

拷贝数变异在遗传病诊断和遗传咨询中的应用现状

周 静, 孙 可, 焦 鹏, 王刚锋

西安国际医学中心医院血液病实验室, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月17日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月17日

摘 要

遗传病是一类人群患病率低、病例分散、机制复杂、病情严重的疾病。该类疾病大多由遗传缺陷引起, 对患病家属及临床带来巨大挑战。遗传检测技术成为诊断遗传病的关键手段之一。遗传检测技术主要为基因组拷贝数变异(Copy number variations, CNV)检测。基因组拷贝数变异是由基因组发生重排导致的拷贝数增加或减少, 主要表现为亚显微水平的微缺失和微重复, 与遗传性疾病的发展密不可分。拷贝数变异检测显著提高多种遗传病的检出率, 然而在解读某些特殊的拷贝数变异方面, 临床仍存在巨大挑战。遗传咨询的意义主要体现在向患者及家属解释拷贝数变异的结果、风险评估及再生育计划等。本文将从遗传病的概述, 分子检测手段, 报告解读、临床应用及遗传咨询方面进行综述。

关键词

遗传病, 拷贝数变异, 染色体微阵列芯片分析, 下一代测序技术, 遗传咨询

Current Status of Copy Number Variation in the Diagnosis of Genetic Diseases and Genetic Counseling

Jing Zhou, Ke Sun, Peng Jiao, Gangfeng Wang

Hematology Laboratory, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 17th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 17th, 2025

Abstract

Genetic disorders represent a group of diseases characterized by low population prevalence, scattered

cases, complex pathogenic mechanisms, and severe clinical manifestations. Most of these disorders are caused by inherited genetic defects, posing significant challenges to affected families and clinical management. Genetic testing has emerged as a crucial diagnostic approach, with copy number variation (CNV) detection serving as a primary methodology. CNVs result from genomic rearrangements leading to DNA segment gains or losses, primarily manifesting as submicroscopic deletions and duplications that are intrinsically linked to the pathogenesis of genetic diseases. While CNV detection has significantly improved diagnostic yields for various genetic disorders, substantial challenges remain in interpreting certain complex CNVs. Genetic counseling plays a pivotal role in explaining CNV results to patients and families, facilitating risk assessment and reproductive planning. This review comprehensively examines the characteristics of genetic disorders, molecular diagnostic techniques, clinical interpretation of test reports, practical applications, and genetic counseling considerations.

Keywords

Genetic Disorders, Copy Number Variations (CNVs), Chromosomal Microarray Analysis (CMA), Next-Generation Sequencing (NGS), Genetic Counseling

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 遗传病的概况

遗传病是一组由遗传物质发生改变而引起的或者由致病基因所控制的疾病，其发生由先天遗传和新发突变所引起[1] [2]。遗传学检测技术主要为分子诊断，即检测基因拷贝数变异，一般指长度 1 kb 以上的基因组大片段的拷贝数增加或减少，是基因组结构变异的重要组成部分[3]。人体内普遍存在正常的拷贝数变异，它是一种常见的基因组变异，就像单核苷酸多态性一样，使基因组具有多样性和差异性。基因组拷贝数变异主要表现为亚显微水平的微缺失和微重复，染色体微缺失是指染色体上某一小段 DNA 序列的丢失。通常为 kb 到 Mb，需通过分子技术检测出来，主要通过同源重组错误、DNA 复制或修复错误影响关键基因的调控序列从而导致疾病的发生。染色体微重复是染色体上一小段 DNA 序列的额外拷贝，通常为 kb-Mb 级，主要通过同源重组或复制叉错误影响基因剂量从而导致疾病的发生。异常的 CNV 与人类疾病密切相关，如智力障碍、生长发育迟缓、先天畸形等[4] [5]。采用基因芯片技术和下一代高通量测序可以检测拷贝数的变异情况，提供相关的遗传病的分子特征、临床致病性分级等相关的信息，为临床诊治工作提供更准确的诊断和治疗决策。

2. 检测平台

2.1. 染色体微阵列芯片分析

染色体微阵列芯片分析(chromosomal microarray analysis, CMA)是在全基因组水平进行扫描，检测染色体组微小缺失、重复等不平衡重排的 CNV [6]-[8]。又被称为“分子核型分析”的一种。其原理是利用核酸分子间的特异性结合原理，将目标基因的 cDNA 或 RNA 与芯片上的寡核苷酸探针进行杂交。在杂交反应中，目标基因与探针之间会发生特异性的配对，从而形成稳定的杂交复合物。通过检测杂交复合物的数量，可以推算出目标基因的表达水平。按照检测原理及芯片设计不同，CMA 可分为两类，比较基因组杂交(array-based comparative genomics hybridization, aCGH)技术和基于单个核苷酸多态性(single-

nucleotide polymorphism array, SNP array)基因型技术。前者需要将待测样本 DNA 与正常对照样本 DNA 分别标记、进行竞争性杂交后获得定量的拷贝数检测结果,而后者则只需将待测样本 DNA 与一整套正常基因组对照资料进行对比即可获得诊断结果。通过 aCGH 技术能够很好地检出 CNV,被国际细胞基因组芯片标准协作组(International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium, ISCA Consortium)推荐作为对原因不明的发育迟缓、智力障碍、多种畸形及孤独症谱系障碍患者的首选一线检测技术[9],但成本较高。而 SNP array 除了能够检出 CNV 外,还能够检测出大多数的单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)和三倍体,杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)及一定比例的嵌合体[9]。但受芯片设计限制,该技术无法有效地检测出染色体的平衡易位和倒位以及特定位点和新发的异常,不能检测出点突变的小片段的插入及低比例的嵌合体,也有可能检出临床意义不明的 CNV,这也为 CNV 的临床价值带来巨大挑战。

2.2. 下一代测序技术

高通量测序又称下一代测序(next-generation sequencing, NGS),其原理主要基于 DNA 链延伸和合成以及荧光探针的作用,通过在无机板上扩增成百上千万个 DNA 序列,再利用荧光信号进行测序。该技术具有高通量和低碱基成本的特点,可同时检出大量靶基因。基于 NGS 技术的基因组拷贝数变异测序(copynumber variation sequencing, CNV-seq)为大片段缺失/重复及致病性基因组拷贝数变异的基因组异常诊断提供了新型手段[10]。CNV-seq 可精确检测低至 10~50 ng 的 DNA 样本,以及低至 5%的染色体非整倍体嵌合,基于 NGS 的外显子测序,可在全基因组范围内同时检测多种染色体不平衡导致的遗传病,有利于产前携带者筛查以及胚胎植入前产前筛查及生后遗传病的诊断。临床适用广泛[10]-[12]。NGS 的劣势主要是面对庞大的数据信息,结果规范解读、序列数阈值、灵敏性评估尚无统一临床标准。

3. 报告解读

美国医学遗传学会(American College of Medical Genetics, ACMG)制定了 CNV 诊断的专业指南[13]。对其进行致病性评分及 5 级分类判读,分为致病性、可能致病性、临床意义未明、可能良性、良性。常使用的数据库有 Decipher database、OMIM database、ClinVar database、DGV database 及其他。致病性 CNV 的判读标准为:1) 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。2) 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。例外的情况是,按以往细胞遗传学的经验属于染色体异态性区域的 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。可能致病性 CNV 的判读标准为: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。不推荐的是,仅从功能模拟推测而来的可能相关的 CNV。临床意义不明 CNV 的判读标准为: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。可能良性 CNV 的判读标准为: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。良性 CNV:1) CNV 在多个已有的文献或数据库资料均报道为良性变异。2) 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)。

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,但鉴于临床中遇到的个案的特殊性,该指南并非全部适用。对 CNV 进行系统评估及临床解读有以下几点建议。1) CNV 片段大小与变异关系是怎样的?大片段的 CNV 可能是多态性或自然存在的良性变异[14]-[17];小片段的 CNV 大多可能是显著意义的变异。因此,建议应根据当地实验室所使用的芯片、样本量以及临床随访来确定何种大小的 CNV 应列入临床报告中。2) 含有与患者表型相关基因的 CNV 一定是致病么?首先应关注该疾病的遗

传方式是显性遗传还是隐性遗传，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；隐性遗传相关基因单拷贝的缺失仅代表突变携带。其次关注该病的致病机制是剂量敏感？显性负性效应？还是其他机制。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；当拷贝数增加只涉及基因的一部分时[18][19]，可能是基因的结构被破坏或编码序列发生改变而影响功能。应进一步分析后谨慎排除。最后，该病涉及基因的哪些结构区域，是外显子还是内含子。只涉及内含子序列小的 CNV 可能对基因功能无影响。3) 致病性 CNV 与表型一定有相关性么？要考虑外显不全如 22q11 微重复综合征；其次应关注 X 染色体随机失活的可能性。故此，在产前诊断的 CNV 应与临床软指标紧密结合，才能做出更有利的决策。

4. 临床应用

1) 儿童复杂、罕见遗传病筛查：如智力障碍、生长发育迟缓、多发畸形、孤独症样临床表现，排除染色体病、代谢病和脆性 X 综合征之后的全基因组 CNV 检测。

2) 妊娠产物的遗传学检测：如自然流产、胎死宫内、新生儿死亡等组织。下一代测序技术无须细胞培养，检测成本低于芯片，能同时检出不同的未知片段，为细胞培养失败后染色体异常的分析提供了新的技术手段[10][20][21]。联合短串联重复序列(short tandem repeat, STR)检测技术可以检测流产组织中的染色体数目及结构变异，进一步探讨其遗传学病因[22]。

3) 核型分析结果异常者进一步分析：当产前诊断中核型结果存在异常，如出现未知片段的增加或减少、标记染色体以及无法识别具体来源的性质者，CNV-seq 可以进行更精细分析。

4) 临床软指标与核型结果不符者进一步分析：当出现产前超声检查异常而染色体核型结果正常时，应对胎儿进行进一步遗传学检测。染色体核型分析的分辨率 > 5 Mb 以上者才能检出异常，而 CNV-seq 可以检出>1 Kb 的片段重复或缺失[23]。

5. 遗传咨询及挑战

根据中国遗传学会遗传咨询分会的定义，遗传咨询是指医学遗传学专业人员或临床医生联合人类基因组技术和人类遗传学知识，为病人开展遗传咨询、基因诊断、遗传病治疗等相关医学服务。相关专业人员需帮助咨询对象推算疾病复发风险率，对生育或再生育提出咨询意见，咨询对象依据咨询意见做出决定，如停止生育、终止妊娠或进行产前诊断后再决定终止妊娠或进行治疗等。遗传咨询主要难点是 CNV 解读的特殊性：1) 意义未明位点错义变异的遗传咨询：错义变异往往被判定为临床意义不确定的变异(variant of uncertain significance, VUS)，实验室需要进行大样本研究，定期查询数据库及文献信息，积极开展功能实验研究，及时更新数据库。对于 VUS CNV 胎儿评级中，建议根据胎儿父母 CNV 结果来判断胎儿 CNV 的遗传来源及是否为新发突变，这对后续产前诊断具有重要意义[24]。结合家族史、CNV 长度及所处位置等综合评估，以期为家属提供有意义的咨询。2) 基因不完全外显的遗传咨询：不同基因其外显率不同，造成基因突变与临床表型不一致；其次对于新发突变，需要考虑是来源于父母一方的生殖腺嵌合，还是胚胎发育过程的自发变异。在伦理允许的情况下，结合父母的 NGS 数据可辅助判断是否存在生殖腺嵌合，进一步明确生殖细胞嵌合比例。3) 致病性或可能致病 CNV 的遗传咨询：结合超声结果或临床表现，明确表型关联。根据变异来源对再发风险进行评估。提供产前诊断、胚胎植入前遗传学检测等生育手段。4) 良性或可能良性 CNV 的遗传咨询：告知 CNV 与疾病的关系、技术局限性等，适当安抚患者的焦虑。5) 临床治疗的遗传咨询：目前具有有效临床干预手段的遗传性疾病仅为少数，如酶替代疗法结合饮食改善治疗遗传代谢性疾病。对于大部分遗传病，延缓病情的重要手段仍是对症治疗、康复训练和心理干预。

参考文献

- [1] Mitra, I., Huang, B., Mousavi, N., Ma, N., Lamkin, M., Yanicky, R., *et al.* (2021) Patterns of De Novo Tandem Repeat Mutations and Their Role in Autism. *Nature*, **589**, 246-250. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03078-7>
- [2] 田盼辉, 许玥, 张永清, 等. 遗传病并不一定会遗传: 遗传病概念的中文翻译与建议[J]. 遗传, 2024, 46(9): 673-676.
- [3] Pös, O., Radvanszky, J., Buglyó, G., *et al.* (2021) DNA Copy Number Variation: Main Characteristics, Evolutionary Significance, and Pathological Aspects. *Biomedical Journal*, **44**, 548-559. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.02.003>
- [4] 张彦, 孙樱桐, 许艺明, 等. 医学外显子组测序检测遗传病拷贝数变异的初步探索[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(1): 144-149.
- [5] 孙梦娜, 徐盈, 任晨璐, 等. 拷贝数变异在卵巢癌中的研究进展[J]. 新医学, 2024, 55(9): 738-744.
- [6] 黄金月, 张碧丽, 刘薇. 遗传相关儿童罕见病临床诊断技术现状、进展与思考[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 308-314.
- [7] Lo, J.O., Shaffer, B.L., Feist, C.D. and Caughey, A.B. (2014) Chromosomal Microarray Analysis and Prenatal Diagnosis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **69**, 613-621. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000119>
- [8] 王玮. 从遗传的角度谈罕见病的诊治进展[J]. 临床荟萃, 2019, 34(3): 201-206.
- [9] 廖灿. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用[J]. 中华围产医学杂志, 2014(12): 804-808.
- [10] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296.
- [11] Maxmen, A. (2011) Exome Sequencing Deciphers Rare Diseases. *Cell*, **144**, 635-637. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.033>
- [12] Sun, Y., Man, J., Wan, Y., *et al.* (2018) Targeted Next-Generation Sequencing as a Comprehensive Test for Mendelian Diseases: A Cohort Diagnostic Study. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 11646.
- [13] Kearney, M.H., Thorl, C.E. Brown, K.K., 等. 美国医学遗传学会对基因芯片拷贝数变异结果解读指南[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2014, 33(3): 217-222.
- [14] Bateman, M.S., Mehta, S.G., Willatt, L., Selkirk, E., Bedwell, C., Zvolinski, S., *et al.* (2010) A De Novo 4q34 Interstitial Deletion of at Least 9.3 Mb with No Discernible Phenotypic Effect. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **152**, 1764-1769. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33426>
- [15] Itsara, A., Cooper, G.M., Baker, C., Girirajan, S., Li, J., Absher, D., *et al.* (2009) Population Analysis of Large Copy Number Variants and Hotspots of Human Genetic Disease. *The American Journal of Human Genetics*, **84**, 550-551. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.008>
- [16] Filges, I., Röthlisberger, B., Noppen, C., Boesch, N., Wenzel, F., Necker, J., *et al.* (2009) Familial 14.5 Mb Interstitial Deletion 13q21.1-13q21.33: Clinical and Array-CGH Study of a Benign Phenotype in a Three-Generation Family. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **149**, 237-241. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32622>
- [17] Barber, J.C.K. (2005) Directly Transmitted Unbalanced Chromosome Abnormalities and Euchromatic Variants. *Journal of Medical Genetics*, **42**, 609-629. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.026955>
- [18] Wilkie, A.O.M. (2005) Bad Bones, Absent Smell, Selfish Testes: The Pleiotropic Consequences of Human FGF Receptor Mutations. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **16**, 187-203. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.03.001>
- [19] Swensen, J.J., Keyser, J., Coffin, C.M., Biegel, J.A., Viskochil, D.H. and Williams, M.S. (2008) Familial Occurrence of Schwannomas and Malignant Rhabdoid Tumour Associated with a Duplication in SMARCB1. *Journal of Medical Genetics*, **46**, 68-72. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.060152>
- [20] Zhang, X., Huang, Q., Yu, Z. and Wu, H. (2021) Copy Number Variation Characterization and Possible Candidate Genes in Miscarriage and Stillbirth by Next-Generation Sequencing Analysis. *The Journal of Gene Medicine*, **23**, e3383. <https://doi.org/10.1002/jgm.3383>
- [21] 郑芸芸, 李佳, 万陕宁, 等. 高通量测序技术检测早期自然流产组织染色体非整倍体及拷贝数变异的临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(2): 226-230.
- [22] 解雁飞, 李红梅, 巴凌新, 等. CNV-seq 结合 STR 技术在稽留流产遗传学病因分析中的应用[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2024, 22(3): 54-57+62.
- [23] 肖景玲. 产前超声筛查与染色体核型分析及 CNV-seq 在产前诊断中的应用价值[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学医学系, 2022.
- [24] 蔡艾杞, 章锦曼, 唐新华, 等. 胎儿拷贝数变异的产前诊断与遗传咨询[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2021, 17(3): 262-267.