

胎儿侧脑室增宽的遗传学研究进展

赵晨玥¹, 张莉雪¹, 蒋劲嵩¹, 郭敏¹, 高景波², 郭荣², 曹桂芝², 薛慧琴²

1. 山西医科大学儿科医学系, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学附属儿童医院细胞遗传室

摘要: 侧脑室增宽(VM) 是一种产前检查中常见的胎儿超声异常表现, 发生率约为 1%, 与儿童智力和精神运动的发展密切相关。通过产前超声或 MRI 检查可以评估侧脑室的大小和形态。引起侧脑室增宽的原因有中枢神经系统发育畸形、染色体畸变、基因突变、遗传综合征和其它一些未知病因等, 其中遗传学病因占有很大比重, 并且已经成为了许多家庭关注的问题。本综述将回顾和总结胎儿 VM 的遗传学研究进展, 包括遗传学病因及其相关的分子机制, 以及遗传病因的诊断与鉴定。

关键词: 胎儿侧脑室增宽; 遗传学病因; 染色体畸变; 单基因遗传病

中图分类号: R714.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)12-1322-06 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0019

Genetic advances in the fetal ventriculomegaly

ZHAO Chenyue¹, ZHANG Lixue¹, JIANG Jinsong¹, GUO Min¹, GAO Jingbo², GUO Rong², CAO Guizhi², XUE Huiqin²

1. Pediatrics Discipline, Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;

2. Cytogenetic Laboratory, Shanxi Medical University Affiliated Children's Hospital

Corresponding author: XUE Huiqin, E-mail: pyxhq@163.com

Abstract: Ventriculomegaly (VM) is a common fetal ultrasound abnormality in prenatal screening, with an incidence of about 1%, and is closely related to the intellectual and psychomotor development of children, which can be evaluated by prenatal ultrasound or MRI that can assess its size and morphology. VM can be caused by central nervous system malformations, chromosomal aberrations, gene mutations, genetic syndromes and potential fetal anomalies, with genetics etiology accounting for a large portion of the cases and has become a concern for many families. This review combs genetic advances in fetal VM, including the genetics etiology and its associated molecular mechanisms, as well as the diagnosis and identification of genetic etiologies.

Keywords: fetal lateral ventricular widening; genetic etiology; chromosomal abnormalities; monogenic gene disorder

侧脑室宽度测定是产前超声检查判断胎儿神经系统疾病及病变程度的标准方法。正常妊娠中晚期(妊娠 14~40 周)平均侧脑室体部宽度范围为 5.4~7.6mm, 产前检查侧脑室宽度 ≥ 10 mm 称为侧脑室增宽(ventriculomegaly, VM), 根据脑室直径分为 3 组: 轻度增宽(10~12mm)、中度增宽(12~15mm)和重度增宽(≥ 15 mm)^[1-2]。胎儿 VM 的原因分为三大类: 脑实质丢失、阻塞性原因以及脑脊液分泌过多, 可由遗传因素(染色体畸变和基因突变)和母体因素(如感染巨细胞病毒、弓形虫以及孕期合并糖尿病或高血压等)引起^[3]。VM 具有复杂的神经发育结局, 从正常生理变异到导致患儿死亡的严重后果, 预后与胎儿 VM 程度、是否合并其它颅内结构异

常及畸形密切相关, 特别是患有染色体病或单基因病的胎儿预后较差, 这使得产前诊断成为一项重要而具有挑战性的工作^[4-5]。随着诊疗技术的提高及遗传学知识的深入, 除了无创产前基因筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)以及染色体核型分析, 拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq), 全外显子组测序(Whole Exome Sequencing, WES)以及家系全外显子组测序(trio-WES)也越来越多地运用于胎儿 VM 的产前诊断当中。本综述将回顾和总结胎儿 VM 的遗传学研究进展, 包括遗传学病因及其相关的分子机制, 以及遗传病因的诊断与鉴定。

基金项目: 国家人口与生殖健康科学数据中心工程项目(No2005DKA32408); 山西省回国留学人员科研教研资助项目(2023-180); 山西省“2021 年度‘四个一批’科技兴医创新计划项目”医学遗传学研究委重点实验室建设项目(2021SYS24); 山西省儿童医院博士基金项目(201948); 山西省卫生健康委员会资助项目(2023016)

作者简介: 赵晨玥(1998-), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为儿童遗传性疾病的诊治及机制研究。

通信作者: 薛慧琴, E-mail: pyxhq@163.com

1 染色体畸变相关的胎儿侧脑室增宽

胎儿 VM 被认为是染色体畸变的标志。现有文献报道胎儿 VM 染色体数目畸变的发生率在 2%~15% 之间,染色体数目畸变所致的 VM 多为重度,且合并其他的结构畸形,其中所引起的疾病以唐氏综合征(21 三体)最常见,其次为 Patau 综合征(13 三体)、Edwards 综合征(18 三体)和 Turner 综合征(X 单体)^[6-10]。

与胎儿 VM 相关的致病性染色体拷贝数变异(copy number variations, CNVs)检出率约为 4.0%~37.9%,常见的 CNVs 疾病包括 22q11.2 微重复综合征和微缺失综合征、17q12 微重复综合征或微缺失综合征、6q27 微缺失综合征、15q11.2 微缺失综合征以及 16p13.11 微缺失综合征等^[6-12]。

22q11.2 微重复综合征和微缺失综合征(又称为 DiGeorge 综合征、腭心面综合征),该区域涵盖了多个基因,其中包括 2 个重要的关键基因,编码转录因子 T-box 的 *TBX1* 基因,以及介导 miRNA 生物发生的 *DGCR8* 基因,对多个器官系统的正常发育起着关键作用。在神经系统发育中,这些基因的缺失或突变会导致神经祖细胞增殖和分化异常以及神经元缺陷,影响胎儿侧脑室的发育和正常形态,造成侧脑室的增宽^[13-15]。

17q12 微缺失综合征的特征是以下 3 种表现的可变组合:肾脏和泌尿道的结构或功能异常、青少年起病的成人型糖尿病 5 型以及神经发育障碍或神经精神疾病。17q12 复发性微重复综合征主要表现为发育迟缓、智力障碍、行为问题、癫痫、食管闭锁、肾脏和泌尿系统异常、心脏和眼部异常等^[16]。17q12 区域包含关键基因 *HNF1B* 基因和 *LHX1* 基因, *HNF1B* 基因主要与肾脏疾病有关,其次就是神经系统的发育障碍,而 *LHX1* 基因对大脑的正常发育和功能至关重要,参与神经元分化、轴突迁移和小脑发育^[17-18]。胎儿轻度侧脑室增宽已在 17q12 微重复/微缺失综合征中多次被报道,有学者提出其可能是发现 17q12 微重复/微缺失综合征的早期指标^[19-20]。

目前已发表的研究中,在 VM 的胎儿中其他中枢神经系统和非中枢神经系统超声异常的发生率约为 10%~76%,但大多数研究<50%。不同程度胎儿 VM 染色体畸变检出率是否有差异仍有争议,但非孤立性 VM 比孤立 VM 更可能与染色体异常相关(1.5%~12.0% vs. 9.5%~36%)^[6-12,21]。因此,

每当探查到胎儿 VM 时,无论增宽程度如何,均应告知患者染色体畸变的风险,并建议进行产前诊断。

2 基因突变相关的胎儿侧脑室增宽

目前已确定了 100 多个与胎儿 VM 相关的致病基因,如 X 连锁基因(*L1CAM* 和 *AP1S2*)、常染色体隐性遗传基因(*MPDZ*, *TMEM67*, *TMEM216*, *CC2D2A* 和 *CRB2*)、常染色体显性遗传基因(*FGFR2*, *FGFR3*, *SKI* 和 *TGFBR1*)等^[22-23]。

L1CAM 基因位于 Xq28,有 28 个外显子,编码的细胞粘附分子 L1,成熟蛋白是一种跨膜糖蛋白,属于细胞粘附分子的免疫球蛋白超家族,参与神经元迁移和粘附的蛋白质, *L1CAM* 基因突变导致神经细胞在迁移和连接过程中出现障碍,影响脑的正常发育,导致与 Sylvius 导水管狭窄相关的 VM。 *L1CAM* 基因突变相关的 L1 综合征是最常见的遗传性 VM,活产儿患病率约为 1/30 000,在单纯性特发性脑积水男性胎儿中该病占 10%,临床表现为不同程度的胎儿 VM、运动功能障碍、智力发育迟缓、癫痫等^[24-25]。

MPDZ 基因位于 9p23,其表达的 Mpdz 蛋白包含 13 个 PDZ 结构域,可直接结合 DAPLE(又名 *CCDC88C*)充当支架蛋白, *L1CAM* 和 PDZ 结构域蛋白都参与细胞间粘附,并促进 *DLL1* 和 *DLL4* 在 EC 表面的表达,增强 Notch 信号活性(Notch 信号传导对于发育过程中的细胞分化至关重要)^[26]。 *MPDZ* 基因变异与 *CCDC88C* 以及 *L1CAM* 基因变异相关疾病的表现可有部分相似或重叠。研究发现 *MPDZ* 基因相关的 VM 归因于平面细胞极性蛋白 Pals1 的表达减少,使脉络丛上皮屏障功能受损,以及室管膜缺陷伴反应性星形胶质细胞增多,导致的脑导水管狭窄^[27]。

FGFR2 基因与 *FGFR3* 基因综合征性颅缝早闭特征是一条或多条颅缝过早融合。 *FGFR2* 基因致病变异可导致 Pfeiffer 综合征、Crouzon 综合征、Apert 综合征, *FGFR3* 基因致病变异可导致 Muenke 综合征。这种颅缝早闭的患儿具有发生脑积水的倾向,高达 40% 的患儿可出现 VM,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)/成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)信号传导在其发病中起着至关重要的作用,影响胚胎发育和机体稳态的多种生理过程。造成胎儿 VM 可能的原因有头颅不成比例导致的脑脊液循环障碍、颈静脉孔狭窄引起的静脉高压、原发性脑发

育不良以及枕骨大孔狭窄引起的流出道梗阻^[28-29]。

3 遗传综合征相关的胎儿侧脑室增宽

3.1 RAS 信号通路相关综合征 RAS 信号通路相关综合征(RASopathies)是由编码 RAS/MAPK 通路相关基因的致病变异引起的一组遗传综合征,该通路由 RAS 蛋白、RAS 鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs)、RAS GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating protein, GAPs)、RAS 效应蛋白及其靶标和其他通路调节剂组成,相关编码基因变异会导致通过该通路的信号传导异常,对细胞存活、代谢、增殖和分化等正常生理过程产生影响^[30]。RASopathies 包括神经纤维瘤病 1 型(neurofibromatosis type 1, NF1)、Noonan 综

合征(Noonan syndrome, NS)、Noonan 综合征伴多发性雀斑病(Noonan syndrome with multiple lentigines, NS-ML)、心-面-皮肤综合征(cardiofaciocutaneous syndrome, CFC)、Costello 综合征(Costello syndrome, CS)、Legius 综合征(Legius syndrome, LS)、SYNGAP1 综合征和毛细血管畸形动静脉畸形综合征(capillary malformation arteriovenous malformation syndrome, CM-AVM)。RASopathies 的患者具有重叠的临床特征,包括身材矮小、面部畸形、先天性心脏病、淋巴功能障碍和智力残疾等,绝大多数患者在产前可以观察到颈项透明层增加,囊状淋巴管瘤、先天性心脏病和胸腔积液等,其中超过一半的患儿在产前表现出 VM^[31-32]。见表 1。

表 1 RASopathies 相关致病基因及遗传特征

Tab. 1 Pathogenic genes and genetic characteristics of RASopathies

疾病	致病基因	遗传特征
神经纤维瘤病 1 型	NF1	以常染色体显性遗传方式遗传,约 50% 患者遗传自其父母
Noonan 综合征	PTPN11 (50%)、BRAF、KRAS、MAP2K1、MRAS、NRAS、RAF1、RIT1、SOS1、SOS2、LZTR1、RASA2、RRAS2	以常染色体显性遗传方式遗传,其中 LZTR1 基因可以常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传
Noonan 综合征伴多发性雀斑病	PTPN11(>95%)、BRAF、MAP2K1、RAF1	以常染色体显性遗传方式遗传
心-面-皮肤综合征	BRAF(75%)、MAP2K1、MAP2K2、KRAS	以常染色体显性遗传方式遗传,大多数患者因新发致病变异患病,有家族性复发实例的报道
Costello 综合征	HRAS	以常染色体显性遗传方式遗传,大多数患者因新发致病变异患病
Legius 综合征	SPRED1	以常染色体显性遗传方式遗传,大多数患者遗传自其父母
SYNGAP1 综合征	SYNGAP1	以常染色体显性遗传方式遗传,大多数患者因新发致病变异患病
毛细血管畸形动静脉畸形综合征	RASA1(50%)、EPHB4	以常染色体显性遗传方式遗传。约 70% 患有 RASA1-CM-AVM 综合征的患者遗传自其父母,约 80% 患有 EPHB4-CM-AVM 综合征的患者遗传自其父母

注:表格内信息来源于 OMIM 数据库及 GeneReviews 数据库。

3.2 原发性纤毛运动障碍 初级纤毛广泛存在于哺乳动物中枢神经系统中,是以中心体作为基体的重要胞外细胞器,它调节细胞周期进程,并参与多种细胞信号途径的转导^[33]。在正常情况下,纤毛对于维持脑室内的正常生理条件至关重要,协调着脑脊液的生成和清除,影响着脑室上皮细胞的功能。纤毛的缺陷可导致白质束的异常发育、脑脊液循环障碍,从而导致侧脑室增宽^[34]。原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)是各种遗传性原发纤毛结构缺陷引起的纤毛功能异常,PCD 常导致脑发育异常,例如 Joubert 综合征(Joubert syndrome, JS)、Meckel-Gruber 综合征(Meckel-Gruber syndrome, MKS)、I 型口-面-指综合征(Oro-Facial-Digital syndrome type 1, OFD1)、Hydrolethrus 综

合征(Hydrolethrus syndrome, HLS)和短肋胸廓发育不良(short-rib thoracic dystrophy, SRTD)等几种综合征。Dandy-Walker 畸形常见于上述综合征,典型表现是脑室扩大伴侧脑室宽度 $\geq 10\text{mm}$ ^[35]。在许多具有严重纤毛缺陷的突变体中,VM 出现在胎儿期,可能有 3 个主要原因:首先,纤毛脉丛上皮功能障碍可能导致脑脊液分泌增加;其次,Shh/Gli 通路活化、mTOR 信号过度激活会导致神经祖细胞增殖增加、脑室表面积增加;同时继发于 VM 的脑萎缩会进一步加重脑室扩张程度^[36-37]。见表 2。

3.3 巨脑畸形-多小脑回-多指-脑积水综合征 巨脑畸形-多小脑回-多指-脑积水综合征(megalencephaly-postaxial polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus syndrome, MPPH)综合征是一种发育性脑病,其特征是

表 2 PCD 临床表现、相关致病基因及遗传特征

Tab. 2 Clinical feature, pathogenic genes and genetic characteristics of PCD

疾病	典型表现	致病基因	遗传特征
Joubert 综合征	小脑和脑干畸形——“白齿征”、肌张力低下、发育迟缓、视网膜变性、囊性肾病、肝纤维化、多指、口腔错构瘤、内分泌异常	AHI1、CPLANE1、CC2D2A、CEP290、CSPP1、INPP5E、KIAA0586、MKS1、NPHP1、RP-GRIP1L、TCTN2、TMEM67、TMEM216、ARL13B、B9D1、B9D2、C2CD3、CEP41、CEP104、CEP120、IFT172、KATNIP (KIAA0556)、KIF7、OFD1、PDE6D、POC1B、TCTN1、TCTN3、TMEM107、TMEM138、TMEM231、TMEM237、TTC21B、ZNF423	除 OFD1 基因外以常染色体隐性遗传方式遗传, OFD1 基因以 X 连锁方式遗传
Meckel-Gruber 综合征	颅后窝异常(常为枕脑膨出)、囊性肾病、胆管板畸形三联征	KIF14、NPHP3、CC2D2A、TXNDC15、TMEM67、TMEM216、CEP290、TCTN2、RPGRIP1L、TMEM231、TMEM107、TMEM107、B9D1、MKS1、B9D2	常染色体隐性遗传
I 型口-面-指综合征	特殊口腔(分叶状舌、舌结节、腭裂、牙齿异常等)、特殊面容、指(趾)畸形、多囊性肾病、智力障碍	OFD1	以 X 连锁方式遗传, 通常具有妊娠期男性致死性, 几乎所有患者都是女性
Hydrolethalus 综合征	脑中线结构异常、偏颌畸形、指(趾)畸形	HYLS1、KIF7	常染色体隐性遗传
短肋胸廓发育不良	胸廓狭窄、肋骨短、长骨短小、髌白顶“三叉戟”外观	WDR35、IFT172、DYNC2LI1、TTC21B、IFT80、DYNLT2B、EVC2、EVC、WDR19、INTU、NEK1、CEP120、WDR60、WDR34、DYNC2H1、IFT81、KIAA0586、IFT43、SRTD1、IFT140、KIAA0753、IFT52、SRTD12	常染色体隐性遗传

注: 表格内信息来源于 OMIM 数据库及 GeneReviews 数据库。

巨脑畸形伴多小脑回、脑积水、多指(趾)畸形等, 脑室扩张是其在胎儿期最常见的表现, 几乎所有患儿都有不同程度的 VM^[38]。MPPH 综合征由 AKT3 基因(30%)、CCND2 基因(30%)、PIK3R2 基因(40%)变异引起, 其中 PIK3R2 基因 p. G373R 位点是最常见的复发性突变位点^[39]。磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-AKT-mTOR-S6 通路中的基因变异会导致广泛的大脑和机体发育障碍, MPPH 的发病与该通路的过度活化所导致的脑过度生长有关^[40]。绝大部分的 MPPH 综合征患者都是由于新发致病变异引起, 但 Mirzaa 等^[41-42]曾报道有少数患者是由于 PIK3R2 和 AKT3 基因变异体细胞嵌合致病。

3.4 其他相关遗传性综合征 除上述综合征外, 还有其他遗传性综合征与胎儿 VM 的发生有关, 包括溶酶体贮积症、许多骨骼发育不良的疾病(如成骨不全症和软骨发育不全)、蛋白聚糖病(如 Walker-Warburg 综合征、先天性肌营养不良和肌-眼-脑病)以及结节性硬化症等^[43-49]。

4 胎儿侧脑室增宽的产前遗传学检测

随着产前遗传学诊断技术的不断进步, 染色体微阵列分析技术(chromosomal microarray, CMA)以及 CNV-seq 逐渐取代了传统的 NITP 和染色体核型作为主要检查, 2016 年, 美国妇产医学会(Ameri-

can College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)建议应向有结构异常的胎儿提供产前胎儿拷贝数变异检查^[50]; 2021 年, 美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)进一步建议, 在儿科人群中, 外显子组或基因组测序应被视为先天性异常患者的一级或二级检测^[51]; 同时, 2023 年我国 CMA 在产前诊断中的应用指南建议, CMA 是产前诊断中发现胎儿 VM 的具体临床适应证(推荐等级: 强)^[52]。通过遗传学分析和高通量测序技术的应用, 已成功鉴定了与胎儿 VM 相关的许多遗传疾病, 包括染色体病, 如三体综合征和染色体微缺失/微重复综合征, 以及与神经系统发育相关的单基因病。

许多学者发现 VM 与基因突变的关系越来越密切。随着二代测序技术的飞速发展, 诊断流程从低深度 CNV-seq 分析逐步过渡到 WES。WES 作为一种高通量的遗传检测方法, 可以全面、快速地鉴定导致胎儿 VM 的潜在基因变异。WES 可以同时检测数千个基因的编码区域, 覆盖广泛, 有助于发现导致胎儿 VM 的各种单基因突变, 为临床诊断和遗传咨询提供更准确的解释^[53-55]。与基因检测芯片相比, WES 不需要提前了解相关基因的具体信息, 更具有发现新基因的潜力, 但同时也带来了数据解读与分析 and 遗传异质性解析的新挑战, 对临床医师的要求

进一步提高。

相比单人 WES(只有先证者), Trio-WES 是对先证者及其父母三个人全部进行测序, 通过家系筛查可以判断变异致病性, 为候选基因的 ACMG 评级提供证据(PS3), 同时避免出现先证者模式可能造成的假阳性结果, 提高精确诊断的效率^[56]; 此外, Trio-WES 除了可以同时检测出单核苷酸变异(single nucleotide variations, SNVs)和 CNVs 外, 还能数据重分析锁定更多与 VM 有关的候选基因及可能致病的新发剪接位点, 提高该类患儿的检出率。

这些技术为更准确地完成染色体畸变和单基因突变相关的胎儿 VM 的遗传学病因诊断提供了重要的手段。

我国出生缺陷发生率高, 中枢神经系统异常是出生缺陷发生的主要原因, 而 VM 是产前超声筛查中最常见的神经系统异常发现之一, 与儿童智力和精神运动技能的发展密切相关。胎儿 VM 病因复杂, 需要结合影像学和遗传学检查结果进行综合分析, 以建立有效的妊娠期临床管理。明确胎儿 VM 的遗传学病因, 可以为受影响家庭的产前咨询提供指导, 降低出生缺陷, 同时也可为该家庭的再生育提供指导。

利益声明 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Society for Maternal-Fetal M, Norton ME, Fox NS, et al. Fetal ventriculomegaly[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(6): B30-B33.
- [2] Mirsky DM, Stence NV, Powers AM, et al. Imaging of fetal ventriculomegaly [J]. Pediatr Radiol, 2020, 50 (13): 1948-1958.
- [3] Pisapia JM, Sinha S, Zarnow DM, et al. Fetal ventriculomegaly: Diagnosis, treatment, and future directions[J]. Childs Nerv Syst, 2017, 33(7): 1113-1123.
- [4] Ryan GA, Start AO, Cathcart B, et al. Prenatal findings and associated survival rates in fetal ventriculomegaly: A prospective observational study [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 159(3): 891-897.
- [5] 孙燕, 张为远. 胎儿侧脑室增宽与预后的荟萃分析[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(10): 677-682.
Sun Y, Zhang WY. Meta analysis of fetal lateral ventriculomegaly and prognosis[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2018, 53(10): 677-682. (in Chinese)
- [6] 黄晓莉, 孙丽洲. 218 例侧脑室增宽胎儿的染色体检测 results 和妊娠结局分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(4): 593-599, 633.
Huang XL, Sun LZ. Analysis of chromosome detection and pregnancy outcome in 218 cases of fetuses with lateral ventricle widening[J]. J Nanjing Med Univ(Natural Sciences), 2021, 41(4): 593-599, 633. (in Chinese)
- [7] Duan HL, Zhu XY, Zhu YJ, et al. The application of chromosomal microarray analysis to the prenatal diagnosis of isolated mild ventriculomegaly[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(2): 251-254.
- [8] Santirocco M, Plaja A, Rodo C, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with central nervous system anomalies: An 8-year long observational study from a tertiary care university hospital[J]. Prenat Diagn, 2021, 41(1): 123-135.
- [9] Gezer C, Ekin A, Ozeren M, et al. Chromosome abnormality incidence in fetuses with cerebral ventriculomegaly[J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 34(5): 387-391.
- [10] 何敏, 胡莎, 胡婷, 等. 胎儿临界性侧脑室增宽与染色体异常的相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(10): 660-664.
He M, Hu S, Hu T, et al. Correlation between fetal borderline ventriculomegaly and chromosomal abnormalities[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2018, 53(10): 660-664. (in Chinese)
- [11] 王恒, 时盼来, 王建红, 等. CNV-seq 在侧脑室增宽胎儿产前诊断中的应用价值[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(3): 293-295.
Wang H, Shi PL, Wang JH, et al. Application value of CNV-seq in prenatal diagnosis of ventriculomegaly fetus [J]. Chin J Med Genet, 2021, 38(3): 293-295. (in Chinese)
- [12] 周晖登, 曾尚娟, 唐文庭. 广西地区 425 例侧脑室增宽胎儿遗传学因素分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(6): 749-751.
Zhou HD, Zeng SJ, Tang WT. Genetic testing and pregnant outcomes of 425 cases ventriculomegaly fetuses[J]. Chin J Birth Health Heredity, 2019, 27(6): 749-751. (in Chinese)
- [13] Hiramoto T, Sumiyoshi A, Yamauchi T, et al. Tbx1, a gene encoded in 22q11.2 copy number variant, is a link between alterations in fimbria myelination and cognitive speed in mice[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(2): 929-938.
- [14] Merico D, Costain G, Butcher NJ, et al. MicroRNA dysregulation, gene networks, and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome[J]. Front Neurol, 2014(5): 238.
- [15] Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, et al. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome[J]. The Lancet Psychiatry, 2019, 6(11): 951-960.
- [16] Rasmussen M, Vestergaard EM, Graakjaer J, et al. 17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark—a clinical cohort of 38 patients and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170A(11): 2934-2942.
- [17] Warren EB, Briano JA, Ellegood J, et al. 17q12 deletion syndrome mouse model shows defects in craniofacial, brain and kidney development, and glucose homeostasis[J]. Dis Model Mech, 2022, 15(12): dmm049752.
- [18] Nittel CM, Dobelke F, König J, et al. Review of neurodevelopmental disorders in patients with HNF1B gene variations [J]. Front Pediatr, 2023(11): 1149875.
- [19] Cai M, Lin M, Guo N, et al. Prenatal ultrasound phenotypic and genetic etiology of the 17q12 microduplication syndrome [J]. Front Pediatr, 2022(10): 910497.
- [20] Vasileiou G, Hoyer J, Thiel CT, et al. Prenatal diagnosis of HNF1B-associated renal cysts: Is there a need to differentiate intragenic variants from 17q12 microdeletion syndrome? [J]. Prenat Diagn, 2019, 39(12): 1136-1147.
- [21] Lok WY, Kong CW, Hui SYA, et al. Chromosomal abnormalities and neurological outcomes in fetal cerebral ventriculomegaly: A retrospective cohort analysis [J]. Hong Kong Med J, 2021, 27(6): 428-436.
- [22] Kousi M, Katsanis N. The Genetic basis of hydrocephalus [J]. Annu Rev Neurosci, 2016(39): 409-435.

- [23] McKnight I, Hart C, Park IH, et al. Genes causing congenital hydrocephalus: Their chromosomal characteristics of telomere proximity and DNA compositions[J]. *Exp Neurol*, 2021, 335:113523.
- [24] Patzke C, Acuna C, Giam LR, et al. Conditional deletion of L1CAM in human neurons impairs both axonal and dendritic arborization and action potential generation[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(4):499-515.
- [25] Stumpel C, Vos YJ. L1 Syndrome[M/OL]. 2004-04/28 [Updated 2021 Jan 7]. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023.
- [26] Marivin A, Garcia-Marcos M. DAPLE and MPDZ bind to each other and cooperate to promote apical cell constriction [J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(16):1900-1910.
- [27] Feldner A, Adam MG, Tetzlaff F, et al. Loss of Mpdz impairs ependymal cell integrity leading to perinatal-onset hydrocephalus in mice [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(7):890-905.
- [28] Su N, Jin M, Chen L. Role of FGF/FGFR signaling in skeletal development and homeostasis: Learning from mouse models[J]. *Bone Res*, 2014(2):14003.
- [29] Coll G, El Ouadih Y, Abed Rabbo F, et al. Hydrocephalus and Chiari malformation pathophysiology in FGFR2-related faciocraniosynostosis: A review[J]. *Neurochirurgie*, 2019, 65(5):264-268.
- [30] Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: From pathogenetics to therapeutics[J]. *Dis Model Mech*, 2022, 15(2):dmm049107.
- [31] Scott A, Di Giosaffatte N, Pinna V, et al. When to test fetuses for RASopathies? Proposition from a systematic analysis of 352 multicenter cases and a postnatal cohort[J]. *Genet Med*, 2021, 23(6):1116-1124.
- [32] Zenker M. Clinical overview on RASopathies[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2022, 190(4):414-424.
- [33] Basten SG, Giles RH. Functional aspects of primary cilia in signaling, cell cycle and tumorigenesis[J]. *Cilia*, 2013, 2(1):6.
- [34] Andreu-Cervera A, Catala M, Schneider-Maunoury S. Cilia, ciliopathies and hedgehog-related forebrain developmental disorders[J]. *Neurobiol Dis*, 2021(150):105236.
- [35] Society for Maternal-Fetal M, Monteagudo A. Dandy-Walker malformation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(6):B38-B41.
- [36] Kumar V, Umair Z, Kumar S, et al. The regulatory roles of motile cilia in CSF circulation and hydrocephalus[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2021, 18(1):31.
- [37] Duy PQ, Greenberg ABW, Butler WE, et al. Rethinking the cilia hypothesis of hydrocephalus[J]. *Neurobiol Dis*, 2022(175):105913.
- [38] Mirzaa G. MPPH syndrome[M]. University of Washington, 1993-2024.
- [39] Riviere JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8):934-940.
- [40] Shi X, Lim Y, Myers AK, et al. PIK3R2/Pik3r2 activating mutations result in brain overgrowth and EEG changes[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(6):1077-1094.
- [41] Mirzaa GM, Conti V, Timms AE, et al. Characterisation of mutations of the phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit, PIK3R2, in perisylvian polymicrogyria: A next-generation sequencing study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(12):1182-1195.
- [42] Alcantara D, Timms AE, Gripp K, et al. Mutations of AKT3 are associated with a wide spectrum of developmental disorders including extreme megalencephaly [J]. *Brain*, 2017, 140(10):2610-2622.
- [43] Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, et al. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 125(4):322-331.
- [44] Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: Mechanisms and signaling pathways connecting classical and rare OI types[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(1):61-90.
- [45] Bodensteiner JB. Neurological manifestations of achondroplasia[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(12):105.
- [46] Brancaccio A. A molecular overview of the primary dystroglycanopathies [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5):3058-3062.
- [47] Ge L, Zhang C, Wang Z, et al. Congenital muscular dystrophies in China[J]. *Clin Genet*, 2019, 96(3):207-215.
- [48] Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, et al. Brain symptoms of tuberous sclerosis complex: Pathogenesis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6677.
- [49] Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, et al. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018, 178(3):291-298.
- [50] Society for Maternal-Fetal M, Dugoff L, Norton ME, et al. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(4):B2-B9.
- [51] Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2021, 23(11):2029-2037.
- [52] 中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组, 中华医学会医学遗传学分会产前诊断学组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023)[J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(8):565-575.
- Prenatal Screening and Diagnosis Group, Birth Defect Prevention and Control Professional Committee. Guideline for the application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis (2023)[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2023, 58(8):565-575. (in Chinese)
- [53] Shaheen R, Sebai MA, Patel N, et al. The genetic landscape of familial congenital hydrocephalus[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6):890-897.
- [54] Giorgione V, Haratz KK, Constantini S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly: What do we tell the prospective parents? [J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(13):1674-1681.
- [55] Baptiste C, Mellis R, Aggarwal V, et al. Fetal central nervous system anomalies: When should we offer exome sequencing? [J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(6):736-743.
- [56] Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(5):253-268.