

文章编号 1006-8147(2023)03-0336-05

综述

# 额外小标记染色体及其相关的特异综合征

孟凡荣<sup>1</sup>, 李晓洲<sup>1</sup> 综述, 李雪冰<sup>2</sup> 审校

(1.天津医科大学总医院妇产科,天津市女性生殖健康与优生重点实验室,天津 300052;2.天津医科大学总医院肺癌研究所,天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室,天津 300052)

**摘要** 额外小标记染色体(sSMC)形态可辨识,因较小无法通过传统的条带技术对其起源进行辨认而需要分子遗传学技术对其进行鉴定。sSMC具有不同的形态,包括环形、中心着丝粒和倒置重复,来源可以是常染色体,也可以是性染色体。sSMC对表型的影响取决于其大小、起源和嵌合水平等多方面的因素,可导致染色体条带的部分三体或四体。70%的sSMC携带者并无临床症状,而30%的个体在某些方面存在异常。大约1/3的sSMC病例与特定临床表现相关,如inv dup(22)(猫眼综合征)、四体18p综合征、i(12p)(Pallister Killian综合征)和特纳综合征(TS)等10种特异的综合征,其余大部分sSMC的基因型和表型相关性很复杂,并无特异性临床表现,需要进一步的研究及探索。对这10种与sSMC相关的特异综合征进行具体的阐述和探讨,可为临床诊断和遗传咨询提供依据及思路。

**关键词** 细胞遗传学;额外小标记染色体;综合征

中图分类号 R715.5

文献标志码 A

额外小标记染色体(supernumerary small marker chromosome, sSMC)指额外的染色体片段,因片段较小无法通过传统细胞遗传学的显带技术明确识别而需要分子遗传学方法进行鉴定。sSMC通常存在于46条染色体的正常细胞遗传学内容之外,也可能取代正常染色体中的任意一条,且一般形态异常(如环状、双随体或倒置重复)<sup>[1]</sup>。sSMC的发病率极低,在新生儿中为0.044%,产前诊断中为0.075%,在发育迟缓或智力障碍人群中为0.288%,在不孕不育患者中为0.125%<sup>[2]</sup>。大多数的sSMC起源于近端着丝粒染色体,来自15号染色体的sSMC占所有病例的22.9%,来自其他近端着丝粒染色体sSMC的频率为23.8%。来源于非近端着丝粒染色体的sSMC占病例的35.9%,最常见的是等臂染色体12p和18p,还有大约11.2%的sSMC来源于性染色体X或Y,属于45,X Turner嵌合核型(sSMC<sup>T</sup>)<sup>[3]</sup>。

目前,sSMC的基因型-表型相关性复杂且不清楚,影响sSMC病例的临床表型主要有3个因素:常染色质的染色体大小/起源、sSMC的嵌合比例以及sSMC姐妹染色体的单亲二体性存在。评估sSMC携带者预后首要步骤是评估sSMC是新发突变,还是从未受影响或受影响的父母那里遗传的<sup>[4]</sup>。其次是

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81901502);天津市医学重点学科(专科)建设项目资助项目(TJYXZDXK-031A,TJYXZDXK-061B);天津市自然科学基金资助项目(18JCYBJC92100);天津医科大学总医院孵育基金项目(ZYYFY2019022)

作者简介 孟凡荣(1985-),女,主管技师,硕士,研究方向:产前诊断及细胞分子遗传学研究;通信作者:李雪冰,E-mail:xbli@tmu.edu.cn。

判定sSMC的染色体起源并估计其大小和基因含量。本文将对10种与sSMC相关的特异综合征进行综述,进一步阐述染色体异常与患者临床表型的关系,为临床诊断和遗传咨询提供帮助及补充。

## 1 相关的特异综合征

1.1 猫眼综合征(cat-eye syndrome, CES) CES也称为Schmid-Fraccaro综合征是一种罕见的染色体异常综合征,人群发病率约为1:150 000~1:50 000<sup>[5]</sup>。CES患者通常有一个22号染色体部分四体,该区域涉及整个短臂(p)加上其部分长臂(q),还包括区带11<sup>[6]</sup>。同时包含低拷贝重复序列(LCR),其介导减数分裂非等位基因同源重组,从而导致重排。CES患者中的sSMC形成需要两个断点且均在22号染色体的LCR区域,根据这两个断点的位置对CES染色体进行了分类:较小的I型,其染色体是对称的,两个断点都位于近端间隔内;较大的II型分为两个亚型,不对称(IIa)型,每个区间各有一个断点,对称(IIb)型,两个断点位于远端区间。CES的临床表现主要包括眼部缺损、肛门闭锁、先天性心脏缺陷、颅面异常、骨骼缺陷以及临界至中度智力迟钝等。额外的22号染色体通常是自发产生的,其诊断需要细胞和分子遗传学方法的联合应用,包括染色体核型分析、荧光原位杂交检测(FISH)、微阵列比较基因组杂交(Array-CGH)或多重连接依赖性探针扩增(MLPA)测定<sup>[7]</sup>。由于胎儿超声检查结果不具备特异性,因此产前诊断始终面临挑战,如果羊膜腔穿刺术中检测到22号染色体的sSMC应高度

警惕 CES 的发生<sup>[8]</sup>。

**1.2 近端 15q 四体综合征** 起源于 15 号染色体的 sSMC 在所有 sSMC 中所占比例是最高的,以不稳定著称的 q11~q13 区域极易发生基因组重排。当 sSMC(15)由近端染色体的反向重复产生,具体来说是由两个短臂、两个着丝粒和一个着丝粒周围区域组成时则称为 inv dup(15),反向重复一般会导致 15q 四体和 15p 部分四体<sup>[9]</sup>。Inv dup(15)标记染色体分为两种类型,具有不同的表型特征。第一种是中着丝粒或亚中着丝粒和异染色质染色体,不包括 Prader-Willi 综合征/Angelman 综合征(PWS/AS)临界区(PWS/ASCR),较小或类似于 G 组染色体,细胞遗传学描述为 dic(15)(q11),一般是家族性,预后良好,可能只会导致生育问题而不会出现其他临床症状。第二种类型的 inv dup(15)包括 PWS/ASCR 并具有 15q 的常染色质,其大小大于等于 G 组染色体,细胞遗传学描述为 dic(15)(q12 或 q13)<sup>[10]</sup>。大多数 dic(15)(q12 或 q13)来自减数分裂时的两条同源染色体,并与妊娠期母体年龄增加有关,表现出独特的临床表现,如早期中枢性张力减退、发育迟缓和智力障碍、癫痫和自闭症行为。发育迟缓和智力障碍几乎会影响所有患有 inv dup(15)的个体,并且通常是中度到重度。

**1.3 伊曼纽尔综合征(ES)** ES 也称为多余 der(22)t(11;22)综合征,是一种罕见的由多余的 22 号染色体衍生物(der(22)t(11;22))引起的染色体疾病<sup>[11]</sup>。在此衍生染色体上可以检测到 22(q10-q11)和 11(q23-qter)的重复,且 t(11;22) 易位的断点位于 11 号和 22 号染色体上富含 AT 的回文重复序列内,并使发夹/十字形结构介导减数分裂中的双链断裂。超过 99% 的病例的亲本之一是 t(11;22)(q23;q11.2) 的平衡易位携带者,并且表型正常。而患者一般是由于亲本 11 号和 12 号染色体平衡易位的 3:1 减数分裂分离错误而导致<sup>[12]</sup>。ES 患者具有特定的表型,特征性面部畸形包括前额突出、内眦赘皮、睑裂下斜、鼻梁宽而扁平、人中长而明显、从小耳畸形到大耳朵的异常耳廓等,还有小头畸形、严重智力低下、发育迟缓、先天性心脏缺陷等。虽然大多数患儿不会独立行走,但超过 70% 的受试者在外物支持下能够行走,同时语言表达能力明显受损,只有 20% 的患者能掌握基本的交流能力。ES 最重要的鉴别诊断是 CES, CES 通常源自部分四体 22, 并且 CES 的主要特征为虹膜缺损,此症状在 ES 中未见报道,且大多数 CES 患者仅有轻中度或无智力障碍<sup>[13]</sup>。随着分子生物学技术的发展,对 ES 的诊断有多

种方式,例如染色体核型分析、FISH、Array-CGH 等方法。在携带 t(11;22)易位家庭的遗传咨询方面,以下两个问题尤为重要:首先,当父母一方是 t(11;22)的易位携带者时,未来怀孕时 ES 风险会增加,因此应该在怀孕中进行产前细胞遗传学检测。其次,应在未受影响的兄弟姐妹成年后使其能够了解携带者的生殖影响,并对其进行携带者检测<sup>[14]</sup>。

**1.4 Der(22)t(8;22)(q24.1;q11.1)综合征** 复杂的 sSMC 是构成 sSMC 的最小亚群之一,由来自多个染色体的成分组成。除了 ES 外,2010 年发现了第二个复发性复杂的 sSMC,称为 der(22)t(8;22)综合征<sup>[15]</sup>。3:1 的减数分裂不分离是 t(8;22)(q24.1;q11.1) 携带者后代产生相应 sSMC 的主要原因。8q24.1 和 22q11.1 处的断点出现在富含 AT 的回文重复序列(PATRR)中。22 号染色体上的 PATRR 为易位断点的热点区域,8q24 条带上 PATRR 的两侧包含两个高度同源的 Alu 重复序列,这些重复序列处于相反方向,有助于形成发夹或十字形结构。有报道描述了多个具有平衡或不平衡形式的 t(8;22)(q24.1;q11.1) 的个体,而 der(22)t(8;22)(q24.1;q11.1)综合征患者的表型多变,以肢体异常、轻度畸形和智力障碍为特征,这种表型与在 ES 患者中观察到的严重表型形成对比<sup>[16]</sup>。大部分复杂 sSMC 的产生是由于父母平衡易位,36% 是新发突变,与普遍认识的 sSMC 中新发突变为 70% 并不相同,并且不以嵌合体形式存在。与其他 sSMC 类似的是,大多数 der(22)t(8;22)是母系衍生的。

**1.5 等臂染色体 5p 综合征** 等臂染色体 5p 综合征是由等臂染色体 i(5)(p10)构成的标记染色体引起的四体 5p,是一种罕见的染色体异常。少数没有明确特征,大多数有明确临床表型,包括肌张力减退、不同严重程度的发育迟缓、精神运动障碍、癫痫发作、嵌合型的色素皮肤变化,甚至可导致过早死亡。临床特征因患者而异,并且归因于受影响组织中标记染色体的存在和嵌合水平的变化<sup>[17]</sup>。这种综合征可能比文献中描述的更常见,因为临床表现多变,并且染色体异常在外周血淋巴细胞的常规核型分析中不易被发现。在大多数报告的病例中,i(5)(p10) 标记染色体以嵌合形式存在,其嵌合水平在培养的淋巴细胞中为 0~10%,在培养的皮肤成纤维细胞中为 12%~85%<sup>[18]</sup>。等臂染色体 i(5p)在卵巢癌、膀胱癌、子宫颈癌和血液系统肿瘤中相对常见,但在乳腺癌中少见。嵌合四体 5p 综合征的诊断依赖于良好的临床评估和适当的细胞遗传学研究,包括皮肤成纤维细胞的核型分析,以寻找该标记染色



体。有不明原因发育迟缓、癫痫发作、肌张力减退和脑室扩大伴或不伴畸形特征的儿童应仔细评估其皮肤色素变化<sup>[19]</sup>。

**1.6 等臂染色体 9p 综合征** 等臂染色体 9p 综合征也称为四体 9p,其特征是 9 号染色体短臂存在 4 个拷贝,包括等双着丝粒染色体 9p(i(9p)),其中两个 9p 通过单个着丝粒区域连接,或者假双着丝粒染色体 9p(idic(9p)),一个活跃和一个不活跃着丝粒通过近端连接在一起,其中可能包含常染色体的 9q 片段。四体 9p 形成的常见机制是减数分裂Ⅱ不分离和重组导致重复,伴随 9 号染色体长臂丢失。1991 年, Schaefer 等<sup>[20]</sup>发表了首例四体 9p 产前病例,在一个胎儿的脐带血淋巴细胞中检测到染色体异常,包括多头畸形伴脑积水、脊柱畸形、肾脏和膀胱缺如、严重的羊水少和宫内发育迟缓。根据等臂染色体的长度,四体 9p 病例可分为 3 类:第一类,断点在 10p,不包含 9 号染色体的长臂部分;第二类,等臂染色体包括少量 9q 的异染色质区域,延伸至 9q12 或 9q13 区域;第三类,等臂染色体延伸至 9q21 或 9q22 的 9 号染色体长臂的较远部分。等臂染色体 9p 综合征的临床表现包括特殊的面部外观,包括眼距和鼻根宽、唇裂或腭裂、耳朵异常和小颌畸形。其他常见的特征包括发育迟缓、中枢神经系统异常、肢体缺陷、生长障碍、先天性心脏病、肾脏异常、宽缝线/大囟门和短颈/颈部皮肤过长。在患者中,i(9p) 和 idic(9p) 通常以嵌合状态存在,某些四体 9p 嵌合体的病例与克氏综合征表型相似,表明 9p 染色体上某些基因的过度表达可能导致睾丸功能减退和泌尿生殖系统异常<sup>[21]</sup>。

**1.7 等臂染色体 18p 综合征** 等臂染色体 18p 或四体 18p 综合征是一种非常罕见的染色体疾病,患病率为 1/180 000~1/140 000,由 18 号染色体短臂的两个拷贝组成一个标记染色体,并且大多数 18 号四体病例是新发突变,少数是家族遗传性。这种类型的等臂染色体是在人类中观察到的最常见的等臂染色体之一<sup>[22]</sup>。每 18 万活产儿中就有 1 例发生四体 18p 综合征,男性和女性的发病率并无差别。等臂染色体 18p 综合征发生机制可能与母体减数分裂Ⅱ不分离和着丝粒错误分裂或 U 型交换有关,产妇高龄是一个重要的危险因素<sup>[23]</sup>。临床上,大多数四体 18p 患者表现有发育迟缓、癫痫发作和喂养困难,其余畸形特征包括脑部 MRI 异常、中枢性肌张力减退、获得性小头畸形、斜视、隐睾、脊柱侧凸/后凸畸形等<sup>[24]</sup>。此外,四体 18p 患者的骨密度低于正常健康个体<sup>[25-26]</sup>。Boyle 等<sup>[27]</sup>报道了两例同父异母姐妹的

四体 18p 综合征,父亲及两位母亲表型正常,外周血和皮肤成纤维细胞核型分析和 FISH 结果正常,推测可能是由母体性腺嵌合引起的。

**1.8 15qter 四体综合征(新中心 sSMC)** 在已报道的 sSMC 患者中,新着丝粒标记染色体是第二小的标记染色体组。新着丝粒在染色体臂的常染色体区域没有发生重排或者序列变化,但是具有着丝粒收缩功能且周围没有任何  $\alpha$  卫星 DNA,也被称为 analphoid 标记染色体<sup>[28]</sup>。新着丝粒 sSMC 一般与不良临床结果相关,其机制为减数分裂不分离和着丝粒错误分裂或 U 型交换有关。15 号染色体长臂的 q23~q26 区域为断裂热点,断裂后长臂远端倒置重复形成部分四体,称为 15qter 四体综合征。Liehr 等<sup>[29]</sup>报道了 1 例 11 岁女孩,临床症状为肌张力减退、身体不对称、严重进行性特发性胸腰椎侧凸、身材细长,手脚冰冷,染色体分析为嵌合核型。分子细胞遗传学研究将该标记染色体表征为来自染色体 15q 远端部分的 analphoid 染色体,包含 15(q24-qter)的倒置重复。Blennow 等<sup>[30]</sup>报道了两例新发突变的 15qter 四体,核型分析分别为 46,XY/47,XY,inv(15)(q23-qter)和 46,XY/47,XY,inv(15)(q24-qter),尽管断点和嵌合比例不同,但是两例患者都有共同的特征,智力发展迟缓、身体过度生长和不对称颅面畸形等。

**1.9 12p 四体[Pallister-Killian 综合征(PKS)]** PKS 是一种多系统散发性遗传疾病,患者除携带一对正常的 12 号染色体外,还额外携带一个由两个 12p 构成的等臂染色体,导致四体 12p。一般是嵌合核型且具有组织特异性,主要存在于成纤维细胞中,淋巴细胞中少见<sup>[31]</sup>。PKS 的临床表现主要是面部粗糙、肌张力减退、发育迟缓、智力障碍、色素性皮肤差异、听力丧失、癫痫发作、膈疝先天性心脏缺陷和其他全身异常。有些 PKS 患者不是形成 i(12p),而是一条 12 号染色体上形成三重复制。Yakut 等<sup>[32]</sup>描述了 1 例因发育迟缓和智力低下就诊的 9 岁女孩,其前额突出、额发线高、耳朵低、眉毛稀疏、眼距过远、脸颊饱满、巨舌、牙龈肥大、下颌前突和肌张力减退。常规细胞遗传学分析显示在 68%的皮肤成纤维细胞中期发现了一条 12 号染色体上 p11.2p13 区域的三倍体,其核型为 mos 46,XX,inv trp(12)(p11.2p13)[34]/46,XX[16]。然而,从患者外周血淋巴细胞培养中未检测到这种染色体异常。染色体内三重复制比较罕见,中间段通常在方向上倒置,并且在大多数情况下,三倍体起源于母体染色体。其形成机制包括:(1)倒置重复的多余标记染色体

与正常同源物的融合。(2)不相等的交叉或同源物间易位,然后在前一个断点连接处反向插入。(3)3个染色单体之间的两个U型交换。

**1.10 特纳综合征(Turner Syndrome, TS) sSMC<sup>T</sup>**是指TS核型(45,X)中包含的标记染色体来源于X或Y,其形态可以是环形、反向重复或微小中心型,并且大部分与45,X细胞系以嵌合形式存在。sSMC<sup>T</sup>与TS或性腺发育不全的表型相关,同时也有正常表型。当sSMC来源于X染色体时,如果X失活的特异性转录基因(*XIST*基因)存在于sSMC中,则后者的X染色体很可能是基因失活的。如果*XIST*基因不存在,但是还存在其他常染色体,则这些患者表型变化范围较大,从TS表型如身材矮小、第二性征发育不良,到智力低下、软组织并指或面部异常,甚至无脑畸形、复杂的心脏畸形、胼胝体发育不全和脚趾并指等<sup>[33]</sup>。如果标记染色体来源于Y染色体,则性腺母细胞瘤风险可能会增加30%。同时del Yq的sSMC(Y)可能与严重的不育有关<sup>[34]</sup>。

## 2 结论与展望

目前,染色体疾病尚无治愈方法,主要根据异常类型进行支持性管理,包括详细的遗传咨询和评估;用心电图和超声心动图进行心脏病学评估;足部异常管理的骨科评估;脊柱后凸和脊柱侧弯监测;癫痫发作的神经学评估;对发育迟缓、便秘和胃食管反流的胃肠病学评估;身材矮小和生长激素缺乏的内分泌评估等。随着检测技术的发展可能在不久的将来会发现更多与sSMC相关的综合征。为了检测这些标记染色体及其来源,可以联合多重检测方法,如细胞遗传学核型分析、FISH技术和Array-CGH技术等,进一步阐述染色体异常与临床表型之间的关联,为遗传咨询提供帮助。

### 参考文献:

- [1] LI T, SANG H, CHU G, et al. Genotype-phenotype correlation in 75 patients with small supernumerary marker chromosomes [J]. *Mol Cytogenet*, 2020, 13: 30.
- [2] LIEHR T. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) [M]. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012: 17.
- [3] TESNER P, VLCKOVA M, DRABOVA J, et al. Molecular cytogenetic diagnostics of marker chromosomes: analysis in four prenatal cases and long-term clinical evaluation of carriers [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2018, 154(4): 187-195.
- [4] LIEHR T, KLEIN E, MRASEK K, et al. Clinical impact of somatic mosaicism in cases with small supernumerary marker chromosomes [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2013, 139: 158-163.
- [5] GASPAR N S, ROCHA G, GRANGEIA A, et al. Cat-eye syndrome: a report of two cases and literature review [J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e26316.
- [6] BARTSCH O, RASI S, HOFFMANN K, et al. FISH of supernumerary marker chromosomes (SMCs) identifies six diagnostically relevant intervals on chromosome 22q and a novel type of bisatellited SMC (22)[J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(5): 592-598.
- [7] LIEHR T, FLEISCHER N, AL-RIKABI A. Next-generation phenotyping in cat-eye syndrome based on computer-aided facial dysmorphology analysis of normal photographs [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(10): e1785.
- [8] HALTRICH I, PIKÓ H, KISS E, et al. A de novo atypical ring sSMC (22) characterized by array CGH in a boy with cat-eye syndrome [J]. *Mol Cytogenet*, 2014, 7: 37.
- [9] BATTAGLIA A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome (Tetrasomy 15q) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 30.
- [10] MATRICARDI S, DARRA F, SPALICE A, et al. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup(15) [J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(6): 575-581.
- [11] CHOUDHARY M G, BABAJI P, SHARMA N, et al. Derivative 11;22 (emanuel) syndrome: a case report and a review [J]. *Case Rep Pediatr*, 2013, 2013: 237935.
- [12] PIWOWARCZYK P, MASSALSKA D, OBODZIŃSKA I, et al. Prenatal diagnosis of Emanuel syndrome—case series and review of the literature [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(7): 2615-2620.
- [13] HAO X, WU J, FU W, et al. Prenatal diagnosis of fetuses with Emanuel syndrome: results of ultrasound examination and invasive genetic testing [J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(4): 469-477.
- [14] ADAMS L E, CHAPMAN A, CORMACK C L, et al. Emanuel syndrome and congenital diaphragmatic hernia: a systematic review [J]. *J Pediatr Surg*, 2022, 57(9): 24-28.
- [15] SHERIDAN M B, KATO T, HALDEMAN-ENGLERT C, et al. A palindrome-mediated recurrent translocation with 3:1 meiotic nondisjunction: the t(8;22)(q24.13;q11.21) [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(2): 209-218.
- [16] KAWAMOTO S, YAMAMOTO K, TOYODA M, et al. Constitutional t(8;22)(q24;q11.2) that mimics the variant Burkitt-type translocation in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(2): 226-229.
- [17] BROCK J A, DYACK S, LUDMAN M, et al. Mosaic tetrasomy 5p resulting from an isochromosome 5p marker chromosome: case report and review of literature [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A: 406-411.
- [18] BLAKEY-CHEUNG S, PARKER P, SCHLAFF W, et al. Diagnosis and clinical delineation of mosaic tetrasomy 5p [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(1): 103634.
- [19] SAMANTA D, SCHAEFER B. Mosaic chromosome 5p tetrasomy: eye closure-induced seizures in a rare neurocutaneous syndrome [J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(3): 713-716.
- [20] SCHAEFER G B, DOMEK D B, MORGAN M A, et al. Tetrasomy of the short arm of chromosome 9: prenatal diagnosis and further delineation of the phenotype [J]. *Am J Med Genet*, 1991, 38(4): 612-615.
- [21] OGINO W, TAKESHIMA Y, NISHIYAMA A, et al. Mosaic tetrasomy 9p case with the phenotype mimicking Klinefelter syndrome and hyporesponse of gonadotropin-stimulated testosterone production [J]. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(4): 143-150.
- [22] MEHKRI Y, JULES R, ELFASI A, et al. tetrasomy 18p initially

- misdiagnosed as cerebral palsy in an adult patient[J]. *Cureus*, 2021, 13(11):e20053.
- [23] O'DONNELL L, SOILEAU B T, SEBOLD C, et al. Tetrasomy 18p: report of cognitive and behavioral characteristics [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(7):1474–1482.
- [24] BAWAZEER S, ALSHALAN M, ALKHALDI A, et al. Tetrasomy 18p: case report and review of literature[J]. *Appl Clin Genet*, 2018, 11: 9–14.
- [25] MOREIRA A, DAS H, HASI-ZOGAJ M, et al. Abnormal bone mineral content and density in people with tetrasomy 18p[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(3):417–422.
- [26] SAADEH-JACKSON S, KING K, AL SAIF H, et al. Eye, ocular adnexa, and facial manifestations of tetrasomy 18p[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2021, 58(6):e44–e48.
- [27] BOYEL J, SANGHA K, DILL F, et al. Grandmaternal origin of an isochromosome 18p present in two maternal half-sisters[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 101(1):65–69.
- [28] SWAMINATHAN G J, BRAGIN E, CHATZIMICHALI E A, et al. DECIPHER: web-based, community resource for clinical interpretation of rare variants in developmental disorders[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(R1):R37–R44.
- [29] LIEHR T, UTINE G E, TRAUTMANN U, et al. Neocentric small supernumerary marker chromosomes (sSMC): three more cases and review of the literature[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2007, 118(1): 31–37.
- [30] BLENNOW E, TELENUS H, DE VOS D, et al. Tetrasomy 15q: two marker chromosomes with no detectable alpha-satellite DNA[J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(5):877–883.
- [31] IZUMI K, CONLIN L K, BERRODIN D, et al. Duplication 12p and Pallister-Killian syndrome: a case report and review of the literature toward defining a Pallister-Killian syndrome minimal critical region [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(12):3033–3045.
- [32] YAKUT S, MIHCI E, ALTIOK CLARK O, et al. Mosaic intrachromosomal triplication of (12)(p11.2p13) in a patient with Pallister-Killian syndrome[J]. *Balkan J Med Genet*, 2012, 15(1):61–64.
- [33] MAZZASCHI R L, TAYLOR J, ROBERTSON S P, et al. A Turner syndrome patient carrying a mosaic distal X chromosome marker[J]. *Case Rep Genet*, 2014, 2014:597314.
- [34] PUNJANI N, KANG C, SCHLEGEL P N. Clinical implications of Y chromosome microdeletions among infertile men[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(6):101471.

(2022-11-26 收稿)

(上接第 335 页)

- livery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1):29.
- [34] YANG J L, ZHANG X F, CHEN X J, et al. Exosome-mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 278–287.
- [35] FERREIRA R, FONSECA M C, SANTOS T, et al. Retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles enhance vascular regulation of neural stem cell survival and differentiation after ischaemia[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(15):8126–8137.
- [36] WANG C X, LIN G, LUAN Y, et al. HIF-prolyl hydroxylase 2 silencing using siRNA delivered by MRI-visible nanoparticles improves therapy efficacy of transplanted EPCs for ischemic stroke[J]. *Biomaterials*, 2019, 197:229–243.
- [37] WANG Y F, COOKE M J, SACHEWSKY N, et al. Bioengineered sequential growth factor delivery stimulates brain tissue regeneration after stroke[J]. *J Controlled Release*, 2013, 172(1):1–11.
- [38] YEMISCI M, CABAN S, GURSOY-OZDEMIR Y, et al. Systemically administered brain-targeted nanoparticles transport peptides across the blood-brain barrier and provide neuroprotection[J]. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*, 2015, 35(3):469–475.
- [39] XIN H Q, WANG F J, LI Y F, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from microRNA 133b-overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells[J]. *Cell Transplantation*, 2017, 26(2): 243–257.
- [40] LING X, ZHANG G, XIA Y, et al. Exosomes from human urine-derived stem cells enhanced neurogenesis via miR-26a/HDAC6 axis after ischaemic stroke[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):640–654.

(2022-03-27 收稿)