

Understanding Chromosome & Gene Disorders

单核苷酸多态性晶片 (SNP array)

rarechromo.org

染色体、基因和发展

我们身体的每个细胞都包含两份完整的基因组副本。我们的基因组包含制造和维护我们身体功能所需的全部指令。我们的基因组由DNA组成，其中包含由四个字母组成的遗传密码：A（腺嘌呤）、C（胞嘧啶）、T（胸腺嘧啶）和G（鸟嘌呤）。遗传密码是由超过32亿个字母组成。

我们的DNA被分成23对染色体；每对都包含来自父母双方各一条染色体。这些染色体的混合使我们与兄弟姐妹比起与陌生人更相似，但与他们却并不完全相同（除非我们有一个同卵双胞胎）。根据染色体长度，染色体大致从1到22进行编号（这些被称为常染色体）；第23对是**性染色体**，即X染色体和Y染色体。女孩通常有两个X染色体（XX），而男孩通常有一个X染色体和一个Y染色体（XY）。每条染色体都有一个短臂（称为p臂）和一个长臂（称为q臂）。

您可以将基因组想象为一本包含23个章节的食谱书。每个章节（染色体）包含了食谱（基因），这些食谱说明了制作菜肴（通常是蛋白质）的方法（遗传码）。

遗传变异

拷贝数变异（简称CNV）是遗传密码的变化，导致其中一部分被缺失（减少一个拷贝，或偶尔减少两个拷贝，这都称为缺失）或重复（拥有比预期更多的拷贝，这都称为重复）。这有点像食谱书中缺少或重复一个句子或段落。想象一下制作生日蛋糕的食谱，其中需要搅拌蛋糕混合物十分钟。如果指令更改为搅拌五分钟（时间的一半）或二十分钟（时间的两倍），蛋糕可能不会受到太大影响。然而，如果蛋糕食谱遗漏了重要的指令，例如添加一只蛋，或者重复一个指令，导致添加了两个蛋而不是一个，蛋糕可能会有很明显的不同。这类似于CNV的情况，如果我们的DNA片段被减少或重复，可能会影响我们的发育和身体功能。当我们认为CNV会以这种方式影响我们时，我们就会称之为**致病性变异**或产生疾病的变异。当我们认为CNV对我们的发育和功能没有影响时，则称之为**良性变异**。

CNV的大小可以很不同：从非常大（整个染色体）到非常小（仅几个字母）都可能。它们可以包含一个基因的部分，整个基因或多个基因。要检测遗传密码中的CNV，需要一个检测来量化遗传密码的拷贝数量。这被称为**染色体分析或晶片**。

单核苷酸变异 (SNV) 是遗传密码中一个字母的变化; 如同句子中异体词的存在。试想象一下食谱中的食材拼写不同会产生的情况，同一道菜而言，如果一个食谱写道要用冷冻酸奶 (Yoghurt)，而另一个食谱则写道要用冷冻优格 (Yogurt)，你仍然知道如何制作这道菜，因为这只是拼写的常见变体。就DNA而言，这将被描述为**良性变异**，这种变异对我们身体功能没有实质影响。然而，如果食谱中有一个字母的变化，将添加的材料由加入奶黄改为加入芥末，菜肴将会有不同。就DNA而言，这将被称为**致病性变异**，因为它意外地改变了重要的指令，影响健康和/或发育。

SNV仅改变一个或几数字母，仅影响一个基因。要检测遗传密码中的SNV，需要一个能够读取实际遗传密码的检测。这被称为**测序**。

CNV和SNV通常是偶发性的（父母均没有这变异），也可能是遗传的（父母其中一方有同样的变异）。大多数CNV和SNV是良性的。CNV或SNV通常会存在于身体的每个细胞中；但在偶尔的情况下CNV或SNV只存在于某些细胞中，而具有CNV或SNV的细胞比例可能因检测的组织不同而有所不同。这被称为**镶嵌体**。

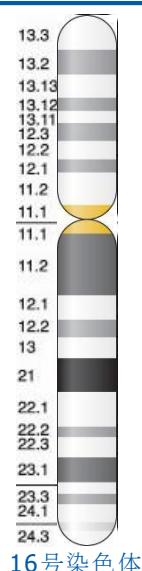
研究染色体（染色体分析）

染色体肉眼是看不见的，但是如果将其染色并在显微镜下放大，我们就可以看到每个染色体都有一个独特的光暗条纹图案，看起来像水平条纹。

你可以在右边的16号染色体的图片中看到这些条纹。它们从短臂和长臂相交的地方（着丝粒）向外编号。以这种方式查看孩子（或你）的染色体，通常称为**核型分析**，如果变化或重排的范围足够大，核型分析就可以看到染色体的不平衡（染色体的损失或增加 - CNV）。

进行这项分析的临床科学家需要善于检测微小且细微的变化。

然而，有些时候CNV太微小，即使最熟练的科学家于常规染色体检测中也无法看到。这时我们就需要另一种能够检测更微小变化的检测，这种检测就是晶片。



什么是晶片？

染色体晶片是研究染色体技术上的一大进步，它可以发现显微镜之下无法鉴别的微小染色体不平衡。这些较微小的变化通常被称为亚微观变异，因为它们在显微镜下无法看到，但仍可能干扰生长和发育。这些非常小的变化通常被称为微缺失和微重复。

有哪些不同类型的晶片？

随着技术的进步，检测微缺失和微重复的能力也在不断提高，我们称之为分辨率提高。如果您的孩子已经寻找了诊断一段时间，他们可能已经接受了一些早期的晶片检测 - 例如**BAC晶片**或晶片全基因体定量分析 (**aCGH**)。单核苷酸多态性晶片，或**SNP晶片**，是最新的晶片类型，通常具有更高的分辨率，以及能够检测一些不改变拷贝数量的罕见变异。

为什么为我们的孩子提供SNP晶片检测

如果您的孩子在出生时出现了身体等医疗问题，或者有学习/发展迟缓或行为问题，您的医生或遗传学家可能会考虑进行SNP晶片检测。最近的研究显示，大约有25%未能解释的学习和/或发展障碍的儿童拥有染色体变异，这些变异无法通过常规染色体分析检测出来，但可以通过SNP晶片检测到。即使您的孩子之前进行的晶片检测结果正常，他们亦有可能被推荐进行SNP晶片检测，因为它可以检测到更小的不平衡和一些不影响拷贝数量的变异。如果您的孩子在之前的晶片检测中检测到CNV，而更佳分辨率的实验结果亦有助厘清之前的结果的重要性，他们也可能会被推荐进行SNP晶片检测。

“我们家有一位尚未确诊的孩子，而所有其他的检验结果均为阴性。”

“我们的儿子整体发展迟缓以及语言表达能力发展显著缓慢。长久以来，医生都认为他的问题可能源于某种隐藏的遗传因子，但所有过往的检验结果都是正常的。”

“尽管我们的女儿被诊断为自闭症并患有严重的学习困难，但大家普遍觉得这可能源自于一种隐藏的遗传因素。”

“我们的儿子拥有一些异常的面部特征，并有学习困难和行为问题，因此大家认为他可能有染色体异常。”

晶片检测需要甚么样本？

SNP晶片检测通常使用血液或唾液中的DNA，亦可能使用来自其他各种组织的DNA。DNA可以从新鲜样本中获取，或使用之前保存好的DNA样本（如果之前曾进行过基因检测）。

我们如何获知检测结果？

检测结果可能由您的遗传学家提供，他会向您解说您和子女的结果。之后，您可能会收到一封跟进信函，汇整了对谈的主要内容。或者，您亦可从执行检验的医生那里先得到初步结果，然后在完成家族研究（如有必要）后，再转介给遗传学家进行更详细的解释（如适用）。

多久才有检测结果？

检测结果可能在6-8周内得到，但在繁忙的诊所可能需要长达六个月的时间。怀孕期间进行检测或对有多个问题的新生儿进行的检测会受到优先处理，所以结果应该会更快地得到。

理解晶片结果

您将获得晶片的结果，看起来像是一连串的数字和字母，这些数字和字母描述了您孩子或者您的DNA样本中已发现的遗传变化。以下将会解释几个例子。

■ arr(X,1-22)×2

这表示女性的标准结果，并没有任何异常的遗传变化。**arr**表示已进行了晶片检测；**(X · 1-22) ×2**表示在样本中发现了两个X染色体和1-22号染色体各两个。

■ arr(X,Y)×1(1-22)×2

这表示男性的标准结果，并没有任何异常的遗传变化。**arr**表示已进行了晶片检测；**(X · Y) ×1**表示在样本中发现了一个X染色体和一个Y染色体（而不是女性中的两个X染色体），**(1-22) ×2**表示在样本中确定了1-22号染色体各两个。

以上两个结果均表示在提供样本的个体中未检测到任何被认为导致症状和特征的CNV。

进行检测时，如果检测到CNV，描述可能会稍有不同。遗传学报告可能包含以下要素，举例如下：

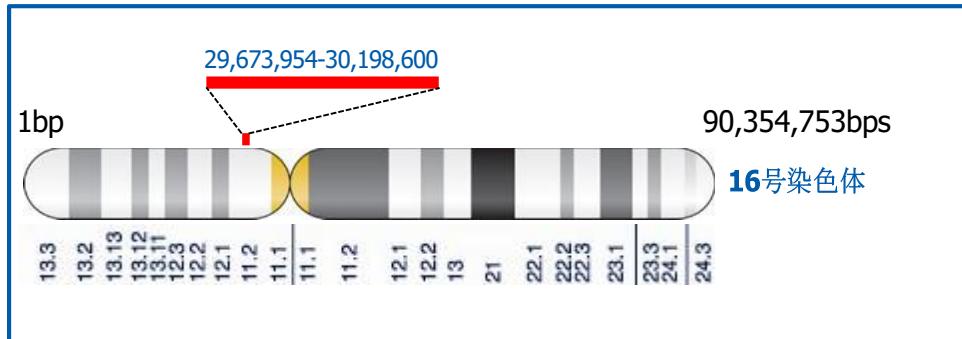
- **arr[GRCh38] 16p11.2(29,673,954-30,198,600)x1 [0.8] dn**

对CNV的描述可能看起来非常令人困惑，但每个部分都包含有用的信息，并且报告内附含的文字描述应该更容易理解。上述CNV的分解如下：

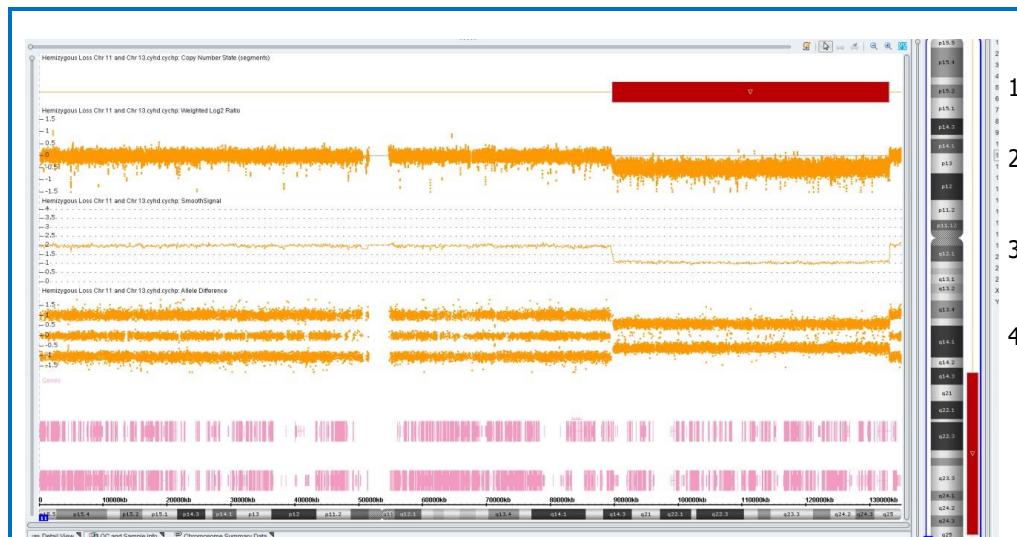
- **arr** - 是晶片的缩写，描述了所进行的检测。
- **[GRCh38]** - 方括号括起来的是参考基因组版本。参考基因组，也称为基因组构建，就像基因组的词典，并且会不时更新，因此在不同的基因组构建之间，相同CNV的位置坐标可能有所不同。
- **16** - 指出发现CNV的染色体。
- **p** - 指出受影响的染色体“臂”（每个染色体都有一个短的“p”臂和一个长的“q”臂）。
- **11.2** - 指出受影响的染色体带（如果列出多个带，则可能有多个受影响）（每个染色体臂都能再进一步划分为不同的编号带）。
- **(29,673,954-30,198,600)** 圆括号中内的数字表示CNV影响的遗传密码的第一个和最后一个字母。这些数字相减就是CNV的大小。
- **x1** - 表示CNV的拷贝数量。因为我们通常有两个同编号的染色体拷贝，所以x1表示少了一个拷贝（缺失），x3则表示增加了一个拷贝（重复）。对于X和Y染色体，其情况依被检验者是男性还是女性而有所不同。
- **[0.8]** 如果有这个用方括号括起来的数字处于末尾，就表示遗传变化是镶嵌的。这意味着并非所有的细胞中都有它。在这种情况下，0.8表示未受影响的细胞并且遗传变化是镶嵌的。
- **dn** - 是“de novo”的缩写，表示这个遗传变化是首度在被检验的人身上出现，并非从父母那里继承来的。如果报告中写的是mat而非dn，则表示该CNV是从母亲那里继承的（mat表示母系），而pat表示从父亲那里继承的（pat表示父系）。

尽管这些细节极其重要，然而在讨论中，可能会将结果稍作简化。在先前的检验结果中，对话内可能仅将其称为16p11.2缺失（或微缺失，指的是非常小的缺失）。

这些结果可以通过下面的图像呈现（然而在遗传学报告中这并不常见）



由分析晶片数据的电脑软件提供的结果看来，其呈现方式相当不同。以下的图像
是科学家所见到的一个例子。



“能够得到诊断，即便仅是一串数字与字母，我们也感到欣慰。这对我们很有帮助，因为找出了我们儿子所面临的困难。现在我们可以告诉别人他有染色体异常，对于向机构寻求支援方面有所帮助。”

理解CNV对您的孩子意味着什么

SNP晶片报告应该总结检测到的CNV并解释其重要性。

致病性结果表示检测到了一个其作用已得到充分确立和理解的CNV，它影响了一段DNA、基因或多个基因，并解释了被检测者的临床特征。这确定了染色体异常的诊断。

可能致病性结果表示检测到了一些其作用在某种程度上已得到合理理解的CNV，并可能解释了被检测者的临床特征，它影响了一段DNA、基因或多个基因，但仍存在一些不确定性。比如，我们知道有几个人拥有相似的CNV但没有相似的临床特征，或者这个CNV很罕见，且没有足够的数据确定与之相关的临床特征。

临床意义不明（有时称为**VUS**）是指一个CNV，它影响了一段DNA、基因或多个基因，但现时的理解还不足以进行有意义的解释。可能是该CNV非常罕见，甚至是这个孩子**独有的**，因此我们对该变异的影响缺乏相关信息。有时，实验室可能会要求检测父母的CNV，以查看它是否从父母那里继承而来，或者该孩子是否是家族中第一个受影响的人。如果有一位拥有相同CNV的父母并未表现出该临床特征，那么通常来说，继承的CNV较不可能是导致明显临床特征的原因。

可能是良性或**良性的**CNV，被认为是正常变异，与被检测者的健康和发展无关。在遗传学报告中，这些CNV通常不被提及。

是否可以找到与我孩子的症状和特征无关的其他遗传变化？

确实可以。**偶发发现**和**次要发现**是罕见但非常重要的结果类型。偶发发现描述的是一个可能具有医学相关性的CNV，在分析过程中意外发现，但不被认为与要求进行SNP晶片的原因有关。次要发现也类似，但它们是实验室主动寻找的；它们具有医学相关性，但与该人的症状和特征无关。例如，一名五岁的女孩，因为她有一些不寻常的面部特征和发育延迟而接受了SNP晶片检测。SNP晶片检测到一个致病性CNV，该基因可能导致患乳腺癌的风险增加。这不能解释孩子的特征，但这

意味着当她达到成年时，她需要更早寻求更频繁的乳房X光检查，或采取其他预防措施。

是否每个拥有相同或相似CNV的人都会以相同的方式受到 影响？

不是的，即使是拥有相同或相似CNV的人，也可能受到不同程度的影响，即使是同一家庭中拥有相同遗传变化的儿童，其特征和症状，或者表现程度也可能有不同。

偶尔会发现一个被称为**不完全外显**的CNV。这意味着在具有特定特征的人中，CNV的出现频率比不具有该CNV的人更高，但并非所有拥有该CNV的人都会具有该特定特征。这可以被视为对该特征的**易感性**，并不一定会有病征。这常见于与神经发育阻碍（如自闭症）有关的拷贝数变异。这表明除了CNV，还有其他未知因素，例如环境和个人经历，以及个体独特的遗传，影响该特征的形式。

另一个要考虑的因素称为**变异性遗传表现度**。对于某些基因变异，人们认为，具有相同或相似变异的每一个人都会有特定的临床特征或症状，然而事实上，我们常常在拥有相同或相似基因变异的个体中发现一系列的特征和症状。此外，有些人可能被评估为轻度受影响，其他人可能是中度、严重或极度受影响。若大多数拥有该基因变异的人的特征都相似，而且严重程度也相仿，该变异则可形容为「低变异性遗传表现度」。相对的，若在不同的人中观察到一系列的特征，并且严重程度非常广泛，那么该变异则可形容为「高」变异性遗传表现度。

我的遗传学家说我孩子缺少了某些基因。我怎么能知道这些基因的功能？

SNP晶片检测能检查基因的缺失或重复。目前，我们只明白少数基因的作用，以及它们与特定临床特征的关联。但是，如果我们已知道某个基因与特定临床特征的关联，那么知道该基因存在、缺失或重复对您或您孩子的医疗护理和监测将会有助益。此外，当发现一个重要的基因并未包含在您孩子的重复或缺失中可能亦会让您感到安心。

然而，尽管识别出您或您孩子缺失或重复的基因有可能帮助指导未来的研究，但它并不能直接导致治疗的立即改善。目前，我们对有许多基因的功能和影响还不知晓，因此我们无法预测缺失或重复特定基因的后果。此外，即使我们认为特定的基因对特定的特征有影响，也并不意味着相关的特征一定会出现。其他的基因和环境因素也经常在确定特定特征的存在与否中起到重要的作用。如果您需要更多关于您或您孩子染色体不平衡涉及的特定基因的信息，您应该和您的遗传学家或遗传咨询师预约咨询，他们将能更全面地和您讨论这个问题。

晶片的优势是什么？

晶片的主要优势在于能够一次性研究所有46条染色体，并能比传统染色体分析更为精确地检测出多余或缺少的染色体以及非常微小的染色体损失或增加。即使对属于哪种染色体异常并没有头绪，这种“全基因组”的定量亦能发现染色体的不平衡。由晶片得出的诊断，或能使您的子女避免进行众多其他旨在解释他们病况的检测。

“得到了诊断的刹那，我们终于感到解脱，并为我们的儿子不需要再进行其他诊断检测感到欣慰。”

SNP晶片与其他晶片检测有何不同？

早期的晶片仅能检测拷贝数变化。犹如早期的晶片与核型分析，SNP晶片亦可检验拷贝数的异变，然而分辨率更为优越，可检测到更微小的拷贝数变异。此外，它还可以提供关于基因编码单个字母（单核苷酸多态性 - SNV）的特定、常见变化的额外信息，这也有助于识别其他种类的罕见基因异常。。

其中一种罕见的异常是**单亲源二体**。这是指孩子自同一位父母那里继承了两个染色体或染色体区的拷贝，而不是常规地从父母双方各自继承一个。此情况对大部分基因没有影响。然而，有些基因仅限于来自母亲或父亲（非两者）的染色体上才能发挥功能（这些被称为**印记基因**）。

自同一位父母那里继承双拷贝基因，可能带来问题，对于通常只有一个活性拷贝的基因，这可能导致该基因的两个拷贝都不起作用，或者两个拷贝都变得活跃。

另一种罕见的异常称为**三体综合症**。这表示**所有**染色体都有三个拷贝，而不是两个，这常见于早期怀孕，然而孩子中亦可检测出其以**镶嵌体**形式出现。

SNP晶片检测的好处是什么？

SNP晶片的检测，是现行常规可用的最全面的染色体拷贝数变异分析。诊断可能有助于您和您的医生察觉与您孩子染色体存着的不平衡相关的常见健康状况，且有助于预测您孩子成长过程中会遇到的问题。它亦可显示在您孩子身上缺失的或重复的特定基因，若基因与某特征或健康状况相关，则可能有助于指引子女的照护或监察。

有些家长将他们孩子的诊断告知学校，并认为这对获取特殊服务有帮助。亦有人选择加入支持团体，与面临相同问题的家长互相扶持。

此外，当确诊某特定染色体存在着不平衡，父母（及其他家族成员）可以进行检测，以确认他们是否携带该DNA变异，因为这可能增加他们生育携有拷贝数变异孩子的风险，或在某些情况下，也可能增加晚发健康问题的风险。

“我很高兴能得到诊断，现在感觉我们属于一个群体，可以得到帮助和支持。”

“虽然一开始发现问题时，我们感到非常伤心，但这也带来了巨大的变化，我们现在了解他的状况，可以专注于帮助我们可爱而特殊的儿子。”

“我不再感到孤单。我们现有一本关于她染色体异常的小册子，可给专家看。现在我们可向人解说她的问题，她一些奇特的行为现已在某程度上有了解释。”

“拥有诊断是件好事，即使前途未卜，即使没有他人有相同的缺失。”

“这能帮助我们与有相同问题的家庭取得联系。”

“有时候我希望我们不知道结果，这样我们就不会觉得我们儿子身上贴着一个医学标签。但是，大部分时间我们都很庆幸找到了问题的源头，因为我们可以做好准备来处理他长大可能遇到的问题。而且，因为有了诊断结果，我们也更快地获得了言语治疗。”

“这为我们画上了句点，我们非常感谢这次的检测。这对她一生的护理者来说，将更好地面对未来。”

“获得诊断如释重负。我一直在自责是不是在怀孕或生产的时候做错了什么。我非常难过，哭了大约一个星期。我惊讶地发现还有其他的孩子和我儿子长得一样。”

我可以使用SNP晶片进行产前检测吗？

当产前超声波检查发现不寻常情况，大多数中心现在提供使用SNP晶片进行产前检测，以找出可能解释超声检查结果的CNV。然而，进行的分析将特地减少细节，以减少找到不确定意义的变化的机会，因此不会引起家长不必要的焦虑。

SNP晶片的发现会改变我孩子的治疗吗？

SNP晶片可以为影响您孩子的学习或发育困难提供遗传解释，但不一定会直接导致立即改善治疗。然而，如果在您孩子身上已经显示与特定临床特征相关的基因或染色体区域被增加或减少，这可能会影响他们的护理，或者可能会让您对可能发生在您孩子的染色体异常时要警惕的健康问题有所了解。

“虽然对我们女儿的护理没有造成影响，但这有助于获得服务。”

SNP晶片有何局限？

SNP晶片无法检测：

- 染色体平衡易位，这些重排不会导致DNA的损失或增加，例如易位（一段DNA移动到不同的染色体或同一染色体的其他位置）或倒位（一段DNA被断开、翻转并“从后到前地”倒插到染色体）。这需要标准染色体或核型分析（染色体上色并在显微镜下观察）。
- 大多数单核苷酸变异（SNVs）-遗传码中的单个字母变化。这需要进行测序。
- 大小比SNP晶片分辨率小的CNV。有许多不同类型的SNP晶片，报告上应提供技术信息。
- 镶嵌体只存在于太小比例的细胞中。
- 一些环形染色体，这些环形染色体不会在染色体末端导致DNA损失。

SNP晶片可以检测难以理解的具有不确定意义的CNV。随着收集有关该CNV的更多信息，未来可能可以更准确地重新解释CNV。随着医学文献/证据的出现，CNV可能被重新解释为**更可能是致病的**或**不太可能是致病的**。

SNP晶片无法准确确定CNV的长度，而只能根据SNP之间的间距给出可能的最小和最大尺寸。有时，在CNV的最小和最大尺寸之间有机会有一个可能是致病的基因，这可能会使其在没有进一步澄清的情况下难以解释。有时候，CNV可能不包含基因的编码部分，但它可能包含控制基因活动的DNA序列，这些则很难识别和解释。

SNP晶片可以检测具有附带或偶然发现的CNV，这些发现可能对孩子和其他家庭成员的未来健康产生意想不到的影响，例如对癌症的易感性。这些信息长远来说可能是有用的，因为它可能允许增加癌症筛查，但可能是意外和令人沮丧的消息。在某些国家，这亦可能涉及健康保险的影响。如果您希望的话，您可以选择“不”被通知一些或所有的附加发现。

对于其他家庭成员，结果意味着什么？

您的遗传学家将能够就某些结果向其他家庭成员（例如兄弟姐妹或其他亲属）提供具体建议。如果建议其他亲属了解结果，可以将一封“致有关人士的信”以及相关信息转交给亲属，建议他们通过自己的家庭医生转介到当地的遗传学中心。

如果SNP晶片检测没有检测到染色体不平衡会怎么样？

SNP晶片只在大约25%接受检测的人中检测到染色体变化（相比之下，通过显微镜观察染色体可能会检测到5%的染色体变化）。因此，对于每一百名进行SNP晶片检测的儿童，将有75名儿童收到“正常”检测结果 - 没有检测到染色体不平衡变景。您的遗传学家或遗传辅导员将能够讨论这一结果并建议是否适合进行其他检测，例如测序。

如何为我的孩子申请SNP晶片检测？

SNP晶片检测目前广泛可得，在英国的大多数地区已取代了标准染色体分析（核型分析）和早期的晶片全基因体定量分析（aCGH）。如果您的孩子已经接受过标准染色体分析或aCGH检测，并且结果显示正常，您或许会希望与您的遗传学家

或儿科医生探讨SNP晶片检测的可能性和其潜在优点，以及与其它替代性的方法譬如测序，进行比较。在英国，大多数Unique家庭的孩子都在NHS内进行了SNP晶片检测。如果您当地的遗传学服务中没有提供SNP晶片检测，样本可以发送到提供该检测的NHS实验室。您的遗传学家或遗传辅导员将能够向您提供进一步的建议。

缩写

CNV = 拷贝数变异

SNV = 单核苷酸变异

SNP晶片 (SNP array) = 单核苷酸多态性晶片

aCGH = 晶片全基因体定量分析

VUS = 不确定意义的变异

致病性变异 (Pathogenic variant) = 导致症状和特征的遗传变异

良性变异 (Benign variant) = 被认为对发育和功能没有影响的遗传变异

网络资源支持



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE, UK
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org www.rarechromo.org

Join Unique for family links, information and support.

Unique是一个没有政府资助的慈善机构，完全依靠捐赠和资助。如有意向，可以通过我们的官方网站进行捐款：

www.rarechromo.org/donate

请帮助我们帮助大家！

本手册不能代替个人医疗建议。家庭应就有关基因诊断，管理和健康的所有事宜咨询有资质的临床医生。基因信息是一个变化非常快速的领域，本册提供信息被认为是在发布时可获得的最佳信息。Unique会尽最大努力更新指南内容，并按需求审核已发表指南。该报告由伦敦盖伊医院的 Philippa May 博士、Caroline Ogilvie 教授与 Unique (AP) 共同编写。中文版由香港儿童医院医学遗传科陆浩明医生、郑斯颖医生、何嘉伦医生、区敏、姚永聪所翻译。

第1版 (AP)

版权 © Unique 2022