxic chemotherapy (dacarbazine and epirubicin) was finally adopted. The tumors all stayed stable or shrunk after three cycles of the chemotherapy, which was associated with a disease control rate of 100%. After a median follow-up period of 18.0 months, all the four patients are alive, and the tumors have been controlled well.

Conclusion Our findings will provide clues that may help physicians in selecting the optimal strategy for this rare disease.

PU-415

A novel homozygous CDHR1 mutation in a Chinese family with autosomal recessive retinitis pigmentosa

甘丽 龚波

The Key Laboratory for Human Disease Gene Study, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China

Purpose Retinitis pigmentosa (RP), the most common cause of hereditary retinal diseases, is characterized by progressive loss of retinal photoreceptor cells. The purpose of this study was to identify the disease-causing gene in a Chinese family with autosomal recessive retinitis pigmentosa (arRP) and to further reveal the potential genetic basis of RP.

Methods A three-generation Chinese arRP family (RP-2373), consisting of three affected siblings and ten unaffected family members, was recruited in this study. All participants underwent complete ophthalmic examinations, including best-corrected visual acuity (BCVA), visual field testing, fundus photography and electroretinography (ERG). Whole exome sequencing was performed on patients to identify causative genes, and Sanger sequencing was used to confirm the mutations identified in all family members and 2010 unrelated controls.

Results A novel homozygous nonsense mutation, p.Q411X, in the Cadherin-Related Family Member 1(CDHR1) gene was identified in the proband and her two affected sisters in the RP-2373 family. The p.Q411X mutation was heterozygous or absent in unaffected family members, and was not present in 2010 unrelated controls. Our result showed a complete co-segregation of the CDHR1 mutation with RP in the family.

Conclusions Our study identified a novel homozygous CDHR1 mutation in a Chinese arRP family, which expanded CDHR1 mutation spectrum of RP in the Chinese population and may provide new clues for the pathogenesis of RP.

PU-416

Functional analysis of candidate genes in 10p15.3 microdeletion syndrome implicates DIP2C deficiency in congenital heart defects

夏宇¹ 吴岳恒¹ 黄曙方¹ 王永化¹ 陈少贤⁴ 杨永超³ 庄建³ 李萍¹

1.Prenatal Diagnosis Center; Guangdong Provincial People's Hospital; Guangdong Academy of Medical Sciences; Guangdong; China

2.Department of Cardiovascular Surgery of Guangdong Provincial Cardiovascular Disease Institute; Guangdong Provincial People's Hospital; Guangdong Academy of Medical Sciences; Guangdong; China

3.Guangdong Provincial Key Laboratory of South China Structural Heart Disease; Guangdong Provincial People's Hospital; Guangdong Academy of Medical Sciences; Guangdong; China

4.Department of Obstetrics and Gynecology; Guangdong Provincial People's Hospital; Guangdong Academy of Medical Sciences; Guangdong; China

5.Research Department of Medical Sciences; Guangdong Provincial People's Hospital; Guangdong Academy of Medical Sciences; Guangdong; China

OBJECTIVE Recurrent 10p15.3 microdeletion syndrome is a rare multisystem disorder and characterized by abnormal facial features, global developmental delay (DD) /intellectual disability (ID), short stature, hand/foot malformation, and congenital heart defects (CHDs). However, the gene that contribute to cardiac phenotypes remains unclear. We explore the genetic cause of CHD underlie 10p15.3 microdeletion.

METHODS We report one male proband present a distinctive facial appearance, heterotropia, global DD, congenital talipes equinovarus (CTEV) and atrial septal defect (ASD), who had *de novo* 6.44 Mb microdeletion overlapping 10p15.3.

RESULTS We narrow the DIP2C as putative CHD candidate gene by review of the literature and candidate gene functional analysis. Antisense morpholino oligonucleotide (MO)-mediated knockdown *dip2ca* function in zebrafish results in developmental defects, which consistent with the range of 10p15.3-associated human phenotypes: decreased body length, craniofacial malformations, and heart defects, including displayed a linear heart tube, looping defects, pericardial edema and arrhythmia. Co-injection of wild-type *dip2ca* mRNA with *dip2ca* MO partly rescued these defects. Transcriptome analysis revealed the expression of the zebrafish *atp2a1l* and *slc8a1a* were decreased, while *etv2* and *foxj1a* were increased in the *dip2ca*-MO zebrafish, which were associated with cardiac development.

CONCLUSIONS This study expands the pathogenic gene in the recurrent 10p15.3 microdeletion, and further suggests the role of DIP2C in heart development, especially the cardiac looping.

PU-417

KIAA0586 基因突变引起 1 例 Joubert 综合征 23 型临床及遗传学分析

张锦航 张开慧 律玉强 高敏 马健 王东 盖中涛 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 Joubert 综合征 (Joubert syndrome) 是一种较为罕见的常染色体隐性遗传病, 具有典型的影像学特征“白齿征” (小脑蚓部发育不良) 并伴神经病学特征, 包括呼吸方式调节障碍、发育迟缓等。本文对 1 例疑似 Joubert 综合征患儿进行临床及遗传学分析, 明确诊断。

方法 对患儿进行临床检查和遗传学分析, 采集患儿及家系的外周血, 利用试剂盒提取 DNA, 应用高通量测序技术对患儿进行外显子捕获检测, 对突变位点进行 Sanger 测序验证, 用生物学软件对新发突变进行致病性分析。

结果 患儿, 女, 自幼生长发育落后, 11 月双手不能支撑, 独坐不稳, 四肢肌张力低下, 颅脑 MRI 显示小脑上脚呈“磨牙”样改变, 提示小脑蚓部缺损。测序发现患儿 KIAA0586 基因存在复合杂合突变: c.1743-2A>G 和 c.734C>T(p.P245L), 均为未报道的变异, 分别来自母亲和父亲。根据 ACMG 指南对两突变位点进行致病性分析, c.1743-2A>G 影响 mRNA 剪切为疑似致病性突变、c.734C>T(p.P245L) 为临床意义未明。

结论 结合文献、数据库及临床表现, 该患儿可能为 KIAA0586 基因复合杂合突变引起的 Joubert 综合征 23 型, 这是国内首例 KIAA0586 基因突变导致 Joubert 综合征的报道, 对探讨 KIAA0586 基因突变致病机制, 研究基因型-表型相关性和指导疾病诊疗有重要意义。

PU-418

Novel genotypes and phenotypes among Chinese patients with Floating-Harbor syndrome

张淑杰 沈亦平 陈少科 覃海松 袁海明 皮亚蕾 杨玉 黄慧 李桂梅 孙妍 汪志华 马华梅 付晓玲 周廷 王剑 张会丰
Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region

Background Floating-Harbor syndrome (FHS) is a rare syndromic short stature disorder caused by truncating variants in *SRCAP* gene. Few Chinese FHS patients had been reported so far and limited knowledge regarding the benefit of growth hormone treatment existed.

Methods We ascertained 12 short stature patients with molecularly confirmed diagnosis of FHS by whole exome sequencing. We performed a comprehensive clinical evaluation for all patients and assessed the responsiveness of growth hormone treatment in a subset of the patients.

Results Five distinct pathogenic variants were identified in 12 independent FHS patients including two previously reported variants (c.7303C>T/p.Arg2435Ter and

c.7330C>T/p.Arg2444Ter) and three novel variants (c.7189G>T/p.Glu2397Ter, c.7245_7246delAT/p.Ser2416ArgfsTer26 and c.7466C>G/p.Ser2489Ter). The c.7303C>T mutation appears more common in Chinese FHS patients. The clinical presentations of Chinese FHS patients are very similar to those of previously reported patients of different ethnicities. Yet we noticed micropenis and ear abnormalities in multiple patients, suggesting that these may be novel phenotypes of Floating-Harbor syndrome. A significant fraction of Chinese FHS patients exhibited growth hormone deficiency, most of patients had modest to good responses to growth hormone treatment for patients with or without GH deficiency.

Conclusion We described novel genotypes and phenotypes in Chinese FHS patients. A subset of FHS patient can benefit from growth hormone treatment but the response varies among individuals.

PU-419

Severe Neonatal Hyperkalemia due to Pseudohypoaldosteronism Type 1

徐爱晶 程静 梅慧芬 郑锐丹 刘丽
Guangzhou Women and Children's Medical Center

Pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1) is a rare heterogeneous syndrome of mineralocorticoid resistance of the kidney and/or other mineralocorticoid target tissues. It is characterized by hyperkalemia, hyponatremia and metabolic acidosis in spite of elevated aldosterone levels and plasma renin activity. There are only a few reports of PHA causing mutations in the genes encoding the β subunits. Here we report a Chinese patient with a systemic form of PHA1 and mutations of the β subunit gene of ENaC. A 15-day-old male baby born at term was brought to our Neonatal Intensive Care Unit with life-threatening hyperkalemia and salt wasting crisis. In view of laboratory investigations (hyperkalemia, hyponatremia and acidosis), combined mineralocorticoid/glucocorticoid treatment was started. Hormonal study was collected. The level of 17-OHP was normal, whereas serum aldosterone and plasma renin activity were raised, thereby excluding CAH. Mineralocorticoid/glucocorticoid treatment was discontinued. He was treated with sodium polystyrene sulfonate resin (kayexalate) in a dosage of about 0.5 to 2g/kg/day, sodium chloride 3 g/day and sodium bicarbonate 950 mg/day. The serum potassium level was controlled at 4.5 to 5.5 mmol/L. Genetic analysis revealed the presence of two heterozygous mutations in the SCNN1B gene. In conclusion, genetic analysis of SCNN1B is useful for diagnosis and planning therapeutic strategies.

PU-420

3 例 4H 综合征新基因变异与临床表型研究

宋小珍 张育才 陈育才 兰小平 汤晓君 许无恨 杨永臣 张泓 吴胜男
上海市儿童医院

目的 探讨中国 4H 综合征患者的临床特点与分子诊断方法，在临床和病因上提高对疾病的认识，尽早明确诊断。

方法 对 3 例临床怀疑脑白质病的患者进行核心家系全外显子检测，并回顾性分析其临床特点、影像学及基因检测结果。

结果 患者 1，女，10 岁，智力发育迟缓，三年前发现脊柱侧弯，行走不稳，平衡性差，头颅 MRI 示两侧大脑半球广泛对称性脑白质病变。患者 2，男，2 岁，患者 1 的弟弟，出牙晚，目前无明显神经系统症状。患者 1 和患者 2 为同胞，基因检测显示两者均携带 *POLR3A* 基因 (OMIM:614258) c.1781T>G(p.L594R)和 c.3661G>T(p.E1221X)复合杂合变异，根据 ACMG 变异分类指南，这两个

变异分别归类为疑似致病变异和致病变异, 基因诊断为 4H 综合征。患者 3, 男, 4 岁, 发作性右手抖动半年, 双下肢抖动 1 个月, 跑步速度比同龄儿童明显慢, 不能独自上楼梯, 易摔倒, 语言发育障碍, 眼科检查显示屈光不正。头颅 MRI 示两侧大脑半球广泛性脑白质病变。基因检测显示患者携带 *POLR3B* (OMIM:614366) 基因 c.361C>T(p.R121X) 和 c.2791C>G(p.P931A) 复合杂合变异, 根据 ACMG 变异分类指南, 这两个变异归类为致病变异, 基因诊断为 4H 综合征。

结论 4H 综合征是一种罕见的先天性低髓鞘化脑白质营养不良, 临床表现主要为精神运动发育迟缓, 出牙延迟、牙齿缺少, 低促性腺激素, 性腺功能减退, 近视, 共济失调等。基因学特点多为 *POLR3A* 或 *POLR3B* 基因变异引起, 常染色体隐性遗传。本研究发现的 *POLR3A* 和 *POLR3B* 基因变异位点至今均未被报道, 为新发现变异位点, 扩大了该病的遗传突变谱, 同时为患者家庭提供了准确的遗传咨询和产前诊断意见。

PU-421

二代测序在耳聋基因临床诊断中的应用和挑战

黄莎莎 戴朴
解放军总医院

目的 随着分子生物学检测技术的进展, 人们对感音神经性耳聋的认识由听力学水平跃升至分子水平。由遗传因素导致耳聋的比例达 60%, 全面的基因诊断对于明确遗传性耳聋分子病因、遗传咨询和产前诊断以及可能开展的基因治疗具有重要意义。耳聋基因研究的前十年, 通过聋病分子流行病学调查和耳聋家系分析, 为阐释不同人群的致病病因打下了良好基础。基因组学的发展, 特别是高通量检测技术的发展, 通过目标区域捕获、全外显子组和全基因组测序推动了致聋新基因和新突变的鉴定。得益于这些工作, 迄今已有 150 个耳聋基因被鉴定。因此, 二代测序技术在耳聋病因的临床诊断中广泛应用, 但同时也给临床医生带来一些问题。

方法 回顾分析在本诊断中心经二代测序检测的 1500 例耳聋患者数据, 分析①二代测序对耳聋患者病因确诊率的贡献; ②听力正常个体进行耳聋基因二代测序方案的选择; ③耳聋患者家庭进行耳聋基因二代测序方案的选择; ④耳聋基因二代测序结果的解读。

结论 传统一代测序检测技术可以为 41.87% 的耳聋患者明确分子病因, 而二代测序技术的应用可以将确诊率提高至 51.39%。虽然二代测序技术将耳聋病因确诊率提高 10% 左右, 但对于临床医生仍存在很多问题和挑战, 本报告将结合案例分析进行总结: ①如何准确解读二代测序检测结果进行详细的遗传咨询; ②针对二代测序结果, 如何进行产前诊断或胚胎植入前诊断; ③面对不同检测对象, 如何为其选择经济有效的检测方案。

PU-422

携带者性别和年龄对罗伯逊易位减数分裂模式的影响

张磊 颜军昊
山东大学附属生殖医院

目的 探究罗伯逊易位携带者性别与年龄对减数分裂过程中三价体分离模式的影响。

方法 回顾性分析在我院行 PGT-SR 助孕的罗伯逊易位携带者的囊胚检测结果。在 2013 年 1 月至 2017 年 7 月共 154 对罗伯逊易位夫妇通过 PGT-SR 助孕, 包括 77 例女性携带者和 77 例男性携带者。活检的滋养外胚层细胞应用 aCGH 技术进行检测, 根据携带者性别和年龄分析三价体的分离模式, 并根据女性年龄分析囊胚的整倍体率。

结果 604 枚囊胚 aCGH 结果纳入分析, 我们发现了位、邻位、3:0 分离模式产生的 8 种配子受精后形成的囊胚。与女性罗伯逊易位携带者相比, 男性携带者中对位分离的比例(82.9 vs 55.2%, $P<0.001$)明显增加, 邻位分离的比例(16.8 vs 42.6%, $P<0.001$)明显减少, 而 3:0 分离模式的比例没有区别。根据易位涉及染色体分析, 在同一携带者性别中, 三价体的分离模式是相似的。携带者的年龄对三价体的分离模式没有影响。囊胚的非整倍体率与女性年龄相关, 高龄女性的囊胚非整倍体率明显高于年轻女性, 且与易位未涉及的其他染色体的异常有关, 尤其是整条染色体异常。

结论 罗伯逊易位中, 男性携带者产生染色体正常或平衡配子的对位分离的比例明显高于女性携带者, 且三价体的分离模式与携带者的性别无关。

PU-423

一例 SLCO2A1 基因复合杂合突变导致原发性肥大性骨关节病 病例报道

秦利涛 姜桂予 廖世秀 郝冰涛
河南省人民医院

目的 原发性肥大性骨关节病(primary hypertrophic osteoarthropathy, PHO; OMIM 167100), 又称厚皮性骨膜增生症(pachydermoperiostosis, PDP), 是一种罕见的单基因遗传性疾病, 以杵状指、骨膜增生、皮肤增厚为特征。其主要致病基因为 HPGD 和 SLCO2A1 基因。对河南地区一 PHO 家系进行基因检测, 并观察非甾体类消炎药的临床干预效果。

方法 先证者及先证者哥哥临床表现均为 PHO。通过高通量测序对先证者进行外显子测序; 利用 Sanger 测序对可疑致病性突变进行家系验证。

结果 检测到先证者 SLCO2A1 基因 c.232G>T (p.E78*) 杂合无义突变和 c.1929C>G (p.I643M) 杂合错义突变。Sanger 测序发现, 先证者哥哥同样存在以上突变; SLCO2A1 基因 c.232G>T (p.E78*) 来自其母亲, c.1929C>G (p.I643M) 来自于其父亲。通过非甾体类消炎药的治疗, 先证者症状有所缓解, 但停药后复发。

结论 高通量测序技术能够很好的检测到罕见病的突变基因。SLCO2A1 基因 c.232G>T (p.E78*) 和 c.1929C>G (p.I643M) 极有可能为该家系的致病基因。非甾体类消炎药对 PHO 的缓解具有一定效果。

PU-424

A Novel homozygous PEX1 Mutation in a Chinese newborn with Zellweger Syndrome

卞莎莎 廖世秀 郝冰涛
Medical Genetic Institute of Henan Province, Henan Provincial People's Hospital

PURPOSE Peroxisome biogenesis disorders (PBD) represent a spectrum of genetic disorders characterized by impaired peroxisome assembly. Zellweger syndrome (ZS) is the most severe form of PBD and is characterized by craniofacial abnormalities, severe hypotonia, neonatal seizures, ocular abnormalities, psychomotor retardation, hepatomegaly. The most common mutation associated with the PBD is PEX1. Here, we explore the clinical phenotypic and genetic characteristics of a Chinese newborn patient with ZS, and provide genetic counseling for patient's parents.

METHODS Whole exome sequencing was performed on the patient, and sanger sequencing was performed on the mutation sites of the patient and his parents.

RESULTS One novel mutation of the PEX1 gene were identified in the patient with ZS. The patient was a homozygote for c.1671_1672delAG mutation of the PEX1 gene. The mutation is a

novel finding and was inherited from the patient's parents, and the mutation has a serious influence on the protein function.

CONCLUSIONS A Chinese newborn patient with Zellweger syndrome was confirmed by one novel mutation of the PEX1 gene. Which provide a theoretical basis for disease diagnosis and genetic consultation.

PU-425

PAK3 基因新突变导致一家两例精神发育迟缓病例报道 并文献复习

钱琰琰 王慧君 王素娟 吴冰冰 周文浩

复旦大学附属儿科医院

目的 精神发育迟缓(Mental retardation, MR),亦称为智力障碍(intellect disability, ID),是大脑结构或功能异常导致的严重的认知、适应性发育受损,是儿童最常见的神经发育疾病。MR/ID 的发生由多种因素导致,其中遗传因素占 25-50%,其中 X 染色相关的 MR 占有 MR 的 10%-15%。随着二代测序技术广泛地应用,越来越多的传统临床方法难以诊断的病例得到了精确的分子诊断。

方法 我们通过对一家两个早发精神发育迟缓兄弟的临床特点和基因组分析,并对相关文献的病例进行整理总结。

结果 先证者男,3 岁 10 月,生后 6+月翻身,9 月独坐,2 岁四点爬、开始独走,现可跑,不会跳;2.5 岁开始叫人,现可说简单完整句。3 岁龄头颅 MRI 提示有侧脑室增宽,形态不规则,侧脑室周围白质减少。先证者弟弟,2 岁 1 月,14 月独坐,现不会爬、走,不会叫人,不会指物;弟弟头颅 MRI 提示侧脑室增宽。兄弟俩均有轻微特殊面容。经过家系全外显子组测序(Trio-WES)分析,在先证者数据中检测到 PAK3 基因上一个半合错义突变(c.1112G>A, p.C371Y),其母亲为杂合携带者,经 Sanger 测序验证,患者弟弟也携带该半合突变。该变异在大规模测序数据库(ExAC、1KG、gnomAD)和复旦大学附属儿科医院分子诊断中心超过 3 万例样本的内部数据库中均未出现,也未在文献中报道。我们综合评估,该突变为本例患儿的致病突变。迄今,包括本文报道,PAK3 基因上共检测到 12 个致病突变和 1 个微缺失,其中 10 个突变位点位于激酶结构域(kinase domain, KD; 76.9%, 10/13)。所有携带 PAK3 基因突变/微缺失的患者均表现为中度至重度的 MR。因此,位于 PAK3 蛋白 KD 和 p21 结合结构域/自抑制结构(PBD/AID)的罕见变异,可通过不同的分子机制导致 MR 的发生。PBD/AID 突变可能直接影响与 Cdc42 的结合,干扰通路;KD 突变可能直接降低激酶活性。

结论 我们通过家系全外显子测序技术为一个家庭中的精神发育迟缓兄弟俩,检测到 PAK3 基因的致病突变,扩展了我们对 PAK3 基因缺陷与神经发育障碍关系的认识,为这两个患儿临床治疗和该家庭遗传咨询、后续产前诊断提供依据。并提示对于早发型精神发育迟缓或其他神经系统发育异常的患儿,应尽早完善相关基因检测,实现早诊断、早干预治疗。

PU-426

运用全基因组芯片分析技术在 425 例儿科出生缺陷中拷贝数 变异的结果分析

孙恒娟 孙嘉鹏 杜成坎 张泓

上海市儿童医院

目的 本研究通过评价基因组染色体芯片分析技术(Chromosomal Microarray Analysis, CMA)技术,针对儿童发育成长期所出现的不明原因发育迟缓(DD)、智力障碍(ID)、多发畸形或自闭症谱系疾病(ASD)等患者,统计及分析其检出结果

方法 2017 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日期间于上海市儿童医院就诊于神经内科、儿童保健科、康复科及内分泌科等患儿且临床诊断为不明原因发育迟缓/智力低下或器官发育畸形等患者进行 CMA 检测的病患共计 425 例,进一步分析其常染色体、性染色体其发生 CNV 异常比例及 CMA 技术在上述患儿检测结果的阳性率。

结果 统计期间于 2017 年间发现单纯常染色体异常共计 47 例,单纯性染色体 18 例,单一个体同时存在常染色体及性染色体共计 3 例;在 2018 年期间单纯常染色体异常 23 例,单纯性染色体 13 例,同时存在常染色体及性染色体共计 4 例。总计在 425 例进行 CMA 检测的患儿中,共检出 108 例发现异常 CNV,检测结果阳性报告率为 25.4%。

结论 从本研究收集的资料指出,对于不明原因发育迟缓或器官缺陷等患者我院异常 CNV 检出率与国际水平一致(20~25%),提示了在特定病征下 CMA 技术在染色体微结构异常的检测上仍能作为辅助诊断工具之一。随着不同检测的技术补充(细胞遗传学或 FISH)及新技术的成熟稳定(例如二代测序技术),检验工作者应结合临床信息,提供更合适的检验方案及指南建议,用以有助于进一步优化临床遗传评估和咨询。

PU-427

Analysis of mRNA identified the splice-altering effect of four noncanonical splice site variants in monogenic disorders

张霞 范燕洁 邱文娟 余永国

Xinhua Hospital affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Objective Potentially damaging variants may be hidden in silent, missense or noncanonical splice variants. In this study, we evaluated the impact of a few noncanonical splice site variants on mRNA splicing in the suspected monogenic disorders.

Method In silico analysis by Human Splicing Finder was employed for initial screening of potential splice-altering rare variants. Subsequently, mRNA was prepared from the peripheral blood of patients with these mutations, and RT-PCR followed by Sanger sequencing was used to determine if normal splicing pattern was impaired.

Results Four rare variants were identified by exome sequencing or Sanger sequencing in respective monogenic disorders - c.399+3_899+6delAAGT of SLC9A6 (NM_001042537.1), c.905-2A>G of DLG3 (NM_020730.2), c.1195-11T>A of GAA (NM_000152.3), c.723-2A>C of OCRL (NM_000276.3). There four variants were all predicted to result in aberrant splicing by in silico analysis. RT-PCR of mRNA derived from patients harboring these mutations showed: c.399+3_899+6delAAGT resulted in skipping of exon 6 and out-of-frame effect of the SLC9A6 transcript, c.905-2A>G resulted in a mix of DLG3 transcripts with partial deletion of 3 nucleotides of exon 9 and partial deletion of exon 8 to exon 10, c.1195-11T>A resulted in the insertion of 9 nucleotides between exon 7 and exon 8 of the GAA transcript, c.723-2A>C resulted in the skipping the exon 9 and inframe deletion of 102 nucleotides of the OCRL transcript.

Conclusion Four rare variants were identified to alter the RNA splicing of relevant gene transcripts, with potentially deleterious impact on the resulting protein.

PU-428

Copy number variations in early pregnancy loss

王艳 孟露露 周冉 胡平 许争峰

Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital

Purpose Embryonic numerical and structural chromosomal abnormalities are the most common cause of early pregnancy loss. However, the role of submicroscopic copy number variations (CNVs) in early pregnancy loss is still unclear. Besides, little is known about the critical regions

and candidate genes for miscarriage because of the large size of structural chromosomal abnormalities. The aim of this study was to identify potential miscarriage-associated submicroscopic CNVs and critical regions of large CNVs as well as miscarriage candidate genes. **Methods** Over a 5-year period, 5180 fresh miscarriage specimens were investigated using both quantitative fluorescent-polymerase chain reaction (QF-PCR)/CNV-sequencing and chromosomal microarray analysis.

Results Results without significant maternal cell contamination were obtained in 5003 of 5180 (96.6%) cases. Clinically significant chromosomal abnormalities were identified in 59.1% (2955/5003) of cases. Three recurrent submicroscopic CNVs (microdeletions at 22q11.21, 2q37.3 and 9p24.3p24.2) were significantly enriched in miscarriage cases. Moreover, 44 critical regions of large CNVs were observed, including 14 deletions and 30 duplications. There were 309 genes identified as potential miscarriage candidate genes through gene prioritization analysis.

Conclusion These data demonstrate the importance of CNVs in the etiology of miscarriage, identify miscarriage candidate CNVs and genes, and highlight the importance of ongoing analysis of CNVs in the study of miscarriage.

PU-429

中国人种进行性假性类风湿样骨发育不良症 WISP3 基因分析研究

王薇 邱正庆 宋红梅 张文 魏珉
中国医学科学院北京协和医院

目的 进行性假性类风湿样骨发育不良症是脊柱骨骺发育不良疾病中的一种临床少见疾病，为常染色体隐性遗传，致病基因为 **WISP3**，临床表现酷似幼年类风湿关节炎，幼年强直性脊柱炎等炎性关节疾病，常被误诊误治。本文对临床疑似患者进行 **WISP3** 基因分析，以确诊并了解中国人 **WISP3** 基因型，是否存在突变热区。

方法 2007 年-2013 年在我院就诊的 31 个家庭的 36 例临床疑似患者，男 24 例，女 12 例，就诊年龄 8-18 岁。所有患者都表现为不同程度和受累顺序的、进行性发展的多关节活动受限，主要是髋关节、双手指间关节、脊柱和膝关节，关节痛不明显，不伴发热和皮疹，血清炎症和免疫指标均阴性，部分患者免疫抑制剂治疗关节不适的症状稍缓解，但是关节仍进行性增大伴活动受限。X 线检查髋关节可有软骨下囊肿、软骨面不规则及间隙狭窄，可有严重骨质疏松，但均无关节破坏；脊柱可有侧弯畸形，扁平椎，前后径及横径加宽，椎间隙普遍变窄，椎体前部上下缘凹陷，中后部凸出。取得受试者知情同意后取其抗凝静脉外周血 DNA，PCR 扩增 **WISP3** 全部 5 个外显子及外显子内含子交界处，直接测序。

结果 (1) 36 例疑似患者里 5 例未发现突变，除外此疾病；4 例发现了 1 个杂合突变，27 例发现纯合突变或 2 个杂合复合突变，结合临床确诊为此病。(2) 共发现 13 种突变，散在分布在除外显子 1 之外的 4 个外显子上。3 种已报道：国外：c.1000T>C,p.S334P；国内：c.624dupA 及 c.866dupA（见于 7 家庭）。10 种新突变：c.589+2 T>C；c.342T>G, p.C114W；c.667T>G, p.C223G（见于 9 家庭）；c.135dupA；c.419dupT；c.250delG；c.1010-1011dupGT；c.166C>T,p.Q56X；c.756C>A,p.C252X；c.857C>G,p.S286X；c.1012C>T,p.Q338X。

结论 (1) 进行性假性类风湿样骨发育不良症是一种少见的常染色体隐性遗传病，临床上当类风湿关节炎患者缺乏阳性的炎症指标和免疫指标时，要考虑 PPD 的可能性。(2) 本研究所发现的 13 种突变，国外仅见一种报道，提示中国人种有自己特定的突变类型与热区。C223G 及 c.866dupA 可能为中国人种的突变热点。(3) 本研究发现了新突变 10 种，为 **WISP3** 基因的致病突变库提供了新的信息资料。

PU-430

A Novel Missense Mutation of TRRAP Gene Causes Autosomal Dominant Hearing Loss

马竞² 夏文君² 胡炯炯³ 荆甜蕊² 邓丽莎³ 孙少阳² 张进² 黄建波² 姜楠² 王旭² 熊礼宽⁵ 周燕³ 童雯雯³ 马兆鑫³ 马端¹

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

3.Department of Otorhinolaryngology Shanghai East Hospital

4.Bao'an Maternal and Children Healthcare Hospital Shenzhen

5.Institutes of Biomedical Science Fudan University

Background Hereditary non-syndromic hearing loss is the most common inherited sensory defect in humans. More than 40 genes are identified as causative genes of autosomal dominant nonsyndromic hereditary hearing loss, but many others remain to be discovered. In our study, we undertook to identify the causative mutation in a large Chinese family with post-lingual progressive autosomal dominant non-syndromic hearing loss (ADNSHL).

Methods A three-generation Chinese family with autosomal dominantly inherited, sensorineural, postlingual, progressive hearing loss was enrolled in this study and Whole exome sequencing was performed in 3 affected and 2 unaffected subjects from this family. Morpholino knockdown and CRISPR/Cas9 knockout zebrafish were constructed to validate the genetic findings.

Results: This family exhibits postlingual, progressive, symmetrical, bilateral, non-syndromic sensorineural hearing loss. Whole exome sequence, bioinformatic analysis, and Sanger sequencing confirmed the co-segregation of a novel mutation (c.C511Tp.R171C) in TRRAP with hearing loss in this family. And another three novel variants of TRRAP were detected in 66 sporadic cases. Knockdown or knockout of trrap led to significant defects in inner ear of zebrafish, indicating TRRAP did play an important role in hearing development.

Conclusion TRRAP (c.C511Tp.R171C) mutation was co-segregated with hearing loss in a Chinese family with autosomal dominant nonsyndromic hearing loss and trrap deficiency could cause hearing disability in zebrafish, suggesting TRRAP maybe a new deafness gene of autosomal dominant nonsyndromic hearing loss.

PU-431

基于扩增子捕获的 NGS 技术在地贫基因筛查中的应用

刘思平 杨芳 许育双 王克 宋兰林
南方医科大学南方医院

目的 评价基于扩增子捕获的下一代测序 (Next-generation sequencing, NGS) 技术在临床地中海贫血基因筛查中的应用价值, 为临床地中海贫血基因筛查可选方案提供依据和参考。

方法 在 HBA 基因的编码区、内含子和启动子区域, HBB 基因的编码区、内含子、启动子区域及 3'UTR, HBG2 及 HBD 基因的启动子区设计多重扩增子用于分析域内点突变、indels 和 CNV; 选取 32 例地贫生化筛查为阳性的样本, 同时采用常规基因检测方法和 NGS 方法进行检测, 常规方法为对照组, NGS 方法为研究组, 两方法中只要一种方法检测出阳性即认为该样本为阳性, 分别统计两种方法的阳性预测值和检出率, 计算两组检测结果的符合率。

结果 在 32 例地贫生化筛查结果为阳性的样本中, 研究组的检出率为 78.13%, 阳性预测值为 100%; 对照组的检出率为 75%, 阳性预测值为 96%; 在常规突变的检测效能上, NGS 方法与常规方法检出一致, 此外, NGS 还检测出两例罕见变异。

结论 本研究显示相对于传统方法, 基于扩增子捕获的 NGS 技术在地中海贫血基因筛查上具有更高的阳性预测值和检出率, 同时也能检测出常规方法所不能检测出的罕见突变, 此外, NGS 方法具

有通量大、高效等优点，其在临床地贫基因筛查上势必具有广阔的应用前景，成为一种地贫基因筛查的选择方案。

PU-432

皮肤松弛症家系 ELN 基因突变分析

肖海
河南省人民医院

目的 对一皮肤松弛症 (Cutis laxa, CL) 家系进行基因检测。

方法 提取家系成员及 50 名无亲缘关系正常对照的外周血 DNA，用二代测序靶向捕获技术对先证者进行基因检测，并用 Sanger 法进行验证，然后在家系成员及 50 名正常对照中进行验证。

结果 测序结果显示该家系患者的 ELN 基因均存在一杂合移码突变，该家系的正常成员以及 50 名无亲缘关系的正常对照中未检测到该突变。

结论 确诊了该家系的发病原因，为家系的遗传咨询和产前诊断提供了依据。

PU-433

Solute Carrier Family 34 Member A2 simultaneously promotes papillary thyroid carcinoma growth and invasion through distinct mechanisms

贺靖¹ 李小燕¹ 王艺微¹ 顾思闻¹ 曹鋈¹ 储呈玉¹ 金贻婷¹ 马竞² 马端² 邹强¹

1. Department of General Surgery Huashan Hospital Fudan University,

2. Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

Objects The incidence of thyroid cancer continues to increase worldwide and thyroid cancer is the fifth most common cancer in women in the world. Solute carrier family members control essential physiological functions and are tightly linked to human diseases. Solute carrier family 34 member A2 (SLC34A2) is aberrantly activated in several malignancies. However, the role of SLC34A2 in papillary thyroid carcinoma (PTC) is yet to be fully explored. Here we elucidated the functional significance, molecular mechanisms and clinical impact of SLC34A2 in thyroid cancer.

Methods The expression of SLC34A2 in thyroid cancer tissues and adjacent tissues was detected by western blot, immunohistochemistry and RT-PCR. The growth and cell cycle distribution of thyroid cancer cells were evaluated by Cell Counting Kit-8 (CCK8) assay, Edu assay and flow cytometry detection. F-actin and Cortactin double immunofluorescent staining and FITC-gelatin degradation assay were employed to investigate the capabilities of ECM degradation and invadopodia formation. Immunoprecipitation (IP) and western blot were used to investigate the molecular mechanisms.

Results SLC34A2 was prominently upregulated in PTC tissues at both protein and mRNA expression level compared with matched adjacent normal tissues due to promoter hypomethylation. Significantly higher SLC34A2 promoter methylation was also observed in adjacent normal tissues and human immortalized thyroid cells. Further, SLC34A2 promoted cell growth, cell cycle progression, migration and invasion in PTC cells. SLC34A2 also promoted PTC tumor growth and lung metastasis in mouse models. Mechanistic investigations revealed that SLC34A2 bound to Cortactin, thereby inducing the invadopodia formation of PTC cells that promotes the metastasis potential of PTC cells. Besides, *in vivo* and *in vitro* studies proved that SLC34A2 regulated cell proliferation through PTEN/Akt/FOXO3a pathway.

Conclusions Taken together, these results demonstrate that SLC34A2 plays a pivotal oncogenic role in PTC tumorigenesis. These results further demonstrate that SLC34A2 is a potential target for inhibiting the proliferation and invasion of papillary thyroid carcinoma cells.

PU-434

双胞胎、早产新生儿 Prader-Willi 综合征两例

石笑晴 吴虹林 何玺玉

中国人民解放军总医院第五医学中心（原中国人民解放军第三〇七医院）

目的 对新生儿 Prader-Willi 综合征伴有早产的临床表现进行分析，为早期诊断提供进一步认识，从而减少误诊和漏诊。

方法 对 2 例同卵双胞胎、早产的新生儿 Prader-Willi 综合征的临床表现和诊断过程进行回顾性分析，总结其临床特点及误诊的原因，并探讨合适的干预方法。

结果 该 2 例患儿均表现为肌张力低下、哭声微弱、吸吮力差、体重增长缓慢和皮肤白皙，特殊面容包括：长颅，双眼距宽，眼裂小，鼻梁低平，上唇薄，双侧口角向下，耳位偏低、靠后。均为父源染色体 15q11-13 片段缺失，母亲为高龄产妇。其中双胞胎之大在产前有胎心减慢，双胞胎之小为臀位。给与少量多次、部分鼻饲喂养和康复训练后，患儿体重均缓慢增长，但肌张力低下、吸吮力差未见好转。

结论 Prader-Willi 综合征新生儿期主要表现为肌张力低下、吸吮力差和喂养困难，当合并有早产、感染等因素时，常被误诊为新生儿脑病和新生儿败血症，漏诊率较高。当早产儿出现肌张力低下、喂养困难和特殊面容时，应警惕 Prader-Willi 综合征的发生，选择适当的分子遗传学检测方法可对该病进行早期诊断和治疗。

PU-435

新生儿 12p 三体的细胞-分子遗传学研究

刘芙蓉 郝胜菊 王兴 郑雷 张钊 梁济慈 周秉博

甘肃省妇幼保健院

目的 探讨 12p 三体新生儿的临床特征及细胞-分子遗传学特点，利用多种检测技术，提高对此类罕见疾病的诊断能力。

方法 采集患儿及其父母外周血行淋巴细胞染色体核型分析，通过高通量测序染色体组拷贝数分析(CNV)及淋巴细胞间期荧光原位杂交(FISH)技术确诊患儿为 12p 三体。

结果 患儿外周血染色体核型分析结果为 47,XX,+mar，父母染色体核型均正常；CNV 检出患儿 12p13.33- p11.1(160001- 34860000)区域重复，片段大小为 34.7Mb；FISH 验证患儿均为 12 号染色体短臂三体，无嵌合体存在。综合上述检测结果确诊患儿为 12p 三体。

结论 结合临床特征、外周血染色体核型分析、CNV 及 FISH 技术可有效进行 12p 三体的诊断。

PU-436

全外显子组测序发现一高度近视家系 GPR157 基因新突变

刘青松

川北医学院附属医院

目的 探讨一个遗传方式不明的高度近视家系的致病机制，以期发现新的高度近视致病基因和突变位点。

方法 对先证者及其父母进行全外显子组测序，初步筛选出与高度近视相关的候选致病基因。采用 PCR-Sanger 测序法，检测候选基因变异是否与家系表型共分离。最后，以 46 例与研究家系无关、视力基本正常的健康人为对照，检测候选致病突变在正常群体中的突变频率和 SNP 遗传多态性。

结果 全外显子组测序发现该家系先证者及其父亲存在 GPR157 基因 c.859C>T(Arg287*)新的杂合无义突变,健康人群中未发现该位点的突变。

结论 GPR157 基因的 c.859C>T(Arg287*)杂合无义突变可能为该家系高度近视的致病基因,其遗传方式为常染色体不完全显性遗传。

PU-437

表现为身材高大低血糖的 Sotos 综合征 1 例报道

章淼滢 裴舟 李晓静 陆炜 奚立 程若倩 郑章乾 罗飞宏
复旦大学附属儿科医院

目的 Sotos 综合征一种罕见遗传性疾病,临床表现差异很大,造成对该病的诊断存在较大的困难。探讨 Sotos 综合征的临床表现与诊断方法。

方法 临床收集 1 例 Sotos 综合征患儿相关病史资料,包括临床表现和辅助检查结果,并应用 Agilent aCGH4x180K 定制芯片检测全基因组范围的基因组不平衡现象检测来明确诊断。

结果 患儿,女性,3 岁 8 月,因“发现低血糖 8 月余,伴身材高大”入院, G2P2,足月剖宫产,出生体重 3.5Kg,目前身高 113.5cm (>+3SD),体重 22kg (>+2SD),头围 54.5cm,身材高大,手足大,有特殊面容,巨颅、前额突起、眼距增宽、鼻梁扁平、眼裂下斜、尖下颌、前额发际线高,双颞部毛发退化,临床考虑 Sotos 综合征。患儿 6 月会抬头,8-10 月会独坐,2 岁半独走,智力较同龄儿童落后。患儿 8 月前出现抽搐,查血糖 1.5mmol/l,予补液后血糖正常。入院后 CGMS 检测血糖,营养科会诊调整饮食结构后,未出现低血糖。应用 Agilent aCGH4x180K 定制芯片检测到 5q35.2-q35.3 致病性拷贝数杂合缺失,位于 Sotos 综合征致病关键区,确诊为 Sotos 综合征。

结论 Sotos 综合征主要表现为特殊面容、过度生长、骨龄超前和发育迟缓,部分有暂时性低血糖。位于常染色体 5q35.2-q35.3 的基因 NSD1 编码涉及转录调控组蛋白甲基,该基因突变或者缺失导致 75%病例。目前,尚未发现针对 Sotos 综合征的特效疗法。一般对症治疗手段,Sotos 综合征患者需要多学科团队共同管理——喂养困难、胃食道返流、低血糖、脊柱侧凸和语言运动发育迟缓等。由于 Sotos 极为罕见,临床表现差异也很大,造成对该病的诊断存在较大的困难。临床工作中,当患儿出现生长过剩、巨颅、独特的面部特征等临床表现时,应考虑到 Sotos 的可能性,需检测血糖,已及时发现低血糖的存在,并对症处理。

PU-438

一例迟发型 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症的临床与遗传学分析

董睿 盖中涛 刘毅
济南市儿童医院

目的 对 1 例疑似 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症(HMGCLD)患儿进行生化、分子遗传学分析。

方法 采用血液相色谱串联质谱(MS/MS)、尿气相色谱串联质谱(GC-MS)、新一代测序技术,确诊 1 例迟发型 HMGCLD,并给予早期干预。

结果 患儿,女,2 月,无症状,出生后新生儿筛查发现 C5OH+C4DC 轻度升高,后多次复查结果均异常,为明确诊断就诊,行 MS/MS 检测示 C5OH+C4DC 升高,GC-MS 检测示 3-羟基-3-甲基戊二酸、3-甲基戊烯二酸、3-甲基戊二酸、3-羟基异戊酸升高,基因测序检测到 HMGCL 基因 c.494G>A 与 c.122G>A 复合杂合突变,2 个突变位点分别遗传自父亲和母亲,ACMG 指南评价为可能致病的突变。患儿确诊为迟发型 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症并得到饮食指导及药物治疗,随访至 4 月大,生长发育正常。

结论 该患儿为首例携带 HMGCL c.494G>A 与 c.122G>A 杂合突变的 HMGCLD。血尿质谱结合基因检测可早期诊断迟发型 HMGCLD。

PU-439

Trafficking Defects in Hereditary Spherocytosis Mutants of the Ankyrin 1 Found in Chinese Families

郝丽丽¹ 马竞² 张博文¹ 肖德勇¹ 蒋莎义⁵ 马端¹

1.Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine Ministry of Education Fudan University

2.Pediatrics Research Institute Children's Hospital of Fudan University

3.Shanghai Children's Hospital Shanghai Jiao Tong University

4.Research Center for Birth Defects Institutes of Biomedical Sciences Fudan University

5.Shanghai Key Lab of Birth Defect Children's Hospital of Fudan University

Background Hereditary spherocytosis (HS) is the most common inherited hemolytic anemia disorder. Ankyrin 1 gene (ANK1) mutations account for most HS cases, but pathogenicity analysis and functional research have not been widely performed for these mutations.

Methods and Results In this study, two novel heterozygous mutations (c.C841T, p.R281X and c.T290G, p.L97R) of the ANK1 gene were identified in two unrelated Chinese families with HS respectively by a next-generation sequencing panel and then confirmed by Sanger sequencing. Then, the pathogenicity of the two new mutations and two previously reported ANK1 mutations (c.C648G, p.Y216X and c.G424T, p.E142X) were studied by in vitro experiments. Increased osmotic fragility was found in the transfected HEK293T cells with the four ANK1 mutants. All mutants reduced the stabilities of ANK1 proteins detected by qPCR and western blot. Immunofluorescence, cell surface biotinylation showed that the ANK1 mutants exhibited defective cellular trafficking from the endoplasmic reticulum to the plasma membrane. Impaired binding to SPTB and SLC4A1 was determined by Co-IP, indicating the ANK1 mutants lost their function as anchoring proteins due to their inability to be localized on the plasma membrane.

Conclusions We classify the four mutations into disease-causing for HS. So, conducting the same mutation test and providing genetic counseling for the two families is practically meaningful significant. Meanwhile, the identification of two novel mutations enriches the ANK1 mutation database, especially in China.

PU-440

MYORG 基因新突变致 PFBC 伴中枢性神经痛 1 例报告

江泓 彭云 王普之 陈召

中南大学湘雅医院

目的 原发性家族性脑钙化 (Primary familial brain calcification, PFBC) 是一组具有高度遗传异质性的疾病。既往已报道的 4 个 PFBC 致病基因 (SLC20A2、PDGFRB、PDGFB、XPR1) 均为常染色体显性遗传致病基因。MYORG 近期被首次报道可导致常染色体隐性遗传 PFBC, 其临床表型及基因变异特征有待于进一步探讨。本研究对一例由 MYORG 基因新突变致 PFBC 伴中枢性神经痛 1 例病例的临床特点进行报道。

方法 回顾性分析 2007 年-2017 年就诊于中南大学湘雅医院的 14 例诊断未明的 PFBC (已排除 SLC20A2、PDGFRB、PDGFB、XPR1 变异), 其中 8 例为常染色体显性遗传家系患者, 6 例为散发患者。应用 Sanger 测序对 6 例散发 PFBC 患者的 MYORG 基因外显子进行变异检测。

结果 发现一例 PFBC 患者携带 MYORG 基因新发纯合变异 (NM_020702.3: c.1333C>T, p.Q445*); 该患者除具有 PFBC 典型临床特征 (帕金森症状、认知功能减退、言语困难及共济失调) 外, 还伴有罕见的中枢性神经痛表型。

结论 研究报道一例由 *MYORG* 基因新发变异所致的 PFBC 病例，并扩展了该疾病的表型谱。

PU-441

Advances in the study of genetic abnormalities associated with pathological diminished ovarian reserve

熊云 汤丽莎

Lianyungang Maternal and Child Health Hospital

Objective Etiology of pathological diminished ovarian reserve is not particularly clear at present. A retrospective review of the current genetic research and progress related to pathological diminished ovarian reserve was conducted to provide a reference for clinicians to diagnose pathological diminished ovarian reserve and related genetic markers, and more targeted fertility counseling and infertility treatment were given to patients.

Methods Keywords “diminished ovarian reserve and genes” and “diminished ovarian reserve and genetic causes” was searched in the Pubmed, and search time range is between January 1994 and April 2018. A total of 94 related literature were found, and articles about POI, case reports, reviews were excluded. At last, 24 articles were reviewed in our research.

Results According to the literature, genetic abnormalities may be associated with pathologic diminished ovarian reserve as follows: a gene mutation (*FMR1*), four genes polymorphisms (*GDF9*, *FSHR*, *ESR1*, *TP73*), seven gene expression level between DOR women and the control group with significant difference (*AMH*, *LHCGR*, *IGF1*, *IGF2*, *IGF1R*, *IGF2R*, *GREM1*), one of mircoRNAs in serum and granulosa cells is significantly lower in DOR women compared to control group (*miR 106 a*). Six genes related to DOR were found in mice, including *Foxl2*, *Gdf9*, *Bmp15*, *Aire*, *Wnt4*, and *Gpr3*.

Conclusion The etiology of pathological diminished ovarian reserve may be polygenic. Large sample studies are needed to determine the effect of genetic mutations, single nucleotide polymorphisms and epigenetics on pathological diminished ovarian reserve.

PU-442

Predominant Frequency of HLA-B2704 in patients with Ankylosing Spondylitis in Southeastern China

富显果

Ningde Municipal Hospital, Fujian Medical University

Objective HLA-B27 is strongly associated to ankylosing spondylitis (AS). The distribution of B27 subtypes varies depending on ethnicity and geographic distributions. This study was to investigate the frequency of B27 subtypes with AS in southeastern Chinese Han population and confirm its geographic distribution of B27 subtypes with AS in Chinese population.

Methods Eighty-nine AS patients were subtyped using the high-resolution PCR-SSP and sequencing based type.

Results The frequency of HLA-B27 was 99.87% in AS patients. Three subtypes, B*2704, B*2705 and B*2706, were identified. B*2704 has an overwhelming frequency, accounting for 95.46%.

Conclusion A combined analysis including previous studies of B27-subtype distributions in Chinese Han populations showed that B*2704 could have arisen in the Han population of southeastern China.

PU-443

Pathogenicity analysis of novel variations in a Chinese child with nephrotic syndrome

王永化 黄曙方 丁红 李萍
Guangdong Provincial People's Hospital

Objective Nephrotic syndrome (NS) with *MYO1E* mutations has been identified as autosomal recessive focal segmental glomerulosclerosis-6 (FSGS6), but variations data among all databases are very scanty. We aim to establish comprehensive methods to distinguish the pathogenic mutations from the variations in *MYO1E* gene in a limited time and lay the foundation for precisely prenatal diagnosis, preimplantation genetic diagnosis and presymptom diagnosis of NS.

Methods Whole-exome sequencing (WES) and sanger sequencing were used to screen variations in the pedigree. The pathogenicity of de novel variations was assessed by the comprehensive methods including clinic data and literature review, databases query, analysis of co-segregation of the variants with the disease, variant frequency screening in the population, evolution conservation comparison, protein structure analysis, which were all based on American College of Medical Genetics and Genomics Guidelines.

Results Two novel variants in the *MYO1E* gene including a missense mutation in exon 5 and a nonsense mutation in exon 14 were detected, which were respectively classified as likely pathogenic and pathogenic by the comprehensive analysis. The compound heterozygous mutations of the missense mutation and the nonsense mutation of the *MYO1E* gene caused the NS in proband. The results were verified by follow-up visits.

Conclusions The comprehensive methods may be useful in distinguishing the pathogenic mutations from the variations in *MYO1E* gene for prenatal diagnosis and presymptom diagnosis of NS. Our results also enriched *MYO1E* gene mutation spectrum and evolved possible genotype-phenotype correlations of human beings.

PU-444

KMT2D 基因变异可加重 Aarskog 综合征患者临床表型

吴虹林 石笑晴 何玺玉
中国人民解放军总医院第五医学中心（原中国人民解放军第三〇七医院）

目的 Aarskog 综合征（Aarskog-Scott syndrome, AAS），又名面-指-生殖器综合征，是 *FGD1* 基因突变导致的一种 X 连锁隐性遗传病，发病率约 1/1000000。临床典型特点是身材矮小，器官距离过远，披肩阴囊和短指畸形。本文对以矮小就诊的兄弟进行全外显检测及临床表型关联分析，确诊兄弟共患 Aarskog 综合征。

方法 对共患 Aarskog 综合征的兄弟进行临床表型分析、发育评估、血生化、甲功、生长激素激发试验、IGF-1、骨龄检查、垂体 MRI、染色体核型分析、CNV 和全外显检测。

结果 弟弟：骨龄落后，生长激素激发试验示完全缺乏，身高及体重均接近 P3，身材矮小，智力发育正常；手/脚掌小，指/趾短粗，双手小指短小弯曲且有单一指褶纹；眉弓高，眼裂小、眼睑下垂，弱视；鼻梁低，鼻孔上仰；耳位低、靠后，招风耳；人中宽长；牙齿略整齐；胸骨凹陷，肋缘外翻；披肩阴囊，骶尾部皮肤凹陷。哥哥除有弟弟相同（似）的临床表型外，另有其他临床表型及一些临床表型较弟弟严重，生长激素激发试验示部分缺乏，其身高<P3，体重=P3；反应迟钝，发育评估示哥哥智力发育落后；皮肤白皙，眼距宽、弱视严重，牙齿排列不齐，胸骨凹陷深；双侧腹股沟斜疝，典型披肩阴囊，隐睾（术后），骶尾部皮肤凹陷深。兄弟俩生化、甲功、IGF-1、染色体核型、CNV 均未见异常，全外显检测均有 *FGD1* 基因 exon12 的 c.2015+1G>A，遗传自母亲，致病性明确；哥哥另发现 *KMT2D* 基因 exon49 的 c.15871G>A，自发突变，可能致病。

结论 兄弟俩诊断为 Aarskog 综合征, 临床症状与基因结果符合, 给予生长激素对症治疗 after 身高有明显增长。但哥哥的临床表型较弟弟明显加重, 推测可能与 FGD1 和 KMT2D 双基因变异存在关联。

PU-445

平衡复杂染色体重排携带者的回顾性分析

任丛勉 何轶群 王挺 李星 陈汉彪 郭莉
广东省妇幼保健院

目的 探讨平衡复杂染色体重排的类型、特征及其对携带者生育的影响, 为临床遗传咨询提供更全面的依据。

方法 回顾分析 2014 年-2017 年因生育问题于广东省妇幼保健院行外周血染色体 G 显带检查的结果, 总结复杂染色体重排病例, 对其核型及临床资料进行分析, 结合文献复习, 探讨平衡染色体复杂重排对携带者生育的影响。

结果 共检出 12 例平衡复杂染色体重排携带者。根据重排类型及复杂程度可分为 3 类, 4 例三方易位(three-way translocations), 1 例双重相互易位(double two-way translocations)和 7 例特殊复杂染色体重排(exceptional CCR)。12 例携带者中 7 例为女性, 均为复发性流产患者; 5 例男性中 2 例其配偶有流产史, 2 例为遗传咨询, 1 例右侧睾丸发育不良。

结论 1.平衡染色体复杂重排对生育有显著影响, 多表现为早期流产。2.重排中涉及的染色体的数量, 断裂点的数目, 断裂点的位置, 所得染色体的相对大小以及重排造成的重复或缺失都会影响携带者的生育力。3.有复发性流产史的育龄夫妇, 应行夫妻双方细胞遗传学检查, 指导生育。

PU-446

应用二代靶向测序的方法对原发性心肌病进行分子诊断

卢超霞¹ 吴炜² 张抒扬² 张学¹
1.中国医学科学院基础医学研究所 2.北京协和医院 3.哈尔滨医科大学

目的 心肌病是一种临床和遗传异质性很强的心脏结构性疾病。发病原因分为原发和继发两种。遗传因素在原发性心肌病的发病中起到重要作用。本研究旨在对原发性心肌病患者进行分子检测, 为明确诊断、指导治疗、提示预后及遗传咨询提供重要依据。

方法 选择 2018 年 1 月-12 月在北京协和医院心内科就诊的 38 例原发性心肌病患者, 给予知情同意后采集患者及其家系成员外周血。应用个体化设计的心肌病 panel (64 个心肌病相关基因), 结合二代测序技术, 对先证者进行基因突变筛查。候选变异用 Sanger 法测序在先证者及其家系成员中验证。

结果 38 例原发性心肌病患者包含肥厚性心肌病 8 例、扩张性心肌病 10 例、限制性心肌病 6 例、左心室致密化不全 2 例、致心律失常性右室心肌病及心肌病表型未明 11 例。在 32 例先证者中发现 54 个罕见变异, 其中致病或可能致病变异 17 个 (其中 MYH7 致病变异占 9 个), 意义未明变异 26 个, 良性或可能良性变异 11 个。部分患者携带 2-4 个罕见变异。对 6 例心肌表型诊断未明者明确了致病突变, 包含 1 例极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、1 例杜氏肌营养不良症和 1 例先天性糖尿病。

结论 高通量二代测序技术能够迅速准确地对原发性心肌病患者进行精准分子诊断, 可以作为临床辅助诊断的重要手段。

PU-447

一例 DMD 患者的家系研究

祁娜
河南省人民医院

目的 通过对一个 DMD 患者家系的临床分析和基因检测，为患者母亲再次怀孕进行产前诊断提供遗传学依据。

方法 针对在本科室就诊的一个 DMD 患者家系，全面收集患者及其父母的临床和实验室资料，提取家系成员的外周血基因组 DNA，经高通量分子测序找到基因的致病突变位点，设计引物行 PCR 扩增并进行一代测序验证。

结果 该 DMD 患者 DMD 基因（NM_004006.2）c.8284_8285insG 移码插入突变，相关数据库无该变异的致病性报道。其母该基因位点也检测 c.8284_8285insG 移码插入突变。结合该男子相应的临床症状，根据 ACMG 指南对其家系综合分析，该突变可能是导致该男子患 DMD 的原因。

结论 该患者母亲为 DMD 携带者的可能性大，建议再次怀孕时做相应的产前筛查及诊断。

PU-448

1 例非均匀性矮小患者全外显子基因突变分析

张旭¹

1.北京光和表观医学检验所

2.中国人民解放军空军航空医学研究所附属医院分子病理中心

目的 矮小又称为矮身材，根据体型可以分为均匀性矮小和非均匀性矮小。非均匀性矮小相关基因很多。本研究对 1 例手及脚趾短粗的非均匀性矮小患者进行全外显子测序，以明确诊断并选择合适的遗传咨询方案。

方法 收集该患者及父母外周血，进行全外显子测序分析，结果进行 sanger 测序验证，并在 HGMD 和 Clinvar 数据库进行检索。

结果 患者发现一处序列异常，为 FBN1 基因 c.G5284A（p.G1762S）序列改变。HGMD 数据库检索有报道，与肢端过小发育不良（Acromicric dysplasia）相关。患者父母进行上述位点检测，均未发现携带该序列改变，判断该突变为新发突变。

结论 非均匀性矮小致病基因较多，通过表型判定基因型存在一定难度，全外显子测序是检测非均匀性矮小致病基因较好的方法。

PU-449

1 例先天性失氯性腹泻基因突变分析

张旭

北京光和表观医学检验所

目的 先天性失氯性腹泻是一种常染色体隐性遗传性疾病，较为罕见，临床上容易误诊。本研究对 1 例先天性失氯性腹泻患者家系进行测序分析，以明确病因。

方法 该家系先证者已去世，先证者母亲再次怀孕时出现羊水过多等和第一次怀孕期相似症状而就诊。询问先证者病史，初步诊断为经典型 barter 综合征。抽取脐带血进行 barter 综合征相关基因 SLC12A1、KCNJ1、CLCNKB 突变检测，均未发现异常。后考虑为先天性失氯性腹泻，进行 SLC26A3 基因突变检测。

结果 脐带血发现携带 SLC26A3 基因 c.269_270dupAA (p.Gly91Lysfs) 和 c.1000G>T (p.Glu334Ter) 两处序列改变, 均为杂合突变。先证者父母进行检测, 其父亲携带 c.1000G>T 杂合突变, 其母亲携带 c.269_270dupAA 杂合突变。

结论 先天性失氯性腹泻有时会误诊为 bartter 综合征, 进行 bartter 综合征相关基因检测结果阴性时应考虑先天性失氯性腹泻的可能。

PU-450

ZMPSTE24 基因突变致限制性皮病患儿 1 例报告并基因型表型 关联性文献复习

王晴¹ 吴冰冰¹ 王生兰² 王慧君¹ 赵得雄²
1. 复旦大学附属儿科医院 2. 青海红十字医院

目的 报告 1 例 ZMPSTE24 基因突变致胎儿限制性皮病(RD)的病例, 总结 RD 的临床特征及基因突变的特点, 为胎儿产前咨询提供依据。

方法 分析 1 例 ZMPSTE24 基因移码突变的 RD 患儿的临床资料和全外显子组测序 (WES) 结果, 依据人类基因突变数据库 (HGMD) 专业版和 Pubmed 数据库, 对 ZMPSTE24 基因突变所致疾病临床表型行文献复习。

结果 全外显子组高通量测序并 Sanger 测序验证, 检测到 ZMPSTE24 基因 1 个纯合移码突变 (c.1085dupT, p.Leu362PhefsTer19), 为明确的致病突变 (PMID: 12913070)。合并 HGMD 专业版和 Pubmed 的 ZMPSTE24 搜索结果, 共检索到 35 个 ZMPSTE24 致病突变, 与 7 种疾病表型相关。其中 21 种突变引起 RD, 还可引起 HGPS 或 MAD-B。结合 ZMPSTE24 突变所致疾病临床表型行文献复习, 本文报告病例符合 RD。检索万方数据库、中国知网、PubMed, 检索时间从建库至 2019 年 3 月 20 日, 中文数据库未检索到相关的病例报告, PubMed 共检索到 48 例 ZMPSTE24 突变导致的 RD, 与本文 1 例合并后共 49 例。研究表明, ZMPSTE24 突变相关的临床表型, 其严重程度与锌金属蛋白酶 STE24 残存表达的活性、稳定性及 prelamins A 堆积程度相关。

结论 本例检测到的 ZMPSTE24 基因的 9 号外显子的 c.1085dupT 突变属于热点突变; ZMPSTE24 基因型与表型具有相关性, 疾病类型及临床表型的严重程度与基因突变类型有关; 妊娠期胎儿运动障碍应注意 RD 的可能, 可行基因检测明确诊断, 以利于及时干预和遗传咨询; 其他表型建议早期基因检测, 及时干预治疗。

PU-451

二代基因测序技术在流产物染色体畸变检测中的应用

梅瑾 王昊 王敏 何茶英
杭州市妇产科医院

目的 基于下一代基因测序技术 (Next Generation Sequencing, NGS) 对流产物进行染色体拷贝数变异的分析 (copy number variants, CNVs), 探讨该技术在流产物临床遗传学诊断中的应用价值。

方法 选取 2015 年 9 月至 2018 年 6 月, 杭州市妇产科医院 (杭州市妇幼保健院) 不明原因流产和死胎的病例 619 例, 对其流产物 (绒毛或胎儿组织) 进行 NGS 全基因组测序, 并进行染色体 CNVs 分析。

结果 619 例样本中共有 610 例完成了 NGS 检测, 其中有 302 例样本检出染色体异常, 检出率为 49.50%; 检出 221 例为染色体非整倍体, 其中单体型 59 例, 三体型 157 例, 检出率分别为

9.67%和 25.74%；另检出多体型 5 例；共有 81 例样本检出 CNVs，其中已知明确致病的 CNVs 样本有 73 例，未知致病的 CNVs 样本有 8 例。进一步分析结果显示，年龄 ≥ 35 岁组的染色体拷贝数畸变率（26.68%）高于 < 35 岁组（16.29%），但是两组间染色体拷贝数畸变率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

结论 采用 NGS 技术对流产物进行染色体畸变和 CNVs 分析，可以作为一种有效的遗传学诊断的方法，具有较好的临床应用价值。

PU-452

中国糖原累积症 Ia 型患儿生长曲线的研究

张梦奇 邱正庆
北京协和医院

目的 糖原累积症（GSD）是一组参与糖原代谢的酶发生先天性基因突变造成的遗传病。GSDIa，G6PC 基因突变所致。临床表现为空腹低血糖、肝脏增大、高乳酸代谢性酸中毒、高尿酸血症和高脂血症，生长发育落后。低血糖、代谢性酸中毒等代谢指标的异常均可影响 GSD Ia 患儿身高。

方法 本研究为回顾性研究。测量规律随诊糖原累积症 Ia 型患儿身高及体重，绘制糖原累积症 Ia 型患儿生长曲线并估算终身高。GSD Ia 型患儿共 161 人，年龄范围 0-28 岁，男性 95 人，女性 66 人。采用标准方法测量身高及体重，共取得 1095 个测量数据。采用散点图曲线拟合方法绘制生长曲线。并与正常儿童生长曲线对比。

结果 未治疗男性患儿与正常儿童比，身高增长速度 2-3cm/年，身高与正常男童差距大。经生玉米淀粉等治疗后 GSD Ia 男童生长速度约 5cm/年，生长曲线与男童第三百分位生长曲线重叠，但无明显青春期生长加速，终身高 $163.5\pm 5.8\text{cm}$ 。与正常女童相比，糖原女童患儿身高增长速度 2-3cm/年，身高与正常女童差距大。经生玉米淀粉等治疗后 GSD Ia 女童生长速度约 5cm/年，生长曲线略低于正常女童第三百分位生长曲线，无明显青春期生长加速，最终终身高 $152.1\pm 6.8\text{cm}$ 。

结论 绘制糖原累积病儿童生长曲线有助于了解该疾病儿童生长特点。可采用该曲线作为糖原累积病 I 型患儿治疗监测、评估治疗效果依据。

PU-453

ARID1B 基因突变通过 Wnt/ β -Catenin 信号通路引起生长迟缓

刘晓敏¹ 胡国瑞¹ 叶军¹ 叶斌³ 沈楠¹ 陶悦² 张霞¹ 范燕洁¹ 刘慧丽¹ 张志刚³ 方丹枫³
顾学范¹ 莫茜² 余永国¹

1.上海交通大学医学院附属新华医院 2.台州市中心医院

3.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

目的 明确 ARID1B 基因突变与矮小症的关联；探索 ARID1B 突变通过 Wnt/ β -catenin 信号通路导致矮小的分子机制。

方法 收集和整理分析文献报道及临床诊断的 ARID1B 突变患者的生长指标；构建 arid1b 敲减斑马鱼模型，观察其表型，检测斑马鱼胚胎中软骨和成骨发育基因的表达式；在 ATDC5 细胞中敲除 Arid1b，检测其敲除对软骨细胞增殖分化的影响；在斑马鱼和细胞模型中检测 ARID1B 表达对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响。

结果 约一半的 ARID1B 突变患者身高达矮小水平，大部分患者的身高低于平均水平，并且随年龄增长矮小患者所占比例增加。Arid1b 敲减斑马鱼体长明显减短，胚胎中软骨和成骨发育相关基因 sox9a、col2a1a、runx2b 和 col10a1 表达异常。ATDC5 细胞中 Arid1b 敲除抑制细胞增殖和分化。Arid1b 丧失的斑马鱼胚胎及 ATDC5 细胞中 Wnt/ β -catenin 信号紊乱。

结论 生长迟缓是 ARID1B 基因突变患者的普遍特征, ARID1B 基因可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节骨骼的发育和生长。

PU-454

多发性骨髓瘤病患者 WT1 基因表达水平和染色体核型异常之间的关系

陈贺 贺文凤
南昌大学第二附属医院

目的 探讨 WT1 在多发性骨髓瘤患者骨髓和外周血中的表达情况以及与核型异常之间的关系。

方法 收集 2009 年 7 月至 2012 年 6 月在我院初诊的 200 例多发性骨髓瘤患者、58 例意义未明的单克隆球蛋白血症患者、50 例反应性浆细胞增多症患者和 14 例健康供者的骨髓及外周血标本,用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测分别检测骨髓和外周血中 WT1 基因的表达水平,并用染色体分析、多重 RT-PCR 和荧光原位杂交技术(FISH)检测确定患者有无核型异常。

结果 WT1 在多发性骨髓瘤骨髓及外周血中的表达均高于正常组、反应性浆细胞增多症患者及意义未明的单克隆球蛋白血症患者组,其中 ISS 分期 I 期的多发性骨髓瘤患者 WT1 的表达高于 ISS 分期 III 期组、反应性浆细胞增多症组及意义未明的单克隆球蛋白血症组,WT1 在骨髓与外周血中阳性率一致($P=0.236$);另外,骨髓中 WT1 的表达水平与核型异常相关($P=0.045$)。

结论 多发性骨髓瘤患者骨髓及外周血 WT1 的表达较正常人、反应性浆细胞增多症及意义未明的单克隆球蛋白血症患者升高,且随着病情进展,其表达增加,且 WT1 的表达与染色体核型异常相关。

PU-455

单亲二体导致常染色体隐性遗传病:二代测序数据分析实现同时检测纯合点突变,拷贝数变异和杂合性缺失

肖冰 王丽丽 刘慧丽 范燕洁 徐燕 余永国 孙昱 邱文娟
上海交通大学医学院附属新华医院 上海市儿科医学研究所

目的 单亲二体导致常染色体隐性遗传病比较少见。我们发现两个来自非近亲家系的患者携带纯合突变,并且表型正常的父母中仅一人为杂合突变携带者。

方法 应用全外显子测序(WES)检测基因点变异,拷贝数变异和杂合性缺失(LOH)分析,Sanger 测序进行点突变验证。全基因组 SNP 芯片进行拷贝数分析,同时利用家族基因型数据进行单倍型分析明确单亲二体来源。

结果 WES 发现病例 1 携带 AGL 基因 c.3423_3424delTG 纯合变异,病例 2 携带 SURF1 基因 c.241-1G>C 纯合变异,Sanger 测序验证发现两个家庭中只有父亲为杂合突变携带者。应用 WES 进行拷贝数分析未发现突变位置附近存在大片段缺失,进一步的 WES 数据基因型和单倍型分析发现患者 1 存在整条 1 号染色体的杂合性缺失,患者 2 存在整条 9 号染色体和 10 号染色体的杂合性缺失。后继的 SNP 芯片和家族单倍型分析证实患者 1 存在父源性 1 号染色体同单亲二体(UPiD),患者 2 存在父源性 9 号染色体同单亲二体和母源性 10 号染色体同单亲二体。因此,通过非孟德尔遗传方式,患者 1 遗传了两条来自父源的 1 号染色体,即通过 UPiD1 导致常染色体隐性遗传的糖原累积病 III 型,患者 2 通过同样的方式遗传了来自父源的 9 号染色体,即通过 UPiD9 导致常染色体隐性遗传的 Leigh 综合征。

结论 UPiD 导致常染色体隐性病是罕见的遗传病致病机制。此类患者家庭的再发风险远低于常染色体隐性遗传病的 25%的再发风险,几乎可以忽略。我们的报道显示了一次二代测序数据分析可以

同时实现点突变, 拷贝数和 LOH 的检测。同时第一次报道了由 UPiD 1 导致的糖原累积病 III 型以及由 UPiD 9 导致的 Leigh 综合征。

PU-456

MLPA 技术检出一例 AR 基因新发多态突变报道

张倩¹ 许宁宁² 廖世秀¹

1.河南省人民医院 2.杭州市余杭区妇幼保健院

目的 探讨应用多重连接探针扩增技术 (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA) 检测胎儿雄性激素受体基因 (Androgen Receptor, 又称 AR 基因) 新发突变的价值。

方法 对 1 例因双胎妊娠进行产前诊断的胎儿的羊水进行染色体核型及 MLPA 检测, 之后用 Sanger 测序检测胎儿及其母亲的基因突变情况。

结果 两个胎儿的染色体核型均为 46, XY, MLPA 结果显示两个胎儿位于 AR 基因的探针均为缺失, Sanger 测序结果显示两个胎儿 AR 基因 (NM_000044.4) 均存在 c.547C>G (p.192 Q>E) 半合子突变。经过生物信息学软件预测结构, 结果显示为此突变可能为多态性突变。此突变在数据库中未见报道。母亲的 MLPA 结果与 Sanger 测序结果均显示为正常。

结论 虽然两个胎儿的 AR 基因的新发突变可能为多态性突变, 但 MLPA 对于一些特殊位点的单基因病突变具有强烈的提示作用, 应用 MLPA 检测可在一定程度上提高对于疾病的诊断效率。

PU-457

一例特发性羊水过多的 22q11.2 微缺失综合征的产前诊断

陈金珠 罗艳敏

中山大学附属第一医院

目的 本研究对一例妊娠 23⁺3 周 B 超提示胎儿左侧肾盂稍分离伴发羊水过多的初产妇进行产前诊断, 探讨临床表型与遗传的相关性。

方法 羊膜腔穿刺抽取胎儿羊水组织, 经培养后提出 DNA 进行染色体微阵列分析。

结果 本例胎儿依据孕期 B 超提示诊断为羊水过多、胎儿左侧肾盂分离, 经染色体微阵列分析发现 22q11.21 区域可见一大小约 2.817Mb 的缺失片段, 依据 DGV、DECIPHER 数据库及相关文献报道, 该微缺失区域覆盖已知的 22q11.2 微缺失综合征, 其临床表现与本研究所报道病例存在明显差异。

结论 22q11.2 微缺失综合征临床表现存在差异性, 对于特发性羊水过多采用 CMA 进行产前诊断有助于提高遗传病因的检出率。

PU-458

青海地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查及基因分析

吴梦圆¹ 赵得雄² 吴冰冰¹ 孙卫华¹ 彭小敏¹ 吴弘疆¹ 王生兰² 周文浩¹ 陆炜¹

1.复旦大学附属儿科医院 2.青海红十字医院

目的 运用串联质谱筛查技术结合基因诊断分析, 初步探讨青海高海拔地区新生儿遗传代谢发病率及病种情况。

方法 收集从 2018 年 1 月至 9 月青海地区出生的 4230 例新生儿的干血滴滤纸片, 行串联质谱筛查, 对质谱筛查阳性的样本行二代测序并应用 sanger 测序作验证。

结果 青海高海拔地区共计筛查新生儿 4230 例, 质谱筛查提示代谢异常的 59 例, 经基因分析确诊 3 例, 包括氨基酸代谢病 2 例 (苯丙酮尿症) 及脂肪酸代谢病 1 例 (原发性肉碱缺乏症), 总发病率为 1/1410。青海地区新生儿质谱筛查结果提示, 除游离肉碱等部分肉碱外, 氨基酸及大部分酰基肉碱水平普遍高于上海平原地区。

结论 与平原地区相比, 青海高海拔地区新生儿遗传代谢病筛查阳性率明显增高, 提示可能存在区域性差异。应用串联质谱及二代测序对青海地区新生儿遗传代谢病筛查, 为实现高海拔地区新生儿遗传代谢病的早筛查、早诊疗, 保障高海拔地区儿童健康具有重要意义。

PU-459

益生菌制剂对单纯性肥胖儿童干预效果分析

艾转转 陈瑞敏 袁欣
福建省福州儿童医院

背景 研究表明肠道菌群失调与肥胖发生发展密切相关。益生菌可通过调节肠道菌群构成, 改善机体炎症水平进而发挥降低体重作用。目前对儿童肥胖的干预效果尚存在争议。

目的 观察益生菌干预前后单纯性肥胖儿童体重指数 (BMI)、糖脂代谢参数、炎症指标的变化, 分析益生菌在儿童肥胖中的作用, 以期儿童肥胖的治疗提供新思路。

方法 选取 2018 年 2 月-2018 年 12 月在福建省福州儿童医院诊断为单纯性肥胖症的 54 名儿童, 按照随机数字表法分为干预组 (30 例) 与对照组 (24 例)。两组均接受饮食及运动指导。干预组另给予双歧杆菌乳杆菌三联活菌片口服, 每日 3 次, 每次 4 片 (0.5g/片)。两组均进行为期 12 周减肥干预。分别于治疗前及治疗后 12 周测量患儿身高、体重, 留取清晨空腹静脉血, 检测血脂、血糖 (FBG)、胰岛素、血清白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、脂多糖结合蛋白 (LBP), 并计算 BMI、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。

结果 本研究共纳入 54 例单纯性肥胖儿童, 其中益生菌组 30 例 (男 19 例, 女 11 例, 平均年龄 9.88 ± 1.79 岁, BMI 25.72 ± 3.71), 对照组 24 例 (男 15 例, 女 9 例, 平均年龄 9.60 ± 2.07 岁, BMI 25.35 ± 3.57)。两组 BMI、甘油三酯、FBG、INS、HOMA-IR 水平均较干预前下降 ($P < 0.05$), 干预组下降幅度更明显 ($P < 0.05$), 干预前后总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预后两组 IL-6、TNF α 、LBP 水平均降低且干预组下降幅度更多 ($P < 0.05$)。

结论 益生菌制剂可降低单纯性肥胖儿童 BMI, 改善糖脂代谢水平及炎症状态, 可作为儿童单纯性肥胖症的一种治疗方法。

PU-460

Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disease in a Chinese Family Affected by Niemann-Pick disease

孟露露 乔凤昌 王艳 周冉 胡平 许争峰

Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital

Objective To perform preimplantation genetic testing for aneuploidy and monogenic Disease (PGT-M) in a Chinese family with Niemann-Pick disease.

Methods The clinical data and blood samples of the proband and his parents were collected. Six coding exons and their flanking intronic sequences of *SMPD1* gene in all members of this family were amplified by polymerase chain reaction (PCR) and sequenced. Karyomapping was used to detect the embryos for both chromosomal euploidy and gene mutation of Niemann-Pick disease simultaneously, and Sanger sequencing was used to confirm the results.

Results The analysis of the *SMPD1* gene revealed compound heterozygous mutations in the proband: c.827A>G(p.Y276C) inherited from the mother and c.1673T>C(p.L558P) inherited from the father. Two blastocysts were biopsied and detected by PGT. All the embryos were chromosomal euploidy and only one was not affected by the mutations, which was implanted at last. Postnatal DNA testing of the newborn showed a normal genotype.

Conclusions This is the first report of PGT-M for *SMPD1* mutations in China. Karyomapping can be used to reduce birth defects as a useful method to preimplantation genetic testing for aneuploidy and monogenic Disease.

PU-461

ANKS6 基因突变致婴儿期 NPHP16 型一例

吴一品 王琳

华中科技大学同济医学院附属协和医院

目的 探讨婴儿型肾消耗病 16 型（NPHP16）的病因、临床特点和诊断思路，提高对此类罕见疾病的认识和诊断。

方法 2019 年 1 月我院收治 1 名出现肾功能不全并伴有心血管疾病、肝脏疾病的新生儿，详尽分析其临床特点及辅助检查，并利用二代测序技术对患儿进行全外显子组基因检测（whole exome sequencing）。

结果 ①患儿起病年龄为 17 天，以“营养不良、代谢性酸中毒、重度贫血、胆汁淤积、轻度肾功能不全”首发症状，住院后超声示主动脉狭窄、肺动脉狭窄、肾缺血，病初无电解质紊乱，随肾功能不全进展，患儿出现难以纠正的低钠高钾，病程中无少尿表现。②利用二代测序技术对患儿进行全外显子组基因检测（whole exome sequencing），示存在 ANSK 基因突变：为分别来自母亲和父亲的杂合突变。③共检索到 3 篇文献报道 ANSK6 突变后导致的肾消耗病 16 型（NPHP16），未有一例在新生儿期发病并进展致终末期肾病需行 CRRT 治疗。

结论 新生儿期出现不明原因急性肾功能不全并伴有肾外系统异常时需警惕 ANKS6 基因突变致肾消耗病（NPHP）可能。本研究中的 ANKS6 中的基因变异类型目前未见文献以及大规模人群频率数据库报道，为新发现的 ANKS6 基因突变类型。

PU-462

Kabuki 综合征伴癫痫 2 例的临床特征及遗传学分析

张含滋

首都儿科研究所附属儿童医院

目的 分析 2 例 Kabuki 综合征伴癫痫患儿的临床特征及遗传学特点。

方法 2 例 Kabuki 综合征伴癫痫患儿分别于 2016 年 6 月和 8 月在首都儿科研究所附属儿童医院神经内科门诊确诊，对其临床表现、诊疗经过、脑电图、影像学 and 遗传学检测结果等进行分析。

结果 2 例患儿均因“反复无热抽搐，发育迟滞”于我院就诊，癫痫发作起病年龄分别为 3 岁和 2 岁，发作形式分别为复杂部分发作和部分性发作继全面泛化，每次发作持续时间均超过 20 分钟，发作间期脑电图均存在异常放电；均具有典型的歌舞伎样特殊面容如前额突出、弓形眉伴外 1/3 稀疏、眼裂长、外眼裂下斜、鼻柱短等，大运动发育里程碑均出现落后；遗传病基因检测分别为 *KMT2D* 基因 c.11845G>A(p.Q3949X)杂合突变，无义突变和 *KMT2D* 基因 c.10134dupA 嵌合突变，移码突变，均为 *KMT2D* 基因新生、致病性突变。确诊 Kabuki 综合征伴癫痫后，分别予奥卡西平和左乙拉西坦单药治疗，均可控制发作。

结论 Kabuki 综合征伴癫痫患儿具有典型的歌舞伎样特殊面容，多伴有精神运动发育迟滞，其癫痫发作多表现为部分性发作，常出现癫痫持续状态，发作间期脑电图额颞区癫痫样放电多见，多数患者单药治疗癫痫发作控制满意。进行 Kabuki 综合征伴癫痫确诊时，需将患儿面貌特征，发育里程碑评估及癫痫发作临床特点三者相结合。

PU-463

41 例 5 α -还原酶 2 型缺陷症患儿临床特点及 SRD5A2 基因突变分析

温鹏强 王国兵
深圳市儿童医院

目的 探讨 41 例 5 α -还原酶 2 型缺陷症患儿临床表型特点及 SRD5A2 基因突变类型。

方法 收集分析患儿临床资料，包括体格检查、病史、实验室检查、B 超等；并提取患儿外周血基因组 DNA，采用 PCR 扩增产物直接测序法或靶目的基因序列捕获二代测序法检测 SRD5A2 基因突变类型。

结果 41 例患儿年龄从 4 月~11 岁不等，汉族。所有患儿染色体核型为 46, XY，SRY 基因检测结果阳性。病例临床主要表现为小阴茎和尿道下裂，其中单纯表现为小阴茎的有 26 例，占总病例人数 63%；其余 15 例为尿道下裂合并小阴茎，占总病例人数 37%。在 39 例患儿中检测到双等位基因突变，2 例患儿只检测一个等位基因突变。在 41 例患儿中，一共检测出 16 种基因突变类型，包括：c.737G>A(p.Arg246Gln)，c.725A>G(p.Tyr242Cys)，c.694C>G(p.His232Asp)，c.680G>A(p.Arg227Gln)，c.679C>T(p.Arg227*)，c.656delT (p.Phe219fs)，c.607G>A(p.Gly203Ser)，c.586G>A(p.Gly196Ser)，c.578A>G(p.Asn193Ser)，c.548-9T>G，c.282-2A>G，c.281+15T>C，c.265C>G(p.Leu89Val)，c.211C>T(p.Gln71*)，c.196G>A (p.Gly66Arg)，c.16C>T(p.Gln6*)，其中 c.725A>G(p.Tyr242Cys)，c.694C>G(p.His232Asp) 和 c.548-9T>G 三种突变类型为未报道过的新突变。在 16 种突变类型中，以 c.680G>A(p.Arg227Gln) 为主，占有所有突变类型 60% (48/80)。

结论 5 α -还原酶 2 型缺陷症患儿临床表现以小阴茎或尿道下裂合并小阴茎为主；c.680G>A(p.Arg227Gln) 突变是中国 5 α -还原酶 2 型缺陷症患儿 SRD5A2 基因热点突变类型。

PU-464

Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou, China: disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a Chinese population

王本敬 王挺 马骏
the affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University

Objective Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism (IEMs) by tandem mass spectrometry (MS/MS) could simultaneously analyze more than 40 metabolites and identify about 50 kinds of IEMs. Next generation sequencing (NGS) targeting hundreds of IEMs-associated genes as a follow-up test in expanded newborn screening has been used for genetic analysis of patients. The spectrum, prevalence, and genetic characteristic of IEMs vary dramatically in different populations. The aim of this present study is to determine the spectrum, prevalence, and gene mutations of IEMs in newborns in Suzhou, China.

Methods 401660 newborns were screened by MS/MS and 138 patients were referred to genetic analysis by NGS.

Results The spectrum of 22 IEMs were observed in Suzhou population of newborns, and the overall prevalence was 1/2625. The prevalence of each IEM ranged from 1/401660 to 1/19128, while Phenylketonuria (PKU) (1/19128) and Mild hyperphenylalaninemia (M-HPA) (1/19128) were the most common IEMs, followed by Primary carnitine uptake defect (PCUD) (1/26777), Short chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency (1/28690), Hypermethioninemia (H-MET) (1/30893), 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency (1/33412) and Methylmalonic acidemia (MMA) (1/40166). 89 reported mutations and 51 novel mutations in 25 IEMs-associated genes were detected in 138 patients with one of 22 IEMs. Some hot-spot mutations were observed for ten IEMs, including PAH (261600) gene c.728G>A, c.611A>G, and c.721C>T for Phenylketonuria, PAH gene c.158G>A, c.1238G>C, c.728G>A, and c.1315+6T>A for M-HPA, SLC22A5 (603377) gene c.1400C>G, c.51C>G, and c.760C>T for PCUD, ACADS (606885) gene c.1031A>G, c.164C>T, and c.1130C>T for SCAD deficiency, MAT1A (610550) gene c.791G>A for H-MET, MCCC1 (609010) gene c.639+2T>A and c.863A>G for 3-MCC deficiency, MMUT (609058) gene c.1663G>A for MMA, SLC25A13 (603859) gene c.IVS16ins3Kb and c.852_855delTATG for citrullinemia II, PTS (612349) gene c.259C>T and c.166G>A for Tetrahydrobiopterin deficiency, and ACAD8 (604773) gene c.1000C>T and c.286C>A for Isobutyryl coA dehydrogenase deficiency. All these hot spot mutations were reported to be pathogenic or likely pathogenic, except a novel mutation of ACAD8(604773) gene c.286C>A.

Conclusion These mutational hot spots could be potential candidates for gene screening and these novel mutations expanded the mutational spectrum of IEMs. Therefore, our findings could be of value for genetic counseling and genetic diagnosis of IEMs.

PU-465

合肥地区 84 例唐氏综合症患儿细胞遗传学分析

魏琦 袁金萍 任远亮 吕宗保 王维维 余娟平 李晓华 常中宝 袁征 申梦来
合肥金域医学检验实验室有限公司

目的 通过分析合肥地区唐氏综合症患儿染色体核型特征分布, 为进一步理解唐氏综合症的表型和分布特征提供基本数据。

方法 统计从 2018.1 至 2018.12 间, 由于特殊面容、生长发育迟缓、先天性心脏病、常规儿童体检等原因, 送我室行外周血染色体核型分析的血液标本, 受检者年龄从出生到 14 岁。抽取外周血 3ml, 常规淋巴细胞培养、染色体制备、全自动扫描染色体制片和拍摄图像、AI 软件下计数中期分裂相 20 个, 挑选 5 个染色体长度适中、分散程度好的分裂相进行核型分析。

结果 在染色体核型分析中, 检出唐氏综合征 84 例, 男 46 例, 女 38 例, 男女患者之比为 1.21 : 1。其中标准型 76 例, 占 90.5%; 易位型 4 例, 占 4.76%; 嵌合型 4 例, 占 4.76%, 比例与现有报道一致。

结论 外周血核型分析可以确诊唐氏综合症, 并可对其遗传学类型进行分类。同时, 外周血核型分析可为临床症状不明的低比例嵌合型及不平衡易位造成的部分三体型的疑似唐氏综合症患儿提供诊断依据。

PU-466

基于一家三口的临床全基因组测序-107 例危重症小婴儿临床遗传检测应用分析

王慧君¹ 周文浩¹ 卢宇蓝¹ 董欣然¹ 陆国平² 程国强³ 钱琰琰¹ 张萍¹ 杨琳¹ 夏凡⁴ 吴冰冰¹

1. 复旦大学附属儿科医院分子医学中心 2. 复旦大学附属儿科医院重症监护病房

3. 复旦大学附属儿科医院新生儿重症监护病房 4. Baylor 医学院遗传检测实验室

目的 对于先天异常的重症患儿，ICU 每天的治疗费用昂贵，早期快速的遗传检测可提供明确的病因诊断，为临床决策和干预提供有效的时间窗。为了评估全基因组测序在临床实际病例诊断治疗应用价值，我们分析了 107 例儿科临床病例结果。

方法 本研究采用高性价比的基于一家三口的测序方法（affordable trio-genome sequencing, ATGS），即患儿的测序深度为 40-50 X，父母为 8-10 X 这种经济有效的测序方案。纳入病例为父母同意进行遗传检测的入住重症监护病房复杂危重症患儿，患儿的临床表型提示遗传性疾病。

结果 检测结果显示，在 33%（39/107）病例中检测到明确的遗传病因，15%（16/107）病例中检测到可疑致病变异。在 39 例诊断的病例中，26 例为单核苷酸变异（SNV）（包括小片段的插入缺失）导致的单基因遗传病，其中包括 13 例常染色体显性遗传病、10 例常染色体隐性遗传病和 3 例 X 连锁隐性遗传病。在 11 例患者中检测到 3 例结构变异（SV）、3 例致病性拷贝数变异（CNV）和 3 例小片段缺失变异。另外 2 例为缺失与突变组合的常染色体隐性遗传病，缺失和变异分别来自父母。除 5 例患儿死于严重的临床症状外，其余诊断病例均进行了及时的治疗方案调整，并为获得诊断的家庭提供了多学科团队支持和针对性的临床遗传咨询。

结论 本研究结果显示，以临床诊断为目的的 ATGS 测序检测能够快速有效地为危重症患儿提供病因诊断，同时检测 SNV 和 CNV 和 SV，为临床遗传检测的一揽子解决方案，为危重症患儿提供成本较低的具有快速反应和较高诊断率的诊断方案。

PU-467

Alcohol consumption and its interaction with genetic variants are strongly associated with the risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study

余海蓉 胡承

Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital

Background & Aims Both genetic and lifestyle factors contribute to the incidence of type 2 diabetes (T2D). It yet remains controversial whether and how alcohol consumption, one of the most prevalent lifestyle habits, influences T2D. Moreover, whether alcohol consumption interacts with genetic risk is inconclusive. Thus, we aimed to explore the effects of alcohol, genetic risk and their potential interactions on T2D risk.

Methods In a prospective Chinese cohort with 611 incident cases of combined T2D and impaired glucose regulation (IGR), we examined the influence of both baseline alcohol consumption and genetic risk on blood glucose deterioration, insulin resistance (IR) and insulin secretion (IS). Moreover, we investigated the interactions of alcohol intake with: (1) genetic risk scores (GRSs) for T2D, IR, IS, body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR); and (2) each of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) used to establish the GRSs mentioned above.

Results Alcohol consumption and higher T2D-GRS both contributed to a higher incidence rate of blood glucose deterioration [odds ratio (OR), 2.243, 95% confidence interval (CI), 1.757-2.865; OR, 1.254, 95% CI, 1.106-1.421; respectively]. Alcohol reduced insulin sensitivity and compensated by enhancing IS ($\beta=1.975$, $P<.0001$ and $\beta=-1.966$, $P<.0001$ for HOMA-IR and inverse HOMA- β , respectively). T2D-GRS deteriorated IS ($\beta=0.102$, $P=0.0069$ for inverse HOMA-

B) but not insulin sensitivity ($P=0.0856$). Moreover, there was a significant interaction between alcohol and T2D-GRS ($P_{\text{interaction}}=0.0318$), suggesting the association between alcohol and T2D was much stronger in the lower T2D-GRS group than in the higher T2D-GRS group. And this interaction was more pronounced in men ($P_{\text{interaction}}=0.0176$) than in women ($P_{\text{interaction}}=0.3285$). Based on the interactions observed between alcohol and the IS-GRS in relation to T2D ($P_{\text{interaction}}=0.0423$) and HOMA-B change ($P_{\text{interaction}}=0.0105$) in men, we proposed that the overall T2D-GRS interaction appeared to occur through genetic susceptibility to IS as opposed to IR. No single SNP interacted strongly with alcohol intake.

Conclusions Alcohol consumption strongly increased the risk of T2D by increasing IR, especially in men with low T2D-GRS, highlighting the importance of refraining from drinking alcohol when making recommendations for healthy lifestyle habits to prevent diabetes.

PU-468

PAX6 基因新突变导致先天性无虹膜一例

张钊

甘肃省妇幼保健院

目的 先天性无虹膜是一种临床少见的眼科遗传性疾病，临床表现主要以双眼虹膜全部或部分缺失为特征，并伴随其他眼部异常(包括角膜、晶状体、视网膜及视神经)。以虹膜发育不良为明显特征。先天性无虹膜发病率为 1/64 000-1/96 000，无种族和性别差异，其中约 2/3 的病例具有家族史，表现为常染色体显性遗传，并具有很高的外显率，另外 1/3 为散发。本研究确定一个先天性无虹膜症家系的 PAX6 基因突变位点。

方法 采集先证者及其父母外周血提取 DNA，对先证者进行 PAX6 基因全（长）外显子及侧翼序列 PCR-Sanger 测序，发现致病位点后，对其父母及 150 名正常对照进行该位点 PCR-Sanger 测序以排除多态性。

结果 先证者的 PAX6 基因 第 6 外显子检测到杂合突变 c.239T>A(p.Ile80Asn)，该突变造成第 80 位氨基酸改变，先证者（患者）父母和正常对照均未检测到相同突变。

结论 先证者 PAX6 基因检测到的杂合突变 c.239T>A 是新发突变，在国内未见报道，扩大了 PAX6 基因突变谱。

PU-469

云南省基诺族地中海贫血基因突变筛查与分布特征

王诗韵 胡承 贾伟平

上海交通大学附属第六人民医院

目的 通过前期流行病学调查发现云南省基诺族人群血液学表型存在小细胞低色素。本研究旨在筛查基诺族人群地中海贫血患病情况以及基因分布特征，为基因诊断与遗传咨询提供理论依据。

方法 采用血液学表型和基因型相结合的分析方法，共纳入云南省景洪市基诺族民族乡和勐旺乡 18 岁以上基诺族人群 1613 例进行研究。对所有人群进行血红蛋白组分分析和血常规检测，结果提示小细胞低色素[平均红细胞体积 (MCV) <80fL 和/或平均血红蛋白量 (MCH) <27pg]和/或血红蛋白分析异常者为初筛阳性，进一步应用包括博奥地中海贫血常见基因突变筛查微阵列芯片，传统 PCR 以及跨越缺口 PCR 法等基因测序技术检测基因突变情况，分析基诺族人群地贫基因分布特征。

结果 在 363 例地中海贫血初筛阳性者中，共检出 α 和 β 常见地中海贫血基因突变 203 例，占 55.92%。其中 $\alpha 0$ 和 $\alpha+$ 地中海贫血基因突变均有发现，--SEA 者 34 例和 $-\alpha 3.7$ 者 12 例； β 地中海贫血基因突变包括 CD17 (HBB:c.52A>T) 20 例和 CD26 (HbE/HBB:c.79G>A) 124 例。此外，

还有 13 例 HbE 携带者同时复合携带 α^0 或 α^+ 型地中海贫血基因突变。血液学表型显示, 所有地中海贫血基因型携带者比非携带者小细胞低色素情况更严重。该地区成人地贫患病率约为 12.6%, 最常见的 α 地中海贫血基因突变类型--SEA, β 地中海贫血基因突变类型为 HbE。

结论 基诺族人群地中海贫血基因分布特征数据, 为今后该地区人群的临床遗传咨询和产前诊断提供可靠的依据。

PU-470

微阵列比较基因组杂交芯片技术诊断猫叫综合征 2 例

王涛
河南省人民医院

目的 微阵列比较基因组杂交芯片技术在检测染色体微缺失和微重复中的应用。

方法 抽取患者静脉血 3ml, 抗凝处理后, 提取 DNA, 应用 Agilent Oligonucleotide array 8×60K 平台。芯片经 Agilent DNA Microarray Scanner (G2600D) 扫描后, 数据采用 Agilent CytoGenomics 2.9 软件分析。

结果 患者一 1 条 5 号染色体在 p15.1-p15.33 处存在 17.501Mb 的片段缺失; 染色体核型为 46, XX, del(5)(p15.1); 患者二 1 条 5 号染色体在 p13.3-p15.33 处存在 29.2Mb 的片段缺失; 染色体核型为 46, XX, del(5)(p13.3)。两者结果均相符。

结论 微阵列比较基因组杂交芯片技术在检测染色体微缺失和微重复中使疾病关键区域的定位更为准确, 能建立起精确的基因型表型相关性, 对于遗传咨询工作者为患者更好的服务有很大的帮助。

PU-471

葡萄糖激酶变构激活区新突变的发现与功能解析

李鸣 刘丽梅 葛晓旭 张娟 张荣 蒋燕燕 陈亚婷 赵蔚菁 郑泰山 贾伟平
上海交通大学附属第六人民医院

葡萄糖激酶是胰腺 B 细胞中糖酵解途径中的关键酶。本研究旨在筛查和解析与 MODY2 相关的新 GCK 突变及其潜在致病性。方法对符合经典 MODY2 诊断的 56 个家系进行 GCK 突变检测, 同时通过测序确定 100 名非糖尿病对照者的新发现突变位点的基因型的相关性。研究发现 GCK 基因 I1e211Thr 突变是 MODY2 家系的新致病突变。

PU-472

高效液相色谱—串联质谱技术在甲基丙二酸血症患儿治疗随访中应用的临床研究

王彦云
南京市妇幼保健院

目的 探讨高效液相色谱—串联质谱技术在甲基丙二酸血症患儿治疗随访中的应用价值。

方法 收集 2017 年 1 月到 2018 年 8 月在我院进行随访的甲基丙二酸血症、丙酸血症患儿的样本, 每个患儿均在同一天留取干血斑、血清和尿液样本, 进一步采用串联质谱技术检测干血斑中 C3 指标的浓度, 用高效液相色谱-串联质谱的方法定量检测干血斑中甲基丙二酸、甲基枸橼酸和同型半胱氨酸浓度, 用气相色谱质谱技术检测尿滤纸片中甲基丙二酸、甲基枸橼酸浓度, 用循环酶法检测血清中同型半胱氨酸浓度。

结果 共收集 50 例, 2 例丙酸血症患儿样本。血斑 MMA 与尿 MMA 的一次方程回归系数显著 ($P<0.05$), $r^2=0.736$; 血斑 MCA 与尿 MCA 的一次方程回归系数显著 ($P<0.05$), $r^2=0.946$; 血斑 tHcy 与血清 Hcy 的一次方程回归系数显著 ($P<0.05$), $r^2=0.771$ 。

结论 LC-MS/MS 可用于甲基丙二酸血症患儿治疗后的随访复查, 但需要建立适合于当地人群的参考区间。

PU-473

Accurate prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in a fetus with short limb deformities by multiple molecular cytogenetic methods

侯东霞 侯丽青 董弘 周燕 周雪原 冀云鹏 王晓华
Inner Mongolia Maternal and Child Health Care Hospital

Objective Pallister-Killian syndrome (PKS) is a sporadic genetic disorder caused by mosaic tetrasomy of chromosome 12p, a marker chromosome. The disorder always demonstrates highly variable phenotype. To date, accurate diagnosis of PKS remains a great challenge for prenatal diagnosis. Therefore, it is necessary to summarize more detailed clinical characteristics and explore appropriate detection techniques for PKS.

Case report We report a case of a 36-year-old multipara who underwent amniocentesis due to fetal malformation of short limbs and femur length unequal. The G-banding karyotype showed a karyotype of $\text{mos}47,XY,+mar[55]/46,XY[10]$. Then CytoScan 750K array analysis and fluorescence in situ hybridization verified mosaic tetrasomy of chromosome 12p of the fetal amniocytes.

Conclusion The femur length unequal has never been reported in PKS, it could be a new supplementary of abnormal limb features. Multiple methods combined could make more precise genetic diagnosis for PKS, it deserves to be popularized in clinical genetics.

PU-474

A family of the rare 10q22.3-q23.2 Microdeletion combined with Hypermethioninemia

王彦云
Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital

Background The purpose of this study was to explore the diagnosis and treatment of rare 10q22.3-q23.2 microdeletion syndrome with hypermethioninemia in children.

Methods Tandem mass spectrometry (MS/MS) was applied to screen inherited metabolic disease between 2 and 7 days. The genetic test was detected by using diagnosis panel of genetic and metabolic diseases based on Ion Torrent Semiconductor Sequencing Technology.

Results Here we reported the clinical and laboratory data of a newborn boy with 10q22.3q23.2 microdeletion syndrome complicated with Hypermethioninemia. The child showed markedly widely spaced eyes and epicanthus. Newborn screening (NBS) by Tandem mass spectrometry (MS/MS) indicated that Methionine (MET) concentration was $306.02 \mu\text{mol/L}$, then it increased to $695.37 \mu\text{mol/L}$ in review. The gene analysis confirmed that there were two pathogenic sites of $c.74\_75\text{delTG}$ and Del E1-E9 in the MAT1A gene. Moreover, the Del E1-E9 deletion could contribute to 10q22.3-q23.2 microdeletion syndrome. Family validation indicated that his father was a 10q22.3-q23.2 microdeletion syndrome patient who carried Del E1-E9 , and his mother carried $c.74\_75 \text{ del TG}$.

Conclusions In conclusion, although clinical etiology of hereditary metabolic diseases is complex, few patients suffer from multiple diseases. However, this child suffered from two rare diseases: 10q22.3-q23.2 deletion syndrome and hypermethioninemia.

PU-475

武汉市新生儿 G6PD 缺失症筛查情况与基因突变类型研究

沈姗姗
武汉儿童医院

目的 了解武汉市新生儿葡萄糖 6 磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺失症的发生率及基因型。

方法 收集武汉市 2016 年 11 月中旬-2019 年 02 月出生的共计 232161 名新生儿血液样本, 采用时间荧光免疫法进行 G6PD 活性筛查, 并对 G6PD 筛查阳性者召回采集静脉血进行 G6PD 基因测序分析。

结果 初筛共筛出 410 阳性, 初筛阳性率 0.18%; 通过召回 360 例筛查阳性患者进行基因测序分析, 共检出 12 种已知致病突变类型, 突变位点检出率为 83.9% (302/360), 其中 c.1376G>T、c.1388G>A、c.95A>G 和 c.871G>A 这四种突变占基因突变总数 84.0%。

结论 武汉不是新生儿 G6PD 缺陷症的高发区, 随着南北人口的流动, 大力加强湖北省的新生儿 G6PD 缺陷筛查, 可以有效避免新生儿核黄疸发生导致的不良后果。

PU-476

全外显子组高通量测序 (WES) 在男童外生殖器异常基因诊断中的应用

王锦 阳奇 谌飞 张强 罗静蓉 罗静思 范歆 陈少科 沈亦平
广西壮族自治区妇幼保健院

目的 外生殖器异常发病率在我国及全球范围内均呈上升趋势, 男性新生儿中外生殖器异常率达 8.64%。外生殖器异常具有很高的临床异质性, 已报道与男童外生殖器异常相关的致病基因已超过 200 个。本研究应用全外显子组高通量测序技术对外生殖器异常病例进行基因诊断。

方法 排除性染色体数目异常和 46, XX 性发育不良病例, 收集男性外生殖器异常病例 (小阴茎、小睾丸、尿道下裂、隐睾等)。采用 Agilent SureSelect Human All Exon V5/V6 试剂盒捕获人全外显子组, HiSeq X10/NovaSeq 平台进行测序。测序数据经 TGex、dbNSFP 等软件进行生物信息分析。经过临床症状对照, 相关疾病数据库与文献查阅, 候选基因变异家系 Sanger 测序验证, 并根据 ACMG/AMP 指南进行变异分类。

结果 167 例男性外生殖器异常病例基因诊断率为 33.74% (55/163), 其中 9 例为基因拷贝数变异 (CNV) 导致的综合征。检测到 5 α 还原酶缺乏症 SRD5A2 基因变异 24 例 (占阳性病例的 43.64%), 低促性腺激素性功能减退症 14 例 (占阳性病例的 25.45%, 其中 CHD7 基因变异 4 例, FGFR1 基因变异 4 例, PROKR2 基因变异 3 例, KAL1 基因变异 1 例, SEMA3A 基因变异 1 例), 雄激素不敏感综合征 2 例, 其它基因变异 17 例。

结论 在男童外生殖器异常患者中, 5 α 还原酶缺乏症和低促性腺激素功能减退症是其主要病因。高通量测序技术有助于男童外生殖器异常的基因诊断和明确致病原因。

PU-477

中国人 MODY 家系胰岛素基因突变的筛查与功能解析

张娟 刘丽梅 葛晓旭 赵蔚菁 李鸣 张荣 蒋燕燕 陈亚婷 郑泰山
上海交通大学附属第六人民医院, 上海市糖尿病研究所, 内分泌代谢科

目的 胰岛素基因 (*INS*) 突变可以导致异常胰岛素病、永久性新生儿糖尿病(PNDM)、青少年成人起病型糖尿病(MODY)以及部分自身抗体阴性的 1 型糖尿病。为了探索中国 MODY-X 家系的致病基因, 我们筛查并研究了 *INS* 突变是否为这些家族遗传性糖尿病的致病原因。

方法 用 PCR-直接测序法, 筛查 96 个 MODY (6 种 MODY 基因检测阴性) 的家系先证者 *INS* 突变和变异, 同时测序确定 200 名非糖尿病对照者中新发现突变位点的基因型。通过临床表型和病理生理研究以及突变生物信息学预测, 对新发现突变的功能意义进行解析。

结果 1) 在 1 个 MODY 家系发现 1 种新的 *INS* 突变即: Ala2Thr(A2T)突变, 该突变源自胰岛素信号肽第二位氨基酸 Alanine 被 Threonine 取代所致。2) 胰岛素基因 Ala2 氨基酸残基在整个哺乳动物物种 (恒河猴, 小鼠, 狗、马和鸭嘴兽) 和非洲蟾蜍中高度保守。3) 该突变与糖尿病患者呈遗传-共分离, 但在 200 名非 DM 对照者中没有检测到。4) 突变携带者胰岛素分泌缺陷 (空腹 C 肽、胰岛素水平显著降低, 两者 P 值小于 0.05)。5) SIFT 和 PolyPhen2 软件预测 A2T 可能是有害和致病性的突变。

结论 信号肽 A2T 突变可能影响了突变的前胰岛素原 (preproinsulin) 分子进入内质网腔的跨膜效应, 进而影响信号肽的裂解, 胰岛素原的形成及胰岛素的产量, 使胰岛素的分泌降低。

PU-478

多管齐下, 查因胚胎停育

徐迹
深圳市第二人民医院

作为深圳地区首批基因检测试点单位, 深圳市第二人民医院开展胚胎停育的染色体检查已有多年经验。介绍现有胚胎停育的各项遗传学检测手段和方法对比, 及本单位开展的心得体会。此外, 随着基因检测行业的迅猛发展, 遗传咨询作为一项重要的临床医师与患者之间沟通学科, 承担着将先进基因检测技术宣教给大众, 并能同时解决遇到的遗传问题, 提供应对的方案和建议的临床服务作用, 深圳市第二人民医院在该项目上不断探索和经验累积, 分享有关就胚胎停育的遗传咨询经验分享及。

PU-479

基于药物后的二次 PESA

宋博 侯震晖 刘群龙 孙洪梅 孙中义 钱卫平
北京大学深圳医院

目的 探讨 PESA 穿刺失败后的药物治疗方案。

病例 2017 年 01 月至 2019 年 01 月北京大学深圳医院生殖医学中心混合型无精子症患者 65 人, 患者年龄 22-40 岁, 不育时间 1-3 年。常规检测精液、精浆生化、性激素检测。所有患者行阴囊超声检查。患者染色体检测正常。排除高泌乳素血症、低性腺激素等垂体疾病; 排除睾丸功能不全引起的 FSH 异常; 排除逆行射精等因素。所有患者行 PESA 后未找到精子。

方法 采用他莫西芬-十一酸睾酮方案进行治疗。治疗时间 2-3 月, 每月检测 FSH, 根据 FSH 变化, 适当调整药物治疗方案。治疗结束后, 所有患者行二次 PESA。

结果 65 名患者中, 再次手术后, 50 人 (9%) 显微镜下看见大量活动精子, 符合精子冻存标准; 12 人 (9%) 偶见活动精子; 3 人 (9%) 可见多个不活动精子。

结论 对于混合型性无精子症患者, 采用药物治疗可能使患者逐渐恢复生精功能。

PU-480

5 例高甲硫氨酸血症的回顾与分析

张志蕾

南京医科大学附属妇产医院

目的 回顾分析甲硫氨酸腺苷转移酶 I /III 缺陷的临床资料和基因检测结果。

方法 收集串联质谱新生儿筛查发现的 5 例甲硫氨酸腺苷转移酶 I /III 缺陷患儿的临床资料, 并采集患儿及家系成员外周血, 应用基于高通量测序技术的基因 Panel 进行基因检测。

结果 22 万例新生儿中诊断甲硫氨酸腺苷转移酶 I /III 缺陷 5 例, 初步统计发病率为 1/44000; 5 例患儿中 3 例血甲硫氨酸波动于 70-150 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 基因检测 2 例符合常染色体显性遗传, 1 例为常染色体隐性遗传, 3 例患儿随访至今预后良好; 另 2 例患儿基因检测为常染色体隐性遗传, 血甲硫氨酸持续高于 500 $\mu\text{mol/L}$, 予以特殊饮食治疗, 其中 1 例出现了头颅核磁平扫和肝功能异常, 另 1 例因同时伴有微缺失综合征, 智力发育落后。

结论 串联质谱技术新生儿筛查结合基因检测可早期诊断甲硫氨酸腺苷转移酶 I /III 缺陷, 该病非良性病程, 有必要坚持长期随访。

PU-481

外显子组测序检出 PYGL 基因 3.6Kb 缺失导致糖原贮积症 VI 型

刘博¹ 周文浩¹ 卢宇蓝¹ 王建设² 夏凡³ 王慧君¹ 吴冰冰¹

1. 复旦大学附属儿科医院分子医学中心

2. 复旦大学附属儿科医院肝病科 3. Baylor 医学院遗传检测实验室

目的 糖原贮积症 VI 型 (GSD6) 是一种由于肝糖原磷酸化酶缺陷而导致的常染色体隐性遗传病, 临床表现主要包括肝肿大和低血糖。PYGL 是 GSD6 的致病基因, 已报道的致病性变异包括由测序检出的单核苷酸变异 (SNV) 和染色体芯片杂交检出的大片段拷贝数变异。由于检测手段的局限性和变异的罕见性, 目前尚无基于外显子组测序数据挖掘 PYGL 基因缺失的报道。本研究通过新的外显子组测序分析手段, 探究在 PYGL 基因上是否有导致 GSD6 的拷贝数变异。

方法 本研究建立了从外显子组测序数据 SAM 文件中挖掘潜在致病性 SV 的流程, 并在 16,247 例非关联测序数据 (9,708 例临床外显子组, 6539 例全外显子组) 中进行了 SV 的筛查, 并对检出的 SV 进行长片段 PCR 验证。

结果 本研究在 PYGL 基因上发现了 3.6 Kb 缺失变异, 该缺失包含 PYGL 基因的第 14-17 外显子。该变异尚未见报道, 本研究共检出 6 例, 估计等位基因频率为 0.018%, 推测可能中国人群的热点突变。其中, 3 例病例均另外检测到 PYGL 基因的致病 SNV, 该 3 例病例均有肝肿大、肝糖原含量增加的临床表现, 临床符合 GSD6 诊断。另外 3 例临床无 GSD6 表型, 且未检测到 PYGL 外显子区域的其他致病变异, 考虑为该变异的携带者。

结论 本研究检测到的 PYGL 3.6 Kb 缺失变异增加了对 GSD6 致病遗传因素的认识, 并展示了外显子组测序数据分析在寻找基因拷贝数异常的潜力。对于检出的 3 例 GSD6 病例, 也提示了在使用外显子组测序进行分子诊断时仅分析 SNV 的局限性, 需要考虑存在基因缺失的可能性。

PU-482

宫腔灌注 HCG 联合低分子肝素助孕“宫腔粘连分离术后”患者一例

文壹 毛增辉 康革华 唐君
湖南省计划生育研究所

患者既往有“原发性闭经”病史，未行相关正规诊治；2007 年宫腔镜检查提示“重度宫腔粘连”，予宫腔粘连分离术后予上环+雌孕激素人周期，之后检查发现肺部有陈旧性肺结核病灶，助孕前行宫腔镜活体活检术后病检回报示未见“子宫内膜结核病变”。在 IVF 助孕超排过程中多次超声提示子宫内膜薄、形态不佳，并有宫腔液暗区，我们采用了“低分子肝素联合宫腔灌注 HCG”的方法来改善子宫内膜容受性，结局是助孕成功。改善 IUA 患者的子宫内膜容受性和提高患者辅助生殖妊娠率需要个体化原则，本文为个案报道，尚不能完全说明其理论依据及临床效果，还需要大样本量随机对照研究来探寻宫腔粘连患者助孕策略的新思路。

PU-483

运用全外显子组测序技术检测 SLC25A13 基因 IVS16ins3kb 和 IVS4ins6kb 热点突变

卢宇蓝¹ 周文浩¹ 黎籽秀¹ 王建设¹ 夏凡² 王慧君¹ 吴冰冰¹
1.复旦大学附属儿科医院 2.Baylor 医学院遗传检验实验室

目的 SLC25A13 基因位于染色体 7q21.3，编码希特林蛋白（Citrin）。该基因上发生的致病变异可导致希特林蛋白缺乏症（Citrin Deficiency, CD），临床表现为肝内胆汁淤积症、血脂异常、或高氨血症。SLC25A13 基因 IVS16ins3kb 和 IVS4ins6kb 是东亚人群的热点突变。该位点采用常规外显子测序分析难以诊断，需要特殊的检验方法进行检测。本研究通过改进的外显子测序数据的分析方法，建立针对 IVS16ins3kb 和 IVS4ins6kb 的分析流程，并讨论这两个东亚热点突变在中国人群中的携带频率。

方法 本研究通过对外显子测序数据回帖断点的分析，建立了针对 IVS16ins3kb 和 IVS4ins6kb 两个变异的检测方法，并在 9,331 例非关联样本的临床全外显子测序数据中进行突变筛查，以估算突变的人群携带频率。

结果 在本研究队列中，本研究所建立的方法共检测出 32 例 IVS16ins3kb 突变（31 例杂合，1 例纯合），10 例 IVS4ins6kb 突变（均为杂合）。IVS16ins3kb 和 IVS4ins6kb 突变的等位基因频率分别为 0.18%和 0.05%。所检测到的突变病例均通过长片段 PCR 验证。在携带这些突变的病例中，14 例被临床诊断为 CD，并在 SLC25A13 基因上检测到了其他单核苷酸突变。对于这 14 例病例，本研究的方法通过重分析外显子测序数据检测 IVS16ins3kb 或 IVS16ins3kb 变异，给出了 CD 的阳性分子诊断结论。

结论 通过改进分析方法对常规外显子测序数据的再分析，能够拓宽所检测的变异类型。本研究建立了针对性的分析流程来检测希特林蛋白缺乏症致病基因 SLC25A13 的两个东亚热点突变 IVS16ins3kb 或 IVS16ins3kb，展示了深度挖掘外显子测序数据的效果，重新评估了该热点在中国人群中的携带频率。

PU-484

A novel CRYGD gene mutation loci results in non-syndromic autosomal dominant congenital Cataract and High myopia in a Chinese family

郑睿 Lingxi Jiang Dongyan Luo Yi Shi
University of Electronic Science and Technology of China

Purpose Almost one-third of congenital cataracts are result from autosomal dominant, leading to opacity of the lens and blindness. Family studies have reported mutations in CRYGD are associated with cataract. CRYGD encodes the lens gamma D protein which is the main protein of the vertebrate eye lens and maintains the lens's transparency and refractive index. This study aim at identifying the disease-causing mutation in a Chinese family affected by bilateral, autosomal dominant congenital cataract.

Method Detection of candidate gene mutations and linkage analysis of microsatellite markers were executed for known candidate genes. Molecular mapping and clone screening are used to search potential genetic mutations and mutations in all affected family members, using the screening confirmed by a single enzyme digestion.

Result The proband was diagnosed with congenital cataract and high Myopia, who have a novel mutation in CRYGD gene, c.104 G>A (Ser35Leu), and variation is from grandmother (grandmother's sisters also have the mutation), after by his father inherited Index (the patient). This mutation was not found in unaffected family members. Sequence analysis confirmed that the Ser35 amino acid residue is highly conserved.

Conclusion This study report c.104 G>A of the CRYGD gene is a novel missense mutation which has association with non-syndromic, autosomal dominant congenital cataract along with high myopia, and stressed lens gamma D protein play a key role in the physiological and the refractive effect of the eye.

PU-485

ACE-I/D 变异与 PPARG-P12A 变异在 DN-ESRD 发病中协同效应的研究

蒋燕燕 刘丽梅 葛晓旭 李鸣 张荣 陈亚婷 张娟 赵蔚菁 郑泰山
上海交通大学附属第六人民医院、上海市糖尿病研究所、内分泌代谢科

目的 基因与基因的相互作用可促进糖尿病肾病的发病与进展。研究表明，Pro12Ala 与 ACE 分别与亚洲人糖尿病肾病（DN）发病显著相关，但两者是否具有协同作用目前尚未有结论。

方法 将 432 名 T2DM 患者分为两组：1) 非糖尿病肾病（DN）对照组（n=222）：糖尿病持续时间 10 年，但没有肾脏受累的患者，没有接受抗高血压治疗，无白蛋白尿（UAER <30 mg / 24 h），肌酐清除率（使用 Cockcroft 方程 > 60 ml/min/m²）；2) DN-ESRD 组（n=210）：患者由于 2 型糖尿病的 ESRD，如肌酐清除率 <15ml/ min/ m² 所示，正在进行透析治疗。

结果 1) DN-ESRD 组男性比例，糖尿病持续时间，SBP，LDL，UAER，血肌酐和 BUN 显著高于对照组。与非 DN 对照组相比，诊断糖尿病，BMI，HbA1c，总胆固醇，HDL 和 eGFR 时的年龄水平显著降低（p <0.01 或 p <0.05）2) DN-ESRD 组 ACE I/D 的 ID + DD 基因型频率显著高于非 DN 对照组（65.2% vs. 50.9%），OR = 1.98（95%CI， 1.31 -3.00; p = 0.001）；3) PPARG-P12A 变异与 DN-ESRD 发病相关性不显著（p ≥ 0.05）。4) ACE-I/D 基因组和 PPARG-C/G 基因组对 DN 的发病具有协同效应（P=0.001，OR=1.86(1.27-2.73)）。

结论 我们的研究表明，PPARG 与 ACE 的两种变异在 DN-ESRD 发展中存在协同效应（OR=1.87），以 ACE-I/D 变异作用为主。

PU-486

中国人原发性纤毛运动障碍致病突变鉴定

刘雅萍 赵新月 刘克强 田欣伦 徐文帅 徐凯锋 张学
中国医学科学院基础医学研究所

目的 原发性纤毛运动障碍 (primary ciliary dyskinesia, PCD) 是一种常染色体隐性遗传病。其病理基础为纤毛结构及功能异常, 引起包括慢性呼吸道感染、生育问题等一系列的临床症状。PCD 的确诊在国际上尚无统一的标准, 需综合基因检测来确诊。PCD 具有复杂的遗传异质性, 迄今已报道有 40 余种 PCD 致病基因。

方法 所有经高分辨 CT 确诊为弥漫性支气管扩张症 (DB) 患者入选本研究。在此基础上, 符合①右位心, ②透视电镜检查示纤毛结构异常, ③发病年龄小, ④男性不育, ⑤有家族史, 以上一种条件者临床拟诊 PCD。经 WES 测序发现的变异, 进行数据库检索、软件预测、Sanger 测序家系验证, 以明确其致病性。

结果 本研究共收集 70 例 DB 患者, 57 名临床拟诊 PCD, 经 WES 发现 22 例携带 9 个已知 PCD 致病基因双等位基因变异, 其中 18 例为复合杂合子, 4 例纯合子, 6 例为 DNAH5 基因突变, 3 例携带 DNAH5 c.8383C>T p.R2795*。22 例患者共找到 37 种不同突变, 24 种为新突变, 大多为无义或移码突变, 经 ACMG 分类为致病/可能致病突变, 仅有 4 个错义或整码突变归类为 VUS。

结论 本研究为单中心最大的 PCD 突变研究, 突变谱较分散, 绝大多数为新突变, 未发现明显的热点突变, 基因诊断率为 38.6%。PCD 的基因诊断还需要辅以其他实验技术得以提高, 并通过功能学研究来证明 VUS 变异的致病性。

PU-487

46,X,der(Y)del(Y)(p11.3)del(Y)(q11.22)/45,X 嵌合体一例

吕宗保 鲁沁馨 袁金萍 魏琦
合肥金域医学检验实验室有限公司

患者:男, 29 岁, 因婚后 2 年未育就诊。夫妇双方表型正常, 非近亲结婚, 孕期无患病及用药史, 无有害化学物质及放射接触史。细胞遗传学检查: 夫妇双方签署知情同意后, 抽取外周血 3ml, 常规淋巴细胞培养、染色体制备、G 显带分析, 计数 30 个分裂相, 核型分析 5 个, 患者外周血染色体核型为: 46,X,der(Y)del(Y)(p11.3)del(Y)(q11.22)[23]/45,X[7], (核型简式: 46,X,der(Y):(p11.3→q11.22):[23]/45,X[7]) 见图 1; 妻子染色体核型为 46, XX。

讨论:患者染色体核型为: 46,X,der(Y)del(Y)(p11.3)del(Y)(q11.22)[23]/45,X[7], 经 FISH 验证, 见 23 个分裂相中 Y 染色体短臂末端缺失, 长臂部分缺失; 见 7 个分裂相中均少一条性染色体, 该核型为性染色体嵌合体核型。FISH 技术结合传统细胞遗传学核型分析, 对于诊断 Y 染色体结构异常非常重要。

PU-488

COL1A1 和 ACAN 基因联合突变对身材矮小的叠加效应

叶贤涛 孙昱 邱文娟
上海市儿科医学研究所

目的 探讨在一例罕见的同时患有成骨不全和特发性矮小的家系中, 发现的两个致病基因 COL1A1 和 ACAN 突变对患者身材矮小存在叠加效应。

方法 收集一个同时患有成骨不全和特发性矮小家系的临床资料并采集患者及其亲属的血液样本；提取全血基因组 DNA；应用二代测序目的探针捕获技术对家系先证者进行测序，分析得出致病突变并用 sanger 测序对位点进行验证。

结果 在 COL1A1 基因上发现一个导致成骨不全 I 型的剪接突变（c.1354-12G>A），同时在另一个与特发性矮小相关的基因 ACAN 上发现一个新突变（c.7007dupC）。通过对家系基因型和表型的分析，发现两个基因都发生突变的患者身材平均身高标准差为-4 SD，单独带有 COL1A1 基因或者 ACAN 基因突变的患者平均身高标准差为-1 SD 和-3 SD。

结论 COL1A1 和 ACAN 基因的突变都会引发身材矮小，当两个基因同时突变时，患者会出现更为严重的身材矮小。因此，在对伴有类似矮小这样的异质性表型的疾病的诊断时，不仅需要考虑单基因的作用，还应当有意识地去筛查是否存在其他表型相关基因变异带来地影响。

PU-489

一例 4 号环状染色体嵌合体综合征的临床特征及遗传学分析

律玉强 刘毅
山东大学齐鲁儿童医院

目的 4 号环状染色体综合征是一种罕见的染色体畸变综合征，常见的临床表现为生长发育迟缓、智力低下、小头畸形、先天性趾侧弯、唇裂与腭裂、泌尿道及消化道畸形等。本文对 1 例主要临床症状表现为“自幼身材矮小”患儿进行分子细胞遗传学分析，明确致病原因。

方法 对患儿进行临床病例采集和实验室检查，抽取患儿外周血，进行常规染色体 G 显带核型检测、染色体微阵列检测和高通量测序检测，并进行生物信息学分析。

结果 患儿临床表现为身材矮小，染色体 G 显带核型分析结果为 45,XY-4[3]/46,XY,r(4)(p16q35)[83]/47,XY,-4,r(4)(p16q25)*2[7]/48,XY,-4,r(4)(p16q35)*3[1]/46,XY[3]/46,XY,dic r(4;4)(p16q35;p16q35)[2]/46,XY,add(4)(p16)[1]。染色体微阵列分析结果显示患儿染色体 4p16.3 区域发生 647Kbp 的缺失，生物信息学分析发现该区域包含 ZNF141、PIGG、PDE6B、ATP5I 和 MYL5 等 5 个功能基因。高通量测序结果提示未检测到与患儿临床症状相符的致病性/疑似致病性突变。

结论 4 号环状染色体的临床症状与缺失/重复片段的大小以及包含的功能基因等有关，本研究结合传统的染色体核型分析技术、染色体微阵列分析技术以及高通量测序技术发现一例 4 号环状染色体嵌合体综合征。临床上遇到矮小患儿需要排除环状染色体综合征，完善染色体核型分析检测和分子遗传学检测以明确遗传学病因。

PU-490

一例 Rett 综合征的致病突变分析

祝悦 蒋玮莹
中山大学

目的 对引起 Rett 综合征的 FOXP1 基因的一个新发突变进行分析并证实其致病性，为遗传咨询提供理论基础，降低下一代患病风险。为今后的产前诊断创造必要的前提条件。

方法 对先证者及其一级亲属做相关基因二代测序（NGS）检测，应用 Sanger 法进行序列验证。利用疾病-突变共分离、生物信息学预测、跨物种保守性分析等方法根据 ACMG 指南对新发突变进行评分归类。

结果 1、根据二代测序检测及 Sanger 法验证，先证者有 FOXP1 基因的一个杂合缺失（FOXP1 基因的 c.256delC p.Gln86fs），先证者父母 FOXP1 基因均未发现突变，因此考虑该突变为新发突变。查找 ESP6500 和千人基因组数据库均未收录该突变。dbSNP147 数据库有收录。突变导致所

编码的蛋白质自第 86 位氨基酸 Gln 开始发生移码, 翻译提前终止, 产生的肽链缩短了 299 个氨基酸, 用 SWISS-MODEL 构建的蛋白三维结构差别巨大。另外通过比对多个物种蛋白质序列, 该位点基本一致, 保守性极高。根据 ACMG 指南确定该变异为致病的突变 (PVS1+PS2)。2、先证者自出生后生长发育迟缓、癫痫、双侧声带麻痹, 智力重度低下。根据文献资料, FOXP1 基因相关的 Rett 综合征是一种神经发育障碍, 为性染色体显性遗传病。其特征是出生后生长缓慢, 语言发育迟缓, 小头畸形, 癫痫发作和精神发育迟滞。

结论 综上, 可以确定 FOXP1 基因的 c.256delC 突变是致病性突变, 结合先证者的临床表型可能是由先天性变异型 Rett 综合征引起。先证者父母再生第二胎的发病概率等于群体发病率。为 Rett 综合征的分子诊断提供了相关方法和思路。

PU-491

一例基于 HLA-B27 检测在 AS 辅助诊断中的临床应用思考

刘俊莹
成都大学附属医院

目的 探讨一例强制性脊柱炎 (AS) 患者的临床表现、遗传学特征、影像学表现, 为 AS 的早期诊断和治疗提供可靠的辅助诊断依据, 为 AS 的发生机制研究提供新思路。

方法 采用 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 检测系统, 通过 PCR 染料法检测患者 HLA-B27 等位基因状态, 结合基因检测结果、临床表现、影像学资料和诊疗过程, 对患者进行回顾性分析。

结果 女性, 51 岁, 因“腰背疼痛 1 月, 加重伴双下肢放射痛 3 天”入院就诊, 起病缓, 病程长, 1 月前无明显诱因出现腰背部反复疼痛, 为持续性疼痛, 可因体位改变而诱发, 3 天前症状加重, 并出现双下肢放射痛, 伴乏力、活动受限, 左下肢尤甚。腰背部肌肉紧张, 压痛, 以腰 4、5 棘突左侧明显, 疼痛向双下肢放射, 双侧小腿后外侧及足背皮肤痛觉减退, 双踝反射减弱, 双足拇肌力 IV 级。直腿抬高试验, 右侧阳性, 加强试验阳性, 左侧阳性, 加强试验阳性, 股神经牵拉试验阴性, “4”字试验阴性。腰椎 MRI 提示: 1、腰椎退行性变骨质疏松, 腰 3 椎前上缘异常信号, 考虑海绵状血管瘤或骨髓水肿可能。2、腰 4-5、腰 5-骶 1 椎间盘变性并向后突出, 椎管稍狭窄。胸片未见确切异常。红细胞沉降率 (ESR): 58.4mm/h, 检测到 HLA-B27 结果阳性, 继续予以中药、镇痛、康复治疗, 对症等处理, 密切关注病情变化。

结论 AS 最常见的特征性和早期主诉为下腰背晨僵和疼痛, 随病情进展而发展, 可累及外周关节; HLA-B27 阳性率达 90% 左右, CRP 增高, ESR 增快, 轻度贫血和免疫球蛋白轻度升高; X 线变化最早发生在骶髂关节, X 线片显示骶髂关节软骨下骨缘模糊, 骨质糜烂, 关节间隙模糊, 骨密度增高及关节融合, 严重时脊柱可形成具有特征性的“竹节样”强直改变, 还可发现早期病理改变, 如骨髓水肿、关节面软骨破坏等。此病例采用 PCR 染料法对 HLA-B27 进行了分析, 结果为阳性, 结合临床表现、影像学表现对疑似 AS 患者进行辅助诊断, AS 的早期诊断及有效治疗可防止病情的发展和恶化。荧光定量 PCR 法可克服 ELISA 法灵敏度较低、易发生交叉反应以及流式细胞分析成本高、难以普遍应用的缺点, 因此, 荧光定量 PCR 法检测 HLA-B27 的临床应用可为 AS 的诊断和治疗提供更为可靠的辅助诊断依据, 并为深入探讨 HLA-B27 亚型在 AS 发病中的发生机制研究提供新的切入点, 也为阐明其他遗传相关因素如表观遗传、免疫炎症等方面影响强直性脊柱炎的发生机制研究提供思路。

PU-492

辅助生殖患者性染色体异常核型细胞遗传学分析

张敏聪 孙筱放 孔舒 潘倩莹 梁意 丘文君
广州医科大学附属第三医院

目的 探讨性染色体异常对辅助生殖人群生育能力的影响。

方法 采用人类外周血淋巴细胞染色体 G 显带法, 结合 ZEISS-MetaSystems 自动扫描平台, 对 2016-2018 年广州医科大学附属第三医院生殖中心, 因无法正常生育而需要辅助生殖的 16770 例患者进行染色体核型分析。

结果 16770 例患者中, 共检出 212 例性染色体异常核型, 检出率为 1.26%, 其中 Turner 综合征 4 例, 占 1.89%; Klinefelter 综合征 139 例, 占 65.57%; 超雄综合征 10 例, 占 4.72%; 超雌综合征 3 例, 占 1.42%; X 染色体结构异常 6 例, 占 2.83%; Y 染色体结构异常 31 例, 占 14.62%; 嵌合核型 19 例, 占 8.96%。

结论 性染色体核型异常是导致辅助生殖人群无法自然怀孕及正常生育的重要原因之一。

PU-493

流产组织 CNVs 检测在亲代隐匿性染色体结构异常精准定位中的应用价值

赵艳辉 庞泓
沈阳市妇婴医院

目的 应用高通量测序技术 (CNVs-seq) 检测流产胚胎组织染色体拷贝数变异 (CNVs) 异常, 通过流产胚胎组织 CNVs 结果, 追溯亲代的染色体的结构异常, 查找不良妊娠的遗传学病因。

方法 采用 CNVs-seq 技术对流产组织 CNVs 异常进行快速精准诊断, 结合胚胎组织 CNVs 结果逆向推测亲代核型, 通过 G 显带核型分析技术、荧光原位杂交技术 (FISH) 对亲代染色体异常片段进行精准定位。

结果 流产组织 CNVs 结果除检测到染色体数目异常外, 检测到染色体微缺失/微重复者 12 例, 8 个家庭的亲代进行了染色体核型分析, 共 4 个家庭亲代之一存在染色体异常, 包括以往染色体核型分析漏诊 1 例多余 1 条标记染色体者及经 FISH 检测证实为母亲为隐匿性平衡易位携带者。

结论 高通量测序技术针对 CNVs 异常临床检出率及敏感度高, 尤其是片段较小的染色体末端的重组容易被染色体核型分析漏诊; 通过 CNVs 检测, 不仅实现了对流产胚胎的遗传学诊断, 更能够辅助识别人群中常规染色体核型分析无法明确诊断的隐匿性染色体异常人群。可辅助诊断不良孕产史夫妇隐匿性染色体微小片段结构异常, 在其遗传学诊断中具有重要的应用价值。

PU-494

Protues 综合征一例并文献复习

马明圣 邱正庆
北京协和医院

目的 Proteus 综合征是极为罕见过度生长综合征, 是一种婴幼儿起病的罕见、散发、各胚层组织均可受累的先天性错构瘤类疾病。临床表现复杂多样, 缺乏特异性, 以骨骼、皮肤、结缔组织受累常见, 表现为出生后骨骼不成比例、非对称性过度生长, 肿瘤易感性增加及各种皮肤异常等, 易与其他过度生长综合征, 如 Klippel-Trenaunay 综合征, 偏身过度生长多发性脂肪瘤综合征等混淆。我们报道 1 例 Proteus 综合征患者的临床特征, 并对文献复习, 以提高对本病的认识。

方法 报道明确诊断为 *Proteus* 综合征的 1 例。通过系统分析其临床表现、影像学资料，同时回顾文献从而详细阐述该疾病的病因学、诊断、处理和预后。

结果 本患者为 6 岁女孩，主要临床表现是颈周、腹壁、左侧腹股沟等处可见棕色皮疹，界限清楚，略突起于皮面、表面粗糙。浅表淋巴结未触及肿大。长头、长脸、睑裂轻微向下倾斜，低鼻梁，颅骨骨肥厚，额部隆起，颞部凹陷，漏斗胸，可见肋缘外翻。左侧肢体较右侧发育过度，肢体增长，双侧食指、中指、无名指弯曲，可见皮肤赘生物；右足食趾、中趾可见皮肤赘生物，足底局部的皮下组织增厚，形成深沟，脑回形状，质地坚实，不能移动。头颅影像提示双侧大脑半球不对称。行病变组织测序结果提示 *AKT1* 基因 c.49G>A,p.Glu17Lys。予雷帕霉素治疗，并在长期随访中。

结论 *Proteus* 综合征可以依据的临床表现和影像学检查来临床诊断。可以通过病变组织发现 *AKT1* 基因突变有助于明确诊断，雷帕霉素治疗阻滞其过度生长。

PU-495

四例异戊酸血症患儿的诊断及基因突变分析

江志军 杨玉 黄慧 黄纪毅 易丽君 陈卡 帅霞 胡清华 周菁 郭智彬
江西省儿童医院

目的 分析四例异戊酸血症患儿的血串联质谱、尿有机酸气相色谱检测结果及基因突变特点。

方法 应用血串联质谱检测、尿有机酸气相色谱检测及基于高通量测序技术的新生儿遗传基因 Panel 进行诊断。

结果 四例患儿的血异戊酰肉碱 (C5) 和尿异戊酰甘氨酸水平均明显升高，血异戊酰肉碱 ($\mu\text{mol/L}$) 分别为 6.468、4.911、9.113、5.85，尿异戊酰甘氨酸分别为 189.38、364.67、863.31、890.89。其中，患儿 3 经治疗后 1 个月复查，血异戊酰肉碱降低为 7.599，尿异戊酰甘氨酸降低为 254.03。四例患儿遗传基因 Panel 及其父母相应序列 Sanger 测序验证结果显示，患儿 1 检测到 c.1019G>A(p.R340Q)、c.602A>G(p.N201S)、c.868C>T(p.R290X)三个突变，父亲携带 c.602A>G 杂合突变，母亲携带 c.1019G>A 杂合突变，两突变临床意义均未明，患儿 c.868C>T 突变为致病变异；患儿 2 检测到 c.1183C>T(p.R395C)、c.158G>C(p.R53P)两个突变，父亲携带 c.1183C>T 杂合突变，为疑似致病变异，母亲携带 c.158G>C 杂合突变，为致病变异；患儿 3 检测到 c.158G>C(p.R53P)、c.1208A>G(p.Y403C)两个突变，父亲携带 c.1208A>G 杂合突变，母亲携带 c.158G>C 杂合突变，两者均为疑似致病变异；患儿 4 检测到 c.1064dupG(p.C355WfsTer4)、c.1208 A>G(p.Y403C)两种变异，父亲携带 c.1064dupG(p.C355WfsTer4)变异，母亲携带 c.1208 A>G 杂合突变，两者均为致病变异。

结论 异戊酸血症是由异戊酰辅酶 A 脱氢酶 (IVD) 缺陷所致的常染色体隐性遗传疾病。血串联质谱和尿有机酸分析发现血异戊酰肉碱 (C5) 和尿异戊酰甘氨酸水平明显升高可确诊本病。患儿致病基因常来源于父母携带的杂合突变，对本病家族史的夫妇及先证者可进行 DNA 分析，对胎儿进行产前诊断和遗传咨询，防止遗传病患儿的重现。

PU-496

不孕不育患者的染色体核型分析

梁意 孙筱放 孔舒 潘倩莹 张敏聪 丘文君
广州医科大学附属第三医院

目的 分析我院近 2 年不孕不育患者异常染色体核型的发生率,探讨两者之间的关系。

方法 采用外周血淋巴细胞培养方法常规制备染色体标本,G 显带,结合自动扫描平台进行核型分析。

结果 10079 例不孕不育患者中检出异常核型（不包括正常多态性）212 例，异常率为 2.10%。其中检出男性染色体异常患者 164 例，占异常核型的 77.36%，女性染色体异常患者 48 例，占异常核型的 22.64%。212 例患者检出的异常染色体基本涉及所有的染色体，其中罗伯逊易位 23 例，占异常核型的 10.85%；平衡易位 63 例，占异常核型的 29.72%；倒位 34 例，占异常核型的 16.04%；染色体数目异常 74 例，占异常核型 34.91%，其他异常核型 18 例（包括染色体片段插入与缺失等）。

结论 染色体异常是导致患者不孕不育的重要原因；染色体异常患者中男性明显高于女性；对有相关症状的患者进行染色体核型分析非常有必要。

PU-497

家族性低血镁高尿钙肾钙质沉着症 1 例

蔡春艳 陈瑞敏 杨晓红 黄国辉
福建省福州儿童医院

目的 报告 1 例家族性低血镁高尿钙肾钙质沉着症（FHHNC）患儿的临床特点及诊治经过，提高对该病的认识。

方法 分析 1 例 FHHNC 患儿病史、实验室检查和诊治经过，对先证者及父母、哥哥行基因检测。

结果 女，11 岁 3 月，因“生长迟缓、多饮、多尿 7 年余”就诊。患儿 7 年前渐出现生长迟缓，伴多饮，每日饮水量 3-4L，多尿、夜尿多，既往 2 次无热惊厥（不详）。查体：身高 117cm(-4.72SD)，体重 21kg，非匀称性矮小，乳房 B1，心肺未见异常，双下肢呈 X 型腿。父母体健，非近亲婚配，家族中无类似疾病患者。实验室检查示血钙 1.5mmol/L↓，血磷 0.95mmol/L↓，碱性磷酸酶：1151u/L↑，甲状旁腺激素 418pg/ml↑，25 羟维生素 D 17.97ng/ml↓，1,25 羟维生素 D58.8pg/ml，血镁 1.11mmol/L↓，尿钙 8.5mmol/24h↑，尿磷 3.6mmol/24h，血肌酐 69.2umol/L↑，尿 α1 微球蛋白 39.8mg/L↑，尿 β 微球蛋白 29.3 mg/L↑，尿常规示白细胞 2+，肾脏彩超示肾钙质沉着症，颅脑 CT 示双侧基底节高密度影，X 光片示尺桡骨远侧干骺端稍扩张及毛糙，基因检测示 CLDN16 基因存在剪接位点变异 c.427+5G > A（纯合）[Chr3(GRCh37):g.190120233G>A]，其父母、哥哥均携带该位点变异（杂合），表型均正常，该患儿诊断 1.FHHNC，2.泌尿系感染。

结论 FHHNC 是一种罕见的常染色体隐性遗传病，其特征是肾脏镁和钙排泄过多，双侧肾钙质沉着症和进行性慢性肾功能衰竭。临床上矮小、多尿、低钙、低镁、肾钙质沉着患儿需考虑该病，基因检测可明确诊断。本例患儿 CLDN16 基因突变位点为国内首次报道。

PU-498

1 例丙酸血症患者基因突变并家系分析

陈卡 易丽君 胡清华 李红 黄慧 周菁 帅霞
江西省儿童医院

目的 探讨 1 例丙酸血症患者临床表型及基因分析。

方法 收集先证者及其家系成员临床资料，采用高通量测序对患儿基因组 DNA 进行疾病相关基因目标区域捕获和测序，确定基因突变位点，对患儿父母相应序列进行 Sanger 测序验证。

结果 患儿因“皮肤黄染 4 天，纳差、反应差 2 天”入院；查体：原始反射减弱，四肢松软，刺激后肌张力明显增高。入院检查结果：血氨增高；顽固性代谢性酸中毒；血遗传代谢结果显示 C3、C3/C2 升高，提示甲基丙二酸血症或丙酸血症。基因检查结果发现 PCCB 基因纯合突变：（exon8:c.838dupC）(p.L280PfsTer11)，PCCB 基因是丙酸血症的致病基因，该突变考虑为致病突变，验证结果显示父母亲均为上述变异的杂合携带者。

结论 明确 1 例丙酸血症患者的基因突变位点, 为该家系临床咨询提供分子诊断依据。

PU-499

自然流产患者的染色体核型分析及临床意义

梁意 孙筱放 孔舒 潘倩莹 张敏聪 丘文君
广州医科大学附属第三医院

目的 分析我院 2016 年-2018 年自然流产女性的染色体异常情况, 为自然流产患者遗传咨询提供指导。

方法 通过外周血淋巴细胞培养进行染色体核型分析。

结果 在 1652 例女性患者中共检测出 31 例异常, 发生率为 1.88%。其中平衡易位 15 例, 占 48.39%, 罗伯逊易位 5 例, 占 16.13%, 嵌合核型 5 例, 占 16.13%, 其他一些变异(包括性逆转, X 染色体片段缺失等) 6 例。

结论 自然流产与染色体异常有密切关系, 染色体平衡易位是导致自然流产的主要原因之一, 有必要对自然流产患者进行遗传咨询以及染色体检查。

PU-500

Genetic analysis in a cohort of patients with hereditary optic neuropathies in Southwest of China

郭洪 戴礼猛 李世迎 孟晓红 黄小勇 白云
陆军军医大学

We reported the results of molecular screening in 39 patients with optic neuropathies, who were enrolled from March 2017 to March 2019. The primary and secondary LHON mutations were screened. All the 39 patients had clinical symptoms and signs of pure hereditary optic atrophy. The male:female ratio was 3.3:1 (30:9). Molecular defects were identified in 16 patients (41% of screened patients), including m.11778G>A (20.5%), m.14484T>C (5.1%), m.3460G>A (5.1%) and one secondary mutation m.3497C>T (2.6%). Except the three common primary mutations, we also reported Chinese specific rare primary mutations, m.14459G>A (2.6%) and m.14502T>C (2.6%). Interestingly, m.11696G>A was reported only once in a large Dutch family at 1996. Here we found this mutation in two independent probands (5.1%). In a word, our results expanded the mutation spectrum and highlighted the importance of investigating LHON-causing mtDNA mutations in cases of suspected hereditary optic neuropathy.

PU-501

RNF4 和 SART3 基因交互作用与精神分裂症的关联研究

程影 崔东红
上海市精神卫生中心

目的 精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 是一种破坏性的精神障碍性疾病, 其病因机制尚未明确。然而, 遗传学研究表明遗传因素在精神分裂症的发病中至关重要。为了深入阐释影响 SZ 患病风险的遗传因素, 拟对风险基因环指蛋白 4 (ring finger protein 4, RNF4) 和人鳞状细胞癌抗原 3 (squamous cell carcinoma antigen recognized by T cells 3, SART3) 在 SZ 致病中作用进行研究。

方法 (1) 使用 BrainSpan 数据对 RNF4 和 SART3 基因进行相关性分析, 并对 30 例 SZ 患者和 30 例健康对照的外周血样本进行 RNF4 和 SART3 基因的 mRNA 表达分析 (2) 采用基因分型技术对 392 例 SZ 患者和 572 健康对照 RNF4 基因上 6 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) (rs1203849, rs1203860, rs2282765, rs3849666, rs4974695, rs704352)、SART3 基因上 3 个单核苷酸多态性 (rs2287550, rs2374998, rs73189225) 进行检测, 分析它们与 SZ 的遗传关联; 同时, 使用多因子降维方法进行基因-基因交互作用分析 (3) 开展细胞共定位及免疫共沉淀, 以及过表达和小干扰 RNA 沉默进一步探索 RNF4 和 SART3 蛋白间的分子生物学作用。

结果 (1) 脑表达相关性分析发现, RNF4 和 SART3 基因的相关性系数高, 存在共表达; 另外, 与健康受试者相比, RNF4 和 SART3 基因的 mRNA 表达水平在 SZ 患者中明显上升。

(2) 单位点分析提示, 与健康对照相比, SZ 患者 RNF4 和 SART3 的等位基因、基因型频率分布和单体型分析无统计学显著差异。

基因交互作用分析显示, RNF4 和 SART3 基因交互作用与 SZ 具有阳性关联, rs1203860、rs2282765 (RNF4) 和 rs2287550 (SART3) 组合是预测 SZ 风险的最佳模型。

(3) 免疫共定位和免疫共沉淀实验证实, RNF4 和 SART3 蛋白均表达于细胞核且两者存在相互作用; 此外, SART3 蛋白通过泛素化直接调控 RNF4 蛋白。

结论 RNF4 和 SART3 蛋白存在生物学相互作用, RNF4 和 SART3 基因通过交互作用增加罹患 SZ 易感风险, 它们可能是 SZ 风险基因。

PU-502

Down-regulation of insulin signaling pathway mediated by SHC may correlate with congenital heart disease in Chinese

徐龙江¹ 孙浩¹ 杨昭庆¹ 李文武² 黄小琴¹ 褚嘉祐¹ 林克勤¹ 黄铠¹

1. Department of Medical Genetics, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences

2. The Fourth Affiliated Hospital of Dali University

Background/Aims Congenital heart disease (CHD) is one of the most common and severe congenital defects; approximately 90% of cases are sporadic and are classified as nonsyndromic CHD (ns-CHD). The occurrence of ns-CHD is affected by multiple factors. The incidence of fetal cardiac malformation increased in mothers with Gestational diabetes mellitus. So we want to know whether abnormalities in the insulin signaling pathway are associated with the occurrence of ns-CHD.

Methods We used digital gene expression profiling to get the expression profiling of right atrial myocardial tissue samples from 8 cases of ns-CHD patients and 4 controls. The genes potentially associated with CHD were validated by using real-time fluorescence quantitative PCR in right atrial myocardial tissues from 37 patients and 10 controls and in vitro.

Results The results showed that the insulin signaling pathway, which is mediated by the SHC gene family, was inhibited in the ns-CHD cases. The expression levels of 5 genes (PTPRF, SHC4, MAP2K2, MKNK2, and ELK1) in the pathway were significantly down-regulated in patients' tissue ($P < 0.05$ for all) and in vitro ($P < 0.05$ for all).

Conclusions We considered that changes in insulin signaling pathway mediated by SHC might be involved in the heart development process. This might account for the increase in the incidence of fetal cardiac malformation caused by gestational diabetes mellitus.

PU-503

The R218C $TGF\beta 1$ mutation causes different clinical characteristics with varied severity in two CED patients from one family

陈熙慧 吴元明 陈琨 莫丽党芝
Air Force Medical University

Purpose Camurati-Engelmann disease (CED) is a rare autosomal dominant disorder with clinical manifestations of bone pain and diaphysis of long bones osteosclerosis. $TGF\beta 1$ is the causative gene of CED. It encodes the transforming growth factor-beta ($TGF\beta$) protein, which is a multifunctional cytokine that regulates proliferation, migration, differentiation, and survival of many cells including osteoclast. In this study, two female patients from a common family with clinical manifestations of bone deformities were considered as CED. Genetic tests were performed to detect the affected genes and pathogenic mutations so that definite diagnosis can be made.

Methods Nuclear magnetic resonance and serological examination were performed on the patients. Clinical features and biochemistry indexes of the patients were recorded. Next generation sequencing was used to screening the suspected pathogenic variants. Family co-segregation and in silico analysis were carried out to evaluate the pathogenicity of the variants.

Results The older sister has a more severe phenotype of osteoporosis, deformity, uneven bone density and blurring of medullary cavity in the skull, cervical vertebra, lumbar vertebra and pelvis, and her serum alkaline phosphatase was significantly increased. Moreover, dysplasia of the reproductive system was detected. While the younger sister only has abnormal bone expansion in the skull, with elevated alkaline phosphatase in serum. The next generation sequencing results showed common Heterozygous mutation of c.652C>T(R218C) in $TGF\beta 1$ gene in the two patients, while their parents and oldest sister were unaffected.

Conclusion The study described different clinical characteristics with varied severity of two CED patients with the same $TGF\beta 1$ mutation from one family. And the R218C substitution is the commonest amino acid change in $TGF\beta$ causing CED.

PU-504

特纳综合征合并幼年强直性脊柱炎 1 例及国内外文献汇总

帅霞
江西省儿童医院

目的 特纳综合征 (Turner Syndrome, TS) 合并幼年强直性脊柱炎 (Juvenile Ankylosing Spondylitis, JAS) 的病例罕见, 我院收治的 1 例 TS 合并 JAS 患儿, 是目前国内外报道中唯一在儿童期确诊的病例, 现将此病例具体临床资料和国内外报道文献作汇总分析。

方法 分析患者具体临床资料, 包括病史、具体的体格检查、生化检查、临床核型及各关节 CT、磁共振检查、详细的诊疗及随访结果, 结合国内外关于特纳综合征并幼年强直性脊柱炎的相关文献进行分析和讨论, 并对目前为止国内外相关文献进行系统的学习和汇总。

结果 以“Turner syndrome”“Juvenile Ankylosing spondylitis”“Ankylosing spondylitis”“Spondyloarthropathy”以及“特纳综合征”“幼年强直性脊柱炎”“强直性脊柱炎”“脊柱关节病”为检索词, 分别检索 2017 年 8 月前的 Pubmed 数据库, CNKI 数据库及万方数据库, 共 4 篇文献, 4 个病例, 其中国外 3 篇, 国内 1 篇。其中合并幼年强直性脊柱炎 1 例, 合并强直性脊柱炎 2 例, 合并脊柱关节病 1 例。45 单体 4 例, 等臂染色体 1 例。

TS 合并 JAS 罕见, 国内外共 4 例报道, 均在成年后得到确诊, 其中两例自幼年发病, 期间没有得到规范有效治疗, 病情发展严重, 甚至需乘坐轮椅。本例患儿从发病到确诊用了 3 年多时间, 间断性发病, 且前期症状很不典型, 被误诊为感染性疾病。

结论 本例患儿是国内外迄今唯一于儿童期间确诊 TS 合并 JAS 的患者，目前予扶他林、帕扶林抗炎镇痛，柳氮磺胺吡啶抑制免疫治疗，症状缓解。女童 JAS 患儿发病呈间歇性，且症状不典型，极易延误诊断，对于已确诊 TS 的患者，出现关节肿痛等临床症状，应警惕合并 JAS 的可能。

PU-505

社会因素对精神分裂症发病、病情严重程度及预后的影响

方钰 崔东红
上海市精神卫生中心

目的 精神分裂症是一种复杂的精神疾病，遗传因素与环境因素共同作用导致了疾病的发生和发展。本文旨在通过分析上海市精神卫生中心样本库的临床信息，探索社会因素与精神分裂症的关系。

方法 纳入精神分裂症 256 例，健康对照 249 例，利用自编量表、阳性和阴性症状量表（Positive And Negative Syndrome Scale, PANSS）、简明精神病量表（The Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS-18）进行临床评估。采用 Logistic 回归、单因素方差分析、非参数检验和重复测量方差分析等方法进行统计分析。

结果 病例组和对照组社会支持、婚姻、学历均有显著差异（均 $P < 0.05$ ）。Logistic 回归分析显示低社会支持、未婚或离异及低学历是罹患精神分裂症的风险因素（似然比检验 $\chi^2 = 178.65$, $P < 0.001$ ）。吸烟患者 PANSS 一般病理评分（ $U = 28.5$, $P = 0.035$ ）和 BPRS 评分（ $U = 27.5$, $P = 0.049$ ）明显高于不吸烟患者。此外，4 至 8 周抗精神病药物之后，社会支持高的患者 PANSS 阳性症状评分下降明显快于社会支持不佳患者（ $F_{(4, 48)} = 2.76$, $P = 0.038$ ）。

结论 社会支持、吸烟等社会因素在精神分裂症的发生、发展过程中发挥重要作用，提示社区精神服务是精神分裂症预防及治疗中的重要一环。

PU-506

Two autosomal recessive genetic diseases (NICCD and SMA) coexist in a Chinese infant: a rare case report

张庆华 Jingyun Shi Lei Cao Bin Yi Zhaoyan Meng Xuan Feng Chuan Zhang Panpan Ma Furong Liu Lei Zheng
Bingbo Zhou Zheng Wang Shengji Hao
Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital

Background Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) typically exhibits intrahepatic cholestasis, in conjunction with jaundice, hyperbilirubinemia, citrullinemia, hyperammonemia and high alpha-fetoprotein levels. Spinal muscular atrophy (SMA) was characterized with neuromuscular disorder by degeneration of motor neurons in the spinal cord, resulting in muscle atrophy and progressive muscle weakness, which was predominantly affects children and represents the most common cause of hereditary infant mortality. NICCD and SMA were two autosomal recessive genetic diseases, which would result in genetic causes of infant death. In this study, we reported a rare case in a Chinese infant coexist with NICCD and SMA.

Methods In this study, the patient were included to evaluate through medical history, physical examination, biochemical analysis and subsequent tandem mass spectrometry (MS-MS) analysis to screening, and further genetic mutation analysis were performed with whole-exome sequencing (WES) in patient, then a familial study was performed by possible targeted pathogenic variant analysis via Sanger sequencing, long-range PCR (L-PCR) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

Results The patient showed high jaundice, high citrulline and high alpha-fetoprotein and then developed muscle weakness. We identified a novel nonsense c.1737G>A (p.W579X) mutation

and a heterozygous IVS16ins3kb of *SLC25A13* gene and homozygous deletion of *SMN1* gene in the patient. This patient carried *SLC25A13* gene biallelic mutations were associated with citrin deficiency. One was a novel nonsense mutation within exon 16 (NM_014251.2: c.1737G>A)(p.W579X), which result in the appearance of a premature stop and dysfunction of the citrin protein, leading to a candidate pathogenic mutation for the disorder. This mutation is a spontaneous mutation, either parent was not observed with the variant. Furthermore, the absence of the variant in human gene mutation database (HGMD) and the single nucleotide polymorphism database (dbSNP) indicated that it was a de novo variant which had never been reported. The other occurred heterozygous IVS16ins3kb insertion in intron 16, was a known mutation that have been identified previously in East Asians to be associated with citrin deficiency. Analysis of the parents showed that her father had a heterozygous mutation at the same location, whereas her mother did not, thus the heterozygous IVS16ins3kb variant of the infant was inherited from her father. The patient also contained homozygous deletion of exon 7 and exon 8 of the *SMN1* gene, resulting in production of a truncated SMN protein which was the main mutation leading to SMA in population. Either of her parent carried heterozygous mutation of *SMN1*.

Conclusions Based on clinical manifestation and genetic analysis, the patient was diagnosed coexist with NICCD and SMA. It is extremely rare in clinical diagnosis that two kinds of genetic diseases occurred in one infant at the same time. And either of the parent carried a heterozygous *SMN1* mutation and the father carried a heterozygous *SLC25A13* mutation.

With this autosomal recessive genetic diseases, the parents in the future would have a 25% risk child affected by SMA again. As a result, we provided genetic counseling for carriers in the family, and we strongly suggested the parents to do pre-implantation genetic testing for monogenic diseases (PGT-M) or prenatal monogenic diseases diagnosis and genetic variation detection in their next baby, to actively prevent birth defects.

PU-507

MODY 家系 Isl-1 基因新错义突变的致病作用与机理研究

刘丽梅 李鸣 葛晓旭 庄兰艮 张荣 张娟 陈亚婷 蒋燕燕 赵蔚菁 陆明 贾伟平
上海交通大学附属第六人民医院, 上海市糖尿病研究所, 内分泌代谢科

目的 Isl-1 是参与调控胰腺/胰岛分化、发育以及胰岛素基因表达的重要转录因子。我们在 MODY-X 家系筛出 *Isl-1* 基因 Glu283Asp 突变, 与糖尿病呈遗传共分离; 而且 Glu283Asp 突变体蛋白导致胰岛素基因转录活性下降 51.2%。本研究拟通过构建 *Isl-1-Glu283Asp* 突变基因小鼠模型, 阐明 Glu283Asp 突变导致糖尿病表型的致病机理。

方法 1) 构建 *Isl-1-Glu283Asp* 突变基因敲入小鼠模型、建系和分三组 (每组 n=8): 杂合组、纯合组和野生组; 2) 8 周后进行 IPGTT 和 IPITT 试验, 检测三组小鼠血糖、胰岛素分泌和敏感性; 3) 空腹取材 28 周小鼠胰腺, 进行 mRNA 转录组测序、RT-PCR 验证; Western blot 分析检测三组小鼠胰腺组织胰岛素、胰高血糖素蛋白的表达。

结果 杂合或纯合组小鼠: 1) 生后 8、12 和 20 周各点血糖持续升高; 而 0、30、120 分钟的胰岛素与血糖比值则降低; 2) 空腹取材研究显示: 血糖增高、血浆胰岛素以及胰岛素与胰高血糖素比值显著降低; 3) 胰腺转录组测序结果显示, MODY 转录因子调控网络信号通路重要转录因子 *Foxa2* 和 *Pdx-1* 及胰岛素 mRNA 显著减少、胰高血糖素 mRNA 显著增高; RT-PCR 证实了以上结果; 4) Western blot 显示, 胰岛素蛋白表达降低和胰高血糖素蛋白增高。

结论 我们首次用转基因小鼠研究证实, *Isl-1* 可能是中国 MODY 的新致病基因, 把 MODY-X 的研究推进了一步。

PU-508

常染色体隐性多囊肾病的家系的 PKHD1 基因突变分析

于辛酉 张慧萍
宁夏医科大学总医院

目的 报道一例常染色体隐性多囊肾病的遗传学诊断及致病基因的突变位点分析。

方法 收集引产胎儿的新鲜组织及父母外周静脉血进行相关基因测序分析，并通过 Sanger 测序法进行家系分析及位点验证。

结果 胎儿组织样本检测到 *PKHD1* 基因存在复合杂合突变：c.9455delA (p.N3152Tfs*10) 和 c.5336A>T (p.N1779I) 且分别来源于其父母。Polyphen-2 和 SIFT 软件分析结果显示为致病性突变。

结论 *PKHD1* 基因突变是常染色体隐性遗传性多囊肾病的遗传基础，临床表现符合该病特征的患者，应考虑进行该基因测序。

PU-509

Hb Constant Spring 合并 β 地中海贫血的血液学参数分析

冼嘉嘉 黎青 何健淳 李少英 王燕超 叶国新 何文智 马晓燕 王晓蔓
广州医科大学附属第三医院

目的 分析 Hb Constant Spring 合并 β 地中海贫血患者的临床表型，以更好地指导合并 β 地中海贫血的 Hb Constant Spring 型别基因诊断及产前诊断。

方法 选取 2012 年 1 月至 2019 年 3 月在广东省及周边辐射地区在广州医科大学附属第三医院进行地中海贫血基因检测的对象。结合分析患者血常规及血红蛋白电泳，用 Gap-PCR、RDB-PCR 方法检测地中海贫血基因。

结果 在 23357 例中检出 Hb CS 杂合子合并 β 地贫杂合子 9 例，红细胞平均容积 (MCV) = 66.73 ± 2.59 fl，红细胞平均血红蛋白 (MCH) = 21.80 ± 0.99 pg，血红蛋白 Hb A2 = 5.03 ± 0.26 %，但未见特有的 Hb CS 峰值。检出的单纯 β 地贫杂合子 MCV = 65.15 ± 3.77 fl，MCH = 20.78 ± 1.33 pg，血红蛋白 A2 = 5.35 ± 0.79 %。检出的单纯 Hb CS 杂合子 MCV = 78.56 ± 2.64 fl，MCH = 26.21 ± 1.43 pg，血红蛋白 A2 = 2.45 ± 0.61 %，血红蛋白 CS = 1.95 ± 0.21 %。

结论 当 Hb CS 杂合 β 地贫时，血液学参数近似于单纯 β 地贫杂合子，且血红蛋白电泳未能检出特有的 Hb CS 峰值。而当 Hb CS 携带者与 SEA 或 Hb QS 或 Hb CS 的携带者婚配时，有 1/4 机会生于地贫患儿，引致中度甚至重度贫血。因此，当患者有 β 地贫携带时，应重视 α 地贫的检测，避免漏诊，阻止患病胎儿的出生。

PU-510

Application of Whole exome sequencing in 50 sporadic autism spectrum disorders

王雷雷
Lianyungang Maternal and Child Health Hospital

Objective Autism spectrum disorders (ASDs) are a complex group of clinically heterogeneous neurodevelopmental disorders, characterized by stereotyped repetitive behaviors, restricted interests, reduced verbal communication abilities and impairments in social interactions. The phenotype and severity of autism are extremely heterogeneous in different patient. This present study aimed to investigate the cause of ASD.

Methods Here, we applied whole exome sequencing (WES) in 50 sporadic cases ascertained unrelated children with ASD or autistic features (average age, 5 ± 2.6 years; age range, 2 to 8 years).

Results A total of 85 variants in 60 genes were identified in 50 sporadic cases, among which 20 genes were detected at least twice times in different individuals. Except for autism, these detected result also involved in other diseases including the mental retardation, epileptic encephalopathy childhood-on set, mental retardation with language impairment and with or without autistic features, stucco dos santos x-linked mental retardation syndrome, hypertonia and delayed development syndrome, hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 5, Cardiomyopathy hypertrophic. All of majority mentioned diseases were either autosomal dominant or X-linked. Consistent with expectation and previous studies, most of the genes implicated herein are enriched for biological processes pertaining to neuronal function. However, a likely pathogenic mutated gene *PRODH* is associated with hyperprolinemia, type I was discovered.

Conclusion Our findings underscore the heterogeneous nature of the genetic architecture of ASD, and the application of WES in ASD. WES may discover the underlying genetic factors of ASD and thereby identify novel therapeutic targets.

PU-511

CTCF 基因突变导致常染色体显性遗传性精神发育迟滞 21 一例 并文献复习

吴文涌 陈瑞敏
福建省福州儿童医院

目的 报道 1 例常染色体显性遗传性精神发育迟滞 21 (Autosomal dominant mental retardation 21, MRD21) 患儿的临床及遗传学特点, 并予干预治疗, 以提高对该病的认识。

方法 收集患者临床资料, 予重组人生长激素 (rhGH) 治疗, 对先证者及其父母行全外显子测序, 同时分析文献已报道的 5 例 MRD21 患儿临床特点。

结果 患儿, 女, 4.3 岁, 因身材矮小就诊。身高 93.5cm (-2.97SD), 体重 10.3kg (-3.56SD), 小头畸形, 反应较迟钝, 特殊面容: 拱眉, 眉毛内段浓密, 长睫毛, 斜视, 唇薄, 切牙突出; 韦氏智力测验评分: 71 分, 生长激素联合激发试验峰值 3.58ng/ml。患儿 5.6 岁时, 身高 101.8cm (-2.81SD), 骨龄 3.2 岁, 予 rhGH 治疗 3 年。治疗 1 年 6.6 岁时身高 108.8(-2.35SD); 治疗 2 年 7.6 岁时身高 115.4(-2.04SD); 治疗 3 年 8.6 岁时身高 119.8cm (-2.16SD)。考虑效果不显著, 予暂停药。基因检测结果显示, 患儿 CTCF 基因存在杂合错义突变, 突变位点为 c.1699C>T (p.Arg567Trp), 父母未检测到该变异位点。检索文献目前已报道的仅 5 例, 包括本文在内的 6 例 MRD21, 主要临床表现为身材矮小 (2/6), 智力低下 (6/6), 眉毛内段浓密 (2/6), 唇薄 (5/6) 及喂养困难 (5/6)。

结论 CTCF 基因突变导致 MRD21 系国内首次报道, 临床表现为身材矮小, 尤其伴有智力低下, 眉毛内段浓密, 唇薄等, 应考虑 MRD21。首次报道 rhGH 可应用于 MRD21 治疗, 在开始治疗 2 年可有效改善 MRD21 矮小患儿的身高。后续治疗的合理剂量及安全性尚待进一步研究。

PU-512

糖原累积症 1b 型合并消化系统受累 2 例报告及文献复习

唐晓艳 邱正庆 王伟 张玉 李正红
协和医院

目的 糖原累积症 1b 型是由于编码葡萄糖-6-磷酸转移酶的基因 SLC37A4 的突变引起该酶缺陷导致葡萄糖-6-磷酸不能转运至微粒体内并分解为葡萄糖，使糖原累积于肝脏引起一系列代谢紊乱。主要表现为空腹低血糖、肝大、代谢性酸中毒、中性粒细胞减少或缺乏、反复感染。而合并消化系统受累报道不多。本文报道 2 例糖原累积症 1b 型合并消化系统受累表现，提高儿科遗传学医师对 GSD1b 消化系统受累的认识。

方法 回顾性分析两例明确基因诊断糖原累积症 1b 型合并消化系统受累病例，1 例为 7 岁女孩，1 例为 15 岁男孩，消化系统受累主要表现为腹痛、腹泻、胸骨后疼痛，胃镜检查提示食管乳头瘤样增生、慢性胃炎，结肠镜检查提示节段性结肠溃疡，病理提示慢性结肠炎，1 例炎症性肠病抗体示抗酿酒酵母抗体 IgM、IgG 阳性，诊断为结肠克罗恩病。

结果 两例病例原发病采用少食多餐及生玉米淀粉 Q6h 口服，消化系统受累方面均采用美沙拉嗪及间断粒细胞刺激因子注射，患儿消化系统症状逐渐改善。

结论 糖原累积症 1b 型与克罗恩病有密切联系，在糖原累积症 1b 型患儿中出现腹痛、腹泻、上腹部不适等消化系统症状时，要注意评估消化系统表现，必要时可行消化内镜检查。粒细胞集落刺激因子在糖原累积症 1b 中的应用可能延迟出现消化系统受累的表现，未来对糖原累积症 1b 型消化系统受累病例遗传学分析对特发儿童克罗恩病的发病机制有重要意义。

PU-513

MLPA 在产前诊断染色体微缺失综合征中的应用

高慧 郭辉 王沙燕 王丽娟 马迪 聂锐 张阮章 胡玉华 林玉梅
深圳市人民医院

目的 染色体微缺失综合征严重影响胎儿发育及智力问题，本研究应用 MLPA 技术筛查产前胎儿染色体微缺失情况，探讨 MLPA 技术在产前诊断染色体微缺失综合征中的应用。

方法 收集本院羊水及脐血样本 5399 例，应用 MLPA 的 P245 试剂盒筛查羊水及脐血样本染色体微缺失的情况，并与染色体核型及 CMA 结果进行比较分析。

结果 5399 例中有 51 例发现异常，异常率约占 0.94%。MLPA 检测结果显示：2 个位点及以上出现异常的有 21 例（片段缺失 12 例，片段重复 9 例），单一位点出现异常的有 27 例（缺失 20 例，重复 7 例），疑似嵌合 3 例。微缺失中 22q11.21 区域最常见（15 例），占总异常率的 29.4%；其次为 3q29 区域和 4p16.3 区域。在 51 例 MLPA 异常样本中，50 例进行 G 显带染色体核型分析，结果显示正常核型 41 例，异常核型 9 例；异常核型中有 6 例结果与 MLPA 一致（均为 MLPA 的片段异常），3 例为 46,XX,16qh+,21pss、46,XX,16qh+和 46,XX,t(10;12)(p10;p10)[6]/46,XX[51]与 MLPA 单一位点异常不符。34 例进行 CMA 分析，27 例异常，7 例正常；CMA 异常中 25 例与 MLPA 结果一致，2 例不一致，其中 1 例“5p15.2 杂合缺失 866kb”与 MLPA“22q11.22 区单一位点重复”的结果不一致，1 例“1p36.21 缺失 1.246Mb”与“22q13.33 区域两位点信号偏高”的结果不一致；7 例 CMA 正常的样本，MLPA 均为单一位点异常。在 21 例片段重复或缺失样本中，17 例进行 CMA 检测，其结果均与 MLPA 结果一致。在 27 例单一位点异常的样本中，15 例进行 CMA 检测，7 例结果与 MLPA 一致，1 例显示“5p15.2 杂合缺失 866kb”与 MLPA“22q11.22 区域单一位点重复”不一致，其余 7 例 CMA 未见异常但 MLPA 检出单一位点异常。

结论 当 MLPA 技术检测到 2 个位点及以上的片段缺失或重复时，结果均与 CMA 一致，可为产前诊断染色体微缺失综合征提供可靠的结果；当检测到单一位点缺失时，46.7%与 CMA 结果一致，53.3%与 CMA 结果不同，所以，应选择 CMA 或其它技术进行进一步验证，探讨其致病性。在

MLPA 片段缺失或重复样本中, 只有 28.6%发现核型异常, 由此可见, MLPA 技术可作为染色体核型分析的补充, 提高胎儿出生缺陷的筛查。

PU-514

脆性 X 综合征孕前携带者筛查的重要意义

刘彦慧
东莞市妇幼保健院

目的 脆性 X 综合征是仅次于唐氏综合征的导致智力低下的第二大病因, 与 X 染色体 FMR1 基因 5' 非翻译区遗传不稳定的 (CGG) n 重复序列数相关。目前患者尚无有效疗法, 产前诊断和选择性流产是预防本病的主要手段。女性前突变携带者具有动态遗传的特点, 经逐代遗传有可能变成全突变 (脆性 X 综合征患者), 因此女性携带者的鉴别对该疾病的防控尤为重要。本研究开展是为了实现脆性 X 综合征的早发现、早诊断、早干预, 为区域脆性 X 综合征的针对性诊疗和遗传咨询提供相关科学依据。

方法 在东莞市生殖中心、产前诊断中心以及妇科门诊开展脆性 X 的高危女性携带者筛查多中心研究; 入组标准 (女性): 早发性卵巢功能不全、卵巢储备功能低下、不明原因不孕、复发性流产史、不明原因月经不调/稀发/闭经、不明原因智力低下患儿生育史等; 入组人群行脆性 X FMR1 基因 CGG 重复数检测, 阳性 (前突变及全突变) 病例行脆性 X 家系分析;

结果 目前 (截止 2019 年 3 月 20 日), 脆性 X 阳性率 (前突变及全突变) 1/144, 并已完善了两个前突变患者的家系分析。其中一例阳性复发性流产患者正在进行 PGD 咨询。

结论 鉴于脆性 X 在相关人群中的高携带率, 对生殖中心、产前诊断中心以及妇科 (有生殖需求的) 育龄期女性, 脆性 X 检测有必要作为常规检测开展。

PU-515

PLCB4 基因新发杂合突变引起的耳髁突综合征一例

罗先琼
广东省妇幼保健院

耳髁突综合征 (Auriculocondylar Syndrome, ACS) 是一种罕见的颅面疾病, 其特征是下颌发育不全和问号样外耳畸形。ACS 为通常为常染色体显性遗传, 少数也为常染色体隐性遗传。目前已知的突变位点有: PLCB4, GNAI3 和 EDN1。耳髁突综合征为罕见病, 无确切发病率, 国外有少量病例报道及相关基因研究, 国内亦有相关病例, 但缺少相关致病基因研究。本研究新发现一例耳髁突综合征患者, 表现为小下颌畸形但无典型问号样外耳畸形男婴, 并伴生长发育迟缓, 采用全外显子组测序对先证者及其家系进行分子诊断, 并对其进行为期 2 年随访研究。结果发现先证者 PLCB4 基因 c.225+1G>A 新发杂合致病突变, 为剪接位点突变, 可能通过影响 PLCB4 基因的剪接从而影响基因的功能。耳髁突综合征临床表现多样, 颅面部 CT+三维重建及全外显子基因检测可明确诊断, 长期随访研究有助于了解该疾病进展及预后。

PU-516

A novel mutation in FAM111B gene in a Chinese child with Congenital poikiloderma also with the mutation c.C833T in AAGAB gene but no clinical phenotype of punctuate palmoplantar keratoderma

吴煜昊 张国龙

Department of Phototherapy at Shanghai Skin Disease Hospital & Institute of Photomedicine, Tongji University School of Medicine

Background Congenital poikiloderma is an extremely rare syndromic form of an autosomal dominant poikiloderma, characterized by a combination of mottled pigmentation, telangiectasia, and epidermal atrophy. The causative gene for congenital poikiloderma has been identified as FAM111B.

Objectives To investigate the clinical and molecular characteristics of a sporadic case of congenital poikiloderma in China.

Method Clinical data of this patient was collected by the Shanghai Skin Disease Hospital of Tongji University. Genomic DNA was extracted from the blood samples of our patient and also 120 unrelated controls. We performed next-generation sequencing using SeqCap EZ Med exome enrichment kit containing 541 genodermatosis-related genes.

Results We describe the clinical features and genetic discovery of a Chinese patient with congenital poikiloderma, who had both FAM111B mutation (c.G1883A) and AAGAB mutation (c.C833T).

Conclusion We evaluated the 8-year-old Chinese boy with mottled pigmentation, telangiectasia, and epidermal atrophy. The patient, who had FAM111B mutation came with classical syndrome of congenital poikiloderma, with mottled pigmentation and sparse scalp hair. What's more, this patient was also accompanied by a missense mutation of AAGAB gene, but no clinical phenotype.

PU-517

PIGA 基因突变所致多发性先天性畸形-张力减退-癫痫综合征 2 型一例

赵娟 李玉芬 杨莉 樊超 徐丽云 孙绍霞 徐卓 闫艺
临沂市人民医院

目的 探讨一例 PIGA 基因突变所致多发性先天性畸形-张力减退-癫痫综合征 2 型患儿的临床特征和基因突变。

方法 回顾性分析及随访观察临沂市人民医院收治的 1 例多发性先天性畸形-张力减退-癫痫综合征 2 型患儿，对其起病年龄、癫痫发作类型、家族史、体格检查及视频脑电图、头颅 MRI 等临床资料进行分析，对患儿行癫痫及相关发作性疾病+MLPA: SCN1A 基因检测，并进行家系验证。

结果 患儿，男，3 岁 3 个月，生后 10 月-至今间断出现癫痫发作，表现为：局灶性发作或局灶继发全面发作，有 2 次持续状态，发热时易发作。LEV 治疗无明显疗效；VPA 联合 TPM 治疗，发作控制，随访患儿至今 1 年 11 个月无发作。目前患儿智力运动发育落后，不能独走，仅会叫“爸爸、妈妈、奶奶”。家族史无特殊。查体：帐篷嘴、指尖末端短、先天性马蹄内翻足、四肢肌张力低、脐疝。头颅 MRI 脑实质未见异常，幕上脑室系统轻度增宽。视频脑电图：弥漫性慢波混合多灶棘波、尖波、棘慢波发放，监测到频繁右侧枕或后颞区起始局灶性发作。基因检测发现 PIGA c.713 A>G, p.Lys238Arg, 新生及新发突变，为致病性变异。

结论 PIGA c.713 A>G, 基因突变可导致多发性先天性畸形-张力减退-癫痫综合征 2 型，并以多发性畸形、肌张力减退、癫痫发作为特征。

PU-518

一个 X 连锁青少年性视网膜劈裂症家系致病基因突变分析

邢雪莎 罗萍 刘琦 王述森 罗阳

中国医科大中国医科大学医学基因组学教研室 教育部医学细胞生物学重点实验室学

目的 X 连锁青少年性视网膜劈裂症 (X-linked retinoschisis, XLRS) 是一种遗传性眼病, 发病率为 1/5000~1/25000。病变部位主要累及双侧视网膜, 以内层视网膜劈裂导致的黄斑区微囊样车轮状改变和黄斑中心凹劈裂为特征。遗传方式为 X 染色体隐性遗传, 男性患者居多, 女性多为携带者, 极少数女性携带者也有临床表型。致病基因为视网膜劈裂蛋白 1 编码基因 *RS1*, 定位于 X 染色体, 编码含有 224 个氨基酸的视网膜劈裂蛋白。目前已经发现二百多种 *RS1* 基因突变, 以错义突变为为主。本实验室收集到一个临床确诊的 X 连锁青少年性视网膜劈裂症家系, 旨在对致病基因 *RS1* 进行突变分析, 为该病的基因诊断和遗传学咨询提供依据。

方法 经知情同意后采集家系成员外周静脉血, 提取基因组 DNA, 针对 *RS1* 基因设计引物, 扩增基因外显子及外显子与内含子交界部分, 应用 PCR 及测序技术对 *RS1* 基因进行突变分析。并在家系成员中验证发现的基因碱基改变。

结果 *RS1* 基因突变分析结果显示, 先证者 *RS1* 基因第 5 外显子发现碱基改变 c.458T>A(p.Val153Gly)。对家系其他成员 *RS1* 基因该位点进行正反向测序验证, 结果显示, 家系中患者均为男性, 且存在此突变, 家系中先证者母亲为该突变的携带者。检索发现 HGMD 突变数据库中存在 *RS1* 基因此位点的其他突变形式, 证实此位点改变是 X 连锁青少年性视网膜劈裂症的致病原因。

结论 *RS1* 基因突变 c.458T>A(p.Val153Gly) 为导致这个 X 连锁青少年性视网膜劈裂症家系的致病突变, 为 *RS1* 基因新的碱基变异, 丰富了 *RS1* 基因突变数据库, 为 X 连锁青少年性视网膜劈裂症的临床诊断和遗传学咨询提供依据。

PU-519

Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia due to a Novel Steroid Acute Regulatory Protein (StAR) Mutation

陈虹 陈瑞敏 张倩茹 袁欣 林祥泉 张莹 杨晓红

Fuzhou Children's Hospital of Fujian Province

Background Congenital adrenal hyperplasia (CAH) encompass a group of autosomal recessive diseases characterized by a enzymatic defeat in steroid synthesis. Lipoid congenital adrenal hyperplasia (LCAH) is the most severe form of CAH, as it is impaired in the first step of steroid synthesis. Most LCAH cases are caused by mutations in the steroid acute regulatory protein (StAR) gene.

Objective To study the clinical and genetic characteristics of a girl with LCAH. We identified the phenotypic consequences of two mutations in *StAR* gene.

Materials and Methods We analyzed the history, clinical manifestations, physical examination, laboratory data, and computed tomography findings of a 11-month-old girl with LCAH and XY karyotype. Blood samples from the family members were obtained for genetic testing. Seven exons sequences of the *StAR* gene of the proband and their parents were directly sequenced using genomic DNA. After the cDNA sequence of *StAR* gene was synthesized, point mutation analysis was performed. The wild-type and mutant *StAR* cDNAs were inserted into the pcDNA3.1(+) plasmid vector separately and transiently expressed in COS7 cells. A pregnenolone ELISA assay was used to detect the pregnenolone content. The activity of STAR was evaluated by the conversion efficiency of cholesterol to pregnenolone.

Results This patient has subclinical hypothyroidism in addition to the typical clinical presentation of LCAH. Genetic testing revealed that compound heterozygous sequence variants (c.229C>T/p.

Q77X and c.659A>G/p.H220R) in *StAR* gene in proband. The c.659A>G/p.H220R is a novel mutation. In vitro functional analysis of Q77X mutant showed complete loss of STAR activity, while H220R still retained 21.9%.

Conclusion We report and identify a case of LCAH caused by a compound heterozygosity in *StAR* gene. The c.659A>G, p.(His220Arg) is a novel mutation in the *StAR* gene, previously unreported. Subclinical hypothyroidism may contribute to the progression of LCAH in this patient.

PU-520

江西省 α -地中海贫血罕见基因型家系报导

刘发娣 周红平 卢娟 何丽娜 柯江维
江西省儿童医院

目的 分析江西省首例 α 地中海贫血罕见基因型家系，为日后临床检测工作积累经验。

方法 采用血红蛋白电泳技术对患者进行地中海贫血筛查，运用反向斑点杂交技术检测 α -地中海贫血缺失突变以及点突变，运用 Gap-PCR 和琼脂糖电泳的方法对罕见缺失突变进行扩增。

结果 先证者为--SEA 缺失复合- α 27.6 的大片段缺失。

结论 首次报导江西 α -地中海贫血罕见基因型- α 27.6 携带者，为地中海贫血的基因诊断提供参考。

PU-521

KMT2D 或 KDM6A 基因突变致 Kabuki 综合征 4 例并文献复习

上官华坤¹ 苏畅² 欧阳倩¹ 曹冰燕² 王剑³ 巩纯秀¹ 陈瑞敏¹

1.福建省福州儿童医院 2.首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科

3.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

目的 报告 4 例歌舞伎综合征(Kabuki syndrome, KS)患儿临床及遗传学特点，以提高对该病的认识。

方法 收集 4 例 KS 患儿临床资料，对先证者及其父母行全外显子测序，同时分析文献报道的 KS 患儿临床特点。

结果 (1) 4 例均具有歌舞伎样面容和先天性心脏病，智力低下 3 例，生长迟缓、低血糖、听力受损各 2 例，脑白质髓鞘延长 1 例。3 例存在 KMT2D 基因变异 (c.5845delC, c.16294C>T 和 c.12630delG)，1 例 KDM6A 基因 c.2668-2671del 变异。(2) 国内外文献报道经基因确诊的中国 KS 患儿共 40 例，加上本文 4 例共 44 例，其主要临床表现为歌舞伎样面容 (39/44)，智力低下 (36/44)，胎脂垫 (27/44)，生长迟缓 (26/44)，第 5 指畸形 (22/44)，听力受损 (16/44)，先天性心脏病 (15/44)，低血糖 (4/44)；3 例出现神经结构异常：脑白质髓鞘延长、小脑蚓部发育不良、胼胝体发育不良和 Dandy-Walker 畸形。

结论 KMT2D c.5845delC、KMT2D c.12630delG 和 KDM6A c.2668-2671del 为新报道变异。临床上具有歌舞伎样面容，尤其伴有智力低下、生长迟缓、胎脂垫及骨骼异常其中之一者应考虑 KS。首次报道 Kabuki 患儿可有脑白质髓鞘延长等神经结构异常。

PU-522

1 例卵黄样黄斑营养不良患者 Bestrophin-1 基因变异及相关临床表现

任佳云 李世迎 孟晓红
陆军军医大学第一附属医院

BEST1 基因的突变在与多达四种临床上不同的视网膜变性疾病有因果关系, 这些视网膜退行性疾病有: **BEST** 卵黄样黄斑营养不良 (**BVMD**), 常染色体隐性遗传黄斑营养不良(**ARB**), 常染色体显性遗传玻璃体视网膜反射性脉络膜病(**ADVIRC**)和色素性视网膜炎(**RP**), 统称为“视网膜病变”。本研究了 1 名中国青少年视网膜发病的临床特点并研究其潜在的遗传变异: 一个 8 岁女性(1 例), 3 岁发现对眼, 视力差, 无家族史, 进行全面的眼科检查包括最佳矫正视力、眼压、裂隙灯检查、眼底摄影、光学相干断层扫描, 眼底荧光血管造影成像和介子电生理学, 结果中央浆液性脱离伴纤维性视网膜下中央瘢痕, 眼睛脉络膜新生血管, 拱廊附近有小的卵形病变, **EOG** 降低, **ERG** 趋于正常, 有一大片轻度眼底自发荧光, 与浆液性脱离的中心区域相对应, 临床被诊断为双眼卵黄样黄斑营养不良。基因组 DNA 是从外周血白细胞中提取, 通过聚合酶链反应扩增 **bestrophin - 1 (BEST1)** 基因的 10 个 CDS 区, 并直接测序, 发现了两个致病突变: 外显子 6 上的变异, **c.763C>T (p.R225W)**, 外显子 9 上的变异 **c.1242G>A (p.W414X,251)**, 验证这两个突变分别来自父亲和母亲, 先证者父母未见异常眼底表现, **EOG** 正常, 视力正常。**p.R225W** 变异致病性已有报道, **p.W414X,251** 变异致病性未有报道, 蛋白质结构功能预测 **bestrophin-1** 蛋白中 251 个氨基酸提前终止, 具有损伤作用。该患者被确诊为 **ARB** 患者。这些发现扩大了 **BEST1** 基因变异的范围, 对遗传研究具有重要价值, 为卵黄样黄斑变性患者提供咨询和开发治疗干预措施。

PU-523

三例肝豆状核变性家系的基因突变研究

杨梓里¹ 李文武² 黄锐¹ 黄小琴¹ 褚嘉祐¹ 杨昭庆¹

1.中国医学科学院&北京协和医学院医学生物学研究所 2.云南省楚雄彝族自治州人民医院

目的 肝豆状核变性 (**HLD**) 又称为 **Wilson 病 (WD)**, 是一种罕见的常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病, 其发病机制具有明显的遗传异质性, 致病基因 **ATP7B** 已报道有突变类型约 650 种, 患者的突变位点鉴定具有一定的难点。本研究对三个云南籍肝豆状核变性家系进行致病基因突变鉴定以及基因型与临床表型分析, 并初步评价基因突变的功能特征。

方法 采用全基因组外显子测序 (**WES**) 及 **ATP7B** 基因中 12 个基因突变热点区域 **Sanger** 测序相结合的方法筛查患者中的基因突变位点, 对血清铜蓝蛋白 (**CP**)、尿铜量、肝铜量、血尿常规、肝肾功能等临床指标进行检测分析, 并采用 **EB** 病毒 (**EBV**) 转化的家系成员的永生化淋巴细胞, 用细胞增殖实验进行铜离子代谢障碍的检测。

结果 在三个家系中共检测到 **p.Arg778Trp** 等 5 个 **ATP7B** 基因致病突变, 突变类型共包括 4 个错义突变和 1 个无义突变。在第 20 外显子中发现一个丝氨酸突变为脯氨酸的新突变; 所有患者的基因型均表现为复合杂合子突变, 突变分别来自父亲和母亲。所有患者的血清铜蓝蛋白含量远低于正常值, 部分患者具有锥体外系症状或肝病表现, 部分患者出现角膜色素环 (**K-F** 环)。不同浓度铜离子对家系成员的永生化 **B** 淋巴细胞的增殖活性有影响, 但不同铜离子浓度中实验组与对照组的 **B** 淋巴细胞增殖活性没有明显差异, 基因突变的细胞未呈现出明显的铜离子代谢障碍。

结论 本研究证实肝豆状核变性在云南人中具有明显的遗传异质性, 我们的结果扩展了中国人群中 **ATP7B** 基因的突变谱; 研究结果表明全基因组外显子测序是筛查肝豆状核变性等高度异质性的罕见遗传病的有效策略。

PU-524

云南德宏地区 390 例不良孕史患者外周血染色体核型分析

易薇¹ 葛世军¹ 刘艳芳¹ 潘云华¹ 杨必清¹ 褚嘉祐² 杨昭庆²
1.德宏州人民医院 2.中国医学科学院北京协和医学院医学生物学研究所

目的 分析云南德宏地区不良孕史患者中染色体异常的类型及发生率,探讨染色体异常与不良孕史的关系。

方法 运用细胞遗传学染色体核型分析技术,对来我院就诊的 390 例不良孕史夫妇外周血淋巴细胞进行采集和培养,获得中期分裂相,按常规方法制备染色体,并运用 G 显带技术进行染色体核型分析,必要时进行 C 显带分析。

结果 共检出异常染色体核型 25 例,染色体异常发生率为 6.41% (25/390)。其中染色体结构异常 3 例,占异常核型的 12.00% (3/25),包括 2 例平衡易位和 1 例缺失;染色体数目异常 4 例,占异常核型的 16.00% (4/25),包括 3 例性染色体数目异常和 1 例 45,X/46,XY 嵌合体;染色体多态性 18 例,占异常核型的 72.00% (18/25),包括 11 例 1 号染色体次缢痕增长,2 例 9、16 号染色体次缢痕增长和 5 例涉及 13、14、15、21、22 号染色体随体柄增长等染色体多态性。

结论 染色体异常是不良孕史的重要原因之一,不良孕史患者中染色体异常检出率较高,主要为染色体多态、性染色体数目异常及染色体平衡易位等。对不良孕史患者应及早进行染色体核型检查,可为疾病的早期诊断和治疗提供科学依据。

PU-525

遗传眼病门诊临床资料采集工作初探

殷欣 孟晓红 李世迎
陆军军医大学第一附属医院

目的 初步探索遗传性眼病患者的临床资料采集模式与步骤,为临床遗传性眼病的诊治和研究提供数据支持。

方法 对来我院就诊上千例遗传相关眼病的患者签署知情同意书,采集先证者和家系成员信息,并将资料录入电子档。同时采集患者及家系成员的生物样本规范保存。

结果 所有患者及家系成员签署知情同意书,2014 年至今约 1600 例先证者和家系成员完成数据采集,约 1800 例先证者和家系成员完成生物样本采集。首先,我们将从患者以下方面进行收集:个人基本信息,个人生活习惯,个人特殊癖好或特殊工种,病史,体征,家族史,家系图和生物样本;并将资料录入电子档,纸质打印后按照约定序列号再装订成册归档;生物样本以实验方法采集保存。其次,利用生活实例等通俗易懂的方式使患者对遗传性眼病和遗传性眼病的传播有初步的了解,再根据患者需求安排进一步遗传性眼病常规检查和影像检查等或者基因检测。最后临床眼科医师利用临床眼科检查结果与基因检测比对结果对疾病做出诊治判断,采取相应专科对症治疗和用药的同时给予心理护理。

结论 通过对临床遗传性眼病患者资料的收集,在此过程中更进一步了解到患者群体对遗传性眼病认知的严重缺乏,对遗传性眼病治疗机会的期待,需要更多的眼科同仁引起关注做好宣传努力探索,让更多人更早了解遗传性眼病的发生发展,并且早知道早预防早治疗。

PU-526

HDAC8 变异导致的德朗热综合征一例报道

顾莹 尹婷 汤欣欣 张璟璐 王雷雷 顾莹
连云港市妇幼保健院

目的 分析一例德朗热综合征患儿基因变异的致病性。

方法 采用全外显子测序方法对一例排除染色体核型和染色体微阵列异常的患儿进行测序，并根据《ACMG 遗传变异分类标准与指南》对发现的基因变异位点进行致病性分析。

结果 全外显子测序数据显示患儿 HDAC8 基因第 7 号外显子新发变异(NM_001166419)，Exon7:c.671_c.672insGGTA; p.Y224Xfs*1，ACMG 遗传变异分类显示为致病性变异。

结论 患儿 HDAC8 基因第 7 号外显子 Exon7:c.671_c.672insGGTA; p.Y224Xfs*1 变异是引起患儿发生德朗热综合征的致病病因。

PU-527

遗传性蛋白 S 缺乏症一家系基因突变分析

闫有圣 谭亚 杨锴 孙新平 李锐锐 王静 蔺莉
北大国际医院

遗传性蛋白 S 缺乏 (Hereditary PS deficiency PSD) 和其他天然抗凝血剂缺乏是亚洲人遗传性血栓形成的主要原因。主要症状是表面血栓性静脉炎，深静脉血栓形成和肺栓塞。遗传性蛋白 S 缺乏症属于常染色显性遗传病，PROS1 是其主要的致病基因。本文对一 PSD 家系进行了基因突变分析，以明确其致病基因变异，并为家系成员提供遗传咨询指导。

先证者女儿，29 岁，因“孕 12 周，血栓疾病家族史”在北京大学国际医院产科就诊，遗传咨询。先证者，男，56 岁，十年前因下肢深静脉血栓行腔静脉滤器植入术，后抗凝治疗。先证者父亲，70 岁，因下肢深静脉血栓行手术取栓治疗；先证者弟弟，于 48 岁因“急性肺栓塞”死亡；先证者姐姐现 60 岁，无临床表现，其儿子一年前因“下肢静脉血栓”行手术治疗。

本研究收集先证者及全部家系病史资料，分析先证者及家庭成员的临床表现及辅助检查结果。采集先证者及家系成员的外周血 5ml，EDTA 抗凝，提取基因组 DNA。采用高通量测序技术对先证者进行全外显子测序，通过生物信息分析明确先证者与凝血功能相关基因突变。根据先证者基因突变分析结果，采用 Sanger 测序技术对先证者和家系成员进行突变验证。

先证者全外显子测序分析结果在 PROS1 基因检测到一个剪接位点变异 c.965+4A>T，该变异在 Pubmed、HGMD、ClinVar 数据库均未见报道，在 gnomAD 普通人数据库东亚人群中的频率为 0；生物信息学软件 dbSNV、HSP 预测该变异均可能影响剪接；家系验证结果显示先证者父亲、姐姐及外甥均存在 PROS1 基因 c.965+4A>T 变异；先证者女儿未检测到该变异，孕期给予预防剂量低分子肝素治疗，孕期无特殊并发症，并顺利分娩。

本研究通过全外显子测序技术明确了深静脉血栓家族史先证者及家系成员由于 PROS1 基因突变导致的蛋白 S 缺乏症，并首次报道了 PROS1 基因 c.965+4A>T 是导致遗传性蛋白 S 缺乏症的可疑致病变异。基因突变分析可指导患者家庭成员进行风险评估和预防治疗，并给予合理的遗传咨询。

PU-528

Kabuki syndrome induced by a novel mosaic mutation of KMT2D

姬辛娜 陈倩

Capital institute of pediatrics

Introduction Kabuki syndrome is a rare developmental disease characterized by the association of multiple congenital anomalies and intellectual disability. KMT2D and KDM6A are the major genetic cause of KS. We describe a Chinese boy with mosaic mutation of KMT2D manifested typical facial feature, dermatoglyphic abnormalities, microcephaly, intellectual disability, postnatal growth deficiency.

Method Genetic analysis was conducted using the DNA extracted from blood by next-generation sequencer. We tested the DNA extracted from leucocyte, oral mucosa, hair roots by Sanger sequencing and analyzed the proportion of the variation by Survey Software.

Result The patient was a 2 years and 4 months boy. He presented with mental retardation, typical facial features and seizures. The characteristic facial dysmorphism included microcephaly, arched and sparse eyebrows, elongated palpebral fissures with eversion of the lateral third of the lower eyelid, depressed nasal tip; large prominent ears and small mandible. Generalized tonic-clonic seizure and focal seizure were found 1 time respectively. Epileptiform discharge was detected at posterior area during interictal by electroencephalogram. Seizures were controlled without electroencephalogram improvement by Levetiracetam. We identified one novel mutation, KMT2D (p.Q3379Rfs*13), which was proven to be mosaic pathogenic variation. Analyzed by Surveyor software, proportion of the mutation in leucocyte, oral mucosa, hair roots were 25.88%, 36.66%, 17.66% by forward sequencing, 24.04%, 36.62%, 21.4% by reverse sequencing.

Conclusion The mosaic mutation of KMT2D gene (c.10134dupA) is responsible for KS. Although somatic mutation of KMT2D always associates with various cancers, our findings extend the evidence that the patient with mosaic mutation of KMT2D can manifest as KS, instead of cancer.

PU-529

SCN4A 基因变异在一个家系中导致正常钾或低钾型周期性麻痹

胡亚芳 彭宇琴

南方医院

目的 利用全外显子测序技术对一例周期性发作双下肢乏力患者进行基因筛查。

方法 患者 12 岁男性，双下肢乏力伴疼痛 9 月余。2017-09 首发，患者于体力活动后出现双下肢疼痛伴乏力，同时出现蹲下后起立困难，经休息症状可改善，此后症状反复发作 5-6 次，进行性加重，周期为 6-7 天。本次 2018-06-02 患者出现做下蹲动作时表现为突然下蹲，易摔倒，且需旁人扶持后才能起立，发作 10 天未缓解，不伴肢体感觉异常及二便异常。本次来我院就诊，专科查体：高级神经功能（—），颅神经（—），双上肢运动功能、感觉查体（—），双下肢近段远 1/3 处可见肌肉萎缩伴肌力下降，双下肢腱反射正常，双下肢感觉正常。肌电图：（2018-06-07）双下肢混合型神经源性损伤；（2018-09-12）左侧腓总神经 F 波消失，考虑为左侧腓总神经受损。2018-06-12 我院查生化：（发作时）血钾：正常；血磷：升高；（外院）肝功能、肾功能、甲状腺功能以及 CK、CK-MB 无明显异常；患者父亲、姐姐有低钾性周期性麻痹病史，母亲正常（见家系图）。

结果 全外显子测序分析了检测到受检者携带 SCN4A 基因一个杂合致病性变异 (chr17|NM_000334.4) Exon12 c.2015G>A p.(Arg672His)。该变异为错义变异，多篇文献报道 SCN4A 基因的致病变异可引起①低血钾性周期性麻痹；②高血钾性周期性麻痹，均以常染色体显

性方式遗传。*SCN4A* 是钠电压门控通道 α 亚基 4 的编码基因, 与离子通道活性和电压门控钠通道活性有关, 在骨骼肌中表达。

讨论 该患者以周期性发作的双下肢无力为主要症状, 青少年起病, 多次发作时查血钾未发现明显异常, 结合临床表现和实验室检查可诊断为正常钾型周期性麻痹。后对患者进行全外显子测序检测到携带 *SCN4A* 一杂合致病变异, 对其父母及姐姐进行家系验证, 发现父亲和姐姐同时携带该致病变异, 并同时表现为低钾性周期性麻痹。因此推测 *SCN4A* 发生致病变异除了能引起低血钾型周期性麻痹及高血钾型周期性麻痹外, 也有可能引起正常钾型周期性麻痹, 并且同一个变异位点在一个家系中可能会引起不同的表型。

PU-530

1 例 *PSEN1* 基因杂合变异所致记忆力下降的病例 1 例

胡亚芳 彭宇琴 潘速跃
南方医院

目的 利用全外显子测序技术对 1 例记忆力下降的患者进行基因筛查分析。

方法 患者, 36 岁中年女性, 记忆力下降 1 年半。2 年前无诱因出现记忆力下降, 表现为近记忆力受损, 忘记自己说过的话, 做过的事情, 放过的东西, 当时未就诊。近 1 年来记忆力下降渐渐加重, 并累及远记忆力, 出现远事遗忘。2017 年 9 月 13 日脑电图及头颅 CT 均未见异常。头颅 TCD 出现双侧大脑前动脉血流速度偏快。家族史: 父亲有类似症状, 40 岁左右去世; 母亲健在, 62 岁。大姐 39 岁, 5 年前记忆力下降, 3 年前个人生活不能自理, 不能正常对答, 智力下降。妹妹 34 岁, 暂时无类似症状。

结果 临床全外显子组检测检出 *PSEN1* 基因有 1 个临床意义未明的杂合变异 (chr14|NM_000021.3;exon6;c.496C>G;p.Leu166Val), 该变异为错义变异, 经 SIFT、PolyPhen 预测均为有害变异, 在人群中发生频率极低。*PSEN1* 基因相关的阿尔茨海默症 3 型和额颞叶痴呆均为常染色体显性遗传。阿尔茨海默症 3 型, 即早发型家族性阿尔茨海默症 (Early-Onset Familial Alzheimer Disease), 发病年龄通常为 40~50 岁, 临床表现主要以记忆能力逐渐受损为首发症状, 生化检测为 Tau 蛋白及磷酸化 Tau 升高, A β 肽 1-42 降低, 常有家族史。额颞叶痴呆出现人格改变、言语障碍及行为异常的痴呆综合征, 影像学可能有额颞叶萎缩, 伴有基底神经节、黑质体、杏仁核萎缩。

讨论 经家系验证, 患者健康母亲及妹妹均无该位点变异, 而有类似临床症状的大姐携带相同的变异位点。因此, 临床表现及家系分离可升级这个新变异为可能的致病性变异。由于没有影像学及其它生化指标进行进一步验证, 因此, 不能最后诊断是阿尔茨海默症 3 型还是额颞叶痴呆。此后, 经过对家属的遗传咨询, 患者先生希望对其子女进行该变异的验证, 不幸的是两个小孩均遗传从母亲而来的这一变异。已向孩子的父亲交代注意随访的内容, 对未成年孩子注意隐私保护, 孩子在达到育龄后及婚育时均需向孩子告知。

PU-531

1 例 *CYP27A1* 基因杂合变异所致脑腱性黄瘤症的病例报告

胡亚芳 邓镇 彭宇琴
南方医院

目的 利用全外显子测序技术对 1 例智能下降患者进行基因筛查。

方法 患者, 49 岁中年女性, 智能下降 40 余年, 行走不稳、言语不清 10 余年, 手指僵硬 2 年, 有白内障、跟腱纤维瘤病史。患者奶奶、堂姐有自幼智力障碍。我院 MRI: 1. 双侧小脑区异常信号并

小脑萎缩 2.轻度脑白质变性, 双侧幕上半球轻度脑萎缩改变。对患者血液 DNA 进行全外显子测序及 MLPA 检测。

结果 临床全外显子组检测检出 CYP27A1 基因有 2 个可疑致病的杂合变异及 SCA17 基因 1 个不完全外显的杂合变异。1.CYP27A1 (chr2|NM_000784.3;exon6;c.1072C>T;p.Gln358*), 该变异为无义突变, 会导致所编码蛋白质发生截断而丧失正常功能。2. (chr2|NM_000784.3;exon7;c.1214G>A;p.Arg405Gln), 该变异为错义突变, 文献报道在多位脑腱性黄瘤症患者中检测到该变异。3.SCA17 基因的 CAG/CAA 重复次数为 41 次, 属于不完全外显等位基因。

讨论 CYP27A1 基因如发生致病性变异可引起脑腱性黄瘤症 (CTX), 通常呈常染色体隐性遗传。本例病人未收集到患者父母的血 DNA 无法判断 CYP27A1 基因变异是否位于不同等位基因上。CTX 在不同年龄的患者身上可有不同的临床表现, 幼年型患者常出现白内障的临床表现, 少年至青年型患者则易在跟腱处出现脂肪堆积的黄瘤, 成人型可表现为退化性的脑白质病变。根据患者病史及辅助检查等结果, 患者可诊断为 CYP27A1 引起的脑腱性黄瘤症, 可以推测患者 CYP27A1 基因的 2 个致病变异分别位于不同等位基因上, 构成复合杂合变异发病。建议患者进一步提供父母血 DNA 进行验证。

PU-532

以卒中为临床表现的 53 例脑小血管病患者的基因分析

胡亚芳 彭宇琴
南方医院

目的与方法 利用芯片捕获高通量测序或全外显子组测序技术对 53 例以卒中为临床表现疑诊为脑小血管病患者进行基因筛查分析以寻找致病基因。基因筛查范围包括核基因组以及线粒体基因组。检测于华大基因、金域检验和嘉检医学三家公司完成。

结果 病例收集自 2015 年 5 月至 2019 年 2 月, 病人年龄范围 14~84 岁, 男性患者 35 例, 女性患者 18 例。其中检出已知致病性变异有 11 例, 可能致病性变异 6 例。临床意义未明变异 (VUS) 经家系验证和生物学功能验证升级为可能致病性变异 2 例, VUS 经家系验证和生物学功能验证降级为可能良性变异 3 例, 其它待确定 VUS 10 例, 阴性检出 21 例。主要检出的病种为: 伴有皮层下梗塞和脑白质病变的常染色体显性遗传的脑血管病 (CADASIL)、CADASIL 合并淀粉样变性、线粒体肌病脑病伴乳酸中毒及中风样发作 (MELAS 综合征)、高同型半胱氨酸血症、脑海绵状畸形 (CCM)、遗传性毛细血管扩张症、易栓症, 相关的致病基因分别为 NOTCH3 (10 例)、MTL1 (2 例)、GSN (1 例)、MTHFR (1 例)、KRIT1 (1 例)、ENG (1 例)、SERPINC1 (1 例)。

结论 以卒中为临床表现的脑血管病种类繁多, 病变累及部位有颅内小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉。本科室与基因公司开展密切合作, 通过基因包测序及全外显子组测序等方式进行相关致病基因的筛查以辅助临床诊断, 总阳性检出率约 32%, 对临床的诊断与治疗有一定的指导作用。同时完成了所有致病变异家系的遗传咨询及家属的风险排查, 以期达到早期预防。对于可疑致病性变异及临床意义未明变异位点携带者, 重点进行家系分离验证和生物学功能研究, 以明确基因变异位点的致病性, 扩大疾病的基因突变谱系。

PU-533

全外显子组测序在遗传性肾病临床和基因诊断的应用

杨涛¹ 蔡建芳² 米欢¹ 赵秀丽¹

1.中国医学科学院基础医学研究所-北京协和医学院基础学院 医学遗传学系

2.中国医学科学院北京协和医院

目的 遗传性肾病包括一大类影响肾脏结构、功能的疾病，根据病变机制及受累组织主要分为先天性肾脏和泌尿道畸形、肾脏纤毛病、肾小球疾病、肾小管疾病及代谢疾病继发性肾脏病等类型，已报道相关致病基因多达 300 多种以上。针对这类疾病的高度临床和遗传异质性，本研究建立了基于高通量测序的遗传性肾病的分子诊断技术平台，对 3 例肾病患者及其家系进行了突变基因鉴定。

方法 根据血尿肾代谢生化指标，初步确定 1 例肾病综合征及 2 例 Alport 综合征。知情同意后抽取先证者及其家系成员外周血提取基因组 DNA，对先证者行全外显子组测序（WES），通过 PCR-Sanger 测序验证，依据 ACMG 指南标准进行致病性判定。

结果 家系 1 先证者为男性，临床拟诊为肾病综合征，基因测序结果显示先证者及其患病的妹妹均为纤维连接蛋白基因 FN1（NM_212482.2）杂合突变 c.2918A>G（p.Y973C）；文献报道该变异可导致纤维连接蛋白沉积肾小球病（GFND2），结合临床表现可确诊先证者罹患 GFND2。另外 3 位先证者临床初诊为 Alport 综合征，其中家系 2 先证者为一名女性患者，携带 INF2 基因（NM_022489）杂合突变 c.227T>C（p.L76P），其家系中的其他 3 位症状类似患者已病逝，家系中所有正常成员均未携带该变异；本变异为新突变，根据生物信息学分析、家系基因型与表型共分离分析及文献回顾确定为该家系致病突变，确诊先证者罹患局灶性节段性肾小球硬化症（FSGS）。家系 3 先证者为男性，其父母表型正常；该先证者携带 X 连锁 COL4A5 基因（NM_000495.4）无义突变 c.1117C>T（p.R373*），先证者母亲和外婆为突变杂合子。文献已报道该突变导致 X-连锁 Alport 综合征，本结果与临床诊断一致。

结论 本研究通过 WES 在 3 个临床诊断不明的肾病家系中确定了致病基因突变，基因诊断结果为临床确诊提供了重要依据，有助于家系成员早期诊断，为家系患者产前基因诊断提供了依据。发现 INF2 基因新突变，扩展了 INF2 基因的突变数据库。WES 对于高度临床和遗传异质性的肾病的诊断具有独到的优势。

●产前诊断●

PU-534

SNP array 与染色体核型分析在高危孕妇产前诊断中的应用研究

庄建龙 曾书红 江裔颖 王元白

泉州市妇幼保健院·儿童医院

目的 探讨单核苷酸多态性微阵列（single nucleotide polymorphism array, SNP array）技术与染色体核型分析在高危孕妇产前诊断中的应用，同时了解不同高危因素间异常核型检出情况。

方法 选取 356 例高危孕妇，于孕中期行羊水穿刺，对羊水细胞分别行染色体核型分析及 SNP array 检测。

结果 排除 6 例检测失败样本，其余 350 例。染色体核型分析异常检出率约 13.14%，SNP array 异常检出率约 24.29%，两种方法联合检出率约 29.71%，两种方法核型异常检出率有明显差异（ $\chi^2=227.508$ ， $p=0.000$ ）。我们发现不同高危因素间致病性 CNVs 检出率有明显差异（ $\chi^2=13.238$ ， $p=0.021$ ），而各组间异常检出率无显著差异（ $\chi^2=6.808$ ， $p=0.235$ ）。同时，我们发现当合并两项及以上高危因素时 SNP array 异常检出率最高（33.33%），且明显高于染色体核型分析异常检出率（19.79%），差异有统计学意义（ $\chi^2=4.512$ ， $p=0.034$ ）。

结论 SNP array 可大大增加高危孕妇染色体异常检出率, 结合染色体核型分析可互补检出平衡易位及嵌合体等, 以减少漏诊及出生缺陷。在不同高危因素间, SNP array 致病性 CNVs 检出率有差异。经分析研究我们认为当合并两项及以上高危因素时, SNP array 技术可作为产前诊断的首选检测方法。

PU-535

Clinical application of noninvasive prenatal screening for fetal sex chromosome aneuploidies: experience in 50,301 pregnancies in a Chinese hospital

邓溯川

West China Second Hospital of Sichuan University

To evaluate the clinical performance of noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal sex chromosome aneuploidies (SCAs), this retrospective observational study included pregnant women underwent NIPS. The NIPS test was undertaken using high-throughput gene sequencing program. A total of 50301 pregnant women were analyzed for demographic characteristics and medical history. As a result, 308 gestational women (0.61%) had high risks for fetal SCAs, of which 138 with high risk for 45,X, 111 with high risk for 47,XXY, 42 with high risk for 47,XXX, 17 with high risk for 47,XYY. After pre-test counselling, 182 gestational women chose to undergo invasive prenatal diagnosis and 59 had the same outcomes with NIPS. The combined positive predictive value of NIPS was 32.42% (59/182) for detecting SCAs and 18.39% (16/87) for detecting 45,X, 44.4% (12/27) for 47,XXX, 39.29% (22/56) for 47,XXY and 75% (9/12) for 47,XYY. NIPS can be a useful method to detect the fetus with SCAs by high-throughput gene sequencing program, though there is still room for improvement in accuracy especially for 45,X. Although the value of NIPS compare favorably with those seen in traditional screening approaches for SCAs, the importance of educating clinicians and patients on the limitations of NIPS must be highlighted.

PU-536

一例 SMA 家系的遗传学分析及产前诊断

马定远 刘刚 罗春玉 张菁菁 王玉国 成建 胡平 许争峰
南京市妇幼保健院

目的 脊髓性肌萎缩症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA), 是一类由脊髓前角运动神经元变性导致肌无力、肌萎缩的疾病。SMA 是最常见的常染色体隐性遗传病, 其发病率约为 1/6000~10000 名新生儿, 普通人群的携带率约为 1/40~50。在大多数情况下, SMA 患者涉及 SMN1 基因的纯合缺失。同时, 约 2% 的 SMA 患者涉及 SMN1 基因的错义突变、无义突变等点突变。我们对一例脊髓性肌萎缩症 (SMA) 家系进行 SMN1 基因突变分析, 探讨其遗传学病因, 并为其提供产前诊断。

方法 应用 MLPA 技术、位点特异性长片段 PCR 结合巢式 PCR 技术等检测方法, 对该家系进行 SMN1 基因突变分析。对患病高风险胎儿进行产前基因检测, 明确胎儿基因型, 判断胎儿受累情况。

结果 在这一名患儿中鉴定出 SMN1 基因存在复合杂合型突变。其中, 一个等位基因存在已知致病的 SMN1 基因缺失, 而另一个等位基因存在新的无义突变 c.268C>T (p.Gln90Ter); 同时这两个突变分别遗传自患儿的父母。对该家系患病高风险胎儿进行产前基因检测, 依据胎儿基因型结果, 判断这例胎儿受累。

结论 MLPA 技术与位点特异性长片段 PCR 技术的结合, 可用于脊髓性肌萎缩症患者的基因突变检测, 包括常见的 *SMN1* 缺失和罕见的 *SMN1* 点突变, 这将有助于临床遗传咨询和产前诊断。

PU-537

应用 Ion Torrent 半导体测序技术检测神经纤维瘤患者的致病突变及产前诊断

王玉国 许争峰 马定远 刘刚 谭建新 罗春玉
南京市妇幼保健院

目的 建立临床适用的神经纤维瘤病 (NF) 的分子遗传分析方法, 对 NF 患者及其后代进行分子遗传诊断和遗传咨询。

方法 以我院遗传咨询门诊收治的 14 例 NF 病人为研究对象, 收集患者及其家属的外周血样本并提取基因组 DNA, 应用 Ion Torrent 进行 *NF1/NF2* 基因测序并结合多重连接探针扩增反应 (MLPA) 检测, 筛选致病突变并用 sanger 测序验证, 结合亲子二代的分子遗传检测结果, 制定不同的临床干预和随访计划。在患儿母亲再次妊娠时, 对胎儿进行产前诊断。

结果 应用二代测序技术检测到 7 例致病突变, 应用 MLPA 技术检测到 1 例拷贝数大片段缺失, 对其中 4 个家系的孕妇行羊膜腔穿刺术抽取羊水并进行了产前诊断, 其胎儿均不携带家系的致病突变。

结论 本文基于 Ion Torrent 半导体测序技术建立了神经纤维瘤病基因诊断方法, 为临床诊断及遗传咨询提供分子遗传学依据, 并对 4 例胎儿进行了产前诊断, 具有较高的临床应用价值。

PU-538

一例 Beckwith-Wiedemann (BWS) 综合症胎儿遗传学及临床表现分析

潘焯仪 黄泳华
江门市中心医院

目的 对一例孕 25+周胎儿超声表现心脏增大、双肾增大、脾脏增大、羊水过多的胎儿进行产前诊断, 结合临床与遗传检测结果, 探索病理机制。

方法 采用常规 G 显带, 染色体微阵列分析 (chromosome microarray analysis, CMA) 技术分析胎儿及其父母, 甲基化特异性 PCR (Methylation-specific PCR, MSP) 技术分析 IC1 和 IC2 甲基化程度。

结果 G 显带分析结果显示, 胎儿及父母核型未见异常。CMA 结果显示胎儿染色体 11p15.5p15.4 区段检出 8.210Mb 新发重复, 该区域包含了两个印记基因区域 (IC1 和 IC2)。甲基化检测显示 IC1 与 IC2 甲基化程度均有改变。

结论 家系分析提示胎儿该重复片段为新发, 文献及数据库提示可导致 Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS) 综合症, 同时我们通过 IC1 和 IC2 甲基化程度量化失衡分析与临床表现, 判断胎儿为 BWS。该病例分析为基因组拷贝数目变异型 BWS 的产前诊断提供了表型及遗传学证据。

PU-539

产前诊断 1 例 11p15.5 区域拷贝数重复引起的 Beckwith-Wiedemann 综合征

周冉 许争峰
南京市妇幼保健院

目的 探讨 SNP-Array 和 MS-MLPA 方法在 Beckwith-Wiedemann 综合征产前诊断中的应用。

方法 对早孕 B 超提示“胎儿腹内脐静脉瘤”的孕妇抽取羊水，提取羊水细胞 DNA，同时抽取夫妻双方外周血，提取 gDNA，运用 SNP-Array 和 MS-MLPA 方法进行检测。

结果 羊水细胞 SNP-Array 全基因组分析结果为 11p15.5p15.3(230,680-12,355,811)×3 dn (12.1Mb)，MS-MLPA 结果提示印记中心区 1 (IC1) 甲基化水平增高，印记中心区 2 (IC2) 甲基化水平降低；夫妻双方 SNP-Array 及 MS-MLPA 结果均未见异常；综合整个家系的 SNP 分型数据，提示胎儿 11p15.5p15.3 重复为父源性；因此，诊断胎儿为父源 11p15.5 重复导致的 Beckwith-Wiedemann 综合征。

结论 SNP-Array 和 MS-MLPA 方法可对 Beckwith-Wiedemann 综合征进行产前诊断，为遗传咨询和产前诊断提供重要的遗传学信息。

PU-540

Perinatal outcomes following cell-free DNA screening in >32 000 women: Clinical follow-up data from a single tertiary center

梁栋 林颖 李航 胡平 许争峰
Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital

Objective Cell-free DNA (cfDNA) screening for aneuploidy was clinically introduced in 2011. We aim to focus on the follow-up information from a single tertiary center undergoing genome-wide cfDNA screening to evaluate this technology.

Method A total of 32 431 cases were retrospectively reviewed. The screening was performed using a BGI protocol, and the cfDNA results were analyzed together with the pregnancy outcomes, confirmatory testing results, and ultrasound findings.

Results Of the 32 431 cfDNA screening cases, successful follow-up was conducted in 287 (82.2%) cases with high-risk cfDNA results, 85 (94.4%) cases with copy number variation (CNV) and rare autosomal trisomy (RAT) results, and 26 060 (81.5%) cases with low-risk cfDNA results. Among them, 234 with high-risk cfDNA results chose invasive testing, revealing 169 true positive cases. In cases with CNV and RAT results, 45 cases underwent invasive diagnosis, revealing six pathogenic CNVs and three uniparental disomies. In cases with low-risk cfDNA results, three false negative cases were confirmed.

Conclusion Cell-free DNA screening appears to be effective in detecting the common autosomal aneuploidies, but one-third of our cohort with high-risk results rejected confirmatory testing. Our data provide information on the clinical experience of large - scale whole - genome cfDNA screening that has global relevance for the implementation of this technology.

PU-541

Genetic analysis of 62 Chinese families with Duchenne muscular dystrophy and strategies of prenatal diagnosis in a single center

张菁菁 Dingyuan Ma Gang Liu Yuguo Wang

Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Women's Hospital of Nanjing Medical University

Background and Purpose Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe X-linked recessive neuromuscular disorder. Patients with DMD usually have severe and fatal symptoms, including progressive irreversible muscle weakness and atrophy complicated with gastrocnemius muscle pseudohypertrophy. DMD is caused by mutations in the dystrophin-encoding *DMD* gene, including large rearrangements and small mutations. This retrospective study aimed to offer 5-year clinical genetic and prenatal diagnosis experience of DMD at the Department of Prenatal Diagnosis in Women's Hospital of Nanjing Medical University.

Methods Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and next-generation sequencing (NGS) were used for the molecular diagnosis of 155 individuals from 62 families having a history of DMD.

Results In this study, the large deletions and duplications of *DMD* gene accounted for 51.6% of 62 families, while small mutations accounted for 32.3%. The remaining 10 families with negative findings needed to be reevaluated for clinical symptoms. Six novel mutations were identified, including c.412A>T, c.2962delT, c.10705A>T, c.6850dupA, c.5139dupA, and c.6201_6203delGCCinsCCCA. In 52 families with positive results, 45 mothers (86.5%) showed the same mutations as the probands. The prenatal diagnosis was offered to 34 fetuses whether the pregnant mother was a carrier or not. As a result, eight male fetuses were affected, three female fetuses were carriers, and the remaining had no pathogenic mutation.

Conclusions The study reported that MLPA and NGS could screen the *DMD* gene mutations. Further, the prenatal diagnosis of *DMD* gene is important for assessing the mutation type of fetuses in high-risk families.

PU-542

孕中期无创产前基因检测筛查胎儿非整倍体和性染色体与妊娠结局的研究

王仕敏¹ 金必成²

1.贵州省人民医院 2.贵州省电力医院

目的 探讨孕中期无创 DNA 产前筛查的临床应用价值, 并随访妊娠结局。

方法 对在我院进行无创产前基因检测的 875 例孕妇采集外周血, 提取纯化胎儿游离 DNA。采用新一代高通量测序技术, 得出胎儿患染色体非整倍性疾病(21-三体、18-三体、13-三体)、性染色体异常和特纳综合征的风险率,最后将无创结果与核型分析、出生结局综合进行统计学分析。

结果 875 例患者中筛查出 21、18、13-三体综合征 21 例,占 2.4%,以 21-三体综合征最为多见;此外,筛查出性染色体异常 9 例,筛查阳性率为 1.0%。以上 30 例患者进行羊水细胞核型分析结果对比,21-三体综合征、18-三体综合征和 13-三体综合征无创 DNA 检测符合率分别为 88.23%、100%,而 13 三体综合征因例数太少,不适宜进行统计分析。在性染色体异常中,4 例 XO 高危中经核型分析后均确诊为正常核型,5 例 XXY 高危均确诊为 XXY,无创产前基因检测性染色体的准确率为 55.6% (5/9)。出现不良妊娠结局者仅有 1 人,该患者检出 21 三体后拒绝引产。

结论 无创产前基因检测对 21、18、13-三体综合征筛查准确率较高，性染色体中特纳综合征 XO 筛查率极低，而 Klinefelter 综合征 XXY 筛查率准确率较高。无创 DNA 检测可作为产妇产中期产前筛查的有效手段来临床应用，在提高胎儿性染色体异常（XXY）检出率上起到关键作用。

PU-543

应用全外显子测序检测一个先天性白内障家系的致病突变及产前诊断

曾华沙 许争峰 马定远 罗春玉 张菁菁
南京市妇幼保健院

目的 对该白内障家系可能的致病基因突变进行检测，对基因突变位点的序列和致病性进行鉴定，为患者生育提供遗传咨询和产前诊断。

方法 对该白内障家系中患者孕妇进行全外显子测序，寻找可能的致病基因突变；Sanger 测序验证家系成员的突变情况；生物信息学分析突变位点蛋白结构及功能的改变；对孕妇进行产前诊断。

结果 全外显子测序检测到晶状体 β B2 蛋白编码基因 CRYBB2（NM_000496.2, c.152C>T, p.S51F, het.）突变，该突变位点引起晶状体 β B2 蛋白第 51 位丝氨酸突变为苯丙氨酸，数据库和文献中未有记录。Sanger 测序显示：在该家系中的两个白内障患者孕妇及其父亲中均有该突变；生物信息学分析发现，该突变位点极为保守，对天然蛋白 CRY β B2 结构分析表明，Ser51 与相邻氨基酸残基 Phe22、Phe27、Gln24 形成三个氢键，不但参与局部二级结构稳定作用，也可能影响蛋白质 N-端的稳定；且 Phe22、Phe27、Gln24 也是保守的氨基酸。产前基因检测显示胎儿未遗传其母亲携带的 CRYBB2 基因突变。

结论 CRYBB2 基因 c.152C>T 的突变影响晶状体蛋白的结构及其功能可能是该家系先天性白内障的发病原因。

PU-544

应用 S N P 微阵列杂交技术诊断一例智力低下患儿的研究分析

赵丽娟
南方医科大学第三附属医院

目的 对 1 例不明原因智力低下、特殊面容、精神发育迟缓的患儿进行 S N P 微阵列比较基因组杂交（SNP Array）检测，寻找与遗传学相关的致病因素，并探讨 SNP Array 技术在分子细胞遗传学诊断中的优越性。

方法 收集该患儿及其父母外周血，常规 G 显带并提取患儿基因组 DNA 行全基因组拷贝数变异（genome-wide copy number variation CNVs）检测。

结果 患儿及其父母外周血 G 显带核型分析未见异常，但全基因组拷贝数检测结果提示：患儿染色体 15q25.3-26.2 位置出现缺失，片段大小为 7.3 Mb。

结论 该患儿不明原因智力低下、特殊面容、精神发育迟缓与 15 号染色体微缺失相关联，SNP Array 技术具有高分辨率和高准确性的优点，同时可作为常规 G 显带核型分析的有益补充，应用于临床细胞遗传诊断中有重要意义。

PU-545

一例 4q 部分三体合并 18q 部分单体的分析

罗华玉 龙若庭 赵理平 邱显荣 肖鸽飞
珠海市妇幼保健院

目的 对 1 例 NT 增厚的彩超异常胎儿进行遗传学诊断及分析, 探讨其变异和表型的关系, 并为指导其再次妊娠做好产前诊断提供依据。

方法 采用全基因组低覆盖度测序法 (WGS) 检测胎儿染色体非整倍体 100kb 以上的缺失/重复, 同时用常规 G 显带法对胎儿行羊水脱落细胞染色体核型分析。

结果 WGS 显示胎儿 4q 末端存在 34.16Mb 的重复合并 18q 末端存在 19.97Mb 的缺失, 经结合 G 显带核型分析最终确定该胎儿核型为 46,Xn,der(18)t(4;18)(q32.1;q21.3)。

结论 WGS 结合 G 显带核型分析技术确诊了一例彩超异常胎儿携带一条由 4q 部分和 18q 部分衍生出的不平衡染色体, 合理运用细胞遗传学和分子遗传学检测方法有助于对异常胎儿遗传学变异进行明确诊断。

PU-546

新一代测序技术在染色体易位夫妇植入前遗传学诊断中的临床应用

卢建
广东省妇幼保健院

目的 探讨使用新一代测序技术用于染色体易位夫妇胚胎植入前诊断。

方法 211 对染色体易位夫妇进行 PGD 周期, 使用新一代测序技术 CNV-seq 对胚胎染色体进行检测。

结果 1210 个胚胎中, 被检出 837 (79.2%) 个胚胎存在染色体异常, 373 (30.8%) 个胚胎为整倍体。在 241 个 PGD 周期中, 68 (27.6%) 个周期所有胚胎均存在染色体异常, 178 (72.4%) 个周期至少含有一个整倍体胚胎。在 176 个移植周期中, 130 (73.9%) 个发生了临床妊娠, 已经出生了 46 个健康婴儿, 共 12 例发生了早期流产。

结论 CNV-Seq 证明是一种可靠而准确的 PGD 技术, 可清楚地区分胚胎染色体是否存在异常, 该技术应用于染色体易位患者的 PGD 周期, 可有效避免因胚胎含有染色体异常而被移植。

PU-547

产前诊断中孤立性生长受限儿的分子与细胞遗传学分析

罗生 魏凤香 李高驰 陈汉彪 胡亮
深圳市龙岗区妇幼保健院

目的 通过对孕中晚期孤立性生长受限胎儿行核型分析和基因芯片检测, 探讨核型分析和基因芯片检测在孤立性生长受限胎儿的产前诊断价值。

方法 对 2016 年 1 月至 2018 年 10 月, 因孤立性胎儿生长受限而行 CMA 检测和核型分析的 186 例病例进行回顾性分析。

结果 186 例病例中核型分析检出染色体异常 4 例, CMA 检出 20 例致病性拷贝数变异, 3 例临床意义不明拷贝数变异。CMA 异常检出率 12.4% (23/186) 较传统核型分析异常检查率 2.2% (4/186) 显著增加了 10.2%(19/186)。

结论 孕中晚期超声结构正常的孤立性生长受限胎儿，应建议侵入性 CMA 和核型分析进行产前诊断。基因芯片能额外检出 10.2% (19/186) 因染色体微缺失或重复而导致的胎儿生长受限病例，为孕中晚期孕妇的产前咨询和妊娠管理提供理论依据。

PU-548

荧光原位杂交技术在产前诊断性染色体嵌合体中的应用

李显笋

广东省妇幼保健院

目的 探讨荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 在产前诊断性染色体嵌合体中的应用。

方法 采用 G 显带技术检测体外培养羊水/脐血细胞染色体核型，染色体微阵列技术检测羊水/脐血未经培养细胞基因拷贝数变化，对提示存在性染色体嵌合体病例进一步应用 FISH 技术分析确定其核型及嵌合比例。

结果 经羊水/脐血细胞培养 G 显带结合微阵列检测提示为性染色体嵌合体的病例，进一步 FISH 技术检测结果提示细胞经体外培养与未经培养其异常核型嵌合比例有所不同。

结论 羊水/脐血细胞经过体外培养后其性染色体嵌合体的嵌合比例会发生变化，通过 FISH 检测技术对未经培养细胞进行检测，能够更加真实的反映性染色体嵌合体异常核型的嵌合比例，从而为临床医师指导遗传咨询提供更加可靠的依据。

PU-549

Is an analysis of copy number variants necessary for various types of kidney ultrasound anomalies in fetuses?

林少宾

The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University

Background This study aimed to estimate the associations of copy number variants (CNVs) with fetal kidney ultrasound anomalies. Three hundred thirty-one fetuses with kidney ultrasound anomalies who underwent prenatal chromosomal microarray analyses were enrolled. They were classified into groups with isolated and nonisolated anomalies or according to the types of kidney anomalies.

Results Clinically significant CNVs were identified in 3.4% or 7.3% of fetuses with isolated or nonisolated kidney anomalies, respectively. CNVs were more frequently identified in fetuses with abnormal embryonic migration of the kidneys (6.6%) than in fetuses with malformations of the renal parenchyma (4.7%) or anomalies of the urinary collecting system (3.4%). In particularly, CNVs were most frequently detected in fetuses with ectopic kidneys (9.5%), but not in fetuses with horseshoe kidneys or isolated duplex kidneys. Among these CNVs, the most common were del(17q12) (1.2%) and del(22q11) (0.6%). The dup(17p12) and del(15q11.2) CNVs were identified in this study, but not previous studies. The del(Xp11.4) and del(16p13.3) CNVs were further implicated as associated with kidney anomalies.

Conclusions Fetuses with abnormal embryonic migration of the kidneys (particularly ectopic kidneys) showed a higher frequency of clinically significant CNVs, whereas fetuses with horseshoe kidneys or duplex kidneys were less frequently associated with these CNVs.

PU-550

16p13.11 染色体微缺失综合征 7 例产前诊断分析

朱娟 尹爱华 吴菁 卢建
广东省妇幼保健院

目的 通过分析 16p13.11 染色体微缺失综合征胎儿的临床资料, 探讨该综合征的产前临床表型及产前诊断方法。

方法 2014 年 1 月至 2018 年 9 月于广东省妇幼保健院行产前超声检查发现胎儿结构异常孕妇进行染色体微阵列分析 (CMA) 技术产前诊断者共 17115 例, 其中 7 例 0.04% (7/17115) 孕妇的胎儿诊断为 16p13.11 染色体微缺失综合征。7 例孕妇及其胎儿均行产前诊断及核型分析, 并通过亲代荧光原位杂交技术或 CMA 进行亲代验证。

结果 7 例孕妇的胎儿均于孕早中期超声检查提示胎儿异常, 其中 1 例肺囊腺瘤、1 例左肾多囊肾, 1 例股骨短小, 1 例双肾积水合并巨膀胱, 2 例 NT 增厚, 1 例胎儿双足内翻。7 例胎儿的染色体核型分析均正常, CMA 检测提示均存在 16p13.11 染色体区域 1.4~2.7Mb 的缺失。亲代验证结果显示, 7 例发生 17q12 染色体微缺失的胎儿中, 5 例为新发突变, 2 例遗传于母亲。经遗传咨询, 4 例孕妇选择终止妊娠, 3 例分娩, 其中一例接受足内翻治疗, 其他两例生长发育可。

结论 通过产前超声发现异常胎儿后进行染色体核型分析及 CMA 检测, 可发现胎儿 16p13.11 染色体微缺失综合征。少部分 16p13.11 染色体微缺失综合征患儿遗传于表型正常的亲代, 产前遗传咨询相对困难。

PU-551

深圳地区妊娠夫妇地中海贫血基因筛查及产前基因诊断

李高驰
龙岗区妇幼保健院

目的 结合妊娠夫妇地中海贫血基因筛查结果, 探讨地贫高危孕妇的产前诊断和妊娠结局, 为本地区地贫防控项目的开展提供依据。

方法 以 134 对来我院进行产前咨询的妊娠夫妇为研究对象, 通过对其双方进行外周血地贫基因检测, 筛查出的高危孕妇进行羊水地贫基因产前诊断。

结果 籍贯为来自我国南部五个地贫高发省份且 MCV、MCH 结果异常的 268 例研究对象中, 地贫基因携带率为 76.49%; 其中单纯性 α 地贫基因携带者占总携带人数的 60.00%, 单纯性 β 地贫基因携带率占 39.51%; 进行产前地贫基因诊断的 59 例地贫高危孕妇的羊水标本中重型地贫占 15.25%, 主要检出--SEA/--SEA、 $\beta 654/\beta 41-42$ 以及 $\beta 654/\beta 654$ 三种基因型, 此类孕妇须建议尽早终止妊娠。

结论 地中海贫血产前基因诊断必须结合夫妇双方地贫基因筛查进行; 对地贫高危孕妇的妊娠结局加以干预以降低地贫出生缺陷率。

PU-552

荧光 PCR 熔解曲线技术在地中海贫血产前诊断中的应用

马占忠 范舒舒 徐静 刘玉兰 钟延东 郭艳乐 肖凤金 吴平
粤北人民医院

目的 探讨荧光 PCR 熔解曲线技术在地中海贫血产前诊断中的应用价值。

方法 采用 Gap-PCR、PCR+导流杂交和荧光 PCR 熔解曲线技术检测 143 例产前标本的地中海贫血基因，结果不一致时采用 DNA 测序确认。

结果 143 例产前标本中共检出重症地贫 27 例，包括 20 例重型 α -地贫和 7 例重型 β -地贫。荧光 PCR 熔解曲线技术在地中海贫血基因产前诊断中符合率 100%。PCR+导流杂交技术检测 α -和 β -地中海贫血基因与其他两种方法各有 1 例结果不符，经 DNA 测序分析是由于 PCR+导流杂交技术灵敏度高，因存在低比例的母体细胞污染所致。

结论 荧光 PCR 熔解曲线技术是一种高效、快速、准确的地中海贫血基因检测新技术，可用于地中海贫血产前诊断。地中海贫血产前诊断最好采用两种不同技术原理的方法独立检测，保证结果的准确可靠。STR 技术检测母体细胞污染的低灵敏度需要警惕。

PU-553

15q11.2 微重复患儿的产前和产后临床遗传学分析

马娜 庞佳伦 彭莹 贾政军 席惠 王华
湖南省妇幼保健院

目的 研究 15q11.2 微重复患儿产前超声以及儿童临床表现，进一步明确基因型表型关系。

方法 选取 2015 年-2018 年，4800 例来本院行 SNP-Array 检测的孕妇以及儿童作为研究对象，分析 15q11.2 微重复胎儿的产前超声表现以及 15q11.2 微重复患儿的基因型与表型关系。

结果 4800 例标本中共检测出 15q11.2 微重复 13 例，重复片段大小为 0.5-13.8 Mb，重复区域主要位于 BP1-BP3，包含 TUBGCP5、CYFIP1、NIPA2、NIPA1 等 4 个关键 OMIM 基因；13 例微重复患儿中 6 例产前胎儿主要表现为室间隔缺损、侧脑室增宽，7 例为患儿主要表现为肌张力低、大运动发育迟缓、智力低下、语言发育迟缓等。

结论 15q11.2 微重复患儿的主要临床表型在胎儿期无法通过产前超声诊断识别，心脏异常可能为其敏感指标。

PU-554

台湾型缺失 β 地中海贫血的产前诊断和植入前遗传学诊断

杜丽
广东省妇幼保健院

目的 对一个罕见缺失型 β 地中海贫血家系进行进行产前诊断和胚胎植入前遗传学诊断。

方法 血常规和血红蛋白电泳被应用于家系中所有成员的外周血的血液学指标分析，采用聚合酶链反应结合反向点杂交（PCR-RDB）、多重连接探针扩增技术（MLPA）及裂隙聚合酶链反应（gap-PCR）方法进行地中海贫血基因诊断，采集脐带血或者绒毛膜组织进行产前诊断，囊胚活检滋养外胚层细胞经过全基因组扩增后利用二代测序技术单体型构建进行胚胎植入前遗传学诊断。

结果 2 次产前诊断结果显示 2 个胎儿均为重型 β 地中海贫血患者。植入前遗传学诊断在 11 个胚胎中检测出 6 个可供移植胚胎。

结论 台湾型缺失是罕见的 β 地中海贫血缺失类型，当复合 β 珠蛋白基因其他突变时可导致中重型 β 地中海贫血。胚胎植入前遗传学诊断是可供地贫高风险家庭选择的一种重要的优生方式。

PU-555

产前诊断嵌合型 16-三体一例并文献复习

吴丽萍 魏凤香
深圳市龙岗区妇幼保健院

目的 探讨嵌合型 16-三体胎儿的产前筛查特征。

方法 对 1 例产前诊断为嵌合型 16-三体胎儿进行分析，结合文献讨论 16 三体嵌合体的唐氏血清学特点、超声表现及临床特点。

结果 本例嵌合型 16-三体胎儿唐氏血清学表现为极低的 PAPP-A MOM 值；超声提示胎儿宫内发育迟缓、心血管异常。

结论 对于产前筛查发现极低的 PAPP-A MOM 值；超声提示胎儿宫内发育迟缓、心血管异常或颅面部异常时可考虑嵌合型 16-三体胎儿可能性。

PU-556

一例环状 21 号染色体嵌合羊水细胞核型的遗传学分析

张妙莲 黄泳华
江门市中心医院

目的 分析一胎羊水细胞核型为环状 21 号染色体嵌合的病例。

方法 对一例无创产前诊断（NIPT）提示 21 号染色体三体高风险的胎儿行产前诊断，羊水行 G 显带染色体核型分析及染色体微阵列分析（CMA）检测，父母外周血行染色体核型分析，胎儿出生后留取脐血、胎盘及脐带行全基因组芯片分析。

结果 胎儿羊水核型为 45,-21(4)/46, r(21)(p13q22.3)(46)，羊水 CMA 结果及父母外周血染色体核型均无异常，全基因组芯片示脐血无 >5 Mb 染色体拷贝数异常（CNV），胎盘示 21 号染色体三体嵌合比例为 58%~68%，脐带 21 号染色体单体嵌合比例为 14%。

结论 环状 21 号染色体有三型，结合羊水核型及 CMA 结果，考虑该例环状 21 号染色体属于 I 型，即长臂断裂点发生在端粒和随体，两个断裂点的黏性末端相接形成闭合环状，这种类型的环状 21 号染色体丢失基因很少，携带者症状大多不明显。该例父母外周血染色体核型正常，环状 21 号染色体羊水细胞比例高达 92%，我们推测环状染色体形成可能发生在配子形成或受精卵卵裂早期过程中。另外，由于环状 21 号染色体结构不稳定，在细胞分裂过程中可发生不分离现象形成多种细胞系包括二倍体细胞、单体细胞及三体细胞，三种细胞通过细胞识别机制，相同的细胞群相互聚集。从羊水、胎盘、脐带和脐血的芯片结果我们推测，21 号染色体三体细胞集中在胎盘细胞形成限制性胎盘嵌合，二倍体细胞集中在胎儿细胞，由于单体细胞遗传物质不平衡，容易发生凋亡，因此单体细胞比例低。本病例通过胎儿多种组织标本的检测，为嵌合型环状 21 号染色体的形成机制提供遗传学证据。

PU-557

CD40L 基因突变致 X 性联高 IGM 综合征家系的遗传学分析 并文献回顾

严爱贞 林炎鸿 李晓丽 余秀蓉 王志红 兰风华
联勤保障部队第九〇〇医院临床遗传与实验医学科

目的 检测一个 X 性联高 IGM 综合征家系中 CD40L 基因突变情况，并对该家系 CD40L 基因缺陷高风险胎儿进行产前分子诊断。

方法 抽取先证者及其家系成员的外周血样本。常规提取 DNA,采用二代测序技术对先证者进行基因组全外显子序列分析,对检出的致病突变进行 Sanger 测序验证,产前诊断采用 STR 位点分析方法排除母体基因组 DNA 污染后,应用 PCR 扩增及 DNA 测序对胎儿的羊水基因组 DNA 进行突变分析。

结果 该家系先证者为 CD40L 基因 c.346+1G>T 突变半合子,母亲为 c.346+1G>T 杂合突变携带者,父亲未发现 CD40L 基因异常。孕母亲产前诊断结果提示胎儿该位点基因型与先证者相同。

结论 CD40L 基因 c.346+1G>T 突变为该家系先证者患 X 性联高 IGM 综合征的致病原因,为该病的临床诊断与遗传咨询提供依据。二代测序结合 Sanger 测序法有助于明确免疫缺陷综合征患者的致病基因及其位点。

PU-558

产前诊断 9 号染色体短臂末端缺失一例

姜雨婷 张红国 刘睿智
吉林大学第一医院

目的 报道一个 9 号染色体短臂末端缺失产前诊断病历,给临床遗传学提供相关病历信息。

方法 孕妇 31 岁,孕 3 产 1。27 岁初婚,剖宫产 1 健康男婴。双方否认近亲结婚,且无家族及遗传病史。孕 15+5 周,进行孕中期唐氏综合征血清学产前筛查,提示 21-三体综合征高风险。遂行产前诊断,同时做单核苷酸多态性微阵列 SNP 分型芯片分析检查及常规羊水染色体检查。并做相应遗传咨询。

结果 胎儿染色体分析结果显示,胎儿核型为 46,XN,del(9)(p22p24)。SNP array 结果显示 9p24.3p22.3(46587-14247788)×1,提示胎儿 9p24.3p22.3 存在约 14.2M 缺失。孕妇及其配偶染色体核型正常,说明本次胎儿染色体异常为新发突变。结合 aCGH 检测及核型分析结果,胎儿的双亲最终选择在 23+6 周终止妊娠。孕妇在被注射利凡诺后,于次日自然分娩一死胎,身长 24cm。胎盘自然娩出,外观完整,表面粗糙,胎膜缺损 1/2。引产儿由于孕周较小,未发现其存在明显的外部畸形。

结论 9 号染色体短臂末端缺失综合征临床表现为神经发育迟缓、肌张力低、癫痫;外眦上斜、内眦赘皮、弓形浓眉、三角头、平枕、低耳位等特殊的面部畸形;阴唇发育畸形、隐睾、尿道下裂;乳距宽、疝气、手足发育畸形;心血管畸形(室间隔缺损,假性室隔瘤形成)、侧脑室增宽等。建议孕妇再次怀孕时行产前诊断。

PU-559

高龄孕妇年龄因素与胎儿染色体异常的相关性分析

王游声 张翠翠 蔡婵慧 黄演林 郭莉 王挺 尹爱华
广东省妇幼保健院

目的 探讨高龄孕妇各年龄段与胎儿染色体异常的相关性。

方法 回顾性分析在我院产前诊断中心就诊高龄孕妇 11852 例,行羊膜腔穿刺羊水原位培养染色体 G 显带核型结果,分析高龄孕妇与胎儿染色体异常率及类型分布情况,按年龄组,用 X^2 检验比较相邻的两个年龄组的异常率的差异。

结果 在 11852 例高龄孕妇的羊水染色体核型分析中,检出异常核型 946 例(7.98%),多态性 390 例(3.29%)。数目异常 821 例(6.93%),占异常构成比 86.79%,其中 21 三体比例最高 498 例(4.20%),占异常构成比 52.64%。结构异常 125 例(1.05%),占异常构成比 13.21%。易位、倒位的比例较高,易位 38 例(0.32%),倒位 23 例(0.19%)。从 35 岁到 40+岁七个年龄组的染色体核型异常率依次为:5.29%、7.57%、6.51%、7.24%、7.77%、8.46%、11.70%,孕妇年龄递增胎儿染色体异常率逐年上升,尤其是 38 岁阶段起。从 36 岁到 40+岁组 X^2 值依次为:4.062、0.548、

2.479、4.395、7.487、42.436; P 值依次为:0.044、0.459、0.115、0.036、0.006、 <0.001 , 各年龄组间总体异常率差异有统计学意义。

结论 胎儿染色体异常的风险随孕妇年龄的增长而增加, 结构异常分布与母亲年龄因素不存在显著相关性, 38 岁阶段起胎儿染色体总体异常率上升显著, 对高龄孕妇进行产前诊断染色体核型分析是避免染色体异常儿出生的重要手段。

PU-560

医学外显子测序及突变致病性鉴定在一例 Noonan 综合征家系中的应用

王永化 黄曙方 丁红 李萍
广东省人民医院

目的 心房间隔缺损 (Atrial Septal Defect, ASD) 作为先天性心脏缺陷 (Congenital Heart Defect, CHD) 的一种主要类型, 常见于各种临床综合征。为准确鉴定一例孕 16+周超声提示 ASD 胎儿病因, 对其进行医学外显子测序及数据解读, 从而进一步对该家系进行合理的产前诊断和遗传咨询。

方法 结合超声检查、染色体 G 显带核型分析和医学外显子测序等检测方法, 进一步利用数据库检索、疾病突变共分离和家系分析等方式, 对一例孕 16+周超声提示 ASD 胎儿进行基因检测和突变致病性鉴定。

结果 胎儿染色体核型结果未见异常, 医学外显子测序结果显示胎儿基因型为 PTPN11: c.923A>G(p.N308S) (Het, 母, AD)、BLM: c.2403_2406delTCAG(p.Q802Gfs*12) (Het, 母, AR) 以及 DYSF: c.776T>C(p.I259T) (Het, 父, AR)。数据库及文献检索提示: PTPN11 (c.923A>G) 及 BLM (c.2403_2406delTCAG) 致病可能性较大, DYSF (c.776T>C) 致病意义未明。

结论 根据疾病突变共分离原则, 胎儿 BLM (c.2403_2406delTCAG) 及 DYSF (c.776T>C) 突变不符合孟德尔常染色体隐性遗传发病规律, 故排除其致病性。PTPN11 (c.923A>G, AD) 突变遗传自母亲, 符合孟德尔常染色体显性遗传发病规律, 且胎儿母亲具有身材矮小、特殊面容和先天性心脏病既往病史, 故可判断出胎儿 ASD 病因为 PTPN11 (c.923A>G) 突变所致努南综合征 (Noonan syndrome, NS)。NS 作为一种常染色体显性遗传病, 患者具有身材矮小、面部畸形和先天性心脏缺陷等明显特征。

PU-561

染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用

周慧
韶关市妇幼保健院

目的 应用染色体微阵列分析技术 (chromosome microarray analysis, CMA) 对 174 例具有穿刺指征的产前胎儿样本进行全基因组水平的分析。

方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月提示具有穿刺指征的 174 例产前胎儿样本, 进行穿刺术取羊水, 按照美国 Affymetrix CytoScan™ 750K 芯片的标准操作流程对胎儿全基因组 100kb 以上的微重复微缺失进行检测。

结果 174 例样本中检测有致病性变异 24 例 (13.80%), 其中染色体三体有 8 例 (4.60%), 染色体微重复微缺失 16 例 (9.20%)。

结论 染色体微重复微缺失也是导致胎儿异常的重要原因之一, 通过染色体微阵列分析技术能够明显提升胎儿异常的病因检出率。

PU-562

3 例产前诊断绒毛标本的嵌合机制讨论

乔伶俐
韶关妇幼保健院

目的 探讨 3 例绒毛产前诊断标本的嵌合机制和临床特征。

方法 对 3 例绒毛标本分别进行 QF-PCR、CMA 检测、并在培养后做染色体核型分析，根据结果结合临床其它检测数据分析其出现嵌合的原因，为临床进行下一步检测提供依据。

结论 3 例标本均为胎盘限制性嵌合，孕早期绒毛取样进行产前诊断染色体核型分析易出现染色体嵌合，需进一步进行羊水染色体验证试验，从而为临床产前咨询提供依据。

PU-563

Prenatal diagnosis and management of thalassemia in twin pregnancies

王逾男 Chang Liu Xin Zhao Wei He Li Du Jicheng Wang Danqing Qin Jing Wu Aihua Yin
Guangdong Women and Children Hospital

Objective The aim of this study was to describe our experience with prenatal diagnosis of thalassemia in twin pregnancies.

Method Chorionicity and amnionicity of the twins were determined by ultrasound. Gap-PCR was applied to detect common α -thalassemia deletions ($--SEA/-\alpha3.7/$ and $-\alpha4.2/$), and reverse dot-blot hybridization was applied to detect non-deletion mutations ($\alpha QSa/$, $\alpha CSa/$, $\alpha W Sa/$) and seventeen known Chinese β -thalassemia mutations. For the dichorionic diamniotic (DCDA) twins in which one of the twins was affected and the other one not affected, selected reduction were provided.

Results Of the 33 cases of twin pregnancies at risk for α -thalassemia major, 6 were artificially pregnancy and 25 were natural reproduction. Out of the 12 monochorionic-diamniotic (MCDA) and one monochorionic-monoamniotic cases, six were affected by moderate-severe α -thalassemia, seven were not affected. There were 18 cases were dichorionic diamniotic (DCDA); of these, both twins were affected in one pregnancies, one of the twins was affected and the other one not affected in four pregnancy which received selected reduction, and both twins were not affected in 13 pregnancies.

Of the seventeen cases of twin pregnancies at risk for β -thalassemia major, four were artificially pregnancy and thirteen were natural reproduction. Out of the seven monochorionic-diamniotic (MCDA) and one monochorionic-monoamniotic cases, four were affected by moderate-severe α -thalassemia, three were not affected. There were nine cases were dichorionic-diamniotic (DCDA); of these, both twins were affected in two pregnancies, one of the twins was affected and the other one not affected in one pregnancy which received selected reduction, and both twins were not affected in six pregnancies.

Conclusion Prenatal diagnosis is considered to be the only solution to prevent thalassemia major in areas with a high prevalence. The risk of the disease and of invasive diagnostic procedure, both of which are higher than in singleton pregnancies. Furthermore, intensive counselling is needed to plan in advance for various possible results. In this study, we reported our experience with prenatal diagnosis and management of thalassemias in twin pregnancies. Meticulous mapping of the fetal location during invasive prenatal diagnosis procedure is crucial for later identification of the fetuses in selective feticide if it is needed. Complications of selective feticide should be addressed to the couple. Our attempts were able to reduce the risks of the mother and fetuses in prenatal diagnosis of twin pregnancies.

PU-564

Fetal fraction and spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnancies during the second trimester

郭芳芳

Guangdong Women and Children Hospital

Objective To evaluate the association between the fetal fraction of cell-free DNA and spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnancies during the second trimester.

Methods The data examined in this study were collected from women with singleton pregnancies who underwent noninvasive prenatal testing at 14~25 weeks of gestation. The eligible patients were classified into three groups according to pregnancy outcome: birth at ≥ 37 weeks of gestation (term group), delivery at < 34 weeks of gestation (early spontaneous preterm) and delivery at 34^{+0} to 36^{+6} weeks of gestation (late spontaneous preterm). Stepwise linear regression was performed to determine the maternal characteristics associated with the fetal fraction of cell-free DNA. Logistic regression was used to determine the relationship between the fetal fraction of cell-free DNA and pregnancy outcome by adjusting for confounders.

Results A total of 8129 singleton pregnancies met the recruitment criteria. Among them, 7790 (95.83%) were in the term group, 284 (3.49%) were in the late spontaneous preterm group, and 55 (0.68%) were in the early spontaneous preterm group. The fetal fraction of cell-free DNA was negatively correlated with body mass index, maternal age and nulliparity; positively correlated with gestational age; and not correlated with assisted reproduction or HBsAg positivity. After adjusting for confounders, logistic regression analysis demonstrated no statistically significant associations between the fetal fraction of cell-free DNA and preterm birth in any of the preterm groups (< 34 weeks, 34^{+0} to 36^{+6} weeks, and < 37 weeks).

Conclusion The fetal fraction of cell-free DNA is unlikely to be useful for predicting spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnancies in women who undergo noninvasive prenatal testing during the second trimester.

PU-565

157 个 PKU 家系基因检测及其产前诊断研究

肖洋 马祎楠 许玉凤 张英

北京大学第一医院

目的 了解华北地区 PKU 家族 PAH 基因突变谱及其产前诊断情况。

方法 对临床诊断为苯丙酮尿症的 157 个家系进行基因检测。先证者 PAH 基因 13 个外显子及相邻内含子经 PCR 扩增后, 进行 Sanger 测序, 并对父母进行变异验证, 检测变异来源。未检测到两个以上 PAH 基因致病变异的先证者通过 MLPA 检测大片段缺失或重复。对明确 PKU 致病变异家系, 母亲在怀孕期间取绒毛或羊水, 进行产前检测。

结果 在 314 个 PAH 等位基因中检测出 80 种致病变异, 其中 163_164insATAT 尚未见文献报道, 总检测率为 96.4% (303/314)。常见的致病变异有: R243Q (17.7%)、EX6-96>G (8.9%) 和 V399V (8.2%)。MLPA 方法检测到 4 位先证者携带 PAH 基因大片段缺失, 分别位于 PAH 基因上游和外显子 1 (2 例), 外显子 4 和 5 (2 例)。在 303 个携带有致病变异的 PAH 等位基因中, 点突变占 98.7%, 大片段缺失占 1.3%。共有 95 个家系完成产前诊断, 其中 8 个进行了 2 次。其中与先证者携带相同变异的胎儿 30 例 (29.1%)、携带其中 1 个变异的胎儿 52 例 (50.5%)、未携带变异的 21 例 (20.4%)。胎儿引产出生后均进行进一步验证。

结论 华北地区 PAH 基因突变谱多样, 以点突变为, 并存在少量大片段缺失。

PU-566

羊水染色体诊断猫叫综合征伴多发畸形一例

李磊磊 刘睿智
吉大一院

目的 讨论分析羊水染色体诊断猫叫综合征伴多发畸形一例。

方法 荧光原位杂交 (FISH) 技术检测与羊水染色体检查。

结果 孕 24+0 周系统多普勒彩超示异常指征, 于 24+2 周行羊膜穿刺术, 经患者知情同意后, 采集两份羊水细胞标本, 一份行荧光原位杂交 (FISH) 技术检测胎儿 13,18,21 和性染色体数目未见异常。另一份行羊水染色体检查: 胎儿染色体核型为 46,XY,del(5)(p13)。

结论 猫叫综合征 (CDCS) 是由于 5 号染色体短臂 (p) 部分或全部缺失引起。其中 5 号染色体短臂缺失 35%~55% 即可发病, 超过 80% 的患者缺失源自新发生的突变, 小于 5% 是平衡易位或是倒位等染色体异常造成, 且多来自父源。在活产婴儿中发病率为 1/37000, 在智力低下人群中可达 1/305, 占小儿染色体病的 1.3%, 女性患者多于男性。文献报道, 5p15.2 关键区域的缺失临床表现包括特殊面容小头、满月脸、宽眼距、低耳位、小下颌、高腭弓、低出生体重、肌张力降低、严重的智力落后等, 5p15.3 的缺失会导致患儿喉肌发育不全, 出现猫叫样单调哭声, 这些患儿还常伴有先天性心脏病、大小脑萎缩、白内障等多种疾病, 在青少年期及成年期时临床表型相对显著。本文中胎儿染色体核型诊断为 5p 缺失, 系统超声显示胎儿小脑横径较小、腹腔积液、颈后软组织增厚及皮下水肿等异常临床表征, 随访本文患者最终选择引产。目前羊水细胞染色体核型分析仍然为检测 CDCS 的金标准。因本文的夫妇双方生育过正常后代, 无家族史, 考虑可能为染色体突变所致, 建议该患者再次妊娠及时进行产前诊断, 减少或杜绝患病个体的发生。

PU-567

一例 NIPT 检出 CNV 结果与验证结果相反的病例报道

刘维强 张慧敏 陈兢思 孙筱放
广州医科大学附属第三医院

目的 对一例 NIPT 检测提示 12 号短臂微重复孕妇进行穿刺行 CMA 验证, 评估 CNV 的准确性及对 CNV 的致病性进行判断。

方法 对本院一例 NIPT 筛查 CNV 高风险孕妇进行羊膜腔穿刺, CMA 芯片验证。

结果 NIPT 检测出 12p13.32-p12.3 存在 12.01Mb 的微重复 CNV, CMA 验证后证实为 12p13.33p13.32 的微缺失, 为可能致病 CNV。孕妇超声未见明显异常。

结论 胚胎早期分裂过程可能导致胎盘 CNV 与胎儿 CNV 结果正好相反, 因此对 NIPT 检出 CNV 必须全面考虑其重复及缺失的致病性, 以做好遗传咨询及产前诊断。

PU-568

Non-invasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by relative haplotype dosage without analyzing proband

李浩贤 刘维强 孙筱放
Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Background β -Thalassemia is one of the most common monogenic diseases in the world, and four disease alleles are commonly found in Southeast China (HBB:c.-78A>G, HBB:c.52A>T, HBB:c.126_129delCTTT and HBB:c.316-197C>T). A haplotype-based approach has great

value in the field of non-invasive prenatal diagnosis (NIPD) but in the past it has required the analysis of DNA from additional family members.

Methods We applied targeted sequencing to parental genomic DNA and cell-free foetal DNA (cffDNA) and constructed parental haplotypes with SHAPEIT software via the 1000 Genomes Project (1000G) Phase 3 v5 Southern Han Chinese (CHS) haplotype dataset. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the target region were selected and classified, and the foetal mutation inheritance status was deduced by the relative haplotype dosage in the cffDNA.

Results Construction of the parental haplotypes and detection of the inherited parental mutations were successfully achieved in 5 families, despite a suspected recombination event. The status of the affected fetuses was correctly identified according to the results of traditional diagnosis.

Conclusion We have developed a haplotype-based approach to NIPD of couples who are at risk for β -thalassaemia, even those sharing the same mutation, without requiring analysis of other affected family members.

PU-569

无创 DNA 检测 (NIPT) 在产前筛查染色体异常的应用研究

陆倩文 杨芳

南方医科大学南方医院

目的 评价 NIPT 在胎儿染色体异常检测中的准确度，为临床遗传咨询提供依据。

方法 选取 2017 年 1 月至 12 月在我院行介入性产前诊断的孕妇，对 NIPT 结果提示染色体异常的孕妇行“金标准”核型比对，对孕妇行跟踪随访。

结果 1514 例孕妇中，NIPT 结果提示染色体异常的共有 128 例，其中 NIPT 结果提示 21-三体高风险 43 例，18-三体高风险 14 例，13-三体高风险 7 例，性染色体异常 39 例，其他染色体异常（微缺失、微重复）25 例，介入性产前诊断取羊水或者脐血标本行染色体核型及基因芯片后确诊 21-三体 38 例（38/43,88.3%），18-三体 9 例（9/14,64.3%），13-三体 2 例（2/7,28.6%），性染色体异常 19 例（19/39,48.7%），其他染色体异常 10 例（10/25,40.0%）。NIPT 提示染色体异常的假阳性胎儿，产前超声检查均未发现严重结构畸形。

结论 双胎之一胚胎停育、母体肿瘤、母亲嵌合体、局限性胎盘嵌合体以及母亲拷贝数变异等都会导致 NIPT 结果的假阳性，NIPT 作为一项产前筛查项目，对于结果提示异常的孕妇，应积极超声随访，识别假阳性缓解患者在妊娠期间的紧张与压力避免不必要的介入性产前诊断。

PU-570

7 号染色体臂间倒位一家系遗传学分析并文献复习

李怡 卢建 罗晓辉 胡蓉 黄伟伟 彭海山 蔡婵慧

广东省妇幼保健院

目的 探讨一例臂间倒位的 7 号染色体重组胎儿的超声及分子遗传特征。

方法 对外院超声提示 NT 增厚，颅脑发育异常的胎儿绒毛行染色体 G 显带分析及染色体微阵列分析，并对胎儿父母行染色体 G 显带分析以明确来源。利用 PubMed、中文期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据知识服务平台等数据库检索 7 号染色体重组患者临床资料并文献回顾。

结果 本院复查超声提示胎儿多发异常：全前脑、唇腭裂、淋巴管水囊瘤、全身皮肤水肿及脐膨出声像；胎儿染色体核型为：46,XN,rec(7)dup(7p)inv(7)(p21q35)；胎儿父亲 7 号染色体也存在臂间倒位，染色体核型为 46,XY,inv(7)(p21q35)，而胎儿母亲染色体核型正常，故胎儿 7 号染色体臂间倒位遗传于父亲。染色体微阵列分析提示胎儿 7 号染色体 7p21.3-pter 位置发生重复，7q35-qter 位置发生缺失，这些区域涉及 FAM20C 和 SHH、EN2 等具有临床意义的候选基因。检索文献

后共收集 4 例源于亲代臂间倒位的 7 号染色体重组患者临床资料，但均为产后病例，其中有一例与本文有相近重复及缺失的染色体片段，主要表现为严重智力障碍、头小畸形、矮小及形态异常。

结论 臂间倒位可引起子代染色体重组从而导致胎儿发育异常，7 号染色体重组涉及的 FAM20C 和 SHH 基因，与唇腭裂和全前脑等表型相关，通过染色体核型分析及染色体微阵列分析以明确遗传病因，指导遗传咨询。

PU-571

产前诊断 17p13.3 重复综合征一例

党颖慧 张建芳
空军军医大第一附属医院

目的 对一名孕妇（29 岁，G1P0A0，孕 28w，非近亲结婚，无家族遗传病史）因超声提示“先心病，室间隔缺损，永存左上腔静脉（开口于冠状静脉窦）”检测胎儿的病因，确诊该胎儿是否存在染色体方面的结构异常，评估该胎儿生长发育畸形的可能性。

方法 对该孕妇行羊水穿刺术，应用染色体 G 显带和染色体微阵列分析技术（CMA）对胎儿进行全基因组检测分析。

结果 羊水细胞染色体核型分析未见明显异常，CMA 结果显示 17p13.3p13.2 位置发生约 3.58 M 的重复(204,999-3,784,378)，该区域含有 43 个 OMIM 基因，ISCA、Clinvar、Decipher 等数据库显示该区域重复的患者可能有脑结构异常、先心病、发育迟缓、特殊面容等临床表现，即判定为 17p13.3 微重复综合征。该综合征临床表现多样，最常见的包括智力残疾，自闭症谱系障碍和结构性脑畸形，其表现特征是由 Miller-Dieker 综合征（OMIM: 247200）区域内的关键基因重复导致的。孕妇得知胎儿检测结果为 17p13.3 重复综合征并进行遗传咨询后，选择终止妊娠。

结论 羊水细胞的核型分析是检测胎儿染色体异常的主要方法，被认为是目前细胞学诊断的金标准，CMA 技术可快速检测整个基因组水平的微重复与微缺失。所以通过核型分析与 CMA 技术相结合，提升了产前诊断的准确性及水平，为临床提供更好的遗传咨询服务，从而降低出生缺陷。

PU-572

Fetal cardiac rhabdomyoma in a Chinese family due to paternal mosaicism in TSC2

王婧 刘洪倩
West China Second University Hospital of Sichuan University

Introduction Rhabdomyoma is the most common type of fetal heart tumors, 50%-60% of cardiac rhabdomyomas are associated with tuberous sclerosis complex (TSC).

Case presentation A 22-year-old G2P0 woman chose to terminate the pregnancy at 24⁺⁴ weeks of gestation because of the presence of a cardiac space-occupying lesion in the fetus. The pathological diagnosis of cardiac neoplasm tissue was cardiac rhabdomyoma. Targeted exome capture sequencing revealed a novel heterozygous variant (NM_000548, c.2294delC) in the tuberous sclerosis 2 (TSC2) gene. Sanger sequencing of maternal blood samples showed no mutation at this locus; however, suspected low level mosaicism was observed in paternal blood samples. Deep next-generation sequencing (NGS) analysis showed that about 7% paternal alleles from peripheral blood leucocytes and 20% paternal alleles from sperm carried the mutation consistent with somatic and germinal mosaicism.

Conclusion For fetuses suspected of TSC, it is recommended that their parents be screened for tuberous sclerosis 1 (TSC1) and TSC2 genes by deep NGS, and if necessary, get their germ cells screened as well, which would help to predict the risk of TSC recurrence in the next pregnancy.

PU-573

一例宫内发育迟缓胎儿的产前诊断及遗传学分析

张梦汀 吴东 王红丹 张倩 高越 肖海 王涛 廖世秀
河南省人民医院医学遗传研究所

目的 对一例宫内发育迟缓胎儿进行产前遗传学诊断, 分析其遗传学病因及分子机制, 为遗传咨询提供依据。

方法 采用常规 G 显带和微阵列比较基因组杂交 (array comparative genomic hybridization, aCGH) 技术分析胎儿及其父母的外周血染色体核型和基因组拷贝数变异。

结果 G 显带结果显示, 胎儿及其父母染色体分析均未见异常。胎儿父母 aCGH 结果未发现异常, 胎儿 aCGH 结果显示 3 号染色体 q29 区域存在 1.57Mb 的缺失, 该区域与 3q29 微缺失综合征部分重叠。

结论 胎儿 3q29 微缺失为新发突变, 可能是其宫内发育迟缓的原因。aCGH 具有高分辨率和高精确性, 可应用于缺失或者重复片段较小的染色体异常患者的诊断。

PU-574

Two novel compound heterozygous mutations in the TMEM67 gene cause Meckel syndrome in a Chinese fetus

唐慧 赵楠楠 王挺
Suzhou Municipal Hospital

Meckel syndrome (MKS) is a lethal, autosomal recessive disorder characterized by central nervous system malformations, renal cystic dysplasia, polydactyly and ductal plate malformations of the liver with high genetic heterogeneity. Here, we described a Chinese fetus exhibiting microcephaly, oligohydramnios, grossly enlarged kidneys and polydactyly at 18 weeks by ultrasound examination. Whole-exome sequencing of the proband was performed. Two novel compound heterozygous mutations including a frameshift mutation c.296delA (p.K99Sfs*6) and a missense mutation c.1243G>A (p.V415M) in the *TMEM67* gene were identified and confirmed by sanger sequencing. The c.296delA variant yielded a stop codon at residue 104 and a truncated protein. The V415 residue was highly conserved and predicted to be pathogenic. The fetus was diagnosed with Meckel syndrome (MKS). Our studies expand the genetic mutation spectrum, provide additional molecular and clinical information and emphasize the unity of prenatal ultrasound examination and genetic testing in the diagnosis and genetic analysis of Meckel syndrome.

PU-575

Prenatal diagnosis of combined 8p23.3p23.1 microdeletion, 8p23.1 microduplication and a paternally transmitted 22q11.21 microdeletion in a fetus with congenital heart defect

黄曙方 李萍 夏宇 吴岳恒 庄建
Guangdong Provincial People's Hospital

Congenital heart defects (CHDs) is the most common birth defect. However, the clinical significance of copy number variants (CNVs) in CHD continues to be a challenge. This study aimed to determine CNVs in a family with CHD reproductive history by chromosomal microarray analysis (CMA). A routine G-banding karyotype analysis was performed using peripheral

lymphocytes. CMA was performed on the Affymetrix CytoScan HD platform. All annotated CNVs were validated by quantitative PCR. CMA identified the proband patient with a rare 6.4Mb microdeletion in 8p23.3p23.1, a large 5.2Mb microduplication in 8p23.1, and an atypical 767kb microdeletion in 22q11.21. Inheritance analysis showed that the 8p23 deletion and duplication in proband occurred *de novo*, while the 22q11.21 microdeletion was inherited from his healthy father. In addition, the 22q11.21 microdeletion was *de novo* in the proband's father. The combined pathogenic CNVs 8p23.1 microduplication and 22q11.21 microdeletion are likely responsible for the cardiac features observed in this proband. Although the incomplete penetrance and genetic complexity, CMA facilitates genetic diagnosis pathogenic CNVs and genetic pattern in this CHD family. Elucidation of the genetic basis of CHDs will continue to expand our understanding of their etiology.

PU-576

无创产前检测技术检测染色体缺失或重复的临床应用价值

王燕
福建省妇幼保健院

目的 探讨无创产前检测技术（NIPT）检测染色体缺失或重复的临床应用价值。

方法 选择 2016 年 3 月至 2018 年 2 月在福建省妇幼保健院产前诊断中心行无创产前检测技术提示染色体缺失或重复的病例 24 例，均接受介入性产前诊断，行细胞培养染色体核型分析和基因芯片（CMA）技术进行验证。

结果 NIPT 提示性染色体缺失或重复 10 例，染色体核型分析及 CMA 检测确诊 2 例，符合率 20%（2/10），NIPT 提示常染色体重复或缺失 14 例（除外 21、13、18 号），染色体核型分析及 CMA 检测确诊 3 例，CMA 检测单独确诊 1 例，符合率 28.57%（4/14）。

结论 NIPT 在预测胎儿染色体缺失或重复方面有一定的参考价值，但需要进行染色体核型分析和（或）CMA 检测进行验证。

PU-577

2 例羊水产前诊断嵌合型 idic(Y)的遗传学分析及差异性妊娠结局的探讨

何思
湖南省妇幼保健院

目的 对 2 例需要产前诊断的孕妇，抽羊水行胎儿细胞遗传及分子遗传学分析，明确诊断并精准咨询指导妊娠。

方法 应用常规 G 显带染色体核型分析、单核苷酸多态性芯片(single nucleotide polymorphisms array, SNP-array)、荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization, FISH）及 Y 染色体多个序列标签位点(sequence tagged sites, STS)等多种技术。

结果 2 例胎儿羊水染色体核型分别为 mos 45,X[92]/46,X,+mar[8]和 mos 45,X[20]/46,X,+mar[80]。SNP-array 扫描提示，例 1 胎儿 Yq11.222q11.23 存在 7.76Mb 缺失，Yp11.2q11.21 存在 15.68Mb 重复；例 2 胎儿 Yp11.3q11.223 存在约 21Mb 重复。FISH 结果提示这 2 例胎儿中的小标记染色体（small supernumerary marker chromosome, sSMC）均含有两个 Y 染色体着丝粒信号。综合结果确定此标记染色体为等臂双着丝粒 Y 染色体（isodicentric Y chromosomes, idicY），经父母对照均为新发 idic(Y)。Y 染色体多个序列标签位点(sequence tagged sites, STS)分析提示，例 1 胎儿仅检测到 Y 染色体无精子症因子(Azoospermia factor, AZF)功能 AZFa 区，AZFb+c 区缺失；例

2 胎儿检测到 AZF 的三个功能区。B 超提示例 1 和例 2 胎儿均为男性外生殖器。经遗传咨询，例 1 胎儿终止妊娠，例 2 胎儿已出生，现已满 10 个月，外观及生长发育无异常。

结论 Y 染色体异常形式多样，选用染色体核型分析、FISH、SNP-array、Y 染色体 STS 等多项技术联合是产前诊断的重要手段。

PU-578

两个常染色体显性遗传多囊肾家系的 PKD1、PKD2 基因突变分析

杨舒亭
湖南省妇幼保健院

目的 探讨来自两个常染色体显性遗传多囊肾家系的 4 例患者 *PKD1*、*PKD2* 基因的突变情况，为遗传咨询及产前诊断提供依据。

方法 收集两个常染色体显性遗传多囊肾家系内 4 名患者及 3 名健康个体的临床资料和血样，提取所有样本外周血基因组 DNA，用长片段 PCR+测序扩增 *PKD1*、*PKD2* 基因所有的外显子并进行 Sanger 测序。

结果 在家系 1 的 2 名患者中检测到 *PKD1* 基因 c.12341(exon45)G>T, p.R4114L 杂合突变，2 名表型正常的家系个体中未检测到该位点突变。家系 2 的 2 名患者中检测到 *PKD1* 基因 15 号外显子 c.4163_4166 delAGAG(p.Glu1388Glyfs*43)杂合突变，1 名表型正常的家系个体中未检测到该位点突变。经检索人类基因突变数据库 (HGMD) 这 2 个突变均为未报道过的新突变，通过家系分析及生物信息学分析结果显示这 2 个突变为致病突变的可能性大。

结论 *PKD1* 基因 c.12341(exon45)G>T, p.R4114L 和 c.4163_4166 delAGAG(p.Glu1388Glyfs*43)突变可能为这 2 个家系的致病原因。对具有明确家族史的多囊肾患者进行 *PKD1*、*PKD2* 基因检测，可为遗传咨询及产前诊断提供依据。

PU-579

一例 Wolf-Hirschhorn 综合征胎儿的产前遗传学分析

徐彩玲 杨芳
南方医科大学南方医院

目的 应用单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP-array) 技术，对超声提示宫内发育迟缓的胎儿进行检测，给予产前遗传学分析。

方法 应用常规 G 显带分析胎儿及其双亲染色体核型，应用 SNP-array 对胎儿行全基因组拷贝数变化分析。

结果 胎儿脐血染色体核型为 46,XY,del(4)(16.2)，母亲外周血核型为 46,XX,t(4;14)(p16.2;q32.3)，父亲外周血核型未见异常。SNP-array 检测发现胎儿 4 号染色体 4p16.2p16.3 杂合性缺失，缺失片段大小约为 4.66Mb。查询相关数据库，该区域的杂合缺失与 OMIM 数据库的 Wolf-Hirschhorn 综合征 (OMIM: 194190) 重叠。引产胎儿可见特殊面容：小头畸形、眼距宽、钢盔鼻、面部外观下垂、小于胎龄，符合 Wolf-Hirschhorn 综合征的核心特征。追溯母亲妊娠史为 G3P1，曾分娩一正常胎儿，上次妊娠因胎儿发育迟缓引产一次。

结论 染色体 4p16.2p16.3 杂合性缺失导致胎儿宫内生长发育迟缓及发育异常，可源于母亲染色体平衡易位。SNP-array 具有高分辨率和高灵敏度的优点，能够更精确检测全基因组染色体拷贝数变异，为产前遗传学诊断提供依据。

PU-580

用微滴式数字 PCR 检测母体游离 DNA 中父源性 β 地贫 CD41-42 突变

张艺佳
南方医科大学

目的 建立一种用微滴式数字 PCR (ddPCR) 技术检测母体血浆游离 DNA 中父源 CD41-42 突变基因的排除性 β -地贫无创产前诊断方法。

方法 以 β -actin 基因为参比序列, β -地贫基因 CD41-42 突变基因为目标序列, 设计特异性引物和 TaqMan 探针, 建立基于 Bio-rad ddPCR 技术的检测体系; 通过对目标基因的浓度梯度样本的检测进行检测, 评估方法的准确性、灵敏度和线性检测范围; 对 20 例孕妇血浆游离 DNA 样本进行检测, 对该方法进行应用性评价。

结果 建立的 ddPCR 检测方法能准确检测出血浆游离 DNA 中 β -地贫 CD41-42 突变基因的目标序列, 目标序列浓度比例为 5.00%-0.50% 的相对误差均小于 0.05, 线性回归方程 $Y=1.0101X-0.0071$, $R^2=0.9994$ 。20 例孕妇血浆游离 DNA 样本的检测结果显示与随访确诊结果完全相符。

结论 建立了一种用 ddPCR 技术检测母体血浆游离 DNA 中父源 β -地贫 CD41-42 突变检测方法, 其操作简单、快速, 结果准确可靠, 适用于夫妇为非同型 β -地贫基因携带且父方为 CD41-42 突变的排除性无创产前诊断。

PU-581

2 例 2p15-p16.1 微缺失综合征遗传特征报道及文献复习

万婷 虞斌
常州市妇幼保健院

目的 明确 2 例畸形流产儿染色体拷贝数变异情况, 分析引起 2p15-p16.1 缺失综合征畸形表型的相关基因以及关键区域, 并对相关文献进行复习。

方法 应用染色体微阵列分析(chromosomal microarrayanalysis, CMA)技术对畸形流产儿全基因组拷贝数目进行检测, 并用计算机软件及生物信息学方法分析结果。

结果 CMA 在 2 例样本中均检测到染色体 2p15.6 区段有 255kb 左右的 DNA 拷贝数变异(copy number variations, CNVs), 此 2 例畸形流产儿表征符合 2p15-p16.1 微缺失综合征遗传特征, 缺失区域包含基因 *XPO1* 和 *USP34*。检索国外报道的关于 2p15-p16.1 微缺失综合征病例共 36 例, 其中 2 例为产前案例, 34 例产后案例中男性 12 例 (35.3%), 女性 22 例 (64.7%), 涉及生长发育异常 34 例 (100%), 智力发育异常 29 例 (85.3%), 面部异常 32 例 (94.1%), 肌张力低 18 例 (52.9%)。但是由于缺失片段大小不一, 导致的临床表型也具有较大的差异性。

结论 chr2: 61659957-61733075, hg19 可能是引起 2p15-p16.1 微缺失综合征畸形表型的关键区域之一, *XPO1* 和 *USP34* 为该缺失综合征的候选基因。CMA 技术应该成为遗传学分析的首选诊断手段。

PU-582

The efficiency of preimplantation genetic screening for patients of recurrent spontaneous abortion compared with the patients of single gene disorders in preimplantation genetic diagnosis cycles already.

巩书梅

Center for Reproductive Medicine, Shandong University

Objectives To analyse if preimplantation genetic screening (PGS) have an effect on patients suffering recurrent spontaneous abortions (RSA) compared with the patients with a family history of single gene disorders (SGD) who are under preimplantation genetic diagnosis (PGD) therapy already.

Methods A total of 247 patients were divided into 2 groups, The RSA-PGS group included 127 patients who underwent PGS because of recurrent spontaneous abortion. The SGD-PGD+PGS group incorporated 120 patients who with a family history of single gene disorders accepted PGS along with PGD. All the subjects were divided into two sub-groups based on maternal age (≤ 35 years vs. > 35 years).

Results Embryonic aneuploid rate in the RSA-PGS group was significantly higher compared with that in the SGD-PGD+PGS group ($P < 0.001$). For RSA-PGS group, there was a significant difference in embryonic aneuploidy rate between subgroups ≤ 35 years old and > 35 years old ($P = 0.002$). However, no statistically difference was found in the SGD-PGD+PGS group between two subgroups ($P = 0.418$). In terms of pregnancy outcome, no significant difference was found in subjects of biochemical pregnancy, clinical pregnancy between two groups ($P = 0.390$ and $P = 0.684$). For live birth rate, it's lower in the RSA-PGS group than the SGD-PGD+PGS group ($P = 0.075$). The spontaneous abortion rate in the RSA-PGS group is significantly higher than that in the SGD-PGD+PGS group ($P = 0.012$).

Conclusions Preimplantation genetic screening plays an important role in selecting embryos among the patients underwent RSA or with the family history of single gene disorders only, especially for women with advanced age once suffered RSA.

PU-583

The assessment of combined karyotype analysis and chromosomal microarray in pregnant women of advanced maternal age: a multicenter study

虞斌 Ye Shi Bin Zhang Jing Wang

Changzhou Maternity and Child Health Care Hospital affiliated to Nanjing Medical University

Objective Retrospectively analyzed the results of prenatal diagnosis and hoped to provide scientific clinical guidance of prenatal screening and diagnosis for the women in advanced maternal age (AMA).

Methods 4224 women of AMA who accepted prenatal diagnosis by amniocentesis from two prenatal diagnosis centers were recruited for this study. After genetic counseling and informed consent, 3475 women received karyotype analysis only, 703 were examined by both karyotype analysis and chromosomal microarray (CMA), while 46 cases selected CMA only. Both centers used the same detection platform, experimental scheme, and quality control standards.

Results A total of 164 women with chromosomal abnormal results were found, the abnormal rate was 3.88% (164/4224). Among them, 145 (3.4%, 145/4224) women were abnormal chromosome number, 19 cases (0.4%, 19/4224) with abnormal chromosome structure. Compared with simple

AMA women, the abnormal rates were significantly increased in the AMA women who had other indications, particularly in number abnormalities (22.5% vs 1.0%, $P < 0.001$). 48 CNVs were detected, and 10 cases (0.24%, 10/4224) were proved as pathogenic or likely pathogenic CNVs. With the CMA technology, the rate of additional abnormalities with clinical significance was 1.42% (10/703). Chromosome number abnormalities significantly increased with age ($P < 0.001$), while there were no such trends in chromosomal structural abnormalities ($P = 0.624$).

Conclusions About 3.88% fetuses of AMA women had chromosomal abnormalities, the abnormal rate increased with their age. This increase was only reflected in chromosome number abnormalities. The application of CMA could increase the diagnostic rate by about 1.4% for AMA women, and greatly reduce their tension.

PU-584

产前诊断一例 TSC2 基因新发突变导致结节性硬化症病例报道 及文献复习

代维斯

中山大学附属第六医院

目的 通过产前影像学检查及二代测序技术诊断一例结节性硬化症(Tuberous sclerosis complex, TSC)患儿。通过文献复习探讨 TSC 的宫内治疗进展。

方法 对一例孕 32 周产前超声诊断胎儿心脏多发横纹肌瘤、胎儿头颅核磁共振提示脑室壁多发结节的孕妇进行脐带血穿刺，并对送检者父母采取外周血提取基因组 DNA，通过二代测序(Next generation sequencing, NGS)技术对胎儿 TSC1 和 TSC2 基因的全部外显子及其侧翼序列进行检测，对其父母行 Sanger 测序验证。

结果 在此次基因检测中，对脐带血标本进行了结节性硬化症的检测和分析，检测到 TSC2 基因插入变异(c.2356-12_-11insGTCTCCTGCAGCGGAGATG)。这个变异位于 TSC2 基因内含子区域，在参考的人群基因数据库及文献中未见报道。而实验显示送检者父母没有携带这个变异，因此考虑为新发变异。

结论 产前结合影像学及二代测序技术可对结节性硬化症做出明确诊断；此例 TSC2 基因新发突变可以为 TSC 的基因诊断提供新的参考数据；产前使用雷帕霉素治疗 TSC 可能会有较好的疗效。

PU-585

应用高分辨熔解曲线分析法检测 FGFR3 基因 p.R248C 突变

李东至 刘颖娜 李茹

广州市妇女儿童医疗中心

目的 致死性软骨发育不良(thanatophoric dysplasia, TD)是常见的致死性骨骼发育不良疾病，属常染色体显性遗传病，发生率约为活产的 0.21~0.30 / 100 000。主要表现为严重短肢、短指/趾、头大、前额突出、鼻梁塌陷、胸廓狭窄、小肋、腹膨隆、扁平椎及躯干长度正常等。既往研究已证实 FGFR3 基因的突变与致死性软骨发育不良 I 型(TD I)的发生密切相关。高分辨熔解曲线(high-resolution melting, HRM)分析是通过实时监测升温过程中双链 DNA 荧光染料与 PCR 扩增产物的结合情况，获得双链 DNA 熔解曲线数据，根据熔解温度和曲线形状分析 PCR 扩增产物是否存在突变位点或单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点。本研究探讨 HRM 用于 FGFR3 基因 p.R248C 突变检测的可行性。

方法 选用经直接测序确诊基因型为 p.R248C 的 TD I 样本 10 例和 30 例正常对照样本, PCR 扩增 FGFR3 基因第七外显子中包含 c.742C>T(p.R248C)位点的区域。应用 LightScanner 96(Idaho Technology)对 PCR 扩增产物进行 HRM 分析。

结果 应用 HRM 成功检测出 10 例 FGFR3 基因 p.R248C 杂合突变。

结论 HRM 是 1 种具有简单、高效、廉价和高通量等优点的新的分子遗传学分析法, 能对 FGFR3 基因的 p.R248C 突变进行快速基因诊断。

PU-586

探讨我国南方地区孕妇 β -地中海贫血的筛查标准

李东至 李坚 周剑英
广州市妇女儿童医疗中心

目的 探讨地中海贫血(地贫)的常用筛查指标-平均红细胞体积(MCV) <80 fL 是否可用于怀孕妇女。

方法 回顾性分析因 β -地贫而行产前诊断的 449 例孕妇的血液学检查资料。

结果 449 例孕妇中, MCV<80 fL 者 443 例, 占 98.7%; MCV>80 fL 者 6 例, 占 1.3%。6 例 MCV>80 fL 的孕妇 β -地贫基因均为-28 (A>G)突变, 占 61 例-28 突变孕妇的 9.8%。若筛查标准设为 MCH<27pg, 449 例 β -地贫基因携带者孕妇无 1 例漏诊。

结论 如果在孕妇地贫筛查中单用 MCV<80fL 作为筛选指标, 将会漏诊 β^+ -地贫。建议在地贫高发地区采用 MCH 作为孕妇产前筛查的指标。

PU-587

一例 Hb Constant Spring 纯合子引起胎儿水肿的病例报道

李东至 伍曼玉 李坚
广州市妇女儿童医疗中心

目的 讨论一例 Hb Constant Spring 纯合子引起胎儿水肿的病例。

方法 收集该研究对象的一般临床资料、进行相关实验室检查、作出诊断、讨论结果。

结果 孕妇 39 岁, 11 周就诊, G2P1。一子 10 岁体健。地贫筛查: 孕妇 MCV 81.1fL, MCH 26.7pg, Hb 10.9/dl; 丈夫 MCV 85.1fL, MCH 28.6pg, Hb 15.2/dl。由于双方 MCV 都大于 80fL, 地贫筛查阴性。早期超声 CRL 49mm, NT 1.6mm, 唐氏筛查低风险。孕 24 周排畸彩超: 心胸比 0.64, 心包积液(3.0mm), 胎盘增厚(3.5 cm), MCA-PSV 53.5 cm/s, 无结构异常。母亲血型 B, Rh(+), TORCH (-), 感染免疫 (-)。脐带血穿刺结果: Hb 4.8 g/dl, Hb Bart's 17.9%, Hb A 5.0%, Hb F 75.4%, Hb X 1.2%。根据 Bart's >10%, 提示 Hb H disease 诊断。胎儿核型 46,XX。夫妇双方 α -地贫 Gap-PCR (-), 非缺失基因检测: 都携带 Hb CS ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$), 胎儿为 Hb CS 纯合子($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$)。因此例诊断为 Hb H 胎儿水肿综合征。Hb 分析中的 X 峰实为 CS 带。孕妇选择终止妊娠。此病例为第 2 例。文献报道过 1 例: 孕 21 周出现水肿, 脐带血 Hb 4.4 g/dl。经宫内输血, 患儿存活。文献已有 Hb QS 纯合子引起胎儿水肿的报道。

结论 Hb Constant Spring 是最常见的非缺失型 α 地中海贫血, 但由于 Hb CS 的 MCV 可能正常, 容易漏诊, 因此, 当双方都是 HbCS 时, 需要产前诊断, 或者超声严密监护。

PU-588

脐带血穿刺：在地中海贫血产前诊断中还有作用吗？

李东至 伍曼玉 李坚
广州市妇女儿童医疗中心

目的 本研究报道脐带血穿刺在地中海贫血产前诊断中的应用。

方法 选取本院 2010 年 1 月至 2014 年 12 月接受侵入性产前诊断 α 和 β 地中海贫血的病例。共计 1906 例（包括 904 例 β 地中海贫血，1002 例 α 地中海贫血）接受侵入性产前诊断。

结果 在 904 例 β 地中海贫血病例中，绒毛穿刺 321 例，羊水穿刺 583 例，无脐带血穿刺病例。1002 例 α 地中海贫血病例中，绒毛穿刺 724 例，羊水穿刺 137 例，脐带血穿刺 141 例。全部 278 例（羊水穿刺与脐带血穿刺）诊断结果都为血红蛋白 Barts 水肿胎。

结论 目前脐带血穿刺只用于孕周较大、超声发现胎儿水肿的 α 地中海贫血高危孕妇的产前诊断。

PU-589

脐带血 Hb Barts 筛查 α 地中海贫血：到底效率如何？

李东至 伍曼玉 李坚
广州市妇女儿童医疗中心

目的 脐带血 Hb Bart's 可用于筛查新生儿 α 地中海贫血，其浓度与缺失的 α 基因数目呈正相关。

方法 本研究采用毛细管电泳技术检测新生儿脐带血中的 Hb Bart's 浓度；采用常规分子诊断方法检查 α 地中海贫血基因突变。

结果 1169 例新生儿脐血中，69 例检测出 Hb Bart's 阳性，所有阳性者均被分子诊断证实为携带 α 地中海贫血基因突变。剩余 1100 例新生儿脐血 Hb Bart's 检测阴性，其中 45 例被分子诊断证实为携带 α 地中海贫血基因突变，都是 $-\alpha(3.7)$ 缺失基因型。

结论 对于 3.7-kb 缺失静止型携带者，依据 Hb Bart's 来筛查容易漏诊。

PU-590

无创性产前筛查（NIPT）对侵入性产前诊断的影响

李东至 甄理 潘敏
广州市妇女儿童医疗中心

目的 报道四年期间无创性产前筛查（NIPT）对接受侵入性产前诊断的穿刺人数的影响。

方法 本研究采用毛细管电泳技术检测新生儿脐带血中的 Hb Bart's 浓度；采用常规分子诊断方法检查 α 地中海贫血基因突变。观察侵入性产前诊断孕妇以 NIPT 阳性作为穿刺指征的率的变化，以及每检出 1 例主要染色体异常需要的羊水穿刺数。比较时间段为无 NIPT 的 1 年和 NIPT 实施的 3 年。

结果 四年期间共有羊水穿刺 7536 例，无 NIPT 的 1 年中每检出 1 例主要染色体异常需要的羊水穿刺数为 57 例，实施 NIPT 的头 2 年，NIPT 指征占 1.7%，每检出 1 例主要染色体异常需要的羊水穿刺数为 30 例，实施 NIPT 的第 3 年，每检出 1 例主要染色体异常需要的羊水穿刺数为 26 例。

结论 NIPT 显著提高了羊水穿刺对主要染色体异常的检出率。

PU-591

染色体微列阵分析技术在有分子病风险妊娠中的应用

李东至 唐海深
广州市妇女儿童医疗中心

目的 评估染色体微列阵技术在仅做分子诊断的患者中的应用。

方法 2 年期间, 对于患血红蛋白巴氏水肿综合征或重型 β -地中海贫血风险的胎儿来说, 作侵入性产前诊断, 当基因型正常时, 无论选择与否, CMA 是病人的选择。用 CytoScan 750 K array(Affymetrix Inc., Santa Clara, CA) 做染色体微列阵分析, 收集 CMA 检测结果。

结果 184 例基因型结果正常、无明显核型分析适应症的病人选择做 CMA 检查。孕妇的中位年龄是 29 岁 (17 岁-34 岁); 中位孕周是 13 周 (11 周-20 周)。184 例中有 2 例 (1.1%) 意外发现了新发的致病性微缺失: 一个 3.2Mb 22q11.21 的微缺失和一个 0.8Mb 16p11.2 的微缺失。

结论 地中海贫血高危的妊娠也可从 CMA 中获益。对于那些因分子病而需要进行诊断性检查的病人来说, 这一信息可能成为综合预测前咨询内容的一部分。

PU-592

Hb H 病合并轻型 β -地中海贫血的结果分析

李东至 陈桂兰 江帆 李坚
广州市妇女儿童医疗中心

目的 在一大群 Hb H 病 (β^4) 患者中探讨其有或没有共存由中国大陆的地中海贫血筛查项目检测出的 β 地中海贫血 (β -thal) 的血液学特点。

方法 共有 361 名患 Hb H 病的研究病例, 包括 343 例缺失型和 18 例非缺失型。在 361 例 Hb H 病患者中发现有 28 例 (7.8%) 合并 β -地贫, 而这 28 例均是缺失型的 Hb H 病。

结果 相比于缺失型患者, 非缺失型地贫患者的血红蛋白水平更低。 β -地中海贫血显著提高了 Hb H 病患者的血红蛋白水平。在 315 个缺失型病例中, Hb H 和 Hb Bart's (γ^4) 分别占 270(85.7%) 和 122 (38.7%)例, 而 28 例缺失型 Hb H 病合并 β -地贫的患者中没有检测到 Hb H 或 Hb Bart。

结论 在 β -地贫携带者中诊断 Hb H 病富有挑战性。在具有 β -地贫特征的病例中, α 和 β 珠蛋白基因的分子分析是势在必行的。

PU-593

中国人群中 Hb A2 升高和血液学指标降低的基因型分析

李东至 江帆 陈桂兰 李坚
广州市妇女儿童医疗中心

目的 Hb A2 升高被认为是发现 β -地中海贫血 (β -地贫) 携带者的最可靠的血液学指标。在中国人群中明确与高 Hb A2 水平相关的潜在的遗传因素。

方法 在 2 年期间参与地中海贫血筛查项目的备孕夫妇纳入了研究。应用 DNA 分析来诊断 β -地贫和其他遗传因素。共招募了 5985 名 β -地的贫血筛查阳性的成人。

结果 5933 (99.1%) 例检测为 β -地贫突变。余下的 52 (0.9%) 例的 β -珠蛋白基因簇没有突变, 16 例有 Kruppel 样因子 1 (KLF1) 基因变异, 2 例为 α -珠蛋白基因三联体。34 例的高 Hb A2 值的遗传因素不明。

结论 研究结果表明除 β -地贫外的遗传因素很少能引起 Hb A2 的升高。研究对象的红细胞指数和 Hb A2 值通常位于临界值。

PU-594

比较高龄孕妇的两种不同策略的成本效益分析：早孕期联合筛查和母体血液细胞游离 DNA 检测

李东至 潘敏 韩瑾 潘敏 甄理
广州市妇女儿童医疗中心

目的 评估高龄孕妇（AMA）的基于 NT 的早孕期筛查和母体血液游离细胞 DNA 检测的成本效益。

方法 这是一项以人群为基础的回顾性分析，对所有预约早孕期联合筛查（cFTS）的高龄孕妇（AMA）进行为期 3 年的分析。以下是筛查策略：cFTS（策略 1），cfDNA 检测（策略 2）作为 NT 测量后取代生化标记物的一级筛查，cfDNA 检查联合超声（策略 3）。对不同策略间的成本进行比较。

结果 6443 名高龄孕妇采取策略 1，21、18 三体各自的检出率分别是 94.5%，90.09%，总筛查阳性率是 13.5%。这个策略的结果导致 871 名孕妇进行侵入性检查，总费用是 747,870 美元，测试费用为每人 116 美元。策略 2 的结果是总成本为 182570 美元，测试费用为每人 281 美元，21 三体和 18 三体的检出率增加，相比于策略 1，侵入性检查有所减少。策略 3 的总费用是 1675430 美元，测试费用为每人 260 美元，但需要进行侵入性检查的数量是最少的。

结论 cfDNA 方法的优点是对常见的三体的检出率更高以及筛查阳性率更低。然而，仅仅就成本效益而言，如果 cfDNA 要取代目前高龄孕妇的 cFTS 策略，其费用需要明显降低。

PU-595

Wolf-Hirschhorn 综合征的产前诊断：超声和分子核型结果

李东至 甄理 范舒舒
广州市妇女儿童医疗中心

目的 介绍 Wolf-Hirschhorn 综合征（WHS）的产前诊断经验以进一步描述该综合征的胎儿表型。

方法 回顾性分析由染色体微阵列分析技术检测出的 10 例胎儿 WHS。回顾这些病例的临床资料，包括母亲的人口资料，侵入性检查的适应症，超声发现，CMA 结果和妊娠结局。

结果 3 例在早孕期由于 NT 增厚或水囊瘤而被诊断出来。余下的 7 例在晚孕期因超声结果异常而被检出。CMA 提示 4p 缺失，最后 10 个病例均终止妊娠。缺失大小从 2.05 到 19.02Mb 不等。

结论 产前发现 NT 增厚、严重的早期宫内生长受限和肾脏发育不良或羊水过少应保证 WHS 的诊断和侵入性检查行 CMA 检查。

PU-596

如果 NT 测量被胎儿游离细胞 DNA 非整倍体筛查替代，将会遗漏什么？

李东至 黄绿茵 甄理
广州市妇女儿童医疗中心

目的 评估在早孕期，哪种染色体异常在 NT 增厚的胎儿中能通过细胞游离 DNA 筛查检出。

方法 775 例单胎妊娠由于 NT 增厚($\geq 3.0\text{mm}$)接受了细胞遗传学检查。通过核型分析或染色体微阵列分析技术研究染色体的畸变。446 对夫妇选择胎儿细胞遗传学检查，329 对夫妇选择 CMA。

结果 常见的非整倍体（21、18、13 三体和性染色体三体）分别可在 2.2%（99/446）和 1.8%（59/329）的病例中检测出来。除了常见的非整倍体外，还在 2.7%的病例中发现了临床上显著的

拷贝数变异。此外，5 例为可通过核型分析检出的致病性 CNV。4 例（1.2%）是可能会被核型分析遗漏的致病性 CNV。CMA(23.4%)和核型分析(24.2%)的检出率的不同没有统计学差异($p>0.05$)。cfDNA 在早孕期 NT 增厚病人中会遗漏的染色体畸变的百分比和 NT 正常的病人的一样。

结论 早孕期 NT 是筛查常见非整倍体的强有力的指标。cfDNA 筛查是比 NT 更精确的标准。在使用 cfDNA 进行产前筛查的年代，NT 的必要性是有争论的。NT 增厚没能发现额外的能被 cfDNA 筛查检出的非整倍体。cfDNA 筛查在 NT 增厚和 NT 正常的病人中遗漏的染色体畸变率是一样的。

PU-597

染色体核型分析联合 BoBs 技术在产前诊断中的应用

陈剑虹 梁艳 李辉 钟泽艳 闫梅 贺海林
惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 评估“联合细菌人工染色体微珠（BoBs）技术和传统染色体核型显带分析技术”在产前诊断的临床应用价值。

方法 选取 2017 年 5 月至 2017 年 9 月在惠州市妇幼保健计划生育服务中心接受侵入性产前诊断的孕妇 93 例，采用传统染色体 G 显带核型分析技术结合 BoBs 技术进行检测。

结果 在 93 例胎儿中，染色体核型分析和 BoBs 技术均检出 18 例胎儿染色体数目异常，包括 21 三体综合征 10 例、18 三体综合征 2 例、13 三体综合征 2 例、性染色体数目异常 4 例，BoBs 技术额外检出 1 例 DiGeorge 综合征，协助诊断 1 例 15 号染色体部分三体，漏诊了 1 例 13 三体低比例嵌合的病例，这例漏诊的病例被染色体核型分析法检测出。

结论 BoBs 检测技术结合传统染色体核型分析在产前诊断中可以全面、快速、有效地检测染色体非整倍体异常和 9 种染色体微缺失综合征。具有较高的临床应用价值。

PU-598

染色体微阵列 SNP 芯片法诊断低比例 21 三体嵌合体一例

曾成英
南方医科大学第三附属医院

目的 探讨 21 号染色体三体嵌合体的临床特征及遗传学特点，进一步指导产前诊断技术的选择。

方法 分别采集胎儿羊水、脐带血进行常规染色体核型分析、SNP array 全基因组拷贝数变异分析和 FISH，通过多种方法联合使用确诊 21 号三体嵌合体 1 例。

结果 胎儿羊水细胞采用两线培养瓶方法培养一代培养、二代培养共发现异常 21 号三体细胞 2 个，染色体核型分析结果示 47,XN,+21[2]/46,XN[85]，嵌合比例约占 2.29%。采用胎儿未培养羊水细胞行 SNP array 结果提示为嵌合性 21 号染色体拷贝数重复，嵌合比例约占 30%-40%。复查胎儿脐血细胞染色体核型嵌合比例 2%，脐血 FISH 显示 21 三体嵌合比例 3%（6/195），羊水 FISH 21 三体嵌合比例 11.3%（23/178）。胎儿 B 超未见异常。

结论 本例患者因唐筛临界风险行 NIPT 提示 21 三体高风险，在常规羊水染色体一代培养中仅发现 1 个 21 三体细胞，因同时行染色体微阵列 SNP 芯片法提示嵌合而行二代培养，一共仅发现 2 个异常细胞；可见如果仅从超声及常规羊水染色体核型分析在产前诊断中容易造成该病例的漏诊。建议临床咨询医生可结合病史、筛查及临床症状，采取羊水细胞、脐血进行染色体核型分析、SNP array 和 FISH 等多种检测方法联合确诊。由于三体嵌合体在各个器官的比例不明确，无法准确预测胎儿出生后的表型及预后，需对孕妇进行充分的告知，在明确知情后结合患者自身情况谨慎选择胎儿的去留。

PU-599

Non-invasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidies screening: Accuracy and Pregnancy Decision

李卉 高唐鑫子 江雨霏 姚妍怡 刘丽君 徐闰红 易美琪 王维鹏 宋婕萍
Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province

Objectives To assess the clinical performance of fetal sex chromosome aneuploidies (SCAs) identified by non-invasive prenatal testing (NIPT) and to investigate families' acceptance of SCAs fetus and pregnancy outcome.

Method A total of 20601 women with a singleton pregnancy accepted NIPT from Jan 2017 to Dec 2017. Cases with SCAs were validated on fetal chromosome karyotype.

Results A total of 64 patients (0.31%) received positive NIPT results for SCAs, including 45,X (39.06%, 25/64), 47,XXX (23.44%, 15/64), 47,XXY (25.00%, 16/64) and 47,XYY(12.5%, 8/64). Genetic information was available in 44 cases (68.75%), 24 were consistent with NIPT and 20 cases had normal karyotype. Forty-three couples chose to continue pregnancy, 14 couples chose to terminate pregnancy, and 7 couples refused to follow-up. The overall positive predictive value (PPV) of SCAs screening was 54.55% (24/44) and for 45,X was 23.53% (4/17). It showed NIPT for SCAs has a better accuracy in pregnancies with advanced maternal age or high-risk of serological screening.

Conclusions NIPT appeared to be potential and helpful in prenatal screening for SCAs beyond T21, T18 and T13, while it needed to be further investigated to improve the accuracy.

PU-600

MLPA 在产前诊断亚端粒微缺失/微重复中的应用

王丽娟 高慧 马迪 聂锐 林玉梅 胡玉华 张阮章 王沙燕 郭辉
深圳市人民医院

目的 应用 MLPA 技术检测胎儿亚端粒异常, 探讨遗传或新发的亚端粒微缺失/微重复的情况, 及其与临床表型的关系。

方法 回顾性分析 50 个 2017-2018 年在我院行 MLPA 检测, 且在胎儿中检出亚端粒微缺失/微重复的核心家系。所有 MLPA 结果经复查, 以及 P036 和 P070 试剂盒相互验证后确认, 同时进行核型分析, 部分进行 CMA 检测。

结果 总体上, 胎儿亚端粒微缺失/微重复存在于除 1, 2, 10, 12, 18, 19 以外的所有染色体上; 且 90% (45 例) 为遗传性, 10% (5 例) 为新发; 遗传性变异最常见于 X/Y 长臂和短臂末端共有序列处, 其中微缺失 8 例, 微重复 3 例, 新发变异中未见热点区域。遗传组中, 42% (18 例) 为单一微缺失, 58% (25 例) 为单一微重复, 其中 1 例为双染色体亚端粒微缺失, 2 例为染色体亚端粒微缺失伴另一染色体亚端粒微重复; 产前超声和血清学筛查结果在亚端粒微缺失或微重复群体中无明显差异, 超声结构异常均为 3 例, 超声软指标异常各为 6 例和 9 例, 血清学筛查异常 (可伴超声异常) 各为 11 例和 13 例。新发组中, 100% (5 例) 有亚端粒微缺失, 其中超声软指标异常 1 例, 血清学筛查异常 4 例。核型分析由于分辨率较低, 不能完全看到 MLPA 异常情况, 42 例未见异常, 7 例存在衍生染色体或染色体部分缺失, 1 例 46,XY,15p+; CMA 由于与 MLPA 分辨率及探针位置不同, 结果不完全一致。

结论 胎儿亚端粒微缺失/微重复大部分来自遗传, 新发变异以微缺失为主; 亚端粒变异多数仅涉及单一染色体, 部分涉及多条染色体的提示结构重排, 需结合核型分析或其他方法判断; 产前超声和血清学筛查结果在亚端粒微缺失或微重复群体中无明显差异, 亦与遗传或新发无明显相关, 均以血清学筛查异常为主, 其次为超声软指标异常, 最少见的为超声结构异常。综合应用多种检测方法, 结合临床表型共同分析, 才可做准确的产前诊断。

PU-601

Clinical accuracy of noninvasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidies

史云芳 李晓洲 琚端 李岩 张秀玲 张颖
Tianjin Medical University General Hospital

Objective To evaluate the accuracy of noninvasive prenatal testing (NIPT) for fetal sex chromosome aneuploidies (SCAs) using sequencing of cell free DNA (cfDNA) in maternal plasma and discuss influencing factors.

Methods This is a retrospective study review of the positive NIPT results for SCAs from January 2012 to December 2018. The true SCAs positive NIPT results were confirmed by karyotype analysis.

Results 236 pregnant women with SCAs positive NIPT results were included in this study. One case could not get karyotype because of culture failure. The pregnant woman chose to continue pregnancy and gave birth to a full term girl with normal karyotype (46,XX). One case that had been classified as both trisomy 21 and XXY was confirmed by karyotype as trisomy 21 but not XXY and was excluded from the analysis. Confirmed by karyotype analysis, SCAs were confirmed in 104 cases and the overall positive predictive value (PPV) of NIPT for detecting SCAs was 44.1% (104/236). The most frequently detected was 47,XXY (n=42) followed by 47,XXX (n=20), 47,XYY (n=16) and 45,X (n=2). Meanwhile 9 cases of mosaic karyotype 45,X/46,XX and 14 cases with numerical or structural chromosome abnormalities were found. Other 130 cytogenetic results were normal XX or XY and discordant with NIPT results. In the false positive cases, maternal karyotypes were abnormal in 30 (12.7%, 30/236) cases.

Conclusion In the present study we found that the PPV of NIPT for fetal SCAs was similar to other researches and maternal aneuploidies or mosaicism of sex chromosomes could cause discordant SCAs associated with NIPT. We highly recommend that, for the cases with abnormal results in NIPT, maternal karyotype should be confirmed to eliminate the influence of maternal abnormality.

PU-602

高通量测序用于 101 例胎儿发育异常的基因诊断

张彦 丁红珂 卢嘉琪
广东省妇幼保健院

目的 胎儿发育异常种类繁多，原因各异，临床发生率约 2-4%，其中较多病例为遗传病。由于家族中常无类似病例、无法获得胎儿的详细临床表型。常规手段很难做到准确诊断。已有的研究证明高通量测序技术对于儿童以及成人遗传病诊断具有确定价值，但针对胎儿发育过程中的各种异常的检测数据和检测方案尚缺乏足够的资料。本研究旨在通过分析胎儿发育异常的高通量测序结果，评估该技术用于胎儿发育异常的诊断价值。

方法 收集 2016 年 1 月 13 日至 2018 年 12 月 11 日期间在我院就诊的各类胎儿发育异常病例，充分知情同意后根据不同的临床表现选择不同的高通量测序检测方案，如医学外显子组测序、全外显子组测序、特定基因包以及特定基因（TSC1/2、CYP21A2）等的不同测序方案。根据检测结果结合临床表现评估检测方案的临床辅助诊断价值。

结果 总计 101 例异常胎儿，检出各类遗传疾病 48 例，阳性检出率 47.5%。各类不同的检测方案中，医学外显子组测序 58 例，其中家系 55 例，检出阳性病例 29 例（52.7%），3 例仅检测胎儿均无阳性发现；全外显子组测序 13 例，其中家系 3 例，发现 1 例阳性，先证者检测 10 例，发现 4 例阳性（40%）；特定基因包测序 9 例，其中家系 4 例，发现 1 例阳性，先证者 5 例，发现 3 例阳性；TSC1/2 检测 17 例，发现 8 例阳性；CYP21A2 检测 4 例，发现 2 例阳性。

结论 高通量测序技术对于胎儿发育异常的病因学诊断具有重要价值,但不同的具体案例采取不同的检测方案存在效果差别。特定基因包以及特定基因的检测适合于对表型把握比较准确的情况。

PU-603

芯片比较基因组杂交技术(aCGH)在 954 例产前诊断中的应用

李琳 潘虹 吴海荣 裴珮 郑雪飞 戚豫
北京大学第一医院

目的 对 954 例应用芯片比较基因组杂交技术(aCGH)检测的产前诊断样本基因组拷贝数变异(CNV)进行回顾性分析。

方法 2016 年至 2019 年 2 月我院产前诊断样本,利用芯片比较基因组杂交技术(aCGH)进行检测。CNV 报告标准:染色体片段重复 $\geq 0.4\text{Mb}$,缺失 $\geq 0.2\text{Mb}$,且不属于人群多态性。根据美国医学遗传学会对基因芯片拷贝数变异结果解读指南对 CNV 进行分类。

结果 根据样本类型进行分组,羊水 CNV 检出率为 21.3% (124/581),其中致病性变异 39.5% (49/124)、可能致病性变异 12.9% (16/124)、临床意义不明性变异 25.0% (31/124)、可能良性和良性变异 22.6% (28/124);脐血 CNV 检出率为 25.6% (79/297),其中致病性变异 35.4% (28/79)、可能致病性变异 13.9% (11/79)、临床意义不明性变异 19.0% (15/79)、可能良性和良性变异 31.6% (25/79);绒毛 CNV 检出率为 30.3% (23/76),其中致病性变异 65.2% (15/23)、可能致病性变异 13.0% (3/23)、可能良性和良性变异 21.7% (5/23)。已检出明确的染色体微小重复/缺失综合征有 1q21.1 缺失、2q37-缺失、Wolf-Hirschhorn 综合征、Williams-Beuren 综合征、13q 缺失、15q11-q13 重复、15q26-qter 缺失、16p11.2-p12.2 缺失、16p13.11 重复、17p13.3 缺失、17q12 缺失、22q11.2 重复、22q11.2 缺失、Xq28 重复综合征。

结论 芯片比较基因组杂交技术(aCGH)可对各种类型的产前诊断样本的基因组拷贝数变异快速准确地进行检测,并能够精确定位基因组变异片段,对产前诊断具有重要应用价值。

PU-604

无创产前基因检测技术在胎儿染色体非整倍体疾病诊断中的检出效率及临床应用价值

刘金星
深圳市龙岗区妇幼保健院

目的 分析无创产前基因检测(NIPT)在胎儿染色体非整倍体疾病诊断中的检出效率及临床应用价值。

方法 选取 2018 年 1 月—2018 年 12 月在我院接受无创产前基因检测的 23987 例孕妇作为研究对象,利用二代测序 BGI-500 平台结合生物信息学进行无创产前基因检测,NIPT 的检测范围包括 21、18、13 及性染色体非整倍体。对 NIPT 高风险的孕妇,建议行羊水或脐血穿刺染色体核型分析,比较两者结果的一致性,并随访妊娠结局。

结果 23987 例孕妇中 NIPT 提示高风险 79 例,阳性率为 0.32%。其中 70 例孕妇行染色体核型分析,确诊为 21-三体 22 例、18-三体 12 例、13-三体 10 例和性染色体数目异常 17 例,阳性预测值分别为 100%、100%、50%和 66.7%。其中 NT 增厚中无创孕妇 631 例,检出高风险为 31 例,检出率为 5.05%,明显高于总体检出率。

结论 NIPT 对 21-三体、18-三体和 13-三体具有较高的敏感性和特异性,能提高产前筛查和诊断效率,具有较好的临床应用价值。

PU-605

鼻骨发育异常胎儿的染色体核型和微阵列分析

郭莉 何轶群 黄华梅 张琪 卢建 陈汉彪 王挺
广东省妇幼保健院

目的 探讨产前胎儿鼻骨发育异常与染色体 G 显带和微阵列 (chromosomal microarray analysis, CMA) 结果的关系。

方法 回顾性分析 109 例因产前超声筛查发现胎儿鼻骨发育异常的孕妇资料, 研究其产前诊断、胎儿染色体 G 显带和 CMA 的关系。以胎儿鼻骨长度为标准, 分为鼻骨缺失和鼻骨发育不良两组; 以是否合并其他超声软指标或结构异常, 分为单纯组和合并组。全部病例行介入性产前诊断染色体 G 显带和 CMA 分析, 通过卡方检验比较鼻骨发育异常与染色体核型异常关系。

结果 (1) 检出染色体异常共 31 例, 异常率 28.44% (31/109)。(2) 鼻骨缺失和鼻骨发育不良两组胎儿染色体异常率分别为 36% (18/50) 和 22.03% (13/59), 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。单纯组和合并组胎儿染色体异常率分别为 20% (11/55) 和 37.04% (20/54), 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。(3) 合并组发现 3 例 Wolf-Hirschhorn 综合征。

结论 产前筛查鼻骨发育异常, 与胎儿染色体异常关系密切。鼻骨发育不良与鼻骨缺失差异不大, 应建议详细的超声检查, 合并其他超声软指标或结构异常, 应行介入性产前诊断。

PU-606

一例 17q12 微缺失综合征的产前遗传学诊断及遗传咨询

贾蓓
南方医科大学南方医院

目的 对一产前超声发现多囊性发育不良肾胎儿进行遗传学诊断。

研究对象 孕妇, 24 岁, 孕 1 产 0, 因“停经 25⁺周, 外院超声发现胎儿左肾多囊性发育不良, 右肾小囊”来我院就诊。孕妇平素月经规律, 孕期顺利, 无特殊不适。无抽烟、嗜酒史, 无有害物质接触史, 无胎儿畸形家族史。我院三级胎儿超声提示: 胎儿左侧多囊性发育不良肾; 右肾回声稍增强, 右肾小囊肿声像, 羊水量正常。中孕唐氏筛查低风险。

方法 采集胎儿羊水进行染色体核型分析及染色体微阵列分析, 同时对胎儿父母行染色体微阵列分析及泌尿系统超声检查。

结果 胎儿羊水 G 显带核型分析未见异常。羊水染色体微阵列分析示 17 号染色体 17q12 (34,824,886-36,244,358) 发生杂合缺失, 片段大小约为 1.42Mb, 该缺失区域与 OMIM 数据库的 17q12 微缺失综合征 (OMIM: 614527) 重叠, 包含 *HNF1B* 基因。胎儿父母双肾超声未见异常, 染色体微阵列分析未见异常。17q12 微缺失综合征又叫肾囊肿和糖尿病综合征, 其临床表现有: 特殊面容、发育迟缓、多囊肾、肾功能异常、青少年发病的成人型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young 5, MODY5)、自闭症、癫痫、精神分裂症、生殖和骨骼系统发育异常等。染色体 17q12 微缺失综合征的表型复杂多样, 当缺失片段包含 *HNF1B* 基因时, 常可导致肾脏疾病和 (或) MODY5 发生。胎儿超声示肾脏声像异常改变符合该疾病的表型。详细告知孕妇及家属 17q12 微缺失综合征的临床表现、发病原因、遗传方式、治疗及预后、再发风险等情况后, 孕妇及家属最终选择终止妊娠。胎儿尸体解剖示: 左肾体积明显增大, 表面凹凸不平, 布满大小不等的小囊, 无肾基本形态, 似葡萄串, 囊液为淡黄色透明液体。

结论 产前超声发现肾脏回声异常、肾发育不良或肾囊性疾病等异常时, 应考虑胎儿罹患 17q12 微缺失综合征的可能, 尽早明确诊断, 这对于优生优育、判断胎儿预后及进行再发生育风险评估有重要意义。

PU-607

应用高通量测序分析 86 例 NIPT 假阳性病例

谢润桂 何怡 魏顺娣 张晓燕
东莞市妇幼保健院

目的 探讨无创 DNA 产前检测(noninvasive prenatal testing,NIPT)在产前诊断中出现假阳性的原因。

方法 选择 2016 年 10 月至 2018 年 7 月,在东莞市妇幼保健院产前诊断中心做羊水核型分析和 CMA 检测确定胎儿染色体正常而 NIPT 提示染色体异常的假阳性标本 86 例,在胎儿出生后同时取胎盘组织和母血进行高通量 DNA 测序分析。

结果 NIPT 86 例假阳性结果中 64 例胎盘检测结果与 NIPT 相符,母血结果正常,NIPT 假阳性来源于胎盘;12 例母血检测结果与 NIPT 结果相符,胎盘结果正常,NIPT 假阳性来源于母亲;10 例胎盘与母血结果均正常,NIPT 假阳性来源不明。NIPT 检测提示常染色体异常的病例中 85.9%NIPT 假阳性病例来源于胎盘,而性染色体异常病例中 90.9%NIPT 假阳性病例来源于母血。

结论 来源于胎盘和母血的异常外周血游离 DNA 是 NIPT 假阳性的主要原因,NIPT 能够准确检测母血总游离 DNA 的剂量变化,但无法分辨游离 DNA 剂量变化的来源。对于 NIPT 检测提示性染色体,应同时对母体白细胞进行染色体检测,以排除母体来源的可能,将会提高 NIPT 对性染色体检测结果的准确性。还需要进一步提高现有检测技术检测寻找引起游离 DNA 剂量变化的原因。

PU-608

Cytogenetic analysis of 35,592 Chinese women with advanced maternal age

赖怡
West China second Hospital Sichuan University

Objectives To examine the prevalence and types of chromosome abnormalities among women aged 35 and over seeking prenatal diagnosis at the West China Second Hospital; Sichuan University.

Methods We analyzed cytogenetic reports of amniocentesis between October 2008 and September 2016 from women with advanced maternal age (≥ 35 years at delivery), who had normal sonographic findings for the current pregnancy; without a history of previous congenital abnormalities or other risk factors for chromosome abnormalities; and who sought prenatal diagnosis at the second hospital of West China. We compared the frequency and types of chromosome abnormalities by age.

Results Of the 35,592 women included (mean age of 38.1 years old), we identified 642 (1.8%) cases of meaningful chromosome abnormalities (mean age of 39.3 year old). Trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13 were the three most frequently observed abnormalities, occurring in 336, 84, and 18 cases, respectively. We observed sex chromosomal abnormalities in 147 cases, including 40 cases of 45 chromosomes (Turner syndrome), 97 cases of 47 chromosomes (XXX, XXY and XYY) and 10 cases of other sex chromosomes. Turner syndrome was the most common abnormality of the sex chromosome abnormalities. The remaining 57 cases had other types of chromosome abnormalities.

The prevalence of chromosome abnormalities increased from 0.9% in those aged at 35 to 7.6% in those aged at 45 years of older (Figure). There were statistically significant yearly increasing trends for trisomy (21, 18, 13) and 47 (XXX, XXY), while Turner's, 47(XYY) and other sex chromosomal abnormalities failed to demonstrate statistically significant trend, with p value of 0.28, 0.91 and 0.96 respectively.

Discussion The number of older pregnant women has been growing in China, particularly after the abandonment of the one-child policy. As shown in our data, the prevalence of chromosomal abnormalities is high and increases with age. Age of the pregnant women was one of the leading indications for amniocentesis; however, amniocentesis is not risk free and cf-DNA analysis is not sensitive to sex chromosomal abnormalities. These issues must be carefully considered and discussed with the pregnant women before amniocentesis is ordered.

PU-609

二胎政策下高龄孕妇产前诊断策略初探

杨云帆
国际和平妇幼保健院

目的 分析高龄孕妇产前诊断指征及检出结果的规律，为优化产前诊断策略提供参考。

方法 回顾我院产前诊断中心自 2015 年 11 月至 2017 年 12 月同时行胎儿染色体核型分析及基因芯片分析的适龄及高龄孕妇，分析其检查指征，检查结果，进行统计分析。

结果 高龄有缺陷儿生育史孕妇其染色体异常检出率与高龄无缺陷儿生育史孕妇相比较有统计学差异；高龄孕妇以 NIPT 异常，超声结构异常及超声软指标异常为产前诊断指征者，其染色体异常检出率与单纯高龄孕妇相比较，有统计学差异。

结论 对于高龄孕妇，单纯以年龄为产前诊断指征检出率较低，结合缺陷儿生育史，NIPT 结果，超声软指标及超声结构异常进行产前筛查，能明显提高染色体异常检出率，减少有创穿刺率及正常胎儿丢失率，降低医疗费用。

PU-610

Prenatal diagnosis of fetuses with hypospadias in twin pregnancies

刘家柳 罗艳敏
The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University

Objective To investigate the clinical features and results of invasive prenatal diagnosis in fetuses with hypospadias in twin pregnancies.

Methods This study retrospectively reviewed fetuses with hypospadias from March 2013 to November 2018. Seven twin pairs, that ultrasound indicated one fetus in each pair with hypospadias and the co-twin without abnormalities, were further analyzed. Karyotyping and chromosomal microarray analysis (CMA) were performed.

Results 0.39% fetuses (7/1802) in twin pregnancies and 0.11% fetuses (9/8340) in singletons were diagnosed with hypospadias by ultrasound. Five twin pairs were dichorionic diamniotic (DCDA) and two pairs were monochorionic diamniotic (MCDA). 85.7% (6/7) hypospadias fetuses presented intrauterine growth retardation. Twelve fetuses successfully achieved prenatal diagnosis, including five hypospadias fetuses and seven normal co-twins. Karyotypes were all normal, while CMA detected chromosomal copy number variants (CNVs) in two hypospadias fetuses. Both CNVs occurred in DCDA group. One hypospadias fetus was detected with a 1.8Mb duplication at 22q11.21 region. In another pair twins, CMA detected a Yq11.23 duplication with the size of 1.4Mb in both hypospadias fetus and the co-twin.

Conclusion Twins have a higher incidence of hypospadias than singletons, and mostly hypospadias occur in smaller co-twin with severe intrauterine growth retardation. Chromosomal aberrations detected by CMA are not rare among twins with hypospadias.

PU-611

Performance and outcomes of noninvasive prenatal screening for aneuploidy in twin pregnancies

祝茜

Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital of Sichuan University

Objectives Assessments of noninvasive prenatal screening(NIPS) for aneuploidy by analysis of circulating cell-free DNA (cfDNA) have shown high sensitivity and specificity in singleton pregnancies. However, there is still relatively little studies investigate the clinical application of NIPS for fetal aneuploidy screening in twin pregnancies.

Methods We analyzed women with twin pregnancies underwent NIPS at West China Second University Hospital of Sichuan University between September 2016 and September 2018. The confirmation of positive results was based on diagnostic genetic testing or newborn examination.

Results In this study, a total of 2086 women with twin pregnancies underwent NIPS for aneuploidy screening at 12 to 34⁺² weeks of gestation. Median maternal age was 29 years (range, 16–55years). Of the 2086 patients, 229 (11.0%) were more than 35 years old and pregnancies were conceived spontaneously in 1206 (57.8%) cases and resulted from ART in 880

(42.2%). NIPS was positive for autosomal trisomy (21, 18, 13) in 7(53.8%) and sex chromosome aneuploidy in 6 (46.2%). Prenatal diagnosis were available for 10/13(76.9%) cases; Aneuploidy was confirmed in 10/10 (100%) cases, including 6 of T21, 2 of XYY, 1 of XXY, and 1 of 45,X/47,XXX. Besides, one of the remaining had findings on neonatal examination suggestive of Down's syndrome. Finally, 3 women underwent selective termination for T21 in one of the twins.

Conclusions NIPS had a high performance in the detection of aneuploidy in twin pregnancy. It is important to provide women with twin pregnancy with clear and comprehensive information on NIPS for the main aneuploidies.

PU-612

两种临床表型相反、与印迹表达异常相关疾病（BWS/SRS）的分子遗传学检测与分析

张慧敏 孙筱放 刘维强 黎青 陈敏 李志华

广州医科大学附属第三医院

目的 BWS 综合征（Beckwith-wiedemann syndrome）和 SRS 综合征（Silver-Russell syndrome）是一类与 11p15.5 区域的印迹基因异常表达相关的疾病。正常个体由于双亲来源的不同，印迹区域的甲基化情况不同，基因表达情况也不同。通过对 2 例生长发育表型相反病例的分子遗传学检测，明确这两种疾病涉及的印迹区域，分析甲基化异常的情况，探讨印迹基因的发生机理及调控机制。

方法 病例 1：胎儿，孕 30+3 周，超声提示生长过快，巨舌，羊水过多，双肾增大；病例 2：胎儿，孕 32+1 周，超声检测的各生长径线提示胎儿如孕 25+3 周，考虑宫内生长受限。两个病例均接受了羊膜腔穿刺术，并同时抽取了父母血，进行全基因组 SNP array 分析和特异性甲基化 MLPA（MS-MLPA）检测。

结果 病例 1：（1）SNP array 结果为全基因组范围内未发现拷贝数的变异，但在 11p15.5p11.12 区域存在约 51Mb 的嵌合性杂合性缺失（LOH）；（2）MS-MLPA 的检测结果：（i）甲基化前：与正常样本相比，该样本未检测出异常；（ii）甲基化后：与甲基化前相比，正常样本 ICR1 印迹区域的 H19 基因、ICR2 印迹区域的 KCNQ1 基因的峰面积比均下降了 1/2，而本病例 KCNQ1 基因

的峰面积比下降了 3/4, H19 基因的峰面积下降了 1/4。该病例考虑存在嵌合性的父源性单亲二倍体 (UPD), 出现 ICR2 区域的低甲基化, 引起基因的过度表达, 导致生长过速。

病例 2: (1) SNP array 结果为 11p15.5p15.4 区域存在约 7.6Mb 的拷贝数重复, 拷贝数为 3;

(2) MS-MLPA 的检测结果为 (i) 甲基化前: 该样本 11p15.5 区域的探针峰面积比是正常样本的 1.5 倍, 考虑该样本的该区域拷贝数为 3; (ii) 甲基化后: 与正常样本相比, 该样本的 H19 基因的峰面积下降了 2/3, 而 KCNQ1 基因的峰面积下降了 1/3。该病例的重复片段考虑来源于母亲, 出现 ICR1 区域的低甲基化, 基因表达受到抑制, 导致生长受限。

结论 全基因组 SNP array 分析结合特异性甲基化 MLPA 检测技术通过对拷贝数变异和印记区域甲基化情况的检测, 有助于明确 BWS 综合征和 SRS 综合征的临床诊断。对甲基化状态的不同、印记基因表达的不同, 影响个体生长发育机制的深入研究提供帮助。

PU-613

胎儿颈项透明层厚度在产前筛查染色体异常的应用分析

黎彩敏 杨芳

南方医科大学南方医院

目的 探讨颈项透明层厚度 (NT) 值在检测胎儿染色体异常中的准确性及其临床应用价值。

方法 选取 2014 年 01 月 01 日至 2017 年 12 月 31 日期间在早孕期 (孕 11~13+6 周) 超声检查提示 NT 值异常的孕妇作为本次研究对象, 对其临床资料进行回顾性分析, 入选孕妇均为自愿原则下在本院产前诊断中心行侵入性产前诊断检查进行染色体核型分析。

结果 早孕期超声提示 NT 值异常的孕妇共有 177 例, 根据其数值大小分为 7 组, A 组 (<3.0mm) 33 例, B 组 (3.0~4.0mm) 84 例, C 组 (4.0~5.0mm) 有 27 例, D 组 (5.0~6.0mm) 14 例, E 组 (6.0~7.0mm) 6 例, F 组 (>7.0mm) 12 例, 经介入性产前诊断取羊水或绒毛标本行染色体核型及基因芯片分析, 确诊染色体异常共有 37 例, 其中 A 组 5 例 (5/33, 15.2%), B 组 11 例 (11/88, 12.5%), C 组 6 例 (6/27, 22.2%), D 组 5 例 (5/14, 35.7%), E 组 4 例 (4/6, 66.7%), F 组 6 例 (6/12, 50%)。

结论 胎儿颈项透明层增厚与染色体异常相关性大, 随着 NT 值的增大, 胎儿染色体异常的风险更大。NT 值测量是产前遗传学检查的主要指征之一。在妊娠早期通过超声检查胎儿 NT 厚度来筛查胎儿染色体异常具有重要的临床意义。

PU-614

产前诊断胎儿 45, X / 46, XY 嵌合体一例的遗传学研究及咨询

何怡 谢润桂 姜季武 何晓旋 刘彦慧

东莞市妇幼保健院

目的 应用多种遗传学检测技术对一例性染色体嵌合病例进行了较为全面的研究, 为胎儿性染色体嵌合的遗传咨询提供指导。

方法 使用无创产前检测 (Non-invasive prenatal testing, NIPT) 技术、多重连接探针扩增 (multiplex ligation—dependent probe amplification, MLPA) 技术、染色体核型分析 (G 显带)、微阵列染色体分析 (chromosomal microarray analysis, CMA)、下一代测序 (Next Generation Sequencing, NGS) 等技术, 对一例高龄妊娠并多次 NIPT 无结果孕妇进行检测。

结果 磁珠富集胎儿游离 DNA 后 NIPT 检测发现胎儿 X 染色体 Z 值为 -11.940, Y 染色体 Z 值为 15.346, 提示胎儿染色体为 45, X/46, XY 嵌合型。羊水 MLPA 提示: “检测到 Y 染色体扩增片段信号减弱, 不排除为嵌合体可能”。第一次核型分析结果提示 45, X[33]/46, XY[17]; 第二次羊水核型分析提示 45, X[18]/46, XY[12]; 脐静脉血核型分析提示: 45, X[15]/46, XY[85]。CMA 检

测结果显示 1-22 号常染色体拷贝数未见异常, X 染色体拷贝数为 1, 而 Y 染色体拷贝数为 0.5, 提示可能存在性染色体嵌合。NGS 检测结果 45, X 比例在胎盘呈不同程度的嵌合, 其中母面的嵌合比例较高, 与 NIPT 结果接近, 胎儿面 45, X 比例变化较大, 但最低比例仍不低于 30%; 引产组织的胎儿皮肤和肌肉组织为 50%左右, 与胎儿面较为接近。

结论 本研究运用多种遗传学检测技术, 确定一例核型为 45, X / 46, XY 嵌合型胎儿; 综合分析各种方法的特点为胎儿性染色体嵌合的遗传咨询提供指导。

PU-615

单绒毛膜双胎小胎儿脐动脉血流与新生儿预后相关性研究

吕淑平 王彦林
国际和平妇幼保健院

目的 1.在胎儿脐动脉舒张末期血流不存在缺失或倒置的 MC 双胎中, 确定小胎儿脐动脉血流监测值的大小与新生儿预后的相关性; 2.确定小胎儿脐动脉血流是否与 sFGR 相关, 是否可作为 sFGR 的预测指标。

方法 收集 2013 年 1 月—2016 年 12 月在我院分娩的 MC 双胎妊娠资料, 排除胎儿合并染色体异常、先天畸形、复杂性双胎及缺少超声多普勒数据病例。1. 在胎儿脐动脉舒张末期血流不存在缺失或倒置的 MC 双胎中, 根据较小胎儿脐血流检测值 (S/D、PI、RI) 是否大于同孕周 95th 百分位将其分为脐血流异常组及正常组, 比较两组间新生儿妊娠结局; 2.根据不同孕周脐动脉各阻力指标参考值将小胎儿脐血流监测值转化为等级资料 (0-3 级), 并建立其与 sFGR 的 ROC 曲线模型。

结果 入组 298 例 MC 双胎, 活产 596 例新生儿。脐血流 (S/D、PI、RI) 异常组与其对应正常组相比显示, 新生儿入住新生儿科比率、新生儿转院率、新生儿科住院时间均显著增高, 分娩孕周较小, 差异均有统计学意义, 合并脐脑血流倒置的新生儿预后进一步恶化。

MC 双胎小胎儿脐动脉血流 S/D、PI 及 RI 值对 sFGR 的 ROC 曲线下面积为分别为 0.76、0.73、0.74, 其最佳界值均为 1.5 级 (敏感性分别为: S/D 51.6%、PI 45.2%、RI 45.2%; 特异性分别为: S/D 95.60%、PI 94.9%、RI 95.6%)。

结论 MC 双胎中, 小胎儿脐动脉血流与 sFGR 相关;小胎儿脐动脉血流监测值大于相应孕周第 95 百分位是新生儿预后不良的危险因素。

PU-616

无创产前基因筛查在超声异常孕妇中的临床应用

彭海山 尹爱华 杨洁霞 侯亚萍 郭芳芳 齐一鸣 王东梅 王奕霞 李怡 欧阳浩新
广东省妇幼保健院

目的 分析无创产前基因筛查在超声异常孕妇中的应用价值, 探讨无创产前筛查联合超声筛查在染色体异常筛查中的意义。

方法 收集广东省妇幼保健院 2015 年 1 月至 2017 年 6 月因超声异常而行无创产前基因检测的孕妇 676 例, 对无创检测结果提示高风险的孕妇进一步行羊水或脐血穿刺, 行染色体核型或染色体微阵列检测验证, 并对所有低风险孕妇进行电话随访。

结果 在 676 例超声异常的孕妇中, 以超声软指标异常为主, 约占 80%。其中单个超声软指标异常占软指标异常的 94.78%, 多个软指标异常占 5.22%。单个软指标异常中以 NT 或 NF 增厚为最多。对 676 例孕妇进行无创检测, 共发现高风险 16 例。其中经核型或微阵列检测证实染色体异常的共 8 例。这 8 例染色体异常中 6 例指征为 NT 或 NF 增厚, 1 例为心室强光斑, 1 例为单个超声结构异常。6 例 NT 或 NF 增厚的染色体异常以 21 三体为主。

结论 单个超声软指标中 NT 或 NF 对染色体异常最有预测价值, 尤其是 21 三体的预测。将超声筛查联合无创 DNA 产前检测可提高非整倍体筛查的准确性, 有效降低介入性检查避免流产风险。

PU-617

Performance of NIPT in twins in single center, Will fetal fractions be the new biomarker indicates pregnancy outcome in twin pregnancy?

华人意 王彦林

International Peace Maternity & Child Health Hospital of China Welfare Institute (IPMCH), Shanghai, China

The rate of twin pregnancy soared these years. The incidence of major defects is higher, especially in monochorionic twins, the incidence rises up to 4%. Monochorionic twin pregnancies are at an approximately 2-fold increased risk of single and double fetal demise as compared to dichorionic twin pregnancies. Major defects often link to chromosomal abnormalities. Decisions regarding prenatal diagnosis for twins are complex. With low detection rate in Down's syndrome screening test and the 0.5-1% miscarriage rate in invasive diagnosis tests, Non-invasive prenatal testing (NIPT) started to be used in twin pregnancy for aneuploidy. However, data of NIPT in twins is still being collected. Here we report the characteristics of twins pregnancy and their NIPT performance in our fetal center. We also tested the hypothesis that fetal fractions being a new biomarker to maternal and fetal complications as well as structural abnormalities or soft markers through pregnancy.

A total of 600 twin pregnancies had cfDNA testing for trisomy 13, 18 and 21 in 2016-2018 in the International Peace Maternity & Child Health Hospital of China Welfare Institute (IPMCH), Shanghai, China. 469 (78.2%) were dichorionic (DCDA) and 131 (21.8%) were monochorionic (MCDA). 120 of the cases were excluded for further study due to being lost to follow up, miscarriage or stillbirth. Among 600 twin pregnancies underwent NIPT, 598 were "low risk" and 2 were "high risk" for trisomy 18. Following amniocentesis with karyotype plus chromosomal microarray analysis (CMA) or fluorescence in situ hybridization (FISH) showed no abnormal findings. Fetuses were born in term and the Apgar scores were normal. 480 patients gave birth in our birth center. Soft markers or structural abnormalities were found in 76 cases whose NIPT results were "low risk". One case underwent amniocentesis for karyotype plus CMA because of hydrocephalus in fetus in anomaly scan. The array found out copy number variations and diagnosed as "variants of unknown significance". Fetuses were born at term and the Apgar scores were normal. The rest of the 75 cases refused further invasive chromosomal tests. The incidence of complications and outcomes of twin pregnancies include gestational diabetes mellitus, preterm labour, preeclampsia and sonographic soft markers and structural abnormalities were assessed. Twin pregnancy with PE had lower fetal fraction than those with normal blood pressure through pregnancy. Those changes only seen in DCDA twins but not in MCDA twins. High fetal fractions were seen in those with soft markers or abnormalities in ultrasound. In this study, we reviewed the NIPT performance of twin pregnancies and their pregnancy outcomes in our birth center. We also first assessed the possibility of using fetal fraction as a new biomarker in predicting outcomes and maternal complications in twin pregnancy. Further study required to be done in multi-centers and different gestations.

PU-618

The role of antepartum amnioinfusion in the management of severe oligohydramnios at second trimester:An analysis of 37 cases

谷维 王彦林

Prenatal Diagnosis Center & Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, International Peace Maternity & Child Health Hospital, Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Objectives To assess the benefit of antepartum transabdominal amnioinfusion in pregnant women with oligohydramnios during the second trimester.

Methods Pregnant women with a diagnosis of oligohydramnios in the second trimester were evaluated at the International Peace Maternity & Child Health Hospital between June 2014 and November 2017. Amnioinfusion and chromosomal studies were performed. Data collected included fetal and maternal clinical characteristics, ultrasonographic or MRI findings, chromosomal results, and prenatal outcomes. SPSS was used for descriptive statistics.

Results A total of 37 patients were enrolled. Mean gestational age was 23⁺₆ weeks at the first treatment, and the mean number of infusions was 1.14. Six patients presented with rupture of membranes at the time of amnioinfusion. Two cases were diagnosed with chorioamnionitis. Twenty-three cases were found to have structural abnormalities. Variations of unknown significance were detected in 3 patients by chromosomal microarray analysis after infusion. Six cases delivered alive, 2 delivered before 35 weeks of gestational age, and the remainder had full-term deliveries. All babies underwent routine evaluation and were discharged in good condition from the NICU.

Conclusions Amnioinfusion is a valuable procedure in the second trimester pregnant women with severe oligohydramnios. Repeated amnioinfusion could also improve the survival of newborns by prolonging the duration of pregnancy.

PU-619

一例无创外周血胎儿游离 DNA 产前筛查高风险孕妇的产前诊断

夏晓亮

河南省人民医院

目的 对一例无创外周血胎儿游离 DNA 产前筛查结果为 21 三体高风险的孕妇进一步产前诊断。

方法 该孕妇胚胎停止发育 2 次；末次月经：2016/9/20；2016/10/26 彩超提示宫内孕囊，CRL 21.6mm，可见胎心，宫腔内少量积液；2016/11/16 彩超 CRL 57mm，NT 1.2mm，胎儿鼻骨可见，可见胎心；2016/12/14 产前筛查 AFP 2.72 MoM，NTD 高危；2017/2/6 四维彩超及胎儿心脏彩超未见明显异常；2017/2/27 无创孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查结果 21 三体高风险，Z 值 4.61。2017/3/17 在彩超引导下经腹壁行羊水穿刺术，抽取羊水 15ml，经 MLPA、染色体芯片分析 (CNV) 检测对其进行产前诊断。同时抽取该孕妇及其丈夫外周血，进行外周血染色体芯片分析。

结果 经 MLPA 快速羊水产前诊断 21 号染色体无异常，经羊水染色体芯片分析 (CNV) 检测到标本 21 号染色体 q21.1-q21.2 区段存在 764Kb 染色体重复，该重复区域内不含蛋白编码基因，数据库中未见致病相关报道。同时对该孕妇及其丈夫进行外周血染色体芯片分析，检测到该孕妇同样在 21 号染色体 q21.1-q21.2 区段存在 764Kb 染色体重复，其结果与其胎儿结果一致，而其丈夫外周血染色体未发现明显异常，提示胎儿 21 号染色体重复遗传自母亲。

结论 无创产前筛查抽取的孕妇外周血血浆中即包含了胎儿游离的 DNA，也包含有孕妇自身细胞游离的 DNA，因此胎儿染色体异常或者是孕妇自身染色体异常都能导致无创产前筛查的高风险结果，进一步诊断除了需要行羊膜腔穿刺术抽取羊水，同样也需要对孕妇自身染色体异常情况进行检

测分析, 因此无创孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与染色体芯片分析相结合对产前筛查高风险患者的诊断工作具有重要意义。

PU-620

9q34.3 微缺失患儿生育史孕妇产前诊断及遗传咨询

郭辉 胡芷洋 林琳华 叶梅 高慧 王丽娟 王沙燕 胡文龙 何慧燕 梁灼健
深圳市人民医院

目的 对一例已生育 9q34.3 微缺失 (Kleefstra 综合征) 患儿的孕妇进行产前诊断及遗传咨询。

对象 妊娠 19+周孕妇夫妇, 因生育一胎为 9q34.3 微缺失 (Kleefstra 综合征) 患儿, 要求进行产前诊断。

过程与方法 询问妊娠史, G4P1。前两次妊娠均为孕 10 周之前发生胚胎停育, 未做流产组织检查。第三次妊娠 39 周剖宫产生育一女婴, 9 月时出现运动语言发育滞后, 智力落后等, 染色体微阵列分析 (CMA) 检测提示 9q34.3 微缺失, 诊断为 EHMT1 导致的 Kleefstra 综合征。本次妊娠单胎, B 超检查未发现异常, 血清学筛查和孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查低风险, 因异常生育史行羊水穿刺产前诊断, 羊水培养染色体核型分析、MLPA 分析和 CMA 分析等, 并采取第一胎患儿和父母外周血进行相关检查。

结果 羊水培养 G 显带核型分析未见异常, MLPA 分析和 CMA 结果显示 9q34.3 微小片段 3 倍重复, arr(hg19)9q34.3 (140168806-141020389) ×3, 片段大小为 852kb, 与第一胎患儿的 CMA 结果提示的 9q34.3 微缺失片段大小重合。胎儿父母外周血核型分析与 CMA 分析均未见异常。因两次妊娠均出现 9q34.3 片段的微小结构异常, 考虑亲代可能携带与该片段相关的平衡性微小结构异常, 对父母外周血进行 FISH 分析, 首先检测 9 号染色体长臂和短臂末端亚端粒探针, 结果显示母亲 9 号长臂末端亚端粒 (9q34.3) 易位到 17 号染色体长臂末端, 父亲未见异常。继而对母亲染色体 17 号染色体长臂和短臂末端亚端粒探针进行检测, 结果显示为 9 号长臂末端微小片段插入到 17 号长臂末端的平衡性结构异常, ish ins(17;9)(q25.3;q34.3q34.3)(17p+,9q+,17q+,9p+)。

结论 造成两次妊娠均出现 9q34.3 片段微小结构异常的原因为母亲携带有 9q34.3 片段的插入性结构异常。母亲染色体的插入为平衡性结构异常, 没有造成本人的表型异常, 但是在减数分裂中会形成染色体不平衡配子, 出生染色体结构异常的后代。按照孟德尔遗传规律, 9q34.3 插入结构异常携带者产生的配子中可以有 1/4 为正常, 1/4 为染色体平衡的插入结构异常携带, 1/4 为 9q34.3 微缺失结构异常, 1/4 为 9q34.3 微重复结构异常。对于多次发生染色体结构异常妊娠, 明确异常来源及性质, 对之后的生育咨询具有指导性意义。

PU-621

1 例罕见的两种诊断技术结论冲突的产前病例分析

闫露露 张玉鑫 刘颖文 毛雄英 毛倩倩 李海波
宁波市妇女儿童医院

目的 评估 1 例 NIPT 提示 15 号染色体非整倍异常胎儿的妊娠风险。

方法 对 1 例 NIPT 检测提示 15 号染色体非整倍增加的高龄孕妇进行产前诊断, 同步行 G 显带染色体核型分析和 SNP-Array 检测, 最后采用 BoBs 技术对上述检测方法不一致的情况进行验证。

结果 NIPT 结果提示胎儿 15 号染色体数目增加。产前诊断时发现: 培养的羊水细胞核型未见明显异常; 而未培养的羊水细胞 SNP-Array 结果提示胎儿整条 15 号染色体存在嵌合型重复, 嵌合比例约为 58%, 同时伴有 15q22.31q26.1 染色体区域的 27.49Mb 的杂合性丢失 (LOH)。最后再通过 BoBs 技术对培养前后的羊水进行验证分析, 结果提示: 未培养的羊水细胞存在染色体 15q11 嵌合型重复, 培养后的羊水细胞未见明显异常, 与 SNP-Array 检测结果一致。

结论 单纯行核型分析的产前诊断具有一定的局限性，细胞遗传、分子遗传多种技术的联合应用，可使一些特殊情况得以解决，在产前诊断中具有重要价值。

PU-622

A Rare Case of a Derivative Chromosome: der(Y)t(Y;18)pat with Congenital Abnormalities

黄曙方 李萍

Guangdong Provincial People's Hospital

A 14 day old neonate was found to have a 46,X,der(Y)t(Y;18)(q12;q11)pat karyotype causing multiple dysmorphisms. His father proved to be a carrier of a chromosomal translocation while his mother's karyotype was found to be normal. This abnormal karyotype is the single most important factor that contributes to the development of multiple dysmorphisms. This karyotype also explains the high rate of miscarriages experienced by this couple. Therefore, prenatal diagnosis and genetic counseling was recommended for this couple so as to mitigate the risks of future pregnancies resulting in miscarriage or neonatal death.

PU-623

改良扩增法诊疗遗传性运动神经系统变异疾病的 PGD 病例

伯乐 吴志南 周安稳 宋晓雪 占雷 茅彩萍

苏州大学附属第一医院

目的 有一类运动性神经疾病与某些特定基因的 CAG 重复区拷贝数异常增多有关，常见的如小脑脊髓共济失调（SCAs）；脊髓延髓肌萎缩症（SBMA）；亨廷顿舞蹈症（Huntington's）。这类疾病具有共同特点：在特定的基因上出现 CAG 拷贝数的异常增多，所以体现在 PCR 电泳会出现比正常基因分子量更大的条带。由于 CAG 拷贝数变异是动态突变，扩增非常苛刻，需要在引物设计和扩增循环条件上予以特殊的考虑。此外，在 PGD 应用中，由于胚胎活检物细胞数量极少，普通的扩增方法对其进行诊断极为困难。因此，我们拟自主研发针对 CAG 拷贝数变异的扩增方法，对携带此类致病基因的胚胎进行植入前遗传学诊断。

方法 遗传标签的确认：分别收集 3 个家系的血样，其中必须包括该家系中拟行 PGD 夫妇双方的血样，且至少 2 名先证者以及至少 2 名阴性对照血液样本。根据遗传诊断报告的变异位置设计引物，用自主研发的扩增方法验证和确认家族遗传标签。胚胎活检：所有胚胎行囊胚培养，D5/D6 形成囊胚且有少量细胞孵出时进行活检，取极少量滋养层细胞于微量 PBS 中待扩增。胚胎植入前诊断：在采用特殊单细胞扩增 protocol 之后获得的单细胞全基因组 DNA 底物，一方面采用自主研发的扩增方法来诊断遗传疾病标签，一方面利用剩余底物进行二代测序的建库操作，进行 0.2x 覆盖率的全基因组深度测序，从而获得染色体整倍体异常和局部缺失异常等诊断。最后选择不携带致病基因且染色体平衡的胚胎进行移植。

结果 （1）SBMA 病例在第一个 PGD 周期中，共检测 4 枚胚胎，其中 1 枚未携带致病基因，但其存在染色体异常，因此本周期无可移植胚胎；在第二个 PGD 周期总共检测的 6 枚胚胎中，3 枚胚胎未携带致病基因且染色体未检出异常，可行移植。目前已移植其中一枚胚胎，妊娠 16+ 周流产。

（2）SCA I 病例第一个 PGD 周期检测的 6 枚胚胎中，2 枚胚胎未携带致病基因，但其中一枚染色体异常，另一枚测序信号异常染色体拷贝数情况不明，因此无可移植胚胎；在第二个 PGD 周期，6 枚胚胎中 3 枚未携带致病基因且染色体未检出异常，可移植。目前待移植。（3）SCA III 病例在 2 个 PGD 周期总共检测的 7 枚胚胎中均未有可移植胚胎。

结论 改良扩增法针对动态突变的 CAG 拷贝数变异的检测效果达到预期，结合 PGD 技术对诊疗遗传性运动神经系统变异性疾病如 SBMA、SCA1 具有重要意义和临床应用价值。

PU-624

细菌人工染色体微珠技术（BoBs）用于非整倍体和微缺失产前诊断的临床价值研究

王颖
福州市第一医院

目的 以染色体核型分析作为金标准，同时评价 BoBs 技术用于非整倍体和微缺失产前诊断的效能。

方法 2017 年 7 月至 2018 年 6 月在福州市第一医院同时接受 BoBs 和染色体核型检测的 193 例孕妇作为研究对象。根据检测结果进行统计学分析。

结果 193 例孕妇平均年龄 31.2 ± 5.3 岁（18~44 岁），检测时间 18~29 周，193 份送检样本中，97.4% 为羊水样本，2.6% 为培养细胞样本。染色体核型分析检出 21 例胎儿染色体异常，异常率为 10.8%。21 例染色体异常胎儿中，3 例为 13-三体综合征，发生率为 1.5%；2 例为 18-三体综合征，发生率为 1.0%；9 例为 21-三体综合征，发生率为 4.7%；7 例为性染色体非整倍体，发生率为 3.6%。BoBs 检出 23 例胎儿染色体异常，异常率为 11.9%。23 例染色体异常胎儿中，3 例为 13-三体综合征、2 例为 18-三体综合征、9 例为 21-三体综合征、7 例为性染色体非整倍体，与染色体核型分析检出结果一致性为 100%，未检出假阳性或假阴性样本。除染色体核型分析检出的染色体异常结果外，BoBs 还在 2 例高风险样本中检出 22q11.2 微缺失综合征。

结论 BoBs 技术是一种敏感、快速、可靠的检测常见非整倍体和微缺失的产前诊断技术；其可代替染色体核型分析用于常见非整倍体检测，并可作为染色体核型分析的有效补充用于染色体微缺失诊断。

PU-625

22q11.2 微缺失综合征产前临床表型的分析

罗晓辉 胡蓉 周伟宁 黄伟伟 梁杰 卢建
广东省妇幼保健院医学遗传中心

目的 探讨产前诊断 22q11.2 微缺失综合征（22q11.2DS）的病例的不同临床表型，进一步提高对该疾病的认识。

方法 收集 2016 年 1 月-2018 年 12 月我院医学遗传中心因产前筛查高风险而就诊，应用染色体微阵列技术（CMA）确诊的 22q11.2 缺失综合征病例，统计分析其临床表现。

结果 1465 例产前筛查高风险病例中 22 例（1.5%）确诊为 22q11.2 微缺失综合征（22q11.2DS），其中心脏超声结构异常 13 例（59.09%），心脏结构异常合并腭裂 1 例（4.55%），足内翻 4 例（18.18%），肾脏超声异常 3 例（13.64%），胎儿发育迟缓并且唐氏筛查高风险 1 例（4.55%）；22 例 22q11.2DS 中 I 型 19 例（66.36%），II 型 3 例（13.64%）。

结论 本研究发现 22q11.2 微缺失综合征病例以内翻足为突出临床表现，仅次于心脏畸形，专科医生应当重视以足内翻为临床表型的 22q11.2DS 产前诊断病例。

PU-626

Investigation of 22q11 variations using chromosome microarray in thirteen cases of congenital heart disease

黄曙方 李萍 吴岳恒 夏宇 王永化 庄建
Guangdong Provincial People's Hospital

Objective We describe 7 postnatal cases and 6 fetuses with microdeletions or microduplications, confirmed using chromosome microarray (CMA), in the distal 22q11 region.

Methods We tested 208 congenital heart disease (CHD) cases with routine G-band karyotype after umbilical cord blood cells or peripheral blood culture and with CMA for fine mapping of the aberrant region. Two family members were screened using CMA and G-band karyotype analysis.

Results There were 12 cases with microdeletions and one with microduplications in 22q11.2. All microdeletions had breakpoints in the low-copy repeat (LCR) A-D region, but one microduplications in the F-G region. Of the former 12 cases, only two were atypical and in the LCR22 C-D region. We summarized these 13 cases.

Conclusion Subjects with variations had a broad spectrum of clinical phenotypes, even among families and data suggest a new approach for genetic counseling and prenatal diagnosis of CHD as well as a theoretical basis for exploring the pathogenesis of CHD.

PU-627

染色体微阵列（CMA）产前诊断胎儿 Xp11.22 微重复综合征

罗晓辉 胡蓉 黄伟伟 卢建
广东省妇幼保健院

目的 对产前超声检查中发现的 1 例异位肾并马蹄肾胎儿进行分子细胞遗传学分析, 探讨其临床表型和致病基因, 为产前诊断及评估其家庭的再发风险提供依据。

方法 对胎儿脐血和胎儿双亲外周血行 G 显带常规染色体分析, 染色体微阵列 (Chromosomal Microarray Analysis, CMA) 对胎儿脐血及胎儿双亲外周血行全基因组扫描分析, 以明确胎儿基因组变异来源。

结果 CMA 结果显示胎儿基因组中存在 Xp^{11.22} 微重复, 大小约 1.0Mb, 与胎儿母亲基因组存在一致区域的微重复, 涉及 *SMC1A*, *HUWE1*, *PHF8* 等基因, 且与 Xp11.22 微重复综合征表型高度相关。

结论 Xp^{11.22} 微重复综合征存在不完全外显及表现度差异, 产前咨询应结合 CMA 和染色体核型分析。

PU-628

多次异常妊娠再生育指导病例一例

湛燕 冯宗辉
怀化市妇幼保健院

1、对有异常妊娠史孕妇都是高风险人群, 不管是第几次妊娠, 年龄多大, 都应该选择产前诊断。2、虽然羊水及脐血穿刺行染色体核型分析技术是细胞遗传学产前诊断的金标准, 但对于有不良妊娠史的孕妇应结合芯片检测, CMA 具有更高的分辨率和敏感性, 还能发现额外的、有临床意义的基因组 CNV, 尤其是对于产前超声发现胎儿结构异常者, CMA 是目前最有效的遗传学检测方

法。但值得注意的是 CMA 检测可能会发现 VOUS，需要对父母样本进行检测并辅以家系综合分析，对胎儿结果进行更合理的解读，那么检测前与孕妇及家属的沟通尤为重要。

PU-629

染色体基因组芯片分析在超声异常胎儿产前遗传学诊断中的应用

梁思颖
青岛妇女儿童医院

目的 应用染色体基因组芯片分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 技术对超声异常胎儿进行检测，对检测结果进行统计、分析，探讨产前超声异常与胎儿基因组水平异常的关联性，评价染色体基因组芯片分析技术的应用价值。

方法 产前超声异常的胎儿 510 例，经孕妇知情同意后，抽取羊水或留取引产胎儿组织进行染色体基因组芯片分析，对检测结果进行分组统计及危险因素分析。

结果 510 例超声异常胎儿中 CMA 异常检出率为 17.8%，其中非整倍体异常 (Aneuploidy) 检出率为 6.47%，致病性 CNVs (Pathogenetic CNVs, PCNVs) 检出率为 10.98%，致病性杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 检出率为 0.39%。根据超声异常的类型分组，单纯软指标及羊水量异常组、单纯结构异常组及混合组 CMA 异常检出率分别为 9.6%、18.2%及 26.8%，具有统计学差异且呈上升趋势；根据超声异常的数量分组，携带单项异常组、两项组、三项组及四项以上组，CMA 异常检出率分别为 14.9%、20.0%、27.8%及 37.5%，具有统计学差异且呈上升趋势。对 CMA 异常检出率、非整倍体检出率及致病性 CNV 检出率进行逻辑回归分析，结果显示，存在脉络丛囊肿、胎死宫内、鼻骨缺失或发育不良、积液或水肿、心血管系统畸形、颅脑或神经系统畸形、腹腔及消化系统畸形为胎儿患有非整倍体异常的独立风险因素；存在宫内生长受限是胎儿携带致病性 CNV 的风险因素；存在多类或多项超声异常是胎儿患有非整倍体异常的独立风险因素。

结论 胎儿检出多类或多项超声异常可显著增加其携带染色体异常的风险；致病性 CNV 在超声异常胎儿中的检出率更高，但与超声异常类型的关联性不显著。CMA 能显著提高超声异常胎儿产前遗传学诊断阳性率，对于超声异常胎儿应进一步推广 CMA 的应用。

PU-630

1 例真两性畸形胎儿的产前诊断

施丹华 张玉鑫 周颖 闫露露 毛倩倩 李海波
宁波市妇女儿童医院

目的 明确 1 例无创产前检测 (NIPT) 提示性染色体异常胎儿的遗传学病因。

方法 对胎儿羊水细胞进行 G 显带核型分析、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测和染色体微阵列分析 (chromosome microarray analysis, CMA)，同时结合胎儿外生殖器多普勒超声结果。并进一步结合胎儿父母及哥哥的外周血遗传分析进行家系验证。

结果 核型分析提示胎儿为：46,XX；CMA 则显示胎儿染色体区域 Xp22.33 存在 850Kb 的 DNA 片段缺失，且存在包含 SRY 基因 Yp11.31p11.2 染色体片段；超声提示胎儿为男性；FISH 检测提示：包含 SRY 基因的探针插入到染色体 Xp22 区段。

结论 明确了这例真两性畸形胎儿遗传学病因，核型分析、FISH、CMA 等技术的联合使用，有助于得出精准的产前诊断结果，准确指导妊娠具有重要的意义。

PU-631

超声诊断胎盘畸胎瘤病例报道及文献复习

袁婷婷 李志华 彭娟 陈敏 丁丽娜
广州医科大学附属第三医院

目的 通过病例报道探讨胎盘畸胎瘤发生机制、超声表现、病理诊断及鉴别诊断、生物学行为及预后。

方法 对一例胎盘畸胎瘤病例进行超声影像及临床病理学分析，并回顾分析相关医学文献。

结果 30 岁女性患者，在孕 33+周时超声发现胎盘子面异常回声，初步诊断为胎盘畸胎瘤；行 MRI 检查提示胎盘畸胎瘤可能。新生儿 40+1 周阴道分娩，无异常；肉眼观察胎盘边缘可见一光滑椭圆形的被覆皮肤结节，病理结果提示：成熟型囊性畸胎瘤。

结论 胎盘畸胎瘤是一种罕见的胎盘非滋养层良性肿瘤。目前胎盘畸胎瘤的起源尚不明确，较为流行的说法是胚胎生殖细胞的异常迁移。该疾病无明显临床症状，对孕妇及胎儿无不良影响，预后良好，无相关并发症。超声与核磁共振两者联合诊断对产前明确瘤体性质起着重要作用，确诊主要依靠产后病理检查。

PU-632

一例智力发育障碍伴面部畸形和上睑下垂家系的 BRPF1 基因突变分析

宋宇岑 陈义兵
郑州大学第一附属医院

目的 对 1 例智力发育障碍伴面部畸形和上睑下垂家系的 BRPF1 基因突变进行分析，为该家系提供遗传咨询及产前诊断提供分子依据。

方法 回顾性分析 1 例患儿的临床资料。提取患儿及父母外周血 DNA 标本，通过应用外显子捕获测序技术检测致病突变，并对检测到的突变进行二代测序。

结果 先证者为中国男性患儿，以先天性甲状腺功能减退症为首发症状，主要临床表现为眼间距过远，鼻梁塌陷，智力障碍，全面性发育迟缓，运动发育延迟，喉喘鸣等。二代测序结果示患儿 BRPF1 基因存在可疑性致病突变，该患儿 BRPF1 基因为 c.1218C>A 杂合突变。

结论 本文报道了一例新的遗传性 BRPF1 基因突变案例，丰富了 BRPF1 基因突变谱。

PU-633

6 号染色体 UPD 导致 NIPS 结果与羊水染色体分析结果不一致 1 例

祝茜
四川大学华西第二医院

6 号染色体母源性单亲二倍体 (UPD (6) mat) 非常罕见，文献报道其主要临床表型为胎儿宫内发育迟缓 (IUGR) 和早产，个案报道还可能合并胎儿外阴性别不明。6 号染色体父源性单亲二倍体则与暂时性新生儿糖尿病有关。我们报道的这例孕妇其胎儿除 IUGR 和早产外，还存在先天性心脏病。简要病史：孕妇 37 岁，G5P1+3，自然流产 3 次，因高龄孕 17+2 周至我院行无创产前筛查 (NIPS)，NIPS 结果提示 Chr6+ (Chr6z 9.12)。孕 20+6 周于我院行羊水染色体微阵列分析 (Affymetrix CytoScan 750K_Array)，结果提示 1、未发现染色体数目异常及明确致病性拷贝数

变异 (CNVs) : 2、杂合性缺失 (AOH, 拷贝数: $\times 2$) arr[GRCh37]6p25.3p11.1(203877_58726706) hmz (58523kb), arr[GRCh37]6q11.1q27(61972917_170896644) hmz (108924kb)。胎儿染色体结果经与胎儿生物学父母样本检测数据比对分析后提示, 6 号染色体为母源性单亲源二体。经过临床咨询, 孕妇及家属慎重考虑后选择继续妊娠。孕晚期胎儿出现严重的宫内生长受限, 该孕妇于孕 34 周早产一活女婴, 身长 35cm, 体重 1.2kg, 外观未见明显畸形, 超声提示患儿先天性心脏病(室间隔缺损, 房间隔缺损, 卵圆孔未闭, 冠状动脉瘘), 于外院新生儿科就诊治疗。

UPD 的产生机制主要有三体自救、单体复制及配子互补等, 此病例出现 NIPS 与产前诊断结果不一致的原因可能为胎盘局限性嵌合 (CPM) 及 6 号染色体三体自救。NIPS 检测的孕妇外周血中的胎儿游离 DNA 来自胎盘凋亡细胞。若异常的合子三体自救不完全, 则可能出现部分胎盘细胞和胎儿细胞的染色体不一致, 即胎盘局限性嵌合 (CPM), 局限在胎盘的异常三体细胞释放游离 DNA 使 NIPS 结果提示异常; 三体自救时如丢失染色体异常, 则导致细胞内的染色体均来自同一亲本, 即单亲二倍体的发生。因此, 对 NIPS 提示异常且超声提示胎儿宫内生长受限, 应用染色体微阵列分析技术对于提高产前诊断的染色体疾病检出率, 明确遗传学病因具有十分重要的作用。

PU-634

胎盘绒毛膜血管瘤的超声诊断及妊娠结局追踪随访

袁婷婷 李志华 陈敏 李南 曹定娅 翦薇 陈菲 彭娟
广州医科大学附属第三医院

目的 探讨彩色多普勒超声(CDFI)对妊娠合并胎盘绒毛膜血管瘤的诊断价值, 并探讨对母胎结局的影响。

方法 对 2012 年 1 月至 2019 年 3 月我院超声发现的 26 例胎盘绒毛膜血管瘤的超声表现及妊娠结局做回顾性分析。

结果 26 例病例孕妇平均年龄 31 岁, 发现超声异常平均孕周为 22 周, 均发生于胎盘子面, 大多为类圆形混合回声光团, 靠近脐带插入点, 可探及丰富血流信号。孤立血管瘤表现 18 例, 合并胎儿心脏增大及可疑胎儿贫血 2 例, 合并室间隔缺损及心包积液 1 例, 合并水肿胎 1 例, 合并羊水过少及胎儿生长受限 1 例, 合并羊水过多 5 例, 其中 1 例同时合并心脏增大及胎儿生长受限。5 例接受了介入性产前诊断, 其中 1 例为 21 三体, 其余 4 例染色体核型无异常。足月产 9 例, 早产 6 例, 引产 4 例, 失访 6 例, 妊娠状态 1 例; 合并胎膜早破 3 例, 妊娠期糖尿病 2 例, 子痫前期 1 例等不良产科并发症; 2 例婴儿出生后发现皮肤血管瘤, 但无不良影响。

结论 胎盘绒毛膜血管瘤是一种最常见的胎盘良性肿瘤, CDFI 是最有效的产前诊断手段, 瘤体越大对母婴影响越大, 宫内输血治疗可以缓解胎儿贫血症状, 而激光消融方法是较无水乙醇注射治疗更常用的治疗方式。

PU-635

反应停“老药新用”致胎儿海豹肢畸形一例

琚端 张颖 李晓洲 史云芳 李岩
天津医科大学总医院

目的 初步探讨反应停“老药新用”现状、在育龄女性中使用的致畸风险以及预防。

方法 通过对一例因因怀孕期间服用反应停治疗白塞病导致胎儿海豹肢畸形进行病例报道。

结果 通过超声影像学检查产前诊断海豹肢畸形一例, 通过病例分析证实胎儿畸形系孕期服用反应停导致。

结论 随着反应停在各个疾病领域越来越广泛的使用, 此类严重致畸药物的使用应遵循严格的处方流程管理制度。医务工作人员在对育龄女性用药上一定要严格谨慎, 做到充分告知、宣传和监测, 避免悲剧重演。

PU-636

Chromosomal microarray analysis in fetuses with cardiovascular problems

王小艳 张成成 刘凌俊 宋婕萍

Hubei Provincial Maternal and Child Health Care Hospital

Objectives With the development of testing technology for prenatal diagnosis, and the consciousness of eugenics of people, more and more problematic test results for prenatal diagnosis of pregnant women are associated with genetic abnormalities. Admitting that identifying the inherited pathogenic factors for fetal dysplasia is important, though, it is difficult to balance between the expensive cost of detection and the necessity of genetic testing. Here, we present to you that the use of chromosome microarray (CMA) can increase the genetic diagnostic yield for cardiovascular problems by about 13%. The objective of this study was to evaluate the value of CMA after the prenatal diagnosis of cardiovascular problems.

Methods We collected data on all cases of cardiovascular problems that had been explored using CMAs from April 2017 to March 2019.

Results A total of 348 fetuses were included and 22 copy number variations (CNVs), 8 trisomy 21 syndrome, 11 Edwards' syndrome, 1 chimeric 16 trisomy and 1 chimeric turner were reported. Among all the CNVs, 12 were considered to be pathogenic; 3 were considered to be unknown significance; 5 were considered to be likely pathogenic; 2 were considered to be benign variants. The anomaly detection rate was 9% overall but ranged from 0% to 11% as a function of the cardiovascular problems in question.

Conclusions It makes a point of chromosomal microarray analysis when diagnosed with cardiovascular problems in fetus, even with normal G banding detection.

PU-637

Prenatal diagnosis of an X-linked L1CAM gene mutation hydrocephalus fetus

王红丹 郭梁洁 廖世秀

Henan Provincial People's Hospital

Objective In order to provide genetic counseling and prenatal diagnosis for the patient, the amniotic fluid cells of hydrocephalus fetus were genetically tested for finding the genetics etiology of the hydrocephalus fetus.

Methods Chromosome karyotype analysis, aCGH detection and whole exome sequence (WES) were done using the fetal amniotic fluid cells.

Results The results of chromosome karyotype of the hydrocephalus fetus was 46, XY and aCGH test showed no >400kb duplication or deletion. The results of WES showed that L1CAM gene located in X chromosome had a mutation of c. 1904G > A and was a novel nonsense half zygote mutation. The mother was a carrier.

Conclusion Through searching related databases and predicting gene function, the nonsense mutation of c.1904G>A in L1CAM gene may be the genetics etiology of fetal hydrocephalus.

PU-638

应用 QF-PCR 技术检测 151 例常见染色体非整倍体结果分析

钟国兴

惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 评价定量荧光 PCR(Quantitative fluorescent polymerase chain reaction,QF-PCR)技术在常见染色体非整倍体疾病中的检测价值。

方法 回顾性研究同时进行 QF-PCR 和染色体核型分析的 151 例 21,18,13 三体 and 性染色体异常羊水标本。

结果 QF-PCR 检测结果与核型分析结果完全一致。

结论 QF-PCR 能快速、准确的诊断 13、18、21、X 及 Y 染色体非整倍体数目异常,且对于嵌合体也有一定的提示作用,可以弥补核型分析结果分析时间长的不足。

PU-639

地中海贫血防控的高通量测序技术临床应用方案

朱宝生 贺静 张杰 章锦曼 曾小红 苏洁 李倩 靳婵婵

云南省第一人民医院

地中海贫血(简称地贫)是造成我国南方地区出生缺陷率高的,致死和致残的严重遗传病,治疗成本高昂。携带者筛查和高风险胎儿产前诊断是预防地贫的主要措施。由于人群中存在着下的珠蛋白基因突变的多样性,现有的地贫基因检测试剂盒无法检测少见的珠蛋白基因突变型,传统的防控工作流程复杂、检测成本高。本研究应用“用于同时检测地中海贫血基因突变型与缺失型的试剂盒及其应用”等新技术,经知情同意,对 4017 名孕早期和孕中期孕妇进行珠蛋白基因筛查,发现携带者,找出高风险胎儿进行产前基因诊断,合计确诊 12 例血红蛋白 H 病、中间型和重型 β 地贫基因型的胎儿,提供了遗传咨询和后续指导。在 2117 名有效随访的孕前或者孕期接受地贫筛查的妇女中,孩子出生后 3~6 个月随访均未发现上述重症地贫患儿。本防控方案经临床应用降低了 1/3 的地贫防控成本,平均约 297 元人民币做完一个家庭的地贫防控服务。

PU-640

羊水与脐血产前诊断结果不一致探讨及临床分析

赵登职¹ 廖世秀¹ 楚艳¹ 吴东¹ 王涛¹ 肖海¹ 杨艳丽¹ 刘慧芳¹ 王澈¹ 侯巧芳¹

1.河南省医学遗传研究所 2.河南省人民医院

3.郑州大学人民医院 4.河南省遗传性疾病功能基因重点实验室

目的 对羊水与脐血产前诊断结果不一致情况进行探讨,并随访妊娠结局。

方法 对一例高龄孕妇行羊膜腔穿刺术及脐静脉穿刺术,羊水及脐血分别进行染色体核型分析联合染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术进行产前诊断。

结果 羊水染色体核型及 CMA 分析为嵌合型 2 三体,脐血染色体核型及 CMA 分析正常,胎儿预后良好。

结论 胎儿羊水诊断出现嵌合时,需行脐静脉穿刺进一步明确诊断,并结合影像学和临床随访综合评估胎儿预后。

PU-641

拟行辅助生殖技术夫妇染色体核型情况分析

李晓洲 张颖
天津医科大学总医院

目的 分析拟行体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植 (IVF/ICSI-ET) 夫妇的染色体核型情况, 探讨染色体检查的必要性, 为患者遗传咨询以及辅助生殖技术的选择提供遗传学依据。

方法 选取于 1999 年 1 月~2015 年 12 月期间在天津医科大学总医院生殖医学中心接受 IVF/ICSI-ET 治疗的不孕不育患者 2 621 名, 记录其一般情况。其中男性患者 1 365 例, 女性患者 1 256 例。夫妇均行染色体检测者 1 247 对。利用 G 显带核型分析技术对拟行 IVF-ET/ICSI 的 2 621 例患者进行检测。以 2004 年 5 月第 1 版《医学遗传学》研究生教材中普通人群的染色体异常率和多态性率作为对照组^[1]。结果采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, $P=0.05$ 为检验水准。

结果 1. 2 621 例患者中检出染色体异常 71 例, 异常率为 2.71%, 显著高于普通人群的染色体异常率 0.5% ($P<0.0001$)。2. 1 365 例男性患者中检出染色体异常 35 例, 异常率为 2.56%; 1 256 例女性患者中检出染色体异常 36 例, 异常率为 2.87%, 二者均高于普通人群的染色体异常率 ($P<0.0001$)。男性患者染色体异常率与女性患者染色体异常率相比差异无统计学意义 ($P=0.634$)。

结论 1. 拟行 IVF/ICSI-ET 患者的染色体异常率高于普通人群的染色体异常率, 差异有统计学意义。2. 拟行 IVF/ICSI-ET 患者中精液浓度异常患者的染色体异常率与普通人群相比差异有统计学意义。精液浓度正常患者的染色体异常率与普通人群相比差异无统计学意义。3. 拟行辅助生殖技术患者中流产次数与夫妇染色体异常率无明显相关性。4. 拟行 IVF/ICSI-ET 患者的染色体多态性率高于普通人群的染色体多态性率, 差异有统计学意义。5. 拟行 IVF/ICSI-ET 前行夫妇染色体检查是非常必要的, 可以明确染色体是否正常, 有利于助孕方式及产前诊断技术的选择, 提高 IVF/ICSI-ET 的成功率, 最大限度避免染色体异常儿出生, 使患者获益最大化。

PU-642

调整中心特有的预期中位数对 NT 测量的质量监控和筛查效能的影响

丘文君 孔舒 潘倩莹 林琪茵 梁意 张敏聪 孙筱放
广州医科大学附属第三医院

目的 研究调整中心特有的颈部透明层厚度(NT)预期中位数对 NT 测量的质量监控和唐氏筛查效能的影响。

方法 回顾性收集 2013 年 4 月至 2016 年 12 月期间在广州医科大学附属第三医院进行孕早期 (11~13+6 周) 超声 NT 检查的 23446 例单胎妊娠者的结果, 分别用英国胎儿医学基金会 (FMF) 推荐的和中心特有的 NT 预期中位数评估 NT 测量的质量, 比较调整前后 NT-MoM 和似然比 (LR) 的数据分布, 以及筛查效能的变化。

结果 FMF 推荐的和中心特有的 NT 预期中位数计算的 NT-MoM, 在 11-13 周的中位数分别为 1.015 (1.007), 1.043 (0.998), 1.070 (1.003), $\log_{10}$ NT-MoM 的 SD 分别为 0.1071 (0.1067), 0.0962 (0.0949), 0.0914 (0.0914), 因此不同预期中位数估算的两个 NT 质控指标均在可接受范围内。FMF 和中心预期中位数推导得到的 $\log_{10}$ NT-MoM 配对 t 检验显示有显著差别 ($t = 466.94$, $P<0.05$)。12 周和 13 周似然比 (LR) 对数的概率密度曲线偏移向模拟对照曲线的右侧 (Kolmogorov-Smirnov 检验, $D+ = 0.0089936$, $P=0.1524$; $D+ = 3.9606e-05$, $P=1$), 调整 NT 中位数后概率密度曲线偏移得到纠正 ($D+ = 0.028019$, $P=4.336e-08$; $D+ = 0.014396$,

P=0.0223), 1:250 cutoff 时的 T21 假阳率降低 1.16%, 固定假阳性率 3%时的 T21 检出率增加 1.8%。

结论 使用中心特有的 NT 预期中位数在一定程度上改善筛查的效能, 但可能改变数据分布从而掩盖 NT 测量中出现的问题。

PU-643

A Case Report of False Negative Results of Non-invasive Prenatal Testing

陶子馨 杨芳

Division of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University

OBJECTIVE the technology of Non-invasive prenatal testing (NIPT) has been widely introduced to clinical prenatal testing. It's highly praised by its noninvasive method, excellent performance and economy. However, NIPT is still considered a screening test and invasive procedure such as amniocentesis or chorionic villus sampling and subsequent karyotyping is the gold standard diagnostic test. In order to make it better adapt to clinical practice, we present 3 case of NIPT testing negative but have adverse pregnancy outcomes, and analyze the cause and potential factors inducing false negative results.

METHODS and RESULTS In case 1, the patient went through karyotype analysis by amniocentesis, and got a result of (45, X). In case 2, the neonate with additional features (up-slanting palpebral fissures, flat nasal bridge) took the peripheral blood QF-PCR, and eventually diagnosed with trisomy 21. In case 3, the gravida terminated the pregnancy. By the tissue karyotype analysis of dead fetus, the fetus diagnosed with trisomy 21.

CONCLUSION NIPT still has limits in clinical practice. Reasons for false-negative NIPT result may include: confined placental mosaicism (mostly occur for 13 and 18 trisomy), borderline low fetal fraction, maternal copy number variants, technical issues, and others like vanishing twin, obese. This suggests that we should fully informed the limits of NIPT when it is introduced, and pay close attention to the follow up even the result is negative.

PU-644

染色体核型分析及 array CGH 在先天性心脏病胎儿产前诊断中的应用

楚艳¹ 廖世秀¹ 吴东¹ 杨科¹ 时伟丽¹ 侯巧芳¹ 祁娜¹ 郭梁洁¹ 张梦汀¹ 何淼¹ 刘慧芳¹ 赵登职¹

1.河南省医学遗传研究所 2.河南省人民医院

3.郑州大学人民医院 4.河南省遗传性疾病功能基因重点实验室

目的 探讨染色体核型分析及微阵列芯片比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, array CGH)对于超声提示先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 胎儿的产前诊断的价值。

方法 对 135 例超声心动图检查提示为 CHD 的胎儿样本进行染色体核型分析, 同时进行 array CGH 检测。

结果 在 135 例胎儿的样本中, 共发现 14 例(10.4%)异常核型, 其中染色体数目异常 13 例(9.6%), 结构异常 45 例(0.07%)。Array CGH 共检出 13 例染色体非整倍体, 12 例微缺失或微重复, 检出率为 18.5%。

结论 array CGH 技术可将胎儿 CHD 的遗传学病因检出率提高 8.1%，额外发现部分致病性拷贝数变异；推荐在产前诊断的 CHD 胎儿中应用 array CGH 技术作为常规分子诊断方法，更有助于遗传咨询中正确评估胎儿的预后。

PU-645

串联质谱技术检测羊水中代谢物在甲基丙二酸血症产前诊断中的价值

王彦云
南京市妇幼保健院

目的 探讨串联质谱技术检测羊水中丙酰基肉碱在甲基丙二酸血症产前诊断中的价值。

方法 收集 16-28W 孕妇羊水样本并制备成羊水滤纸片样本，进一步采用非衍生化串联质谱方法定量检测样本中丙酰基肉碱、乙酰基肉碱和游离肉碱水平，对疑似阳性的胎儿进行 MMA 基因诊断。

结果 共有 730 例孕妇自愿要求完善羊膜腔穿刺检测。其中有 710 例为对照组，初步制定本室相应指标的参考区间（C3: 0.07-0.64 $\mu\text{mol/L}$ ；C3/C0: 0.01-0.07；C3/C2: 0.08-0.45）；另外 20 例为病例组，其中 2 例羊水中 C3、C3/C0、C3/C2 检测值明显高于参考区间，通过基因检测明确诊断该胎儿为 MMA。质谱检测结果与基因检测结果符合率为 100%。

结论 MS/MS 技术检测羊水中 C3、C3/C0、C3/C2 的水平可用于 MMA 的产前诊断，其中 C3 和 C3/C0 的区分度最好，C3/C2 区分度最差。

PU-646

一例 NIPT 假阴性病例分享

徐迹
深圳市第二人民医院

据统计，2018 年深圳地区内 NIPT 的检测已经覆盖本市 90% 孕妇。随着 NIPT 技术的普及应用，作为深圳首家自行独立完成该检测全流程的综合性医院，在 2018 年检出一例 21 三体假阴性病例，就检测过程、产前诊断流程及后续引产样本验证流程进行综合的病例分享及文献复习。

PU-647

一例死胎的染色体微阵列分析

陈艺青 罗艳敏
中山大学附属第一医院

目的 对 1 例孕 23+4 周死胎进行染色体微阵列分析，并探讨遗传学因素与表型的关系。

方法 取引产胎儿皮肤组织在 CytoScan HD (Affymetrix, USA) 平台上行单核苷酸多态性(SNP)微阵列分析。

结果 死胎皮肤 CMA 提示：22q13.1q13.33 $\times$ 2 hmz, 11.646Mb。可能为血缘一致性或 22 号染色体单亲二体。既往有文献报道该区段覆盖区域的微缺失患儿呈现整体发育迟缓及特殊面容的表现，而 22 号染色体单亲二体的表型效应尚未明确。本例胎儿出现 FGR 及全身水肿与该区段覆盖基因表达异常相关性值得探讨。

结论 染色体微阵列分析可探索 FGR 及不明原因胎儿水肿的病因，为遗传咨询提供帮助。

PU-648

1 例 Pallister-Killian 综合征的产前诊断

董兴盛
中山市博爱医院

目的 Pallister-Killian 综合征(Pallister-Killian syndrome,PKS)是一种很罕见的染色体遗传病,由于嵌合 12p 四体细胞所导致,其临床表型变异较大,可累及多个系统,主要症状为智力低下、生长发育迟缓、肌张力低、癫痫及特殊面容等。本研究对 1 例骶尾骨发育异常的胎儿进行产前诊断,探讨联合多种检测方法诊断胎儿 PKS 的应用价值。

方法 孕妇,年龄 32 岁,孕 22 周时超声发现胎儿骶尾骨发育异常,进行脐静脉穿刺术采集胎儿脐血进行染色体核型分析和 SNP array 基因组拷贝数变异分析。孕 26 周时孕妇再次进行羊膜腔穿刺采集胎儿羊水进行染色体核型分析和羊水细胞间期核 FISH。

结果 胎儿羊水及脐血染色体 G 显带核型结果均为 46,XY。脐血 SNP array 结果显示 12 号染色体整个短臂发生重复,表示为 arr[hg19]12p13.33p11.1(173,786-34,835,641)×2.83。羊水细胞间期核 FISH 结果为 nuc ish (12p)x4,(12q)x2[66]/(12p,12q)x2[34]。综合上述结果,胎儿诊断为 PKS。

结论 PKS 因 12p 四体细胞具有特殊的遗传学特征,仅通过常规染色体核型分析产前诊断相对困难,可联合应用 SNP array 和 FISH 等多种检测方法进行诊断。

PU-649

一例 17q11.2 微缺失综合征合并 CARL 基因突变孕妇的产前诊断病例

王晓聪 杨芳
南方医科大学南方医院

目的 对一例神经纤维瘤病(表现为面部发育异常、右手大拇指杵状指,全身皮肤丘疹咖啡斑、智力稍差)且伴有血小板异常增高(820×10⁹/L)的妊娠中期孕妇进行细胞及分子遗传学分析,明确其可能的遗传学病因以及对胎儿产前诊断。

方法 对孕妇行血常规、肝肾功能等检验分析,彩色多普勒多器官探查,常规 G 显带染色体微阵列芯片检测分析孕妇及胎儿染色体核型及基因组染色体拷贝数变异。

结果 孕妇肝内实性稍强回声,考虑血管瘤可能;脾大,多次产检提示胎儿生长发育未见明显异常。孕妇外周血染色体检查提示 46,XX,外周血 SNP 微阵列芯片检查提示 17q11.2 杂合缺失,缺失片段大小 1.37Mb,外周血骨髓增殖性肿瘤相关基因突变检测提示 CARL(exon9) L385fs*47 位点突变。孕妇骨髓染色体核型为 46,XX,骨髓 JAK2 基因外显子 12 及 13 未监测到突变,CARL 基因检查结果未出。胎儿羊水染色体检查提示 46,XN,9qh+,SNP 微阵列芯片检查未见异常。

结论 孕妇本人染色体 SNP 微阵列芯片提示 17q11.2 杂合缺失,结合其临床表现及体征,考虑为神经纤维瘤 1 型(NF1),其胎儿羊水细胞未见染色体 17q11.2 区段微缺失,产检 B 超胎儿未见明显结构异常,建议继续妊娠动态观察。

PU-650

医学外显子测序诊断连续两次妊娠 Noonan 综合征病例报道

袁婷婷¹ 李志华¹ 谢亦农¹ 丁雅青² 张慧敏¹ 孔舒¹
1.广州医科大学附属第三医院 2.广州嘉检医学检测有限公司

目的 通过该病例报道探讨医学外显子测序在胎儿水肿综合征产前诊断中的应用价值。

方法 对连续两次妊娠胎儿水肿综合征孕妇的第二胎胎儿的羊水进行染色体、基因芯片及外显子测序分析，以探讨该孕妇多次孕育胎儿水肿综合征的发生原因。

结果 该孕妇为 24 岁女性患者，曾于 2016 年孕 32 周出现死胎合并胎儿水肿综合征（夫妻双方均无地贫基因携带）；2018 年孕 26 周我院超声发现胎儿水肿综合征，表现为皮下水肿，双侧胸腔积液，少量腹水，MCA-PSV 正常，行羊水染色体核型分析及基因芯片检测未发现异常，羊水医学外显子检测到 PTPN11 基因（chr12: 112926890）杂合变异 c.1510A>G (p.M504V)，验证实验证实该变异遗传自送检者的父亲（杂合状态），而该父亲除身材矮小（身高 155cm）外无其他颈蹼、先心等异常表型，p.M504 变异位于 PTP 功能域，这是 Noonan 综合征的一个热点区域 (PMID: 29703613)，这个罕见的错义变异在多个 Noonan 综合征的相关临床病例中被报道过。然而该病例遗传自除身材矮小外几乎无其他异常表型的父亲则非常罕见。

结论 水肿综合征病因复杂，而 Noonan 综合征为导致该病例两次水肿胎的原因，遗传方式为常显（AD），再次妊娠建议行 PGD 受孕。

PU-651

外显子测序诊断连续三次妊娠胎儿运动不能畸形序列征病例报道

丁丽娜¹ 李志华¹ 谢亦农¹ 袁婷婷¹ 隋珍² 高晓红² 刘洪洲³ 张慧敏¹ 孔舒¹
1.广州医科大学附属第三医院 2.广东祈福医院有限公司妇产科
3.广州金域医学检验集团股份有限公司

目的 通过该病例报道探讨胎儿运动不能综合征的临床表型及基因诊断。

方法 对连续三次妊娠多发畸形孕妇的第三胎胎儿的羊水、胎儿皮肤组织及夫妻双方进行染色体、基因芯片及外显子测序分析，以探讨多次多发畸形的发生原因。

结果 该孕妇 2015 年孕 24 周外院超声诊断胎儿水肿综合征，胃泡未显示，左足内翻；2016 年孕 23 周外院诊断胎儿胃泡未显示、双足内翻、心脏左移不排除膈疝；2017 年孕 25 周我院超声提示胎儿水肿综合征，可疑左肺缺如，胃泡较小，左足内翻并可疑右足摇椅足；曾在我院行羊水染色体核型及基因芯片分析均未发现明显异常；后在外院引产后行胎儿皮肤组织外显子测序检测，发现胎儿为 MUSK 基因双重杂合子（9q31 Exon7, c.790C>T, p.(Arg264*)和 9q31, Exon3, c.296 G>T, p.(Cys99Phe)），分别遗传自表型正常的父母。

结论 MUSK 基因如发生变异可引起乙酰胆碱受体缺乏相关的先天性肌无力综合征 9 型和胎儿运动不能畸形序列征，均以常染色体隐性遗传病方式遗传，再次妊娠建议行 PGD 受孕或行早孕期产前诊断。

PU-652

染色体微阵列分析技术在不明原因神经发育障碍性疾病患儿中的应用

邵晨 闫冬梅 王艳娟 赵亚丽 杨舒婷 王志伟 刘双 仝娇 王雷雷
扬州大学医学院附属连云港市妇幼保健院

目的 探讨染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 技术在神经发育障碍性疾病患儿遗传学诊断中的临床应用价值。

方法 收集 2016 年 3 月至 2018 年 8 月来连云港市妇幼保健院就诊的神经发育障碍性疾病患儿 114 例, 进行 CMA 检测, 用 ChAS v3.0 软件分析。CMA 分析发现的染色体拷贝数变异 (chromosome copy number variations, CNVs), 进一步通过多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 进行验证。

结果 所有样本的检测成功率为 100%, 93 例患儿未见明显染色体异常, 21 例 (18.4%, 21/114) 患儿检测到染色体拷贝数变异, 其中病理性变异 14 例 (14/114, 12.3%), 可能致病的变异 1 例 (1/114, 0.8%), 临床意义未知的变异 6 例 (6/114, 5.3%)。14 个致病性 CNVs 包括 14 个微缺失 (14q11.2、15q11.2q13.1、10q26.13q26.3、5p15.33p13.3、15q11.2q13.1、1q21.1q21.2、6p22.3、7q11.23、8p23.3p23.1、1q21.1q21.2、Xp22.33p11.23、Xq21.1q28、9q34.3、7q11.23) 和 5 个微重复 (14q32.33、9q34.12q34.3、2q36.3q37.3、8q24.23q24.3、Xq11.2q12) 检出率达 12.3%。MLPA 技术进一步证实了上述发现。

结论 CMA 检查可及时发现神经发育障碍性疾病患儿染色体异常, 同时能够检测出常规染色体核型分析无法发现的大量微缺失或重复, 在检测的敏感性、特异性、可靠性等方面得到很大提高。在不明原因神经发育障碍性疾病患儿中的遗传学诊断中具有较高的临床应用价值。

PU-653

GJB2 基因显性突变致聋家系的基因检测与临床表型分析

项延包 唐少华
温州市中心医院

目的 对两个常染色体显性遗传耳聋家系进行临床表型分析及基因突变检测, 并对有生育需求的耳聋家系进行产前诊断。

方法 收集两个耳聋家系成员外周血样本及临床资料, 运用 PCR 产物直接测序技术对家系所有成员进行 GJB2、GJB3、SLC26A4、线粒体 12S rRNA4 个耳聋相关基因检测, 明确耳聋致病突变; 结合 STR 位点分析方法排除产前诊断中胎儿 DNA 受母体基因组的污染。

结果 家系 1 先证者为 GJB2 c.34G>T 杂合突变, 临床表型为先天性进展性的极重度性感音神经性耳聋; 妻子为线粒体 m.1555A>G 突变, 其子为 GJB2 c.34G>T 杂合突变复合线粒体 m.1555A>G 突变。家系 2 先证者为 GJB2 c.187G>T 杂合突变, 临床表型同为先天性进展性的极重度性感音神经性耳聋; 丈夫为 c.109G>A/c.235delC 复合杂合突变, 产前诊断结果显示胎儿为 c.235delC 杂合突变携带者。

结论 c.187G>T 和 c.34G>T 同为 GJB2 基因上的显性突变, 两种突变均可导致进展性的中度至极重度性感音神经性耳聋; 本研究的 GJB2 c.34G>T 复合线粒体 m.1555A>G 突变为临床的双基因致聋模式提供了遗传学理论基础。

PU-654

Application of BoBs in prenatal diagnosis of x-linked ichthyosis

刘晓丹

Jiaxing Maternity and Child Health Hospital

Objective To investigate the feasibility of bacs-on-beads technology in the prenatal diagnosis of X-linked ichthyosis (XLI).

Methods X-linked ichthyosis (XLI) is a metabolic disease with steroid sulfate esterase deficiency, usually occurring at or shortly after birth. The STS gene encoding steroid sulfate esterase is located on the short arm of the X chromosome, and STS deletion or mutation can lead to the development of the disease. In this study, 9506 cases of pregnant women for prenatal BoBs test to rule out five kinds of common chromosome aneuploidy abnormality and 9 kinds of microdeletion syndrome, at the same time, check out the 18 cases were located in Xp22.31 microdeletion, the missing pieces contain the STS gene, using SNP - array technology for further validation Xp22.31 microdeletion cases, the size of the lack of clear micro fragments at the same time.

Results The detected cases were verified by SNP-array, and the deletion was confirmed to be located at Xp22.31. By comparison, it was found that the deletion fragment contained the STS gene, which was consistent with the BoBs result.

Conclusion BoBs is a reliable technique for XLI molecular diagnosis and prenatal diagnosis.

PU-655

孕中期与孕晚期羊水细胞培养方法的差异性研究

闫梅 陈佛兰 叶建祥

惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 :探讨孕中期与孕晚期羊水细胞培养方法的差异性并进行比较

方法 2218 例孕中期的孕妇采用直接离心, 接种, 85 例孕晚期孕妇的羊水细胞直接离心接种一周后, 采用换下上液再次重新接种方法, 然后相同的方法进行传代, 收获, 滴片, 显带进行染色体核型分析.

结果 2218 例孕中期羊水培养成功 2217 例, 培养成功率 99.9%, 85 例孕晚期羊水细胞培养成功 84 例, 培养成功率 98.8%, 发现 7 例异常核型, 21 三体 2 例, 18 三体一例, 4 例易位, 异常发生率 8.2%。

结论 对孕晚期的羊水培养方法进行改进, 仍能获得满意的染色体核型进行产前诊断, 对错过最佳时期进行产前诊断的孕妇进行有效的补救。

PU-656

应用全外显子组测序产前诊断 Bardet-Biedl 综合征

王德刚 董兴盛 江陵

中山市博爱医院

目的 Bardet-Biedl 综合征 (Bardet-Biedl syndmme, BBS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 临床表现可累计全身多个系统, 以六大主要症状为特征: 视网膜变性、肥胖、肾脏异常、多指 (趾)、生殖腺发育不全和智力低下。本研究通过全外显子组测序对疑似 Bardet-biedl 综合征的胎儿进行产前诊断, 探索临床罕见胎儿疾病的产前诊断思路与方法。

方法 孕妇，年龄 36 岁，在 2017 年有 1 次不良孕产史，因胎儿肾脏畸形和多趾引产。本孕 25 周时超声诊断胎儿异常，包括肾脏畸形、心脏畸形等多发异常。通过脐静脉穿刺获取胎儿脐血，进行全外显子组测序。利用 Sanger 测序对胎儿及其父母致病位点进行验证。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南对突变位点进行致病性分析。

结果 全外显子组测序在胎儿 BBS10 基因检测到两个新的杂合突变：c.784_785delGA 和 c.1812dupT。胎儿父亲携带 BBS10 c.784_785delGA 杂合突变，而胎儿母亲携带 BBS10 c.1812dupT 杂合突变。根据 ACMG 指南分析，两个新突变均为疑似致病突变。BBS10 基因突变和 Bardet-Biedl 综合征 10 型相关。

结论 应用外显子组测序技术发现两个 BBS10 基因新突变，该两个突变可能是导致孕妇两次出现相同胎儿畸形的病因，通过本研究证实外显子组测序技术在胎儿罕见遗传病诊断中的有一定的应用价值。

PU-657

158 例胎儿鼻骨发育不良的染色体核型及 CNV-Seq 结果分析

刘晓丽¹ 蔡稔¹ 罗世强¹ 崖娇练¹ 许泽辉¹ 蔡鹏飞¹ 袁德健¹ 严提珍¹

1.柳州市妇幼保健院 2.柳州市出生缺陷预防与控制重点实验室

目的 对于胎儿鼻骨发育不良的孕妇进行染色体核型 G 显带分析同时行 CNV-Seq 技术检测，并对其基因型与表型关系分析，以指导产前遗传咨询。

方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在柳州市妇幼保健院产前诊断中心的 158 例孕 13~28+6w 超声诊断胎儿鼻骨发育不良的孕妇，通过绒毛或羊水取材术行染色体核型 G 显带分析同时行 CNV-Seq 技术检测。

结果 158 份胎儿样本均获得染色体核型 G 显带和 CNV-Seq 技术检测结果。CNV-Seq 技术检测结果异常 28 例，检出率为 17.72%，其中致病性 CNV 异常 21 例（75%），检出率为 13.29%，非致病性 CNV 异常 7 例（25%），检出率为 4.43%。致病性 CNV 异常中非整倍异常 12 例（57.14%），检出率为 7.59%，与染色体核型 G 显带结果一致；染色体大片的缺失 1 例（4.76%），检出率为 0.63%，染色体核型 G 显带结果 46,XN,del(10)(q26)；染色体微重复 6 例（28.57%），检出率 3.80%，染色体核型 G 显带结果未见异常，即在胎儿染色体核型 G 显带结果正常的 143 例病例中检出 6 例致病性微缺失、微重复（4.20%，6/143）。

结论 通过 CNV-Seq 技术检测，我们额外增加了 4.20%鼻骨发育不良的胎儿异常检出率。对产前遗传咨询起着重要作用，也给产前遗传咨询和疾病诊断提供可靠的依据和技术手段。

PU-658

A case of Duchenne Muscular Dystrophy detected by noninvasive prenatal screening

赵亚丽 Zhiwei Wang Yanan Wang Shuting Yang Xinxin Tang Ying Gu Leilei Wang
Lianyungang Maternal and Child Health Hospital

Objective Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive muscle-wasting disease caused by a mutation in the *DMD* gene. This present study aimed to demonstrate the application of noninvasive prenatal screening (NIPS) in DMD detection.

Methods NIPS was performed for a 24-year-old, primigravid woman with high risk of chromosome 21 trisomy by serological screening. The result was validated by chromosomal microarray analysis (CMA) and Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

Results Here we identified a microdeletion at Xp21.1 interrupting *DMD* gene by NIPS in the maternal plasma of a pregnant woman with high risk of chromosome 21 trisomy by serological

screening. Prenatal diagnosis was confirmed by chromosome microarray analysis (CMA) and the result showed a 229 Kb homozygous deletion at Xp21.1 in the male fetus. MLPA was applied to analyze *DMD* gene exon deletion in family members for further genetic analysis. The fetus was diagnosed as pathological variation of homozygous deletion involving exons 45–50 in the *DMD* gene which was derived from the pregnant woman.

Conclusion The current report suggested that we need to pay more attention to the microdeletion or microduplication detected by NIPS. The NIPS could be used to support prenatal diagnosis and will produce profound implications for the future of prenatal genetic diagnostics.

PU-659

辅助生殖单胎妊娠的早期唐筛的结果分析

陈柯艺 詹文丽 唐斌 钟志成 刘攀 骆明勇
广东省妇幼保健院

目的 调查分析辅助生殖妊娠唐氏综合症早期筛查标志物的水平及其筛查阳性率。

方法 以在我院进行早期 (11~13 +6 w) 唐氏综合征筛查的 4373 例孕产妇为研究对象, 根据其受孕方法将其分为体外受精 IVF 组 (2135 例)、宫腔内人工授精 IUI 组 (89 例) 和自然妊娠组 (2149 例)。采用时间分辨荧光免疫分析技术进行妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)和游离 β -人绒毛膜促性腺激素 (f- β -hCG) 的检测, 同时收集研究对象胎儿的颈部透明层厚度 (NT) 数据。

结果 早期唐筛标志物 PAPP-A MoM 值和 f- β -hCG MoM 值在三组之间差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。进一步进行两组之间的比较, IVF 组 PAPP-A MoM 值和 f- β -hCG MoM 值均与另外两组存在统计学差异 ($P < 0.05$), 且 IVF 组 PAPP-A MoM 值高于 IUI 组和自然妊娠组 (P 值分别为 $P = 0.049, P < 0.001$), 但 f- β -hCG MoM 值低于 IUI 组和自然妊娠组 (P 值分别为 $P = 0.008, P < 0.001$)。NT 和唐氏综合征阳性率在三组之间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论 辅助生殖的孕早期唐氏筛查阳性率与自然妊娠的相比没有差异。

PU-660

NIPT 检出非 13/18/21/性染色体异常样本的芯片结果分析

韩旭 李淑元 王彦林 高佳琪 陆勇刚 胡雯婧 赵慧佳 乔琳 刘滕迪 沈颖华 徐晨明
上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

目的 无创产前检测 (NIPT) 具有准确率高、假阴性/假阳性率低的特点, 这些年来在临床得到了广泛应用, 对于常见的 21 三体、18 三体、13 三体综合征, 其检出率已接近 99%, 在性染色体异常特别是 X 染色体数目异常相关综合征中的检出率也是不断增加。由于测序过程涉及胎儿全基因组, 因此会产生一些非 13/18/21/性染色体、关于其他常染色体的结果, 对于这其中异常的结果, 出于为病人利益着想, 实验室一般会通知临床医生, 由医生来通知病人进行情况说明, 分析原因, 并征询病人意见进行下一步检测, 确定阳性结果是否为假阳性。假阳性结果会造成病人心理焦虑、流产率增加等问题, 因此 NIPT 是否应对 13/18/21/性染色之外染色体异常做出通知是个棘手的问题。

方法 对本实验室 2016-17 年芯片检测的 26 例指征为非 13/18/21/性染色体异常病例简单总结, 初步结果分析 NIPT 提示该类结果的准确性。

结果 26 例病例中, 未见明显致病性 CNV 和 LOH 病例为 18 例 (假阳性率 69.2%), 检出相关异常病例为 8 例 (真阳性率 30.8%), 其中 1 例为 LOH 病例。

结论 NIPT 由于受到胎盘限制性嵌合、母体嵌合、胎儿自救等机制影响, 可能会出现假阳性和假阴性的结果, 我们初步分析结果提示非 13/18/21/性染色体异常病例相比较常规的 13/18/21 异常, 其假阳性率很高, 容易造成病人心理恐慌; 但同时也确实检出了高达 30.8% 的真异常结果, 对比其引起的临床后果, 我们认为通知病人进行后续临床检测的收益远大于其造成的病人暂时性心理恐慌。该

结局需要临床后续有能力为病人提供合理的检测手段，从根本上提高产前诊断的效率，最终避免病人损失。

PU-661

颅骨外胚发育不良 I 型 1 例报道

赵晓曦 福林

内蒙古医科大学附属医院妇产科

颅骨外胚发育不良 I 是一种罕见遗传病，遗传方式为常染色体隐性遗传。主要有以下临床表现：头部畸形，窄胸，漏斗胸，肢体短缩，关节松弛等症状。本例为胎儿，超声发现存在 NT 增厚和骨骼系统异常。基因检测为 IFT122 基因复杂杂合突变。

患者，女，40 岁，妊娠 11 周时胎儿 NT 增厚（9mm），妊娠 17 周时超声检查发现胎儿双腿弯曲，胸廓发育不良。羊水染色体核型分析结果 46,X(N),t(3;21)(p21;q22)。妊娠 20 周引产，引产后取胎儿脐带组织进行遗传性骨病相关的 423 个已知致病基因编码区域外显子进行捕获和高通量测序，发现引产胎儿 IFT122 基因 15 号外显子存在 c.1642-1G>A 杂合突变；该基因 26 号外显子存在 c.3167A>C 杂合突变。夫妇双方行染色体核型分析，男方染色体核型未见异常，女方染色体核型为 46,XX,t(3;21)(p21;q22)。双方相关基因检测结果男方为 IFT122 基因 15 号外显子存在 c.1642-1G>A 杂合突变；女方 IFT122 基因 26 号外显子存在 c.3167A>C 杂合突变。

婚姻及生育史：夫妇双方均为第二次结婚，在各自的第一次婚姻中均生育正常儿一次。夫妇双方婚后女方曾妊娠 3 次，第一次自然流产，第二次因胎儿颈部水囊瘤 13 周引产。本次妊娠为第三次妊娠。

讨论：本例胎儿为染色体平衡易位携带者同时又存在 IFT122 基因复杂杂合突变。在本案例中基因检测对于发现真正致病原因起重要作用。

PU-662

染色体片段异常的产前诊断一例

万波

南方医科大学第三附属医院

目的 报道产前诊断胎儿 2 号染色体片段缺失案例 1 例。

方法 患者 29 岁，G2P2，孕期顺利。超声筛查、地贫筛查均未提示异常。孕 18+5 周时行羊膜腔穿刺术。羊水细胞染色体核型分析结果：46, XY；基因微阵列 CMA 分析结果 46, XY；[hg19]arr2q24.3q31.3(167611904-180903934)×1。患者孕 37+1 周时，因“疤痕子宫”行子宫下段剖宫产术。新生儿出生后反复发绀入住新生儿科，拟诊“羊水吸入性肺炎、卵圆孔未闭、高促甲状腺素血症”治疗，查头颅 MRI 未见异常。新生儿 10 月龄时查心电图未见异常。

结果 患儿 2 岁时因“未能独走，反复呕吐食物 2 年”就诊于儿科门诊。患儿自出生后反复于进食后呕吐胃内容物，查消化道造影未见异常。自幼发现颈软难以学习抬头，坚持康复训练后能扶单步行走，行走时右下肢拖行似半剪刀样，不能独走。哭闹时双侧鼻唇沟不对称——左侧鼻唇沟变浅，眼裂小、眼距宽、鼻根低平、人中发育不良。前囟 1*1cm，牙 20/0，颈部成片发红、增粗、部分呈苔藓样皮疹。双侧阴囊未及睾丸，触诊可在腹股沟处摸及并送至阴囊，肛周不红。

结论 染色体 2q24,3q31 区域检出的 13.29Mb 缺失，根据 DECIPHER 及 ISCA 数据库提示为致病性，且该患儿的表现符合其临床特征。基因微阵列 CMA 检测技术是产前诊断新生儿染色体小片段改变的有效方法。

PU-663

产前诊断结节性硬化症两例

王芳 陈剑虹

惠州市妇幼保健计划生育服务中心

目的 为产前诊断结节性硬化症提供临床思路。

方法 通过影像学发现胎儿特征性表现或者分子诊断学确定已知突变位点产前诊断诊断结节性硬化症。

结果 一例病例通过产前超声提示胎儿心室高回声团及 MRI 提示胎儿双侧脑室室管膜下斑片状阴影确诊胎儿结节性硬化症，罕见遗传病检测未检测到 TSC1 及 TSC2 基因明确致病突变；一例病例通过产前超声提供可疑线索--胎儿心室内高回声团，罕见遗传病检测检测到疑似致病基因:TSC2 基因(NM_000548).3397+1G>T。

结论 超声提示胎儿心脏强光团需考虑是否为结节性硬化综合征，建议孕妇行结节性硬化症罕见遗传病检测及胎儿头颅 MRI,以免漏诊。

PU-664

染色体复杂易位致胎儿多发畸形的遗传学诊断

罗玉琴 沈敏 孙义锡 钱叶青 王丽雅 俞佳玲 胡珺洁 金帆 董旻岳

浙江大学医学院附属妇产科医院

目的 对一例四条染色体复杂易位多发畸形胎儿进行遗传学分析，探讨其染色体核型分析结果与 SNP-Array 芯片结果不一致的原因，并寻找其染色体 DNA 拷贝数变异与表型的相关性。

方法 对 1 例多发畸形胎儿行 G 显带染色体核型分析、单核苷酸多态性微阵列及荧光原位杂交检测。胎儿父母行外周血染色体核型及 FISH 检测。

结果 胎儿的羊水核型为 46,XY,t(12;13)(q22;q32)pat。SNP Array 分析显示胎儿存在 1q42.13q44 重复 20,192kb 及 15q26.1q26.3 缺失 13,293kb，核型分析和基因芯片结果不一致。FISH 验证了 SNP Array 的结果。母亲外周血 FISH 结果确认为隐匿性 46,XX,t(1;15)(q42.1;q26.1)携带者，而胎儿遗传了其中一条衍生的 15 号染色体 der(15) t(1;15)(q42.1;q26.1)。

结论 胎儿遗传了父亲的 t(12;13)(q22;q32)平衡易位及母亲的隐匿性不平衡易位 der(15) t(1;15)(q42.1;q26.1)，染色体核型、SNP-Array、FISH 技术联合应用成功诊断一例罕见的四条染色体的复杂易位，产前诊断时多种遗传学技术联合应用可为临床提供准确的诊断，1q42.13q44 重复和 15q26.1q26.3 缺失是导致胎儿畸形的遗传学病因。