

[出生缺陷预防]

产前诊断领域全外显子组测序的应用现况与未来展望

朱思静¹,甄 帅^{2,3,4},牛 惠^{1,5},强 荣⁶,冯佳圆^{1,5},李晓雪^{1,5},方 柳^{1,5},杨 寅^{1,5},杨文方^{1,5}

(西安交通大学第一附属医院1.妇产科/妇幼中心;2.转化医学中心,陕西 西安 710061;3.陕西省遗传疾病诊断中心,陕西 西安 710061;4.空军军医大学基础医学院医学遗传与发育生物学教研室,陕西 西安 710032;5.西安交通大学医学部公共卫生学院,陕西 西安 710061;6.西北妇女儿童医院医学遗传中心,陕西 西安 710061)

[摘要]出生缺陷是婴儿死亡的主要原因和致残的关键因素,其防控受到我国政府的高度重视。作为重要的二级防控手段,产前诊断可以通过为缺陷儿的产前干预提供有效信息,来减少患儿出生带来的负担。二代测序(NGS)是一种高通量DNA测序方法,能够以低成本对基因组进行高分辨率检测,有效弥补染色体核型分析和染色体微阵列分析(CMA)的不足。其中,拷贝数变异测序(CNV-seq)已在2019年被推荐为我国产前诊断的一线遗传检测方法之一。然而,婴幼儿时期占比较高的单基因疾病主要由单碱基变异(SNVs)及小片段的插入或缺失(INDELs)引起,CNV-seq无法对其进行诊断,需要全外显子组测序(WES)深入核苷酸水平进行检测。因此,WES在产前诊断中被逐渐广泛应用。然而,受限于技术本身及基因疾病谱的全面性等问题,WES在产前诊断的应用中仍面临一定的挑战。未来,随着遗传检测技术的进步和对出生缺陷发生发展机制的深入认识,有望形成更精准地匹配临床表型和遗传检测技术的个性化诊断方式。

[关键词]出生缺陷;产前诊断;二代测序;全外显子组测序;无创产前检测

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.09.010

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)09-0061-07

Current application status and future perspectives of whole exome sequencing in prenatal diagnosis

ZHU Sijing¹, ZHEN Shuai^{2,3,4}, NIU Hui^{1,5}, QIANG Rong⁶, FENG Jiayuan^{1,5},
LI Xiaoxue^{1,5}, FANG Liu^{1,5}, YANG Yin^{1,5}, YANG Wenfang^{1,5}

(1.Department of Gynecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Center, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China; 2.Center for Translational Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China; 3.Genetic Disease Diagnosis Center of Shaanxi Province, Shaanxi Xi'an 710061, China; 4.Department of Medical Genetics and Developmental Biology, School of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China; 5.School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Shaanxi Xi'an 710061, China; 6.Center of Medical Genetics, Northwest Women's and Children's Hospital, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] Birth defects are the leading cause of infant mortality and a critical factor contributing to disability, making their prevention and control a priority for Chinese government. As a key secondary prevention measure, prenatal diagnosis could reduce burden of giving birth by providing essential information for effective prenatal interventions to defected infants. Next generation sequencing (NGS) is a high-throughput DNA sequencing method that allows cost-effective, high-resolution genome testing and effectively complement limitations of karyotyping and chromosomal microarray analysis (CMA). Copy number variant sequencing (CNV-seq) was recommended in 2019 as one of primary genetic testing methods for prenatal diagnosis in China. However, a large proportion of monogenic diseases in infants and young children are primarily caused by single nucleotide variants (SNVs) and insertions/deletions (INDELs), which cannot be diagnosed by CNV-seq. These conditions require whole exome sequencing (WES) for comprehensive testing at the nucleotide level. As a result, WES has been increasingly applied in prenatal diagnosis. Nevertheless, the application of WES in prenatal diagnosis still faces certain challenges due to limitations of the technology itself and

[收稿日期]2024-08-05

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81602295);陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-232)。

[作者简介]朱思静(1996—),女,在读博士研究生,主要从事遗传优生与出生缺陷防控研究;并列第一作者:甄 帅(1984—),男,研究员,主要从事医学遗传学研究。

[通讯作者]杨文方,主任医师,教授,博士研究生导师。

comprehensiveness of the gene-disease spectrum. In the future, as genetic testing technology advances and our understanding of the mechanisms underlying occurrence and development of birth defects deepens, a personalized diagnostic approach is expected to be developed. This diagnostic approach will more accurately match clinical phenotypes with genetic testing technologies.

[Key words] birth defect; prenatal diagnosis; next generation sequencing; whole exome sequencing; non-invasive prenatal testing

出生缺陷是婴儿死亡的主要原因,也是导致儿童残疾的关键因素之一^[1]。2018 年的数据显示,由先天异常引起的婴儿死亡占比高达 26.4%^[1]。中国政府高度重视对出生缺陷的防控。2022 年发布的《国家卫生健康委关于贯彻 2021—2030 年中国妇女儿童发展纲要的实施方案》将加强出生缺陷防控列为主要任务之一^[2]。2023 年,中国卫生健康委员会发布了《国家卫生健康委办公厅关于印发出生缺陷防治能力提升计划(2023—2027 年)》,旨在通过完善出生缺陷的三级预防策略,到 2027 年将全国因出生缺陷导致的婴儿死亡率和 5 岁以下儿童死亡率分别降至 1.0‰和 1.1‰以下^[3]。

产前诊断是预防出生缺陷的重要二级防控手段,为缺陷儿的产前干预提供了有效的信息。通常,产前诊断首先通过影像学技术识别胎儿结构异常,随后利用相应的技术诊断遗传性疾病和/或代谢性疾病。对于遗传性疾病,传统检测方法如染色体核型分析和染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA),主要用于检测染色体核型异常及大片段 DNA 的重复和缺失。然而,由于分辨率较低,这些方法仅能识别出的遗传病因有限。

二代测序(next generation sequencing, NGS)是一种高通量 DNA 测序方法,允许实现 DNA 片段的大规模并行化测序,从而以低成本对基因组进行高分辨率检测^[4]。目前,产前诊断中使用的 NGS 主要包括拷贝数变异测序(copy number variant sequencing, CNV-seq)和全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)。尽管这两者均属于 NGS,但由于检测区域、测序深度和生物信息分析方法的不同, CNV-seq 主要识别拷贝数变异(copy number variants, CNVs),而 WES 则主要识别单碱基变异(single nucleotide variants, SNVs)和小片段的插入或缺失(insertions/deletions, INDELs)^[5]。相较于传统遗传检测技术, CNV-seq 具有检测范围广(覆盖全基因组)、低比例嵌合体的诊断率高、所需 DNA 样本量少等优势,已在 2019 年被推荐为我国产前诊断的一

线遗传检测方法之一^[6]。然而, CNV-seq 无法诊断由 SNVs 及 INDELs 引起的单基因疾病,而我国研究表明,单基因变异在婴幼儿时期的占比较高^[7-8]。因此, WES 在产前诊断中逐渐被广泛使用。但是,受限于技术本身及疾病谱的全面性等问题, WES 在产前诊断的应用中仍面临一定的挑战。

本文将重点介绍 WES 在产前诊断的优势及临床应用,分析其面临的挑战,并结合遗传检测技术和出生缺陷发生发展的最新研究进展,对相关的产前诊断前景进行分析展望,旨在帮助临床医师更好地理解产前诊断技术,为患者提供个性化的咨询服务。

1 WES 的优势

1.1 提高诊断率

相较目前常用的其他产前遗传检测手段, WES 最大的优势在于其能够深入核苷酸水平进行检测,弥补了传统遗传检测技术在单基因疾病诊断上的不足,从而提高了异常胎儿的基因诊断率。

WES 针对基因组的外显子区域进行分析,该区域负责蛋白质的编码。大量研究表明,产前 WES 对超声结构异常的胎儿有较高的诊断价值。此外,由于表型信息对于 WES 变异的调用和解读至关重要,预先对产前诊断的病例进行选择,可以进一步显著提高诊断率。2019 年刊登于《柳叶刀》的两项迄今为止最权威、规模最大的队列研究表明,在传统遗传诊断的基础上, WES 可将产前诊断率提高约 10%,对于多系统异常、骨骼异常等胎儿的诊断率,提高的幅度甚至可达 15%~24%^[9-10]。研究显示,虽然根据选择标准、变异优先级、是否进行三重分析及家族史等因素的不同,诊断率不一,部分研究的病例诊断率可高达 70%^[11-14]。近期的一项系统性文献综述表明,对于超声结构异常但核型及 CMA 检查无异常的胎儿,产前 WES 可增加 31%的诊断率,尤其是针对病史进行过预先选择的病例,诊断率增加至 42%^[15]。

1.2 补充更新产前表型—基因数据库

目前产前表型—基因数据库仍旧相对不完善,

通过对某些可疑遗传病人群进行产前 WES 分析及表型的归纳,可以补充和更新产前表型—基因数据库。

一方面,对于已有产前表型,产前 WES 分析可以帮助扩充其对应的基因谱;另一方面,产前 WES 分析还能够为某些疾病补充产前表型。例如,Turgut 等^[16]通过对来自 18 个家族的 26 例表现出严重多种先天性挛缩(multiple congenital contractures, MCC)表型的胎儿进行了详细的产前超声检查、死后临床评估和基因调查,观察到与新 MCC 表型关联的先前已知基因的致病性改变。此外,通过产前 WES 分析,还可能提出全新的产前基因型与表型的关联。Shao 等^[17]通过对先天性氯化物腹泻家系中的疑似患病胎儿进行 WES 分析,发现了 3 个新的变异,首次提出了与先天性氯化物腹泻相关的产前表型与基因型的关联。

1.3 促进疾病发生发展的机制探究

核型分析、CMA 和 CNV-seq 检测出的核型异常或 CNV,在一个异常片段内可能涉及多个基因。WES 则能够通过分析某种疾病家系的 SNVs 和 INDELs 情况,获得可能的疾病相关基因,并通过功能试验深入探索发生发展机制。

对于可能导致胎儿早期死亡的致命变异,由于存活病例数量不足,通常难以深入探索其发生机制,围产期 WES 则可以在这方面发挥重要作用。例如,双侧肾发育不全是一种由于胚胎早期双肾发育异常而致命的先天畸形。通过对近亲家庭中发生了三例疑似双侧肾发育不全的人工流产胎儿进行 WES 检测,研究人员发现了潜在的遗传因素,并通过小鼠模型验证了肾发育不全的表型,从而确认了一种新的双侧肾发育不全的遗传原因^[18]。此外,Dai 等^[19]通过对可疑遗传病的胎儿脐带血与双亲进行 WES 和桑格测序,并进行后续动物模型验证,确定了一种同时伴有一级房室传导阻滞、左室不致密和长 QT 综合征的疾病可能与 EMC1 基因变异相关。

2 WES 在产前诊断的应用

2.1 适用人群

由于 WES 是一种面向表型的测序分析诊断技术,病例选择及亲本数据的情况都会对诊断率产生

影响。因此,使用 WES 的病例通常需要经过严格筛选,并提供尽可能详尽的表型描述和胎儿的人口遗传学信息。建议先证者与双亲共同进行检测,并进行基因异常的溯源,为当前和未来的妊娠提供指导^[10]。

受限于 WES 对 CNVs 较低的检测能力,考虑其实用性和经济效益,与对染色体异常筛查所持的积极态度相比,国内外指南对 WES 适用人群的规定较为保守。我国 2022 年发布的《全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识》指出,WES 在产前仅限被用于对影像学检查发现的胎儿结构畸形进行遗传学病因筛查^[20]。除此之外,国际产前诊断学会(International Society for Prenatal Diagnosis,ISPD)在 2022 年的立场声明中的适应症还包括胎儿的双亲曾育有未能被诊断的结构异常的胎儿/儿童^[21]。美国医学遗传学和基因组学学院(American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)也认为,对进行检查的胎儿进行预先筛选是非常重要的,并且鉴于 WES 在 CNVs 检测方面的局限性,建议在 WES 检查之前或同时进行染色体核型和 CNV 的分析^[22]。对于某些特殊患者,可以在充分告知和沟通后,适当放宽测序的指征。

2.2 结果报告

WES 的结果报告,通常根据 ACMG 指南分类为致病、可能致病、意义不明的变异(variant of uncertain significance,VUS)、可能良性或良性^[23]。虽然 WES 在一定程度上可以提高遗传疾病的检出率,但也增加了对 VUS 的识别率。尽管 VUS 因其“变异的不确定意义”而存在,但并不意味着其没有潜在意义。不对 VUS 进行报告可能会导致对胎儿预后的报道产生偏差。然而,对所有 VUS 进行无差别报告可能会增加分析计算及时间成本,同时导致患者过度焦虑,影响其妊娠决策。因此,在结果报告中如何处理 VUS 仍然是一个较为有争议的问题。英国遗传医学学会胎儿基因组学指导小组的共识是,根据 ACMG 的变异分类,只有当 VUS 是“热的(可疑的)”并且在多学科团队讨论后与胎儿表型一致时才会被报告为Ⅳ类(超过 90%的致病概率)和Ⅴ类(致病)变异^[24]。需要注意的是,对结果的致病性分析可能会随着 NGS 技术的进步而变化,目前被识别为 VUS 的变异,未来可能会被重新分类为致病、可能致

病、可能良性或良性。

此外, WES 还可能偶然发现与胎儿表型无关的情况, 例如识别出错误的亲子关系或未公开的血缘关系。一般建议实验室应该有明确的政策规定, 在什么情况下可以向胎儿父母报告相关情况。

3 WES 的挑战

3.1 技术局限

从测序技术的客观角度看, WES 自身存在一定的局限性。一方面, 由于 WES 的测序目标区域为外显子组, 且识别的变异主要为 SNPs 和 INDELs, 其对非编码变异(noncoding variants, NCVs)和 CNVs 的检测能力有限。研究表明, WES 诊断的病例中, 约 28% 需要借助其他诊断方法进行辅助, 其中 NCVs 和 CNVs 分别占 47% 和 40%^[25]。另一方面, WES 并不能完全覆盖外显子区域的所有编码序列, 例如某些富含 GC 的外显子^[26]。Belkadi 作者等于 2015 年研究发现, 当同时使用全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)和 WES 进行检测时, WGS 能够检测到多达 3% 的 WES 未能覆盖的蛋白质编码变异。

3.2 测序结果解读

WES 在产前诊断应用中最大的挑战在于对测序结果的解读。一方面, 由于基因变异与疾病之间的关系仍在被持续探索中, 测序后并不能对所有疾病均进行准确辨别。另一方面, 一个典型的外显子组序列可以识别数十万个序列变异, 需要高度依赖于表型相关性才能对这些大量变异进行准确解释, 而产前诊断中, 与表型-基因数据库相对应的准确胎儿表型数据获取较为困难, 进一步限制测序结果解读的全面性和准确性。

不同于出生后对人体结构及功能的全面检查, 产前对胎儿功能的评估较为有限, 仅能通过影像进行生长发育和主要结构缺陷的评估, 主要包括胎儿运动、膀胱和胃的充盈及排空、羊水水平、胎盘和脐带形态, 以及胎儿心脏、大脑、子宫和胎盘血管的血流动力学的多普勒测量等^[27]。此外, 胎儿可能存在产前表型并不完全与产后表型一致的情况。例如, 努南综合征的主要产前表现为胸腔积液和颈部透明度增加或囊性水囊, 而出生后则以先天性心脏缺陷

为主要表现^[28]; KMT2D 基因的突变在胎儿期表现为先天性心脏缺陷、肾脏异常和其他先天性异常, 而在出生后则与歌舞伎面谱综合征相关^[29-30]。这些例子表明, 一些产前表型在表型-基因数据库中代表性不足, 这些数据库更偏向于遗传疾病或综合征的产后表现。因此, 仍需要相关国际组织对产前表型-基因数据进行系统的统计及整合, 使用标准化的命名法记录在常用的数据库和登记处, 并使产前成像报告与此命名法相一致。

4 展望

4.1 完善产前表型-基因数据库, 指导生育决定

目前, 产前诊断的目标较为明确: 帮助孕妇和家庭做出生育决定, 接受潜在的胎儿干预, 为有特殊需要的孩子制定计划, 确定支持团体和资源, 并讨论未来怀孕的复发风险^[31]。WES 的出现, 使得诊断检测可以在比以前更短的时间内提供更详细的遗传信息, 为精准胎儿医学提供了新的可能性。然而, WES 本身的技术局限及其在测序结果解读时准确性和全面性的不足, 使得其投入-回报率有限, 增加了孕妇及其家属对于应用 WES 的犹豫。因此, 仍需要更多的研究来完善这一技术。

随着全球研究的不断推进, 越来越多的基因与胎儿表型的关联正在被揭示, WES 图谱也在被逐渐完善。因此, 一方面, 对于适用的胎儿表型范围正在逐步扩大, 除结构异常外, 还可能包括羊水过少、胎儿生长受限等超声异常^[13]。另一方面, 随着更多表型-基因相关性的经验和科学证据的积累, 遗传变异可能被重新分类为良性或致病。这种未来的数据修订和数据共享将有利于父母, 因为他们可能会要求产前或植入前的遗传学诊断, 以避免复发, 并为未来可能遇到相同遗传变异的父母提供咨询。与此同时, 相关医生需要密切关注已发表的文献, 以确定可能有助于分类的新报告, 并确定要添加到诊断面板上的新基因, 保持最新状态。

4.2 深化多样化技术, 促使产前诊断更加高效、便捷且安全

此外, 随着技术的不断进步, 将出现更加高效、便捷且安全的技术, 弥补 WES 在产前诊断的不足。有研究认为, 可以通过基于 WES 的一体化策略, 同

时进行 WES、外显子组范围的 CNV 分析和额外的 SNV 检测,或者通过同时进行 CNV-seq 和 WES,更高效地进行产前诊断,缩短临床上进行 CMA/CNV-seq 和 WES 序贯检测的周转时间,并一定程度上填补其漏诊率^[32-33]。或者,可以考虑使用 WGS 作为替代检测方法。WGS 的目标区域为全基因组,同时包括外显子和内含子区域,具有在单一检测平台上同时检测非整倍体、CNV、SNV、INDEL、三核苷酸重复扩增和线粒体基因组变异的潜力,能够弥补目前序贯进行 CNV-seq/CMA 和 WES 时产生的劳动密集和耗时的劣势^[26]。虽然目前大部分研究认为,由于 WGS 生物信息学工具不完善、变异信息量较大且成本较高,其在产前诊断的临床应用存在较高的限制。但是,仍有不少专家认为,未来 WGS 可能会发展成为可以替代 CNV-seq/CMA 和 WES 的单一检测技术。

无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)技术的快速发展也值得关注。NIPT 通过对母血中胎儿来源的游离 DNA 片段进行分析计算,实现相应的基因检测,避免了对子宫侵入性操作可能带来的副作用^[34]。在美国,NIPT 已被用于检测与常染色体显性疾病相关的 30 种基因的新生儿或父系遗传变异^[34]。然而,当将 NIPT 扩展至全基因组进行 CNV 及微缺失微重复的检测时,仍然存在一定的局限性,其真正应用于产前诊断需要进一步的探索 and 验证。

4.3 突破遗传物质的诊断限制,形成个性化诊断方式

从根源看,出生缺陷的发生和发展是一个复杂的过程,不仅受到染色体和 DNA 等较为稳定的遗传物质影响,还受到包括个体状态、环境因素、表观遗传变化等多组学共同作用的影响^[35]。随着 RNA 测序、蛋白质组学等技术的发展,将有可能通过与 NGS 的联合应用,结合孕妇及胎儿不同孕期的状态,对不同遗传分子层面进行综合分析,实现产前诊断领域的突破^[36]。此外,研究表明,环境因素在人体疾病发生中的贡献可以达到疾病发生的 70%~90%^[37-38]。空气污染、饮食模式变化及接触内分泌干扰化学物质等,可以通过表观遗传等途径影响胎儿发育,从而导致出生缺陷的产生^[39-41]。Beames 等^[38]指出,通过

构建类器官和微生理模型,可以突破基因—环境相互作用高通量测试的障碍,允许在可定制的遗传背景和生物平台上进行更多环境毒物的筛选。在基因组时代的背景下,对非孟德尔遗传疾病的认识不断深化,这将推动产前诊断技术的进一步发展,形成个性化诊断方式,更精准地匹配临床表型和遗传检测技术。

5 总结

产前诊断技术正快速发展,患者可及性持续提升。WES 的使用,使得诊断检测可以在比以前更短的时间内提供更详细的遗传信息。尽管 WES 在测序结果解读的全面性和准确性上仍存在一定的挑战,但随着遗传检测技术的进步和对出生缺陷发生发展机制的深入认识,有望形成更精准地匹配临床表型和遗传检测技术的个性化诊断方式。

[参考文献]

- [1]王巧梅.妇幼健康促进与出生缺陷防治策略[J].中国妇幼健康研究,2020,31(9):1129-1131.
- [2]中华人民共和国妇幼健康司.国家卫生健康委关于印发贯彻 2021-2030 年中国妇女儿童发展纲要实施方案的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s7900/202204/acaaffebf2e44964a9b14fddddd173cfa.shtml>, 2022-04-08/2024-06-12.
- [3]中华人民共和国妇幼健康司.国家卫生健康委办公厅关于印发出生缺陷防治能力提升计划(2023-2027 年)的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3589/202308/10245921f51d40ea954e96f6199e3e0a.shtml>, 2023-08-24/2024-06-12.
- [4]Larson N B, Oberg A L, Adjei A A, et al. A clinician's guide to bioinformatics for next-generation sequencing [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(2):143-157.
- [5]Kilby M D, Morgan S, Mone F, et al. Prenatal next-generation sequencing in the fetus with congenital malformations; how can we improve clinical utility? [J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023, 5(5):100923.
- [6]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.

- [7] Zhu T, Gong X, Bei F, et al. Application of next-generation sequencing for genetic diagnosis in neonatal intensive care units: results of a multicenter study in China[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 565078.
- [8] Luo X, Sun Y, Xu F, et al. A pilot study of expanded newborn screening for 573 genes related to severe inherited disorders in China: results from 1,127 newborns[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1058.
- [9] Greenbaum L, Pode-Shakked B, Eisenberg-Barzilai S, et al. Evaluation of diagnostic yield in fetal whole-exome sequencing: a report on 45 consecutive families[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 425.
- [10] Guo W, Lai Y, Yan Z, et al. Trio-whole-exome sequencing and preimplantation genetic diagnosis for unexplained recurrent fetal malformations[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(2): 432-448.
- [11] So P L, Hui A S Y, Ma T W L, et al. Implementation of public funded genome sequencing in evaluation of fetal structural anomalies[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11): 2088.
- [12] Pratt M, Garritty C, Thuku M, et al. Application of exome sequencing for prenatal diagnosis: a rapid scoping review[J]. *Genet Med*, 2020, 22(12): 1925-1934.
- [13] Marangoni M, Smits G, Ceysens G, et al. Implementation of fetal clinical exome sequencing: Comparing prospective and retrospective cohorts[J]. *Genet Med*, 2022, 24(2): 344-363.
- [14] Fu F, Li R, Yu Q, et al. Application of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: clinical experience and lessons learned from a cohort of 1618 fetuses[J]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 123.
- [15] Mellis R, Oprych K, Scotchman E, et al. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(6): 662-685.
- [16] Turgut G T, Altunoglu U, Gulec C, et al. Clinical and molecular characteristics of 26 fetuses with lethal multiple congenital contractures[J]. *Clin Genet*, 2024, 105(6): 596-610.
- [17] Shao Y F, Wang H, Wang Y X, et al. Prenatal diagnosis of congenital chloride diarrhea by whole exome sequencing in four Chinese families and prenatal genotype-phenotype association study[J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(2): 200-207.
- [18] Dai L, Li J, Xie L, et al. A biallelic frameshift mutation in nephronectin causes bilateral renal agenesis in humans[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(8): 1871-1879.
- [19] Dai X, Wang Y, Liu H, et al. Novel compound heterozygous variants in EMC1: Overlapping phenotypes of left ventricular noncompaction and long QT syndrome warranting in-depth exploration[J]. *Prenat Diagn*, 2024, 44(6-7): 907-911.
- [20] 全外显子组测序技术在产前诊断中的应用协作组, 娄桂予, 侯巧芳, 等. 全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(5): 457-463.
- [21] Van den Veyver I B, Chandler N, Wilkins-Haug L E, et al. International society for prenatal diagnosis updated position statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis[J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(6): 796-803.
- [22] Monaghan K G, Leach N T, Pekarek D, et al. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2020, 22(4): 675-680.
- [23] Miller D T, Lee K, Chung W K, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2021, 23(8): 1381-1390.
- [24] Mone F, McMullan D J, Williams D, et al. Evidence to support the clinical utility of prenatal exome sequencing in evaluation of the fetus with congenital anomalies: scientific impact paper No.64 [February] 2021[J]. *BJOG*, 2021, 128(9): e39-e50.
- [25] Burdick K J, Cogan J D, Rives L C, et al. Limitations of exome sequencing in detecting rare and undiagnosed diseases[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(6): 1400-1406.
- [26] Vora N L, Norton M E. Prenatal exome and genome sequencing for fetal structural abnormalities[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(2): 140-149.
- [27] Sabbagh R, Van den Veyver I B. The current and future impact of genome-wide sequencing on fetal precision medicine[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(9): 1121-1130.
- [28] Gray K J, Wilkins-Haug L E, Herrig N J, et al. Fetal phe-

- notypes emerge as genetic technologies become robust [J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(9): 811-817.
- [29] Lord J, McMullan D J, Eberhardt R Y, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study [J]. *Lancet*, 2019, 393(10173): 747-757.
- [30] Petrovski S, Aggarwal V, Giordano J L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2019, 393(10173): 758-767.
- [31] Jenkins M, Seasey A R, Subramaniam A. Prenatal genetic testing 2: diagnostic tests [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2022, 34(6): 553-558.
- [32] Faas B H W, Westra D, de Munnik S A, et al. All-in-one whole exome sequencing strategy with simultaneous copy number variant, single nucleotide variant and absence-of-heterozygosity analysis in fetuses with structural ultrasound anomalies: A 1-year experience [J]. *Prenat Diagn*, 2023, 43(4): 527-543.
- [33] Chen X, Jiang Y, Chen R, et al. Clinical efficiency of simultaneous CNV-seq and whole-exome sequencing for testing fetal structural anomalies [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 10.
- [34] Abou Tayoun A, Mason-Suares H. Considerations for whole exome sequencing unique to prenatal care [J]. *Hum Genet*, 2020, 139(9): 1149-1159.
- [35] Arutyunyan A, Roberts K, Troulé K, et al. Spatial multiomics map of trophoblast development in early pregnancy [J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 143-151.
- [36] Liu P, Vossaert L. Emerging technologies for prenatal diagnosis: The application of whole genome and RNA sequencing [J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(6): 686-696.
- [37] Maitre L, Bustamante M, Hernández-Ferrer C, et al. Multi-omics signatures of the human early life exposome [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7024.
- [38] Beames T G, Lipinski R J. Gene-environment interactions: aligning birth defects research with complex etiology [J]. *Development*, 2020, 147(21): dev191064.
- [39] 王瑞奇, 谢桂兰, 杨文方, 等. 妊娠早期空气质量状况与子代先天性心脏病的时间序列研究 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(9): 1239-1244.
- [40] Huang L, Shang L, Yang W, et al. High starchy food intake may increase the risk of adverse pregnancy outcomes: a nested case-control study in the Shaanxi province of Northwestern China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 362.
- [41] Zhao T, Tang X, Li D, et al. Prenatal exposure to environmentally relevant levels of PBDE-99 leads to testicular dysgenesis with steroidogenesis disorders [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 424(Pt B): 127547.
- [专业责任编辑: 赵 乐]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]