

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.19.005

文章编号: 1005-8982 (2019) 19-0033-06

3例16p11.2微缺失综合征胎儿的 产前诊断及其产前超声分析*

姚妍怡, 刘念, 李卉, 王维鹏, 张成成, 高唐鑫子, 徐淑琴, 刘丽君, 宋婕萍
(湖北省妇幼保健院 优生遗传科, 湖北 武汉 430070)

摘要: **目的** 分析3例16p11.2微缺失综合征胎儿的临床资料, 探讨其产前诊断及宫内表型。**方法** 回顾3例产前诊断为16p11.2微缺失(593 kb)胎儿的染色体核型分析、单核苷酸多态性微阵列(SNP微阵列)检测结果, 分析这3例胎儿的产前超声特点。**结果** 病例1和病例2胎儿羊水染色体核型为46, XX, 病例3胎儿羊水染色体核型为46, XY。病例1的SNP微阵列结果为arr[hg19]16p11.2(29, 428, 531~30, 350, 748)X1, 即16p11.2存在922 kb的缺失。病例2的SNP微阵列结果为arr[hg19]16p11.2(29, 591, 326~30, 176, 508)X1, 即16p11.2存在585 kb的缺失。病例3的SNP微阵列结果为arr[hg19]16p11.2(29, 428, 531~30, 176, 508)X1, 即16p11.2存在748 kb的缺失。3例均有关键区域缺失, 包含PRRT2、KCTD13、TBX6、HIRIP3、SEZ6L2等候选致病基因。病例1、2产前超声均提示胎儿半椎体畸形、脊柱侧弯, 病例3产前超声提示胎儿颈部半透明膜增厚。**结论** 16p11.2微缺失综合征在产前可出现各个系统超声异常, 但椎体畸形最为常见。中国汉族人群产前超声中如果出现胎儿半椎体畸形、脊柱侧弯, 应考虑16p11.2微缺失综合征的可能。SNP微阵列分析可以有效地诊断16p11.2微缺失综合征, 明确其断裂点以及所涉及的基因, 有助于分析其基因型与表型的对应关系。

关键词: 畸形, 严重的畸胎; 16p11.2微缺失综合征; 单核苷酸多态性微阵列

中图分类号: R715.5

文献标识码: A

Prenatal diagnosis and prenatal phenotypes of 16p11.2 deletion syndrome*

Yan-yi Yao, Nian Liu, Hui Li, Wei-peng Wang, Cheng-cheng Zhang,
Xin-zi Gaotang, Shu-qin Xu, Li-jun Liu, Jie-ping Song
(Medical Genetics Center, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province,
Wuhan, Hubei 430070, China)

Abstract: Objective To analyze 3 cases of 16p11.2 deletion syndrome diagnosed prenatally, and to define the prenatal phenotypes of this syndrome. **Methods** The results of G-banded karyotyping and single nucleotide polymorphism array (SNP array) of 3 fetuses with 16p11.2 deletion syndrome were reviewed and the prenatal ultrasound of these 3 fetuses were analyzed. **Results** All amniocenteses revealed normal karyotype. Whereas SNP array detected a 922 kb deletion at 16p11.2 [arr [hg19] 16p11.2 (29, 428, 531-30, 350, 748) X1] in fetus 1, a 585 kb deletion at 16p11.2 [arr [hg19] 16p11.2 (29, 591, 326-30, 176, 508) X1] in fetus 2, and a 748 kb deletion at 16p11.2 [arr [hg19] 16p11.2 (29, 428, 531-30, 176, 508) X1] in fetus 3. All deletions have overlapped with the critical region of chromosome 16p11.2 deletion syndrome and involved candidate genes such as PRRT2, KCTD13, TBX6, HIRIP3

收稿日期: 2019-03-26

* 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会联合基金 (No: WJ2018H0155)

[通信作者] 宋婕萍, E-mail: 2580050726@qq.com

and *SEZ6L2*. Prenatal ultrasound of fetus 1 and 2 showed hemirevertebra and scoliosis, and prenatal ultrasound of fetus 3 showed increased nuchal translucency (NT). **Conclusions** Chromosome 16p11.2 deletion syndrome could be seen in several types of prenatal ultrasound abnormalities, and vertebral anomalies are the most frequent. If the prenatal ultrasound showed hemirevertebra and scoliosis in Chinese Han population, chromosome 16p11.2 deletion syndrome could be put into consideration. SNP array can efficiently detect chromosome 16p11.2 deletion syndrome and accurately map the breakpoints and involved genes, which may facilitate understanding of the genotype and phenotype correlations.

Keywords: abnormalities, severe teratoid; chromosome 16p11.2 deletion syndrome; polymorphism, single nucleotide

16p11.2 微缺失综合征是因为 16 号染色体 p11.2 存在复发性杂合缺失区域而引起的一类综合征。16p11.2 微缺失综合征于 2008 年由 KUMAR 等在自闭症谱系障碍病因的研究中首次提出^[1]。国外流行病学研究其人群发病率为 0.3%^[2]。患者的主要临床症状包括：发育迟缓、智力障碍和 / 或自闭症谱系障碍。患者的智商通常在轻度智力障碍到正常之间，但智力正常的也往往有其他发育问题，如语言发育迟缓或者自闭症谱系障碍^[3]。大部分患者还有发生超重和肥胖的风险^[4]。20% 患者有癫痫发作，2 岁之前常出现巨头畸形。16p11.2 微缺失综合征的各种出生缺陷均略微增加，但以椎体畸形最为常见。

16p11.2 微缺失综合征可以由拷贝数变异的方法如染色体微阵列 (chromosomal microarray analysis, CMA) 或目标缺失分析方法如荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 技术检出。单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP array) 技术能够检出 >50 kb 的 CNVs, 能准确地检测出 16p11.2 微缺失综合征。目前, 16p11.2 微缺失综合征的产前诊断报道较少, 本研究通过对 3 例 16p11.2 微缺失综合征胎儿的产前遗传学分析, 结合其超声异常特点, 探讨其基因型与表型的对应关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例 1, 汉族, G4P1, 孕 23 周因胎儿超声提示胸腰段脊柱侧弯, L₁₂ ~ S₁ 呈半椎体畸形, 单脐动脉 (右侧缺如), 右心室强光斑, 经孕妇知情同意后于孕 24 周行羊水穿刺术。病例 2, 汉族, G3P1, 孕 24 周因胎儿超声提示胎儿脊柱侧弯 (L₁₁₋₁₂, S₁ 椎体向右侧侧弯), 椎体排列不整齐 (半椎体), 羊水指数位于正常值上限, 经孕妇知情同意后于孕 25 周行羊水穿刺术。病例 3, 汉族, G1P0, 孕 13 周因胎儿超声提示 NT 4.8 mm, 胎

儿鼻骨显示不清, 经孕妇知情同意后于孕 18 周行羊水穿刺术。病例 4, 汉族, G3P1, 胎儿系统超声检测未见异常, 孕 19 周因高龄 (41 岁) 经孕妇知情同意后行羊水穿刺术, 为正常对照组。4 个病例所抽取的羊水均行常规 G 显带染色体核型分析和 SNP array 检测。

1.2 方法

1.2.1 常规羊水染色体核型分析 孕妇在超声连续引导定位下行羊膜腔穿刺术, 抽取胎儿羊水 28 ml, 无菌操作下分别进行体外培养。培养好的羊水细胞经收获、固定、核型制备和 G 显带。染色体异常的描述依据《人类细胞遗传学国际命名体制 2016 版》。

1.2.2 全基因组 DNA 提取 使用 QIAamp[®] DNA Mini Kit (250) 试剂盒抽提取羊水的基因组 DNA, 提取的 DNA 置于 -20℃ 冰箱冷冻储存备用。芯片实验前使用 Nanodrop one 分光光度计定量, 标准化并稀释样本浓度至 50 ng/μl。

1.2.3 SNP array 检测缺失基因 采用 Cyto Scan 750K 芯片 (包括 55 万个拷贝数探针和 20 万个 SNP 探针) 进行检测。芯片检测所需 DNA 总量为 250 ng。采用 Affymetrix 公司配套检测试剂盒及优化的标准操作流程, 进行酶切、连接、PCR、PCR 产物纯化、片段化、标记、杂交、洗染、扫描等几个步骤。整个过程严格按照质控标准进行。用 Affymetrix Chromosome Analysis Suite Software 进行分析。利用国际基因组变异数据库 DGV (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>) 剔除常见的多态性 CNV, 其余 CNV 与 CNVs 数据库 DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/patient/>)、OMIM (<https://omim.org>)、ISCA (<https://www.iscaconsortium.org/>) 比对分析, 在 PubMed 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 上检索相同或相似区段的 CNV 研究的文献。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 根据 3 个 16p11.2 微缺失病例 DNA 缺失区域, 选择共有缺失

序列区域为扩增子, 设计正反向引物, 选择 ALB 基因为内参, 作为靶标拷贝数相对定量的依据; 所有引物设计及序列特异性比对均使用 Primer 5.0 and National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool software (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)。该验证靶标及内参引物序列见表 1, 扩增体系使用 ABI SYBR Green PCR Master Mix, 样本均使用 TE 稀释成 $5 \text{ ng}/\mu\text{l}$, 加样时取 $2 \mu\text{l}$ 作模板; 使用 ABI 7500 荧光定量 PCR 仪, 选择 SYBR Green Reagent 模式。扩增条件: 95°C 预变性 5 min 及热启动酶激活, 95°C 变性 15 s、 60°C 退火 40 s, 45 个循环。每个样品检测 3 个复孔, 实验进行 3 次重复。

表 1 16p11.2 (hg19) 微缺失区域实时荧光定量 PCR 检测所用引物序列

基因名称	引物序列	长度 /bp
16P11.2	正向: 5'-GGTTGATCTCCCAAGACCG-3'	19
	反向: 5'-GGGAGAGCACAAGCGAAAA-3'	19
内参	正向: 5'-AGAAAACGCCAGTAAGTGAC-3'	20
	反向: 5'-CGTATGTTTCATCGACTTCCAG-3'	22

1.3 统计学方法

数据分析采用 Microsoft Office Excel 2010 统计软件, 计算相对值、均值及标准差。

2 结果

2.1 G 显带核型分析结果

病例 1 和病例 2 胎儿羊水染色体核型为 46, XX, 病例 3 和病例 4 胎儿羊水染色体核型为 46, XY。见图 1。

2.2 SNP array 分析结果

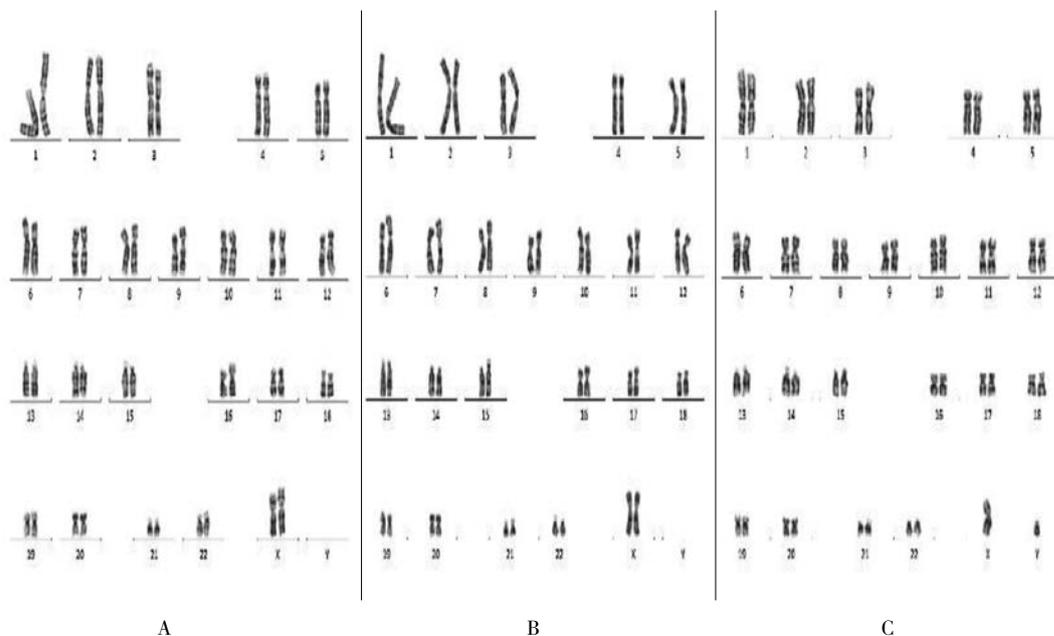
病例 1 的 SNP array 结果为 arr[hg19]16p11.2(29, 428, 531 ~ 30, 350, 748) X1, 即 16p11.2 存在 922 kb 的缺失。病例 2 的 SNP array 结果为 arr[hg19]16p11.2(29, 591, 326 ~ 30, 176, 508) X1, 即 16p11.2 存在 585 kb 的缺失。病例 3 的 SNP array 结果为 arr[hg19]16p11.2(29, 428, 531 ~ 30, 176, 508) X1, 即 16p11.2 存在 748 kb 的缺失 (见图 2)。3 个病例均未检测到其他基因组位点的致病性或可疑致病性变异。病例 4 的 SNP array 结果未检测到致病性或可疑致病性变异。

2.3 qRT-PCR 结果

病例 1 ~ 3 在 16p11.2 (hg19) 相对拷贝数几乎都是病例 4 的 50%, 病例 1 ~ 3 胎儿羊水细胞存在 16p11.2 杂合缺失, 而病例 4 不存在缺失。见表 2。

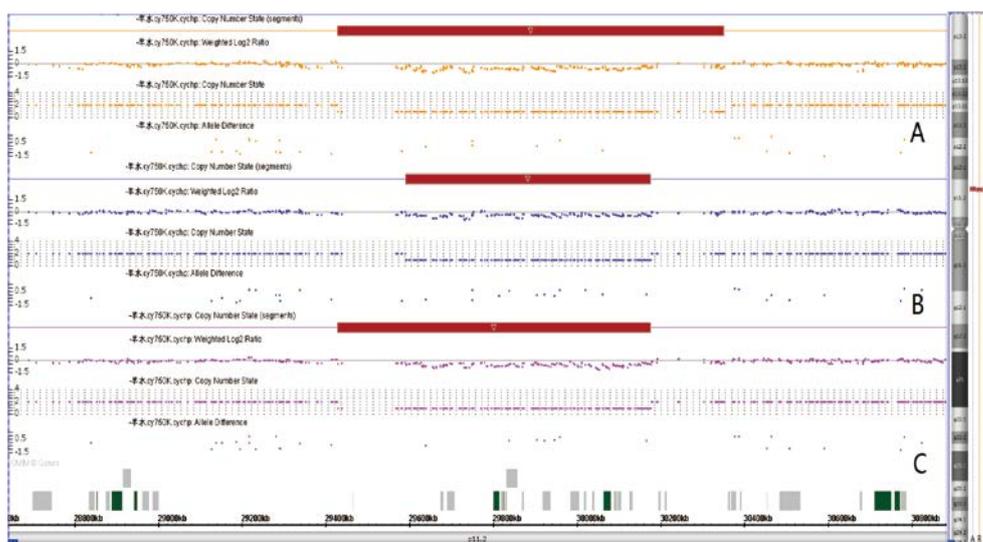
2.4 妊娠结局

病例 1、病例 2 和病例 3 分别于孕 27 周、孕 28 周和孕 21 周行引产术, 但均未同意进行引产后的病理解剖。病例 4 于孕 38^周 剖宫产健康男婴 1 例。



A: 病例 1 胎儿羊水染色体核型为 46, XX; B: 病例 2 胎儿羊水染色体核型为 46, XX; C: 病例 3 胎儿羊水染色体核型为 46, XY。

图 1 胎儿羊水染色体核型



A: 病例 1 在 16p11.2 存在 922 kb 的缺失, B: 病例 2 在 16p11.2 存在 585 kb 的缺失, C: 病例 3 在 16p11.2 存在 748 kb 的缺失。

图 2 3 例 SNP array 结果

表 2 qRT-PCR 数据统计

样本	Δ Ct 均值	Δ Ct 的标准差	$2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Target 量是内参的几倍)	Target 量是内参倍数的标准差
病例 1	1.134	0.230	0.462	0.106
病例 2	1.080	0.070	0.474	0.033
病例 3	1.182	0.08	0.442	0.034
病例 4	-0.136	0.001	1.099	0.058

3 讨论

16p11.2 微缺失综合征根据缺失区域主要分为 2 类: ①典型 16p11.2 缺失综合征 (OMIM: 611913), 为 16 号染色体 29.5 ~ 30.1 Mb 区域上 500 ~ 600 kb 的缺失, 是最常见的类型。该区域覆盖有: *PRRT2*、*KCTD13*、*TBX6*、*HIRIP3*、*SEZ6L2* 等 29 个基因。②非典型 16p11.2 缺失 (OMIM: 613444), 为 16p11.2 末端 28.73 ~ 28.95 Mb 区域上 200 ~ 220 kb 的缺失, 这类型缺失较少见。此区域包含 *SH2B1*、*CD19*、*SPNS1* 等 9 个基因^[5]。两种类型 16p11.2 微缺失综合征因为缺失区域的基因不同, 临床症状也不同, 本文主要讨论典型 16p11.2 缺失综合征。

16p11.2 微缺失综合征的发生是因为在 16p11.2 区域两端有低拷贝重复序列 (low copy repeats, LCRs), 它位于微缺失区域两端, 长约 147 kb 片段 (147A 和 147B), 它们之间有 99.5% 序列同源^[6]。2 段低拷贝重复序列造成基因组的不稳定性, 使得在细胞减数分裂过程中易引起同源染色体上非等位基因的重组 (non-

allelic homologous recombination, NAHR), 从而导致微缺失和微重复的产生。

16p11.2 微缺失内部包含 25 个注释基因或转录子, 同时在低拷贝重复序列中还包含 4 个额外的基因, 其中包含几个重要的功能基因如 *PRRT2*、*KCTD13*、*TBX6*、*HIRIP3*、*SEZ6L2* 等。目前, 这些基因的缺失是如何导致患者表型的机制尚不明确, 但是最近的一些研究逐步揭示该关键基因的作用以及它们引起表型的通路。*PRRT2* 基因可能是引起 16p11.2 微缺失综合征患者癫痫或婴儿性惊厥的关键基因。*PRRT2* 基因杂合功能丢失型致病变异可以导致发作性运动诱发性运动障碍及引起良性家族性婴儿性癫痫与舞蹈手足徐动综合征^[7]。*KCTD13* 基因是斑马鱼和小鼠神经元增殖的关键驱动因子, 也是引起 16p11.2 微缺失综合征巨头畸形的关键驱动因子, 缺失区域内的 *MAPK3* 和 *MVP* 基因可能作为修饰基因增强 *KCTD13* 基因的表达^[8]。*HIRIP3* 基因产物和 HIRA 结合形成 HIRA-HIRIP3 复合物, 在染色质和组蛋白代谢中发挥重要的功能, 16p11.2 缺失后可能因为 *HIRIP3* 基因单倍剂量不足, 从而导致主动脉瓣畸形的发生^[9]。*SEZ6L2* 基因的单倍剂量不足可能是导致 16p11.2 微缺失综合征语言迟缓、认知障碍和自闭症的重要因素。与 *SEZ6L2* 基因同源的 *SEZ6* 基因缺陷性小鼠显示出空间记忆受损、运动障碍和焦虑程度降低。*SEZ6L2* 基因不仅在人类大脑中有高表达, 且与导致癫痫和言语障碍的 *SRPX2* 基因高度同源^[10]。*TBX6* 基因是引起 16p11.2 微缺失综合征患者椎体畸形的关键基因^[11]。*TBX6* 基因编码

一个转录因子, 它在小鼠的体节发生中发挥了关键作用^[12]。POURQUIE 等^[13]研究发现 *TXB6* 基因敲除小鼠出现与人类相同的脊椎肋骨发育不全和先天性脊柱侧弯等表型。SPARROW 等^[14]证明 *TXB6* 基因突变后影响 *TXB6* 蛋白的转录活性从而导致脊椎肋骨发育不全, 并发现携带 1 个 *TXB6* 无功能等位基因的小鼠胚胎, 46% 有轻度的颈椎缺陷, 30% 存在骶骨缺损。FEI 等^[15]研究发现, 在中国汉族人群中 *TXB6* 基因上的 2 个单核苷酸多态性位点: rs2289292 和 rs3809624, 这 2 个位点的多态性在先天性脊柱侧弯的发病机制中起重要的作用。WU 等^[16]进一步研究发现在中国汉族人群中 *TXB6* 基因以一种特殊的作用形式: 无功能等位基因 (包括 16p11.2 微缺失综合征中 *TXB6* 基因的缺失) 合并另一个常见的亚效等位基因单体型 T-C-A (3 个常见的单核苷酸多态性位点: rs2289292、rs3809624、rs3809627) 而导致半椎体和脊柱侧弯。

16p11.2 微缺失综合征患者有明显表型异质性和不同的外显率。ROSENFELD 等报道 16p11.2 微缺失综合征 (*TXB6*) 的外显率 46.8% (31.5%~64.2%), 这可能与 *TXB6* 基因的特殊致病方式 (1 个无功能等位基因合并另一个常见的亚效等位基因单体型 T-C-A) 相关^[16-17]。在千人数据库中, *TXB6* 基因 T-C-A 单体型在中国汉族人群中占 44%, 因此, 理论上在中国汉族人群中 16p11.2 微缺失综合征 (*TXB6*) 的外显率应为 44%。而且 *TXB6* 基因杂合性缺失的表型在不同种族中也不尽相同, 在中国汉族人群主要导致半椎体畸形、脊柱侧弯^[16, 18]。

目前, 16p11.2 微缺失综合征的产前诊断报道较少, 仅有少数文献报道其超声异常征象有心脏畸形、单侧多囊肾、鼻骨缺失、单脐动脉、宫内发育迟缓等^[19-20]。16p11.2 微缺失综合征的其他表型如发育迟缓、智力障碍和 / 或自闭症谱系障碍、肥胖等表型具有年龄依赖性, 无法在宫内诊断, 而半椎体畸形、脊柱侧弯在中国汉族人群中外显率较高, 可以依靠产前超声进行诊断。笔者所报告 2 例的病例均表现为半椎体畸形、脊柱侧弯。病例 1 超声提示胎儿胸腰段脊柱侧弯, L₁₂ ~ S₁ 呈半椎体畸形, 单脐动脉 (右侧缺如), 右心室强光斑。病例 2 超声提示胎儿脊柱侧弯 (L₁₁ ~ L₁₂, S₁ 椎体向右侧侧弯), 椎体排列不整齐 (半椎体), 羊水指数位于正常值上限。而病例 3 超声仅提示胎儿颈部半透明膜 4.8 mm, 鼻骨显示不清。一方面可能是由于 16p11.2 微缺失综合征存在外显率与表现度的差异; 另一方面也可能是由于患者后续未行胎儿系统彩超进一步监测病

情的进展。在本研究中, 笔者采用全基因组 SNP array 技术对 3 个病例进行分析, 不仅在分子水平准确地检出胎儿 16p11.2 微缺失综合征, 而且排除其他基因组位点的异常。

综上所述, 16p11.2 微缺失综合征在产前可出现各个系统超声异常, 但椎体畸形最为常见。中国汉族人群产前超声中如果出现胎儿半椎体畸形、脊柱侧弯, 应考虑 16p11.2 微缺失综合征的可能。SNP array 分析可以有效地诊断 16p11.2 微缺失综合征, 明确其断裂点以及所涉及的基因, 有助于分析其基因型与表型的对应关系。

参 考 文 献:

- [1] KUMAR R A, KARAMOHAMED S, SUDI J, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(4): 628-638.
- [2] ROSENFELD J A, COPPINGER J, BEJJANI B A, et al. Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications[J]. *J Neurodev Disord*, 2010, 2(1): 26-38.
- [3] HANSON E, BERNIER R, PORCHE K, et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(9): 785-793.
- [4] JACQUEMONT S, REYMOND A, ZUFFEREY F, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 97-102.
- [5] BARGE-SCHAAPVELD D Q, MAAS S M, POLSTRA A, et al. The atypical 16p11.2 deletion: a not so atypical microdeletion syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(5): 1066-1072.
- [6] SHINAWI M, LIU P, KANG S H, et al. Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(5): 332-341.
- [7] HERON S E, GRINTON B E, KIVITY S, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 152-160.
- [8] KUSENDA M, VACIC V, MALHOTRA D, et al. The influence of microdeletions and microduplications of 16p11.2 on global transcription profiles[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(14): 1947-1953.
- [9] GHEBRANIOUS N, GIAMPIETRO P F, WESBROOK F P, et al. A novel microdeletion at 16p11.2 harbors candidate genes for aortic valve development, seizure disorder, and mild mental retardation[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(13): 1462-1471.
- [10] CIULADAITÈ Z I, KASNAUSKIENÈ J, CIMBALISTIENÈ L, et al. Mental retardation and autism associated with recurrent 16p11.2 microdeletion: incomplete penetrance and variable expressivity[J]. *J Appl Genet*, 2011, 52(4): 443-449.
- [11] AL-KATEB H, KHANNA G, FILGES I, et al. Scoliosis and

- vertebral anomalies: additional abnormal phenotypes associated with chromosome 16p11.2 rearrangement[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(5): 1118-1126.
- [12] WHITE P H, FARKAS D R, MCFADDEN E E, et al. Defective somite patterning in mouse embryos with reduced levels of Tbx6[J]. *Development*, 2003, 130(8): 1681-1690.
- [13] POURQUIE O, KUSUMI K. When body segmentation goes wrong[J]. *Clin Genet*, 2001, 60(6): 409-416.
- [14] SPARROW D B, MCINERNEY-LEO A, GUCEV Z S, et al. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis is caused by mutation in TBX6[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(8): 1625-1631.
- [15] FEI Q, WU Z, WANG H, et al. The association analysis of TBX6 polymorphism with susceptibility to congenital scoliosis in a Chinese Han population[J]. *Spine*, 2010, 35(9): 983-988.
- [16] WU N, MING X, XIAO J, et al. TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 341-350.
- [17] ROSENFELD J A, COE B P, EICHLER E E, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations[J]. *Genet Med*, 2013, 15(6): 478-481.
- [18] TAKEDA K, KOU I, KAWAKAMI N, et al. Compound heterozygosity for null mutations and a common hypomorphic risk haplotype in TBX6 causes congenital scoliosis[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(3): 317-323.
- [19] HERNANDO C, PLAJA A, RIGOLA M A, et al. Comparative genomic hybridisation shows a partial de novo deletion 16p11.2 in a neonate with multiple congenital malformations[J]. *J Med Genet*, 2002, 39(5): e24.
- [20] LI L, HUANG L, LIN S, et al. Discordant phenotypes in monozygotic twins with 16p11.2 microdeletions including the SH2B1 gene[J]. *Am J Med Genet*, 2017, 173(8): 2284-2288.

(王荣兵 编辑)