

• 适宜技术 •

全基因组测序技术在婴儿遗传性疾病筛查中的应用

赵春娟¹, 卢伯华², 王贤¹, 刘晔¹, 崔丽茹¹

1. 首都医科大学附属北京儿童医院保定医院新生儿科, 河北 保定 071000; 2. 保定市第六医院神经内科

摘要: **目的** 探讨全基因组测序(WGS)技术在 3 月龄以下婴儿遗传性疾病筛查中的意义,为遗传性疾病精准诊断提供新方向。**方法** 选取 2019 年 4 月—2024 年 4 月首都医科大学附属北京儿童医院保定医院新生儿科病房临床诊断不明、怀疑遗传性疾病,且已行 WGS 分析的患儿为研究对象,收集临床资料,评估 WGS 技术在遗传性疾病中的意义。**结果** 共纳入 82 例患儿,发现基因检测异常 38 例,检出率 46.34%(38/82)。其中 Gilbert 综合征 3 例,大疱性表皮松解症 2 例, Coffin-Siris 综合征 2 例, Prader Willi/Angelman 综合征 2 例, 甲基丙二酸血症 mut(0)型 2 例, 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症 CblC 型 2 例, 其他还有: Sjogren-Larsson 综合征、枫糖尿症 2 型、中枢性巨人症综合征 2 型、Neurofibromatosis-Noonan 综合征/神经纤维瘤病 1 型、Marshall 综合征、X 连锁先天性肾上腺发育不全、Treacher Collins 综合征 1 型、多发性先天性畸形-张力减退-癫痫综合征、常染色体显性皮肤松弛症 1 型、先天性中枢性低通气综合征、脊肌萎缩症 2 型、16p11.2 缺失综合征, 220kb、扩张型心肌病 1CC 型、11q23.3q25 拷贝数重复、Kabuki 综合征 2 型、Menkes 病、线粒体 DNA 突变、着色性干皮病、免疫缺陷 104 型、少汗性外胚层发育不良症、婴儿期泛发性动脉钙化、新生儿重症脑病、G6PD 缺乏性溶血性贫血、CHARGE 综合征、尼曼-匹克病 C1 型各 1 例。**结论** WGS 作为一种精准医疗手段,使部分遗传性疾病患儿明确诊断,尽早获取个性化治疗方案,在遗传性疾病筛查中具有重要意义。

关键词: 全基因组测序; 遗传性疾病; 婴儿

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)09-1035-06 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0820

Application of whole genome sequencing technology in infant genetic disease screening

ZHAO Chunjuan¹, LU Bohua², WANG Xian¹, LIU Ye¹, CUI Liru¹

1. Department of Neonatology, Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of Neurology, The Sixth Hospital of Baoding

Corresponding author: CUI Liru, E-mail: yeliang2007@126.com

Abstract: **Objective** To explore the significance of whole genome sequencing(WGS) technology in the screening of genetic diseases in infants under 3 months old, in order to provide a new direction for precise diagnosis of genetic diseases.

Methods Infants with clinically undiagnosed suspected genetic diseases who underwent WGS analysis in the neonatal ward of Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University from April 2019 to April 2024, were selected as study subjects. Clinical data were collected to assess the significance of WGS technology in genetic diseases. **Results** A total of 82 infants were included, and genetic abnormalities were detected in 38 cases, with a detection rate of 46.34%(38/82). Among them, there were 3 cases of Gilbert syndrome, 2 cases of epidermolysis bullosa, 2 cases of Coffin-Siris syndrome, 2 cases of Prader Willi/Angelman syndrome, 2 cases of methylmalonic acidemia mut(0) type, 2 cases of methylmalonic acidemia with homocystinuria CblC type, and 1 case each of Sjogren-Larsson syndrome, maple syrup urine disease type 2, central gigantism syndrome type 2, Neurofibromatosis-Noonan syndrome/neurofibromatosis type 1, Marshall syndrome, X-linked congenital adrenal hypoplasia, Treacher Collins syndrome type 1, multiple congenital anomalies-hypotonia-seizure syndrome, autosomal dominant cutis laxa type 1, congenital central hypoventilation syndrome, spinal muscular atrophy type 2, 16p11.2 deletion syndrome with a 220kb deletion, dilated cardiomyopathy 1CC type, 11q23.3q25 copy number duplication, Kabuki syndrome type 2, Menkes disease, mitochondrial DNA mutation, xeroderma pigmentosum, immunodeficiency type 104, hypohidrotic ectodermal dysplasia, idiopathic infantile arterial calcification, neonatal severe encephalopathy, G6PD-deficient hemolytic anemia, CHARGE syndrome, and Niemann-Pick disease type C1. **Conclusion** As a precision medical tool, WGS enables a definitive diagnosis for some infants with genetic diseases and allows for early access to personalized treatment plans, thereby holding significant importance in the screening of genetic diseases.

Keywords: whole genome sequencing; genetic disease; infants

作者简介: 赵春娟(1987—),女,主治医师,本科学历,主要研究方向为婴儿遗传性疾病。

通信作者: 崔丽茹, E-mail: yeliang2007@126.com

遗传性疾病,是指由于遗传物质结构或功能发生改变而引起的疾病,可分为染色体病、单基因病、多基因病及线粒体病等^[1]。遗传病种类繁多,表现不典型,多诊断困难,预后差。随着诊疗手段的提高和对疾病的深入认识,遗传性疾病患儿诊断数量呈逐年上升趋势。然而传统染色体核型分析、一代测序技术已无法满足此类疾病的需求。全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)是利用计算机科学和生物技术结合,对生物体整个基因组序列进行测序,并分析其遗传信息的检测技术,它具有检测基因组所有区域内几乎所有类型遗传变异的重要优势^[2]。本研究对首都医科大学附属北京儿童医院保定医院新生儿科病房临床诊断不明、怀疑遗传性疾病的患儿进行 WGS 检测,探讨其在临床诊断中的意义及应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2019 年 4 月—2024 年 4 月首都医科大学附属北京儿童医院保定医院新生儿科病房收治的临床表现有特殊面容、喂养困难、反应低下、难治性惊厥,或治疗困难且临床不能明确诊断的患儿为研究对象。所有行 WGS 的患儿父母均签署知情同意书,并被告知该检测项目的意义及局限性。本研究通过北京儿童医院保定医院伦理委员会批准(2024061503574302)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取患儿及其父母外周静脉血 2~3 mL,行 WGS,血液样本按照基因组提取试剂盒(天根,北京,中国)操作说明书,提取全血 DNA,抽取基因组样本质控为:DNA 浓度 $\geq 10\text{ ng}/\mu\text{L}$,DNA 总量 $\geq 1.2\mu\text{g}$,无降解且无 RNA 污染。

1.2.2 trio 全基因组 CNV 检测(CNV-seq) 该检测包括两个步骤:1)全基因组测序 经 DNA 提取、打断、文库构建测序仪测序完成。2)基因数据分析 经过全谱®遗传病精准诊断云平台系统分析筛选,并综合分析,对 CNV 的致病性进行分级。

1.2.3 trio 全外显子检测(trio-WES) 该检测分 3 个步骤:1)突变筛查 采用 IDT The xGen Exome Research Panel v2.0 全外显子捕获芯片捕获并测序完成。2)基因数据分析 经过遗传病精准诊断云平台系统分析筛选,对数十万个基因变异进行分级,变异分级采用三要素分级体系以及美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics

and Genomics, ACMG)基因变异分级体系。3)疑似致病突变验证 对目标序列进行 PCR 后,行 Sanger 测序验证,并经序列分析软件得到验证结果。

1.2.4 全基因组测序(WGS) 若 CNV-seq 和 trio-WES 结果均为阴性,则进一步行 WGS。分 3 个步骤:1)全基因组测序文库构建 提取 DNA,随机打断构建测序文库。2)突变筛查 构建完成的测序文库上机测序,基因组覆盖度不低于 99%。3)基因数据分析 经过遗传病精准诊断云平台系统分析筛选,对数百万个基因变异进行分级,变异分级采用三要素分级体系及 ACMG 基因变异分级体系。

1.2.5 临床特征定义 特殊面容指前额突出、耳位低、鼻梁低、小下颌、杏仁眼、高颧弓、毛发异常等;喂养困难指食欲缺乏、吸吮无力、吞咽困难及明显低于相应日龄应纳奶量和不明原因呕吐;反应差指哭声低哑,自主活动明显减少,刺激反应迟钝;难治性惊厥指常规抗惊厥药物治疗效果差;发育迟缓指身长、体重、头围低于正常同龄儿 3%以下,且呈进行性下降趋势,或大运动发育落后于同龄儿。治疗困难且临床不能明确诊断指经常规治疗方法效果差,无法明确病因者。

1.2.6 结果判读 测序完成后,若检测结果与患儿临床症状相符,符合孟德尔遗传规律,符合家系共分离,判定为阳性,依据 ACMG 指南,将变异分为 5 类:1)致病 有足够证据表明该变异会导致疾病;2)可能致病 证据表明该变异很可能与疾病相关,但需更多证据来确定;此两种结果判定为阳性;3)临床意义未明 当前证据不足以将变异归类为致病或良性,本文暂判定为阴性;4)可能良性 证据表明该变异很可能是良性,但需要更多证据来确定;5)良性 有足够证据表明该变异不会导致疾病。后两种结果判定为阴性。

2 结果

2.1 一般临床资料 共纳入研究对象 82 例,其中男 41 例,女 41 例;特殊面容 16 例,喂养困难 37 例,反应低下 31 例,难治性惊厥 13 例,发育迟缓 24 例,治疗困难且临床不能明确诊断 72 例。父母均非近亲婚配的表型正常人。

2.2 基因结果分析 82 例患儿均行 WGS,29 例检出致病,9 例检出可能致病,阳性检出率 46.34%(38/82)。其中 WES 检出阳性 30 例,WGS 复检阳性 8 例。见表 1。

表 1 38 例行 WGS 诊断为遗传病患儿临床资料

Tab. 1 Clinical data of 38 children with WGS diagnosed as genetic disease

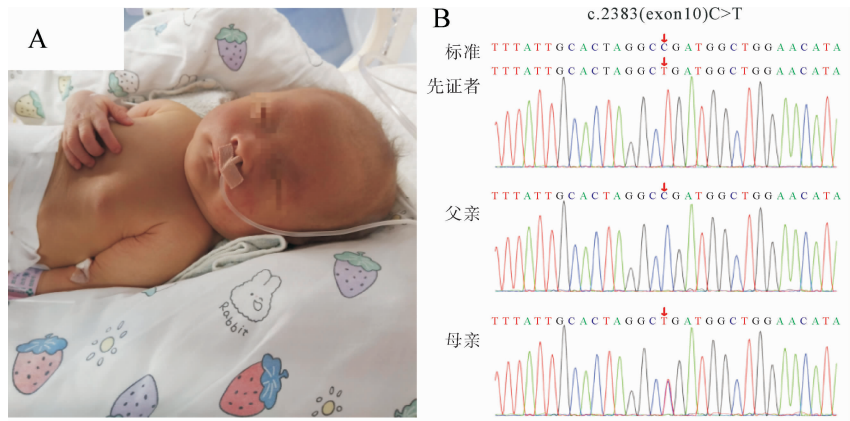
编号	疾病名称	例数	临床表现	基因	突变位点	遗传自父母/新发	合子类型	遗传模式
P1	Gilbert 综合征	3	反复非结合性高胆红素血症, 1 例有家族史	UGT1A1	exon1:c. 211G>A	父母	纯合	常隐
P2					exon5:c. 1456T>G	父亲	杂合	常隐
P3					exon1:c. 211G>A	母亲	纯合	常隐
P4	大疱性皮肤松解症	2	非对称性线性皮肤缺损, 水疱, 1 例合并幽门闭锁	COL7A1	exon110:c. 8146G>A	父亲	杂合	常显
P5				ITGB4	exon18:c. 2149delC	母亲	复合杂合	常隐
P6					exon14:c. 1684T>C	父亲		
P7	Coffin-Siris 综合征	2	肌张力异常, 上气道梗阻致呼吸困难, 喂养困难, 生长发育迟缓, 1 例合并肛门直肠瘘	ARID1B	exon20:c. 5570_5573delAAGA	新发	杂合	常显
P8				SMARCA4	exon19:c. 2851G>A	新发	杂合	常显
P9	Prader-Willi/Angelman 综合征	2	小下颌, 杏仁眼, 隐睾, 纳差, 肌张力低, 体重增长慢	—	15q11-13 区域基因缺失	新发	—	—
P10	甲基丙二酸血症 mut(0) 型	2	反复代酸	MUT	exon3:c. 729_730insTT	母亲	复合杂合	常隐
P11					exon6:c. 1106G>A	父亲	复合杂合	常隐
P12					exon3:c. 494A>G, exon5:c. 914T>C	母亲		
P13	甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸尿症 CblC 型	2	纳差, 代酸明显	MMACHC	exon4:c. 609G>A, exon4:c. 656_658delAGA	母亲	复合杂合	常隐
P14					exon4:c. 482G>A, exon4:c. 658_c. 660delAAG	父亲	复合杂合	常隐
P15					exon8:c. 1157A>G	父亲	复合杂合	常隐
P16	Sjogren-Larsson 综合征	1	手掌、足跖皮肤角化	ALDH3A2	exon8:c. 1157A>G	父母	纯合	常隐
P17	枫糖尿症 2 型	1	反复惊厥, 尿枫糖味	BCKDHB	exon5:c. 547C>T, exon8:c. 908A>G	母亲	复合杂合	常隐
P18	中枢性巨人症综合征 2 型	1	前额突出, 小下颌, 喂养困难, 体重不增	NFIX	exon10:c. 1477delC	父亲	杂合	常显
P19	Neurofibromatosis-Noonan 综合征, 神经纤维瘤病 1 型	1	全身多发咖啡斑	NF1	exon48:c. 7128del, exon36:c. 4935del	父亲未收样 母亲无变异	—	常显
P20	Marshall 综合征	1	反复惊厥	—	chr5:139421954-143853711 区域缺失	新发	—	—
P21	X 连锁先天性肾上腺发育不全	1	体重不增, 肤色暗, 外生殖器小, 低钠, 低氯, 高钾, 代酸	NR0B1	exon1:c. 315G>A	母亲	半合子	X 隐
P22	Treacher Collins 综合征 1 型	1	鸟脸, 小眼, 勾鼻, 上睑下垂, 下颌骨发育不良	TCOF1	exon25:c. 4369_4373delAAGAA	新发	杂合	常显
P23	多发性先天性畸形-张力减退-癫痫综合征	1	发育迟缓, 呼吸困难, 不自主运动, 眼睑抽搐	PIGN	exon16:c. 1291G>A	母亲	复合杂合	常隐
P24					exon4:c. 143dupT	父亲	复合杂合	常隐
P25	常染色体显性皮肤松弛症 1 型	1	皮肤松弛, 喂养困难	ELN	chr77q11.23 区域发生 1.434Mb 缺失	父母未采样	杂合	常显
P26	先天性中枢性低通气综合征	1	呼吸浅慢、暂停, 撤机困难	PHOX2B	PHOX2B 基因重复数为 20 和 26, 可见异常扩增	新发	杂合	常显
P27	脊肌萎缩症 2 型	1	肌张力低, 哭声弱, 活动少, 进行性加重	SMN1	exon7 纯合缺失	父母未采样	纯合	常隐
P28	16p11.2 缺失综合征, 220kb	1	吞咽困难, 呼吸困难, 腭弓高, 小下颌	—	16 号染色体短臂 16p11.2 存在大小约 1.04Mb 的拷贝数缺失	新发	—	—
P29	扩张型心肌病 1CC 型, 家族性肥厚型心肌病 20 型	1	心肌肥厚, 心功能不全, 活动后呼吸困难	NEXN	exon11:c. 1450C>T	母亲	杂合	常显
P30	11q23.3q25 存在大小约 17.64Mb 的拷贝数重复	1	纳差, 前额突出, 鼻翼肥厚, 眼距宽, 鼻根低平, 阴茎短小	—	11q23.3q25 存在大小约 17.64Mb 的拷贝数重复	新发	—	—
P31	Kabuki 综合征 2 型	1	呕吐, 腭裂, 低血糖	KDM6A	IVS21:c. 3300+4dup	新发	杂合	X 显

续表

编号	疾病名称	例数	临床表现	基因	突变位点	遗传自父母/新发	合子类型	遗传模式
P29	Menkes 病	1	小下颌, 毛发干枯、稀疏, 老头貌, 肌张力减退, 血清铜蓝蛋白低	ATP7A	exon10:c. 2383C>T	母亲	半合子	X 隐
P30	慢性进行性眼外肌麻痹(线粒体 DNA 突变)	1	难治性惊厥, 喂养困难	TRN1	线粒体 DNA 突变	新发	—	—
P31	着色性干皮病	1	发育落后, 纳差, 皮肤弹性差, 光敏性皮肤, 头围小, 肌张力高	ERCC2	exon21:c. 1907G>A exon21:c. 1996C>T exon14:c. 1367_c. 1369delTCA	父亲 母亲 父亲	复合杂合	常隐
P32	免疫缺陷 104 型	1	口腔溃疡, 反复感染	IL7R	exon5:c. 616C>T	父母	纯合	常隐
P33	少汗性外胚层发育不良症	1	发热, 无汗, 毛发稀疏, 无眉	EDA	IVS2:c. 502+1delG	母亲	半合子	X 隐
P34	婴儿期泛发性动脉钙化	1	持续发热, 超声、CT 提示大中动脉广泛钙化	ABCC6	IVS30:c. 4404-1G>A IVS28:c. 4041+5G>T	母亲 父亲	复合杂合	常隐
P35	新生儿重症脑病	1	少哭少动, 通贯掌	MECP2	exon4:c. 1193_c. 1194insT	新发	半合子	X 隐
P36	G6PD 缺乏性溶血性贫血	1	贫血进行性加重	G6PD	IVS2:c. 121-2A>G	新发	杂合	X 显
P37	CHARGE 综合征	1	发育迟缓	CHD7	exon15:c. 3655C>T	新发	杂合	常显
P38	尼曼-匹克病 C1 型	1	肝脾大, 胆汁淤积, 转氨酶高, 肝脏弹性值增高	NPC1	exon21:c. 3056A>G exon15:c. 3655C>T	母亲 父亲	复合杂合	常隐

患儿 P29 因“皮肤黄染 27 小时”于生后 55h 入院, 表现为毛发干枯, 皮肤松弛, 老头貌, 前囟大, 颅缝裂开, 小颌畸形, 肌张力低、自主活动少及自主呼吸弱均进行性加重, 血清铜蓝蛋白降低, 头颅核磁提示“卷毛综合征? ”。WGS 显示基因变异: exon10:c. 2383C>T 遗传自母亲。见图 1。ATP7A 是 X 染

色体隐性遗传病 Menkes 病、枕骨角综合征、X 连锁远端脊髓性肌萎缩的致病基因, 该患儿符合 Menkes 病表型, 于生后 20 天呕吐频繁, 发现先天性肥厚性幽门狭窄, 家长拒绝手术, 随后间断抽搐, 生后 55 天合并感染放弃治疗死亡。



注: A 为 Menkes 病患儿照片, B 为患儿 ATP7A 基因变异 Sanger 测序。

图 1 Menkes 病患儿照片与 ATP7A 基因变异 Sanger 测序

Fig. 1 Photo and Sanger sequencing results of ATP7A gene variation of child with Menkes disease

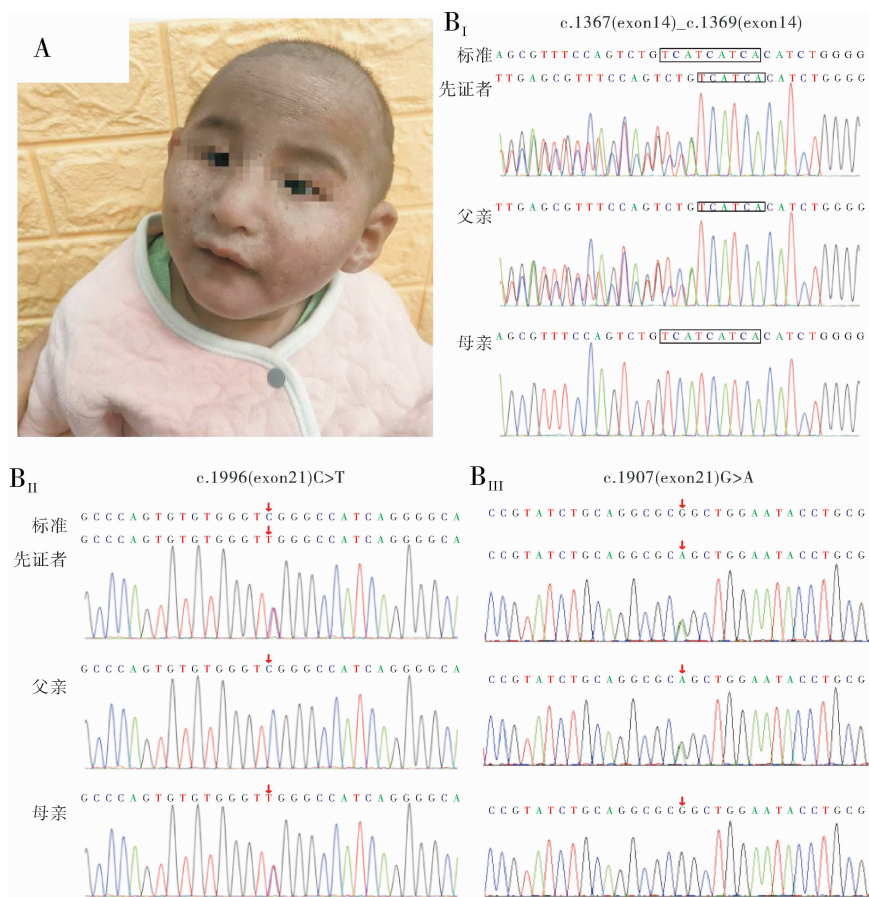
患儿 P31 因“体重增长慢 2 月, 四肢肌张力高 7 天”于生后 80 天入院, 患儿出生为小于胎龄儿, 生后纳差, 发育落后, 入院查营养差, 皮肤弹性差, 光敏性皮肤, 颜面部可见脱屑, 头围小, 前囟早闭, 眼窝凹陷, 肌张力高。WGS 显示 ERCC2 基因变异: exon21:c. 1907G>A 及 exon14:c. 1367_c. 1369delTCA 遗传自

父亲, exon21:c. 1996C>T 遗传自母亲。见图 2。ERCC2 是常染色体隐性遗传病、毛发疏营养障碍症、脑额骨综合征 2 型的致病基因。动态随访该患儿, 逐渐趋向符合着色性干皮病表型, 至 1.5 岁发育明显落后。

患儿 P34 因“发热 2 天”于生后 44 天入院, 表现

为反复发热,抗感染治疗效果差,动脉超声及胸部 CT 提示全身大中动脉广泛钙化,激素及免疫抑制剂治疗有效。WGS 显示 *ABCC6* 基因变异:IVS30:c.4404-1G>A 遗传自母亲,IVS28:c.4041+5G>T

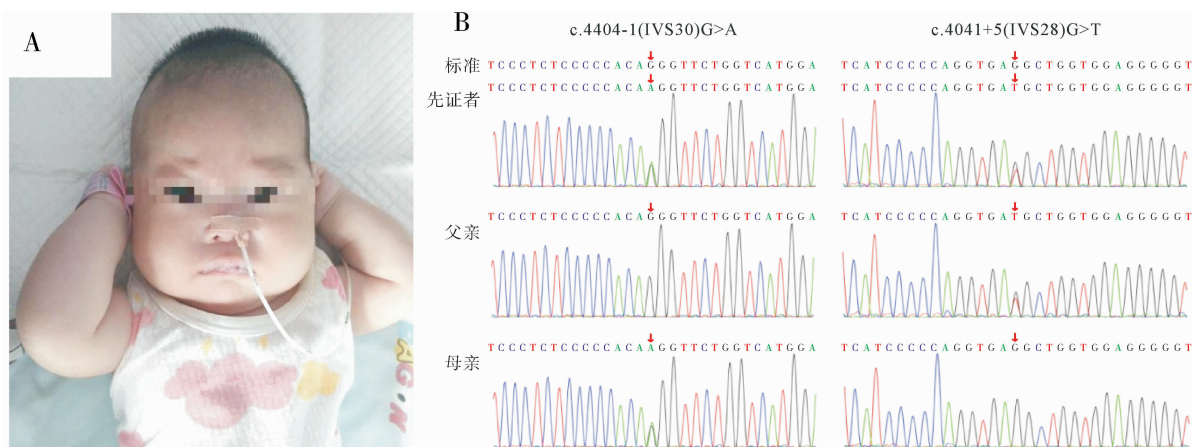
遗传自父亲。见图 3。*ABCC6* 是常染色体隐性遗传病婴儿期泛发性动脉钙化、弹性假黄瘤的致病基因,该患儿符合婴儿期泛发性动脉钙化表型,随访至 1.5 岁,发育正常,动脉钙化减轻。



注:A 为着色性干皮病患儿照片,B 为患儿 *ERCC2* 基因变异 Sanger 测序。

图 2 着色性干皮病患儿照片与 *ERCC2* 基因变异 Sanger 测序

Fig. 2 Photo and Sanger sequencing results of *ERCC2* gene variation of child with angiokeratoma pigmentosum



注:A 为婴儿期泛发性动脉钙化患儿照片,B 为患儿 *ABCC6* 基因变异 Sanger 测序。

图 3 婴儿期泛发性动脉钙化患儿照片与 *ABCC6* 基因变异 Sanger 测序

Fig. 3 Photo and Sanger sequencing results of *ABCC6* gene variation of child with generalized arterial calcification

3 讨论

3.1 全基因组测序技术为病因诊断提供依据 因遗传性疾病为先天因素所致,故多在儿童期,尤其婴儿期发病,往往临床表现缺乏特异性,即使经过全面复杂的临床检查评估手段,漏诊、误诊率仍较高^[3]。WGS 可以为病因诊断提供重要依据,辅助临床医生做出决策,为患儿争取关键的治疗时间窗,可部分改善临床转归,并对下一胎产前咨询具有重要意义^[4-5]。但仍有一些遗传性疾病在现有条件下缺乏有效治疗手段,因此,阳性结果对家属救治态度的影响也是不容忽视的^[6]。

3.2 全基因组测序技术较同类研究检测范围广 随着高通量测序技术的不断发展,WGS 技术在遗传性疾病诊断中的应用逐渐普遍。此前,WES 是诊断疑似遗传病的重要工具,是鉴定新致病基因的主要技术手段^[7],然而,WES 仅针对外显子组(占基因组 2% 的编码区),它无法捕获发生在其余 98% 中的致病变异^[8]。与 WES 相比,WGS 探针可连续覆盖整个基因组,包括编码区和非编码区^[9-10],是目前检测范围最广的技术^[11-14],它不仅能在外显子中检测到更多变异类型,还可以捕获拷贝数变异、结构重排、突变特征以及多基因评估^[15],检测灵敏度高,极限约为 0.1Mb,更具优势^[16]。WGS 被视为一项终身投资,可以针对不同的临床目的进行重新审视,并在出现新的致病变异和致病基因时重新分析。

3.3 本研究应用全基因组测序技术的结果分析 由于人类基因组结构复杂,WGS 技术生成的数据量巨大,且其参考数据库仍处于初步发展阶段,费用昂贵、成本高,故 WGS 技术适应于高度怀疑遗传病,但前期一种或多种遗传学检测未获得明确诊断的病例^[2,17]。因此,先行 CNV-seq 及 trio-WES 快速筛选出大部分异常变异,结果阴性时行 WGS,从而尽可能筛选出所有致病基因。本研究中,大部分患儿由 WES 检出阳性致病基因,小部分行 WGS 时结果呈阳性,如:患儿 P7 表现为发育迟缓、呼吸困难、肛门直肠瘘等,WGS 检出 c. 2851(exon19)G>A 杂合变异,为新发变异,属常染色体显性遗传,根据 ACMG 指南,变异为“致病性”;患儿 P30 表现为难治性惊厥、喂养困难,WGS 检出线粒体 DNA 突变,Mito-map 数据库收录该变异为“致病性”;患儿 P35,男童,表现为少哭少动、通贯掌,WGS 检出 c. 1193(exon4)_c. 1194(exon4)insT 半合子变异,属 X 染色体隐性遗传,根据 ACMG 指南,变异为“致病性”。

3.4 全基因组测序技术的局限性 WGS 不适用于高

度重复或同源的基因组区域、mtDNA 变异识别、复杂结构变异等情况,有可能随着技术改进在将来得到解决^[11]。受检者在 WGS 检测前由接受过遗传咨询培训的临床医生与家属沟通,签署知情同意书,并告知检测目的、方法、预期结果、局限性及可能的风险;检测后由专业人员做出解读,对意义不明的变异需告知家属:基于遗传学当前水平,证据不足以将变异归类为致病或良性,有可能随着新文献和/或证据发表时做出改变,需持续观察临床表型,必要时进一步检测。对目前尚无治疗手段的遗传性疾病,临床医生应告知家属关于该疾病的知识及再生育风险评估^[11],这其中需要遵循遗传咨询的相关伦理问题。对家庭意外发现的披露,ACMG 将其列为次要发现,原则上认可报告疾病的临床功效及意义,若 WGS 检测发现父母的近亲关系或非亲子关系,建议在检测后的遗传咨询时酌情处理^[17]。WGS 技术所产生的数据包含个人隐私信息,需妥善处理,严格按照《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》做到有效保护和合理利用,避免个人隐私泄露^[2]。

综上所述,WGS 为疑似遗传性疾病的婴儿提供全面、快速、高性价比的遗传检测技术,为临床处置疑难病例提供诊断依据。WGS 是遗传性疾病分子诊断的有力工具,值得在临床大力推广。

参考文献

- [1] 张华,刘敏,袁路,等. 全外显子测序联合基因组拷贝数变异测序在儿科遗传病诊断中的应用[J]. 国际医药卫生导报, 2024,30(4):529-534.
Zhang H, Liu M, Yuan L, et al. Application of whole exon sequencing combined with genome copy number variation sequencing in the diagnosis of pediatric genetic diseases[J]. International Medicine and Health Guidance News, 2024, 30(4):529-534. (in Chinese)
- [2] 姚如恩,傅启华,郁婷婷,等. 全基因组测序技术在临床诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2023,44(17):2049-2052.
Yao RE, Fu QH, Yu TT, et al. Application of whole genome sequencing technology in clinical diagnosis[J]. Int J Lab Med, 2023,44(17):2049-2052. (in Chinese)
- [3] 吴珺,张欣,田明达,等. 儿科遗传性疾病临床教学的探索与实践[J]. 中国继续医学教育, 2022,14(1):163-166.
Wu J, Zhang X, Tian MD, et al. Exploration and practice of clinical teaching of pediatric hereditary diseases[J]. Chin Cont Med Edu, 2022,14(1):163-166. (in Chinese)
- [4] 危重新生儿遗传性疾病快速全基因组测序专家共识工作组. 危重新生儿遗传性疾病快速全基因组测序专家共识[J]. 中国循证儿科杂志, 2020,15(5):321-324.
Expert Consensus Working Group on Rapid Whole Genome Sequencing of Critical Neonatal Genetic Disorders. Expert consensus on rapid whole genome sequencing of critical neonatal genetic diseases[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2020,15(5):321-324. (in Chinese)

(下转第 1044 页)

- [5] Järvelä I, Määttä T, Acharya A, et al. Exome sequencing reveals predominantly de novo variants in disorders with intellectual disability (ID) in the founder population of Finland[J]. *Hum Genet*, 2021, 140(7):1011-1029.
- [6] Maddirevula S, Ben-Omran T, AlMureikhi M, et al. Further delineation of HIDEA syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(12):2999-3006.
- [7] Kraatari-Tiri M, Soikkonen L, Myllykoski M, et al. HIDEA syndrome is caused by biallelic, pathogenic, rare or founder *P4HTM* variants impacting the active site or the overall stability of the *P4HTM* protein[J]. *Clin Genet*, 2022, 102(5):444-450.
- [8] Harvengt J, Lumaka A, Fasquelle C, et al. HIDEA syndrome: A new case report highlighting similarities with ROHHAD syndrome[J]. *Front Genet*, 2023, 14:1137767.
- [9] Lim AM, Tan PL, Visrathan NK, et al. HIDEA syndrome: A rare cause of congenital hypoventilation in a premature infant[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(7):1826-1829.
- [10] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-424.
- [11] Hyvärinen J, Parikka M, Sormunen R, et al. Deficiency of a Transmembrane Prolyl 4-Hydroxylase in the zebrafish leads to basement membrane defects and compromised kidney function[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(53):42023-42032.
- [12] Koivunen P, Tiainen P, Hyvärinen J, et al. An endoplasmic reticulum Transmembrane Prolyl 4-Hydroxylase is induced by hypoxia and acts on hypoxia-inducible factor α [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(42):30544-30552.

收稿日期:2024-08-03 修回日期:2025-01-24 本文编辑:李少闻

(上接第 1040 页)

- [5] Neubauer J, Lecca MR, Russo G, et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(4):404-409.
- [6] 陈玉兰, 张又祥, 杨秀芳, 等. 全外显子测序技术在危重症新生儿遗传病中的应用价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(12):1261-1266.
- Chen YL, Zhang YX, Yang XF, et al. Application value of whole exon sequencing technology in critically ill neonatal genetic diseases[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2020, 22(12):1261-1266. (in Chinese)
- [7] 乌云塔娜, 王晓华, 侯东霞. 全外显子测序技术在产前诊断中的应用[J]. *内蒙古医学杂志*, 2022, 54(2):214-216.
- Wuyun TN, Wang XH, Hou DX. Application of whole exon sequencing technology in prenatal diagnosis[J]. *Inner Mongolia Medical Journal*, 2022, 54(2):214-216. (in Chinese)
- [8] Nisar H, Wajid B, Shahid S, et al. Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(24):2610-2617.
- [9] Dong Z, Wang H, Chen H, et al. Identification of balanced chromosomal rearrangements previously unknown among participants in the 1 000 genomes project: Implications for interpretation of structural variation in genomes and the future of clinical cytogenetics[J]. *Genet Med*, 2018, 20(7):697-707.
- [10] Schluth-Bolard C, Diguët F, Chatron N, et al. Whole genome paired-end sequencing elucidates functional and phenotypic consequences of balanced chromosomal rearrangement in patients with developmental disorders[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(8):526-535.
- [11] 肖非凡, 卢宇蓝, 吴冰冰, 等. 采用全基因组测序技术快速诊断危重症新生儿的临床实践[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(2):135-139.
- Xiao FF, Lu YL, Wu BB, et al. Clinical practice of rapid diagnosis of critically ill neonates using whole genome sequencing technology[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2023, 25(2):135-139. (in Chinese)
- [12] French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(5):627-636.
- [13] Wang H, Lu Y, Dong X, et al. Optimized trio genome sequencing(OTGS) as a first-tier genetic test in critically ill infants: Practice in China[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(4):473-482.
- [14] Zhou J, Yang Z, Sun J, et al. Whole genome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: A parallel test with chromosomal microarray plus whole exome sequencing [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3):376.
- [15] Bagger FO, Borgwardt L, Jespersen AS, et al. Whole genome sequencing in clinical practice[J]. *BMC Med Genomics*, 2024, 17(1):39.
- [16] 李牛, 王剑. 精准医学时代遗传性疾病的分子诊断[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(2):136-140.
- Li N, Wang J. Molecular diagnosis of hereditary diseases in the era of Precision Medicine[J]. *Theory and Practice of diagnostics*, 2018, 17(2):136-140. (in Chinese)
- [17] 中国医师协会医学遗传医师分会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 等. 全基因组测序在遗传病检测中的临床应用专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(6):419-423.
- Chinese Medical Doctor Association Branch of Medical Geneticists, Chinese Medical Association Branch of Pediatrics Endocrine Genetics and Metabolism Group, Chinese Medical Doctor Association Adolescent Medicine Professional Committee Clinical Genetics group, et al. Clinical application of whole genome sequencing in genetic disease detection [J]. *Chin J Pediatr*, 2019, 57(6):419-423.

收稿日期:2024-07-13 修回日期:2024-12-19 本文编辑:李少闻