·论 著·

脐静脉—门静脉系统发育异常胎儿的遗传学分析及其超声特征

刘学军，张佳明，成明阳，郑鹏涛，师园园，刘 慈*
（河北医科大学第二医院产前诊断中心，河北 石家庄 050000）

[摘要] **目的** 探讨胎儿脐静脉—门静脉系统（umbilical-portal venous system，UPVS）发育异常的遗传学特点及其超声特征。**方法** 选取2019年1月—2025年3月在河北医科大学第二医院产前诊断中心产前超声诊断为UPVS发育异常的病例29例，应用染色体核型分析及拷贝数变异测序（copy number variation sequencing，CNV-seq）技术对其进行遗传学检测，其中14例同时或序贯应用全外显子组测序（whole exome sequencing，WES）技术进行基因检测，分析遗传学结果及其超声特征。**结果** 29例异常胎儿中，孤立性UPVS异常10例，均未检出遗传学异常，合并其他超声异常者19例，共检出遗传学异常7例，总检出率24.14%（7/29），其中3例检出致病性拷贝数变异，4例检出基因变异（*MMUT*、*KMT2D*、*NTRK1*基因等）。UPVS合并存在的其他异常超声表现包括颈项透明层增厚、胎儿生长受限及其他结构畸形，心血管系统及泌尿生殖系统异常最常见。**结论** 胎儿UPVS发育异常合并其他异常超声表现时遗传学异常的风险增加，建议进行染色体核型分析/CNV-seq/WES检测，可为UPVS发育异常胎儿的遗传咨询提供帮助。

[关键词] 门脉系统；拷贝数变异测序；全外显子组测序；产前诊断 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.09.012
[中图分类号] R322.12 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)09-1064-06

Genetic analysis and ultrasonic features of fetuses with umbilical-portal venous system developmental anomalies

LIU Xue-jun, ZHANG Jia-ming, CHENG Ming-yang,
ZHENG Peng-tao, SHI Yuan-yuan, LIU Ci*
(*Prenatal Diagnosis Center, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050000, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the genetic characteristics and ultrasonic features of fetal umbilical-portal venous system (UPVS) developmental anomalies. **Methods** A total of 29 fetuses diagnosed with UPVS developmental anomalies by prenatal ultrasound at the Prenatal Diagnosis Center, the Second Hospital of Hebei Medical University from January 2019 to March 2025 were selected for genetic testing using chromosome karyotyping analysis and copy number variation sequencing (CNV-seq). Among them, 14 cases were simultaneously or sequentially subjected to genetic testing using whole exome sequencing (WES). The prenatal ultrasonic features and genetic testing results were analyzed. **Results** Isolated UPVS developmental anomalies ($n=10$) were identified in 29 anomalous fetuses, with no genetic abnormalities detected. Among the 19 cases with additional ultrasonic anomalies, genetic abnormalities were detected in 7 cases,

[收稿日期]2025－06－03
[基金项目]河北省省级科技计划资助项目（22377795D；21377722D）；河北省医学科学研究课题计划（20240717；20241297）
[作者简介]刘学军（1970－），女，河北石家庄人，河北医科大学第二医院副主任医师，医学硕士，从事产前诊断研究。
*通信作者。E-mail：liuci1978@hebmu.edu.cn

yielding an overall detection rate of 24.14% (7/29). Among these, 3 cases had pathogenic copy number variations, while 4 cases exhibited gene variants, including *MMUT*, *KMT2D*, *NTRK1* genes. Other ultrasonic anomalies concomitant with UPVS included increased nuchal translucency, fetal growth restriction and other structural anomalies, with cardiovascular and genitourinary abnormalities being the most prevalent. **Conclusion** When fetal UPVS developmental anomalies are combined with other abnormal ultrasonic manifestations, the risk of genetic abnormalities increases. It is recommended to conduct karyotype analysis/CNV-seq/WES detection, which can provide assistance for genetic counseling of fetuses with UPVS dysplasia.

[**Key words**] portal system; copy number variation sequencing; whole exome sequencing; prenatal diagnosis

胎儿脐静脉－门静脉系统(umbilical-portal venous system,UPVS)包括脐静脉、门静脉、静脉导管、脾静脉、肠系膜上、下静脉等,在胎儿的血液循环中起重要作用。其中脐静脉、门静脉和静脉导管易于在产前超声观察到,三者在胚胎发育、解剖结构及功能方面密切相关。UPVS发育异常种类繁多,包括静脉导管缺如、门－体静脉分流在内的血管连接异常较多见,该疾病的早期正确诊断和分型对优生优育和临床抉择至关重要。对于其遗传学病因的研究,既往报道较多的是采用传统细胞遗传学检测方法。近年来,拷贝数变异测序(copy number variation sequencing,CNV-seq)和全外显子组测序(whole exome sequencing,WES)技术的应用可以对胎儿基因组/基因进行全面分析,提高了与UPVS相关的遗传学异常的产前诊断水平,近年来研究逐渐增多但仍有限。在传统染色体核型分析的基础上应用CNV-seq和WES技术研究UPVS与遗传异常的相关性,同时探讨与之相关的其他异常超声特征,为UPVS发育异常胎儿的遗传咨询提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料　选择2019年1月—2025年3月在河北医科大学第二医院产前诊断中心产前超声诊断为UPVS异常并进行了遗传学检测的单胎妊娠胎儿29例。孕妇年龄18～38岁,平均年龄(29.29±4.02)岁,超声诊断孕周18～29^{+6}周,中位数孕周25周。入组标准:超声和临床资料完整,UPVS异常诊断明确。排除标准:UPVS异常诊断不确定,存在明确的宫内感染及致畸因素暴露。29例病例均进行了染色体核型分析及CNV-seq检测,14例同时或序贯行家系WES检测。

本研究经医院伦理委员会批准(伦理号2022-R106),所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 超声检查　使用GE Voluson E10彩色多普勒超声诊断仪,常规对胎儿进行规范化系统筛查,如怀疑胎儿UPVS异常,对胎儿静脉系统进一步行"三平面法"连续追踪扫查。

1.2.2 样本采集　按照标准操作流程进行羊膜腔穿刺术。抽取羊水30 mL,其中20 mL分别置于2个离心管中,每管10 mL,用于羊水细胞培养,其余10 mL用于CNV-seq及WES检测。

1.2.3 羊水细胞培养及染色体核型分析　将羊水接种于2个相互独立的培养体系,按照本室常规方法进行细胞培养、染色体制备、G显带及核型分析。每例计数30个分裂相,分析5个核型,嵌合体时增加计数至50～100个细胞。

1.2.4 CNV-seq检测　应用试剂盒提取羊水全基因组DNA(Qiagen公司)(提取的DNA也用于WES检测)。取50 ng基因组DNA应用染色体拷贝数变异检测试剂盒(测序法)构建测序文库,使用NextSeq CN500(Illumina公司)测序仪测序,将测序数据与hg19基因组序列进行比较分析。报告的最低阈值设置为100 kb。对拷贝数变异性质的分析和判定参考相关公共数据库(DGV、DECIPHER、Clinvar、ClinGene、OMIM等)。结果判读参考美国医学遗传学会与基因组学学会(ACMG)指南。

1.2.5 WES检测　收集羊水和父母外周血提取DNA,取50 ng进行文库构建,应用Illumina Novaseq6000平台进行高通量测序,CASAVA v1.82处理后得到原始数据。数据质量超过85%的碱基达到Q30以上标准,超过95%的碱基达到Q20以上标准,重复率不超过30%。基因组测序原始数据经质控过滤后,与人类参考基因组(hg38/GRCh38)进行比对。变异检测分析由Verita

Trekker变体检测系统和GATK完成。注释数据库主要包括gnomAD、千人基因组计划、OMIM、ClinVar、HGMD等。依据ACMG遗传变异解释指南及ClinGen序列变异解释专家组对指南标准的应用建议，选择与表型相关的基因致病/可能致病/临床意义不明位点进行分析。对检测出的目标基因应用Sanger测序验证。

2 结 果

2.1 胎儿UPVS异常的超声表现及遗传学检测结果 29例异常胎儿中，孤立性UPVS异常10例，包括孤立性静脉导管缺如6例，静脉导管缺如合并肝内门－体静脉分流3例，静脉导管－体静脉分流1例，均未检出遗传学异常。UPVS异常合并其他超声异常者19例，见表1，共检出遗传学异常7例，见表2。

2.2 染色体核型分析及CNV-seq检测结果 29例病例中，检出致病性染色体异常3例，其中2例核型及CNV-seq均异常，1例核型未见异常，检出致病性染色体微缺失，见表3。

2.3 WES检测结果 WES检测的14例病例中，1例检出11p14.2p12缺失10.33 Mb，为新发致病变异，同CNV-seq结果一致。13个核型及CNV-seq未见异常病例中，发现4例基因异常，见表4。

表1 合并存在的其他异常超声表现

Table 1 Other abnormal ultrasonic manifestations associated with UPVS

超声表现	例数
心血管系统	11
心包积液	2
主动脉缩窄	2
室间隔缺损	2
右心比例大，右室壁厚	1
心胸比例大	1
迷走右锁骨下动脉	1
永存左上腔静脉	1
左侧下腔静脉	1
泌尿生殖系统	6
肾盂扩张	3
双肾实质回声增强	1
输尿管扩张	1
外生殖器形态异常	1
消化系统	8
下腹部局限性肠回声增强区	6
胆囊未显示	2
神经系统	2
脉络丛囊肿	2
骨骼系统	1
半椎体	1
其他	7
颈项透明层增厚	2
胎儿生长受限	2
鼻骨短小	1
羊水过多	1
单脐动脉	1
合并单一异常	9
合并多发异常(≥2)	10

表2 不同类型UPVS异常的遗传学检测结果

Table 2 Genetic testing results of different types of UPVS dysplasia

超声检查结果	遗传学检测			
	正常(例数)	异常(例数)	合计(例数)	异常检出率(%)
孤立性脐静脉－门静脉系统异常				
静脉导管缺如	6	0	6	0.00
肝内型门－体静脉分流，静脉导管缺如	3	0	3	0.00
静脉导管－体静脉分流	1	0	1	0.00
脐静脉－门静脉系统异常合并其他超声异常				
静脉导管缺如	6	3	9	33.33
肝内型门－体静脉分流	4	2	6	33.33
肝内型门－体静脉分流，静脉导管缺如	1	1	2	50.00
静脉导管－体静脉分流	1	0	1	0.00
双静脉导管	0	1	1	100.00
合计	22	7	29	24.14

表3 异常核型、CNV-seq检测结果及其超声表现

Table 3 Abnormal karyotype, CNV-seq findings, and their corresponding ultrasonic manifestations

序号	脐－门静脉系统异常	其他超声特征	核型结果	CNV-seq结果	妊娠结局
1	肝内型门－体静脉分流，静脉导管存在	外生殖器形态异常	46,XY	del(16p11.2p11.2)，663.61kb，致病	引产
2	静脉导管缺如	颈项透明层增厚	46，XX，del(11)(p14p12)	del(11)(p14.3p12)，12.54Mb，致病，新发	引产
3	静脉导管缺如	双侧肾盂轻度扩张	46,X,del(X)(q25)	del(X)(q25q28)，27.88Mb，致病，母源 dup(X)(p22.33p22.2)，13.48Mb，可能致病，母源	足月分娩，出生后发现肺动脉瓣狭窄，上睑下垂

表4　异常WES检测结果及其超声表现

Table 4　Abnormal WES findings and corresponding ultrasonic manifestations

序号	脐－门静脉系统异常	其他超声特征	基因	HGVS	杂合性	变异评级	变异来源	疾病/遗传方式	妊娠结局
1	肝内型门－体静脉分流，静脉导管存在	下腹部局限性肠回声增强区，羊水过多	*MMUT*	c.626_627insC：p.K210*	杂合	致病	母亲	mut(0)型甲基丙二酸尿症(AR)，甲基丙二酰－CoA变位酶缺乏引起的甲基丙二酸尿症(AR)	引产
				c.1963C＞T：p.R655C	杂合	可能致病	父亲		
2	肝内型门－体静脉分流，静脉导管缺如	胆囊未显示	*KMT2D*	c.1340C＞T：p.H5114Y	杂合	意义不明	新发	歌舞伎综合征(AD)	生后3+月诊断为歌舞伎综合征，重分析后评级为L可能致病
3	双静脉导管	脉络丛囊肿，右心比例大，右室壁稍厚，心包积液，肠回声增强区，胎儿生长受限	*NTRK1*	c.1178-207C＞T	杂合	意义不明	父亲	先天性痛觉不敏感合并无汗症(AR)	足月分娩，足月小样儿，双手、双足小指(趾)甲缺失，双手小指关节不能弯曲，未见心脏异常
				c.963del：p.L322Sfs*142	杂合	致病	母亲		
4	静脉导管缺如	双肾大，双肾实质回声增强，左侧肾盂轻度扩张，输尿管全程扩张，右肾重复肾盂，左下腔静脉	*SLC12A3*	c.1196G＞A：p.R399H	杂合	可能致病	母亲	Gitelman综合征(AR)	失访
			SLC5A2	c.1895_1900dupAGGCAG：p.A633_A634insEA	杂合	可能致病	母亲	肾性糖尿(AD，AR)	
			NR2F2	c.1024C＞A：p.Q342K	杂合	意义不明	新发	46，XX性反转5型(AD)；多类型先天性心脏缺陷(AD)	

HGVS：Human Genome Variation Society人类基因组变异协会突变命名规则；AD：常染色体显性遗传；AR：常染色体隐性遗传

3　讨　论

UPVS发育异常种类繁多，目前没有统一的分类标准，2020年新分类[1]将UPVS分为3类：门静脉解剖及形态异常、脐静脉解剖及形态异常以及血管连接异常。在临床上见到较多的是第三类，本研究中静脉导管缺如、门静脉－体静脉分流、静脉导管－体静脉分流均属于这一类。静脉导管缺如的发生率为0.04%～0.18%[2-3]，但产前超声提示静脉导管缺如，有时可能并非真正的“缺失”，而是形成后发生发育停滞或过早闭合致发育不全[4]；或静脉导管－体静脉分流时，因静脉导管未在正常位置，将异位连接的静脉导管漏诊而认为是缺失[5]。脐静脉－门静脉－静脉导管在胎儿期形成一个功能上不可分割的整体，任何一个缺失或走行异常，都可能使血液分流至体静脉中。脐静脉－门静脉－体静脉分流的发生率从0.003%～0.209%不等[6-7]，静脉导管缺如时，通常有两种形式的分流，即肝内型和肝外型门静脉－体静脉分流。肝内门静脉和肝静脉之间的交通支增宽时容易诊断，若交通支细小无法识别则诊断困难，且产前超声检查难以发现发育不良和灌注不足的门静脉及其分支[6,8]，诊断在很大程度上依赖于超声医师的经验，经验不足易漏诊、误诊，因此当超声未见静脉导管时，应对UPVS进行仔细的评估。

门静脉－体静脉分流与多种先天异常相关[7,9-10]，其中肝外型合并其他异常更多见，肝内型则较少。最常见涉及心血管系统，17%～23%的门静脉－体静脉分流与先天性心脏病(如室间隔缺损、主动脉缩窄、法洛四联症等)相关，虽然二者之间的关系尚不清楚，但有学者认为门静脉－体静脉分流引起的血流动力学异常与先天性心脏病的发生有关[11]。本研究中，UPVS发育异常合并其他异常超声表现者19例(19/29，65.52%)，包括心脏及泌尿生殖系统异常、颈项透明层增厚、胎儿生长受限等，其中心血管系统异常最多见(57.89%)。脐静脉－门静脉－体静脉分流是胎儿生长受限相对常见的表现，一项前瞻性研究发现其发生率约为9.3%(14/150)，与具有正常门静脉系统的胎儿生长受限妊娠相比，具有较高的胎儿死亡风险、较早出现的宫内生长受限表现及较多的额外心血管异常[12]，因此，在没有缺氧或其他明显的母体或遗传因素的情况下出现胎儿生长受限时，应对UPVS仔细评估。

UPVS发育异常与遗传因素相关，早些年的研究主要采用传统核型分析技术，染色体异常检出率24.7%～34.0%，最常见的是45，X和21三体，其他有18三体、染色体缺失等[13-14]。近年来随着CNV-seq/WES在产前诊断中的广泛应用，其在

UPVS异常胎儿的遗传检测方面可见报道，发现了某些染色体微缺失及致病性基因变异[15-18]。本研究在29例UPVS发育异常胎儿中检出7例遗传学异常，检出率24.14%，包括3例染色体异常及4例基因异常。3例染色体异常病例中，2例为染色体大片段缺失、重复，其中1例核型分析与CNV-seq结果一致，均提示11p14.3p12缺失，片段大小12.54 Mb，为新发致病变异，另1例核型分析与CNV-seq结果不完全一致，核型为46，X，del(X)(q25)，CNV-seq提示Xq25q28区域缺失27.88 Mb，评级为致病，Xp22.33p22.2区域重复13.48 Mb，评级为可能致病，短臂末端重复片段包含部分深带及浅带，G显带为400条带水平，肉眼不易识别，故核型分析未报出。由此可见，核型分析对染色体异常的检出存在局限性，同时行CNV-seq可减少漏诊的发生。该病例重复、缺失片段虽较大，但均遗传自表型正常的母亲，且胎儿超声仅见静脉导管缺如及双侧肾盂轻度扩张，故孕妇选择继续妊娠，足月顺娩1例女婴，生后发现上睑下垂，肺动脉瓣狭窄，随访至1岁半时肺动脉瓣狭窄有缓解，生长发育正常。还有1例肝内门静脉一体静脉分流、外生殖器形态异常者检出16p11.2致病性微缺失，片段大小663.61 kb，为16p11.2缺失综合征的关键区域，该综合征主要表现有发育迟缓，智力障碍，自闭症，多发先天异常，如心脏畸形、膈疝等[19-20]，具有外显不全现象，孕妇选择终止妊娠。当UPVS异常合并其他系统异常时建议染色体核型分析及CNV-seq检测。

早期研究中UPVS异常胎儿有很高的染色体非整倍体风险，主要为21三体、18三体及45，X。但本研究未检出这些常见非整倍体，考虑不除外样本量较小的原因，另一方面近年来完善的妊娠早期非整倍体筛查，尤其是孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测的应用，使得这些常见的非整倍体在妊娠早一中期被检测出来，以致于妊娠中期以后发现的UPVS异常胎儿中该类异常染色体检出减少。

13个核型分析及CNV-seq均未检出异常的病例中，应用家系WES额外发现4例基因异常。1例肝内型门静脉一体静脉分流，静脉导管缺如合并胆囊未显示胎儿中检出*KMT2D*基因临床意义不明的新发变异，与常染色体显性遗传的歌舞伎综合征有关，因评级未达可能致病/致病，且未见胎儿严重畸形，故孕妇选择继续妊娠，生后因出现新的表型，临床诊断为歌舞伎综合征，数据再分析后评级为可能致病，故临床咨询时应告知孕妇，即使产前基因检测评级未达到致病或可能致病，仍有生育患儿的可能。歌舞伎综合征是一种罕见的具有多系统畸形的遗传综合征[21]，具有显著的临床异质性，查询文献仅发现1例类似病例[22]，其产前超声表现为静脉导管缺如，脐静脉连接到下腔静脉和左肝静脉，主动脉缩窄，胆囊未显示等，生后诊断为歌舞伎综合征，但文中未提及基因检测结果。该病例与本研究一致的是都存在静脉导管缺如、脐静脉一门静脉一体静脉分流及胆囊未显示。另1例肝内型门静脉一体静脉分流合并下腹部局限性肠回声增强区，羊水过多胎儿，检出*MMUT*基因c.626_627insC和c.1963C>T复合杂合变异，评级为致病和可能致病，分别遗传自母亲和父亲，与常染色体隐性遗传的甲基丙二酸尿症有关，孕妇选择终止妊娠。该病为较常见的代谢性疾病，可引起代谢紊乱及多器官损害，临床表现无特异性，预后与基因变异类型、早期诊治密切相关，但目前早期诊断主要依赖于新生儿期的筛查[23]，因此寻找该病在产前的表型尤为重要。还发现1例罕见的胎儿双静脉导管，合并心包积液，右心室壁稍厚，右心比例大，胎儿生长受限等多发异常，检出*NTRK1*基因复合杂合变异，遗传自母亲的c.963del变异为致病性，但遗传自父亲的c.1178-207C>T变异评级为意义不明，与常染色体隐性遗传的先天性痛觉不敏感合并无汗症有关。胎儿足月分娩，出生体重仅2 000 g，双手及双足小指(趾)的指(趾)甲缺失，双手小指关节僵硬不能弯曲，心脏超声未见异常，生后22个月时随访，生长发育正常，无该病的典型表现。但查询文献有患儿指(趾)甲发育不良的报道[24]，目前对该患儿仍在随访中。双静脉导管的相关文献较少，国内有1例报道[25]，无遗传学检测记录，出生后未见其他结构异常，且发育正常。上述3例胎儿中UPVS异常可能为相关疾病的产前表型，但也不能排除是与疾病无关的偶然发现。

本研究中孤立的UPVS异常均未检出遗传学异常，但合并其他异常时与遗传疾病相关，包括染色体病和单基因病。尽管胎儿UPVS发育异常常合并其他系统异常，但无法判断这些异常是UPVS特异性的表型，还是与染色体异常或基因病相关。本研究认为CNV-seq和WES的使用可能发现某些与UPVS相关的遗传病，扩大这些遗传病的产前表型谱，尤其是当UPVS发育异常合并多系统畸形时，建议进行家系WES检测，可为产前遗传咨询提供依据。

本研究的主要局限性在于其为回顾性研究，可能出现转诊偏倚，还有因超声医师水平不同，可能存

在某些未被诊断的病例。另外研究样本量较小，尤其是WES检测的病例数更少，这可能导致遗传因素被低估。未来需扩大样本量进一步寻找UPVS发育异常的相关遗传学病因。

[参考文献]

[1] 秦越，文华轩，廖伊梅，等.先天性脐静脉—门静脉系统发育异常新分类[J/CD].中华医学超声杂志(电子版).2020，17(11)：1031-1050.

[2] Staboulidou I，Pereira S，Cruz J de J，et al. Prevalence and outcome of absence of ductus venosus at 11(+0) to 13(+6) weeks[J].Fetal Diagn Ther，2011，30(1)：35-40.

[3] Iliescu DG，Cara ML，Tudorache S，et al. Agenesis of ductus venosus in sequential first andsecond trimester screening[J]. Prenatal Diagn，2014，34(11)：1099-105.

[4] Chan ES，Suchet I，Yu W，et al.Absence of ductus venosus：A comparison of 2 distinctive fetal autopsy cases and embryologic perspectives[J]. Pediatr Dev Pathol，2024，27(2)：139-147.

[5] 梁蓉，孟华，赵婧，等.胎儿脐—门—体静脉异常分流的产前超声诊断及预后分析[J].医学影像学杂志，2022，32(10)：1683-1687.

[6] Achiron R，Kivilevitch Z. Fetal umbilical-portal-systemic venous shunt：in-utero classification and clinical significance[J]. Ultrasound Obstet Gynecol，2016，47(6)：739-747.

[7] Papamichail M，Pizanias M，Heaton N. Congenital portosystemic venousshunt[J]. Eur J Pediatr，2018，177(3)：285-294.

[8] Shen O，Valsky DV，Messing B，et al. Shunt diameter in agenesis of the ductus venosus with extrahepatic portosystemicshunt impacts on prognosis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol，2011，37(2)：184-190.

[9] Lu L，Yao L，Wei H，et al. Ultrasonographic classification of 26 cases of fetal umbilical-portal-systemic venous shunts and the correlations with fetal chromosomal abnormalities[J]. BMC Pregnancy Childbirth，2023，23(1)：236.

[10] 王雁，张晓红，闫亚妮，等.23例脐静脉—门静脉—体静脉分流胎儿的产前诊断和产后随访分析[J].中国妇产科临床杂志，2021，22(6)：619-622.

[11] Ifuku T，Suzuki S，Nagatomo Y，et al. Congenital portosystemic venous shunt associated with 22q11.2deletion syndrome：a case report[J]. BMC Pediatr，2022，22(1)：379.

[12] Czeiger S，Weissbach T，Zloto K，et al. Umbilical-portal-systemic venous shunt and intrauterine growth restriction：An inquiry from a prospective study[J]. Am J Obstet Gynecol，2024，231(3)：340.e1-340.e16.

[13] Moaddab A，Tonni G，Grisolia G，et al. Predicting outcome in 259 fetuses with agenesis of ductus venosus-a multicenter experience and systematic review of the literature[J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2016，29(22)：3606-3614.

[14] Pacheco D，Brandão O，Montenegro N，et al. Ductus venosus agenesis and fetal malformations：What can we expect? -A systematic review of the literature[J].J Perinat Med，2018，47(1)：1-11.

[15] Mash Y，Bardin R，Gilboa Y，et al. Agenesis of the ductus venosus and its association with genetic abnormalities[J]. Prenat Diagn，2024，44(13)：1585-1592.

[16] Başaran E，Öcal FD，Okutucu G，et al. Perinatal outcomes in cases of umbilical-portal-systemic venous shunts：Experience of a tertiary center[J]. BMC Pregnancy Childbirth，2025，25(1)：420.

[17] Zhen L，Li DZ. The association of fetal umbilical-portal-systemic venous shunts and genetic variants：Another case report[J]. J Med Ultrasound，2024，32(2)：186-187.

[18] Li C，Song X，Ge T，et al. Fetal umbilical-portal-systemic venous shunt diagnosed by prenatal ultrasonography and its association with chromosomal abnormalities[J]. Quant Imaging Med Surg，2025，15(8)：7296-7308.

[19] Hernando C，Plaja A，Rigola MA，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] Wat MJ，Veenma D，Hogue J，et al. Genomic alterations that contribute to the development of isolated and non-isolated congenital diaphragmatic hernia[J]. J Med Genet，2011，48(5)：299-307.

[21] Barry KK，Tsaparlis M，Hoffman D，et al. From genotype to phenotype-A review of kabuki syndrome[J]. Genes(Basel)，2022，13(10)：1761.

[22] Nagy RD，Iliescu DG. Prenatal diagnosis and outcome of umbilical-portal-systemic venous shunts：Experience of a tertiary center and proposal for a new complex type[J]. Diagnostics (Basel)，2022，12(4)：873.

[23] 凌诗颖，帅瑞雪，韩连书.甲基丙二酸血症不同类型患者的预后的研究进展[J].中华医学遗传学杂志.2023，40(7)：892-895.

[24] Sun L，Dai J，Zhang Y，et al. A novel NTRK1 splice site variantcausing congenital insensitivity topain with anhidrosis in a Chinese family[J]. Front Genet，2024，15：134508.

[25] 张艺欣，张思路.产前超声诊断胎儿双静脉导管1例[J].中国医学影像学杂志，2024，32(5)：490-491.

(本文编辑：何祯)