

吴畏,刘嘉茵[△] 译

【关键词】 CNV 拷贝数变异 芯片 比较基因组杂交芯片 全基因组芯片

(*J Int Reprod Health/Fam Plan*, 2014, 33: 217–222)

虽然基因组区域丰富的低拷贝重复序列（或片段重复）可能会导致常见的CNV,这些通常在专业文献中也有充分描述,但仍然有不少罕见的CNV。在许多情况下,负责诊断的遗

△宙校者

传学家通过评估CNV的基因组内容,并参考以往的临床文献及其他实验室的结果,最后做出是否致病的判断^[3]。然而,不断有新的CNV被发现,而界定这些CNV的临床意义变得越来越具有挑战性^[4-5]。有时新发现的CNV很罕见,可能出现几乎没有类似的文献参考或是其他实验室数据支持的情况^[6]。因此,为了协助各个实验室基因组芯片CNV结果的临床评价并促进结果解读的一致性,美国医学遗传学会(American College of Medical Genetics, ACMG)制定了以下CNV诊断的专业指南。此外,该指南也可以作为临床医生遗传咨询的参考,让他们可以更好地理解CNV结果解读的复杂性,便于合理地与患者及家属沟通。

该指南首先是应用于产后诊断中常见CNV的评估。尽管这些准则有关于产前诊断的CNV,但若用于产前诊断的CNV解读,还需要考虑本指南外的其他因素。该指南不适用于肿瘤组织的CNV解读。另外,该指南并不用于分析鉴定,该指南的建议取决于实验室能确信该芯片检测结果能准确代表患者的真实CNV信息。尽管该指南试图尽量解决CNV解释评估中可能遇到的所有问题,但鉴于个案的特殊性,该指南并非是唯一真理。

1 对CNV进行系统评估及临床解读的几点建议

1.1 熟悉已知的相邻基因综合征

探究区域内几个单基因以发现大片段的CNV缺失或重复的方法,也许不能揭示该综合征相关的缺失或重复。临床解释芯片检测结果之前,医生有必要对经常出现的和临床典型的缺失/重复综合征、一些低拷贝重复序列以及关键区域,进行仔细的比对确认。以下推荐是有帮助的 OMIM^[7], GeneReviews^[8], DECIPHER^[9]及近期发表的文献数据^[10-11],但并不局限于此,而且文献积累很快。

1.2 CNV大小

虽然CNV大小和临床意义之间尚无直接相关性,但非常大的CNV可能是自然存在的良性变异^[12-15],而非常小的CNV可能是临床上具有显著意义的变异。因此,建议应根据实验室所使用芯片的具体情况以及合理样本量的临床随访来确定何种大小的CNV列入临床报告,而不是假设。

1.3 考虑CNV涉及区域内的基因

分析CNV涉及区域内的基因是迄今为止在解读CNV中最常考虑的因素。在分析结果时都应该考虑CNV是否包含特异的、富含基因序列或是无意义的重复序列或假基因。CNV区域内涉及基因信息应仔细核对数据库资料和相关的临床资料。

当分析检测到的基因CNV(增加或减少某个或某组基因的拷贝数)是否和表型相关、是否有临床意义时,应考虑该基因是否是剂量敏感型且与临床症状表型相关。有关基因和疾病的相关信息可检索OMIM数据库获得^[7],但注意最新文献报道的结果不一定被OMIM收录(需要同时进行互联网检索)。

另外,由于CNV的断点可能在芯片探针覆盖的范围之外,因此在判断CNV无临床意义之前需充分考虑这段CNV附近的区域涉及到的基因及其可能的影响,有必要在做出临床解释前做进一步评估。

1.3.1 有相关文献报道致病突变的基因

如果CNV区域内

包含疾病相关的突变,应明确基因致病突变的性质,从而判断该CNV和疾病的相关性。虽然以下列出的项目并不全面,但下面的例子说明了CNV的解读需要对相关的遗传机制有清楚的认识。①单倍型剂量不足导致相关的临床表型基因,其拷贝数增加可能没有表型。②显性遗传多与突变导致基因功能变化相关,而与剂量变化不相关,因此这类基因的CNV可能没有相关的临床表型或者导致完全不一样的临床表型。例如,成纤维细胞生长因子受体1基因(*FGFR1*基因)的重复突变导致骨骼发育不良,而缺失突变则会导致Kallman综合征^[16]。③当拷贝数增加只涉及到基因的一部分时,可能使得基因的结构被破坏或编码序列发生改变而影响功能,尤其是在有单倍型剂量不足可致病的基因中,解释这样的CNV应先做进一步的分析再排除,不能轻易滤过^[17]。④隐性遗传相关基因单拷贝的缺失仅代表突变携带。⑤只涉及内含子序列小的CNV可能对基因功能无影响。

1.3.2 无文献报道的致病突变基因

对没有文献报道致病基因的CNV,应尽量避免仅仅根据基因功能预测、模式生物或体外研究的结果推测判定。类似的情况在得到人群的相关数据前,做出该CNV致病的判断都是主观臆断,所以应非常谨慎。

1.3.3 相关区域内无基因

一般情况下,因为无相关文献资料支持,很多实验室对这种CNV采取不予报告是合理可行的。但以下两种情况例外:CNV的大小超出了该实验室的报告域值,或者该CNV邻近该致病基因区域(例如缺失位于有脑病症状患者的与该脑病有关的基因邻近区域)^[18-20]。

1.4 与本实验室内部数据库及外部公用数据库CNV数据比较

在解释芯片CNV结果时,推荐参考本实验室以往的致病性CNV,不确定意义的CNV及非致病性CNV。若本实验室数据库及公共数据库均提示为非致病性的CNV,在报告解释前最好再次检索是否有最新的涉及该CNV的研究更新,及是否与以往的结论矛盾。如果该CNV在本实验室是第一次发现,应该检索公共数据库,如人类变异数据库(Database of Genomic Variants, DGV)的相关资料,仔细比对^[21-22]。值得注意的是,本指南使用的术语是普通人群,而不是正常人群,因“正常”是相对于有“异常”的表型,而在数据库中(如HapMap)有些可能尚没有可用的群体表型数据资料。报道患者样本CNV与现有普通人群数据库比对的结果应注意以下几点。

1.4.1 普通人群中的CNV剂量不平衡

在普通人群中发现的非致病性CNV可能专指CNV增加。如果可疑CNV重叠出现在同一区域,除非是CNV缺失,否则不能排除其致病性结局。与之类似,在普通人群中,尽管通常纯合型缺失的CNV才出现致病性结局,但常见杂合型缺失的CNV也可能是致病性变异。

1.4.2 非致病性CNV和可疑致病CNV的大小

确保在审阅CNV时,与普通人群数据库中的CNV比对,是否包含相同的基因信息。不同的芯片平台报告的CNV大小会有所差别(包括公共数据库的数据)。值得注意的是,早期的基于细菌人工染色体分析的芯片(bacterial artificial chromosome-based

microarray) 研究的许多非致病性 CNV 的大小被估计过大了^[23]。

1.4.3 注意患者性别和数据库资料的个体性别 这种情况尤其是针对 X 连锁的 CNV, 在数据库中女性样本报道的非致病性 CNV 或携带, 对男性样本可能是致病的而非携带。此外, 如果数据库中未收集到性染色体的 CNV 数据, 那么 X 染色体及 Y 染色体的 CNV 就可能被遗漏。

1.4.4 出现在普通人群的 CNV 的有效性 大部分 CNV 还没有得到大样本人群的验证, 因此, 通过单一研究平台的单一研究报道的 CNV, 更应谨慎解读。

1.4.5 “正常”个体的临床特征 分析时应考虑数据库中中小样本个体的临床特征的代表性。数据库每个人种的参照样本选择是基于一定标准, 这些标准通常在最初的概述中提出。考虑这些参照样本的纳入标准, 即怎样的临床特征能代表该群体的“正常”表型。在所有被解读为非致病性 CNV 前, 必须关注不完全外显、遗传度差异 (variable expressivity)、发病年龄及父源性或母源性的基因印迹等因素。在普通人群有相对高的出现频率和在多个研究中均出现的 CNV 解读为非致病性 CNV 的把握性更大。值得注意的是, 许多文献可能参照同一个数据库 (例如 HapMap), 因此, 多次报道的同一 CNV 可能来源于同一个样本。

2 推荐的临床报告分类

根据前期 CNV 的临床意义分级荟萃指南, CNV 的报告至少是指南中三大类别之一。推荐使用统一的分类报告标准, 便于专业学术界能方便准确地交流, 避免因诊断标准不同导致学术交流困难。

2.1 致病性变异 CNV 在以往的文献中明确了致病的临床意义, 即使是该 CNV 外显率不同, 表型有差异也应报告。这还包括大的 CNV 区域包含了有明确致病的小 CNV, 尽管这个 CNV 没有类似的文献报道, 也应按致病性 CNV 报告。虽然整个 CNV 的致病机制还不明确, 但属于致病性变异是确定的。例外的情况是, 按以往细胞遗传学的经验属于染色体异常性区域的 CNV (可大于 3~5 Mb), 如果没有明确的综合征应谨慎做出致病性 CNV 的解读。

2.2 不确定临床意义的 CNV 不确定临床意义的 CNV 是一个相当宽泛的类别, 包括那些后来研究证明是明确致病或明确不致病的 CNV。如果在报告时没有足够的证据可以明确检测到的 CNV 的临床意义或该 CNV 不符合该实验室内部的报告标准, 应报告为不确定临床意义的 CNV。

这种分类的不确定性需要进一步沟通, 必要时可能会补充提供 CNV 是致病性或良性的证据材料, 所提供的补充材料要能很好地支持该结论。不确定临床意义的 CNV 又可细分为如下 3 类, 但这些类别仍然不能涵盖所有的情况, 因为每个 CNV 都会有不同特征, 需要结合临床才能做出判断。

2.2.1 不确定临床意义可能致病 例如 ① CNV 出现在个案报告, 但具有明确的断裂点和表型且和患者临床特征相关。② 在 CNV 区域内有明显的功能和患者病因有关的基因。通常不推荐报告仅从功能模拟推测而来的可能相关的 CNV, 尤其

是报告为非特异性的表型 (如智力障碍) 功能相关基因 (如神经系统表达相关) 的结论更不推荐。

2.2.2 不确定临床意义非致病性变异可能 例如 ① 因 CNV 大小超过了实验室建立的标准而被报告, 但该 CNV 区域内没有基因。② 该 CNV 在数据库的少数病例中有描述, 但亦非多态性。

2.2.3 不确定临床意义 (未分类) 例如 ① CNV 区域内包含基因, 但基因是否是剂量敏感型未知。② CNV 在多个文献或数据库的报道结果矛盾, 其确切的临床意义尚无结论。

2.3 非致病性变异 CNV 在多个已有的文献或数据库资料均报道为良性变异, 特别是 CNV 的良性特性已经非常明确 (如唾液淀粉酶基因 CNV^[24]) 或 CNV 本身就是常见的多态性 (有数据资料证实的发生率达 1% 的 CNV 定义为多态性)。在定义非致病性变异时还应注意 CNV 的种类。例如, 某些区域的重复变异可能是非致病性的 CNV, 而在同一区域内的缺失变异可能有临床意义。

3 CNV 芯片的产后诊断报告指南

下列准则列出芯片 CNV 结果临床报告所必需的元素, 包括确定 CNV 的性质, 明确芯片结果的临床意义。其他所需元素 (如方法及局限) 和细节在 ACMG 实验室标准和指南有详细的描述。

3.1 报告标准 实验室报告应描述 CNV 诊断标准及诊断类别。可以不报告非致病性的 CNV, 特别是那些常见的多态性 CNV。如果非致病性 CNVs 在实验室评估标准分析后疑似致病性的则应该在报告中列出。

3.2 CNV 的定位、大小、重复或缺失 实验室报告的 CNV 应包括以下要素。目前国际细胞遗传学命名体系应包括在报告中, 但不替代不熟悉该命名体系的临床专业人士的描述。① 细胞遗传学的位置 (染色体数目和细胞遗传学区带定位)。② CNV 剂量 (例如拷贝数重复或缺失) 与可能的特定的 CNV 形成机制 (例如单拷贝缺失, 串联重复)。CNV 形成机制的评估通常需要另外的测试方法。③ CNV 的大小、线性坐标与指定基因组的构成。特别适用于 CNV 的基因组成不清楚时, 应标注最小和 (或) 最大坐标位置 (起始及终止位置)。

3.3 明确阐明临床意义 每个报告的 CNV 应按前面推荐的类别给予明确的临床意义描述, 并提供支持这种解释的证据和提供适当的参考。

3.4 明确 CNV 区域内包含的基因 在可行的情况下, 应该在实验室报告中写明 CNV 区域所涉及的基因。对于大的非平衡 CNV 特别是那些有明确临床意义的 CNV, 可以直接提供对应综合征名称和 (或) 临床上最相关的一个基因名称。对于不确定意义的 CNVs, 建议报告中包含在区域内所有的标准序列基因 (RefSeq 基因), 以便于相关医学文献进行定期跟踪检索。不推荐给 CNV 区域内的基因相关链接网站, 尤其是该网站基因组的构建仍然在调整过程中, 因为将来这些网站可能不能客观地提供信息。若 CNV 区域内仅有一个或几个具有特异性或代表性的基因, 推荐同时提供该区域内包含的所有

基因信息以供参考。

3.5 建议适当的临床随访 当实验室确认为致病的CNV或不确定临床意义的CNV,报告时应包括根据细胞遗传学特征进行遗传咨询的建议,以及有关家庭成员测试的建议。此外,当确定的CNV临床意义尚不明确时,报告中可以包括该CNV的最近文献信息,以便临床医师更新对于该CNV的分类。对于某些特定患者,持续动态监测类似CNV及其意义,要保持医患联系和临床随访^[25]。

4 和临床表型无关的不明临床意义CNV报告的特别注意事项

在极少数情况下,CNV可能出现在以下情况:①显示为隐性遗传携带者。②预测临床症状出现前状态或尚未发现的临床表现。③与肿瘤风险增加有关。在一般情况下,这些结果是意料之外的,和患者此次就诊做基因组筛查的原因无关。全基因组基因芯片平台不可能刻意避免与上述相关情况的询问。特别是一个大的CNV累及多个连续的基因,可能有很多结果需要解释。因此,解读芯片结果的临床医生必须对这些潜在突变有清醒的认识,患者和(或)家属也应在检测之前被告知,强烈推荐在检测之前签署正式的知情同意书。在极少数情况下,对需要明确报告的特殊类别CNV另行单独报告(例如携带者状态)。

4.1 隐性遗传携带者报告 一些检测CNV特别是缺失,将揭示隐性疾病中的缺失携带状态。隐性杂合突变在预期测试的目的范围之外,在一般情况下不推荐报告。报告应明确说明隐性遗传携带不在报告范围,如果临床有关关注的隐性遗传疾病,应在检测申请中对诊断实验室提出要求。针对这个情况,实验室可制定隐性遗传携带的具体报告规则,有些特殊情况隐性突变可报告。非常明确的隐性遗传疾病、在群体中的携带频率相对较高和(或)携带者的筛选检测常用且可行(例如囊性纤维化),在这种情况下,有理由报告携带状态,以便于为先证者或有关的家庭成员生育咨询和潜在的进一步检测提供机会。应该认识到这些发现是偶然的,并告知申请检测的临床医生或患者,这项检测并不能检出所有的携带状态。

当隐性遗传疾病与患者就诊的临床特征一致时,建议针对这个疾病进行进一步的分子检测。这应该仅限于有充分描述的且有明确的临床表型的隐性遗传疾病。该报告应写明隐性遗传性质,在未确定第2个突变的情况下仅凭CNV不能诊断患病。

4.2 迟发性疾病/症状前突变或未发现疾病的报告 某些CNV虽然和患者此次送检的原因无关,但可能是未确诊的症状前诊断或临床未被发现的情况(例如涉及Y染色体AZF区域缺失的男性不育症^[26])。因为不可能事先列出一个涵盖所有可能临床特征来让患者知情选择,也不可能检测到所有的异常CNV。本指南推荐报告症状前的CNV,以便使患者能及早获得相关的医疗保健。但是实验室制定的某些情况下异常CNV不予报告的规则应在检测报告中予以说明。

4.3 肿瘤易感风险CNV的报告 如果缺失区域内有已知或假定的抑癌基因,应详细报告。该抑癌基因具有的明确致病种系突变、外显率、影响寿命风险、肿瘤谱和临床处理(如*RB1*,*TP53*和*APC*)等信息应在报告中讨论^[27]。应避免只在动物或体外模型功能被证实的情况下做出该抑癌基因突变的推测,尤其是在人类尚未发现该突变的情况下。

5 注意参照其他家庭成员的CNV数据作重新评估的意义

不确定临床意义的CNV可以参照该CNV是否遗传自父母或是新生突变,获取进一步的信息。通过这种方式来衡量CNV的临床意义,有一个非常相关的证据链,但应当强调的是,很难通过单一家庭遗传来鉴别该CNV的临床意义,否则会得到轻率的结论。特定的CNV只有通过大家系内同时多个受累的个体具有相同CNV,而未受影响的家庭成员无该CNV,或多个个体具有相同CNV,才能合理评估该CNV的临床意义。鉴于此,ACMG建议尽量多地收集整理不同患者来源的临床资料,有利于准确评估CNV的临床意义^[2,9,28]。在缺少大的完整家系数据支持的情况下,应根据现有的有限家庭成员的信息进行谨慎推断,并及时更新补充最初的解释。应当注意的是,这种情况的测试报告可适当强调免责声明,尤其是将来基因组构建可能发生变化。当报告只涉及一个或几个有代表性的基因,通常建议提供该CNV区域内的所有基因,以便于从该区域总体的基因综合分析。每一个CNV和每一个家系都应该单独仔细分析,同时要重视实验室之间以及实验室和临床医生间的交流。

5.1 新发突变的CNV 当一个CNV被确认为新发突变,通常认为是致病性的,尤其是有其他证据提示其临床意义。非亲生父母可能使这一解释复杂化,不应在报告中提及。不推荐做进一步的具体测试确认是否是亲生父母,除非有令人信服的临床原因。要获得是否亲生的信息,则必须知情同意。由于基因组的许多区域都存在显著升高的突变率,确实有些CNV可能是新发突变,但还没发现其临床意义^[29]。如果只有单亲样本可用于随访,并在该单亲样本CNV中没有类似发现,则对该CNV尚无法做出其他有临床意义的推断。

5.2 遗传性CNV 当相同的CNV在父母或其他有关家庭成员中也被发现应考虑如下事项。从单一家系发现的遗传性CNV难以得出决定性结论。应该有一个全面的医疗评估,先证者父母及其他相关的家庭成员携带者是否存在和先证者相同的临床特征。如果这些信息没有提供给实验室,应当建议获取父母相关的临床特征。

5.2.1 父亲或母亲亦受累 在一般情况下,父方或母方同样出现类似的临床特征,可以谨慎考虑该CNV与临床特征相关。但是,这个观察结果可能是巧合,由于CNV和临床特征可能是偶然并存、但却是独立遗传的。如果可能,可用其他家庭成员的测试结果进行共同评估,以确定该CNV与临床表型并存还是与临床表型分离。

5.2.2 父亲母亲未受累 如果患者父亲母亲均未受累,一般

情况下,可支持该CNV作为无关的临床特征或可能的良性CNV证据。特殊情况下(如下面几种情况),在数个家系均有类似情况报道则需要在报告中提及。①不完全外显 在不完全外显的情况下,该CNV可能是致病的,但携带者的亲本并无临床表型。②临床表型差别 亲本携带者可能具有亚临床的特征,这些特征有可能会发展成该CNV相关的临床表型。③基因印迹效应 该CNV的区域可能被印迹,使从特定亲本遗传才会出现临床表型(如和携带者的CNV来源有关)。④芯片未检测到的第2个突变 先证者为一种隐性遗传病(例如,父母双方有一方为缺失携带但不患病,同时先证者从同样是携带的另一方获得了该相关区域的另一个缺失)。或者,先证者可能存在未受影响携带者父母的一个或多个“修饰”的基因/DNA元件。⑤先证者亲本嵌合型CNV 该CNV可能不存在于亲本,因此,父母可能没有与CNV关联的临床特征。⑥先证者CNV和亲本CNV大小不同:在极少数情况下,CNV从携带者亲本传到先证者的过程发生了进一步的修改(例如,缺失范围扩大^[30]。尤其是当亲本研究是由另一种替代检测方法,如荧光原位杂交得来的结果,这种可能性不能被排除。⑦X-连锁的CNV需要特别考虑 当一个男性先证者X-连锁CNV来源于未受累携带者母亲,应考虑母亲是否是一个无临床症状的携带者。可以用X染色体失活学说解释,由于存在X染色体失活,故并非所有的X-连锁疾病在携带者女性都有临床表现。这种情况可以参照该母系家族的其他男性获得更多的信息。

6 结语

扩展全基因组检测方法的应用,临床遗传学专业人士需要解释越来越多的意外发现,并作出适当的分析报告,这就需要综合考虑临床相关性、社会的、伦理的和法律的责任。解释CNV临床意义是很复杂的,需要临床遗传实践。本文涉及众多因素,但对CNV的解释并没有一个公式或算法能取代丰富的临床遗传经验和临床判断。因此,出具临床基因组芯片诊断报告的人,应当是那些通过专业培训和认证的专业人员(如美国医学遗传学会员,认证临床细胞遗传学家,美国医学遗传学会认证的临床分子遗传学家或美国病理协会认证的分子遗传病理专业人员)。此外,考虑到芯片结果解读的复杂性以及不同实验室方法的差别,有时还需要增加相关的家庭成员也做该CNV测试。全基因组检测实验室的理想组成,应当包括细胞遗传学家、分子遗传学家和临床遗传学家。

参 考 文 献

- [1] Manning M, Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities[J]. Genet Med, 2010, 12(11): 742-745.
- [2] Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(5): 749-764.

- [3] Brothman AR, Dolan MM, Goodman BK, et al. College of American Pathologists/American College of Medical Genetics proficiency testing for constitutional cytogenomic microarray analysis[J]. Genet Med, 2011, 13(9): 765-769.
- [4] Lee C, Lafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders[J]. Nat Genet, 2007, 39(Suppl 7): S48-S54.
- [5] Sharp AJ. Emerging themes and new challenges in defining the role of structural variation in human disease[J]. Hum Mutat, 2009, 30(2): 135-144.
- [6] Tsuchiya KD, Shaffer LG, Aradhya S, et al. Variability in interpreting and reporting copy number changes detected by array-based technology in clinical laboratories[J]. Genet Med, 2009, 11(12): 866-873.
- [7] McKusick VA. National Center for Biotechnology Information (U.S.). OMIM[DB/OL]. Bethesda, MD: The Center, 1987. [2011-04-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>.
- [8] Pagon RA. GeneReviews[S/OL]. Seattle: University of Washington. [2011-04-24]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call_bv_View.ShowTOC&rid_gene.TOC.
- [9] Firth HV, Richards SM, Bevan AP, et al. DECIPHER Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources[J]. Am J Hum Genet, 2009, 84(4): 524-533.
- [10] Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays[J]. Hum Genet, 2008, 124(1): 1-17.
- [11] Mefford HC, Eichler EE. Duplication hotspots, rare genomic disorders, and common disease[J]. Curr Opin Genet Dev, 2009, 19(3): 196-204.
- [12] Bateman MS, Mehta SG, Willatt L, et al. A de novo 4q34 interstitial deletion of at least 9.3 Mb with no discernible phenotypic effect[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A(7): 1764-1769.
- [13] Itsara A, Cooper GM, Baker C, et al. Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease[J]. Am J Hum Genet, 2009, 84(2): 148-161.
- [14] Filges I, Röthlisberger B, Noppen C, et al. Familial 14.5 Mb interstitial deletion 13q21.1-13q21.33: clinical and array-CGH study of a benign phenotype in a three-generation family[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(2): 237-241.
- [15] Barber JC. Directly transmitted unbalanced chromosome abnormalities and euchromatic variants[J]. J Med Genet, 2005, 42(8): 609-629.
- [16] Wilkie AO. Bad bones, absent smell, selfish testes: the pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 187-203.
- [17] Swensen JJ, Keyser J, Coffin CM, et al. Familial occurrence of schwannomas and malignant rhabdoid tumour associated with a duplication in SMARCB1[J]. J Med Genet, 2009, 46(1): 68-72.
- [18] Cooper DN, Chen JM, Ball EV, et al. Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics[J]. Hum Mutat, 2010, 31(6): 631-655.
- [19] Kleinjan DA, van Heyningen V. Long-range control of gene

- expression: emerging mechanisms and disruption in disease[J]. Am J Hum Genet, 2005, 76 (1) : 38-32.
- [20] Beysen D, Raes J, Leroy BP, et al. Deletions involving long-range conserved nongenic sequences upstream and downstream of FOXL2 as a novel disease-causing mechanism in blepharophimosis syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2005, 77 (2) : 205-218.
- [21] Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, et al. Detection of large-scale variation in the human genome [J]. Nat Genet, 2004, 36 (9) : 949-951.
- [22] Shaikh TH, Gai X, Perin JC, et al. High-resolution mapping and analysis of copy number variations in the human genome: a data resource for clinical and research applications [J]. Genome Res, 2009, 19 (9) : 1682-1690.
- [23] Perry GH, Ben-Dor A, Tsalenko A, et al. The fine-scale and complex architecture of human copy-number variation [J]. Am J Hum Genet, 2008, 82 (3) : 685-695.
- [24] Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation[J]. Nat Genet, 2007, 39 (10) : 1256-1260.
- [25] Hirschhorn K, Fleisher LD, Godmilow L, et al. Duty to re-contact [J]. Genet Med, 1999, 1 (4) : 171-172.
- [26] Vogt PH. Genomic heterogeneity and instability of the AZF locus on the human Y chromosome [J]. Mol Cell Endocrinol, 2004, 224 (1/2) : 1-9.
- [27] Adams SA, Coppinger J, Saitta SC, et al. Impact of genotype-first diagnosis: the detection of microdeletion and microduplication syndromes with cancer predisposition by aCGH [J]. Genet Med, 2009, 11 (5) : 314-322.
- [28] Church DM, Lappalainen I, Sneddon TP, et al. Public data archives for genomic structural variation[J]. Nat Genet, 2010, 42 (10) : 813-814.
- [29] Bradley WE, Raelson JV, Dubois DY, et al. Hotspots of large rare deletions in the human genome[J]. PLoS One, 2010, 25 (2) : e9401.
- [30] South ST, Rope AF, Lamb AN, et al. Expansion in size of a terminal deletion: a paradigm shift for parental follow-up studies [J]. J Med Genet, 2008, 45 (6) : 391-395.

(收稿日期 2014-04-01)

[本文编辑 王琳]

《第二届全国生殖健康/计划生育学术研讨会》和 《第十届全国现代妇产科学新进展学术会议》征文通知

《国际生殖健康/计划生育杂志》和《国际妇产科学杂志》编委会和编辑部拟定于2014年第三季度在津分别召开《第二届全国生殖健康/计划生育学术研讨会》和《第十届全国现代妇产科学新进展学术会议》。学术会议将重点研讨国际生殖健康领域、国际妇产科学领域的前沿课题,交流近年临床工作中的热点问题及发展趋势。

学术会议期间正值《国际生殖健康/计划生育杂志》和《国际妇产科学杂志》两刊第八届编辑委员会成立,将有国内外知名专家学者到会。届时将邀请两刊部分专家就生殖健康领域和妇产科学领域临床诊治和基础研究所涉及的各热点内容进行专题报告。到会代表将授予国家级继续教育 I 类学分。

一、征文内容

计划生育/生殖医学研究进展,流行病学、社会科学、环境与行为以及生活方式对人群生殖健康促进。

妊娠疾病及合并症防治,妇科内分泌研究,宫腔镜技术应用,生殖道感染及妇科肿瘤诊治研究等专题。

二、征文要求

1. 综述内容应突出国内外研究新成果、新进展,并结合国内现状进行文献综合介绍。论著内容要真实、统计数据准确、确为作者本人的临床及科研的第一手资料。

2. 论文5 000字内容,文前附600字摘要,概括全文主要内容。

3. 会议征文投稿请分别登录两刊网站注册投稿。在作者留言处写明“会议征文”字样。投稿网址:《国际生殖健康/计划生育杂志》<http://www.gjszjk.ac.cn>,《国际妇产科学杂志》<http://www.gjfcx.ac.cn>。

4. 收到收稿邮件(包括稿号)后付邮40元稿件审理费及单位介绍信,并注明稿号。

5. 会议征文截止日期:2014年7月30日。欢迎您在此时间后继续为本刊供稿。

6. 联系方式,地址:300070天津市和平区贵州路94号《国际生殖健康/计划生育杂志》《国际妇产科学杂志》编辑部, E-mail: jishengfence@163.com, fuchanfence@163.com, 电话:022-23337521, 传真:022-23337508。

会议专家的专题报告将分别在两刊的述评、专家论坛及讲座栏目刊出,会议征文的优秀综述和论著也将在会后陆续在两刊发表(基金课题资助的论文将优先录用)。无论文者也可以到会参加学习和交流。欢迎全国计划生育/生殖健康、妇产科学领域从事科研、教学、临床的医务人员、在读研究生以及相关医药、器械公司代表踊跃参加会议。