

医学外显子测序技术在严重胎儿生长受限 产前诊断中的应用

唐 莉, 李 婵, 李仲均

(南方医科大学第十附属医院 东莞市人民医院, 广东 东莞 523000)

[摘要]目的 探讨医学外显子测序技术在严重胎儿生长受限(FGR)产前诊断中的应用价值。方法 收集2021年1月至2023年9月在南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)就诊,并进行介入性产前诊断,行染色体核型分析、微阵列分析结果阴性,且排除TORCH异常的32例严重FGR的胎儿进行医学外显子测序。按是否合并超声异常,将其分为单纯严重FGR组21例,严重FGR合并其他超声异常组11例;并对两组医学外显子测序结果进行分析。结果 在32例严重FGR病例样本中,羊水样本30例,脐血样本2例。通过医学外显子测序检出致病性/可疑致病性(P/LP)基因变异(FGFR2、CREBBP、COL1A1、PRRT2、GJB2)6例,检出率为18.8%,其中检出与严重FGR相关致病性/可疑致病性基因突变3例(病例1、病例2、病例3),检出率为9.4%;意外发现与超声表型不相关的致病性/可疑致病性基因突变3例(病例4、病例5、病例6),检出率为9.4%;检出临床意义未明基因变异4例(病例7、病例8、病例9、病例10),检出率为12.5%,突变基因主要包括:IHH、BMP2、ATP2B1、SLC25A13。在单纯严重FGR组中,检出与严重FGR相关致病性/可疑致病性基因突变2例,检出率为9.5%;在严重FGR合并其他超声异常组中,检出与严重FGR相关致病性/可疑致病性基因突变1例,检出率为9.1%。结论 医学外显子检测有助于发现染色体核型微阵列分析无法检出的单基因突变,有利于提高对严重FGR遗传病因的诊断。

[关键词]严重胎儿生长受限;外显子测序;产前诊断;遗传咨询

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.02.014

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)02-0095-06

Application of medical exome sequencing technology in prenatal diagnosis of severe fetal growth restriction

TANG Li, LI Chan, LI Zhongjun

(The Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University / Dongguan Municipal
People's Hospital, Guangdong Dongguan 523000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate application value of medical exome sequencing technology in prenatal diagnosis of severe fetal growth restriction(FGR). **Methods** A total of 32 fetuses with severe FGR who underwent invasive prenatal examination and had negative results of chromosomal karyotype analysis and microarray analysis (those with abnormal TORCH detection result were excluded) in The Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University / Dongguan Municipal People's Hospital from January 2021 to September 2023 were selected in the study. According to whether the fetus had ultrasound abnormalities, the fetuses were divided into simple severe FGR group (n=21) and severe FGR concurrent with ultrasound abnormalities group (n=11). The medical exome sequencing results of the fetuses in the two groups were analyzed. **Results** Among the 32 cases, including 30 amniotic fluid samples and 2 umbilical cord blood samples, 6 cases of pathogenic or likely pathogenic gene variants (FGFR2, CREBBP, COL1A1, PRRT2, GJB2) were detected by medical exome sequencing, with a detection rate of 18.8%. Among them, 3 pathogenic (P)/likely pathogenic(LP) gene variations detected (case 1, case 2 and case 3) were related to severe FGR, accounting for 9.4%, and other 3 pathogenic or likely pathogenic gene variations detected (case 4, case 5 and case 6) which were accidentally found were not related to ultrasonic phenotype, accounting for 9.4%. 4 cases of variant of uncertain significance (VUS) (IHH, BMP2, ATP2B1, SLC25A13) (case 7, case 8, case 9 and case 10) were detected, the detection rate was 12.5%. In the simple severe FGR group, 2 cases of pathogenic/likely pathogenic gene variants (accounting for 9.5%) that were related to severe FGR were detected by medical exome sequencing, and in the severe FGR concurrent with ultrasound abnormalities group, 1 case (accounting for 9.1%)

[收稿日期]2023-11-08

[基金项目]广东省自然科学基金资助项目(2022A1515010359);广东省粤莞联合项目(2022A1515140168)

[作者简介]唐 莉(1975—),女,副主任医师,硕士,主要从事产前诊断的研究。

of pathogenic/likely pathogenic gene variant was detected by medical exome sequencing. **Conclusion** Medical exon sequencing is helpful to find out single gene mutations that cannot be detected by chromosome karyotype microarray analysis, for which it is beneficial to improve genetic etiological diagnosis of severe FGR.

[Key words] severe fetal growth restriction; exome sequencing technology; prenatal diagnosis; genetic counseling

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是指胎儿未达应有的生长潜能,评估胎儿体重小于同孕龄胎儿体重第 10 百分位数。严重 FGR 指估测的体重小于同孕龄第 3 百分位^[1]。因可导致胎儿窘迫、围产儿大脑损伤等,围产儿死亡率高,为正常的 6~10 倍,其中胎儿的遗传学病因是 FGR 的重要病因之一。目前高通量测序技术在临床上的应用越来越广泛,极大地提高了遗传病的检出率。本文通过对 32 例严重 FGR 的病例进行医学外显子测序,以期分析医学外显子测序技术在严重 FGR 产前诊断中的应用价值。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

收集 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日就诊于南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)产前诊断中心的 32 例严重 FGR 病例。严重 FGR 的诊断标准^[1]:超声测量胎儿双顶径、头围、腹围及股骨长等径线,估计胎儿体重小于同孕龄第 3 百分位。孕妇年龄为 24~39 岁;孕周为 23⁺³~32⁺¹周;均为单胎妊娠,排除 TORCH 异常。

所有研究对象均接受产前遗传咨询,签署知情同意书,自愿选择产前诊断。

本研究已经通过东莞市人民医院医学伦理委员会审批(KYKT2024-070),研究对象均知情同意。

1.2 方法

在 B 超引导下羊膜腔/脐血穿刺术。抽取胎儿羊水或脐血样本送检。在 32 例病例中,染色体核型分析、微阵列分析结果均为阴性。

1.2.1 医学外显子测序

从胎儿(羊水或脐血)样本中提取基因组 DNA 进行超声打断、扩增、捕获杂交等建库。捕获探针覆盖了 4 000 多种目前具有已知功能的临床致病基因。捕获文库采用美国 Illumina 公司 HiSeq2000 测序仪进行测序。测出数据经过检测、过滤和统计分析。同时使用 HGMD 数据库和 dbSNP 数据库对比,找

出可能的致病变异,变异位点解读规则参考美国医学遗传学与基因组学学会 2015 年的变异分类标准与指南进行评估和致病性分类^[2]。

1.2.2 Sanger 测序

根据高通量测序方法对可疑变异位点设计 PCR 引物,DNA 突变位点采用 Sanger 测序来验证。

2 结果

2.1 研究对象的一般临床资料特点

在 32 例严重 FGR 病例样本中,羊水样本 30 例,脐血样本 2 例,对其均行医学外显子检测;按是否合并超声异常分为两组,单纯严重 FGR 组 21 例,严重 FGR 合并其他超声异常组 11 例,其中脐动脉收缩期峰值流速与舒张末期流速(S/D)比值升高 3 例,右锁骨下动脉迷走 2 例,羊水偏少 2 例,胆囊偏小 1 例,胎盘血窦 1 例,永存右脐静脉 1 例,肾囊肿 1 例。

2.2 医学外显子检测情况

在 32 例严重 FGR 胎儿中,医学外显子测序检出 10 例异常。检出与严重 FGR 相关致病性/可疑致病性(P/LP)基因突变 3 例(病例 1、病例 2、病例 3),检出率为 9.4%(3/32);突变基因主要包括:FGFR2、CREBBP、COL1A1。意外发现与超声表型不相关的致病性/可疑致病性基因突变 3 例(病例 4、病例 5、病例 6),检出率为 9.4%(3/32),突变基因主要包括:PRRT2、GJB2。检出临床意义未明(variants of unknown significance, VUS)基因变异 4 例(病例 7、病例 8、病例 9、病例 10),检出率为 12.5%(4/32);突变基因主要包括: IHH、BMP2、ATP2B1、SLC25A13。10 例严重 FGR 产前医学外显子检测情况见表 1。

在单纯严重 FGR 组中,检出致病性/可疑致病性基因突变 4 例,检出率为 19.0%(4/21);检出与严重 FGR 相关致病性/可疑致病性基因突变 2 例,检出率为 9.5%(2/21);检出 VUS 基因变异 3 例,检出率为 14.3%(3/21)。在严重 FGR 合并其他超声异常组中,检出致病性/可疑致病性基因突变 2 例,检

出率为 18.2% (2/11); 检出与严重 FGR 相关致病性/可疑致病性基因突变 1 例, 检出率为 9.1% (1/11); 检出 VUS 基因变异 1 例, 检出率为 9.1% (1/11)。两组胎儿的严重 FGR 产前医学外显子检测情况见表 2。

表 1 10 例严重 FGR 产前医学外显子检测异常情况
Table 1 Abnormalities in prenatal medical exon sequencing of 10 fetuses with severe FGR

病例	临床诊断	基因	遗传方式	染色体位置	核苷酸与氨基酸改变	合子状态	变异分类	来源	相关疾病
1	严重 FGR 胆囊偏小	FGFR2	AD	Chr10:123279599	c.833G>T(p.Cys278Phe)	Het	P	母亲杂合	Crouzon 综合征、Pfeiffer 综合征、非特异性颅缝早闭、颅面-骨骼-皮肤发育不良、弯曲骨发育不良综合征、Jackson-Weiss 综合征、小头畸形-上颌后缩和智力低下、Saethre-Chotzen 综合征、Apert 综合征、泪管-耳-齿-指综合征。
2	单纯严重 FGR	CREBBP	AD	Chr16:3788632	c.4322G>C(p.Arg1441Pro)	Het	LP	新发	Rubinstein-Taybi 综合征 1、Menke-Ilennekam 综合征 1 型
3	单纯严重 FGR	COL1A1	AD	Chr17:48268739	c.1678G>A(p.Gly560Ser)	Het	P	父亲杂合	Osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome
4	单纯严重 FGR	PRRT2	AD	Chr16:29825015	c.649dup(p.Arg217Profs * 8)	Het	LP	新发	遗传性婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症、发作性运动诱发性运动障碍 1 型、良性家族性婴儿癫痫发作 2 型
5	严重 FGR/右锁骨下动脉迷走	GJB2	AD,AR	Chr13:20763612	c.109G>A(p.Val37Ile)	Het	P	母亲杂合	常染色体隐性耳聋 I A 型等
6	单纯严重 FGR	GJB2	AD,AR	Chr13:20763612	c.109G>A(p.Val37Ile)	Het	P	父亲杂合	常染色体隐性耳聋 I A 型等
7	单纯严重 FGR	IHH	AD,AR	Chr2:210020255	c.910G>A(p.Val304Met)	Het	VUS	新发	短指/趾畸形 A1 型、Acrocapitofemoral 发育不良
8	严重 FGR 合并 S/D 比值升高	BMPR2	AD	Chr2:203395675	c.1126G>A(p.Glu376Lys)	Het	VUS	新发	原发性肺动脉高压型/常染色体显性肺静脉闭塞性病 I 型
9	单纯严重 FGR	ATP2B1	AD	Chr12:90036070	C .271C>T (p.Pro91Ser)	Het	VUS	母亲杂合	常染色体显性智力发育障碍 66 型
10	单纯严重 FGR	SLC25A13	AR	Chr7:95951267	C .2T>C (p.Met1Thr?)	Het	VUS	母亲杂合	新生儿瓜氨酸血症 II 型/成年型瓜氨酸血症 II 型

注:P 为致病性,LP 为可疑致病性,Het 为杂合,AD 为常染色体显性遗传,AR 为常染色体隐性遗传。

表 2 两组的严重 FGR 产前医学外显子检测异常情况的分布

Table 2 Distribution of abnormal prenatal medical exon sequencing results of the fetuses with severe FGR in the two groups

组别	例数 (n)	致病性/可疑致病性 基因突变	与严重 FGR 相关致病性/ 可疑致病性基因突变	VUS 基因 变异
单纯严重 FGR 组	21	4(19.0)	2(9.5)	3(14.3)
严重 FGR 合并其他超声异常组	11	2(18.2)	1(9.1)	1(9.1)
合计	32	6(18.8)	3(9.4)	4(12.5)

2.3 随访情况

本研究对 32 例病例均进行了门诊及电话随访, 病例 1、病例 2、病例 3、病例 4 均选择了引产, 其余 28 例均已分娩。

产后随访内容包括出生情况、体格发育(体重、身高)及神经运动发育等。随访时间为产后 2~34

个月。在已分娩的 28 例病例中, 产前诊断为 VUS 基因变异的病例(病例 7、病例 8、病例 9、病例 10), 随访时间为 11~26 个月。其中病例 8 出生时体重 2.2kg, 随访时为 26 月龄, 身高、体重已正常; 病例 7、病例 9、病例 10 目前体格发育较同龄人稍偏低, 其余发育基本正常, 至随访时, 未发现报告的 VUS 基因

功能涉及的相关表现,但仍需长期随访。在其余 24 例病例中,1 例出生时体重为 1.9kg,母亲反馈其生长发育迟缓,大动作运动落后,5~6 个月抬头,随访时 17 月龄,才能扶栏杆站立,不会走路、不会说话,仍在康复治疗中;另 1 例随访时为 24 月龄,表现为语言发育迟缓,只能说字词,不能说完整句子,但能理解父母说话的内容及结合手势表达自己的意愿,其体格和运动发育基本正常。其余病例中,部分患儿除身高、体重略低外,未发现异常,仍在继续随访中。

3 讨论

3.1 FGR 的发病原因及医学外显子测序技术的优势

有研究显示,FGR 发生率为 3%~10%^[3-4]。胎儿出现宫内死亡和新生儿死亡的风险增加^[5],远期并发症如生长发育落后、认知障碍、成人期代谢性疾病、心血管疾病发生风险增加^[6]。FGR 发病机制复杂多样,涉及母体、胎儿、胎盘、脐带、病毒感染等多种因素。胎儿因素中遗传学异常是重要原因,占 FGR 病因的 15%~20%。传统的染色体核型分析能检出 15%染色体异常病因,染色体微阵列分析在核型分析基础上可提高 4%~10%的检出率^[7]。随着对 FGR 研究的不断深入,以及分子诊断技术的发展,现已发现单基因突变也是 FGR 的重要遗传学病因。医学外显子测序技术^[8]可检测与人类疾病相关的 4 000 多个已知基因编码外显子区域及侧翼区(外显子边界扩展 10bp 以内)的微小重复、缺失或点突变,其能提供更多的遗传信息,发现更多的致病性突变。2020 年,美国医学遗传学与基因组学学会发布的胎儿外显子组测序在产前诊断中的应用(whole exome sequencing, WES)应用声明指出,对于染色体核型和微阵列分析阴性的结构异常胎儿,建议进行产前外显子检测^[9]。国内有关研究指出,对于重度 FGR,建议行外显子组测序^[10]。对于胎儿结构畸形,外显子组测序可额外提高 12.7%~24.0%的诊断率^[11-13]。目前,外显子组测序技术已广泛应用于对胎儿骨骼系统、心血管系统、神经系统的研究中。但较少有对严重 FGR 进行产前外显子检测研究的相关报道。

Zhou 等^[14]对 51 例染色体微阵列分析阴性的严

重 FGR 胎儿进行全外显子检测,结果检出 8 例致病性/可疑致病性基因突变,检出率为 15.7%,突变基因主要包括 NIPBL、PDHA1、CLCN5、SKIV2L、FGFR3、COL1A1 等;检出 8 例 VUS (15.7%)。Gabriel 等^[15]对 500 例超声异常的胎儿行 WES 检测,结果发现,27 例宫内生长迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)(胎儿体重小于第 10 百分位)中有 7 例主要包括 CTCF、SPINK5 等基因变异,检出率为 25.9%。

本研究显示,对 32 例已行染色体微阵列分析且结果阴性的胎儿采用医学外显子测序进行检测,发现与严重 FGR 相关致病性/可疑致病性基因突变 3 例,检出率为 9.4%;发现其他(与超声表型不相关)致病性/可疑致病性基因突变 3 例,检出率为 9.4%;发现 4 例 VUS 基因突变,检出率为 12.5%。这是染色体核型、微阵列分析无法检出的。在不同的研究中,外显子组测序的检出率存在差别,这与入组的病例情况、样本量的大小、使用的检测平台等不同相关。本研究显示,单纯严重 FGR 组检测出与严重 FGR 相关致病性/可疑致病性基因突变 2 例(9.5%),严重 FGR 合并其他超声异常组检测出与严重 FGR 相关致病基因突变 1 例(9.1%),两组检出率接近,考虑与 FGR 病因的复杂多样性及入组病例合并的超声异常主要与脐血流异常、子宫胎盘灌注不良等相关。因此,对于单纯严重 FGR 及严重 FGR 合并其他超声异常的胎儿,均建议行医学外显子检测。

3.2 严重 FGR 相关致病性/可疑致病性基因的分析

成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGFR2)位于染色体 10q26,编码蛋白为跨膜受体,属一种跨膜多肽酪氨酸激酶,当其细胞外配体结构区域与成纤维细胞生长因子配体(fibroblast growth factor ligand, FGFs)结合,发生自磷酸化并被激活^[16],FGFR2 基因突变也可引起下游多个信号转导通路异常,从而影响胚胎早期发育、细胞增殖及骨分化异常等,导致颅缝早闭、骨骼发育异常综合征的发生^[17]。FGFR2 基因突变与包括 Apert 综合征、Crouzon 综合征等 10 多种遗传综合征相关。本研究中,病例 1 的孕母身材矮小,身高 143cm,伴有突眼症状;胎儿检测出遗传自母亲的 FGFR2 基因杂合

突变,超声提示胎儿体重位于第0百分位数($-4SD$);胎儿股骨、肱骨均小于 $-2SD$,超声表型与FGFR2基因突变相关症状高度符合;因孕妇携带相同致病基因,为常染色体显性遗传,妊娠再发风险为50%,因此再生育的方式可选择胚胎植入前遗传学检测。本研究在病例2中发现可疑致病基因,CREBBP编码CBP蛋白,与其同源EP300基因编码的P300蛋白作为转录共激活因子,可使组蛋白及其他蛋白乙酰化,从而激活转录。在胚胎发育、成纤维细胞乙酰化、细胞分化等方面起重要作用。CREBBP基因异常主要与Rubinstein-Taybi综合征1型,Menke-Hennekam综合征1型等疾病有关;主要表现为小头畸形、面部畸形、身材矮小、发育迟缓、智力障碍、听力受损、自闭症及先天性心脏病、胼抵体发育不全、癫痫等。病例2胎儿超声评估体重位于同孕龄胎儿体重第0.1百分位数;头围(HC)位于 $-3.6SD$ 、股骨(FL)位于 $-2.5SD$ 。基因突变相关症状与超声表型基本吻合。CREBBP基因异常为新发突变,再发风险为0.5%~1.0%,但因不能排除是否存在生殖腺嵌合的可能,因此再次妊娠后建议产前诊断排除相关异常。本研究中,病例3的父亲身材矮小,身高154cm,幼时曾骨折1次;胎儿检测出遗传自父亲的COL1A1突变。COL1A1基因突变主要与Osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome相关,主要表现为身材矮小、骨骼变脆、病理性骨折、脊柱侧凸、可伴有蓝/灰巩膜、听力衰减和关节过度松弛、反复关节脱位、皮肤过度伸展等。超声提示胎儿体重位于同孕龄胎儿体重第0.2百分位数,胎儿股骨位于 $-2.5SD$,超声表型与基因突变有关症状基本相符。COL1A1突变的遗传性模型大多呈常染色体显性遗传,因此再生育的方式可选择第三代辅助生育技术。

3.3 检测中的意外发现及VUS情况

外显子测序技术广泛应用于临床,提高了遗传病的检出率;但同时也发现一些与胎儿表型无关的其他基因变异。本研究中检出其他致病性/可疑致病性基因变异:PRRT2、GJB2,其为在胎儿中意外发现;有2例(病例5、病例6)GJB2基因变异均遗传自父母,1例(病例4)PRRT2基因变异为新发突变。PRRT2基因位于16号染色体短臂11.2区,编码蛋白为跨膜蛋白,在突触功能中发挥重要作用。

PRRT2基因异常可导致小脑神经细胞突触传递异常,可导致发作性运动诱发性运动障碍等疾病^[18]。PRRT2基因突变与遗传性婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症、发作性运动诱发性运动障碍1型、良性家族性婴儿癫痫发作2型相关。本研究中检测发现(PRRT2、GJB2)基因突变与胎儿超声表现不相符,这也是检测后遗传咨询及临床处理的难点。因此,在进行医学外显子检测前应孕妇及家属充分做好咨询及知情同意,告知该检测技术的范围、局限性及可能的结果。另外,本研究发现4例(12.5%)VUS基因突变。对于临床意义未明的变异,需结合临床表型进行分析,必要时进行家系成员位点验证,以判断致病倾向。如果后续发现任何新的表型症状,必要时可对数据再分析。

本文为回顾性研究,有一定的局限性,如样本量稍少,尚需多中心、大样本的进一步研究探讨;且由于外显子技术的局限性,未检测到一些非编码区域的变异。此外,甲基化异常在FGR发生的病因中也起到重要作用,但受限于检测技术范围,医学外显子检测技术也无法检出甲基化的异常。

综上所述,本研究对严重FGR的产前诊断在染色体核型、微阵列分析阴性的基础上进行医学外显子测序,有利于提高严重FGR的致病性/可疑致病性基因变异的检出率。由于临床上诊断FGR时孕周多已偏大,因此,对于严重FGR进行产前诊断时,建议同时进行染色体微阵列分析与医学外显子检测,可以缩短诊断时间,发现更多的遗传学病因,为临床处理提供更多的信息,对胎儿的预后、妊娠再发风险的评估提供更精准的遗传咨询。

[参考文献]

- [1]谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:135.
- [2]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.
- [3]Audette M C,Kingdom J C.Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency[J].Semin Fetal Neonatal Med,2018,23(2):119-125.

- [4] Colella M, Frerot A, Novais A R B, et al. Neonatal and long-term consequences of fetal growth restriction[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018, 14(4): 212-218.
- [5] Vaiserman A, Lushchak O. Developmental origins of type 2 diabetes: focus on epigenetics[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100957.
- [6] Radulescu L, Ferechide D, Popa F. The importance of fetal gender in intrauterine growth restriction[J]. *J Med Life*, 2013, 6(1): 38-39.
- [7] 中华医学会妇产科学分会胎儿医学学组. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(6): 361-380.
- [8] Hu Xuyun, Li Niu, Xu Yufei, et al. Proband - only medical exome sequencing as a cost-effective first-tier genetic diagnostic test for patients without prior molecular tests and clinical diagnosis in a developing country: the China experience[J]. *Genet Med*, 2018, 20: 1045-1053.
- [9] 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]. *GenetMed*, 2020, 22(4): 675-680.
- [10] 广东省精准医学应用学会遗传病分会. 产前外显子组测序遗传咨询及报告规范(讨论稿)[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(11): 1205-1212.
- [11] 姜桂予, 侯巧芳, 杨科. 全外显子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*, 2022, 39(5): 457-463.
- [12] 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.
- [13] Fu F, Li R, Li Y, et al. Whole exome sequencing as a diagnostic adjunct to clinical testing in fetuses with structural abnormalities[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(4): 493-502.
- [14] Zhou Hang, Fu Fang, Wang You, et al. Genetic causes of isolated and severe fetal growth restriction in normal chromosomal microarray analysis[J]. *Gynecol Obstet*, 2023, 161: 1004-1011.
- [15] Gabriel H, Korinth D, Ritthaler M, et al. Trio exome sequencing is highly relevant in prenatal diagnostics[J]. *Prenat Diagn*, 2021, 42(7): 845-851.
- [16] Moosa S, Wollnik B. Altered FGF signaling in congenital craniofacial and skeletal disorders[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 53: 115-125.
- [17] Kosinski P, Luterfk K, Wielgos M. Diaphragmatic hernia as an early ultrasound manifestation of Apert syndrome[J]. *GinekPol*, 2016, 87(12): 830.
- [18] Tan G H, Liu Y Y, Wang L, et al. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum[J]. *Cell Res*, 2018, 28(1): 90-110.

[专业责任编辑: 陈倩 于学文]

[中文编辑: 王懿; 英文编辑: 杨周岐]