

实验小鼠核酸样品单核苷酸多态性标记检测的能力验证结果评价

魏杰^{1,2}, 张心妍^{1,2}, 王洪^{1,2}, 赵蓝^{1,2}, 刘巍^{1,2}, 李欢^{1,2}, 付瑞^{1,2}, 乔涵¹, 赵萌¹, 项新华¹, 岳秉飞^{1,2}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 国家啮齿类实验动物资源库, 北京 102629)

[摘要] **目的** 通过实施全国范围的小鼠DNA核酸样品单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 标记检测能力验证计划, 检测各实验室小鼠遗传质控SNP检测技术水平, 推动核酸样品及SNP检测技术的应用。

方法 按照中国食品药品检定研究院2022年组织实施的“NIFDC-PT-365实验小鼠DNA样品SNP标记检测能力验证计划”方案要求, 各参加实验室均获得BALB/c和C57BL/6来源的随机编号DNA盲样2份、作业指导书、rs3023177和rs3023382 SNP位点引物2对。参与者在规定时限内提交报告和原始记录, 突变位点扩增测序结果与方案预设一致时判为满意, 否则判为不满意。同时, 对各实验室的PCR扩增体系及测序比对方式进行比较, 分析可能影响小鼠核酸标准样品SNP检测结果的相关因素。**结果** 10个参加实验室在2个SNP位点的盲样测序分型上皆与预设一致, 均获得满意结果。不同扩增体积 (20 μ L、25 μ L、30 μ L)、不同Taq酶体系 (单组分与PCR MIX), 以及不同的测序公司、测序方向、比对软件均未影响结果准确性。**结论** 各参加实验室在小鼠DNA核酸样品SNP标记检测项目上均具有较强的检测能力。SNP检测技术在小鼠遗传质量评价中简便易行, 值得推广。

[关键词] 能力验证; 遗传质控; 核酸样品; 单核苷酸多态性; 小鼠

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)06-0505-06

Evaluation Report on the Proficiency Testing of SNP Detection in Laboratory Mice Nucleic Acid Samples

WEI Jie^{1,2}, ZHANG Xinyan^{1,2}, WANG Hong^{1,2}, ZHAO Lan^{1,2}, LIU Wei^{1,2}, LI Huan^{1,2}, FU Rui^{1,2}, QIAO Han¹, ZHAO Meng¹, XIANG Xinhua¹, YUE Bingfei^{1,2}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. National Rodent Laboratory Animal Resources Center, Beijing 102629, China)

Correspondence to: YUE Bingfei (ORCID: 0000-0002-6826-3398), E-mail: yuebingfei@nifdc.org.cn

[ABSTRACT] **Objective** To test the single nucleotide polymorphism (SNP) detection technology level of mice genetic quality control in laboratories, promote the application of nucleic acid samples and SNP detection technology by implementing a nationwide proficiency testing program. **Methods** In 2022, National Institutes for Food and Drug Control implemented domestic laboratory proficiency testing named “NIFDC-PT-365 Laboratory Proficiency Testing Program of SNP Marker Detection Ability in Laboratory Mice DNA Samples”. According to the requirements of the program, each participating laboratory received 2 blind samples of DNA from BALB/c mice and C57BL/6 mice with random numbers, standard operation procedure and 2 pairs of primers for rs3023177 and rs3023382 SNP loci. The participants should submit the results and original records before the deadline. If the mutation site amplification and sequencing results were consistent with the preset results, it was considered as satisfactory; otherwise, it was considered as unsatisfactory. Meanwhile, PCR amplification system, sequencing direction and alignment methods of participating laboratories were compared to analyze as the relevant factors

[基金项目] 国家重点研发计划青年科学家项目“基于SNP技术建立我国常用实验动物遗传质量评价技术体系”(2021YFF0703200)

[第一作者] 魏杰 (1982—), 女, 硕士, 副研究员, 研究方向: 免疫遗传检测。E-mail: weijie@nifdc.org.cn。ORCID: 0000-0003-4557-9995; 张心妍 (1990—), 女, 硕士, 研究方向: 实验动物质量管理体系。E-mail: duoduoxinyan@sina.com

[通信作者] 岳秉飞 (1960—), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 动物遗传学。E-mail: yuebingfei@nifdc.org.cn。ORCID: 0000-0002-6826-3398

which may affect the SNP detection results of nucleic acid standard samples. **Results** The results of 10 participating laboratories were consistent with the preset. They all obtained satisfactory results. Differences in amplification volume (20 μ L, 25 μ L, 30 μ L), Taq enzyme system (single component and PCR MIX), sequencing company, sequencing direction and alignment software had no influence on the accuracy of the results.

Conclusion The participating laboratories have high detection ability in SNP detection method of mice nucleic acid samples. SNP detection technology is simple and feasible in mouse genetic quality control and is worth popularizing.

[Key words] Proficiency testing; Genetic quality control; Nucleic acid samples; Single nucleotide polymorphism; Mice

作为现代生物医药研究中活的试剂, 实验小鼠被广泛应用于药物/疫苗研发、安全效力评价等领域^[1-3]。进行实验小鼠的遗传质控, 保障其遗传质量合格, 是对生物医药创新发展品质化的重要支撑。

国际实验动物科学理事会 (International Council for Laboratory Animal Science, ICLAS) 通过提供 12 种近交系小鼠的核酸参考品, 在世界范围内开展遗传质量监测项目 (genetic quality monitoring program, GQMP), 推进了小鼠遗传质量和检测技术的标准化^[4]。目前, 我国小鼠遗传质控国家标准还处于以同工酶与细胞毒技术为基础的蛋白检测水平, 距离国际通行的核酸质控水平存在明显差距, 已成为制约我国实验小鼠标准化进程的瓶颈。因此, 实验小鼠遗传质控检测技术的升级和推广势在必行。参照国际 GQMP 项目做法, 结合我国小鼠遗传质控蛋白参考品现行国家标准方法进行能力验证的经验, 在全国范围开展小鼠核酸样品单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 检测能力验证计划, 进行不同实验室检测能力的评估及技术应用推广就显得尤为必要。

2022 年, 中国食品药品检定研究院 (简称中检院) 组织实施了“NIFDC-PT-365 实验小鼠 DNA 样品 SNP 标记检测能力验证计划” (简称 NIFDC-PT-365 计划), 共有 10 家参加实验室参与该项目。本文通过对 NIFDC-PT-365 计划方案和结果的梳理, 对各参加实验室进行了 SNP 检测能力评价, 并从 PCR 扩增体系、测序比对方式等方面比较分析了可能影响 SNP 检测技术应用的相关因素, 为我国实验小鼠遗传质控技术接轨国际奠定基础。

1 材料与方法

1.1 DNA 核酸样品及引物组合

本项目的参加实验室可获得: (1) 作业指导书,

内容包含样品和引物的浓度、体积、编号、反应程序等信息, 但引物序列和 DNA 核酸样品来源均作保密处理; (2) 2 对 SNP 普通引物, 位点编号 rs3023177、rs3023382, 由生工生物工程 (上海) 股份有限公司 (简称上海生工) 合成; (3) 2 个分别来自 BALB/c 及 C57BL/6 品系的 DNA 核酸盲样, 随机编号。引物及核酸样品均 -20 $^{\circ}$ C 保存, 运输时使用冰袋保温, 双层封口袋内包装和泡沫箱外包装, EMS 快递发样。

1.2 参加实验室

本项目面向全国相关检测实验室开放, 对每个参加者赋予唯一代码。按照能力验证指导原则要求, 参与者的检测结果和能力评价均以代码表示^[5]。

共 10 家实验室报名参加本次能力验证计划。其中, 省级实验动物质检系统实验室 4 家 (代码为 718、213、965、963), 公司 3 家 (代码为 358、928、961), 科研院所 2 家 (代码为 359、982), 大学 1 家 (代码为 922)。

实验室遍布 6 个省区: 北京 3 家, 代码分别为 359、928、982; 江苏 3 家, 代码分别为 358、922、961; 上海、广东、陕西、吉林各 1 家, 代码分别为 963、965、718 和 213。

1.3 检测要求

作业指导书推荐了 PCR 扩增的反应体系、程序, 以及琼脂糖凝胶电泳预检和测序分型的结果返回要求。推荐体系方法如下:

PCR 体系: 总体积 30 μ L, 含 DNA 模板 1 μ L, 上下游引物各 1 μ L, 10 $\times$ PCR buffer (Mg^{2+}) 3 μ L, dNTP (2.5 mmol/L) 3 μ L, 普通 Taq 酶 (5 U/ μ L) 0.2 μ L, 纯水补齐体积。

扩增程序: 95 $^{\circ}$ C 预变性, 3 min; 94 $^{\circ}$ C 变性, 1 min, 退火温度 59 $^{\circ}$ C, 1 min, 72 $^{\circ}$ C 延伸, 1 min, 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 继续延伸 8 min; 4 $^{\circ}$ C 保存。

电泳预检：1.5%的琼脂糖凝胶上样5 μL产物，110 V电压30 min，得到清晰扩增条带后，进行纯化测序。

序列测定与结果报告：可选择有测序资质的公司或按照遗传分析仪及配套试剂盒说明书，自行完成一代测序。按照正向引物测序结果进行比对。如正向测序失败，可选择反向测序或者双向测序。按照提供的引物rs号进行序列比对，最终以正向测序比对突变位点进行报告，判定突变基因型，要求在结果报告中填写引物和模板信息，对应选择A、G、C、T。

1.4 结果评价

参加实验室需要按照作业指导书要求，于限定时间内在能力验证报名系统返回测序分型结果，并将原始记录、图片和测序文件返回组织实施机构。在此前

提下，参加实验室检测结果与预设结果完全一致，判定为满意结果；反之，为不满意结果。

1.5 SNP分型影响因素分析

通过对扩增体系中组分比例、酶体系，以及测序方向、测序公司和比对软件的比较，分析相关因素是否对SNP分型结果产生影响。

2 结果

2.1 项目结果评价

本次实验小鼠DNA样品SNP标记检测能力验证（NIFDC-PT-365）活动中，10家参加实验室的SNP分型结果与预设结果均一致，且都在限定时间内返回了结果与原始记录，100%获得了满意结果。样品编号和分型明细详见表1。

表1 NIFDC-PT-365计划实施中单核苷酸多态性检测能力验证结果一览表
Table 1 The results of the single nucleotide polymorphism (SNP) detection in the NIFDC-PT-365 laboratory proficiency testing

序号 No.	实验室代码 Code of laboratory	样品编号 Sample number	预设结果 Preset results		实验室结果 Laboratory results		结果评价 Result evaluation
			rs3023177	rs3023382	rs3023177	rs3023382	
1	718	CB03650014-22	A	G	A	G	满意
		CB03650014-20	C	T	C	T	
2	213	CB03650014-15	A	G	A	G	满意
		CB03650014-01	C	T	C	T	
3	961	CB03650014-09	A	G	A	G	满意
		CB03650014-18	C	T	C	T	
4	922	CB03650014-10	A	G	A	G	满意
		CB03650014-11	C	T	C	T	
5	965	CB03650014-02	A	G	A	G	满意
		CB03650014-04	C	T	C	T	
6	982	CB03650014-14	A	G	A	G	满意
		CB03650014-06	C	T	C	T	
7	359	CB03650014-13	A	G	A	G	满意
		CB03650014-16	C	T	C	T	
8	963	CB03650014-21	A	G	A	G	满意
		CB03650014-17	C	T	C	T	
9	928	CB03650014-07	A	G	A	G	满意
		CB03650014-03	C	T	C	T	
10	358	CB03650014-12	A	G	A	G	满意
		CB03650014-19	C	T	C	T	

2.2 参加实验室技术要点分析

根据返回报告，发现961和359实验室完全参照作业指导书推荐程序完成了检测项目，其余各实验室采用的测定方法有所差别，详见表2。

扩增体积上，718和963实验室选择了20 μL体积，928实验室选择了25 μL体积，358实验室没有提供相关信息，其余6家实验室选取了作业指导书推荐的30 μL体积。

Taq 酶选择上, 961、359、963 实验室选择了作业指导书推荐的普通 Taq 酶, 358 实验室无记录, 其余 6 家实验室选用了 PCR MIX。

在测序中, 有记录的 7 家均选择了商业测序公司, 其中上海生工最多 (3 家)。测序方向上, 961 和 922 实验室选择了双向测序, 213 和 358 实验室无测序方向记

录, 其余 6 家选择了单向测序。另外, 718 和 963 实验室反映了 rs3023177 正向测序不容易成功的问题。

序列比对上, Ensembl 在线数据库、Creportal、SnapGene、SeqMan 分别被 5 家实验室用于突变位点比对, 其中 SeqMan 有 2 家实验室采用, 另有 5 家实验室未提供相关信息。

表 2 NIFDC-PT-365 计划实施中各参加实验室扩增体系和测序比对方法汇总

Table 2 Summary of amplification systems, sequencing and alignment methods of participating laboratories in the NIFDC-PT-365 laboratory proficiency testing

实验室代码 Code of laboratory	扩增体积/ μL Amplification volume/ μL	酶体系 Enzyme system	测序公司 Sequencing company	测序方向 Sequencing direction	比对软件 Sequence alignment software	备注 Remarks
718	25	PCR MIX	华大基因	单向	Ensembl	反映 rs3023177 正向测序不容易
213	30	PCR MIX	无记录	无记录	无记录	报告讨论认为该方法简便易行
961	30	普通 Taq 酶, 单组分体系	美国通用	双向	SeqMan	作业指导书推荐体系
922	30	PCR MIX	无记录	双向	SeqMan	无备注信息
965	30	PCR MIX	上海生工	单向	无记录	无备注信息
982	30	PCR MIX	上海生工	单向	Creportal	无备注信息
359	30	普通 Taq 酶, 单组分体系	诺赛基因	单向	无记录	作业指导书推荐体系
963	25	普通 Taq 酶, 单组分体系	上海生工	单向	无记录	反映 rs3023177 正向测序不容易
928	20	PCR MIX	天一辉远	单向	SnapGene	无备注信息
358	无记录	无记录	无记录	无记录	无记录	无备注信息

3 讨论与建议

3.1 核酸参考品能力验证计划的国内外进展

能力验证是用于实验室质控、互认及工作能力等评价的国际通行技术手段, 也是政府进行质量监管的有力抓手^[6-7]。自 2013 年起, 中检院多次组织开展全国范围内实验小鼠生化标记检测能力验证项目, 通过蛋白参考品的同工酶检测技术比对, 构建起我国实验动物遗传质控监测网络体系, 促进了超过 15 省/直辖市 20 余家检测机构检测能力的联动提升, 以及现行国家标准 GB 14927.1—2008 在近交系小鼠检测中的应用^[8-10]。

2012 年起, ICLAS 已通过核酸参考品的分子生物学检测技术开展世界范围的质控监测计划。该计划提供的核酸参考品只有 250 ng/10 μL , 不限定检测方法, 却难以用常规分子生物学检测技术完成多位点分型。同时, 由于该项目的报名和样品运输流程较为繁琐, 实验室的参与度受到一定限制。

NIFDC-PT-365 计划作为国内首次开展的实验动物领域核酸样品遗传质控技术的能力验证计划, 尚无参考技术标准和实施经验。组织者通过借鉴国际 GQMP 项目核酸参考品发放经验, 并结合国内小鼠遗传质控蛋白参考品能力验证计划和网络体系的基础, 通过科学的计划方案设计, 标准化制备核酸样品并提供明确的引物组合和作业指导书, 简化了实验室的参与流程, 提升了核酸样品遗传质控能力验证计划的通用性和便利性。从反馈结果可以看出, 100% 的参加实验室均获得了满意结果。但作为国内率先开展的核酸参考品能力验证计划, 还需要进一步的宣传推广, 提升实验室的参与度, 同时也为小鼠 SNP 检测技术的应用推广提供助力。

3.2 参加实验室分布趋势

本次 NIFDC-PT-365 计划项目共有 10 家实验室参与, 数量与小鼠遗传质控蛋白参考品计划相近。

地理分布主要集中在北、上、广、苏、吉、陕, 其中北京和江苏各有 3 家实验室参与, 其余省/直辖市

各1家,西南、中南等区域此次没有实验室参与。与之相对的是,此前的生化标记能力验证项目中,北、上、广、黑、吉、辽、川、陕、新、湘、鄂、渝等12个省/直辖市均有参与^[9]。这一方面与初次开展核酸样品能力验证计划宣传需要加强有关;另一方面,生化标记技术列为国家标准并推广已超过20年,具备相应技术储备和人才的实验室较多,而SNP技术作为新兴的遗传质控技术方法,技术和人才储备在欠发达地区相对薄弱。从个别实验室报名后取消的情况看,部分实验室在核酸检测项目上仍然持观望态度。

在行业分布上,突出的特点是有3家公司参与了本次NIFDC-PT-365计划;而在小鼠遗传质控蛋白参考品计划中,仅有实验动物质检中心、大学、科研院所参与。可以看到,公司在新技术的应用上比传统的实验动物遗传质控机构具有更高活力。

3.3 报告的制式

本次NIFDC-PT-365计划中各参加实验室均提供了佐证实验真实性的关键信息,包括琼脂糖凝胶电泳结果和测序比对结果。通过琼脂糖电泳结果能够对是否获得扩增产物进行预判,测序比对结果是SNP分型的直接依据。

但本次计划并未对报告返回信息细节进行限定要求。各实验室提供的报告信息、格式等具有各自的特色。从表2可见,仅从方法记录方面,各实验室的详略就存在明显差别。如358实验室仅提供了必需的电泳和测序结果,但对于过程记录缺少体系信息。这些非必需信息虽然不影响结果判定,但从计划评价角度,参与者提供更为详细的信息会更有利于组织者发现技术指标差异的影响因素,从而为后续完善设计方案提供有力支持。因此,组织者可以考虑在将来的作业指导书中明确对报告制式的要求,为结果评价提供更多可参考数据。

3.4 技术影响因素分析

本次计划推荐的常规PCR扩增和一代Sanger测序是目前国内外都非常成熟且通用性高的技术方法。通过技术分析可见,扩增体系、测序公司和比对软件等因素的差异都没有对结果的准确性产生影响,正如213实验室报告讨论所言,该方法简便易行。同时,参与实验室都具有较为扎实的分子生物学技术储备,并进行了充分准备:在计划进程中,通过电话、微信、邮件等方式,多次与联系人和负责人沟通报名、样品发

放、结果报送以及技术细节问题。这些因素都有利于参与实验室能够取得满意结果。

但也需要关注,在结果反馈中,718和963实验室均反映了rs3023177位点的正向测序不易成功的问题(表2)。这一问题主要在于目标位点附近SNP突变位点较为密集,是典型的微单倍体位点^[11]。从图1可见,在rs3023177位点上游8个碱基的位置还有1个SNP位点。当PCR产物质量不高时,容易出现测序不成功的问题。而在rs3023382位点上游,不存在此类问题。这也为方案设计提供了更多思路与借鉴。对于SNP突变位点密集微单倍体区域,可以进行多位点的结果反馈,提升检测效率;或者设计引物时调整引物位置,抑或在位点遴选时避免密集SNP位点区域,降低难度,从而减少参与实验室的重复测序工作。

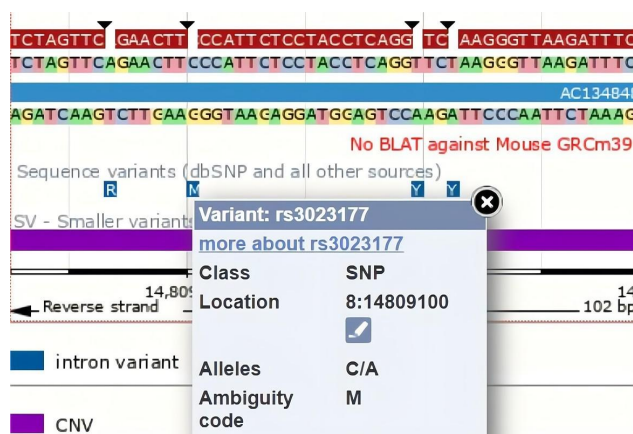


图1 rs3023177位点周围的单核苷酸多态性突变位点

Figure 1 Single nucleotide polymorphism (SNP) mutation sites around rs3023177

另一方面,本次计划提供的引物工作液,进行了存放稳定性和运输稳定性测定,但并没有进行冻融和极端温度条件测试。受到疫情影响,本次计划实施过程中有的样品经过了2~3次反复投递、退单、复投才最终到达参与者手中。往返冻融有可能会对引物的稳定性产生一定影响。因此,后续方案设计和实施中,需要进一步排除可能的影响因素。

4 结论

综上,本次在国内首次实施的小鼠DNA核酸样品SNP标记检测项目结果显示,各参加实验室均具有较高的检测能力;同时,本次计划实施结果也反映出

SNP检测技术应用于实验小鼠简便易行,值得在后续的实验室能力验证计划及更大范围持续推广。

[作者贡献 Author Contribution]

魏杰负责能力验证计划的策划实施、结果分析、论文构思及初稿撰写;张心妍负责样品制备、结果收集;王洪负责能力验证计划协调与能力验证报告修改;赵蓝、刘巍、李欢共同负责样品的制备、验证;付瑞负责能力验证计划报告审签;乔涵、赵萌负责能力验证计划报名;项新华负责能力验证计划的组织;岳秉飞负责能力验证计划的质量控制和论文修改。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 韩岷,郭小娟,翟程程,等. SARS-CoV-2 Beta 变异株和甲型流感病毒 H3N2 双价重组腺病毒载体疫苗可在小鼠诱导免疫保护[J]. 病毒学报, 2022, 38(5): 1025-1034. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004123.
HAN D, GUO X J, ZHAI C C, et al. A novel bivalent recombinant adenovirus vector vaccine induces immune protection in mice against SARS-CoV-2 beta variant and influenza A virus H3N2[J]. Chin J Virol, 2022, 38(5):1025-1034. DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004123.
- [2] GRETEBECK L M, SUBBARAO K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses[J]. Curr Opin Virol, 2015, 13:123-129. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.06.009.
- [3] 李峰,李顺,任晓楠,等. 三类病毒性新发传染病动物模型的研发及应用进展概述[J]. 实验动物与比较医学, 2020, 40(3):173-182. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2020.03.001.
LI F, LI S, REN X N, et al. A brief review on development and application of animal models of emerging infectious diseases caused by three genus viruses[J]. Lab Animal Comp Med, 2020, 40(3):173-182. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2020.03.001.
- [4] FAHEY J R, KATOH H, MALCOLM R, et al. The case for genetic monitoring of mice and rats used in biomedical research[J]. Mamm Genome, 2013, 24(3):89-94. DOI: 10.1007/s00335-012-9444-9.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证规则: CNAS-RL02[S]. 2018.
- [6] 刘雅丹,张河战,于欣,等. 2013—2018年全国药品检验机构能力验证的回顾性研究[J]. 中国药师, 2020, 23(7):1401-1403.
LIU Y D, ZHANG H Z, YU X, et al. Retrospective study on the proficiency testing progress of medicines control laboratories in China[J]. China Pharm, 2020, 23(7):1401-1403.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于规范食品快速检测方法使用管理的意见[J]. 保鲜与加工, 2017(4):71.
China Food and Drug Administration. Opinions on standardizing the use and management of fast food testing methods in China Food and Drug Administration[J]. Storage and Process, 2017(4):71.
- [8] 魏杰,王洪,巩薇,等. 实验小鼠肾匀浆中酯酶-3的实验室测定能力验证结果评价[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(2):204-207. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.02.018.
WEI J, WANG H, GONG W, et al. Proficiency evaluation of laboratories for the detection of esterase-3 in the kidneys of laboratory mice[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2016, 24(2):204-207. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.02.018.
- [9] 王洪,魏杰,付瑞,等. 2011—2017年实验动物遗传质量评价能力验证结果分析[J]. 实验动物科学, 2019, 36(1):1-4, 9.
WANG H, WEI J, FU R, et al. Analysis of proficiency testing results of laboratory animals' genetic quality during 2011—2017[J]. Lab Animal Sci, 2019, 36(1):1-4, 9.
- [10] 王洪,魏杰,王淑菁,等. 实验小鼠肾匀浆中肽酶-3能力验证结果评价[J]. 中国药事, 2018, 32(3):329-334. DOI: 10.16153/j.1002-7777.2018.03.006.
WANG H, WEI J, WANG S J, et al. Evaluation of the proficiency test result of determination of peptidase-3 in experimental mouse kidney homogenate[J]. Chin Pharm Aff, 2018, 32(3):329-334. DOI:10.16153/j.1002-7777.2018.03.006.
- [11] 陈峰. DNA 微单倍型的研究现状、挑战与展望[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(8):1081-1084. DOI: 10.7655/NYDXBNS20200801.
CHEN F. Research progress, challenge and prospect of DNA microhaplotype[J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci, 2020, 40(8):1081-1084. DOI:10.7655/NYDXBNS20200801.

(收稿日期:2022-09-01 修回日期:2022-12-06)

(本文编辑:张俊彦,富群华,丁宇菁)