



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.001>

· 综述与讲座 ·

二代测序在遗传代谢性肝病诊断应用中的挑战及思考

王征 侯维 郑素军

[摘要] 二代测序已彻底改变了罕见疾病的诊断方法,随着技术的进步,发现和诊断出的遗传代谢性肝病的患者数量不断增加。然而,在临床应用中,由于不能恰当选择检测方法、临床医生对生物信息学分析及结果解读等认识不足,其应用仍存在一些困难,诊断率仍然不理想。本文针对全外显子组测序在临床实践过程中所遇到的常见问题进行探讨。

[关键词] 二代测序; 遗传代谢性肝病; 诊断

[中图分类号] R575.5

[文献标识码] A

目前,我国对罕见病诊疗的重视已上升到国家健康战略层面,分别于 2018 年、2023 年颁布了我国第一批、第二批罕见病目录,其中罕见肝病占 15.46% (32/207),而遗传代谢性肝病又占了罕见肝病的 81.25% (26/32),这凸显了遗传代谢性肝病的重要性。然而,罕见病的诊断仍然困难重重,诊断过程往往很漫长,准确诊断的平均时间为 4.8 年,常需要 7 名以上分布在不同领域的医师或专科医师参与,给患者及其家人带来了巨大的负担和心理痛苦,也对当前的医疗系统构成了巨大挑战^[1]。近二十年来,由于全外显子组测序(WES)等二代测序(NGS)技术的成熟和发展,检测成本呈指数级下降,WES 已成为遗传代谢性肝病主要的检测方法,使得越来越多的不明原因肝病的成人和儿童得到了成功诊断^[2]。尽管如此,由于基因检测、遗传学相关培训的不足,多数临床肝病医师对 WES 检测原理及方法、生物信息学分析和结果解读等方面仍存在相关知识缺乏或了解不够。如《2022 年中国罕见病临床诊疗现状调研报告》显示,对使用过基因检测的 15 626 名医务工作者进行调查发现,虽然 WES 是最常用的基因检测方法(超过 50%),但多数医务工作者却存在“基因检测报告解读困难”,也对“基因公司太多、检测过程不透明、检测报告不规范”等存在担心与困

扰。以上现状均阻碍了临床医师对 WES 的恰当选用,降低了 WES 的诊断效能,影响了遗传代谢性肝病诊疗能力的提升。本文梳理并总结了 WES 在遗传代谢性肝病应用过程中的一些常见问题,希望对相关医师的临床诊疗有所帮助。

一、NGS 基因检测方法

NGS 根据检测基因覆盖范围不同可分为靶向(panel)测序、WES、全基因组测序(WGS)。NGS 的基因 panel 是针对某种临床表型(如胆汁淤积、黄疸、门静脉高压等)而预先设计或由专家选择的一组基因,所选基因已知与该临床表型相关。靶向(panel)测序具有测序深度高(靶基因被测到的次数多)、覆盖范围均匀、变异检出的灵敏度高等特点,还可针对特定变异检测出罕见的遗传变异^[2-3]。但 panel 包如果覆盖基因不全或更新不及时,可能会导致某种疾病或表型的新发现致病基因,由于尚未纳入 panel 包,从而导致假阴性结果而漏诊。

WES 以低成本捕获基因组的外显子区域(即蛋白质编码区,占基因组的 1%~2%,却包含了约 85% 的致病变异),在某些情况下还可捕获非翻译区(UTRs)和内含子-外显子交界区域。WES 优势是能够较全面的覆盖蛋白质编码区。WES 无法检测到包括拷贝数变异(CNV)等结构变异和非编码变异(NCV)在内的相关变异,对于上述基因变异所致疾病,WES 可能得到阴性结果而导致漏诊。如 Niguidula 等^[4]发现接受 WES 的患者中有 63% 的结果为阴性或不确定。

WGS 不仅可捕获编码区,还可捕获非编码区域,

基金项目:首都卫生发展科研专项重点攻关项目(首发 2022-I-2182);北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆计划”(ZYLX202125);北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划资助项目(DFL20241701);北京市科技新星计划交叉合作课题(20230484455)

作者单位:100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科

通讯作者:郑素军, E-mail: zhengsujun003@126.com

能够识别典型和复杂的结构变异、串联重复序列、内含子变异及可能无法被 WES 准确捕获的编码区域变异。但由于 WGS 费用高、报告周期长、结果解读困难等原因,目前主要用于科研,并未大面积在临床应用。

有些学者建议将 WES 作为一线检测方法^[5],但也有许多临床医生认为 WES/WGS 应该应用于常规单基因检测或基于 panel 的 NGS 检测阴性结果的患者。与 panel 基因检测方法相比,WES/WGS 可获得较为完整的遗传信息,提高罕见疾病诊断率^[1]。如对于临床表型复杂、难于选择或没有合适的外显子 panel 测序可供选择,应用 WES 是很好的解决办法。近年来,应用 WES/WGS 发现的罕见疾病相关致病基因的速度稳步加快,占新发现致病基因的 85% 以上^[6]。越来越多的证据表明,从诊断率和临床效用的角度来看,WES 应被推荐为一线基因组检测工具^[7]。

二、WES 解读中常见问题及注意事项

NGS 的检测流程分为“湿实验”(实验室操作)和“干实验”(生物信息学分析和数据解读报告)两个部分。“干实验”是 NGS 非常重要的环节。实验人员对患者 DNA 样品进行处理和上机测序,产生大量的序列数据,之后利用生物信息学软件,将这些序列信息转化为可靠的变异信息,再对变异的致病性进行判读,才能完成一份样品的检测。

1. 临床信息收集

由医师对患者进行问诊和有针对性的体格检查,全面、详细、准确地采集病史,并对采集的信息进行筛选,归纳总结为病史摘要。

由我国基因检测联盟发起并完成的《遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨》中,建议对临床信息的收集可参照在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)疾病条目中临床体征摘要,按照中文人类表型标准术语(CHPO)词条进行描述^[8]。但大多数肝病医师对词条的了解和应用不足,而多以患者的临床症状或实验室异常结果填报检测申请单并提供给实验室。实验室人员往往不具备相关临床知识,将这些信息再转化成 CHPO 词条进行基因筛选时,可能出现不准确的现象,影响候选基因的筛选。因此,建议使用人类表型标准术语,这将为实验室、临床医生和研究人员之间的表型共享提供标准^[9],也希望将来在临床医生、遗传学专家和实验室人员的共同努力下,能够形成系统表型分析的总体指南,进一步规范遗传代谢性肝病的表型标准术语,搭建起临床医生和实验室的桥梁。

2. 数据解读流程

全基因组的测序平均检出 300~400 万个变异,手

工筛选这些变异是不可能的。WES 产生的变异数约 2.0~2.2 万个,较 WGS 少得多^[10];即使 WES 已忽略了非编码变异,但所产生的个体变异数量仍是庞大的。通过生物信息学可将这些数据进行初步筛选,但仍有数千到数万个变异需进行进一步更详细的分析。

将 NGS 测出的基因序列与参考基因组序列进行比对是数据分析的第一步,而参考基因组序列的质量是影响分析结果的主要因素。GRCh37(或 hg19)和 GRCh38(或 hg38)是两种最常用的人类参考基因组版本,分别于 2009 年和 2013 年发布,尽管 GRCh38 发布已过去了 10 余年,但仍有很多实验室还在使用 GRCh37 版本^[11]。2022 年 Nurk 等^[12]在人类基因组组方面取得了突破,他们提出了第一个完全完整的、无间隙的人类参考基因组序列,命名为端粒到端粒(T2T)。与 GRCh38 相比,T2T 中添加的大部分序列对应于片段重复和着丝粒,可对这些区域进行全面分析。此外,至少有几百个蛋白质编码基因的拷贝数已更新。鉴于这些改进,T2T 有望成为人类基因组学新的参考标准;然而,切换到一个新的版本可能比之前的 GRCh37-GRCh38 过渡需要等待更长的时间。

NGS 变异检测主要针对单碱基变异(SNV)和小插入缺失变异(INDEL),常用于检测 SNV 和 INDEL 的软件是 GATK 和 SAMtools 等。由于检测策略的差异,不同软件的检测结果往往存在一定的差别;相同软件不同的参数设置同样会导致检测结果的差异^[13]。

遗传分析环节涉及变异初筛、表型匹配和变异致病性判读 3 个步骤。因 NGS 产生的变异多,生物信息学分析环节涉及较多的人工判断^[13]。目前对序列变异的解读主要根据美国医学遗传学和基因组学学院(ACMG)在 2015 年提出的指南,将变异分为 5 类:“致病(Pathogenic)”、“可能致病(Likely Pathogenic)”、“意义不确定的变异(VUS)”、“可能良性(Likely Benign)”、“良性(Benign)”,检测结果通常只对前 3 类变异进行报告^[14]。最终,临床医生需结合患者的临床表现,确定是否作出诊断^[15]。

3. 对阳性结果的解读

各实验室在基因检测报告中,检测出与患者表型相关且为“致病”或“可能致病”的基因变异被认为是阳性结果。临床医师在阅读检测报告时,首先需注意其匹配的表型是否充分,即发现的基因变异是否能解释患者的临床表现。基因变异仅能解释其部分表型,或其典型表型不能被此基因变异所解释均提示匹配不充分。其次要考虑其遗传方式,如对于常染色体隐性遗传疾病的基因诊断,变异应为纯合变异或两条等位基因均有变异,但位点不同的复合杂合变异(反式复

合杂合变异)。当检测到 1 个杂合变异时往往认为是不致病的;当检测到 2 个杂合变异时,需要进行遗传家系分析,即对患者父母进行检测,来确定 2 个致病变异是否为反式复合杂合变异。如 *ATP7B* 基因检测到 2 个致病的杂合变异,若为反式复合杂合变异,则根据 Leipzig 评分为 4 分,支持诊断肝豆状核变性;若通过遗传家谱分析,2 个变异均分布在同一条染色体上,根据 Leipzig 评分为 1 分,仅为 *ATP7B* 基因致病变异的携带者,并不能通过基因诊断肝豆状核变性^[16]。

4. 对不确定结果的解读

与患者表型相符、但基因变异致病性为“VUS”,是 NGS 报告中的最常见的变异类型,占临床报告的 40%~70%^[17]。大多数 VUS 是错义变异及同义变异和非编码变异。VUS 出现的主要原因是现有的研究不足以明确基因变异是否影响相应蛋白表达或功能,难以确定基因与疾病关联^[18]。变异位点致病性解读的规则随着行业和技术进步不断更新和完善,ACMG 也根据最新的临床实践和科学研究成果不断进行更新和修订,因此实验室同样需追踪最新的指南和行业共识,遵循 ClinGen 针对不同证据的细化建议及特定类型基因和疾病的建议。尽管 ACMG 指南为变异解释提供了一个循证的框架,但各实验室之间实际应用存在相当大的差异,导致对 VUS 的判读存在 11%~26% 的不一致^[19-20],各实验室之间位点筛选的逻辑也未形成统一的行业标准。

需注意的是,尽管判断位点致病性的证据多数可进行自动化分析(如人群频率、软件预测等),而有些只能通过人工阅读文献或验证实验获取。辅助解读软件可自动在 ACMG 指南框架下对变异进行致病性判断,但均需人工进行校正,才可获取足够的证据项从而得到准确的结论。若出现不确定结果时需与实验室及时沟通,鼓励具备生物信息学分析能力的医师,必要时向实验室申请提供测序数据并自行进行变异分析^[21-22]。病例匹配、功能分析(包括 RNA 测序等)、构建变异基因的动物模型是进一步分析、验证 VUS 是否具有致病性的选择,但这需大量的时间和资源,在临床工作中很难实现。因此,大多数 VUS 仍未得到解决,这也是目前临床和科研所面临的一大挑战。

5. 对于阴性结果解读

报告中“良性”或“可能良性”的变异及检测出与表型不相关的基因变异为阴性结果。尽管阴性结果提示患者罹患非遗传性疾病的可能性大,但也有可能存在假阴性的结果^[23]。阴性结果原因有以下几个方面:

(1)报告质量控制:当临床医生拿到一份 NGS 报告时,应关注其样本主要质控参数、可报告范围(检测

内容)、检测方法及其局限性等相关内容。这些内容可能部分位于报告首页后(如检测内容概述),更多详细信息多以附录形式出现在报告主体内容后,往往易被忽略。质量控制的结果决定了报告结果是否真实可信^[24],检测质量较差时则可能得到假阴性结果。

(2)探针没有覆盖:尽管 WES 技术取得了许多进展,但其覆盖范围并不均匀(特别是在第一外显子、高 GC/AT 区域和低复杂性区域),且受到捕获探针特异性的限制,有可能造成假阴性结果。采用增强的外显子组捕获技术,可进一步提高医学相关基因的覆盖率。此外,NGS 技术发展迅速,不同实验室或捕获测序商业平台不断更新,在实际平均深度和中靶率上,不同的捕获平台也存在差异^[25]。

(3)WES 测不出或测不准的变异:WES 由于其检测原理,对于长的动态变异、小的拷贝数变异、高度同源序列上的变异均存在测不准的情况,而对于结构变异、非编码区变异、表观遗传、高度重复区域的变异则可能测不出。

如 *UGT1A1* 基因在其调控区域具有启动子 TATAA 元件和苯巴比妥反应增强元件(PBREM),以上均是 Gilbert 综合征的主要突变区域。我国 Gilbert 综合征患者最常见的 *UGT1A1* 突变位点是 -3279 T>G (36.3%),其位于 *UGT1A1* 基因的 PBREM 中^[26],位于非编码区,而 WES 不能覆盖此区域,可导致漏诊,形成假阴性结果。

WES 对于结构变异(SVs)很难发现,SVs 是一类大于 50 个碱基对的变异体,长度可达 3 Mb,包括缺失、复制、插入、倒置、移动元素插入(转座子)、易位和复杂的重排^[27]。如遗传性视网膜疾病,约有 4.29% 的患者是由致病性结构变异导致^[28]。

(4)新的致病基因和疾病尚未发现:在过去的几年里,每年有超过 250 个新的致病基因被发现,WES/WGS 在阐明、诊断相应孟德尔遗传病方面发挥了重要作用^[29]。如进行性家族性肝内胆汁淤积症也是因近年新致病基因的发现而得以拓宽对其的认识,从过去我们认知的 PFIC1 型(*ATP8B1*)、PFIC2 型(*ABCB11*)、PFIC3 型(*ABCB4*)增加到 PFIC4 型(*TJP2*)、PFIC5 型(*NR1H4*)和 PFIC6 型(*MYO5B*)^[30]。据统计,OMIM 数据库平均每个月更新 40~50 个基因条目,随着研究和文献的更新及家系资料的补充,变异的致病性判断可能会发生改变。因此,对于一些发病年龄早、有家族类似病史、存在多个系统或多个脏器病变、高度怀疑遗传代谢性疾病的患者,如检测结果为阴性,仍需谨慎判断、考虑多种因素导致结果阴性的可能。

(5)非经典孟德尔遗传:遵循孟德尔遗传模式的

疾病被称为孟德尔遗传疾病。约 80% 的罕见疾病是遗传性的,这些疾病大多数是遵循孟德尔遗传方式的单基因疾病,但超过一半已确定的孟德尔病的遗传机制仍难以明确。临床中常见的非经典孟德尔遗传方式包括单亲二体、遗传印记、遗传早现、线粒体遗传和嵌合体、双基因遗传、修饰基因等。在遗传性肝病中,Rotor 综合征就是典型的双基因隐性遗传疾病,由 *SLC01B1* 和 *SLC01B3* 同时发生纯合或复合杂合突变引起。此外,外显不完全和表达量不同的遗传性变异体可能进一步使得对其临床意义的正确解读复杂化^[31]。

6. 缺乏多学科会诊

与常见疾病的诊断一样,罕见病的诊断也依赖于就诊时的体格检查、诊断性检查及医师的临床知识。但罕见疾病的症状往往被更常见的疾病所掩盖。此外,罕见病可能是高度个体化的,遗传背景和环境因素之间存在复杂的相互作用,基因的多效性(即一个基因不等于一个表型或疾病)也增加了诊断的难度。通过遗传学家和临床医生、病理和影像专家参与的多学科会诊模式,可有效提高诊断的效率^[32]。

总之,上述仔细分析有助于我们甄别假阴性和真阴性结果。而对 WES 数据重新分析,有助于解决假阴性问题。由于不断有孟德尔病新基因的发现及 VUS 致病性分析和生物信息学的发展进步,对现有 WES 数据的重新分析可能会在数据生成数年后发现致病变异。研究表明,对初次分析结果为阴性的病例进行 WES 数据重分析,可获得额外平均 10% 的诊断率^[33]。临床中遇到以下几种情况即建议进行数据重新分析:(1)未明确诊断的阴性报告,怀疑为单基因疾病;(2)针对常染色体隐性遗传疾病,只发现与表型相关的一个变异;(3)检测报告的结果提示与表型相关的变异类型为 VUS;(4)受检者出现新的表型,或较之前报告的表型有新补充和关注的疾病方向;(5)家族内出现相同表征的患者。一项对 27 项研究进行的系统评价发现,数据重分析将诊断率提高了约 15%,建议在原始分析后 18 个月重新分析以优化检出率^[34]。这一领域仍需要进一步研究,以确定最佳做法。

三、总结与展望

随着基因测序技术的不断发展,WES 在遗传代谢性肝病的诊断和治疗中起着越来越重要的作用。然而,我们也看到仍有超过 60% 的遗传性疾病无法诊断而难以治疗^[40-41]。如何增加对 WES 的认识、使用好 WES,成为提升临床医师诊疗能力的挑战。发挥临床团队多学科优势与提升个人能力相结合,有助于解决这一问题。一方面,从医疗单位、学科建设角度出发,

应积极推进 WES 的开展,加强对临床医师的相关知识培训,组建由遗传学、生物信息学分析专家参与的肝病基因组学团队,积极开展由肝病专家主导的多学科会诊;另一方面,这也对临床医师提出了更高的要求;提倡具备对测序数据的自主分析能力;在强调以临床思维为主导的同时,应鼓励临床医生熟练掌握并综合应用生化指标、病理学、影像学、基因分子诊断等多学科知识;对一时未能诊断的患者应进行长期随访、必要时对 WES 数据再分析。

参 考 文 献

- [1] Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children[J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(5): 325.
- [2] Pelusi S, Ronzoni L, Malvestiti F, et al. Clinical exome sequencing for diagnosing severe cryptogenic liver disease in adults: A case series[J]. Liver Int, 2022, 42(4): 864-870.
- [3] Karlsen TH, Lammert F, Thompson RJ. Genetics of liver disease: From pathophysiology to clinical practice[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S6-S14.
- [4] Niguidula N, Alamillo C, Shahmirzadi Mowlavi L, et al. Clinical whole-exome sequencing results impact medical management[J]. Mol Genet Genomic Med, 2018, 6(6): 1068-1078.
- [5] Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Meta-analysis and multi-disciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders[J]. Genet Med, 2019, 21(11): 2413-2421.
- [6] Boycott KM, Rath A, Chong JX, et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases[J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(5): 695-705.
- [7] Coutelier M, Hammer MB, Stevanin G, et al. Efficacy of Exome-Targeted Capture Sequencing to Detect Mutations in Known Cerebellar Ataxia Genes[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(5): 591-599.
- [8] 王剑, 顾卫红, 黄辉, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(1)——遗传检测前流程[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 334-338.
- [9] Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, et al. The Human Phenotype Ontology in 2021[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1207-D1217.
- [10] Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease[J]. Genome Biol, 2016, 17(1): 241.
- [11] Morales J, McMahon AC, Loveland J, et al. The value of primary transcripts to the clinical and non-clinical genomics community: Survey results and roadmap for improvements[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(12): e1786.
- [12] Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome[J]. Science, 2022, 376(6588): 44-53.
- [13] 孙隽, 黄颐, 王小冬, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(3)——数据分析流程[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 345-351.
- [14] 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.
- [15] Shashi V, McConkie-Rosell A, Schoch K, et al. Practical considerations in the clinical application of whole-exome sequencing[J]. Clin Genet, 2016, 89(2): 173-181.
- [16] 中华医学会肝病学分会遗传代谢性肝病协作组. 肝豆状核变性诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(1): 9-20.
- [17] Cohen ASA, Farrow EG, Abdelmoity AT, et al. Genomic answers for children: Dynamic analyses of > 1000 pediatric rare disease genomes[J]. Genet Med, 2022, 24(6): 1336-1348.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.002

• 综述与讲座 •

ABCB4 基因缺陷病的临床研究进展

曾涛 崇雨田 李新华

[摘要] *ABCB4* 基因编码的多药耐药 3 (MDR3) 蛋白可将磷脂易位至胆汁中,与胆汁分泌和排泄密切相关。*ABCB4* 基因缺陷病包含一组异质性疾病,主要是由于 *ABCB4* 基因突变导致 MDR3 蛋白功能障碍,进而导致毛细胆管堵塞,胆盐毒性去垢作用损伤肝细胞及胆管上皮细胞。*ABCB4* 基因缺陷病的疾病谱广、遗传模式及临床表现多样,可从无症状或仅有谷氨酰转肽酶 (GGT) 增高到失代偿性肝硬化甚至肝衰竭,且临床表型常难以与胆道结石、原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 及原发性硬化性胆管炎 (PSC) 等常见疾病区分,易被临床医师误诊、漏诊。近期多项研究表明 *ABCB4* 基因突变患者发生恶性肿瘤的风险增加,更增加了该疾病的复杂性。本文总结 *ABCB4* 基因缺陷病的临床特征及近年来的诊疗进展,旨在提高临床医师对 *ABCB4* 基因缺陷病的认识。

[关键词] *ABCB4*; 多药耐药 3; 胆汁淤积; 进行性家族性肝内胆汁淤积 3 型; 低磷脂相关胆石症综合征

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

ABCB4 基因缺陷病是一组较为罕见的异质性常染色体遗传疾病,在婴幼儿或儿童时期发病者常表现为进行性家族性肝内胆汁淤积 3 (PFIC3) 型的典型表型。*ABCB4* 基因 (OMIM * 171060),也称为多药耐药 3 (MDR3) 基因,位于 7 号染色体 (7q21.12),主要编码

ABCB4/MDR3 蛋白^[1]。当 *ABCB4*/MDR3 蛋白功能缺失或者表达降低时,可导致胆汁中游离胆盐增加,因胆盐毒性去垢作用损伤肝细胞及胆管内皮细胞,胆固醇结晶/胆结石形成,引起胆管阻塞,进而导致胆汁淤积、毛细胆管增生、炎症浸润,逐渐发生肝纤维化、肝硬化,最终进展为终末期肝病、肝癌^[2]。目前尚无针对 *ABCB4* 基因缺陷病的特异性治疗,严重患者常死于失代偿期肝硬化或肝衰竭,肝移植是其最终治疗措施。

事实上,*ABCB4* 基因缺陷病包含一系列与胆汁淤

基金项目:广东省援疆农村科技(特派员)项目(KTPYJ2022012);
中山大学临床医学研究 5010 计划项目(2016009)
作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染性疾病科
通讯作者:李新华,E-mail:lixinh8@mail.sysu.edu.cn

- [18] Bamshad MJ, Nickerson DA, Chong JX. Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight [J]. Am J Hum Genet, 2019, 105 (3): 448-455.
- [19] O' Daniel JM, McLaughlin HM, Amendola LM, et al. A survey of current practices for genomic sequencing test interpretation and reporting processes in US laboratories [J]. Genet Med, 2017, 19(5): 575-582.
- [20] Kim YE, Ki CS, Jang MA. Challenges and Considerations in Sequence Variant Interpretation for Mendelian Disorders [J]. Ann Lab Med, 2019, 39(5): 421-429.
- [21] Zhang J, Yao Y, He H, et al. Clinical Interpretation of Sequence Variants [J]. Curr Protoc Hum Genet, 2020, 106(1): e98.
- [22] Walsh N, Cooper A, Dockery A, et al. Variant reclassification and clinical implications [J]. J Med Genet, 2024, 61(3): 207-211.
- [23] Wang Y, Tsuo K, Kanai M, et al. Challenges and Opportunities for Developing More Generalizable Polygenic Risk Scores [J]. Annu Rev Biomed Data Sci, 2022, 5: 293-320.
- [24] 张绪超. 二代测序临床报告解读指引 [J]. 循证医学, 2020, 20(4): 193-202.
- [25] Zhou J, Zhang M, Li X, et al. Performance comparison of four types of target enrichment baits for exome DNA sequencing [J]. Hereditas, 2021, 158(1): 10.
- [26] 梁晨, 白丽, 郑素军. Gilbert 综合征 UGT1A1 基因突变特征及对肝脏和肝外系统的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1632-1635.
- [27] Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping [J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(5): 363-376.
- [28] Carss KJ, Arno G, Erwood M, et al. Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Retinal Disease [J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(1): 75-90.
- [29] Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities [J]. Am J Hum Genet, 2015, 97(2): 199-215.
- [30] 白洁, 郑素军, 段钟平. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的临床特征及诊疗思路 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(11): 1128-1131.
- [31] Bruel AL, Vitobello A, Tran Mau-Them F, et al. Next-generation sequencing approaches and challenges in the diagnosis of developmental anomalies and intellectual disability [J]. Clin Genet, 2020, 98(5): 433-444.
- [32] Gao E, Hercun J, Heller T, et al. Undiagnosed liver diseases [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2021, 6: 28.
- [33] Liu P, Meng L, Normand EA, et al. Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data [J]. N Engl J Med, 2019, 380(25): 2478-2480.
- [34] Tan NB, Stapleton R, Stark Z, et al. Evaluating systematic reanalysis of clinical genomic data in rare disease from single center experience and literature review [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(11): e1508.

(收稿日期: 2024-03-17)

(本文编辑: 高婷)