doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2511103

论著·临床研究

*CHD7*基因所致新生儿CHARGE综合征7例临床表型及遗传学分析

赵凤霞　毕少华　王影　张健　王乐　戴立英

［复旦大学附属儿科医院安徽医院（安徽省儿童医院）新生儿科，安徽合肥　230051］

［摘要］**目的**　分析*CHD7*基因变异所致新生儿CHARGE综合征（CHARGE syndrome, CS）的临床表现及遗传学特征。**方法**　回顾性分析2019年3月—2025年8月在安徽省儿童医院诊治的7例CS患儿的临床资料，对患儿及其父母进行基因测序。**结果**　7例患儿均在生后2 d内就诊。其中5例首诊症状为呼吸困难；6例存在动脉导管未闭；7例存在房间隔缺损、吞咽功能障碍及外耳发育畸形；3例眼部畸形，分别为先天性白内障、视神经发育不良及视盘发育不良。5例患儿于新生儿期死亡；1例1岁9个月时死于重症肺炎；1例随访至4个月，仍不能自行吃奶，完全依赖鼻饲喂养。7例患儿均检出*CHD7*基因新发杂合变异，包含c.5608-1G>A、c.687del、c.481C>T、c.3378G>C及8q12.1-q12.3缺失（950.29 kb）5个未报道的新发变异。**结论**　CS临床表现复杂多样，新生儿期出现喂养困难、呼吸困难、外耳畸形等多系统异常应警惕CS。早期基因检测有助于明确致病变异，并为遗传咨询提供关键依据。该研究发现的*CHD7*新变异丰富了我国CS的基因变异谱。

［中国当代儿科杂志，2026，28（8）：947-953］

［关键词］CHARGE综合征；*CHD7*基因；新生儿

Clinical phenotype and genetic analysis of 7 neonates with CHARGE syndrome caused by *CHD7* gene variants

ZHAO Feng-Xia, BI Shao-Hua, WANG Ying, ZHANG Jian, WANG Le, DAI Li-Ying. Department of Neonatology, Anhui Hospital, Children's Hospital of Fudan University/Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China (Dai L-Y, Email: dailiying200@sina.com)

Abstract: Objective　To study the clinical manifestations and genetic characteristics of CHARGE syndrome (CS) in neonates with *CHD7* gene variants. **Methods**　A retrospective analysis was performed on 7 neonates with CS who were diagnosed and treated at Anhui Provincial Children's Hospital from March 2019 to August 2025. Genetic sequencing was conducted on the neonates and their parents. **Results**　All 7 neonates presented within 2 days of birth. Five presented with respiratory distress as the primary complaint; six had patent ductus arteriosus (PDA); and all 7 had an atrial septal defect (ASD), dysphagia, and external ear malformations. Three exhibited ocular abnormalities, including congenital cataracts, optic nerve hypoplasia, and optic disc hypoplasia. Five neonates died during the neonatal period; one died at 1 year 9 months of age from severe pneumonia; one was followed up to 4 months of age and remained unable to feed orally, relying entirely on nasogastric tube feeding. All 7 neonates harbored *de novo* heterozygous *CHD7* variants, including five novel variants not previously reported: c.5608-1G>A, c.687del, c.481C>T, c.3378G>C, and an 8q12.1-q12.3 deletion (950.29 kb). **Conclusions**　CS presents with complex and diverse clinical features. Neonates exhibiting multisystem abnormalities such as feeding difficulties, respiratory distress, and external ear deformities warrant suspicion of CS. Early genetic testing facilitates identification of causative variants and provides essential information for genetic counseling. The novel *CHD7* variants identified in this study expand the mutation spectrum of CS in China.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(8): 947-953]

Key words: CHARGE syndrome; *CHD7* gene; Neonate

［收稿日期］2025-11-18；［接受日期］2026-06-08

［基金项目］安徽省卫生健康科研项目（AHWJ2022b087）。

［作者简介］赵凤霞，女，硕士，主治医师。

［通信作者］戴立英，女，主任医师。Email：dailiying200@sina.com。

CHARGE综合征（CHARGE syndrome, CS）是一种临床表型高度异质性的罕见常染色体显性遗传病，由Hall和Hittner于1979年首次描述，故又称Hall-Hittner综合征，在活婴中的发病率为1/10 000~1/15 000[1-2]。1981年，Pagon等[3]根据其核心临床表现的英文首字母组合，将其命名为“CHARGE综合征”，包括眼部缺损（coloboma）、先天性心脏病（heart disease）、后鼻孔闭锁或狭窄（atresia or stenosis of the choana）、生长发育迟缓（retarded growth）、生殖器发育不全（genital hypoplasia），以及耳畸形和耳聋（ear anomalies）。2004年，Vissers等[4]发现染色质解旋酶DNA结合蛋白7（chromodomain helicase DNA binding protein 7, *CHD7*）基因是导致CS的主要致病基因。约80%的CS病例由*CHD7*基因变异引起，且多数为新发变异，临床表现复杂多样，易导致漏诊或误诊[5-6]。近年来，国内关于新生儿期CS的报道逐渐增多[7-8]，但系统分析其临床表型与基因型关联的研究仍较少。本研究回顾性分析了7例新生儿CS患者的临床特征及遗传学病因，发现了5种既往未报道的*CHD7*基因新发变异，旨在丰富中国人群*CHD7*基因变异数据库，并为新生儿CS的早期诊断与遗传咨询提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年3月—2025年8月于安徽省儿童医院新生儿科确诊为CS的7例患儿资料。所有患儿均经监护人签署知情同意书，接受核心家系全外显子组测序或全基因组测序及Sanger测序验证。本研究方案已获我院医学伦理委员会批准（EYLL-2023-027）。

1.2 方法

1.2.1 诊断依据　依据2016年Hale等[9]提出的CS诊断标准。主要标准包括：（1）眼结构缺陷；（2）后鼻孔闭锁或腭裂；（3）外耳、中耳或内耳发育异常（如半规管发育不全）；（4）致病性*CHD7*变异。次要标准包括：（1）颅神经功能异常（如听力丧失）；（2）吞咽困难/喂养困难；（3）脑结构异常；（4）发育迟缓/智力障碍/孤独症；（5）下丘脑-垂体功能异常（如促性腺激素或生长激素缺乏）及生殖器官发育不良；（6）心脏或食管畸形；（7）肾脏异常、骨骼/四肢异常。确诊需满足两项主要标准+任意数量的次要标准。

1.2.2 临床资料收集　收集7例患儿的基本信息、体表畸形、临床表现、实验室检查、影像学检查、眼底检查等资料，归纳总结其临床特征及诊治经过。

1.2.3 基因检测　采集患儿及其父母的外周血，并提取基因组DNA，用于后续建库与测序分析。本研究采用的核心基因检测技术包括trio全外显子组测序、低覆盖度全基因组拷贝数变异测序及全基因组测序，相关实验与数据分析工作在北京智因东方转化医学研究中心完成。对筛选出的候选变异，使用ABI 3730分析仪（Applied Biosystems，美国）进行Sanger测序验证，结果经DNASTAR软件分析确认。

2 结果

2.1 临床资料

7例患儿特征详见表1，其中5例患儿以呼吸困难为主诉，均需要呼吸支持，均于新生儿期死亡。除例6外，其余6例均合并动脉导管未闭（patent ductus arteriosus, PDA）（直径为0.38~0.88 cm），所有患儿存在房间隔缺损（直径为0.21~1.1 cm）、轻-中度肺动脉高压、吞咽功能障碍及外耳发育畸形；例6存在双侧听力异常，例2外院听力筛查双耳通过，其余均因需要呼吸支持而未完成听力检查。例2于生后2 d因气促伴多发畸形入院，无呼吸支持，结合基因检测确诊CS后出院；随访至1岁9个月，患儿体重（8 kg，<P_3）及身高（75 cm，<P_3）均显著低于同龄正常儿童水平［体重（11.5±1.3）kg，身高（84±3）cm］，患儿表现为小头畸形、不能发声、发育迟缓及癫痫，最终死于重症肺炎。例6于生后1 d因喂养困难1 d伴多发畸形入院，需低流量吸氧，结合基因明确诊断CS后家长要求带胃管出院（生后11 d），随访至生后4月龄，患儿仍不能自行吃奶，完全依赖鼻饲喂养，体重6 kg（P_{10}），身长60 cm（P_{10}）。

表 1　7 例新生儿 CS 的临床表现

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7
性别	男	男	男	女	女	男	女
就诊年龄	0 d	2 d/1 岁 9 个月	0 d	0 d	0 d	0 d	0 d
出生胎龄(周)	40^{+5}	39^{+5}	40^{+2}	33^{+3}	38^{+4}	39^{+4}	39^{+5}
孕期羊水	多	多	不详	正常	正常	正常	多
出生体重(g)	3 450	3 600	2 940	2 080	3 730	3 500	2 490
临床表现	呼吸困难、反应差、肺出血	气促、喂养困难	气促、呼吸困难	呼吸困难、反应差	呼吸困难	喂养困难、多发畸形	呼吸困难、反应差、肺出血
心血管畸形	PDA、ASD、PH	PDA、ASD、PH	ASD、PDA、PH	ASD、PDA、PH	PDA、ASD、心包积液、PH	ASD、PH	PDA、ASD、PH
气道异常	声门部气管狭窄	无	无	双侧后鼻孔闭锁、喉软化（重度）、支气管畸形	喉软化、支气管畸形	左侧后鼻道狭窄、喉软化、支气管畸形	无
呼吸支持治疗	有创呼吸支持	首次住院未吸氧,第 2 次有创呼吸支持	经鼻持续气道正压通气	有创呼吸支持,多次撤机失败	有创呼吸支持	无	有创呼吸支持
耳畸形	耳位低、外耳畸形	外耳畸形	耳位低、外耳畸形	外耳畸形	外耳畸形	外耳畸形、右侧外耳道闭锁、双侧听力异常	外耳畸形
眼病变	未查	左眼裂小、右侧眼睑不能闭合	眼裂小,眼睑下斜,眼底黄斑区出血	白内障	双眼球晶状体壁回声增强	色素缺失、左眼视盘异常	视神经发育不良
颅面部	高腭弓	面部不对称、舌系带短	面部不对称	正常	不对称	腭裂	不对称
神经系统	前囟趋闭合	脑室内出血、哭闹时口角歪斜、发育迟缓、癫痫	脑室内出血，左侧脑室前角增大	脑室内出血伴脑室增宽、脑实质出血	有抽搐病史	哭闹时口角歪斜、室管膜下出血	脑室内出血伴脑室增宽
喂养困难	有	有	有	有	有	有	有
肾脏异常	左肾缺如、右肾盂分离	肾盂分离	无	无	肾盂分离	肾盂分离	肾盂分离
生殖系统	阴茎短小	无	阴茎短小	无	无	阴茎短小	无
肌张力	减低	减低	减低	减低	减低	正常	减低
手部异常	无	爪型手	爪型手	无	无	爪型手	无
斜疝	无	有	有	无	无	无	无
结局	死亡	死亡（1岁9个月）	死亡	死亡	死亡	存活（4个月）	死亡

注：［ASD］房间隔缺损；［PDA］动脉导管未闭；［PH］肺动脉高压。

2.2　基因检测结果

7 例患儿均检测出 *CHD7* 基因杂合变异，包括 3 例无义变异、1 例剪接位点变异、1 例移码变异、1 例错义变异及 1 例大片段缺失（表 2）。其中，大片段缺失区域（chr8：60456636-61406922，950.29 kb）涵盖 3 个蛋白编码基因，包括已知致病基因 *CHD7*。Sanger 测序验证结果显示，所有变异均为新发，患儿父母相应位点均为野生型，符合常染色体显性遗传模式（图 1~2）。

对变异位点的蛋白结构域定位及功能影响分析显示：p.Gln161*（例 5）、p.Ser230Glnfs*75（例 3）、p.Glu640*（例 1）变异均位于 *CHD7* 蛋白 N 端，可能导致无义介导的 mRNA 降解；p.Leu1126Phe（例 6）变异位于 SNF2 结构域，该变异可能影响蛋白与 DNA 的结合能力；c.5608-1G>A（例 2）位于 Helicase C 与 SANT 结构域之间的内含子区，预计可引起 mRNA 剪接异常；p.Arg2631*（例 4）位于第 2 个 BRK 结构域（图 3）。

上述变异在 dbSNP、千人基因组、ExAC 及 gnomAD 等公共人群频率数据库中均未见收录，提

示其为极罕见变异。除c.3378G>C（p.Leu1126Phe）为错义变异外，其余6个变异均为功能丧失型。进一步对*CHD7*基因的遗传敏感性分析显示，该基因为ClinGen数据库收录的单倍剂量不足致病基因，gnomAD数据库中其功能丧失型变异耐受性评分（pLI=1），错义变异Z得分（Z=3.96），表明*CHD7*对功能丧失型及错义变异均高度不耐受。经美国医学遗传学与基因组学学会评级[10]，c.1918G>T（p. Glu640*）、c. 5608-1G>A、c. 687del（p. Ser230Glnfs*75）、c.7891C>T（p.Arg2631）、c.481C>T（p.Gln161*）及8q12.1q12.3缺失为“致病性”；c.3378G>C（p.Leu1126Phe）为“可能致病性”。经HGMD、ClinVar及PubMed数据库检索确认，c.5608-1G>A、c.687del、c.481C>T、c.3378G>C及8q12.1-q12.3缺失（950.29 kb）为既往未报道的新变异。

表2　7例CS新生儿*CHD7*基因变异分析

病例	染色体位置	核苷酸改变（外显子）	氨基酸改变	变异类型	已报道	变异来源	ACMG评级	评级依据
1	chr8: 61693811	c. 1918G>T (exon3)	p.Glu640*	无义变异	已知[11]	新发变异	致病	PVS1+PS2+PM2+PP3
2	chr8: 61763820	c. 5608-1G>A(IVS27)	–	剪接变异	本研究	新发变异	致病	PVS1+PS2+PM2+PP3
3	chr8: 61654677	c.687del (exon2)	p.Ser230Glnfs*75	移码变异	本研究	新发变异	致病	PVS1+PS2+PM2
4	chr8: 60862256	c.7891C>T (exon36)	p.Arg2631*	无义变异	已知[12]	新发变异	致病	PVS1+PS2+PM2-Supporting+PS4_Moderate
5	chr8: 61654472	c.481C>T (exon2)	p.Gln161*	无义变异	本研究	新发变异	致病	PVS1+PS2_Moderate+PM2_Supporting
6	chr8: 60824016	c.3378G>C (exon13)	p.Leu1126Phe	错义变异	本研究	新发变异	可能致病	PS2+PM2-Supporting+PS3+PS4_Supporting+PP2
7	chr8: 60456636-61406922	g.60456636-61406922	–	950.29 kb缺失	本研究	新发变异	致病	1A+2A+3A

注：［AGMG］美国医学遗传学与基因组学学会。

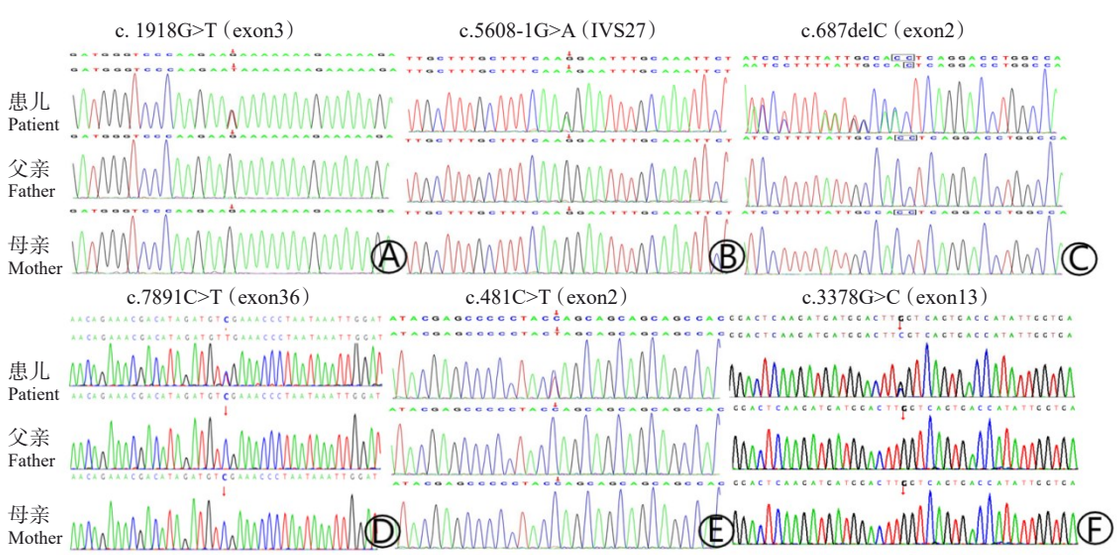


图1　例1~6患儿及其父母的*CHD7*基因Sanger测序结果　A：例1患儿存在c.1918G>T杂合变异，父母为野生型；B：例2患儿存在c.5608-1G>A杂合变异，父母为野生型；C：例3患儿存在c.687del杂合变异，父母为野生型；D：例4患儿存在c.7891C>T杂合变异，父母为野生型；E：例5患儿存在c.481C>T杂合变异，父母为野生型；F：例6患儿存在c.3378G>C杂合变异，父母为野生型。

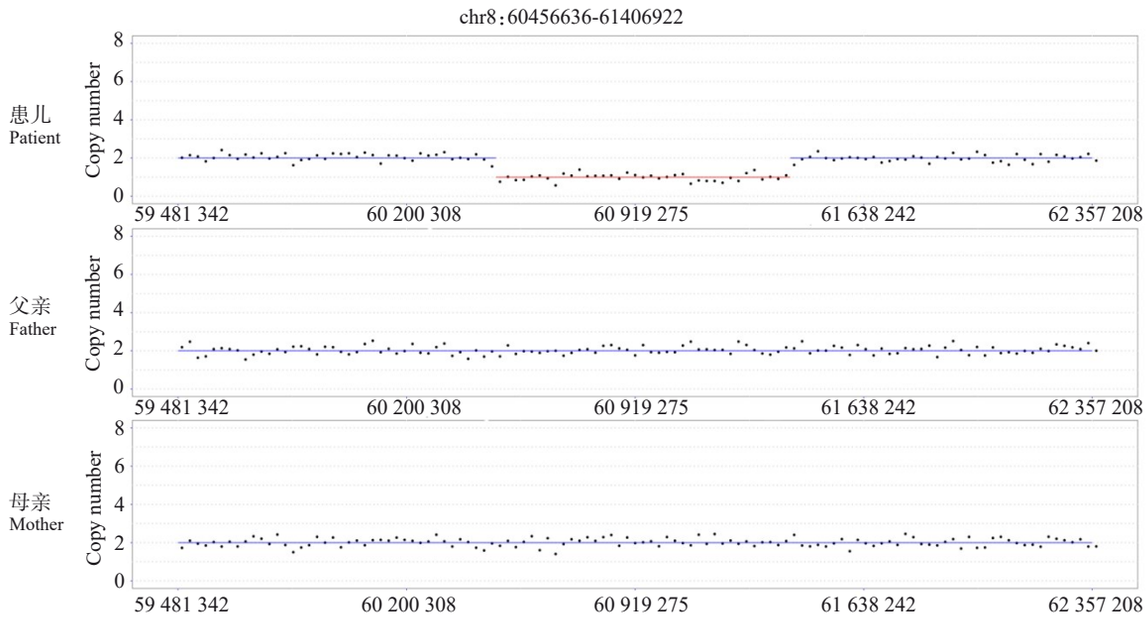


图2　例7患儿及其父母*CHD7*基因微缺失　患儿chr8：60456636-61406922区域存在950.29 kb杂合缺失，父母为野生型。

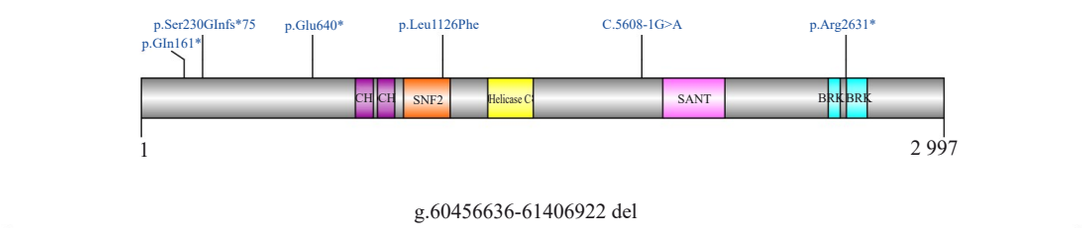


图3　7个变异在*CHD7*蛋白结构域中的分布位置示意图　从左至右依次为CH（染色质结构域）、SNF2和Helicase C（解旋酶结构域）、SANT（转录因子ⅢB）结构域、2个BRK结构域（Brahma和Kismet）。

3　讨论

本研究通过回顾性分析7例新生儿期确诊的CS患儿，系统地总结了其临床表现与遗传学特征。所有患儿均携带*CHD7*基因杂合致病性变异，其中5例为未报道的新发变异，包括无义变异、移码变异、剪接变异及大片段缺失等多种类型，进一步丰富了*CHD7*基因的变异谱。CS的临床表现复杂，涉及多个系统的发育异常。本组患儿均于新生儿期起病，主要临床表现为呼吸困难、喂养困难及多发畸形，与国内外相关研究报道[8, 13-14]一致。本组5例患儿于新生儿期死亡，主要原因包括呼吸系统畸形（如后鼻孔闭锁、喉软化、气管狭窄）和先天性心脏病，以及家长因担忧远期预后差而放弃治疗。

*CHD7*是一种染色质重塑因子，通过利用三磷酸腺苷水解的能量改变核小体结构以调控DNA，是转录过程中的重要调节因子，并在发育过程中发挥关键作用[15-16]。神经嵴细胞是一种高度迁移的多能细胞，可分化出包括软骨、骨骼、平滑肌、色素及内分泌细胞、神经元和神经胶质细胞在内的多种衍生物[17]。*CHD7*在神经嵴细胞发育中起着关键作用，其变异可影响神经嵴细胞的迁移与分化，进而导致神经嵴衍生组织（颅面、心脏、外周神经等）多系统发育异常，这是CS表型多样性的细胞学基础[17-18]。

本组病例中，无义变异（例1、4、5）与移码变异（例3）均导致蛋白质合成提前终止，可能引发无义介导的mRNA降解或产生截短蛋白，最终造成蛋白功能严重缺失，临床表型较重。上述患儿均存在严重的呼吸系统症状及心脏畸形，均依赖呼吸机支持，且PDA直径较大。部分患儿合并前囟趋向闭合、左肾缺如（例1）、脑实质出血

（例4），呈现典型的CS多系统受累表现。剪接位点变异（c.5608-1G>A）的例2患儿存活时间相对较长，表型相对较轻，可能与变异后部分蛋白功能保留有关，但病情仍呈进展性。错义变异p.Leu1126Phe（例6）位于高度保守的SNF2结构域，患儿表型相对较轻，全基因组测序并未发现该患儿所携带的其他变异基因可导致CS表型，提示错义变异的表型异质性较大，可能与变异位点对蛋白功能影响的程度不同有关。例7为（g60456636-61406922）950.29 kb的大片段缺失，涵盖*CHD7*基因全部外显子及部分侧翼区域，导致基因功能完全丧失，该患儿出生后不久即出现肺出血、凝血功能障碍、败血症、新生儿坏死性小肠结肠炎等严重情况，于新生儿期死亡，为本研究中最严重的表型。综合本组病例的基因型–表型关联分析，*CHD7*基因完全缺失、移码及无义变异多导致较重临床表现，剪接位点变异表型相对较轻但呈进展性，错义变异异质性较大，提示变异类型与表型严重程度之间可能存在一定相关性。

先天性心脏病在CS中发生率达75%~80%[19]，表型谱广泛，既可表现为PDA、房间隔缺损等轻度畸形，也可表现为法洛四联症、房/室间隔缺损、共同动脉干、右心室双出口等严重复杂性心脏畸形[20]。心脏缺陷的类型与严重程度直接影响患儿的生存质量及预后。本组病例未出现复杂性心脏病，但存在ASD和PDA，其中例1、5、7需行PDA结扎术，因家长考虑远期预后不佳而拒绝手术。

喂养困难在CS患儿中的发生率超过90%，是导致营养不良、生长发育迟缓甚至死亡的重要原因。其发生与颅面结构异常（唇腭裂、鼻腔狭窄或闭锁）、喉软化、颅神经功能障碍、胃食管反流、唾液过多、食管和心脏结构缺陷、嗅觉减退或缺失等密切相关，常需多学科协作管理[21]。本研究除例1、例7在存活时间内未建立肠道喂养外，其余5例均依赖鼻饲，存在明显的吸吮及吞咽功能障碍。例2和例6虽存活时间相对较长，但均存在生长发育迟缓，可能与患儿家属治疗意愿低，未来院行针对喂养困难的个体化治疗（包括胃肠造瘘术、治疗胃食管反流、喂养疗法及食物结构优化等）有关。研究表明，CS患儿的喂养能力可能随年龄增长缓慢改善，个体间差异显著[22]。因此，对长期喂养困难伴多发畸形的患儿，应考虑CS的可能[23]，建议通过基因检查明确诊断，并在整个生命周期内实施个体化管理。

生殖泌尿系统异常是CS的经典特征之一。男婴常见小阴茎、隐睾；女婴可见子宫、宫颈和阴道发育异常，小阴唇和阴蒂发育不全；肾脏异常可表现为孤立肾、肾积水、肾发育不全和膀胱输尿管反流等[19, 24]。本研究中，3例男婴存在小阴茎，其中1例为孤立肾，与文献[19, 24]相符。外生殖器发育不全多由先天性促性腺激素缺乏性性腺功能减退所致，后者在CS中多伴嗅球发育异常，与Kallmann综合征的临床特征相符[25]。部分携带*CHD7*变异（通常为错义变异）的Kallmann综合征患者可表现出CS的部分特征，但不符合CS的临床诊断标准[9, 26]。*CHD7*变异在胚胎发育过程中破坏了嗅觉轴突的靶向和下丘脑激素促性腺激素释放激素合成神经元的迁移，导致先天性特发性促性腺激素缺乏性性腺功能减退症和嗅觉丧失（或嗅觉减退），但嗅觉丧失与*CHD7*变异并非绝对关联[27]。因此，CS患儿需定期至内分泌科随访评估，动态监测内分泌激素水平，必要时给予激素替代治疗。

综上所述，本组CS病例多系统受累严重，尤其是呼吸系统畸形与先天性心脏病，临床以对症支持治疗为主，需开展多学科协作、分阶段序贯、个体化干预，以改善患者的生存质量及远期预后。CS临床表型高度异质，*CHD7*基因变异如大片段缺失、无义变异、移码变异所致的症状相对较重，应尽早进行基因检测以明确其变异类型及改善预后。本研究新发现的5种未报道的*CHD7*新发变异，进一步扩充了CS的*CHD7*基因谱，强调了基因检测与综合临床评估在诊断CS中的重要性。

作者贡献声明：赵凤霞负责研究设计、病例收集分析及文章撰写；毕少华、王影、张建、王乐参与病例分析和随访；戴立英负责全文指导及修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Hudson A, Trider CL, Blake K. CHARGE syndrome[J]. Pediatr Rev, 2017, 38(1): 56-59. PMID: 28044040. DOI: 10.1542/pir.2016-0050.

[2] Rossi C, Ramadan S, Evangelisti C, et al. Case report: functional characterization of a novel *CHD7* intronic variant in patients with CHARGE syndrome[J]. Front Genet, 2023, 14: 1082100. PMID: 36845402. PMCID: PMC9947648. DOI: 10.3389/fgene.2023.1082100.

[3] Pagon RA, Graham JM, Zonana J, et al. Coloboma, congenital

heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association[J]. J Pediatr, 1981, 99(2): 223-227. PMID: 6166737. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80454-4.

[4] Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome[J]. Nat Genet, 2004, 36(9): 955-957. PMID: 15300250. DOI: 10.1038/ng1407.

[5] Janssen N, Bergman JE, Swertz MA, et al. Mutation update on the *CHD7* gene involved in CHARGE syndrome[J]. Hum Mutat, 2012, 33(8): 1149-1160. PMID: 22461308. DOI: 10.1002/humu.22086.

[6] Layman WS, Hurd EA, Martin DM. Chromodomain proteins in development: lessons from CHARGE syndrome[J]. Clin Genet, 2010, 78(1): 11-20. PMID: 20507341. PMCID: PMC3097394. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01446.x.

[7] 王颖源, 方盼盼, 陈蒙蒙, 等. 新生儿CHARGE综合征5例临床及基因变异分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(11): 846-851. DOI: 10.12372/jcp.2023.22e0695.

[8] 高波, 肖淑, 陈晓文, 等. 新生儿CHARGE综合征1例[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(11): 1238-1244. PMID: 39587755. PMCID: PMC11601103. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2406105.

[9] Hale CL, Niederriter AN, Green GE, et al. Atypical phenotypes associated with pathogenic *CHD7* variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170A(2): 344-354. PMID: 26590800. PMCID: PMC5102387. DOI: 10.1002/ajmg.a.37435.

[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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[11] Liu JL, Wang XW, Liu CH, et al. Genetic spectrum of CAKUT and risk factors for kidney failure: a pediatric multicenter cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 38(9): 1981-1991. PMID: 36549658. PMCID: PMC10468753. DOI: 10.1093/ndt/gfac338.

[12] Bartels CF, Scacheri C, White L, et al. Mutations in the *CHD7* gene: the experience of a commercial laboratory[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2010, 14(6): 881-891. PMID: 21158681. PMCID: PMC3001831. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0101.

[13] 葛丽丽, 孔京慧, 陈重芬, 等. CHARGE综合征7例患儿的临床表型及分子遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2024, 41(9): 1053-1058. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20230723-00012.

[14] Saenz Hinojosa S, Reyes C, Romero VI. Diagnosis challenges in CHARGE syndrome: a novel variant and clinical description[J]. Heliyon, 2024, 10(6): e28024. PMID: 38545186. PMCID: PMC10965510. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28024.

[15] Marfella CG, Imbalzano AN. The Chd family of chromatin remodelers[J]. Mutat Res, 2007, 618(1-2): 30-40. PMID: 17350655. PMCID: PMC1899158. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2006.07.012.

[16] Manning BJ, Yusufzai T. The ATP-dependent chromatin remodeling enzymes *CHD6*, *CHD7*, and *CHD8* exhibit distinct nucleosome binding and remodeling activities[J]. J Biol Chem, 2017, 292(28): 11927-11936. PMID: 28533432. PMCID: PMC5512084. DOI: 10.1074/jbc.M117.779470.

[17] Pauli S, Bajpai R, Borchers A. CHARGEd with neural crest defects[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(4): 478-486. PMID: 29082625. DOI: 10.1002/ajmg.c.31584.

[18] Sanosaka T, Okuno H, Mizota N, et al. Chromatin remodeler *CHD7* targets active enhancer region to regulate cell type-specific gene expression in human neural crest cells[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 22648. PMID: 36587182. PMCID: PMC9805427. DOI: 10.1038/s41598-022-27293-6.

[19] Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 34. PMID: 16959034. PMCID: PMC1586184. DOI: 10.1186/1750-1172-1-34.

[20] Meisner JK, Martin DM. Congenital heart defects in CHARGE: The molecular role of *CHD7* and effects on cardiac phenotype and clinical outcomes[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2020, 184(1): 81-89. PMID: 31833191. PMCID: PMC9451669. DOI: 10.1002/ajmg.c.31761.

[21] Blake KD, Hudson AS. Gastrointestinal and feeding difficulties in CHARGE syndrome: a review from head-to-toe[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(4): 496-506. PMID: 29082627. DOI: 10.1002/ajmg.c.31586.

[22] Onesimo R, Sforza E, Giorgio V, et al. Predicting the clinical trajectory of feeding and swallowing abilities in CHARGE syndrome[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(4): 1869-1877. PMID: 36800035. PMCID: PMC10167171. DOI: 10.1007/s00431-023-04841-4.

[23] Chen X, Yan K, Gao Y, et al. Feeding difficulty is the dominant feature in 12 Chinese newborns with *CHD7* pathogenic variants [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 93. PMID: 31146700. PMCID: PMC6543684. DOI: 10.1186/s12881-019-0813-z.

[24] Nomakuchi TT, Danowitz M, Stewart B, et al. Expanding the reproductive organ phenotype of *CHD7*-spectrum disorder[J]. Am J Med Genet A, 2023, 191(5): 1418-1424. PMID: 36794641. PMCID: PMC10501305. DOI: 10.1002/ajmg.a.63148.

[25] Pinto G, Abadie V, Mesnage R, et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(10): 5621-5626. PMID: 16030162. DOI: 10.1210/jc.2004-2474.

[26] Zhou Q, Sheng W, Yang S, et al. The clinical and genetic characteristics in children with idiopathic hypogonadotropin hypogonadism[J]. J Oncol, 2022, 2022: 7973726. PMID: 36245975. PMCID: PMC9553531. DOI: 10.1155/2022/7973726.

[27] Balasubramanian R, Crowley WF. Reproductive endocrine phenotypes relating to *CHD7* mutations in humans[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(4): 507-515. PMID: 29152903. PMCID: PMC5790312. DOI: 10.1002/ajmg.c.31585.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）